

Multiresistente Keime in die Knie zwingen

Fluorierte Lipopeptide als hochwirksame Antibiotika

Multiresistente bakterielle Infektionen, gegen die keine bekannten Antibiotika mehr helfen, sind eine ernsthafte globale Bedrohung. Ein chinesisches Forschungsteam stellt in der Zeitschrift *Angewandte Chemie* jetzt einen Ansatz vor, auf dessen Basis sich neuartige Antibiotika gegen resistente Keime entwickeln lassen. Sie basieren auf Eiweißbausteinen mit fluorierten Lipidketten.

Antibiotika werden oft viel zu schnell verschrieben, in vielen Ländern rezeptfrei vertrieben und in der Massentierhaltung prophylaktisch zur Vermeidung von Infektionen und als Leistungsförderer verabreicht. Die Folge: Resistenzen sind im Vormarsch – zunehmend auch gegen Reserveantibiotika. Die Entwicklung innovativer Alternativen tut not.

Dabei kann man von den Mikroben selbst lernen. So sind Lipoproteine, kleine Eiweißmoleküle mit Fettsäureketten, weit verbreitet zum Schutz gegen mikrobielle Konkurrenten. Eine Reihe von Lipoproteinen sind bereits als Wirkstoff zugelassen. Wirksamen Lipoproteinen sind ihre positive Ladung und ihre amphiphile Struktur gemein, d.h. sie enthalten sowohl fett- als auch wasserabweisende Bereiche, was die Bindung an und das Eindringen in bakterielle Membranen fördert.

Das Team um Yiyun Cheng von der East China Normal University in Shanghai will diesen Effekt weiter verstärken: durch einen Ersatz von Wasserstoffatomen der Lipidkette durch Fluoratome. Diese machen die Lipidkette gleichzeitig wasserabweisend (hydrophob) als auch fettabweisend (lipophob). Ihre besonders niedrige Oberflächenenergie verstärkt die Bindung an Zellmembranen, während die Lipophobizität den Zusammenhalt der Membran stört.

Das Team synthetisierte ein Spektrum („Substanz-Bibliothek“) fluorierter Lipopeptide aus Fluorkohlenwasserstoffketten und Peptidketten. Als Verbindungsstück diente die Aminosäure Cystein, die beide Teile mit einer Disulfid-Brücke verbindet. In einem Screening testeten sie die Wirksamkeit gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), eine verbreitete, sehr gefährliche Bakterienart, die gegen fast alle Antibiotika resistent ist. Am wirksamsten erwies sich „R6F“, ein Fluorlipopeptid aus sechs Arginin-Bausteinen und einer Lipidkette aus acht Kohlenstoff- und 13 Fluoratomen. Um die Biokompatibilität zu erhöhen, wurde R6F in Phospholipid-Nanopartikel eingebunden.

Im Mäusemodelle zeigten sich R6F-Nanopartikel sehr wirksam gegen Blutvergiftungen und chronische Wundinfektionen durch MRSA. Toxische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Nanopartikel scheinen die Bakterien an verschiedenen Stellen anzugreifen: Sie hemmen die Synthese wichtiger Zellwand-Bausteine und fördern so deren Zerfall. Sie dringen in die Zellmembran ein und destabilisieren sie. Sie stören sie die Atmungskette und den Metabolismus. Zudem erhöhen sie den oxidativen Stress, während sie gleichzeitig den antioxidativen Schutz der Bakterien hemmen. Alles zusammen tötet die Bakterien ab – neben MRSA auch andere Bakterienarten. Resistenzen scheinen sich nicht zu entwickeln.

Die Erkenntnisse liefern Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer hocheffizienter fluorierter Peptid-Wirkstoffe gegen multiresistente bakterielle Infektionen.

Autor/-in: Yiyun Cheng, East China Normal University, Shanghai (China), https://faculty.ecnu.edu.cn/_s14/cyy2_en/main.psp

Originalpublikation: <https://doi.org/10.1002/ange.202403140>