

„ORGANISMEN SIND IM GRUNDE EIN SYSTEM AUS TAUSENDEN VON INFORMATIONSWEGEN. DIE MÜSSEN WIR ENTSCHLÜSSELN, UM DAR-AUS ANWENDUNGEN FÜR DIE MEDIZIN ZU ENTWICKELN.“

Dr. Vítor A. P. Martins dos Santos,
Arbeitsgruppenleiter Synthetische und Systemische Biologie

BAKTERIEN ALS FABRIK FÜR NEUE MEDIKAMENTE

Bakterien sind Lebewesen – eindeutig. Sie bestehen aus einer Zelle, haben Gene und vermehren sich. Sie allein bilden sogar eine der drei großen Gruppen, in die alles Leben auf der Erde unterteilt sind. Wir leben größtenteils friedlich mit ihnen zusammen, einige brauchen wir dringend, um gesund zu bleiben, einige wenige können uns krank machen – alles in allem eine bewährte Koexistenz.

→ *Pseudomonas putida*

Gattung der Pseudomonaden. Umweltkeim, der mit Mykorrhizapilzen assoziiert ist und das Pflanzenwachstum fördert.

Für Vítor Martins dos Santos sind sie winzige Fabriken, mit Produktionsstraßen, die voneinander abhängen, sich kreuzen, sich stören und aufeinander aufbauen. Er sieht Stoffwechselwege der Bakterien als Schaltkreise mit unzähligen molekularen Schaltern und versucht zu verstehen, was passiert, wenn er einen der Schalter umlegt. Sein wichtigstes Werkzeug sind Hochleistungscomputer. Seine Lieblingsbakterien sind der biotechnologisch wichtige Mikroorganismus

Pseudomonas putida und das gefährliche Pathogen *Pseudomonas aeruginosa*.

„Auf dem Papier und Monitor simulieren wir, was passiert, wenn wir einen der vielen Schaltkreise verändern“, erklärt er.

→ *Pseudomonas aeruginosa*

Gattung der Pseudomonaden. Kann für Menschen mit geschwächtem Immunsystem gefährlich sein. Umweltkeim, der mit Mykorrhizapilzen assoziiert ist und das Pflanzenwachstum fördert.

BIOLOGISCHE SYSTEME MATHEMATISCH ANALYSIEREN

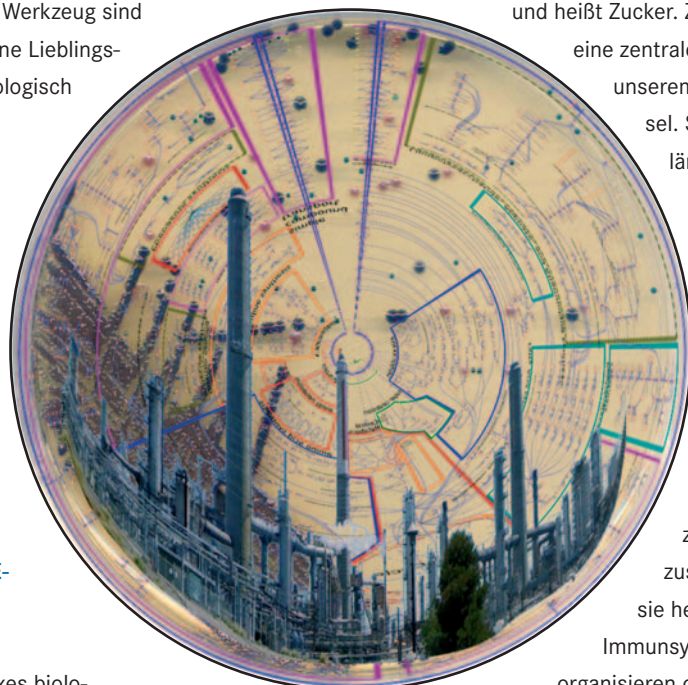
„Wir analysieren ein komplexes biologisches System erst mal mathematisch. Im nächsten Schritt versuchen wir dann, unsere Rechenergebnisse experimentell zu bestätigen.“ Die Ergebnisse aus der Computersimulation nimmt er also mit in sein Labor und probiert an den Bakterien aus, was der Computer ihm vorhergesagt hat – und bekommt

im Idealfall eine ganz konkrete neue biotechnologische Anwendungen heraus.

Ein Beispiel: Vítor Martins dos Santos arbeitet an einer neuen Arzneimittel-Generation, den so genannten Glykopharmaka. Glyko kommt aus dem Griechischen und heißt Zucker. Zucker spielen

eine zentrale Rolle in unserem Stoffwechsel. Sie liefern längst nicht nur Energie, sondern helfen Zellen, miteinander zu kommunizieren und sich zu komplexen Organen zusammenzuschließen; sie helfen, das Immunsystem zu organisieren oder tarnen

Krebszellen. Mehr als zwei Drittel aller Eiweißstoffe in unserem Körper sind mit verschiedensten Zuckermolekülen verknüpft. Auch Bakterien und Viren nutzen die raffinierte Chemie der Zucker für sich, um an Zellen anzudocken, sich einzuschleusen und uns krank zu machen.





Solche Verbindungen aus Eiweiß und Zucker möchte Vítor Martins dos Santos von Bakterien herstellen lassen, und zwar maßgeschneidert. „Dafür gestalten wir die Stoffwechselwege in den Bakterien um“, sagt er. „Pseudomonaden sind für uns besonders interessant, weil einige Vertreter dieser Bakteriengattung uns krank machen und andere wiederum allgegenwärtige Umweltkeime sind, die bei vielen Abbauprozessen in

der Natur eine Rolle spielen.“ Dieses breite Spektrum an Lebensformen macht die Bakterien für die Biotechnologie besonders spannend: Einerseits sind sie dadurch besonders widerstandsfähig. Sie vertragen Hitze, Dürre, Trockenheit. Andererseits bedeutet diese Widerstandsfähigkeit, dass sie besonders flexible Gene haben müssen, mit denen sich ihr Stoffwechsel auf all diese Bedingungen einstellen kann.

Wenn ein Organismus wie *Pseudomonas putida* genetisch besonders variabel ist, ist es einfacher, den Stoffwechsel umzulenken als bei einem genetisch sehr starren Lebewesen: „In jeder Zelle gibt es Stoff-

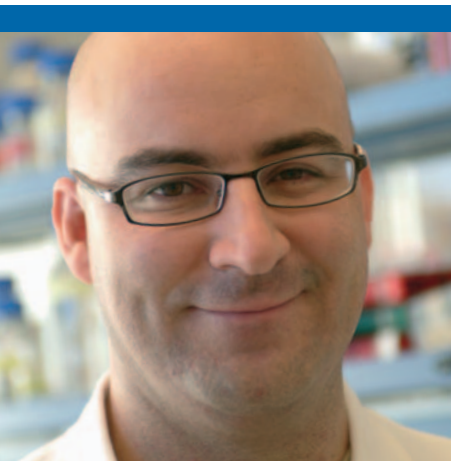
wechselwege, die ähnlich funktionieren wie eine Produktionsstraße. Schritt für Schritt werden Moleküle verändert, bis sie so gestaltet sind, wie die Zelle sie braucht. In diese Produktionsstraßen können verschiedene Reaktionen von links oder rechts hineingreifen. Dadurch verändert sich der ursprüngliche Produktionsablauf; es entsteht ein anderes Produkt“, spinnnt Vítor Martins dos Santos sein Bild von der bakteriellen Fabrik weiter: „Wir wollen nun ganz gezielt in die Produktionswege eingreifen – und so von den Bakterien Stoffe herstellen lassen, die wir in Biotechnologie oder Medizin benötigen.“ Dafür verändert er die flexiblen Gene in *Pseudomonas putida*.

Allerdings hat ein so flexibler Organismus wie Vítor Martins dos Santos´ Studienobjekt auch einen großen Nachteil: Wer viel kann, kann sich auch schnell verzetteln. Also versucht er seine Fabrik zu vereinfachen – die genetische Ausstattung auf das Minimum zu reduzieren, die das Bakterium zum Überleben braucht. Er schneidet gleich mehrere Genteile heraus, testet, ob sie zum Überleben der Mikroorganismen erforderlich sind und wenn ja, für welche Eigenschaft der Bakterien sie verantwortlich sind. So erwirbt er Stück für Stück das Wissen darüber, aus welchen Bausteinen sich das Genom von *Pseudomonas putida* zusammensetzt – und welche er benutzen kann, damit seine Bakterien-Fabrik genau das produziert, was er haben will.

In seinem aktuellen Projekt versucht Martins dos Santos eine neue Generation von Medikamenten viel effizienter und flexibler zu produzieren. Es können aber genauso Biokunststoffe oder andere hochwertige Stoffe sein, die eine wichtige Rolle bei einer Reihe von industriellen Verfahren spielen.

→ Biokunststoffe

Auch Bioplastik. Kunststoffanaloge Werkstoffe, die vorwiegend aus nachwachsenden Rohstoffen hergestellt werden. Sie werden mit den gleichen Verfahren verarbeitet, wie herkömmliche Kunststoffe. Biokunststoffe sind abzugrenzen von Bio-Verbundwerkstoffen und naturfaserverstärkten Kunststoffen.



VÍTOR MARTINS DOS SANTOS

Vítor Martins dos Santos schloss sein Studium als Bioprozess-Ingenieur 1992 am College of Biotechnology, Oporto, Portugal, ab, arbeitete als Ingenieur und promovierte schließlich im Bereich Umwelt an der Wageningen University, Niederlande. Anschließend forschte er als Postdoc in der Abteilung für Molekularbiologie des Spanish Scientific Research Council in Granada, Spanien, und wechselte danach in die Abteilung Mikrobiologie der GBF – jetzt HZI. Er ist Gast-Professor am Beijing Genomics Institute und leitet die Gruppe System- und Synthetische Biologie. Martins dos Santos betreut diverse nationale und transnationale Projekte der System- und Synthetischen Biologie, die auf das Verständnis und die Verwertung mikrobiellen Verhaltens für industrielle und medizinische Anwendungen fokussieren. Durch die Kombination von Modellen und Experimenten auf allen Stufen der Forschung leistet seine Gruppe einen wichtigen Beitrag zu verschiedenen Aspekten der Genomik, der System- und synthetischen Biologie.