

02. Februar 2017

## Medikamente gegen *Helicobacter pylori* – Neutronen klären Enzymfunktion

*Helicobacter pylori* steht unter dringendem Verdacht Magenkrebs auszulösen. Jetzt hat ein internationales Forscherteam mit Hilfe von Neutronen die Funktionsweise eines wichtigen Enzyms im Stoffwechsel des Bakteriums entschlüsselt. Es gilt als Angriffspunkt für neue Medikamente. Die Messungen hierzu führten sie an der Neutronenquelle in Oak Ridge (USA) und der Forschungs-Neutronenquelle FRM II der Technischen Universität München (TUM) durch.

Weltweit jeder Zweite trägt es in seinem Magen: *Helicobacter pylori*. Geschwüre und chronische Gastritis sind die häufigsten Krankheitsbilder, die mit diesem Bakterium in Verbindung gebracht werden. Bislang geht die Medizin gegen den Magenkeim mit einer Kombination aus zwei Antibiotika und einem Protonenpumpen-Hemmer vor. Doch nur in 70 Prozent der Fälle wirkt die Behandlung, und es entstehen zunehmend Resistenzen. Schon seit langem sind Wissenschaftler daher auf der Suche nach alternativen Medikamenten gegen das gefährliche Bakterium.

Anders als der Mensch und viele nützliche Bakterien, verwendet *H. pylori* ein spezielles Enzym für die Synthese von Vitamin K2. Dieses Enzym, die 5'-Methylthioadenosin Nucleosidase (MTAN), ist daher ein vielversprechender Kandidat zur Entwicklung eines Medikaments, das spezifisch nur gegen *H. pylori* wirkt, ohne dabei nützliche Bakterien oder gar menschliche Zellen zu schädigen.

### Strukturaufklärung mit Neutronen

Das Enzym MTAN ist an einem wichtigen Syntheseschritt für das Vitamin K2 beteiligt. Über Wasserstoffbrückenbindungen wird dabei eine Vorstufe des Vitamins gebunden, um eine Seitengruppe abzutrennen. Die hierfür wichtigen Positionen und Positionswechsel der Wasserstoffatome waren bislang nur unzureichend bekannt.

Die übliche Methode zur Strukturaufklärung von Enzymen, die Kristallstrukturanalyse mit Röntgenstrahlen, hilft hier nur wenig, da Röntgenstrahlung für Wasserstoff-Atome nahezu blind ist. Die Forscher nutzten daher Neutronen zur Strukturaufklärung. Sie sind für Wasserstoff-Atome besonders empfindlich.

Montage eines Kristalls des Enzyms MTAN im Fokus des Neutronenstrahls im BioDiff-Instrument.  
© Andreas Ostermann / TUM



Science, JCNS) gemeinsam am Heinz Maier-Leibnitz Zentrum in Garching betrieben wird, sowie an der Neutronenquelle des Oak Ridge National Laboratory (USA) untersuchten die Wissenschaftler verschiedene Zustände des Enzyms und konnten so ein genaues Bild seiner Wirkweise ermitteln.

„Da wir nun den genauen Ablauf der Reaktion und die beteiligten Bindungsstellen des Enzyms kennen, ist es nun möglich Moleküle zu entwickeln, die genau diesen Ablauf blockieren“, sagt TUM-Biologe Dr. Andreas Ostermann, der zusammen mit Dr. Tobias Schrader (JCNS) das Instrument am FRM II betreut.

Quelle: *Technische Universität München*

#### *Literatur:*

*Banco MT, Mishra V, Ostermann A et al.*

*Neutron structures of the Helicobacter pylori 5?-methylthioadenosine nucleosidase highlight proton sharing and protonation states*

*PNAS, November 16, 2016, doi:10.1073/pnas.1609718113*

<http://www.pnas.org/content/early/2016/11/15/1609718113.abstract>