

Cannabinoide aus Amöben

Neues Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffen entwickelt

Jena. Ein Forschungsteam des Leibniz-Instituts für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie - Hans Knöll-Institut in Jena (Leibniz-HKI) hat eine neue Methode entwickelt, um komplexe Naturstoffe in Amöben zu produzieren. Zu den sogenannten Polyketiden gehören unter anderem verschiedene Antibiotika aber auch Olivetolsäure, eine Vorstufe des pflanzlichen Wirkstoffs Tetrahydrocannabinol (THC). Die Ergebnisse wurden in Nature Biotechnology veröffentlicht.

Polyketide sind Naturstoffe mit einer Vielzahl therapeutischer Anwendungsmöglichkeiten. Unter ihnen sind Nahrungsergänzungsmittel, verschiedene Antibiotika wie beispielsweise Erythromycin sowie eine der zentralen Cannabinoidvorstufen: Olivetolsäure. Sie wird für die Synthese von Tetrahydrocannabinol (THC) benötigt. Der medizinische Einsatz dieser psychoaktiven Substanz wird intensiv erforscht und sie wird bereits angewendet, um unter anderem bei neurologischen Krankheiten und Schmerzen Linderung zu verschaffen.

THC ist ein natürlicher Inhaltsstoff der Cannabispflanze. „THC in Reinform aus der Fülle von Stoffen zu isolieren ist aber sehr aufwendig“, sagt Falk Hillmann, Leiter der Nachwuchsgruppe „Evolution mikrobieller Interaktionen“ am Leibniz-HKI und einer der Studienleiter. Auch die chemische Synthese von THC sei teuer, die Ausbeute gering. Deswegen erforscht er mit einem Team, wie solche Pflanzenstoffe biotechnologisch effizient hergestellt werden können.

„Bisher werden dafür meist Bakterien wie *Escherichia coli* oder die Hefe *Saccharomyces cerevisiae* verwendet, die selbst keine Naturstoffproduzenten sind“, erklärt Vito Valiante, Leiter der kooperierenden Nachwuchsgruppe „Biobricks mikrobieller Naturstoffsynthesen“ am Leibniz-HKI. Entsprechend seien sehr viele gentechnische Änderungen nötig, um die Synthese in diesen klassischen Modellorganismen möglich zu machen. Das Forschungsteam suchte deswegen nach Alternativen. Ein vielversprechender Kandidat ist die Amöbe *Dictyostelium discoideum*, die selbst zahlreiche biosynthetische Gene zur Produktion von Naturstoffen wie Polyketiden besitzt. „Bei näherer Betrachtung der Gene ist uns aufgefallen, dass einige eine hohe Ähnlichkeit zu pflanzlichen Biosynthesegenen aufweisen“, so Erstautorin Christin Reimer, die sich in ihrer Doktorarbeit mit dem Thema beschäftigt.

Um zu testen, wie gut sich *D. discoideum* als biotechnologische Produktionsplattform eignet, ließen die Forschenden die Amöbe zunächst das Nahrungsergänzungsmittel Resveratrol produzieren, ebenfalls ein Polyketid. Anschließend bauten sie das pflanzliche Enzym zur Produktion der THC-Vorstufe Olivetolsäure in das Genom der Amöbe ein. Allerdings war der Zusatz chemischer Vorstufen nötig, um die Synthese zu ermöglichen.

Um das zu umgehen, machten sich die Forschenden die natürlichen Eigenschaften der Amöbe zunutze und kombinierten das pflanzliche Enzym mit einem Enzym der Amöbe. „Die Amöbe ist in der Lage, direkt vor Ort die benötigte Vorstufe, eine Hexan-Einheit, herzustellen“, erklärt Hillmann. So gelang es dem Forschungsteam schließlich, ein funktionales Hybrid-Enzym herzustellen, das ohne weitere Zusätze Olivetolsäure herstellt.

„Durch unsere Forschung haben wir gezeigt, dass die Amöbe *Dictyostelium* als biotechnologische Produktionsplattform für Polyketid-basierte Naturstoffe genutzt werden kann“, so Reimer. Das Verfahren wurde bereits zum Patent angemeldet und wird laufend weiter verbessert. „Unser nächstes Ziel ist es jetzt, die beiden noch fehlenden Enzyme einzufügen, um das Endprodukt THC in den Amöben herstellen zu können“, so Hillmann.

An der Forschung beteiligt war auch ein Team des Biotechnikums am Leibniz-HKI. Johann Kufs, mit Reimer gemeinsamer Erstautor der Studie, kümmert sich hier um die Entwicklung und Optimierung des Biosyntheseprozesses für die Industrieanwendung.

Die Arbeit wurde im Forschungsgruppenprogramm des Landes Thüringen mit Mitteln aus dem Europäischen Sozialfonds sowie durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) – unter anderem im Rahmen des „GO-Bio initial“-Programms – gefördert.

Originalpublikation

Reimer C, Kufs JE, Rautschek J, Regestein L, Valiante V, Hillmann F (2022) Engineering the amoeba *Dictyostelium discoideum* for biosynthesis of a cannabinoid precursor and other polyketides. *Nat Biotechnol* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01143-8>

Die Erstautor*innen stellen sich vor:

<https://www.leibniz-hki.de/de/mediathek/articles/aus-unserer-forschung.html>

Das Leibniz-HKI

Das Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut – wurde 1992 gegründet und gehört seit 2003 zur Leibniz-Gemeinschaft. Die Wissenschaftler des Leibniz-HKI befassen sich mit der Infektionsbiologie human-pathogener Pilze. Sie untersuchen die molekularen Mechanismen der Krankheitsauslösung und die Wechselwirkung mit dem menschlichen Immunsystem. Neue Naturstoffe aus Mikroorganismen werden auf ihre biologische Aktivität untersucht und für mögliche Anwendungen als Wirkstoffe zielgerichtet entwickelt.

Das Leibniz-HKI verfügt über sieben wissenschaftliche Abteilungen und vier Forschungsgruppen, deren Leiter überwiegend berufene Professoren der Friedrich-Schiller-Universität Jena sind. Hinzu kommen mehrere Nachwuchsgruppen und Querschnittseinrichtungen mit einer integrativen Funktion für das Institut. Gemeinsam mit der FSU betreibt das Leibniz-HKI die [Jena Microbial Resource Collection](#), eine umfassende Sammlung von Mikroorganismen und Naturstoffen. Zurzeit arbeiten etwa 450 Personen am Leibniz-HKI, davon 150 Promovierende.

Das Leibniz-HKI ist Kernpartner großer Verbundvorhaben wie dem Exzellenzcluster Balance of the Microverse, der Graduiertenschule [Jena School for Microbial Communication](#), der Sonderforschungsbereiche [FungiNet](#) (Transregio), [ChemBioSys](#) und PolyTarget, des Zentrums für Innovationskompetenz [Septomics](#), des Leibniz-Zentrums für Photonik in der Infektionsforschung sowie von [InfectControl](#), einem Konsortium im BMBF-Programm Zwanzig20 – Partnerschaft für Innovation. Das Leibniz-HKI ist zudem [Nationales Referenzzentrum für invasive Pilzinfektionen](#). www.leibniz-hki.de

Die Leibniz-Gemeinschaft

Die Leibniz-Gemeinschaft verbindet 97 eigenständige Forschungseinrichtungen. Ihre Ausrichtung reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Raum- und Sozialwissenschaften bis zu den Geisteswissenschaften.

Leibniz-Institute widmen sich gesellschaftlich, ökonomisch und ökologisch relevanten Fragen. Sie betreiben erkenntnis- und anwendungsorientierte Forschung, auch in den übergreifenden Leibniz-Forschungsverbünden, sind oder unterhalten wissenschaftliche Infrastrukturen und bieten forschungsbasierte Dienstleistungen an. Die Leibniz-Gemeinschaft setzt Schwerpunkte im Wissenstransfer, vor allem mit den Leibniz-Forschungsmuseen. Sie berät und informiert Politik, Wissenschaft, Wirtschaft und Öffentlichkeit.

Leibniz-Einrichtungen pflegen enge Kooperationen mit den Hochschulen u.a. in Form der Leibniz-WissenschaftsCampi, mit der Industrie und anderen Partnern im In- und Ausland. Sie unterliegen einem transparenten und unabhängigen Begutachtungsverfahren. Aufgrund ihrer gesamtstaatlichen Bedeutung fördern Bund und Länder die Institute der Leibniz-Gemeinschaft gemeinsam. Die Leibniz-Institute beschäftigen knapp 21.000 Personen, darunter fast 12.000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei zwei Milliarden Euro.

www.leibniz-gemeinschaft.de