

Strategische Kommunikationsstörung

Konstanzer Chemiker hemmen die Biosynthese eines bakteriellen Signalstoffes und verhindern damit die infektiöse Wirkung des Krankenhauskeims *Pseudomonas aeruginosa*

Die Weltgesundheitsorganisation WHO stuft den Krankenhauskeim *Pseudomonas aeruginosa* als einen Erreger ein, gegen den unmittelbarer Handlungsbedarf besteht. Der Keim kann verschiedenste Krankheit von chronischen Lungeninfektionen bis hin zur Sepsis hervorrufen. Aufgrund zunehmender Resistenzbildung vermögen viele Antibiotika nichts mehr gegen ihn auszurichten, und Infektionen mit ihm sind häufig lebensbedrohlich. Die Grundlagenforschung der Arbeitsgruppe des Konstanzer Chemikers Dr. Thomas Böttcher setzt bei der Bekämpfung von *Pseudomonas aeruginosa* jedoch nicht auf ein neues Antibiotikum. Der Fokus ist stattdessen auf die Hemmung sogenannter Virulenzfaktoren im Erreger gerichtet. Es handelt sich um Toxine und andere Stoffe, die den Infektionsprozess begünstigen. Möglich wurde diese Inhibition durch eine von der Arbeitsgruppe entwickelte Technik, die es erlaubt, die Hemmung von Enzymen direkt in der lebenden Zelle zu messen. Das Verfahren wird in der aktuellen Ausgabe des renommierten Journal of the American Chemical Society (JACS) beschrieben.

Thomas Böttcher und die Konstanzer Doktorandin Michaela Prothiwa konzentrierten sich auf einen bestimmten Stoffwechselweg im Erreger. Dieser führt zur Herstellung von Signalstoffen, sogenannten Chinolonen, die *Pseudomonas aeruginosa* dazu nutzt, die Produktion von Virulenzfaktoren zu koordinieren. Chinolone fungieren dabei als Quorum Sensing-Signale: Die Bakterien versuchen über diese Moleküle – ähnlich einer Mehrheitsabstimmung – festzustellen, wie viele sie sind. Signalisieren ihnen die Chinolone, dass ihre Anzahl groß genug ist, dann beginnen sie mit der Produktion von Virulenzfaktoren. Diese sind verantwortlich für die krankmachenden Eigenschaften der Bakterien.

Das Ziel der Konstanzer Forschung ist, die Kommunikation über diese Chinolone auszuschalten. Für die Biosynthese der Chinolone ist das Enzym PqsD zentral. Dem Forscherteam gelang es, ein Molekül zu entwickeln, mit dem das Enzym inhibiert werden kann. Damit wird verhindert, dass die Bakterien Chinolone produzieren und über diese Signalstoffe feststellen können, wie viele sie sind. So können sie auch die Toxine und Virulenzfaktoren nicht mehr produzieren. „Wir stören damit die Kommunikation zwischen den Mikroorganismen“, so Thomas Böttcher.

Eigens zu diesem Zweck hat das Team um den Konstanzer Chemiker ein neues Verfahren zur Suche nach Enzyminhibitoren entwickelt. Bisher wurden Enzyminhibitoren zunächst in zellfreien Systemen entwickelt, wobei oftmals die anschließende Wirksamkeit in der lebenden Zelle verloren ging. Mit einer neuartigen Strategie über chemische Sonden kann nun die Hemmung eines Enzyms direkt in der lebenden Zelle gemessen werden. Somit können aus Bibliotheken chemischer Stoffe maßgeschneiderte Inhibitoren für bestimmte Stoffwechselwege in Bakterien herausgefiltert werden. Die Strategie ist dabei jedoch nicht auf das Enzym PqsD beschränkt und soll zukünftig auch für die zielgerichtete Entwicklung von Hemmstoffen gegen andere bakterielle Stoffwechselwege Anwendung finden.

Um Virulenzfaktoren und einen Wirkstoff, der von der WHO als „unentbehrliches Arzneimittel“ gelistet wird, geht es auch in einer weiteren Veröffentlichung der Arbeitsgruppe von Thomas Böttcher in der Zeitschrift Chemistry – A European Journal. Bei dieser Forschung geht es darum zu

verstehen, warum manche Enzyme im Bakterium eisenbindende kleine Moleküle aus zwei Bausteinen herstellen und andere Moleküle aus drei Bausteinen.

Während die Ringsysteme aus zwei Bausteinen Virulenzfaktoren für Krankheiten bei Fischen und Insekten darstellen, wird das größere Molekül aus drei Bausteinen für eines der wichtigsten Medikamente weltweit genutzt. Es wird bei Bluttransfusionen oder bei Krankheiten aufgrund von Eisenüberbelastung im Blut eingesetzt. Zusammen mit der Doktorandin Sina Rütschlin hat Thomas Böttcher erstmals ein Modell entwickelt, das erklärt, wie diese eisenbindenden Moleküle mit zwei beziehungsweise drei Bausteinen gebildet werden. Dies soll für die Zukunft helfen, die Enzyme, die diese Stoffe herstellen, maßgeschneidert zu optimieren.

Faktenübersicht:

- Originalveröffentlichung:

Michaela Prothiwa, Felix Englmaier, and Thomas Böttcher: Competitive Live-Cell Profiling Strategy for Discovering Inhibitors of the Quinolone Biosynthesis of *Pseudomonas aeruginosa*. J. Am. Chem. Soc., 2018, 140 (43).

<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jacs.8b07629>

- Hemmung der infektiösen Wirkung von *Pseudomonas aeruginosa*, eines der weltweit häufigsten Krankenhauskeime, durch Störung der Biosynthese der bakteriellen Kommunikationssignale
- Eine neu entwickelte Technik zur Messung von Enzyminhibition in lebenden Zellen liefert die Grundlage für die Entwicklung des neuen Wirkstoffes
- Gefördert durch das Emmy Noether-Programm und die Carl-Zeiss-Stiftung
- Originalveröffentlichung:

Sina Rütschlin and Thoms Böttcher: Dissecting the mechanism of oligomerization and macrocyclization reactions of NRPS independent siderophore synthetases. Chem. Eur. J., 2018, 24. <https://doi.org/10.1002/chem.201803494>

- Untersuchung zur Frage, warum manche Enzyme im Bakterium eisenbindende Moleküle aus zwei und andere aus drei Bausteinen herstellen
- Ringsysteme aus zwei Bausteinen stellen Virulenzfaktoren für Krankheiten bei Fischen und Insekten dar, Strukturen aus drei Bausteinen werden für eines der wichtigsten Medikamente weltweit genutzt
- Gefördert durch das Emmy Noether-Programm und die Konstanz Research School Chemical Biology (KoRS-CB).

Hinweis an die Redaktionen:

Ein Foto kann im Folgenden heruntergeladen werden:

https://cms.uni-konstanz.de/fileadmin/pi/files/2018/Bilder/Strategische_Kom...

Bildunterschrift:

Schematische Repräsentation von *Pseudomonas aeruginosa*

Bild: AG Böttcher

Originalpublikation:

Michaela Prothiwa, Felix Englmaier, and Thomas Böttcher: Competitive Live-Cell Profiling Strategy for Discovering Inhibitors of the Quinolone Biosynthesis of *Pseudomonas aeruginosa*. J. Am. Chem. Soc., 2018, 140 (43).

<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jacs.8b07629>