

Neues aus Wissenschaft und Lehre

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2010

Heinrich Heine

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF



d|u|p

düsseldorf university press

**Neues aus
Wissenschaft und Lehre
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
2010**

**Neues aus
Wissenschaft und Lehre
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2010**

Herausgegeben vom Rektor
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Michael Piper

Konzeption und Redaktion:
Univ.-Prof. em. Dr. Hans Süßmuth

d|u|p

© düsseldorf university press, Düsseldorf 2010
Einbandgestaltung: Monika Uttendorfer
Titelbild: Blick in den Konrad-Henkel-Hörsaal
Redaktionsassistenz: Sonja Seippel
Beratung: Friedrich-K. Unterweg
Satz: Friedhelm Sowa, \LaTeX
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg
Gesetzt aus der Celeste
ISBN 978-3-940671-71-4

Inhalt

Vorwort des Rektors	11
Hochschulrat	13
Rektorat	15
 Medizinische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	19
SASCHA FLOHÉ und JOACHIM WINDOLF (Dekan) Bessere Schwerstverletztenprognose in Deutschland – von der <i>Damage-Control</i> -Chirurgie bis zum Traumanetz	23
PETER FEINDT und ARTUR LICHTENBERG Neue Wege – alte Ziele: Was macht moderne Herzchirurgie im Jahr 2010 aus?	31
STEFANIE RITZ-TIMME, ULRIKE BRUNENBERG-PIEL, VOLKER WEUTHEN, ULRICH DECKING, ALFONS HUGGER und MATTHIAS SCHNEIDER O.A.S.E.: Raum und Symbol für eine neue Lern- und Lehrkultur an der Medizinischen Fakultät	51
ANDREAS HIPPE, ANJA MÜLLER-HOMEY und BERNHARD HOMEY Chemokine im Tumor-Mikromilieu	65
WOLFRAM TRUDO KNOEFEL und JAN SCHULTE AM ESCH Die Förderung der Leberproliferation durch therapeutische Applikation von CD133-positive Knochenmarkstammzellen vor erweiterter Leberresektion	85
S. ROTH, P. ALBERS, W. BUDACH, A. ERHARDT, R. FENK, H. FRISTER, H. E. GABBERT, N. GATTERMANN, U. GERMING, T. GOECKE, R. HAAS, D. HÄUSSINGER, W. JANNI, W. T. KNOEFEL, G. KOBBE, H. W. MÜLLER, C. OHMANN, D. OLZEN, A. SALEH und B. ROYER-POKORA Aktuelle Entwicklungen in der interdisziplinären Krebstherapie	111
JOHANNES SIEGRIST und ANDREA ICKS Gesundheit und Gesellschaft – eine neue Initiative an der Medizinischen Fakultät	141
THOMAS BEIKLER Parodontitis – Einblicke in eine unterschätzte Biofilmerkranung	159
MATTHIAS SCHOTT Autoimmune und maligne Schilddrüsenerkrankungen	179

JENS SAGEMÜLLER Der Neubau der Krankenhausapotheke des Universitätsklinikums Düsseldorf	193
Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	213
SABINE ETGES und PETER WESTHOFF Biodiversität – Vielfalt des Lebens Die Vielfalt der Pflanzen und ihre Zukunft	217
EVELYN VOLLMEISTER, ELISABETH STRATMANN und MICHAEL FELDBRÜGGE Langstreckentransport im Mikroorganismus <i>Ustilago maydis</i>	235
HELMUT RITTER, MONIR TABATABAI und GERO MAATZ Funktionsmaterialien in der Dental- und Augenheilkunde	249
VLADA B. URLACHER und KATJA KOSCHORRECK Biokatalyse für die selektive Oxidation	265
HEIKE BRÖTZ-OESTERHELT und PETER SASS Molekulare Antibiotikaforschung – Neue Leitstrukturen und Wirkmechanismen gegen multiresistente Bakterien	283
FRANK MEYER und REINHARD PIETROWSKY Risikopotential der exzessiven Nutzung von Online-Rollenspielen: Fortschritte in der klinischen Diagnostik	295
HOLGER GOHLKE Strukturbasierte Modellierung der molekularen Erkennung auf multiplen Skalen	311
Philosophische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	329
FRANK LEINEN Mexiko 1810 – 1910 – 2010: Entwicklungen, Perspektiven, Problemfelder	333
SHINGO SHIMADA Zum Konzept von Natur im Japanischen – das Eigene und das Fremde. Eine Skizze.....	355
GERHARD SCHURZ Wie wahrscheinlich ist die Existenz Gottes? Kreationismus, Bayesianismus und das Abgrenzungsproblem	365
RICARDA BAUSCHKE-HARTUNG Liegt der Rheinschatz in Düsseldorf?	377

PETER INDEFREY	
Wie entsteht das gesprochene Wort?	391
HARTWIG HUMMEL	
Europa als Friedensprojekt: Der internationale Masterstudiengang <i>European Studies</i> an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	401
SUSANNE BRANDT und BEATE FIESELER	
Zum Projekt „Studierende ins Museum“	411
GABRIELE GLOGER-TIPPELT	
Warum wir Bindung brauchen – Empirisches Wissen und einige Mythen	427
Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	445
NADINE MÜLLER und BERND GÜNTER (Dekan)	
Kunstvermittlung und Marketing für Kunst – ein interdisziplinäres Fachgebiet	449
Gastbeitrag	
CHRISTOPH INGENHOVEN	
Rede anlässlich der Eröffnungsfeier des Oeconomicum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf am 30. November 2010	463
RAIMUND SCHIRMEISTER	
Der MBA Gesundheitsmanagement als innovativer Weiterbildungsstudiengang	469
STEFAN SÜSS	
Fassaden, Mythen und Symbole? Wie Managementkonzepte eingesetzt und bewertet werden	481
JUSTUS HAUCAP	
Eingeschränkte Rationalität in der Wettbewerbsökonomie	495
HANS-THEO NORMANN	
Experimentelle Ökonomik für die Wettbewerbspolitik.....	509
RÜDIGER HAHN	
Corporate Responsibility in betriebswirtschaftlicher Diskussion – Kritische Reflexion und Begründungsgrundlagen unternehmerischer Gesellschaftsverantwortung	525
Juristische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	541
RALPH ALEXANDER LORZ	
Die neue Blaupause für Europa Der Vertrag von Lissabon und seine wesentlichen Neuerungen.....	543

CHRISTIAN KERSTING Wettbewerb der Rechtskulturen: Der Kampf um das beste Recht.....	557
ANDREAS FEUERBORN, SUSANNE LEITNER und SUSANNE SCHILLBERG Fünf Jahre integrierter Grundstudienkurs Rechtswissenschaften Düsseldorf/Cergy-Pontoise – eine erfolgreiche Basis für den neuen deutsch-französischen Aufbaustudienkurs im Wirtschafts-, Arbeits- und Sozialrecht	583
JOHANNES DIETLEIN und FELIX B. HÜSKEN Spierschutz im gewerblichen Automatenpiel Rechtsprobleme der Bauartzulassung neuartiger Geldspielgeräte	593
CHRISTIAN KERSTING Zur Zweckmäßigkeit eines Entflechtungsgesetzes	613
Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e. V.	
OTHMAR KALTHOFF Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e. V.....	625
Private Stiftungen und die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
ESTHER BETZ Ziele und Arbeit der Anton-Betz-Stiftung der Rheinischen Post	631
Forscherguppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
DIETER HÄUSSINGER und RALF KUBITZ Klinische Forschergruppe KFO 217 „Hepatobiliärer Transport und Lebererkrankungen“	637
Sofja Kovalevskaja-Preisträger	
PHILIPP ALEXANDER LANG Wie man virale Infektionen untersuchen kann.....	649
Graduiertenausbildung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
AXEL GÖDECKE und URSULA KESSEN Strukturierte Promotion an der Medizinischen Fakultät: Die <i>Medical Re- search School Düsseldorf</i>	661
CHRISTIAN DUMPITAK, ANDREAS WEBER und CHRISTEL MARIAN Shaping the Future of Doctoral Training: iGRAD – Interdisciplinary Graduate and Research Academy Düsseldorf ..	671

SIGRUN WEGENER-FELDBRÜGGE, RÜDIGER SIMON und ANDREAS P. M. WEBER iGRAD-Plant – An International Graduate Program for Plant Science „The Dynamic Response of Plants to a Changing Environment“	679
Nachwuchsforschergruppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
M. BEURSKENS, S. KEUNEKE, M. MAHRT, I. PETERS, C. PUSCHMANN, A. TOKAR, T. VAN TREECK und K. WELLER Wissenschaft und Internet	693
Ausgründungen aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
CORD EBERSPÄCHER Kennen Sie Konfuzius? Über 300 Konfuzius-Institute verbreiten chinesische Kultur und Sprache weltweit – das Düsseldorfer Institut gehörte zu den ersten	705
Ausstellungen	
STEFANIE KNÖLL Narren – Masken – Karneval Forschungsprojekt und Ausstellung der Graphiksammlung „Mensch und Tod“	721
Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
ULRICH KOPPITZ, THORSTEN HALLING und JÖRG VÖGELE Geschichten und Geschichtswissenschaft: Zur Historiographie über die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	739
Forum Kunst	
STEFAN SCHWEIZER Gartenkunst als Städtebau Zur Konvergenz der Disziplinen im Diskurs um den sozialhygienischen Beitrag urbaner Grünanlagen 1890–1914	759
Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
ROLF WILLHARDT Chronik 2010	783



Prof. Dr. Heike Brötz-Oesterhelt

Heike Brötz-Oesterhelt is a trained microbiologist and Professor for Pharmaceutical Biology at the Heinrich-Heine-University of Düsseldorf since March 2010. Prior to that she held several leading positions in pharmaceutical industry, at last as head of the bacteriology department of the company AiCuris, the anti-infective spin-off of Bayer HealthCare. She has profound expertise in the identification, investigation and optimization of antibacterial agents and she experienced during her industry career all stages of antibacterial drug discovery from early hit evaluation to preclinical profiling. She has a track record in identifying novel inhibitors and mechanisms of action in distinct areas of bacterial metabolism including DNA synthesis, translation, cell wall synthesis and protein turnover. She is member of the DFG-Forschergruppe FOR 854 at the University of Bonn "Post-genomic strategies for new antibiotic drugs and targets" and of the BioNRW research consortium "Innovative Antibiotics from NRW".



Dr. Peter Sass

Peter Sass studierte Biologie mit den Schwerpunkten Mikrobiologie, Molekularbiologie und Genetik an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn. Hier schloss er in der Arbeitsgruppe von Prof. Bierbaum im Jahr 2009 seine Promotion im Fachbereich Medizinische Mikrobiologie ab, in der er sich unter anderem mit Mechanismen der Antibiotika-Resistenzentstehung bei Krankheitserregern und Untersuchungen neuer antimikrobieller Zielstrukturen befasste. Sein wissenschaftlicher Werdegang wird durch längere Auslandsaufenthalte an der National University of Ireland (Maynooth, Irland) und der Newcastle University (Newcastle upon Tyne, England) ergänzt, wo er als Gastwissenschaftler seinen Forschungsschwerpunkten nachging. Im Anschluss an seine Promotion wechselte er in die Fachbereiche Pharmazeutische Biologie (AG Prof. Brötz-Oesterhelt; Düsseldorf) und Pharmazeutische Mikrobiologie (AG Prof. Sahl; Bonn) und ist dort bis heute als Postdoc im Bereich der Antibiotikaforschung tätig.

HEIKE BRÖTZ-OESTERHELT und PETER SASS

Molekulare Antibiotikaforschung – Neue Leitstrukturen und Wirkmechanismen gegen multiresistente Bakterien

Antibiotikatherapie unter Resistenzdruck

Die Entdeckung, Entwicklung und klinische Anwendung von Antibiotika ist eine der größten medizinischen Fortschritte des 20. Jahrhunderts. Die „Wunderwaffe“ Antibiotikum trug maßgeblich zur Steigerung der Lebenserwartung und Lebensqualität in den entwickelten Ländern bei und ermöglicht in der modernen Medizin komplexe chirurgische Eingriffe und Organtransplantationen. Die Erfahrungen der letzten 70 Jahre zeigen jedoch, dass wir uns nicht auf diesen Errungenschaften ausruhen dürfen. Die Einführung jeder neuen Antibiotikaklasse führt, sofern sie effektiv und verträglich ist, zu verbreitetem Einsatz und als Folge zur Resistenzentwicklung innerhalb der Bakterienpopulation.¹ Die Zahl der für den Menschen zugelassenen Antibiotikaklassen ist begrenzt, und für alle Klassen haben sich bereits Resistenzen klinisch manifestiert (Abb. 1). Multi-resistente Erreger stellen behandelnde Ärzte und Infektiologen in Krankenhäusern weltweit vor massive therapeutische Herausforderungen, und Infektionskrankheiten, von denen man glaubte, dass sie sich gut antibiotisch kontrollieren lassen (zum Beispiel die Tuberkulose), verbreiten sich wieder.² Zunehmend muss auf Reserveantibiotika zurückgegriffen werden, die oft mit erheblichen Nebenwirkungen belastet sind, und manche Erreger sind bereits pan-resistent, das heißt durch kein zugelassenes Antibiotikum mehr therapierbar. Als neuer alarmierender Trend verbreiten sich solche Problemkeime nun auch außerhalb der Krankenhäuser.

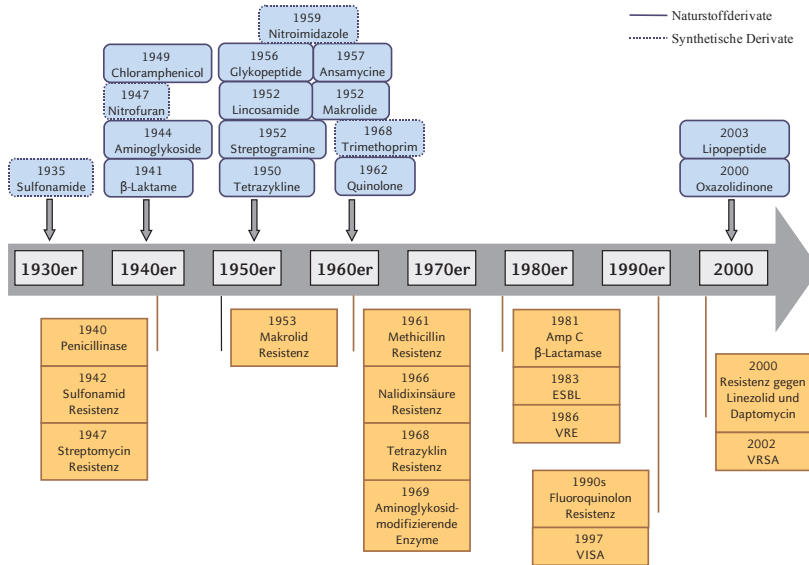
Die problematischsten bakteriellen Erreger in Hinblick auf Infektionsraten, assoziierte Erkrankungen und die Standardtherapie beeinträchtigende Resistenzfaktoren umfassen in entwickelten Ländern Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), *Extended*-Spektrum β -Laktamase produzierende Enterobacteriaceen, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*.³ Antibiotika, die im letzten Jahrzehnt zugelassen wurden (Linezolid, Daptomycin, Tigecyklin und Telavancin), haben die kritische Lage bezüglich Gram-positiver Keime für den gegenwärtigen Zeitpunkt etwas entspannt, jedoch gibt es auch in diesem Therapiesegment weiterhin besonderen Bedarf an Substanzen mit oraler Bioverfügbarkeit und guter Gewebepenetration. Alarmierend ist die Situation für die genannten Gram-negativen Keime, da neue Verbindungen mit guter Wirkung gegen multi-resistente Gram-negative Erreger in den Forschungs- und Entwicklungspipelines pharmazeutischer Unternehmen

¹ Vgl. Levy (2004).

² Vgl. Nordmann (2007), Souli (2008) sowie Telenti (2000).

³ Vgl. Talbot (2006).

Einführung neuer Antibiotikaklassen



Entwicklung bakterieller Resistenz

Abb. 1: Übersicht über systemisch applizierte Antibiotikaklassen mit mittlerem und breitem Wirkspektrum. Das Jahr ihrer Einführung in die humane Therapie ist angegeben parallel zum Auftreten wichtiger bakterieller Resistenzen. ESBL, *Extended-Spektrum β-Laktamase*; VISA, intermediär Vancomycin-resistenter *Staphylococcus aureus*; VRE, Vancomycin-resistenter *Enterococcus*; VRSA, hoch Vancomycin-resistenter *Staphylococcus aureus*.

rar sind und sich überwiegend in frühen Stadien befinden. Schaut man auf die sieben Jahrzehnte breiter Antibiotikatherapie zurück, die wir heute überblicken, so gibt insbesondere Anlass zu Besorgnis, dass nahezu alle seit den 1960er Jahren in die Therapie eingeführten neuen Antibiotika lediglich Derivate von bereits in der Anwendung befindlichen Antibiotikaklassen darstellen (Abb. 1). Die neuen Verbindungen bescherten uns zwar hilfreiche Fortentwicklungen, jedoch keine strukturell neuartige Verbindungsklasse mit neuem Wirkprinzip. Ausnahmen bildeten lediglich das Oxazolidinon Linezolid (Markteinführung 2000) und das Lipopeptid Daptomycin (Markteinführung 2003).⁴

Neue Antibiotikaklassen werden dringend benötigt

Neben gewissenhaftem und fachgemäßem Einsatz der uns zur Verfügung stehenden Antibiotika und optimierten Hygienemaßnahmen ist die Suche nach neuen Antibiotikaklassen mit neuartigem Wirkmechanismus eine Notwendigkeit, um mit der bakteriellen Resistenzentwicklung Schritt zu halten. Voraussetzung für die effektive Suche nach solchen neuen Leitstrukturen und Ansatzpunkten für die Antibiotikatherapie

⁴ Vgl. Herrmann (2008) sowie Kosmidis (2010).

ist ein vertieftes Verständnis im Hinblick auf die bakteriellen Erreger und das Arsenal der erfolgreich angewendeten Antibiotika. Kenntnis der bakteriellen Erreger, einschließlich ihrer Physiologie, Pathogenitäts- und Resistenzmechanismen, erleichtert es, sinnvolle neue Angriffspunkte (Targets) und Mechanismen zu identifizieren, die die Vermehrungsfähigkeit der Bakterien unterbinden oder diese gar abtöten. Erfolgreich in der Therapie etablierte Antibiotika bieten wertvolle Informationen darüber, welche Wirkmechanismen/Targets klinisch validiert sind und welche Anforderungen beispielsweise im Hinblick auf Effektivität, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Verträglichkeit oder Stabilität erfüllt sein müssen. Dieses Wissen zu vermehren und erfolgreich anzuwenden, sollte das erklärte gemeinsame Ziel akademischer und industrieller Forschergruppen sein, um im Wettlauf zwischen Antibiotikaforschung und bakterieller Resistenzentwicklung einen Vorsprung herauszuarbeiten.

Verfahren zur Suche nach neuen antibakteriellen Leitstrukturen und Wirkmechanismen

Screening nach antibakterieller Aktivität

Das klassische Verfahren zur Identifikation neuer antibiotischer Wirkstoffe zielte in erster Linie auf die Entdeckung einer viel versprechenden antibakteriellen Aktivität, das heißt auf die Wachstumshemmung innerhalb eines gewünschten Spektrums von Bakterienspezies. Die frühesten Beispiele für diese Strategie, die auch bereits ihren außerordentlichen Erfolg belegen, sind die Entdeckung der Sulfonamide durch Gerhard Domagk sowie des Penicillins durch Alexander Fleming. Auch die meisten anderen Substanzklassen, auf die wir heute in der Antibiotikatherapie zurückgreifen, wurden auf diese Weise gefunden. Nach Ausschluss toxischer Effekte auf eukaryontische Zellen *in vitro* wurden Erfolg versprechende Substanzen dann meist unmittelbar *in vivo*, das heißt in Tierversuchen, weiter profiliert. Das molekulare Target hingegen, wurde in der Regel erst in deutlich späteren Phasen der Entwicklung aufgeklärt, zum Teil sogar erst nachdem das Antibiotikum die Klinik erreicht hatte, was auch daran lag, dass mit den damaligen Methoden die Targetfindung schwierig und sehr aufwändig war.

Heutzutage werden auf der Suche nach antibakteriellen Leitstrukturen verschiedene Wege bestritten. Das Screening neuer Substanzen nach antibakterieller Aktivität hat hier auch weiterhin seine Berechtigung. Dieses Vorgehen bringt es mit sich, dass man die inhibitorische Wirkung auf die intakte Bakterienzelle als Voraussetzung für einen Screeninghit definiert. Substanzen, die Schwierigkeiten mit der Membranpassage haben, fallen hier durchs Raster, was allerdings durchaus vorteilhaft sein kann, weil man auf diesem Weg vergleichsweise einfach zu Verbindungen mit interessanter antibakterieller Grundaktivität gelangen kann. Um Target-bedingte Schwächen der Verbindungen, wie Target-vermittelte Toxizität gegenüber eukaryontischen Zellen oder Resistenzanfälligkeiten des Zielmoleküls, möglichst früh aufdecken zu können, ist eine rasche Targetaufklärung sehr ratsam. Darüber hinaus bieten die Kenntnis des Targets und dessen molekularen Wechselwirkungen mit dem Wirkstoff erhebliche Vorteile im Prozess der Substanzderivatisierung und Optimierung. Die *De-novo*-Aufklärung des Wirkmechanismus einer neuen antibakteriellen Verbindung oder Verbindungsklasse kann anspruchsvoll sein und ist umso schwieriger, je neuartiger der vorliegende Mechanismus

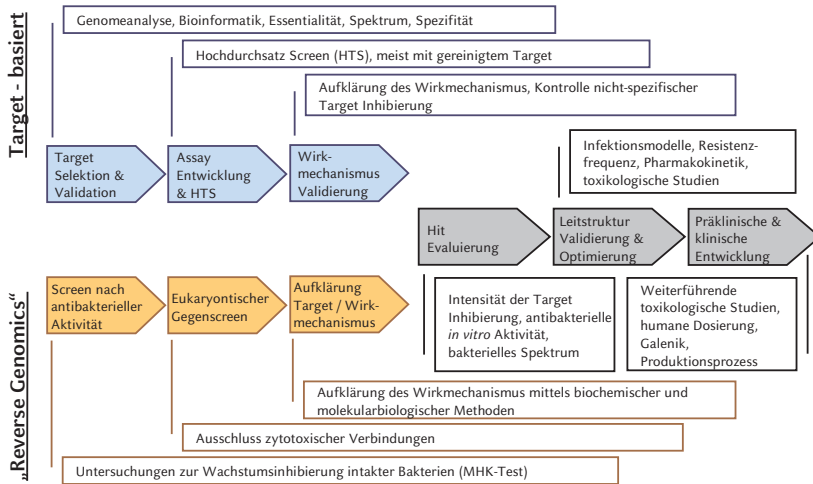


Abb. 2: Ablauf des *Drug-Discovery*-Prozesses auf der Suche nach neuen antibakteriellen Wirkstoffen. Zu neuen Leitstrukturen gelangt man sowohl durch das rationale Target-orientierte Verfahren als auch empirisch durch die Suche nach antibakterieller Aktivität. Die Leitstrukturcharakterisierung, Validierung und Optimierung erfolgt dann in einem gleich gestalteten Prozess. MHK, Minimale Hemmkonzentration.

ist. Vielfältige Eingriffe in den bakteriellen Stoffwechsel haben eine Wachstumsstörung oder gar den Zelltod zur Folge. Mittels geeigneter Methoden gilt es nun, möglichst effektiv und Zeit sparend den Stoffwechselweg zu identifizieren, der am stärksten betroffen ist, und durch nachfolgende detaillierte Untersuchungen die Art der Blockade zu erkennen. Heute stehen diverse Techniken der funktionellen Genomanalyse zur Verfügung, die das Procedere der Targetidentifikation erleichtern⁵, und ein Betätigungsfeld unserer Arbeitsgruppe ist die Erweiterung der Technologieplattform zur antibakteriellen Wirkmechanismenanalyse. Als Schlagwort für diesen Weg der antibakteriellen Wirkstoffsuche wurde der Begriff *Reverse Genomics* geprägt, um zu verdeutlichen, dass hier die antibakteriell wirksame Substanz den Ausgangspunkt darstellt und man sich erst danach der Frage des Targetgens widmet (Abb. 2).

Target-basiertes Verfahren

Im Zuge der bakteriellen Genomanalyse wurde in den letzten fünfzehn Jahren ein alternatives Vorgehen etabliert, um den immensen Pool an bakterieller genomischer Information gezielt zur antibakteriellen Wirkstoffsuche nutzbar zu machen. Mittlerweile stehen mehr als 1.000 eubakterielle Genome für vergleichende Untersuchungen in der antibakteriellen Wirkstoffforschung zur Verfügung. Um den maximalen Nutzen aus diesem erstmalig verfügbaren Informationsreichtum zu ziehen, haben die meisten pharmazeutischen Unternehmen in den 1990er Jahren den Prozess ihrer antibakteriellen Wirkstoffsuche umstrukturiert. Während das traditionelle Verfahren, wie oben erläutert, von der interessanten antibakteriellen Aktivität ausging und der molekulare Me-

⁵ Vgl. Freiberg (2005).

chanismus der Substanzklasse zunächst nebensächlich war, wurde in der „genomischen Ära“ das Target zur primären Richtgröße. Man erhoffte sich von diesem Target-basierten Ansatz eine rationalere Gestaltung der Antibiotikaforschung. Im Zentrum dieses Paradigmenwechsels stand die Hoffnung, dass in den bakteriellen Genomen ein Schatz von bisher ungenutzten Targets verborgen sei, die sich als neue Angriffspunkte für potente Breitspektrum-Antibiotika eigneten. Mit *In-silico*-Methoden wurden aus den bakteriellen Genomen zunächst diejenigen potentiellen Targets extrahiert, die in den Genomen der gewünschten Bakterienspezies konserviert waren, in Eukaryonten aber nicht vorkamen oder dort große Unterschiede aufwiesen. Durch diese Selektion gelang es in der Tat, Zielstrukturen zu identifizieren, die bakterienspezifische Angriffspunkte bildeten. Danach wurde mit genetischen Methoden die Essentialität des Targets in bakteriellen Modellorganismen unter *In-vitro*-Testbedingungen untersucht, um seine Notwendigkeit für das Überleben der Bakterienzelle zu verifizieren. Hatte ein neuartiges Target diese Hürden genommen, wurde ein auf hohen Durchsatz ausgelegtes Screeningverfahren erarbeitet und in großen Substanzbibliotheken niedermolekularer, synthetischer Verbindungen nach neuartigen Inhibitoren gesucht.

Es stellte sich heraus, dass ein solches standardisiertes und simplifiziertes Vorgehen in der Antibiotikaforschung nur von mäßigem Erfolg gekrönt ist.⁶ Ein Teil der Problematik liegt im Vorgehen bei der Targetauswahl begründet. Neben den oben berücksichtigten Charakteristika zeichnen sich gute Antibiotikargets durch eine Vielzahl weiterer ebenso wichtiger Faktoren aus, die es zu beachten gilt. So ist es beispielsweise wichtig, die Essentialität des Targets nicht nur in einzelnen Modellorganismen zu untersuchen, sondern in jeder einzelnen Spezies des angestrebten Erregerspektrums. Auch sind die Ergebnisse der Essentialitätsuntersuchungen, die man *in vitro* erhält, nur begrenzt auf die Situation im Wirt unter Infektionsbedingungen übertragbar. Zudem verstehen wir heute, dass die Mechanismen gut wirksamer, erfolgreich systemisch angewendeter Antibiotika in der Regel komplexer sind als eine Interaktion mit einem einzelnen Zielprotein. Es werden zum Beispiel mehrere bakterielle Strukturen parallel angegriffen, eine Enzymfamilie attackiert, oder das Target ist so geartet, dass es sich nicht auf ein einzelnes Strukturgen zurückführen lässt und dadurch weniger anfällig für bakterielle Resistenzentwicklung ist.⁷ Ein weiteres Problemfeld liegt in den Substanzbibliotheken, die für die Screeningkampagnen verwendet wurden. Es hat sich gezeigt, dass die strukturellen und physikochemischen Eigenschaften von Antibiotika deutlich von Arzneimitteln in anderen Indikationsgebieten, wie Krebs-, Herz-Kreislauf- und Zentralnervensystemforschung, abweichen.⁸ In der Regel sind die Strukturen von Antibiotika komplexer als Vergleichsverbindungen in anderen Therapiegebieten, enthalten mehr Stereozentren, rotierbare Bindungen, Protonendonatoren und -akzeptoren und häufig multiple Pharmakophore. Da Antibiotika zum Erreichen ihrer Potenz in der Behandlung bakterieller Infektionen deutlich höhere Serum- und Gewebespiegel benötigen, sind ausreichende Löslichkeit und freie Fraktionen (das heißt die Substanzmenge, die nicht fest an Serumproteine gebunden ist) weitere wichtige Voraussetzungen. Diese Bedingungen, gepaart mit der Notwendigkeit, die bakterielle Zellhülle zu durchdrin-

⁶ Vgl. Brötz-Oesterhelt (2010).

⁷ Vgl. Brötz-Oesterhelt (2008).

⁸ Vgl. O'Shea (2008).

gen, um an ihren Wirkort zu gelangen, führen zu einem physikochemischen Profil, das für die meisten Antibiotikaklassen deutlich von dem der Therapeutika in anderen Indikationsgebieten abweicht. Da die großen Substanzbibliotheken der Pharmakonzerne die Erfordernisse aller Therapiegebiete gleichermaßen abdecken müssen, stand in dem für Antibiotika relevanten strukturellen und physikochemischen Bereich oft nur ein sehr begrenzter Substanzpool zur Verfügung und geeignete Leitstrukturen ließen sich innerhalb dieses limitierten Strukturraums häufig nicht identifizieren. Es ist dagegen bemerkenswert, dass zahlreiche Naturstoffe das für Antibiotika günstige physikochemische und strukturelle Profil von vornherein mitbringen.

Naturstoffe als Ausgangspunkt für neue antibakterielle Leitstrukturen

Die meisten Antibiotika, die in den vergangenen 70 Jahren die klinische Anwendung erreicht haben, sind Naturstoffe oder deren semisynthetische Derivate. Ausnahmen bilden lediglich drei vollsynthetische Antibiotikaklassen: die Sulfonamide, die Chinolone und das Oxazolidinon Linezolid. Diese Erfolgshistorie beweist den Wert der Naturstoffe als Quelle für antibiotische Leitstrukturen und auch heute noch lassen sich interessante Startpunkte für die Antibiotikaforschung unter den Naturstoffen identifizieren. Bei zahlreichen Naturstoffen ist eine antibakterielle Wirksamkeit bereits von vornherein gegeben, meist geht diese mikrobiologische Aktivität jedoch mit einer Hemmung des Zellwachstums eukaryontischer Zellen einher und beruht daher auf einem unspezifischen, für ein Antibiotikum ungeeigneten Wirkprinzip. Die Ausnahmeverbindungen, deren inhibitorische Effekte ausschließlich auf bakterielle Zellen gerichtet sind, gilt es aufzuspüren. Das molekulare bakterielle Target ist für die meisten dieser neuen Verbindungsklassen zunächst unbekannt. In einem solchen Naturstoff-Projekt liegen die Herausforderungen in der Bereitstellung ausreichender Mengen an Naturstoff für weitere Arbeiten, in der synthetischen Zugänglichkeit, in der *De-novo*-Wirkmechanismenanalyse sowie in der Optimierung derjenigen Parameter, die kein Selektionskriterium in der Evolution der Naturstoffe in ihrem natürlichen Habitat darstellen, wie humane Verträglichkeit und metabolische Stabilität.

In unserer Arbeitsgruppe haben wir derzeit verschiedene antibakterielle Naturstoffklassen in Bearbeitung. Allen ist zu Eigen, dass sie ihre Wirkung auch gegen multiresistente bakterielle Erreger beibehalten. Hier geht es uns einerseits um die Bewertung ihrer Eignung als neue Startpunkte für die Antibiotikatherapie. Darüber hinaus analysieren wir ihre Wirkmechanismen auf molekularer Ebene, um neuen Ideen für mechanistische Ansatzpunkte in der Bekämpfung dieser Problemkeime zu erhalten.

Neuartiger Wirkmechanismus der Acyldepsipeptide (ADEPs) – Fehlsteuerung der bakteriellen caseinolytischen Protease ClpP

Wir arbeiten derzeit an einer neuen Klasse von antibakteriell wirksamen Naturstoffen, die wir als „Acyldepsipeptide (ADEP)“ bezeichnen (Abb. 3). Sie geht auf einen von *Streptomyces hawaiiensis* synthetisierten Naturstoffkomplex zurück, der bereits 1985

entdeckt, aber damals nicht näher charakterisiert wurde.⁹ Vor einigen Jahre griff die Firma Bayer HealthCare diese unterexplorierten Naturstoffe auf, entwickelte eine Route zu ihrer Totalsynthese und gelangte zu Derivaten, deren pharmakologisches Profil und antibakterielle Wirksamkeit deutlich verbessert waren.¹⁰ Solche optimierten Acyldepsipeptide erfassten Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken mit minimalen Hemmkonzentrationen im sub- $\mu\text{g}/\text{ml}$ -Bereich und demonstrierten bei der Therapie von verschiedenen systemischen bakteriellen Infektionen in Nagern Equipotenz und zum Teil Überlegenheit im Vergleich zum vermarkteten Antibiotikum Linezolid. In einem systematischen experimentellen Programm, das eine Charakterisierung von ADEP-resistenten Mutanten, eine Analyse des bakteriellen Proteoms unter ADEP-Einfluss und zahlreiche weitere biochemische Versuchsreihen einschloss, konnte das neuartige Target der Acyldepsipeptide durch unsere Arbeiten identifiziert werden. Es handelt sich um ClpP, den zentralen proteolytischen Kern der caseinolytischen Protease, die in Bakterienzellen vielfältige Funktionen ausübt. Zum einen baut sie im Rahmen der Protein-Qualitätskontrolle und des Aminosäurerecyclings falsch translatierte, fehlgefaltete und durch äußere Einflüsse geschädigte Proteine ab und führt die kostbaren Aminosäuren dem Zellstoffwechsel zu. Zum anderen degradiert sie spezifische regulatorische Proteine zu bestimmten Zeiten des bakteriellen Zellzyklus und unter bestimmten Bedingungen sehr gezielt und steuert so vielfältige Prozesse der Zelldifferenzierung. Die ClpP Protease ist beispielsweise in *Bacillus subtilis* verantwortlich für die proteolytische Regulation der Zellteilung, der Beweglichkeit, der Sporenbildung, der Exoenzym-Synthese und der Ausbildung der natürlichen genetischen Kompetenz. Die bakteriellen Clp-Proteasen sind hochmolekulare Multi-Protein-Komplexe, die als molekularer Schredder fungieren und gefaltete Proteine in kleine Peptide zerlegen. Die funktionellen Clp-Proteasen bestehen aus zwei Komponenten (Abb. 4), dem zentralen, fassähnlichen proteolytischen Kern aus 14 ClpP Untereinheiten, der für sich allein jedoch nicht zum Proteinverdau befähigt ist. Der Grund dafür ist, dass sehr enge Eintrittsporen verhindern, dass Proteine in das Innere des proteolytischen Kerns gelangen, in dem die sieben aktiven Zentren in einem eigenen Kompartiment von Zytoplasma abgeschieden sind. Das Ausmaß der Pore legt nahe, dass Proteinsubstrate weitgehend entfaltet sein müssen, um die Pore passieren zu können. Hier kommen die Clp-ATPasen als Partner von ClpP ins Spiel. Proteinverdau findet nur statt, wenn eine Clp-ATPase ihr jeweiliges Substrat zu ClpP hin transportiert, unter ATP-Hydrolyse entfaltet und in die Eintrittsporen einfädelt. Zu diesem Zweck arrangieren sich die Clp-ATPasen in hexameren Strukturen an einer oder an beiden Seiten des ClpP-Zylinders (Abb. 4). Das Erfordernis von ATPasen für eine erfolgreiche Proteolyse stellt eine Sicherheitseinrichtung dar, um zelluläre Proteine vor dem ungerichteten Abbau durch die Protease zu schützen. In der Zelle sind darüber hinaus weitere regulatorische Mechanismen etabliert, deren Ziel es ist, eine proteolytische Entgleisung von ClpP auf jeden Fall zu verhindern.

Die Anwesenheit der ADEPs setzt dieses diffizile Regulationsnetzwerk außer Kraft und führt zu einer völligen Fehlsteuerung der Protease. Die Antibiotika verhindern einerseits, dass ClpP seine natürlichen Substrate abbauen kann, und versetzen den iso-

⁹ Vgl. Michel (1985).

¹⁰ Vgl. Brötz-Oesterheld (2005) sowie Hinzen (2006).

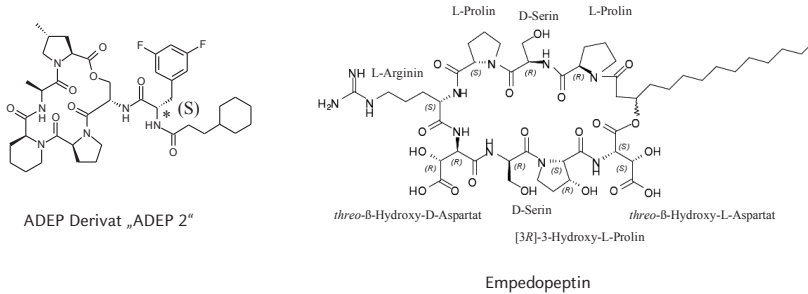


Abb. 3: Strukturen ausgewählter Naturstoffe, die derzeit in unserer Arbeitsgruppe bearbeitet werden. Links: Beispiel für ein verbessertes ADEP-Derivat. Rechts: Naturstoff Empedeoptin.

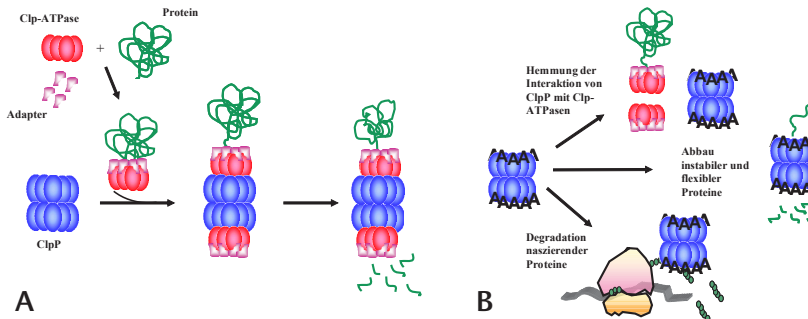


Abb. 4: Schema der bakteriellen Proteindegradation durch die Clp-Proteasen und Fehlsteuerung des Prozesses durch ADEPs. (A) Physiologischer Zustand: Proteine, die zur Degradation vorgesehen sind (grün), werden von der jeweils zuständigen Clp-ATPase (rot) erkannt und in einem ATP-abhängigen Prozess entfaltet. In diesem entfalteten Zustand gelangen sie durch die enge Eintrittspore in die zentrale proteolytische Kammer von ClpP (blau). Dort werden sie an mehreren aktiven Zentren proteolytisch gespalten und die resultierenden kurzen Peptidstücke diffundieren aus der Kammer. (B) Entgleisung des Prozesses in Gegenwart von ADEPs: Bindung der Antibiotika an den proteolytischen Kern verhindert die Kooperation von ClpP mit den Partner-ATPasen. Als Folge werden physiologische Substrate nicht mehr verdaut. Stattdessen befähigt ADEP den isolierten ClpP Kern zur Hydrolyse von flexiblen Proteinen und naszierenden Proteinketten.

lierten proteolytischen Kern andererseits in die Lage, auch in Abwesenheit jeglicher ATPasen Proteine zu degradieren. Durch zahlreiche biochemische Untersuchungen und Strukturaufklärung des ADEP-ClpP Komplexes konnten wir die molekularen Mechanismen aufklären, die dieser Entgleisung zugrunde liegen¹¹. ADEPs binden an ClpP in einer 1:1 Stöchiometrie an den oberen, äußeren Rand jedes ClpP Heptamerrings (Abb. 5) und lagern sich in eine Bindungstasche ein, die normalerweise als Erkennungsstelle für die Clp-ATPase dient. Auf diese Weise wird die Interaktion der ATPase mit dem Kern unterbunden und der Abbau der natürlichen Proteinsubstrate gehemmt. Gleichzeitig induzieren die ADEPs durch die Bindung an ClpP eine Konformationsänderung in der Art, dass sich die Eingangsporen von ClpP weiten und Proteine auch ohne Entfaltung in

¹¹ Vgl. Kirstein (2009) sowie Lee (2010).

die proteolytische Kammer gelangen. Wir konnten zeigen, dass sowohl flexible Proteine verdaut werden als auch naszierende Proteinketten im Verlauf der Translation. Diese ungerichtete Proteolyse ist für die Bakterienzelle tödlich. Die ADEPs sind somit die erste Naturstoffklasse, die ihr Target nicht hemmt, sondern überaktiviert und fehlreguliert. Ihr Beispiel zeigt eindrücklich, welche unerwarteten und komplexen Wirkmechanismen durch das Studium antibakterieller Naturstoffe zu Tage treten können.

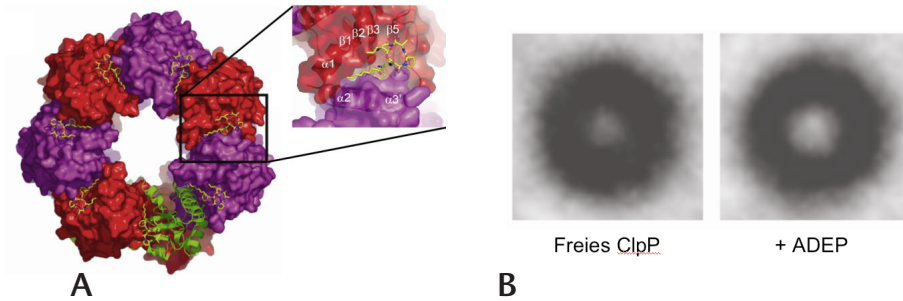


Abb. 5: Struktur des ADEP-ClpP Komplexes. (A) Röntgenkristallstruktur von ClpP mit komplexiertem ADEP. (B) Elektronenmikroskopischer Nachweis der geöffneten ClpP Pore.

Wirkmechanismus des Lipodepsipeptids Empedopeptin – Resistenzbrechung durch alternative Bindungsstelle an validiertem Target

Ein weiterer unterexplorierter Naturstoff mit Wirkung gegen Gram-positive multiresistente Erreger ist das Lipodepsipeptid Empedopeptin, das aus einem zyklischen Octapeptid und einer Myristinsäurekette besteht (Abb. 3) und von dem Gram-negativen Bodenbakterium *Empedobacter haloabium* produziert wird. Auch hier gelang es uns kürzlich, den bis dahin unbekanntem Wirkmechanismus aufzuklären. Untersuchungen der Syntheseraten zellulärer Makromoleküle in Gegenwart des Antibiotikums ergaben eine selektive Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (Abb. 6) und die Akkumulation des letzten zytoplasmatischen Vorläufers der Peptidoglycansynthese ließ auf die Inhibierung eines späteren Schrittes dieses Biosyntheseweges schließen. Als jeder dieser späten Schritte getrennt auf der Basis der gereinigten Enzyme und Substrate analysiert wurde, zeigte sich, dass Empedopeptin mehr als eine einzelne Enzymreaktion hemmt. Der Grund liegt darin, dass das Lipopeptid mit der membranständigen Zellwandvorstufe Lipid II einen Komplex formt und die Umsetzung dieser Vorstufe durch verschiedene Enzyme unterbindet. Lipid II ist ein in der Antibiotikatherapie bekanntes und validiertes Target, denn das in der Anwendung befindliche Glycopeptid Vancomycin greift am selben Target an. Beim Vergleich der beiden Antibiotika ergaben sich jedoch wesentliche Unterschiede. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die beiden Antibiotika unterschiedliche Regionen von Lipid II für ihre Interaktion nutzen. Daher behält Empedopeptin auch gegen Vancomycin-resistente Keime seine Wirkung, in denen die Bindungsstelle des Glycopeptides verändert ist.

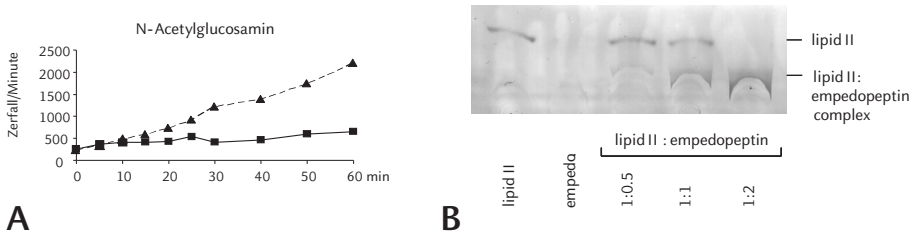


Abb. 6: Aufklärung des Wirkmechanismus von Empedopeptin. (A) Einfluss von Empedopeptin auf die Zellwand-synthese in *Bacillus subtilis*. Empedopeptin hemmt den Einbau des spezifischen Zellwand-Markers N-Acetylglucosamin in makromolekulares Peptidoglykan. Dreiecke, unbehandelte Zellen; Quadrate, Empedopeptin behandelte Zellen. (B) Komplexierung der membranständigen Zellwandvorstufe Lipid II durch Empedopeptin.

Ausblick

Neue Ansatzpunkte für die Antibiotikatherapie sind dringend notwendig, um unseren Therapiestand bei der Behandlung bakterieller Infektionen auch in Zukunft halten zu können. Hier wurde an zwei aktuellen Beispielen der Wert von Naturstoffen für die Auffindung neuer und Resistenz-brechender Wirkprinzipien dargelegt. Es soll jedoch betont werden, dass auch Strukturen vollsynthetischen Ursprungs hochpotente und sehr erfolgreich angewendete Antibiotikaklassen hervorgebracht haben (beispielsweise die Substanzklasse der Chinolone). Es ist dementsprechend grundsätzlich wichtig, dass auch diese potentielle Quelle neuer Leitstrukturen weiter erforscht wird. Für die Auffindung neuer antibakterieller Leitstrukturen wird es in Zukunft wichtig sein, dass wir neue Naturstoffquellen erschließen und in synthetische Screening-Bibliotheken die besonderen physikochemischen und strukturellen Eigenschaften hinein konzipieren, die für die Penetration der bakteriellen Zellhülle und für vielfältige antibiotische Wirkungen erforderlich sind.

Danksagung

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Land Nordrhein-Westfalen und der Europäischen Union für die Förderung unserer Forschungsarbeiten. Anna Müller, Tanja Schneider, Michael Josten und Hans-Georg Sahl (Universität Bonn), Kürsad Turgay und Janine Kirstein (Universität Berlin), Axel Mogk und Anja Hoffmann (Universität Heidelberg), Hyun-Kyu Song und Byung-Gil Lee (Universität Korea), Leendert Hamoen (Universität Newcastle upon Tyne) und Guido Schiffer (AiCuris GmbH und Co. KG, Wuppertal) danken wir ganz herzlich für die produktiven Kooperationen und ihre Unterstützung bei der Generierung der hier diskutierten Ergebnisse.

Literatur

- BRÖTZ-OESTERHELT, Heike *et al.* (2005). „Dysregulation of bacterial proteolytic machinery by a new class of antibiotics“, *Nature Medicine* 11, 1082–1087.
- BRÖTZ-OESTERHELT, Heike und Nina BRUNNER (2008). „How many modes of action should an antibiotic have?“, *Current Opinion in Pharmacology* 8(5), 564–573.
- BRÖTZ-OESTERHELT, Heike und Peter SASS (2010). „Post genomic strategies in antibacterial drug discovery“, *Future Microbiology* 5(10), 1535–1579.
- FREIBERG, Christoph und Heike BRÖTZ-OESTERHELT (2005). „Functional genomics in antibacterial drug discovery“, *Drug Discovery Today* 10, 927–935.
- HERRMANN, David J. *et al.* (2008). „Linezolid for the treatment of drug-resistant infections“, *Expert Review of Anti-infective Therapy* 6(6), 825–848.
- HINZEN, Berthold *et al.* (2006). „Medicinal chemistry optimization of acyldepsipeptides of the enopeptin class antibiotics“, *ChemMedChem* 1, 689–693.
- KIRSTEIN, Janine *et al.* (2009). „The antibiotic ADEP reprograms ClpP, switching it from a regulated to an uncontrolled protease“, *EMBO Molecular Medicine* 1, 37–49.
- KOSMIDIS, Christos und Donald P. LEVINE (2010). „Daptomycin: pharmacology and clinical use“, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 11(4), 615–25.
- LEE, Byung-Gil *et al.* (2010). „Structures of ClpP in complex with acyldepsipeptide antibiotics reveal its activation mechanism“, *Nature Structural & Molecular Biology* 17, 471–478.
- LEVY, Stuart B. und Bonnie MARSHALL (2004). „Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses“, *Nature Medicine* 10, 122–129.
- MICHEL, Karl H. und Ralph E. KASTNER (1985). „A54556 antibiotics and process for production thereof“, *United States patent* US 4492650.
- NORDMANN, Patrice *et al.* (2007). „Superbugs in the coming new decade; multidrug resistance and prospects for treatment of *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* in 2010. *Current Opinion in Microbiology* 10(5), 436–440.
- O’SHEA, Rosemarie und Heinz E. MOSER (2008). „Physicochemical properties of antibacterial compounds: Implications for drug discovery“, *Journal of Medical Chemistry* 51(10), 2871–2878.
- SOULI, Maria *et al.* (2008). „Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe“, *EuroSurveillance* 13(47), pii=19045.
- TALBOT, Georg H. *et al.* (2006). „Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America“, *Clinical Infectious Disease* 42(5), 657–668.
- TELENTI, Amalio und Michael ISEMAN (2000). „Drug-resistant tuberculosis: what do we do now?“, *Drugs* 59, 171–179.

ISBN 978-3-940671-71-4



9 783940 671714