

En svamp på denne størrelse kan være langt over 100 år gammel. Artiklens forfatter viser en havsvamp i Sulu-Havet ud for Borneos østkyst. Foto: Chung Fung Chen, Reef Guardian Sdn. Bhd., Sabah, Malaysia.

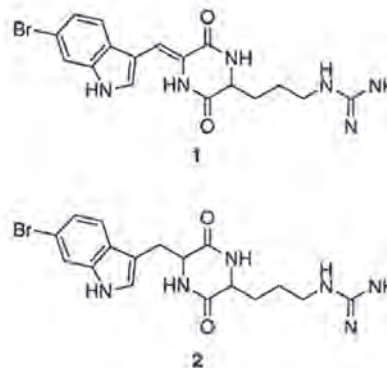
Havsvampe – nu fra hav til hospital

Det er ikke længere fantasi med gensplejsede havsvampe, som laver stoffer til lægemidler og til anti-begroningsmidler til skibe.

Af Stephen Wessels, ph.d., seniorrådgiver, DHI, Environment & Toxicology

Det er ikke bare Amazonas' regnskove, der kan byde på nye kemiske forbindelser, der kan tjene mennesket. Havsvampe selv fra vores farvande er allerede godt på vej mod at hjælpe os med løsninger af praktiske problemer. I *Dansk Kemi* i 2008 (bind 89, nr. 10 og 11) publicerede Carsten Christophersen 2 artikler om havsvampe. Den ene artikel gjorde rede for flere af de kemiske forbindelser, dyrene udskiller. Siden den artikel er der blevet isoleret endnu flere af disse stoffer (287 nye stoffer alene i 2009) [1], og flere nye studier har vist stoffernes nyttige egenskaber. Den nye viden minder os atter engang om, at de dyriske svampe har vigtigere anvendelser end bare at skrubbe os i badet.

De dyriske svampe er et af de ældste flercellede dyr, vi stadig har på jordkloden. Her er der både tale om hav- og ferskvands-svampe. I 1950'erne opdagede man, at nogle svampe udskiller



Figur 1. Baretin (1); 8,9-dihydrobaretin (2). Havsvampen *Geodia barretti* fra de nordiske farvande udskiller disse 2 stoffer, som virker som anti-begroningsmiddel. De 2 stoffer adskiller sig kun ved dobbeltbindingen i tryptophanresten. Der mangler to brintatomer på hvert molekyles guanidingruppe, yderst til højre. (Svampens artsnavn staves med dobbelt R, mens stofnavnene har et enkelt R.)

KLIMASKABE TEMPERATURSKABE

- Stabilitytestkamre
- Temperatur $\div 75...+ 300^{\circ}\text{C} \pm 0,2\text{K}$
- Luftfugtighed $10...98\% \pm 2\%$ r.f.
- Over 45 år med klimaskabe
- Rådgivning • Projektering • Levering

mb-teknik, ingeniørfirma a-s
brøndbytoften 8 • DK-2605 brøndby
tlf. +45 36 47 33 22 • fax +45 36 47 02 22
www.mb-teknik.dk • mb@mb-teknik.dk

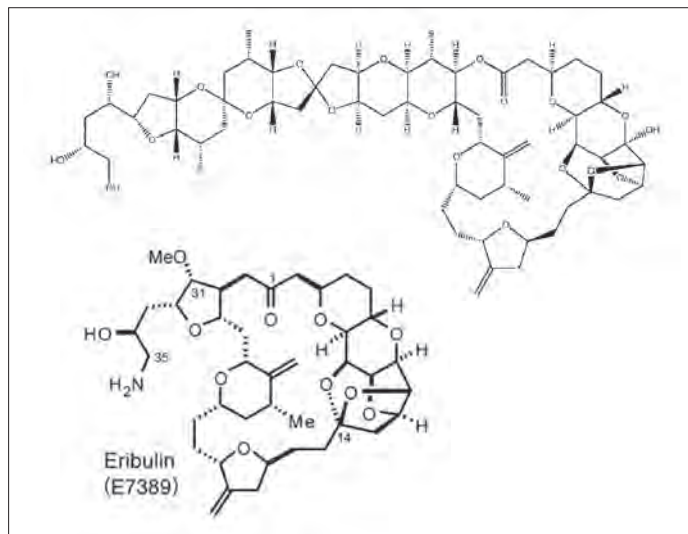


WWW

SKANLAB **Retsch**
Solutions in Milling & Sieving

Nye!
Apparater 2011

www.skanlab.com
retsch@skanlab.com



Figur 2. Det aktive stof i lægemidlet Halaven®. Det naturlige halichondrin B (øverst) er fra bl.a. havsvampen *Halichondria okadai*, og det syntetiske eribulin (nederst) blev godkendt som anti-tumor medicin i 2011.

stofskifteprodukter med antivirus- og anti-leukemi-egenskaber, og den fortsatte opdagelse af nye metabolitter vækker stadig stor interesse hos biologer og kemikere. Selvom forskere endnu ikke formår at dyrke svampene til fuld størrelse på laboratoriet eller i akvakultur, er det bioteknologiske potentiale stort.

Ikke-begroede havsvampe

Hvorfor bliver tang, koraller og havsvampe ikke ædt af krabber og begroede af rurer, slim eller andre alger? Kan den "forsvarsmekanisme" ikke bruges på lystbåde og skibe mod begroning? Man har efterhånden i et par årtier vidst, at tang, koraller og havsvampe udskiller stoffer, der "gør livet surt" for de potentielle "begroere". For tang er dette f.eks. undersøgt af Michael Givskov, professor på Panum Institutet, som nu bruger disse erkendelser i sygdomsbekæmpelse hos mennesket. Anti-begroning hos havsvampen *Geodia barretti*, som findes i vores farvande, bliver undersøgt af forskere på Göteborgs Universitets Tjärnö Marinbiologiske Laboratorium [2]. Siden 2004 har man vidst, at *G. barretti* udskiller de 2 forbindelser, som vises i figur 1, og som har kraftig anti-begrovirkning på rurer. I februar i år kunne Tjärnö-gruppen i en enkel forsøgsopstilling vise, hvad krabber synes om havsvampen:

Døde sild burde være det rene guf for krabber - men nej, ikke da forskerne i et forsøg præsenterede 12 eremitkrebs for nogle døde sild, som var placeret nedenstrøms for et 0,7 kg-stykke



Figur 3. To arter af svampeslægten *Halichondria*. Disse prøver er fundet i vandene omkring Singapore. Arten *H. okadai* er ophav til lægemidlet Halaven®. Foto: Lim, de Voogd, & Tan, 2008 [4].

G. barretti. Ti af krebsene holdt sig langt væk fra sildene, mens de sidste 2 vovede sig nærmere, men de turde ikke sætte klørerne i fisken. I en kontrolopstilling uden havsvampen åd krebsene sildene uden forbehold. Forskerne har dog endnu ikke vist, at det faktisk er de 2 baretter, der holder krebsene væk. Tjärnö-gruppen har taget en fjernstyret mini-undervandsbåd i brug for at undersøge svampen i dens naturlige omgivelser. Nede ved 120 m dybde ud for Sveriges vestkyst kunne forskerne påvise svampens udskillelse *in situ* af de 2 baretter.

Fra havet til hospitalet

I begyndelsen af 2011 fik havsvampen *Halichondria okadai* den ære at være ophav til en ny kræftmedicin i USA, Japan, Singapore og i samtlige EU-lande. (Se f.eks. <http://www.ema.europa.eu>). Medicinen Halaven® indeholder stoffet eribulin-mesylat, som er udviklet på grundlag af svampens halichondrin B, men som syntetiseres kemisk af det japanske firma Eisai Co., Ltd. Halichondrin B er beskrevet i *Dansk Kemi*, nr. 11, 2008. Både halichondrin B og eribulin binder sig til cellers tubulin, hvilket forhindrer cellerne i at danne deres interne "skelet" og derved i at dele sig. Medicinen Halaven® bruges som cytostatika (i kemoterapi) mod fremskreden brystkræft eller brystkræft, der har metastaseret, og det afprøves nu også mod lungekræft og prostatakkræft. Eribulin har alvorlige bivirkninger, men forlænger patientens liv med nogle måneder. Det er bevist, at stoffet medfører fosterskade i rotter, nedsætter antallet af hvide blodlegemer og fremkalder stor træthed hos mennesker. Myndighederne finder altså alligevel, at fordelene ved medicinen opvejer ulemperne.

Halichondrin B blev først isoleret fra den japanske *Halichondria okadai* omkring 1986, og dets fulde kemiske syntese blev publiceret i 1992, med en molvægt på 1110 (CAS 103614-76-2). Det noget mindre eribulin (MW 824, CAS 441045-17-6) er lettere at syntetisere industrielt og har samme styrke og biologiske egenskaber. Syntesen af eribulin kræver alligevel i alt 62 trin, og der skal holdes styr på 19 stereocentre (asymmetriske centre). Se figur 2 og 3.

Gensplejsning af havsvampe

Endnu en milepæl i udnyttelsen af de dyriske svampe er blevet nået siden 2008, dog denne gang i en ferskvandsart fra Bodensee i Tyskland. Gennem 00'erne var det nemlig lykkedes flere forskergrupper at klone gener fra forskellige hav- og ferskvandssvampe, og disse gener havde stor lighed med gener fra andre dyr. Genernes DNA-sekvenser er nu arkiveret i Pubmeds nukleotiddatabase (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). En søgning i Pubmed efter udtrykket *Porifera* (latin for dyrisk svamp) fremkalder 32.297 DNA-sekvenser (pr. 22. juli 2011). Således er det nu muligt at tage gener ud af svampene og forstå, hvad de kunne kode for. Rent metodisk er det dog noget helt andet at føre nye gener ind i svampen og få svampen til at forstå og gøre, hvad generne koder for. Denne proces kaldes transformation.

I 2009 berettede en forskergruppe fra Stuttgart om transformationen af Bodensee-svampen *Spongilla lacustris* [3]. Forskerne havde ført et gen fra en koral ind i svampen, og genet blev aflæst og forstået af svampen. Genet koder for et rødt fluorescerende protein fra koralen *Discosoma* sp., og genets udtryk blev vellykket styret af en promotor fra en virus (cytomegalovirus). Fluorescensen gjorde, at forskerne let mikroskopisk kunne kontrollere om genet blev udtrykt. Med dette system for *heterolog expression* i svampen (dvs. udtryk af fremmede gener) har den tyske gruppe næsten banet vejen for dybere forskning i dyrets udvikling fra én celle til mange og differentierede celler.

Kultivering af havsvampe lader vente på sig

Tyskerne fik den gensplejsede svamp til at formere sig på dækglass i laboratoriet. Men én, helt fundamental barriere mangler endnu at blive overvundet: dét at kunne dyrke svampene i meget store mængder "i fangenskab". De kemiske strukturer af dyrenes sekundære metabolitter er nemlig så komplekse (jf. halichondrin B og barettinerne), at det nok ikke er muligt at flytte generne for stoffernes syntese ud af svampeværterne over i eksempelvis gær. Enten skal stofferne syntetiseres af mennesker, som med eribulin, eller også skal stofferne høstes fra store mængder svampe. Naturbeskyttelse forbyder os at fjerne de store svampe fra havet. Og selv dér vokser de særdeles langsomt (jf. foto øverst side 23) og har komplicerede symbioser med alger og bakterier og endda med skimmelsvampe. Udfordringerne for den anvendte forskning i de dyriske svampe er store.

E-mail-adresse

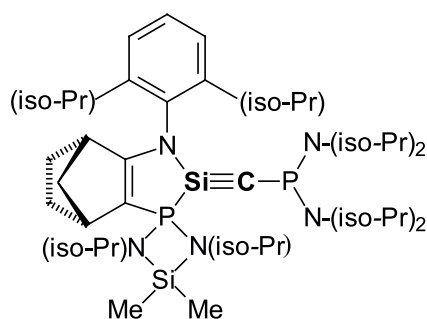
Stephen Wessels: sww@dhigroup.com

Referencer

1. Blunt, J. W., Copp, B. R., Munro, M. H., Northcote, P. T., & Prinsep, M. R. (2011). Marine natural products - 2009. *Nat.Prod.Rep.*, 28, 196-268.
2. Sjögren, M., Jonsson, P. R., Dahlström, M., Lundälv, T., Burman, R., Göransson, U. et al. (2011). Two brominated cyclic dipeptides released by the coldwater marine sponge *Geodia barretti* act in synergy as chemical defense. *J.Nat.Prod.*, 74, 449-454.
3. Pfannkuchen, M. & Brummer, F. (2009). Heterologous expression of DsRed2 in young sponges (Porifera). *Int.J.Dev.Biol.*, 53, 1113-1117.
4. Lim, S. C., de Voogd, N., & Tan, K. S. (2008). *A Guide to Sponges of Singapore*. Science Centre Singapore.

En silicium-carbon tripelbinding

Hvor CC-tripelbindingen er udbredt, er en SiSi-tripelbinding en sjældenhed, som først er observeret for få år siden. CSi-tripelbindingen har nu også set dagens lys. Hvor man kunne vente, at den i stabilitet lå mellem de to andre, viser den sig



at være den mindst stabile. Den viste forbindelse, hvor tripelbindingen er pakket godt ind i sterisk hindrende grupper, er isoleret som røde krystaller fra tetrahydrofuran ved -80°C, den er stabil op til -30°C. Røntgenundersøgelser viser en Si-C-

bindingslængde på 1.667 Å, hvilket passer godt med en beregnet længde for en SiC-tripelbinding på 1.63-1.67 Å.

Carl Th.

1. Synthesis and structure of a Base-Stabilized C-Phosphino-Si-amino Silyne. *Angewandte Chemie International Edition* 49, 2010, side 6585.



POWTECH 2011

Medlem af

www.powderbulknetwork.com

11. – 13. oktober i Nürnberg, Tyskland

Internationale fagmesse for mekanisk procesteknik og analyse



Den førende adresse for kemi- og pharmaindustrien!

www.powtech.de/chemicals

Protector



Arrangør

NürnbergMesse GmbH
Tel +49 (0) 9 11.86 06-49 44
visitorservice@nuernbergmesse.de

Yderligere information

Strauss & Partnere
Tel +45.70 20 21 81
Fax +45.70 20 21 82
danmark@nuernbergmesse.com

NÜRNBERG MESSE