

# Unimagazin

Forschungsmagazin der Leibniz Universität Hannover  
Ausgabe 01|02 • 2015

11  
102  
1004

Leibniz  
Universität  
Hannover



## Wirkstoff-Forschung

Die Natur als Vorbild



# Zukunft mit Energie

TenneT ist einer der größten Investoren der Energiewende. Wir schließen gigantische Offshore-Windparks an unser Stromnetz an und sind damit federführend in der Umsetzung der Energiewende. Um die neu hinzugekommenen Herausforderungen zu meistern, suchen wir kaufmännische und technische Nachwuchskräfte, die sich gerne mit Engagement und Energie neuen Herausforderungen stellen. TenneT bietet damit vielseitige Arbeitsplätze in einer Branche mit hohem Zukunftspotenzial.

Wir suchen Nachwuchskräfte mit Persönlichkeit und bieten beste Perspektiven für Hochschulabsolventen und Berufserfahrene (m/w) der Fachrichtungen

- **Elektro-/Energietechnik**
- **Maschinenbau**
- **Wirtschaftsingenieurwesen**
- **Wirtschaftswissenschaften**

[www.tennet.eu](http://www.tennet.eu)

## **Interessiert an hochspannenden Jobs?**

Die Stellenangebote unserer verschiedenen Standorte und die Möglichkeit zur Online-Bewerbung finden Sie auf unserer Homepage unter [www.tennet.eu](http://www.tennet.eu).

TenneT ist der erste grenzüberschreitende Übertragungsnetzbetreiber für Strom in Europa. Mit ungefähr 20.000 Kilometern an Hoch- und Höchstspannungsleitungen und 36 Millionen Endverbrauchern in den Niederlanden sowie in Deutschland gehören wir zu den Top 5 der Netzbetreiber in Europa. Unser Fokus richtet sich auf die Entwicklung eines nord-westeuropäischen Energiemarktes und auf die Integration erneuerbarer Energie.

**Taking power further**





# Editorial

LIEBE LESERIN, LIEBER LESER,

vor hundert Jahren wurden die ersten Antibiotika entdeckt – Krankheiten schienen mit einem Mal besiegt zu sein. Tausende von infizierten, oft todkranken Menschen hatten plötzlich eine Chance zu überleben. Lange Zeit sah es so aus, als hätten Forscher die Welt der Seuchen und Infektionen fest im Griff.

Mit dem breiten Einsatz dieser Wirkstoffe nimmt jedoch die Zahl der Bakterien, die gegen Antibiotika resistent sind, stetig zu. Auch multiresistente Krankheitserreger sind auf dem Vormarsch und gefährden damit die menschliche Gesundheit. Gleichzeitig werden die Menschen immer älter und neue Mittel gegen Krebs, Diabetes oder Demenz sind gefragt: Der Bedarf an innovativen Medikamenten und Wirkstoffen ist höher denn je.

Hier setzt das im Herbst 2014 eröffnete Biomolekulare Wirkstoffzentrum an: In dem modernen Forschungsbau am Schneiderberg in Hannovers Nordstadt arbeiten mittlerweile 13 Arbeitsgruppen aus den Biowissenschaften, der Chemie und der Medizin zusammen, um Wirk- und Naturstoffe weiterzuentwickeln. Damit wird an der Leibniz Universität Hannover die chemisch-biologisch orientierte Wirkstoffforschung in den Bereichen Infektionsforschung, Anti-Tumorforschung, der Entwicklung neuartiger Test-

systeme sowie die Isolierung, Identifizierung und Synthese neuer Wirkstoffe gebündelt. Durch eine zielorientierte interdisziplinäre Grundlagenforschung gemeinsam mit externen Partnern aus dem Bereich der klinischen und anwendungsorientierten Forschung verwirklichen die Initiatoren des BMWZ ein ganzheitliches Konzept der Wirkstoffforschung in Niedersachsen.

Die große Bandbreite der Forschung am BMWZ wird an den Beiträgen in diesem neuen Unimagazin deutlich: So geht es unter anderem um intelligente Implantate wie Herzschrittmacher, Gefäßprothesen und künstliche Hüftgelenke sowie um Naturstoffe, die aus Mikroorganismen isoliert und als Ausgangsposition für neue Medikamente genutzt werden sollen. Die Cox-Group stellt ihre Arbeit an der Genetik von Pilzen vor und die Forschungsgruppe Hahn erklärt die Herstellung potenzieller Wirkstoffmoleküle. Ein weiteres Thema sind die neuen Hochdurchsatztechnologien – »Omic-Technologien« –, die verschiedene Biomoleküle erfassen und modernes Wirkstoffscreening möglich machen können. Auch stellt sich ein neuer Wissenschaftszweig vor: Die chemische Biologie hat das Ziel, mit Hilfe organischer Moleküle neue Wirkstoffe gegen bakterielle und virale Infektionskrankheiten zu finden.



Viel Freude beim Lesen wünscht Ihnen

**Prof. Dr. Volker Epping**  
Präsident der  
Leibniz Universität Hannover

Freiraum für Leistung.



## Entfalten Sie Ihre Potenziale!

Mit **Hochschul-Partnerschaften** schaffen wir Win-Win-Situationen für Studierende, Lehrstühle, Fachbereiche und die NORD/LB als attraktiven, fairen Arbeitgeber. Mehrwerte und Grundlagen für Karriere-Chancen in unserem Haus bieten z. B. Stipendienprogramme, **Hochschul-Praktika**, Kooperationen mit **Bachelor-/Masterthesis**, Forschungsprojekte und NORD/LB Alumni. Nach Studienabschluss können Trainee-Programme die Möglichkeit eröffnen, erste Verantwortung in einem dynamischen, leistungsorientierten Berufsumfeld zu übernehmen.

Weitere Infos und ausgeschriebene Stellen unter: [www.nordlb.de/karriere](http://www.nordlb.de/karriere)



Ausgezeichnetes Institut



[www.facebook.com/nordlb](http://www.facebook.com/nordlb)



[www.twitter.com/nord\\_lb](http://www.twitter.com/nord_lb)



# Wirkstoff-Forschung

## DIE NATUR ALS VORBILD

### Unimagazin

Forschungsmagazin der Leibniz  
Universität Hannover • ISSN 1616-4075

### Herausgeber

Das Präsidium der Leibniz Universität  
Hannover

### Redaktion

Monika Wegener (Leitung),  
Dr. Anette Schröder

### Anschrift der Redaktion

Leibniz Universität Hannover  
Alumnibüro  
Welfengarten 1  
D-30167 Hannover

### Anzeigenverwaltung / Herstellung

ALPHA Informationsgesellschaft mbH  
Finkenstr. 10  
D-68623 Lampertheim  
Telefon: (06206) 939-0  
Telefax: (06206) 939-232  
Internet: <http://www.alphapublic.de>

### Verkaufsleitung

Peter Asel  
Telefon: (06206) 939-0  
Telefax: (06206) 939-221  
E-Mail: [aselp@alphapublic.de](mailto:aselp@alphapublic.de)

### Titelabbildung

Robert Cox

Das Forschungsmagazin Unimagazin  
erscheint zweimal im Jahr. Nachdruck  
einzelner Artikel, auch auszugsweise,  
nur mit Genehmigung der Redaktion.  
Für den Inhalt der Beiträge sind die je-  
weiligen Autoren verantwortlich.

### Russel Cox | Gerald Dräger

BMWZ/Institut für Organische Chemie

- 4 ..... **Von der virtuellen in die wirkliche Welt**  
Das Biomolekulare Wirkstoff-  
zentrum (BMWZ) der  
Leibniz Universität Hannover

### Russel Cox

BMWZ/Institut für Organische Chemie

- 8 ..... **Spaß mit Pilzen**  
Warum züchtet ein Chemiker Schimmel?

### Markus Kalesse

BMWZ/Institut für Organische Chemie

- 12 .... **Bricks and Brains**  
Wirkstoffforschung in Niedersachsen

### Teresa Carlomagno

BMWZ/Institut für Organische Chemie

- 16 .... **Hin zu neuen Wirkstoff-Zielverbindungen**  
Ein integrativer Ansatz der Struktur-  
biologie

### Thomas Scheper | Frank Stahl | Andreas Kirschning | Carsten Zeilinger

BMWZ/Institut für Technische Chemie/  
Institut für Organische Chemie/Institut  
für Biophysik

- 20 .... **Passgenau ins Ziel**  
Modernes Wirkstoffscreening  
mit Target-Omics

### Markus Kalesse

BMWZ/Institut für Organische Chemie

- 24 .... **Paläo-Naturstoffe**  
Mit Genanalyse zurück in die Zukunft

### Thomas Brüser

BMWZ/Institut für Mikrobiologie

- 28 .... **Think positive**  
Impulse für die Suche  
nach neuen Antibiotika

### Frank Hahn

BMWZ/Institut für Organische Chemie

- 32 .... **Enzyme machen den Unterschied**  
Was der Syntheschemiker  
von Mikroorganismen lernen kann

### Gerald Dräger | Andreas Kirschning | Axel Haverich | Meike Stiesch

BMWZ/Institut für Organische Chemie/  
Medizinische Hochschule Hannover

- 36 .... **Körperfreundliche Implantate**  
Intelligente biomedizinische Materialien

### Mark Brönstrup

BMWZ/Helmholtz Zentrum  
für Infektionsforschung

- 42 .... **Chemische Biologie**  
Die Erschließung biologischer Prozesse  
mithilfe chemischer Sonden

### Thomas Lindel

BMWZ/Institut für Organische Chemie  
der Technischen Universität Braunschweig

- 46 .... **Medizin aus dem Meer**  
Herausforderung marine Naturstoffe

- 50 .... **Personalia und Preise**



# Von der virtuellen in die wirkliche Welt

## DAS BIOMOLEKULARE WIRKSTOFFZENTRUM (BMWZ) DER LEIBNIZ UNIVERSITÄT HANNOVER

Es hat lange gedauert, bis die Idee zur Wirklichkeit wurde, doch der lange Atem der Professoren Thomas Scheper, Andreas Kirschning und Markus Kalesse von der Leibniz Universität hat sich gelohnt. Im Herbst 2014 wurde das Biomolekulare Wirkstoffzentrum am Schneiderberg in Hannovers Nordstadt eingeweiht.



Abbildung 1  
Das fertige Gebäude –  
September 2014.  
Quelle: Dr. Christian Schröder

Bereits vor gut zehn Jahren entwickelten die drei Wissenschaftler vom Institut für Technische Chemie (TCI) und vom Institut für Organische Chemie (OCI) das erste Konzept für ein Biomolekulares Wirkstoffzentrum an der Leibniz Universität Hannover. Ihnen war während ihrer Tätigkeit an der LUH immer deutlicher geworden, dass der Region Hannover/Braunschweig ein effektives Zentrum fehlt, in dem WissenschaftlerInnen aus dem Bereich der Naturstoffforschung gemeinsam arbeiten können.

Denn für die interdisziplinär ausgerichtete Naturstoffforschung ist es von großem Vorteil, wenn sich die Arbeitsgruppen aus der synthetischen Chemie, der Mikrobiologie, Molekularbiologie, Enzymologie, Strukturchemie bis hin zu der Medizintechnik ergänzen und austauschen können.

Im Jahre 2008 wurde das Biomolekulare Wirkstoffzentrum (BMWZ) zunächst als virtuelles Forschungszentrum an der Leibniz Universität eingerichtet. Es war jedoch allen Beteiligten klar, dass es dabei nicht

bleiben konnte und es zwingend notwendig war, die unterschiedlichen Aspekte der Wirkstoffforschung auch in einem Gebäude zusammenzuführen.

Nach zwei Antragsskizzen aus den Jahren 2008 und 2009 wurde schließlich 2010 der Vollertrag für ein Forschungsgebäude eingereicht und vom Wissenschaftsrat zur Förderung empfohlen. Die Baukosten von über 20 Millionen Euro wurden zu gleichen Teilen vom Bund und dem Land Niedersachsen getragen.



Im Sommer 2012 fand auf einem ungenutzten Grundstück am Schneiderberg 38, nur 100 Meter vom Institut für Organische Chemie entfernt, die Grundsteinlegung für das neue Gebäude statt. Schon im Frühjahr 2013 war der Rohbau fertiggestellt und es konnte begonnen werden, Chemie- und Biologielabore auf dem neuesten Stand der Technik

Hannover fand in diesem Rahmen ein feierliches wissenschaftliches Symposium mit Vorträgen von Prof. Steve V. Ley (Cambridge University, England), Prof. Herbert Waldmann (MPI Dortmund) und Prof. Rudi Balling (Luxembourg Centre for Systems Biomedicine) statt. Schon wenige Tage nach der Eröffnungszereemonie haben die ersten For-

aus den Biowissenschaften, der Chemie und Medizin zusammenarbeiten, um Wirk- und Naturstoffe weiterzuentwickeln. Eine Besonderheit in dem Neubau ist das Zusammenspiel von biologischen und chemischen Laboratorien, die die Bearbeitung der interdisziplinären Projekte in gemischten Teams auf einem Flur ermöglichen. Den dort arbeitenden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern steht modernste Technik zur Verfügung – so zum Beispiel 600 und 850 MHz NMR Spektrometer. An diesen Großgeräten, die mit 3.7 Millionen Euro den Löwenanteil der Einrichtungskosten darstellen, kann der Aufbau von großen Zielmolekülen wie beispielsweise von Enzymen oder RNA sowie deren Wechselwirkung mit Wirkstoffen untersucht werden.

Gleichzeitig mit dem Bau des neuen Gebäudes wurden zwei

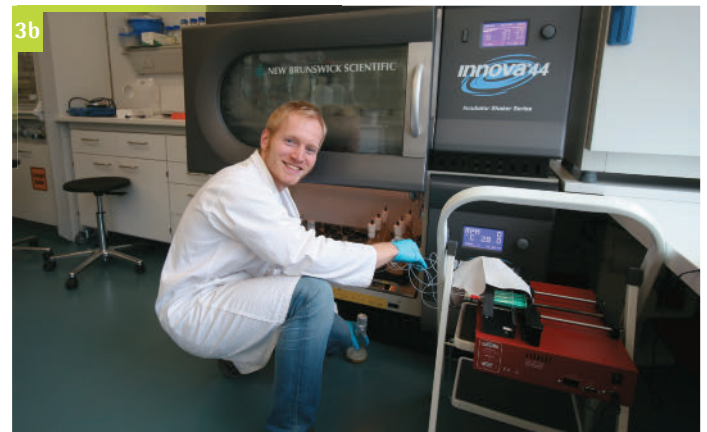


2

Abbildung 2  
Das Gebäude entsteht –  
Januar 2013.  
Quelle: Dr. Gerald Dräger



3a



3b

Abbildung 3a  
In einem der Labore mit modernster Technik arbeitet die Studentin der Cox-Group Miriam Streeck mit einem Rotationsverdampfer.  
Foto: Lisa Seiler

einzurichten. Ein Jahr später waren die Arbeiten abgeschlossen und das Gebäude wurde im September 2014 mit einer Eröffnungszereemonie eingeweiht. Neben einer Eröffnungsrede der Niedersächsischen Ministerin für Wissenschaft und Kultur, Gabriele Heinen-Kljajić, sowie Vertretern der Leibniz Universität

schaftsgruppen mit dem Einzug in das BMWZ begonnen und im Laufe der folgenden Monate kamen ForscherInnen aus der ganzen Region dazu.

In dem modernen Forschungsbau am Schneiderberg mit einer Nutzfläche von mehr als 2000 Quadratmetern werden insgesamt 13 Arbeitsgruppen

neue Professuren mit dem Ziel eingerichtet, die Naturstoffforschung in der Region Hannover/Braunschweig voranzutreiben. Professor Russell Cox bekam den Ruf für die Professur für Mikrobiologische Chemie im Januar 2013 und Professorin Theresa Carlomagno besetzt 2015 die Professur für Strukturbiologie.

Abbildung 3b  
Doktorand Steffen Friedrich aus der Arbeitsgruppe Hahn bereitet in einem Inkubator die Kultivierung von Mikroorganismen vor.  
Foto: Nina Duensing



#### Dr. Gerald Dräger

Jahrgang 1968, ist seit 2000 Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie und leitet dort unter anderem das Massenspektroskopie-Zentrum. Seit 2007 forscht er in der Nachwuchsgruppe »Polymer Design«, die im Rahmen des Exzellenzclusters REBIRTH eingerichtet wurde ([www.rebirth-hannover.de](http://www.rebirth-hannover.de)). Kontakt: [draeger@oci.uni-hannover.de](mailto:draeger@oci.uni-hannover.de)



#### Prof. Dr. Russell Cox

Jahrgang 1967, studierte Chemie an der Universität Durham im Nordosten Englands, wo er auch promovierte. An der Universität Bristol wurde er zum ordentlichen Professor für Organische und Biologische Chemie berufen. Im Jahr 2013 erhielt er den Ruf als Professor für Mikrobiologische Chemie an der Leibniz Universität Hannover, wo er derzeit Mitglied des Instituts für Organische Chemie und Institutsleiter des BMWZ ist. Kontakt: [russell.cox@oci.uni-hannover.de](mailto:russell.cox@oci.uni-hannover.de)

Durch zielorientierte, interdisziplinäre Grundlagenforschung soll am BMWZ in Kooperation mit klinischen und anwendungsorientierten Forschungspartnern ein integrales Konzept für die Wirkstoffforschung in Niedersachsen umgesetzt werden. Die enge Zusammenarbeit zwischen Wissenschaftlern der Medizinischen Hochschule Hannover und der Tierärztlichen Hochschule Hannover sowie dem Helmholtz-Zentrum für Infektionskrankheiten (HZI) in Braunschweig bildet ein deutschlandweit einzigartiges Netzwerk auf dem Gebiet der Wirkstoffforschung – das Niedersächsische Wirkstoffzentrum.

Dieses Niedersächsische Wirkstoffzentrum hat sich zum Ziel gemacht, durch chemische und biologische Forschung Substanzen zur Behandlung

von Infektionskrankheiten und Tumorerkrankungen weiter zu entwickeln. Hierfür sollen die in der Region bereits vorhandenen Kompetenzen auf dem Feld der Natur- und Wirkstoffforschung genutzt werden. Die teilnehmenden Forschungseinrichtungen, die Leibniz Universität Hannover (LUH), die Technische Universität Braunschweig (TUBs) und das Helmholtz-Zentrum für Infektionskrankheiten (HZI) in Braunschweig, arbeiten an Naturstoffen, die ideale Ausgangspunkte für die Wirkstoffforschung sind und im Laufe der natürlichen Evolution bereits im Vorfeld optimiert wurden.

Darüber hinaus ist das Niedersächsische Wirkstoffzentrum ein wichtiger Teil der Translationsallianz in Niedersachsen (TrAIN), deren Mission es ist, innovative Forschung für aktive Substanzen zu entwickeln. Das Ziel der Translationsallianz ist es, durch die gemeinsame Zusammenarbeit Lösungen für aktuelle Probleme auf den Gebieten der Infektionsforschung und der Tumorthherapie zu finden. Dies wird über eine Wertschöpfungskette erreicht, die von der mathematischen Beschreibung biologischer Prozesse über die Synthese der aktiven Substanz bis hin zu deren medizinischen Erprobung reicht.

Die Ausbildung junger Wissenschaftler ist ein ausgewiesenes Ziel des BMWZ. Zum einen haben Mitglieder des BMWZ und OCI erfolgreich

Förderungen für die »Hannover School for Biomolecular Drug Research« (HSBDR, <http://www.hsbdri.uni-hannover.de/>, siehe weitere Information in dieser Ausgabe) eingeworben, die der Ausbildung der nächsten Generation multidisziplinärer Wissenschaftler auf dem Feld der Naturstoffforschung dient. Zudem wurden schon während der Planung des BMWZ zwei neue Studiengänge eingeführt, die die starke interdisziplinäre Ausrichtung des BMWZ widerspiegeln. Der Bachelor- und Masterstudiengang »Life Science« und der Masterstudiengang »Wirk- und Naturstoffchemie« können jetzt die technische Ausstattung und Räume des BMWZ nutzen. In einer gemeinsamen OCI/BMWZ-Seminarserie werden internationale WissenschaftlerInnen aus dem Feld der Naturstoffchemie eingeladen. Für das jährlich im Februar stattfindende Leibniz Symposium ([http://www.oci.uni-hannover.de/leibniz\\_symposium.html](http://www.oci.uni-hannover.de/leibniz_symposium.html)) werden regelmäßig die besten ForscherInnen auf dem Gebiet der Naturstoffchemie und Wirkstoffforschung eingeladen. Durch diese Maßnahmen sowie den neuen Forschungsbau wurden die Weichen gestellt, um die Naturstoffforschung in Niedersachsen nachhaltig zu stärken und die nationale sowie internationale Sichtbarkeit zu sichern.





Wie flexibel  
ist Ihre FPLC?

## ▶ AZURA® Bio LC

Die schnelle Reinigung von Proteinen per LC (FPLC) kann sehr anspruchsvoll sein.

KNAUER bietet mit AZURA eine ausgereifte Plattform für die Biochromatografie an, die auf jahrelanger HPLC-Erfahrung basiert und mit Ihren Anforderungen jederzeit mitwächst.

Durch Modulwahl sind Flussraten von 0,02 ml/min bis 1000 ml/min ebenso realisierbar wie eine auf die Applikation optimal abgestimmte Detektion.

Machen Sie mit der optionalen Benchtop-Kühlung kostspielige Kühlräume überflüssig. Gewinnen Sie Zeit durch die einfache Bedienung.

Mit den neuen AZURA Bio LC Systemen reinigen Sie flexibel Peptide, Antikörper, Enzyme ...

Mehr unter [www.knauer.net/azurabio-de](http://www.knauer.net/azurabio-de)



+49 30 809 727-0 • [info@knauer.net](mailto:info@knauer.net)

**SIGMA-ALDRICH®**

**Sigma-Aldrich Laborchemikalien GmbH**

Wunstorfer Str. 40  
30926 Seelze

Tel.: +49 (0) 5137-8238 0  
Fax: +49 (0) 5137-8238 120

E-Mail: [seelze@sial.com](mailto:seelze@sial.com)  
Internet: [www.sigma-aldrich.com](http://www.sigma-aldrich.com)

# Spaß mit Pilzen

## WARUM ZÜCHTET EIN CHEMIKER SCHIMMEL?

Sie sind weder Pflanzen noch Tiere, weder Bakterien noch Algen: Vor etwa einem Jahrhundert haben Chemiker begonnen, Pilze zu untersuchen, und entdeckten viele mit Penicillin verwandte antibakterielle Verbindungen sowie weitere für den Menschen wichtige Wirkstoffe. Die Forschungsgruppe Cox erweitert diese Ansätze und widmet sich einem ganz neuen Pfad: der Genetik von Pilzen.

Pilze gibt es in vielen Formen, Größen und Farben. Die meisten Menschen kennen Pilze in der Natur, wo man sie oft im offenen Gelände, in Parks und im Wald findet. Von diesen Pilzarten – den so genannten Groß- oder Makropilzen – sind viele genießbar, aber auch einige ungenießbar und manche sogar giftig. Es ist zudem allgemein bekannt, dass der Verzehr bestimmter Pilze halluzinogene Effekte hervorrufen kann – daher umgibt diese Organismen einiges an Folklore. Andere Pilzarten sind nicht so offensichtlich mit Bedeutung aufgeladen. Die so genannten Mikropilze schließen die Schimmelpilze ein, die bei verrottenden Früchten und anderen Lebensmitteln bekannt sind. Zu den gutartigen Mikropilzen gehört die Hefe, die beim Backen und Brauen verwendet wird, während andere Arten in der Lebensmittelproduktion, wie beispielsweise beim »Quorn«, verwendet werden.

Pilze sind weder Pflanzen, noch Tiere und unterscheiden sich ebenfalls von Bakterien und Algen. Tatsächlich bevölkern sie ein eigenständiges »Reich«. Dies spiegelt sich in ihrer ökologischen Nische wider, wo sie oft an der Zersetzung pflanzlicher Materialien im Boden beteiligt sind. Sie kommen häufig auch in einer Symbiose mit Pflanzen und in mutualistischen Beziehungen mit Insekten vor, können bei Pflanzen und Tieren aber auch

Krankheiten hervorrufen. Viele Mikropilze, die auf gelagerten Lebensmitteln wie beispielsweise Getreide oder Nüssen wachsen, können Giftstoffe (Mykotoxine) produzieren, dadurch werden die Lebensmittel für Menschen und Tiere ungenießbar, obwohl das Substrat nicht zerstört wird. Pilze können daher große ökonomische Einflüsse sowohl in positiver als auch in negativer Hinsicht haben.

Die Erkenntnis, dass Pilze Toxine erzeugen können, führte dazu, dass vor etwa einem Jahrhundert Chemiker aus Großbritannien und Deutschland begannen, sie ernsthaft zu untersuchen. Viele Pilze weisen leuchtende Farben auf oder produzieren Pigmente, und die Extraktion und Untersuchung dieser chemischen Verbindungen bei Pilzen führte zur Extraktion und Untersuchung von Giftstoffen. In den Dreißigerjahren des letzten Jahrhunderts wurde man gewahr, dass Pilze nützliche Verbindungen herstellen konnten: Alexander Fleming fand heraus, dass eine Pilzverunreinigung auf einer Agar-Petrischale eine Substanz produzierte, die in der Lage war, Bakterien zu töten. Aus dieser Beobachtung resultierte letzten Endes die Aufreinigung und Identifizierung von Penicillin und seine Verwendung in der Humanmedizin. In den Jahrzehnten von 1950 bis 1980 gab es eine »goldene Zeit« für die Pilzchemie, als Chemiker

an Universitäten und in der Industrie systematisch begannen, Pilze auf das Vorkommen nützlicher Verbindungen hin zu untersuchen – insbesondere für Arzneimittel. Viele mit Penicillin verwandte, antibakterielle Verbindungen wurden entdeckt, aber auch Wirkstoffe, mit denen ein hoher Cholesterinspiegel, Pilzinfektionen, Immunkrankheiten usw. behandelt werden. Mit Beginn der 1990er Jahre machten sich solche Untersuchungen immer weniger bezahlt und die Entdeckung neuer Verbindungen wurde immer schwieriger.

Seit den ersten Anfängen der Pilzchemie hatten Chemiker sich gefragt: *Wie werden diese Verbindungen produziert?* Analog zum Prozess der *chemischen Synthese*, der in einem Labor durch Menschen durchgeführt wird, werden die Pfade für die Erzeugung der Verbindungen, die man in der Natur findet, *Biosynthese* genannt, und das Studium der Pilzbiosynthese ist fast so alt wie das Studium der Verbindungen selbst. Man entdeckte beispielsweise, dass der bioaktive Teil des Penicillins aus zwei gewöhnlichen Aminosäuren (Cystein und Valin) besteht, während andere Pilzmetabolite aus einfachen chemischen Verbindungen bestehen, wie beispielsweise Essigsäure (der Hauptbestandteil des Essigs). Die Vorstufenverbindungen müssen miteinander verknüpft und über chemische Reaktionen verändert



## Die Vielfalt der Pilze



**A:** *Stropharia aeruginosa* (der Grünspan-Träuschling), im Garten des Autors in Deutschland

Bild: Robert Cox



**B:** *Russula decolorans* (der orangerote Graustiel-Täubling), im Garten des Autors in Deutschland

Bild: Robert Cox



**C:** *Amanita muscaria*, in Deutschland wegen seiner fliegentötenden Wirkung als Fliegenpilz bekannt, in einem Wald in Somerset, England

Bild: Russell Cox



**D:** *Penicillium roqueforti* in einem englischen Stiltonkäse

Bild: Innocenceisdeath / CC-BY-SA-3.0

werden, um die endgültigen Verbindungen herzustellen. In allem Lebenden werden chemische Reaktionen durch Enzyme katalysiert, aber nur relativ wenige Enzyme, die in der Biosynthese eine Rolle spielen, sind bisher isoliert und untersucht worden. Der Grund ist, dass Enzyme sehr große und komplexe Proteine sind, die leicht beschädigt werden können – Versuche, Pilzzellen aufzubrechen und diese biosynthetischen Proteine in aktiver Form freizusetzen, scheitern oft.

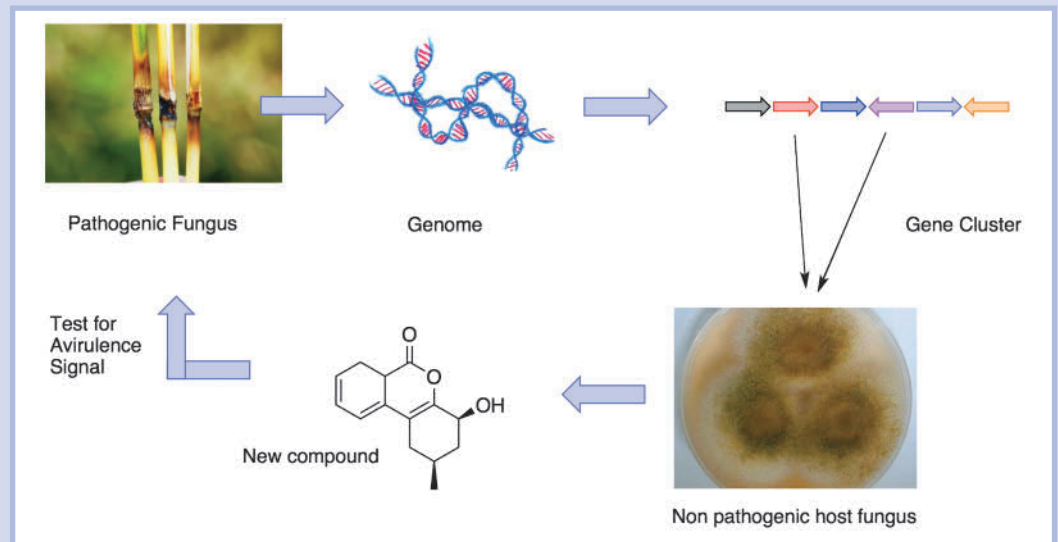
In den frühen Jahren des neuen Jahrtausends, als es zunehmend schwieriger wurde, bei Pilzen neue Wirkstoffe zu finden, träumten die Wissenschaftler davon, Pfade der Pilzbiosynthese zu verändern, um neue Verbindungen herzustellen, entweder gezielt oder

durch zufällige Entdeckungen. Die Aussichten, mit Pilzenzyklen direkt zu arbeiten, waren sehr schlecht und so wurde ein anderer Weg notwendig. Die Proteine in allen Organismen werden durch Gene kodiert, die im Genom enthalten sind. Wenn es daher möglich wäre, die Gene selbst zu finden und zu klonieren, dann wäre vielleicht ein direkter Zugang zu biosynthetischen Enzymen möglich. Vielleicht wäre es außerdem möglich, die Gene zu mutieren, um modifizierte Enzyme zu produzieren, die ihrerseits neue Reaktionen katalysieren, um neue chemische Verbindungen mit neuartigen biologischen Eigenschaften herzustellen – mit anderen Worten: neue Wirkstoffe herzustellen. Der Fokus der biosynthetischen Untersuchungen wandte sich daher der Genetik zu.

Mit genau diesem Gebiet befasst sich die Forschungsgruppe Cox. Mit Unterstützung akademischer und industrieller Partner in Großbritannien und Deutschland haben wir die Genome von mehr als 15 Pilzen sequenziert und haben laufende Projekte, die mit genetischen Informationen mehrerer anderer Pilze arbeiten. Wir nutzen die genetische Information auf verschiedene Weisen. Zunächst isolieren wir die Gene, die an der Biosynthese einer bestimmten Verbindung beteiligt sind. Oft sind diese Gene auf dem Genom gruppiert (das heißt, sie treten in kleinen Gruppen auf). Durch die Anwendung von Werkzeugen aus der Bioinformatik können wir Hypothesen über die Funktion der codierten Proteine aufstellen, und somit die Art der Chemie, die sie katalysieren. Gen-

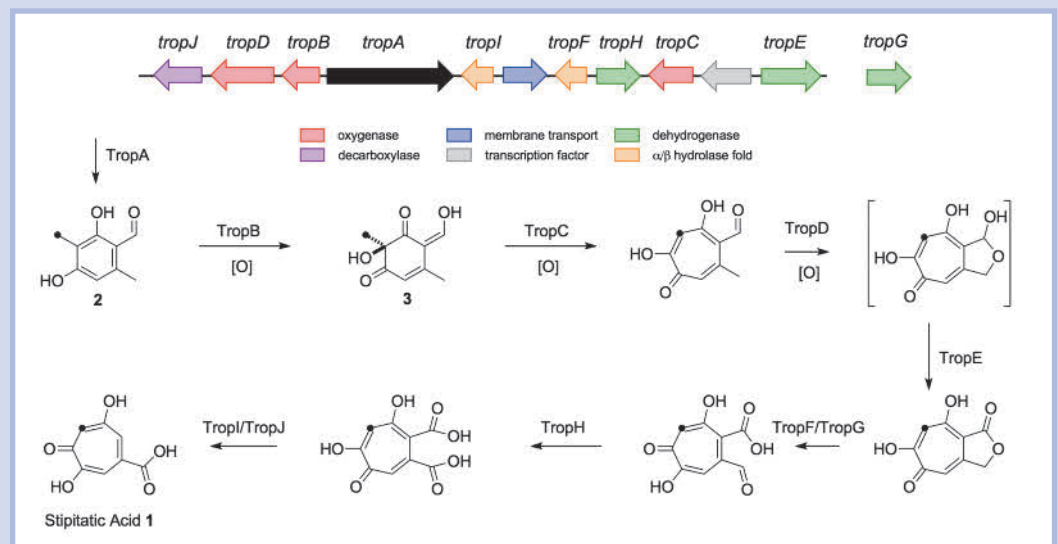
### Reisbräune und Avirulenz-Signalisierung

Darstellung der Untersuchung der kryptischen Chemie, die der Avirulenz-Signalisierung zwischen Pilzen und Pflanzen unterliegt: Ein Industriepartner ermittelte die Genomsequenz des Reisbräunepilzes und ein an der Avirulenz-Signalisierung beteiligter Genkomplex wurde isoliert. In unserer Arbeit fügen wir Gene aus der Gruppierung in einen Wirtspilz ein und isolieren die neuen chemischen Verbindungen, die erzeugt werden. Diese werden dann auf ihr Potenzial getestet, Avirulenz zu signalisieren.



### Biosynthese der Stipititsäure

Darstellung des Biosynthesewegs zu Tropolonen in Pilzen: Gen-Abschaltexperimente wurden benutzt, um den Biosyntheseweg darzustellen. Beispielsweise führte das Abschalten des TropA-Gens zu einem mutierten Pilz, der keine Zwischenprodukte erzeugen konnte. Abschalten des TropB hatte als Ergebnis einen mutierten Pilz, bei dem sich Verbindung 1 ansammelt.



abschaltungen sind ein Typ eines Experiments, in dem einzelne Gene deaktiviert werden können. Das führt dazu, dass das codierte Enzym nicht mehr vorhanden ist und ein bestimmter chemischer Schritt im Biosynthesepfad verloren

geht. Das Ergebnis ist oft das Ansammeln einer neuen Verbindung oder einer Zwischenverbindung. Andere Experimente übertragen Gene auf einen neuen Pilzwirt und schalten sie an. Das ist bei Pilzen keine leichte Aufgabe, da

jedes Gen einen eigenen spezifischen Promoter haben muss, aber ein Forschungsaspekt der Cox-Gruppe ist es, neue Wege zu finden, um dies zu erreichen. Wir versuchen, beispielsweise in Zusammenarbeit mit Gruppen an der Universität





### Prof. Dr. Russell Cox

Jahrgang 1967, studierte Chemie an der Universität Durham im Nordosten Englands, wo er auch promovierte. An der Universität Bristol wurde er zum ordentlichen Professor für Organische und Biologische Chemie berufen. Im Jahr 2013 erhielt er den Ruf als Professor für Mikrobiologische Chemie an der Leibniz Universität Hannover, wo er derzeit Mitglied des Instituts für Organische Chemie und Institutsleiter des BMWZ ist. Kontakt: [russell.cox@oci.uni-hannover.de](mailto:russell.cox@oci.uni-hannover.de)

von Bristol, multigenetische Pfade mit bis zu 16 Genen zu rekonstruieren.

Diese Experimente führen dazu, dass neue Verbindungen im mutierten oder im Wirtorganismus produziert werden. In beiden Fällen nutzen wir moderne chemische Methoden, um die neuen chemischen Verbindungen zu identifizieren, sie zu reinigen und ihre chemischen Strukturen aufzuklären. Die chemischen Strukturen sind der Schlüssel zum Verständnis der chemischen Reaktionen und daher der Aktivität des individuellen biosynthetischen Enzyms. In dieser Weise können wir die biosynthetischen Pfade der Pilze erforschen und verstehen, aber auch die Gene und Pfade verändern, um neue chemische Verbindungen herzustellen. Die zwei unten stehenden Fallstudien sollen als Beispiele dieser zwei Ansätze dienen.

#### Fallstudie 1

##### Biosynthese der Stipitatsäure im *Talaromyces stipitatus*

*Talaromyces stipitatus* ist ein Mikropilz, den in den 1930er Jahren der britische Chemiker Harold Raistrick untersucht hat. Er produziert eine Verbindung, die als Stipitatsäure 1 bekannt ist und einen sehr ungewöhnlichen, siebengliedrigen aromatischen Ring enthält, der Tropolon genannt wird. Nahe Verwandte von Stipitatsäure 1 werden derzeit als Verbindungen für Malaria-

gegenmittel untersucht. Die Entdeckung der Struktur von Stipitatsäure 1 ist schon über 70 Jahre her, aber man wusste immer noch sehr wenig darüber, wie es biosynthetisiert wird. Wir haben das Genom des *T. stipitatus* untersucht und einen Kandidaten-Gen-Cluster gefunden, der mithilfe einer Reihe von Gen-Knock-out- oder Gen-Abschaltexperimenten untersucht wurde. Im ersten Experiment schalteten wir ein großes Gen (*tropA*) aus, das eine Polyketidsynthase kodiert (eine Art spezialisiertes Biosynthese-Protein). Pilze mit dieser Mutation konnten keine mit Stipitatsäure 1 verwandten Verbindungen produzieren, und das beweist, dass wir die richtige Gruppierung anvisiert haben und das *TropA*-Protein den ersten Schritt katalysiert. Weitere Experimente enthüllten alle Biosyntheseschritte. Das Abschalten des *TropB* erzeugte beispielsweise Verbindung 2. Der Schritt, der durch *TropC* katalysiert wird, besitzt eine Schlüsselstellung, wobei hier ein sechsgliedriger Ring oxidativ erweitert wird, um den aromatischen, sieben-gliedrigen Ring der Tropolon-Verbindungsklasse zu bilden. Hier produzierte das Abschalten des *TropC* die chemische Verbindung 3.

#### Fallstudie 2

##### Avirulenz-Signalisierung zwischen Reispflanzen und krankheitserregenden Pilzen

Reis ist weltweit ein wichtiger Bestandteil unserer Nahrung,

da er rund 20 Prozent des jährlich benötigten Kalorienbedarfs liefert. Die Reiskrankheit *Reisbräune*, die durch den Pilz *Magnaporthe grisea* verursacht, vernichtet jedes Jahr Reis in einer Menge, die etwa 60 Millionen Menschen hätte ernähren können. Wissenschaftler bei Bayer haben gezeigt, dass einige Reiskulturvarenietäten in der Lage sind, Angriffe durch *M. grisea* festzustellen, und zwar tun sie dies, indem sie die Produktion eines unbekannteten Metaboliten feststellen, der bei der Infektion durch den Pilz erzeugt wird. Einmal festgestellt können die Pflanzen ihren eigenen Abwehrmechanismus aktivieren und die Erkrankung bekämpfen. Dies wird *Avirulenz-Signalisierung* genannt. Die Biosynthese der Signalverbindung wird durch einen biosynthetischen Genkomplex in *M. grisea* kontrolliert. In unserer Arbeit haben wir Schlüsselgene aus diesem Komplex genommen, in einen anderen Pilz eingefügt und angeschaltet. Dies führt zu der Produktion neuer Verbindungen, die wir aufgereinigt und identifiziert haben. Den vollständigen Genkomplex haben wir noch nicht exprimiert, die neuen Verbindungen sind daher noch nicht komplett konstruiert und haben noch keine vollständige biologische Aktivität. Wir hoffen aber, dass es uns gelingen wird, die Struktur der Avirulenz-Verbindung zu bestimmen und dies zu nutzen, um Pflanzen dazu zu bringen, einen Pilzangriff abzuwehren, bevor er eine Erkrankung hervorrufen kann.

# Bricks and Brains

## WIRKSTOFFFORSCHUNG IN NIEDERSACHSEN

Multiresistente Keime oder die Krankheit Krebs: Die Herausforderungen an die Wirkstoffforschung sind groß. Ein Wissenschaftler vom BMWZ zeigt auf, wie wichtig es ist, interdisziplinär ausgerichtete Forscherinnen und Forscher der Fachrichtungen Chemie, Biologie und Medizin zusammenzuführen, um neue Medikamente zu entwickeln.



Abbildung 1  
Gruppenfoto der an interdisziplinären Forschungsprojekten arbeitenden Doktoranden und Postdocs.  
Foto: Monika Griese

Nicht erst seit Januar 2015 in der Universitätsklinik Kiel 31 Menschen mit einem multiresistenten Bakterium infiziert wurden und mindestens zwölf der Infizierten gestorben waren, ist die Bedeutung neuer Medikamente in das öffentliche Bewusstsein geraten. Obwohl in einzelnen Fällen nicht zweifelsfrei geklärt ist, ob die Todesursache ursächlich auf die Infektionen zurückgeführt werden kann, wird dadurch deutlich, dass wir immer öfter multiresistenten Erregern hilflos gegenüberstehen.

Ein vergleichbares Bild zeichnet sich in der Krebstherapie ab. Die Erfolge bei der medikamentösen Behandlung von Tumoren nehmen nur in sehr kleinen Schritten zu, und bei vielen Tumorerkrankungen

führt eine medikamentöse Behandlung zu einer Lebensverlängerungen von Monaten oder manchmal auch nur von Wochen.

Auf der anderen Seite hat die akademische Wirkstoffforschung auch Erfolge aufzuweisen. So wurden zwei der bedeutendsten Medikamente gegen Krebs in akademischen Forschungseinrichtungen gefunden.

Das *cis*-Platin, das heute die Heilung von Hodenkrebs bei jungen Männern möglich macht, wurde in den 1960er Jahren zufällig vom Chemiker Barnett Rosenberg an der Michigan State University entdeckt. Rosenberg wollte den Einfluss von Wechselstrom auf das Wachstum von *E. coli*-Bakterien untersuchen und stellte

dabei fest, dass sie sich nicht mehr teilten. Weitergehende Untersuchungen führten ihn allerdings nicht zum Wechselstrom als Ursache der gemachten Beobachtung, sondern zu Spuren von Platin, die sich aus der Wechselstromelektrode gelöst hatten.

Ein weiteres Beispiel sind die Wirkstoffe Velban (Vinblastin) und Oncovin (Vincristin), die als Inhaltsstoffe aus dem rosafarbenen Zimmermergrün (*Catharanthus roseus*) isoliert werden konnten. Sie sind heute ein wichtiger Bestandteil der Therapie von Leukämie bei Kindern und tragen zu einem Heilungserfolg von rund 70 Prozent bei.

Wenn man die beiden angeführten Beispiele genau analysiert, kann man drei wichtige



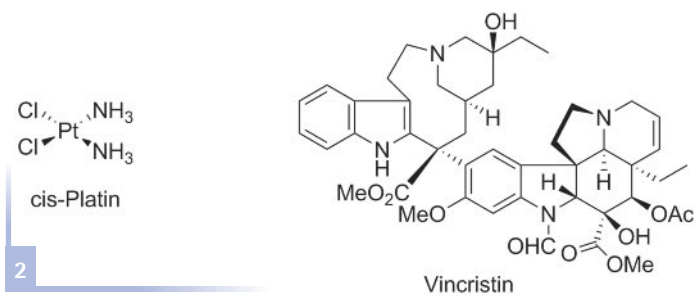
Grundvoraussetzungen für die in diesen Fällen erhaltene Innovation finden:

1. Die Innovation eines Medikaments ist immer untrennbar mit der chemischen Struktur verbunden. Neue Innovationshöhen bei der Entwicklung neuer Medikamente besaßen immer auch eine bis zum Zeitpunkt der Entdeckung unbekannt chemische Struktur.
2. Wichtig ist auch die Ausdauer, die man für innova-

noch kürzere Zeitfenster sind absolut ungeeignet für Innovationen. Vor diesem Hintergrund besitzt die akademische Forschung einen großen Vorteil gegenüber der industriellen Forschung.

3. Gefordert ist ein hohes Maß an Interdisziplinarität. »Doing the right thing right« – Wirkstoffforschung setzt zunächst die richtige Fragestellung voraus. Dann müssen – als essenzielle Disziplinen neben der

Auch wenn Naturstoffe als von der Natur voroptimierte Verbindungen einen idealen Ausgangspunkt für die Wirkstoffforschung darstellen, sind sie in aller Regel nicht unmittelbar einsetzbar für die medizinische Therapie. Pharmakokinetische Aspekte wie etwa Löslichkeit oder Stabilität müssen oft nachträglich optimiert werden. Abbildung 2 zeigt einige historische Beispiele, die belegen, wie Naturstoffe für die medizinische Anwendung modifiziert wurden.



Vor diesem Hintergrund wurde bereits 2004 die Gründung des Zentrums für Biomolekulare Wirkstoffe (BMWZ) beschlossen, und der Forschungsneubau wurde zehn Jahre später, am 11. September 2014, eingeweiht. Gleichzeitig wurden zusätzlich zwei Professuren (Strukturchemie und

Abbildung 2  
Strukturen von cis-Platin und Vincristin

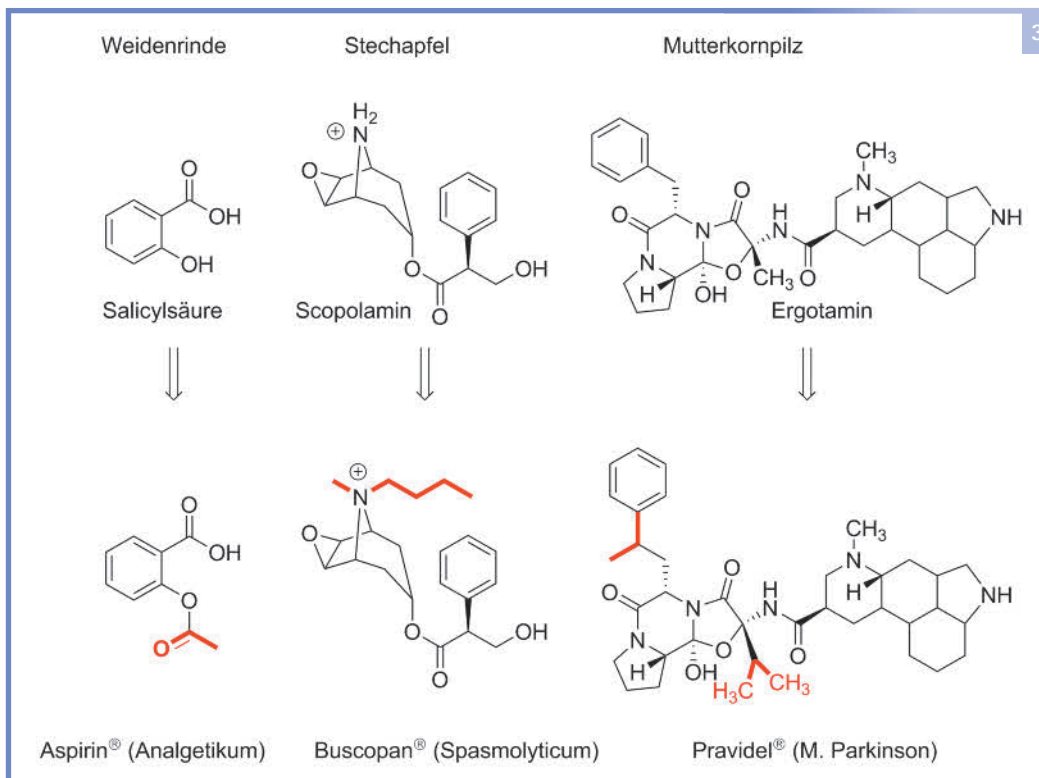


Abbildung 3  
Naturstoffoptimierung

tive Forschung aufbringen muss. Man kann Experimente planen, aber nicht deren Ausgang. Fünf-Jahrespläne oder zum Teil

Chemie, die als einzige neue Strukturen generieren kann –, auch Biologie, Medizin und Pharmakologie hinzugezogen werden.

Mikrobiologische Chemie) eingerichtet.

Bereits seit 2004 besteht eine intensive Zusammenarbeit



### Prof. Dr. Markus Kalesse

Jahrgang 1961, ist seit 2003 Professor für Organische Chemie an der Leibniz Universität Hannover. Seit 2005 ist er darüber hinaus im Nebenamt als Direktor des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung (HZI) tätig. Seine Arbeitsschwerpunkte sind die Naturstoffchemie, stereoselektive Synthese sowie die medizinische Chemie. Markus Kalesse war von 2004 bis 2005 Novartis Lecturer. Kontakt: [markus.kalesse@oci.uni-hannover.de](mailto:markus.kalesse@oci.uni-hannover.de)

zwischen den Wirkstoffforschern an der Leibniz Universität Hannover (LUH), denen des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung in Braunschweig (HZI) und der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH). Gemeinsam wurde das Konzept des Niedersächsischen Wirkstoffzentrums entwickelt, das mit dem BMWZ und dem Zentrum für Wirkstoffforschung und Funktionelle Genomforschung auf dem Campus des HZI ein Zuhause fand. Beide Zentren beschäftigen sich mit der Entwicklung von Naturstoffen als neue Anti-Infektiva und Anti-Tumorverbindungen. Hinzu kommen das Twincore in Hannover, in dem der Übergang von Biologie zur Medizin bearbeitet werden soll, sowie das Zentrum für pharmazeutische Verfahrenstechnik an der TU Braunschweig.

Mit diesen Forschungsstandorten besitzt die Region Hannover-Braunschweig ideale räumliche Voraussetzungen für die Wirkstoffforschung, speziell im Bereich Infektion und Krebs.

### Von den Bausteinen zu den Köpfen – »bricks and brains«

Am BMWZ haben Doktorandinnen und Doktoranden aus chemisch, biologisch und medizinisch orientierten Arbeitsgruppen die Möglichkeit, Seite an Seite zu arbeiten und dabei auf alle Expertisen und Techniken, die für die Wirkstoffforschung notwendig sind, zurückzugreifen. Gerade das gemeinsame Arbeiten der Doktorandinnen und Doktoranden aus den unterschiedlichen Fachrichtungen und der damit verbundene Austausch ist dabei ein wertvolles Ausbildungs- und Qualifizierungsmodell.

Als letzter Baustein im Konzept des BMWZ wurde im Jahr 2014 die Graduiertenschule

Hannover School of Biomolecular Drug Research (HSBDR) als eine vom Land Niedersachsen finanzierte Förderung des akademischen Nachwuchses etabliert. Die Graduiertenschule (HSBDR) stellt die Plattform für ein strukturiertes Promotionsprogramm im Bereich der Naturstoffbasierten Wirkstoffforschung dar und greift auf das junge Wirkstoffzentrum (BMWZ) zurück.

Die Graduiertenschule HSBDR hat sich zur Aufgabe gemacht, die Doktorandenausbildung für den Bereich der Wirkstoffforschung zu koordinieren und ein gemeinsames Ausbildungsprogramm aufzustellen, das die Graduierten aus den einzelnen Disziplinen mit den Grundkenntnissen der Nachbardisziplinen vertraut macht. Gerade vor dem Hintergrund, dass im BMWZ Gruppen aus der Chemie, Biologie und Medizin nicht nur nebeneinander, sondern vor allem miteinander an gemeinsamen Forschungsprojekten arbeiten werden, macht ein gemeinsames interdisziplinäres Ausbildungsprogramm unerlässlich.

Ein weiterer Aspekt der Graduiertenschule ist der institutionalisierte Austausch mit der Universität Bristol, wo ähnliche Fragestellungen bearbeitet werden. Die Kollegen aus Bristol haben angeboten, Doktoranden aus der HSBDR an ihrem Programm teilnehmen zu lassen. Dadurch wird sowohl die wissenschaftliche Expertise erweitert, als auch eine Möglichkeit eröffnet, sich im internationalen Kontext zu entwickeln. Die interdisziplinäre Ausbildung der Graduiertenschule wird durch Wissenschaftler der TrAiN Partner vervollständigt. Dieses Konzept liefert eine zusätzliche Vernetzung innerhalb der Region Hannover Braunschweig und die Basis für die fächerübergreifende Ausbildung der TrAiN Doktorandinnen und Doktoranden. Nicht zuletzt

durch die interdisziplinäre Ausbildung sollen auch die wissenschaftlichen Projekte der Region geschärft werden.

Insgesamt 15 Doktorandinnen und Doktoranden werden über Landesstipendien unterstützt und 15 weitere Doktoranden werden von den beteiligten Arbeitsgruppen über Drittmittelprojekte finanziert. Auf längere Sicht sollen alle Promovierenden der Region Hannover-Braunschweig im Bereich der biomolekularen Wirkstoffforschung in die HSBDR aufgenommen werden. Dazu wird eine Gruppe von 75 Promovierenden angestrebt. Das Curriculum der Graduiertenschule setzt sich aus einer Ringvorlesung, Spezialvorlesungen zur Biomolekularen Wirkstoffforschung, sowie Softskill- und Ethik Kursen zusammen. Es wird durch ein Doktorandenseminar und Kolloquien sowie durch Methodenkurse ergänzt.

An diesem Ausbildungsprogramm können zusätzlich auch die Jungforscher der bestehenden Forschungsprogramme und Exzellenzinitiativen wie REBIRTH (Regenerative Therapies), NIFE (Niedersächsisches Zentrum für Biomedizintechnik) oder BIOFABRICATION for NIFE (Implantatforschung und Entwicklung) teilnehmen.



Ende 2006 wurde an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) die erste deutsche Patientenuniversität gegründet. Professorinnen und Professoren der MHH und anderer Universitäten sowie weitere Fachleute informieren verständlich über Krankheiten, neue wissenschaftliche Erkenntnisse, Behandlungen, Medikamente und mehr.

Alumni der Leibniz Universität erhalten 10 % Rabatt auf Einzeltickets.

## GESUNDHEITSBILDUNG FÜR JEDERMANN

Neben interessanten Vorträgen bieten wir einen bunten Reigen attraktiver Mitmach- und Informationsstände. Dort können Sie an jedem Veranstaltungsabend in Ruhe mit Experten reden, Wissen vertiefen, Fragen stellen und selbst etwas ausprobieren. Alle Teilnehmer erhalten umfangreiches Informationsmaterial, Tipps und praktische Hilfen.



Weitere Informationen finden Sie unter: [www.patienten-universitaet.de](http://www.patienten-universitaet.de)



Deutsches Institut für Kautschuktechnologie e. V.

30519 Hannover  
Eupener Straße 33  
Tel: +49 511 84201-16  
PR-DIK@DIKkautschuk.de

## *DIK - Kompetenz in Kautschuk und Elastomeren*

Das DIK bietet ein breites Forschungs- und Leistungsspektrum

Werkstoffcharakterisierung  
Neue Materialien  
Werkstoffentwicklung  
Lebensdauervorhersage/Alterung  
Simulation  
Umweltaspekte  
„Leachables“ in Polymerwerkstoffen

Aus- und Weiterbildung





# Hin zu neuen Wirkstoff-Zielverbindungen

## EIN INTEGRATIVER ANSATZ DER STRUKTURBIOLOGIE

Es gibt immer mehr Erreger, die zunehmend resistent sind gegen etablierte Behandlungsmethoden und damit eine Gefahr für die menschliche Gesundheit darstellen. In diesem Zusammenhang ist das Auffinden neuer Wirkstoff-Targets zusammen mit einem molekularen Verständnis ihrer Funktion eine wichtige Perspektive. Hier setzt das NMR-Expertenlabor vom BMWZ an.

Die Zelle ist eine geschäftige Werkshalle, in der sich Arbeiter – die Moleküle – mit verschiedenen Begabungen zusammenfinden, um Expertenteams zu bilden: die molekularen Maschinen. Jedes Expertenteam erhält von einem anderen Team ein unfertiges Produkt, führt eine spezialisierte Aufgabe durch und übergibt das verarbeitete Produkt an eine dritte Experten-Gruppe zur weiteren Behandlung. Die kontrollierte, koordinierte Arbeit der molekularen Maschinen stellt sicher, dass nahezu alle Zellprozesse abgeschlossen werden.

In meinem Labor sind wir daran interessiert, die Wirkmechanismen einer ubiquitären Art molekularer Maschine zu verstehen, die aus Proteinen und RNA (Ribonukleinsäure) besteht – den Ribonukleoprotein-Komplexen (RNP). Die RNP-Maschinerie ist der Schlüssel zu Lebensprozessen, wie beispielsweise der Regulation der Genexpression, dem Stoffwechsel und der Reaktion auf Stress. Zusätzlich spielen RNPs eine Rolle bei der Infektion durch Krankheitserreger und der Wirtsreaktion.

Die Regulation von Zellprozessen und die Wirt-Erreger-Wechselwirkungen durch RNP-Komplexe eröffnen die Möglichkeit, neue Wirkstoff-Targets zu identifizieren. Das ist hoch relevant in einem Zeitalter, in dem die menschliche Gesundheit durch den

Ausbruch neuer Infektionskrankheiten, die sich durch die globale Mobilität rasant ausbreiten, herausgefordert wird. Erreger mit zunehmender Resistenz gegen etablierte Behandlungsmethoden stellen eine weitere Gefahr für die menschliche Gesundheit dar. Antimikrobielle Resistenz bürdet dem Gesundheitssystem höhere Kosten auf, erhöht die Zahl behinderter Menschen und droht, heilbare Krankheiten in unheilbare zu verwandeln. Schließlich erhöht noch das zunehmende Alter der Bevölkerung den Bedarf an der Behandlung altersbedingter Krankheiten wie beispielsweise Krebs und neurologische Degeneration. In diesem Bild stellt das Auffinden neuer Wirkstoff-Targets, zusammen mit einem molekularen Verständnis ihrer Funktion, eine wichtige Perspektive dar.

Ziel der BMWZ-Gruppe der Strukturchemie ist die Charakterisierung der **Struktur** und der **Mechanismen** der RNP-Komplexe, die eine Rolle in der RNA-Verarbeitung, in der Regulation der Genexpression und in Wirt-Erreger-Wechselwirkungen spielen. Dieses Wissen ermöglicht das Design kleinmolekularer Aktivitätshemmer oder -verstärker der RNP-Maschinerie und daher eine menschliche Intervention in Krankheitsvorgängen.

Bis heute wurden die meisten Strukturen der RNP-Komplexe mit hohem Molekulargewicht

über die Röntgenkristallografie bestimmt. Verglichen mit Proteinkomplexen stehen aber bis jetzt viel weniger RNP-Strukturen zur Verfügung. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob die Röntgenkristallografie immer die beste Strukturaufklärungsmethode für die Untersuchung der RNPs ist. Die hohe Auflösung, die unabhängig von der Molekülgröße erreicht werden kann, ist einer der Vorteile der Kristallografie. Die Kristallografie erfordert aber, dass die Moleküle in einer eindeutigen, gut definierten Konformation vorliegen, die ihre Packung in einem geordneten Gitter ermöglicht. Im Fall der flexiblen molekularen Maschinen ist der Versuch der Kristallisation häufig erfolglos oder zwingt die Komplexe in eine Konformation, die biologische Aktivitäten verhindern.

Als Alternative zur Röntgenkristallografie entwickelt mein Team einen interdisziplinären Ansatz, der über neue Methoden im Lösungszustand versucht, Zugang zu der Struktur, der Dynamik und den Konformationsänderungen der RNP-Komplexe mit hohem Molekulargewicht während ihres Aktivitätszyklus zu bekommen.

Das wichtigste Verfahren der Strukturbiologie in Lösung ist die Kernspinresonanz-Spektroskopie (NMR). Die normale NMR-Methodologie stößt aber an ihre Grenzen, wenn sie auf Komplexe mit hohem Mole-

külgewicht angewendet wird, wo die große Linienbreite der NMR-Resonanzen eine genaue Strukturbestimmung erschwert.

Als NMR-Expertenlabor glauben wir, dass in der Kernspinresonanz-Spektroskopie ein noch nicht ausgeschöpftes Potenzial für die Anwendung auf RNP-Komplexe hohen Molekülgewichts liegt. Im letzten Jahrzehnt haben raffinierte

$\mu\text{Mol}$  (micromolar). Durch Kombination der Methyl-TROSY- und der PRE-Methoden (Paramagnetic Relaxation Enhancement)(2) zur Messung der Abstände zwischen Domänen oder zwischen Molekülen, wurde die Struktur großer Proteinkomplexe im Lösungszustand durch NMR erreichbar.

Methyl-TROSY kann nicht auf RNA angewandt werden, die

Zur Lösung dieses Problems versucht mein Labor, die Beschränkungen individueller Methoden durch eine Kombination komplementärer struktureller Verfahren zu kompensieren, die auf nichtkristallinen Proben anwendbar sind. Unsere Philosophie ist es, die Struktur der Komplexe mit großem Molekülgewicht, mit einer Reihe unterschiedlicher komplementärer Methodologien anzugehen, wie NMR,

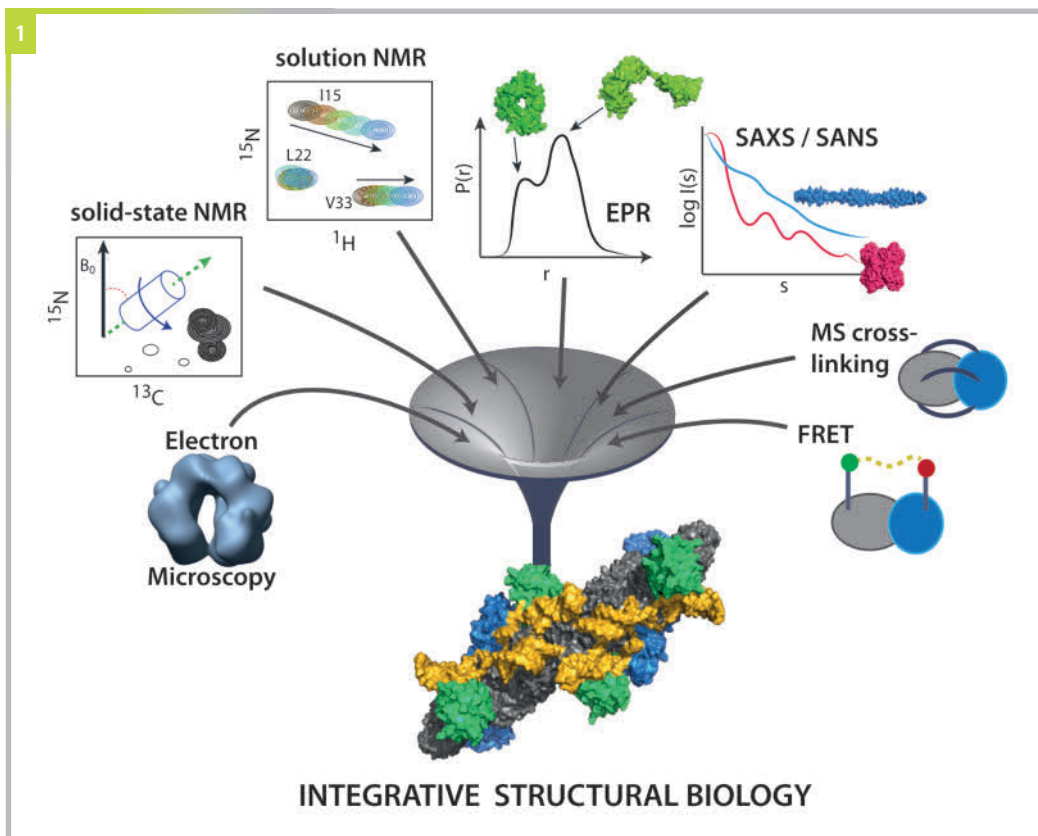


Abbildung 1  
Schematische Darstellung unseres integrativen Ansatzes zur Strukturbiologie. Die Struktur der RNP-Komplexe im nichtkristallinen Zustand ergibt sich aus Hybriddaten, die NMR, SAS, EPR, FRET, EM und biochemische Sondierung einschließen.

Methodologieentwicklungen der Gruppe von Lewis Kay in Kanada das Paradigma, dass NMR eine Strukturmethode für »kleine Proteine« ist, gebrochen (1). Das durch diese Gruppe entwickelte Methyl-TROSY-Experiment (Transverse Relaxation Optimized Spectroscopy) eröffnete den Weg zu Untersuchungen von löslichen Proteinen bis zu einem Molekülgewicht (MW) von 700–800 kDa (kiloDalton) und für Konzentrationen bis hinunter zu wenigen zehn

keine Methylgruppen enthält. Zusätzlich ist die Zahl der strukturellen »Restrains«, die durch Kombination von Methyl-TROSY- und PRE-Experimenten erhalten werden kann, eine Größenordnung kleiner als die, die man typischerweise mit normaler NMR-Methodologie von Proteinen mittlerer Größe erzielen kann. Durch beide Tatsachen werden nur unzulängliche Daten geliefert, um die Struktur großer RNP-Komplexe mithilfe der NMR zu bestimmen.

Kleinwinkelstreuung (SAS), Elektronenmikroskopie (EM), Elektronenspinresonanz (EPR), Fluoreszenz-Resonanzenergietransfer (FRET), Mutationsanalyse und biochemische Experimente (zum Beispiel Cross-Linking) (Abb. 1). Die dreidimensionale Struktur des Multikomponentenobjekts mit hohem Molekulargewicht wird durch ein Modellierungsprotokoll rekonstruiert, das die hochaufgelösten Strukturen der Unterkomponenten des Komplexes unter Anlei-

tung der strukturellen Daten an ein anderen dockt. Durch unseren komplementären Ansatz ist es möglich, RNP-Komplexe in Lösung zu untersuchen, in ihrer ursprünglichen Umgebung, wo sowohl ihre

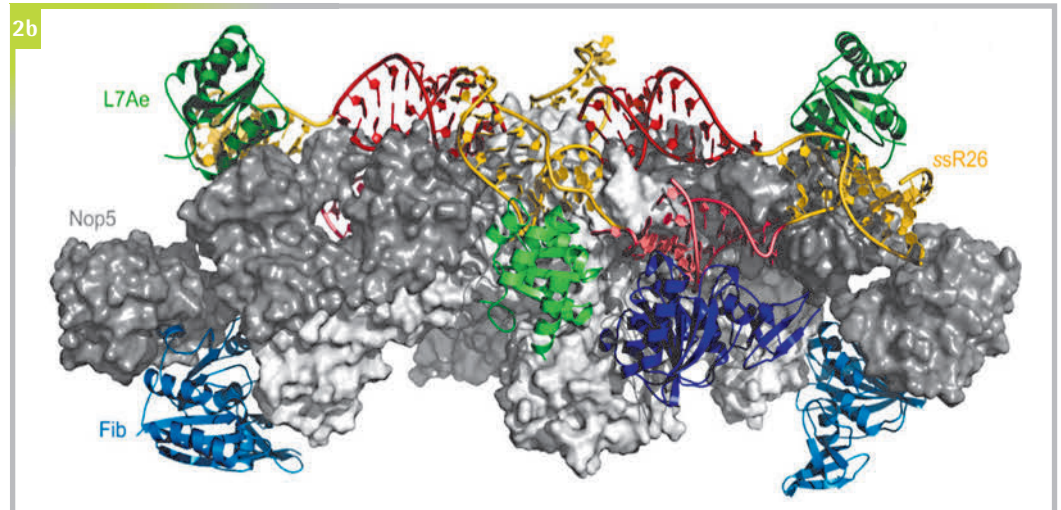
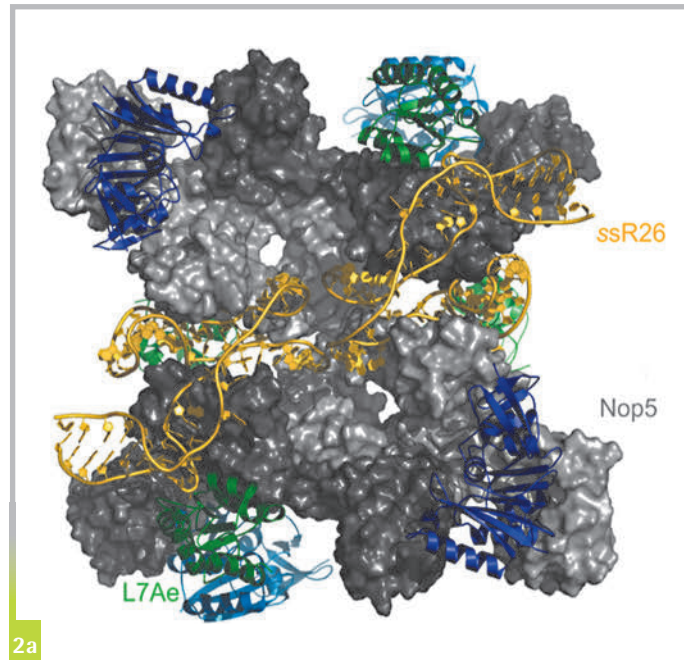
bose-rRNA-Methylierung während der Ribosom-Biogenese verantwortlich ist.

RNA-Editierung und -Modifikation sind posttranskriptionale Prozesse, die sich in allen

ändert, was eine erstaunliche Vielfalt in den Kontrollmechanismen der RNA-Funktion durch Modifikation nahelegt. Es wurde gezeigt, dass Defekte in den RNA-Modifikationsmustern mehrere Krankheiten beim Menschen verursachen. Zusätzlich werden einige Erreger einer umfangreichen Editierung ihrer mRNA unterzogen, um eine funktionale Protein-Expressionsmaschinerie zu erhalten. Trotz allem sind die RNA-editierenden Enzyme eine noch unerforschte Klasse von Wirkstoff-Targets.

Einer der wichtigsten und häufigsten Modifikationen ist die 2'-O-Ribose-Methylierung. Defekte im Methylierungsmuster der mRNA sind bei neurologischen Krankheiten impliziert gewesen und Wissenschaftler vermuten die Entwicklung dieser Modifikation in vielen, weiteren Krankheiten als heute bekannt. Man hat beispielsweise festgestellt, dass die RNA-Methylierung

Abbildung 2  
Strukturen der Apo- (a) und Holo- (b) Box C/D RNP. L7Ae, grün; Nop5, grau; Fibrillarin, blau; Guide-sRNA, gelb. Eine große Konformationsänderung findet nach der Substratbindung statt. Der Komplex streckt sich und die RNA-Substrate D (feuerrot) und D' (lachsrosa) nehmen unterschiedliche Bereiche ein. Nur zwei der vier Fibrillarinmoleküle kommen zur Methylierung in Kontakt mit der Substrat-RNA. Die Methylierung der zwei anderen Substrat-RNAs erfordert dann eine zusätzliche konformale Umordnung, welche die Positionen der Substrate D und D' austauscht. Die Methylierungen der Substrate D' und D geschehen daher zeitlich nacheinander.



Struktur als auch ihre dynamischen Eigenschaften erhalten bleiben.

Vor kurzem haben wir diese Strategie angewandt, um die Struktur der 390 kDa Box C/D RNP zu erhalten und den Regulationsmechanismus zu beleuchten, der für die 2'-O-Ri-

Lebewesen wiederfinden, und in vielen biologischen Funktionen eine Rolle spielen, wie Spleißen, miRNA-Regulation, Steuerung der Proteinsynthese und mRNA-Überwachung. Mehr als 100 Nukleotidarten sind in rRNA (ribosomale RNA), mRNA (Messenger-RNA) und tRNA (Transfer-RNA) ver-

eine Rolle bei der Virenreplikation spielt und auch bei der immunologischen Abwehr des Wirts, indem sie einen Mechanismus zur Verfügung stellt, die virale von der körpereigenen RNA zu unterscheiden.

In Eukaryoten und Archäen wird die 2'-O-Ribose-Methy-



lierung der ribosomalen RNA durch den Box C/D klein- (nukleolären) RNA-Proteinkomplex (s(no)RNP) durchgeführt. Dieses Enzym enthält sRNAs (small RNAs), so genannte »Guide«, sowie drei Schlüsselproteine: Fibrillarin, das die Methylierungsreaktion katalysiert, Nop5 und L7Ae. Zusätzlich verbindet sich das Guide-sRNA mit zwei unterschiedlichen Substrat-RNAs (10–21 bp) und wählt die Methylierungsstellen aus, welche die fünften Nukleotide aufwärts von box D und D' sind (Substrat D und D').

In (3) haben wir die Struktur des 390 kDa Box C/D RNP-Komplexes bei zwei Stufen während der Katalyse bestimmt. Trotz mehrjähriger biochemischer Untersuchungen und Kristallisationsexperimente blieben die Struktur und der funktionale Mechanismus dieses lebenswichtigen Zellenzyms kontrovers. Sowohl Röntgenkristallografie (4) als auch EM (5) hatten Modelle vorgeschlagen, welche die funktionellen Daten nicht erklärten. In unserer Arbeit (3) verfolgten wir einen interdisziplinären Ansatz, bestehend aus einer Kombination der [1] verfügbaren, hochaufgelösten Strukturen der Komplexbestandteile, [2] NMR-Daten im Lösungszustand und SANS-Daten (Small Angle Neutron Scattering) (Abb. 2a und Abb. 2b), und [3] Modellierung, um die Struktur des Box C/D-Enzyms sowohl in seiner inaktiven (ohne Substrat-RNA) als auch in seiner aktiven (mit Substrat-RNA) Form zu erhalten. Nach der Substratbindung wird eine große Konformationsänderung festgestellt, die einen unvorhergesehenen Mechanismus für die Regulation der Methylierung an unterschiedlichen rRNA-Stellen enthüllt. Dieser unerwartete Regulationsmechanismus eröffnet eine neue Sicht auf die Signifikanz der RNA-Methylierung und legt nahe, dass

diese Modifikation die Faltung der rRNA während der Ribosombiogenese unterstützen könnte.

Zusammenfassend arbeitet unsere Gruppe am BMWZ in drei Bereichen: [1] nichtcodierende RNAs und ihre Komplexe als regulierte molekulare Maschinen und neuartige Wirkstoff-Targets; [2] die Methodenentwicklung für die integrative Strukturbio- logie in Lösung; [3] die Methodenentwicklung für strukturbasiertes Wirkstoffdesign. Wir sind begeistert über die ausgezeichneten Möglichkeiten, die dieses wirklich kooperative Zentrum unserer Forschung bieten wird; gleichzeitig liefert unsere Expertise in Strukturbio- logie neue, hochmoderne Strukturwerkzeuge an alle Gruppen, die mit dem BMWZ assoziiert sind und an die Forschungsgemeinde im Raum Hannover-Braunschweig in Allgemeinen.

### Quellen

1. Rosenzweig, R. and Kay, L.E. (2014) Bringing dynamic molecular machines into focus by methyl-TROSY NMR. *D* – 2985150r, 83, 291–315.
2. Battiste, J.L. und Wagner, G. (2000) Utilization of site-directed spin labeling and high-resolution heteronuclear nuclear magnetic resonance for global fold determination of large proteins with limited nuclear overhauser effect data. *Biochemistry*, 39, 5355–5365.
3. Lapinaite, A., Simon, B., Skjaerven, L., Rakwalska-Bange, M., Gabel, F. and Carlomagno, T. (2013) The structure of the box C/D enzyme reveals regulation of RNA methylation. *Nature*, 502, 519–+.
4. Lin, J.Z., Lai, S.M., Jia, R., Xu, A.B., Zhang, L.M., Lu, J. and Ye, K.Q. (2011) Structural basis for site-specific ribose methylation by box C/D RNA protein complexes. *Nature*, 469, 559–563.
5. Bleichert, F., Gagnon, K.T., Brown, B.A., Maxwell, E.S., Leschziner, A.E., Unger, V.M. and Baserga, S.J. (2009) A Dimeric Structure for Archaeal Box C/D Small Ribonucleoproteins. *Science*, 325, 1384–1387.



### Prof. Dr. Teresa Carlomagno

Jahrgang 1968, ist Professorin für Strukturchemie am Institut für Organische Chemie sowie am BMWZ. Ihre Arbeitsschwerpunkte sind NMR basierte Untersuchungen zur Aufklärung von RNA/Protein-Komplexen sowie der Wechselwirkung von Wirkstoffen mit deren biologischen Zielmolekülen. Kontakt: [teresa.carlomagno@oci.uni-hannover.de](mailto:teresa.carlomagno@oci.uni-hannover.de)

# Passgenau ins Ziel

## MODERNES WIRKSTOFFSCREENING MIT TARGET-OMICS

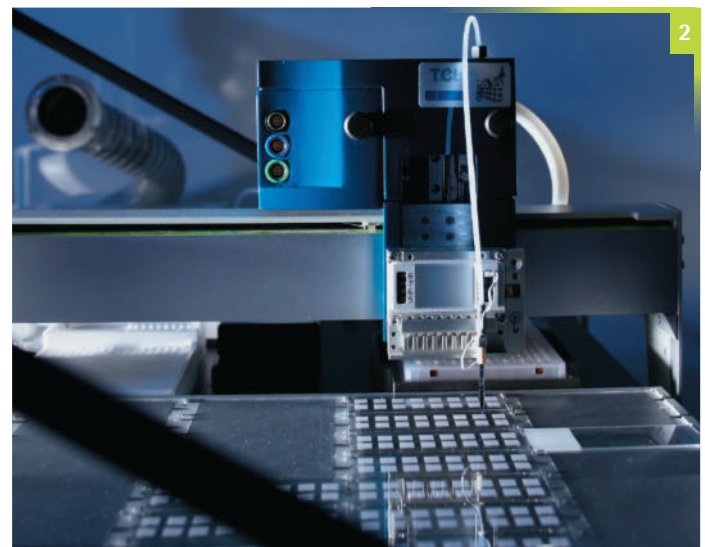
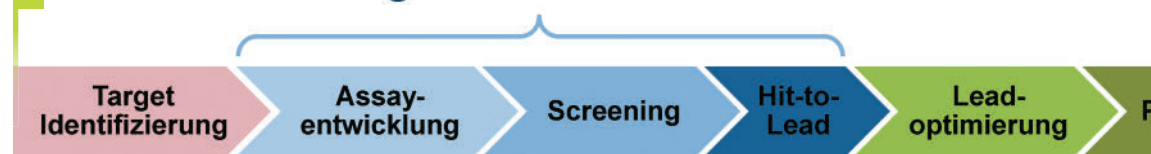
Seit der Jahrtausendwende gibt es neue Hochdurchsatztechnologien – so genannte »Omics«-Technologien –, um die verschiedenen Biomoleküle einer Zelle zu erfassen.

Im Rahmen einer BMWZ-Kooperation zwischen der Biophysik, der Organischen und der Technischen Chemie konnte jetzt zum ersten Mal ein reales, direktes »Target-Omics«-Verfahren etabliert werden.

Die Entwicklung neuer Wirkstoffe beginnt für die Forscher zunächst mit der Suche nach geeigneten Zielstrukturen im Krankheitsprozess, an denen zukünftige Medikamente im Körper angreifen und ihre Wirkung entfalten können. Diese Zielstrukturen werden mit dem Fachbegriff »Target« bezeichnet. Anschließend werden Sammlungen von Substanzen, so genannte Substanzbibliotheken, die mehrere hunderttausend Substanzen umfassen können, in Hochdurchsatztests mit den Targets in Kontakt gebracht (*Abb. 1*). Um die Interaktionen zwischen Targets und angreifenden Molekülen beobachten zu können, werden Markierungen vorgenommen, welche radioaktiv oder mit fluoreszierenden Farbstoffen erfolgen können.

Um solche Tests durchzuführen, stehen seit der Jahrtausendwende neue Hochdurchsatztechnologien zur Verfügung, die es ermöglichen, die verschiedenen Biomoleküle der Zelle (zum Beispiel Gene, Proteine, Stoffwechselprodukte etc.) in ihrer Gesamtheit zu erfassen. Diese

### Target-Omics am BMWZ



Hochdurchsatztechnologien werden mit dem Fachterminus »Omics«-Technologien bezeichnet und basieren in erster Linie auf so genannten Microarrays, mit denen mehrere tausend Einzelnachweise parallel durchgeführt werden können, wobei nur eine sehr geringe Menge an Probe nötig ist. Microarrays werden im Deutschen auch Bio-Chips genannt, weil sie wie ein Computerchip eine Vielzahl an Informationen auf kleinstem Raum vereinen können.

Microarrays bestehen aus modifizierten Glasoberflächen, auf denen hohe Spottedichten (bis 120.000) bei sehr kleinen Spottedurchmessern (kleiner 250 µm) aufbringbar sind.

Der Einsatz der Technologie führt aufgrund des hohen Miniaturisierungsgrades zu einem Quantensprung im Informationsgehalt der einzelnen Experimente. Um diese Informationen zu hinterlegen, wurden spezielle standardisierte Datenbanken geschaffen

wie zum Beispiel NCBI's Gene Expression Omnibus (GEO, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>). Existierte bis zur Jahrtausendwende bereits eine Vielzahl von Datenbankeinträgen ohne entsprechende Kenntnisse zur Funktion beziehungsweise funktionalen Zusammengehörigkeit der betreffenden Biomoleküle, füllten sie sich jetzt mit Wissen

moleküle. Diesen Vorgang kann man am morgendlichen Hühnerei nachvollziehen. Allerdings verfügen Zellen über einen Schutzmechanismus hiergegen, indem sie in der Lage sind, so genannte Hitzeschockproteine zu synthetisieren. Diese helfen, zerstörerischen Stress bis zu einem gewissen Grad abzu-

in einem Dauerstresszustand befinden, kommen Hitzeschockproteine hier in höheren Konzentrationen vor als in gesunden Zellen und verhindern so, dass die Tumorzelle durch die oben genannten Schutzmechanismen der Apoptose zugeführt wird. In Tumorzellen oder anderen pathogenen Zellen wären aber die Apoptose und der damit einhergehende Zelltod durchaus erwünscht.

Mit der Identifizierung von Hsp90 als Target für die Anti-Tumor-Therapie begann die Suche nach geeigneten Inhibitoren. In der Entwicklung von Inhibitoren für Hsp90 werden immer wieder neue biologisch wirksame Substanzen entdeckt und synthetisiert. Als erster Inhibitor für Hsp90 wurde Geldanamycin beschrieben, welches aus Bakterien mit dem Namen *Streptomyces hygroscopicus* isoliert wurde. Da Geldanamycin jedoch eine geringe Löslichkeit, eine hohe Lebertoxizität und eine limitierte Bioverfügbarkeit aufweist, wurde am Institut für Organische Chemie und am BMWZ nach neuen Abkömmlingen mit verbessertem Wirkprofil gesucht. Weil im Rahmen dieser Untersuchungen sowohl von den Hitzeschockproteinen als auch von den neuen Geldanamycinen nur geringe Mengen zur Verfügung standen, entschlossen wir uns, ein miniaturisiertes Screening auf Bio-Chips aufzubauen.

Hierzu wurden mit dem im Institut für Technische Chemie zur Verfügung stehenden Chipsystem das Hsp90 Protein als so genannter »Fänger« auf Chip-Oberflächen aus Nitrocellulose gedruckt. Bindet das

Abbildung 1  
Die Entwicklung neuer Wirkstoffe umfasst viele Schritte. Üblicherweise wird zunächst eine geeignete Zielstruktur (Target) identifiziert. Mittels Target-Omics können für diese Zielstruktur geeignete Testverfahren (Assays) entwickelt werden, die dann zum Screening von Substanzbibliotheken eingesetzt werden.

Abbildung 2  
Drucken von HSP Microarrays mit einem GESIM Nanoplotter am Institut für Technische Chemie.



über die Interaktionen von Biomolekülen. Da solches Wissen bezüglich der Interaktion klinisch relevanter Targets und potenzieller Wirkstoffe auch grundlegend für die Pharmaforschung ist, um neue Medikamente zu entwickeln oder bereits vorhandene zu verbessern, nutzte die Pharmaforschung die abgelegten »Omics«-Daten indirekt, um virtuelle Screenings durchzuführen. So können zum Beispiel anhand der dreidimensionalen Struktur eines Biomoleküls Wechselwirkungen mit potenziellen Wirkstoffen *in silico* (am Computer) vorhergesagt werden.

Im Rahmen einer BMWZ-Kooperation zwischen der Biophysik, der Organischen und der Technischen Chemie konnte jetzt zum ersten Mal ein reales, direktes »Target-Omics« Verfahren etabliert werden. Bei der Entwicklung des Verfahrens wurden zunächst Hitzeschockproteine (Hsp) als Targets verwendet.

Hitze, UV-Strahlung, Schwermetalle, Alkohol oder Sauerstoffmangel wirken denaturierend auf alle Eiweiß-/Protein-

mildern und das zelluläre Überleben zu sichern. In den letzten Jahren zeigte sich, dass Hitzeschockproteine bei zahlreichen Krankheitsbildern eine Schlüsselstellung einnehmen und deshalb ideale Targets für die Entwicklung von Medikamenten darstellen. Das Hitzeschockprotein Hsp90 ist dabei von besonderer Relevanz, da es frisch gebildeten Proteinen zu einer intakten dreidimensionalen Struktur verhilft, die essentiell für die Funktion ist. Gleichzeitig verhindert Hsp90 die Aggregation von vorhandenen, fehlgefalteten Proteinen.

Dieser Prozess, der in »gesunden« Zellen überlebenswichtig ist, wird in Tumorzellen kontraproduktiv: Werden fehlgefaltete Proteine nicht in den Faltungszyklus eingeschleust, kommt es durch die Bildung von Proteinaggregaten zur Aktivierung des programmierten Zelltods (Apoptose). Hier ergibt sich ein Ansatzpunkt für die Krebstherapie, indem die Funktion von Hitzeschockproteinen in den Tumorzellen durch Wirkstoffe (so genannte Inhibitoren) unterdrückt wird. Da sich einige Tumorzellen



»Fängermolekül« nun einen mit einem Farbstoff versehenen Marker, der üblicherweise ein Molekül aus der zellulären Umgebung ist, kann ein optisches Bindungssignal gemessen werden. Anschließend

im Hochdurchsatzverfahren gegen definierte krankheitsspezifische Targets (Abb. 3).

So können auf den Bio-Chips spezifische Wechselwirkungen zwischen Hsp90 und poten-

Abbildung 3

a) Prinzip des Target-Omics Screening Systems: Verschiedene Hitzeschockproteine werden als Fängermoleküle auf die Nitrocellulosemembran des Bio-Chips gedruckt. Die Proteine können entweder eine farbstoffmarkierte Kontrollsubstanz oder den neuen, unmarkierten Wirkstoff binden. Nach einer Inkubation und mehreren Waschschriffen kann die Bindungseigenschaft des neuen Wirkstoffs bestimmt werden.

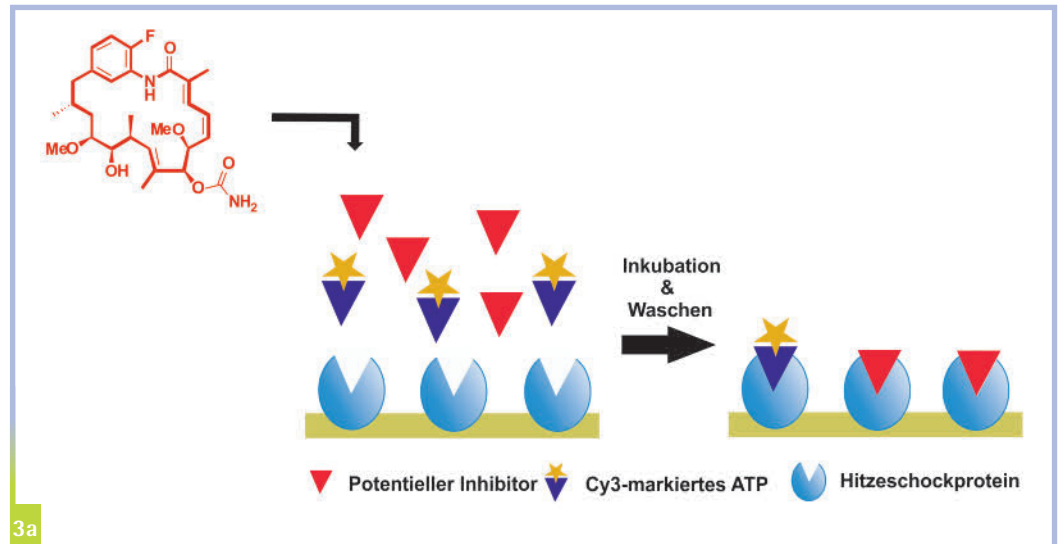
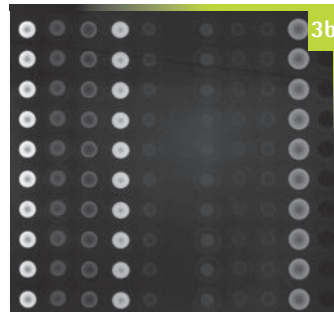


Abbildung 3

b) Abbildung eines Bio-Chips. Dargestellt ist lediglich ein Ausschnitt, jeder Spot hat einen Durchmesser von circa 200 µm.



wird über einen so genannten Verdrängungs-Assay die konkurrierende Bindung anderer Substanzen (im vorliegenden Fall der neuen Abkömmlinge des Geldanamycins) an Hsp90 untersucht. Ein möglicher Wirkstoffkandidat kann nun nicht nur den Marker verdrängen, er verringert später als Wirkstoff in der Zelle auch die Faltungsaktivität des Hsp90 und könnte somit Tumorzellen der Apoptose zuführen. Das entwickelte Verfahren ermöglicht die Testung von chemischen Substanz-Bibliotheken

ziellen Wirkstoffen schnell und effizient untersucht werden. Hierzu reichen sowohl winzige Mengen Hsp als auch Inhibitor. So werden pro Bio-Chip lediglich 50 pmol Hsp90 benötigt, diese Menge entspricht dem zehntausendstel Teil eines Salzkorns. Der gedruckte Chip kann mehrere Wochen bei 4° C gelagert und eingesetzt werden. Durch die hohe Miniaturisierung können große Substanzbanken schnell, effektiv und flexibel getestet werden. Mit Hilfe des Hsp Bio-Chips konnten neue Inhibitoren sowohl gegen humanes Hsp90 als auch gegen HtpG aus *Helicobacter pylori* identifiziert werden.

Das im BMWZ etablierte »Target-Omics« Wirkstoffscreening hat den Vorteil, dass es auch Wirkstoffe identifizieren und nutzen kann, deren Potenzial zur Medikamentenentwicklung nicht offensichtlich und damit in virtuellen

Screenings kaum erkennbar ist. Ein Hsp90 Inhibitor ist für akademische Fragestellungen auch dann wichtig, wenn er zum Verständnis und zur Charakterisierung des biologischen Systems dient. So können, losgelöst von kommerziellen Aspekten, wertvolle funktionale und strukturelle Daten zu Wirkstoffen erfasst werden, die wiederum wichtige Erkenntnisse zum Design neuer Wirkstoffe liefern können. In Zukunft wird sich die pharmazeutische Forschung und Wirkstoffsuche durch das Zusammenspiel von Molekularbiologie und medizinischer Chemie sowie moderner Möglichkeiten der Miniaturisierung, Automation, Kombinatorik, Diagnostik und Bioinformatik massiv verändern, zu einer rationaleren Wirkstoffsuche führen und langfristig zur Personalisierung der Medizin beitragen. Die Ergebnisse dieser Analysen sind inzwischen mehrfach publiziert.



#### Prof. Dr. Andreas Kirschning

Jahrgang 1960, lehrt seit dem Jahr 2000 am Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover. Er ist einer der Initiatoren des Biomolekularen Wirkstoffzentrums (BMWZ) an der LUH. Seine Forschungsschwerpunkte sind die medizinisch ausgerichtete Naturstoffchemie, bio-medizinische Biopolymere und synthetische Technologien. Kontakt: [andreas.kirschning@oci.uni-hannover.de](mailto:andreas.kirschning@oci.uni-hannover.de)



#### Prof. Dr. Thomas Scheper

Jahrgang 1956, lehrt das Fach Technische Chemie seit dem Jahr 1996 am Institut für Technische Chemie. Seine Forschungsarbeiten sind im Bereich der Bioprozesstechnik, der Bioanalytik und des Biomedical Engineerings zu finden. Er koordiniert die wissenschaftlichen Arbeiten im DFG Exzellenzcluster Rebirth und »Biofabrication for NIFE«. Kontakt: [scheper@iftc.uni-hannover.de](mailto:scheper@iftc.uni-hannover.de)

#### Dr. Johanna Walter

Jahrgang 1975, ist seit 2004 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Technische Chemie. Sie leitet die Arbeitsgruppe Aptamere und beschäftigt sich mit der Anwendung von Aptameren in Aufreinigungs- sowie Detektionsverfahren. Dabei werden die unterschiedlichsten Substanzklassen von kleinen Molekülen über Proteine bis zu ganzen Zellen erfasst. Kontakt: [walter@iftc.uni-hannover.de](mailto:walter@iftc.uni-hannover.de)

#### PD Dr. Carsten Zeilinger

Jahrgang 1958, ist seit 1992 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Biophysik. Seine Arbeitsschwerpunkte sind Bioanalytische Verfahren, Entwicklung von Testsystemen für gereinigte Targetproteine und Molekulare Zellbiologie. Kontakt: [zeilinger@biophysik.uni-hannover.de](mailto:zeilinger@biophysik.uni-hannover.de)



#### Emilia Schax M.Sc.

Jahrgang 1987, studierte Life Science in Hannover von 2007 bis 2012 und fertigt zur Zeit ihre Doktorarbeit im Institut für Technische Chemie im Bereich Microarray- und Aptamer-Technologie an. Kontakt: [schax@iftc.uni-hannover.de](mailto:schax@iftc.uni-hannover.de)

#### Dr. Frank Stahl

Jahrgang 1967, ist seit 2003 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Technische Chemie. Er leitet die Arbeitsgruppe Chiptechnologien und beschäftigt sich mit den Arbeitsschwerpunkten Gen- und Proteinexpression sowie der Entwicklung von Living-Cell-Microrarrays zur Biotestung von z.B. Nanopartikeln oder Wirkstoffen. Kontakt: [stahl@iftc.uni-hannover.de](mailto:stahl@iftc.uni-hannover.de)



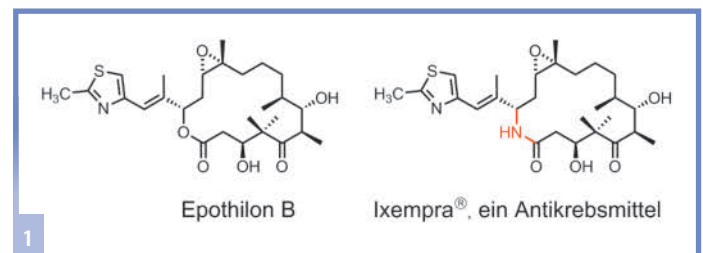
# Paläo-Naturstoffe

MIT GENANALYSE ZURÜCK IN DIE ZUKUNFT

Bei der Entwicklung neuer Medikamente, die einen therapeutischen Vorteil für die Patienten darstellen, wird oft von Naturstoffen ausgegangen, die aus Mikroorganismen isoliert werden. Forscher vom BMWZ verfolgen hier mit der evolutiven Naturstoffchemie einen neuen Ansatz. Um neue Naturstoffe und damit neue Therapiemöglichkeiten zu finden, sollen die evolutiven Vorläufer bekannter Naturstoffe ausfindig gemacht und synthetisiert werden.

Naturstoffe sind die Grundlage für eine Vielzahl von Medikamenten in den Indikationsgebieten der Antiinfektiva und Antitumorverbindungen. So sind etwa 16 der 20 wichtigsten Antibiotika direkt von Naturstoffen abgeleitet. Der Begriff Naturstoff wird auch oft mit dem Begriff »Sekundärmetabolit« synonym verwendet, und dieser meint, dass Sekundärmetabolite nicht essenziell für den Lebenszyklus eines Mikroorganismus wichtig sind, ihm allerdings einen Überlebensvorteil verschaffen.

Im Bereich der Antitumorverbindungen wurde das am HZI gefundene Epothilon von der Firma Bristol Myers Squibb als Ixabepilone (Handelsname: Ixempra®) auf den Markt gebracht. Für die Entwicklung dieses Krebsmedikaments wurde lediglich ein Sauerstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt. Die einhellige Meinung ist, dass Naturstoffe aufgrund ihrer evolutiven Optimierung gerade in diesen Indikationsgebieten gegenüber synthetischen Verbindungen einen entscheidenden Vorteil besitzen. Allerdings sind Naturstoffe selbst nur in den seltensten Fällen für den Einsatz als Medikament geeignet. In der Regel liefern sie Leitstrukturen, die hinsichtlich ihrer pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften angepasst werden müssen, was in Abhängigkeit von den



medizinischen und pharmazeutischen Anforderungen geschieht. Unter **Pharmakokinetik** versteht man alles das, was der Körper mit einem Medikament macht; unter **Pharmakodynamik** alles das, was ein Medikament mit dem Körper macht. Hinzu kommen regulatorische Auflagen und die Möglichkeit, den Weltbedarf mit einer Substanz abdecken zu können.

Der Ausgangspunkt für die Entwicklung eines neuen Medikaments ist aber in jedem Fall eine neue chemische Struktur, die im Vergleich zu bestehenden Medikamenten für den Patienten einen therapeutischen Vorteil besitzt. In aller Regel bedarf es dazu eines neuen Naturstoffs, der ein neues Zielmolekül einer Zelle modifiziert oder ein bekanntes Zielmolekül auf eine vorher nicht bekannte Art und Weise verändert. Solche neuen Naturstoffe werden bislang durch Isolierung aus Mikroorganismen, also aus Bakterien oder Pilzen, erhalten.

Ein neuer Ansatz, den wir im BMWZ verfolgen, ist die evolu-

tive Naturstoffchemie. Diese hat die Aufgabe, neue Naturstoffe und damit mögliche neue Therapiemöglichkeiten zu finden, indem die evolutiven Vorläufer bekannter Naturstoffe ausfindig gemacht und synthetisiert werden.

Um dieses Konzept auf der molekularen Ebene zu verstehen, müssen wir uns kurz mit der Biosynthese von Naturstoffen beschäftigen. Im Folgenden ist die Biosynthese von so genannten Polyketiden kurz skizziert. Diese Naturstoffklasse besitzt sehr große Ähnlichkeit zu unseren menschlichen Fettsäuren. Der entscheidende Unterschied ist, dass Mikroorganismen die Möglichkeit besitzen, wahlweise ausgewählte chemische Transformationen durchzuführen und nicht wie bei der Fettsäuresynthese immer alle möglichen Transformationen durchlaufen müssen. Zusätzlich können nicht nur Essigsäureeinheiten miteinander verknüpft werden, sondern auch alle Propionsäuren oder andere, sogar noch stärker von der Essigsäure abweichende Carbonsäuren.

In Abbildung 2 sind die Fettsäuresynthese und die Polyketidsynthese schematisch gegenüber gestellt. In beiden Fällen ist jeweils ein Modul für die Modifizierung einer Essig-

se immer nach vollständiger Nutzung aller enzymatischer Untereinheiten. Bei der Polyketidsynthese werden neben der Verknüpfung der einzelnen Carbonsäureeinheiten die

entsprechenden Gruppen entweder nach vorne, aus der Papierebene heraus, oder nach hinten, hinter die Papierebene, zeigen. Bislang konnte man durch die Analyse dieser Multienzymkomplexe sowohl die Zusammensetzung als auch die Stereochemie von OH-Gruppen (Gruppe nach vorne oder nach hinten) eines bisher unbekanntes Naturstoffs vorhersagen. Ebenso wichtig ist allerdings auch die dreidimensionale Struktur an Methylgruppen. In Zusammenarbeit mit der Biostatistik an unserer Universität (Prof. Dr. L. Hothorn) konnten wir mit Hilfe des so genannten Hidden-Markov-Modells ein statistisches Verfahren entwickeln, das nun auch die Stereochemie an Methylgruppen-Verzweigungen bestimmt. Mit Hilfe dieses Verfahrens war es uns möglich, allein schon durch die Analyse der Aminosäuresequenz die Stereochemie von Naturstoffen zu bestimmen und durch eine nachfolgende Synthese zu verifizieren.

Abbildung 1  
*Epothilon und Ixabepelon, das aus Epothilon entwickelte Medikament*

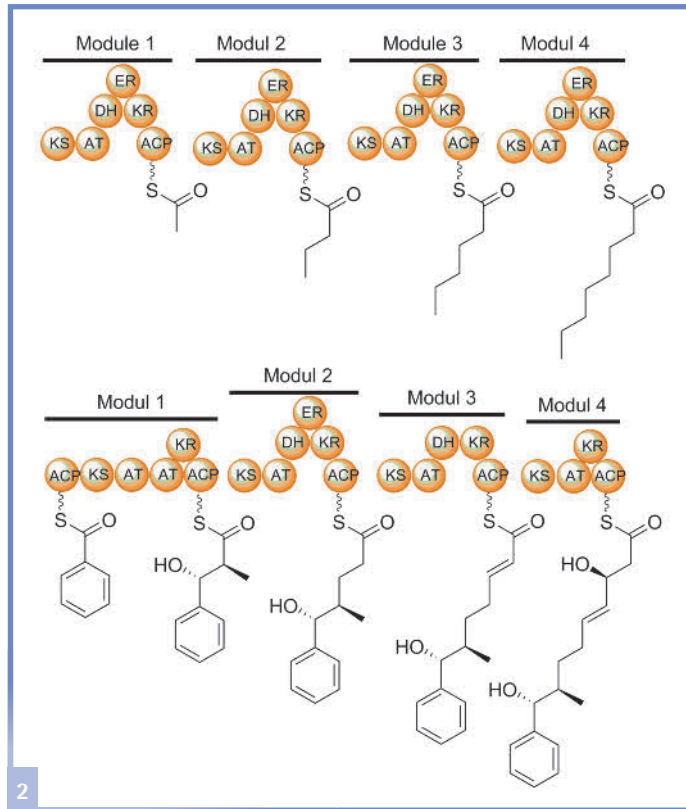


Abbildung 3 zeigt zwei Naturstoffe, deren Stereochemie mit Hilfe dieser statistischen Methode bestimmt und durch nachfolgende Synthesen bestätigt wurden.

Abbildung 2  
*Vergleich von Fettsäure- und Polyketidsynthese – Fettsäuresynthese: Verlängerung jeweils um zwei C-Atome; Polyketidsynthese: Variationen bei der Kettenverlängerung möglich*

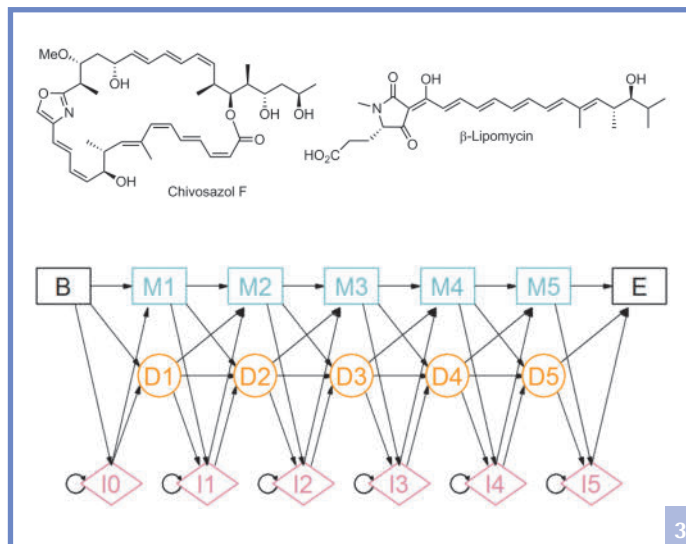


Abbildung 3  
*Durch statistische Strukturauflösung korrekt vorhergesagte dreidimensionale Struktur von Chivosazol und Lipomycin; in der Architektur des Hidden-Markov-Modells (HMM) steht jede Position für eine Aminosäure einer Ketoreduktase.*

säure oder Propionsäure-Einheit verantwortlich. Wie man sehen kann, entstehen die Produkte der Fettsäuresynthese

Verknüpfungsstellen, an denen OH- oder Methyl-Gruppen sitzen, stereoselektiv aufgebaut. Das bedeutet, dass die

Vergleicht man nun isolierte Naturstoffe mit dem Polyketidsynthese-Cluster, das für deren Biosynthese verantwortlich ist, so stellt man in vielen Fällen fest, dass der enzymatisch festgelegte Bauplan nicht vollständig in die produzierte Verbindung übertragen wird. Warum das geschieht, wissen wir letztlich nicht. Eine Erklärung könnte sein, dass das »Abschalten« einiger enzymatischer Einheiten das Ergebnis eines evolutiven Prozesses sein könnte, der durch die veränderten Naturstoffe dem Mikroorganismus einen Vorteil für das Überleben in seiner biologischen Nische verschafft hat. Da diese Naturstoffe aber eben nur in Form ihres »Bau-

plans mit gesperrten Streckenabschnitten« vorliegen, und nicht als isolierbare Verbindung, haben wir uns die Frage gestellt, in welcher Form sich die biologische Aktivität eines Naturstoffs ändert, wenn man die Struktur nach dem ursprünglichen Bauplan anfertigt.

Als erstes Beispiel einer solchen evolutiven Naturstoffchemie wurde das Soraphen ausgewählt. Bei der Analyse der zugrundeliegenden Biosynthese-Maschinerie fiel auf, dass sowohl eine im Soraphen vorhandene Doppelbindung als auch eine ringförmige Halbacetalstruktur *nicht* im

Molekül *vorkommen sollten*. Da das hypothetische Vorläufermolekül des »heutigen« Soraphens nicht durch Isolierung aus natürlichen Quellen bereitgestellt werden konnte, war die Chemische Synthese der einzige Weg, um diesen Naturstoff zu erzeugen. Die Synthese umfasst insgesamt 32 Reaktionen und liefert mit einer Gesamtausbeute von vier Prozent die gewünschte Verbindung. Diese Zahlen beschreiben ziemlich gut den gegenwärtigen Stand der synthetischen Chemie mit all ihren Möglichkeiten, aber auch Einschränkungen. Selbst für den Außenstehenden wird bei der Zahl an Reaktionen, die für die Synthese notwendig sind, und bei der vergleichsweise geringen Gesamtausbeute klar, dass die Organische Chemie ein Wissenschaftsfeld ist, in dem Entwicklungen innerhalb der Disziplin noch eine enorme Innovationshöhe

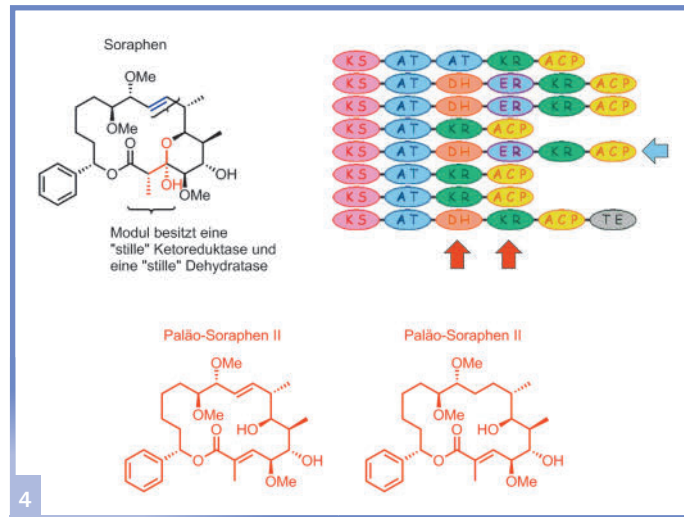
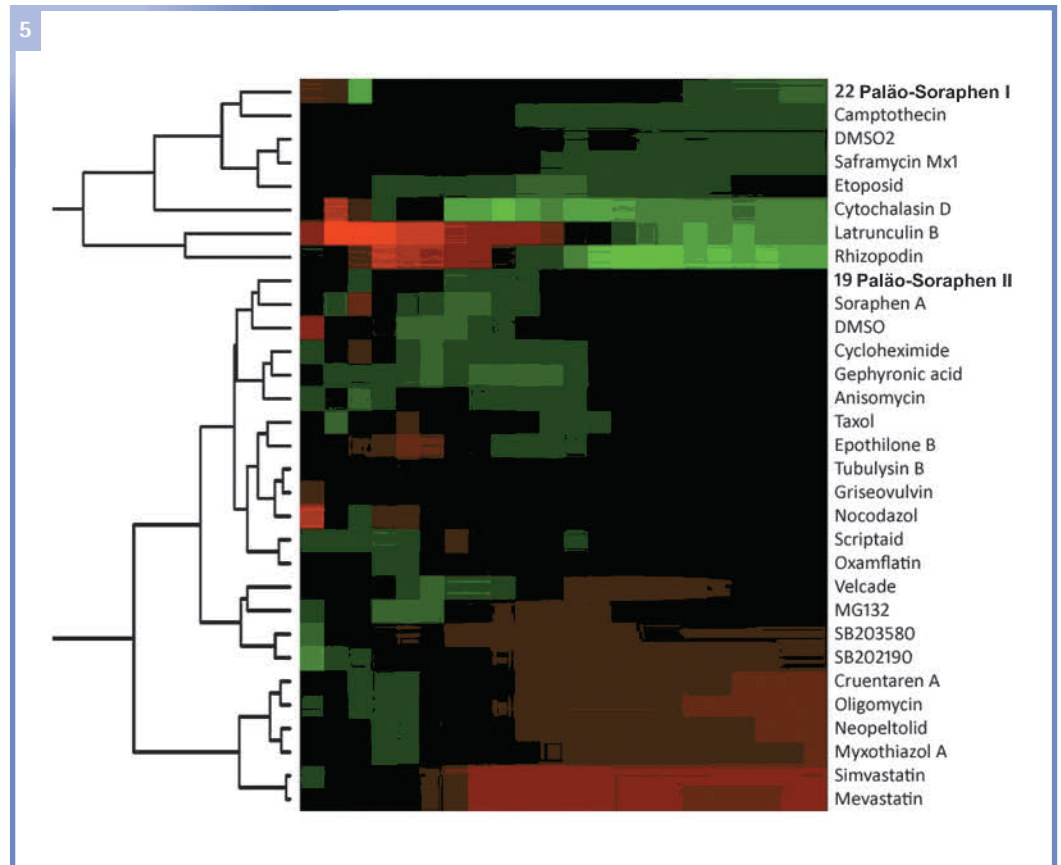


Abbildung 4  
Soraphen und die Paläo-Soraphene

Abbildung 5  
Vergleich verschiedener Soraphene durch Impedanzmessung





mit sich bringen und in dem für die Nutzung einer effizienten Syntheseleistung noch enorm viel Entwicklungsbedarf innerhalb der Disziplin besteht. Mit Hilfe der Synthese wurden zunächst zwei potenzielle evolutive Vorläufer des Soraphens isoliert. Das Paläo-Soraphen I besitzt nicht mehr die cyclische Struktur, aber noch die Doppelbindung. Dem Paläo-Soraphen II fehlt schließlich auch diese Doppelbindung, und sie stellt damit das Soraphen dar, so wie es nach dem genetischen Bauplan aufgebaut sein sollte.

Für die biologische Evaluierung der Verbindungen wurden schließlich Impedanzmessungen durchgeführt. Diese Methode erlaubt es, ein Wirkprofil von Verbindungen zu erstellen, wenn man keinen Anhaltspunkt über den zu erwartenden Wirkmechanismus besitzt. Dazu werden insgesamt 28 eher makroskopische Parameter einer Zelle aufgenommen, wie etwa die Zell-Form oder das Volumen des Zellkerns. Diese 28 Parameter wiederum erfahren spezifische Veränderungen, wenn sie mit Substanzen beziehungsweise Medikamenten behandelt werden, die einen ganz spezifischen Wirkmechanismus besitzen. Auf diese Weise kann für jeden biomedizinischen Wirkmechanismus eines Medikaments ein »Fingerabdruckmuster« erhalten werden, das ganz spezifisch für die Wirkweise der Verbindung ist. Durch den mathematischen Vergleich des biologischen »Fingerabdrucks« einer Substanz mit dem von Substanzen bekannter Wirkweise, kann auf die biologische Wirkung unbekannter Verbindungen geschlossen werden. Zusätzlich können die Verbindungen in Bezug auf ihre biologische Aktivität in eine evolutionäre Beziehung zueinander gesetzt werden, bei der ähnliche Wirkungen

durch gemeinsame Knoten gekennzeichnet werden. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass nicht nur einzelne Zielmoleküle oder Wirkweisen verglichen werden können, sondern dass die Gesamtheit der zellulären Zielmoleküle einer Zelle erfasst wird. Diese Analyse wurde schließlich auf die hypothetischen Vorläufer des Soraphens angewandt. Die Analyse zeigt recht deutlich, dass Paläo-Soraphen I in seiner Wirkweise noch sehr nahe am Soraphen liegt. Beide Verbindungen liegen nebeneinander und erzeugen in etwa die gleichen morphologischen Veränderungen. Paläo-Soraphen II hingegen, das sich im Vergleich zu Paläo-Soraphen I durch eine vergleichsweise geringe Änderung, nämlich lediglich durch den Austausch einer Doppelbindung gegen eine Einfachbindung, auszeichnet, besitzt ein komplett anderes Wirkprofil und entspricht in seiner Wirkung eher dem Camptothecin, einem Topoisomerase-Inhibitor. Dieses Ergebnis kann in zwei Richtungen interpretiert werden. Einerseits unterstützt es die Vorstellung von der evolutionären Optimierung des Soraphen durch das Auslassen bestimmter biochemischer Transformationen. Andererseits deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass biologische Aktivitäten aus ursprünglich komplett unabhängigen Aktivitäten entwickelt werden können. Diese könnte eine Antwort auf die Frage nach dem Ursprung der biologischen Aktivität von Naturstoffen sein und im Umkehrschluss zu neuen Aktivitäten führen, die wir für die Entwicklung neuer Medikamente nutzen können. Insgesamt entwickelt sich die Natur- und Wirkstoffforschung zu einem hoch-interdisziplinären Zweig, der von der Mathematik über die Chemie bis hin zur Medizin reicht.



**Prof. Dr. Markus Kalesse**

Jahrgang 1961, ist seit 2003 Professor für Organische Chemie an der Leibniz Universität Hannover. Seit 2005 ist er darüber hinaus im Nebenamt als Direktor des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung (HZI) tätig. Seine Arbeitsschwerpunkte sind die Naturstoffchemie, stereoselektive Synthese sowie die medizinische Chemie. Markus Kalesse war von 2004 bis 2005 Novartis Lecturer. Kontakt: [markus.kalesse@oci.uni-hannover.de](mailto:markus.kalesse@oci.uni-hannover.de)

# Think positive

## IMPULSE FÜR DIE SUCHE NACH NEUEN ANTIBIOTIKA

Entdeckt wurden sie vor etwa hundert Jahren: Wirkstoffe, die selektiv Erreger abtöten oder schwächen. Doch das Arsenal anwendbarer Antibiotika schrumpft. Die Arbeitsgemeinschaft Brüser vom BMWZ hat sich daher zum Ziel gesetzt, mit der Etablierung neuer Testsysteme – so genannter positiver Screens – bislang noch unerkannte Wirkstoffe zu identifizieren.

Antibiotika sind aus der heutigen Medizin nicht wegzudenken. Paul Ehrlich dachte schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts daran, chemische Substanzen zu synthetisieren und deren Wirkung auf Krankheitserreger zu testen. Er glaubte, dadurch spezifische Wirkstoffe finden zu können, die selektiv den Erreger abtöten oder schwächen können. In der Tat kam es dann auch im Labor von Paul Ehrlich in solchen Testreihen zur Entdeckung des ersten antibakteriellen Wirkstoffs überhaupt: Komponente 606, die organische Arsenverbindung Arsphenamin, wirkte gegen den bakteriellen Erreger der Syphilis *Treponema pallidum*. Damit begann die Ära der Chemotherapie, die bis heute wichtige Werkzeuge zur Bekämpfung von Krankheiten liefert.

Trotz dieser wegweisenden und vielversprechenden ersten Erfolge dauerte es mehr als zwei Jahrzehnte, bis in den 1930er Jahren das nächste Antibiotikum gefunden wurde. In den Bayer-Laboren der IG-Farben wurde eine Wirkung des Farbstoffs Prontosil gegen Gram-positive Kokken festgestellt. Dieses erste Sulfonamid-Antibiotikum konnte erfolgreich etwa gegen den Scharlach-Erreger *Streptococcus pyogenes* eingesetzt werden. Der Bedarf war enorm und der Glaube an neu zu entdeckende Wirkstoffe war gewachsen. Doch woher sollten diese neuen Substanzen kommen?

Hier begann die Suche nach natürlichen Wirkstoffen. Viele Organismen, insbesondere Mikroorganismen wie Bakterien und Pilze, produzieren ein großes Arsenal an Wirkstoffen, mit deren Hilfe sie sich in ihrer natürlichen Umgebung einen Selektionsvorteil verschaffen. Die Evolution hat über viele Millionen Jahre hinweg in komplexen Lebensgemeinschaften mit Tausenden von Arten diese Wirkstoffe für ihren spezifischen Einsatz im natürlichen Habitat des Mikroorganismus zur Perfektion gebracht. Darunter sind – wie zu erwarten – auch zahlreiche Antibiotika, die von Organismen ausgeschieden werden, um sich die bakterielle Konkurrenz vom Leibe zu halten. Besonders Bodenmikroorganismen sind eine reichhaltige Quelle für verschiedenartige Antibiotika.

Alexander Fleming hatte schon Ende der 1920er Jahre einen antibakteriellen Wirkstoff eines Pilzes der Gattung *Penicillium* identifiziert, das Penicillin. Aber erst in den 1940er Jahren konnte Penicillin beim Menschen getestet und angewendet werden, da erst in jenen Jahren die Penicillinproduktion in ausreichender Menge und Reinheit erreicht wurde. Bis in die 70er Jahre hinein folgten dann viele Entdeckungen neuer Antibiotika nach der Fleming-Methode: Man kultivierte Bakterien flächig auf festen Medien und suchte nach anderen Mikroor-

ganismen, in deren direkter Umgebung das Wachstum dieser Bakterien unterdrückt wurde. Besonders Bodenbakterien der Gattung *Streptomyces* erwiesen sich als ergiebige Antibiotikaproduzenten. Nach den 70er Jahren wurde es allerdings zusehends schwieriger, auf diese Weise neue Antibiotika zu finden.

Hinzu kam eine immer deutlichere Problematik der Resistenzbildung. Darunter versteht man genetische Veränderungen der Zielorganismen, die die Wirkung von Antibiotika schwächen oder sogar ganz aufheben. Solche Resistenzen können beispielsweise dadurch entstehen, dass spontane Mutationen die Angriffspunkte für Antibiotika verändern, Transportsysteme auftauchen, welche die Antibiotika aus der Zelle ausschleusen und so ihre Wirkung unterdrücken oder Enzyme gebildet werden, die die Antibiotika zerstören oder einfach chemisch modifizieren und dadurch inaktivieren.

All diese Mechanismen sind genetisch verankert und können zu allem Übel häufig auf andere Mikroorganismen durch einen so genannten horizontalen Gentransfer übertragen werden. Dadurch verbreiten sich Resistenzen in den Bakterienpopulationen, so dass bestimmte Antibiotika nicht mehr wirken und das Arsenal der anwendbaren Antibiotika schrumpft. So konn-

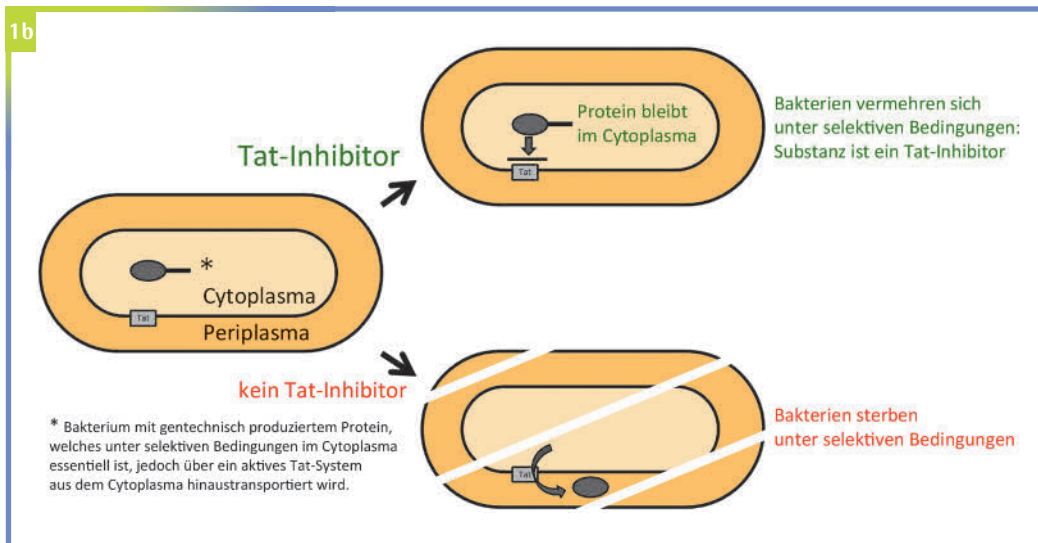
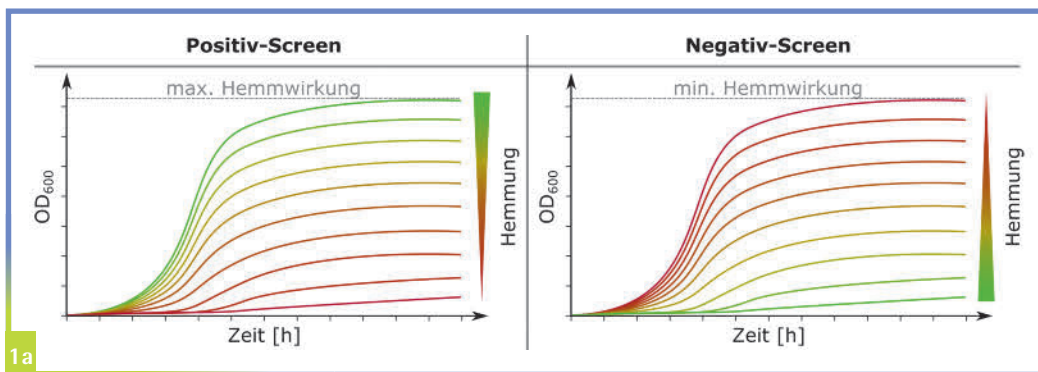
ten in den vergangenen Jahren multiresistente pathogene Mikroorganismen entstehen, bei denen kaum noch Antibiotika-Behandlungsoptionen bestehen. Ein weiterer Grund für die Notwendigkeit der Entdeckung oder Entwicklung neuer Antibiotika ist die Erkenntnis, dass viele Bakterien bei Antibiotikabehandlungen kleine Populationen sehr langsam wachsender, beinahe »schlafender« Zustände an-

Angesichts der zunehmenden Schwierigkeiten bei der Identifizierung neuer Antibiotika durch herkömmliche Methoden stimmen **drei zukunftsweisende Entwicklungen** dennoch optimistisch:

Einerseits liegt noch sicherlich ein großer Fundus noch zu entdeckender Antibiotika im wahrsten Sinne des Wortes im Boden. Bisherige Testreihen (Screens) mussten sich auf kul-

eine Kultivierung der natürlichen Produzenten. Auch können unbekannte Wirkstoff-Synthesegene bei Genomsequenzierungen identifiziert werden. Gentechnisch können solche Gene zur Produktion der dann hoffentlich neuen Wirkstoffe gebracht werden. Es gibt also noch sehr viel zu entdecken.

Die zweite Entwicklung ist die Nutzung von *in vitro*-Sys-



nehmen, in denen sie kaum mit herkömmlichen Antibiotika behandelbar sind, wodurch die Infektionen persistent bleiben und zu einem späteren Zeitpunkt wieder zu Tage treten können. Hier sind neuartige Antibiotika gefragt, bei denen beispielsweise zelleigene Funktionen dahingehend umprogrammiert werden, dass sich die Bakterien selbst töten.

tivierbare Mikroorganismen beschränken. Ein sehr großer Anteil der im Boden vorkommenden Mikroorganismen konnte aber bislang nicht kultiviert werden, da man ihre individuellen Ansprüche an die Kultivierungsbedingungen nicht kennt. Moderne genetische Methoden erlauben jedoch inzwischen auch die Identifizierung von Genen zur Antibiotika-Produktion ohne

temen, also zellfreien Systemen, bei denen die Wirkung von Substanzen auf bestimmte Bestandteile der Zelle, etwa Enzyme, direkt getestet werden kann. Hier können Moleküle identifiziert werden, die prinzipiell eine interessante Wirkung haben, bei denen allerdings anschließend noch sehr daran gearbeitet werden muss, eine Wirkung im lebenden Organismus zu erzielen.

Abbildung 1a Prinzip des positiven Screens im Vergleich zum herkömmlichen negativen Screen. Während die bei negativen Screens identifizierten generellen Wirkstoffe Bakterien am Wachstum hindern oder töten, können bei positiven Screens Wirkstoffe identifiziert werden, welche durch ihre Hemmwirkung auf einen physiologischen Prozess das Wachstum unter den speziellen Testbedingungen fördern. Ist der inhibierte physiologische Prozess für die Virulenz der Erreger von Bedeutung, so kann der Wirkstoff zu neuartigen Antibiotika führen.  $OD_{600}$  bezeichnet die »Optische Dichte« der Bakterienkultur, photometrisch gemessen in einer Streuungsmessung bei Licht der Wellenlänge 600 nm. Die Zunahme der  $OD_{600}$  über die Zeit reflektiert das Wachstum der Bakterien.

Abbildung 1b Beispiel eines positiven Screens, der auf der Inhibition des bakteriellen Tat-Proteintransportsystems beruht. Schematisch ist ein Gram-negatives Bakterium gezeigt, welches Proteine mit dem Tat-System aus dem Cytoplasma hinaus in das Periplasma transportiert.





### Prof. Dr. Thomas Brüser

Jahrgang 1969, leitet das Institut für Mikrobiologie (IFMB) der Leibniz Universität Hannover. Seine Forschung befasst sich mit dem Proteintransport über die bakterielle Cytoplasmamembran sowie mit der bakteriellen Anpassung an Stressbedingungen. Kontakt: [brueser@ifmb.uni-hannover.de](mailto:brueser@ifmb.uni-hannover.de)

Nicht alle Wirkstoffe werden gut in die Mikroorganismen aufgenommen und können an den Zielort gelangen. Gerade große und geladene Substanzen gelangen oft kaum an ihren Wirkort. Auch besteht die Gefahr, dass *in vitro* identifizierte Substanzen im lebenden Organismus inaktiviert oder ausgeschleust werden. Allerdings kann man durch die chemische Weiterentwicklung der identifizierten Substanzen solche Probleme angehen. Bei den natürlichen Wirkstoffen hat die Natur über Millionen von Jahren diese Optimierungen schon bewerkstelligt.

Die dritte Entwicklung ist die Etablierung neuartiger Testsysteme zur Feststellung einer antimikrobiellen Wirkung. Zwar gibt es inzwischen Substanzbanken mit hunderttausenden verschiedener Verbindungen, jedoch mangelt es bislang an Testsystemen, die eine spezifische Wirkung reflektieren. Zumeist wird noch immer geschaut, ob durch eine Substanz ein Mikroorganismus im Wachstum gehemmt wird. Solche

Substanzen so genannte Entkoppler, welche die lebensnotwendige Energetisierung biologischer Membranen der Mikroorganismen stören. Der Mensch besitzt nun aber in all seinen Zellen von Bakterien abstammende Organellen, die so genannten Mitochondrien, welche durch gerade diese Membranenergetisierung die Zellen mit Energie versorgen. Substanzen, die biologische Membranen deenergetisieren sind somit für Behandlungszwecke unbrauchbar. Zur Vermeidung solcher Irrwege benötigt man daher dringlich »positive Screens«, bei denen die Wirkung bei lebenden Bakterien getestet werden kann, ohne deren Wachstum generell zu inhibieren.

Die Arbeitsgemeinschaft Brüser arbeitet im BMWZ an der Etablierung solcher positiver Screens, welche dann für Screenings umfangreicher Substanzbanken eingesetzt werden sollen. Voraussetzung für einen positiven Screen ist ein genaues Verständnis der Biologie der zu bekämpfenden mikrobiellen Erreger. So kann man beispielsweise nach Wirk-

beenden. Solch ein Ziel für Wirkstoffe stellt das Tat-System dar, ein Proteintransportsystem von grundlegender Bedeutung für die Virulenz der meisten bakteriellen Erreger, darunter *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila* oder etwa *Helicobacter pylori*. Wir haben in unserer Arbeitsgruppe dieses Tat-System als Ziel eines Wirkstoffscreens gewählt, bei dem mit einigen physiologischen Tricks unter bestimmten Selektionsbedingungen nur Bakterien wachsen können, wenn das Transportsystem inhibiert wird (Abbildung 1). Dies alles funktioniert, weil der Screen unter Bedingungen abläuft, bei denen das Transportsystem entbehrlich ist. Das Wachstum in Gegenwart des Wirkstoffs unterbindet die fälschliche Identifikation generell toxischer Komponenten. Da das Proteintransportsystem aber im Falle einer Infektion von großer Bedeutung für die Erreger ist, sind Wirkstoffe gegen dieses Proteintransportsystem prinzipiell Kandidaten für neuartige Antibiotika. Dies ist besonders attraktiv, da das inhibierte Proteintransportsystem nur bei den Mikroorganismen vorkommt und nicht im Menschen, weshalb nur geringe Nebenwirkungen zu erwarten sind. Dies ist nur ein Beispiel für die neuartigen Wege, die man nun zur Identifizierung und Entwicklung neuer Antibiotika beschreiten kann. Unsere Arbeit am BMWZ soll dazu beitragen, das wahrscheinlich große Potenzial bislang unerkannter Wirkstoffe mit positiven Screens zu erschließen.

### Abbildung 2

Boden als Wirkstoff-Reservoir: Bakterien des Bodens produzieren eine Vielfalt an Antibiotika. Das eingefügte Foto zeigt eine Kultur von *Streptomyces griseus*, dem Produzenten des Antibiotikums Streptomycin, für dessen Entdeckung Selman Waksman 1952 den Nobelpreis für Medizin erhielt.

Foto: Schröder (Boden), IFMB (*Streptomyces griseus*)



»negative Screens« identifizieren in den meisten Fällen Substanzen, welche eine allgemeine toxische Wirkung besitzen und dadurch für den Einsatz im Menschen mit großer Wahrscheinlichkeit ungeeignet sind. Sehr häufig sind diese

stoffen gegen Komponenten suchen, die speziell für die Infektion von Bedeutung sind, ohne den Organismus generell zu töten. Dadurch wird die Virulenz des Erregers verringert und das Immunsystem kann die Infektionskrankheit

... damit Studieren in Hannover gelingt!



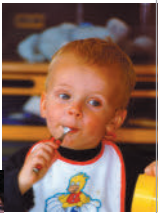
Studentenwerk  
Hannover

### Service rund ums Studium

- Mensen und Cafeterien
- Wohnhäuser für Studierende
- BAföG und Studienfinanzierung
- Sozialberatung und Unterstützung
- Internationales
- Kulturförderung
- Infos rund ums Studium

Jägerstraße 5  
30167 Hannover  
0511 76-88 022  
info@studentenwerk-hannover.de

[www.studentenwerk-hannover.de](http://www.studentenwerk-hannover.de)



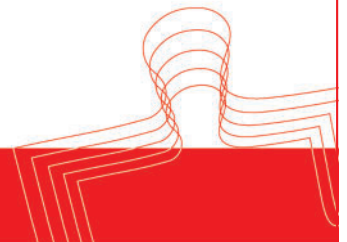
Edelgard Wollny  
Inhaberin

**Flexibilität II Leistung II Qualität II  
Motivation II Zuverlässigkeit**



**WOLLNY PERSONAL**  
steht für faire Zusammenarbeit –  
für Kunden und Mitarbeiter.

Schillerstr. 31 . 30159 Hannover . Telefon: 0511 306466  
personal@wollny-personal.de . [www.wollny-personal.de](http://www.wollny-personal.de)



# Enzyme machen den Unterschied

WAS DER SYNTHESCHEMIKER VON MIKROORGANISMEN LERNEN KANN

## Naturstoffe

Die biologischen Eigenschaften von Naturstoffen sind vielfältig – kein Wunder also, dass der Mensch versucht, diese Eigenschaften in der Wirkstoffforschung zu nutzen. Die Forschungsgruppe Hahn beschäftigt sich mit Prozessen, die aus der Kombination von Enzymreaktionen mit der chemischen Synthese neue potenzielle Wirkstoffmoleküle hervorbringen und gleichzeitig deren Herstellung optimieren.

Naturstoffe sind faszinierende Verbindungen. Diese werden von lebenden Organismen gebildet, wobei vor allem Pflanzen, Bakterien und Pilze für die Reichhaltigkeit ihrer Naturstoffproduktion bekannt sind. Deren Wichtigkeit wird dadurch unterstrichen, dass die produzierenden Organismen häufig einen großen metabolischen Aufwand in die Naturstoffbildung investieren. Man bezeichnet die Gesamtheit der Wege, auf denen Naturstoffe in Organismen gebildet werden, auch als Sekundärmetabolismus. Dieser ist im Gegensatz zum Primärmetabolismus prinzipiell für das Überleben eines Organismus nicht essenziell, die gebildeten Sekundärmetaboliten sichern aber gegenüber Konkurrenten einen Vorteil.

Heute geht man davon aus, dass jeder Naturstoff zu einem bestimmten Zweck gebildet wird. Dies kann beispielsweise sein, um unliebsame Konkurrenten abzutöten, (dann spricht man von antibiotisch aktiven Verbindungen), oder um potenzielle Partner anzulocken. Diese vielfältigen biologischen Eigenschaften von Naturstoffen haben sich im Laufe eines langandauernden evolutionären Prozesses herausgebildet. In diesem veränderte sich die Struktur der Verbindungen schrittweise, bis diese optimal an die Aufgabe angepasst ist.



## Naturstoffe als Wirkstoffe

Es ist nun naheliegend, dass der Mensch versucht, sich diese Eigenschaften zunutze zu machen. Eine Verbindung, die von Natur aus antibiotische Eigenschaften hat, ist beispielsweise ein sehr guter Ausgangspunkt, um ein für entsprechende Therapien anwendbares Medikament zu entwickeln.

Die von der Natur in Jahrtausenden investierte Feinarbeit bei der Optimierung von Naturstoffen hält allerdings auch Nachteile bereit. So wurden diese nicht dahingehend optimiert, für den Menschen besonders verträglich zu sein, was eine nachträgliche Anpassung des Wirkstoffprofils durch Veränderung der Molekülstruktur bedingt. Hier ist also »menschgemachte Evolution« vonnöten. Auf der an-

deren Seite sind Naturstoffe strukturell sehr komplex, was wiederum das gezielte Einbringen notwendiger Modifikationen deutlich erschwert.

Ein fester Bestandteil jeder Wirkstoffentwicklung sind sogenannte Studien zu *Struktur-Aktivitäts-Beziehungen* (SAR-Studien) für die leicht veränderte Varianten des Naturstoffes, sogenannte Derivate oder Naturstoffanaloga, hergestellt und auf ihre Wirkung getestet werden. Die Nichtverfügbarkeit von Derivaten ist eines der Haupthindernisse im Bereich der Wirkstofffindung.

## Zugänge zu Naturstoffen

Traditionell wurden Naturstoffe durch Isolation aus natürlichen, meist recht unerreichbaren Quellen gewonnen. Die



Entwicklung fermentativer Prozesse führte hier zwar zu einer Verbesserung, bringt aber prinzipiell keinen Zugriff auf Derivate.

Chemische Synthese von komplexen Naturstoffen ist ein mittlerweile gut entwickeltes Gebiet. Hier besteht allerdings oft das Problem, dass Syntheserouten sehr vielschrittig und mit enormem Aufwand und Ressourcenverbrauch verbunden sind. Obwohl heutzutage im Prinzip jede Struktur synthetisch hergestellt werden kann, sind Totalsynthesen manchmal schlicht nicht ökonomisch. In diesem Bereich gibt es demnach fortwährenden Verbesserungsbedarf, sowohl was die Nachhaltigkeit als auch was die Selektivität der Methodik betrifft.

In den letzten Jahren gewinnen zunehmend Ansätze an Bedeutung, die auf bio- und gentechnologischen Methoden basieren. Diese profitieren davon, dass die Naturstoff-Biosynthese mittlerweile sehr viel besser als noch vor wenigen Jahrzehnten verstanden wird.

### Naturstoff-Biosynthese

Die produzierenden Organismen tragen den Bauplan jedes einzelnen Naturstoffes in ihren Genen. Diese Information wird durch Transkription und Translation in Proteine überführt, die die eigentlichen Akteure beim Aufbau der Naturstoffe sind. Diese sind in der Lage, ganz spezifisch die benötigten Bausteine innerhalb der Zelle auszuwählen. Sie arbeiten dabei Hand in Hand und setzen diese selektiv in mehreren aufeinanderfolgenden Schritten zu einem komplexen Molekül zusammen. Proteine, die in der Lage sind, Reaktionen zu katalysieren, bezeichnet man auch als Enzyme und die Gesamtheit des Prozesses *Naturstoff-Aufbau* als Biosynthese.

### Biokatalyse

Um in der Lage zu sein, effizient in der Biosynthese aktiv zu sein, haben Enzyme einige zuträgliche Eigenschaften. Sie agieren mit hoher Selektivität und sind somit in der Lage, auch an sehr komplexen Biosynthese-Zwischenprodukten exakt die gewünschte Reaktion durchzuführen. Weiterhin agieren alle Enzyme unter milden physiologischen Bedingungen, also bei Raumtemperatur in einem neutralen wässrigen Puffer. Somit vereinen Enzyme einige Eigenschaften, die für den Chemiker sehr attraktiv sind.

Dieser Forschungsansatz wird schon länger systematisch verfolgt und nennt sich »Biokatalyse«.

lyse« oder »Weiße Biotechnologie«. In dieser finden meist Enzyme aus dem Primärmetabolismus Anwendung, wobei die Bandbreite der Applikationen äußerst vielfältig ist. Genutzt werden sie beispielsweise als Waschmittelzusätze, für die Veredelung von Lebensmitteln oder als Katalysatoren in der Organischen Synthesechemie.

### Forschung in der Arbeitsgruppe Hahn

Die Arbeitsgruppe Hahn im »Zentrum für Biomolekulare Wirkstoffe« verfolgt das Ziel, Enzyme aus der Naturstoffbiosynthese zu untersuchen und für eine biokatalytische Nutzung in der Naturstoffsynthese zu erschließen.

Dazu verwenden wir auf der einen Seite molekularbiologische Methoden wie die Polymerase-Kettenreaktion, verschiedene Klonierungs- sowie Gen-Assemblierungstechniken. Diese nutzen wir, um die Gensequenzen der an der Biosynthese beteiligten Enzyme in Expressionsvektoren zu klonieren. Dabei handelt es sich um zirkuläre DNA-Moleküle, die neben der Sequenz des eigentlichen Proteins noch verschiedene regulatorische Bereiche tragen, die für die gezielte Produktion des Proteins eine Rolle spielen.

Letztere geschieht in speziellen Wirtsorganismen, die für eine schnelle und unkomplizierte Züchtung im Labor und die Produktion großer Protein-

Abbildung 1  
Täglich im Einsatz: Der Rotavapor wird nach Abschluss einer Synthese genutzt, um Lösungsmittel zu entfernen.

Foto: Frank Hahn

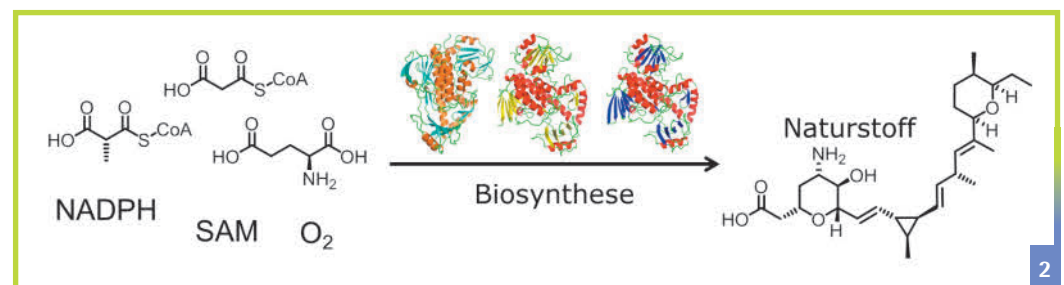


Abbildung 2  
Im Laufe der Biosynthese werden aus einfachen Bausteinen wie (Methyl-)Malonyl-Coenzym A oder L-Glutamat komplexe Strukturen aufgebaut. NADPH: Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat, SAM: S-Adenosylmethionin

mengen optimiert wurden. In unserem Fall sind dies meist Stämme des Darmbakteriums *Escherichia coli*. Die klonierte DNA des Zielproteins muss dazu in diesen Fremdorganismus eingebracht (»transformiert«) werden, sodass man auch von einer »Heterologen Expression« spricht. Hat man den transformierten Bakterienstamm kultiviert, kann mit der Zugabe eines spezifischen Induktionsreagenzes die Proteinproduktion initiiert werden.

Dieser Produktionsprozess ist keineswegs trivial und bedarf meist einer umfassenden Optimierung. Es genügt nämlich nicht, wenn die Zelle einfach die Grundbausteine des Proteins in der richtigen Reihenfolge aneinanderfügt. Damit beispielsweise ein Enzym tat-


**Dr. Frank Hahn**

Jahrgang 1979, forscht seit 2011 als Habilitand am Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover und ist seit Oktober 2014 Mitglied des Zentrums für Biomolekulare Wirkstoffe. Seine Gruppe wurde zu Beginn des Jahres 2013 ins Emmy Noether-Programm der DFG aufgenommen. Seine Forschungsinteressen liegen im Bereich der Biosyntheseforschung, der Biokatalyse und der Naturstoffsynthese. Kontakt: [frank.hahn@oci.uni-hannover.de](mailto:frank.hahn@oci.uni-hannover.de)

sächlich katalytisch aktiv ist, muss es korrekt gefaltet vorliegen, was unter natürlichen Bedingungen im Ursprungsorganismus auch stattfindet. Bei der Heterologen Expression großer Proteinmengen geschieht es allerdings leicht, dass der Wirtsorganismus neben der Bildung des Proteinrückgrates die korrekte Faltung einfach nicht bewältigen kann.

Es gibt vielfältige Möglichkeiten, den Anteil an isoliertem, aktivem Protein zu erhöhen. Beispielsweise können so genannte Chaperone co-exprimiert werden. Dabei handelt es sich um Proteine, deren natürliche Funktion es ist, Fehler in der Faltung anderer Proteine zu korrigieren. In einigen Fällen besteht auch die Möglichkeit, ausgefallenes Protein durch Behandlung mit speziellen Reagenzien nachträglich zu lösen und zumindest teil-

weise in eine aktive Form zu zwingen.

Am Ende des Prozesses steht meist noch eine Reinigung des Proteins, bei welcher störende Zellbestandteile und andere Proteine abgetrennt werden. Hier steht uns ein großes Spektrum an etablierten Methoden der Proteinbiochemie zur Verfügung wie beispielsweise die automatisierte Affinitätschromatographie, Größenausschlusschromatographie oder Ionenaustauschchromatographie. Ist einmal ein verlässliches Protokoll für die hinreichende Reinigung in aktiver Form identifiziert, kann das Enzym wie ein chemischer Katalysator für Reaktionen im Kolben verwendet werden.

Auf der anderen Seite betreiben wir in unserer Gruppe intensiv die stereoselektive Synthese, um die potenziellen

Substrate für die Testung der Enzyme erhalten. Es kommt also prinzipiell eine ähnliche chemische Methodologie zum Einsatz wie in Gruppen aus dem Bereich der Naturstoff-Totalsynthese. Da es sich bei den Zielmolekülen um biosynthetische Vorläufer handelt, sind diese strukturell meist einfacher als die tatsächlichen Naturstoffe. Auf der anderen Seite besteht die zusätzliche Herausforderung, dass solche Intermediate oft etwas instabiler sind als die Produkte der Biosynthesewege.

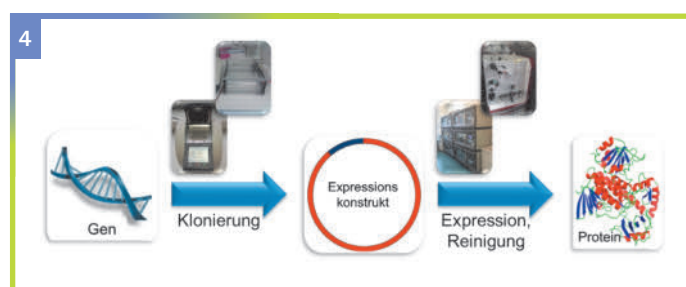
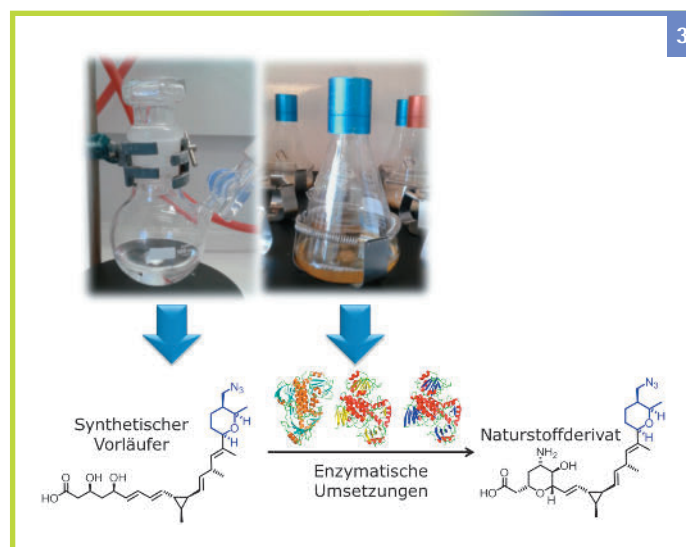
Enzymreaktionen sind dann meist sehr einfach zu handhaben. So finden diese üblicherweise in wässrigen Puffern bei Raumtemperatur statt (manchmal kann es hilfreich sein, organische Lösungsmittel zuzusetzen). Da die meisten Enzyme unter relativ ähnlichen Bedingungen agieren, besteht oft die Möglichkeit, gleich mehrere Enzyme in einem Kolben zu vereinen und so genannte Reaktionskaskaden ablaufen zu lassen.

Gegenüber den meisten präparativ-organischen Prozessen haben solche Reaktionen viele Vorteile. So müssen beispielsweise deutlich weniger schädliche Reagenzien und organische Lösungsmittel eingesetzt und entsorgt sowie weniger Energie für Temperierung aufgewendet werden.

Aus der Kombination solcher Enzymreaktionen mit der chemischen Synthese entstehen kombinierte Prozesse, die vorteilhaft Effizienz mit Flexibilität vereinen. Erfolgreich ausgeführt, stehen am Ende dieser Art von Forschung neben potenziellen neuen Wirkstoffmolekülen so auch nachhaltigere Prozesse für deren Herstellung.

Abbildung 3  
Herstellung eines gereinigten Proteins: Der Prozess unterteilt sich in die von einem Gen ausgehende Klonierung und dessen Expression.

Abbildung 4  
Durch den Einsatz einer Kombination aus chemischer Synthese und Enzymkatalyse entstehen neuartige »chemoenzymatische« Syntheserouten zu Naturstoffderivaten.



**Dabei sein,  
wenn's passiert!**



**Gesucht: Talente für das  
Traineeprogramm Vertrieb**  
Lust auf überirdisch  
spannende Herausforderungen?

Dann bewerben Sie sich auf  
[www.penny.de/karriere](http://www.penny.de/karriere)

Erstmal zu Penny Ihre Karriere:





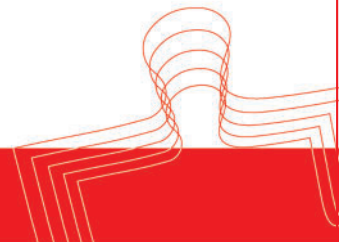
Jeanne Wollny  
Projektassistentin

**Flexibilität II Leistung II Qualität II  
Motivation II Zuverlässigkeit**



**WOLLNY PERSONAL**  
steht für faire Zusammenarbeit –  
für Kunden und Mitarbeiter.

Schillerstr. 31 . 30159 Hannover . Telefon: 0511 306466  
personal@wollny-personal.de . www.wollny-personal.de





# Körperfreundliche Implantate

## INTELLIGENTE BIOMEDIZINISCHE MATERIALIEN

Herzschrittmacher, Gefäßprothesen, künstliche Hüftgelenke: Implantate können den Menschen das Leben erleichtern, sind aber auch oft von Gegenreaktionen des Körpers oder Infektionen begleitet. Um dies zu verhindern, arbeiten Forscher vom BMWZ und der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) in enger Zusammenarbeit an intelligenten Implantatmaterialien.

Nahezu jeder von uns wird wahrscheinlich in die Situation gelangen, im Laufe des Lebens ein medizinisches Implantat zu benötigen. Zunehmend größere Probleme bei diesen Eingriffen sind Implantat-assoziierte Infektionen sowie Fremdkörper-Reaktionen des Körpers. In beiden Fällen wird vor allem die Grenzfläche zwischen Implantat und der biologischen Umgebung für diese oft fatalen Komplikationen verantwortlich gemacht. Die Unterdrückung von Infektionen und Fremdkörper-Reaktionen kann durch chemische Funktionalisierung der Implantat-Oberflächen mit Wirkstoffen wie zum Beispiel Antibiotika oder natürlichen Adhäsionsfaktoren unterdrückt werden. Diese funktionellen Veränderungen folgen einer ähnlichen Logik wie sie auch für die in Schichten realisierte Lackierung von Autokarossern angewendet wird. Zunächst müssen die Materialoberflächen, seien es biomedizinisch genutzte Polymere oder Metalle wie Titan, für die chemische Funktionalisierung vorbereitet werden. Hieran schließt sich die Anbindung eines Abstandselements an, um im letzten Schritt das Wirkmolekül fest an die Oberfläche zu heften.

Anhand von zwei Projekten wollen wir zeigen, wie am Biomolekularen Wirkstoffzentrum (BMWZ) in engen Kooperationen mit medizinischen Abteilungen der Medizi-

nischen Hochschule Hannover (MHH) intelligente Implantatmaterialien erzeugt und geprüft werden. Die beiden Fallbeispiele sind zum einen im Bereich von Zahnimplantaten, zum anderen bei Behandlungen von Lungeninsuffizienz angesiedelt.

### Fallbeispiel 1 Zahnimplantat retten

*Unsere Mundhöhle lebt!* Unsere Mundhöhle ist von einer Flora besiedelt, die sich aus etwa 700 verschiedenen Arten von Mikroorganismen zusammensetzt. Hierzu gehört auch *Streptococcus mutans*, der für die Karies verantwortlich ist und mit der Erkrankung und nachfolgenden Zerstörung der Zahnhartsubstanz einhergeht (*Abbildung 1A*). Andere Mikroorganismen der Mundhöhle verursachen Parodontitis, eine Erkrankung des Zahnhalteapparates, die zur Lockerung des Zahnes und häufig auch zum Zahnverlust führt [*ref 1*]. Karies und Parodontitis sind die häufigsten Infektionserkrankungen der Industrienationen und in Deutschland sind über 90 Prozent der Erwachsenen von diesen Erkrankungen betroffen. Die zahnärztlichen Reparaturmöglichkeiten bei Karies sind vielfältig und können bei Totalverlust des betroffenen Zahnes seinen künstlichen Ersatz mit Implantaten bedeuten. Allein in Deutschland werden jährlich etwa eine Million dentale Im-

plantate zum Ersatz einzelner Zähne oder auch zur Verankerung von Prothesen bei Zahnlosigkeit eingesetzt. Diese können erheblich zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten beitragen, haben jedoch nach wie vor das Problem, dass sich Bakterien auch auf Implantatoberflächen auflagern können und dann Entzündungen an der Grenzfläche von Implantat und umgebenem Zahnfleisch hervorrufen [*ref 2*]. Diese periimplantären Entzündungen sind die wichtigste Ursache für schwerwiegende Implantat-Komplikationen, die zu belastenden Folgeoperationen und hohen Kosten für das Gesundheitssystem führen können.

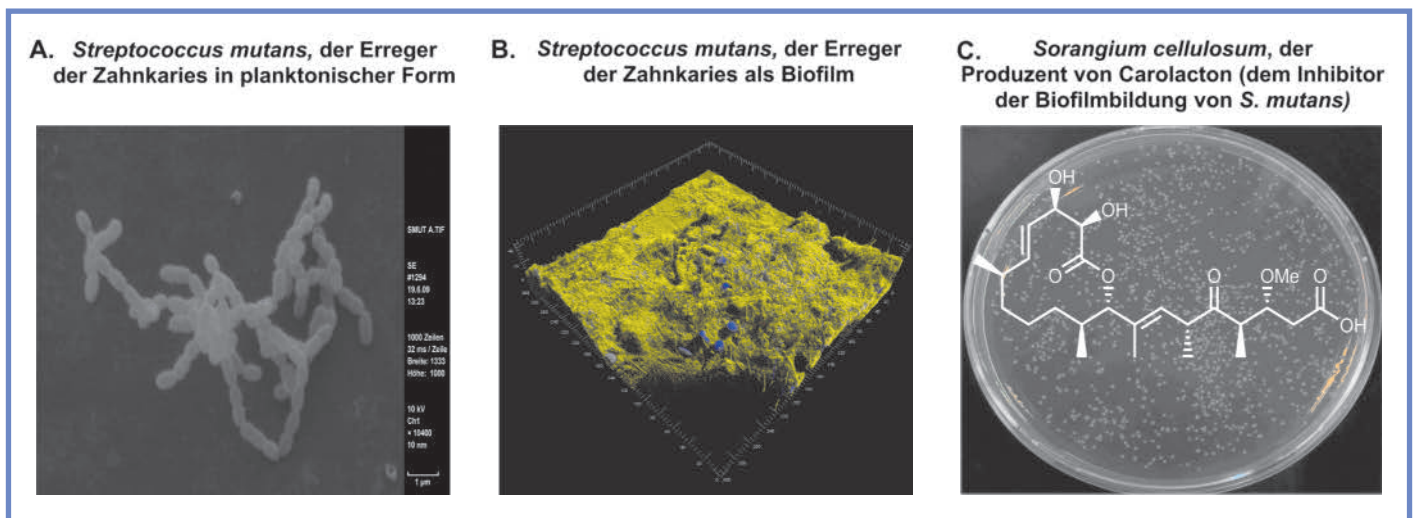
Nun könnte man vermuten, dass einfache Antibiotika-Darreichungen eine wirksame Therapie gegen Implantatentzündungen sein sollten. Allerdings kommunizieren Bakterien miteinander und dann bilden sie schleimige Netzwerke, die auch als Biofilme benannt werden und die wir zum Beispiel morgens als Belag auf den Zähnen spüren. Diese Biofilme (*Abbildung 1B*) bilden sich auch auf Implantatoberflächen und es hat sich gezeigt, dass die schleimigen Netzwerke undurchdringlich für gängige Antibiotika sind. So können Entzündungen an den Oberflächen von Implantaten voranschreiten, zum Gewebeverlust um das Implantat und in der Folge auch zum

Implantatverlust führen. Es besteht also zum einen dringender Bedarf nach neuen Antibiotika, die orale Biofilme brechen können, und zum anderen nach Technologien, um Implantate vor bakterieller Besiedelung zu schützen.

*Carolacton*, ein Wirkstoff gegen Biofilme des Karieserregers: Carolacton gehört zu einer

Diese Befunde offenbaren auch die Ambivalenz von Mikroorganismen für den Menschen – welche sind gut und welche sind böse? Einerseits betrachten wir sie als Erreger und Ausgangspunkt für Entzündungen, die tödlich enden können. Bis zur Entwicklung antibakterieller Therapien gehörten die Pest, Diphtherie, Cholera oder

*Titanoberflächen antibakteriell gestalten*: Mit Förderung des Forschungskonsortiums BIO-FABRICATION for NIFE durch das Niedersächsische Ministerium für Wissenschaft und die Volkswagenstiftung konnten die Arbeitsgruppen Kirschning und Stiesch ein gemeinsames Projekt initiieren, das sich mit der Funktionalisierung von Titan-basierten Im-



neuen Generation von Naturstoffen, isoliert aus *Sorangium cellulosum*, einem Bodenbakterium, denen das Potenzial zugeschrieben wird, Biofilme in ihrer Bildung und Entwicklung zu hemmen beziehungsweise bestehende Biofilme zu zerstören (Abbildung 1C). Carolacton inhibiert spezifisch das Biofilmwachstum von *S. mutans*. Die Störung der Biofilmbildung ist in dreierlei Hinsicht bemerkenswert. Zum einen handelt es sich um den ersten bekannten Wirkstoff, der diese Eigenschaft besitzt. Ferner tut Carolacton das sehr selektiv, denn andere Bakterienkulturen, auch so genannte »gute«, bleiben intakt. Schlussendlich ist seine Wirkung famos: Bereits geringste Mengen (0.005 µg/mL) führen zum Tode von etwa einem Drittel aller *S. mutans*-Bakterien.

Fleckfieber zu den tödlich verlaufenden durch Bakterien hervorgerufene Seuchen. Heutzutage sind eher bakterielle Durchfallerkrankungen in Ländern mit schlechten hygienischen Bedingungen und Krankenhausinfektionen mit hochresistenten Keimen, aber auch zunehmend die Tuberkulose in Industrieländern im Fokus. Gleichzeitig leben wir in nutzbringender Symbiose mit Mikroorganismen: sie sind essenziell im Darm und bei der Verdauung, aber auch bei der biologischen Reinigung in Kläranlagen. Noch interessanter ist ihre Bedeutung jedoch für die Bereitstellung und Produktion von Medikamenten, vor allem von Antibiotika. Die wohl bekanntesten Vertreter der Antibiotika aus Mikroorganismen sind die  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, zu der auch das Penicillin gehört.

plantatmaterialien beschäftigt. Dabei werden die praktischen Arbeiten am Biomolekularen Wirkstoffzentrum (BMWZ) der Leibniz Universität Hannover und an der Zahnärztlichen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) durchgeführt.

Wie einleitend erwähnt werden Titanprobenkörper schichtweise chemisch so verändert, dass sie für die Beladung mit dem antibiotisch wirksamen Carolacton vorbereitet sind. Hierfür wird das chemisch relativ inerte Titan zunächst einer Plasmabehandlung unterzogen.

Plasma wird als vierter Zustand der Materie bezeichnet. De facto handelt es sich dabei um nahezu vollständig ionisierte Gase, das heißt diese gasförmige Substanz besteht

Abbildung 1

**1A:** *Streptococcus mutans*, der Erreger der Zahnkaries

**1B:** Bakterieller Biofilm aus der Mundhöhle

**1C:** *Sorangium cellulosum* ist der bakterielle Produzent von Carolacton, einem Naturstoff, der Biofilme des Erregers der Zahnfäule zerstören kann.

### Fallbeispiel 2 Atmen durch Plastik

aus Ionen und Elektronen und ähnelt damit Zuständen, wie man sie in Blitzen, in der Sonne und im Inneren der großen Planeten vorfindet. Seit einigen Jahren kann man ein Plasma nicht nur im Vakuum erzeugen, sondern hat auch die

Die mechanische Beatmung (Intubation) ist eine Standardtherapie bei akutem Lungenversagen. Jedoch kann durch die hierbei auftretenden physikalischen Belastungen die Lunge auch weiter geschädigt werden [ref 3]. Einen Ausweg

trächtigungen für den Patienten kommen kann.

Nachdem an der MHH gezeigt werden konnte, dass die Besiedlung der Hohlfasern mit Lungen-Endothelzellen die Hämokompatibilität (Blutverträglichkeit) der Fasern deutlich erhöhte, sollte nun die Oberfläche der Fasern so ver-

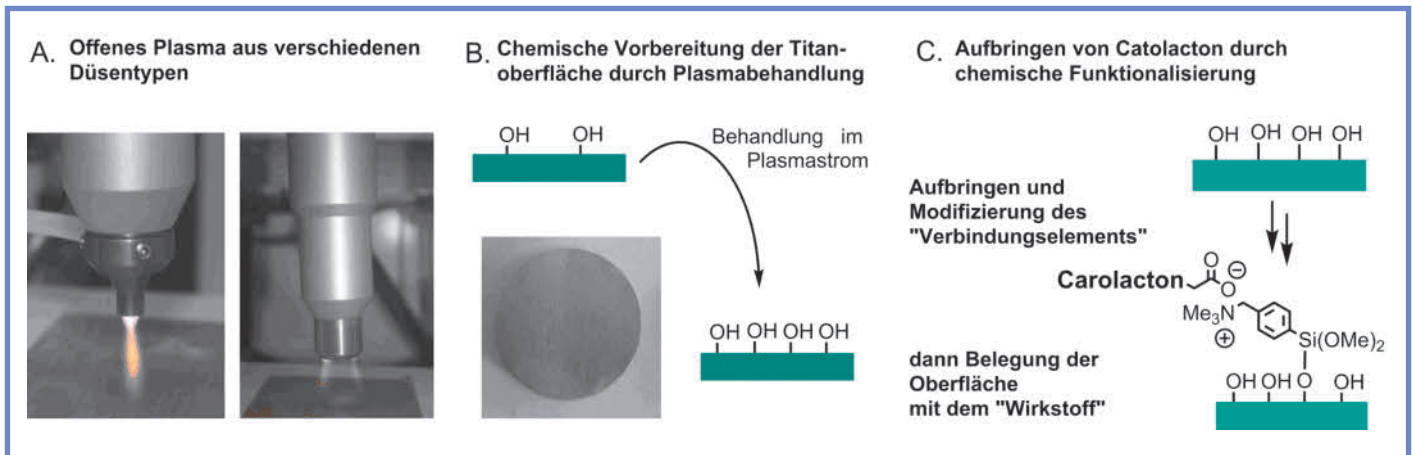


Abbildung 2

**2A:** Plasmaflamme eines Atmosphärendruck-Plasmas

**2B:** Behandlung eines Probenkörpers aus Titan, wie es in der Zahnmedizin in Form von Verschraubungen verwendet wird

**2C:** Überführung der durch Plasma vorfunktionalisierten Titankörper in eine mit Carolacton belegte Oberfläche

Möglichkeit, unter Atmosphärendruck ein stabiles flammenähnliches Plasma herzustellen (Abbildung 2A). Diese neue Technik besitzt bereits große Bedeutung bei der Oberflächenvorbereitung technischer Oberflächen und wird als Grundierung vor dem Kleben oder Lackieren von Bauteilen eingesetzt. Nach der Vorbehandlung (Abbildung 2B) wird über mehrere chemische Schritte ein Verbindungselement mit einer ionischen Ankergruppe auf die vorbereitete Titanoberfläche aufgebracht (Abbildung 2C). Diese ionische Ankergruppe erlaubt es nun, Antibiotika mit anionischen Gruppen, so wie das Carolacton, im Sinne eines Ionenaustauscherprozesses an die Implantatoberfläche zu heften.

Die beiden Arbeitsgruppen haben konzeptionell und praktisch die Voraussetzungen geschaffen, erste Untersuchungen an diesen Materialien einzuleiten.

bieten hier Oxygenatoren, bei denen die lebensnotwendige Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff und die Entfernung von Kohlendioxid außerhalb des Körpers durchgeführt werden. Diese Oxygenatoren bestehen aus Sauerstoff-durchströmten Hohlfasermembranen aus gasdurchlässigem Kunststoff, welche in Kassetten verbaut werden. Das Blut des Patienten wird dann durch diese Kassetten geleitet, wobei der Gasaustausch – ähnlich wie bei der Herz-Lungenmaschine bei Operationen am Herzen – durch die Hohlfasern stattfindet.

Ein Problem dieser Oxygenatoren ist jedoch, dass es an der Kunststoffoberfläche zu Ablagerungen von Blutbestandteilen kommt, wodurch die Anwendungsdauer dieser Geräte auf oftmals nur wenige Tage beschränkt bleibt. Nach dieser Zeit muss der Oxygenator ausgetauscht werden, wodurch es zu erneuten Beein-

ändert werden, dass eine stabile Ansiedlung dieser Zellen ermöglicht wird [ref 4, ref 5]. Hierzu sollte eine in natürlichem Kollagen vorkommende Aminosäuresequenz, das so genannte RGD-Peptid, verwendet werden. Studien haben gezeigt, dass dieses Peptid von den Zellen erkannt wird und die Anheftung von Zellen an damit beschichteten Oberflächen und Materialien begünstigt.

Abbildung 3 zeigt den Aufbau der Peptid-Beschichtung. Der Prozess der Beschichtung startet ganz analog wie beim 1. Fallbeispiel mit einem Abstandhalter, der das Signalpeptid in einer ausreichend großen Entfernung von der Kunststoffoberfläche positioniert. Durch diesen Abstandhalter können die Zellen das freier zugängliche RGD-Peptid besser erkennen. Dieses Element musste jedoch zuerst auf der Oberfläche verankert werden. Um dieses Ziel zu errei-



chen ist es wichtig, Reaktionsbedingungen zu finden, mit denen man die chemisch sehr wenig reaktive Oberfläche der Hohlfasern bearbeiten kann. Auch hier war eine Plasma-Behandlung essenziell (Abbildung 2A), die vormals wasserabweisende Oberfläche nun für Wasser und Alkohole gut benetzbar machte. Die Plasma-

großen Vorteil, dass sie aufgrund ihrer milden Bedingungen auch in biologischen Systemen eingesetzt werden können, um beispielsweise Signalmoleküle direkt auf Zelloberflächen anzubinden (Abbildung 4A).

Die biologische Untersuchung der Hohlfaser wurde von

Dr. med B. Wiegmann (Medizinische Hochschule Hannover; Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe) durchgeführt. Hier konnte gezeigt werden, dass auf den RGD-beschichteten Hohlfasern eine homogene Besiedlung mit Endothelzellen zu beobachten war (Abbildung 4B).

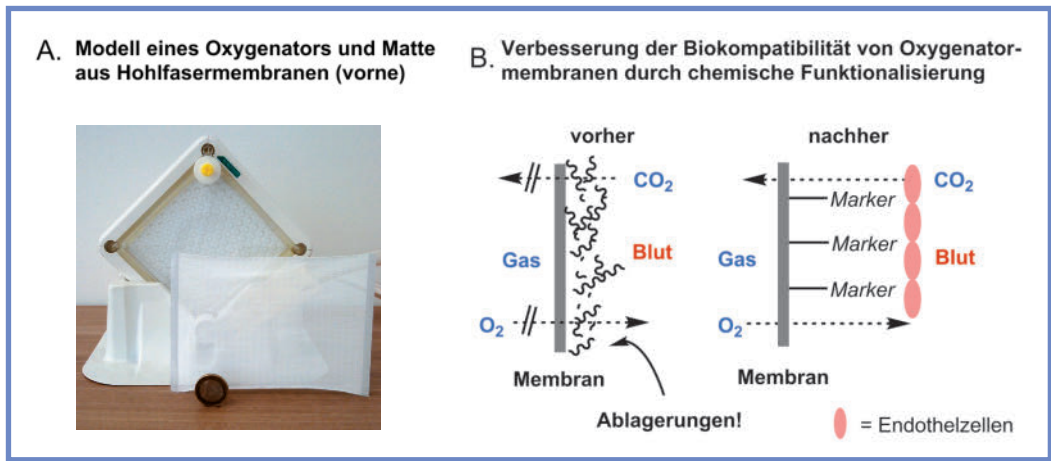


Abbildung 3  
**3A:** Oxygenator (Hersteller: Novalung)  
**3B:** Konzept der Oberflächenmodifizierung

behandelten Hohlfasern können nun mit einer alkoholischen Lösung des Abstandshalters behandelt werden. Die feste Anbindung an die Oberfläche erfolgte dann unter UV-Licht über einen sogenannten Nitren-Einbau.

Da das Signal-Peptid eine Vielzahl reaktiver chemischer Gruppen wie Carbonsäuren und Aminogruppen enthält, konnte es nicht direkt an den Abstandhalter gekoppelt werden. Unter hierbei typischen Bedingungen würde das Peptid ansonsten verändert und deaktiviert werden. Daher wurde zuerst ein Verbindungsstück eingebaut, welches ohne den Zusatz weiterer Reagenzien oder Katalysatoren mit dem RGD-Peptid reagieren kann. Dieser Reaktionstyp, für den das Peptid mit einem Azid ausgerüstet werden musste, wird wegen seiner Eleganz auch als »Click«-Reaktion bezeichnet. »Click«-Reaktionen bieten den

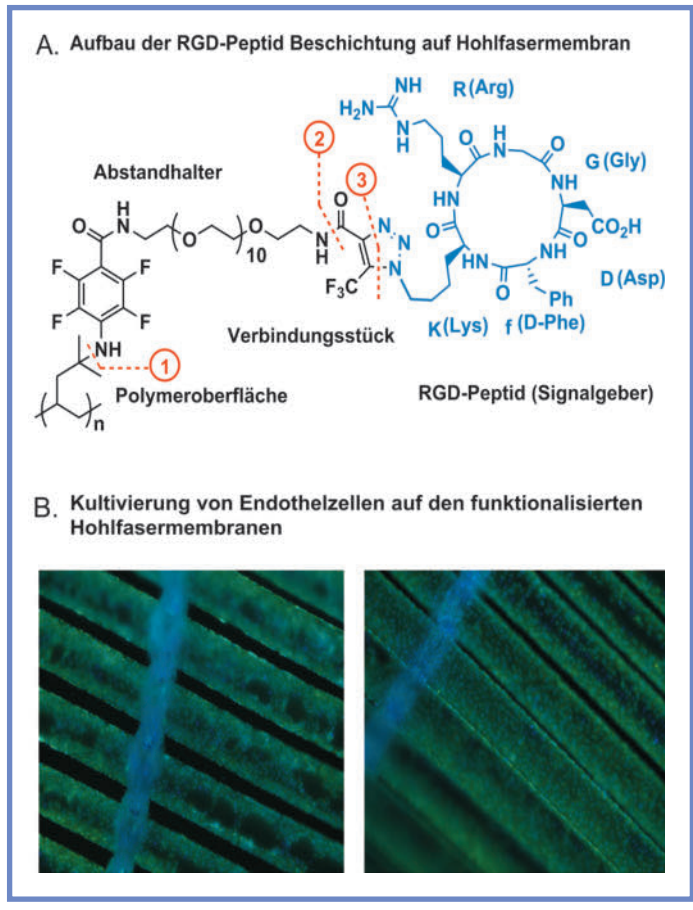


Abbildung 4  
**4A:** Aufbau der RGD-Peptid Beschichtung (rote Strichelung: Orte und Reihenfolge der chemischen Verknüpfungsreaktionen)  
**4B:** Hohlfaser besiedelt mit Endothelzellen; links: nach 24 Stunden, rechts: nach 72 Stunden Kultivierung



#### Dr. Gerald Dräger

Jahrgang 1968, ist seit 2000 Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie und leitet dort unter anderem das Massenspektroskopie-Zentrum. Seit 2007 forscht er in der Nachwuchsgruppe »Polymer Design«, die im Rahmen des Exzellenzclusters REBIRTH eingerichtet wurde ([www.rebirth-hannover.de](http://www.rebirth-hannover.de)). Kontakt: [draeger@oci.uni-hannover.de](mailto:draeger@oci.uni-hannover.de)



#### Prof. Dr. Dr. Axel Haverich

Jahrgang 1953, ist Direktor der Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover. Er ist Sprecher des Exzellenzclusters REBIRTH – Von Regenerativer Biologie zu rekonstruktiver Therapie. 1995 erhielt er den Leibniz-Förderpreis der Deutschen Forschungsgemeinschaft, auf dessen Basis er die Leibniz Laboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO) gründete. Kontakt: [haverich.axel@mh-hannover.de](mailto:haverich.axel@mh-hannover.de)



#### Prof. Dr. Andreas Kirschning

Jahrgang 1960, lehrt seit dem Jahr 2000 am Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover. Er ist einer der Initiatoren des Biomolekularen Wirkstoffzentrums (BMWZ) an der LUH. Seine Forschungsschwerpunkte sind die medizinisch ausgerichtete Naturstoffchemie, biomedizinische Biopolymere und synthetische Technologien (Mikroreaktionstechnik und induktives Heizen). Kontakt: [andreas.kirschning@oci.uni-hannover.de](mailto:andreas.kirschning@oci.uni-hannover.de)



#### Prof. Dr. Meike Stiesch

Jahrgang 1969, ist Direktorin der Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde der Medizinischen Hochschule Hannover. Sie ist Sprecherin des Forschungsverbundes BIOFABRICATION – Entwicklung personalisierter Implantate bis in die klinische Translation. Als Vorstandsmitglied des NIFE (Niedersächsisches Zentrum für Biomedizintechnik, Implantatforschung und Entwicklung) ist sie auch Leiterin des Forschungsbereiches Implantat-assoziierte Infektionen im NIFE. Kontakt: [stiesch.meike@mh-hannover.de](mailto:stiesch.meike@mh-hannover.de)

#### Zusammenfassung und Ausblick

Der vorliegende Bericht dokumentiert mehrere Facetten moderner Forschung. Transdisziplinär ausgerichtete Grundlagenforschung findet schneller den Zugang zu praktischen Anwendungen. Im

vorliegenden Fall wird dies durch die Kombination chemisch ausgerichteter Wirkstoffforschung mit der Regenerativen Medizin offenbar. Zum anderen ermöglichen neu geschaffene Translationszentren wie das BMWZ ideale Ausgangspunkte für international, aber auch regional verortete,

langfristig ausgerichtete Forschungsnetzwerke, wie zum Beispiel zwischen der Leibniz Universität Hannover und der Medizinischen Hochschule Hannover.

#### Referenzen

- [ref 1] J. Eberhard, K. Grote, M. Luchtefeld, W. Heuer, H. Schuett, D. Divchev, R. Scherer, R. Schmitz-Streit, D. Langfeldt, N. Stumpp, I. Staufenbiel, B. Schieffer, M. Stiesch. Experimental gingivitis induces systemic inflammatory markers in young healthy individuals: a single-subject interventional study. *PLoS ONE* 2013, 8, e55265. DOI: 10.1371/journal.pone.0055265
- [ref 2] S. Schaumann, I. Staufenbiel, R. Scherer, M. Schilhabel, A. Winkel, S. N. Stumpp, J. Eberhard, M. Stiesch. Pyrosequencing of supra- and subgingival biofilms from inflamed peri-implant and periodontal sites. *BMC Oral Health*. 2014, 14, 157. DOI: 10.1186/1472-6831-14-157
- [ref 3] J.-D. Ricard, D. Dreyfuss, G. Saumon. Ventilator-induced lung injury. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003, 42, 2s–9s
- [ref 4] C. Hess, B. Wiegmann, A. N. Maurer, P. Fischer, L. Möller, U. Martin, A. Hilfiker, A. Haverich, S. Fischer. Reduced thrombocyte adhesion to endothelialized poly 4-methyl-1-pentene gas exchange membranes—A first step toward bioartificial lung development. *Tissue Eng. Part A* 2010, 16, 3043–3053. DOI: 10.1089/ten.tea.2010.0131
- [ref 5] L. Möller, C. Hess, J. Paleček, Y. Su, A. Haverich, A. Kirschning, G. Dräger. Towards a biocompatible artificial lung: Covalent functionalization of poly(4-methylpent-1-ene) (TPX) with cRGD pentapeptide. *Beilstein J. Org. Chem.* 2013, 9, 270–277. DOI: 10.3762/bjoc.9.33

**Nanogram Surface Interaction Analysis with easy Handling**

Quartz Crystal Microbalances (QCM) with dissipation monitoring for analysis of surface interactions:

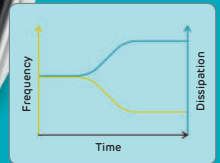
**qCell/qCell T** – the only QCM device able to perform whole blood analysis and more.

**Diverse Applications include:**

- Molecular interactions
- Nanotechnologies
- Viscosity measurements in  $\mu\text{l}$
- In situ formation of polymer films
- Enzymatic degradation studies
- Detection of coagulation status
- Cell analysis
- Kinetic studies
- Layer by layer studies
- Biofilm studies
- Immunoassays

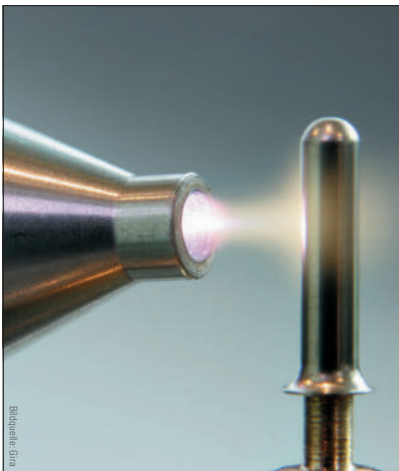
**3T analytik GmbH & Co.KG – Your partner in surface interaction analytics!**  
[www.3t-analytik.com](http://www.3t-analytik.com) · [info@3t-analytik.de](mailto:info@3t-analytik.de)

**Sensor Instrument for Surface Interaction Analysis in Real Time**



**qCell T**

**Label-Free Observation of Molecular Interactions, Surface Layer Systems and Fluid Properties.**



[www.plasmatreat.de](http://www.plasmatreat.de)

**Mikrofeine Reinigung und Aktivierung mit Openair®-Plasma**



**XENIOS**

Die Xenios AG ist eine weltweit tätige Gruppe führender Unternehmen der Herzchirurgie und Intensivmedizin und entwickelt, realisiert und vertreibt innovative Produkt- und Therapielösungen. Die Kerntechnologien der Xenios sind künstliche Lungen, Blutpumpen, Gefäßzugänge, Temperaturkontrolle und biokompatible Oberflächen. Unser Team vereint langjährige unternehmerische, klinische, wissenschaftliche und technische Expertise. Am Standort Heilbronn haben wir folgende freie Studentenplätze zu vergeben:

**Praktikant [m/w], Praxissemester [m/w] auch als Bachelor-Thesis / Master-Thesis möglich**  
 in den Fachbereichen: Forschung & Entwicklung, Quality, Regulatory Affairs, Marketing, Produktmanagement sowie Human Resources

Dauer: 6 Monate

Als Teil des Teams übernehmen Sie Aufgaben und Teilprojekte und setzen Ihr theoretisches Wissen aus dem Studium in der Praxis um. Durch persönliche Förderung und fachlicher und kollegialer Unterstützung durch Führungskräfte und Kollegen geben wir Ihnen die Möglichkeit praktische Erfahrungen in der Medizintechnik sammeln zu können.

**Voraussetzungen:**

- (Laufendes) Fachhochschul- oder Hochschulstudium
- Sehr gute deutsche und englische Sprachkenntnisse (Wort und Schrift)
- Sicherer Umgang mit moderner EDV
- Ihre Stärken sind die Kommunikation und Analysefähigkeit sowie ihre selbstständige, strukturierte Arbeitsweise und ihre Teamfähigkeit

Wir bieten ein modernes Arbeitsumfeld, vielseitige Aufgaben mit persönlichen Entfaltungsmöglichkeiten und einer leistungsorientierten Vergütung mit umfangreichen Sozialleistungen.

Wenn Sie an der Einführung von medizinischen Innovationen mitarbeiten wollen und spannende, herausfordernde Aufgaben mit Entwicklungsperspektiven suchen, dann bewerben Sie sich bitte schriftlich (per Post oder Email) mit Ihren vollständigen Unterlagen, unter Angabe des Praktikumsbeginns, bei uns. Wir freuen uns jetzt schon darauf, Sie kennen zu lernen.

XENIOS AG  
 Im Zukunftspark 1  
 74076 Heilbronn

Personalabteilung  
 Tel.: 07131 2706-111  
[personal@xenios-ag.com](mailto:personal@xenios-ag.com)





# Chemische Biologie

## DIE ERSCHLIESSUNG BIOLOGISCHER PROZESSE MITHILFE CHEMISCHER SONDEN

Die chemische Biologie ist eine vergleichsweise junge Teildisziplin der Naturwissenschaften, die sich erst seit der Jahrtausendwende etabliert hat. Wissenschaftler des Arbeitskreises »Chemische Biologie« vom Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung haben sich zum Ziel gesetzt, mithilfe organischer Moleküle neue Wirkstoffe gegen bakterielle und virale Infektionskrankheiten zu finden.

Kernstück der Chemischen Biologie ist die Erforschung von biologischen Prozessen mithilfe von chemischen Substanzen. Komplexe zelluläre Mechanismen werden entziffert, indem die Funktion von Einzelkomponenten der Zelle, zum Beispiel von Signalproteinen oder Enzymen, durch chemische Substanzen entweder ausgeschaltet oder stimuliert wird. Anschließend wird die Auswirkung der Modulationen auf die Zelle beschrieben – zum Beispiel auf ihre Form, ihr Wachstumsverhalten oder ihre Interaktion mit anderen Zellen. Die Chemische Biologie befasst sich also mit Problemen der Zellbiologie unter Verwendung von organischen Molekülen, so genannten Sonden – und grenzt sich damit von der Biochemie ab, die die Chemie von Biomolekülen beschreibt. In der Praxis stellt die Synthese der Sonden den zeitintensivsten Schritt dar, die organische Chemie spielt also eine entscheidende Rolle.

Zunächst und vor allem werden die Sonden für die biologische Grundlagenforschung eingesetzt. Zum Beispiel kann studiert werden, wie sich ganz verschiedene Molekülklassen wie Zucker, Proteine, DNA oder Fettbestandteile miteinander verbinden, wo in der Zelle das passiert und welchen Zweck es erfüllt – solche natürlichen Prozesse waren bisher schwer oder gar nicht



sichtbar zu machen. Die Fähigkeiten der Sonden, das Geschehen in der Zelle zu manipulieren kann auch genutzt werden, um krankmachende Fehlregulationen zu korrigieren. Die Chemische Biologie ist damit auch ein wichtiger Ideengeber für therapeutische Innovationen.

Wir setzen in unserem Arbeitskreis Methoden der Chemischen Biologie ein, um neue Wirkstoffe gegen bakterielle und virale Infektionskrankheiten zu finden, ihre Wirkung zu charakterisieren und ihre Eigenschaften anhand von medizinalchemischen Kriterien zu optimieren. Der Bedarf an neuen Antiinfektiva ist groß und wächst stetig, denn viele Keime (zum Beispiel MRSA oder *Pseudomonas aeruginosa*) sind mittlerweile gegen das vorhandene Arsenal an

Antibiotika resistent geworden und können zu zum Teil lebensbedrohlichen Erkrankungen führen.

### Neue Antibiotika durch Targeting-Konjugate

Ein Kernproblem bei der Suche nach neuen Antibiotika ist, dass die meisten Substanzen es nicht schaffen, die bakterielle Zellhülle zu durchdringen. Daher verfolgen wir einen so genannten Targeting-Ansatz, bei dem der Wirkstoff aktiv über bakterielle Transporter in die Zelle hineintransportiert wird. Den Transportern wird dabei vorgetäuscht, dass es sich um willkommene Nährstoffe oder dringend benötigte Spurenelemente handelt. Einmal in der Zelle, wird der für das Bakterium tödliche Wirkstoff dann freigesetzt. Das

Konzept ist aus der makroskopischen Welt bekannt – in Anlehnung an den Präzedenzfall aus der griechischen Mythologie spricht man von einer »Trojanisches Pferd-Strategie« (Abbildung 1).

Das Konzept wurde unter Ausnutzung von Siderophor-Transportern realisiert. Siderophore sind Eisenbinder, die von Bakterien sezerniert wer-

### Wirkmechanismenaufklärung von Naturstoffen

Ein weiterer Schwerpunkt unserer Abteilung adressiert ein Kernthema der chemischen Biologie, der Entschlüsselung der zellulären Wirkmechanismen von niedermolekularen Verbindungen. Wir untersuchen vor allem Naturstoffe aufgrund der hohen Kompetenz in der Region Hannover-

Die Tedanolide sind hochaktive marine Naturstoffe, die aus Schwämmen isoliert wurde. Die Etablierung einer Totalsynthese der strukturell komplexen, polyketidischen Makrozyklen (Abbildung 4) im Arbeitskreis von Markus Kalesse am BMWZ gestattete die genauere Untersuchung ihrer biologischen Wirkung und die Erstellung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen.

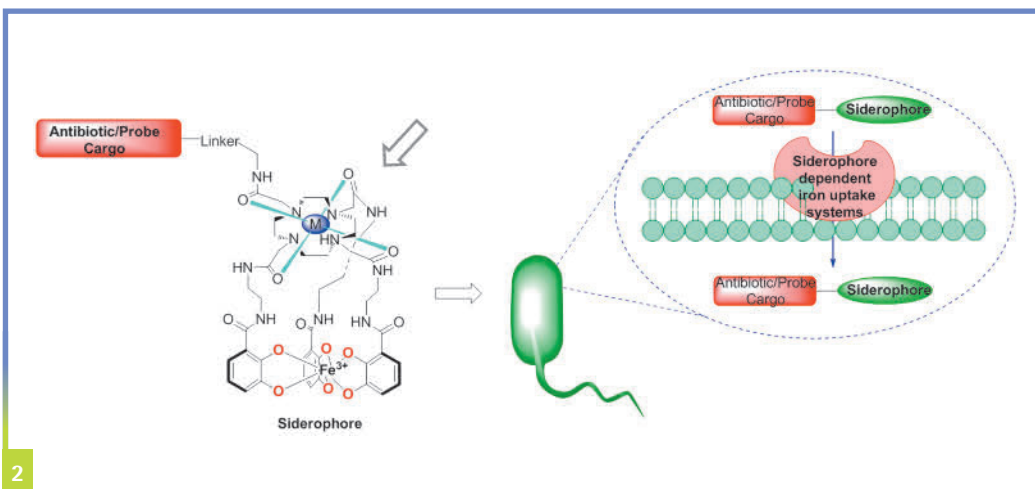


Abbildung 1  
Aktiver Transport von Wirkstoffen in die Zelle über die »Trojanisches Pferd-Strategie«

Abbildung 2  
Siderophor-Mimetika als trojanische Pferde

den und anschließend mit Eisen beladen von Siderophor-Transportern wieder aufgenommen werden. Wir haben Siderophor-Mimetika synthetisiert, die von Bakterien nicht als fremd erkannt werden. Die Mimetika wurden mit einem fluoreszierenden Farbstoff versehen, der die Lokalisation der Bakterien auch in lebenden Organismen erlaubt, wie das in *Abbildung 3* gezeigte Mausmodell mit lokal applizierten Sonden belegt. Eine mögliche Anwendung dieser Konjugate besteht in der Diagnose von Infektionen im Körper, die einer Probennahme kaum zugänglich sind, zum Beispiel Infektionen an Implantaten. In der nächsten Projektperiode soll der Farbstoff ausgetauscht werden gegen ein Antibiotikum, um die Bakterien nicht nur zu diagnostizieren, sondern sie zu bekämpfen.

Braunschweig auf diesem Gebiet. Es zeigt sich immer klarer, dass die biologische Wirkung von Naturstoffen komplex ist. Wir interessieren uns insbesondere für Naturstoffe, die mehr als einen molekularen Angriffspunkt (»target«) adressieren. Diese Strategie führt zu einer synergistischen Wirkverstärkung, zum anderen wird so eine Resistenzbildung gegen den Naturstoff deutlich erschwert. Ein Beispiel aus aktuellen Arbeiten sei hier genannt.

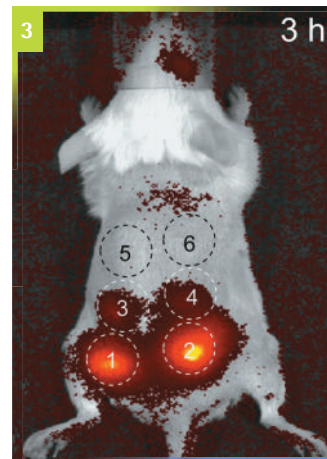


Abbildung 3  
In vivo Bildgebung von Infektionen im Mausmodell: 1 – Bakterien in LB medium + Sonde; 2 – Bakterien in Serum + Sonde; 3 – Sonde in LB medium ohne Bakterien; 4 – Sonde in Serum ohne Bakterien; 5 – LB medium; 6 – Serum

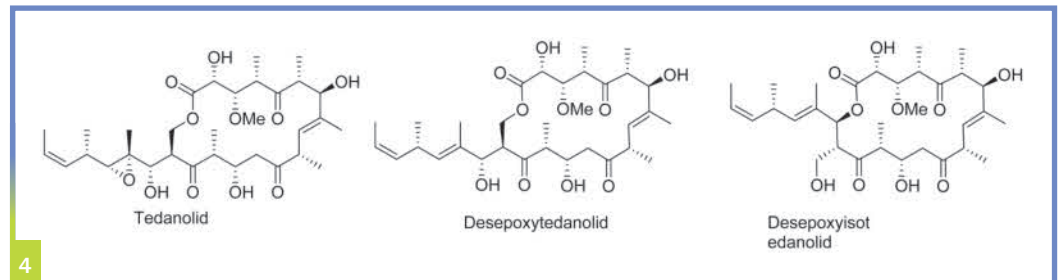
Bekannt war, dass Tedanolide als Inhibitoren der Proteinsynthese, also der Translation, wirken. Wir fanden zunächst, dass das Derivat Des-epoxy-Tedanolid durch Phosphorylierung des Initiationsfaktors eIF2 $\alpha$  die Translation hemmt. Überraschend war, dass in



### Prof. Dr. Mark Brönstrup

Jahrgang 1971, studierte Chemie an der Philipps-Universität Marburg und am Imperial College in London. 1999 promovierte er an der TU Berlin in organischer Chemie. Seit Dezember 2013 leitet er die Abteilung für Chemische Biologie am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, zudem hat er eine Professur an der Leibniz-Universität Hannover inne. Sein Arbeitsschwerpunkt ist die Erforschung chemischer und biologischer Wirkstoffe, die therapeutisch gegen Krankheitserreger eingesetzt werden können. Kontakt: [mark.broenstrup@helmholtz-hzi.de](mailto:mark.broenstrup@helmholtz-hzi.de)

Abbildung 4  
Strukturen ausgewählter Tedanolide

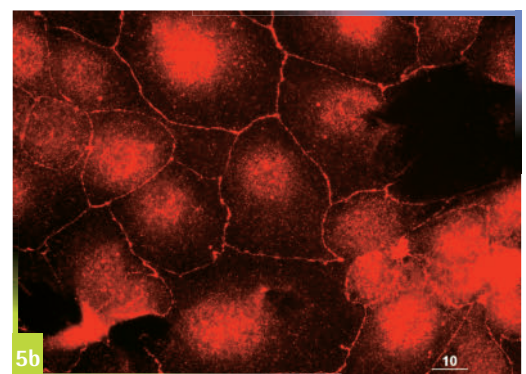
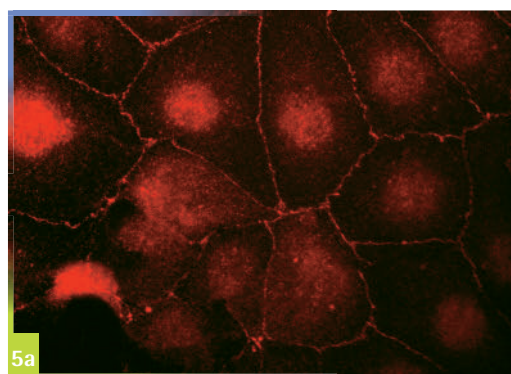


einem Versuch unter Verwendung von cap-unabhängiger CrPV IRES, der auf keine Initiationsfaktoren angewiesen ist, die Translationshemmung bestehen blieb. In Folgeuntersuchungen stellte sich heraus, dass neben der Initiation auch der Elongationsschritt gehemmt ist, und zwar durch Phosphorylierung des Initiationsfaktors eEF2 (Abbildung 5). Folgerichtig fanden wir auch die eEF2-aktivierende Kinase eEF2K »angeschal-

tet«, und zwar durch Dephosphorylierung der Aminosäure Serin 366. Somit wird der komplexe Translationsapparat an gleich zwei Stellen durch Des-epoxy-Tedanolid funktionell gestört. Zur vollständigen Aufklärung des Wirkmechanismus gehört allerdings noch die Beschreibung der molekularen Interaktionspartner der Tedanolide: Handelt es sich um zwei verschiedene Bindeproteine, jeweils eines für Initiation

und Elongation, oder führt die Bindung an nur ein einziges Protein pfadabwärts (»downstream«) zu den beobachteten Effekten? Methodisch verlangt die Klärung dieser Frage auf jeden Fall ein enges Zusammenspiel von Synthesechemie (zum Beispiel zur Bereitstellung von Sonden, die alle Bindeproteine an feste Träger koppeln) und Zellbiologie. Das BMWZ bietet ein ideales Umfeld, um diese Arbeiten zu realisieren.

Abbildungen 5  
Desepoxy-tedanolid induziert die Phosphorylierung von eEF2. PtK2 Zellen wurden entweder mit Methanol (5a) oder mit 50 nM Desepoxy-Tedanolid (5b) für 4 Stunden behandelt. Die Zellen wurden anschliessend fixiert und über einen phospho-eEF2-erkennenden Antikörper gefärbt. Größenlineal: 10 µm.







3D Druck *schnell – präzise – innovativ (0,016mm Schichten)*

Feinmechanik

Wartung und Service

**Technischer Labor Service**

Sonderanfertigungen und Service für die biomedizinische Forschung & Entwicklung

[www.tls-hannover.de](http://www.tls-hannover.de)

☎ 05 11 - 54 66 505

im Medical Park Hannover

**FASZINATION  
KÜHLEN**

35 bis 100 Liter // bis -85°C  
niedrige Betriebsgeräusche  
kompakte Bauweise  
optimal zur Aufstellung direkt am Arbeitsplatz

**FRYKA**  
Kältetechnik

**FRYKA-Kältetechnik GmbH**  
Dirmstr. 4 // 73730 Esslingen  
0711-310599-0  
info@fryka.de  
[www.fryka.de](http://www.fryka.de)

// Umlaufkühler // Tiefkühlboxen // Tiefkühlschränke // Tiefkühltruhen // Tiefkühlplatten // Kältebäder // Kältethermostate //

# Medizin aus dem Meer

## HERAUSFORDERUNG MARINE NATURSTOFFE

In den Meeren und Ozeanen gibt es zahllose unbekannte Organismen, die sowohl für die wissenschaftliche als auch die industrielle Forschung von Interesse sind.

Die Arbeitsgruppe Lindel an der Technischen Universität Braunschweig und am Zentrum für Biomolekulare Wirkstoffe (BMWZ) der Leibniz Universität widmet sich daher der Totalsynthese mariner Naturstoffe sowie der Suche nach deren biologischen Zielstrukturen mit chemischen Mitteln.



Abbildung 1  
Hauptgebiete der Arbeitsgruppe Lindel: die Totalsynthese mariner Naturstoffe sowie die Suche nach deren biologischen Zielstrukturen.

Der Begriff »Naturstoff« bezeichnet chemisch reine Verbindungen, die von Lebewesen gebildet werden. Die Arbeitsgruppe Lindel erforscht die chemische Synthese und biologische Aktivität von Naturstoffen aus Meeresorganismen. Solche marinen Naturstoffe sind höchst wertvoll, da sie nur in winzigen Mengen aus Meeresschwämmen, Korallen und anderen wirbellosen Meerestieren isolierbar sind. Von vielen

Substanzen sind nur die Strukturformeln bekannt, vielleicht auch etwas zur biologischen Aktivität. Es ist für die interdisziplinäre Forschung nun von entscheidender Bedeutung, dass diese raren marinen Naturstoffe in ausreichender Menge vorliegen. Ohne Chemie würde man nie wissen, ob aus einem marinen Naturstoff je ein Medikament werden kann, da biologische Testung allein wegen Substanzmangels kaum möglich wäre.

Es sind jedoch nicht nur marine Naturstoffe selbst zu erforschen, sondern auch strukturell verwandte Verbindungen, die nicht von den Organismen gebildet werden. Diese können verbesserte pharmakologische Eigenschaften aufweisen. Die chemische Synthese solcher so genannten Derivate ist nicht nur von akademischem Interesse, sondern findet auch in Industrieunternehmen statt und hat zur Entwicklung neuer Medikamente

aus dem Meer geführt. Ein ermutigendes Beispiel ist die industrielle Synthese von Halaven (*Abbildung 2*), eine bewundernswerte Leistung. Auch zur Herstellung des Antitumor-Medikaments Ecteinascidin (Yondelis) ist eine lange, mehrstufige Synthese nötig. In unseren Laboratorien widmen wir uns zwei Hauptgebieten: der Totalsynthese mariner Naturstoffe und der Suche nach deren biolo-

Wir sind an Alkaloiden interessiert. Alkaloide sind stickstoffhaltige Verbindungen, die in der Natur ausgehend von Aminosäuren, also den Grundbausteinen der Proteine aufgebaut werden. Zu diesen gehören die so genannten Pyrrol-Imidazol-Alkaloide aus Meeresschwämmen (*Abbildung 3*). Die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide sind charakterisiert durch die fünfgliedrigen Ringe Pyrrol und Imidazol,

Die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide bilden ein Paradebeispiel molekularer Vielfalt. Es existieren mehrere Modi der Faltung des Schlüsselbausteins Oroidin zu neuen Familienmitgliedern. Wahrscheinlich wird diese familiäre Verwandtschaft strukturell recht verschiedener Moleküle von der Natur genutzt, um auf ökonomische Weise viele biologische Funktionen zu erfüllen. Die meisten dieser Verbindungen können in zwei spiegelbildlichen, nicht identischen Formen existieren, ähnlich wie die menschliche Hand. Dieses Phänomen zeigt auch Dibromphakellstatin, isoliert aus dem Meeresschwamm *Phakellia mauritiana*. Durch Synthese konnten wir zeigen, dass nur eines der Spiegelbildisomere gegen Krebszellen wirkt, das andere jedoch nicht. Die Stammverbindung Oroidin wirkt übrigens abschreckend gegen Fischfraß und sichert dem Meeresschwamm so das Überleben auf dem Riff der Karibik, wie wir in Kooperation mit marinen Ökologen gefunden haben.

Eine andere Art struktureller Diversität liegt bei Naturstoffen mit dem Grundgerüst des Cubitens aus der Termit *Cubitermes umbratus* vor. Cubiten gehört zur Gruppe der Terpene, zu denen zum Beispiel auch das intensiv nach Orangen riechende und auch dort vorkommende Limonen gehört. Cubiten selbst ist zwar kein mariner Naturstoff, jedoch stammen alle weiteren Naturstoffe mit demselben Gerüst aus tropischen Korallen. Die marinen Calyculone enthalten im Unterschied zur Stammverbindung (+)-Cubiten Sauerstoff, der in den Molekülen an verschiedenen Stellen vorkommen kann (*Abbildung 4*). Es war von entscheidender Bedeutung für die Erforschung der bisher noch nicht synthetisierten Calyculone, deren Kohlenstoff-

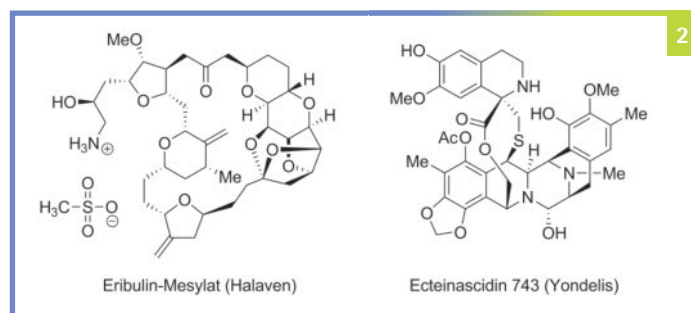


Abbildung 2  
Marine Medikamente Halaven und Yondelis.

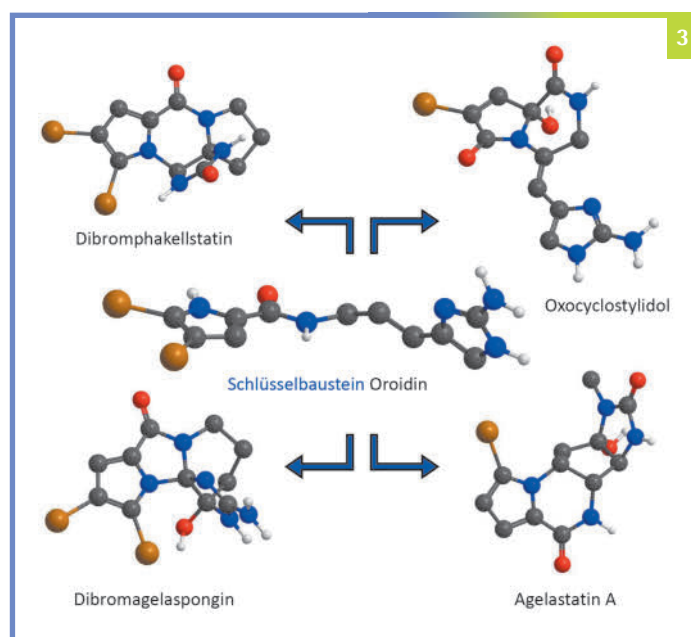


Abbildung 3  
Gerüstvielfalt der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide, basierend auf dem Schlüsselbaustein Oroidin.

gischen Zielstrukturen, so genannten »Targets«.

### Totalsynthese

Unter Totalsynthese versteht man den schrittweisen Aufbau von Naturstoffen durch chemische Reaktionen.

die in *Abbildung 3* an der Stammverbindung Oroidin gut zu erkennen sind. Pyrrol enthält ein blau gezeichnetes Stickstoffatom, Imidazol zwei Stickstoffatome im Ring. Kohlenstoff ist grau gezeichnet, Wasserstoff weiß, Sauerstoff rot und das Halogen Brom braun.



Grundgerüst durch Synthese zugänglich zu machen. Kürzlich fanden wir einen neuartigen Zugang zu Cubiten ausgehend von Carvon, der wichtigsten Komponente von Kümmelöl. Die Idee bestand in der Erzeugung einer kom-

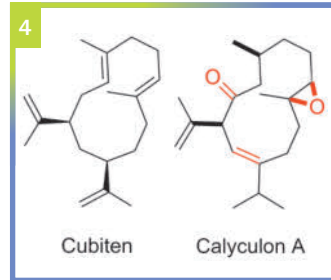


Abbildung 4  
Das Kohlenstoff-Grundgerüst des Cubitens kommt auch in Calyculon A vor.

pakten Struktur, bevor die Komplexität danach wieder verringert würde. Es ist nun eine große Herausforderung, das erforderliche Sauerstoff-

Muster ausgehend vom Grundkörper aufzubauen. Hier ist Grundlagenforschung gefragt, der wir uns widmen.

### Chemie für die Chemische Biologie

Neben der Bereitstellung knapper mariner Naturstoffe durch chemische Synthese interessiert uns die Entwicklung neuer Methoden für die Chemische Biologie, also der Erforschung chemischer Verfahren zur Klärung biologischer Fragestellungen. Dahinter steht die Frage, wie Naturstoffe biologisch wirken.

Eine Möglichkeit besteht in der Technik der so genannten Photoaffinitätsmarkierung, die mit der Installation einer lichtempfindlichen Gruppe an

strahlt. Es wird eine hochreaktive Spezies freigesetzt, die mit einem Zielprotein, eine mit einem Zielprotein, eine Nukleinsäure oder sogar einem Membranbestandteil eine feste Bindung bildet, die die Isolierung des Addukts erlaubt (Abbildung 5). Die Analyse solcher kovalenten Addukte erfolgt zum Beispiel durch hochauflösende Massenspektrometrie.

Zu den auch von uns genutzten lichtempfindlichen Gruppen gehören die Diazirine, dreigliedrige Ringe mit zwei Stickstoffen, die durch eine Doppelbindung miteinander verknüpft sind. Bei Bestrahlung mit ultraviolettem Licht zerfallen diese zu molekularem Stickstoff, der auch in der Luft vorkommt, und einer hochreaktiven Spezies, welche mit ihrer Umgebung rasch

Abbildung 5  
Schematische Darstellung der Photoaffinitätsmarkierung, auf die Isolierung und Analyse im Massenspektrometer folgt.

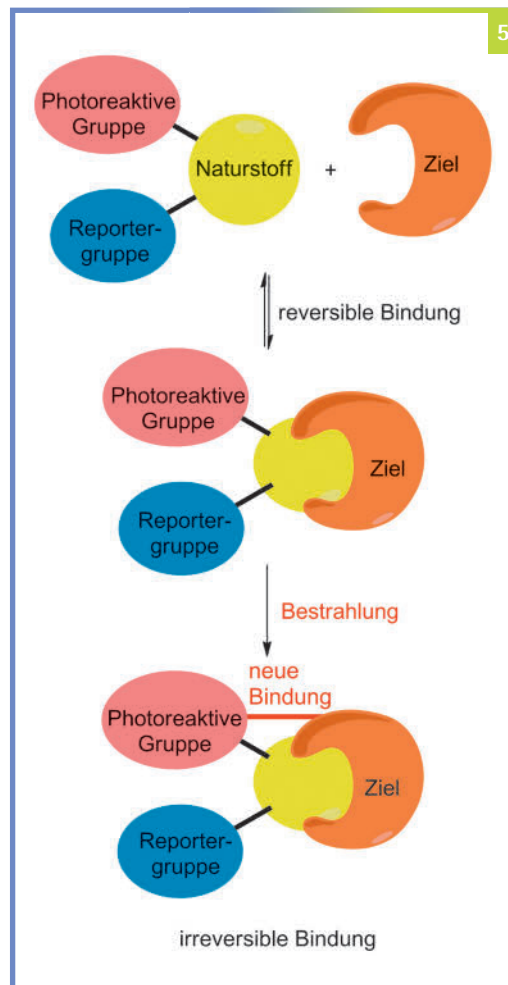
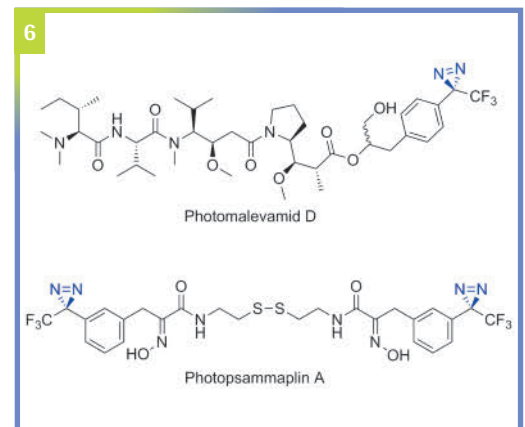


Abbildung 6  
Photoanaloga der marinen Naturstoffe Malevamid D und Psammmaplin A.



einem biologisch aktiven Naturstoff beginnt. Idealerweise ist das so erhaltene photoreaktive Derivat noch immer biologisch aktiv. Wenn ja, wird nach Inkubation in der Zelle mit ultraviolettem Licht be-

reagiert. Anfangs ist es nicht klar, wo eine photoreaktive Gruppe an einem Naturstoff installiert werden kann, ohne dessen biologische Aktivität komplett zu unterdrücken. So führte die Einführung eines Diazirins am hoch zelltoxischen Naturstoff Malevamid D, den wir kürzlich synthetisierten, zu einem inaktiven Molekül (Abbildung 6). Im Fall des Photopsammmaplins A hingegen blieb die Zytotoxizität des zugrundeliegenden Naturstoffs Psammmaplin A vollständig erhalten.

Die lichtempfindlichen Teilstrukturen von Photomalevamid D und Photopsammaplin A wurden vielstufig durch aufbauende Synthese eingeführt. In Zukunft wird es von Nutzen sein, über vorgefertigte Bausteine zu verfügen, zu denen auch die von uns synthetisierten Aminosäuren Phototryptophan und Photo- $\beta$ -phenylalanin gehören werden.

Wir interessieren uns weitergehend für neue Reagenzien, die die zurzeit verwendeten Photoreaktionen verbessern könnten. Dies könnte insbesondere interessant werden, wenn man nicht nur wissen möchte, wo in einer Zelle ein Naturstoff wirkt, sondern auch wie er an seine biochemische Zielstruktur bindet. Hier profitieren wir von unseren Arbeiten zu den oben erwähn-

ten Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden. Die Gebiete gehören also durchaus zusammen. Nach mehreren Versuchen haben wir herausgefunden, dass ein speziell funktionalisiertes Reagenz mit einer aus drei Stickstoffatomen bestehenden Azid-Teilstruktur bei Bestrahlung sehr sauber mit Essigsäure reagierte (Abbildung 7). Dabei entstand ein aromatischer Ester der Essigsäure.

Es zeigte sich, dass die Menge an Carbonsäure bis zu einem Punkt verringert werden konnte, an dem auch anspruchsvolle Reaktionspartner untersucht werden konnten. Besonders Aminosäuren, die Bausteine der Peptide und Proteine, waren interessant und reagierten überwiegend glatt. Für künftige Anwendungen in der Chemischen Bio-

logie ist hervorzuheben, dass diese neuartige Photoreaktion die Anwesenheit von Wasser toleriert. Inzwischen haben wir uns auch der Umsetzung kleinerer Peptide zugewandt und konnten diese in der Tat selektiv funktionalisieren, ohne Reaktion mit den anderen in Peptiden vorliegenden funktionellen Gruppen zu beobachten. Quantenchemische Rechnungen zeigen, dass die Reaktion nach Verlust von molekularem Stickstoff über die Öffnung des Imidazolrings verläuft.

Organische Synthese kann auch zur Entdeckung von Molekülen führen, deren biologische Aktivität größer als die des anvisierten Naturstoffs ist. So fanden wir im Rahmen unserer Synthese von Flustramin A aus dem Moostierchen *Flustra foliacea*, dass dessen Vorstufe zytotoxische und antimikrobielle Wirkung aufweist, im Gegensatz zum Naturstoff selbst. Die Wirkung wird nun in Kooperation mit dem HZI Braunschweig und am BMWZ erforscht. Aus allgemeinerer Perspektive wird sicher die chemische Verknüpfung biologisch aktiver Naturstoffe mit Proteinen an Bedeutung gewinnen, auch dies ein spannendes Gebiet für Kooperationen am BMWZ. Organische Chemie wird auch in Zukunft bei der Erforschung mariner Naturstoffe die Schlüsselrolle einnehmen.



**Prof. Dr. Thomas Lindel**

Jahrgang 1966, studierte Chemie an der Universität Münster und promovierte dort 1992 im Fach Organische Chemie. Die Habilitation erfolgte im Jahr 2000 an der Universität Heidelberg, 2001 erhielt Thomas Lindel einen Ruf auf eine Professur am Department Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Seit April 2007 ist er Professor am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig sowie seit 2014 Mitglied des Biomolekularen Wirkstoffzentrums der Leibniz Universität Hannover. Im Mittelpunkt seiner Arbeiten stehen die Struktur, Synthese und Funktion mariner Naturstoffe.

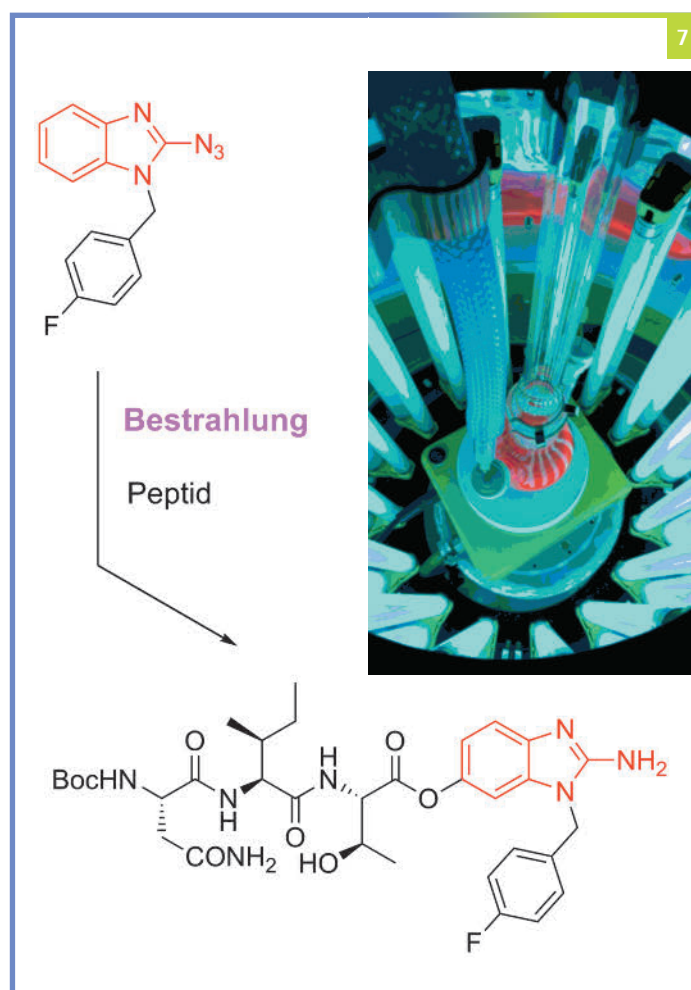


Abbildung 7  
Neuartige Photoarylierung  
von Carbonsäuren im Rayonet-  
Reaktor.



# Personalia und Preise

## BERUFUNGEN

### Rufe an die Leibniz Universität Hannover

Prof. Dr.-Ing. **Michael Beer**, Technische Universität Dresden, hat einen Ruf auf die W3-Professur für Sicherheitstheorie und Risikobewertung erhalten.

Dr. **Jens Boch**, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, hat einen Ruf auf die W2-Professur für Pflanzenbiotechnologie erhalten.

Prof. Dr. **Monika Jungbauer-Gans**, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, hat einen Ruf auf die W3-Professur für Empirische Hochschul- und Wissenschaftsforschung erhalten.

Prof. Dr. **Thomas Reydon**, Institut für Philosophie, hat einen Ruf auf die W2-Professur für Philosophie der Biologie erhalten.

Dipl.-Ing. **Andreas Quednau**, Staatliche Akademie der Bildenden Künste Stuttgart, hat einen Ruf auf die W3-Professur für Städtebauliches Entwerfen erhalten.

Dr. **Georg Steinhäuser**, Technische Universität Wien, hat einen Ruf auf die W2-Professur für Physikalische Radioökologie erhalten.

Prof. Dr. **Winnifried Wollner**, Universität Hamburg, hat einen Ruf auf die W3-Professur für Wissenschaftliches Rechnen erhalten.

### Rufe nach außerhalb

Prof. Dr. **Carsten Momsen**, Institut für Prozess- und Anwaltsrecht (IPA), hat einen Ruf auf die W3-Professur für Strafrecht, Strafverfahrensrecht, Wirtschaftsrecht und/oder Umweltstrafrecht an der Freien Universität Berlin erhalten.

Prof. Dr. **Karsten Danzmann**, Institut für Gravitationsphysik, hat den Ruf auf eine Professur von der James Cook University in Australien erhalten.

### Juniorprofessuren

Dr. **Lilian Matthiesen**, Fachgebiet Zahlentheorie, wurde zum 1. April 2014 zur Juniorprofessorin an der Leibniz Universität Hannover bestellt.

Dr. **Susanne Weßnigk**, Fachgebiet Physikdidaktik, wurde zum 1. April 2015 zur Juniorprofessorin an der Leibniz Universität Hannover bestellt.

### Ernennung zur Universitätsprofessorin/ zum Universitätsprofessor

Dr. **Teresa Carlomagno**, Fachgebiet Strukturchemie, wurde zum 1. Juni 2015 zur Universitätsprofessorin an der Leibniz Universität Hannover ernannt.

Dr. **Bettina Matzdorf**, Fachgebiet Ökosystemdienstleistungen – ökonomische und planerische Aspekte, wurde zum 1. Dezember 2014 zur Universitätsprofessorin an der Leibniz Universität Hannover ernannt.

Dr. **Christoph Walker**, Fachgebiet Mathematische Modellbildung, wurde zum 1. April 2015 zum Universitätsprofessor an der Leibniz Universität Hannover ernannt.

Dr.-Ing. **Peter Werle**, Fachgebiet Hochspannungstechnik und Asset Management, wurde zum 15. Oktober 2014 zum Universitätsprofessor an der Leibniz Universität Hannover ernannt.

### Ernennung zur Außerplanmäßigen Professorin/ zum Außerplanmäßigen Professor

Prof. Dr.-Ing. **Kai Möhwald**, Fakultät für Maschinenbau, wurde am 6. März 2015 die Befugnis verliehen, den Titel »Außerplanmäßiger Professor« zu tragen.

### GASTWISSENSCHAFTLERINNEN / GASTWISSENSCHAFTLER

Prof. Dr. **Juan Du**, Chinese Academy of Sciences, China, ist vom 1. März 2015 bis 1. März 2016 Gastwissenschaftlerin am Institut für Turbomaschinen und Fluid-Dynamik.



11  
102  
1004Leibniz  
Universität  
Hannover

## Wir danken unseren Förderern:

Albert-Ludwig-Fraas-Stiftung | Bahlsen GmbH & Co. KG | Bayer Science and Education Foundation | Bechtle GmbH IT-Systemhaus | Bilfinger SE | Campus Cultur e.V. | Christian-Kuhlemann-Stiftung | Continental AG | Cray-Stiftung | Deutsche Bank AG | Deutsche Messe AG | Dirk Rossmann GmbH | Dr. Friedrich-Lehner-Stiftung | Dr. Hesse und Partner Ingenieure | Dr. Ing. h.c. F. Porsche AG | Dr. Johannes Heidenhain GmbH | E.ON Kernkraft GmbH | ExxonMobil Production Deutschland GmbH | Ferchau Engineering GmbH | Gebrüder Heyl Analysetechnik GmbH & Co.KG | HARTING KGaA | Heise Zeitschriften Verlag | HIS - Hochschul-Informationen-Systeme eG | IPH -Institut für Integrierte Produktion Hannover | Johnson Controls | Kjellberg Stiftung | KKH Kaufmännische Krankenkasse | Komatsu Hanomag GmbH | Leibniz Universitätsgesellschaft Hannover e.V. | Lenze SE | LPKF Laser Electronics AG | Maurer Electronics GmbH | Mecklenburgische Versicherungsgruppe | MTU Maintenance GmbH | NORD/LB | OSB AG | Rheinmetall AG | Robert Bosch GmbH | Sartorius Corporate Administration GmbH | Sennheiser electronic GmbH & Co. KG | Solvay GmbH | Stadtwerke Hannover AG | Syntellix AG | Talanx AG | Transnorm System GmbH | TÜV Hannover/Sachsen Anhalt e.V. | VGH Versicherungen - Landschaftliche Brandkasse Hannover | Viscom AG | Volkswagen AG, Marke Nutzfahrzeuge | Weidemann-Stiftung | Herr Prof. Barke | Herr Torhan und Frau Nil Berke | Herr Prof. Breitner | Frau Dr. Ebeler | Herr Engelhardt | Herr Dr.-Ing. Gillmann | Herr Prof. Haverich | Herr Kiesow | Herr Lindenberg | Herr Prof. Parchmann | Herr Rehmer | Herr Schilling | Herr Dr. Scholz | Herr Prof. Siebert | Herr Thiele | Herr Dr. Thörmer | Frau Prof. von Voigt

**Deutschland  
STIPENDIUM**

©Teak Sato/www.sxc.hu

Auch als Privatperson können Sie Deutschlandstipendiaten fördern:  
[www.uni-hannover.de/stipendienprogramm](http://www.uni-hannover.de/stipendienprogramm)



Prof. Dr. **Joshua Olakan Ogunwole**, Ahmadu Bello University, Nigeria, war vom 1. Dezember 2014 bis 31. Mai 2015 Gastwissenschaftler am Institut für Bodenkunde.

Dr. **Michele Marino**, Italien, ist vom 1. Januar 2015 bis 31. Dezember 2016 Gastwissenschaftler am Institut für Kontinuumsmechanik.

Dr. **Jeannette Marrero-Coto**, Universidad de la Habana, Kuba, ist vom 1. März 2015 bis 1. August 2015 Gastwissenschaftlerin am Institut für Mikrobiologie.

Dr.-Ing. **Asghar Akbari Azirani**, K.N. Toosi University of Technology, Iran, war vom 1. Februar 2015 bis 30. April 2015 Gastwissenschaftler am Institut für Energieversorgung und Hochspannungstechnik.

Dr.-Ing. habil. **Jadambaa Temuujin**, Mongolian Academy of Sciences, Mongolei, ist vom 1. Februar 2015 bis 31. August 2015 Gastwissenschaftler am Institut für Mineralogie.

**Qi Dongmei**, China, ist vom 1. Juni 2014 bis 31. Mai 2015 Gastwissenschaftlerin am Institut für Mineralogie.

**Marize Thuniz da Silver**, Universidade Federal de São Carlos – UFSCAR, Brasilien, ist vom 1. April 2014 bis 31. März 2016 Gastwissenschaftlerin am Institut für Mineralogie.

Dr. **Sania Jevtic**, Brunel University, Großbritannien, ist vom 15. März 2015 bis 14. Juli 2015 Gastwissenschaftlerin am Institut für Theoretische Physik.

Dr. **Argyrios Kanakis**, Griechenland, war vom 1. Juli 2014 bis 31. Mai 2015 Gastwissenschaftler am Institut für Organische Chemie.

**Lei Ma**, China, ist vom 1. Dezember 2014 bis 31. Dezember 2015 Gastwissenschaftlerin am Institut für Dynamik und Schwingungen.

Dr. **Luciana Macaluso**, Università degli Studi di Palermo, Italien, war vom 17. Dezember 2014 bis 15. April 2015 Gastwissenschaftlerin am Institut für Entwerfen und Städtebau.

**Lorena Rebón**, Argentinien, ist ab dem 1. März 2015 Gastwissenschaftlerin am Institut für Quantenoptik.

Prof. Dr. **Nikolai Vasilevski**, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV), Mexiko, war vom 15. April 2015 bis 9. Mai 2015 Gastwissenschaftler am Institut für Analysis.

**Jonni Virtema**, Finnland, ist vom 1. Januar 2015 bis 31. Dezember 2015 Gastwissenschaftler am Institut für Theoretische Informatik.

**Saniye Sinem Yilmaz**, Türkei, ist vom 15. Januar 2015 bis 15. Januar 2016 Gastwissenschaftlerin am Laser Zentrum Hannover (LZH).

Dr. **Wei Zhang**, China, ist vom 5. Januar 2015 bis 5. Januar 2016 Gastwissenschaftler am Institut für Analysis.

**Fatemeh Amiri**, University of Guilan, Iran, ist vom 10. Dezember 2014 bis 7. Juni 2015 Gastwissenschaftlerin am Institut für Theoretische Physik.

Prof. Dr. **Marie-Luise Bech Nosch**, Københavns Universitet, Dänemark, ist vom 1. April 2015 bis 30. September 2015 Gastwissenschaftlerin am Historischen Seminar.

Dr. **Herve Tchakoute** ist vom 1. März 2015 bis 28. Februar 2016 Gastwissenschaftler am Institut für Mineralogie.

Prof. Dr. **Batmanathan Dayanan Reddy**, University of Cape Town, Südafrika, ist vom 1. Mai 2015 bis 31. Juli 2015 Gastwissenschaftler am Institut für Kontinuumsmechanik.

Prof. Dr. **Kenichi Kasamatsu**, Kinki University, Japan, ist vom 1. April 2015 bis 30. März 2016 Gastwissenschaftler am Institut für Theoretische Physik.

Prof. Dr. **Irina Markina**, University of Bergen, Norwegen, ist vom 29. Juni 2015 bis 4. Juli 2015 Gastwissenschaftlerin am Institut für Analysis.

Dr. **Mitsuhiro Terakawa** ist vom 1. April 2015 bis 31. März 2016 Gastwissenschaftler am Institut für Quantenoptik.

Prof. Dr. **Alexander Vasiliev**, University of Bergen, Norwegen, ist vom 29. Juni 2015 bis 4. Juli 2015 Gastwissenschaftler am Institut für Analysis.

Dr. **Bettina Kohlrausch**, Soziologisches Forschungsinstitut Göttingen (SOFI) an der Georg-August-Universität, ist vom 11. März 2015 bis 10. März 2016 Gastwissenschaftlerin am Institut für Soziologie.

## EMERITIERUNG UND RUHESTAND

Prof. Dr.-Ing. **Erich Barke**, Institut für Mikroelektronische Systems, ist auf Antrag mit Ablauf des 31. Dezember 2014 als Präsident der Leibniz Universität Hannover in den Ruhestand versetzt worden.

Prof. Dr. **Michael Binnewies**, Institut für Anorganische Chemie, trat mit Ablauf des 31. März 2015 in den Ruhestand.

Prof. Dr. **Thomas Hauf**, Institut für Meteorologie und Klimatologie, trat mit Ablauf des 31. März 2015 in den Ruhestand.



**career service**  
Leibniz Universität Hannover



Leibniz  
Universität  
Hannover

# Gesucht: Erfahrung

Sie stehen als Absolvent der Leibniz Universität mit beiden Beinen im Berufsleben? Das freut uns! Geben Sie doch Ihre Erfahrungen an die Studierenden von heute weiter:

Wir suchen stets engagierte und erfahrene Referenten aus der Praxis – für Orientierungsveranstaltungen ebenso wie für Bewerbungsworkshops. Sprechen Sie uns bei Interesse gerne an: Ulrike Hönemann ([hoenemann@career.uni-hannover.de](mailto:hoenemann@career.uni-hannover.de))

[www.career.uni-hannover.de](http://www.career.uni-hannover.de)  
[www.careerdates.de](http://www.careerdates.de)  
[www.facebook.com/Career.Service.LUH](https://www.facebook.com/Career.Service.LUH)





Prof. Dr. **Manfred Schenk**, Institut für Pflanzenernährung, trat mit Ablauf des 31. März 2015 in den Ruhestand.

## BEENDIGUNG DES DIENSTVERHÄLTNISSES

### Beendigung des Beamtenverhältnisses kraft Gesetzes

Prof. Dr. **Melanie Schienle**, Institut für empirische Wirtschaftsforschung, ist mit Ablauf des 31. März 2015 kraft Gesetzes aus dem Beamtenverhältnis zum Land Niedersachsen ausgeschieden.

Prof. Dr. **Roman Schnabel**, Institut für Gravitationsphysik, ist mit Ablauf des 1. September 2014 kraft Gesetzes aus dem Beamtenverhältnis zum Land Niedersachsen ausgeschieden.

Prof. Dr. **Axel Metzger**, Institut für Rechtsinformatik, ist mit Ablauf des 30. September 2014 kraft Gesetzes aus dem Beamtenverhältnis zum Land Niedersachsen ausgeschieden.

### Beendigung des Dienstverhältnisses als Juniorprofessorin oder Juniorprofessor

Jun.Prof. Dr.-Ing. **Karen Muleners**, Institut für Turbomaschinen und Fluidodynamik (TFD), hat mit Ablauf des 31. Dezember 2014 ihr Dienstverhältnis als Juniorprofessorin beendet.

Jun.Prof. Dr. **Teimuraz Vekua**, Institut für Theoretische Physik, hat mit Ablauf des 15. April 2015 sein Dienstverhältnis als Juniorprofessor beendet.

## SONSTIGES

Prof. Dr. **Volker Epping** hat zum 1. Januar 2015 sein Amt als Präsident der Leibniz Universität Hannover angetreten. Der Jurist wurde einstimmig vom Hochschulrat vorgeschlagen und vom Senat bestätigt. Die offizielle Amtsübergabe fand am 9. Januar 2015 im Audimax statt.

Das Ministerium für Wissenschaft und Kultur hat das neue Präsidium der Leibniz Universität Hannover bestätigt.

Dr. **Christoph Strutz** ist Hauptberuflicher Vizepräsident, Prof. Dr. **Elfriede Billmann-Mahecha** ist Vizepräsidentin für Lehre und Studium. Das neue Ressort Berufungsangelegenheiten, Personalentwicklung und Weiterbildung verantwortet Prof. Dr. **Jochim Escher**. Prof. Dr.-Ing. **Monika Sester** ist Vizepräsidentin für Internationales, Prof. Dr.-Ing. **Peter Wriggers** ist Vizepräsident für Forschung.

Prof. Dr. **Rainer Danielzyk**, Institut für Umweltplanung, ist für die laufende Legislaturperiode erneut als Vorsitzender des Beirates für Raumentwicklung des Bundesministeriums für Verkehr und digitale Infrastruktur bestätigt worden.

Prof. Dr. **Nikolaus Forgó**, Institut für Rechtsinformatik, hat zum 1. Februar 2015 die Aufgabe des CIO (Chief Information Officer) übernommen, zu dessen Kernaufgaben die Neuordnung, Koordination und Weiterentwicklung der IT-Struktur der Leibniz Universität Hannover gehören.

Prof. Dr. **Ulrike Lüdtke**, Leiterin der Abteilung Sprachpädagogik und Sprachtherapie am Institut für Sonderpädagogik, ist als Gründungsmitglied in den Beirat der neuen Ethik-Kommission des Deutschen Bundesverbandes der akademischen Sprachtherapeuten gewählt worden.

Prof. Dr.-Ing. **Peter Nyhuis**, Leiter des Instituts für Fabrikanlagen und Logistik, ist durch den Bundespräsidenten mit Wirkung vom 1. Februar 2015 in die Wissenschaftliche Kommission des Wissenschaftsrates berufen worden.

Prof. Dr.-Ing. **Jörg Wallaschek**, Institut für Dynamik und Schwingungen, ist durch das Präsidium die Aufgabe des »LUH-internen Gutachters für die Begutachtung von Anträgen auf Forschungssemester in den Ingenieurwissenschaften und der Informatik« übertragen worden.

Prof. Dr. **Jutta Winsemann**, Institut für Geologie, ist für die Zeit vom 1. Januar 2015 bis zum 31. Dezember 2017 in den DFG-Senats- und Bewilligungsausschuss für die Graduiertenkollegs gewählt worden.

## VERSTORBEN

Prof. Dr.-Ing. Dr. h.c. mult. **Manfred Thoma**, ehemals Institut für Regelungstechnik, verstarb am 10. November 2014 im Alter von 85 Jahren.

Prof. Dipl.-Ing. **Horst Wunderlich**, ehemals Institut für Städtebau, verstarb am 21. Dezember 2014 im Alter von 81 Jahren.

Apl. Prof. Dr. phil. habil. **Christoph Bezzel**, ehemals Seminar für Deutsche Literatur und Sprache, verstarb am 3. Februar 2015 im Alter von 78 Jahren.



Akademische Oberrätin a.D. **Heide Pape**, ehemals Institut für Erziehungswissenschaften, verstarb am 8. Februar 2015 im Alter von 82 Jahren.

Prof. Dr.-Ing. **Hans-Gustav Olshausen**, ehemals Institut für Baubetrieb und Baubetriebswirtschaft, verstarb am 20. Februar 2015 im Alter von 85 Jahren.

Prof. Dipl.-Ing. **Reinhard Wiegand Kaufmann**, ehemals Institut für Stahlbau, verstarb am 26. Februar 2015 im Alter von 85 Jahren.

## PREISE UND AUSZEICHNUNGEN

Prof. Dr.-Ing. **Erich Barke**, ehemaliger Präsident der Leibniz Universität Hannover, ist auf Vorschlag des Senates der Hochschule zum Ehrenbürger der Leibniz Universität ernannt worden. Die Würdigung erfolgte aufgrund seiner hohen Verdienste um die Universität. Die Ernennung fand am 9. Januar 2015 durch den neuen Präsidenten Prof. Dr. Volker Epping statt.

**Dominik Brouwer** und **Thomas Krawczyk**, wissenschaftliche Mitarbeiter am Institut für Fertigungstechnik und Werkzeugmaschinen, sind für ihr Konzept einer mobilen Werkzeugmaschine mit dem ersten Preis in der Kategorie »Hochschul- und Wissenschaftspreis« beim StartUp-Impuls-Wettbewerb des Wirtschaftsförderers hannoverimpuls und der Sparkasse Hannover ausgezeichnet worden.

Dr. **Jessica Burgner-Kahrs** ist Preisträgerin des Heinz Maier-Leibnitz-Preises 2015, einem der wichtigsten Wissenschaftspreise in Deutschland, der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und dem Bundesministerium für Bil-

dung und Forschung (BMBF) vergeben wird. Der Preis ist mit 20.000 Euro dotiert und würdigt außergewöhnliche wissenschaftliche Leistungen. Dr. Burgner-Kahrs leitet die Emmy Noether-Nachwuchsgruppe »Continuum Robots for Surgical Systems (CROSS)« am Mechatronik-Zentrum (MZH) an der Leibniz Universität Hannover. Das Team arbeitet an Methoden, wie Roboter für chirurgische Eingriffe noch präziser und schonender eingesetzt werden können.

Der Forschungsverbund Windenergie (FVWE), in dem auch das Zentrum für Windenergieforschung **ForWind** mitarbeitet, ist am 28. November 2014 in Hannover durch die Niedersächsische Ministerin für Wissenschaft und Kultur mit dem Norddeutschen Wissenschaftspreis 2014 geehrt worden. Der Preis ist mit 50.000 Euro dotiert.

Prof. Dr.-Ing. **Sami Haddadin**, Institut für Regelungstechnik, ist für seine grundlegenden Arbeiten auf dem Gebiet der Robotersicherheit, der physikalischen Mensch-Roboter-Interaktion sowie der Regelung nachgiebiger Roboter mit dem IEEE RAS Early Career Award 2015 geehrt werden. Der Award zählt zu den wichtigsten Auszeichnungen in der Robotik.

Prof. em. Dr.-Ing. habil. **Günter Harder**, Institut für Entwerfen und Städtebau, ist für seine Verdienste in der Kommunalpolitik mit der Ehrennadel der Stadt Hemmingen in Gold ausgezeichnet worden.

**Johannes Hermes**, wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Umweltplanung, hat mit seinem Beitrag »Optimierte Simulation von Landnutzungsänderungen im Kontext eines vermehrten Biomasseanbaus« einen dritten Platz beim Hochschulpreis

zum Thema »Zukunftsfähige Land- und Regionalentwicklung in Niedersachsen« belegt.

Das **Institut für Solarenergieforschung Hameln (ISFH)** hat für seine industriell herstellbare Hochleistungs-PERC-Solarzelle den mit 10.000 Euro dotierten enerCity-Energie-Effizienzpreis für Norddeutschland in der Kategorie »Wissenschaftliche Leistungen« erhalten.

Vier **internationale Studierende der Leibniz Universität Hannover** sind für herausragende Leistungen im Studium sowie für ihren Einsatz in sozialen Belangen und die Integration internationaler Studierender geehrt worden. Über den mit 1.000 Euro dotierten Preis des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD) freut sich **Afizai Vuliva** aus Tansania. Einen mit jeweils 500 Euro dotierten Hochschulpreis 2014 der Leibniz Universitätsgesellschaft und ihrer Stiftungen erhielten **Iván Álvarez Santorio** aus Spanien und **Hanxin Hong** aus China. Der mit 500 Euro dotierte Preis des Hochschulbüros für Internationales ging an **Muhammad Jahid Kabir** aus Bangladesch.

**Torben Jonsky**, Doktorand am Institut für Antriebssysteme und Leistungselektronik (IAL) und angestellt beim Antriebspezialisten Lenze, freut sich über den »Innovationspreis der Automatisierungsindustrie«, den er für seine Veröffentlichung zur Regelungstechnik erhält. Den Beitrag verfasste Jonsky gemeinsam mit den Co-Autoren Jan Wettlaufer und Felix Klute, beide ebenfalls Lenze-Doktoranden.



Dr. **Michele Marino**, University of Rome »Tor Vergata«, hat ein Humboldt-Forschungsstipendium für die Dauer von 24 Monaten erhalten und wird in dieser Zeit am Institut für Kontinuumsmechanik arbeiten. Weitere Forschungsstipendien erhielten Dr. **Francisco Javier Correa Santander**, Centro de Estudios Científicos Valdivia (Chile), der am Institut für Theoretische Physik forschen wird, sowie Prof. Dr. **Juan Du**, Chinese Academy of Sciences (China) für das Institut für Turbomaschinen und Fluidodynamik und Dr. **Herve Tchakoute**, Université de Yaounde I (Kamerun) für das Institut für Mineralogie.

Vier **Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler** der Leibniz Universität Hannover sind für ihre herausragenden Dissertationen mit den Wissenschaftspreisen Hannover 2014 geehrt worden: Dr.-Ing. **Nadja Oneschkow**, Fakultät für Bauingenieurwesen und Geodäsie, Dr. rer. nat **Oliver Gerberding**, Fakultät für Mathematik und Physik, Dr. rer. nat **Alexander Vais**, Fakultät für Elektrotechnik und Informatik sowie Dr. phil. **Mathias Wirth**, Philosophische Fakultät. Die Preise sind mit jeweils 5.000 Euro dotiert. Wirtschaftspreise erhielten: M. Sc. **Britta Meier** und M. Sc. **Tim Zeuke** aus der Wirtschafts-wissenschaftlichen Fakultät (Deloitte Award 2014) sowie Dr. iur. **Daniel Sliwiok-Born** aus der Juristischen Fakultät (Wirtschaftspreis Recht 2014 der Kanzlei Kapp, Ebeling & Partner).

**Nikolai Peitzmeier** und **Christoph Reinders**, Studierende der Leibniz Universität Hannover, wurden am 10. März 2015 für ihre herausragenden technischen Abschlussarbeiten geehrt. Sie gehören zu den Preisträgern der Studienpreise des Verban-

des der Elektrotechnik (VDE) und erhielten jeweils eine Urkunde und 500 Euro.

Prof. Dr. **Gunter A. Pilz**, Institut für Sportwissenschaft, ist von der Kompetenzgruppe »Fankulturen und Sport bezogene Soziale Arbeit« (KoFaS), einer am Institut angegliederter Arbeitsgruppe, für sein herausragendes Engagement als Fan-Forscher durch die Herausgabe einer Festschrift geehrt worden, die am 10. März 2015 feierlich übergeben wurde.

**Steffen Probst**, Institut für Hochfrequenztechnik und Funksysteme, hat für seine Masterarbeit zum Thema »Aufbau und Untersuchung eines Doherty-Verstärkers durch Auswertung der hochfrequenten Spannungen und Ströme im Zeitbereich« den Argus Award erhalten.

Beim internationalen Wettbewerb iGEM (»international Genetically Engineered Machines competition«) in Boston ist das **Studierendenteam der Leibniz Universität Hannover** für sein Forschungsprojekt »PlantAgainst«, das sich mit der pflanzenbasierten Wasser- und Boden-sanierung beschäftigte, mit der Silbermedaille ausgezeichnet worden.

**Studierende der Fakultät für Architektur und Landschaft** sind von der Lavesstiftung der Architektenkammer am 15. Dezember 2014 für ihre hervorragenden Arbeiten mit dem Lavespreis 2014 ausgezeichnet worden. Der Preis ist mit 5.000 Euro dotiert und ging an **Claudia Falconi**, **Maximilian Pape** und **Josephine Helena Grötzner**. Über Anerkennungen konnten sich **Anna Bauer**, **Sebastian Grundgeir**, **David Eickhorst**, **Marius Meißner**, **Christian Steinwedel**, **Juri Fastenau**, **Constantin Brund**, **Moritz Engel** und

**Aleksandra Eggers** freuen. Den sogenannten Fakultätspreis erhielt die **Fakultät für Architektur und Landschaft** der Leibniz Universität Hannover.

Dr.-Ing. habil. **Jadambaa Temuujin**, Mongolian Academy of Sciences, Ulaanbaatar (Mongolei) und Dr. **Hervé Tchakoute**, Université de Yaounde I, Yaounde (Kamerun), derzeit zu Gast am Institut für Mineralogie, sind von der Alexander-von-Humboldt-Stiftung mit dem Georg-Forster-Preis ausgezeichnet worden.

Prof. Dipl.-Ing. **Christian Werthmann**, Institut für Landschaftsarchitektur, ist auf dem Neujahrsempfang der Leibniz Universität Hannover am 9. Januar 2015 von Präsident Prof. Dr. Volker Epping mit dem Preis für exzellente Lehre ausgezeichnet worden. Der Preis ist mit 5.000 Euro dotiert.

Die **Zukunftsinitiative Niedrigenergiegewächshaus (ZINEG)** erhielt am 28. November 2014 den Deutschen Nachhaltigkeitspreis Forschung 2014. Von der Leibniz Universität Hannover sind das Institut für Gartenbauliche Produktionssysteme und die Lehr- und Versuchsanstalt für Gartenbau in Hannover-Ahlem beteiligt. Das Forscherteam zeigt mit seiner Arbeit, wie regionale Kreisläufe im Gartenbau- und Gewächshaussektor etabliert werden können.

**Karsten Zutz** M. Sc., Doktorand am Institut für gartenbauliche Produktionssysteme, ist mit dem Grow Award geehrt worden, dem mit 5.000 Euro höchstdotierten wissenschaftlichen Innovationspreis im Gartenbau.





**Fertigung**  
Kazim Akcay

**Vertrieb**  
Lora Benz

**Entwicklung**  
Viktor Bauer

## WE INNOVATE! DAMIT SICH ERFINDERGEIST UNBEGRENZT AUSBREITEN KANN.

Hochmoderne Technologien, richtungsweisende Lösungen und internationale Präsenz – dafür steht WAGO. Und für mehr als 6.700 ambitionierte Menschen weltweit, die Innovation zu ihrer Passion gemacht haben und gemeinsam exzellente Arbeit leisten. Als einer der führenden Anbieter von elektrischer Verbindungs- und Automatisierungstechnik bieten wir Ihnen individuelle Entwicklungschancen in einem familiären Umfeld.



Finden Sie in unserem Stellenportal den Job, der zu Ihnen passt.

[www.wago.com/karriere](http://www.wago.com/karriere)



Ausgezeichneter  
Arbeitgeber



www.tuv.com  
ID 9108622832





Wir machen Sie zu Ihrem eigenen Chef

## KRAFTVOLLE BERATUNG FÜR DIE SELBSTSTÄNDIGKEIT

- › Volle Orientierung bei allen Gründungsfragen
- › Zielgenaue Planung für Ihre individuelle Geschäftsidee
- › Kontinuierliche Beratung in der unternehmerischen Praxis
- › Startup-Events, Sprechtag, Gründungscoaching und Workshops

Jetzt informieren unter:

[www.gruendungswerkstatt-hannover.de](http://www.gruendungswerkstatt-hannover.de)