

Presseinformation

5. Juni 2009

Neues Analytikzentrum zur Aufklärung von Stoffwechselfvorgängen bei Bakterien:

Bösartige Mikroben in Garchingener Spektrometern

Millionen Menschen fallen jedes Jahr Krankheiten zum Opfer, die von Bakterien ausgelöst werden. Immer mehr Bakterienstämme entwickeln inzwischen Mehrfach-Resistenzen gegen die bisher lebensrettenden Antibiotika und könnten so die Todesraten bei Infektionen schon in naher Zukunft dramatisch ansteigen lassen. Forscher der Technischen Universität München (TUM) sind nun dabei, den Stoffwechsel der Mikroben aufzuklären. So wollen sie neue Wege finden, die gefährlichen Eindringlinge gezielt bekämpfen zu können.

1634, zur Zeit des Dreißigjährigen Krieges, wurde München und sein Umland von der Pest heimgesucht. Seit 2008 ist *Yersinia enterocolitica*, ein naher Verwandter des Pesterregers, fast unbemerkt zurück gekehrt; allerdings in Form von abgekochtem, harmlosen Totmaterial. Die Arbeitsgruppe um Dr. Wolfgang Eisenreich, Biochemiker an der TU München, nimmt es genau unter die Lupe. Mit einer hochmodernen Technologie, dem so genannten Isotopolog-Profiling, entschlüsseln sie die wichtigsten Stoffwechselfvorgänge gefährlicher Erreger wie *Yersinia*, *Listeria*, *Legionella* oder *Salmonella*. Die Wissenschaftler suchen dabei nach Stoffwechselschritten, die zwar für das Bakterium wichtig sind, nicht aber für den Menschen. Die Idee dahinter: Medikamente, die gezielt nur diesen Schritt blockieren, könnten den Erreger bekämpfen, ohne dem Menschen zu schaden.

Mit dem Isotopolog-Profiling, einer Kombination aus Magnet-Resonanz- und Massenspektroskopie, lösen die Wissenschaftler ein schwer wiegendes Problem der bisherigen Forschung: Da Bakterien ihren Stoffwechsel sehr flexibel an die Umgebungsbedingungen anpassen können, sagen Tests im Reagenzglas nur sehr wenig darüber aus, wie der Stoffwechsel der Mikroben im Zusammenspiel mit der infizierten Zelle eines Menschen funktioniert. Bakterien wie *Listeria monocytogenes*, das besonders immungeschwächten Personen und Schwangeren gefährlich werden kann, befallen sogar menschliche Immunzellen, die sie eigentlich bekämpfen sollten. Eisenreich und sein Team sind nun dabei, die Tricks aufzudecken, mit denen die Bakterien die Immunzellen überlisten.

Für das Isotopolog-Profiling füttern die Wissenschaftler die Mikroben mit Isotop-markierten Nährstoffen. „Typischerweise hat Kohlenstoff die Massenzahl 12,“ erläutert Wolfgang Eisenreich. „Aber es gibt in der Natur auch ein Kohlenstoff-Isotop, das ein Neutron mehr enthält. Chemiker können Zuckermoleküle aufbauen, die nur ¹³C-Kohlenstoff enthalten oder

Technische Universität München Corporate Communications Center 80290 München

Name	Position	Telefon	E-Mail
Dr. Ulrich Marsch	Sprecher des Präsidenten	+49 89 289 22779	marsch@zv.tum.de
Dr. Andreas Battenberg	PR-Referent Campus Garching	+49 89 289 12890	battenberg@zv.tum.de

bei denen an einer bestimmten Stelle ein 12-C durch ein 13-C-Atom ersetzt ist. Diese Verbindungen nennt man Isotopologe.“ Kooperierende Arbeitsgruppen in ganz Deutschland füttern Bakterien mit solchen Molekülen, und diese bauen daraus die für ihr Überleben wichtigen Zucker, Fette oder Eiweiße auf. Danach werden die Bakterien abgetötet, aufbereitet und in Garching analysiert.

Mit Hilfe der Magnet-Resonanz- und der Massenspektrometrie sehen die Garching Forscher, was in der Zwischenzeit aus den markierten Stoffen geworden ist. Das Massenspektrometer trennt die entstandenen Moleküle nach ihrem Gewicht auf. Hat das Bakterium in ein Molekül statt eines 12-C ein 13-C-Atom eingebaut, ist dieses ein winziges bisschen schwerer als eines, das an der gleichen Stelle nur ein 12-C-Atom enthält. Einen zweiten wichtigen Anhaltspunkt liefert die Magnetresonanz-Analyse. Sie erfasst über spezifische Frequenz-Signale in einem starken Magnetfeld die exakte Position der 13-C-Atome innerhalb von Molekülen.

Nach diesen Analysen wissen die Forscher, an welchen Stellen welcher Stoffwechselprodukte des Bakteriums 13-C-Atome eingebaut wurden. Ein Computer spielt nun alle möglichen Wege durch, wie aus den 13-C-markierten Zuckern die Endprodukte entstanden sein könnten. Über den Vergleich mit dem tatsächlich entstandenen Verteilungsmuster errechnet das Computerprogramm den Syntheseweg und die Abfolge der Zwischenschritte bis zu den gemessenen Endprodukten. So können Schlüsselschritte im Stoffwechsel der Mikroben identifiziert werden, um gezielt neuartige Antibiotika zu entwickeln.

Wie das Penicillin, das erste Antibiotikum, werden viele Medikamente nach wie vor eher zufällig entdeckt. Zwar kann man mit modernen Methoden wie dem Hochdurchsatz-Screening bis zu 300.000 Substanzen pro Tag daraufhin testen, ob sie mit Bakterien interagieren, doch ist der Output solcher Massentests sehr gering. Einen ungleich intelligenteren Ansatz stellt das Isotopolog-Profiling dar: Es liefert Hintergrundwissen darüber, was in den Bakterien vor sich geht und wie sie mit dem Wirt, den sie infizieren, interagieren. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) hat daher einen Forschungsschwerpunkt (SPP 1316) eingerichtet, in dem mittlerweile 15 Arbeitsgruppen aus ganz Deutschland ihre Forschung bündeln. Während die Experten der Infektionsbiologie die pathogenen Keime in ihren Hochsicherheitslaboratorien mit markierten Substanzen füttern, bauen die TU Wissenschaftler die zentrale Bioanalytik-Plattform dazu in Garching auf. Fast 780.000 € bekommen die Forscher dafür von der DFG. Erste Ergebnisse sind viel versprechend: Die Forscher konnten bereits bisher unbekannte Achillesversen der Mikroben identifizieren, die mögliche Ziele für die dringend benötigten neuen Antibiotika sein könnten.

Die Arbeiten werden unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG SPP 1316), dem Bayerischen NMR-Zentrum Garching und der Hans-Fischer-Gesellschaft.

Technische Universität München Corporate Communications Center 80290 München

Name	Position	Telefon	E-Mail
Dr. Ulrich Marsch	Sprecher des Präsidenten	+49 89 289 22779	marsch@zv.tum.de
Dr. Andreas Battenberg	PR-Referent Campus Garching	+49 89 289 12890	battenberg@zv.tum.de

Originalpublikation:

Cross-talk between Type Three Secretion System and Metabolism in Yersinia;
Annika Schmid, Wibke Neumayer, Konrad Trülsch, Lars Israel, Axel Imhof, Manfred Roessle,
Guido Sauer, Susanna Richter, Susan Lauw, Eva Eylert, Wolfgang Eisenreich, Jürgen
Heesemann, and Gottfried Wilharm

J. Biol. Chem., Vol. 284, Issue 18, 12165-12177, May 1, 2009, DOI: 10.1074/jbc.M900773200

Link: <http://www.jbc.org/cgi/content/abstract/M900773200v1>

Bild:

<http://mediatum.ub.tum.de/?cunfold=795678&dir=795678&id=795678>

Kontakt:

PD Dr. Wolfgang Eisenreich

Technische Universität München

Lichtenbergstraße 4

D-85748 Garching

Tel.: 089 289 13336

Fax: 089 289 13363

E-Mail: Wolfgang.Eisenreich@ch.tum.de

Internet: <http://www.biochemie.ch.tum.de/members/weisenreich.html>

Die **Technische Universität München (TUM)** ist mit rund 420 Professorinnen und Professoren, 6.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern (einschließlich Klinikum rechts der Isar) und 23.000 Studierenden eine der führenden technischen Universitäten Europas. Ihre Schwerpunktfelder sind die Ingenieurwissenschaften, Naturwissenschaften, Lebenswissenschaften, Medizin und Wirtschaftswissenschaften. Nach zahlreichen Auszeichnungen wurde sie 2006 vom Wissenschaftsrat und der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Exzellenzuniversität gewählt. Das weltweite Netzwerk der TUM umfasst auch eine Dependence in Singapur. Die TUM ist dem Leitbild einer unternehmerischen Universität verpflichtet.

Technische Universität München Corporate Communications Center 80290 München

Name	Position	Telefon	E-Mail
Dr. Ulrich Marsch	Sprecher des Präsidenten	+49 89 289 22779	marsch@zv.tum.de
Dr. Andreas Battenberg	PR-Referent Campus Garching	+49 89 289 12890	battenberg@zv.tum.de