

# Biotechnologische Produktion von Roseoflavin und 8-Demethyl-8-amino-riboflavin

## Anwendungsgebiet

Flavinanaloga sind eine neue Klasse antimikrobieller Verbindungen, die prinzipiell auch als Zytostatika Verwendung finden. Die einzigen bekannten natürlichen Flavinanaloga, die antibiotische Aktivität aufweisen, sind Roseoflavin und dessen direkte Vorstufe 8-Demethyl-8-amino-riboflavin. Roseoflavin wirkt wachstumshemmend auf Gram-positive Mikroorganismen, so hemmt es z. B. die Reifung von *Plasmodium falciparum*, dem Erreger von Malaria beim Menschen.

Die Identifizierung des Enzyms *RosB*, das die Ein-Schritt-Synthese von 8-Demethyl-8-amino-riboflavin aus Flavinmononukleotid (FMN) durchführt, macht jetzt erstmals die biotechnologische Synthese und damit die wirtschaftliche industrielle Produktion dieser Flavinanaloga möglich.

## Stand der Technik

Im Stand der Technik ist bekannt, dass Roseoflavin aus Riboflavin synthetisiert wird. Weiter ist bekannt, dass das Enzym *RosA* die zweifache Methylierung von 8-Demethyl-8-amino-riboflavin katalysiert und Roseoflavin bildet.

Bislang war allerdings die Biosynthese der Zwischenstufe 8-Demethyl-8-amino-riboflavin unklar, insbesondere welche Gene an der Synthese beteiligt sind. Deshalb war die enzymatische Synthese von 8-Demethyl-8-amino-riboflavin bisher nicht möglich. Die chemische Synthese von Roseoflavin ist möglich, aber sehr aufwendig und teuer.

## Innovation

Wissenschaftler der Hochschule Mannheim konnten nun nachweisen, dass die Synthese von 8-Demethyl-8-amino-riboflavin von einem einzigen Gen, das *rosB* genannt wurde, abhängig ist. Weiterhin charakterisierten sie das Enzym *RosB*, an dem die komplette Synthese von phosphoryliertem 8-Demethyl-8-amino-riboflavin aus FMN stattfindet. Beispielsweise ist die Expression der Gene *rosA* und *rosB* in *Escherichia coli* jetzt möglich und damit die biotechnologische Herstellung von Roseoflavin.

Der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Mack gelang aber nicht nur die Klärung der Biosynthese als Grundvoraussetzung für die enzymatische Synthese von 8-Demethyl-8-amino-riboflavin und somit von Roseoflavin, sondern auch der Nachweis, dass *RosB* eine vollkommen neue Reaktion, nämlich die Demethylierung von FMN und die Einführung einer Aminogruppe katalysiert. Diese Erkenntnis kann völlig neue Synthesestrategien für Aromaten ermöglichen.

## Technologietransfer

Die Technologie-Lizenz-Büro GmbH ist mit der Verwertung der Technologie beauftragt und bietet Unternehmen die Möglichkeit der Lizenznahme.

## Ihre Vorteile auf einen Blick

- ✓ Ein-Schritt-Synthese von 8-Demethyl-8-amino-riboflavin aus Flavinmononukleotid (FMN)
- ✓ Kostengünstige und ressourcenschonende biotechnologische Synthese von Roseoflavin
- ✓ Regioselektiver Austausch einer Methylgruppe gegen eine Aminogruppe an einem Aromaten
- ✓ Neue Synthesestrategien für Aromaten

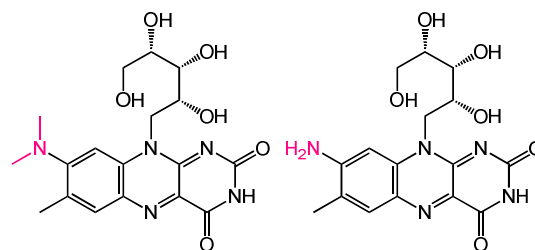


Abbildung 1: Chemische Struktur der Flavinanaloga Roseoflavin (links) und 8-Demethyl-8-amino-riboflavin (rechts). Beide Verbindungen hemmen das Wachstum des Indikatorbakteriums *Bacillus subtilis*.



Abbildung 2: Beispielhaft ist die Hemmzone gezeigt, die durch Roseoflavin (rot) erzeugt wird.

## Patent-Portfolio

Deutsche Patentanmeldung anhängig.

## Kontakt

Dr. Uta Weirich

[uweirich@tlb.de](mailto:uweirich@tlb.de)

Technologie-Lizenz-Büro (TLB)

der Baden-Württembergischen Hochschulen GmbH

Ettlinger Straße 25, D-76137 Karlsruhe

Tel. 0721 79004-0, Fax 0721 79004-79

[www.tlb.de](http://www.tlb.de)

Referenz-Nummer: 14/116TLB