

## Neue Ziele im Kampf gegen Antibiotika-Resistenzen

**Immer mehr Bakterien sind resistent gegen verfügbare Antibiotika. Ein Team aus der Chemie der Technischen Universität München (TUM) zeigt nun einen neuen Weg: Sie identifizierten wichtige Enzyme im Stoffwechsel von Staphylococcen. Gelänge es, diese Enzyme gezielt auszuschalten, könnte man die Krankheitserreger aushungern.**

„Die Medizin braucht neue Waffen gegen Bakterien“, davon ist [Prof. Stephan Sieber](#) überzeugt. „Viele Bakterien sind bereits resistent gegen die gängigen Wirkstoffe. Ein wichtiges Ziel der Forschung ist es daher, neue Angriffspunkte zu finden.“

Zusammen mit der Doktorandin Annabelle Hoegl und seinem Team am Lehrstuhl für Organische Chemie II der TU München hat der Forscher ein Verfahren erarbeitet, mit dem sich Enzyme, die den Stoffwechsel steuern, aus Bakterien isolieren und untersuchen lassen. „Gelänge es, diese Enzyme auszuschalten“, erläutert Stephan Sieber das Ziel, „könnte man die Krankheitserreger quasi aushungern.“

### Staphylococcen als Modell-Bakterien

Getestet wurde das neue Verfahren an *Staphylococcus aureus*. Das Bakterium ist weit verbreitet, viele Arten sind resistent gegen Antibiotika. Staphylococcen bestehen aus Tausenden von Proteinen. „Aus dieser Masse Enzyme mit bestimmten Eigenschaften zu isolieren, diese zu identifizieren und ihre Funktion zu untersuchen, war eine echte Herausforderung“, erinnert sich Sieber.

Die Enzyme, auf die es das Forschungsteam abgesehen hatten, nutzen Vitamin B6, um die chemischen Reaktionen in der Zelle zu beschleunigen. Ein entscheidender Bestandteil des Vitamin B6 ist dabei Pyridoxal-Phosphat, abgekürzt PLP. Ohne die PLP-abgängigen Enzyme käme der Stoffwechsel der Bakterien zum Erliegen, sie würden verhungern.

### Mit Markern auf Enzym-Fang

Um PLP-abhängige Enzyme aufzuspüren, verwendete das Team ein chemisch leicht verändertes Pyridoxal-Phosphat. Diese markierten Moleküle wurden der Nährlösung beigegeben, in der sich die *Staphylococcus aureus*-Bakterien vermehrten.

Da sich in der Lösung kein natürliches PLP befand, waren die PLP-abhängigen Enzyme gezwungen, die Marker einzubauen und für den Stoffwechsel zu nutzen. Anschließend brachten die Chemiker die Bakterien mit Hilfe von Ultraschall zum Platzen und fischten die Enzyme, die den Marker enthielten, heraus.

### Chancen für neue Antibiotika

Das Prinzip des Molekülfischens, die „Proteinprofilierung“, ist nicht neu. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der TUM sind jedoch die ersten, denen es gelungen ist, die Methode für die Untersuchung PLP-abhängiger Enzyme nutzbar zu machen.

„Dabei konnten wir zeigen, dass das Verfahren sehr effizient ist“, betont Sieber. „Viele physiologisch wichtige Enzyme in *Staphylococcus* sind abhängig von Pyridoxal-Phosphat. Wir haben 73 Prozent von

ihnen isoliert, massenspektrometrisch analysiert und identifiziert.“

Außerdem fand das Team bis dato unbekannte PLP-abhängige Enzyme und konnte deren Funktion aufklären. „So sind wir auf einen ungehobenen Schatz bei der Suche nach neuen Antibiotika-Zielen gestoßen“, resümiert der Chemiker.

Das Wissen lässt sich jetzt nutzen, um neue Wirkstoffe gegen Bakterien zu entwickeln. Im nächsten Schritt wollen die Forschenden die Funktion der Enzyme genauer untersuchen und herausfinden, wie sich der Stoffwechsel von Bakterien gezielt blockieren lässt, ohne gesunde menschliche Zellen zu schädigen.

### **Publikation:**

Annabelle Hoegl, Matthew B. Nodwell, Volker C. Kirsch, Nina C. Bach, Martin Pfanzelt, Matthias Stahl, Sabine Schneider, Stephan A. Sieber

Mining the cellular inventory of pyridoxal phosphate-dependent enzymes with functionalized cofactor mimics

Nature Chemistry, Oct. 8, 2018 - DOI: [10.1038/s41557-018-0144-2](https://doi.org/10.1038/s41557-018-0144-2)

[Weitere Informationen zum Projekt in der „Chemistry Community“ von Nature.](#)

### **Weitere Informationen:**

Das Projekt wurde gefördert durch das European Research Council ERC sowie das Horizon 2020 Research and Innovation Programme der EU, den Deutschen Akademischen Austausch Dienst (DAAD), die Studienstiftung des Deutschen Volkes und durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen des Exzellenzclusters Center for Integrated Protein Science Munich (CIPSM).

Messungen zur Bestimmung der Enzymstrukturen wurden an der European Synchrotron Radiation Facility (ESRF) in Grenoble (Frankreich) und der Synchrotron-Strahlungsquelle des Paul Scherrer-Instituts in Villigen (Schweiz) durchgeführt.