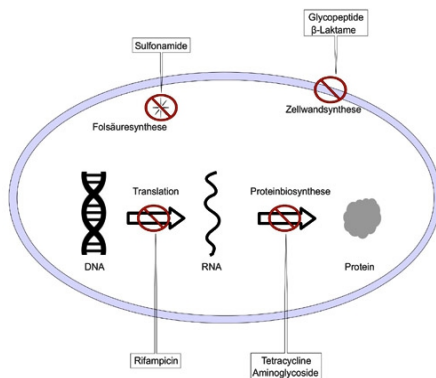


## „Vom immerwährenden Kampf gegen die Krankheitserreger: Antibiotika – die Geißel der Bakterien“

**Bernadette Wezorke**

Unsere Geschichte beginnt am Morgen des 28. Septembers 1928. Alexander Fleming, damals schon geachteter Wissenschaftler und Entdecker des Lysozyms, kommt aus den Sommerferien zurück in sein Labor. Noch nie besonders ordentlich, hatte er seine Petrischalen einfach in einer Ecke stehen lassen. Wie nicht anders zu erwarten, war ein Schimmelpilz in seine Staphylococccen-Kultur gelangt. Und hier macht er nun die Entdeckung, die die Medizin revolutionieren würde, die Entdeckung von der er später sagen würde, man hätte ihn der Erfindung „bezichtigt“. Um den Pilz herum sieht er eine Art Heiligenschein, ein Kreis in dem die Bakterien abgestorben waren, und er zieht den richtigen Schluss. Der Pilz wirkt anti-bakteriell, gegen das Leben von Staphylococccen, anti-biotisch. Fleming beginnt zu forschen, identifiziert den Pilz: *Penicillium notatum* und findet die antibiotisch wirkende Substanz.

Die Bedeutung dieser Entdeckung wird deutlich, führt man sich vor Augen, dass es damals keine Methode zur Behandlung von Infektionskrankheiten gab. Tote durch infizierte Wunden waren keine Seltenheit, Infektionskrankheiten überhaupt eine der Haupttodesursachen. Dennoch, es wird Jahre der Forschung brauchen, bis die chemische Struktur entschlüsselt wird, bevor Penicillin, so nennt Fleming den bis dato unbekanntes Stoff, in die Massenproduktion geht und bevor der erste Patient damit behandelt werden kann.



**Abbildung 1:** Angriffsorte für Antibiotika in der Bakterienzelle.

Aber zurück in unsere Zeit, denn längst gibt es nicht mehr nur Penicillin, die Pharma-Industrie vertreibt ein großes Spektrum an unterschiedlichsten Antibiotika. Es gibt sogenannte bakteriostatische Antibiotika, die das Wachstum und die Teilung der Erreger verhindern, und es gibt bakterizide Antibiotika, die das Bakterium direkt töten. Außerdem werden Antibiotika nach ihrer Wirkungsweise unterteilt.

Das von Fleming entdeckte Penicillin gehört zu einer Gruppe, die auf die Zellwandsynthese der Bakterien wirkt. Die Zellwand von Bakterien besteht aus Peptidoglykanen, Polysaccharidsträngen die durch Peptidketten quervernetzt sind; Penicillin und andere Antibiotika hemmen die Synthese von Peptidoglykan, die Bakterienzelle kann sich daher nicht mehr teilen.

Die nächste große Gruppe von Antibiotika wirkt auf die Proteinbiosynthese in Bakterien. Indem sie zum Beispiel an die kleine Untereinheit der Ribosomen binden, verhindern sie das Anlagern der t-RNA, da deren Bindungsstelle blockiert ist, die Bakterienzelle kann keine weiteren Proteine mehr herstellen. Die letzte große Gruppe behindert das Bakterium beim Umgang mit Nukleinsäuren, einige Antibiotika blockieren die Replikation der DNA, andere verhindern die Transkription von DNA zu mRNA. Der Grund, warum Antibiotika für den Menschen mit besonders wenigen Nebenwirkungen verbunden sind, ist die Tatsache, dass sie spezifisch auf Zielstrukturen in der Bakterienzelle wirken, die sich von denen in menschlichen Zellen unterscheiden. So haben menschliche Zellen etwa keine Zellwand, und auch die Ribosomen des Menschen sind anders als die von

Prokaryoten. Je weniger spezifisch die Angriffspunkte der Antibiotika jedoch, desto größer die Nebenwirkungen für den Menschen.

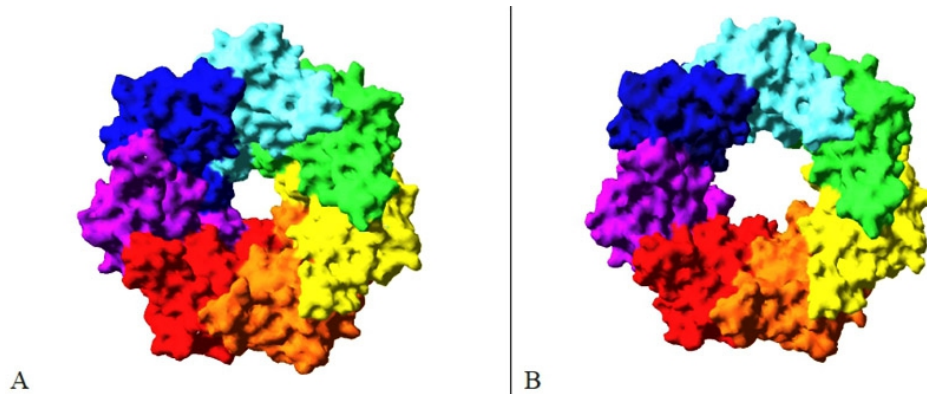
Deshalb ist viel Forschung notwendig, um ein geeignetes Target in der Bakterienzelle zu finden. Und wie in Abbildung 1 zu sehen, gibt es bereits eine Menge davon. Doch trotzdem sieht es denkbar schlecht für uns aus, denn es scheint als würden wir den Kampf gegen die Infektionskrankheiten gerade verlieren. Jahr für Jahr kommen weniger neue Antibiotika auf den Markt und gleichzeitig steigt die Zahl der Resistenzen bei den Krankheitserregern. Durch unsachgemäßen Gebrauch oder falsche Dosierung entstehen multiresistente Keime, die immun gegen alle möglichen Antibiotika geworden sind. Allein in den USA infizieren sich 64% der Patienten auf Intensivstationen mit dem multiresistenten Erreger *Staphylococcus aureus*, auch kurz MRSA genannt. Die Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene schätzt, dass jährlich etwa 40.000 Todesfälle auf eine Infektion mit dem multiresistenten Bakterium zurückzuführen sind.

Doch es gibt einen Hoffnungsschimmer am Horizont: Wissenschaftler aus Bonn haben den Wirkmechanismus einer relativ neuen Gruppe Antibiotika entschlüsselt. Sie heißen Acyldepsipeptide und sind Peptide, die nicht ausschließlich durch Amidbindungen verknüpft sind, sondern auch Esterbindungen enthalten. Häufig treten sie auch in Ringform auf. Bekannt sind diese Verbindungen zwar schon etwas länger, doch nun fanden die Forscher heraus, dass deren Wirkung an einem gänzlich neuen Angriffspunkt in der Bakterienzelle auftritt. Besonders bedeutend ist dies, da gegen einen neuen Angriffspunkt eben noch keine Resistenzen vorliegen. Die Acyldepsipeptide sind ein Derivat der Depsipeptide und wirken auf die Clp-Protease. In Zellen ist die Serinprotease Clp-Protease für das Recyceln von Proteinen zuständig, nicht mehr benötigte oder defekte Proteine werden zerschnitten und deren Bausteine wiederverwendet. Natürlich ist das ein sehr streng regulierter Prozess, damit nicht willkürlich Proteine zerstört werden können. Die Clp-Protease führt diesen Vorgang nicht alleine durch. Ihr vorgeschaltet sind weitere ATP-abhängige Proteasen, in *Bacillus subtilis* zum Beispiel: ClpX, ClpC und ClpE. Diese erkennen fehlerhafte Proteine und markieren sie mit einer bestimmten Aminosäuresequenz, etwa 10 Aminosäuren lang. Nur diese markierten Proteine werden erkannt und von den ATP-abhängigen Proteasen in die Eingangspore der proteolytischen Kammer der Clp-Protease eingeführt, wo die Peptidbindungen der Proteine hydrolysiert werden (Abbildung 2).

Acyldepsipeptide kurz ADEP binden an die ClpP und schalten damit den strengen Regulationsmechanismus aus, denn durch das gebundene ADEP kommt es zu einer Konformationsänderung in der Eingangspore der ClpP; sie ist nun dauerhaft geöffnet. In Anwesenheit von ADEP lagern sich die ClpP-Monomere zu Tetradecameren zusammen. Weiter konkurriert ADEP mit den ATP-Asen, die die ClpP eigentlich regulieren, um die Bindungsstelle an der Clp-Protease. Können die ATP-abhängigen Proteasen nicht mehr an ClpP binden, können diese den Recyclingprozess nicht mehr kontrollieren.

Dies sorgt dafür, dass nun alle linearen und flexiblen Proteine, durch die Pore in die proteolytische Kammer gelangen können und abgebaut werden, unabhängig davon, ob sie alt und beschädigt oder voll funktionstüchtig waren. Zum Problem wird das für die Zelle, weil nun ein Protein lysiert wird, das die Zelle unbedingt benötigt. FtsZ ist ein essentielles Protein in der Zellteilung, es polymerisiert und bildet so einen kontraktilen Ring, der die Mutterzelle von der Tochterzelle abschnürt. Ohne FtsZ ist die Zellteilung nicht möglich, die Bakterienpopulation kann sich nicht weiter vermehren. Weiter ist noch ungeklärt ob auch andere wichtige Proteine abgebaut werden und dem Stoffwechsel der Zelle geschadet

wird. Die Forscher aus Bonn verweisen darauf, dass dies noch Grundlagenforschung ist, bis zur Entwicklung des tatsächlichen Medikaments noch Jahre vergehen werden, ganz wie bei Fleming eben.



**Abbildung 2:** Clp-Protease aus *Bacillus subtilis*. Vergleich geschlossene (A) gegen geöffnete (B) Pore.

Der Anfang ist jedoch gemacht, und ein neues Mittel gegen Krankheitserreger ist auf dem Weg. Zu hoffen bleibt, dass weitere folgen werden, damit auch künftige Generationen auf die Wirkung von Antibiotika zurückgreifen können. Und auch wenn der Großteil neuer Antibiotika im Labor gefunden werden wird, eventuell gibt es doch noch einmal so eine Zufallsentdeckung. Wer weiß, vielleicht ein guter Grund den Abwasch auch einfach einmal stehen zu lassen.

#### **Take home messages:**

- Antibiotika sind für den Menschen mit besonders wenig Nebenwirkungen verbunden, da sie spezifisch auf Zielstrukturen in der Bakterienzelle wirken, die sich von denen in menschlichen Zellen unterscheiden.
- Gegen antibiotikaresistente Erreger benötigt man Wirkstoffe, die an neuen Angriffspunkten ansetzen.
- Die Acyldepsipeptide sind ein Derivat der Depsipeptide und binden an die Clp-Protease, es kommt zur Konformationsänderung. Die Clp-Protease wechselt von einer stark regulierten in eine unkontrollierte Protease.
- Im unkontrollierten Zustand hydrolysiert ClpP auch die Amidbindungen des Zellteilungsproteins FtsZ, die Bakterienpopulation kann nicht weiter wachsen.

Kontakt:	Schlauer Fuchs
<p>Der Artikel wurde im Rahmen des Studienprojektes HighChem des Fachbereichs Chemie der Technischen Universität Darmstadt verfasst (s. <a href="#">Woche 2</a>). Die Autorin, Bernadette Wezorke (E-Mail: <a href="mailto:b.wezorke@stud.tu-darmstadt.de">b.wezorke@stud.tu-darmstadt.de</a>), ist Studierende des Fachs Biologie an der TU Darmstadt.</p> <p>Wissenschaftliche Betreuung: Prof. Dr. Katja Schmitz (E-Mail: <a href="mailto:schmitz@biochemie-tud.de">schmitz@biochemie-tud.de</a>).</p>	<p>Unsere Schlaue-Fuchs-Frage zu diesem Beitrag lautete:</p> <p>Um welche neue Antibiotika-Gruppe geht es in diesem Beitrag?</p>
Literatur:	
<p><b>[1]</b> Macfarlane, Gwyn: <i>Alexander Fleming: The Man and the Myth</i>, Oxford University Press, Oxford, 1984.</p>	
<p><b>[2]</b> Peter Sass et al. (2011) Antibiotic acyldepsipeptides activate ClpP peptidase to degrade the cell division protein FtsZ. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i>. 108:17474-17479.</p>	
<p><b>[3]</b> Li DH, et al. (2010) Acyldepsipeptide antibiotics induce the formation of a structured axial channel in ClpP: A model for the ClpX/ClpA-bound state of ClpP“ <i>Chem Biol</i> 17: 959–969.</p>	