

- ▶ Molekulare Naturstoff-Fabriken im Insektenpathogen
- ▶ Mutation im *CLCN2*-Gen als genetische Prädisposition für Vorhofflimmern
- ▶ Arzneimittel als Risikofaktor für eine Coronavirus-Infektion?

Mikroorganismus in den Schlagzeilen

Molekulare Naturstoff-Fabriken im Insektenpathogen

■ Viele unserer heutigen Medikamente wie Antibiotika, Fungizide oder Kanzerostatika sind Naturstoffe. Polyketide sind Ausgangsstoffe vieler Naturstoffe und werden von Multi-enzymkomplexen, den Polyketid-Synthasen (PKS), produziert. Die Naturstoff-Biosynthese ähnelt der eines Fließbandbetriebs, an dem die PKS mit der Synthese des Basismoleküls ganz vorne steht.

Die modifizierenden Schritte der hinteren Biosynthese-Stufen sind für viele Naturstoffe sehr gut untersucht. Der primäre Syntheseschritt dieser molekularen Wirkstoff-Fabriken war jedoch bisher wenig verstanden. Den Arbeitsgruppen um Michael Groll (TU München) und Helge Bode (Universität Frankfurt a. M.) ist es nun gelungen, „Schnappschüsse“ der PKS-Syntheseschritte am Beispiel der Anthraquinon-Biosynthese im insektenpathogenen Bakterium *Phototrhobdus luminescens* aufzunehmen und damit neben der Struktur auch die molekulare Funktionsweise der PKS aufzuklären (Bräuer A et al., Nat Chem (2020) 12:755–763). Die Forscher zeigen eindrucksvoll, dass durch ein wechselndes Zusammenspiel von vier Enzymen im Minimaltyp von Typ-II-PKS-Systemen das Polyketid-Kernmolekül der

Naturstoffe synthetisiert wird, das dann Basis für die späteren Syntheseschritte ist.

→ Basierend auf diesen Erkenntnissen wird es zukünftig möglich sein, gezielt in die PKS-Biosynthese einzugreifen und damit die Grund-

struktur vieler Naturstoffe zu verändern. Das könnte zukünftig die Basis für viele dringend benötigte neue Wirkstoffe und Therapeutika sein.

Ralf Heermann, Mainz ■

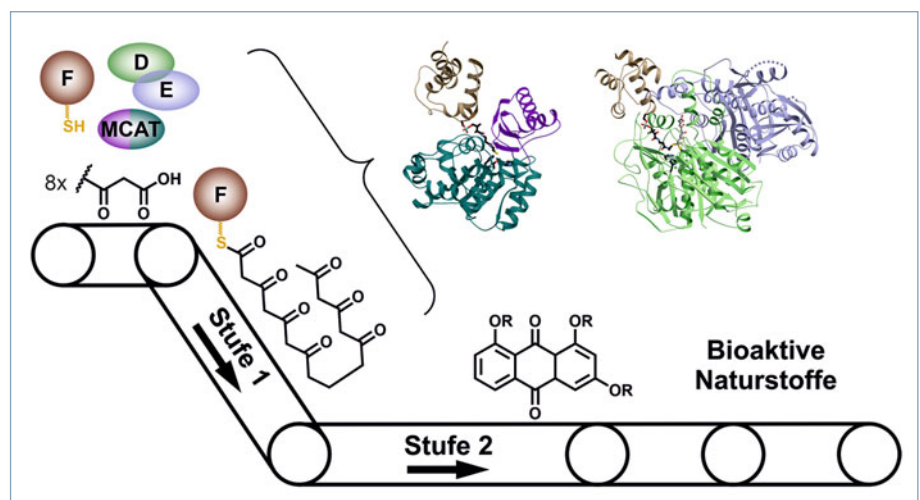


Abb.: Funktionsweise der Typ-II-PKS am Beispiel der Anthraquinon-Biosynthese in *Phototrhobdus luminescens*. Die einzelnen Enzyme spielen zusammen wie an einem Fließband. Nach Beladung (Malynierung) von Holo-AntF mit einem Thioetheroxycyanon durch die Malonyl-CoA-Acyl-Carrier Transacylase (MCAT) entsteht ein Polyketid durch Kondensation von acht Malonyl-Vorläufermolekülen, die einzeln durch AntF auf den AntD/AntE-Ketosynthase-Komplex geladen werden (Stufe 1). In Stufe 2 entsteht Anthraquinon als fertiger bioaktiver Naturstoff.



Spektrum
Biologie

Besuchen Sie uns auf facebook

Spektrum Biologie: Hier finden Sie News zu Themen aus der Biologie und rund um das Biologiestudium und Sie profitieren von zahlreichen attraktiven Aktionen, exklusiv für Facebook-Nutzer.

www.facebook.com/SpektrumBiologie

Gen in den Schlagzeilen

Mutation im *CLCN2*-Gen als genetische Prädisposition für Vorhofflimmern

■ Schätzungsweise zwei bis drei Prozent der gesamten Bevölkerung erkranken im Laufe ihres Lebens an Vorhofflimmern (VF). VF kann durch Störung der Vorhofkontraktion möglicherweise das Risiko für Herzversagen und Schlaganfälle erhöhen. Neben Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen existieren ebenfalls Patienten ohne Vorerkrankungen, bei denen VF familiär gehäuft auftritt. Diese Patienten zeichnen sich durch ein verfrühtes Auftreten der Krankheit vor dem 65. Lebensjahr aus (*early onset*).

Um genetische Risikofaktoren hinter *early onset*-VF zu ergründen, untersuchten T. H. Hansen *et al.* (Sci Rep (2020) 10:1453) drei Mitglieder einer Familie mit erblich bedingtem VF. Mittels *whole exome sequencing* (WES) wurde zunächst eine *frameshift*-Mutation des *CLCN2*-Gens entdeckt. Dieses Gen ist für die Expression des CIC-2-Ionenkanals zuständig, der nach Aktivierung durch Hyperpolarisation der Zellmembran, durch Anschwellen der Zelle und Azidose einen Einstrom von Chlorid-Ionen bewirkt. CIC-2-Ionenkanäle bestehen aus je-

weils zwei identischen Untereinheiten, die Homodimere bilden. Bisweilen ist die genaue Funktion von CIC-2 im Herzen nicht vollständig aufgeklärt.



Anschließende Untersuchungen zeigten, dass die *frameshift*-Mutation zu einer verkürzten Form von CIC-2 (CIC-2 p.V347fs) führt, welche eine starke Auswirkung auf die Funktion von CIC-2 hat. Innerhalb von humanen embryonalen Nierenzellen (HEK293), die jeweils Wildtyp-CIC-2 oder die Mutante exprimieren, ist die trunkierte Mutante nicht in der Lage, Ionenströme zu leiten. Dies wurde anhand von

Messungen des Ionenstroms durch CIC-2 mittels Patch-Clamp-Messungen ermittelt.

Außerdem bewirkt ein heterozygoter Vorliegen der Mutation eine Verringerung des gemessenen Ionenstroms von CIC-2 in Oozyten von *Xenopus laevis*. Gleichzeitig wird die trunkierte Mutante schwächer exprimiert als der Wildtyp. Die Mutante scheint zudem keine Dimere mit Wildtyp CIC-2 bilden zu können, weshalb eine Heterozygotie des *CLCN2*-Gens zu einer Haploinsuffizienz führt. Dies wird auf die geringere Expression der Mutante sowie auf ihren Funktionsverlust zurückgeführt.

→ Hansen *et al.* fanden heraus, dass eine familiär vererbte, verkürzte Version des Kanalproteins CIC-2 wahrscheinlich mit einer erhöhten Anfälligkeit für *early onset*-VF einhergeht. Somit scheint eine *loss-of-function*-Mutation im *CLCN2*-Gen ein genetischer Risikofaktor für ein frühes Auftreten von VF zu sein. Für zukünftige Therapieformen für *early onset*-VF sind pharmakologische Untersuchungen von CIC-2 daher von Bedeutung.

Daniela Kruck, Hannover ■

Arzneimittel und Toxine in den Schlagzeilen

Arzneimittel als Risikofaktor für eine Coronavirus-Infektion?

■ Im Zusammenhang mit der Coronavirus-Pandemie wird der Einsatz unterschiedlicher Arzneimittel diskutiert. Hydroxychloroquin und Chloroquin sind beispielsweise trotz geringer Evidenz für eine Wirksamkeit in einigen Ländern zur Behandlung einer Coronavirus-Infektion zugelassen, Remdesivir erhielt kürzlich als erstes Medikament in der Europäischen Union die Zulassung, und neue große Studien zeigen zudem mortalitätssenkende Wirkungen nach Behandlung mit Dexamethason.

Neben der Diskussion, mit welchen Arzneimitteln eine Coronavirus-Infektion erfolgreich behandelt werden kann, wird jedoch oft auch thematisiert, welche Arzneistoffe gerade nicht eingenommen werden sollten, weil sie möglicherweise das Risiko einer Neuinfektion oder das Risiko für einen schweren Verlauf einer bestehenden Infektion erhöhen würden. Zu Beginn der Pandemie gab es z. B. vielfach kolportierte Bedenken, dass Ibuprofen den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen könnte. Überzeugende Belege hierfür hat es zwar nie gegeben, dennoch hielt sich dieses Ge-



rücht über längere Zeit und wurde zeitweilig auch aus Kreisen der Politik oder der WHO weitergegeben. Nach wie vor gibt es jedoch keinerlei Nachweise, dass Ibuprofen tatsächlich negative Auswirkungen hätte und nicht während einer Coronavirus-Infektion eingenommen werden sollte.

Weitere Beispiele für eine derartige Diskussion sind die ACE-Hemmer und AT-II-Blocker. Auch hier wurde die Hypothese aufgestellt, dass diese Substanzen einen negativen Einfluss auf das Krankheitsgeschehen haben könnten, was unter anderem dazu führte, dass diese Wirkstoffe in Frage gestellt bzw. abgesetzt wurden. Zahlreiche Untersuchungen haben mittlerweile aber gezeigt, dass diese

Annahme nicht gerechtfertigt ist. In einer retrospektiven Studie von 1.178 Patienten in Wuhan wurde jetzt beispielweise explizit die Einnahme von ACE-Hemmern und AT-II-Blockern untersucht (JAMA Cardiol (2020) 5:825–830). Hierbei wurde keinerlei Assoziation zwischen der Einnahme dieser Arzneistoffe und einem negativen Infektionsverlauf festgestellt. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in mehreren anderen Studien berichtet.

→ Mögliche Arzneistoffe zur Behandlung einer Coronavirus-Infektion werden zwar wesentlich häufiger in den Medien thematisiert, die (zu) frühe öffentliche Diskussion über mögliche negative Auswirkungen bestimmter Arzneistoffe kann jedoch zu problematischen Konsequenzen bis hin zum Absetzen der Medikamente durch die Patienten führen. Nach aktuellem Wissensstand sollte dies keinesfalls erfolgen, ACE-Hemmer bzw. AT-II-Blocker erhöhen das Infektionsrisiko bzw. das Risiko eines schweren Verlaufs nicht.

Hagen Bachmann, Witten und Henning Hintzsche, Erlangen, Würzburg ■