

Neues Antibiotikum: Täuschungsmanöver im Kleinstformat

Wissenschaftler aus Basel ebnen den Weg für die Entwicklung gänzlich neuartiger Medikamente.

BASEL – Antibiotika entfalten ihre Wirkung üblicherweise, indem sie in Bakterien eindringen. Das neu entdeckte Darobactin ist dafür jedoch viel zu groß. Trotzdem tötet es viele antibiotikaresistente Keime ab. Hierzu nutzt es eine winzig kleine Schwachstelle. Basler Forschende haben nun den erstaunlichen Mechanismus dahinter entschlüsselt und so den Weg für die Entwicklung neuartiger Medikamente geebnet.

Darobactin kann Schutzvorkehrungen umgehen

Immer mehr bakterielle Krankheitserreger sind gegen Antibiotika resistent. Dabei haben die gefährlichsten Keime eines gemeinsam: Sie verfügen über eine doppelte Membran, die schwer zu durchdringen ist. Und selbst wenn antibiotische Wirkstoffe diese Hülle knacken, werden sie von den Bakterien meist gleich wieder hinausgepumpt. Doch dem kürzlich entdeckten Darobactin gelingt es, diese Schutzvorkehrungen zu umgehen und fast alle Problemkeime zu töten. Den Wirkmechanismus dahinter konnten Forschende nun in einem vom Schweizerischen Nationalfonds (SNF) finanzierten Projekt des Nationalen Forschungsprogramms „Antimikrobielle Resistenz“ (NFP 72) aufklären.

Wie ein abgebrochener Schlüssel

In einer jetzt in *Nature** veröffentlichten Studie beschreiben sie, wie ein Täuschungsmanöver den Erfolg von Darobactin ermöglicht: Es imitiert mit seiner Form eine besondere dreidimensionale Struktur, die sonst nur diejenigen Proteine besitzen, welche von Bakterien als Bausteine für ihre äußere Membran selbst produziert werden. Die besagte Struktur ist der Schlüssel, um die Proteine an bestimmten Orten von innen her in die äußere Hülle einzupassen. Darobactin ist eine Kopie dieses Schlüssels. Doch es nutzt dies nicht, um in die Bakterien einzudringen, sondern blockiert lediglich das Schlüsselloch von außen. So, als würde man eine Tür abschließen und dann den Schlüssel abbrechen. Die Folge: Den Bakterien ist der Transportweg für ihre Hüllenbausteine versperrt und sie sterben.

Mit üblichen Methoden kaum erkennbar

Verwandte Mechanismen sind in der Mikrobiologie bereits bekannt und werden durch andere Medikamente verwendet. Die dabei anvisierten Bindestrukturen, oder eben Schlüssellocher, sind in der Regel recht groß – zumindest für mikrobiologische Verhältnisse. Im Gegensatz dazu ist das von Darobactin genutzte Ziel sehr klein und mit üblichen Methoden gar nicht erkennbar. Dies, obwohl Darobactin größer ist als die meisten Wirkstoffe und nicht einmal durch die Eintrittspforten der Bakterien passen würde.

„Das hat uns am Anfang vor Rätsel gestellt“, sagen Prof. Dr. Sebastian Hiller und Prof. Dr. Timm Maier vom Biozentrum der Universität Basel, die zwei Hauptautoren der nun vorgelegten Studie. Zwar hätten sie und ihre Teams sofort erkannt, dass Darobactin nicht im Inneren der Erreger wirkt, sondern auf deren Oberfläche. Dort



Zwei Petrischalen mit Bakterienkulturen. In der rechten hat die Zugabe von Darobactin alle Bakterien vernichtet, in der Kontrolle links sind sie noch als helle Kolonien deutlich sichtbar.

nämlich stört es die Funktion des Proteins BamA, das beim Aufbau der doppelten Schutzmembran eine zentrale Rolle einnimmt. „Doch wie genau Darobactin mit BamA interagiert, war völlig unklar“, so Prof. Hiller. Erst durch die Kombination von mehreren Methoden kamen die Forschenden dem Vorgang schließlich auf die Spur.

Perfekte Schwachstelle erwischt

Dabei erkannten sie, dass Darobactin eine wahre Achillesferse der Erreger angreift: Es bindet direkt an die wichtigsten, sogenannten „Rückgrat“-Atome von BamA. Weil diese Atome das Protein zusammenhalten und seine Form vorgeben, können sie kaum verändert werden – doch genau dies wäre für Bakterien der einfachste Weg, um auch Darobactin in absehbarer Zeit abzuwehren. Tatsächlich behielt Darobactin jedoch seine Wirksamkeit gegen alle Erreger, für die

Dr. Sebastian Hiller, Professor am Biozentrum der Universität Basel, klärte mit seinem Team den erstaunlichen Wirkmechanismus des Antibiotikums Darobactin auf.

Prof. Hiller und sein Team Labortests durchführten, mit denen man Resistenzen künstlich erzeugen kann. Wiederum im übertragenen Sinn gesagt: Es gelang den Erregern nicht, das „geknackte“ Schloss auszuwechseln.

Gezielte Entwicklung von Medikamenten

Für eine mögliche Anwendung in der Medizin seien diese Erkenntnisse ein entscheidender Schritt, sagt Infektionsbiologe Prof. Dr. Dirk Bumann, der ebenfalls am Biozentrum Basel forscht. Als Ko-Direktor des wie das NFP 72 vom SNF finanzierten Nationalen Forschungsschwerpunkts AntiResist verfolgt er das aktuelle Geschehen in der Antibiotikaforschung eng. „Die Aufschlüsselung des Wirkmechanismus von Darobactin ist ein großer Erfolg“, sagt er, „denn das ermöglicht es, Darobactin gezielt zu verbessern und zu einem wirksamen Medikament zu entwickeln“. Die lang gehegte Hoffnung auf eine neue Generation Antibiotika, die gegen viele der heutigen Problemkeime eingesetzt werden kann, erhält damit starken Auftrieb. **DI**

* Hundeeep Kaur, Roman P Jakob et al.: The antibiotic darobactin mimics a β -strand to inhibit outer membrane insertase. *Nature* (2021). Doi 10.1038/s41586-021-03455-w

Quelle: Schweizerischer Nationalfonds (SNF)

Studie: Schnarchschiene kann Alzheimer vorbeugen

Guter Schlaf ist von großer Bedeutung für eine intakte Gehirngesundheit.

DALLAS – Im Schlaf werden Giftstoffe, die unsere kognitiven Fähigkeiten beeinträchtigen, in unserem Körper abgebaut. Die häufigsten Ursachen für eine anhaltende Schlafapnoe sind meistens Atemprobleme oder das anhaltende Schnarchen während des Schlafens.

Ein Forscherteam des Center for BrainHealth® der University of Texas in Dallas und der Texas A&M

University untersuchte nun, wie sich Schnarchschiene auf den Schlaf und die damit verbundene Gesundheit des Gehirns auswirken. Die Ergebnisse der Studie wurden kürzlich in *Geriatrics* veröffentlicht.

Zahnärztliche Schiene im Test

Untersucht wurden 18 Patienten im Alter zwischen 55 und 85 Jahren, die einen dauerhaft ge-

störten Schlaf etwa durch Schnarchen haben. Ein Drittel der zu untersuchenden Probanden hatte leichte kognitive Beeinträchtigungen, ein weiteres Drittel litt an Alzheimer. Ziel war es, nachzuweisen, dass die zahnärztliche Schiene zur Reduzierung des Schnarchens beitragen und gleichzeitig die kognitive Funktion bei Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung verbessern kann.

Um zu prüfen, wie die Atemfrequenz mit der kognitiven Funktion einer Person zusammenhängt, mussten die Studienteilnehmer über Nacht ein Messgerät tragen, welches Daten zu Atemfrequenz, Herzfrequenz und Schnarchen überwacht. Das Team fand heraus, dass die maximale Atemfrequenz während ununterbrochener Schlafphasen gesunde Personen von Personen mit Alzheimer oder leichter kognitiver Beeinträchtigung unterscheidet. „Wir haben drei unterschiedliche Muster bei den Personengruppen festgestellt, was bedeutet, dass wir nach einem Atemmuster suchen können, das Personen für Demenz prädisponieren könnte“, so Prof. Dr. Emet Schneiderman, PhD, Co-Autor der Studie.

Untersucht wurde auch, welchen Einfluss die Schiene auf die Atemfrequenz und die kognitive Funktion hat. Nach vier Wochen des Tragens zeig-

ten sich die ersten Ergebnisse bei den Teilnehmern. Das Schnarchen nahm bei allen Patienten signifikant ab und die Qualität des Schlafs verbesserte sich. Es zeigte sich, dass nach dem Tragen der Schiene kaum noch Unterschiede im Bereich der kognitiven Funktionen zwischen gesunden Personen und Personen mit leichter kognitiver Einschränkung festzustellen waren. Dies weist darauf hin, dass besserer Schlaf durch eine Zahnschiene die Wahrnehmung bei Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung deutlich verbessert.

Die zahnärztliche Schiene kann als Alternative zu Schlafmitteln dienen. Ein klarer Vorteil der Schiene ist die tatsächliche Verbesserung des Schlafs. Schlafmittel erwecken zwar den Anschein eines erholsamen Schlafs, das Gehirn aber geht dabei nie wirklich in eine tiefe Schlafphase über und kann sich so nicht komplett von allen Giftstoffen befreien. Eine solche Schiene könnte also als Präventivmaßnahme eingesetzt werden, um zu verhindern, dass eine leichte kognitive Beeinträchtigung bei Menschen zu einer Alzheimer-Erkrankung fortschreitet. **DI**

Quellen: ZWP online, *Geriatrics*, Center for BrainHealth® University of Texas, Texas A&M University

