

# Multipler Angriff auf Bakterien durch das neue Antibiotikum Teixobactin\*\*

Franz von Nussbaum\* und Roderich D. Süßmuth\*

Antibiotika · Depsipeptide · Lipid II · Nichtproteinoogene Aminosäuren · Zellwandbiosynthese

Dr. Paul Dieter Häbich  
zum 65. Geburtstag gewidmet

Wissenschaftliche Originalarbeiten werden nur selten in der internationalen Presse zur Kenntnis genommen. Ganz anders verhielt es sich mit der aktuellen *Nature*-Arbeit zur Entdeckung des Teixobactins (1),<sup>[1]</sup> die ein euphorisches weltweites Presseecho auslöste („Super-Antibiotikum“). Wie konnte das gelingen? Ling et al. zeigten in ihrer Arbeit nicht nur eine neue antibiotische Leitstruktur mit einem multiplen Wirkmechanismus, sondern sie weckten darüber hinaus auch große Hoffnungen auf zukünftige Antibiotika ohne Resistenzprobleme.

Die Wertschätzung von Teixobactin als ein Meilenstein auf der Suche nach neuen antibiotischen Leitstrukturen<sup>[2]</sup> für Gram-positive Pathogene erscheint berechtigt. Nur mithilfe einer ausgeklügelten Kultivierungstechnologie gelang es, einen ganz neuen Produzentenstamm und eine neue Depsipeptidklasse zu entdecken. Hier zeigt sich, wie produktiv Wissenschaft zwischen komplementär aufgestellten Arbeitsgruppen verschiedener Universitäten und der Biotech-Industrie sein kann (Deutsches Zentrum für Infektionsforschung an der Universität Bonn, Northeastern University Massachusetts, NovoBiotic).

Für Gram-positive Problemerreger wurden in den letzten Jahren einige neue Wirkstoffe zugelassen (Daptomycin, Oritavancin, Telavancin), sodass sich der Forschungsfokus zurzeit stärker auf Gram-negative Pathogene ausrichtet. Dennoch besteht bei Gram-positiven Erregern nach wie vor ein Bedarf für neue Wirkstoffklassen mit neuen Wirkmechanismen. Ob hingegen Antibiotika ohne Resistenzrisiko wirklich realistisch sind, ist fraglich. Jahrzehntelange Erfahrung zeigt, dass Antibiotika infolge von falschem, aber eben auch infolge von richtigem Gebrauch grundsätzlich zu bak-

teriellen Resistzenzen geführt haben. Resistenzbildung ist unausweichlich! Dies gilt sowohl für Wirkstoffe mit einem singulären Wirkmechanismus, z.B. Rifampicin, aber auch für solche mit multiplen Wirkmechanismen, z.B. Glykopeptide. Auch wenn es bisher keine experimentellen Anhaltspunkte für Resistzenzen im Zusammenhang mit Teixobactin gibt, ist davon auszugehen, dass es früher oder später zu solchen kommen wird. In der Tat war es bei fast allen neuen Antibiotikaklassen so, dass Resistenzbildung sehr viel früher auftrat als ursprünglich erhofft.<sup>[3]</sup>

Die *Nature*-Arbeit zur Entdeckung des Teixobactins bildet die gesamte Entstehungskaskade eines Antibiotikums von der Stammisolierung bis hin zur pharmakologischen Charakterisierung in einem Tiermodell ab. Bereits die Kultivierung des bakteriellen Produzenten aus Sedimenten basierte auf der ausgeklügelten iChip-Technologie zur Untersuchung schwer kultivierbarer Mikroorganismen. Hierbei wurden die Bakterienkulturen zwar auf einem „künstlichen“ Chip gehalten, sie hatten aber über eine semipermeable Membran noch Kontakt zu ihrer natürlichen Sedimentumgebung sodass die Versorgung mit natürlichen Wirkstoffen und wachstumsfördernden Faktoren sichergestellt war. Eine ausreichende Verdünnung zu Beginn des Prozesses garantierte, dass sich in jedem Kompartiment des Chips jeweils nur eine Bakterienzelle befand. Ein Extrakt des bisher unbekannten Gram-negativen  $\beta$ -Proteobakteriums *Eleftheria terrae* fiel auf, da er das Wachstum des Problemkeimes *Staphylococcus aureus* hemmte. Die anschließende aktivitätsbasierte Reinigung lieferte Teixobactin, dessen Struktur mittels Massenspektrometrie, Aminosäurenanalytik und NMR-Spektroskopie aufgeklärt wurde (Schema 1).

Teixobactin ist ein Undecapeptid von mittlerer struktureller Komplexität. Charakteristisch ist die Cyclotetradepsipeptid-Substruktur, die durch Thr<sup>8</sup>-Ile<sup>11</sup>-Laktonisierung am C-Terminus gebildet wird. Neben D-Aminosäuren und N-Me-Phe fällt die Aminosäure Enduracididin (End) auf, die auch im Peptidantibiotikum Mannopeptimycin (2)<sup>[4]</sup> vorkommt. Durch die Analyse von genetischen Sequenzdaten wurde eine nicht-ribosomale Biosynthese für Teixobactin vorhergesagt.

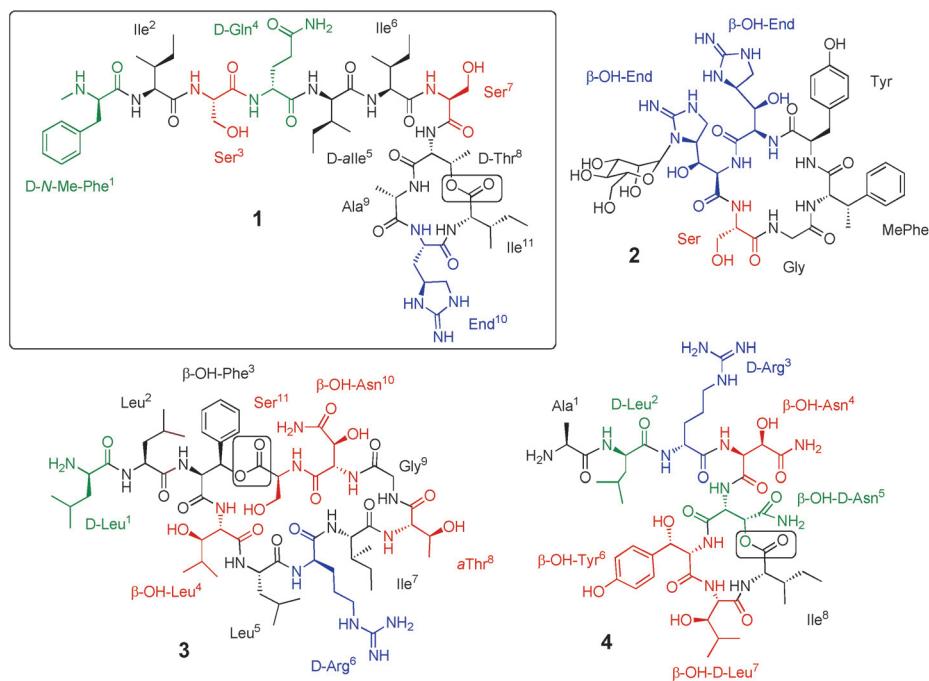
Die verhältnismäßig hohe Molekülmasse von Teixobactin (1242 g mol<sup>-1</sup>) lässt auf die Zellwandbiosynthese als mögliches Target schließen. Tatsächlich ist neben Lipid III (6), einem Vorläufer der Wandteichonsäurebiosynthese, Lipid II (5) das biologische Haupttarget von Teixobactin (Schema 2).

[\*] Dr. F. von Nussbaum

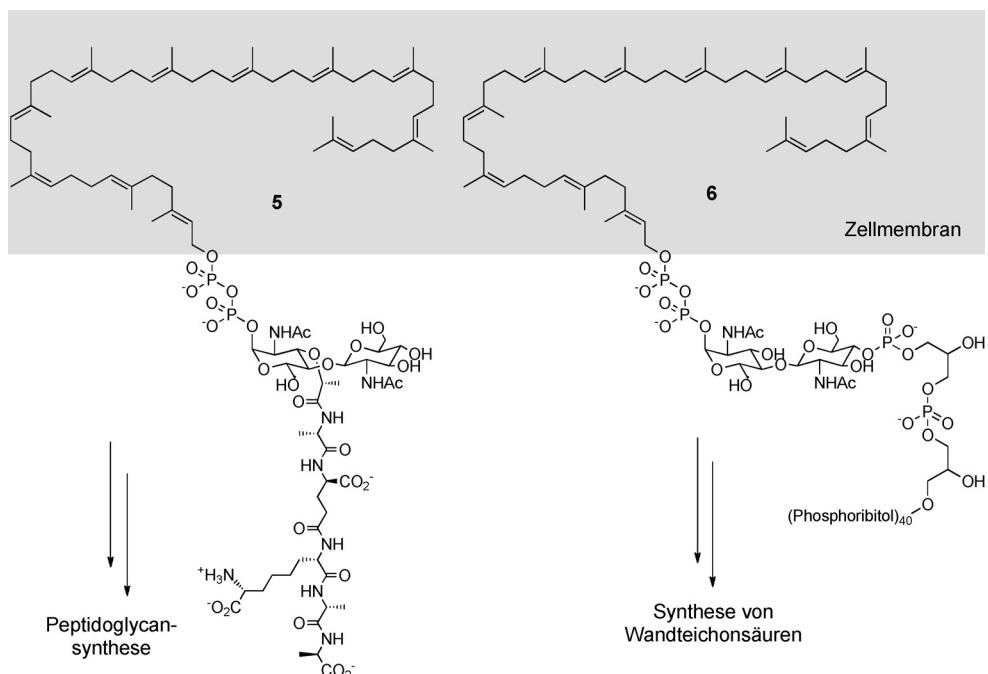
Global Drug Discovery, Medizinische Chemie Berlin  
Bayer HealthCare (Deutschland)  
E-Mail: franz.nussbaum@bayer.com

Prof. Dr. R. D. Süßmuth  
Institut für Chemie, Technische Universität Berlin  
10623 Berlin (Deutschland)  
E-Mail: suessmuth@chem.tu-berlin.de

[\*\*] Wir danken Dr. John Weston (Frankfurt), Dr. Guido Schiffer (Bayer HealthCare) und Dr. Todor Baramov (TU Berlin) für kritische Anmerkungen zum Manuskript. Die Arbeit wurde unterstützt durch das Exzellenzcluster UniCat („unifying concepts in catalysis“), das durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert wird.



**Schema 1.** Strukturelle Analogie zwischen den Lipid-II-Bindern Teixobactin (1), Mannopeptimycin (2) und Katanosin B (Lysobactin, 3). Auch Hy-peptin (4), von dem das Target unbekannt ist, zeigt antibakterielle Aktivität.<sup>[10]</sup> 1, 3 und 4 sind Cyclodepsipeptide, während 2 ein Cyclopeptid ist. Offenbar hat die Natur einen strukturellen Archetyp geschaffen, der mit Biosynthesevorläufern der bakteriellen Zellwandbiosynthese interagiert: große Ringstrukturen mit einem charakteristischen Aminosäuremuster von Guanidin-Aminosäuren (blau), β-Hydroxyaminosäuren (rot), D-Aminosäuren (grün) und verzweigtkettigen lipophilen Aminosäuren (Val, Ile, Leu).



**Schema 2.** Der Zellwandbiosynthese-Vorläufer Lipid II (5) und Lipid III (6), ein Vorläufer der Wandteichonsäuresynthese, sind molekulare Targets von Teixobactin. Offenbar ist Lipid II das biologisch relevantere Target.

Hierbei wird nicht etwa ein Enzym inhibiert, sondern der Biosynthesebaustein Lipid II wird durch eine Molekül-Molekül-Interaktion blockiert (Teixobactin:Lipid II 2:1).

Lipid II besteht aus einem Polypren-Membran-Anker, zwei zentralen Zuckereinheiten (GlcNAc und MurNAc) sowie einer Peptidkette. Die Disaccharideinheiten werden im

Rahmen der bakteriellen Zellwandbiosynthese polymerisiert und anschließend mittels der peptidischen Seitenketten quervernetzt, um so die bakterielle Außenwand mit Stabilität zu versehen. Da die Geschwindigkeit der bakteriellen Zellwandbiosynthese offenbar auch über die durchgehend niedrige Konzentration an Lipid II geregelt wird, wurde Lipid II schon mehrfach in der Evolution als wertvolles antibakterielles Target genutzt.<sup>[5]</sup> Zahlreiche hochpotente Antibiotika interagieren mit Lipid II, das eine regelrechte „Landungsplattform“<sup>[6]</sup> fürdepsipeptidartige Strukturen, wie z.B. Katanosin B (Lysobactin), Plusbacin, Enduracidin und Ramoplanin zu sein scheint. Trotz vieler Untersuchungen ist der genaue Charakter der Interaktion noch nicht bekannt. In einigen Fällen wurde über die Ausbildung von Poren spekuliert, was eine letale Lyse der Bakterienzelle zur Folge hätte.<sup>[7]</sup>

Es überrascht nicht, dass Teixobactin verschiedene Struktur motive aufweist, die sich in ähnlicher oder abgewandelter Form auch in anderen Lipid-II-bindenden Depsipeptiden wiederfinden. In den meisten Fällen sorgen Guanidinseitenketten der Depsipeptide für eine permanente positive Ladung und spielen so offenbar bei der Targetbindung im Bereich der Lipid-II-Phosphatgruppe eine wichtige Rolle. Weitere typische Strukturmerkmale, die besonders häufig vertreten sind, scheinen Hydroxyaminosäuren (Ser, Thr oder andere nicht-proteinogene  $\beta$ -Hydroxyaminosäuren) und amidische Aminosäuren zu sein, die mit aliphatischen hydrophoben Aminosäuren, zumeist Val, Leu und Ile vergesellschaftet sind. Negativ geladene Aminosäuren scheinen außer beim Plusbacin (kompensiert durch  $\text{Ca}^{2+}$ -Bindung) vollkommen zu fehlen. Besonders auffällig an Teixobactin ist die strukturelle Nähe zu Katanosin B (3),<sup>[8]</sup> sieht man von der bei Teixobactin vergleichsweise kleinen Ringgröße ab.<sup>[9]</sup> In ihrer Summenformel unterscheiden sich Teixobactin und Katanosin B nur wenig ( $\text{C}_{58}\text{H}_{95}\text{N}_{15}\text{O}_{15}$  versus  $\text{C}_{58}\text{H}_{97}\text{N}_{15}\text{O}_{17}$ ). Noch ausgeprägter ist die Ähnlichkeit zu Hypeptin (4; Schema 1), einem Cyclooctadepsipeptid, das aus einem Gram-negativen Pseudomonas-Stamm isoliert wurde und antibakterielle Aktivität gegen *S. aureus* zeigt.<sup>[10]</sup> Hypeptin zeigt dieselbe Ringgröße wie Teixobactin und verfügt über ähnliche Aminosäuremotive mit  $\beta$ -Hydroxyaminosäuren und der positiv geladenen Aminosäure Arg (anstatt von End).

Teixobactin zeigt keine Kreuzresistenz zu Vancomycin, das ebenfalls ein Lipid-II-Binder ist. In In-vitro-Modellen wurde darüber hinaus ein im Vergleich zu Vancomycin schnelleres Abtöten von *S. aureus*-Bakterienkulturen beobachtet. Teixobactin offenbarte in toxikologischen In-vitro-Studien bislang keine unerwünschten Effekte (Zytotoxizität, Hämolyse, hERG-Inhibition, Genotoxizität). Initiale pharmakokinetische In-vitro-Studien zeigten gute Halbwertszeiten der Substanz in Blutplasma (Nager, Hund, Mensch). Diese Eigenschaften übersetzten sich in In-vivo-Wirksamkeit in drei Nager-Infektionsmodellen nach parenteraler Applikation. Während sich in einem Maus-MRSA-Sepsismodell signifikante Wirksamkeit schon bei  $0.5 \text{ mg kg}^{-1}$  einstellte, wurde in einem härteren MRSA-Oberschenkelinfektionsmodell mit immunsupprimierten Mäusen erste Wirksamkeit

bei  $2.5\text{--}5 \text{ mg kg}^{-1}$  beobachtet. In beiden Fällen deutete sich für Vancomycin gleiche Wirksamkeit erst bei tendenziell etwas höheren Dosen an. Auch in einem *Streptococcus pneumoniae*-Lungeninfektionsmodell konnte Teixobactin Wirksamkeit im Dosisbereich einer Standardtherapie (Amoxicillin) erreichen.

Wird sich aus dem Teixobactin eine neue klinisch relevante Antibiotikaklasse entwickeln? Um diese Frage positiv zu beantworten, müsste Teixobactin In-vivo-Wirksamkeit auch in solchen Tiermodellen zeigen, in denen Standardtherapien nicht wirksam sind. Darüber hinaus müsste Teixobactin mit neuen, sehr effizienten Therapieoptionen wie Daptomycin und Oritavancin verglichen werden. Vor allem aber wären weitere toxikologische In-vivo-Untersuchungen nötig, die traditionell eine hohe Hürde für Antibiotika sind. Grundsätzlich sollte man überlegen, ob das Eigenschaftsprofil von Teixobactin mit semi- oder sogar vollsynthetischen Derivaten nicht noch weiter verbessert werden kann. So könnte die Struktur des Teixobactins ein lohnendes Betätigungsgebiet für Synthesechemiker werden.

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6684–6686  
*Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6784–6786

- [1] L. L. Ling, T. Schneider, A. J. Peoples, A. L. Spoering, I. Engels, B. P. Conlon, A. Mueller, T. F. Schäferle, D. E. Hughes, S. Epstein, M. Jones, L. Lazarides, V. A. Steadman, D. R. Cohen, C. R. Felix, K. A. Fetterman, W. P. Millett, A. G. Nitti, A. M. Zullo, C. Chen, K. Lewis, *Nature* **2015**, *517*, 455–459.
- [2] a) P. M. Wright, I. B. Seiple, A. G. Myers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8840–8869; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8984–9014; b) F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072–5129; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5194–5254.
- [3] J. Davies, D. Davies, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2010**, *74*, 417–433.
- [4] M. P. Singh, P. J. Petersen, W. J. Weiss, J. E. Janso, S. W. Luckman, E. B. Lenoy, P. A. Bradford, R. T. Testa, M. Greenstein, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 62–69.
- [5] E. Breukink, B. de Kruijff, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2006**, *5*, 321–332.
- [6] A. Chugunov, D. Pyrkova, D. Nolde, A. Polyansky, V. Pentkovsky, R. Efremov, *Sci. Rep.* **2013**, *3*, 1678, DOI: 10.1038/srep01678.
- [7] I. Wiedemann, R. Benz, H.-G. Sahl, *J. Bacteriol.* **2004**, *186*, 3259–3261.
- [8] F. von Nussbaum, S. Anlauf, J. Benet-Buchholz, D. Häbich, J. Köbberling, L. Musza, J. Telser, H. Rübsamen-Waigmann, N. A. Brunner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2039–2042; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2085–2088.
- [9] Auch im Falle des Teixobactins ließe sich formal ein 28-gliedriger, dem Katanosin ähnlicher Ring bilden, würde man das C-terminale Ile<sup>11</sup> nicht mit D-Thr<sup>8</sup>, sondern mit Ser<sup>2</sup> laktonisieren.
- [10] Basierend auf der strukturellen Ähnlichkeit zu Teixobactin könnte Hypeptin auch Lipid II binden. Zur Struktur von Hypeptin: J. Shioji, H. Hinoo, T. Hattori, K. Hirooka, Y. Kimura, T. J. Yoshida, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1460–1464.

Eingegangen am 13. Februar 2015  
Online veröffentlicht am 12. Mai 2015