



Christian Jacoby

Jahrgang 1991. 2011–2014 Bachelorstudium in Biologie am Karlsruher Institut für Technologie. 2014–2016 Masterstudium Biologie, Universität Freiburg. 2017–2022 Promotion bei Prof. Dr. M. Boll an der Universität Freiburg. Seit 2022 PostDoc.

VAAM-Promotionspreis 2023

Metabolismus auf Steroiden – Sauerstoff nötig?

CHRISTIAN JACOBY

INSTITUT FÜR BIOLOGIE II, MIKROBIOLOGIE, UNIVERSITÄT FREIBURG

DOI: 10.1007/s12268-023-2052-2
Der Autor 2023

■ Steroide sind weit verbreitete organische Verbindungen mit einer essenziellen Rolle als Bestandteile biologischer Membranen, Emulgatoren und Signalmoleküle. Aufgrund ihrer geringen Wasserlöslichkeit ist der vollständige Abbau von Steroiden eine Herausforderung, die ausschließlich Bakterien bewältigen.

Beim Abbau von Steroiden wie Cholesterin nutzen aerobe Bakterien Cytochrom-P₄₅₀-Monooxygenasen, um Sauerstoff in ein hoch reaktives metallgebundenes Hydroxylradikal zu überführen. Dies ermöglicht die Hydroxylierung des terminalen C₂₆-Atoms der Steroidseitenkette und leitet den weiteren Abbau über Reaktionen ein, die der β -Oxidation ähneln (Abb. 1A).

Denitrifizierende Bakterien wie *Sterolibacterium denitrificans* hingegen hydroxylieren die Steroidseitenkette zunächst am tertiären C₂₅-Atom mit Wasser durch eine molybdänhaltige

Steroid-C₂₅-Dehydrogenase (Abb. 1B). Während meiner Doktorarbeit entdeckten wir eine komplexe Enzymkaskade, die für den weiteren Abbau des tertiären Alkohols verantwortlich ist [1]. Diese wird durch eine Phosphorylierung des Alkohols mittels einer ATP-abhängigen Kinase eingeleitet [2]. Es folgt eine Lyase-katalysierte Eliminierung des Phosphoesters, was am C₂₄-Atom eine subterminale Doppelbindung einführt (Abb. 1B). Diese ermöglicht die nachfolgende Hydroxylierung und Oxidation des C₂₆-Atoms durch eine weitere molybdänhaltige Steroid-Dehydrogenase, die die Bildung eines stabilen allylischen Carbokation-Zwischenprodukts erlaubt. Eine spezifische Aldehyd-Dehydrogenase oxidiert das resultierende Aldehyd zu einer Carbonsäure [1]. Der weitere Abbau erfolgt ähnlich wie im aeroben Abbauweg über β -Oxidation.

Der mikrobielle Abbau von Steroidhormonen ist eine weitere Herausforderung. Dabei greifen aerobe Bakterien erneut auf die hohe

Reaktivität des aktivierten Sauerstoffs zurück, mit dem Mono- und Dioxygenasen die Ringstruktur von Androgenen oder Östrogenen aufbrechen. Auch hier nutzen anaerobe Bakterien zuvor unbekannte Strategien: Androgene bauen sie über den 2,3-*seco*-Abbauweg ab, bei dem ein molybdänhaltiges Enzym aus der Xanthin-Oxidase-Familie und eine ringspaltende Hydrolase beteiligt sind. Beim anaeroben Abbau von Östrogenen gestaltet sich dies aufgrund der Stabilität des phenolischen Rings als problematisch. Überraschenderweise ent-

deckten wir in Zellextrakten von *Denitratisoma oestradiolicum* eine S-Adenosylmethionin(SAM)-abhängige Dearomatisierung von Östrogenen zu Androgenen, die über einen Methyltransfer zum Phenolring verläuft [3]. Diese Reaktion katalysiert eine neuartige nicht radikalische Cobalamin- und SAM-abhängige Methyltransferase (Abb. 1C). Die Kombination dieser beiden Kofaktoren wurde bislang nur bei einigen Radikal-SAM-Enzymen beschrieben.

Der anaerobe Abbau von Steroiden zeigt eine bemerkenswerte Vielfalt von neuartigen Metall-Kofaktor-katalysierten Reaktionen auf, die die herkömmlichen, von Oxygenasen abhängigen Reaktionen ersetzen können.

Danksagung

Ein herzliches Dankeschön geht an meinen Doktorvater Matthias Boll und die ganze Arbeitsgruppe für die großartige Atmosphäre und hervorragende Zusammenarbeit. Besonders bedanke ich mich bei meinen Kooperationspartner:innen für ihre wertvolle Unterstützung.

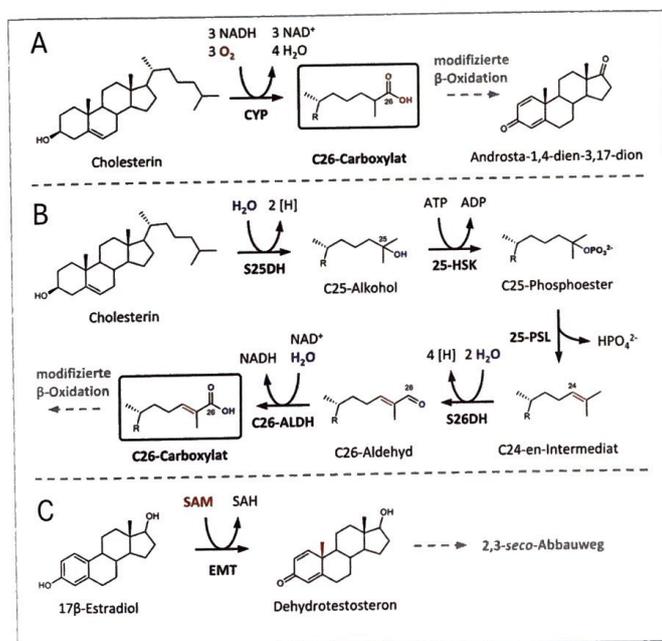
Literatur

- [1] Jacoby C, Ferlaino S, Bezold D et al. (2020) ATP-dependent hydroxylation of an unactivated primary carbon with water. *Nat Commun* 11: 3906
- [2] Jacoby C, Goerke M, Bezold D et al. (2021) A fully reversible 25-hydroxy steroid kinase involved in oxygen-independent cholesterol side-chain oxidation. *J Biol Chem* 297: 101105
- [3] Jacoby C, Krull J, Andexer J et al. (2020) Channeling C1 Metabolism toward S-Adenosylmethionine-Dependent Conversion of Estrogens to Androgens in Estrogen-Degrading Bacteria. *mBio* 11: e01259-20

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. Christian Jacoby
Institut für Biologie II
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Schänzlestraße 1
D-79104 Freiburg
Christian.jacoby@biologie.uni-freiburg.de



▲ **Abb. 1:** Initiale Schritte des bakteriellen Steroidabbaus. **A**, aerobe Aktivierung der Steroidseitenkette in *Mycobacterium tuberculosis*. **B**, anaerobe Aktivierung der Steroidseitenkette in *Sterolibacterium denitrificans*. **C**, SAM- und Cobalamin-abhängige Dearomatisierung von 17 β -Estradiol zu Dehydrotestosteron in *Denitratisoma oestradiolicum*.