

Streptomyces – Mikrobe des Jahres 2016

Streptomyceten – die Pharmazeuten unter den Mikroben

HARALD ENGELHARDT

MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR BIOCHEMIE, MARTINSRIED

© Springer-Verlag 2016

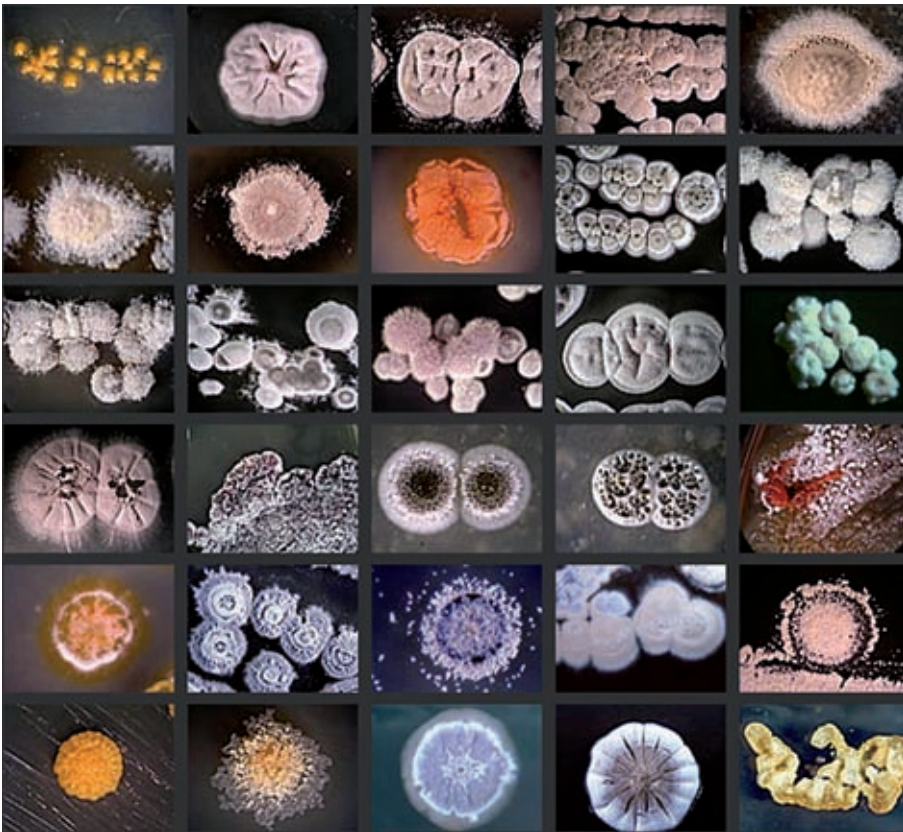
■ *Streptomyces* gehört mit seiner ökologischen Funktion und als Antibiotika-Produzent zu den bemerkenswertesten Bakterien, die wir kennen. Die vielfältigen Mikroben dieser Gattung (**Abb. 1**) leben in nahezu allen Lebensräumen, z. B. in Böden, Gewässern, im Meer und als Symbiont im Darm von Insekten sowie mit Pflanzen. In manchen Böden stellen Streptomyceten einen bedeutenden Anteil der Bakterien. Dort baut *Streptomyces* viele organische Substanzen ab und bildet hierfür eine umfangreiche Palette an Enzymen, die die Bakterien ausscheiden. Die in

kleinere Bestandteile zerlegten Substrate werden wieder von Mikroorganismen aufgenommen. Mit speziellen Exoenzymen sorgen die Bakterien für das Recycling von Stärke, Cellulose, Chitin, dem schwer spaltbaren Holzfaserstoff Lignin, von Pflanzenfasern und Resten abgestorbener Organismen. *Streptomyces* verwertet nahezu alles Organische, trägt wesentlich zum ökologischen Stoffkreislauf bei und erhält die Qualität des Bodens. Im Darm von Insekten verleiht es diesen die Fähigkeit, Holz zu verdauen; Komposterde ist nicht zuletzt das Werk von *Streptomyces*, des Gärtners meist unerkannt wirkender Helfer.

Der Lebenskreislauf und Bau der Streptomyceten ist kompliziert, zumindest verglichen mit anderen häufigen Mikroben [1]. Wie der Name verrät, wachsen diese Bakterien zu einem Geflecht (Mycel) aus langen, sich verzweigenden Hyphen (**Abb. 2**). Dabei vergrößert sich das Zellvolumen bedeutend, das Genom wird vervielfacht, die Kopien aber nicht durch Zellwände voneinander getrennt. Das Hyphengeflecht befindet sich zwischen Erdpartikeln, an Pflanzenwurzeln und Pilzmycelien. Durch Nährstoffmangel oder andere Umstände angeregt, wachsen neue Hyphen Richtung Bodenoberfläche und bilden das oftmals artentypische Luftmycel. Jetzt ist auch die Sekundärstoffsynthese aktiv: Wir nehmen dies als Duft frischer Erde wahr. Verantwortlich ist das *Streptomyces*-Parfüm Geosmin (**Abb. 3**), für das wir eine sehr feine Nase besitzen. An den Enden des Luftmycels bilden sich perlchnurartig abgeteilte Zellen (Konidien), aus denen widerstandsfähige, oft grau, grün oder braun gefärbte Sporen hervorgehen (**Abb. 2**). Vom Winde verweht oder von Insekten verschleppt – an deren wasserabweisenden Körperoberfläche sie durch hydrophobe Proteinfibrillen gut haften [2] – keimen die Sporen unter günstigen Bedingungen wieder zu neuen Hyphen im Boden aus. Durch die Sporen kann *Streptomyces* Sauerstoffmangel, Trockenheit, Hitze und Frost überleben.

Antibiotika für Mikrobe, Pilz, Pflanze und Insekt

Streptomyceten schaffen es, geschätzt insgesamt 100.000 [3] höchst komplizierte organische Moleküle zu bilden, vor deren Diversität und Komplexität auch die besten Chemiker ihre Pipetten strecken müssten. Ähnlich wie in der Autoindustrie wechselnde Stationen erlauben, verschiedene Fahrzeugvarianten am Fließband herzustellen, hat *Streptomyces* modulare Enzymverbände entwickelt, die ein variables Grundgerüst im linearen oder zyklischen Reaktionsablauf synthetisieren und



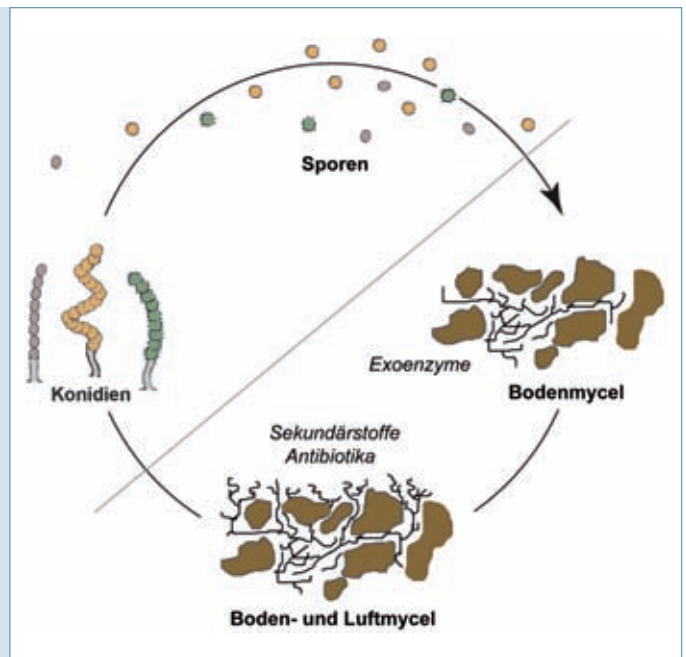
▲ **Abb. 1:** So vielfältig sind Streptomyceten! Kolonien verschiedener *Streptomyces*-Arten. Das vierte Bild in der ersten Reihe von links zeigt *Streptomyces griseus* (Ausschnitt aus www.hpfielder-group.de/photogallery.php; © Hans-Peter Fiedler, Tübingen).

dabei individuelle Veränderungen u. a. durch Reduktion, Oxigenierung, Ringbildung, Translokation, Aminierung und Glykosylierung vornehmen, die zu der immensen Vielfalt sekundärer Stoffwechselprodukte führen (**Abb. 3**, [4]). Die grundlegenden Reaktionsschritte ähneln der zyklischen Kettenverlängerung in der Fettsäuresynthese – ein Hinweis auf den evolutionären Ursprung der Enzymaschinerie. Welches der jeweils vorhandenen Genecluster und welches Syntheseprogramm damit aktiv wird, hängt von kontrollierenden Genen, Stoffwechsel- und Wachstumsbedingungen ab, die längst nicht alle durchschaut sind [3]. Doch wozu benötigt *Streptomyces* eigentlich die biologisch aktiven Substanzen?

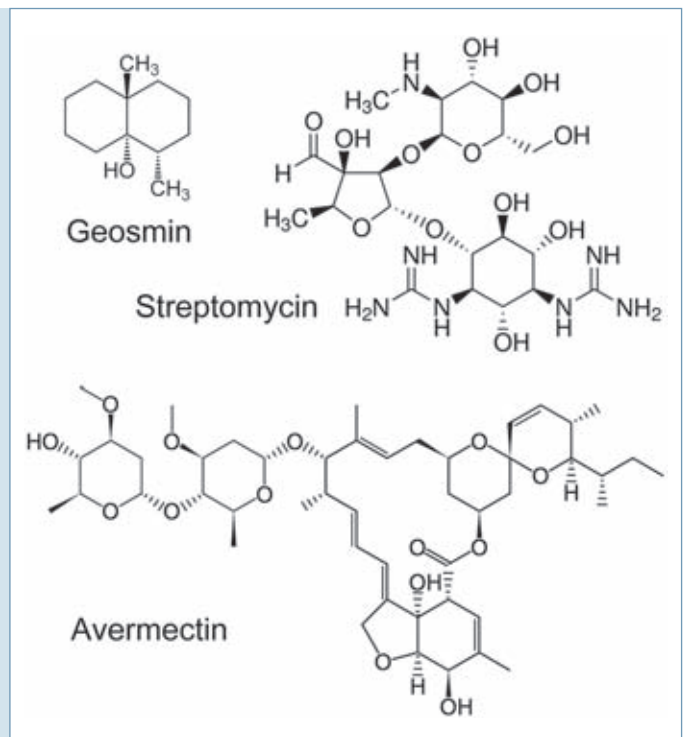
Ihre Synthese hat sich im Verlauf des Zusammenlebens mit anderen Organismen seit einigen hundert Millionen Jahren entwickelt. Schwämme, naturgeschichtlich zu den ältesten Vielzellern des Tierreichs zählend, enthalten bis zu 40 Prozent ihrer Masse als Mikroben, darunter immer Streptomyceten [5]. Wozu, ist noch nicht klar. Besser beginnt man die Wechselwirkung zwischen Pflanzen und *Streptomyces* zu verstehen: In den Nischen der Wurzelregion (Rhizosphäre) tummeln sich zahlreiche Mikroorganismen, und hier sichert sich *Streptomyces* durch die wachstumshemmende oder giftige Wirkung seiner Sekundärstoffe, gegen die er selbst immun ist, einen Überlebensvorteil. Einige Arten finden einen Weg ins Innere von Wurzeln, werden von der Pflanze versorgt und schützen diese ihrerseits mit Antibiotika gegen Pilzbefall und Fraßfeinde. Das ist noch nicht alles: Pflanzen mit *Streptomyces* nehmen besser Nährstoffe auf und werden im Wachstum gefördert. Ein Grund liegt wohl darin, dass die Bakterien Auxin bilden, das Wachstumshormon der Pflanzen. Ein anderer, dass *Streptomyces* auch Ektomykorrhizapilzen Wachstumsvorteile verschafft, die sich an Pflanzenwurzeln anheften und sie über ihr weitverzweigtes Mycel mit Nährstoffen aus dem Boden versorgen [5]. Die Organismen der Rhizosphäre bestimmen wesentlich die Bodenqualität und den Pflanzenwuchs. So würdigte das „Internationale Jahr des Bodens 2015“ dessen Bedeutung für Landwirtschaft, Ernährung und Umwelt und damit – unausgesprochen – die Rolle der Mikroben.

Streptomyces wendet zur Abwehr anderer Bakterien und Pilze eine Strategie an, die auch die Medizin für sich entdeckt hat, die Kombinationstherapie mit mehreren Wirkstoffen. *Streptomyces philanthi* produziert

► **Abb. 2:** Lebenskreislauf von *Streptomyces*. Die Konidien und Sporen sind oft artentypisch geformt (vergrößerte Darstellung links des Schrägstrichs). Die Zellen des Boden- oder Substratmycels scheiden zahlreiche Exoenzyme aus, die hochmolekulare Substanzen abbauen und für Mikroorganismen zum Wachstum verfügbar machen. Mit der Entwicklung des Luftmycels wird die Sekundärstoffsynthese verstärkt aktiv und man beobachtet die Ausschüttung von Antibiotika.



► **Abb. 3:** Strukturformeln bekannter Sekundärstoffe von *Streptomyces*.



neun verschiedene Antibiotika, gegen die alle getesteten Bakterien machtlos waren [6]. Davon profitieren die solitär lebenden Grabwespen, z. B. der Bienenwolf *Philanthus triangulum*, indem sie die Streptomyceten in ihren Antennendrüsen ansiedeln und mit dem Sekret die Bruthöhle und Kokons benetzen. Die Larven sind nun gegen pathogene Mikroorganismen gefeit [5]. Man findet immer mehr Symbiosen zwischen *Streptomyces* und Wespen, Käfern und Ameisen. Besonders bekannt sind die geschützten

Pilzkulturen, die tropische Blattschneiderameisen in ihren Bauten anlegen.

Antibiotika für uns

Als vor 75 Jahren mit Penicillin das erste Antibiotikum in die Infektionsbehandlung Eingang fand, folgte bald das von Albert Schatz im Labor von Selman Waksman 1943 aus *Streptomyces griseus* gewonnene Streptomycin (**Abb. 1**, **Abb. 3**, [7]). Mit dem bakteriellen Antibiotikum konnte man endlich der gefährlichen Tuberkulose (Tbc) etwas Wirksa-

mes entgegensetzen, und bereits 1946, vor 70 Jahren, war Streptomycin in der klinischen Anwendung angekommen [8]. Es gehört bis heute zum Standard in der Tbc-Therapie.

Doch weder Alexander Fleming (Penicillin) noch Selman Waksman haben die antibiotische Wirkung mikrobieller Substanzen ursprünglich entdeckt: Schon 1890 beobachtete Maurizio Gasperini, dass *Streptothrix* (später *Streptomyces*) Bakterien und Pilze abtöten kann. Rudolf Lieske untersuchte 1921 ausführlich den antagonistischen Effekt der „Strahlenpilze“ auf andere Mikroorganismen, und André Gratia und Sara Dath aus Belgien sowie L. Rosenthal beschrieben 1925 entsprechende Befunde [9]. Es war nur eine Frage der Zeit, bis die Entdeckung in die medizinische Anwendung gelangen würde.

Die therapeutischen Erfolge entfachten die Suche nach weiteren Verbindungen und wirksamen chemischen Modifikationen. Bis heute sind geeignete Antibiotika überwiegend bakterieller Herkunft; rund 70 Prozent steuert *Streptomyces* bei, der erfolgreichste Lieferant biogener Wirkstoffe. Daraus gewonnene Medikamente bekämpfen nicht nur Infektionen durch Mikroorganismen, sondern wirken auch gegen Parasiten, hemmen das Wachstum eukaryotischer Zellen (Zytostatika) und beeinflussen das Immunsystem. Die Stoffe zielen auf verschiedene Angriffsorte, von der Zellwand über die Proteinsynthese bis zur

DNA. Man unterscheidet so etwa 16 Klassen biogener und rein synthetischer Antibiotika [10]; zehn Klassen davon bedient *Streptomyces*. Sich die Fülle dieser Naturstoffe weiterhin zunutze zu machen, ist eine aktuelle Aufgabe der Pharmaforschung. Hier können noch Schätze gehoben werden: vor allem komplizierte Ausgangsstoffe für dringend benötigte neue Antibiotika, die auch größte Sammlungen künstlich hergestellter organischer Verbindungen nicht bieten. *Streptomyces* ist und bleibt dafür eine vielversprechende Quelle und große Hoffnung [10].

Selman Waksman erhielt 1952 den Nobelpreis für die Entdeckung des Streptomycins, Satoshi Mura und William Campbell gewannen ihn 2015 für Avermectin (**Abb. 3**), ein gegen Wurminfektionen wirkendes Anthelmintikum aus *Streptomyces avermitilis*. Es ist eine gute Gelegenheit, den Produzent dieser unschätzbaren Medikamente herauszustellen: *Streptomyces* ist die Mikrobe des Jahres 2016. ■

Literatur

- [1] Schrempf H (2008) *Streptomycetaceae*: Life style, genome, metabolism and habitats. In: Encyclopedia of Life Sciences, John Wiley & Sons, Chichester
- [2] Petrus MLC, Claessen D (2014) Pivotal roles for *Streptomyces* cell surface polymers in morphological differentiation, attachment and mycelial architecture. *Antonie van Leeuwenhoek* 106:127–139
- [3] van Wezel GP, McKenzie NL, Nodwell JR (2009) Applying the genetics of secondary metabolism in model actinomycetes

to the discovery of new antibiotics. *Methods Enzymol* 458:117–141

[4] Cummings M, Breitling R, Takano E (2014) Steps towards the synthetic biology of polyketide biosynthesis. *FEMS Microbiol Lett* 351:116–125

[5] Seipke RF, Kaltenpoth M, Hutchings MI (2011) *Streptomyces* as symbionts: an emerging and widespread theme? *FEMS Microbiol Rev* 36:862–876

[6] Kroiss J, Kaltenpoth M, Schneider B et al. (2010) Symbiotic streptomycetes provide antibiotic combination prophylaxis for wasp offspring. *Nat Chem Biol* 6:261–263

[7] Schatz A, Bugie E, Waksman SA (1944) Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Proc Soc Exptl Biol Med* 55:66–69

[8] Schatz A (1993) The true story of the discovery of streptomycin. *Actinomycetes* 4(2):27–39

[9] Welsch M (1942) Bacteriostatic and bacteriolytic properties of actinomycetes. *J Bacteriol* 44:571–588

[10] Brötz-Oesterhelt H, Sass P (2010) Postgenomic strategies in antibacterial drug discovery. *Future Microbiol* 5:1553–1579



Korrespondenzadresse:

Dr. Harald Engelhardt
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
D-82152 Martinsried
Tel.: 089-8578-2650
Fax: 089-8578-2641
engelhar@biochem.mpg.de