



Martin Baunach

2007–2012 Biochemiestudium an der Universität Jena. 2013–2017 Promotion am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie e. V. – Hans-Knöll-Institut (HKI), Jena, in der Gruppe von Prof. Dr. C. Hertweck. Seit 2017 Postdoc in der Gruppe von Prof. Dr. E. Dittmann, Universität Potsdam.

VAAM-Promotionspreis 2018

Mangroven-Endophyten als Quelle neuer Wirkstoffe

MARTIN BAUNACH

AG MIKROBIOLOGIE, UNIVERSITÄT POTSDAM

DOI: 10.1007/s12268-018-0941-6

© Springer-Verlag 2018

Die stetige Zunahme antibiotikaresistenter Keime erhöht den Bedarf an alternativen Wirkstoffen. Bei der Suche nach neuen Wirkstoffkandidaten erweisen sich Mikroorganismen aus exotischen Lebensräumen und komplexen Lebensgemeinschaften als vielversprechende Quelle. Im Zuge eines Screenings von Mangroven-Endophyten fiel eine strukturell diverse Substanzfamilie aufgrund ihrer antibakteriellen und antiviralen Aktivitäten gegen multiresistente Krankheitserreger bzw. das HI-Virus auf. Dabei handelt es sich um neuartige Indolesquiterpene, wie Indosopen oder Xiamycin, die ein Streptomycet bilden (**Abb. 1A**).

Mithilfe umfangreicher Biosynthesestudien, Strukturaufklärung und phylogenetischer Analysen konnte unsere Arbeitsgruppe detaillierte Einblicke in die Biosynthese der Verbindungen und die Evolution ihrer Biosynthesenzyme gewinnen. So gelang unter anderem die funktionelle und strukturelle Charakterisierung der außergewöhnlichen Meroterpenoidcyclase XiaF [1]. Dieses

Flavoenzym katalysiert die Umwandlung von Indosopen zu Xiamycin über eine oxidative Zyklisierungssequenz (**Abb. 1A**), wobei wir als Auslöser der Zyklisierung eine kryptische Hydroxylierung des Indolrings des Indosopens vermuteten. In der Studie konnten wir erstmals die Funktion von XiaF als Indoloxigenase experimentell nachweisen, da das Enzym neben der Zyklisierung des Indosopens ebenfalls die Hydroxylierung von Indol an der Position C3 katalysiert, das daraufhin zu Indigo reagiert (**Abb. 1B**). Bemerkenswerterweise besitzt XiaF Homologie zu Enzymen, die einzelne Schritte im Katabolismus von Xenobiotika katalysieren, und veranschaulicht somit, wie chemische Innovation in Naturstoffbiosynthesen evolutionär aus Abbau- und Umwandlungsreaktionen von Xenobiotika hervorgehen könnte.

Darüber hinaus gibt eine Biotransformationsstudie erste Einblicke in die Biosynthese ungewöhnlicher N–N- und N–C-verknüpfter Dixiamycine, die durch das Flavoenzym XiaH vermittelt wird (**Abb. 1C**, [2]). Auf der Grundlage biogenetischer Überlegungen und von Synthesestudien schlugen wir dafür eine

radikalische Dimerisierung zweier Moleküle Xiamycin vor. Darüber hinaus fanden wir im Verlauf der Arbeit neben den Dixiamycinen weitere Xiamycin-Dimere, die über eine Sulfonylgruppe verbrückt sind [3]. Auch die Biosynthese dieser strukturell einzigartigen natürlichen Sulfone und Sulfonamide vermittelt XiaH, wobei wir dabei von einer Kuppelung zweier Xiamycinradikale mit einem Molekül Schwefeldioxid ausgehen. Kurioserweise gleichen Teilstrukturen dieser Sulfadixiamycine berühmten synthetischen Sulfonamid-Antibiotika, wie dem Sulfanilamid (**Abb. 1C**, [3]).

Die Ergebnisse dieser Studien dienen bereits als Inspirationsquelle für verschiedene biomimetische Synthesen und eröffnen einen ganz neuen Blick auf die Evolution von Modifizierungsreaktionen in der Biosynthese von Sekundärmetaboliten.

Danksagung

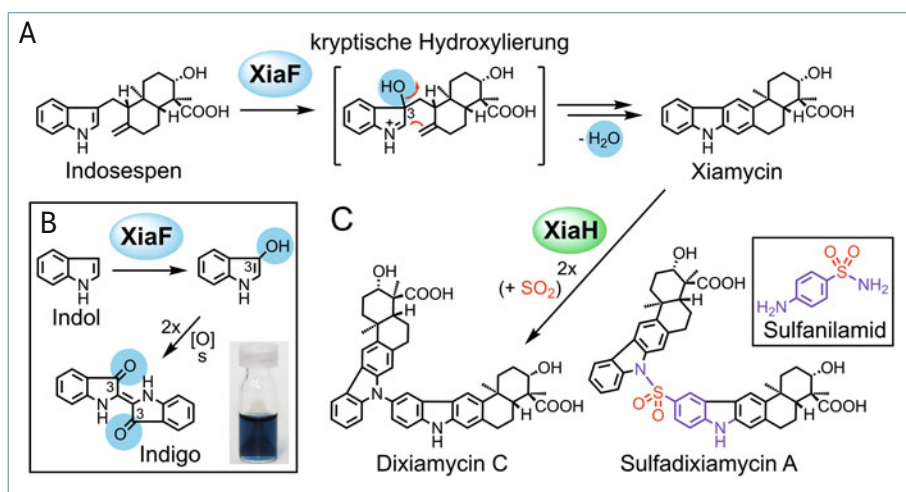
Ich danke Christian Hertweck, der Arbeitsgruppe Biomolekulare Chemie am HKI, Jena, und allen meinen Kooperationspartnern für die erfolgreiche Zusammenarbeit. ■

Literatur

- [1] Kugel S, Baunach M, Baer P et al. (2017) Cryptic indole hydroxylation by a non-canonical terpenoid cyclase parallels bacterial xenobiotic detoxification. *Nat Commun* 8:15804
- [2] Baunach M, Ding L, Bruhn T et al. (2013) Regiodivergent N–C and N–N aryl coupling reactions of indoloterpenes and cycloether formation mediated by a single bacterial flavoenzyme. *Angew Chem Int Ed* 52:9040–9043
- [3] Baunach M, Ding L, Willing K et al. (2015) Bacterial synthesis of unusual sulfonamide and sulfone antibiotics by flavoenzyme-mediated sulfur dioxide capture. *Angew Chem Int Ed* 54:13279–13283

Korrespondenzadresse:

Dr. Martin Baunach
AG Mikrobiologie
Universität Potsdam
Karl-Liebknecht-Straße 24–25
D-14476 Potsdam
Tel.: 0331-9775121
baunach@uni-potsdam.de



▲ **Abb. 1:** Biosynthese von Indolesquiterpenen. **A**, XiaF-vermittelte Zyklisierung von Indosopen zu Xiamycin. **B**, XiaF-katalysierte Hydroxylierung des alternativen Substrats Indol, das spontan zu Indigo reagiert. **C**, XiaH-vermittelte Bildung von Xiamycin-Dimeren, wie Dixiamycin C und Sulfadixiamycin A.