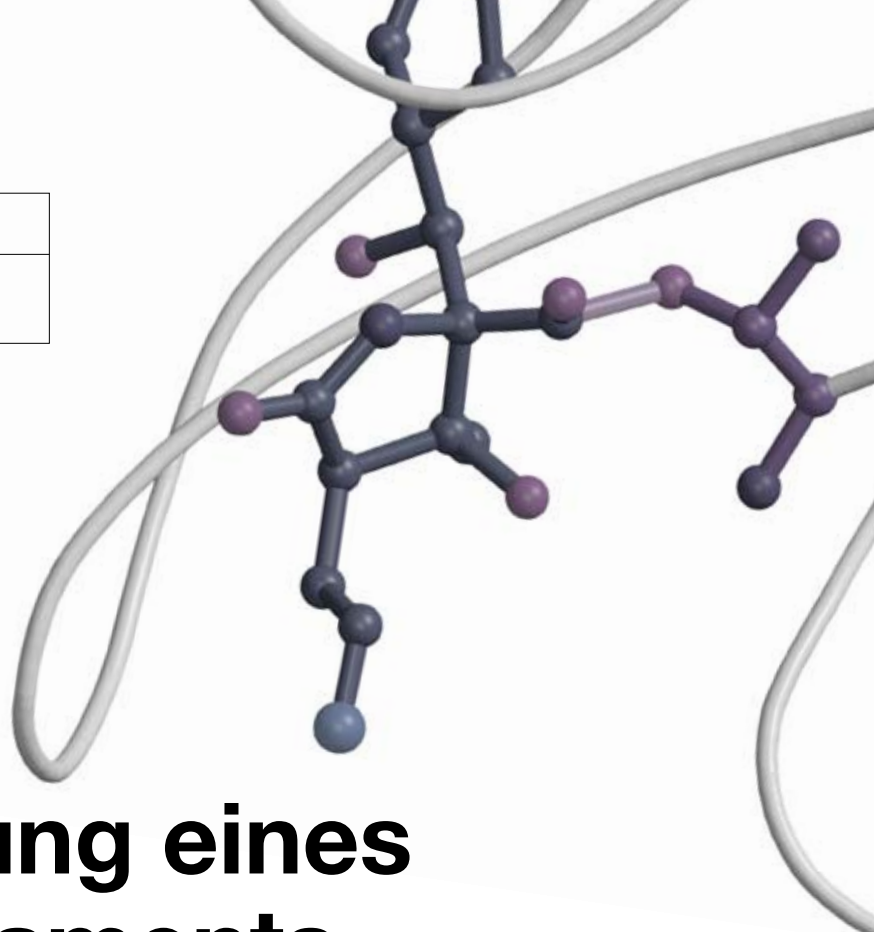


Link

www.biochemie.ch.tum.de
www.nereuspharm.com



Feineinstellung eines Krebsmedikaments

Trotz aller Bemühungen der Wissenschaft ist Krebs noch immer eine tödliche Bedrohung. Biochemiker der TUM haben den Reaktionsweg eines Naturstoffs aufgeklärt, der das unkontrollierte Wachstum von Krebszellen ausbremsen kann

Krebszellen sind so gefährlich, weil sie sich sehr viel schneller vermehren als andere Zellen. Auf der Suche nach neuen Wegen, das Zellwachstum zu bremsen, wurde das kalifornische Unternehmen Nereus Pharmaceuticals, Inc. bei *Salinispora tropica* fündig, einem Meeres-Bakterium. Dieses produziert ein kleines Molekül, das befallene Zellen abtötet, indem es die zelluläre Müllverwertungsanlage, das Proteasom, lahmlegt. „Im Lebenszyklus einer Zelle werden immer wieder Proteine aufgebaut, die nach getaner Arbeit vernichtet werden müssen“, sagt Professor Michael Groll, Leiter des Forscherteams an der TU München. „Wird der Abbau blockiert, erstickt die Zelle an ihrem eigenen Müll.“

Das Bakterium hat das von ihm produzierte Salinosporamid A in Jahrmillionen der Evolution zu einer perfekten Waffe entwickelt. Doch das ideale Krebsmedikament sollte nur Krebszellen abtöten und gesunde Zellen möglichst wenig schädigen. In der Hoffnung, die Reaktion modifizieren zu können, sahen sich die Forscher den Reaktionsweg genauer an.

Den Teams von Nereus und der TUM gelang es, Kristalle des durch Salinosporamid A blockierten Proteasoms

herzustellen und in einer Röntgenstrukturanalyse die genaue Lage der Atome zu bestimmen. Es wurde klar, warum das Bakteriengift so effektiv ist: Wie ein Schlüssel passt das Molekül in eine Öffnung des Proteasoms und blockiert es. Und: In einer Folgereaktion reagiert es weiter zu einem nicht mehr löslichen Komplex – der Schlüssel steckt fest und nichts geht mehr.

Die Forscher synthetisierten nun Varianten des Salinosporamid A, und wieder gelang es, von den Produkten Kristalle und Röntgenstrukturanalysen herzustellen. Als sie ein Chlor- durch ein Fluoratom ersetzen konnten sie sogar den Ablauf der Reaktion beobachten. Nach einer Stunde Reaktionszeit steckte der Schlüssel noch im Schloss, man hätte ihn wieder herausziehen können. Ein paar Stunden später war das Fluor abgespalten und das Schloss blockiert. „Es ist unwahrscheinlich, dass es eine bessere Möglichkeit gibt, das Proteasom zu blockieren, als die in Jahrmillionen von der Evolution entwickelte Methode des Bakteriums“, sagt Michael Groll. „Nachdem wir nun wissen, wie die bestmögliche Reaktion abläuft, können wir sie gezielt variieren, um ein möglichst wirksames Medikament mit nur geringen Nebenwirkungen zu entwickeln.“ □