

Inhaltsverzeichnis

A. Theoretischer Teil

I. Einleitung	1
1. Suche nach neuen Wirkstoffen	1
2. Screeningmethoden	6
3. Der Naturstoff Mensacarcin aus dem Stamm <i>Streptomyces</i> sp. Gö C4/4	6
4. Aufgabenstellung	7
II. Durchführung eines modifizierten CD-Screenings	9
1. Zur CD-Spektroskopie	9
2. CD-Screening	9
2.1. Kultivierung der Stämme und Generierung der Extrakte	9
2.1.1. Herkunft der K-Stämme	9
2.1.2. Kultivierung der K-Stämme	9
2.1.3. Generierung der Extrakte	10
2.2. Probenvorbereitung und Vermessung	10
2.3. Messergebnisse und Stammauswahl	10
3. Isolierung und Charakterisierung der Substanzen aus dem CD-Screening	11
3.1. Streptazolin aus dem Stamm K21/5	12
3.2. Elasnin aus dem Stamm K23/4	15
4. Die HPLC-CD-UV-Kopplung	18
5. Bewertung des CD-Screenings	20
III. Weiterführende Untersuchungen am Stamm <i>Streptomyces</i> sp. Gö C4/4	22
1. Anwendung des OSMAC-Ansatzes	22

1.1.	Nährmedienvariation	22
1.2.	Kultivierungsgefäß und Sauerstoffpartialdruck	24
1.3.	Zusatz von Lösungsmitteln	25
1.4.	Zusatz von Enzyminhibitoren	26
2.	Isolierung und Charakterisierung der Sekundärmetabolite aus dem OSMAC-Ansatz	29
2.1.	Rishirilid A	29
2.2.	Aloesol	32
2.3.	Mensalon	34
3.	Untersuchungen zur Biosynthese von Mensacarcin	36
3.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Diplomarbeit	36
3.2.	Fütterungsexperimente	37
3.2.1.	Fütterungsexperimente mit L-[Methyl- ¹³ C]Methionin	37
3.2.2.	Fütterung von [¹⁸ O ₂]Gas	38
3.2.3.	Diskussion der Biogeneseuntersuchungen	40
3.3.	Versuche zur Isolierung von Vorläufermolekülen	41
3.3.1.	Isolierung von Mensacarcin und weiteren Metaboliten	41
3.3.2.	Untersuchung der Biosynthese mit der HPLC-UV-CD-Kopplung	42
3.3.3.	Abbruch einer Kultivierung zu Beginn der Biosynthese	43
3.3.4.	Zufütterung von Enzyminhibitoren	43
3.4.	Diskussion der Ergebnisse	44
3.5.	Überlegungen zur Biosynthese von Aloesol und Mensalon	48
IV.	Chemische Derivatisierung von Mensacarcin	50
1.	Mensacarcindiacetat	50
2.	Mensacarcinsäure	50
V.	Zur biologischen Aktivität der Naturstoffe und Naturstoffderivate	52
1.	Antibiotische Aktivität von Mensacarcin	52
2.	Antitumoraktivität der Naturstoffe und Naturstoffderivate	52

VI. Zusammenfassung der Ergebnisse	55
VII. Ausblick	57
B. Experimenteller Teil	59
I. Allgemeines	60
1. Instrumentelle Analytik	60
2. Chromatographische Methoden	60
3. Mikrobiologische Methoden	60
4. Biologische Tests	62
5. Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Extraktgewinnung	62
5.1. Ethylacetatextraktion	62
5.2. Festphasenextraktion	62
6. Durchführung des chemischen Screenings	63
II. CD-Screening	63
1. Stammhaltung und Kultivierung der K-Stämme	63
2. Probenvorbereitung und Durchführung des CD-Screenings	64
3. Kultivierung der ausgewählten Stämme und Isolierung der CD-aktiven Komponente	64
3.1. Streptazolin aus dem Stamm <i>Streptomyces</i> sp. K21/5	65
3.2. Elasinin aus dem Stamm <i>Streptomyces</i> sp. K23/4	66
III. Der Stamm <i>Streptomyces</i> sp. Gö C4/4	67
1. Stammhaltung und Kultivierung	67
2. Variation der Kultivierungsbedingungen	67
2.1. Nährmedienvariation	67
2.2. Kultivierung unter Variation des Kultivierungsgefäßes und des Sauerstoffpartialdrucks	68

2.3. Kultivierung unter Zusatz von Lösungsmitteln	69
2.4. Kultivierung unter Zusatz von Enzyminhibitoren	70
3. Isolierung und Charakterisierung der Naturstoffe und Biotransformationsprodukte	70
3.1. Mensacarcin	70
3.2. Desmethylenacarcin	71
3.3. Didesmethylenacarcin	72
3.4. Didesmethyldihydromensacarcin	74
3.5. Rishirilid A	75
3.6. Aloesol	77
3.7. Mensalon	78
3.8. Metyrapol	79
IV. Untersuchungen zur Biosynthese von Mensacarcin	80
1. Kultivierung unter Zusatz von L-[Methyl- ¹³ C]Methionin	80
2. Kultivierung in einer [¹⁸ O ₂]Atmosphäre	81
2.1. Anfertigung einer Wachstumskurve	81
2.2. Durchführung der Kultivierung	82
3. Analytik mit der HPLC-UV-CD-Kopplung	82
V. Derivatisierung von Mensacarcin	82
1. Mensacarcindiacetat	82
2. Mensacarcinsäure	84
C. Literaturverzeichnis	86