

Anleitung für Lehrer zum Thema: „Neue Antibiotika zur Bekämpfung von Medikamentenresistenz: ein Ansatz der Synthetischen Biologie.“

1. Bakterien vs. Viren

Bakterien sind die einfachsten lebenden Organismen auf der Erde. Sie werden als "Prokaryonten" bezeichnet, weil sie Einzeller sind und keinen Kern, keine Mitochondrien und keine Chloroplasten haben. Die Erbinformation (DNS) befindet sich frei in einer kernähnlichen Region und ist ringförmig angeordnet. Anstelle von Mitochondrien und Chloroplasten haben Bakterien einfache Eiweißstrukturen, welche die Funktionen der Energiegewinnung und Photosynthese übernehmen. Bakterien vermehren sich durch Teilung. Die vier Hauptformen der Bakterien sind: Kokken, Bazillen, Spirillen und Vibrionen. Die meisten Bakterien sind für den Menschen harmlos, ein paar jedoch sind für Krankheiten wie Wundstarrkrampf, Diphtherie, Tuberkulose, Lungenentzündung, Hirnhautentzündung usw. verantwortlich.

Viren sind Infektionsträger, welche nur aus einem Strang Erbmateriel DNA oder RNA in einer Proteinhülle bestehen. Viren können sich nicht wie Bakterien vermehren, sondern sie brauchen lebendige Zellen als Wirte: sie übertragen ihr Erbmateriel ins Zellinnere, die Zelle erzeugt neue Viren und setzt diese frei. Dabei wird die Zellmembran aufgelöst oder stark beschädigt, weil größere Teile der Membran beim Austritt der Viren mitgenommen werden um die Virushülle aufzubauen. Mehrere Krankheiten werden durch Viren verursacht, u.a. Grippe, Herpes, AIDS, Krupp, Mumps, Schnupfen, und Erkältungen.

Viren und Bakterien im Vergleich:

1. Die meisten Viren (20-300 Nanometer) sind viel kleiner als Bakterien (1000-5000 Nanometer).
2. Bakterien zählen zu Lebewesen, Viren aber nicht.
3. Viren sind einfacher aufgebaut: sie bestehen nur aus dem Erbgut und einer Proteinhülle. Bakterien bestehen aus einer Zelle mit Zellplasma, Erbmateriel und Zellwand.
4. Zur Vermehrung brauchen Viren einen Wirt; Bakterien vermehren sich durch Zellteilung.
5. Um eine Krankheit zu erregen, zerstören Viren die Zellen (oder sie werden von den Abwehrzellen beseitigt). Bakterien scheiden toxische Stoffwechselprodukte

aus.

6. Antibiotika helfen nur bei Bakterien; um Viren zu bekämpfen, braucht man Virostatika.

2. Antibiotika

Antibiotika sind Substanzen, welche die Vermehrung oder das Weiterleben von Bakterien unterbinden und zur Therapie von Infektionskrankheiten eingesetzt werden. Man unterscheidet allgemein zwei Typen von Antibiotika: Breitbandantibiotika, die gegen viele verschiedene Bakterien wirken, und Schmalspektrum-Antibiotika, die nur bei ganz bestimmten Erregern wirken.

Es gibt mehrere Einteilungen der Antibiotika, z.B. nach Wirksamkeit:

1. Bakteriostatische – Antibiotika, welche das Wachstum und Vermehrung von Bakterien hemmen.
2. Bakterizide – Antibiotika, welche die Erreger abtöten.

Antibiotika werden auch nach chemischer Struktur, Wirkungsort und Mechanismus unterteilt: sie hemmen z.B. die Zellwandsynthese, interferieren mit der bakteriellen DNA oder RNA und unterbinden den bakteriellen Stoffwechsel.

Manche Stoffwechselprodukte von Bakterien, Pilzen oder Pflanzen haben eine antibiotische Aktivität, aber in der modernen Arzneimitteltherapie werden nur Substanzen verwendet, die entweder vollsynthetisch, teilsynthetisch, oder biotechnologisch hergestellt werden. Auch der Mensch und andere Säugetiere produzieren Antibiotika – das Lysozym.

Obwohl Antibiotika bei verschiedenen Infektionskrankheiten sehr hilfreich sind, haben sie auch Nebenwirkungen. Insbesondere starke oder lang andauernde Antibiotikabehandlung kann Allergien, Störungen der Darmflora (Durchfall) oder das Auftreten von Pilzinfektionen verursachen.

Vermehrung von Bakterien, die durch Antibiotika nicht abgetötet werden, führt zu Antibiotika-Resistenz. Bei der Entstehung einer solchen Widerstandsfähigkeit werden ein bestimmtes oder auch mehrere Antibiotika unwirksam.

3. Antibiotika

Um das Antibiotika-Resistenz Problem zu bewältigen, braucht man Reserveantibiotika oder ganz neue Antibiotika.

Lantibiotika bieten sich als Leitsubstanzen für die Entwicklung einer neuen Antibiotikaklasse an, weil sie die bakterielle Biosynthese über einen neuartigen Mechanismus hemmen können. Sie wirken auch bei solchen Krankheitserregern, die resistent gegen herkömmliche Antibiotika sind.

Lantibiotika sind eine Gruppe antibiotischer Peptide, die von *Streptococcus* Bakterien synthetisiert werden und die Aminosäure Lantionin enthalten. Obwohl herkömmliche Antibiotika durch Laborsynthese hergestellt werden, lassen sich Lantibiotika auch über eine genetische Methode synthetisieren. Für jedes Lantibiotikum existiert ein Strukturgen, das ein Vorläuferpeptid kodiert. Damit ist es möglich, die antimikrobielle Aktivität oder andere Eigenschaften zu modellieren, um Lantibiotika spezifisch auf einzelne Erreger einzustellen. Dieser gezielte Wirkungsmechanismus macht sie deutlich wirksamer als herkömmliche Antibiotika.

Wirkungsweisen der Lantibiotika: Sie wirken depolarisierend auf die Zytoplasmamembran (Typ-A-Lantibiotika, z.B. Nisin), indem sie Löcher in der Zellmembran der Bakterien formen, oder sie hemmen die Zellwandbiosynthese (Typ-B-Lantibiotika, z.B. Cinnamycin), weshalb die Bakterien keine neue Zellwand mehr herstellen können.

4. Aminosäuren

Aminosäuren sind organische Säuren, die aus Kohlenstoffatomen (mindestens zwei) bestehen und eine Aminogruppe enthalten. Im Allgemeinen gibt es mehr als 400 Aminosäuren, aber nur 20 davon bilden Peptide und Proteine. Diese proteinogenen Aminosäuren sind im Genom kodiert. Sie tragen folgende Bezeichnungen: Alanin, Arginin, Asparagin, Asparaginsäure, Cystein, Glutamin, Glutaminsäure, Glutamin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Prolin, Serin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin, und Valin. Manche Lebewesen haben noch zwei weitere Aminosäuren – Selenocystein und Pyrrolysin – diese werden als 21. und 22. proteinogene Aminosäure bezeichnet. Um die Aminosäuren zu bezeichnen, verwendet man auch einen Ein- und /oder Dreibuchstabenkode, z.B. Alanin – A und Ala, Glutamin – Q und Gln, Lysin – K und Lys.

Man unterscheidet acht essentielle (Valin, Tryptophan, Threonin, Phenylalanin, Methionin, Lysin, Leucin und Isoleucin) und vierzehn nicht-essentielle Aminosäure. Die nicht-essentiellen Aminosäuren werden vom Organismus selbst synthetisiert, während

die essentiellen Aminosäuren aus externen Quellen, vor allem aus Nahrungsstoffen, zugeführt werden müssen.

Die Hauptaufgaben der Aminosäuren sind die Regelung der Wachstumsvorgänge im Körper, der Schutz vor Krankheiten und Giftstoffen, sowie die Sicherstellung des Stoffwechsels. Viele Aminosäuren fungieren als Hormone oder Transmittersubstanzen; unter Beteiligung von Aminosäuren werden auch wichtige Moleküle gebildet, die am Stoffumsatz teilnehmen (Coenzym A, Kreatin, Carnitin usw).

In einem Protein-Molekül sind die Aminosäuren durch Peptidbindungen miteinander verknüpft. Diese Bindung entsteht zwischen der Carboxygruppe einer Aminosäure und der Aminogruppe der anderen. Zwei Aminosäuren bilden einen Dipeptid, drei – einen Tripeptid, aus mehreren Aminosäuren entsteht ein Oligopeptid. Aminosäureketten, die aus 10-100 Aminosäuren bestehen, bilden Polypeptide und, ab ca. 100 spricht man in der Regel von Proteinen.

Man unterscheidet vier Niveaus der Proteinstruktur:

Primärstruktur – eine einfache Reihenfolge der Aminosäuren.

Sekundärstruktur – Aminosäureketten, die durch Wasserstoffbrückenbindungen verknüpft sind. Sie bilden **α -Helices** oder **β -Faltblätter**.

Tertiärstruktur – dreidimensionale Struktur, die durch Faltung der Sekundärstrukturen anhand von folgenden Bindungen entsteht: Van-Der-Waals-Bindung (zwischen unpolaren Gruppen), Wasserstoffbrückenbindung (zwischen polaren Gruppen), Ionenbindung (zwischen Seitenketten der Aminosäuren) und Disulfidbrückenbindung (zwischen zwei Cystein-Resten oder Cystein und einigen anderen Aminosäuren). Diese Bindungen stabilisieren die Konformation des Proteins.

Quartärstruktur – supramolekulare Struktur, die mehr als eine Untereinheit enthält (z.B. Hämoglobin, Ribosomen usw).

5. SYNPEPTIDE Projekt

Multiresistente Bakterien haben eine Resistenz gegen die meisten Medikamente entwickelt. Diese Bakterien sind vor allem in Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen zu finden. Dazu zählen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*, Vancomycin-resistente Enterokokken, Penicillin-resistente *Streptococcus pneumonia* und Betalaktamase-produzierende Bakterien (Betalaktamase sind Chemikalien, die bestimmte Arten von Antibiotika abbauen können).

Multiresistenz entwickelt sich, wenn Antibiotika länger als notwendig eingenommen werden oder wenn sie nicht erforderlich sind. Je öfter die Antibiotika eingesetzt werden, desto wahrscheinlicher ist es, dass resistente Bakterien entstehen.

Neue Arten von Lantibiotika könnten dazu beitragen, das Problem der Multiarzneimittelresistenz zu lösen. Neu synthetisierte Peptidmodule bilden Bausteine von Lantibiotika. Die Wissenschaftler können sie neu kombinieren, um eine Reihe von verschiedenen Lantibiotikamolekülen mit unterschiedlichen Eigenschaften und unterschiedlichen antimikrobiellen Aktivitäten herzustellen. Zudem haben Lantibiotika keine bekannten Resistenzmechanismen.

Es gibt zahlreiche Schwierigkeiten bei der Herstellung von Lantibiotika. Aus diesem Grund wurden ausreichende Mengen von Lantibiotika für die klinische Prüfung und Vermarktung bisher nie produziert. Jedoch bietet die synthetische Biologie ein System der organischen Synthese, welches vollfunktionsfähige Lantibiotikamoleküle kostengünstig herstellen kann.

Der Schwerpunkt des Projektes SYNPEPTIDE liegt auf dem Design und der Produktion von neuartigen Antibiotika im Rahmen eines umfassenden synthetisch-biologischen Ansatzes. Die Wissenschaftler definieren schon existierende Peptidmodule aus der Gruppe der Lantibiotika und kombinieren sie, um neue Antibiotika mit ganz neuen Funktionen zu kreieren.

Nach der Synthese werden alle Peptide von spezifischen Enzymen modifiziert. Die Art der Modifizierung ist von der Art der Zelle abhängig. Dies gilt auch für Lantibiotika-Peptidmodule. Um diese verschiedenen Modifizierungswege zu vereinheitlichen, schlagen die Wissenschaftler vor, ein promiskuitives Enzym zu benutzen und den Weg nach einer modularen Art zu organisieren. Dadurch werden sie einen einheitlichen Modifikationsweg schaffen, der auch eine Feinabstimmung der Modifikationszusammensetzung ermöglichen lässt. Dieser Weg wird dann in ein Bakterium (*Staphylococcus carnosus*) installiert, der präparative Mengen der neuen Antibiotika herstellen wird. Die konsequente Anwendung der Prinzipien der Modularität und Kontext-Unempfindlichkeit lässt den Wissenschaftler ein Produktionssystem von höherer Robustheit und Berechenbarkeit erschaffen. Dieses Projekt dient auch als ein konkretes Beispiel, um die möglichen Auswirkungen der synthetischen Biologie auf die Sicherheit biotechnologischer Verfahren und die ethische Implikationen für die Gesellschaft zu erforschen.