

Insekten: Die wahren Erfinder der „Zauberkugeln“ und was wir von ihnen lernen können**

Helge B. Bode*

Antiinfektiva · Bakterien · Insekten · Symbiose · Wirkstoffsuche

Seit dem ersten gezielten Einsatz von Antiinfektiva vor fast 100 Jahren^[1] hat sich unsere Welt drastisch verändert: Zum ersten Mal waren wir in der Lage, uns gegen lebensbedrohliche Krankheiten, die durch Bakterien, Pilze, Viren oder Protozoen hervorgerufen werden, zu verteidigen. Zumindest in den Industrieländern sind Antiinfektiva und hier insbesondere Antibiotika aus unserem Leben nicht mehr wegzudenken: Fast jeder hat diese Wundermittel mindestens einmal im Leben eingenommen und wurde so vor einem mit Sicherheit schwerwiegenderen Krankheitsverlauf bewahrt.

Leider jedoch nähert sich das Goldene Zeitalter der Antiinfektiva-Forschung, das 1950 begonnen hat, seinem Ende: Zunehmende Resistenzen auch gegen neue Antibiotika und lebenswichtige Reserve-Antibiotika nehmen stark zu, sodass auch nahezu ausgerottete Krankheiten wie Tuberkulose in unsere Länder zurückkehren. Neue Krankheiten (z.B. der kürzliche Ausbruch der Schweinegrippe in Mexiko oder das virusinduzierte schwere akute Atemwegssyndrom, SARS) können sich ebenso schnell ausbreiten, wie wir reisen können, und die globale Erwärmung wird Krankheiten in unseren Ländern bringen, die wir im Moment noch als tropisch bezeichnen. Dies sind nur einige – aber immer weltweite – Probleme bei der Behandlung von Infektionskrankheiten. Dazu kommt, dass die entsprechende Forschung sehr zeitaufwendig und teuer ist,^[2] sodass sich viele Pharmaunternehmen aus diesem Bereich zurückgezogen haben. Aus diesen unterschiedlichen Faktoren ergibt sich eine äußerst ungünstige Prognose, die durchaus an die Zeit vor 100 Jahren erinnern kann. Unsere einzige Chance besteht darin, den Kampf gegen pathogene Mikroorganismen wieder aufzunehmen, um wenigstens den derzeitigen Status aufrechtzuhalten. Wir brauchen dringend neue Antiinfektiva!

[*] Prof. Dr. H. B. Bode
Molekulare Biotechnologie, Institut für Molekulare Biowissenschaften, Goethe-Universität Frankfurt
Max-von-Laue-Straße 9, 60438 Frankfurt am Main (Deutschland)
Fax: (+49) 69-798-29557
E-Mail: h.bode@bio.uni-frankfurt.de
Homepage: <http://www.uni-frankfurt.de/fb/fb15/institute/inst-3-mol-biowiss/AK-Bode>

[**] Der Autor bedankt sich bei Alexander Brachmann für hilfreiche Kommentare. Die Forschung im Labor des Autors wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Europäischen Gemeinschaft innerhalb des 7. Rahmenprogramms (FP7/2007-2013) unterstützt (Fördernummer 223328).

Da Naturstoffe und deren Derivate oder Verbindungen, die Naturstoffe zum Vorbild haben, bei weitem den größten Anteil klinisch genutzter Antiinfektiva darstellen,^[3] könnte die Wiederbelebung der Naturstoff-Forschung ein Ansatzpunkt sein.^[4] Insbesondere könnte es interessant sein, sich nicht nur einzeln und frei lebende Organismen anzuschauen (z.B. typische Bodenbakterien), sondern auch komplexe biologische Systeme, die zum Teil aus vielen verschiedenen Organismen bestehen. Mit mehr als einer Millionen geschätzten Spezies stellen Insekten bei weitem die größte Tiergruppe dar; sie repräsentieren vermutlich 90% aller tierischen Lebensformen auf unserer Erde.^[19] Zudem sind Insekten eine sehr alte Tiergruppe: Sie haben sich bereits vor mindestens 400 Millionen Jahren entwickelt und in dieser langen Zeit nahezu unseren gesamten Planeten besiedelt. Natürlich konnten sich in dieser Zeit auch zahlreiche Mikroorganismen spezifisch an Insekten als Wirtsorganismen und/oder Nahrungsquelle anpassen, sodass damit Insekten auch ein riesiges Reservoir für biotechnologisch oder pharmazeutisch interessante Mikroorganismen darstellen.^[5]

Insekten sind schon lange als Quelle solcher Naturstoff-Produzenten bekannt.^[6,7] Eines der spannendsten Beispiele ist der Symbiont des *Paederus*-Käfers.^[8] Neuere Arbeiten zeigen außerdem, dass auch das Konzept der Antiinfektiva-Therapie bereits vor Millionen von Jahren von Insekten erfunden wurde: Das erste Beispiel einer solchen Strategie wurde im Europäischen Bienenwolf (*Philanthus triangulum*, Hymenoptera, Crabronidae), einer solitär lebenden Grabwespenart, gefunden. Bienenwolf-Weibchen fangen Honigbienen, lähmen diese und bringen sie in eine eigens gegrabene Erdhöhle, in der immer 4–6 Bienen als Nahrung für die Larven des Bienenwolfs dienen. Nachdem die Larven fast komplett entwickelt sind, spinnen sie einen Kokon, in dem sie Überwintern bevor sie sich als adulte Tiere im darauf folgenden Sommer selber auf die Jagd nach Bienen machen. Das Nest, in dem sich die Larven entwickeln, ist warm und feucht – ideale Bedingungen nicht nur für die Kinderstube der Bienenwölfe, sondern auch für im Boden lebende Pilze und Bakterien, die die Larven infizieren und töten könnten. Wie können die Larven aber insbesondere während der langen Überwinterungsphase vor einer solchen Infektion geschützt werden? Die Antwort auf diese Frage fanden Kalthenpoth et al. im Jahr 2005:^[9] Nach der Fertigstellung der Erdhöhle schmieren die Bienenwolf-Weibchen eine weiße Substanz aus ihren Antennen an die Wände des Nests. Diese Substanz

enthält nichts anderes als ein Antibiotika produzierendes *Streptomyces*-Bakterium,^[10] das extra für diesen Zweck in spezialisierten Drüsen der Antennen von den Wespen „gezüchtet“ wird. Die Beimpfung der Nestwand mit den Bakterien steigert nicht nur deutlich die Überlebensrate der Larven im Vergleich zu unbehandelten Nestern, es wird auch aktiv der Kokon geschützt, da die Bakterien auch diesen besiedeln. Leider konnten die in diesem Fall verwendeten Substanzen bis heute nicht chemisch identifiziert werden, da sich die Bakterien nicht kultivieren ließen.

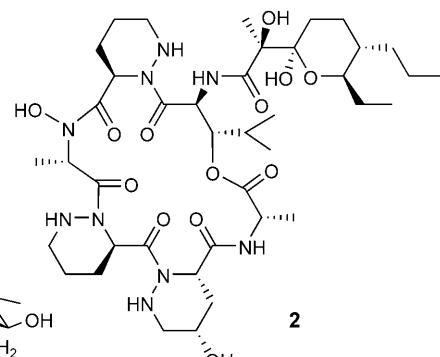
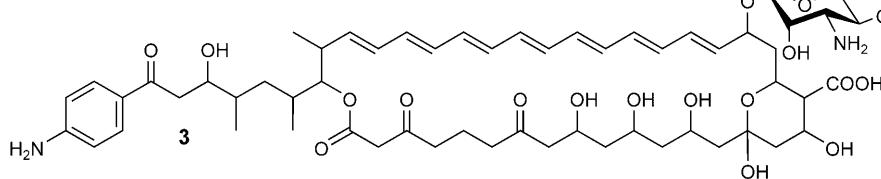
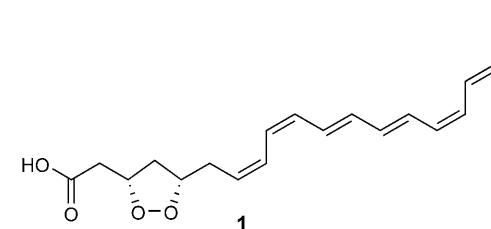
Das zweite Beispiel kommt aus den Gruppen von Currie und Clardy, die sich mit *Dendroctonus frontalis*, einer Borkenkäferart, beschäftigt haben. Diese Käfer können gesunde Bäume abtöten, indem ein Käfer nach Befall eines Baumes mithilfe von Pheromonen massenweise weitere Käfer anlockt, die alle zusammen diesen einen Baum befallen und irreversibel schädigen. Damit richtet der Käfer großen wirtschaftlichen Schaden an, der zum Absterben ganzer Wälder führen kann.^[11] Die Käfer leben in Symbiose mit dem Pilz *Entomocorticium* sp. A, der als Nahrung für die Käferlarven dient. Erwachsene Käfer tragen den Pilz in einem als Mycangium bezeichneten Organ und beimpfen beim Ablegen der Eier die Gänge in der Borken mit dem Pilz. Der Gegenspieler in dieser Symbiose ist der Pilz *Ophiostoma minus*, der auf *Tarsonemus*-Milben lebt, die wiederum auf dem Käfer leben. *O. minus* kann *Entomocorticium* sp. A verdrängen und so den Käferlarven die Lebensgrundlage entziehen. Um die Symbiose zwischen *D. frontalis* und *Entomocorticium* sp. A aufrechtzuerhalten, trägt der Käfer zusätzlich ein Bakterium im Mycangium, das nahe verwandt mit *Streptomyces thermosacchari* ist, und beimpft das Holz somit nicht nur mit der Nahrungsgrundlage der Larven sondern auch mit dem Bakterium.

Die Gruppen von Currie und Clardy konnten dieses Bakterium kultivieren und ein lichtempfindliches Polyperoxid isolieren, das sie Mycangimycin (**1**) nannten.^[12] Mycangimycin (**1**) hemmt sehr stark das Wachstum von *O. minus*, während es das Wachstum von *Entomocorticium* sp. A kaum beeinflusst. Die Substanz hemmt außerdem die pathogene Hefe *Candida albicans* und hier sogar klinisch relevante Amphotericin-resistente Stämme.^[13] Die 1,2-Dioxolan-Gruppe von **1** ist ähnlich zu bekannten Pharmakophoren mit

Antimalaria-Aktivität wie dem 1,2,4-Trioxan-Ringsystem in Artemisinin. Aus diesem Grund wurde die Aktivität gegen *Plasmodium falciparum* getestet, und die Autoren konnten zeigen, dass **1** auch hier im nanomolaren Bereich ähnlich wirkt wie klinisch eingesetzte Medikamente.^[13] In zukünftigen Arbeiten ist es sicher interessant, den Wirkmechanismus in Pilzen und Protozoen aufzuklären und strukturell einfache und/oder stabilere Derivate dieser ungewöhnlichen Substanz zu untersuchen.

Das dritte Beispiel ist die hochkomplexe und sehr alte Symbiose zwischen Pilzen kultivierenden Ameisen und ihren Kulturpilzen.^[14] Hier ist das bekannteste und vielleicht am besten untersuchte System das der Blattschneiderameisen. Die Ameisen bewirtschaften den Pilzgarten wie ein Bauer sein Feld, da der Pilz ihre Hauptnahrungsgrundlage darstellt. Sie füttern den Pilz mit frischen Blättern und schützen ihn vor pathogenen Mikroorganismen wie dem sehr pathogenen Pilz *Escovopsis*, der ganze Ameisenkolonien vernichten kann. Wie genau die Ameisen die Monokultur ihres Futterpilzes schützen, war lange ein Rätsel, es war aber schon bekannt, dass auch hier filamentöse Actinomyceten, aber auch *Burkholderia* sp.^[15] beteiligt sein könnten. Bereits 1999 identifizierten Currie et al. ein Bakterium der Art *Pseudonocardia*, das sehr effektiv das Wachstum von *Escovopsis* hemmen konnte,^[16] und kürzlich gelang dieser Gruppe zusammen mit der Gruppe von Clardy die Isolierung der wirksamen Substanz. Der *Pseudonocardia*-Stamm produziert als einzige Verbindung Dentigerumcin (**2**).^[17] Dieses strukturell und biochemisch ungewöhnliche cyclische Depsipeptid ist aus den Aminosäuren Piperazinsäure, γ -Hydroxypiperazinsäure, β -Hydroxyleucin und *N*-Hydroxyalanin sowie einer komplexen Polyketid-Seitenkette aufgebaut und hat insgesamt 12 Stereozentren, deren Konfigurationen mit einer Kombination verschiedener Methoden vollständig bestimmt werden konnten. Ein biologischer Test zeigte eindeutig, dass **2** *Escovopsis* stark hemmt, während der Kulturpilz im Wachstum nicht beeinflusst wird. Ebenso wie **1** hemmt **2** auch *C. albicans* und hier auch die schon erwähnten Amphotericin-resistenten Varianten.^[17]

Die Gruppe von Spittler konnte kürzlich ebenfalls von der Oberfläche verschiedener Blattschneiderameisen Bakterien isolieren, die sehr ähnlich zu *Streptomyces albidoflavus*



oder *S. griseus* sind und die alle die bereits bekannte Substanz Candicidin D (3) und weitere Candicidin-Derivate produzieren.^[18] Die Gruppe konnte zeigen, dass zumindest eine Bakterienart von jeder Ameisenart Candicidin produzierte, das auch sehr gut gegen *Escovopsis*, aber kaum gegen den Kulturpilz der Ameisen aktiv ist. Wie zu erwarten war, konnten die Autoren auch die entsprechenden Biosynthesegene für die Produktion von Candicidin in diesen *Streptomyces*-Stämmen nachweisen. Candicidine werden klinisch eingesetzt und sind hochpotente antifungische Substanzen, die mit Sterolen in der Pilz-Zellmembran wechselwirken und so zum Verlust von K⁺-Ionen und damit zum Tod der Zellen führen. Da Resistenzen gegen solche Polyen-Makrolide selten beobachtet werden, scheinen die Ameisen sich gegenüber *Escovopsis* somit einer ähnlichen Strategie zu bedienen, wie wir Menschen sie gegen humanpathogene Pilze einsetzen.

Wie sind die geschilderten Beispiele einzuordnen? Sind es einfach „nur“ spannende Beispiele aus der chemischen Ökologie und der Natur generell oder sind sie auch wichtig im Hinblick auf unsere Antiinfektiva- und Naturstoff-Forschung? Ich denke, dass aus den folgenden Gründen auch letzteres zutrifft:

1. Die geschilderten Beispiele sind mit Sicherheit nur die Spitze des Eisbergs, und in Zukunft werden wir viel mehr Substanzen aus symbiotischen Partnerschaften sehen, die bisher einfach noch nicht untersucht wurden. Denkt man nur an sehr ähnliche Systeme (andere Borkenkäfer bzw. Pilze kultivierende Ameisen), so kann man mit Sicherheit erwarten, weitere Substanzen (mit ähnlichen, aber auch völlig unterschiedlichen Strukturen) zu finden, wie die Identifizierung von Candicidin und Dentigerumycin zeigt.
2. Eines der großen Probleme bei der Suche nach neuen Naturstoffen ist die mangelnde Vorhersagbarkeit guter Naturstoffquellen und damit auch neuer Verbindungen. Aus diesem Grund werden derzeit einfach oft verschiedenste Substanzen aus den unterschiedlichsten Quellen gegen die unterschiedlichsten Targets getestet, um eine verwertbare Aktivität zu finden. Im Fall von symbiotischen oder antagonistischen Beziehungen wäre dies jedoch anders. In diesem gezielterem Ansatz deutet die natürliche Umgebung des jeweiligen Produzenten bereits auf eine mögliche biologische Aktivität hin. Es mag sein, dass dies in Zukunft auch für Mikroorganismen möglich sein wird, die im Boden leben. Im Moment ist dieses Ökosystem jedoch noch viel zu komplex, um es in seiner Gesamtheit zu verstehen. Die hier beschriebenen biologischen Systeme sind trotz ihrer Komplexität mit vielen verschiedenen beteiligten Partnern jedoch immer noch so einfach, dass sie vollständig im Labor nachgestellt und analysiert werden können.
3. Durch das Studium der hier beschriebenen und ähnlichen Systeme können wir viel über die Entstehung und Vermeidung von Resistenzen lernen. Dies wäre vermutlich das wichtigste Ergebnis dieser Arbeiten für unsere nähre Zukunft. Wie kann es sein, dass eine Symbiose viele Tausend oder Millionen Jahre bestehen kann, wenn sie in der gesamten Zeit von der Wirksamkeit einer einzigen

Substanz abhängt, während sich bei der klinischen Verwendung von Antibiotika bereits nach mehreren Jahren Resistenzen ausbilden?

Zusammenfassend bin ich mir sicher, dass auch in Zukunft zahlreiche neue Naturstoffe identifiziert werden, wenn wir unsere Anstrengungen beibehalten oder verstärken. Die Zeiten für diese Art der Forschung waren niemals besser. So haben wir z. B. hoch empfindliche Massenspektrometer und sind in der Lage, ganze Genome in wenigen Tagen und zu einem Bruchteil der Kosten zu sequenzieren, die wir dafür noch vor wenigen Jahren aufbringen mussten. Ich gehe deshalb davon aus, dass insbesondere die Beschäftigung mit den hier exemplarisch gezeigten „einfachen“ Symbiosen zwischen Insekten und Bakterien einen deutlichen Impuls für die Naturstoff-Forschung und die Wirkstoffsuche geben wird.

Eingegangen am 21. April 2009
Online veröffentlicht am 30. Juni 2009

- [1] P. de Kruif, F. Gonzales-Crussi in *Microbe Hunters*, Harvest Books, USA, 2002, S. 326–350, ISBN 0156027771. Der neu aufgelegte Klassiker über Mikroorganismen und ihre Entdecker mit einem Kapitel über Paul Ehrlich und die Entdeckung von Salvarsan, der ersten „Zauberkugel“.
- [2] a) F. von Nussbaum, M. Brands, S. Weigand, B. Hinzen, D. Häbich, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5194–5254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072–5129; b) K. C. Nicolaou, J. S. Chen, D. J. Edmonds, A. A. Estrada, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 670–732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 660–719; c) R. P. Wenzel, *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351*, 523–526.
- [3] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461–477.
- [4] H. B. Bode, R. Müller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6988–7007; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6828–6846.
- [5] H. B. Bode, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2009**, *13*, 224–230.
- [6] J. Piel, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 519–538.
- [7] J. Piel, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 338–362.
- [8] J. Piel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 14002–14007.
- [9] M. Kaltenpoth, W. Göttler, G. Herzner, E. Strohm, *Curr. Biol.* **2005**, *15*, 475–479.
- [10] M. Kaltenpoth, W. Goettler, C. Dale, J. W. Stubblefield, G. Herzner, K. Roeser-Mueller, E. Strohm, *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **2006**, *56*, 1403–1411.
- [11] R. W. Hofstetter, J. T. Cronin, K. D. Klepzig, J. C. Moser, M. P. Ayres, *Oecologia* **2006**, *147*, 679–691.
- [12] J. J. Scott, D. C. Oh, M. C. Yuceer, K. D. Klepzig, J. Clardy, C. R. Currie, *Science* **2008**, *322*, 63.
- [13] D. C. Oh, J. J. Scott, C. R. Currie, J. Clardy, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 633–636.
- [14] C. R. Currie, *Annu. Rev. Microbiol.* **2001**, *55*, 357–380.
- [15] A. V. Santos, R. J. Dillon, V. M. Dillon, S. E. Reynolds, R. I. Samuels, *FEMS Microbiol. Lett.* **2004**, *239*, 319–323.
- [16] C. R. Currie, J. A. Scott, R. C. Summerbell, D. Malloch, *Nature* **1999**, *398*, 701–704.
- [17] D. C. Oh, M. Poulsen, C. R. Currie, J. Clardy, *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 391–393.
- [18] S. Haeder, R. Wirth, H. Herz, D. Spitteler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 4742–4746.
- [19] <http://www.environment.gov.au/biodiversity/abrs/publications/other/species-numbers/03-02-groups-invertebrates.html>.