

Chlorotonil: Game-Changer im Kampf gegen multiresistente Keime

Forschende des HIPS entschlüsseln neuartigen Wirkmechanismus eines Naturstoff-Antibiotikums

Die Entwicklung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen stellt eine der größten Bedrohungen für die globale Gesundheit dar. Um diese Resistenzen zu überwinden, werden Medikamente mit neuartigen Wirkmechanismen dringend benötigt. Forschende des Helmholtz-Instituts für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) haben nun den Wirkmechanismus einer vielversprechenden Naturstoffklasse – den Chlorotonilen – entschlüsselt. Diese Moleküle wirken gleichzeitig auf die Zellmembran von Bakterien sowie deren Fähigkeit zur Produktion von Proteinen, was eine resistenzbrechende Wirkung ermöglicht. Das Team veröffentlichte seine Ergebnisse in der Fachzeitschrift *Cell Chemical Biology*.

Je häufiger Antibiotika eingesetzt werden, desto schneller entwickeln Krankheitserreger Mechanismen, um sich deren Wirkung zu entziehen. Die Folge sind resistente Erreger, denen gebräuchliche Antibiotika nichts mehr anhaben können. Damit auch in Zukunft effektive Medikamente gegen bakterielle Infektionserkrankungen verfügbar sind, werden Antibiotika benötigt, die andere Zielstrukturen der Bakterien adressieren als alle Wirkstoffe, die bereits klinisch verwendet werden. Einen solchen Kandidaten entdeckten Forschende am HIPS bereits 2008 im Bodenbakterium *Sorangium cellulosum*: Die Naturstoffklasse der Chlorotonile zeigt eine starke Wirkung gegen die Krankenhauskeime *Staphylococcus aureus* und *Enterococcus faecium* sowie den Malaria-Erreger *Plasmodium falciparum* und nutzt dabei einen bislang unbekanntem Wirkmechanismus. Das HIPS ist ein Standort des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Kooperation mit der Universität des Saarlandes.

In der nun veröffentlichten Studie konnten Forschende unter der Leitung von Dr. Jennifer Herrmann und Prof. Rolf Müller den neuartigen Wirkmechanismus der Chlorotonile aufdecken. Dabei konnten sie zeigen, dass Chlorotonile die bakteriellen Erreger, im Gegensatz zu den meisten anderen Antibiotika, mit einem kombinierten Ansatz angreifen. Zum einen binden sie an Membranlipide und destabilisieren so die bakterielle Membran. Weiterhin hemmen sie zwei Enzyme, die an der Synthese von Zellwand und Proteinen beteiligt sind. Erstautor Dr. Felix Deschner, Postdoc in Müllers Abteilung „Mikrobielle Naturstoffe“, erklärt, wie genau die Chlorotonile ihre Wirkung entfalten: „Wenn Chlorotonil an die Zellmembran bindet, können Kaliumionen unkontrolliert aus der Zelle austreten. Dadurch gerät das Zellinnere aus dem Gleichgewicht: Das elektrische Potenzial der Membran verändert sich, der osmotische Druck fällt rapide ab und essenzielle zelluläre Prozesse werden gestört.“ In Kombination mit der Inhibition der Phosphatase YbjG und der Methionin-Amino-peptidase MetAP wird die bakterielle Zelle so massiv in ihrer Funktion gestört, dass letztendlich der Zelltod einsetzt.

„Anfangs lagen uns zwar vielversprechende Wirksamkeitsstudien vor, die Zielstruktur und der genaue Wirkmechanismus waren jedoch unklar“, sagt Deschner. Um diesen Fragen auf den Grund zu gehen, führten die Forschenden umfassende Experimente durch und erstellten eine Art „Steckbrief“ des Moleküls. „Dadurch haben wir herausgefunden, dass Chlorotonile direkt an Lipide binden und so das Membranpotenzial beeinflussen. Das war unerwartet, da das ein bisher wenig

beobachteter Mechanismus für Antibiotika ist“, erklärt Deschner. Durch die Veränderung des Membranpotenzials setzt die Aktivität sofort ein, was auch die schnelle bakterizide Wirkung der Chlorotonile erklärt. Die direkte Interaktion mit Lipiden in der Zellmembran macht es für Bakterien zudem schwieriger, Resistenzmechanismen gegen Chlorotonile zu entwickeln. Zielt ein Antibiotikum auf ein bestimmtes Enzym ab, können die Bakterien entweder mehr davon produzieren oder dieses strukturell verändern, um sich gegen das Antibiotikum zu schützen. Bei Lipiden hingegen greifen diese Möglichkeiten nicht. Erst durch Mutationen im Lipidefflux-System, das die Zusammensetzung der Zellmembran steuert, konnten resistenterere Bakterienstämme identifiziert werden. Das Wissen über den Resistenzmechanismus gegenüber einem Antibiotikum ist entscheidend, um Strategien zu entwerfen, die diesen Mechanismen entgegenwirken – beispielsweise durch Kombinationstherapien oder strukturelle Anpassungen des Wirkstoffs.

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass Chlorotonile ein völlig neues Wirkprinzip verfolgen und gleich mehrere kritische Strukturen in der Bakterienzelle angreifen“, sagt Herrmann. „Das macht sie zu potenziellen Game-Changern im Kampf gegen multiresistente Keime und eröffnet die Möglichkeit, gezielt nach weiteren Wirkstoffen mit einem ähnlichen Mechanismus zu suchen.“ Aktuell arbeiten die Forschenden an der Weiterentwicklung der Chlorotonile, um deren Wirksamkeit und Sicherheit zu optimieren. Parallel arbeiten sie im Rahmen von GO-Bio initial an der Entwicklung von Chlorotonilen zu einem Medikament für die Behandlung von Malaria.

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung:

Wissenschaftler:innen am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) untersuchen in Braunschweig und an anderen Standorten in Deutschland bakterielle und virale Infektionen sowie die Abwehrmechanismen des Körpers. Sie verfügen über fundiertes Fachwissen in der Naturstoffforschung und deren Nutzung als wertvolle Quelle für neuartige Antiinfektiva. Als Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft und des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) betreibt das HZI translationale Forschung, um die Grundlagen für die Entwicklung neuartiger Therapien und Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten zu schaffen. <http://www.helmholtz-hzi.de>

Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland:

Das Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) in Saarbrücken wurde 2009 gemeinsam vom HZI und der Universität des Saarlandes gegründet. Forschende am HIPS entwickeln experimentelle und computergestützte Ansätze und wenden diese an, um neue Wirkstoffe gegen Infektionskrankheiten zu identifizieren, sie für den Einsatz beim Menschen zu optimieren und zu untersuchen, wie sie am besten an ihren Wirkort im menschlichen Körper transportiert werden können. Ein besonderer Schwerpunkt des Instituts liegt auf mikrobiellen Naturstoffen aus Bodenbakterien, der menschlichen Mikrobiota und innovativen Ansätzen der medizinischen Chemie. <http://www.helmholtz-hips.de>

Originalpublikation:

Felix Deschner, Dietrich Mostert, Jan-Martin Daniel et al.: Natural products chlorotonils exert a complex antibacterial mechanism and address multiple targets. Cell Chemical Biology. 2025. DOI: 10.1016/j.chembiol.2025.03.005