

Kleine Fische, grosse Ziele: neue antimikrobielle Wirkstoffe

Fachgruppe Pharmazeutische Technologie und Pharmakologie



v.l.:
Prof. Dr. Steffi Lehmann
Leiterin Fachgruppe Pharmazeutische Technologie und Biotechnologie, leht@zhaw.ch

Lynn Gasser
Wissenschaftliche Assistentin und Masterstudentin

Dr. Lukas Neutsch
Leiter Fachgruppe Bioproszesstechnologie

Prof. Dr. Lars Fieseler
Leiter Fachgruppe Lebensmittelmikrobiologie

Forschungsprojekt
Kleine Fische, grosse Ziele: neue antimikrobielle Wirkstoffe

Leitung:
Prof. Dr. Steffi Lehmann,
Dr. Lukas Neutsch,
Prof. Dr. Lars Fieseler

Dauer:
August 2023 – Juli 2025

Förderung:
Innosuisse

Gemeinsam mit dem Wädenswiler Start-up **Microeos** entwickeln drei ZHAW-Forschungsteams neue antimikrobielle Wirkstoffe. Die Forschenden greifen dafür auf evolutionsbiologisch uralte Viren, die Bakteriophagen, zurück, die Bakterien spezifisch abtöten und eliminieren. Dank Experimenten in Zebrafisch-Larven können die neuen Wirkstoffkandidaten effizient getestet und selektioniert werden.

Ein Freitagnachmittag im Juni. Lynn Gasser, Bachelorstudentin in Biotechnologie, sitzt am Mikroskop und analysiert ihr letztes Experiment. Was sie beobachtet, stimmt sie zuversichtlich. Nicht nur für ihre Bachelorarbeit, die sie bald abschliessen wird. Nein, auch hinsichtlich des therapeutischen Potenzials, das möglicherweise in den neuen antimikrobiellen Wirkstoffen steckt, die sie testet. Die bakterielle Infektion, die sie in Zebrafisch-Larven mittels Fluoreszenzmikroskopie verfolgt, ist in den behandelten Larven stark zurückgegangen.

Bakteriophagen und Endolysine als antimikrobielle Wirkstoffe

Bei den neuen Wirkstoffen handelt es sich um Endolysine. Diese Enzyme werden von Viren, die Bakterien infizieren, den sogenannten Bakteriophagen, gebildet. Endolysine bauen Zellwände von Bakterien ab und lösen dadurch deren Zelltod aus. Bakteriophagen wurden schon vor 100 Jahren therapeutisch eingesetzt, später von Antibiotika jedoch weitgehend verdrängt. In Folge von immer häufiger auftretenden Antibiotika-resistenten

Bakterien sind sie inzwischen wieder gefragt. Denn aufgrund ihrer hohen Spezifität und Effizienz sind Bakteriophagen oder davon isolierte Endolysine in der Lage, auch resistente Keime zu beseitigen.

Bakteriophagen und Endolysine potenter machen

Das Start-up-Unternehmen Microeos nutzt Gentechnik, um Bakteriophagen und Endolysine noch potenter zu machen. Es produziert gentechnisch veränderte Phagen- und Endolysine. Alle Moleküle müssen bezüglich ihrer Aktivität in einem intakten Organismus charakterisiert werden, um die besten Kandidaten für die weitere Entwicklung auszuwählen.

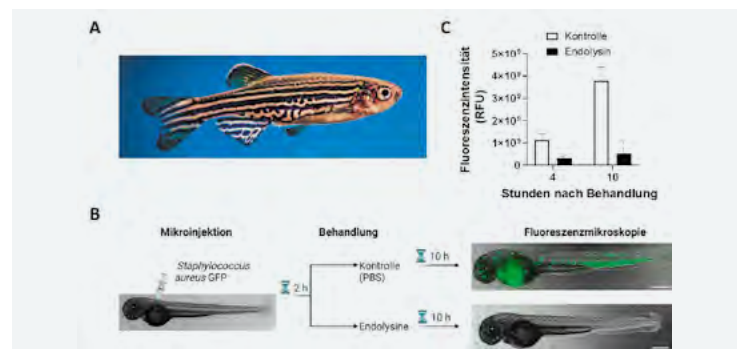
Ideale Modellorganismen

Zebrafisch-Larven, die mit pathogenen Bakterien infiziert werden, sind ein idealer Modellorganismus dafür. Sie sind nämlich transparent, so dass fluoreszent markierte Bakterien in den Larven mit einem Fluoreszenzmikroskop detektiert werden können. Bis zu Tag 5 nach der Befruchtung haben Zebrafisch-Larven kein ausgebildetes Schmerzrezeptorsystem. Daher fallen Experimente in diesem Zeitraum nicht unter das Tierschutzgesetz und können einen Anteil an Tierversuchen in komplexeren Mausmodellen ersetzen.

Zusammenarbeit über Institutsgrenzen

In einem über Innosuisse finanzierten Forschungsprojekt mit der ZHAW werden die Wirkstoffkandidaten von Microeos in Zebrafisch-Larven charakterisiert und deren biotechnologische Produktion optimiert. Die Fachgruppe Pharmazeutische Technologie und Pharmakologie (Institut für Chemie und Biotechnologie) bestimmt die Effizienz der Wirkstoffe in den Larven mittels Imaging, während in der Fachgruppe Lebensmittelmikrobiologie (Institut für Lebensmittel- und Getränkeinnovation) pathogene Bakterienstämme für diesen Zweck mit fluoreszenten Reporterproteinen versehen und Methoden entwickelt werden, um den bakteriellen Befall der Fischlarven zu quantifizieren. Gleichzeitig arbeitet die Fachgruppe Bioproszesstechnologie an neuen Möglichkeiten, die biotechnologische Produktion von Bakteriophagen zu skalieren.

Man trifft Lynn Gasser immer noch am Mikroskop. Inzwischen als eine der wissenschaftlichen Assistentinnen, die auf diesem Projekt arbeiten. Ihr gemeinsames Ziel ist es, irgendwann schwer erkrankten Patientinnen zu helfen. Auch wenn der Weg dahin noch lang sein wird. ■



A) Adulter Zebrafisch *Danio rerio*. **B)** Übersicht über den Ablauf der Experimente, die zwecks Charakterisierung der Endolysin-Aktivität in Zebrafisch-Larven (48 h alt) durchgeführt wurden. Nach der bakteriellen Infektion wurden die Zebrafisch-Larven mit Pufferlösung (PBS) oder mit Endolysinen behandelt. Mikroskopiebilder zeigen die Überlagerung von Fluoreszenz- und Durchlichtaufnahmen von Zebrafisch-Larven vor der bakteriellen Infektion und 10 h nach Behandlung. Das grüne Signal kommt von den Bakterien, die mit Green Fluorescent Protein (GFP) markiert sind. **C)** Quantitative Auswertung der Fluoreszenzintensität in behandelten und unbehandelten Zebrafisch-Larven 4 h und 10 h nach Behandlung. Massstab 500 µm

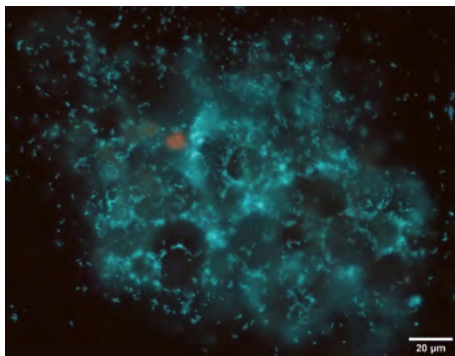
FunGas – Enzyme von anaeroben Pilzen für höhere Gasausbeuten in Biogasanlagen

Dr. Hans-Joachim Nägele, Leiter Fachgruppe Umweltbiotechnologie, naeh@zhaw.ch
Dr. Christin Peters, Leiterin Fachgruppe Biosystemtechnologie, petc@zhaw.ch

Biogasanlagen sind ein bedeutender Bestandteil der Kreislaufwirtschaft. Die verstärkte Nutzung von Reststoffen wie Gülle oder Mist aus der Landwirtschaft zur Erzeugung von Biogas könnte einen erheblichen Beitrag zum Klimaschutz, zur dezentralen Energieversorgung und zur lokalen Düngerbereitstellung leisten. Aufgrund der geringen Biogasausbeute beziehungsweise des langsamen Abbaus dieser Materialien sind Biogasanlagen unter den gegebenen wirtschaftlichen Rahmenbedingungen nicht darstellbar.

Im Projekt «Interreg VI Alpenrhein-Bodensee-Hochrhein» soll untersucht werden, ob mit Hilfe von anaeroben Pilzen, zum Beispiel aus dem Verdauungstrakt von Wiederkäuern, beziehungsweise den von ihnen produzierten Enzymen landwirtschaftliche Reststoffe biologisch-enzymatisch so effektiv aufgeschlossen werden können, dass sich die Produktivität von Kleinbiogasanlagen signifikant steigern lässt. Die ZHAW kooperiert

in diesem Projekt mit der Universität Innsbruck und der Bayerischen Landesanstalt für Landwirtschaft. Mehr Infos: www.interreg.org/projekte-1/interreg-vi/fungas



UV-Fluoreszenzmikroskopie (Filter AF430) von syntrophischem *Methanobrevibacter* sp. mit blaugrüner Fluoreszenz, der extrinsisch an dem nicht fluoreszierenden *Caecomyces communis* var. *churrovii* haftet

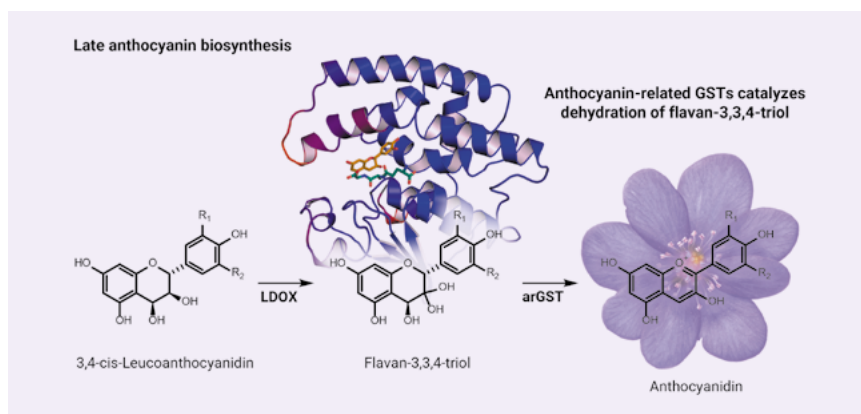
Entscheidenden Schritt in der Biosynthese von Anthocyanen aufgeklärt

Prof. Dr. Rebecca Buller, Leiterin Fachstelle Biokatalyse, Umwelt- und Prozesstechnologie, bull@zhaw.ch

Anthocyane sind verantwortlich für die rote, violette oder blaue Färbung der meisten Blumen, Früchte und Herbstblätter. Obschon die natürliche Produktion der Pigmente seit langem erforscht wird, konnten Anthocyane bisher nicht in Zellfabriken hergestellt werden. Das Kompetenzzentrum für Biokatalyse hat einen entscheidenden, aber bislang unbekannt Schritt in der Biosynthese aufgeklärt: Das Enzym «anthocyanin-related glutathione transferase», das bisher für ein Transportprotein gehalten wurde, ist ebenfalls katalytisch an der Biosynthese beteiligt.

Es bewirkt die Umwandlung des zweit-letzten Zwischenprodukts durch eine Dehydrierung. Das fehlende Enzym im Biosyntheseweg wurde in eine Backhefe-Zellfabrik für die Produktion der Anthocyane eingebaut. Ausgehend vom Einfachzucker Glukose führte dies zu einer über 35-fach erhöhten Anthocyanproduktion im Vergleich zu Zellfabriken, die das essenzielle Enzym nicht enthielten. Die Ergebnisse wurden im Fachmagazin *Nature Catalysis* publiziert.

Publikation: Eichenberger, M., Schwander, T., Hüppi, S. et al. The catalytic role of glutathione transferases in heterologous anthocyanin biosynthesis. *Nat Catal* (2023). <https://doi.org/10.1038/s41929-023-01018-y>



Rebecca Buller und ihr Team konnten aufzeigen, dass das Enzym «anthocyanin-related glutathione transferases», das bisher für ein Transportprotein gehalten wurde, einen Schlüsselschritt in der Biosynthese der Farbstoffe katalysiert. Grafik © ZHAW/Eichenberger, M., Schwander, T., Hüppi, S. et al.

Neue Projekte

ADSC isolation by pure mechanical means

Dauer: 01.06.2023–31.05.2024
Projektpartner: REGENERA SA

Anaerobe Pilze und Produktivität von Kleinbiogasanlagen

Dauer: 01.07.2023–30.06.2026
Projektpartner: Freistaat Bayern (LfL); Universität Innsbruck; Interreg Alpenrhein-Bodensee-Hochrhein; EU Europäischer Fonds für regionale Entwicklung (EFRE)

Herstellung von Clean Meat mittels essbaren Scaffolds

Dauer: 01.08.2023–31.01.2025
Projektpartner: Innosuisse; ETH Zürich

Novel phage derived antimicrobials

Dauer: 01.08.2023–31.07.2025
Projektpartner: Innosuisse; Microcos GmbH

Weitere Projekte

zhaw.ch/icbt/projekte

Weiterbildung

25.01.2024

SMGP Kurs 4

11.03.2024

CAS in Coffee Excellence Module B

21.03.2024

SMGP Kurs 6

Infos und Anmeldung

zhaw.ch/icbt/weiterbildung