

DIE BIOSYNTHESE DER TERPENE¹

Von J. Berndt

Die Vorstufe aller bisher bekannten Terpenverbindungen ist das Δ^3 -Isopentenylpyrophosphat, das 1958 von Lynen [1] und Bloch [2] gleichzeitig entdeckt wurde. Die Biosynthese dieses „aktiven Isoprens“ aus Acetat ist heute in allen Einzelheiten bekannt, und sämtliche an der Reaktionsfolge beteiligten Enzyme konnten angereichert und näher charakterisiert werden. Als eines der entscheidenden Glieder dieser Synthesekette wurde die im Arbeitskreis von Folkers [3] entdeckte Mevalonsäure erkannt, aus der über drei Phosphorylierungsreaktionen unter Abspaltung von CO_2 das Isopentenylpyrophosphat entsteht. In der Abb. 1 ist die Bildung des Isopentenylpyrophosphates aus Acetyl-CoA sowie eine mögliche Bildung aus Leucin dargestellt.

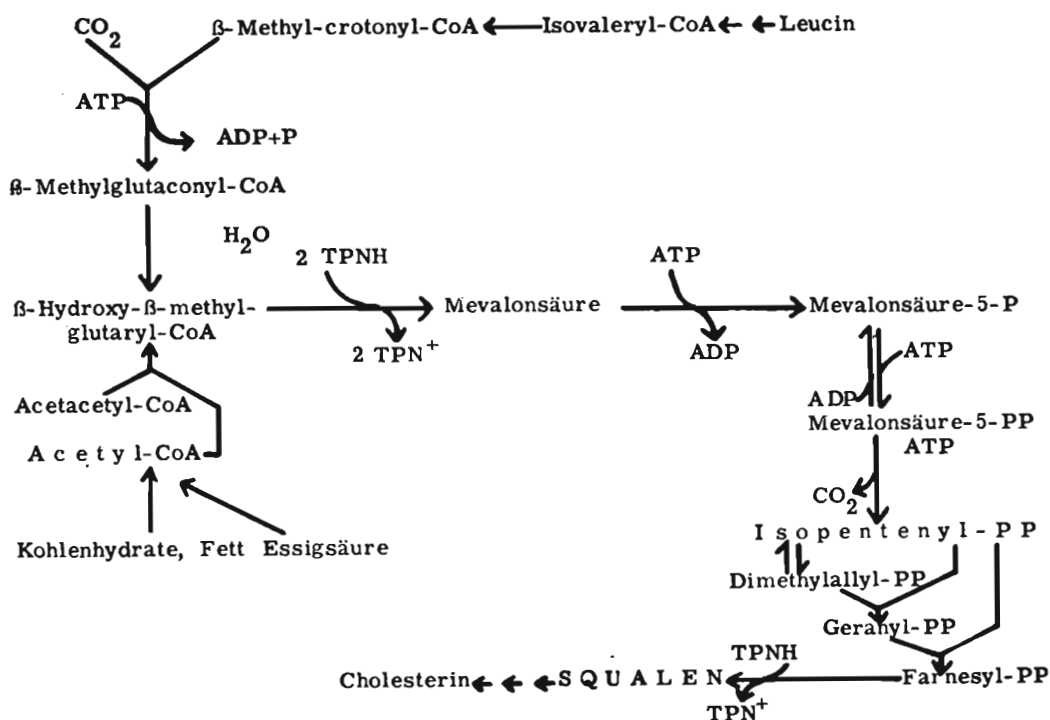


Abb. 1. Die Biosynthese des Squalens aus Acetyl-CoA oder Leucin

¹ Vorgetragen auf der 13. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung in Hamburg vom 8.-12. Juni 1965. Ausführl. Fassung vgl. Pharmazeutische Zeitung, im Druck.

Der Aufbau der Terpene beginnt mit einer Isomerisierung des Isopentenylpyrophosphates zum Dimethylallylpyrophosphat durch Verschiebung einer Doppelbindung; die diese Reaktion katalysierende Isomerase konnte aus Hefe angereichert werden. Durch die Allylstruktur des Dimethylallylpyrophosphates kann nun von diesem die reaktionsfähige Doppelbindung des Isopentenylpyrophosphates angegriffen werden, wobei in Gegenwart eines spezifischen Enzyms unter Eliminierung eines Protons und Pyrophosphat das homologe, um eine C₅-Einheit verlängerte Allylpyrophosphat entsteht, das als Allylverbindung erneut von einem Isopentenylpyrophosphat alkyliert werden kann und so fort. Dabei entsteht z. B. in Hefe- und Leberextrakten Geranyl- und Farnesylpyrophosphat. Die Isopentenylpyrophosphat-Isomerase dient also zur Bereitstellung des Dimethylallylpyrophosphates und ermöglicht so die „Zündung“ des Polymerisationsprozesses, dieser kann dann ohne weitere Isomerisierung weiterlaufen und wird nur begrenzt durch die Spezifität der an dem Prozeß beteiligten Enzyme.

Die Synthese der offenkettigen Terpene erfolgt danach durch Dimerisierungsreaktionen, Umlagerungen und Oxydationen. Die Bildung des Squalens aus zwei Molekülen Farnesylpyrophosphat und TPNH wurde näher untersucht, weil diese Reaktion als Prototyp der Schwanz-zu-Schwanz-Kondensation in der Terpenbiosynthese besonderes Interesse beansprucht. Das TPNH dient hierbei nicht zur Reduktion einer Doppelbindung [4, 5]. Der Mechanismus der Cyklisierungs- und Umlagerungsreaktionen ist in allen Einzelheiten heute noch nicht bekannt.

Beim näheren Studium der Kautschukbiosynthese im Latex (aus *Hevea brasiliensis*) im Münchner Max-Planck-Institut für Zellchemie wurde die Bildung des Kautschukmoleküls als de-novo Synthese erkannt. Durch Inaktivierung der Isopentenylpyrophosphat-Isomerase im Latex, wobei das polymerisierende Enzym aktiv blieb, wurde ein System erhalten, in dem die Kautschuksynthese streng von der Zugabe von Dimethylallylpyrophosphat abhängig war, ohne dieses erfolgte keine Inkorporation von Isopentenylpyrophosphat. Eine Verlängerung bereits vorgebildeter Oligoterpene als Startermoleküle erfolgt offenbar nicht. Die Synthese dieses Makromoleküls verläuft also grundsätzlich gleich wie die Bildung der niedermolekularen Terpene, nur daß hier die Polymerisation erst nach Aneinanderfügen von vielen tausend Isopentenylresten abbricht.

Um einen Einblick in die Regulation der Kautschukbiosynthese zu erhalten, wurden die Enzymaktivitäten sämtlicher an der Kautschuksynthese aus Acetat beteiligten Enzyme im Latex gemessen: dabei zeigte es sich, daß alle diese Enzyme in Aktivitäten vergleichbarer Größenordnung vorliegen, einzig die Aktivität der β -Hydroxy- β -Methylglutaryl-CoA-Reduktase (welche die Bildung der Mevalonsäure katalysiert) ist sehr viel geringer als die aller anderen Enzyme. Da dieses Enzym auch für die Biosynthese der Steroide aus Acetat den

Engpaß darstellt, sind diese Befunde vom Standpunkt der vergleichenden Biochemie aus bemerkenswert, in beiden Fällen kann die gebildete Mevalonsäure nur in Richtung der Terpensynthese verbraucht werden.

Literatur

- [1] Lynen, F., Eggerer, H., Henning, U., und Kessel, I.: *Angew. Chem.* **70**, 738 (1958)
- [2] Chaykin, S., Law, J., Phillips, A. H., Tchen, T. T., und Bloch, K.: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **44**, 998 (1958)
- [3] Vgl. Folkers, K., in G. E. W. Wolstenholme und M. O'Connor, Ciba Foundation Symposium on the Biosynthesis of Terpenes and Sterols, J. und A. Churchill Ltd. London, S. 20
- [4] Rilling, H., Tchen, T. T., und Bloch, K.: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **44**, 167 (1958)
- [5] Popják, G., Goodman, Dew. S., Cornforth, I. W., Cornforth, Rita H., und Ryhage, R.: *Biochem. et Biophys. Res. Com.* **4**, 138 (1961)

Anschrift des Verf.: Dr. J. Berndt, Radiologisches Institut, 78 Freiburg, Albertstr. 23