KOMBINATORISCHE BIOAKTIVITÄTS SCREENS



Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS16-005

Projektbeginn: 01. Jänner 2018

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / beendet

Fördersumme: € 279.000,00

Projektträger:
FFoQSI Austrian Competence Centre for Feed and Food Quality Safety and Innovation

Wissenschaftliche Leitung:
Christoph Zutz

Weitere beteiligte Einrichtungen:
Universität für Bodenkultur Wien
Universitätsklinikum St.Pölten
FFoQSI Austrian Competence Centre for Feed and Food Quality Safety and Innovation
FFoQSI Austrian Competence Centre for Feed and Food Quality Safety and Innovation

Forschungsfeld:
Biologie

Kurzzusammenfassung:
Jahrzehntelang wurden sprichwörtlich alle kultivierbaren Mikroorganismen in pharmazeutischen Hochdurchsatz Screens auf Bioaktivität hin untersucht. Diese Programme wurden beendet als sich abzeichnete, dass die Rate der entdeckten aber bereits bekannten Stoffe stetig zunahm. Daraufhin wurden Mikroorganismen als Hauptquelle für bioaktive Stoffe verdrängt. Erst durch die großangelegten Sequenzierprogramme der letzten Jahre konnte gezeigt werden, dass eine größere Diversität mikrobieller Metaboliten exsistiert als bis dato angenommen. Diese Erkenntnis hat das Interesse an „kryptischen“ Metaboliten als Quelle neuer benötigter bioaktiver Stoffe im Kampf gegen zunehmende Resistenz gegen Antibiotika wieder geweckt. Ein vielversprechender Ansatz, die Produktion dieser „kryptischen“ Metabolite zu induzieren, ist co-Kultivierung von kompetierenden Mikroorganismen. Hier eignen sich zum Beispiel Bakterien und Pilze, die bekannt dafür für die Produktion von hoch wirksamen bioaktiven Stoffen sind. In einer voran gegangenen Studie konnten wir zeigen, dass kleine chemische Effektoren geeignet sind, reprimierte Metabolite in Pilzen entweder zu induzieren oder geringe Produktion zu steigern, wodurch die Chance steigt diese Stoffe zu entdecken. Außerdem wurde gezeigt, dass die Produktion von Metabolien in Pilzen stark von biotrophen Einflüssen abhängig ist. Deshalb schlagen wir einen innovativen Hochdurchsatz Ansatz vor, in dem co-Kultivierung von Bakterien und Pilzen mit kleinen chemischen Effektoren kombiniert und diese unter diveresen biotrophen Einflüssen inkubiert werden sollen. Wir werden einen Hochdurchsatzprozessetablieren, in dem 144 Bakterien mit 32 Pilzen co-Kultiviert werden, welche wiederum mit 4 kleinen chemischen Effektoren behandelt wurden und unter 4 biotrophen Bedingungen angezüchtet werden. Die so entstandenen 73728 Kulturextrakte werden auf ihre Fähigkeit hin, antimikrobielle Resistenz zu bekämpfen hin untersucht. Dabei werden wir einen direkten Ansatz durchführen in dem wir nach neuen Antibiotika Stoffen „screenen“, die nicht durch in Niederösterreich verbreitete Resistenzen aus dem Humansektor beeinflusst werden.
Außerdem werden wir in einem indirekten Ansatz Reporter Stämme generieren, die gezielt auf erm und cfr bedingte Antibiotikaresistenz reagieren. Diese Resistenzmechanismen basieren auf Methylierung von 16S und 23S rRNA und führen zur Resistenz gegen mehrere Antibiotika. Bis jetzt wurden noch keine in vivo aktiven Inhibitoren gefunden.
In dem hier vorgeschlagenen Projekt werden wir einen Hochdruchsatzprozess, der an mehrere Hochdurchsatzmethoden gekoppelt ist, etablieren. Dieser Prozess wird die Suche nach neuen bioaktiven Stoffen deutlich beschleunigen und hat großes Potential zu neuen bioaktiven Stoffe zu führen.

Schlüsselbegriffe:
Antibiotic research, genetics, bacteriology and mycology