

Wie Bakterien ein Antibiotikum ausschalten

Forscher des HZI und HIPS haben entdeckt, dass resistente Bakterien den Wirkstoff Albicidin mithilfe eines massenhaft gebildeten Proteins einfangen und inaktivieren

Gegen die immer häufiger auftauchenden multiresistenten Keime verlieren gängige Antibiotika zunehmend ihre Wirkung. Viele Bakterien haben natürlicherweise Mechanismen erworben, die sie vor schädlichen Substanzen schützen. So auch gegen den Wirkstoff Albicidin: Gefährliche gramnegative Bakterien besitzen ein Protein, das das Albicidin bindet und so inaktiviert. Diesen Resistenzmechanismus haben jetzt Wissenschaftler des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) und des zugehörigen Helmholtz-Instituts für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) mit atomarer Auflösung untersucht. Dabei fanden sie heraus, dass das Protein den Wirkstoff nicht nur bindet, sondern ihn auch chemisch verändert. Gleichzeitig kurbelt es seine eigene Produktion an, sodass Albicidin noch effizienter unschädlich gemacht wird. Ihre Ergebnisse veröffentlichten die Wissenschaftler im *Journal of the American Chemical Society*.

Krankheitserregende Bakterien haben verschiedene Mechanismen entwickelt, um sich gegen Antibiotika zu schützen. Manche scheiden die für sie giftigen Substanzen einfach aus, andere verändern ihre Zellwand, sodass Antibiotika gar nicht erst in sie eindringen können. Einige Keime verändern die von Antibiotika angegriffene Zielstruktur – oder einfach direkt das Antibiotikum. Einen weiteren Trick wenden zum Beispiel Bakterien der Gattung *Klebsiella* an: Sie besitzen ein Eiweißmolekül mit der Bezeichnung AlbA, das an das Antibiotikum Albicidin bindet und die Erreger so vor dessen Wirkung schützt. Den zugrundeliegenden Abwehrmechanismus haben Wissenschaftler des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI), des Helmholtz-Instituts für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) – einer Einrichtung des HZI in Kooperation mit der Universität des Saarlandes (UdS) – und des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) untersucht.

Der Keim *Klebsiella pneumoniae* ist einer der häufigsten Erreger von bakterieller Sepsis und im Krankenhaus erworbenen Lungenentzündungen, kann aber zum Beispiel auch Harnwegsinfekte auslösen. Klebsiellen gehören zu den schwer behandelbaren gramnegativen Bakterien und bilden häufig gegen mehrere Antibiotika Resistenzen aus. Wissenschaftler des HZI haben gegen gramnegative Keime bereits eine neue, gut wirksame Wirkstoffklasse entdeckt: die Cystobactamide. „Diese Stoffklasse ist dem Albicidin ähnlich, gegen das viele *Klebsiella*-Stämme bereits eine Resistenz zeigen“, sagt Juniorprofessor Jesko Köhnke, der am HIPS die Nachwuchsgruppe „Strukturbiologie biosynthetischer Enzyme“ leitet. „Wir wollten wissen, ob das Protein AlbA auch gegen Cystobactamide wirksam ist, und haben dazu den Mechanismus der Albicidinresistenz auf molekularer Ebene analysiert.“

Hierzu fand sich ein interdisziplinäres Wissenschaftler-Team um Jesko Köhnke zusammen, in dem die Abteilung von Prof. Mark Brönstrup die Synthese, die Arbeitsgruppe um Prof. Olga Kalina die Bioinformatik und die Abteilung von Prof. Rolf Müller Aktivitätstests und Genexpressionsprofile durchgeführt haben. Zunächst wurde die dreidimensionale Struktur des Proteins AlbA mit dem gebundenen Albicidin mittels Röntgenstrukturanalyse entschlüsselt. Dabei fiel den Wissenschaftlern auf, dass aus einer kleinen Bindetasche für das Antibiotikum im Laufe der Evolution ein langer Tunnel geworden ist, in dem das Albicidin passgenau Platz findet. Die Strukturanalyse lieferte zudem noch ein weiteres erstaunliches Ergebnis: Das gebundene Albicidin war chemisch verändert. „Ursprünglich gingen wir davon aus, dass AlbA das Albicidin einfach nur aufnimmt – wie ein

Schwamm das Wasser – und es so vorübergehend beseitigt. Doch nun haben wir herausgefunden, dass es das Albicidin sogar verändert“, sagt Köhnke. Weitere Experimente haben gezeigt, dass das veränderte Albicidin eine schwächere Aktivität aufweist, also weniger schädlich für die Bakterien ist.

Die Wissenschaftler entdeckten, dass AlbA neben der Bindestelle für das Antibiotikum auch eine für DNA besitzt. Mit diesem Abschnitt kann es an das Erbmateriale der Bakterienzelle binden – und zwar genau dort, wo die Produktion von AlbA gesteuert wird. In Laborexperimenten mit *Klebsiella pneumoniae* konnte das Team um Jesko Köhnke nachweisen, dass bei der Gabe von Albicidin das Gen mit dem Bauplan für AlbA nach vier Stunden 3000-mal häufiger abgelesen wurde als ohne Antibiotikum. „Der Mechanismus der Klebsiellen gegen Albicidin ist äußerst effektiv: Kommen sie damit in Berührung, fangen sie erste Wirkstoffmoleküle mit ihrem Protein AlbA ein. Gleichzeitig produzieren sie immer mehr AlbA. Wir konnten aber auch zeigen, dass diese Mechanismen für eine Resistenz noch nicht ausreichen, was wir jetzt genauer untersuchen wollen“, sagt Köhnke.

Vergleichende Experimente haben gezeigt, dass der verwandte Wirkstoff Cystobactamid deutlich schwächer von AlbA gebunden wird. Zudem kurbelt er auch nicht die Produktion von AlbA an, sodass Klebsiellen mit diesem Mechanismus bislang keine Resistenz gegen Cystobactamid erreichen können. „Trotzdem sind die Bakterien gegen Cystobactamid resistent. Daher möchten wir die Mechanismen so genau wie möglich aufklären, um dann Wirkstoffe entwickeln zu können, die die Resistenzen umgehen“, sagt Köhnke.

Originalpublikation:

Asfandiyar Sikandar, Katarina Cirnski, Giambattista Testolin, Carsten Volz, Mark Brönstrup, Olga V. Kalinina, Rolf Müller, and Jesko Koehnke: Adaptation of a Bacterial Multidrug Resistance System Revealed by the Structure and Function of AlbA. *J. Am. Chem. Soc.* 2018, DOI: 10.1021/jacs.8b08895

Diese Pressemitteilung und Bildmaterial finden Sie auch auf unserer Webseite unter dem Link https://www.helmholtz-hzi.de/de/aktuelles/news/ansicht/article/complete/wie_bakterien_ein_antibiotikum_ausschalten/

Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung:

Am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) untersuchen Wissenschaftler die Mechanismen von Infektionen und ihrer Abwehr. Was Bakterien oder Viren zu Krankheitserregern macht: Das zu verstehen soll den Schlüssel zur Entwicklung neuer Medikamente und Impfstoffe liefern. Das HZI ist Mitglied im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF).

www.helmholtz-hzi.de

Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland:

Das Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) in Saarbrücken wurde im Jahr 2009 vom HZI und der Universität des Saarlandes gemeinsam gegründet. Die Forscher suchen hier insbesondere nach neuen Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten, optimieren diese für die Anwendung am Menschen und erforschen, wie diese am besten zu ihrem Wirkort im menschlichen Körper transportiert werden können. www.helmholtz-hips.de