

Kalorimetrische Untersuchungen zur Wechselwirkung von bakteriellen Pathogenitätsfaktoren mit antimikrobiellen Peptiden

K. Brandenburg, J. Howe, und P. Garidel*

Forschungszentrum Borstel, LG Biophysik, 23845 Borstel

*Universität Halle-Wittenberg, Institut für Physikalische Chemie, 06108 Halle

Bakterielle Infektionskrankheiten sind unverändert eine Bedrohung der menschlichen Gesundheit weltweit, trotz der Existenz von Antibiotika. Viele der eingesetzten Antibiotika sind aber aus zwei Gründen nicht mehr ausreichend: (1) zu häufige ärztliche Verabreichung sowie der massive Einsatz von verwandten Substanzen in der Tierzucht führen zum Auftreten von bakteriellen Resistenzen und (2) bei der bakteriellen Sepsis werden zwar häufig die Bakterien getötet, hingegen werden aber die dann freiwerdenden Pathogenitätsfaktoren wie Lipopolysaccharid (LPS, Endotoxin) nicht neutralisiert, was erst recht zur Entzündungsreaktion führen kann.

Daher ist die Entwicklung neuartiger antimikrobieller Substanzen eine Notwendigkeit. Ein vielversprechender Ansatz ist die Entwicklung von antimikrobiellen Peptiden (AMP), basierend auf Bindestrukturen von LPS-bindenden Proteinen, wie humanes Lactoferrin und der *Limulus*-Anti-LPS-Faktor LALF. Diese sollten in der Lage sein, nicht nur Bakterien zu bekämpfen, sondern auch freiwerdendes LPS zu neutralisieren. Dazu haben wir eine Reihe von zyklischen Peptiden cLALF synthetisiert, und haben Bindungsmessungen mit bakteriellen Lipopolysacchariden, extrahiert aus *Salmonella minnesota*-Rauhmutanten, durchgeführt.

Die Bindungsmessungen umfassten zum einen die Ermittlung der LPS:Peptid Bindungsstöchiometrie mit isothermer Titration-Calorimetrie (ITC), und zum anderen das Verhalten des endothermen Gel/flüssig-kristallinen Phasenüberganges des Lipid A-Teiles von LPS in Anwesenheit verschiedener Peptidkonzentrationen mit Differential-Scanning-Calorimetrie (DSC). Diese Daten wurden dann mit der Fähigkeit der Peptide korreliert, die LPS-induzierte Zytokinproduktion in humanen mononukleären Zellen zu inhibieren, als Maß für die Neutralisierungsfähigkeit, und zeigten eine klare Abhängigkeit von der Sequenz (Anzahl und Art) und der physiko-chemischen Eigenschaften der Peptide.