

## Pressemitteilung

Goethe-Universität Frankfurt am Main

Dr. Anke Sauter

03.08.2022

<http://idw-online.de/de/news799360>

Forschungsergebnisse, Kooperationen  
Biologie, Chemie, Medizin  
überregional



## Antibiotika aus Naturstoffen: Neues Biosynthese-Verfahren entwickelt

Die Veränderung von Wirkstoffen mit dem Element Fluor ist ein wichtiges Werkzeug in der modernen Medikamentenentwicklung. Nun ist es an der Goethe-Universität Frankfurt erstmals gelungen, ein in der Natur vorkommendes Antibiotikum durch gezieltes Bioengineering zu fluorieren. Mit Hilfe dieses Verfahrens kann eine ganze Stoffklasse von medizinisch relevanten Produkten aus der Natur verändert werden – und verspricht somit ein großes Potenzial zur Herstellung neuer Antibiotika gegen resistente Keime und zur (Weiter-)Entwicklung anderer Medikamente. Das Startup-Unternehmen kez.biosolutions GmbH wird die Forschungsergebnisse in die Anwendung bringen.

Seit Jahrzehnten werden medizinische Wirkstoffe mit Fluor chemisch verändert. Denn Fluor hat viele therapeutisch nützliche Effekte: Es kann die Bindung des Wirkstoffs an das Zielmolekül verbessern, den Wirkstoff leichter für den Körper verfügbar machen und seine Verweildauer im Körper verändern. Mittlerweile enthalten nahezu die Hälfte der von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA zugelassenen Medikamente mit kleinen Wirkstoffmolekülen (bis ca. 100 Atome) mindestens ein gebundenes Fluoratom. Darunter befinden sich so unterschiedliche Medikamente wie Cholesterinsenker, Antidepressiva und Antibiotika.

Komplexe Naturstoffe werden oftmals von Bakterien oder Pilzen hergestellt, um sich einen Wachstumsvorteil zu verschaffen. Eine Möglichkeit, um Naturstoffe zu Medikamenten zu entwickeln, ist ihre Modifikation mit einem oder mehreren Fluoratomen. Im Fall des Antibiotikums Erythromycin bringt das angehängte Fluor entscheidende Vorteile: Das neue Erythromycin ist im Körper einfacher verfügbar und wirkt besser gegen Krankheitskeime, die eine Resistenz gegen Erythromycin entwickelt haben. Die synthetisch-chemischen Verfahren zur Einführung von Fluor in Naturstoffe sind sehr aufwendig und aufgrund der dafür notwendigen Chemikalien und Reaktionsbedingungen oftmals „brachial“, sagt Martin Grininger, Professor für Organische Chemie und Chemische Biologie an der Goethe-Universität. „Das führt zum Beispiel dazu, dass man in der Auswahl der Position an die das Fluor angefügt werden soll, sehr eingeschränkt ist“, fügt er hinzu.

Einem deutsch-amerikanischen Wissenschaftsteam um Prof. Martin Grininger und Prof. David Sherman, Professur für Chemie an der University of Michigan, ist es jetzt gelungen, sich die Biosynthese eines Antibiotika-produzierenden Bakteriums zunutze zu machen. Hierbei wird das Fluoratom als Teil eines kleinen Substrats während der biologischen Synthese eines Makrolid-Antibiotikums eingebaut. „Wir schleusen die fluoridierte Einheit während des Herstellungsprozesses ein, das ist effektiv und elegant“, betont Grininger, „denn es erlaubt die sehr flexible Positionierung des Fluors im Naturstoff, wodurch dessen Wirksamkeit beeinflusst werden kann.“

Dazu führten die Frankfurter Projektleiter Dr. Alexander Rittner und Dr. Mirko Joppe aus Griningers Arbeitsgruppe eine Untereinheit des Enzyms namens Fettsäuresynthase in das bakterielle Protein ein. Das Enzym wirkt natürlicherweise an der Biosynthese von Fetten und Fettsäuren in Mäusen mit. Die Fettsäuresynthase sei wenig wählerisch in der Verarbeitung der Vorprodukte, die auch für die Herstellung von Antibiotika in Bakterien wichtig sind, erklärt Rittner. Mit intelligentem Proteindesign gelang es dem Team, einen Teil des Mäuseenzym in den entsprechenden Biosyntheseweg des Antibiotikums zu integrieren. Rittner: „Das Spannende ist, dass wir mit dem Erythromycin einen Vertreter einer

ungeheuer großen Stoffklasse fluorieren konnten, den sogenannten Polyketiden. Es sind rund 10.000 Polyketide bekannt, und viele werden als Naturstoffmedikamente wie zum Beispiel als Antibiotika, Immunsuppressiva oder Krebsmittel genutzt. Unser neues Verfahren hat daher ein riesiges Potenzial zur chemischen Optimierung dieser Naturstoffgruppe – bei den Antibiotika vor allem die Überwindung von Resistenzen.“ Um dieses Potenzial zu heben, gründete Dr. Alexander Rittner das Startup-Unternehmen kez.biosolutions GmbH.

Prof. Martin Grininger forscht bereits seit einigen Jahren an der maßgeschneiderten Biosynthese von Polyketiden: „Die erfolgreiche Fluorierung eines Makrolid-Antibiotikums ist ein Durchbruch, für den wir viel getan haben und auf den ich jetzt sehr stolz bin. Gleichzeitig ist es ein Aufbruch: Wir arbeiten bereits daran, die antibiotische Wirkung verschiedener fluorierter Erythromycin-Verbindungen und weiterer fluorierter Polyketide zu testen und werden die neue Technologie auf weitere Fluormotive ausweiten. Dabei werden wir auch die erfolgreiche Zusammenarbeit mit Prof. David Sherman und seinem Team an der University of Michigan fortsetzen.“

Die Suche nach Resistenzen-überwindenden Medikamenten ist eine Daueraufgabe, denn – abhängig von der Häufigkeit des Einsatzes – ist es ganz normal, dass sich früher oder später Resistenzen bildeten. Vor diesem Hintergrund versteht Dr. Mirko Joppe seine Arbeit auch als gesellschaftlichen Auftrag. „Die Forschung an Antibiotika ist aus verschiedenen Gründen wirtschaftlich nicht lukrativ. Es ist daher die Aufgabe der Universitäten diese Lücke zu füllen, um gemeinsam mit Pharmaunternehmen neue Antibiotika zu entwickeln. Unsere Technologie kann einfach und schnell neue Antibiotika generieren und bietet nun ideale Anknüpfungspunkte für Projekte mit industriellen Partnern“.

Die beschriebenen Forschungsarbeiten an Polyketiden wurden durch die Volkswagen-Stiftung im Rahmen einer Lichtenberg-Professur, durch den LOEWE-Schwerpunkt MegaSyn des Hessischen Wissenschaftsministeriums und durch das National Institute of Health (USA) unterstützt.

Bild zum Download: <https://www.uni-frankfurt.de/122764926>

Bildtext: Wissenschaftler der Goethe-Universität haben ein Enzym erzeugt, das über mehrere nacheinander ausgeführte Reaktionen fluorierte Antibiotika herstellen kann. Zur Veranschaulichung sind die unterschiedlichen Bereiche des Hybrids, die hierbei zusammenwirken, in verschiedenen Farben dargestellt. (Grafik: Grininger)

wissenschaftliche Ansprechpartner:

Prof. Dr. Martin Grininger  
Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie  
Buchmann-Institut für Lebenswissenschaften  
Goethe-Universität Frankfurt  
Tel.: +49 (0)69 798-42705  
[grininger@chemie.uni-frankfurt.de](mailto:grininger@chemie.uni-frankfurt.de)

Originalpublikation:

Alexander Rittner, Mirko Joppe, Jennifer J. Schmidt, Lara Maria Mayer, Simon Reiners, Elia Heid, Dietmar Herzberg, David H. Sherman, Martin Grininger: Chemoenzymatic synthesis of fluorinated polyketides. Nature Chemistry (2022)  
<https://www.nature.com/articles/s41557-022-00996-z>

