Peter Sass

1999–2005 Biologiestudium an der Universität Bonn und der National University of Ireland, Maynooth, Irland. Diplomarbeit an der Universität Bonn. 2005–2009 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Universitätsklinikum Bonn und Promotion an der Universität Bonn. 2009 Forschungs-

aufenthalt am Institute for Cell and Molecular Bioscience, Newcastle University, UK. 2009–2012 Postdoc an der Universität Bonn, Pharmazeutische Mikrobiologie. 2012–2014 Postdoc an der Universität Düsseldorf, Pharmazeutische Biologie. Seit 2014 Akademischer Rat und seit 2015 Projektleiter an der Universität Tübingen, IMIT, Mikrobielle Wirkstoffe.

DOI: 10.1007/s12268-019-1076-0

© Springer-Verlag 2019

■ Als „Wunderwaffe“ der Medizin steigern Antibiotika die Lebenserwartung und -qualität, und sie erlaubten erstmals komplexe chirurgische Eingriffe mit geringem Infektionsrisiko. Heute haben sich Resistenzen gegen alle kurativ angewandten Antibiotikaklassen klinisch manifestiert, und multiresistente Keime stellen behandelnde Ärzte in Krankenhäusern vor massive therapeutische Herausforderungen. Die Entdeckung und Entwicklung neuer Antibiotikaklassen mit neuartigen Wirkprinzipien ist daher zwingend notwendig.

Mikroorganismen produzieren antibiotisch aktive Naturstoffe zur Abwehr anderer Mikroorganismen – über Jahrmillionen für ihre jeweiligen Zielstrukturen evolutiv optimiert. Antibiotische Acyldepsipeptide (ADEP) sind ein Beispiel einer neuen Klasse mikrobieller Wirkstoffe mit neuartigem Wirkprinzip. ADEP verwandelt ein ansonsten harmloses bakterielles Enzym in eine gefährliche, gegen

Nach Nachwuchswissenschaftler/innen stellen sich vor

Molekulare Antibiotikaforschung: neue Wirkprinzipien gegen multiresistente Keime

PETER SASS

MIKROBIELLE WIRKSTOFFE, INTERFAKULTÄRES INSTITUT FÜR MIKROBIOLOGIE UND INFektionsMEDIZIN, UNIVERSITÄT TüBINGEN

die Bakterien selbst gerichtete Waffe und treibt die Bakterien so gewissermaßen in den Selbstmord. Hierzu bindet ADEP an ClpP, eine bakterielle Protease, die dem Recycling defekter oder nicht mehr benötigter Proteine dient.

Die Protease-Aktivität von ClpP ist normalerweise streng kontrolliert. ADEP überbrückt diese strikte Kontrolle [1], sodass ClpP nun Proteine zerschneidet, die die Bakterienzelle zum Überleben benötigt. Allerdings kommt es nicht zu einem wahllosen Abbau von Proteinen. Bei mit ADEP behandelten Bakterien ist besonders die Zellteilung gehemmt. Dieser Phänotyp ließ sich auf eine besondere Empfindlichkeit des essenziellen Zellteilungsproteins FtsZ für den Abbau durch ADEP-aktivierte Clp-Protease zurückführen (**Abb. 1**, [2, 3]). In Gegenwart von ADEP können sich Bakterienzellen daher nicht mehr in ihre Tochterzellen teilen, was schließlich zum Zelltod führt. ADEP dereguliert somit gleich zwei zentrale bakterielle Prozesse, das Proteinrecycling und die Zellteilung, die keiner anderen klinisch angewandten Antibiotikaklasse als Zielstrukturen dienen. Eine Ausbildung von Kreuzresistenzen ist daher unwahrscheinlich.

Trotz sehr guter Wirksamkeit auch gegen multiresistente Bakterien befindet sich ADEP zurzeit noch im Stadium der Grundlagenforschung. Durch das besondere Wirkprinzip leistet ADEP hier einen wichtigen Beitrag zur Antibiotikaforschung, da es neue Wege zur Bekämpfung multiresistenter Keime aufzeigt und zu einem vertieften Verständnis der Funktion der molekularen Maschinen von Bakterien beiträgt.

Danksagung

Mein Dank gilt allen Kolleg/inn/en, die durch ihre Arbeit zu diesem wichtigen und lebendigen Forschungsfeld aktiv beitrugen. Danken möchte ich insbesondere Heike Brötz-Oesterheld, Gabriele Bierbaum, Anne Berscheid und Hans-Georg Sahl für ihre kontinuierliche Unterstützung meiner wissenschaftlichen Karriere. Weiter danke ich der Deutschen Forschungsgemeinschaft (FOR854, SFB766) und dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF, TTU Neue Antibiotika) für die Unterstützung unserer Forschung. ■

Literatur

- [1] Gersch M, Famulla K, Dahmen M et al. (2015) AAA+ chaperones and acyldepsipeptides activate the ClpP protease via conformational control. *Nature Commun* 6:6320
- [2] Sass P, Josten M, Famulla K et al. (2011) Antibiotic acyldepsipeptides activate ClpP peptidase to degrade the cell division protein FtsZ. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:17474–17479
- [3] Sass P, Brötz-Oesterheld H (2013) Bacterial cell division as a target for new antibiotics. *Curr Opin Microbiol* 16:522–530

Korrespondenzadresse:

Dr. Peter Sass
Mikrobielle Wirkstoffe
Interfakultäres Institut für Mikrobiologie und Infektionsmedizin (IMIT)
Universität Tübingen
Auf der Morgenstelle 28
D-72076 Tübingen
Tel.: 07071-29-74721
peter.sass@uni-tuebingen.de
www.imit.uni-tuebingen.de/bioactcompounds

▲ **Abb. 1:** Antibiotische Acyldepsipeptide (ADEP) hemmen das Wachstum von Bakterien (hier: *Bacillus subtilis*; links: Resazurin-Assay und Agardiffusionstest) und führen zur Delokalisierung des Zellteilungsproteins FtsZ (Mitte/rechts: hochauflösende Fluoreszenzmikroskopie; GFP-FtsZ grün, Zellmembran rot). Der Abbau von FtsZ durch die ADEP-aktivierte bakterielle Protease ClpP (rechts unten: Western Blot) führt zur Filamentierung der Zellen und schließlich zum Zelltod.