besteht die Chance, die Virenmenge im Körper mittels Ribavirin zu reduzieren, in der zweiten Phase werden Steroide eingesetzt, um die inflammatorischen Lungenschäden in Grenzen zu halten, in der dritten Phase ist keine Hilfe mehr möglich. Deshalb sind in den letzten Wochen mehr als 500 Patienten an SARS gestorben.

Diese Situation macht deutlich, wie wichtig es ist, nicht nur nach einem Impfstoff zu suchen, sondern auch nach Virustatika. Das doppelsträngige RNA-Virus, das zu der Gruppe der Corona-Viren gehört, kodiert überlappend für zwei Replicasen (1a und 1ab), die für Replikation und Transkription des Virus notwendig sind. Die beiden Replicasen werden durch intensive proteolytische Bearbeitung durch die Protease 3Cl^{pro} freigesetzt. Dieses Enzym ist die Achilles-Ferse des Virus, die für alle Corona-Viren für die Reproduktion wichtig ist. Es wurde von Hilgenfeld, Ziebuhr et al. kristallisiert und die Struktur mittels Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt. Der Vergleich mit bereits bekannten Proteinaseen anderer Corona-Viren, die ebenfalls in der Gruppe untersucht worden sind, zeigte, dass das aktive Zentrum des Enzyms hoch konserviert ist. Außerdem stellten die Forscher fest, dass das aktive Zentrum durch die Substanz AG7088 (Abb.),

die gegen Rhinoviren entwickelt worden ist, blockiert werden kann. Dieser Inhibitor, der die Virusvermehrung verhindern könnte, ist zwar noch nicht ideal, aber ein ausgezeichnete Ausgangspunkt für die Entwicklung von Virustatika gegen SARS.

Bis diese ersten Erfolge in Arzneimittel umgesetzt worden sind, gilt es, die Übertragung des Virus zu verhindern, indem man die infizierten Menschen möglichst schnell identifiziert und isoliert.

Anand, K., Ziebuhr, J., Wadhwani, P., Mesters, J.R., Hilgenfeld, R.: Coronavirus Main Proteinase (3Cl^{pro}) Structure: Basis for Design of anti-SARS Drugs, Science 1085658

Ulrike Holzgrabe, Würzburg

MEDIZIN

Zytostatika aus dem Meer

Bodenbakterien aus der Gruppe der Actinomyceten sind seit langem Lieferanten für hoch wirksame Antibiotika. Dagegen sind Sekundärmetaboliten aus Actinomyceten des marinen Sediments noch eher selten.

Um diese Gruppe schneller erschließen zu können, hat die Arbeitsgruppe um Fenical in den Scripps-Laboratorien in La Jolla, Kalifornien, USA, eine Methode entwickelt, um die Organismen in Meerwasser zu kultivieren und die 16S-ribosomale RNA, die einen Indikator für genetische Diversität darstellt, zu sequenzieren. Aus 10.000 Actinomyceten-Stämmen wurden 2.500 taxonomisch charakterisiert und ein neuer Stamm „Salinospora“ in 5 verschiedenen tropischen/subtropischen Ozeansystemen in großer Tiefe gefunden. Aus Salinospora wurde mittels Festphasenextraktion eine Zytotoxizitätsgeleitete Fraktionierung vorgenommen, bei der Salinosporamid (Abb.) isoliert

wurde. Die bicyclische γ -Lactam- β -Lacton-Struktur ist dem Omuralid, das von Omura aus terrestrischen Streptomyceten isoliert wurde, sehr ähnlich. Omuralid inhibiert das Proteasom ($IC_{50} = 49$ nM), einen multikatalytischen Proteinasekomplex, der für die nicht-lysosomale Proteinvernichtung zuständig ist und deshalb als Zielstruktur für Zytostatika von Interesse ist. Das von Fenical gefundene Salinosporamid ist ein noch stärkerer Inhibitor des Proteasoms ($IC_{50} = 1,3$ nM), und zeigt *in vivo* hohe zytostatische Aktivität gegen HCT-116-Kolonkarzinomzellen,

NCI-H226-Lungenkarzinomzellen, SF-539-CNS-Karzinomzellen, SK-MEL-Melanomzellen und MDA-MB-435-Brustkarzinomzellen.

Diese vielversprechenden Ergebnisse aus marinen Organismen haben einen Forschungsboom ausgelöst, von dem man erhoffen darf, dass noch viel mehr interessante antibiotisch und zytostatisch wirksame Substanzen im Meer gefunden werden.

[1] Feling, R.H., Buchanan, G.O., Mincer, T.J., Kauffman, C.A., Jensen, P.R., Fenical, W., Angew. Chem. 115 (2003), 369-371.

Ulrike Holzgrabe, Würzburg

ERRATUM

In der Rubrik „Treffpunkt Forschung“ der PharmuZ 3/03 hat sich der Fehlerteufel eingeschlichen: Die Bildüberschrift zur Abb. 1 auf S. 180 muss heißen: „Spaltung des Amyloid-Precursor-Proteins“.