

„Antibiotikaresistenzen – wie sich *Staphylococcus aureus* den Menschen zurückerobert“

Felix Scharge und Jana Winkel

Er ist klein, mit dem bloßen Auge unsichtbar und besiedelt völlig harmlos bei rund 50 % der Bevölkerung eine ökologische Nische in der Nase. Die Rede ist von *Staphylococcus aureus*, einem eigentlich harmlosen Keim. Dieser wird immer mehr zur Herausforderung für Wissenschaft und Medizin.

Als Sir Alexander Fleming 1928 durch einen Zufall das Penicillin G entdeckte, war noch nichts über Antibiotika bekannt. Ihm waren Pilzsporen auf eine bakterienbesiedelte Platte gekommen. Nach einiger Zeit ist der Schimmelpilz *Penicillium notatum* gewachsen. Um diesen Pilz entstand ein kreisförmiges Areal ohne Bakterien. Fleming erkannte das Potential, und so wurde in den 40er Jahren Penicillin erstmalig als antibakterielles Mittel eingesetzt. Nach dem ersten Fund dieses Antibiotikums werden bis heute immer neue Entdeckungen von Antibiotika verzeichnet [1].

Wie Antibiotika Probleme schaffen

Antibiotika haben in der pharmazeutischen Industrie Fuß gefasst und sind nicht mehr weg zu denken. Doch auch die Nahrungsmittelindustrie hat Antibiotika genutzt, um Profit zu generieren, da sie sowohl wachstums- als auch leistungsfördernd wirken. Die Europäische Union hat 2006 den Einsatz von Antibiotika zur Steigerung des Wachstums in der Lebensmittelindustrie verboten [2].

Doch der bis dahin übermäßige Einsatz in der Lebensmittelindustrie wie auch die überdurchschnittliche Bereitschaft von Mediziner zur Verschreibung von Antibiotika sowohl bei bakteriellen als auch viralen Erkrankungen, wobei letztere nicht durch Antibiotika therapierbar sind, führt zu einem Selektionsdruck auf die Bakterien. Der Selektionsdruck bedeutet, dass durch Mutationen im Bakteriengenom (Erbgut) ein Vorteil entsteht. So stieg die Anzahl der resistenten Bakterien in den letzten Jahren rasant an, und die Medizin steht wieder am Anfang: Die Post-Antibiotika-Ära [3] [4].

Bakterien rüsten auf – ein Kampf ums Überleben

Arzneimittel, die gegen Bakterien und andere Mikroorganismen wirken, indem sie zum einen bakterizide Wirkung haben (Tod der Bakterienzelle) oder zum anderen Bakterien in ihrem Wachstum hemmen (bakteriostatisch), bezeichnet man als Antibiotika [5]. Diese Antibiotika haben lediglich eine Wirkung auf Bakterien, jedoch nicht auf Viren. Sie sind ursprüngliche Stoffwechselprodukte verschiedener Organismen. Die Stoffwechselprodukte werden von den Produzenten genutzt, um in einer Umweltnische Fressfeinde fern zu halten. Diese Stoffwechselprodukte wurden durch die Entwicklung in der pharmazeutischen Industrie teilweise synthetisch verändert, und es wurden auch völlig neue Antibiotika synthetisiert.

Einer der wohl bekanntesten Vertreter der Antibiotika ist das Penicillin (Abbildung 1A). Dieses wurde von Fleming entdeckt und gehört in die Klasse der β -Lactam Antibiotika. Es wird über Nicht-Häm-Eisenproteine aus den Aminosäuren L-Cystein und L-Valin sowie mit der L-Aminoadipinsäure produziert. Durch eine Acyltransferase lässt sich der Aminoadipylrest katalytisch durch weitere organische Säurederivate ersetzen. Der Wirkungsort der Penicilline liegt an den Orten der Zellwandsynthese in Bakterien. Dort

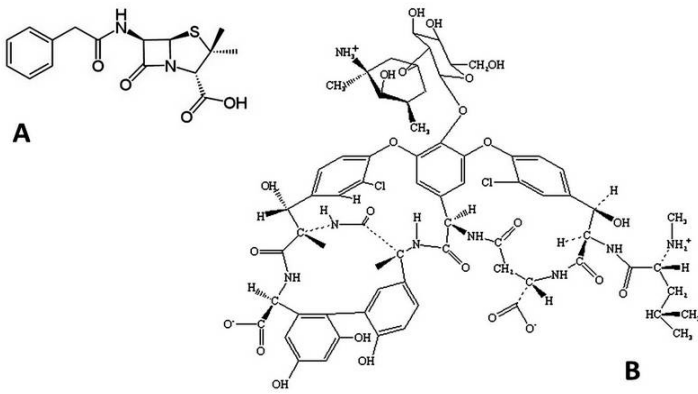


Abbildung 1: Strukturen des β -Lactam Antibiotikums Penicillin G (A) und des Glycopeptid Antibiotikums Vancomycin (B).

wird es durch eine Transpeptidase erkannt. Die Transpeptidase katalysiert und organisiert die Quervernetzung der Peptidoglycanschicht der Zellwand, des Mureins. Die Quervernetzung erfolgt über ein Tetrapeptid, welches aus L-Alanin, D-Glutamin, Diaminopimelinsäure oder L-Lysin und D-Alanin besteht. Die Transpeptidase erkennt dabei das Penicillinrückgrat als Analogin ihrer natürlichen D-Alanin-D-Alanin-Zielstruktur. Dabei wird das Penicillin durch die Transpeptidase (auch Penicillin-bindendes Protein bzw. PBP) an der Carbonylfunktion

des β -Lactamrings angegriffen. Es bildet sich nicht wie bei einem natürlichen D-Ala-D-Ala-Fragment ein hydrolysierbares Acyl-Enzym Intermediat, sondern ein nicht hydrolysierbarer Penicilloyl-Enzym-Komplex. Durch die Inhibierung der Zellwandsynthese kommt es zur Lyse der Bakterien und deren „auslaufen“ [6, 7].

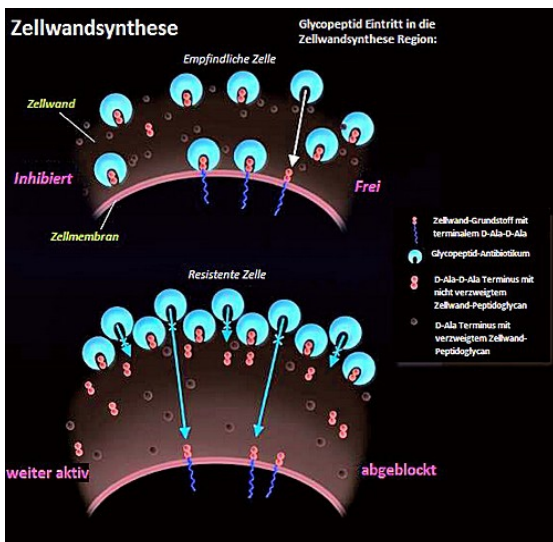


Abbildung 2: Mechanismus der Vancomycin-Resistenz von *Staphylococcus aureus* an der äußeren Zellwandschicht; empfindliche Zellen (oben) und resistente Zelle mit verdickter Zellwand und zusätzlichen D-Ala-D-Ala Fragmenten (unten) (adaptiert nach [10]).

Doch der Erreger *Staphylococcus* rüstet nach. Er benötigt eine sensitive Abwehr, die bereits bei kleinen Dosen aktiv werden kann. Im Kampf gegen die Antibiotika ist der Erreger schlau, er bedient sich einfacher Strategien. Er verändert einfach den Rezeptor, der das Penicillin in die Zelle schleust. Darüber hinaus wird eine Pumpe (Efflux-Transporter) eingesetzt, die den schädlichen Stoff aus der Zelle herauspumpt, oder es wird auch der Wirkungsort verändert. Dabei ändert der Erreger durch den Selektionsdruck die Aminosäureabfolge in PBP so, dass eine geringere Affinität auftritt.

Der letzte Schritt im Kampf gegen das Penicillin ist ein β -Lactam-abbauendes Enzym – die β -Lactamase. Hier setzt der Organismus viele Ressourcen ein, um die schädliche Substanz zu zersetzen. Der β -Lactamring des Penicillins wird in eine freie Carbonsäure und ein sekundäres Amin aufgespalten, wobei die Penicillinsäure entsteht. Diese Säure ist inaktiv und kann nicht mehr durch das PBP gebunden werden. Diese Resistenz tritt mittlerweile in 90 % aller *Staphylococce*n auf und führt neben Behandlungskomplikationen zu einem Medikament weniger im Repertoire gegen bakterielle Erreger [8]. Doch gibt es noch die so genannten Reserve-Antibiotika. Diese stellen eine überschätzte Position in der Infektionsmedizin dar. Zu einem der wichtigsten Reserve-Antibiotika zählt Vancomycin.

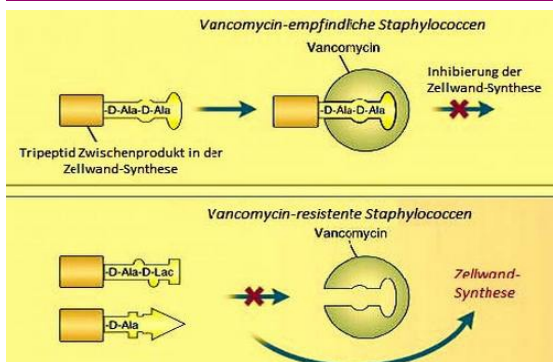


Abbildung 3: Darstellung des Vancomycin-Resistenzmechanismus. Durch Bindung hemmt Vancomycin die Zellwandsynthese (oben). Inhibierung der Vancomycinbindung durch die Veränderungen des terminalen Peptids (unten) (adaptiert nach [10]).

Vancomycin (Abbildung 1B) gehört in die Gruppe der Glykopeptid- Antibiotika. Es wirkt auf die Peptidverknüpfung in der Mureinzellwand von Bakterien, indem es über Wasserstoffbrücken einen nicht kovalenten Komplex bildet, der eine Anbindung von Enzymen verhindert und somit das Wachstum der Zelle hemmt. Wird die Quervernetzung in der Zellwand gehemmt, kommt es letztlich zum Platzen (Lyse) der Zelle wegen des inneren (osmotischen) Drucks.

Lange Zeit wurde angenommen, dass dieser Wirkmechanismus nicht umkehrbar ist und es Erreger niemals schaffen würden, einen Abwehrmechanismus zu entwickeln. Doch dieser Glaube war falsch.

Bisher sind zwei unterschiedliche Mechanismen der Verbreitung für eine Vancomycin-Resistenz in *Staphylococcus aureus* bekannt. Zum einen gibt es bestimmte Stämme, welche bemerkenswerte zusätzliche Mengen an Peptidoglykan mit einer erhöhten Anzahl von D-Alanin-D-Alanin- Resten synthetisieren. Diese zusätzlichen Reste binden das Vancomycin und können es somit „fangen“. Das Erreichen des eigentlichen Wirkungsortes wird damit verhindert [9, 10] (Abb. 2).

Eine weitere Form der Vancomycin- Resistenz ist durch den Erwerb des Resistenz-Operons von *Enterococcus faecalis* über Konjugation entstanden. Dabei handelt es sich um die Aufnahme von Fremd-DNA, die in das Genom (gesamtes Erbgut) integriert wurde. Bei diesem Prozess kann sowohl DNA von Bakterien der gleichen als auch anderer Spezies aufgenommen werden. Die VanA-Resistenzen verursachen in der Zellwand am C-terminalen Ende der Peptidkette die Synthese von D-Alanin-D-Lactat-Enden anstelle der üblichen D-Alanin-D-Alanin-Enden, was eine Veränderung der Zielstruktur bewirkt (Abb. 3). Zuvor standen durch die Amidbindung zwischen den beteiligten Aminosäuren insgesamt fünf Wasserstoffbrücken für die Bindung des Vancomycins zur Verfügung. Nach der strukturellen Veränderung sind die Aminosäuren in der Zellwand mit dem Lactat durch

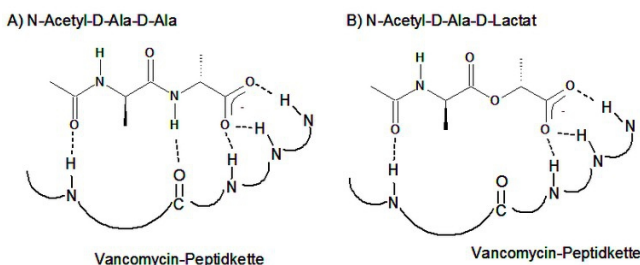


Abbildung 4: Austausch des terminalen D-Alaninrestes (A) in der wachsenden Zellwand durch Lactat (B). Die Bindungskonstante von Vancomycin ist erheblich erniedrigt, da eine NH-Gruppe durch ein Sauerstoffatom ausgetauscht ist. Daher kommt es zur Abstoßung des Vancomycins (adaptiert nach [12]).

eine Esterbindung verknüpft, sodass nur noch vier Wasserstoffbrücken ausgebildet werden können. Durch diese Umpolung eines Wasserstoffbrückendonors in einen elektronenreichen Sauerstoff erfolgt die Abstoßung des Vancomycins (Abb. 4), sodass sich kein Komplex ausbilden kann. Diese im Grunde minimale Modifizierung der Struktur des Wirkungsortes verursacht eine dramatische Verringerung der Affinität von Vancomycin. Die Bindung des Glycopeptid-Antibiotikums wird inhibiert, während die Zellwandsynthese weiterhin erfolgen kann [11, 12].

Wettrüsten auf Zeit ? Was tun wenn die Antibiotika nicht mehr wirken?



Bedeutet nun bereits die Resistenzen gegen die „Reserve“-Antibiotika ein Ende der Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten? Nein! Denn eine Resistenz-Situation in Bakterien bedeutet für den Erreger Stress. Er investiert eine große Menge von Ressourcen und Energie. So kann gezielt durch die Gabe eines weiteren Antibiotikums ein Therapieerfolg erzielt werden.

Doch die Reise der Forschung ist noch lange nicht zu Ende. Es werden bereits neue Strategien zur Erschließung neuer Wirkstoffe genutzt. Hier zu nennen sind z.B. die Antibiotika der Meere oder toxische Peptide. Noch ein anderes Vorhaben könnte einen

Paukenschlag im Kampf gegen *Staphylococcus aureus* liefern. So gibt es Bestrebungen in der Forschung, den kompletten Erreger *Staphylococcus aureus* zu durchleuchten und ihn mit modernsten Strategien aufzuklären. Hier liefern die neuen Technologien der Genomsequenzierung und der Proteomics (Aufklärung der Gesamtheit aller Proteine) einen großen Beitrag [13, 14].

Doch nicht nur die Entwicklung neuer Wirkstoffe lässt hoffen, denn wir besitzen mit unserem Immunsystem unsere eigene Armee gegen die Miniatur-Krankheitserreger. Was letztlich noch bleibt, um einer weiteren Ausbreitung der multiresistenten Erreger zu verhindern, sind simple hygienische Regeln: Hände waschen und gegebenenfalls desinfizieren, das Immunsystem möglichst durch einen gesunden Lebensstil stärken und keinen übertriebenen Hygiene-Wahn ausleben.

Wenn man dann doch mal krank ist und ein Antibiotikum bekommt, unbedingt die Packung zu Ende nehmen, da sonst die Dosis zu gering sein kann und sich verbleibende Organismen mit Resistenzen ausbilden können.

Kontakt:	Schlauer Fuchs
<div data-bbox="172 826 411 1128">  </div> <div data-bbox="172 1137 411 1435">  </div> <p data-bbox="432 831 935 981">Der Artikel wurde im Rahmen des Studienprojektes HighChem des Fachbereichs Biochemie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald verfasst (s. Woche 23).</p> <p data-bbox="432 999 959 1122">Die Autoren, Felix Schrage und Jana Winkel, sind Studierende im Masterstudiengang Biochemie an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald</p> <p data-bbox="432 1137 927 1200">(E-Mail: fs093562@uni-greifswald.de und jana.winkel@gmx.net.)</p> <p data-bbox="432 1245 895 1339">Wissenschaftliche Betreuung: Prof. Dr. Sabine Müller (E-Mail: smueller@uni-greifswald.de).</p>	<p data-bbox="976 831 1369 893">Unsere Schlaue-Fuchs-Frage zu diesem Beitrag lautete:</p> <p data-bbox="976 949 1439 1012">Wo liegt der Wirkungsort der Penicilline?</p>
Literatur:	
<p data-bbox="153 1626 1007 1653">[1] A. Maurois, "Alexander Fleming. Arzt und Forscher.", München 1960</p>	
<p data-bbox="153 1686 1286 1713">[2] Bundesministerium für Gesundheit, "Deutsche Antibiotika- Resistenzstrategie", Berlin, 2011.</p>	
<p data-bbox="153 1747 1439 1809">[3] A. J. Alanis, "Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era?," <i>Archives of medical research</i>, vol. 36, no. 6, pp. 697–705, 2005.</p>	
<p data-bbox="153 1827 1439 1890">[4] C. T. Kährström, "Entering a post-antibiotic era?," <i>Nature reviews. Microbiology</i>, vol. 11, no. 3, p. 146, Mar. 2013.</p>	
<p data-bbox="153 1908 1439 1971">[5] S. B. Levy and B. Marshall, "Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses.," <i>Nature medicine</i>, vol. 10, no. 12 Suppl, pp. S122–9, Dec. 2004.</p>	

- [6] C. Walsh, "Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance.," *Nature*, vol. 406, no. 6797, pp. 775–81, Aug. 2000.
- [7] D. Waxman and J. Strominger, "Penicillin-binding proteins and the mechanism of action of beta-lactam antibiotics," *Annual review of biochemistry*, 1983.
- [8] J. Knowles, "Penicillin resistance: the chemistry of beta-lactamase inhibition," *Accounts of Chemical Research*, vol. 18, no. 12, pp. 97–104, 1985.
- [9] T. R. Walsh and R. a Howe, "The prevalence and mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*," *Annual review of microbiology*, vol. 56, pp. 657–75, Jan. 2002.
- [10] F. D. Lowy, "Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 111, no. 9, pp. 1265–1273, May 2003.
- [11] P. E. Reynolds, "Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics.," *European journal of clinical microbiology & infectious diseases?: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, vol. 8, no. 11, pp. 943–50, Nov. 1989.
- [12] D. Williams and B. Bardsley, "Die Vancomycin-Antibiotica und der Kampf gegen resistente Bakterien," *Angewandte Chemie*, vol. 111, pp. 1264–1286, 1999.
- [13] L. J. V Piddock, "The crisis of no new antibiotics--what is the way forward?," *The Lancet infectious diseases*, vol. 12, no. 3, pp. 249–53, Mar. 2012.
- [14] B. Spellberg, J. G. Bartlett, and D. N. Gilbert, "The future of antibiotics and resistance.," *The New England journal of medicine*, vol. 368, no. 4, pp. 299–302, Jan. 2013.