

Geheimnis der Biosynthese von Chinin aufgeklärt

Neu entdeckte Enzyme im Chinarindenbaum sind entscheidend für die Bildung des Malaria-Arzneistoffs Chinin und anderer wichtiger Alkaloide. Dadurch eröffnen sich neue Möglichkeiten für die biotechnologische Herstellung wichtiger Wirkstoffe.

Jahrhundertlang galt es als Rätsel: Wie genau bildet der Chinarindenbaum seine wertvollen Alkaloide – darunter das lebensrettende Chinin gegen Malaria? Ein Forschungsteam des Max-Planck-Instituts für chemische Ökologie in Jena ist gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen der University of Georgia diesem Geheimnis auf die Spur gekommen. In einer neuen Studie zeigen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, wie die Pflanze schrittweise das komplexe molekulare Gerüst aufbaut, das für Chinin charakteristisch ist. Die Forschenden identifizierten die Enzyme, die für die Aktivierung der chemischen Reaktionen innerhalb der Pflanze verantwortlich sind. Die Studie eröffnet neue Möglichkeiten für eine nachhaltige und effiziente Laborproduktion von Naturstoffen wie Chinin und verwandten Wirkstoffen.

Von der Quechua-Rinde zum Chemotherapeutikum: Die 350-jährige Geschichte des Chinins – mit einem wichtigem Meilenstein in Jena

Mehr als 350 Jahre lang galten Chinin und andere Extrakte aus dem Chinarindenbaum (*Cinchona* spp.) als die einzige wirksame Medizin gegen Malaria, ein Tropenfieber, das durch einzellige Plasmodium-Parasiten verursacht und durch Stechmücken der Gattung *Anopheles* übertragen wird. Obwohl der Name „Chinarindenbaum“ auf eine asiatische Herkunft hindeutet, stammt er aus Südamerika. Seine Bezeichnung geht auf die Quechua-Bezeichnung quina-quina zurück, was so viel wie „Rinde der Rinden“ bedeutet. Vermutlich wurde das Chinarindenpulver als wirksames Mittel gegen Fieber im 17. Jahrhundert von Jesuiten nach Europa gebracht. Erst zu Beginn des 19. Jahrhunderts wurde Chinin als wirksamer Inhaltsstoff der Chinarinde identifiziert und durch Extraktion mit Alkohol isoliert. „Chinin war einer der ersten Wirkstoffe, die aus natürlichen Ressourcen isoliert wurden. Zudem war es das erste reine Chemotherapeutikum. Auch heute noch wird Chinin gegen Malaria eingesetzt, beispielsweise im tropischen Zentralafrika, wo Malaria die häufigste Ursache für Krankheiten und Todesfälle ist“, sagt Blaise Kimbadi Lombe, Postdoc in der Abteilung Naturstoffbiosynthese am Max-Planck-Institut für chemische Ökologie in Jena und einer der Erstautoren der Studie, der selbst aus der Demokratischen Republik Kongo in Zentralafrika stammt.

Cinchona-Alkaloide, zu denen Chinin, ein Bitterstoff in Getränken wie Tonic Water und Bitter Lemon, sowie Chinidin, ein Mittel gegen Herzrhythmusstörungen, gehören, blicken auf eine lange Geschichte zurück. Neben ihrer medizinischen Bedeutung werden diese Wirkstoffe auch als Katalysatoren in vielen chemischen Prozessen eingesetzt. Jena spielte eine besonders wichtige Rolle in der Chininforschung: An der Friedrich-Schiller-Universität Jena beschrieb der Chemiker Paul Rabe im Jahr 1908 erstmals die Molekülstruktur von Chinin.

Die lange Suche nach dem Schlüssel zur Biosynthese von Cinchona-Alkaloiden

Alkaloide aus dem Chinarindenbaum sind sehr wertvoll und haben einen geschätzten jährlichen wirtschaftlichen Wert von zwei Milliarden US-Dollar. Der industrielle Produktionsprozess umfasst die Extraktion und Reinigung dieser Verbindungen aus Chinarindenpflanzen, die auf großen

tropischen Plantagen angebaut werden. Die Frage, wie der Chinarindenbaum diese Wirkstoffe produziert, ist daher seit über 100 Jahren ein wichtiger Forschungsschwerpunkt. Die Lösung dieses Rätsels wurde jedoch durch mehrere Faktoren erschwert. Dazu gehören die Komplexität und Einzigartigkeit der Struktur der Cinchona-Alkaloide, das begrenzte Wissen über die Zwischenprodukte, wodurch es schwierig ist vorherzusagen, welche Arten von Enzymen an diesem Stoffwechselweg beteiligt sein könnten, sowie unzureichende Analysemethoden. Hinzu kamen Herausforderungen, die sich aus dem Anbau des Roten Chinarindenbaums in Gewächshäusern und unter sterilen Bedingungen ergaben.

In früheren Studien in Jena konnte der erste Teil des Stoffwechselwegs aufgeklärt und das Zwischenprodukt Corynantheol identifiziert werden. Weitere Experimente zeigten, dass die Pflanze dieses Zwischenprodukt in die endgültigen Cinchona-Alkaloide umwandelt. Der Mechanismus dieser Umwandlung sowie die daran beteiligten Enzyme blieben jedoch unbekannt. „Konkret wollten wir wissen: Wie erfolgt die Umwandlung des Corynantheol-Gerüsts und welche Enzyme katalysieren diesen Prozess? Können diese Enzyme verwendet werden, um Cinchona-Alkaloide in einem Modellorganismus einfach, schnell und kontrolliert herzustellen? Und können diese Enzyme verwendet werden, um neue Cinchona-Alkaloid-Analoga herzustellen, die in der Natur nicht vorkommen?“, erläutert Tingan Zhou, Doktorand in der Abteilung Naturstoffbiosynthese, das Ziel der Studie.

Wie der Chinarindenbaum seine Wundermoleküle baut: Ein wissenschaftliches Detektivspiel

Um zu verstehen, wie der Chinarindenbaum die Cinchona-Alkaloide herstellt, mussten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler also ein komplexes Rätsel lösen – ähnlich einem chemischen Detektivspiel. Zunächst fügten sie speziell markierte Vorläuferstoffe zu den Blättern, Stängeln und Wurzeln des Roten Chinarindenbaums (*Cinchona pubescens*) hinzu. Anschließend verfolgten sie, wie diese in nachfolgende Verbindungen umgewandelt wurden, und suchten dabei nach „Spuren“ der Markierung im Pflanzengewebe. Auf diese Weise konnten sie drei bisher unbekannte Zwischenprodukte als wichtige Teile des Rätsels identifizieren. Anschließend suchten sie nach den Enzymen, die die Umwandlung dieser Zwischenprodukte katalysieren. Anhand von Gen- und Proteindaten aus verschiedenen Teilen der Pflanze sowie durch Vergleiche mit verwandten Pflanzenarten konnten die Forschenden zwei Enzyme ausfindig machen, die einen der neu entdeckten Zwischenstoffe produzieren: Malonyl-Corynantheol. Um zu testen, ob Malonyl-Corynantheol Teil des Stoffwechselwegs ist, schalteten sie die entsprechenden Gene vorübergehend aus. So konnten sie bestätigen, dass Malonyl-Corynantheol eine Vorstufe für Chinin und andere Cinchona-Alkaloide ist.

Eine der größten Herausforderungen bestand darin, das Enzym zu finden, das für die Umwandlung von Malonyl-Corynantheol in das neu entdeckte Zwischenprodukt namens Cinchonium verantwortlich ist. Nach vielen erfolglosen Versuchen gelang es den Forschenden schließlich, das entsprechende Gen zu identifizieren, indem sie Daten zur Genaktivität, zu Proteinen und Genmustern verschiedener Pflanzenarten und -teile kombinierten. Aus dessen Sequenz ging hervor, dass es sich bei dem Enzym um eine Transferase handelte. Für das Forschungsteam war es eine große Überraschung, dass ein Transferase-Enzym diese ungewöhnliche Cyclisierungsreaktion durchführen konnte.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zeigten dann, dass das Cinchonium-Zwischenprodukt zwei weitere Reaktionen durchläuft, um das sogenannte „Chinolin-Chinuclidin-Gerüst“ zu bilden. „In einer Reihe von Umwandlungen, die von zwei nicht miteinander verwandten Enzymen katalysiert werden, erweitert sich das Gerüst von einem Indol-Ringsystem zu einem Chinolin-Ringsystem. Wir haben diese Enzyme als eine Oxoglutarat-abhängige Dioxygenase und ein Cytochrom P450

identifiziert“, fasst Blaise Kimbadi Lombe den biosynthetischen Prozess zusammen.

Dem Forschungsteam gelang es dann, mit Hilfe dieser Enzyme die bekannten medizinischen Wirkstoffe sowie Derivate herzustellen, die potenziell für medizinische Zwecke verwendet werden könnten.

Von der Rinde ins Labor: Der Durchbruch für nachhaltige Arzneimittelproduktion

„Unsere Studie ist ein weiterer Beweis dafür, dass die Natur die beste Chemikerin ist. Die entdeckten Enzyme eröffnen vielfältige Perspektiven, darunter die biotechnologische Herstellung medizinisch oder chemisch wertvoller Verbindungen“, sagt Studienleiterin Sarah O'Connor, Direktorin am Max-Planck-Institut für chemische Ökologie und Leiterin der Abteilung Naturstoffbiosynthese.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler gehen davon aus, dass die Herstellung der wichtigen Cinchona-Alkaloide, die derzeit durch Extraktion aus Chinarinde gewonnen werden, in Zukunft teilweise oder vollständig auf Methoden der synthetischen Biologie basieren wird.

Originalpublikation:

Kimbadi Lombe, B; Zhou, T.; Kang, G.; Wood, J. C.; Hamilton, J. P., Gase, K.; Nakamura, Y.; Alam, R. M.; Dirks, R. P.; Caputi, L.; Buell, C. R.; O'Connor, S. E. (2026). Biosynthesis of Cinchona Alkaloids. Nature, doi: 10.1038/s41586-026-10227-x.

<https://www.nature.com/articles/s41586-026-10227-x>