

Membran-Transport-Maschinen

Erfolgreiche Abwehr

Bakterien haben eine Vielzahl von Möglichkeiten, um sich gegen schädliche Substanzen wie Antibiotika zu wehren. Viele von ihnen verfügen über Pumpen, mit denen Arzneimittel aus der Zelle hinaus befördert werden. Die therapeutische Konzentration dieser Substanzen innerhalb der Bakterienzelle ist dann zu niedrig und sie können ihre schädigende Wirkung nicht ausüben. Heute sind multi-resistente Krankheitserreger, bei denen unter anderem solche Pumpsysteme eine zentrale Rolle spielen, ein sehr ernstzunehmendes Problem für Patienten, die bedingt zum Beispiel durch Chemotherapie oder HIV, unter einer Immunschwäche leiden. Denn es existieren Bakterien, die man mit keinem Antibiotikum mehr bezwingen kann.

Meine Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Entschlüsselung der Baupläne dieser Pumpen, um die genauen Transportmechanismen zu erforschen. Ein Verständnis dieser Mechanismen kann bei der Entwicklung spezifischer Inhibitoren, die die Funktion der Pumpen hemmen oder lahm legen, genutzt werden.

Die AcrB Pumpe

Das Antibiotikumpumpsystem AcrAB-TolC des Darmbakteriums *Escherichia coli* besteht aus drei Protein-Komponenten: einem Substrat/Protonen-Antiporter in der inneren Membran, einem Kanal in der äußeren Membran sowie einem Fusions- und Adapterprotein im Raum zwischen den beiden Membranen, dem so genannten Periplasma. Jede Komponente ist unerlässlich für die Funktion des Systems. Bei Fehlfunktion eines der drei Proteine ist die natürliche Widerstandsfähigkeit des Bakteriums gegenüber Antibiotika, Gallensalzen, Detergenzien und Farbstoffen drastisch reduziert.

Der Transporter AcrB spielt die zentrale Rolle hinsichtlich Substratspezifität und Energetisierung des Transportprozesses. Es gehört zur Superfamilie der „Resistance-Nodulation-cell Division“ (RND) Transporter, zu der auch das menschliche „Niemann-Pick C1 disease Protein“ (NPC1) und Hedgehog Rezeptor Patched (Ptc) gehören.

Es ist uns in Kooperation mit der Gruppe von Prof. Diederichs aus Konstanz gelungen, eine neue, hochauflösende Struktur des Transporters in einer asymmetrischen Konformation aufzuklären. Aufgrund der Asymmetrie haben wir einen völlig neuen Transportmechanismus postuliert, bei dem das Substrat durch die einzelnen Monomere gleitet. Im mittels Kristallographie erarbeiteten Bauplan dieses Membranproteins sind in den Monomeren Tunnel zu erkennen, die verschiedene Engstellen aufweisen. Für den Transport von Antibiotika über die bakterielle Membran durch AcrB wird ein Mechanismus ähnlich wie bei einer peristaltischen (Quetsch-)Pumpe postuliert.

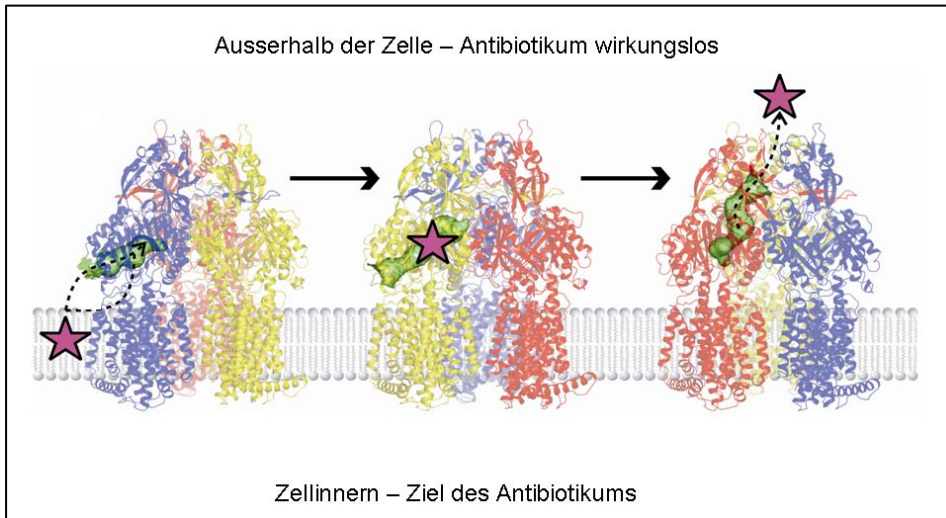


Abbildung 1. Schematische Darstellung des Antibiotikumpumpsystems AcrAB-TolC von *Escherichia coli*. Blau: Substrat/Protonen Antiporter in der inneren Membran (Acriflavine resistance protein B, AcrB), Gelb: Kanal in der äusseren Membran (Tolerance against Colicin E1, TolC), Rot: Fusions- und Adapterprotein (Acriflavine resistance protein A, AcrA) im Raum zwischen den beiden Membranen (Periplasma)

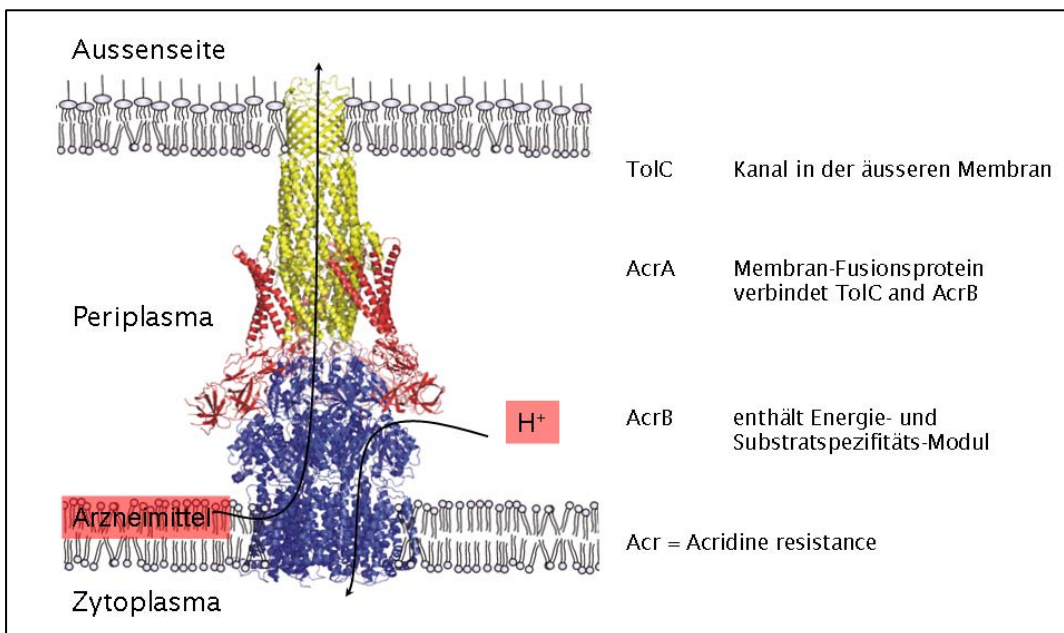


Abbildung 2.: Ein Antibiotikum-Molekül (Stern) versucht durch die Zellmembran (grau) ins Zellinnere des Bakteriums (unten) zu gelangen. Die AcrB Pumpe (farbig) fängt es ab und leitet es in den Tunnel (grüner Schlauch). Mitte: Das Antibiotikum ist im Tunnel gefangen. Rechts: Durch Schließen des Tunnel-Eingangs und gleichzeitiges Öffnen des Tunnels an der Aussenseite wird das Antibiotikum nach außen (oben) transportiert.



Klaas Martinus Pos, Jahrgang 1968, wurde in den Niederlanden geboren und studierte Biologie in Groningen. Er promovierte an der ETH Zürich in der Gruppe von Prof. Peter Dimroth. Nach einem zweijährigen Aufenthalt an der Universität von Leeds in Großbritannien in der Gruppe von Prof. Peter Henderson war Pos vor seinem Ruf nach Frankfurt als Oberassistent zuerst an der ETH Zürich in der Gruppe von Prof. Peter Dimroth und zuletzt an der Universität Zürich in Gruppe von Prof. François Verrey tätig. Seit den 1. Oktober 2008 ist Pos CEF-Professor für „Membrane Transport Machineries“ an der Goethe-Universität Frankfurt.

Pos, K. M., (2009)

Drug transport mechanism of the AcrB efflux pump.

Biochim Biophys Acta, **1794**: 782-793

Seeger, M. A., von Ballmoos, C., Eicher, T., Brandstätter, L., Verrey, F., Diederichs, K. and **Pos, K. M.**, (2008)

Engineered disulfide bonds support the functional rotation mechanism of multidrug efflux pump AcrB.

Nature Struc. Mol. Biol., **15**: 199-205

Seeger, M. A., Schiefner, A., Eicher, T., Verrey, F., Diederichs, K. and **Pos, K. M.**, (2006)

Asymmetric structure of trimeric AcrB suggests a peristaltic drug pumping mechanism.

Science **313**: 1295-1298

(Stand 26. Juli 2010)