

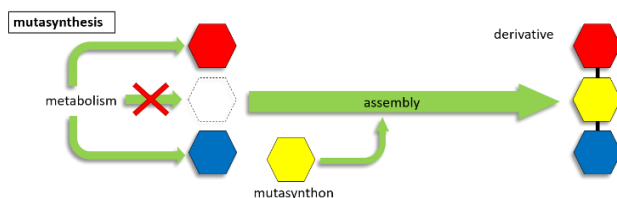
## Masterarbeit

### Etablierung eines Co-Kultivierungsverfahrens zur Mutasythese von Pristinamycin I mittels Morphology engineering

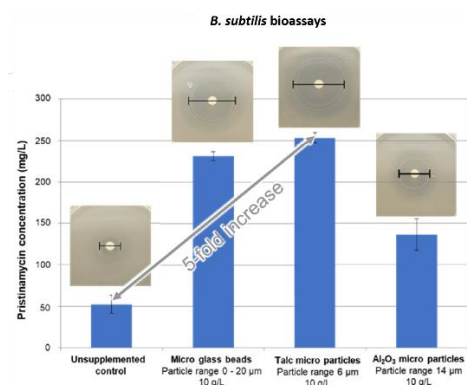
Actinomyceten gehören zu den wichtigsten Antibiotikaproduzenten. Ca. zwei Drittel aller Antibiotika, die heutzutage in der medizinischen Anwendung sind, sind Produkte aus Actinomyceten. Pristinamycin ist ein Streptogramin-Antibiotikum das natürlicherweise von dem filamentösen Actinomyceten *Streptomyces pristinaespiralis* produziert wird und als semi-synthetisches Derivat unter dem Namen Synercid® als Notfallantibiotikum gegen multiresistente Infektionserreger in der Medizin zum Einsatz kommt. Die chemische Synthese und Derivatisierung von Pristinamycin-Verbindungen, im Speziellen von Pristinamycin I (PI), ist aufgrund der chemischen Komplexität der Substanz nur begrenzt möglich. Durch Mutasythese - einem Verfahren, das auf der genetischen Manipulation des natürlichen Antibiotika-Produzentenstammes beruht - lassen sich neue Pristinamycin I-Derivate generieren (**Abb. 1a**). Der PI-Mutasythese-Ansatz basiert auf der Verfütterung verschiedener Phenylglycin-Varianten (= Mutasythone) an einen genetisch manipulierten *S. pristinaespiralis*-Stamm ( $\Delta pglA\Delta snaE1$ ) (= Mutasythesemutante) was zur Bildung neuartiger PI-Kongenere führt.

In der Masterarbeit soll ein Ko-Kultivierungsverfahren für die PI-Produktion etabliert werden, bei dem ein *E. coli* Phenylglycin-Produzentenstamm als Mutasython-Lieferant gemeinsam mit der *S. pristinaespiralis*  $\Delta pglA\Delta snaE1$  Mutasythesemutante kultiviert wird. Hierzu soll zunächst die PI-Produktionsleistung des *S. pristinaespiralis*-Produzentenstammes durch gezieltes *morphology engineering* unter Verwendung von mikropartikelunterstützter Kultivierung, Veränderung der Osmolalität des Kulturmediums, sowie durch Zugabe anorganischer Salze optimiert werden (**Abb. 1b**). Im Anschluss daran werden die Parameter für die Ko-Kultivierung entsprechend der erfolgreichen PI-Produktion definiert, welche über HPLC-Analysen und Bioassays nachgewiesen wird. Die Masterarbeit soll im Rahmen einer kooperativen Projektarbeit zwischen der AG Angewandte Mikrobiologie am Leibniz-Institut DSMZ, Braunschweig (Prof. Dr. Yvonne Mast) und dem Institut für Bioverfahrenstechnik, TU Braunschweig (Prof. Dr. Rainer Krull) erfolgen.

a)



b)



**Abb. 1:** Schematische Darstellung des Mutasytheseverfahrens (a). Pristinamycin-Produktionssteigerung durch *morphology engineering* (b).

#### Kontakt:

Prof. Dr. Yvonne Mast  
Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung  
von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH  
[yvonne.mast@dsmz.de](mailto:yvonne.mast@dsmz.de)  
Tel. +49 (0)531/2616-358

Prof. Dr. Rainer Krull  
Institut für Bioverfahrenstechnik

[r.krull@tu-braunschweig.de](mailto:r.krull@tu-braunschweig.de)  
Tel. +49 (0)531/391-55311