

## IPK-Forscher identifizieren letzte Schritte in der Biosynthese von Tropanalkaloiden aus Koka

Gatersleben, 21.11.2022 **Tropanalkaloide (TAs) sind heterozyklische stickstoffhaltige Metaboliten, die in sieben Ordnungen von Angiospermen vorkommen, darunter Malpighiales (Erythroxylaceae) und Solanales (Solanaceae). Trotz der bekannten euphorisierenden Eigenschaften von TAs der Erythroxylaceae, wie etwa Kokain, ist ihr Biosyntheseweg bisher noch nicht vollständig bekannt. Mit Hilfe einer synthetischen Screening-Plattform hat ein internationales Forscherteam unter Leitung des IPK Leibniz-Instituts die noch fehlenden Schritte der TA-Biosynthese in *Erythroxylum coca* identifiziert und charakterisiert. Die Ergebnisse sind jetzt im Journal PNAS veröffentlicht worden.**

Tropanalkaloide sind eine besondere Klasse von Pflanzeninhaltsstoffen, die seit der Domestizierung von Heilpflanzen vom Menschen genutzt werden. Diese Alkaloide kommen in unterschiedlichen Blütenpflanzen vor. Die beiden am besten untersuchten Familien sind die Nachtschattengewächse (Solanaceae), zu denen auch Tomate, Tabak und Kartoffel gehören und die Erythroxylaceae (Rothholzgewächse), zu denen auch der Kokastrauch gehört.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) führt mehrere Tropanalkaloide als wichtige Arzneimittel in ihrem internationalen Arzneibuch auf. Andere Verbindungen, wie zum Beispiel Kokain, sind für ihre narkotischen und euphorisierenden Eigenschaften bekannt. „Es ist von entscheidender Bedeutung, zu verstehen, wie Pflanzen diese Alkaloide produzieren, damit die Menschheit weiter auf die Natur bauen und neue nützliche Medikamente entwickeln kann“, sagt Dr. John D' Auria, Leiter der Arbeitsgruppe „Metabolische Diversität“ am IPK.

Das in der Vergangenheit am besten untersuchte und charakterisierte System zur Herstellung von Tropanen ist das der Nachtschattengewächse. Es gibt mehr als zehn chemische Modifikationsschritte, die notwendig sind, um Aminosäurevorstufen letztlich in aktive Alkaloide umzuwandeln. All diese Schritte wurden in Nachtschattengewächsen identifiziert und charakterisiert. Die breite Verteilung der Tropane unter den Blütenpflanzen hat immer darauf hingedeutet, dass verschiedene Pflanzenfamilien die Fähigkeit entwickelt haben könnten, diese Alkaloide unabhängig voneinander zu produzieren. Tatsächlich wurden bereits mehrere Schritte der Tropan-Biosynthese bei Mitgliedern der Erythroxylaceae als unabhängig voneinander entwickelt nachgewiesen.

„Wir haben in den letzten 15 Jahren an der Aufklärung des aus Koka stammenden Tropanwegs gearbeitet, und es ist nun gelungen, mehrere Schlüsselschritte der Biosynthese von Kokain und anderen verwandten Tropanen in Koka zu entschlüsseln“, sagt der IPK-Forscher. „Die Vorstellung, dass Koka ähnliche Enzyme und Gene mit

### Pressemitteilung

**Wissenschaftlicher Kontakt**  
Dr. John D'Auria  
Tel.: +49 39482 5176  
[dauria@ipk-gatersleben.de](mailto:dauria@ipk-gatersleben.de)

**Medienkontakt**  
Christian Schafmeister  
Tel.: +49 39482 5461  
[schafmeister@ipk-gatersleben.de](mailto:schafmeister@ipk-gatersleben.de)

seinen entfernten Verwandten, den Nachtschattengewächsen, teilen würde, war falsch. Während die Struktur der Tropane am Ende ähnlich ist, ist der Weg, der zu diesen Alkaloiden führt, ein anderer."

Um die letzten Schritte des Weges in der Kokapflanze aufzuklären, arbeitete Dr. John D' Auria mit dem Labor von Dr. Christina Smolke von der Stanford University zusammen. Die Smolke-Gruppe ist bekannt für ihre große Expertise auf dem Gebiet der Modifikation von Hefen und anderen Mikroorganismen zur Herstellung wichtiger medizinischer Verbindungen. Dafür nutzen sie Methoden, die auch als synthetische Biologie bezeichnet werden. „Mit ihrer Hilfe haben wir in Hefen verschiedene Kandidatengene für die fehlenden Schritte im Koka-Stoffwechselweg getestet. Damit dies gelingt, haben wir für jeden noch unbekanntem Schritt mehrere Kandidatensequenzen entwickelt und anschließend im mikrobiellen Expressionssystem getestet.“ Die Kandidatengene stammten aus Transkriptomstudien, die von der Gruppe von Dr. John D' Auria und der Gruppe von Dr. Lyndel Meinhardt vom USDA in Beltsville, Maryland (USA) identifiziert wurden. „Mit Hilfe dieser Kombination von Analyse-, Expressions- und Synthese-Plattformen ist es uns gelungen, alle noch fehlenden Schritte für die Tropan-Biosynthese in Koka aufzuklären - ein Ergebnis von 15 Jahren Forschung und mehr als zehn Doktorandenprojekten in meinem Team", sagt Dr. John D' Auria.

Die wichtigsten Teile der Ergebnisse bestätigen nun, dass sich die Tropan-Biosynthese im Laufe der Evolution der Blütenpflanzen mindestens zweimal unabhängig voneinander entwickelt hat. „Das ist wichtig, weil wir in unserer Studie auch zeigen, dass man die Gene der beiden Pflanzenfamilien, der Solanaceae und der Erythroxylaceae, mischen und kombinieren kann, um Tropane zu produzieren", erläutert der IPK-Forscher. Mit der Möglichkeit, verschiedene Enzyme für ähnliche Schritte zu nutzen, ist es auch möglich, Syntheseschritte zu optimieren oder Stoffwechselprodukte in ihrer Wirkung zu variieren.

„Außerdem haben wir entdeckt, dass der erste Teil des Stoffwechselwegs in der Kokapflanze einen interessanten ‚Umweg‘, eine alternative Route nimmt. Diese gibt es bei Nachtschattengewächsen nicht ", sagt Benjamin Chavez, Erstautor der Studie und Doktorand im Labor von Dr. John D'Auria. „Das zeigt uns, wie der pflanzliche Stoffwechsel alternative Lösungen für biochemische Herausforderungen finden kann. So können wir auch das Zusammenspiel zwischen Vorläufermolekülen verstehen oder Engpässe in den Syntheseschritten identifizieren und beseitigen helfen.“

Schließlich entdeckten die Forscher ein spezifisches Enzym, das für die sogenannte Carbomethoxygruppe verantwortlich ist, die ausschließlich in Koka-Alkaloiden vorkommt. Bei Nachtschattengewächsen gibt es diese Modifikation nicht. Die Carbomethoxygruppe ist teilweise für die euphorisierenden Eigenschaften von Kokain verantwortlich.

**Originalpublikation:**

Chavez *et al.* (2022): Elucidation of tropane alkaloid biosynthesis in *Erythroxylum coca* using a microbial pathway discovery platform. PNAS.

DOI: 10.1073/pnas.2215372119

**Abbildung (zur freien Verfügung):**

<https://ipk-cloud.ipk-gatersleben.de/s/Mq8TTfN26Jf8e8F>



Das Bild zeigt eine Blüte der Kokapflanze, *Erythroxylum coca* Lam. Benjamin Chavez und seine Kollegen nutzten eine hefebasierte Plattform für synthetische Biologie, um die letzten verbleibenden Schritte bei der Bildung von Tropanalkaloiden in *Erythroxylum coca* aufzuklären. Foto: Danny Kessler