

Neuartiges Enzym in Darmbakterien entdeckt

An der Universität Konstanz wurde in Kooperation mit der Harvard University ein Schlüsselenzym für eine schädliche Schwefelwasserstoffbildung durch Bilophila-Bakterien im menschlichen Darm entdeckt

Im menschlichen Darm sorgt eine komplexe Gemeinschaft von Mikroorganismen, das Darm-Mikrobiom, dafür, dass noch nicht verdaute Nahrungsbestandteile weiter verstoffwechselt werden. Tatsächlich kommt es aber auch zu Abbauprozessen, die negative Effekte für den Menschen haben können. In der Arbeitsgruppe für Mikrobielle Ökologie des Konstanzer Biologen Dr. David Schleheck wurde in einer Kooperation mit der Harvard University (USA) ein Schlüsselenzym entdeckt, das im Darmbakterium *Bilophila wadsworthia* am Abbau des im Darm häufig vorkommenden Substrats Taurin beteiligt ist. Dabei entsteht giftiger Schwefelwasserstoff. Eine verstärkte Schwefelwasserstoffbildung wird mit einer höheren Durchlässigkeit der Darmwand, höherer Infektionsanfälligkeit und Darmkrebs in Verbindung gebracht. Zudem kann *Bilophila wadsworthia* als pathogenes Bakterium auftreten, beispielsweise bei Blinddarmentzündungen. Die Ergebnisse wurden in der aktuellen Ausgabe der *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (PNAS) veröffentlicht.

Taurin wird dem menschlichen Verdauungssystem vor allem durch fettreiche Nahrung, aber auch durch Fleisch zugeführt. Eine fettreiche Ernährung führt zu einer verstärkten Produktion von Gallensäuren, die bei der Fettverdauung helfen, unter anderem Taurocholat. Im Dickdarm wird jedoch durch die *Bilophila*-Bakterien von Taurocholat das Taurin abgespalten und für einen anaeroben Energiestoffwechsel in Abwesenheit von Luft-Sauerstoff verwendet, wobei der toxische Schwefelwasserstoff entsteht. Diese besondere Art des Energiestoffwechsels durch *Bilophila*, dem „Gallensäure-liebenden“ Organismus, war bereits vor 20 Jahren in der Arbeitsgruppe des Biologen Prof. Dr. Alasdair Cook an der Universität Konstanz beschrieben worden. Dabei wird von Taurin eine schwefelhaltige Gruppe abgespalten und zu Schwefelwasserstoff reduziert. Es war jedoch bisher unbekannt, welches Enzym in den strikt anaeroben *Bilophila*-Bakterien für diese Abspaltung verantwortlich ist. Durch die Entdeckung eines neuartigen sogenannten Glycylradikal-Enzyms konnte diese Wissenslücke nun durch die Arbeitsgruppe von David Schleheck geschlossen werden.

Erstmals nachgewiesen wurde dieses Enzym im Proteomics Centre der Universität Konstanz. Mittels einer Proteomanalyse konnte eine vollständige Auflistung der Proteine erstellt werden, die unter den Wachstumsbedingungen mit Taurin in den Bakterienzellen vorliegen. „Wir haben gefunden, dass bei Wachstum mit Taurin ein noch unbekanntes Glycylradikal-Enzym in sehr großen Mengen produziert wird, nicht jedoch bei Wachstum mit Vergleichssubstraten“, berichtet David Schleheck, dessen Arbeitsgruppe vom Heisenberg-Programm der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert wird. „Diese Enzymfunktion passte genau in die Erklärungslücke des *Bilophila*-Abbauwegs für Taurin. Wir haben somit ein neuartiges Enzym entdeckt, welches eine Abspaltung der schwefelhaltigen Gruppe katalysieren kann“, erklärt David Schleheck.

Entscheidend ist, dass das Enzym sehr sauerstoffsensitiv ist. Das bedeutet, dass es nur unter strikt anoxischen Bedingungen, also in einer absolut Sauerstoff-freien Umgebung, reagieren kann und auch nur so im Labor untersucht werden kann. Die Biologin und Mitautorin Karin Denger, die bereits in der Arbeitsgruppe Cook mitgearbeitet hat: „Wir hatten damals ähnliche Taurin-Abbauwege in vielen verschiedenen Bakterien neu entdeckt. Dass es in den *Bilophila*-Bakterien ganz

anders sein könnte, haben wir zu dieser Zeit noch nicht erkannt.“

David Schleheck, Mitautorin Anna Burrichter und Karin Denger, die jetzt Mitglied der kooperierenden Arbeitsgruppe des Konstanzer Chemikers Prof. Dr. Spiteller ist, konnten auch zwei Spezialisten für Glycylradikal-Enzyme von der Harvard University, Prof. Dr. Emily Balskus und Dr. Spencer Peck, als Kooperationspartner für ihre Studie gewinnen, deren Arbeit durch die Bill & Melinda Gates Foundation gefördert wurde. Sie waren in der Lage, das Bilophila-Enzym in Escherichia coli zu produzieren, zu reinigen und vor allem anschließend zu reaktivieren und somit die Enzymfunktion zu bestätigen. „Mit dieser Methodik können wir in Zukunft an ähnlichen Schwefelgruppen-abspaltenden Enzymen arbeiten, denn wir haben sehr viele davon in vielen wichtigen Darmbakterien gefunden, wobei deren Funktionen noch völlig unbekannt sind“, so David Schleheck.

Neben der toxischen Wirkung könnte eine Schwefelwasserstoffbildung im Darm zumindest in niedrigeren Konzentrationen auch gut für die Gesundheit des Menschen sein, da Schwefelwasserstoff im Menschen auch als Signalstoff wirken kann. „Doktorandin Anna Burrichter hat kürzlich die bakterielle Schwefelwasserstoffbildung aus einem Bestandteil der pflanzlichen Ernährung, aus Sulfoquinovose, beschrieben“, so David Schleheck, „während wir jetzt die bakterielle Schwefelwasserstoffbildung aus den Substraten Taurocholat und Taurin aufklären konnten. Für ein besseres Verständnis der komplexen Symbiose aus Darm-Mikrobiom und Mensch und der Rolle von Schwefelwasserstoff ist es wichtig, alle Wege zu kennen, die zu Schwefelwasserstoff führen, ganz besonders abhängig von der Ernährung.“ Laut David Schleheck werden bereits weitere solche Abbauwege in seiner Gruppe untersucht.

Faktenübersicht:

- Originalpublikation: Spencer C. Peck, Karin Denger, Anna Burrichter, Stephania M. Irwin, Emily P. Balskus, and David Schleheck: A glycyl radical enzyme enables hydrogen sulfide production by the human intestinal bacterium Bilophila wadsworthia. PNAS published ahead of print February 4, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1815661116>
- Schlüsselenzym in Bilophila-Bakterien für Schwefelwasserstoffbildung im menschlichen Darm entdeckt
- Schwefelwasserstoffbildung und Bilophila-Bakterien stehen im Zusammenhang mit Darmerkrankungen bis hin zu Krebs
- Kooperation mit der Harvard University (USA)
- Gefördert durch das DFG Heisenberg-Programm, die Graduiertenschule Chemische Biology (KoRS-CB), den Konstanz Young Scholar Fund (YSF) sowie der Bill & Melinda Gates Foundation.