

ORDEN POUR LE MÉRITE
FÜR WISSENSCHAFTEN UND KÜNSTE

REDEN UND GEDENKWORTE

SECHSUNDDREISSIGSTER BAND
2007 – 2008

WALLSTEIN VERLAG

FESTVORTRAG

ROBERT HUBER

SCHÖNHEIT UND ZWECKMÄSSIGKEIT
DER BAUSTEINE DES LEBENS –
ÜBER DIE ARCHITEKTUR DER PROTEINE

Verehrter Herr Bundespräsident,
Herr Ordenskanzler,
meine Damen und Herren,

meine Antwort auf die Frage des Ordenskanzlers nach einem Titel meines Vortrags war spontan. Die Bedenken kamen später. Zweckmäßigkeit ist wohl objektiv zu beurteilen, aber Schönheit liegt in den Augen des Betrachters.

Herr Zachau, Herrn Albachs Vorgänger im Amt, pflegte die Proteinmodelle als Drahtverhau zu bezeichnen, mit einer gewissen Berechtigung, da atomare Strukturen großer Biomoleküle früher aus Metallbauteilen, Schrauben und Drähten aufgebaut wurden (Abb. 1). Heute bedient man sich der Computergraphik und der Tricks, die die Technik erlaubt. Wir müssen uns aber bewußt sein, daß die Darstellungen Metaphern sind: Kohlenstoffatome sind keine schwarzen Kugeln, chemische Bindungen keine Striche. Wir können jedoch aus diesen Modellen Moleküleigenschaften ableiten, neue Experimente planen *und* die Schönheit der Moleküle bestaunen.

Proteine sind das Produkt eines komplizierten Prozesses der Transkription und Translation, gesteuert von Genen. Bei diesem Übersetzungsprozeß steigert sich die Komplexität um Größenordnungen. Das Genom ist einfach, das Protein Repertoire, das Proteom, komplex. Das Proteom bestimmt aber die äußere Erscheinung. Schmetterling und Raupe besitzen dasselbe Genom, aber unterscheiden sich fundamental in ihrem Proteom und in ihrer äußeren Gestalt, Lebensweise, Fortbewegung und vielem anderem (Abb. 2).¹

Proteine sind Ketten von Aminosäuren, von denen es 20 verschiedene unterschiedlicher sterischer, chemischer und elektrischer Eigenschaften gibt, die über Peptid(-Amid)bindungen miteinander verknüpft sind (Abb. 3).² Trotz ihres Aufbaus aus Zehntausenden von Atomen besitzen Proteine wohldefinierte räumliche Strukturen.

Aus ungefalteten Ketten unmittelbar nach ihrer Synthese entstehen in einer Folge von Zusammenlagerungen wohlgeordnete höhere Strukturen, Sekundär-, Tertiär-, Quartärstrukturen (Abb. 4).

Die Anordnung der Atome in einem großen Proteinmolekül erschließt sich dem Betrachter nur in einer vereinfachten Darstellung (Abb. 5): Aus dem ganz undurchschaubaren Atommodell (links oben) über die Faltung der Aminosäureketten (rechts oben), die Oberflächendarstellung des Moleküls (links unten) und die Anordnung der Untereinheiten, die als Tennisbälle dargestellt werden (rechts unten).³

Man verwendet Metaphern zur Beschreibung der Strukturen, wie Propeller mit 6 oder 5 Blättern⁴ (Abb. 6) oder Fässer oder gar das Castel del Monte. Proteinstruktur und Bauwerk besitzen eine 8-zählige Rotationssymmetrie, exakt im Menschenwerk, verzerrt in der Natur (Abb. 7).⁵

Woher wissen wir das? Wie können wir diese winzigen Teilchen bei atomarer Auflösung sehen? Wenn wir ein Proteinmolekül zur Größe

1 Modifiziert nach F. Lottspeich, Martinsried.

2 Modifiziert nach Dickerson und Geis: The structure and action of proteins.

3 Groll, M. et al. (1997), Nature 386, 463-471.

4 Kairies, N. et al. (2001), PNAS 98, 13519-13524.

5 Blickling S. et al. (1997), J. Mol. Biol. 274, 608-621.

eines Tennisballs aufblasen würden, würde ein Tennisball, ebenso vergrößert, Europa bedecken. Ein Lichtmikroskop besitzt eine viel zu geringe Auflösung, um Proteinmoleküle bei atomarer Auflösung abzubilden. Wir brauchen Röntgenstrahlen mit tausendfach kürzerer Wellenlänge, und wir bedienen uns der Kristalle als Verstärker.

Die Entwicklung eines ›Röntgenmikroskops‹ benötigte mehr als ein Jahrhundert Forschungsarbeit, die mit drei großen Namen verknüpft ist: Röntgen, von Laue und Perutz, Mitglieder des Ordens pour le mérite. Röntgen entdeckte die nach ihm benannten Strahlen, von Laue entschlüsselte ihre physikalische Natur, indem er Kristalle bestrahlte, und Perutz fand eine Methode, aus der Beugung der Röntgenstrahlen an Proteinkristallen die Molekülstrukturen zu bestimmen (Abb. 8).

Auf der Grundlage dieser Pionierarbeiten setzte eine intensive methodische und technische Entwicklung ein, die zur modernen Proteinkristallographie führte: Superstarke Röntgenquellen, die Synchrotrons, ersetzen Röntgengeneratoren, die nach Röntgens Prinzip funktionierten. In Synchrotrons werden geladene Teilchen in einer Rennbahn mit einem Durchmesser von mehreren Kilometern beinahe auf Lichtgeschwindigkeit beschleunigt, die auf ihrem Lauf intensive Röntgenstrahlen emittieren (Abb. 9). Rekombinante Proteine, in geklonten Bakterien oder höheren Zellen hergestellt, und Kristallisierroboter ermöglichen Tausende von Experimenten mit seltenen Proteinen (Abb. 10). Schnelle Detektoren messen, registrieren und werten die Beugungsbilder eines im Röntgenstrahl rotierenden Kristalls. Nach einem nur wenige Minuten dauernden Experiment stehen die Daten für die Auswertung und Berechnung der Kristallstruktur dem Forscher zur Verfügung (Abb. 11). In der Gründerzeit der Proteinkristallographie waren dafür Monate nötig. Computergraphik erlaubt die Interpretation und bildliche Darstellung der Ergebnisse in kurzer Zeit und fast automatisch, indem in die Elektronendichte das Atommodell der Polypeptidkette eingebaut wird (Abb. 12).

Wie werden Proteine in der Natur synthetisiert und abgebaut? Gene werden im Zellkern in messenger RNA (mRNA) umgeschrieben, die

im Zytosol am Ribosom als Bauplan für die Translation dient. Das Protein faltet sich. Fehlerhafte Proteine können bei der Synthese oder durch Streß entstehen. Sie werden durch Proteasen abgebaut und die entstehenden Aminosäuren wiederverwendet (Abb. 13).

In der Synthesefabrik, am Ribosom, wird Aminosäure für Aminosäure miteinander verknüpft, gesteuert von der mRNA. Man kann den Prozeß mit dem Elektronenmikroskop beobachten. Die Ähnlichkeit mit der Bandstraße einer Autofabrik ist verblüffend (Abb. 14). Ebenso wie die Mannschaft von Arbeitern mit Kraft schaffen muß, müssen sich Proteine für manche Aufgaben bewegen. Wir können die verschiedenen Zustände photo-, besser röntgenographieren, Schnappschüsse anfertigen und einen Film komponieren. Diese Abbildung zeigt ein und dasselbe Protein im offenen (links) und geschlossenen (rechts) Zustand (Abb. 15).⁶

Neugeborene Proteine sind empfindlich und brauchen Schutz in Chaperoninen, sehr großen Proteinbehältern, in denen noch nicht gefaltete, junge Proteine abgeschirmt reifen können. Eukaryontische und bakterielle Chaperonine sind aus ähnlichen Untereinheiten aufgebaut (dargestellt als Kette in Blau, Hellblau und Purpur), von denen sich 16 bzw. 14 nach verschiedenen Symmetrien zusammenlagern und Hohlkugeln bilden. Das Bild eines wachsenden Embryos im Mutterleib kommt in den Sinn (Abb. 16).⁷

Aber fehlerhafte Proteine werden von Proteasen zerlegt. Tricorn (linkes Bild) ist ein Hexamer von großen, aus etwa 1200 Aminosäuren bestehenden Untereinheiten (Abb. 17, rechtes Bild).⁸ Diese funktionieren wie Brotschneider, indem aufgefaltete Peptide durch einen Kanal in der blauen Propellerstruktur eingesaugt werden, an das Schneidewerkzeug in der grünen Domäne geführt und zerlegt werden. Die Bruchstücke verlassen die Protease auf der Gegenseite durch die gelbe Propellerstruktur. Die entstehenden Aminosäurebruchstücke werden wiederverwendet (Abb. 18).

6 Krojer, T. et al. (2002), Nature 416, 455-459.

7 Ditzel, L. et al. (1998), Cell 95, 125-138; Xu, Z. et al. (1997), Nature 388, 741-750.

8 Brandstetter, H. et al. (2001), Nature 414, 466-470.

Wir lernen aus Proteinstrukturen über die Evolution.

Der Vergleich von Skelettknochen ist eine vertraute Methode, etwas über Verwandtschaften der Arten zu erfahren. Ein lustiges Beispiel, in dem homo sapiens der Fledermaus nach zweihundertfacher Vergrößerung gegenübergestellt wird, habe ich in Mexiko in einem Museum in Monterey photographiert (Abb. 19).

Proteinstrukturen erlauben uns eine viel weitere Reise in die Vergangenheit und zeugen von der Verwandtschaft einer Mücke mit einem Pottwal, wenn wir essentielle Moleküle der Sauerstoffspeicherung (hier als Holzmodelle in der Frühzeit der Proteinkristallographie aufgebaut, Abb. 20),⁹ oder eines Bakteriums mit dem Menschen, wenn wir die Maschinen des Proteinabbaus betrachten. Bakterielle und eukaryontische Proteasome zeigen identische Architektur, aber Variation in den Untereinheiten, die bei den höheren Lebewesen aus 14 verschiedenen Spezies, bei den niederen aus nur zwei bestehen (Abb. 21).¹⁰

Was lernen wir aus Proteinstrukturen über den wichtigsten biologischen Prozeß, die Photosynthese, die uns mit Nahrung und Sauerstoff versorgt, einen Vorgang, den wir sogar aus dem Weltraum verfolgen können, wenn wir auf die Erde im Zyklus der Jahreszeiten sehen? Wir erkennen das Blattgrün, das Chlorophyll, das in Verbindung mit Proteinen und anderen Kofaktoren die fundamentalen Schritte der Photosynthese, Lichtsammlung und Ladungstrennung bewerkstelligt (Abb. 22).¹¹

Ebenso wie bei dem technischen Prozeß muß Licht zunächst gesammelt werden. Allerdings verfügt die Biologie nicht über optische Spiegel und Linsen. Aber Proteine und farbige Pigmente erfüllen diese Aufgabe sogar effizienter. Große Molekülkomplexe kleben an der photosynthetischen Membran (rechts unten) und leiten die Lichtenergie von außen nach innen, wo sie von der biologischen

9 Huber, R. et al. (1968), *Naturwissenschaften* 55, 75; Huber, R. et al. (1971), *Eur. J. Biochem.* 19, 42-50; Kendrew, J.C. et al. (1958), *Nature* 181, 662-666.

10 Löwe, J. et al. (1995), *Science* 268, 533-539; Groll, M. et al. (1997), *Nature* 386, 463-471.

11 Modifiziert nach B. Kräutler, Innsbruck.

Photozelle, dem Reaktionszentrum oder Photosystem (PSII), in elektrischen Strom verwandelt wird. Wir können die Komponenten des Lichtsammelsystems trennen, kristallisieren (rechts oben) und im atomaren Detail betrachten (links), um die Physik der Lichtabsorption, der Energieleitung zu verstehen. Es funktioniert wie ein Lichttrichter und Konzentrador, indem die äußeren, roten Phycoerythrine (PE) Lichtenergie an die folgenden Phycocyanine (CPC) (purpur) und an die blauen Allophycocyanine (APC) leiten, die sie dann der Photozelle, dem Photosystem (PS2), übergibt (Abb. 23).¹² Die biologische Photozelle spiegelt die Evolution von Bakterien (Reaktionszentrum in Bakterien) zu Pflanzen (PS2) wider, da sich die zentralen Teile des Moleküls (D1/D2) in beiden wiederfinden. Das höher entwickelte pflanzliche Photosystem hat eine große Zahl von zusätzlichen Proteinkomponenten, die der Regulation dienen, aber das Herz des Komplexes ist unverändert (Abb. 24).¹³

Wenngleich die Materialien in Biologie und Technik ganz verschieden sind, Proteine und Chlorophyll beziehungsweise Halbleiter und Metalle, ist das physikalische Grundprinzip in biologischen Photosystemen und technischen Photozellen identisch, indem nach Lichtabsorption ein Elektron emittiert wird, ein positiv geladenes Loch zurückbleibt und somit elektrischer Strom fließt. In der technischen Photozelle absorbiert eine p,n Grenzschicht im Halbleiter, in der biologischen Photozelle ein Chlorophyllpaar (P) das Licht. Dabei wird ein Elektron herausgeschlagen. Zurück bleibt ein positiv geladenes Loch, bis durch Elektronenfluß der Grundzustand wiederhergestellt wird (Abb. 25).¹⁴

Unterschiedlich zum technischen Prozeß wird bei der Photosynthese der lebensnotwendige Sauerstoff erzeugt. Die auf die Erde fallende Sonnenenergie übertrifft den Bedarf der Erdbevölkerung um 4 Größenordnungen. Wir müssen lernen, diese reichlich vorhandene En-

¹² Huber, R. (Nobel Lecture), EMBO J. 8, 2125-2147.

¹³ Deisenhofer, J. et al. (1985), Nature 318, 618-624; Ferreira, K.N. et al. (2004), Science 305, 1831-1838.

¹⁴ In Teilen aus »Physik-Wissen« (C. Franzki).

ergie optimal zu nutzen. Die biologischen Strukturen können uns dabei lehren; es ist nur Chemie (Abb. 26).¹⁵

Auch für andere großtechnische, chemische Verfahren können wir von der Biologie lernen. Leben ist Chemie. In der Welt der Bakterien gibt es ganz ungewöhnliche Lebensformen, die von Kohlenmonoxid, einem starken Gift für höhere Lebewesen, leben. Es gibt viele natürliche und technische Quellen von Kohlenmonoxid. Bakterien nutzen dies durch spezielle Enzyme, CO-Dehydrogenasen (Abb. 27).¹⁶ Kohlenmonoxid ist aber auch Grundstoff des wichtigsten großtechnischen Prozesses für die Wasserstofferzeugung, der Wassergas-shift-Reaktion. Dafür benötigt man riesige Anlagen, hohe Temperatur und Druck (Abb. 28).

Bakterien vollbringen diese Leistung bei Normaltemperatur und unter Normaldruck. Man findet sie in Kraterseen. Das Protein, das diese bemerkenswerte Reaktion vollbringt, ist ein Komplex aus einem großen Protein und Metall-Kofaktoren mit ganz ungewöhnlicher Zusammensetzung aus Eisen, Nickel und Schwefel, leicht synthetisiert in der Biologie. Der anorganischen Chemie ist aber der Nachbau noch nicht gelungen (Abb. 29).¹⁷

Eine andere Art von Bakterienkünstlern findet sich in Kohlemeilern. Dort ist ein exotischer Kofaktor aus Molybdän und Kupfer das Herz des aktiven Proteins (Abb. 30).¹⁸

Bisher war von Grundlagenforschung zum Verständnis der Chemie und Physik des Lebens die Rede. Die Kenntnis von Proteinen und ihren Strukturen ermöglicht aber auch die zielgerichtete Planung und Entwicklung von Medikamenten und Pflanzenschutzmitteln.

Am Anfang ist die medizinische Diagnose (Abb. 31).

Offenbar ist bei dem Patienten die Blutgerinnung fehlgeleitet. Die molekulare Analyse des physiologischen Regelkreises und die Iden-

¹⁵ Modifiziert nach J. Barber, London.

¹⁶ Modifiziert nach H. Dobbek, Bayreuth.

¹⁷ Dobbek, H. et al. (2001), *Science* 293, 1281-1285.

¹⁸ Dobbek, H. et al (2002), *PNAS* 99, 15971-15976.

tifizierung und Charakterisierung der großen Zahl von Komponenten der Blutgerinnung zeigt das Schlüsselenzym Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen, das ein Maschenwerk von Proteinketten erzeugt, das Grundgerüst des Thrombus (Abb. 32).

Wenn wir diesen Prozeß hemmen wollen, können wir mit Hilfe der Struktur nach der von Emil Fischer vor mehr als einhundert Jahren postulierten Schlüssel-Schloß-Metapher Liganden und Hemmstoffe planen und synthetisieren (Abb. 33) und verbessern. Die erste Verbindung, die Leitstruktur, paßt recht gut in die Bindestelle des Thrombins, aber füllt die Taschen nicht vollständig (Abb. 34).¹⁹ Die zweite wurde nach Plan verändert und bindet um Größenordnungen besser (Abb. 35).²⁰

Ein zweites Beispiel ist Furin, ein Protein, das eine wichtige Rolle bei der Aktivierung von menschlichen Hormonen spielt, das aber auch von pathogenen Bakterien und Viren missbraucht wird. Gibt es Anwendungsmöglichkeiten, d.h. Wege, die pathogenen Mikroben zu zerstören, ohne dem Patienten zu schaden (Abb. 36)?²¹

Die Struktur gibt uns einen Hinweis für die Synthese von Hemmstoffen, die exakt in die Bindestelle des Enzyms passen²² (Abb. 37) und die, in der Tat, Mäuse kurieren. Es existiert also ein therapeutisches Fenster, jedenfalls bei Mäusen, das die Weiterentwicklung von Hemmstoffen des Furin als spezifische Antibiotika aussichtsreich erscheinen läßt (Abb. 38).²⁵

Ein drittes Beispiel demonstriert einmal mehr die evolutionäre Verwandtschaft von Pflanzen und Menschen, die identische Wege der Synthese von Häm, dem Blutfarbstoff, und Chlorophyll, dem Blattgrün, besitzen. Wenn die Hämsynthese bei einer menschlichen Erbkrankheit durch einen Defekt des Enzyms Protoporphyrinogen-

19 Bode, W. et al. (1989), EMBO J. 8, 3467-5475.

20 Brandstetter, H. et al. (1992), J. Mol. Biol. 226, 1085-1099.

21 Henrich S. et al. (2005), Nature Struct. Biol. 102, 520-526.

22 Kacprzak, M.M. et al. (2004), J. Biol.Chem. 279, 36788-36794.

25 Sarac et al. (2002), Infect. Immun. 79, 7136-7139.

oxidase gestört ist, führt dies zu einer schlimmen Hautkrankheit. Dasselbe Enzym ist aber auch das Ziel von Herbiziden im Pflanzenschutz, deren Anwendung ähnliche Effekte in den Blättern hervorruft (Abb. 39).

Die Molekülstruktur läßt uns sowohl den molekularen Defekt der Porphyriakrankheit als auch die Wirkungsweise der sehr wichtigen Klasse von Herbiziden verstehen, die wir gezielt verbessern können. Das ist bedeutungsvoll, da sich Resistenzen in agronomisch bedeutsamen Unkräutern zeigen. Das Substrat, Protoporphyrinen, ist im Inneren des Proteins verborgen, wo es oxidiert wird (Abb. 40 u. 41).²⁴

Die Grundlagenforschung an Proteinstrukturen und Proteinfunktion und die strukturbasierte Planung und Entwicklung von Hemmstoffen hat den Weg zur Anwendung gefunden und sogar zur Gründung mittelständischer, forschungsintensiver Unternehmen geführt. Der Staat kann in vielfältiger Weise helfend mitwirken, zum Beispiel mit Laborbauten, wie sehr früh durch die bayrische Regierung in Martinsried geschehen ist (Abb. 42).

Das Geschäftsmodell und die Technologie von Proteros, einer Ausgründung aus meinem Institut, nutzt die in akademischer Forschung entwickelten Methoden und bietet seine Dienste in hochprofessioneller Weise den großen Pharmaunternehmen an (Abb. 43-44).

Getrieben von wissenschaftlicher Neugier über die Frage, wie Leben auf molekularer Ebene funktioniert, entstand am Schnittpunkt von Chemie, Physik, und Biologie die Röntgenkristallographie von Proteinen. Zunächst reine Grundlagenforschung, sind heute Proteinstrukturen wichtige Hilfsmittel bei der Entwicklung neuartiger Therapiestrategien und neuer Medikamente in der Medizin und bei der Synthese wirksamer Pflanzenschutzmittel geworden.

²⁴ Koch, M. et al. (2004), EMBO J. 23, 1720-1728.

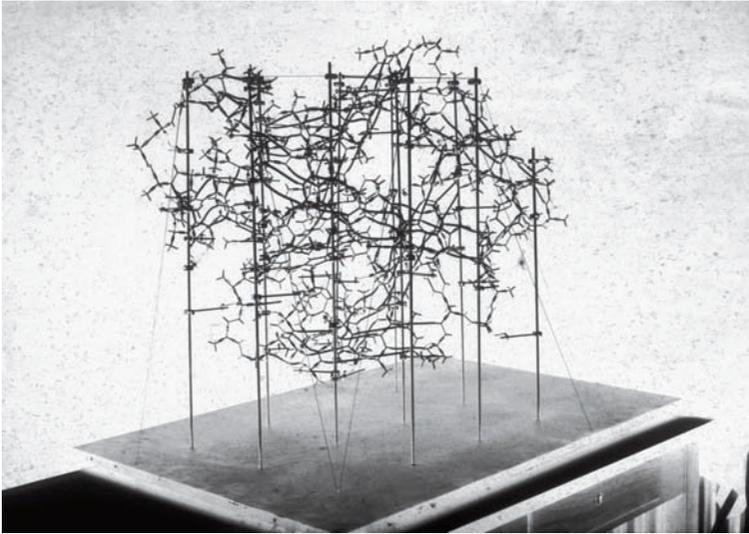


Abbildung 1

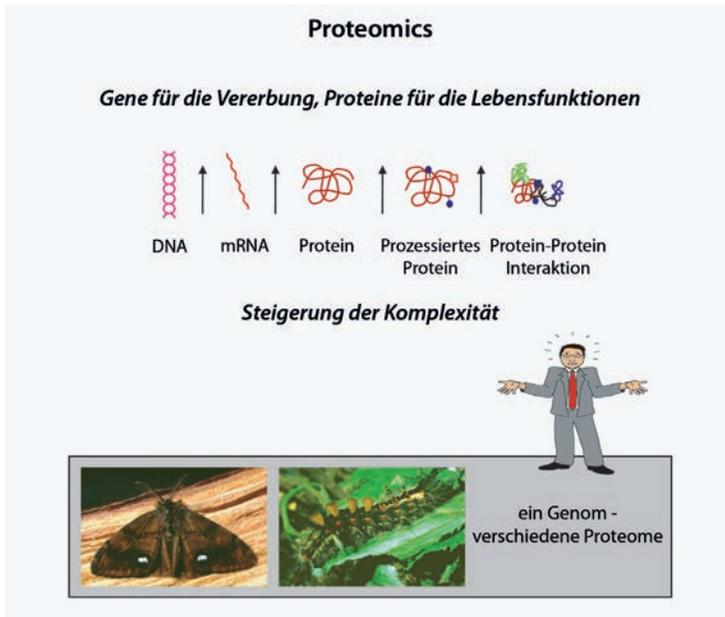


Abbildung 2

Proteine haben definierte Aminosäuresequenzen

Die Aminosäurebausteine der Proteine

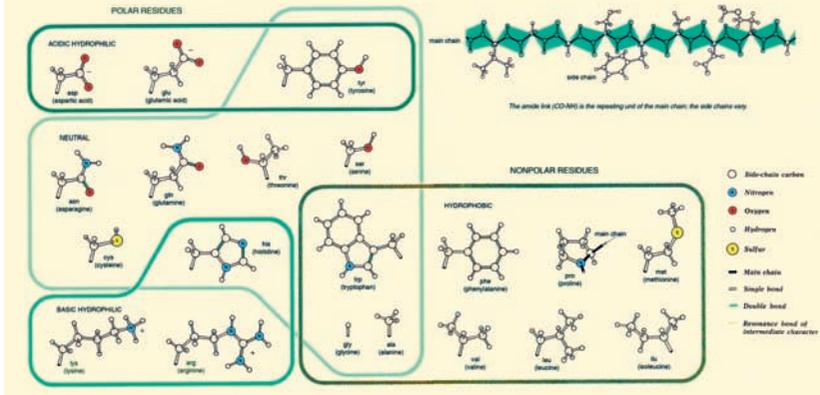


Abbildung 3



Abbildung 4

Metaphorische Darstellung von Proteinstrukturen

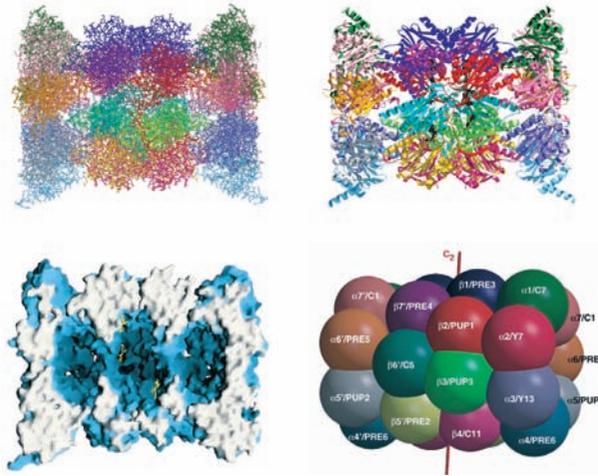


Abbildung 5

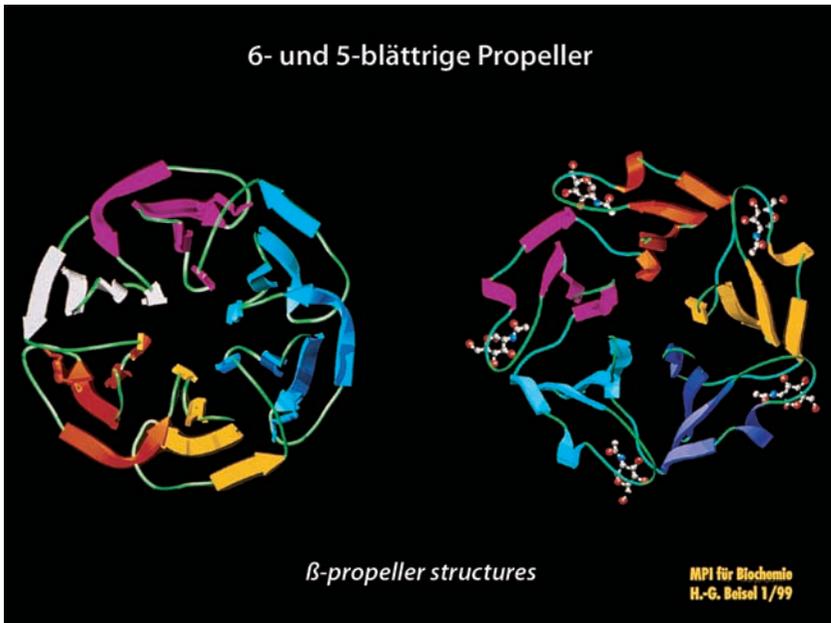


Abbildung 6

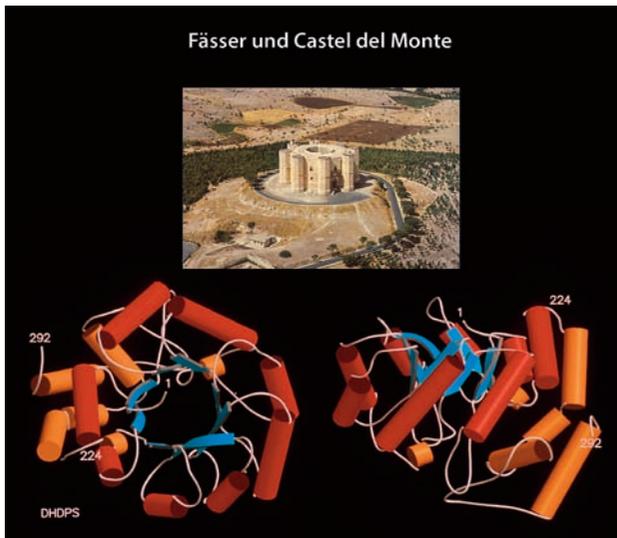


Abbildung 7



Abbildung 8

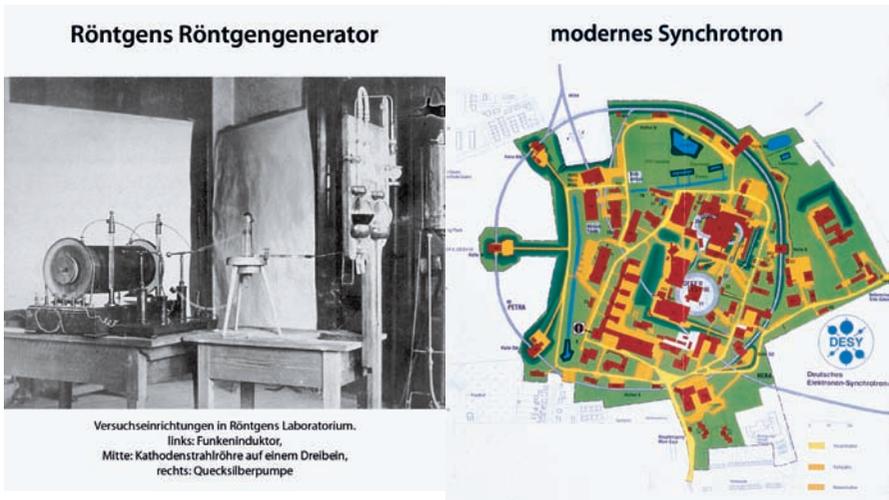


Abbildung 9

Rekombinate Proteine/Kristallisationsroboter

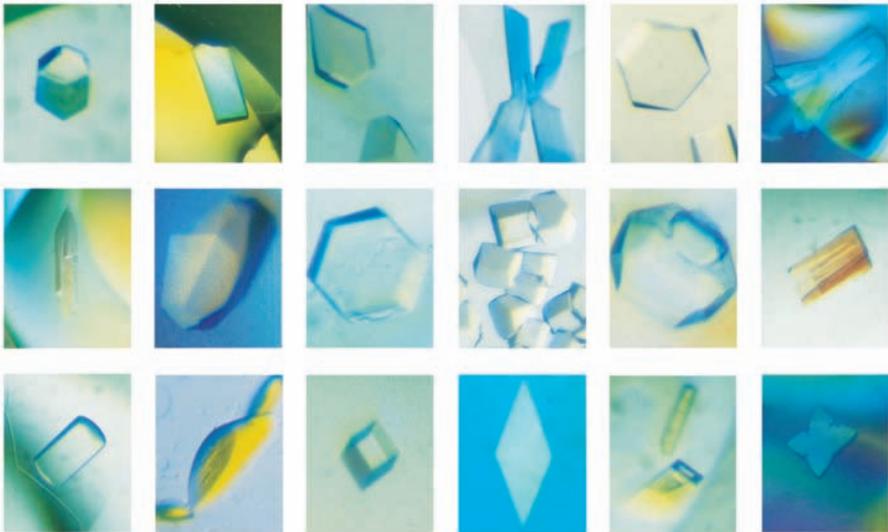


Abbildung 10

**Röntgenbeugung eines
Proteinkristalls mit
Synchrotronstrahlung gemessen**

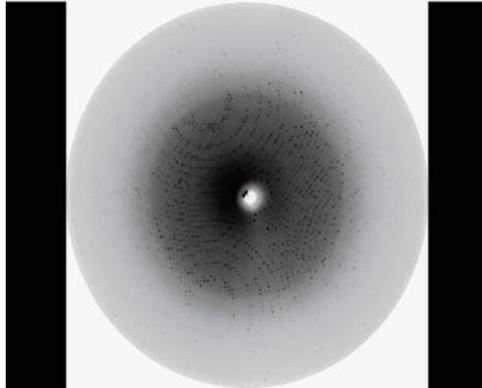


Abbildung 11

**Interpretation der Elektronendichtekarte
im Grafiksystem**

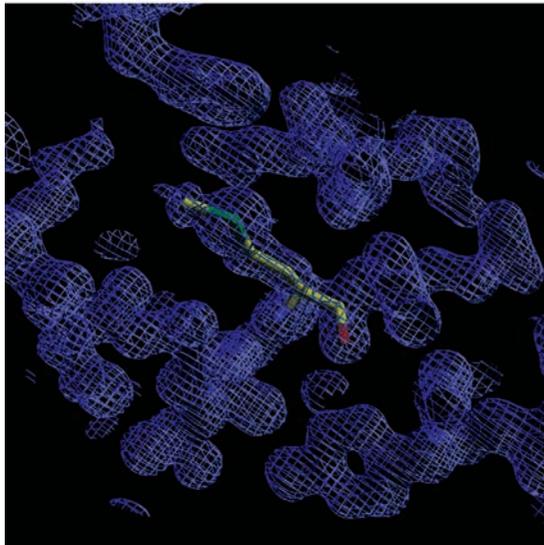


Abbildung 12

Proteinsynthese und Proteinabbau - Lebenszyklus der Proteine

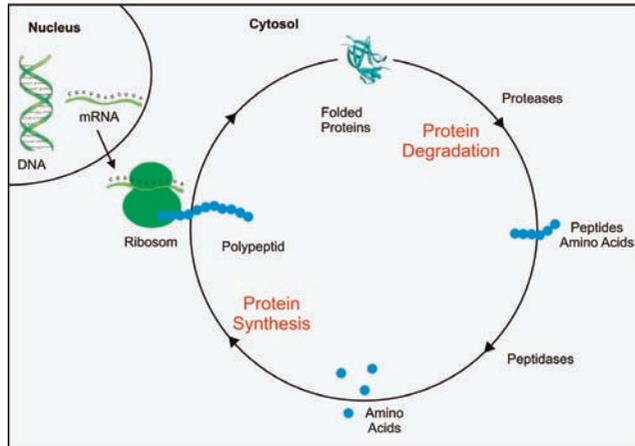
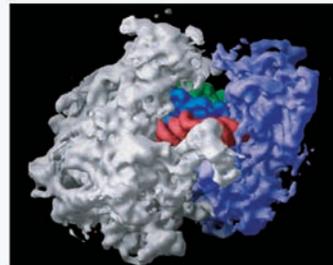
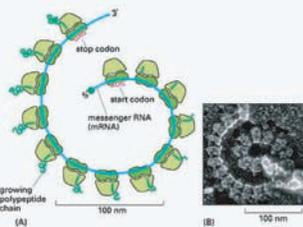


Abbildung 13

Proteinsynthese am Ribosom



Modell und Experiment:
Ribosome lesen den Bauplan
(messenger RNA)
und synthetisieren die Polypeptidkette
(growing polypeptide chain)

Abbildung 14

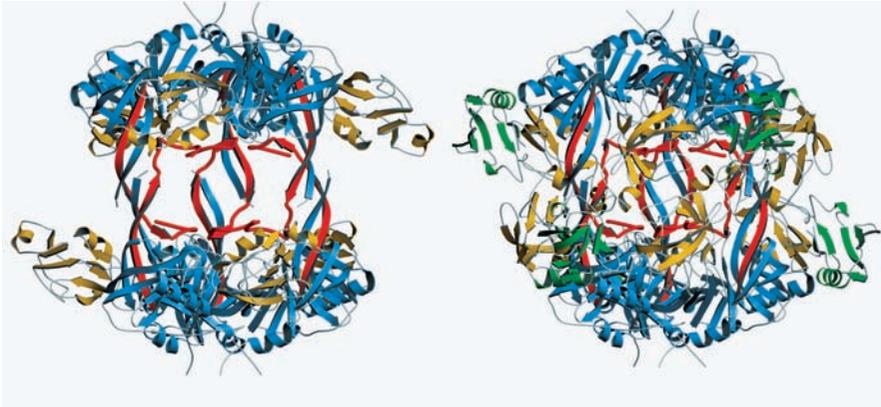


Abbildung 15

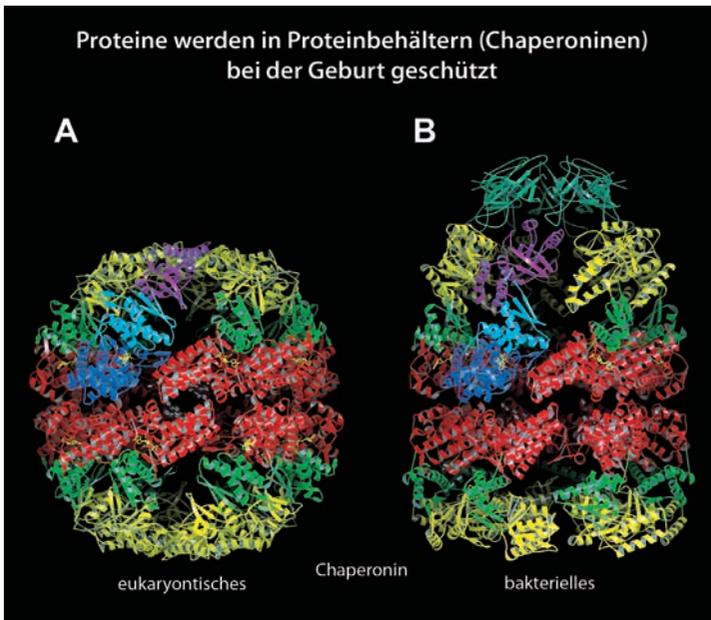


Abbildung 16

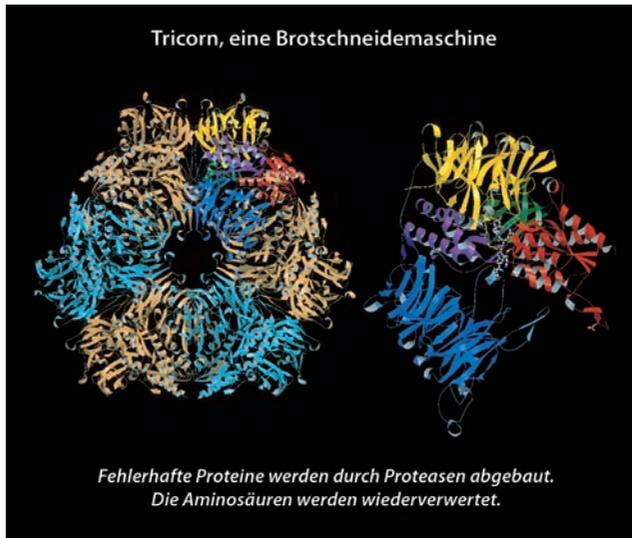


Abbildung 17

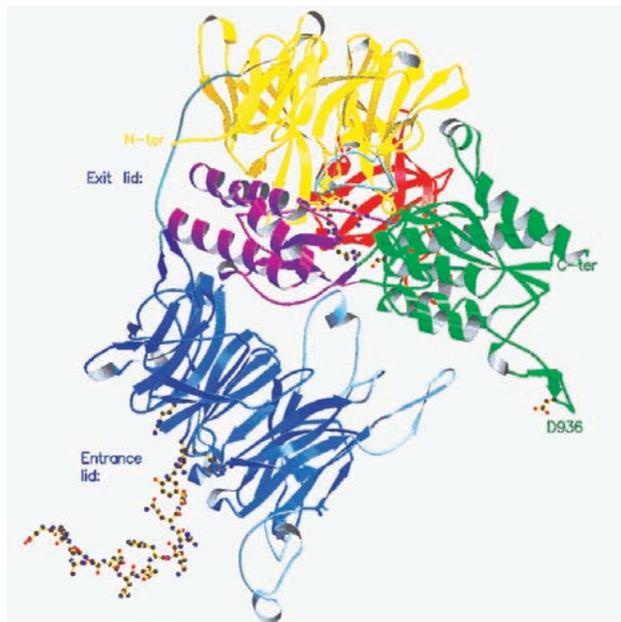
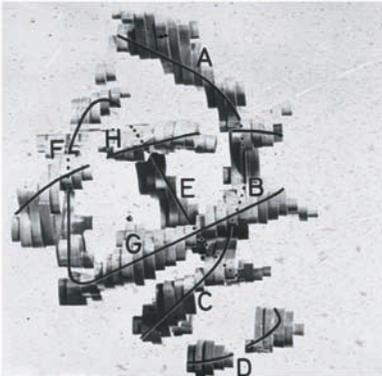


Abbildung 18

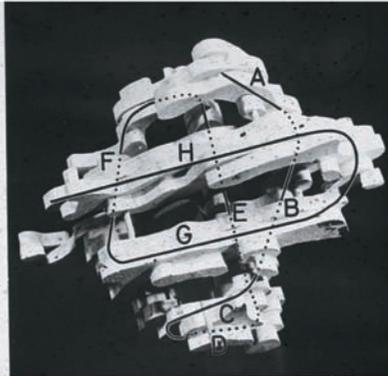


Abbildung 19

Proteine als Zeugen der Evolution



Insekten: Erythrocrurin



Pottwal: Myoglobin

Sauerstoffspeicherung

Abbildung 20

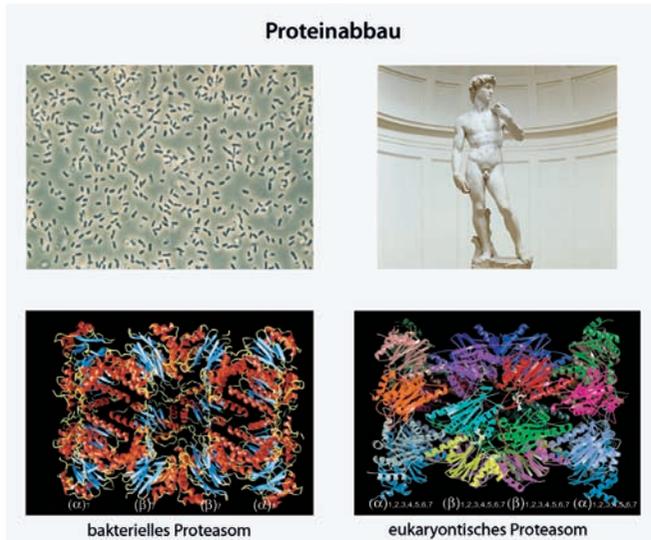
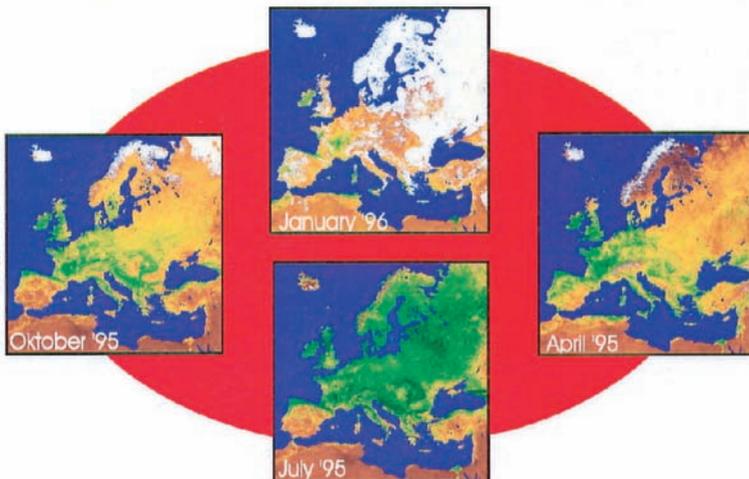


Abbildung 21

Photosynthese mit Proteinen und Kofaktoren

Satellitenbeobachtung der Vegetation in Europa



Chlorophyll-Metabolismus (Photosynthese) ist von einem Satelliten aus sichtbar

Abbildung 22

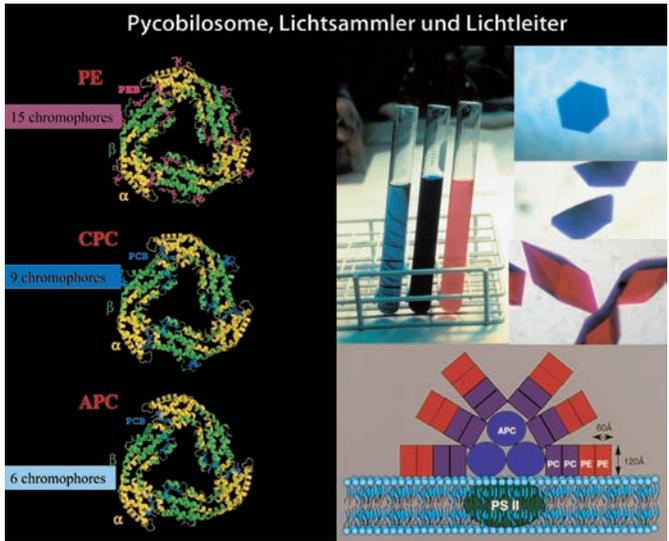


Abbildung 23

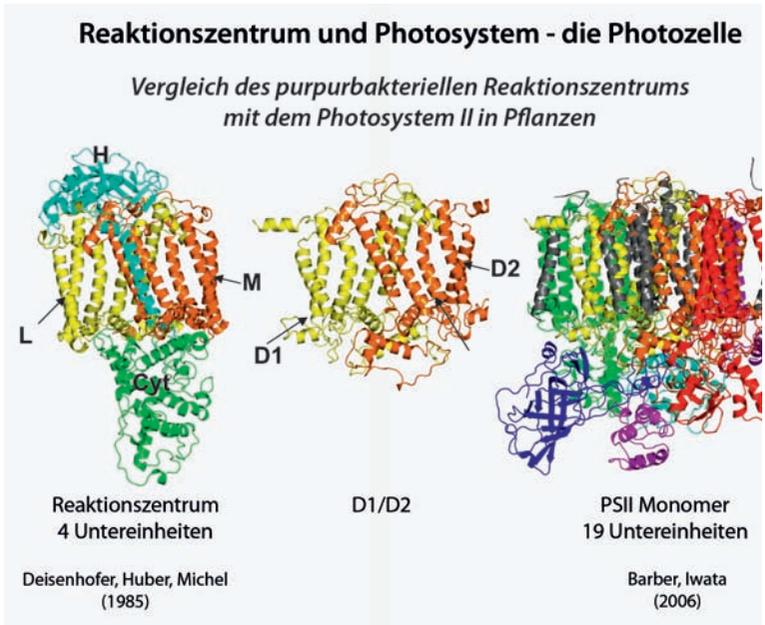
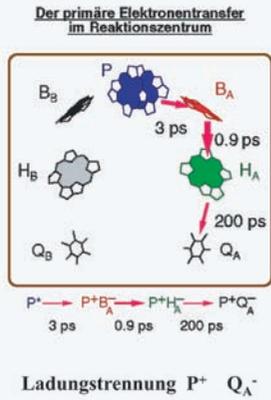


Abbildung 24

Die biologische Photozelle



Die technische Photozelle

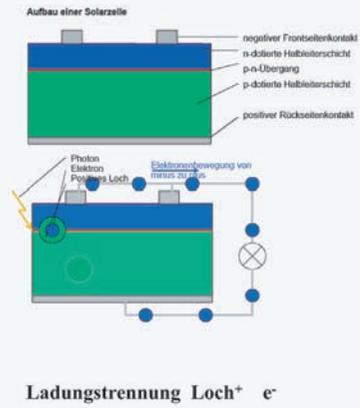


Abbildung 25

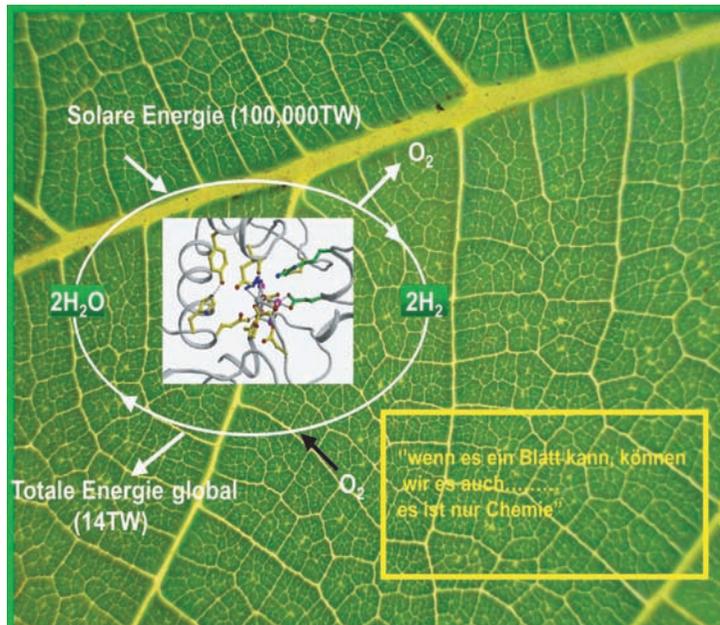


Abbildung 26

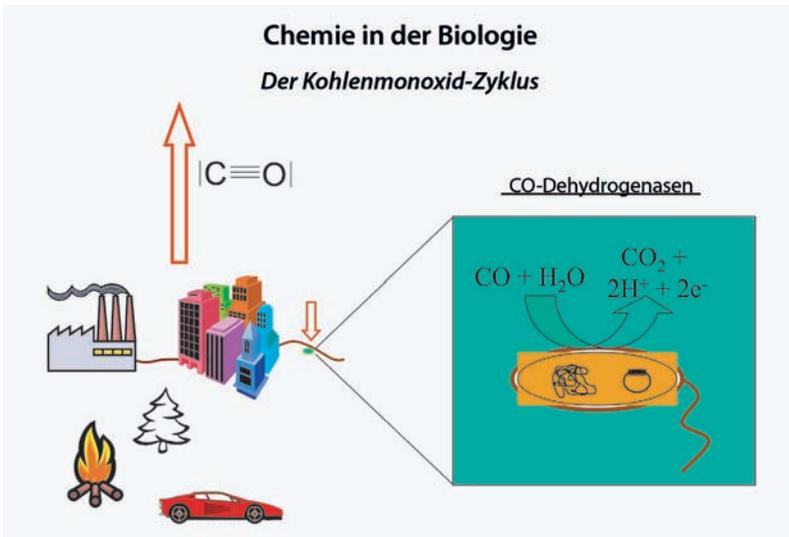


Abbildung 27

Chemie der CO-Oxidation

Wassergas-Shift-Reaktion

$$\text{CO} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2$$

-katalysiert von verschiedenen Metalloxiden (e.g. Cu-Zn oxides at 200 - 300°C)

Mechanismus der WGS

H. Dobbeck, Bayreuth

Lurgi AG, Germany

Abbildung 28

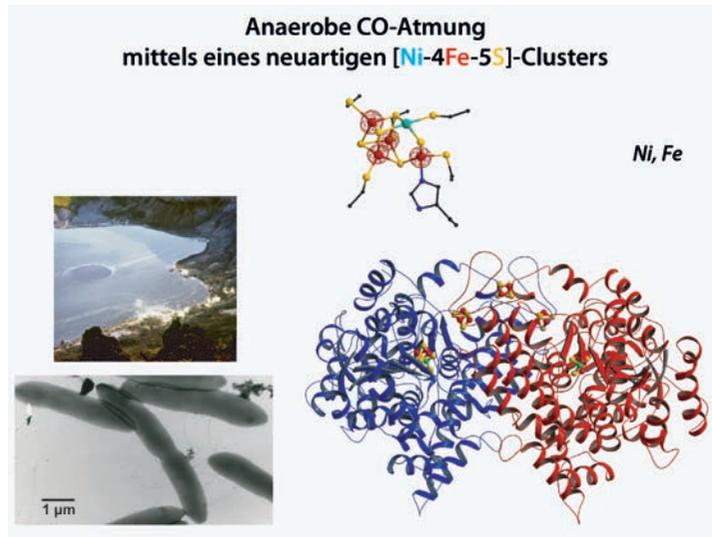


Abbildung 29

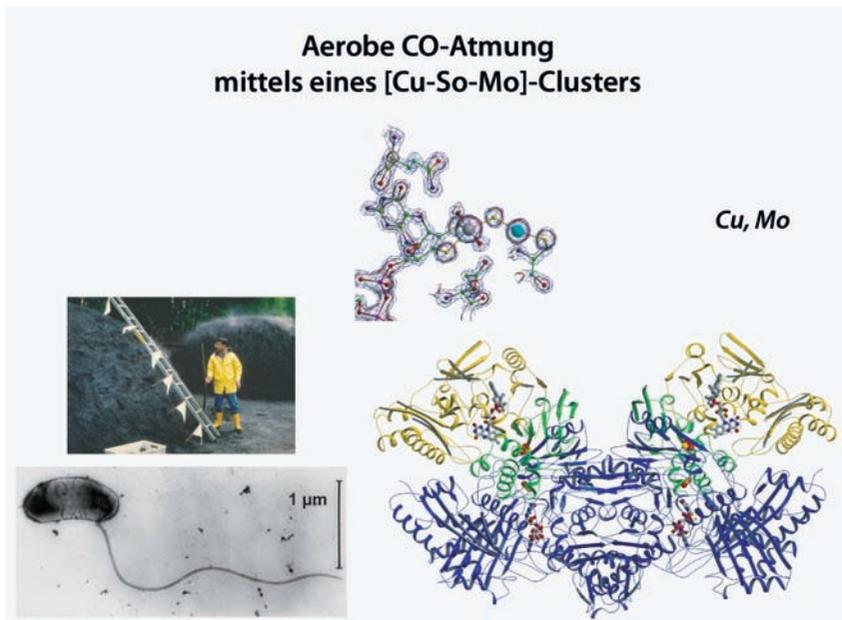


Abbildung 30



Abbildung 31

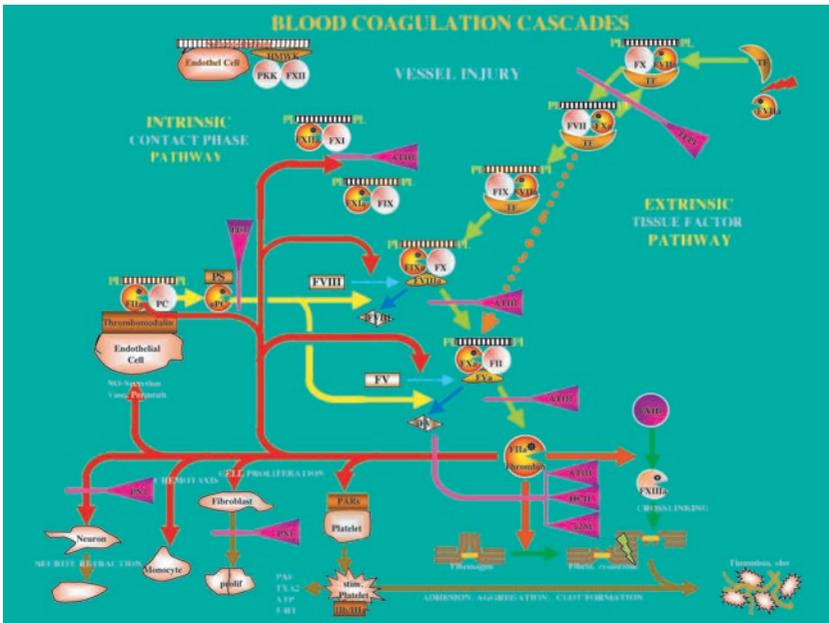
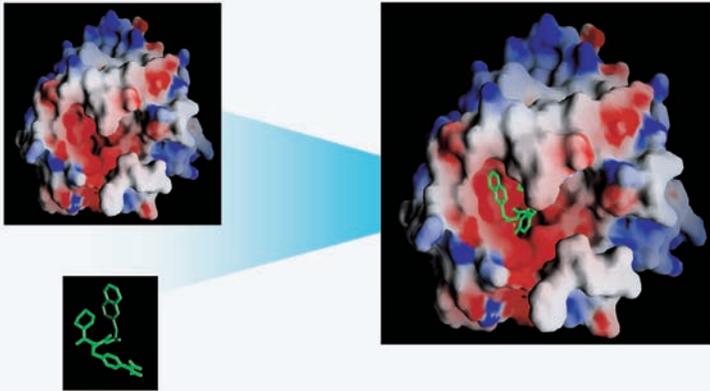


Abbildung 32

Protein-Ligand: Schlüssel-Schloss-Prinzip (Emil Fischer)



Proteins: drug receptors, for rational design and optimisation of NCE's

Abbildung 33

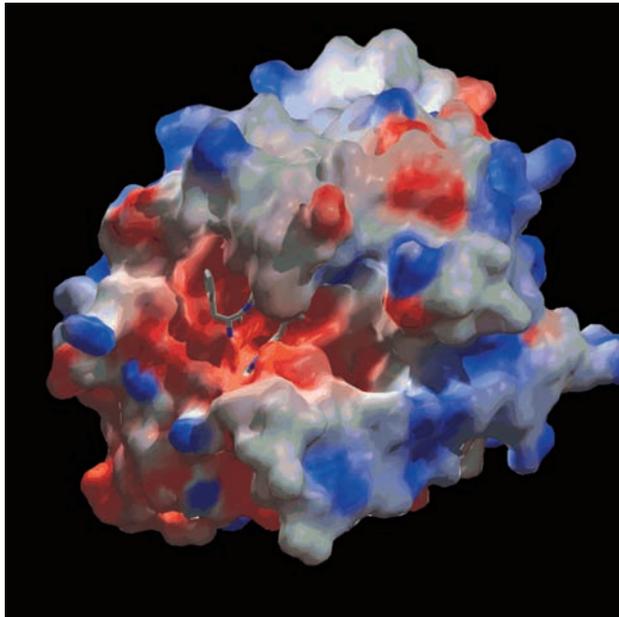


Abbildung 34

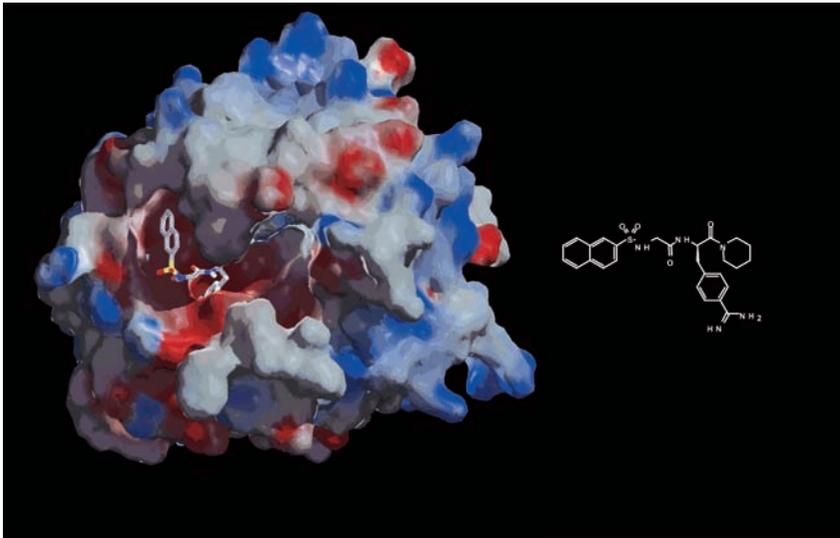
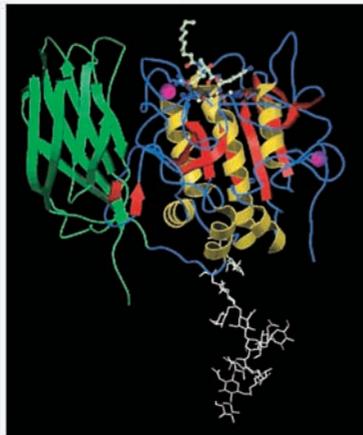


Abbildung 35

Die Struktur von Furin, das Hormone und bakterielle Toxine und Virusproteine aktiviert

Existiert ein therapeutisches Fenster?



Henrich et al., (2003)
Nature Struct. Biol.

Abbildung 36

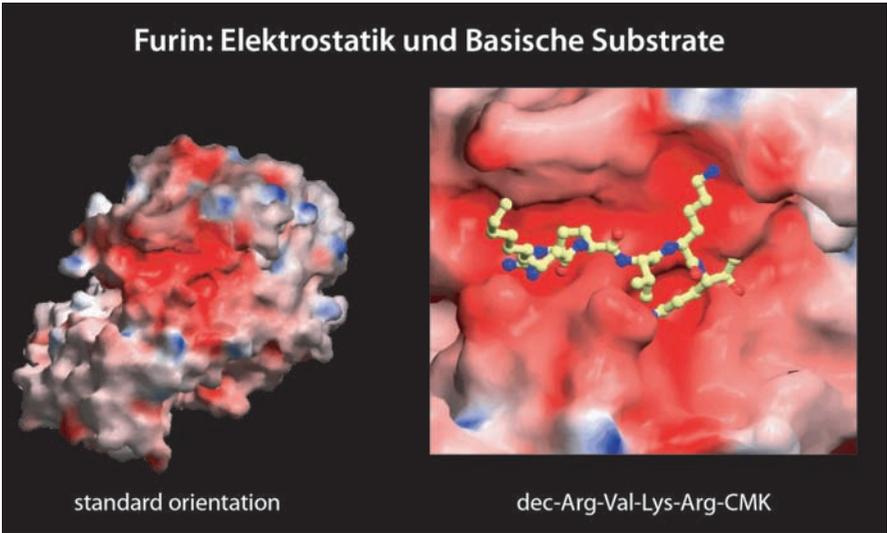


Abbildung 37

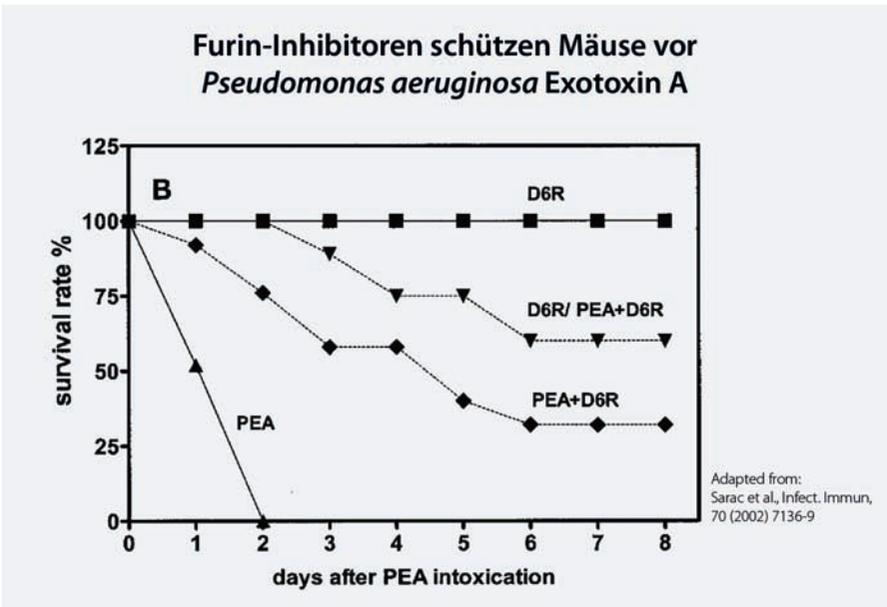


Abbildung 38

Wenn Protoporphyrinogen nicht oxidiert wird,
ist Häm- und Chlorophyllbiosynthese gestört



Variegata Porphyria

- Genetischer Defekt der Protoporphyrinogenoxidase (PPO)



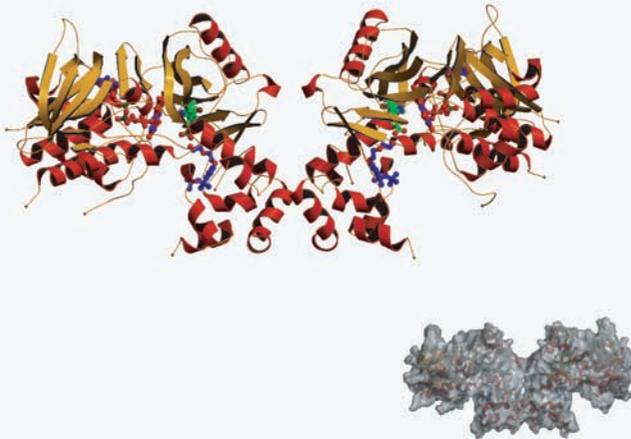
PPO – Ziel wichtiger Herbizide-

Mechanismus:

Oxidation von Protoporphyrinogen to Protoporphyrin im Zytoplasma →
Bildung reaktiver Sauerstoffradikale → Abbau von Membranen,
Proteinen und DNA → Zelltod

Abbildung 39

Struktur von *Tabak PPO2*



Koch, M. et al. (2004) EMBO J. 23, 1720

Abbildung 40

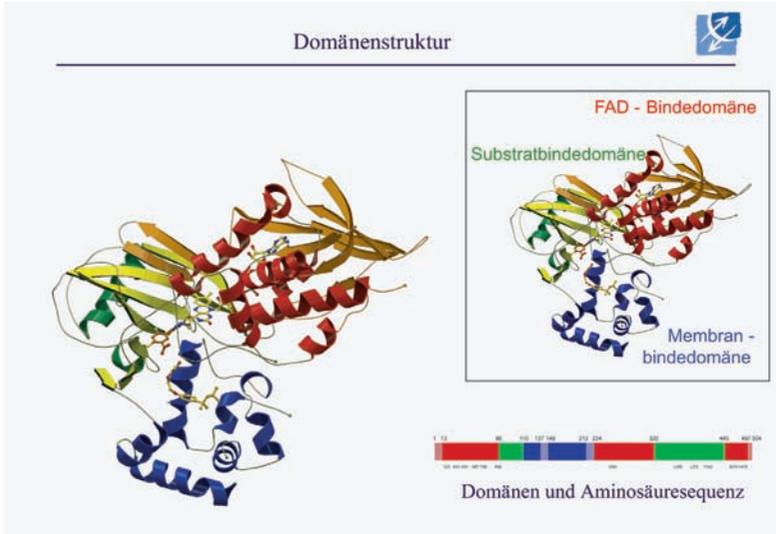


Abbildung 41

Geschäftsgründungen

Proteros biostructures

- gegründet 1999
- im Innovationszentrum Biotechnologie, Martinsried
- langfristige Finanzierung durch erfolgreiches Geschäft und Investoren
- gegenwärtig 45 Angestellte



Abbildung 42

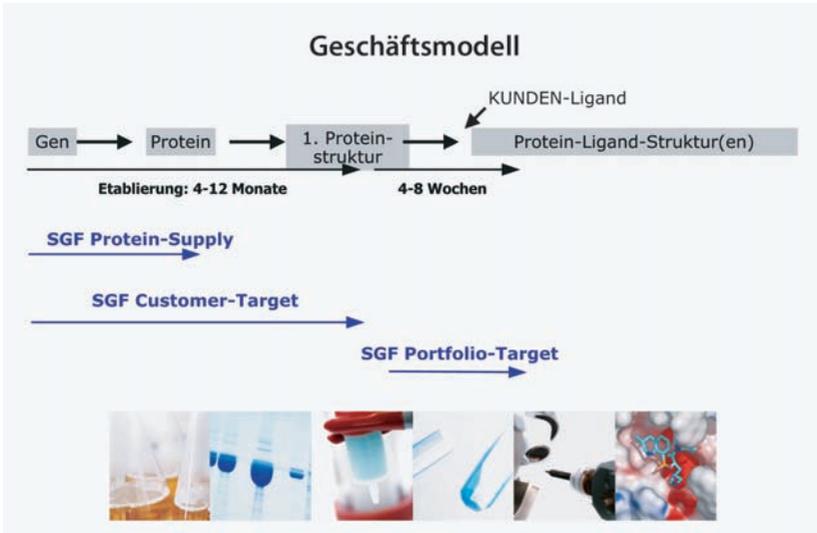


Abbildung 43

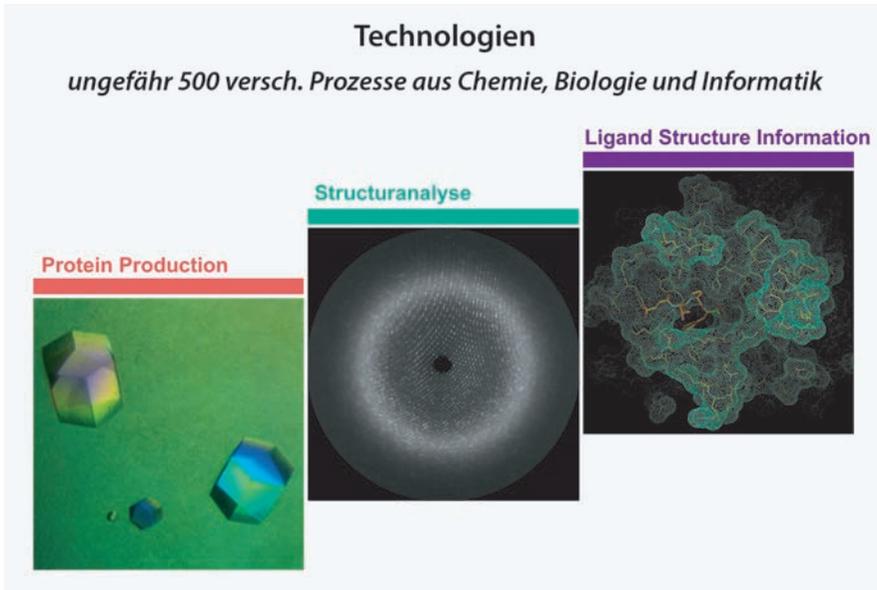


Abbildung 44