



Verena Nadin Fritsch
2013–2018 Biologiestudium an der FU Berlin. Dort 2018–2022 Promotion in der Gruppe von Prof. Dr. H. Antelmann. Seit 2023 PostDoc in der Gruppe von Prof. Dr. M. Hensel, Universität Osnabrück.

VAAM-Promotionspreis 2023

Über die (Un-)Spezifität von Redoxsensoren

VERENA NADIN FRITSCH
MIKROBIOLOGIE, FU BERLIN

DOI: 10.1007/s12268-023-2051-3
© Die Autorin 2023

Die weltweite Zunahme von Antibiotikaresistenten Bakterien und die sich daraus ergebenden Mortalitätsraten sind eine globale Herausforderung. Insbesondere humanpathogene Bakterien verfügen über eine Vielzahl an Mechanismen, um die Immunantwort zu umgehen. Neue, effektive Schutzmaßnahmen und Behandlungsmethoden sind somit dringend notwendig, um Infektionskrankheiten künftig erfolgreich einzudämmen. In meiner Promotionsarbeit in der Arbeitsgruppe von Haike Antelmann (FU Berlin) habe ich mich daher mit der weiteren Aufklärung bakterieller Resistenzmechanismen beschäftigt. Insbesondere galt meine Aufmerksamkeit der oxidativen Stressantwort von *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae*.

Unter anderem wollte ich verstehen, wie *S. aureus* auf Chinonstress reagiert. Chinone sind reaktive Spezies, die als Zusatzstoffe verschiedener Produkte in die Umwelt gelangen sowie als Abbauprodukte bestimmter Medikamente oder der bakteriellen Eisenaufnahme entstehen. Zudem finden sie als antimikrobielle Substanzen Anwendung in der

Medizin. Meine Untersuchungen demonstrieren, dass *S. aureus* mit einer Thiol-spezifischen oxidativen und elektrophilen Stressantwort auf die Modellsubstanz Methylhydrochinon reagiert. Insbesondere die MhqR- und QsrR-Regulons werden stark induziert und erwiesen sich als essenziell für das bakterielle Überleben [1].

Interessanterweise ließ sich eine erhöhte Expression beider Regulons, die mit einer erhöhten Resistenz einhergeht, auch nach Zugabe verschiedener Antibiotika nachweisen. Da die Stresserkennung von MhqR nicht Thiol-basiert, sondern durch eine Ligandenbindung erfolgt, ist diese überlappende Aktivierung von MhqR vermutlich durch strukturelle Gemeinsamkeiten der unterschiedlichen Substanzen zu erklären (Abb. 1A, [1]). Transkriptomanalysen zeigen, dass QsrR zudem auch durch verschiedene Oxidantien und der reaktiven Schwefelspezies Allicin aus Knoblauch inaktiviert wird [2].

Doch wie erfolgt die Wahrnehmung dieser unterschiedlichen Substanzen durch QsrR? Ji *et al.* (2013) zeigten, dass eine Alkylierung des Redox-aktiven Cysteins von QsrR durch Chinone zu einer Konformationsänderung führt [3]. Durch weitere systematische Analysen konnten wir nachweisen, dass Oxidan-

ten eine intermolekulare Disulfidbrückenbildung zwischen dem Redox-aktiven Cys4 und dem Cys29' von QsrR induzierten. Im Gegensatz dazu bedingt Allicin eine S-Thioallylierung der Thiolgruppen (Abb. 1B). Beide posttranslationalen Modifikationen bewirken eine unterschiedlich starke Inaktivierung von QsrR und damit eine an den Stressor angepasste Genexpression des Regulons [2].

Die genauere Kenntnis dieser Resistenzsysteme ermöglicht es uns hoffentlich, bestehende Behandlungsmethoden zukünftig effektiver zu gestalten und neue Therapieansätze zu entwickeln.

Danksagung

Ein herzliches Dankeschön gilt meiner Betreuerin Haike Antelmann für ihre Unterstützung und Betreuung. Außerdem danke ich meiner ehemaligen Arbeitsgruppe, allen Kooperationspartnern sowie den TR84 für die finanzielle Unterstützung. ■

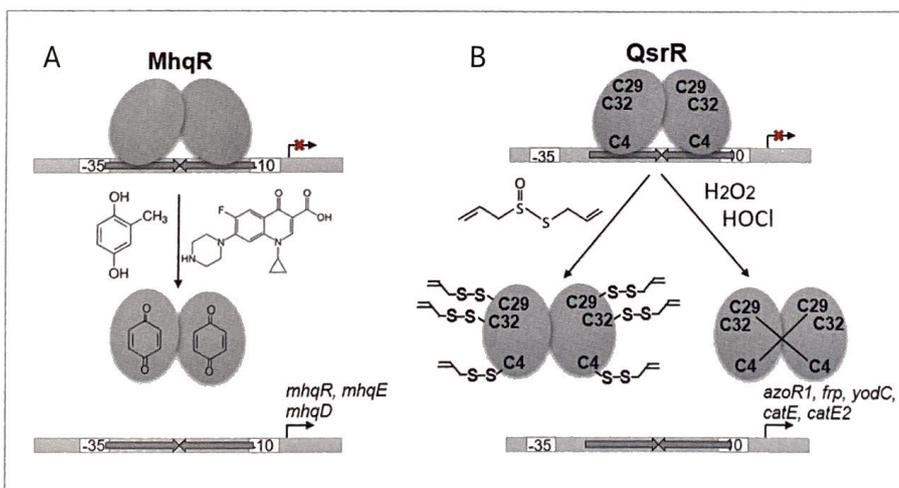
Literatur

- [1] Fritsch VN, Loi VV, Busche T *et al.* (2019) The MarY-type repressor MhqR confers quinone and antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antioxid Redox Signal* 31: 1235–1252
- [2] Fritsch VN, Loi VV, Kurokawa B *et al.* (2023) The MarY/DUF24-family QsrR repressor senses quinones and oxidants by thiol switch mechanisms in *Staphylococcus aureus*. *Antioxid Redox Signal* 38: 877–895
- [3] Ji Q, Zhang L, Jones MB *et al.* (2013) Molecular mechanism of quinone signaling mediated through S-quinonization of a YodB family repressor QsrR. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 5010–5015

Funding note: Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.
Open Access: Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Korrespondenzadresse:

Dr. Verena Fritsch
Fachbereich 5: Mikrobiologie
Universität Osnabrück
Barbarastraße 11
D-49076 Osnabrück
vfritsch@uni-osnabrueck.de



▲ **Abb. 1:** Die Chinonstressantwort von *Staphylococcus aureus* wird primär durch das MhqR- und QsrR-Regulon vermittelt. **A,** MhqR erkennt Chinone und strukturell ähnliche Substanzen durch Ligandenbindung. **B,** QsrR wird in Abhängigkeit vom Stressor durch unterschiedliche posttranslationale Modifikationen reguliert.