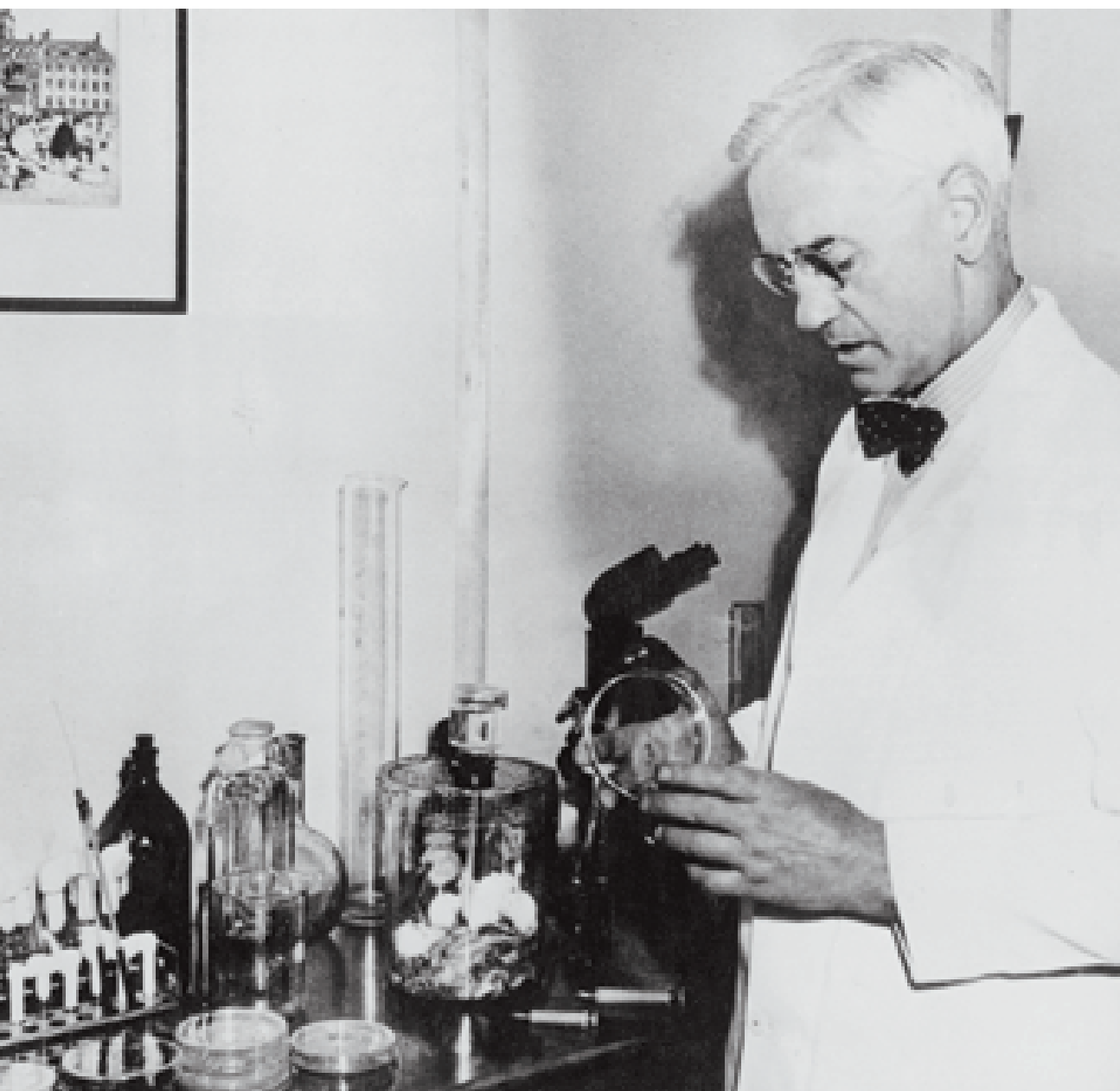


Antibiotika aus Käse und Humus

Eine Alternative bei Resistenzen – die Lantibiotika Nisin und Subtilin

von Torsten Stein und Karl-Dieter Entian

Krankheitserreger lernen schnell und gründlich. Manche von ihnen besiegen bereits alle therapeutisch zur Verfügung stehenden Antibiotika. Doch Biochemiker und Mikrobiologen haben die Suche nach Substanzen mit neuartigen Wirkmechanismen gestartet und sind in Milch und Erde fündig geworden.



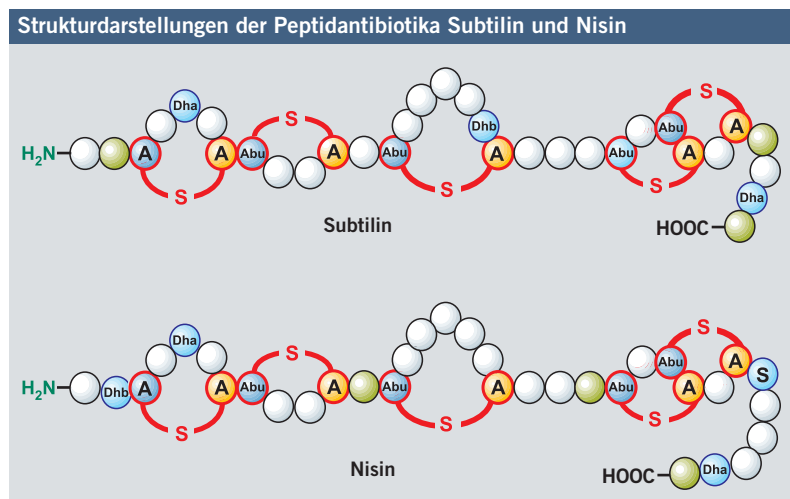
1 Der schottische Bakteriologe Alexander Fleming (1881 – 1955) züchtete 1928 am Londoner St. Mary's Universitätskrankenhaus in Kulturschalen Staphylokokken, im Klinikbetrieb gefürchtete Eiterbakterien. Auf einem der Gefäße waren durch eine Verunreinigung Kolonien des grünen Schimmelpilzes *Penicillium notatum* gewachsen. Der Pilz schien etwas abzusondern, das die Staphylokokken absterben ließ: Penicillin. Erst zehn Jahre später fanden Mediziner heraus, dass sich der Pilz für die Behandlung des Menschen eignet, da er dessen Zellen nicht in gleicher Weise schädigt. Die Ära der Antibiotika begann.

Mikroorganismen befinden sich in ständiger Konkurrenz um Nährstoffe. Vermutlich, um sich Wachstumsvorteile zu verschaffen, produzieren eine Vielzahl von Mikroorganismen antibiotisch wirksame Substanzen. Schon 1867 beobachtete der französische Mikrobiologe und Chemiker Louis Pasteur (1822–1895), dass lebende Mikroorganismen oder deren Stoffwechselprodukte das Wachstum anderer Mikroorganismen hemmen können («Antibiosis»). Die Antibiotika-Ära begann 1928 mit der Entdeckung des britischen Bakteriologen Sir Alexander Fleming (1881–1955), der feststellte, dass ein Stoffwechselprodukt des Schlauchpilzes *Penicillium notatum*, das »Penicillin«, wachstumshemmend auf Mikroorganismen wirkte **1**. Für diese Entdeckung wurde Fleming 1945 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Der Einsatz von Penicillin bei der Prophylaxe und Therapie von vorher tödlich verlaufenen Infektionskrankheiten begründete einen der wichtigsten medizinischen Fortschritte des letzten Jahrhunderts.

Heutzutage versteht man unter »Antibiotika« alle Substanzen, die schon in niedrigen Konzentrationen (weniger als 0,1 Milligramm pro Milliliter) das Wach-

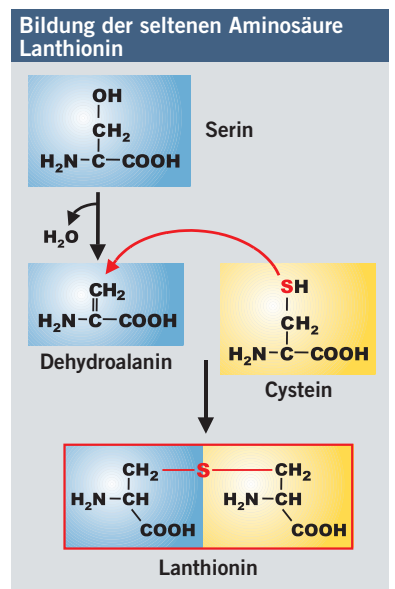
wirkenden Eiweißmolekülen (Peptide aus weniger als 50 Aminosäuren) gehören Nisin aus *Lactococcus lactis* und Subtilin aus *Bacillus subtilis* **2 3**. Nisin wird von dem Milchsäurebakterium *Lactococcus lactis* gebildet und kommt deshalb in vielen Milchprodukten vor **4**. In vielen Ländern der Welt ist Nisin (E 234) als biologisches Konservierungsmittel zugelassen. Subtilin wird von dem Bakterium *Bacillus subtilis* (Heubazillus) produziert, das in den oberen Schichten des Erdbodens sowie auf Wurzeln und Blättern von Pflanzen vorkommt und in seinen antibiotischen und biochemischen Eigenschaften dem Nisin sehr ähnlich ist. Beide Peptide werden zunächst als lineare Aminosäurenkette an den Proteinsynthesestätten der Zelle, den Ribosomen, synthetisiert und anschließend mit Hilfe von spezifischen Enzymen chemisch modifiziert. Sie sind durch charakteristische Ringstrukturen gekennzeichnet, bei denen Aminosäuren über Schwefelbrücken miteinander verknüpft sind. Diese in der Natur selten vorkommende Aminosäuren bezeichnet man als Lanthionin.

Die meisten antibakteriell wirkenden Peptide einschließlich der Lantibiotika besitzen positive Nettoladun-



2 Jede Kugel symbolisiert eine einzelne Aminosäure. Rot: charakteristische schwefel (S)-haltige Brücken, blau: ungesättigte Aminosäuren, grün: Aminoterminus und Lysinreste mit positiver Ladung.

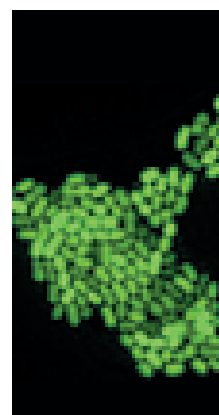
3 Durch Abspaltung von Wasser (H₂O) aus der Aminosäure Serin erhält man die ungesättigte Aminosäure Dehydroalanin (Dha). Durch Addition eines Schwefels (S, rot) von der Aminosäure Cystein an die Doppelbindung entsteht das Lanthionin (A-S-A in **2**). Wird anstelle von Serin die Aminosäure Threonin verwendet, entsteht das Methyl-Lanthionin (Abu-S-A; Abu: Aminobuttersäure in **2**).



tum oder die Vermehrung von Mikroorganismen verhindern und die keine oder lediglich geringfügige toxische Wirkungen auf höhere Organismen ausüben. Bis heute wurden mehr als 6000 Antibiotika entdeckt, allerdings können nur etwa 80 Verbindungen für therapeutische Zwecke eingesetzt werden. Anfangs erschienen Antibiotika als Wunderwaffe gegen viele bakterielle Infektionskrankheiten, doch durch ihren falschen und übermäßigen Einsatz züchtete der Mensch regelrechte »Superstämme« heran, gegen die kein Kraut gewachsen ist. Außerdem sind Bakterien Überlebenskünstler; es gelingt ihnen immer wieder, sich an geänderte Lebensbedingungen anzupassen, so dass immer neue Antibiotika entwickelt werden müssen.

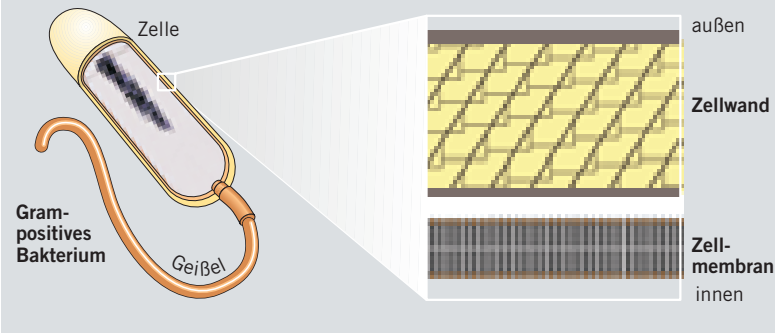
Antibakterielle Peptide und Lantibiotika

Die meisten Organismen besitzen die Fähigkeit, Peptidantibiotika zu bilden. Zu diesen kleinen antibakteriell

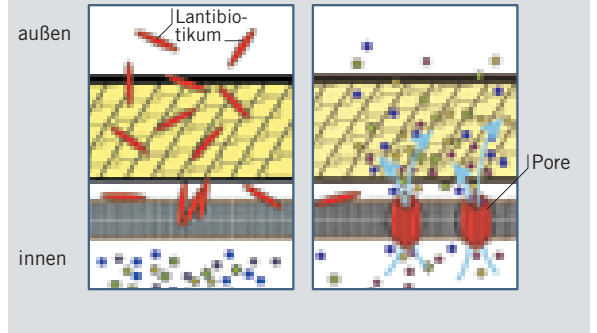


4 Das Lantibiotikum Nisin kann in den meisten Milchprodukten (links) nachgewiesen werden. Der Produzent, das Gram-positive Milchsäurebakterium *Lactococcus lactis* ist ein einzelliger Mikroorganismus. Die Abbildung rechts zeigt einen Zellhaufen von grün angefärbten *L. lactis*-Zellen, die knapp ein Mikrometer lang sind.

a) Aufbau einer begeißelten Gram-positiven Bakterienzelle



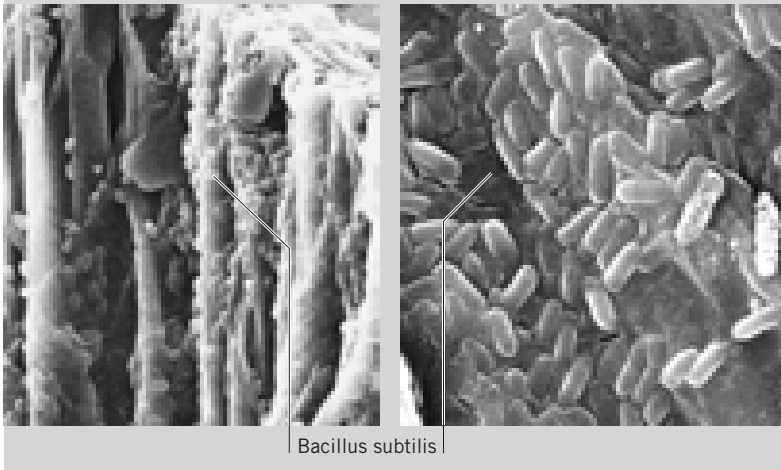
b) Wirkung von Lantibiotika



5 a) Die Zellwand aus einem Netzwerk von Zucker- und Peptidmolekülen bewirkt die Festigkeit und Form von Bakterienzellen (»Lederhülle eines Balls«). Die Zellmembran besteht aus einer Lipid-(Fett-)Doppelschicht und umschließt das Innere von Bakterienzellen (»Gummibläse eines Balls«).
 b) Positiv geladene Lantibiotikamoleküle werden durch das negativ geladene Peptidoglycan elektrostatisch angezogen und erreichen dadurch leicht die Zellmembran (links). Lantibiotika bilden Poren in der Zellmembran (rechts), so dass essentielle Stoffwechselprodukte (kleine Vier- und Fünfecke, Kreise) nach außen strömen können. Dieser Prozess ist tödlich für die betroffene Zelle.

gen und Strukturen, die sowohl aus wasserlöslichen (hydrophilen) als auch aus fettlöslichen (lipophilen) Anteilen bestehen. Diese Eigenschaften bilden die Basis der antibiotischen Wirkung. Die vernetzten Zucker- und Peptidmoleküle (Peptidoglycan) der Zellwände Gram-positiver Bakterien besitzen meist negative Nettoladungen und ziehen dadurch die positiv geladenen Lantibiotika regelrecht an 5. Die Lantibiotika lagern sich in die Zellmembran ein, so dass die lipophilen Regionen zur Membran nach außen gerichtet sind und die hydrophilen Regionen Poren bilden. Die Lantibiotika Nisin und Epidermin benutzen den membrangebundenen Zellwandbaustein Lipid II als Anker-molekül für die Porenbildung. Durch die Porenbildung wird die Zellmembran durchlässig: Die Zelle läuft gewissermaßen aus und stirbt.

Elektronenmikroskopisches Bild mit *Bacillus subtilis*




6 Das Heubakterium *Bacillus subtilis* besiedelt sowohl Pflanzen (Wurzeln, Blätter) als auch die oberen Schichten des Bodens und kann daher besonders gut aus Komposterde isoliert werden. Neben Subtilin besitzt *B. subtilis* die Fähigkeit, mehr als ein Duzend verschiedene Peptidantibiotika zu produzieren.

Nisin wurde 1944 erstmals beschrieben. Menschen verzehren Nisin schon seit Jahrhunderten in Form von Joghurt, Buttermilch und Käse, ohne dass bislang Nebenwirkungen bekannt wurden. In vielen Ländern dient Nisin als konservierender Lebensmittelzusatz (E 234) mit einer tolerierbaren Tagesdosis von 0,13 Milligramm Nisin pro Kilogramm Körpergewicht. Bei normalgewichtigen Erwachsenen werden demzufolge sechs bis zehn Gramm Tagesdosis als unbedenklich angesehen. Nisin ist aufgrund seiner proteinogenen Natur eine gesundheitlich unbedenkliche Alternative zu Nitraten (Kaliumnitrat E 249 und Natriumnitrat E 250), aus denen beim Konservierungsprozess – wenn auch in verschwindend geringen Mengen – das krebserregende N-Nitrosamin entstehen kann. Aufgrund der vergleichsweise hohen Herstellungskosten ist ein genereller Ersatz chemischer Konservierungsmittel durch Nisin jedoch

Literatur

Zasloff, M. (2002): Antimicrobial peptides of multicellular organisms. <i>Nature</i> 415: 389–395.	(2001): Lantibiotics: structure, biosynthesis and mode of action. <i>FEMS Microbiol. Rev.</i> 25: 285–308.	Kraaij, C., Kuipers, O. P., Sahl, H. & de Kruijff, B. (1999) Use of the cell wall precursor lipid II by a pore-forming peptide antibiotic. <i>Science</i> . 286, 2361–2364.	ribosomally synthesized antibiotic with four sulphide-rings. <i>Nature</i> 333: 276–278.	Kiesau, P., Eikmanns, U., Gutowski-Eckel, Z., Weber, S., Hammelmann, M. & Entian, K. D. (1997): Evidence for a multimeric subtilin synthetase complex. <i>J. Bacteriol.</i> 179: 1475–1481.	an, K. D. (2002): Dual control of subtilin biosynthesis and immunity in <i>Bacillus subtilis</i> . <i>Mol. Microbiol.</i> 44: 403–416.	the surrogate host <i>Bacillus subtilis</i> . <i>J. Biol. Chem.</i> 278: 89–94.
Guder, A., Wiedemann, I. & Sahl, H. G. (2000): Post-translationally modified bacteriocins-The lantibiotics. <i>Biopolymers</i> . 55: 62–73.	Ross, R. P., Morgan, S. & Hill, C. (2002): Preservation and fermentation: past, present and future. <i>Int. J. Food Microbiol.</i> 79: 3–16.	Schnell, N., Entian, K.-D., Schneider, U., Götz, F., Zahner, H., Kellner, R. & Jung, G. (1988): Prepeptide sequence of epidermin, a	Siegers, K. & Entian, K. D. (1995): Genes involved in immunity to the lantibiotic nisin produced by <i>Lactococcus lactis</i> 6F3. <i>Appl. Environ. Microbiol.</i> 61: 1082–1089.	Stein, T., Borchert, S., Kiesau, P., Heinzmann, S., Klöss, S., Klein, C., Helfrich, M. & Entian, K. D. (2003) Function of <i>Lactococcus lactis</i> nisin immunity genes <i>nisI</i> and <i>nisFEG</i> after coordinated expression in	Stein, T., Heinzmann, S., Kiesau, P., Himmel, B. & Entian, K.-D. (2003): The spabox for transcriptional activation of subtilin biosynthesis and immunity in <i>Bacillus subtilis</i> . <i>Mol. Microbiol.</i> 47: 1627–1636.	
McAuliffe, O., Ross, R. P. & Hill, C.	Breukink, E., Wiedemann, I., van					

wenig wahrscheinlich. Erst eine drastische Steigerung der Produktionsraten sowie vereinfachte Herstellungsverfahren könnten den breiteren Einsatz von Lantibiotika als biologische Konservierungsmittel fördern.

Subtilin wird vom »gemeinen Heubazillus« *Bacillus subtilis* gebildet . Dieser Mikroorganismus besiedelt sowohl Pflanzen (Wurzeln, Blätter) als auch die oberen Schichten des Bodens und kann daher besonders gut aus Komposterde isoliert werden. Neben Subtilin besitzt *B. subtilis* die Fähigkeit, mehr als ein Duzend verschiedene Peptidantibiotika zu produzieren. In der Landwirtschaft wird *B. subtilis* deshalb vermehrt als Bio-Fungizid und »Wuchsförderer« eingesetzt, da das Wurzelsystem während der Pflanzenauskeimung besiedelt und dadurch vor einer Verpilzung geschützt wird.

Lantibiotika im Aufschwung

Der Grundstein für eine neue Ära zur Erforschung der Lantibiotika-Biosynthese wurde 1987 gelegt: Unserer Arbeitsgruppe gelang es erstmalig, ein Lantibiotika kodierendes Gen nachzuweisen und zu charakterisieren (Epidermin aus *Streptococcus epidermidis*). Mittlerweile hat sich herausgestellt, dass alle Lantibiotika produzierenden Mikroorganismen nach vergleichbaren Bauplänen vorgehen (siehe »Biosynthese von Lantibiotika«, Seite 24). Alle Produzenten von Lantibiotika gehören zu den Gram-positiven Bakterien. Da die Aktivität von Lantibiotika allerdings gerade gegen Gram-positive Organismen gerichtet ist, müssen sich die Produzenten effizient gegen ihre eigenen Produkte schützen. Dazu hat die Natur Selbstschutz-Systeme entwickelt, die aus den Proteinen LanI, LanF, LanE und LanG bestehen. LanI ist an die Außenseite der Zellmembran mit einem Lipidanker angeheftet und fungiert sozusagen als erste Verteidigungslinie. Eine zweite Verteidigungslinie wird durch die membranständigen Transportsysteme LanFEG gebildet, die schon in die Membran gelangte Lantibiotikamoleküle in das umgebende Medium nach außen pumpen. Die LanIFEG-Selbstschutzsysteme reduzieren also gemeinsam die Anzahl von Lantibiotikamolekülen in der Zellmembran sowie in unmittelbarer Membrannähe und verhindern dadurch die für die Zelle tödliche Porenbildung.

Mikroorganismen sind ständigen Änderungen in ihrer Umwelt ausgesetzt. Um überleben zu können, müssen sie schnell auf die geänderten Bedingungen reagieren und sich effizient an sie anpassen. Deshalb werden die meisten zellulären Prozesse, insbesondere die sehr energieaufwändigen Biosynthesen, strikt reguliert. Dies wird durch kontrolliertes An- und Ausschalten der dazugehörigen Gene gewährleistet. Auch die Bildung der Lantibiotika bilden in diesem Zusammenhang keine Ausnahme. Alle Gene für die Biosynthese von Lantibiotika und des Selbstschutzes werden hauptsächlich durch zwei weitere Lan-Proteine reguliert, LanR und LanK, klassische Vertreter einer großen Proteinfamilie, den so genannten Zweikomponenten-Regulationssystemen. Vertreter dieser Proteinfamilie fungieren als »Signalwandler«: Extrazelluläre Signale, zum Beispiel Änderungen in der Nährstoffkonzentration oder der Temperatur, werden in intrazelluläre Signale umgewandelt. Diese führen dazu, dass bestimmte Gene an- oder ausgeschaltet werden. Bei den Lantibiotikasytemen bestehen die Signalwandler aus einem trans-

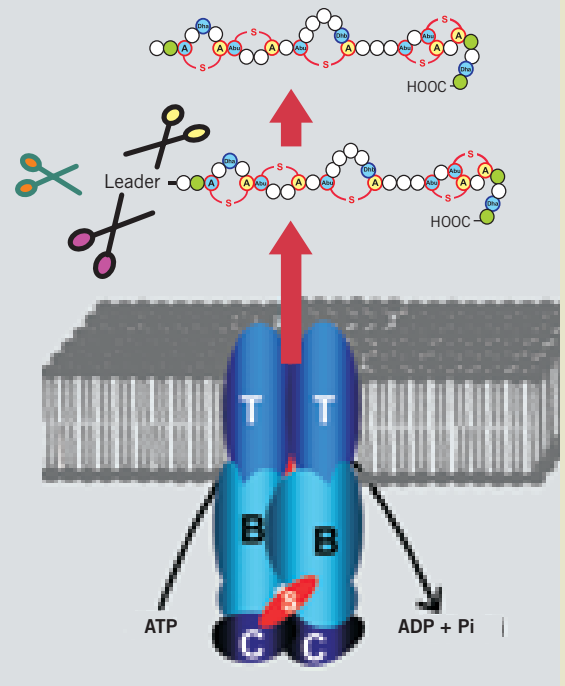
Anzeige 10
Zeiss

90 x 260

Biosynthese von Lantibiotika

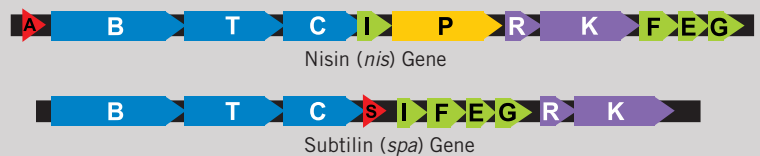
Die Lantibiotika werden als Vorläuferpeptide hergestellt, die aus einer Leitsequenz und aus einer so genannten Propeptidsequenz bestehen, aus der das antibiotisch aktive Lantibiotikum hervorgeht **1 2**. Die Gene der Vorläuferpeptide wurden in Gen-Clustern gefunden, die oft nach Funktionen geordnet sind: Bei den Lantibiotika sind dies die Gene der Biosynthese (LanBTCP und LanA oder LanS), die Gene, die den Produzenten vor seinem eigenen Lantibiotikum schützen (Selbstschutzgene LanFEG) und die Gene für die Regulation (LanRK) des Systems. Die enge Nachbarschaft in einem Gen-Cluster der Erbsubstanz besitzt den entscheidenden Vorteil, dass gleichzeitig benötigte Gene auch synchronisiert reguliert werden können. Für die chemischen Modifikationen von Serin-, Threonin-, und Cysteinresten zu Lanthionin und Methylanthionin werden zwei Proteine benötigt, die durch die Gene LanB und LanC verschlüsselt werden. Den Transport der chemisch modifizierten Lantibiotika aus dem Zellinneren über die Zellmembran nach außen wird von Transporterproteinen bewerkstelligt, die durch die LanT-Gene kodiert werden. Im letzten Schritt der Lantibiotika-Reifung wird die Leitsequenz abgespalten, und es entstehen die antibiotisch aktiven Lantibiotika. Im Falle des Nisin-Systems bewerkstelligt dies die spezifische Protease NisP. Das Subtilin-Gen-Cluster enthält keine für Subtilin spezifische Protease. Allerdings ist *B. subtilis* für seine Fähigkeit bekannt, sehr viele Proteasen zu bilden. Wir konnten zeigen, dass mindestens drei verschiedene *B. subtilis*-Proteasen die Leitsequenz von Subtilin abspalten können. Durch umfangreiche genetische und biochemische Untersuchungen haben wir herausgefunden, dass die Transporterproteine für Nisin und Subtilin in der Zellmembran der Produzenten lokalisiert sind und dass die modifizierenden Enzyme im Zellinneren mit dem Transporter LanT-Multienzymkomplexe bilden.

Biosynthese von Subtilin



1 Subtilin wird als Vorläuferpeptid hergestellt (SpaS, rot) und besteht aus einer Leit (»Leader«)-sequenz und einer so genannten Propeptidsequenz. Nach der Synthese der Lanthioninringe durch SpaB und SpaC wird das modifizierte Subtilin-Vorläuferpeptid durch SpaT über die Membran nach außen transportiert. In dieser Form ist es noch antibiotisch inaktiv. Das antibiotisch aktive Subtilin wird nach Abspaltung der Leitsequenz durch Proteasen gebildet.

Die Nisin- und Subtilin Gen-Cluster



2 Beide Gen-Cluster umfassen zehn bis elf Gene. Gleiche Buchstaben bedeuten gleiche Funktionen, zum Beispiel entspricht die Funktion von NisB der von SpaB (allgemeine Abkürzung für B-Proteine: LanB).

Anzeige

„Ich unterstütze **ÄRZTE OHNE GRENZEN**, weil sie dort Medizin machen, wo Menschen in Not vergessen werden.“
Sandra Maischberger, Journalistin

ÄRZTE OHNE GRENZEN hilft auch fernab der Schlagzeilen – seit über 30 Jahren, in mehr als 80 Ländern. **Helfen Sie mit.**

Bitte schicken Sie mir unverbindlich

- allgemeine Informationen über **ÄRZTE OHNE GRENZEN**
- Informationen für einen Projekteinsatz
- Informationen zur Fördermitgliedschaft
- die Broschüre „Ein Vermächtnis für das Leben“



Name

Geb.-Datum

Straße

PLZ/Ort

ÄRZTE OHNE GRENZEN e.V. • Am Köllnischen Park 1 • 10179 Berlin
www.aerzte-ohne-grenzen.de • Spendenkonto 97 0 97 • Sparkasse Bonn • BLZ 380 500 00

111035 02

membranen Sensor-Protein (LanK) und einem intrazellulären Regulatorprotein (LanR). LanK ist ein Rezeptor, an den Lantibiotikamoleküle spezifisch binden können, wodurch die LanK-Proteine aktiviert werden. Die aktivierten LanK-Proteine aktivieren ihrerseits die LanR-Proteine, die daraufhin die Biosynthese und den Selbstschutz anschalten. Als Folge erhöht sich Produktionsrate der Lantibiotika. Eine derartige positive Rückkopplung wird als Autoregulation bezeichnet.

Perspektiven

Mit der Charakterisierung der Nisin- und Subtilin-Gencluster wurden die Grundlagen für die Aufklärung der Biosynthese, des Selbstschutzes und der Regulation dieser Lantibiotika auf molekularer Ebene gelegt. Ein Forschungsziel ist die Identifizierung und Charakterisierung der katalytisch aktiven Zentren der Proteine LanB und LanC, die bei der Lanthioninbildung – den Strukturkennzeichen der Lantibiotika Nisin und Subtilin – beteiligt sind. Es ist denkbar, dass das Einfügen von Lanthioninringen in Peptide oder Proteine biotechnologisch zu nutzen ist, zum Beispiel zur Stabilisierung von Peptiden oder Enzymen gegen proteolytischen Abbau.

Da die weitreichende Nutzung von Lantibiotika als Antibiotika oder Konservierungsmittel durch relativ geringe Produktionsraten eingeschränkt wird, zielt unser weiteres Forschungsinteresse darauf ab, Stämme mit besseren Syntheseleistungen zu konstruieren. Außerdem wollen wir die Spezifität der geschilderten Prozesse untersuchen: Wie bewerkstelligt es die Bakterienzelle, hochspezifisch nur ihr eigenes Lantibiotikum zu erkennen und nicht das von anderen Mikroorganismen? Derartig hochspezifische Prozesse (Schlüssel-Schloss-Prin-

Glossar

DNA

Desoxyribonukleinsäure (deutsch oft als DNS abgekürzt) ist die Grundsubstanz des Erbgutes aller Lebewesen.

Enzyme

Proteine, die als Bio-Katalysatoren sämtliche biochemische Reaktionen in Zellen ermöglichen, indem sie Energiebarrieren herabsetzen.

Gram-positiv/negativ

Für jeden Bakterienstamm charakteristisches Merkmal zur Unterteilung von Bakterien. Mit einer bestimmten Färbetechnik lassen sich Zellwände von Bakterien entweder anfärben (Gram-positiv) oder nicht anfärben (Gram-negativ).

Lantibiotika

Antibiotika mit der seltenen Aminosäure Lanthionin.

Peptid

Aminosäurekette mit weniger als 50 Aminosäuren Länge (»kleines« Eiweiß).

Protein

Aminosäurekette mit mehr als 50 Aminosäuren Länge (»großes« Eiweiß).

Ribosom

Zellfabriken für die Eiweiß-Synthese, die aus Protein und Ribonukleinsäure (ribosomale RNA) bestehen.

Zellwand

Bewirkt die Festigkeit und Form der Bakterienzellen (»Lederhülle eines Balls«) und besteht aus einem Netzwerk von Zucker- und Peptidmolekülen **5**.

Zellmembran

Besteht aus einer Lipid- (Fett-) Doppelschicht und umschließt das Innere von Bakterienzellen (»Gummiblast eines Balls«) **5**.

Die Autoren



Prof. Dr. Karl-Dieter Entian, 50, studierte Biologie an der Technischen Universität Darmstadt, wo er auch promovierte. Von 1983 bis 1987 war er als Hochschulassistent am Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen tätig, wo er sich 1985 in den Fächern Biochemie und Physiologische Chemie habilitierte. 1987 war Karl-Dieter Entian Heisenberg-Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Ein Jahr später wurde er auf eine C3-Professur für Molekulare Genetik an die Johann Wolfgang Goethe-Universität berufen. Seit 1993 ist er als C4-Professor am Institut für Mikrobiologie tätig. Karl-Dieter Entian ist Gründungsinitiator der 1995 gegründeten Firma Scientific Research and Development GmbH. In den Jahren 1998/1999 und 2000/2001 war er Dekan – zunächst des Fachbereichs Biologie, dann des Fachbereichs Biologie und Informatik. 2002 war er Mitbegründer der Frankfurter BioTech-Firma »Phenion«.

Dr. Torsten Stein, 39, promovierte nach dem Studium der Chemie an der Technischen Universität Berlin 1996 über den Mechanismus der nichtribosomalen Biosynthese von Peptidantibiotika bei Privatdozent Dr. Joachim Vater und Prof. Dr. Horst Kleinkauf. Nach Mitwirkung an einem Forschungsprojekt der Europäischen Union über die Biosynthese von Lipopeptid-Antibiotika in *Bacillus subtilis* an der Technischen Universität Berlin wechselte er als wissenschaftlicher Mitarbeiter (1997 bis 2000) und Assistent (seit 2000) an die Johann Wolfgang Goethe-Universität, wo er sich 2003 habilitierte. Seine Forschungsschwerpunkte sind Biosynthese, Immunität und Regulation von Lantibiotika sowie die Charakterisierung kovalenter Proteinmodifikationen.

zip) sind bei allen Schritten der Lantibiotikasyntese verwirklicht und erlauben es der Zelle, »richtig« zu reagieren. Hinweise auf die Struktur der Protein-Peptid (Schloss-Schlüssel)-Interaktionen kann durch chemische Quervernetzung (Crosslinking) der interagierenden Partner erreicht werden. Dadurch lassen sich die Kontaktflächen zwischen Peptid und Protein und die Zusammensetzung von Proteinkomplexen ermitteln. Dazu ist eine sensitive Analytik mit Hilfe von modernen massenspektrometrischen Methoden unerlässlich, die durch die Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Michael Karas, Institut für Instrumentelle Analytik, in idealer Weise gegeben ist. Um Biosynthese sowie Selbstschutz- und Regulationsprozesse detailliert – das heißt in molekularer Auflösung – zu studieren, möchten wir als Fernziel die Raumstrukturen der daran beteiligten Proteine bestimmen. Die neu gegründeten biowissenschaftlichen Zentren der Goethe-Universität, insbesondere das »Center for Membrane Proteomics« (CMP) (siehe Seite 4) und das Zentrum für Biomolekulare Magnetische Resonanz (BMRZ), werden für unsere Arbeiten von großer Bedeutung sein. Die Stärkung der Membranforschung gibt uns Zugang zu neuen experimentellen Ansätzen, die magnetische Kernresonanzspektroskopie (NMR) ist bei der Aufklärung von Proteinstrukturen entscheidend. ♦