

Proteinchemie en vogue

In den letzten Jahren sind in der Molekularbiologie bahnbrechende Fortschritte gemacht worden. Da das Endprodukt molekularbiologischer Arbeiten in den meisten Fällen ein Protein ist, erlebt auch die Proteinchemie einen neuen Aufschwung. Wie wichtig die Zusammenarbeit von Molekularbiologen und Proteinchemikern ist, sei an einigen Beispielen gezeigt. Der Proteinchemiker bestimmt, beginnend am NH_2 -terminalen Ende, ein Teilstück der Sequenz einer sehr kleinen Menge eines unbekannten Proteins. Der Molekularbiologe benützt dann ein diesem Teilstück entsprechendes Oligodesoxynucleotid, um das Gen bzw. die cDNA des unbekannten Proteins zu isolieren und in einem fremden Organismus zu exprimieren. Das auf diese Weise in ausreichender Menge erhaltene rekombinante Protein kann nun vom Proteinchemiker charakterisiert werden (physikochemische Eigenschaften, eventuell Sequenzanalyse zur Bestätigung der cDNA-Sequenz, Lokalisierung von posttranslationalen Modifikationen wie Disulfidbrücken, Glykosylierungsstellen oder proteolytischen Spaltungen, biologische Aktivität, Sekundär- und Tertiärstruktur). Krönender Abschluß der Zusammenarbeit könnte schließlich die gezielte Mutagenese des untersuchten Proteins, das „Protein engineering“, sein. Die für diese und andere Zwecke erforderlichen proteinchemischen Methoden sind in dem Buch

Practical Protein Chemistry - a Handbook. Herausgegeben von A. Darbre. Wiley, Chichester 1986. XIX, 620 S., geb. \$ 91.55. - ISBN 0-471-90673-5

ausführlich dargestellt. Es enthält Kapitel über Affinitätschromatographie, Disulfidbindungen, Fragmentierung von Proteinen, Trennung von Peptid- und Proteingemischen, Röntgenkristallographie, Vorhersage von Sekundär- und Tertiärstruktur, ein Unterkapitel über die Analyse von Glykoproteinen und an zentraler Stelle mehrere Beiträge über manuelle und automatisierte Sequenzanalyse. Mit Ausnahme der Peptidsynthese und der chemischen Modifizierung von Proteinen, die bereits an anderer Stelle ausführlich abgehandelt wurden, sind hier in einem Werk die wichtigsten proteinchemischen Methoden von hervorragenden Fachleuten zusammengefaßt.

Der Begriff „Protein engineering“ ist relativ neu, das Gebiet jedoch, das er vor allem umschreibt, existiert bereits seit den Anfängen der Sequenzanalyse und Peptidsynthese und hieß damals – etwas umständlicher und weniger markant – „Untersuchung von Struktur und Funktion“. Protein engineering bedeutet im weitesten Sinn die gezielte Veränderung von Proteineigenschaften, z. B. von Stabilität, Substratspezifität oder enzymatischer Aktivität; als entwicklungsfähiges Randgebiet gehört dazu sicherlich auch die Konstruktion von neuen, in der Natur nicht vorkommenden Polypeptiden. Die derzeitige Popularität des Protein engineering rührt von der Möglichkeit her, mit Hilfe von gezielter Mutagenese an jedem beliebigen Punkt einer Proteinkette jeden beliebigen Aminosäureaustausch vornehmen zu können. Kein Wunder also, daß nun auch die ersten Monographien über das Gebiet vorliegen. Die hier zu besprechende

Protein Engineering. Herausgegeben von M. Inouye und R. Sarma. Academic Press, New York 1986. XIII, 424 S., geb. \$ 49.95. - ISBN 0-12-372485-6

ist in vier Abschnitte unterteilt. Der erste (Structure and Design) enthält unter anderem Aufsätze über die Bedeutung von Proteinsequenz-Datenbanken, die Konstruktion von Modellen von biologisch aktiven Polypeptiden, die molekulare Analyse von thermophilen Proteinen, die chemische Totalsynthese eines Gens für Rinder-Rhodopsin, die „Oberflächensimulationssynthese“ und ein besonders wichtiges Kapitel über die Analyse von homologen Tertiärstrukturen. Der zweite Abschnitt (Mutant Analysis) behandelt Mutanten einzelner Proteine; als Beispiele seien erwähnt das Hämagglutinin des Grippe-Virus, Bacterio-opsin, Staphylococcen-Nuclease und das Lysozym des Bacteriophagen T4. Im dritten Abschnitt (Complex Systems) verdient besonders das Protein engineering von Antikörpermolekülen Beachtung. Die Antigenbindungsstellen der variablen Regionen von leichter und schwerer Kette verlocken zu Manipulationen, die möglicherweise zu ganz neuen Proteinen führen; experimentell befinden sich diese Arbeiten noch im Anfangsstadium. Der vierte Abschnitt (Applications) enthält Kapitel über enzymatische Reaktionen im nichtwässrigen Milieu, den gezielten Transport von Toxinen mit Hilfe monoklonaler Antikörper, die Produktion von neuen Antibiotika, die genetische Transformation von Pflanzen und das Genetic engineering von Bioinsektiziden.

Zweifelsohne sind die einzelnen Beiträge von kompetenten Autoren verfaßt worden, aber besonders mit Blick auf den vierten Abschnitt muß man den Herausgebern dieses Buches den Vorwurf machen, daß sie etwas sorglos mit den Inhalten der Begriffe Protein engineering, Genetic engineering und Biotechnologie umgehen; eine Reihe von Kapiteln hat mit dem Titel des Buches höchstens am Rand zu tun. Hingegen fehlen Themen, die in einer Einführung und Beschreibung des Gebiets vorkommen sollten; dazu gehören die Vorhersage und Bestimmung von Proteinstrukturen ebenso wie die Konstruktion von neuen Proteinen und eine gute Zusammenfassung der Methoden der gezielten Mutagenese. (All dies findet man in einem anderen Buch über Protein engineering, herausgegeben von Oxender und Fox.) Auch sind nicht alle Beiträge der hier besprochenen Monographie von besonderer Aktualität; ein krasses Beispiel ist ein Kapitel mit 50 Literaturstellen, von denen 42 aus den sechziger und siebziger Jahren und nur acht aus den achtziger Jahren stammen. Trotz dieser Mängel kann man das Buch wegen der überwiegend wertvollen Beiträge empfehlen. Neulinge auf dem Gebiet sollten jedoch mit einem besser strukturierten Werk beginnen.

Bernd Gutte [NB 860/861]
Biochemisches Institut
der Universität Zürich (Schweiz)

Chemical Modification of Enzymes, Active Site Studies. Von J. Eyzaguirre. John Wiley, New York 1987. 187 S., geb. £ 21.50. ISBN 0-7458-0023-8

In elf Kapiteln von zehn Autoren werden die klassischen Methoden der Enzymchemie, im Hinblick auf ihre Verwendung zur Modifikation aktiver Zentren beschrie-

ben. Der Herausgeber, *Jaime Eyzaguirre*, hat Vorträge, die 1984 in Chile auf einer Tagung gehalten wurden, redigiert und 1987 in Buchform veröffentlicht. Der Tagungsband ist eine lehrbuchhafte Beschreibung bekannter Techniken anhand von ausgewählten Beispielen geworden. Leider ist er nach dem heutigen Stand der Technik schon teilweise veraltet. So fehlen alle DNA-Techniken zur Proteinmodifikation, insbesondere die in-vitro-Mutagenese sowie als analytische Technik die zweidimensionale NMR-Spektroskopie. Das Buch leidet somit unter einem typischen Fehler vieler Kongreßbände: Sie sind bei Erscheinen schon teilweise überholt. Zu empfehlen ist der Band für fortgeschrittene Studenten der Biochemie und für Einsteiger in das Gebiet der Proteine. Das Buch ist verständlich geschrieben, gut illustriert und redigiert, und einzelne Kapitel referieren Literatur bis 1986. Zusammengefaßt: Leichte Kost für Neueinsteiger in die Proteinchemie, für Adepten des Fachs nichts Neues.

Hans-Günter Gassen [NB 864]
Institut für Organische Chemie
und Biochemie
der Technischen Hochschule Darmstadt

The Practice of Enantiomer Separation by Capillary Gas Chromatography. Von *W. A. König*. Hüthig, Heidelberg 1987. XII, 104 S., geb. DM 48.00. – ISBN 3-7785-1324-9

Die Trennung und die quantitative Erfassung von Enantiomeren ist auch heute noch ein schwieriges Problem. Ein Verfahren, das in den letzten Jahren zur Lösung dieser Aufgabe entwickelt und vervollkommen wurde, ist die Kapillargaschromatographie. Der derzeitige Kenntnisstand auf diesem Gebiet ist in dem Büchlein von *König* umfassend und leicht verständlich dargelegt.

In einem allgemeinen Teil wird zunächst das Prinzip der Methode, die Herstellung chiraler Säulenbelegmaterialien und die Präparierung der Säulen sowie – soweit bekannt – der Mechanismus der Enantiomerentrennung auf Säulen mit chiralen Belegmaterialien behandelt. Da meist sehr polare Verbindungen getrennt werden müssen, ist in fast allen Fällen eine Derivatisierung der Probe nötig. Die Methoden hierfür und die Schwierigkeiten sind in den folgenden Abschnitten dargelegt und vielfach mit Beispielen aus der Praxis belegt. Detaillierte Vorschriften zur Herstellung der Derivate ergänzen die einzelnen Kapitel. In weiteren Abschnitten werden andere chromatographische Methoden der Enantiomerentrennung und -bestimmung diskutiert, so die Trennung durch Bildung von Metallkomplexen und die Enantiomerentrennung durch Darstellung diastereomerer Derivate, so daß man insgesamt einen guten Überblick über die verschiedenen Möglichkeiten der Enantiomerentrennung erhält und befähigt wird, das für ein anstehendes Problem beste Verfahren auszuwählen.

König hat mit dieser Darstellung der gaschromatographischen Enantiomerentrennung dem Praktiker eine wertvolle Arbeitshilfe gegeben. Eine klare und wertende Diskussion der einzelnen Methoden, das Herausstellen von Vor- und Nachteilen besprochener Verfahren sowie der Praxisbezug sind hervorstechende Eigenschaften dieses Buches, dessen Lektüre Freude bereitet. Wer immer mit der Trennung chiraler Stoffe und ihrer Bestimmung zu tun hat, wird aus diesem Buch Nutzen ziehen.

Gerhard Spiteller [NB 841]
Laboratorium für Organische Chemie I
der Universität Bayreuth

Regulation of Secondary Metabolite Formation. Proceedings of the Sixteenth Workshop Conference Hoechst, Gracht Castle, 12–16 May 1985. Herausgegeben von *H. Kleinkauf, H. von Döhren, H. Dornauer* und *G. Nese-mann*. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1986, XX, 402 S., geb. DM 108.00. – ISBN 3-527-26475-2

Zu den klassischen Aufgaben der Biotechnologie gehört die Gewinnung von Antibiotica mit Hilfe von Mikroorganismen. Durch Mutation und Selektion wurden Stämme mit optimaler Produktion (Hochleistungsstämme) gewonnen. Dieses empirische Verfahren wurde angewendet, ohne daß man die Zusammenhänge zwischen der Bildung von Sekundärmetaboliten und Regulationsvorgängen kannte. Verblüffend ist, daß trotz der großen Bedeutung der Antibiotica die genetische Instabilität von Hochleistungsstämmen noch nicht aufgeklärt ist. Es fehlt auch weitgehend die Brücke zwischen dem Wissen über die Biosynthese von Antibiotica und dem über die Genetik der Antibiotica-bildner. Selbst der Mechanismus der Mutagenese ist bei der für die Praxis so wichtigen Gruppe der *Streptomyceten* bei weitem nicht so gut verstanden wie beim klassischen Objekt *Escherichia coli*.

So erscheint es sehr sinnvoll, daß bei der 16. Arbeitstagung der Farbwerke Hoechst die Mikrobiologie mit dem aktuellen Thema der Regulation des Sekundärstoffwechsels zu Wort kam. Dabei wurden zwanzig Vorträge von namhaften Experten aus der ganzen Welt gehalten. *Bu'Lock* berichtete über genetische Aspekte der Mycotoxinbildung. *Hopwood* gab einen Überblick über die wichtigen und intensiven Untersuchungen seiner Gruppe zur Genetik der *Streptomyceten*. Von *Esser* wurden Probleme der Genetik von Eukaryoten-Zellen diskutiert. Mehrere Beiträge behandelten das wichtige Thema der Penicillin- und Cephalosporinbildung: *Demain* z. B. erläuterte die negative Beeinflussung der Cephamycinbildung in *Streptomyces clavuligerus* durch Ammoniumsalze. Die Alkaloidbiosynthese in Pilzen war Thema der Vorträge von *Luckner* und von *Keller*. *Kleinkauf* und *von Döhren* schilderten Probleme der Synthese von Peptid-Antibiotica durch enzymatische Systeme. *Vining* berichtete über die Arbeiten seiner Gruppe zur genetischen und physiologischen Kontrolle der Chloramphenicol-Biosynthese. *Gräfe* setzte sich in seinem Beitrag intensiv mit der Beeinflussung der Bildung von Sekundärmetaboliten in *Streptomyceten* durch den A-Faktor (2-(6'-Methylheptanoyl)-3-hydroxymethyl-4-butanolid) und seine Derivate auseinander. *Béhal* behandelte sowohl die Regulation der Tetracyclin-Biosynthese als auch in einem zweiten Beitrag allgemein die Regulation von Bildung und Aktivität der Enzyme des Sekundärstoffwechsels. Die Synthese dieser Enzyme beginnt im allgemeinen erst nach dem Verbrauch leicht verwertbarer Quellen für Kohlenstoff, Stickstoff und Phosphor und wird in einigen Fällen durch das Endprodukt gehemmt. *Floss* berichtete über die Biosynthese einiger Polyketid-Antibiotica. *Omura* gab einen interessanten Einblick in die Tylosin-Biosynthese und ihre Regulation durch Ammoniumsalze und Phosphate. Auch ein Vertreter der Pflanzenbiochemie kam zu Wort: *Grisebach* lieferte einen Beitrag zur Induktion und Regulation der Phytoalexin-Synthese in Sojabohnen.

In einer abschließenden Diskussion, die *Hans von Döhren* zusammenfaßte, wurden Definitionen gebracht und ungelöste Fragen herausgearbeitet. Eine Schlußbetrachtung von *Demain* gipfelte in mehreren Postulaten: Wenn die Genetik die Rätsel des Sekundärmetabolismus lösen soll, wäre es wünschenswert, 1. daß in der Industrie genetische Systeme für praktisch wichtige Organismen entwickelt werden, 2. daß man sich im akademischen Bereich auf