

Neutronen für bessere Impfstoffe gegen multiresistente Keime

Neutronen der Forschungs-Neutronenquelle Heinz Maier-Leibnitz (FRM II) lassen sich nutzen, um die Struktur von Biomolekülen aufzuspüren. Der jüngste Erfolg: die präzise Analyse eines erfolgversprechenden Impfstoffs gegen multiresistente Keime.

Bakterien, die resistent sind gegen alle gängigen Antibiotika, verursachen jährlich mehr als eine Million Todesfälle. Forschende auf der ganzen Welt suchen daher nach neuen Therapieansätzen gegen diese Erreger. Vor zwei Jahren identifizierte ein internationales Team in Grenoble einen Wirkstoff, der sich eignet, um ein Vakzin gegen multiresistente Bakterien der Gattung *Pseudomonas aeruginosa* herzustellen. Der Impfstoff wurde mittlerweile an Mäusen erfolgreich getestet.

„Wie bei vielen neuen Impfstoffen ist auch in diesem Fall der Wirkstoff eingebettet in Liposome. Diese nanoskopischen Biomoleküle genau zu charakterisieren und zu verstehen ist ein Schlüsselfaktor bei der Entwicklung und Optimierung künftiger Vakzine“, erklärt Dr. Marco Maccarini, Biophysiker am Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS). Zusammen mit Expert:innen am TIMC laboratory an der Université Grenoble-Alpes und am FRM II ist es ihm jetzt gelungen, die Struktur des Impfstoffkandidaten gegen *Pseudomonas aeruginosa* zu analysieren.

Das Vakzin besteht aus etwa 100 Nanometer großen Biomolekülen. Diese werden überwiegend aus fettähnlichen Substanzen gebildet, den Lipiden. Diese Lipide formieren sich aufgrund ihrer biochemischen Eigenschaften zu Bläschen, Liposome genannt, in denen die eigentlichen Wirkstoffe geschützt und transportiert werden. Im Fall des Vakzins gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist dieser Wirkstoff das Protein OprF. „Grundsätzlich kann der Wirkstoff an verschiedenen Positionen des Liposoms andocken - beispielsweise außen oder innen“, erklärt Maccarini. „Er wird besser vom Immunsystem erkannt, wenn er in die doppelte Lipidschicht eingebunden ist. Der Aufbau der Biomoleküle ist daher entscheidend für die Wirkung eines Vakzins.“

Gesucht: Strahlung, die nicht zerstört

Mit bloßem Auge lassen sich solche Details nicht erkennen. Auch Lichtmikroskope haben eine zu geringe Auflösung für die Untersuchung von Liposomen. Röntgenstrahlung ist zwar kurzweiliger, für die Struktur-Analyse jedoch nicht geeignet, weil die Bestrahlung unter bestimmten Umständen die Biomoleküle schädigt. „Neutronenstrahlen hingegen sind ideal: Sie interagieren nur mit den Atomkernen, was zu keinen Schäden oder strukturellen Veränderungen führt. So lassen sich die Proben in ihrem ursprünglichen Zustand untersuchen“, erläutert Maccarini.

Am FRM II in Garching bei München fand der Forscher alles, was er für die Analyse des neuen Impfstoffkandidaten brauchte: einen hohen Neutronenfluss, ein gut ausgestattetes Labor und Dr. Aurel Radulescu, einen Experten für die Messung von Kleinwinkelstreuung, mit der sich Moleküle, die einige Nanometer groß sind, detailliert untersuchen lassen.

Computermodell kann Struktur der Impfstoffe darstellen

„Die Herausforderung lag in diesem Fall darin, mit Hilfe des Diffraktometers, das die Streuung der Neutronen durch die Atomkerne misst, die Proteine und die Lipide in der Probe zu unterscheiden“, erinnert sich Radulescu, der für das Forschungszentrum Jülich in Garching die

Neutronenkleinwinkelanlage KWS-2 betreut. Diese Differenzierung sei schließlich durch einen Trick gelungen: „Wir haben die Messungen mit unterschiedlichen Lösungsmittelkombinationen durchgeführt - normalem Wasser und deuteriumhaltigem, schwerem Wasser, in unterschiedlichen Mischverhältnissen.“ Da Neutronen normalen Wasserstoff und Deuterium unterschiedlich „sehen“, entstanden Bilder der Probe mit unterschiedlichen Kontrasten, die unterschiedliche Informationen enthalten.

Für die Auswertung entwickelte das Forschungsteam ein Computermodell, das die Struktur des Vakzin-Kandidaten darstellt. „Wir konnten auf diese Weise nicht nur die zweilagige Struktur der Lipide sichtbar machen, sondern auch die durchschnittliche Position und Menge des OprF - Wirkstoffs ermitteln, der eingebettet ist zwischen die beiden Lipidschichten.“

Das neue Modell lässt sich auch nutzen, um die Struktur neuer, liposom-basierter Impfstoffe zu erforschen und deren Entwicklung zu optimieren.

Originalpublikation:

Francesco Spinozzi, Jean-Pierre Alcaraz, Maria Grazia Ortore, Landry Gayet, Aurel Radulescu, Donald K. Martin, and Marco Maccarini: Small-Angle Neutron Scattering Reveals the Nanostructure of Liposomes with Embedded OprF Porins of *Pseudomonas aeruginosa*, *Langmuir* 2022, 38, 15026–15037

doi.org/10.1021/acs.langmuir.2c01342

Weitere Informationen:

<https://mediatum.ub.tum.de/1705308> Fotos zum Download