



# ABSTRACTS

## Chemische Ökologie von insektenpathogenen Bakterien

Naturstoffe sind die Basis unseres Gesundheitssystems, nutzen wir doch insbesondere viele mikrobiellen Naturstoffe als Antibiotika oder in der Krebs- oder Immuntherapie. Warum aber produzieren Mikroorganismen wie Bakterien oder Pilze solche für uns wichtige Wirkstoffe überhaupt?

Diese Frage versuchen wir in meiner Gruppe in einem Modell zu untersuchen, das wir dafür als ideal und mit hohem Anwendungspotenzial ansehen: Bakterien der Gattungen *Photorhabdus* bzw. *Xenorhabdus*, die in Symbiose mit Fadenwürmern der Gattungen *Heterorhabditis* bzw. *Steinernema* leben, und zusammen mit diesen, im Boden lebende Insektenlarven infizieren und töten. Ein überaus erfolgreiches und weltweit verbreitetes System, das auch im industriellen Maßstab im biologischen Pflanzenschutz zur Schädlingsbekämpfung eingesetzt wird und aus dem bereits zudem ein klinisch genutzter Wirkstoff hervorgegangen wurde.

In meinem Vortrag möchte ich anhand dieses Modells aufzeigen, warum es wichtig ist, die Ökologie der Mikroorganismen generell zu verstehen, wenn man neue Natur- und/oder sogar Wirkstoffe finden möchte, wie man diese schnell zugänglich macht, um ihre Funktion zu entschlüsseln und wie man diese Naturstoffe mit Methoden der synthetischen Biologie vielleicht sogar noch verbessern kann, um verträglichere oder spezifischere Wirkstoffe zu erhalten.

Prof. Dr. Helge Bode  
Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie, Marburg

## **Produktion von Naturstoffen aus prähistorischen Mikroorganismen**

Wir erschließen bislang unerforschte Quellen mikrobieller Diversität, um neue Naturstoffe zu entdecken. Unser Ansatz erweitert die Suche nach neuen Verbindungen über gegenwärtige Mikroorganismen hinaus und bezieht die zeitliche Dimension systematisch ein. Durch die Analyse genetischer Informationen aus prähistorischen Materialien, wie etwa mikrobieller DNA aus dem Zahnstein von Neandertalern, untersuchen wir die Evolution von Naturstoff-Biosynthesen und rekonstruieren Wirkstoffe, die in der Natur möglicherweise verloren gegangen sind. Dabei setzen wir modernste Technologien der Genomanalyse sowie Methoden zur Identifizierung und Isolierung mikrobieller Naturstoffe ein. Ein Durchbruch gelang uns mit der erstmaligen Rekonstruktion von Paläofuranen aus 100.000 Jahre alter bakterieller DNA.<sup>1</sup>

### **Referezen:**

1. M. Klapper, A. Hübner, A. Ibrahim, I. Wasmuth, Maxime Borry, V. G. Haensch, S. Zhang, W. K. Al-Jammal, H. Suma, J. A. Fellows Yates, J. Frangenberg, I. M. Velsko, S. Chowdhury, R. Herbst, E. V. Bratovanov, H.-M. Dahse, T. Horch, C. Hertweck, M. R. González Morales, L. G. Straus, I. Vilotijevic, C. Warinner, P. Stallforth "Natural products from reconstructed bacterial genomes of the Middle and Upper Paleolithic" *Science* **2023**, 380, 619, doi: 101126./science.adf5300

*Prof. Dr. Pierre Stallforth  
Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie e. V.  
Paläobiotechnologie  
pierre.stallforth@leibniz-hki.de*

## **"Antibiotic Mechanisms of Natural Products – The Bacterial Cell Envelope as a Target for (New) Antibiotics"**

The bacterial cell wall biosynthetic network is a highly effective target for antibiotics. A key target within the peptidoglycan biosynthesis pathway is lipid II, a cell wall building block that represents a critical "Achilles' heel" for antibiotic intervention. Lipid II is a unique, non-protein target and one of the most structurally conserved molecules in bacterial cells. Nature has developed a variety of different "lipid II binders," whose antibiotic activities vary significantly based on the compounds' physicochemical and membrane-targeting properties, the binding site on lipid II, and their ability to interact with structurally similar precursors of other cell wall polymers, such as wall teichoic acid, capsule, or arabinogalactan. In addition to the primary interactions resulting from the initial drug-target binding of lipid II, sequestration of this essential cell wall building block can trigger a range of secondary cellular events that contribute to bacterial cell death. These secondary events stem from the unique role of lipid II in the cell, acting as both a structural and regulatory focal point that directly or indirectly contributes to the organization of various cell wall biosynthetic processes.

The most recent addition to the portfolio of lipid II-binding natural product antibiotics is teixobactin, along with newly identified teixobactin-like antibiotics (TLA), which were isolated from previously uncultured soil bacteria. Compared to all other lipid II binders investigated to date, teixobactin and TLAs stand out due to their unique mechanism of action and resistance to development. Despite their structural similarity, mode of action analysis revealed striking differences among TLAs relevant for target interaction and activity.

### **Antibiotische Wirkmechanismen von Naturstoffen – die bakterielle Zellhülle als Zielstruktur für (neue) Antibiotika**

Das Biosynthese-Netzwerk der bakteriellen Zellwand ist ein äußerst wirksames Ziel für Antibiotika. Ein zentrales Ziel innerhalb des Peptidoglykan-Biosynthesewegs ist Lipid II, ein Baustein der Zellwand, der eine kritische „Achillesferse“ für antibiotische Interventionen darstellt. Lipid II ist eine einzigartige, nicht-proteinbasierte Zielstruktur und eines der strukturell am stärksten konservierten Moleküle in bakteriellen Zellen. Die Natur hat eine Vielzahl verschiedener „Lipid-II-Binder“ entwickelt, deren antibiotische Aktivitäten erheblich variieren, abhängig von den physikochemischen und membranorientierten Eigenschaften der Verbindungen, der Bindungsstelle an Lipid II und ihrer Fähigkeit, mit strukturell ähnlichen Vorläufern anderer Zellwandpolymere wie Wandteichonsäure, Kapsel oder Arabinogalaktan zu interagieren. Zusätzlich zu den primären Wechselwirkungen, die aus der initialen Bindung von Lipid II durch das Antibiotikum resultieren, kann die Sequestrierung dieses essenziellen Zellwandbausteins eine Reihe sekundärer zellulärer Ereignisse auslösen, die zum Absterben der Bakterienzelle beitragen. Diese sekundären Ereignisse ergeben sich aus der einzigartigen Rolle von Lipid II in der Zelle, da es sowohl als struktureller als auch als regulatorischer Mittelpunkt fungiert, der direkt oder indirekt zur Organisation verschiedener Zellwand-Biosyntheseprozesse beiträgt.

Die jüngste Ergänzung des Portfolios natürlich vorkommender, Lipid-II-bindender Antibiotika ist Teixobactin sowie neu identifizierte Teixobactin-ähnliche Antibiotika (TLA), die aus zuvor unkultivierten Bodenbakterien isoliert wurden. Im Vergleich zu allen anderen bisher untersuchten Lipid-II-Bindern zeichnen sich Teixobactin und TLAs durch ihren einzigartigen Wirkmechanismus und ihre Resistenzentwicklung aus. Trotz ihrer strukturellen Ähnlichkeit zeigte die Analyse des Wirkmechanismus bemerkenswerte Unterschiede zwischen den TLAs, die für die Antibiotika-Target-Interaktion und antimikrobielle Aktivität relevant sind.

*Prof. Dr. Tanja Schneider  
Universitätsklinikum Bonn  
Institut für Medizinische Mikrobiologie  
Immunologie und Parasitologie (IMMIP)  
tschneider@uni-bonn.de*

## **Nukleäre Rezeptoren als Targets für Naturstoffe in der Entzündungshemmung**

Nukleäre Rezeptoren (NR) sind Liganden-responsive Transkriptionsfaktoren, die alle eine Ligandenbindungsdomäne, eine DNA-Bindungsdomäne und Transaktivierungsfunktionen besitzen. Die Ligandensteuerung macht diese Rezeptoren zu interessanten Zielstrukturen für Wirkstoffe [1, 2]. Beim Menschen sind 48 NR bekannt. Die endogenen Liganden hierfür stammen hauptsächlich aus dem Fettsäure- und Isopren-Stoffwechsel, so dass Naturstoffe auch als exogene Liganden wahrscheinlich sind. Viele nukleäre Rezeptoren spielen eine Rolle in der Regulation der Entzündung. In diesem Zusammenhang sind die Retinsäure-Rezeptorverwandten Orphan-Rezeptoren (*retinoic acid receptor-related orphan receptors*, RORs) besonders interessant. Sie sind konstitutiv aktiv. Obwohl sie offiziell noch nicht deorphanisiert wurden, können sie Zwischenprodukte der Cholesterinbiosynthese und Oxyster-Derivate binden. Ein Subtyp, ROR $\gamma$ t, spielt eine entscheidende Rolle bei der Th17-Differenzierung und deren Zytokinproduktion (IL-17, IL-22). ROR $\gamma$ t ist daher ein attraktives Ziel für inverse Agonisten bei Entzündungskrankheiten, wie Psoriasis oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. In unserer Gruppe identifizieren wir Liganden für RORs auf Basis von Naturstoffen. Ein Beispiel wird kurz vorgestellt werden.

### **References:**

1. Hiebl, V., Ladurner, A., Latkolik, S., Dirsch, V.M. 2018. Natural products as modulators of the nuclear receptors and metabolic sensors LXR, FXR and RXR. *Biotechnol Adv*, 36, 1657-1698.
2. Ladurner, A., Schwarz P.F., Dirsch V.M. 2021. Natural products as modulators of retinoic acid receptor-related orphan receptors (RORs). *Nat Prod Rep*. 38:757-781.

Verena M. Dirsch  
University of Vienna  
Department of Pharmaceutical Sciences, Vienna, Austria  
Verena.Dirsch@univie.ac.at

## **Proteomische Methoden für die Aufklärung antibiotischer Wirkmechanismen; Ausgründung einer Biogen-Wirkstoff Start-Up Firma**

Multiresistente bakterielle Krankheitserreger wie Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) sind verantwortlich für eine Vielzahl schwerwiegender Infektionen, die eine erhebliche Bedrohung für die globale Gesundheit darstellen. Um dieser Herausforderung zu begegnen, werden dringend neue chemische Verbindungen mit einem noch nie dagewesenen Wirkmechanismus benötigt.

Diese Präsentation wird unsere aktuelle Forschung und Methodik zur Identifizierung neuer antibakterieller Ziele und entsprechender chemischer Inhibitoren aufzeigen. Ein Ansatz des Proteom-Minings wird vorgestellt, um Enzyme als neuartige Antibiotika-Ziele zu identifizieren. Kleine Molekül-Mimetika infiltrieren die bakterielle Stoffwechselmaschinerie und werden in essentielle Enzyme eingebaut. Ihre Analyse mittels Massenspektrometrie deckte die Funktion von uncharakterisierten Proteinen in wichtigen bakteriellen Wegen auf. Desweiteren erlaubte die Methode die Identifizierung neuartiger Antibiotika-Kandidaten zusammen mit dem zugrundeliegenden Wirkmechanismus.

In einem separaten Ansatz identifizierten wir neue Klassen von synthetischen oder naturstoffbasierten Verbindungen, die pathogene Bakterien effektiv abtöten. Die chemische Synthese verbesserter Derivate führte zur Entdeckung aktiver Moleküle mit nanomolarer Potenz und geeigneter metabolischer Stabilität. Der Wirkmechanismus wurde durch verschiedene Methoden, einschließlich Affinitätsbasiertem Proteinprofiling (AfBPP), untersucht. Zum Beispiel stimuliert eine Verbindung eine Signalpeptidase, was mit einer verstärkten Sekretion extrazellulärer Proteine korreliert. Diese umfassen wesentliche Enzyme zur Umgestaltung der Zellwand, deren Dysregulation wahrscheinlich die damit verbundenen antibiotischen Effekte erklärt. Aus diesen Arbeiten der Grundlagenforschung ist das start-up „smartbax“ entstanden.

Prof. Dr. Stephan A. Sieber

TUM, Lichtenbergstr. 4, 85747 Garching

## **Biogene Toxine als wichtige Payloads von Antibody Drug Conjugates (ADC)**

Naturstoffe weisen oft eine hervorragende zelluläre Bioaktivität auf, die zu ihrer hohen Bedeutung in vielen Indikationen, unter anderem in der Krebstherapie als Zytostatika führte. Allerdings ist ihr Einsatz als Zytostatika häufig durch ihre systemische Toxizität begrenzt und bei zu geringem therapeutischen Fenster nicht möglich. Durch Kopplung der Naturstoffe an hochspezifische Antikörper können sie zielgerichtet auf Krebszellen gereicht werden, während ‚gesunde‘ Zellen weniger exponiert werden. Im Vortrag werden die wichtigsten Antikörper-Wirkstoff-Konjugate auf dem Markt und in der klinischen Entwicklung vorgestellt, mit einem Fokus auf Freisetzungsmechanismen und den eingesetzten Naturstoffen. Schließlich werden unsere eigenen Arbeiten zu Konjugaten mit myxobakteriellen Naturstoffen, die den nuklearen Export inhibieren, gezeigt.

*Prof. Dr. Mark Brönstrup  
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig*

## **Finding new Tuberculosis medicines using a culturomics platform with integrated screening**

Natural products (NPs) have played a critical role in the drug discovery process in the past but have been largely replaced by synthetic small molecule libraries widely used to identify chemical starting points. However, NPs or NP-related and mimicking drugs still represent a major fraction of the best-selling drugs on the global market, especially in the anti-infectives space. Big pharma companies have either stopped or outsourced their NP capabilities and most of the work is today carried out in publicly funded institutions or small biotech companies. We asked ourselves, where the use of NPs is still justified in industry? To this end, we fill this gap with the offer to screen NP resources in co-owned discovery and development programs to serve customers from industry and academic institutions. With end-to-end solutions starting from target-based and phenotypic screens, the use of NPs in infectious diseases and indications in other therapeutic areas will become more feasible and cost-effective in the future.

As an example, for new approaches in NP hit identification I will present a culturomics platform that uses Droplet Microfluidics and FACS, which we currently apply in the Tuberculosis field. Tuberculosis has a high medical need as 1.4 million people die annually of the infection with *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). The implemented platform enables us to culture environmental bacteria from soil and screen resulting pure cultures against the avirulent strain *Mtb* H37Ra at high throughput. By joining forces with Rolf Müller's team at the Helmholtz Institute for Pharmaceutical Research in the Saarland (HIPS), we combined high throughput screening with a sophisticated pipeline for NP identification and characterization in a unique public private partnership (PPP) funded by the Bill and Melinda Gates Foundation.

Jens Glaeser

Evotec SE

[jens.glaeser@evotec.com](mailto:jens.glaeser@evotec.com)

## **Chemische Biologie mikrobieller Signal- und Abwehrmoleküle**

Mikroorganismen kommunizieren in ihrer Umwelt über eine Vielzahl chemischer Signale und Abwehrmoleküle, die für ihr Überleben und ihre ökologische Anpassung entscheidend sind. Signalstoffe wie Autoinducer im Quorum Sensing regulieren kooperative Verhaltensweisen, während antimikrobielle Peptide und sekundäre Metaboliten als Modulatoren oder Abwehrmechanismen gegen Konkurrenten und Wirtsorganismen wirken. Viele dieser bioaktiven Naturstoffe werden jedoch nur unter spezifischen Stressbedingungen synthetisiert und bleiben unter Standardlaborbedingungen meist unentdeckt. Durch die gezielte Untersuchung mikrobieller Wechselwirkungen sowie die Anwendung von Induktionsstrategien wie Co-Kultivierung oder genetischer Aktivierung mithilfe von Elicitoren lassen sich solche „stummen“ Gencluster aktivieren und das im Genom kodierte Biosynthesepotential erschließen. Insbesondere Fortschritte in der chemischen Analytik und synthetischen Biologie ermöglichen es, diese bislang unbekannten Naturstoffe systematisch zu identifizieren und ihr Anwendungspotenzial für Medizin, Landwirtschaft und Biotechnologie nutzbar zu machen. Darüber hinaus tragen diese Studien zu einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen bei und eröffnen neue Perspektiven für die Entwicklung von z.B. Biofilmregulatoren, innovativer Antibiotika, und weiterer therapeutischer Wirkstoffe.

*Christine Beemelmanns  
Helmholtz Institut für Pharmazeutische Forschung  
Medical-Pharmaceutical Microbiota Research  
Anti-Infectives from Microbiota  
christine.beemelmanns@helmholtz-hips.de*

## **Nagoya-Protokoll**

Die Konvention über die Biologische Vielfalt und deren Nagoya-Protokoll bilden seit 2014 einen festen rechtlichen Rahmen, um einen gerechten Vorteilsausgleich mit Herkunftsländern von Genetischen Ressourcen bei Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten, die in Deutschland oder in der EU stattfinden, sicherzustellen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass entsprechende Abklärungen, Dokumentationen und ggf. Verträge und Zertifikate sowohl von Forschenden im kommerziellen Umfeld wie im akademischen Umfeld sichergestellt werden müssen, um teils empfindliche Strafen und den Stopp von Forschungsaktivitäten zu verhindern.

Weitere Regelungen (die bereits auf internationaler Ebene beschlossen worden sind, wo aber die Umsetzung in Deutschland und der EU noch aussteht) sehen eine zwingende Angabe der Herkunft Genetischer Ressourcen in Patentanmeldungen vor, außerdem Zahlungen zugunsten von Herkunftsländern bei der Nutzung von Digitalen Sequenzinformationen sowie von Genetischen Ressourcen, die aus der Hochsee außerhalb der Hoheitsgebiete von Staaten gewonnen werden.

Peter R. Thomsen  
epi - European Patent Institute, München  
Präsident  
[peter.thomsen@patentepi.org](mailto:peter.thomsen@patentepi.org)