

Lichtblick gegen Resistenzen

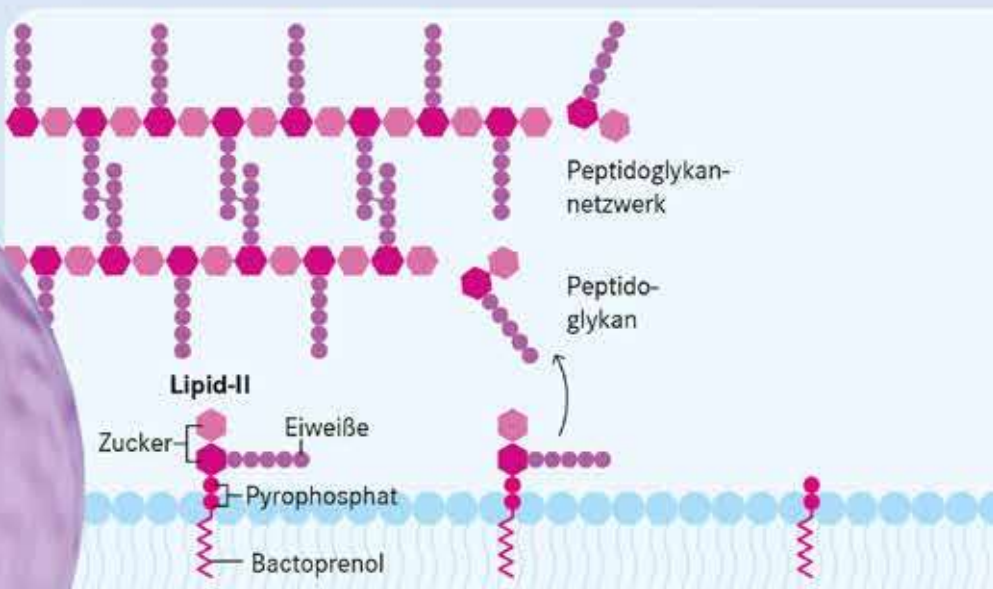
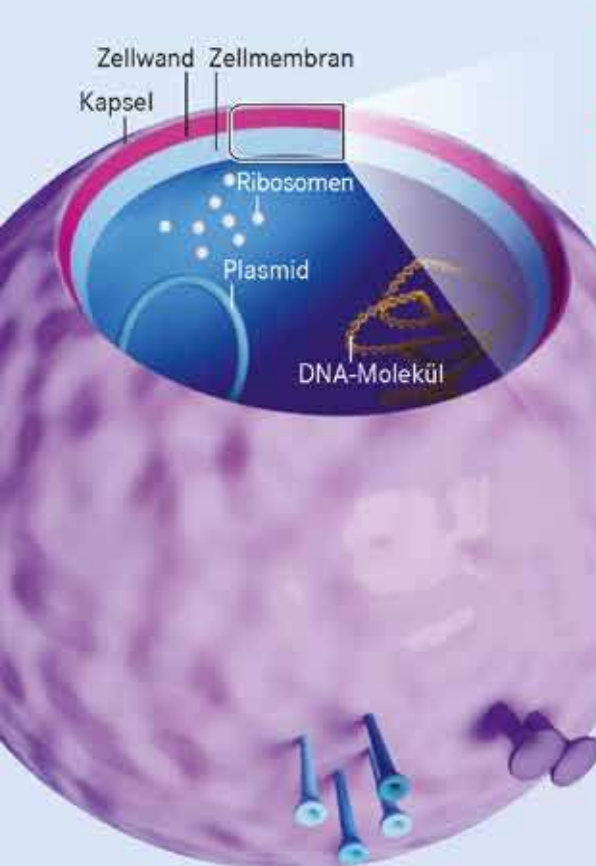
Antibiotika Als Waffe gegen Krankheitserreger büßen sie ihre Wirkung immer mehr ein. Höchste Zeit, neuartige Substanzen zu entwickeln

Blick ins Bakterium

Im Inneren befinden sich DNA, Plasmide und Ribosomen – die DNA speichert Erbinformation, Plasmide tragen Zusatzgene, und Ribosomen stellen Proteine (Eiweiße) her. Manche Bakterien umgibt eine schützende Kapsel.

Aufbau der stabilen Schutzschicht

Die Zellwand ist eine feste Hülle, die das Bakterium umschließt. Sie schützt die Zelle vor äußeren Einflüssen und sorgt dafür, dass sie ihre Form behält. Ohne sie würde die Zelle platzen. Das netzartige Molekül Peptidoglykan ist der Hauptbestandteil der Zellwand. Es besteht aus langen Ketten von Zuckermolekülen, die durch Eiweißbausteine miteinander verbunden sind. An die Zellwand grenzt die Zellmembran. Sie reguliert den Stoffaustausch.



Lipid-II, ein Peptidoglykan-Vorläufer, besteht aus Zucker, Eiweißen und Pyrophosphat. Bactoprenol, ein Transporter, verankert es in der Zellmembran.

Bactoprenol transportiert die Zucker- und Eiweißbausteine des Lipid-II zur Zellwand, wo diese sich als Peptidoglykan mit weiteren vernetzen.

Pyrophosphat und Bactoprenol bleiben in der Zellmembran und werden wieder verwendet.

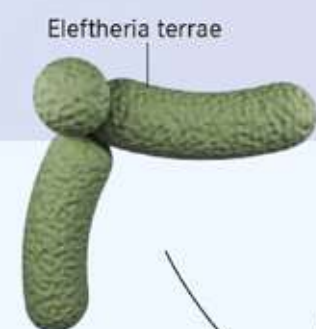
Warum braucht es neuartige Antibiotika?

Antibiotika greifen verschiedene Strukturen in Bakterienzellen an, etwa die Zellwand. Resistente Bakterien haben Mechanismen entwickelt, um sich dagegen zu wehren. Die Folge: Gängige Antibiotika wirken weniger zuverlässig. Die WHO stuft dies als eine der zehn größten Bedrohungen für die öffentliche Gesundheit ein. Allein im Jahr 2019 starben geschätzte 1,27 Millionen Menschen weltweit an multiresistenten Keimen, Tendenz steigend. Hierzulande sind es etwa 2500 Tote pro Jahr. Vor allem zwei multiresistente Erreger sprechen auf die meisten der üblichen Antibiotika nicht mehr an: *Staphylococcus aureus* (MRSA), der gegen Methicillin resistent ist, und der Vancomycin-resistente *Enterococcus*.

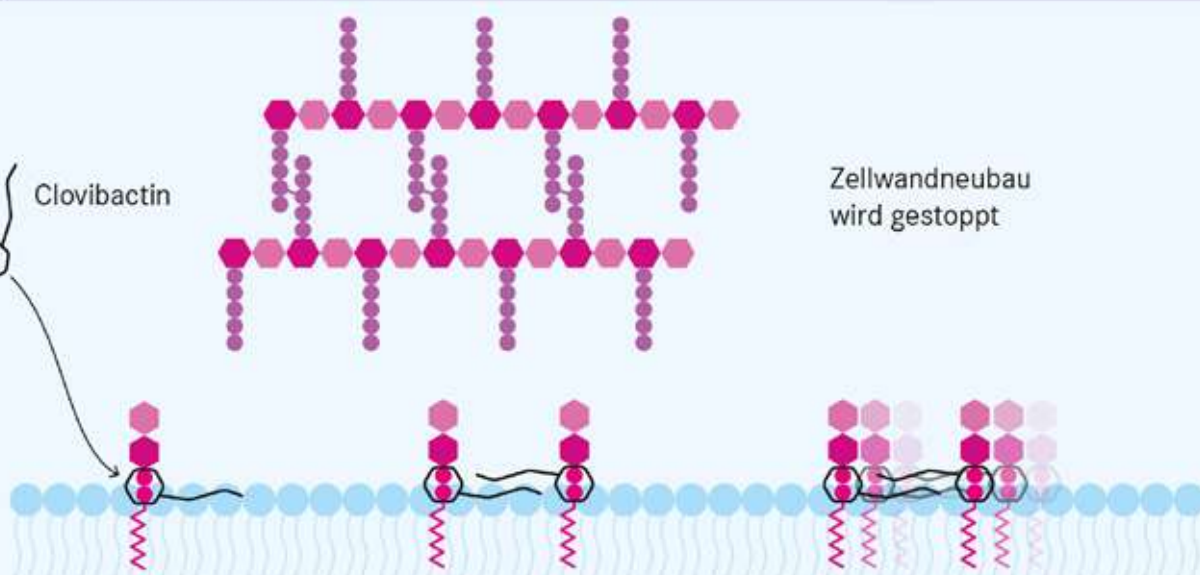
Die überwiegende Zahl der therapeutisch bedeutenden Antibiotika stammt ursprünglich aus Bakterien, insbesondere Bodenbak-

terien. Doch weitere dieser Arten zu nutzen, ist schwierig, da sich 99 Prozent davon nicht im Labor züchten lassen. Eine neue Methode, der sogenannte iChip, soll nun ermöglichen, bislang unkultivierbare Bodenbakterien an ihrem Fundort zu züchten. Sobald Bakterien in ausreichender Menge vorliegen, können einzelne Stoffwechselprodukte daraus gewonnen werden. Und die sind entscheidend für die Entwicklung eines Antibiotikums. So gelang es mit dem iChip, Bakterienarten wie *Eleftheria terrae* zu kultivieren, die potenziell wertvolle Antibiotika produzieren. Wie das Clovibactin (siehe Grafik), das ein internationales Forschungsteam entdeckt hat. Es stammt von einer Unterart der *Eleftheria terrae*, die in einer Bodenprobe im US-amerikanischen North Carolina isoliert wurde. Dieses Bakterium produziert Clovibactin, um sich gegen andere Bodenbakterien zu wehren. →

Infografik: WSB/Astrid Zacharias



Clovibactin ist das Stoffwechselprodukt des Bodenbakteriums **Eleftheria terrae**. Es wirkt antibiotisch, indem es die Zellwand eines fremden Bakteriums zerstört.



Clovibactin bindet bei dem fremden Bakterium fest an das Pyrophosphat des Lipid-II. Diese Einheit ist unveränderbar in Bakterien mit Zellwand.

Nach dem Andocken an die Pyrophosphat-Einheit des Lipid-II lagern sich mehrere solcher Strukturen zusammen. So entsteht schließlich ein faserartiges Gebilde.

Die faserartigen Strukturen umschließen alle Lipid-II-Moleküle, sodass die Zucker und Eiweiße nicht mehr zur Zellwand wandern und eingebaut werden können. Das Bakterium stirbt ab.

Was macht Clovibactin spannend?



Über den
QR-Code finden
Sie die Quellen
zum Artikel

Clovibactin hat einen großen Vorteil, sagt die Mikrobiologin Prof. Dr. Tanja Schneider vom Deutschen Zentrum für Infektionsforschung in Bonn/Köln: „Es führt im Gegensatz zu den meisten anderen Antibiotika eine kombinierte Attacke durch.“ Es greift gleichzeitig an demselben Bindemotiv in drei verschiedenen Peptidoglykan-Vorläufern (siehe Grafik S. 58/59) an. Die Bindestellen sind für den Aufbau der Bakterien-Zellwand unverzichtbar.

Das Team um Tanja Schneider vom Institut für Pharmazeutische Mikrobiologie am Universitätsklinikum Bonn hat den Wirkmechanismus entschlüsselt. Nach der Bindung an die Pyrophosphat-Einheiten in den Peptidoglykan-Vorläufern bildet Clovibactin faserartige Strukturen. Diese umschließen die Pyrophosphat-Gruppe wie einen Käfig – da-

her der Name, abgeleitet vom griechischen Wort „Klouvi“ für Käfig. Bakterien, die auf Clovibactin treffen, werden auch dazu angeregt, bestimmte Enzyme freizusetzen. Die lösen dann unkontrolliert die Zellwand auf, die Bakterien sterben ab. Und: „Der Angriffspunkt, die Pyrophosphat-Einheit, ist eine Struktur, die in allen Bakterien mit Zellwand gleich ist. Das bedeutet, sie ist wichtig für die Bakterien. Zudem kann sie nicht einfach durch Mutation geändert werden“, so Schneider. Eine Mutation kann dazu führen, dass ein Antibiotikum unwirksam wird. Bei Clovibactin ist das weniger wahrscheinlich. Erste Tests mit Mäusen, die mit *Staphylococcus aureus* infiziert waren, zeigten: Clovibactin wirkt ähnlich effektiv wie das Reserveantibiotikum Vancomycin, eines der derzeit wichtigsten Mittel gegen bakterielle Infektionen.



Haben Kranke etwas davon?

Clovibactin ist vielversprechend, sagt Tanja Schneider: „Eine erste Hürde ist schon genommen.“ Im Tierversuch hätten alle Mäuse überlebt, das sei positiv und nicht bei allen antibiotisch wirksamen Testsubstanzen der Fall. Doch ist es noch ein weiter Weg bis zum zugelassenen Medikament, die Forschung noch in einer frühen Phase. „Jedoch hat Clovibactin es schon weiter in der Entwicklung geschafft als viele andere Stoffe“, so Mikrobiologin Schneider.

Dr. Tim Eckmanns aus der Abteilung für Infektionsepidemiologie des Robert Koch-Instituts Berlin findet Clovibactin ebenfalls aussichtsreich. Vor allem den neuen Wirkmechanismus: „Viele der sogenannten neuen

Antibiotika, die in den letzten Jahren auf den Markt gekommen sind, waren nur etwas veränderte alte Antibiotika.“ Positiv sieht er, dass bisher keine Resistenzen gegen Clovibactin aufgetreten sind. Ob das so bleiben wird, zweifelt der Facharzt für Hygiene und Umweltmedizin an: „Wir müssen leider davon ausgehen, dass sich auch hier irgendwann Resistenzen bilden.“ Zudem wirke Clovibactin nur gegen Bakterien, die eine besonders dicke Zellwand aus Peptidoglykan besitzen. Das sei zwar gut, aber das größere Problem seien derzeit Bakterien mit einer anderen Art von Zellwand. Und da wirke die Substanz leider nicht. Trotzdem will Eckmanns die Entdeckung nicht kleinreden: „Das ist eine tolle Entwicklung.“



Dr. Lillian Reiter verfolgt interessiert die Forschung zu Antibiotika und freut sich über jede positive Meldung.
l.reiter@a-u.de