

Neue Naturstoffe gegen Tuberkulose

Von seltenen Bakterien zur Grundlage für neue Wirkstoffe

Tuberkulose (TB) zählt seit Jahrzehnten zu den tödlichsten Infektionskrankheiten weltweit. Besonders problematisch sind resistente Stämme von *Mycobacterium tuberculosis*, gegen die viele etablierte Medikamente zunehmend an Wirksamkeit verlieren. Ein Forschungsteam des Helmholtz-Instituts für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) und der Universität des Saarlandes hat nun eine neue Familie an Naturstoffen mit ausgezeichneter Aktivität gegen den TB-Erreger entdeckt und erstmals so umfassend untersucht, dass eine gezielte Weiterentwicklung möglich ist. Die Forschenden veröffentlichten ihre Ergebnisse nun in der Fachzeitschrift *Angewandte Chemie International Edition*.

Mikroorganismen produzieren eine Vielzahl komplexer Naturstoffe und sind damit eine vielversprechende Quelle für Moleküle, aus denen sich neue Wirkstoffe entwickeln lassen. Insbesondere wenig untersuchte Mikroben bieten eine hohe Chance, bislang unbekannte Wirkstoffkandidaten zu identifizieren. Ein solcher Vertreter ist das im Rahmen der Studie untersuchte Bakterium *Crossiella cryophila*. Die Forschenden kultivierten den Mikroorganismus im Labor und analysierten systematisch die von ihm gebildeten Naturstoffe. Dabei isolierten sie eine bislang unbekannte Stoffklasse, die sie als Crossiguanipyrazine bezeichneten. „Bei solchen wenig untersuchten Organismen weiß man zu Beginn nicht, auf welche Substanzen man bei seiner Suche stößt“, sagt Chengzhang Fu, Leiter der Nachwuchsgruppe „Genome Mining für Sekundärstoffe“ am HIPS und Letztautor der Studie. „Dass wir hier Moleküle mit klarer Aktivität gegen den TB-Erreger gefunden haben, war eine sehr erfreuliche Überraschung, aber keineswegs selbstverständlich.“ Das HIPS ist ein Standort des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Zusammenarbeit mit der Universität des Saarlandes.

Chemisch gehören die Crossiguanipyrazine zu den seltenen Trialkylpyrazinen, einer Molekülklasse, die bislang kaum als Antibiotikum untersucht wurde. Mithilfe moderner spektroskopischer Methoden klärten die Forschenden die genaue Struktur der Moleküle auf. Dabei zeigte sich ein ungewöhnlicher biosynthetischer Ursprung: Die Naturstoffe werden aus drei Arginin-Bausteinen aufgebaut und enthalten zusätzlich eine aus Acetat abgeleitete Kohlenstoffkette. Dieser Biosyntheseweg war bislang nicht beschrieben.

Ein zentraler Durchbruch der Arbeit ist die erstmals gelungene vollständige chemische Synthese von Crossiguanipyrazin. Das Team stellte das einfachere Derivat CGP I in 14 Syntheseschritten im Labor her. Damit konnte die vorgeschlagene Struktur eindeutig bestätigt werden und vor allem: Die Substanzklasse wurde erstmals unabhängig vom natürlichen Produzenten vollständig synthetisch zugänglich. „Die Totalsynthese ist entscheidend, um die vorgeschlagene Struktur eines Naturstoffs zweifelsfrei zu überprüfen. In diesem Fall konnten wir so bestätigen, wie die Crossiguanipyrazine tatsächlich aufgebaut sind“, erklärt Uli Kazmaier, Professor für Organische Chemie an der Universität des Saarlandes, dessen Gruppe die Synthese realisierte.

In biologischen Tests zeigte sich, dass mehrere synthetische Crossiguanipyrazin-Derivate über eine starke Aktivität gegen *M. tuberculosis* verfügen, unter anderem auch gegen den hochvirulenten Erdman-Stamm. Gleichzeitig erwiesen sich einige Varianten selbst bei hohen Konzentrationen als nicht toxisch für menschliche Leberzellen. „Viele Naturstoffe scheitern früh, weil sie entweder zu

schwach wirken oder unerwünschte Nebenwirkungen zeigen“, sagt Fu. „Dass wir hier sowohl gute Aktivität gegen TB als auch eine gute Verträglichkeit sehen, macht die Substanzklasse besonders spannend für die weitere Entwicklung.“

Aktuell arbeitet das Team daran, den molekularen Wirkmechanismus der Crossiguanipyrazine aufzuklären und die natürliche Biosynthese dieser Naturstoffklasse in *Crossiella cryophila* besser zu verstehen. Parallel generiert das Team durch chemische und biotechnologische Ansätze weitere Varianten, um Struktur und Aktivität gezielt zu optimieren. Langfristig könnte aus dieser Arbeit mehr werden als eine einzelne Naturstoffentdeckung: Sie legt die Grundlage für eine neue Wirkstoffklasse im Kampf gegen Tuberkulose und zeigt, welches Potenzial in bislang wenig erforschten Mikroorganismen steckt.

Originalpublikation

Haowen Zhao, Etienne Bickel, Jiaqi Liu, Xiaoli Yang, Michael Dal Molin, Jason Chhen, Shuqin Liu, Haiyan Sui, Xiaoying Bian, Xiaoyi Wei, Jan Rybniker, Uli Kazmaier, Chengzhang Fu. Discovery and Total Synthesis of Crossiguanipyrazines with Potent Activity Against *Mycobacterium tuberculosis*. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2025, 64, e13977. DOI: [10.1002/anie.202513977](https://doi.org/10.1002/anie.202513977)