

### Daniela Münch

2005–2010 Biologiestudium (Diplom) an der Universität Bonn. 2011–2014 Doktorarbeit unter der Leitung von Prof. Dr. H.-G. Sahl und Prof. Dr. T. Schneider am Institut für Pharmazeutische Mikrobiologie, Universität Bonn. Seit 2014 Laborleiterin Bakteriologie, AiCuris GmbH & Co. KG, Wuppertal.

## VAAM-Promotionspreis 2015

# Modifikationen der bakteriellen Zellwand beeinflussen die Aktivität von Antibiotika

DANIELA MÜNCH

AICURIS GMBH & CO. KG, WUPPERTAL

DOI: 10.1007/s12268-015-0584-9  
© Springer-Verlag 2015

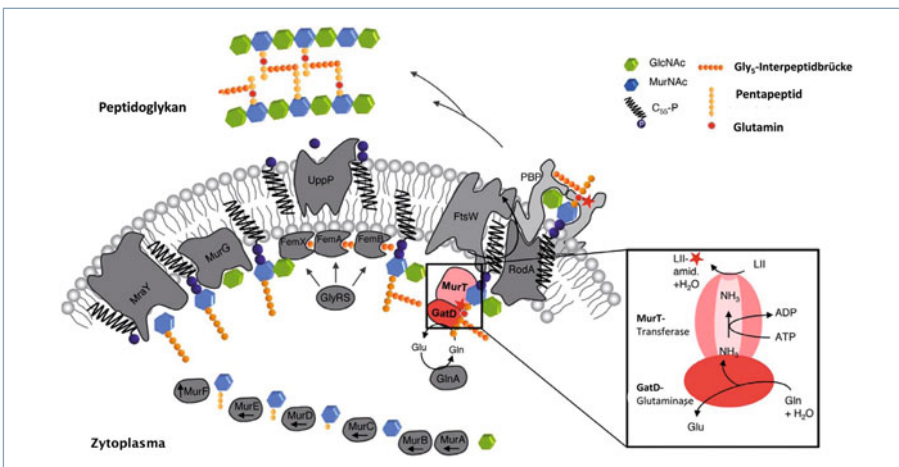
Die bakterielle Zellwand ist eine einzigartige und hochkonservierte Struktur, welche die Bakterienzelle schützend umgibt und für ihre Form und mechanische Stabilität verantwortlich ist. Hauptbestandteil dieses heteropolymere Makromoleküls ist ein mehrschichtiges Peptidoglykan, dessen Rückgrat lineare Glykanstränge bilden, die aus alternierenden N-Acetylglukosamin- (GlcNAc) und N-Acetylmuraminsäureresten (MurNAc) bestehen und die zusätzlich über kurze Peptidketten quervernetzt sind (Abb. 1). Zentraler Baustein des Peptidoglykans ist das Lipid-II-Molekül, in dem die Dissacharideinheit MurNAc-Pentapeptid-GlcNAc über eine Pyrophosphatbindung an den Lipidanker Undecaprenylphosphat ( $C_{55}P$ ) gebunden ist. Die bakterielle Zellwand ist Angriffspunkt einer Vielzahl wichtiger Antibiotikaklassen, wobei besonders der zentrale Zellwandvorläufer Lipid II eine „Achillesferse“ des Biosyntheseweges darstellt [1]. Trotz der strukturellen Konservierung im bakteriellen Reich wird Lipid II art- und gattungsspezifisch auf unterschiedliche Weise modifiziert. Variationen können hierbei die

Aminosäuren des Stammpeptids, der Interpeptidbrücke oder die Zuckerbestandteile des Zellwandvorläufers betreffen.

Eine solche Lipid-II-Modifikation, charakteristisch für Staphylokokken und weitere Gram-positive Pathogene, ist die Amidierung der  $\alpha$ -Carboxylgruppe des Glutamatrests in Position 2 des Lipid-II-Stammpeptids (Abb. 1). Die Bedeutung dieser Modifikation sowie die katalysierenden Enzyme waren lange Zeit unbekannt und wurden bis zu ihrer Identifizierung im Jahr 2012 kontrovers diskutiert. Unsere biochemischen Untersuchungen zeigten, dass zwei bislang nicht charakterisierte Enzyme, MurT und GatD, einen heterodimeren Komplex bilden und kooperativ die ATP-abhängige Amidierung des Glutamats katalysieren [2]. Nachfolgende Untersuchungen lieferten weiterhin Beweise, dass die Amidierung des Lipid-II-Moleküls essenziell für eine effektive Transpeptidierung durch die Penicillin-Bindeproteine (PBPs) und somit für eine stabile Zellwandstruktur ist [3]. Zudem resultiert die Amidierung des D-Glutamats aufgrund der Substitution einer Carboxylgruppe durch eine Carboxamidgruppe in einer reduzierten negativen Ladung

der Zelloberfläche, die maßgeblich die Empfindlichkeit gegenüber körpereigenen Abwehrmolekülen wie z. B. Lysozym und anderen kationischen antimikrobiell aktiven Substanzen beeinflusst. Im Einklang damit zeigte das Defensin Plectasin, das einen äquimolaren Komplex mit Lipid II bildet, eine reduzierte Affinität zu amidierten Zellwandvorläufern [2]. Zudem wird die Interaktion der Glykopeptidantibiotika nachweislich durch die Amidierung des Lipid-II-Moleküls beeinflusst. Im Gegensatz zu Vancomycin zeigt das 2015 für komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen zugelassene Oritavancin eine gesteigerte Interaktion mit amidierten Zellwandvorläufern, die u. a. die Wirksamkeit des semi-synthetischen Glykopeptids gegenüber Vancomycin-resistenten Stämmen erklärt [4].

Die an diesen Modifikationsreaktionen beteiligten Enzyme stellen interessante und bislang wenig beachtete antibiotische Zielstrukturen dar. Eine detaillierte Kenntnis dieser gattungsspezifischen Modifikationen ist wichtig, um die Wechselwirkung antimikrobieller Substanzen mit ihrer Zielstruktur besser zu verstehen – und unerlässlich für die Entwicklung potenter Antibiotika der Zukunft.



▲ **Abb. 1:** Modell der MurT/GatD-katalysierten Lipid-II-Amidierung am Beispiel von *Staphylococcus aureus*. Der MurT/GatD-Enzymkomplex nutzt Glutamin (Gln) als primären Stickstoffdonor, der von der Glutaminase GatD zu Glutamat (Glu) und Ammoniak hydrolysiert und dann zum aktiven Zentrum der Mur-Transferase MurT transportiert wird. MurT katalysiert dann die ATP-abhängige Amidierung des Glutamats zu Glutamin in Position 2 des Lipid-II-Stammpeptids.

## Literatur

- [1] Schneider T, Sahl HG (2010) An oldie but a goodie – cell wall biosynthesis as antibiotic target pathway. *Int J Med Microbiol* 300:161–169
- [2] Münch D, Roemer T, Lee SH et al. (2012) Identification and *in vitro* analysis of the GatD/MurT enzyme-complex catalyzing lipid II amidation in *Staphylococcus aureus*. *PLoS Pathog* 8:e1002509
- [3] Zapun A, Philippe J, Abrahams KA et al. (2013) *In vitro* reconstitution of peptidoglycan assembly from the Gram-positive pathogen *Streptococcus pneumoniae*. *ACS Chem Biol* 8:2688–2696
- [4] Münch D, Engels I, Müller A et al. (2015) Structural variations of the cell wall precursor lipid II and their influence on binding and activity of the lipoglycopeptide antibiotic oritavancin. *Antimicrob Agents Chemother* 59:772–781

## Korrespondenzadresse:

Dr. Daniela Münch  
AiCuris GmbH & Co. KG  
Friedrich-Ebert-Straße 475, Gebäude 302  
D-42117 Wuppertal  
Tel.: 0202-31763-1312  
daniela.muench@aicuris.com