

Pigmente von Mikroorganismen*

Von gelben Antibiotika bis zur roten „Algenblüte“

Was sind Mikroorganismen?

Meist einzellige Lebewesen, die wegen ihrer geringen Größe mit unbewaffnetem Auge nicht sichtbar sind und sich erst unter dem Mikroskop zu erkennen geben. Man unterscheidet bekanntlich Eukaryonten mit einem echten Zellkern von Prokaryonten mit einem ringförmigen DNA-Strang im Zytoplasma. Zu den eukaryontischen Mikroorganismen gehören mikroskopisch kleine Pilze, Mikroalgen und Einzeller, die früher als Protozoen bezeichnet wurden (aktuell ist die Taxonomie des kanadischen Mikrobiologen Sina Adl, die allerdings außer den Spezialisten nur wenigen bekannt ist). Zu den Prokaryonten zählen die Bakterien (mit Cyanobakterien) und Archäen. Die nicht zellulär organisierten Viren stehen hier nicht zur Debatte.

Zu den von Mikroorganismen produzierten farbigen Verbindungen gehören verschiedene Antibiotika, die als Pigmente zu bezeichnen sind. Nicht alle Pigmente werden zur Färbung von Textilien aus Wolle, Seide und Baumwolle oder Leder gebraucht, obwohl sie auch hierfür geeignet wären. Dass Letzteres zutrifft, müssen wir erkennen, wenn wir uns abmühen, durch Antibiotika verursachte Farbflecken aus der Wäsche eines Patienten zu entfernen.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sollen die mikrobiellen Pigmente eingeteilt werden in farbi-

ge Antibiotika und in Pigmente, die bislang ohne therapeutische (antibiotische) Verwendung geblieben sind. Ferner erscheint es zweckmäßig, in stickstofffreie und stickstoffhaltige Pigmente zu unterteilen.

Farbige Antibiotika

Stickstofffreie Wirkstoffe

Die als Antitumormittel eingesetzten **Anthracycline** haben ein aus vier kondensierten Ringen bestehendes Chromophor (Abb. 1), das ihnen eine orangefarbene Farbe verleiht. Offizinell sind Daunorubicin-, Doxorubicin- und Epirubicinhydrochlorid,

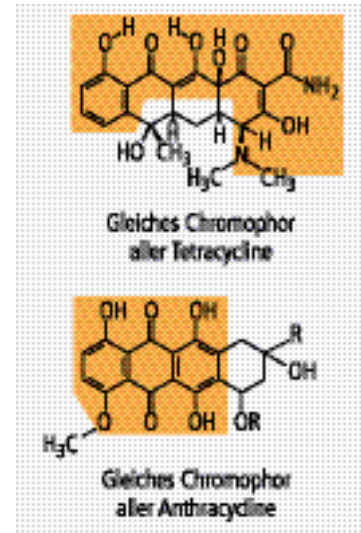


Abb. 1: Struktur der N-haltigen Tetracycline und N-freien Anthracycline.

ebenfalls Stoffwechselprodukte von Streptomyceten (Tab.). Das rote **Actinorhodin** (Abb. 5) wurde 1947 von Hans Brockmann als erster Vertreter der Benzoisochromanchinone aus *Streptomyces coelicolor* isoliert. Es ließ sich in zwei identische Hälften spalten, ist antimikrobiell und antiviral wirksam und besitzt die Eigenschaften eines acidobasischen Indikators.

Tab.: Von Streptomyceten produzierte Pigmente

Streptomyces-Art	Produkt	Farbe
<i>Str. aureofaciens</i>	Tetracyclin Chlortetracyclin	gelb
<i>Str. caespitosus</i>	Mitomycin C	blauviolett
<i>Str. coelicolor</i>	Actinorhodin	rot
<i>Str. coeruleorubidus</i> und <i>Str. peucetius</i>	Daunorubicin Doxorubicin	orangerot
<i>Str. flavofungini</i>	Flavofungin	gelb
<i>Str. filipinensis</i> und <i>Str. durhamensis</i>	Filipin	gelb
<i>Str. flocculus</i>	Streptonigrin	kaffeebraun
<i>Str. griseus</i>	Candicidin	gelb
<i>Str. nodosus</i>	Amphotericin B	gelb bis orange
<i>Str. noursei</i>	Nystatin	gelb
<i>Str. parvulus</i>	Dactinomycin (Actinomycin D)	orangerot
<i>Str. peucetius</i>	Epirubicin	orangerot
<i>Str. rimosus</i>	Oxytetracyclin	gelb
<i>Str. sp.</i>	Serpenten	gelb
<i>Str. violaceoruber</i>	Granaticin	rot
<i>Str. viridoflavus</i>	Candidin	goldgelb

* Der hoch verehrten Kollegin, Frau Prof. Dr. Monika Schäfer-Korting, die wiederholt ihre Kraft und Zeit für das Amt einer Vizepräsidentin der FU Berlin geopfert hat, in anerkennender Bewunderung zum 60. Geburtstag gewidmet.

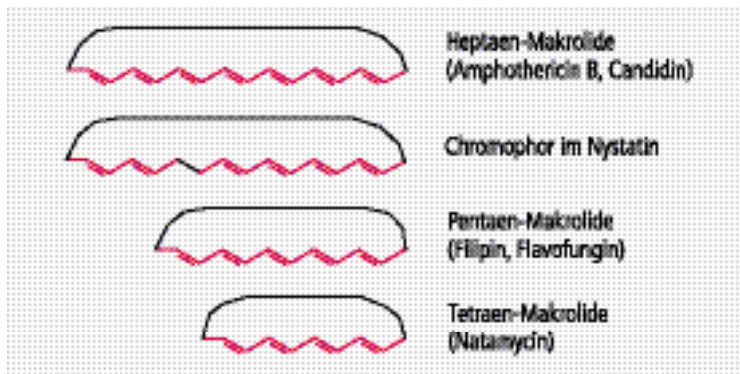


Abb. 2: Chromophore Bereiche der Polyen-Antibiotika.

Polyen-Antibiotika sind mit den antibakteriell wirksamen Makroliden strukturverwandt, werden jedoch als Antimykotika eingesetzt. Offizinell sind zurzeit **Amphotericin B** mit sieben konjugierten Doppelbindungen (Heptaen) und **Nystatin** mit vier plus zwei konjugierten Doppelbindungen im Ring (Abb. 2).

Zu den weniger bekannten Heptaen-Makroliden gehören auch das gelbe **Candidin** (Abb. 2), isoliert aus *Streptomyces viridoflavus*, und das gelbe **Candicidin**, das ebenfalls von Streptomyceten (z. B. *Str. griseus*) gebildet wird. Übrigens ist Candicidin für Blattschneiderameisen lebenswichtig: Sie kultivieren in ihren unterirdischen Nestern auf Blättern, die sie ständig herbeischaffen, den Futterpilz *Leucoagaricus*, eine Art Champignon, und wehren mithilfe von Candicidin den Schadpilz *Escovopsis* ab, der die ganze Kultur vernichten könnte; das Antimykotikum stellen ihnen Streptomyceten zur Verfügung, mit denen sie in Symbiose leben.

Schließlich sollen hier die Pentaen-Makrolide **Filipin** und **Flavofungin** (Abb. 2) Erwähnung finden, schon deshalb, weil sie – wie nicht anders zu erwarten – ebenfalls von Streptomyceten produziert werden (Tab.).

Stickstoffhaltige Antibiotika

Die Bezeichnung **Tetracycline** ist von ihrer Struktur abgeleitet, die vier kondensierte Ringe enthält. Der Artnamen des produzierenden Bakteriums *Streptomyces aureofaciens* weist schon darauf hin, dass es ein goldgelbes Produkt liefert, was der Handelsname Aureomycin® für Chlortetra-

cyclin bestätigt. (Der Gattungsname *Streptomyces* erinnert daran, dass diese Bakterien früher als „Strahlenpilze“ angesehen wurden.) Alle Tetracycline enthalten eine chromophore Partialstruktur, die für die antibiotische Wirkung essenziell ist (Abb. 1); alle sind sie gelbe kristalline Verbindungen. Tetracyclin, Chlortetracyclin und Oxytetracyclin

sind Stoffwechselprodukte von Streptomyceten (Tab.). Doxycyclin und Minocyclin sind halbsynthetische Tetracycline.

Actinomycine, die über ein planares Chromophor verfügen, das ihre Interkalation zwischen benachbarten DNA-Basen ermöglicht, sind stark toxische Chromopeptide. **Dactinomycin** wird trotz erheblicher Nebenwirkungen als einziges Actinomycin zur Behandlung maligner Tumoren eingesetzt.

Unter den blauviolettten Mitomycinen hat bisher nur das **Mitomycin C** als alkylierendes Zytostatikum Eingang in die Therapie gefunden. Es wird produziert – wie könnte es anders sein – von einer *Streptomyces*-Art (Tab.). **Streptonigrin** (Abb. 7) ist ein Antibiotikum von kaffeebrauner Farbe (also nicht schwarz!), das ein Aminochinolin-Chinon darstellt und u. a. von *Str. flocculus* produziert wird (Tab.).

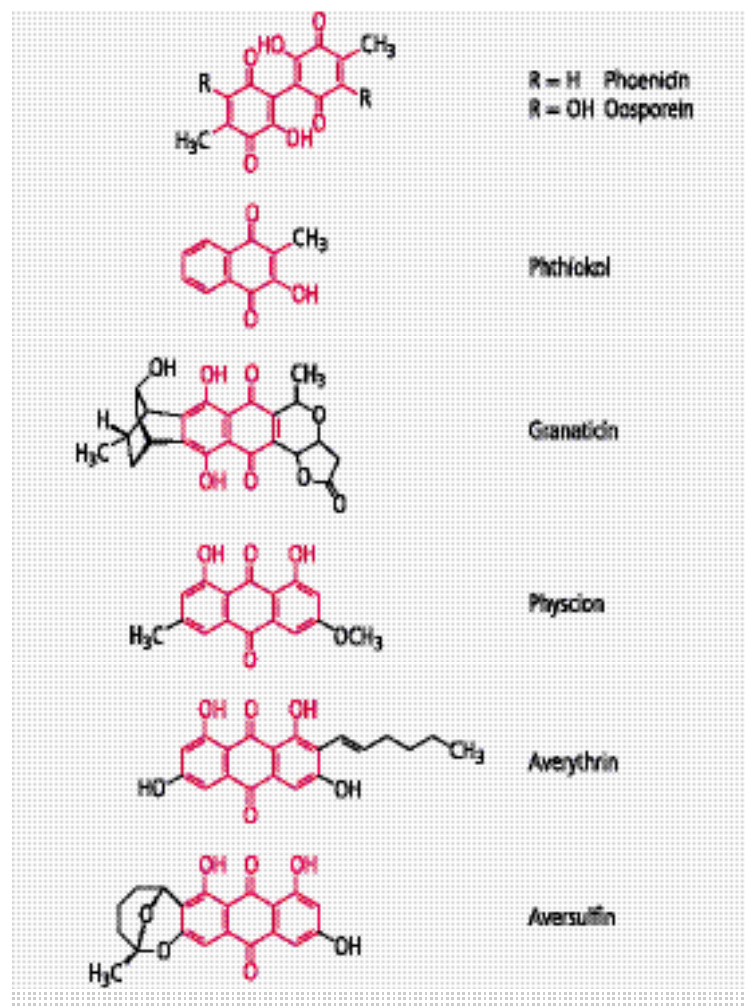


Abb. 3: Pigmente mit Benzochinon-, Naphthochinon- und Anthrachinon-Struktur.

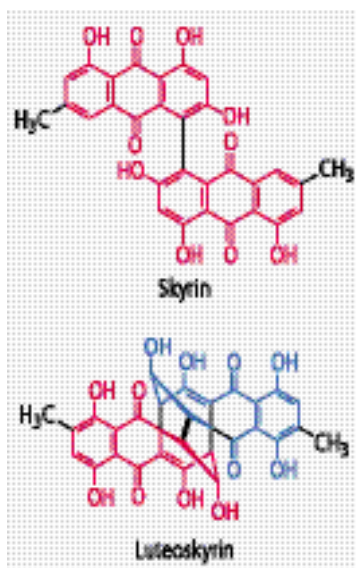


Abb. 4: Zwei Bianthrachinon-Pigmente.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass Streptomyceten die fantasievollsten biochemischen Alleskönner sind und nicht nur Pigmente und Antibiotika synthetisieren. Wenn ein Prüfling im MC-Verfahren gefragt wird, von welchem Mikroorganismus ein bestimmtes Antibiotikum stammt, und er die richtige Antwort nicht weiß, dann sollte er „von einer *Streptomyces*-Art“ ankreuzen. Das stimmt fast immer.

Mikrobielle Pigmente, die nicht als Antibiotika eingesetzt werden

Stickstofffreie Pigmente

Streptomyceten, die fähigsten Mikroben, was die Biosynthese komplizierter Naturstoffe angeht, sind auch in der Lage, stickstofffreie Verbindungen zu produzieren. Einen Beweis liefert das **Granaticin** (Abb. 3), ein von *Streptomyces violaceoruber* (Tab.) synthetisiertes Benzisochromanon-Antibiotikum mit pH-Indikatorcharakter (im Alkalischen Umschlag von rot nach blau), das wegen seiner starken Nebenwirkungen keinen Eingang in die Therapie gefunden hat.

Das gelbe, von Streptomyceten synthetisierte **Serpenten** ist eine Polyencarbonsäure aus 20 C-Atomen mit einem disubstituierten Benzolring, dessen Seitenketten *E*- und *Z*-konfigurierte

Doppelbindungen aufweisen (Abb. 6).

Das gefährliche *Mycobacterium tuberculosis* gehört ebenfalls zu den Mikroorganismen, die sich mit Farben schmücken. Es bildet das gelbe **Phthiokol**, ein schlichtes Naphthochinon (Abb. 3), das ein hydroxyliertes Menadion (Vitamin K₃) darstellt und vermutlich aus dem Abbau von Phytomenadion (Vitamin K₁) stammt.

Ein bestimmtes Carotinoid, das rote **Rubixanthin** (Abb. 6), kommt nicht nur in höheren Pflanzen (insbesondere in ihren reifen Früchten) vor, sondern auch in Mikroorganismen, z. B. in *Staphylococcus aureus*.

Seit der Mensch lebt, hat er mit Schimmelpilzen (man könnte sagen) zu kämpfen. Als das Mikroskop noch nicht geschaffen war, konnte er sie noch nicht als Einzelwesen sehen. Sichtbar waren aber von Beginn an die Pilzkolonien, die oft eine charakteristische Farbe haben, weil sie Pigmente produzieren. Dies gilt insbesondere für den Pinselschimmel (*Penicillium* spp.).

Der bronzefarbene **Oosporein** (Abb. 3) wird von verschiedenen Pilzen gebildet, zu denen *Penicillium*-Arten und Basidiomyceten gehören. Das um zwei Sauerstoffatome ärmere **Phoenicin** (Abb. 3) wurde ebenfalls als Stoffwechselprodukt in *Penicillium*-Arten gefunden. Es ist ein giftiges Benzochinon-Pigment

und kann über Nahrungsmittel-besiedelnde Pilze in Tiernahrung vorkommen. Es zeigt eine akut toxische, aber keine chronisch toxische Wirkung.

Skyrin (Abb. 4), ein dimeres Anthrachinon, wird von *Penicillium islandicum* und anderen *Penicillium*-Arten sowie von bestimmten Flechten produziert und wirkt als Entkoppler der oxidativen Phosphorylierung (untersucht an Rattenlebermitochondrien).

Luteoskyrin (Abb. 4) ist ein gelbes, hepatotoxisches Mykotoxin aus *Penicillium islandicum*. Wie Skyrin gehört es strukturell zu den Bianthrachinonen, ist allerdings stereochemisch in anspruchsvoller Weise modifiziert.

Flavomannine (Abb. 5) sind zentrosymmetrische gelbe, orangefarbene bis grüne dimere Anthrachinone, die von *Penicillium*-Arten und von Blätterpilzen (*Cortinarius*, *Dermocybe*, *Tricholoma*) gebildet werden. Das rote **Averythrin** (Abb. 3) wurde aus Kulturen von *Aspergillus versicolor* isoliert und gehört zur Familie der Anthrachinonfarbstoffe, die auch in Flechten vorkommen.

Ein weiteres Anthrachinon, das nicht nur in Rhabarberwurzeln und Sennesblättern zu finden ist, sondern auch von *Aspergillus*- und *Penicillium*-Spezies gebildet wird, ist das orangefarbene **Physcion** (Abb. 3).

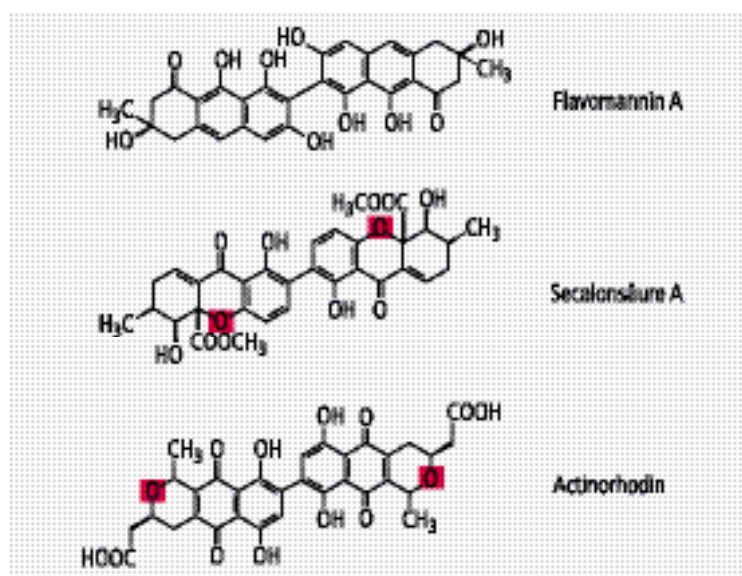


Abb. 5: Drei zentrosymmetrische stickstofffreie Pigmente.

Das orangefrote **Aversulfin** (Abb. 3) ist ein Stoffwechselprodukt von *Aspergillus*-Arten und phytopathogenen Pilzen und stellt ein Zwischenprodukt der Aflatoxin-Biosynthese dar.

Über die **Monacoline**, die den Reis rot färben und von dem Pilz *Monascus purpureus* gebildet werden, wurde bereits im Essay „Bunt in Mund und Schlund“ berichtet (DAZ 2012, Heft 1, S. 91).

Der Mutterkornpilz *Claviceps purpurea* ist uns bekannt als Produzent der verschiedenen Mutterkornalkaloide. Er kann aber auch eine stattliche Reihe von N-freien Pigmenten liefern, die man als Ergochrome bezeichnet. Unter ihnen nehmen die **Secalonsäuren A bis G** den größten Raum ein. Es sind Dimere von sieben verschiedenen Xanthon-Einheiten, die auch von anderen Pilzen wie *Penicillium*- und *Aspergillus*-Arten gebildet werden können. Als Proto-

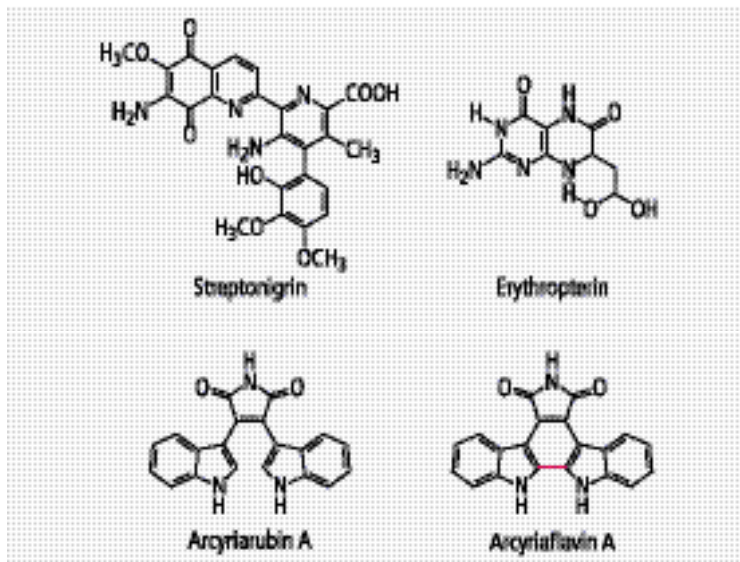


Abb. 7: Alkaloidartige Pigmente.

erzeugten Carotinoiden gehört außer β -Carotin und einigen Xanthophyllen das purpurrote **Peridinin** (Abb. 6), ein Tri-norcarotinoid, dem mitten in der Kette drei C-Atome fehlen.

das Blut vortäuscht (s. Glossay „Bluthostie und andere Anekdoten“, DAZ 2011, Heft 25, S. 76).

In den Fruchtkörpern der Schleimpilze (*Myxomycetes*) *Arcyria denudata* und *A. nutans* sowie weiterer Arten sind rote und gelbe Pigmente enthalten, die symmetrische Bis-indolylmaleinimide darstellen und als **Arcyriarubine** und **Arcyriaflavine** bezeichnet werden. In Abbildung 7 sind die Prototypen Arcyriarubin A und Arcyriaflavin A dargestellt. Daneben existieren auch verschiedene blaue Arcyriacyanine, die durch weitere Zyklisierung entstehen, und grüne Arcyriaverdine, die durch Oxidation gebildet werden. ◀

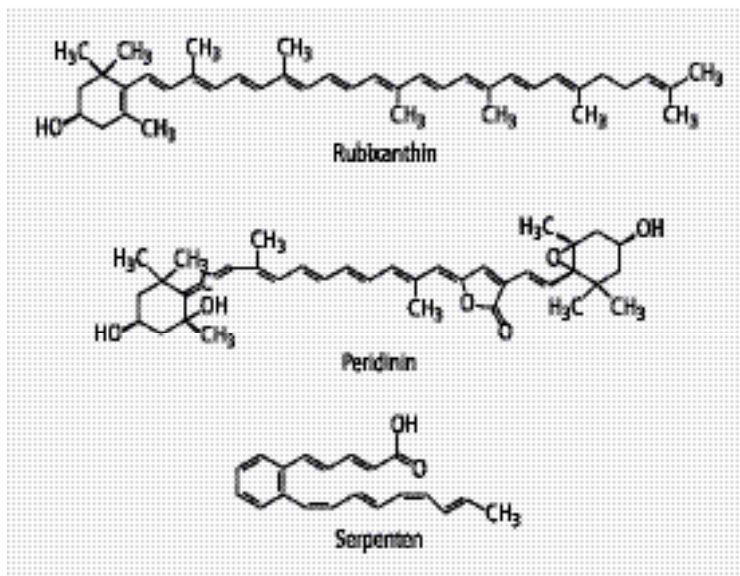


Abb. 6: N-freie Pigmente mit konjugierten Doppelbindungen.

typ ist in Abbildung 5 die Secalonsäure A dargestellt. Carotinoide werden auch von Dinoflagellaten (einzellige Algen, die in den Meeren den größten Teil des Phytoplanktons ausmachen) produziert, sofern sie autotroph sind. In den roten „Algenblüten“ verursachen sie die Farbigekeit, jedoch nicht die Giftigkeit. Dafür sind Toxine wie das Saxitoxin verantwortlich. Zu den von Dinoflagellaten

Stickstoffhaltige Pigmente

Das rote **Erythropterin** (Abb. 7) ist als Pigment von Schmetterlingsflügeln bekannt. Doch sind auch *Mycobacterium lacticola* und andere Bakterien imstande, es zu produzieren. Das ebenfalls rote, aus drei Pyrrolringen aufgebaute **Prodigosin** ist der Farbstoff, der vom Bakterium *Serratia marcescens* gebildet wird und in der „Bluthostie“

Literatur

Zu weitergehenden Informationen und zur chemischen Struktur der Tetracycline, Anthracycline, Actinomycine, Polyen-Antibiotika und Mitomycin C siehe „Medizinische Chemie“ von D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavec und H.J. Roth, 2. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2010.

Weitere Literatur beim Verfasser.

Autor

Prof. Dr. rer. nat. Dr. h. c. Hermann J. Roth
Friedrich-Naumann-Str. 33,
76187 Karlsruhe
www.h-roth-kunst.com
info@h-roth-kunst.com

