

## Direkt in der Nase: antimikrobielles Peptid bekämpft pathogene Bakterien

**Als Menschen begleiten uns in Form des Mikrobioms ständig Milliarden von Mikroorganismen, die auf unserer Haut oder in Atemwegen leben. Die Beziehungen zwischen diesen Mikroorganismen sind eine reiche Quelle bisher unbekannter, für den Menschen vorteilhafter Stoffwechselprodukte. Eins dieser Produkte ist Lugdunin, ein zyklisches Peptid, das 2016 in einem Bakterium der menschlichen Nase entdeckt wurde und in Studien der Universität Tübingen eine vielversprechende Wirkung gegen antibiotikaresistente Staphylococcus-Erreger gezeigt hat. Forschende der Universitäten Göttingen, Erlangen-Nürnberg und Tübingen haben nun erstmals die Funktionsweise des Moleküls entschlüsselt.**

Durch Wechselwirkungen zwischen Lugdunin-Molekülen bildet es in Zellmembranen nanometergroße Kanäle, die Ionen transportieren können, und zum Absterben einer bakteriellen Zelle führt. Die neuen Erkenntnisse legen die Grundlage für ein Verständnis für die Wirkungsweise von Lugdunin im menschlichen Mikrobiom und wurden in der Fachzeitschrift Nature Communications veröffentlicht.

Die genaue Wirkungsweise von kleinen Molekülen in Zellmembranen zu erforschen, ist sehr schwierig, da Membranen von Lebewesen hochkomplexe Systeme aus Millionen miteinander verbundener Bestandteile sind. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler verwendeten daher vereinfachte Modelle dieser Membranen. „Solche Modellmembranen bestehen nur aus den einfachsten Bauteilen, den Lipiden, und ermöglichen so eine gezielte Untersuchung der Interaktion von Lugdunin mit Zellmembranen ohne andere störende Biomoleküle“, erklärt Erstautor Dr. Dominik Ruppelt von der Universität Göttingen. Um das Lugdunin in ausreichend großen Mengen zu erhalten, stellten die Forschenden es mittels chemischer Synthese her und führten dabei einige Veränderungen in die Struktur des Moleküls ein. Mit diesem Ansatz konnten sie herausfinden, dass sich einzelne Lugdunin-Moleküle in einer Membran zusammenschließen und aufeinanderstapeln. Dadurch entsteht eine wassergefüllte, röhrenförmige Struktur mit einem Durchmesser von weniger als einem Nanometer. Diese durchspannt die Membran und ermöglicht den Transport von Ionen. „Mit einer speziellen Technik konnten wir den winzigen Ionenstrom über die Membran messen und damit belegen, dass Lugdunin auf diese Weise bakterielle Zellen bekämpft“, so Ruppelt.

Neben experimentellen Methoden verwendeten die Forschenden auch Computersimulationen, um ihre Ergebnisse zu untermauern. Indem sie das Verhalten und die Interaktion von Molekülen anhand von Berechnungen simulierten, erhielten sie computergenerierte Bilder und Videos, die genau zeigen, wie sich solch eine stabile Lugdunin-Nanoröhre bildet und wie sie Ionen über Membranen transportiert.

Das Verständnis der Wirkungsweise von Lugdunin ist in der Diskussion um die Wechselwirkungen innerhalb des Mikrobioms in gesunden Menschen von großem Interesse. „Der von uns vorgeschlagene Mechanismus der Bildung von Nanoröhren wurde bisher für kein anderes natürlich vorkommendes zyklisches Peptid beschrieben“, sagt Prof. Dr. Claudia Steinem vom Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Universität Göttingen. „Unsere Ergebnisse bergen daher großes Potenzial für die Entwicklung weiterer, das Mikrobiom regulierende Substanzen, und

insbesondere für die weitere Erforschung der Rolle von Lugdunin im menschlichen Körper.“

**Originalpublikation:**

Dominik Ruppelt et al. The antimicrobial fibuopeptide lugdunin forms water-filled channel structures in lipid membranes. Nature Communications

2024. <http://www.nature.com/articles/s41467-024-47803-6>