Entdeckung neuer Antibiotikaklassen mittels künstlicher Intelligenz

**Immer häufiger sind pathogene Keime gegen die gängigen Antibiotika resistent. Als Folge davon können gefährliche Infektionskrankheiten nicht mehr behandelt werden, mit der Konsequenz, dass Menschen daran sterben. Diese Krise wird dadurch verstärkt, dass in den letzten Jahrzehnten kaum neue Antibiotika entwickelt wurden. Nun haben Forscher aus den USA, Deutschland und Kanada mithilfe der künstlichen Intelligenz in über 12 Millionen bekannten Verbindungen Moleküle mit prognostizierter potenter Antibiotika-Aktivität entdeckt. Mittels *In-Vitro*-Tests konnte für zwei Verbindungen bestätigt werden, dass sie antibiotisch sowohl gegenüber *Staphylococcus aureus* als auch gegenüber Methicillin-resistenten Staphylokokken und Vancomycin-resistenten Enterokokken wirken. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass künstliche Intelligenz die Entdeckung von antibiotischen Verbindungen erleichtern kann.**

Die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen ist mittlerweile zu einer globalen Bedrohung der Gesundheitssysteme geworden. Schätzungsweise sterben jährlich etwa 1,3 Millionen Menschen an Infektionen, die mit den herkömmlich verfügbaren Antibiotika nicht mehr behandelt werden können. Prognosen zufolge werden ab 2050 die weltweiten Todesfälle aufgrund antibiotikaresistenter Infektionen 10 Millionen pro Jahr erreichen [1]. Die Antibiotikaresistenzkrise wird durch den Mangel an neuen Wirkstoffen weiter verschärft, denn in den letzten Jahrzehnten sind kaum neue Antibiotika auf den Markt gekommen. Da die Entwicklung neuer Antibiotikaklassen mit den gängigen Methoden recht zeitaufwendig ist, braucht es dringend neuartige Ansätze zur Wirkstoffentwicklung.

Jetzt hat ein internationales Forscherteam unter der Leitung des Massachusetts Institute of Technology und der Harvard University neue Antibiotikaklassen aus großen chemischen Substanzbibliotheken mithilfe künstlicher Intelligenz identifiziert [2]. Dazu wurde das Softwareprogramm *Chemprop* verwendet. *Chemprop* ist ein Softwarepaket für maschinelles Lernen zur Vorhersage chemischer Eigenschaften von Verbindungen. Das Programm wurde mit Ensembles von grafischen neuronalen Netzwerken auf der Basis von Untersuchungsdaten trainiert, um Vorhersagen machen zu können, ob eine Verbindung antibakterielle Wirkung besitzt (*Deep-Learning*-Modell). Dabei wurde jede chemische Struktur in Form einer grafischen Darstellung aus Eckpunkten (Atome) und Kanten (Bindungen) in das Programm eingegeben. Zudem wurden für jede Verbindung Informationen zur Anzahl von Wasserstoffdonatoren und -akzeptoren, und zum Schätzwert des Verteilungskoeffizienten mitangegeben.

Zunächst wurden 39 312 chemische Verbindungen (die gängigsten Antibiotika inbegriffen) mit dem Methicillin-empfindlichen *Staphylococcus aureus* Stamm RN4220 auf antibiotische Aktivität getestet. Dazu wurden die Verbindungen über Nacht bei einer Konzentration von 50 μM mit den Bakterien inkubiert. Insgesamt waren 512 Verbindungen (1,3%) antibakteriell wirksam. Auch wurden die 39 312 Verbindungen auf ihre zytotoxische Wirkung gegenüber menschlichen Leberkarzinomzellen (HepG2), menschlichen primären Skelettmuskelzellen (HSkMCs) und menschlichen Lungenfibroblastzellen (IMR-90) untersucht. HepG2-Zellen wurden verwendet, weil diese häufig für Zytotoxizitätstests eingesetzt werden. HSkMCs und IMR-90-Zellen wurden getestet, weil sie im Gegensatz zu unsterblichen Zelllinien ein besseres Modell für die *In-vivo*-Toxizität sind. Jede Verbindung wurde mit den menschlichen Zellen bei einer Konzentration von 10 μM für 2-3 Tage geprüft. Insgesamt zeigen 3341 (8,5%), 1490 (3,8%) bzw. 3447 (8,8%) Verbindungen eine zytotoxische Wirkung gegenüber HepG2-Zellen, HSkMCs bzw. IMR-90-Zellen. Mit den experimentell ermittelten antibiotischen und zytotoxischen Daten der getesteten Verbindungen wurde schließlich das *Deep-Learning*-Modell trainiert.

Nach erfolgreicher Validierung wurden die antibiotischen und zytotoxischen Profile von 12 076 365 Verbindungen mit dem *Deep-Learning*-Modell abgeschätzt. Insgesamt wurden 3646 Verbindungen mit prognostizierter Antibiotika-Wirkung bei gleichzeitiger prognostizierter Nichtzytotoxizität herausgefiltert. Da die für das *Deep-Learning*-Modell eingesetzten grafischen neuronalen Netzwerke Vorhersagen auf der Basis der in der Atome und Bindungen jedes Moleküls enthaltenen Information machten, wurde vermutet, dass Verbindungen, denen eine antibiotische Wirkung prongostiziert wurde, gleiche Grundstrukturen aufweisen. Daraufhin wurde mithilfe von grafbasierten Suchalgorithmen nach solchen Grundstrukturen in den 3646 herausgefilterten Verbindungen geschaut. Insgesamt wurden 380 Grundstrukturen gefunden, wobei viele mit den Grundstrukturen bekannter Antibiotikaklassen (z.B. Chinolin- und β-Lactamringsysteme) übereinstimmten.

Um strukturell neuartige Antibiotikaklassen unter den 3646 Verbindungen zu identifizieren, wurden weitere Filterkriterien (Ausschluss von unspezifisch-reagierenden Verbindungen (PAINS, *Pan-Assay Interference Compounds*) und von Verbindungen mit Chinolin- und β-Lactamringsystemen) eingesetzt. Mit den strikteren Einschränkungen konnte die Zahl der Grundstrukturen auf 186 reduziert werden. Anschließend wurde nach chemischen Strukturen mit mindestens 12 Atomen (um kleine und generische Strukturen auszuschliessen) unter den 186 Grundstrukturen gesucht. Es wurden 16 Grundstrukturen gefunden, die sich in fünf unterscheidbaren Gruppen (**G1**-**G5**, Abb. 1) einordnen ließen. Erwähnenswert ist, dass drei der fünf Grundstrukturen Chloratome enthalten, was darauf hindeutet, dass das *Deep-Learning*-Modell die Anwesenheit von Chloratomen für die antibiotische Wirkung wichtig hielt.

*In-vitro*-Tests zeigten, dass vier von neun beschafften Verbindungen der Gruppen **G1**-**G5** das Wachstum von *S. aureus* RN4220 mit minimalen Hemmstoffkonzentrationen (MHK) von 2 bis 32 μg/ml inhibierten. Diese vier Verbindungen waren bislang nicht auf antibiotische Aktivität untersucht worden. Hingegen zeigten 45 nicht mit **G1**-**G5** assoziierte Verbindungen keine Hemmung des Wachstums der Bakterien. In der **G2**-Gruppe wurden zwei Verbindungen (**1** und **2**, Abb. 2) identifiziert, die medikamentenähnliche Eigenschaften aufwiesen. Weitere Untersuchungen ergaben, dass **1** und **2** vor allem gegenüber grampositiven Bakterien antibiotische Aktivität zeigten. Darüber hinaus hemmten **1** und **2** nicht nur das Wachstum des Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA)-Stamms USA300 mit einem MHK-Wert von 4 μg/ml, sondern auch das von 40 verschiedenen Bakterienarten mit unterschiedlichen Antibiotikaresistenzen, einschließlich Vanomycin-, Aminoglykosid/Tetracyclin- und Oxazolidinonresistenzen, mit HMK-Werten von 2 bis 16 μg/ml. Erwähnenswert ist auch, dass beide Verbindungen Aktivität gegenüber Vancomycin-resistenten Enterokokken, die ein zunehmendes Problem in vielen Krankenhäusern weltweit darstellen, zeigten. Hingegen besaßen **1** und **2** nur eine geringe Zytotoxizität gegenüber HepG2-Zellen, HSkMCs und IMR-90-Zellen (HMK-Werte ≥128 μg/ml). Verbindung **1** wurde zudem auch auf ihre Effektivität untersucht, topische und systemische MRSA-Infektionen im Tiermodell zu heilen. Dazu wurden neutropenischen Mäusen (Versuchstiere mit verminderter Neutrophilenzahl im Blut) klinische MRSA-Stämme superfiziell in die Haut bzw. intramuskulär in den Oberschenkel injiziert. In beiden Infektionsmodellen führte die Behandlung mit Verbindung **1** zu einer 16-fachen Reduktion der Bakterienlast bei den infizierten Mäusen, im Vergleich zu Placebo-behandelten Versuchstieren.

Die hier besprochene Arbeit hat gezeigt, dass es mithilfe der künstlichen Intelligenz möglich ist, Moleküle mit antibiotischer Wirkung unter den zahlreichen bekannten chemischen Verbindungen zu identifizieren. Ob die künstliche Intelligenz auch geeignet ist, von Grund auf neuartige Antibiotika zu generieren, wird zukünftige Forschung zeigen müssen. Wenngleich der Einsatz der künstlichen Intelligenz die Entdeckung neuer Antibiotikaklassen beschleunigt, müssen die als antibiotisch wirksam prognostizierten Verbindungen trotzdem in langwierigen vorklinischen und klinischen Studien getestet und evaluiert werden. Aus diesem Grund werden auch mithilfe der künstlichen Intelligenz keine neuen Antibiotika zur Behandlung von Infektionskrankheiten in absehbarer Zeit auf den Markt kommen.

[1] HM Government/Wellcome Trust: The Review of Antimicrobial Resistance (2014)] – [2] F. Wong et al., Nature **626**, 177 (2024)].

*PD Dr. Dietmar Steverding, Norwich, England*



**Abb. 1.** Chemische Strukturen der fünf Grundstrukturen **G1-G5**, die mithilfe künstlicher Intelligenz aus Substanzbibliotheken mit zusammen über 12 Millionen Verbindungen identifiziert wurden [Abb.: D. Steverding, verändert nach [2], Fig. 3d]



**Abb. 2.** Chemische Strukturen der Verbindungen **1** und **2**, die mit der Grundstruktur **G2** assoziiert sind. Die Grundstruktur **G2** ist in den Verbindungen rot hervorgehoben. [Abb.: D. Steverding, verändert nach [2], Fig. 3f]