

Mikko Metsä-Ketelä, Vilja Siitonen ja Erika Artukka

## Bakteerien avulla antibiootteja mikrobi- ja syöpälääkkeiksi

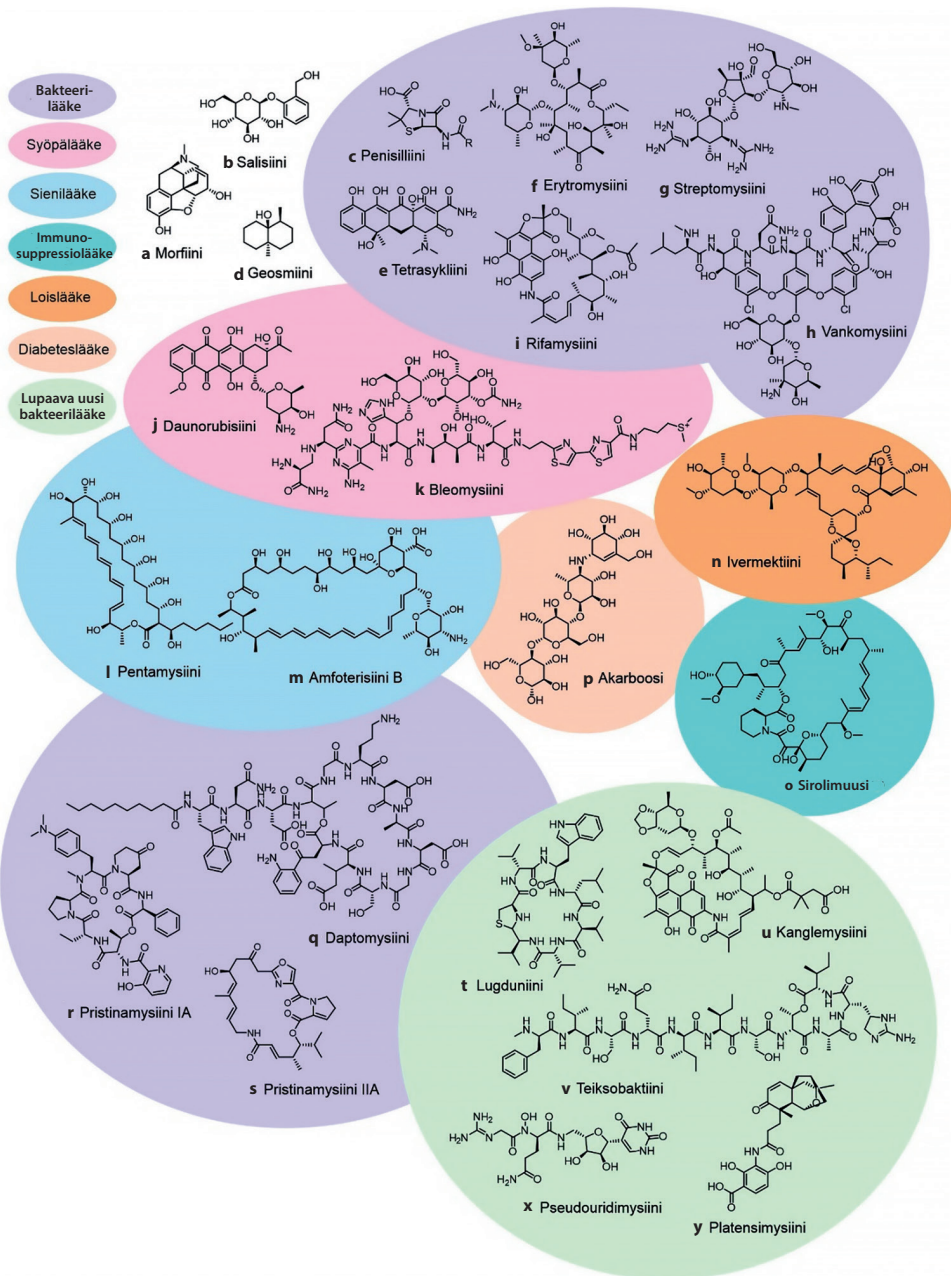
Mikrobipohjaisilla luonnonyhdisteillä on vahva historia lääkekehityksessä. Maaperässä elävät aktinomykeetit ovat erityisen tunnettuja kyvyistään valmistaa kemiallisesti monimutkaisia bioaktiivisia yhdisteitä. Tavanomainen käyttökohde on bakteerilääkkeiden tuotto, mutta yhdisteitä käytetään yleisesti esimerkiksi myös syöpälääkkeinä, sienilääkkeinä ja loislääkkeinä. Esittelemme antibioottien historiaa ja avaamme nykyaikaisia geeniteknologiaan perustuvia menetelmiä, joiden avulla uusien yhdisteiden löytäminen on edelleen mahdollista. Tämä kehitys on johtanut useiden uusien ja eri toimintaperiaatteisiin perustuvien antibioottien löytymiseen luonnosta viime vuosien aikana. Luonnonyhdisteiden kemiallisen monimuotoisuuden jatkuva laajeneminen mahdollistaa uusien mikrobi- ja syöpälääkkeiden kehittämisen.

Luonnonyhdisteitä, erityisesti lääkekasveja, on käytetty sairauksien hoitoon tuhansien vuosien ajan. Länsimaisen lääketieteen kehittyessä ja keskittyessä yksittäisiin lääkeainemolekyyleihin kasveista onnistuttiin 1800-luvulla eristämään vaikuttavia lääkeaineita kuten morfiini (a) ja salisiini (b), josta johdettiin salisylihappo (KUVA 1, kuvan lääkkeisiin on viitattu tekstissä pienin kirjaimin) (1). Sir Alexander Flemingin havainto *Penicillium rubens* -homeen tuottamasta antibakteerisesta penisilliinistä (c) vuonna 1928 laajensi luonnonyhdisteiden tutkimuksen mikrobeihin. Erityisesti maaperässä elävät aktinomykeetit ovat osoittautuneet erinomaisiksi kemisteiksi, ja niiden tuottamista yhdisteistä on muodostunut lääkeaineiden aarreaita. Nykyäänkin noin kaksi kolmasosaa kliinisessä käytössä olevista bakteerilääkkeistä ja yksi kolmasosa syöpälääkkeistä on aktinomykeettien tuottamia luonnonyhdisteitä tai niiden semisynteettisiä johdoksia (2).

Merkittävimmän aktinomykeettien suvun muodostavat *Streptomyces*-bakteerit, joita usein kutsutaan virheellisesti sädesieniksi. Homeiden tapaan streptomykeetit kasvavat maaperässä ja muodostavat rihmamaisia kasvustoja. Streptomykeetit pystyvät käyttämään ravinteinaan luonnon monimutkaisia polymeerejä kuten kasviaineen selluloosaa ja niveljalkaisten

kitiiniä, mikä auttaa niitä selviytymään vähäravinteisessa maaperässä (3). Myös tuoreen maaperän tyyppillinen tuoksu on peräisin streptomykeeteistä ja monien kantojen tuottamasta geosmiini-nimisestä terpeenistä (d). Streptomykeetit käyttävät yhdistettä houkutellakseen paikalle niveljalkaisia, joihin tarttumalla nämä liikuntakyvyttömät maaperäbakteerit pystyvät siirtymään uusiin kasvupaikkoihin (4). Ravinteiden loppuessa streptomykeetit muodostavat erittäin kestäviä itiöitä, joiden avulla ne pystyvät selviytymään maaperässä useita vuosia (3).

Myös lääkeaineiden tuotto liittyy ravinteiden vähentymiseen, sillä valmistautuessaan itiöimään streptomykeetit tuottavat biologisesti aktiivisia yhdisteitä kemialliseen puolustukseen. Streptomykeeteistä on löydetty vuosien saatossa yli 5 500 erilaista kemiallisesti monimuotoista yhdistettä, mutta streptomykeettien ja muiden maaperäbakteerien on ajateltu pystyvän tuottamaan useita satojatuhansia erilaisia bioaktiivisia molekyylejä (5,6). Luonnonyhdisteiden huomattavan rakenteellisen kompleksisuuden takia yhdisteitä ei edelleenkään valmisteta teollisesti kemiallisen synteessin avulla, vaan tuotanto tapahtuu kasvattamalla bakteerikantoja bioreaktoreissa ja eristämällä haluttu molekyyli bakteerikasvatuksista (7).



**KUVA 1.** Esimerkkejä luonnonyhdisteiden kemiallisesta monimuotoisuudesta. Mikrobipohjaisia yhdisteitä käytetään bakteriilääkkeinä, syöpälääkkeinä, sienilääkkeinä, immunosuppressiolääkkeinä, loislääkkeinä ja diabeteksen hoidossa. Myös monia uusia lupaavia mikrobien tuottamia bakteriilääkkeitä on löydetty viime vuosina. Kuvan lääkkeisiin on viitattu tekstissä pienin kirjaimin.

## Laaja lääkeaineiden kirjo luonnonyhdisteiden kultavuosina

Monikansalliset lääkeyhtiöt käyttivät 1940–1980-luvuilla suuren määrän resursseja maaperäbakteerien tuottamien yhdisteiden

seulontaan. Näinä niin sanottuina antibioottien kultavuosina löytyi suuri määrä yhä käytössä olevista bakteriilääkkeistämme, kuten laajakirjoiset tetrasykliinit (e), makrolideihin kuuluvat erytromysiinit (f), useat aminoglykosidit kuten streptomysiini (g), lineaariset peptidit kuten

**TAULUKKO.** Esimerkkejä aktinomykeettien tuottamista lääkeaineista. Viittaukset lääkeaineisiin tekstissä pienin kirjaimin.

Yhdiste (vrt. KUVA 1)	Yhdisteluokka	Tuottajaorganismi	Vaikutusmekanismi
Tetrasykliini (e)	Polyketidi	<i>Streptomyces aureofaciens</i>	Bakteerien proteiinisynteesin esto (30S-ribosomi)
Erytromysiini (f)	Polyketidi	<i>Saccharopolyspora erythraea</i>	Bakteerien proteiinisynteesin esto
Streptomysiini (g)	Aminoglykosidi	<i>Streptomyces griseus</i>	Bakteerien proteiinisynteesin esto (30S-ribosomi)
Vankomysiini (h)	Ei-ribosomaalinen peptidi	<i>Amycolatopsis orientalis</i>	Bakteerin soluseinän synteesin esto
Rifamysiini (i)	Polyketidi	<i>Amycolatopsis rifamycinica</i>	Bakteerien RNA-polymeraasin esto
Daunorubisiini (j)	Polyketidi	<i>Streptomyces peucetius</i>	Topoisomeraasi II:n esto
Bleomysiini (k)	Ei-ribosomaalinen peptidi	<i>Streptomyces verticillus</i>	DNA-synteesin esto, tarkkaa mekanismia ei tunneta
Pentamysiini (l)	Polyketidi	<i>Streptomyces pentaticus</i>	Ionikanavien muodostaminen solukalvoon
Amfoterisiini B (m)	Polyketidi	<i>Streptomyces nodosus</i>	Muodostaa reikiä sienisolujen solukalvoihin
Ivermektiini (n)	Polyketidi	<i>Streptomyces avermitilis</i>	Sitoutuu selkärangattomien eläinten solujen ionikanaviin
Sirolimuusi (rapamysiini) (o)	Polyketidi	<i>Streptomyces hygroscopicus</i>	Immuunipuolustuksen vaimentaminen
Akarboosi (p)	Hiilihydraatti	<i>Actinoplanes</i> sp. SE50/110	Estää hiilihydraatteja pilkkovia entsyymejä
Daptomysiini (q)	Ei-ribosomaalinen peptidi	<i>Streptomyces roseosporus</i>	Muodostaa reikiä bakteerisolujen solukalvoihin
Pristiinamysiini IA (r)	Ei-ribosomaalinen peptidi	<i>Streptomyces pristinaespiralis</i>	Bakteerien proteiinisynteesin esto (50S-ribosomi)
Pristiinamysiini IIA (s)	Ei-ribosomaalinen peptidi	<i>Streptomyces pristinaespiralis</i>	Bakteerien proteiinisynteesin esto (50S-ribosomi)
Lugduniini (t)	Ei-ribosomaalinen peptidi	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	Aktivoi immuunipuolustusta
Teiksobaktiini (u)	Ei-ribosomaalinen peptidi	<i>Eleftheria terrae</i>	Bakteerin soluseinän synteesin esto
Kanglemysiini (v)	Polyketidi	<i>Amycolatopsis</i> sp. DEM30355	Bakteerien RNA-polymeraasin estäjä
Pseudouridimysiini (x)	C-nukleosidi	<i>Streptomyces</i> sp. ID38640	Bakteerien RNA-polymeraasin estäjä
Platensimysiini (y)	Ei-ribosomaalinen peptidi	<i>Streptomyces platensis</i>	Bakteerin soluseinän synteesin esto

vankomysiini (h) ja tuberkuloosin hoidossa käytettävät rifamysiinit (i) (KUVA 1 ja TAULUKKO) (2).

Nämä molekyylit ovat kehittyneet evoluution saatossa läpäisemään bakteerien soluseinän ja solukalvon sekä estämään erilaisia elämän kannalta välttämättömiä prosesseja kuten transkriptiota (i) tai translaatiota (e–g). Grampositiivisten bakteerien vaikutuskohde on usein soluseinä, jonka synteesiä bakteerilääkkeet (c, h) estävät (8). On todennäköistä, että huomattavan suuri osa streptomykeettien tuotta-

mista yhdisteistä on syntynyt nimenomaan antibiootteina muita bakteereja vastaan, mutta koska monissa tapauksissa yhdisteiden vaikutusmekanismi kohdistuu prokaryoottien ja eukaryoottien yhteisiin rakenteisiin, ne voivat olla myrkyllisiä myös ihmisluille (9). Tällaisia ovat muun muassa DNA-kaksoisjuosteeseen katkoksia aiheuttavat antrasykliini daunorubisiini (j) ja ei-ribosomaalinen peptidi bleomysiini (k). Yhdisteiden sytotoksisuus ja kyky estää solujen kasvua ovat mahdollistaneet molekyyliden laajan käytön syöpälääkkeinä, esimerkiksi yli miljoona

ihmistä saa vuosittain antrasykliinejä (10,11).

Streptomykeetit kilpailevat maaperässä myös home- ja hiivasieniä vastaan, mitä kautta on löytynyt monia hiivaa tuhoavia polyeeniyhdisteitä, joita voidaan käyttää esimerkiksi *Candida albicans* -infektioiden hoidossa (8). Esimerkkejä ovat emättimen infektioiden hoidossa käytettävä pentamysiini (l) ja suun sieni-infektioiden hoidossa käytettävä amfoterisiini B (m). Amfipaattinen amfoterisiini B muodostaa solukalvoon reikiä, jotka tuhoavat ionitasapainon, ja siksi se on myrkyllinen myös ihmisluille. Yhdistettä voidaan käyttää imeskelytabletteina, koska se ei luonnostaan imeydy ruuansulatuskanavasta. Vaikeiden syvien hiivatulehdusten hoidossa lääkettä voidaan antaa myös suoneen, toksisuuden vähentämiseksi kuitenkin liposomeihin kapseloituna (12).

Mikrobipohjaisille luonnonyhdisteille on löydetty monia muitakin lääketieteellisiä käytötarkoituksia. Avermektiinit ovat 16-renkaisia makrolideja, ja niihin kuuluva ivermektiini (n) on tehokas loislääke. Rakenteeltaan hyvin monimutkainen makrosyklinen immunosuppressiolääkkeenä käytetty sirolimuusi eli rapamysiini (o) estää nisäkkäiden rapamysiinin kohteen (mTOR) kinaasin toimintaa ja siten valkosolujen aktivaatiota (13). Sirolimuusin semisynteettistä johdosta everolimuusia käytetään myös elinsiirroissa hylkimisenestolääkkeenä sekä syövän hoidossa. Hivenen hiilihydraatilta näyttävä akarboosi (p) estää suoliston glukosidaasi-entsyymien toimintaa, ja sen avulla voidaan hallita verenglukoosin määrää tyypin 2 diabeteksen hoidossa (2,8).

On epätodennäköistä, että edellä mainitut aktiivisuudet olisivat syy siihen, miksi *Streptomyces*-bakteerit tuottavat näitä yhdisteitä, mutta luonnonyhdisteille on tyypillistä, että niillä voi olla monia erilaisia biologisia aktiivisuuksia (14). Esimerkiksi sirolimuusin on todettu estävän *Bacillus brevis* -bakteerin itiöiden germinaatiota, ja ivermektiini on aktiivinen *Mycobacterium ulcerans* -bakteeria vastaan (15,16). Lisäksi ivermektiinin on osoitettu estävän SARS-CoV-2-viruksen monistumista in vitro -tutkimuksissa, mutta käytetyt lääkeainepitoisuudet olivat huomattavasti suurempia kuin ihmisille hyväksytyt lääkeannokset, joten lääkkeen mahdolli-

nen hyöty koronaviruksen aiheuttaman taudin hoidossa on epävarmaa (17–19).

## Uusien yhdisteiden löytämisen haasteet

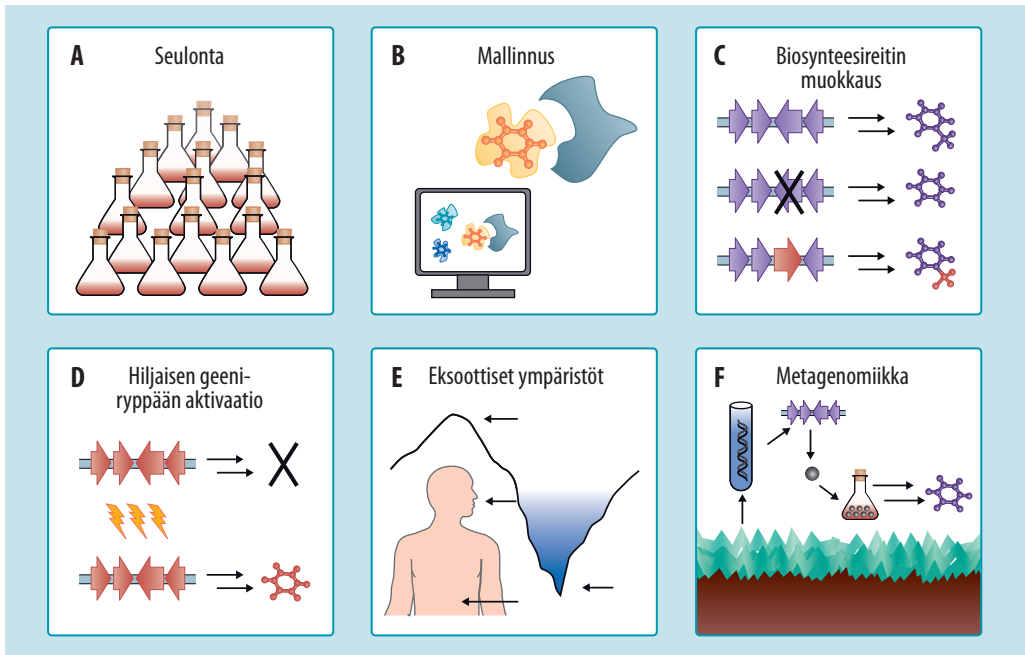
Suurille lääkeyhtiöille kertyi vuosikymmenten saatossa kymmenientuhansien erilaisten aktinomykeettien kantakokoelmat. Yhtiöt käyttivät kokoelmista valmistettuja uutoksia ja seuloivat kirjastoja monia erilaisia bioaktiivisuuksia vastaan (KUVA 2). Kun lupaava aktiivisuus löytyi jonkin yksittäisen mikrobin kasvatuksesta, bioaktiivisuudeltaan sopiva yhdiste eristettiin ja sen kemiallinen rakenne selvitettiin.

Ongelmaksi muodostui 1990-luvun lopulla se, että suurin osa löytyneistä yhdisteistä osoitautui vanhoiksi jo tunnetuiksi yhdisteiksi (20). Yleisen käsityksen mukaan aktinomykeettien tuottamien yhdisteiden kemiallisen monimuotoisuuden rajat oli saavutettu ja lääkekäyttöön sopivat yhdisteet löydetty. Tämä oli huolestuttavaa erityisesti mikrobilääkkeiden osalta, sillä samaan aikaan lääkeresistentit taudinaiheuttajat alkoivat yleistyä. Näistä syistä lääkeyritykset siirtyivät 2000-luvulla suurelta osin lääkeaineiden mallinnukseen ja synteettisiin yhdisteisiin (KUVA 2).

Uudet lähestymistavat eivät kuitenkaan ole johtaneet yhdenkään uuden synteettisen mikrobilääkkeen tulon markkinoille huomattavista panostuksista huolimatta. Yhtenä ongelmana on ollut, että vaikka kohdemolekyylisiin tehokkaasti sitoutuvia synteettisiä yhdisteitä voidaan valmistaa, yhdisteillä on usein vaikeuksia saavuttaa vaikutuskohde bakteerien sisällä infektion aikana (21). Monet tällä vuosituhanella markkinoille tulleista uusista bakteerilääkkeistä, kuten solukalvoon vaikuttava daptomysiini (q) ja synergisesti toimivat proteiinisynteesiä estävät streptogramiinit (r, s) ovat itseasiassa vanhoja antibioottien kulta-aikoina löytyneitä yhdisteitä (8).

## Mikrobipohjaisten lääkeaineiden mahdollisuudet

Streptomykeettien tutkimus on jatkunut laajana akateemisessa ympäristössä lääkeyritysten



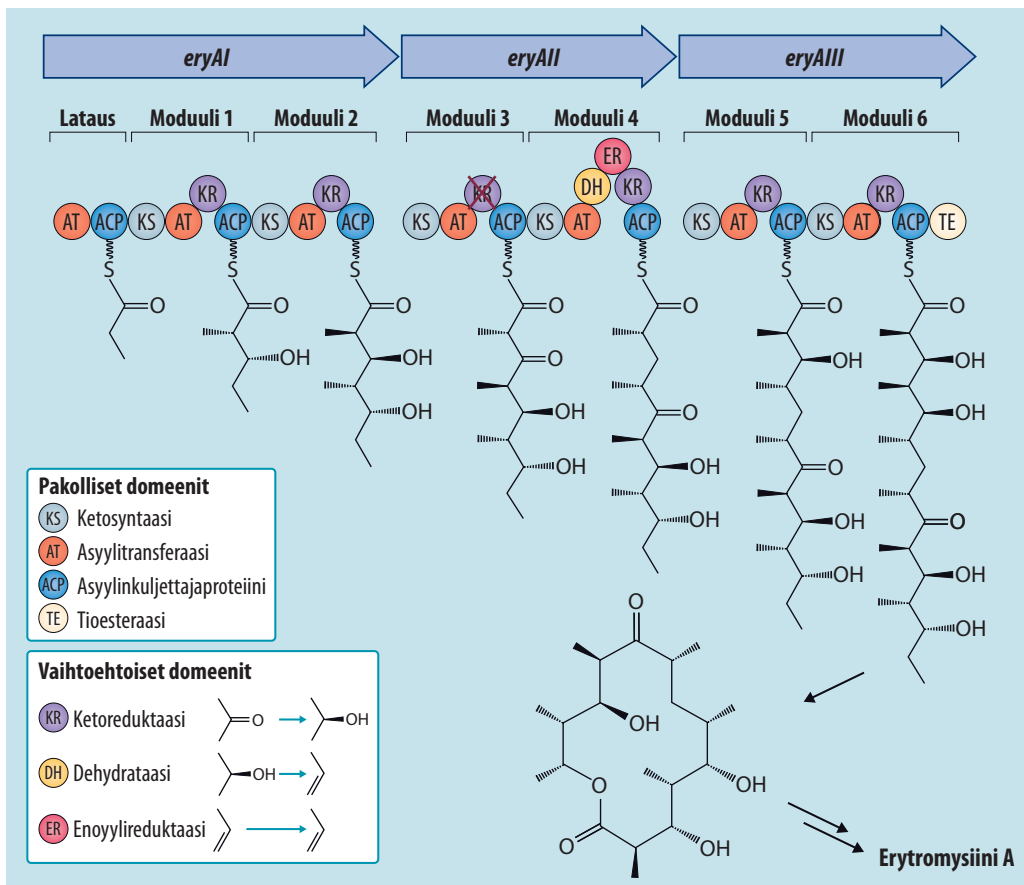
**KUVA 2.** Erilaisia lähestymistapoja uusien lääkeaineiden kehittämiseen. **A.** Tavanomaisesti luonnonyhdisteitä on löydetty eristämällä erilaisia mikrobikantoja luonnosta, kasvattamalla mikrobeja laboratorio-olosuhteissa ja tutkimalla tuotettujen yhdisteiden bioaktiivisuuksia. **B.** Lääkeaineita voidaan kehittää tietokoneavusteisesti suunnittelemalla molekyylejä, jotka sitoutuvat vaikutuksen kohteena olevaan proteiiniin ja estävät sen toimintaa. **C.** Uusia mikrobipohjaisia luonnonyhdisteitä voidaan tuottaa myös geenitekniikan avulla, muokkaamalla yhdisteen tuotosta vastuussa olevaa geeniryvästä. Geenejä voidaan poistaa, muokata tai lisätä, minkä seurauksena biosynteesireitin tuottaman yhdisteen rakenne muuttuu. **D.** Maaperäbakteerien genomien sekvensointi on paljastanut, että eliöillä on suuri geneettinen potentiaali erilaisten yhdisteiden tuottoon. Useat geeniryppäät ovat kuitenkin hiljaisia laboratorio-olosuhteissa, eli bakteerikannat eivät tuota biosynteesireitin koodaamaa yhdistettä. Useita menetelmiä on kehitetty näiden geeniryppäiden aktivoimiseksi. **E.** Uusia luonnonyhdisteitä on löydetty eristämällä harvinaisia mikrobikantoja eksoottisista ympäristöistä. **F.** Maaperästä voidaan eristää myös suoraan DNA:ta ja tutkia, sisältääkö DNA uudentyyppisiä mielenkiintoisia geeniryppäitä. DNA voidaan syntetisoida ja geeniryväns koota laboratorio-olosuhteissa. Uusia yhdisteitä saadaan aikaan ilmentämällä löydettyjä geenejä mallieliöissä.

suunnanvaihdosta huolimatta (22). Nykyaikaisilla biotieteiden tekniikoilla on pystytty tunnistamaan kaikkien edellä mainittujen yhdisteiden tuotosta vastuussa olevat geenit, joita tyypillisesti tarvitaan noin 20–30 yhden yhdisteen biosynteesiin. Geenit sijaitsevat tyypillisesti samassa paikassa streptomyykeettien genomissa ja muodostavat erityisiä geeniryppäitä, mikä on helpottanut biosynteesireittien analysointia ja muokkaamista. Useissa tapauksissa yhdisteiden biosynteesi tunnetaan yksityiskohtaisesti molekyylitasolla (23).

Yksi suurimmista yllätyksistä on ollut se, kuinka pieni proteiiniiluokkien joukko on vastuussa valtaosasta luonnonyhdisteiden tuotosta. Yhdisteet voidaan jakaa polyketideihin,

ei-ribosomaalisiin peptideihin, terpeeneihin, nukleosideihin ja ribosomaalisesti syntetisoi-tuihin ja translaation jälkeen muokattuihin peptideihin. Biosynteesien tutkimukset ovat luoneet selityksen luonnonyhdisteiden valta-valle monimuotoisuudelle (23). Esimerkiksi monet polyketidit kuten pentamysiini raken-netaan liukuhihnamaisesti liittämällä 2–3 hiiltä kerrallaan kasvavaan yhdisteeseen (KUVA 3) (24).

Yhdisteitä muokataan lisäksi liittämällä kemiallisia funktionaalisia ryhmiä. Kaikki nämä säännönmukaiset toiminnot sijaitsevat modulaarisissa proteiineissa, joissa hiljalleen kasvava polyketidi siirretään moduulilta toiselle, kunnes se usein syklistoidaan ja vapautetaan liuku-



**KUVA 3.** Polyketidisyntaasin toiminnan perusteet.

Monien luonnonyhdisteiden, kuten tyypin I polyketidien, biosynteesi tapahtuu modulaaristen entsyymien avulla. Nämä entsyymit pystyvät valmistamaan monimutkaisia molekyylejä yksinkertaisista malonyyli-koentsyymi A tai metyyli-malonyyli-koentsyymi A -rakennusyksiköistä. Esimerkiksi erytromysiinin tuotosta vastaa kolme geeniä (*eryAI-AIII*), jotka koodaavat kolmea suurta proteiinia, joissa jokaisessa on kaksi moduulia. Yksi moduuli vastaa hiiliketjun pidentämisestä ja lisätyn pidennysyksikön muokkaamisesta. Jokaisessa moduulissa on kolme pakollista domeenia: asyyli transferaasi (AT) tuo järjestelmään uuden pidennysyksikön, jonka ketosyntaasi (KS) liittää kasvavaan hiiliketjuun, joka on kovalenttisesti kiinnittynyt asyyli kuljettaja proteiiniin (ACP).

Pakollisten domeenien toiminnan jälkeen hiiliketjuun jää jäljelle karbonyyliryhmä, kuten kuvan latausmoduulin kohdalla. Pakollisten domeenien lisäksi liukuhihnamainen biosynteesikoneisto koostuu vaihtoehtoisista domeeneista, jotka voivat muokata liitettyä funktionaalista ryhmää: ketoreduktaasi (KR) pelkistää karbonyylin alkoholiksi, dehydrataasi (DH) poistaa alkoholista vesimolekyylin muodostaen kaksoissidoksen, jonka enoyliireduktaasi (ER) voi edelleen pelkistää yksinkertaiseksi sidokseksi. Lopulta muodostuva yhdiste saavuttaa viimeisen moduulin, jossa tioesteraasi (TE) vapauttaa molekyylin biosynteesikoneistosta ja samalla usein syklistöi yhdisteen.

Polyketidien kemiallinen monimuotoisuus syntyy mahdollisuuksista vaihdella moduulien lukumäärää ja vaihtoehtoisten domeenien koostumuksia. Looginen reaktiojärjestys on mahdollistanut uusien, luonnossa vielä tuntemattomien, yhdisteiden valmistamisen geenitekniikan avulla. Tunnetuista lääkeaineista on valmistettu johdoksia vaihtamalla, poistamalla ja lisäämällä biosynteesikoneiston domeeneja. Tässä katsauksessa käsitellyistä yhdisteistä erytromysiinin lisäksi myös rifamysiini, pentamysiini, amfoterisiini B, avermektiini, sirolimuusi, pristinaamiini IIA ja kanglemyysiini tuotetaan samankaltaisen biosynteesilogiikan avulla.

hihnalta. Modulaarinen rakenne mahdollistaa uusien yhdisteiden valmistamisen geenitekniikan avulla: moduuleja voidaan lisätä, poistaa ja

muokata, jolloin biosynteesireitin lopputuote muuttuu (**KUVA 2**) (20). Erityisesti erytromysiinistä on tehty tällä tavalla useita johdoksia,

## Ydinasiat

- ▶ *Streptomyces*-bakteerit tuottavat merkittävän osan käytössä olevista mikrobi- ja syöpälääkkeistä.
- ▶ Uusia mikrobilääkkeitä tarvitaan nykyisille yhdisteille resistenttien taudinaiheuttajien leviämisen takia.
- ▶ Aktinomykeeteillä on huomattava geneettinen kyky tuottaa uusia antibiootteja.
- ▶ Suuri määrä erilaisia bioteknologian menetelmiä on kehitetty aktinomykeettien koko potentiaalinen valjastamiseen antibioottien tuottoon.

ja myös sirolimuusista on onnistuttu valmistamaan yhdisteitä, joiden biologiset aktiivisuudet ovat muuttuneet (25).

Toinen suuri edistysaskel on tapahtunut maaperäbakteerien genomiikkadatan yleistyttävä. Streptomykeetit tuottavat tyypillisesti 1–4 yhdistettä, kun niitä kasvatetaan laboratorio-olosuhteissa puhdaskasvustoina. Laaja bakteerikantojen sekvensointi on kuitenkin paljastanut, että streptomykeeteillä on geneettinen kyky tuottaa keskimäärin 30–50 erilaista yhdistettä (20). Tämä tarkoittaa, että suuri osa mikrobien tuottamista luonnonyhdisteistä on edelleen löytämättä ja hyödyntämättä.

Ongelmaksi on muodostunut se, että suuri osa aineenvaihduntareiteistä on hiljaisia eli bakteerit eivät tuota yhdisteitä, kun kantoja kasvatetaan laboratorio-olosuhteissa. Luonnonyhdisteiden valmistaminen vaatii paljon resursseja bakteereilta, joten on odotuksenmukaista, että streptomykeetit valmistavat niitä ainoastaan tarpeen vaatiessa. Luonnonyhdisteiden biosynteesireitit aktivoituvat vain oikeanlaisesta ympäristösignaalista, ja useita bioteknisiä menetelmiä on kehitetty näiden biosynteesireittien aktivoimiseksi (KUVA 2) (7). Helpoimmillaan tämä tarkoittaa bakteerikantojen kasvattamista erilaisissa kasvatusolosuhteissa, mutta kokonaisia biosynteesireittejä on myös koottu täysin synteettisistä geneistä kokoamalla.

Useat menetelmät perustuvat ympäristösignaalin tunnistamiseen, esimerkiksi kasvattamalla bakteerikantoja muiden pienmolekyylien kuten muiden antibioottien kanssa tai kasvattamalla streptomykeettejä muiden bakteerien tai hiivojen kanssa sekakasvustona (7). Näin on löydetty muun muassa useita polyenejä. Yhdessä tapauksessa tutkijat lisäsivät kasvatuksiin kompostista valmistettua uutetta, jonka sisältämät tuntemattomat pienmolekyylit aiheuttivat uusien antibioottien tuoton (26).

Kolmas mielenkiintoinen kehityskulku on siirtyminen klassisista maaperässä kasvavista aktinomykeeteistä harvinaisempiin tuottajabakteereihin (KUVA 2). Näitä on löytynyt esimerkiksi merenpohjasta ja erityisesti *Porifera*-pääjakson sienieläinten sisältä, jossa kasvaa symbiosissa suuri määrä luonnonyhdisteiden tuottoon pystyviä bakteereja. Nämä bakteerit ovat kasvaneet hyvin pitkän ajan erillään tavallisista maaperäbakteereista ja niiden kemiallinen monimuotoisuus on kehittynyt erilaiseen suuntaan (27). Tämän lisäksi esimerkiksi ihmisen suoliston mikrobiomista on eristetty bakteereja, joiden on osoitettu pystyvän tuottamaan antibiootteja. Mikrobiomien laajan mitta-kaavan DNA-sekvensointi on paljastanut, että suolistobakteereilla on huomattava potentiaali tuottaa luonnonyhdisteitä, mutta kuinka paljon – ja minkälaisina pitoisuuksina – näin tapahtuu suolistossa, on edelleen tuntematonta (28).

Yhdessä tapauksessa ei-ribosomaalisten peptidien modulaarisuus ja loogisuus mahdollisti antibiootin rakenteen ennustamisen mikrobiomin sekvensoinnin avulla (29). Näiden humi-mysiineiksi nimettyjen yhdisteiden kemiallinen synteesi osoitti, että niillä on antimikrobiaktiivisuutta erityisesti stafylokokkeja ja streptokokkeja vastaan (29). Nenän mikrobiomista on eristetty *Staphylococcus lugdunensis* -kanta, joka tuottaa lugduniinia (t), jonka osoitettiin estävän *S. aureus* -bakteerien nenäonkalon kolonisaatiota (30).

Luonnossa elää myös valtavasti bakteerikantoja, joita ei pystytä kasvattamaan laboratorio-olosuhteissa; esimerkiksi maaperäbakteereista 99,9 %:n arvellaan olevan tällaisia (31). Näitä bakteerikantoja on onnistuttu kasvattamaan erityisessä maaperään asennettavassa iChip-

bakteerihotellissa. Menetelmän avulla löytyi teiksobaktiini (u), jonka osoitettiin estävän soluseinän lipidi I- ja lipidi II -lähtöaineiden muodostumista uudella tavalla (32).

Maaperästä voidaan myös eristää suoraan DNA:ta ja etsiä siitä geeniryppäitä, jotka voisivat olla vastuussa uusien yhdisteiden tuotosta (KUVA 2). Tämän niin kutsutun metagenomiikan avulla tutkijaryhmä etsi rifamysiinin tuotosta vastuussa olevien geenien tapaisia geeniryppäitä ja löysi kanglemysiiniin (v), jotka ovat uudentyyppisiä RNA-polymeraasin estäjiä, joiden osoitettiin toimivan eri mekanismeilla kuin rifamysiinien (33).

## Lopuksi

Monet yhteisöt kuten Maailman terveysjärjestö (WHO) ovat ilmaisseet huolensa mikrobilääkkeiden loppumisesta ja tunnetuille lääkkeille resistentiksi tulleiden taudinaiheuttajien leviämistä. Uusia mikrobilääkkeille resistenttejä kantoja syntyy myös edelleen näiden lääkkeiden liikakäytön seurauksena. On vaikeaa uskoa, että löytyisi yksi molekyyli, joka ratkaisisi tämän ongelman kokonaan, sillä ajan saatossa mikrobilääkeresistenssi voinee kehittyä kaikkia yksittäisiä vaikutusmekanismeja vastaan. Esimerkiksi vankomysiinin osalta ajateltiin, että resistenssin syntyminen olisi mahdotonta, sillä se on monimutkainen molekyyli, joka toimii matkimalla soluseinän rakennetta. Resistenssin syntymiseen vaadittiin usean geenin yhdistelmä, jonka avulla taudinaiheuttajat käytännössä valmistavat soluseinänsä eri tavalla (34). Antibiootteja tuottavissa mikrobeissa on tyypillisesti resistenssigeeni tuotettua yhdistettä vastaan, ja näiden on osoitettu pystyvän siirtymään patogeeneihin suhteellisen yksinkertaisien mekanismien avulla (35). Tästä syystä uusien mikro-

bilääkkeiden kehittämisen pitäisi olla jatkuvaa, jotta lääketiede pysyy kemiallisessa kilpavarustelussa bakteerien edellä.

Uusia mikrobipohjaisia bakteerilääkkeitä ja muita bioaktiivisia yhdisteitä voidaan edelleen löytää edellä kuvatuilla menetelmillä. Edellä mainittujen lisäksi tavanomaisin menetelmin on löydetty muita lupaavia bakteerilääkkeitä kuten uuteen RNA-polymeraasin estomekanismiin perustuva pseudouridimysiini (x) ja bakteerien rasvahapposynteesiä estävä platensimysiini (y) (36,37). Uudet vaikutusmekanismit ovat tärkeitä, sillä ne voivat hidastaa mikrobilääkeresistenssin syntymistä. Myös yhdistelmä-lääkehoito voisi hidastaa mikrobilääkeresistenssin leviämistä (38).

Bakteerilääkekehityksen ongelmana ei sinänsä ole lupaavien yhdisteiden puute, vaan tiettyssä mielessä rikkinäinen lääkekehityksen toimintamalli. Lääkeyritykset ovat poistuneet sektorilta, koska bakteerilääkkeiden kehittäminen ei ole kaupallisesti kannattavaa (39). Bakteerilääkkeet ovat tavanomaisesti olleet hyvin halpoja tuotteita, joita käytetään lyhyinä kuureina. Suuri ongelma on myös se, että uuden bakteerilääkkeen löytyessä sen käyttöä luonnollisesti rajoitetaan tapauksiin, joissa käyttö on välttämätöntä. Siksi lääkekehitykseen käytettäviä summia ei saada takaisin. Esimerkiksi platensimysiinin löytämiseksi piti seuloa 250 000 mikrobikasvatusten uutosta, mikä on valtava ponnistus. Seulomiseen kuulunut työ on kuitenkin silti vain pieni osa kustannuksista, joita syntyy, kun uusia lääkkeitä tuodaan markkinoille. Ongelman ratkaisumallien pohittaminen jää katsauksemme ulkopuolelle, mutta esimerkiksi yhteiskunnallisten ei-kaupallisten toimijoiden roolin vahvistaminen voisi mahdollistaa uusien bakteerilääkkeiden saamisen kliniseen käyttöön. ■

**MIKKO METSÄ-KETELÄ, FT, biokemian professori**  
**VILJA SIITONEN, FT, tutkijatohtori**  
**ERIKA ARTUKKA, FT, tutkijatohtori**  
Bioteknologian laitos, Turun yliopisto

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Tuomas Mirtti

**SIDONNAISUUDET**  
Mikko Metsä-Ketelä: Ei sidonnaisuuksia  
Vilja Siitonen: Ei sidonnaisuuksia  
Erika Artukka: Ei sidonnaisuuksia



**KIRJALLISUUTTA**

1. Dias DA, Urban S, Roessner U. A historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites* 2012;2:303–36.
2. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod* 2020;83:770–803.
3. Chater KF. Recent advances in understanding *Streptomyces*. *F1000Res* 2016; 5:2795.
4. Becher PG, Verschut V, Bibb MJ, ym. Developmentally regulated volatiles geosmin and 2-methylisoborneol attract a soil arthropod to *Streptomyces* bacteria promoting spore dispersal. *Nat Microbiol* 2020;5:821–9.
5. Van Santen JA, Poynton EF, Iskakova D, ym. The Natural Products Atlas 2.0: a database of microbially-derived natural products. *Nucleic Acids Res* 2022;50:1317–23.
6. Watve MG, Tickoo R, Jog MM, ym. How many antibiotics are produced by the genus *Streptomyces*? *Arch Microbiol* 2001;176:386–90.
7. Baral B, Akhgari A, Metsä-Ketelä M. Activation of microbial secondary metabolic pathways: Avenues and challenges. *Synth Syst Biotechnol* 2018;3:163–78.
8. Pham JV, Yilma MA, Feliz A, ym. A review of the microbial production of bioactive natural products and biologics. *Front Microbiol* 2019;10:1404.
9. van der Meij A, Worsley SF, Hutchings MI, ym. Chemical ecology of antibiotic production by actinomycetes. *FEMS Microbiol Rev* 2017;41:392–416.
10. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod* 2020;83:770–803.
11. Hortobágyi GN. Anthracyclines in the treatment of cancer. An overview. *Drugs* 1997;54:1–7.
12. Baghirova AA, Kasumov KM. Antifungal macrocycle antibiotic amphotericin B—its present and future. Multidisciplinary perspective for the use in the medical practice. *Biochem Suppl Ser B Biomed Chem* 2022;16:1.
13. Fantus D, Thomson AW. Evolving perspectives of mTOR complexes in immunity and transplantation. *Am J Transplant* 2015;15:891–902.
14. Fewer DP, Metsä-Ketelä M. A pharmaceutical model for the molecular evolution of microbial natural products. *FEBS J* 2020;287:1429–49.
15. Omansen TF, Porter JL, Johnson PDR, ym. In-vitro activity of avermectins against *Mycobacterium ulcerans*. *PLoS Negl Trop Dis*, julkaistu verkossa 5.3.2015. DOI:10.1371/journal.pntd.0003549.
16. Kim WS, Xu L, Souw D, ym. An unexpected inhibitory effect of rapamycin against germination of spores of *Bacillus brevis* strain Nagano. *J Antibiot (Tokyo)* 2002;55:650–4.
17. Caly L, Druce JD, Catton MG, ym. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 2020;178:104787.
18. Schmith VD, Zhou J, Lohmer LRL. The approved dose of ivermectin alone is not the ideal dose for the treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 108:762–5.
19. Onyeaka H, Tamasiga P, Agbara JO, ym. The use of ivermectin for the treatment of COVID-19: panacea or enigma? *Clin Epidemiol Glob Heal* 2022;16:101074.
20. Katz L, Baltz RH. Natural product discovery: past, present, and future. *J Ind Microbiol Biotechnol Springer* 2016;43:155–76.
21. Lewis K. Platforms for antibiotic discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:371–87.
22. Harvey AL, Edrada-Ebel R, Quinn RJ. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nat Rev Drug Discov* 2015;14:111–29.
23. Walsh CT, Tang Y. Natural product biosynthesis: chemical logic and enzymatic machinery. Cambridge: RSC Publishing 2017.
24. Zhou S, Song L, Masschelein J, ym. Pentamycin biosynthesis in *Philippine Streptomyces* sp. S816: cytochrome P450-catalyzed installation of the C-14 hydroxyl group. *ACS Chem Biol* 2019;14:1305–9.
25. Wlodek A, Kendrew SG, Coates NJ, ym. Diversity oriented biosynthesis via accelerated evolution of modular gene clusters. *Nat Commun*, julkaistu verkossa 31.10.2017. DOI:10.1038/s41467-017-01344-3.
26. Lincke T, Behnken S, Ishida K, ym. Closthiomide: an unprecedented polythioamide antibiotic from the strictly anaerobic bacterium *Clostridium cellulolyticum*. *Angew Chemie - Int Ed* 2010;49:2011–3.
27. Ezeobiora CE, Igbokwe NH, Amin DH, ym. Uncovering the biodiversity and biosynthetic potentials of rare actinomycetes. *Futur J Pharm Sci* 2022;8:23.
28. Milshteyn A, Colosimo DA, Brady SF. Accessing bioactive natural products from the human microbiome. *Cell Host Microbe* 2018;23:725–36.
29. Chu J, Vila-Farres X, Inoyama D, ym. Discovery of MRSA active antibiotics using primary sequence from the human microbiome. *Nat Chem Biol* 2016;12:1004–6.
30. Zipperer A, Konnerth MC, Laux C, ym. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. *Nature* 2016;535:511–6.
31. Stewart EJ. Growing unculturable bacteria. *J Bacteriol* 2012;194:4151.
32. Piddock LJV. Teixobactin, the first of a new class of antibiotics discovered by iChip technology? *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2679–80.
33. Peek J, Lilic M, Montiel D, ym. Rifamycin congeners kanglemycins are active against rifampicin-resistant bacteria via a distinct mechanism. *Nat Commun* 2018; 9:1–15.
34. Stogios PJ, Savchenko A. Molecular mechanisms of vancomycin resistance. *Protein Sci* 2020;29:654–69.
35. Jiang X, Ellabaan MM, Charusanti P, ym. Dissemination of antibiotic resistance genes from antibiotic producers to pathogens. *Nat Commun* 2017;8:1–7.
36. Maffioli SI, Zhang Y, Degen D, ym. Antibacterial nucleoside-analog inhibitor of bacterial RNA polymerase. *Cell* 2017; 169:1240–8.
37. Wang J, Soisson SM, Young K, ym. Platensimycin is a selective FabF inhibitor with potent antibiotic properties. *Nature* 2006;441:358–61.
38. Angst DC, Tepekule B, Sun L, ym. Comparing treatment strategies to reduce antibiotic resistance in an in vitro epidemiological setting. *Proc Natl Acad Sci*, julkaistu verkossa 30.3.2021. DOI:10.1073/pnas.2023467118.
39. Plackett B. Why big pharma has abandoned antibiotics. *Nature* 2020;586:50–2.