

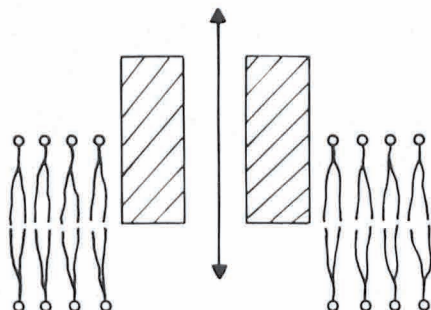
Schädigung von Zellmembranen durch Proteine

Ein neues Konzept in der Biologie / Von Sucharit Bhakdi

Alle Zellen sind von einer dünnen Membran umhüllt, bestehend aus einer Lipiddoppelschicht mit angelagerten sowie eingebetteten Proteinen. Die Aufrechterhaltung des charakteristischen und lebensnotwendigen inneren Milieus einer Zelle setzt die Intaktheit dieser Lipiddoppelschicht voraus: Die Membran dient als selektive Permeabilitätsbarriere für große und kleine Moleküle, ihre Funktion wird außerdem erweitert und unterstützt von zahlreichen membranständigen Enzymsystemen. Bei Bakterien befördert ein membrangebundenes Enzymsystem ständig Protonen (H^+) aus der Zelle heraus. Der Rückstrom von H^+ in die Zelle liefert Energie für den bakteriellen Stoffwechsel. Kann dieser transmembranöse Protonengradient nicht aufrechterhalten werden, stirbt die Zelle. Zellmembranen haben eine Dicke von nur 5–7 nm (0,0000005 cm). Zum Vergleich hierzu: Der Durchmesser eines roten Blutkörperchens beträgt etwa 7500 nm, die Länge einer E.-coli-Zelle etwa 2000–4000 nm. Die erstaunliche Stabilität von Membranen ist auf ihr wasserfreies, inneres Milieu zurückzuführen: Die wasserabstoßenden Lipidanteile der Membran halten zusammen, etwa wie Ölmoleküle in einem im Wasser schwimmenden Öltropfen. Wasserlösliche Moleküle können diese Barriere nicht ungehindert passieren.

Integrale Membranproteine: Eine neue Klasse von Eiweißkörpern

Lange Zeit blieb es unverständlich, wie Membranproteine in oder an dieser Lipid-



Diffusion von H_2O , Ionen
und kleinen Molekülen.

Bild 1: Membranschädigung durch Proteinporen: primär wasserlösliche Proteine (z. B. Proteine des menschlichen Plasmakomplementsystems; gewisse bakterielle Giftstoffe) lagern sich in der Zielmembran zu ringförmigen Gebilden zusammen und führen somit zur Entstehung wäßriger transmembranöser Kanäle.

doppelschicht orientiert seien. Eiweißkörper galten allgemein als wasserliebend: Plasmaproteine befinden sich ja frei gelöst in unserem Blut. Gibt es nun Proteine, die vielleicht bis ins Innere einer Lipiddoppelschicht hineinragen? Die Antwort hierzu kam mit der Entdeckung der sog. integralen Membranproteine zu Beginn der 70er Jahre. Diese Proteine besitzen lipidbindende Anteile bestehend aus aneinandergereihten, mit wasserabstoßenden Seitenketten versehenen Aminosäuren, die in der Membran eingebettet liegen. Solche „integralen Membranproteine“ bezeichnet man als amphiphil, weil sie auch wasserliebende Anteile besitzen, die sich an der Außen- und/oder Innenseite der Membran befinden. Fortan unterschied man eben diese zwei Eiweißklassen: die hydrophilen und die amphiphilen; ein Übergang der einen Form in die andere schien undenkbar.

Und doch stellte sich heraus, daß eine solche hydrophile-amphiphile Proteinumwandlung bei vielen biologischen Prozessen in der Tat stattfindet. Die Membranschädigung durch porenbildende Proteine bildet hierfür eins der erstentdeckten Beispiele.

Membranschädigung durch porenbildende Proteine

Das Konzept einer Membranschädigung durch Proteinporen ist einfach: Primär wasserlösliche Eiweißkörper binden an eine Zielmembran. Sie wandeln sich dabei zu integralen Membranproteinen um, indem lipidbindende Anteile auf den Molekülen exponiert werden, die in die Lipidschicht eindringen und für eine feste Verankerung des Proteins in der Membran sorgen. Während die eine, lipidzugewandte Fläche des Proteins hydrophob ist, stellt die andere eine hydrophile Fläche dar, welche die Membranlipide abstößt: Es entsteht ein Permeabilitätsdefekt, der zum freien Ionen- und Wasserfluss führt. Oft lagern sich mehrere solche Proteineinheiten zusammen, so daß eine vom Fremdeiweiß gänzlich umschriebene, transmembranöse Proteinpore entsteht (Bild 1). Kann die Zelle dieses Loch nicht reparieren, geht sie zugrunde an den Folgen des funktionellen Zusammenbruchs ihrer Hülle.

Viele Bakterien, aber auch Protozoen und Pflanzen, geben Giftstoffe ab, die die Zellen eines Makroorganismus tatsächlich auf diese Weise schädigen. Umgekehrt befinden sich im Blut jedes gesunden Säugetiers Pro-

teine, dem sog. Komplementsystem angehörend, die auf analoge Weise die Membranen von eindringenden Fremdzellen (z. B. Bakterien) angreifen.

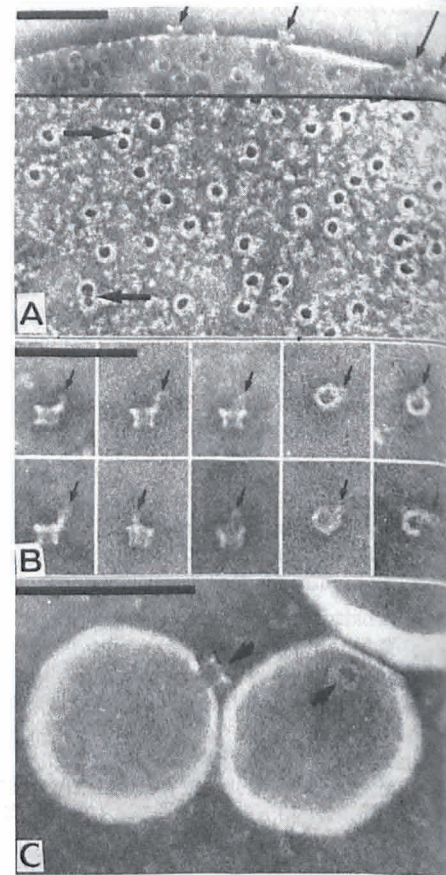


Bild 2: Die C5b-9-Komplementpore. A: Membran eines roten Blutkörperchens nach erfolgtem Angriff durch das menschliche Komplementsystem. Die C5b-9-Proteinporen sind als ringförmige Strukturen auf der Oberfläche sichtbar; am Membranrand stellen sie sich als senkrecht zur Oberfläche stehende, hohlzylindrische Gebilde dar (dünne Pfeile). Das „Durchlöchern“ der Membran durch C5b-9-Komplexe führt bei schweren Bluttransfusionszwischenfällen zur Zerstörung der falsch transfundierten, roten Blutkörperchen im Empfängerorganismus. B: C5b-9-Poren nach der Reinigung aus Zielmembranen, dargestellt in der Seitenansicht als Hohlzylinder und in der Aufsicht als Ringstrukturen. C: C5b-9-Poren nach Wiedereinbau in künstliche Lipiddoppelschichten (Liposomen). In der Seitenansicht ist die Unterbrechung der Membran an der Haftstelle des Komplexes deutlich zu sehen. Die Balken stellen 100 nm dar. Aus: Bhakdi, S. and Tranum-Jensen, J. Phil. Trans. Roy. Soc. London B 306, 311–324 (1984)

Im Rahmen unserer, von der DFG geförderten Studien, wurden in den vergangenen 8 Jahren drei Proteinporen erstmalig isoliert und charakterisiert.

Die C5b-9-Komplementpore

Das Komplementsystem besteht aus einer Reihe Plasmaproteine, welche zusammen eine zentrale Rolle bei unserer Immunabwehr spielen. Das klassische System besteht aus 9 Proteinen (C1–C9), von denen die ersten 5 durch proteolytische Spaltungen in die aktive Form jeweils überführt werden. Ähnlich dem Gerinnungssystem geschieht dieses durch die Umwandlung einer Komponente in eine Protease, welche die nächste Komponente spaltet. Angeworfen wird der Prozeß meistens durch die Bindung der ersten Komponente C1 an Antikörpermoleküle, wenn sich letztere auf einem Antigen befinden. Die terminale Komplementreaktion geht mit der Bindung der letzten 5 Komponenten C5–C9 an die Zielmembran einher. Diese Eiweißkörper lagern sich zusammen und bilden eine amphiphile, hohlzylindrische Struktur, die sich in die Lipiddoppelschicht einsenkt und den transmembranösen Kanal bildet. Solche C5b-9-Eiweißzylinder wurden nach Auflösung der Membran mit Detergenzien (Seifen) in unserem Laboratorium isoliert und identifiziert. Sie weisen einen Innenkanal von 10 nm Durchmesser auf; die Höhe der Zylinder beträgt 15 nm, von denen 4–5 nm in der Lipiddoppelschicht eingebettet sind. Bringt man das isolierte Protein mit Lipidmolekülen zusammen, so können die Poren in künstliche Lipiddoppelschichten (Liposomen) wieder eingebaut werden. Man erkennt hierbei, daß die Lipidmoleküle nur an das Ende des Zylinders binden, das ursprünglich in der Zielmembran gelegen hat; der Rest des Proteins ragt in die wäßrige Phase hinaus (Bild 2). Die Orientierung des C5b-9-Zylinders auf Liposomen gleicht somit ihrer ursprünglichen Orientierung auf den Zielmembranen. Die transmembranöse Pore ist in diesem einfachen Protein-Lipidsystem jetzt deutlich zu erkennen. Der C5b-9-Komplex war die erste membranschädigende Proteinpore, die isoliert und in solche künstliche Membranen eingebaut werden konnte.

Bakterielle Toxine:

Staphylococcus aureus α -Toxin und Streptolysin O

Auf der Suche nach analogen Phänomenen in der Biologie stießen wir in der Folge auf das α -Toxin von *Staphylococcus aureus* und auf das Streptolysin O, ein Haupttoxin von Streptokokken.

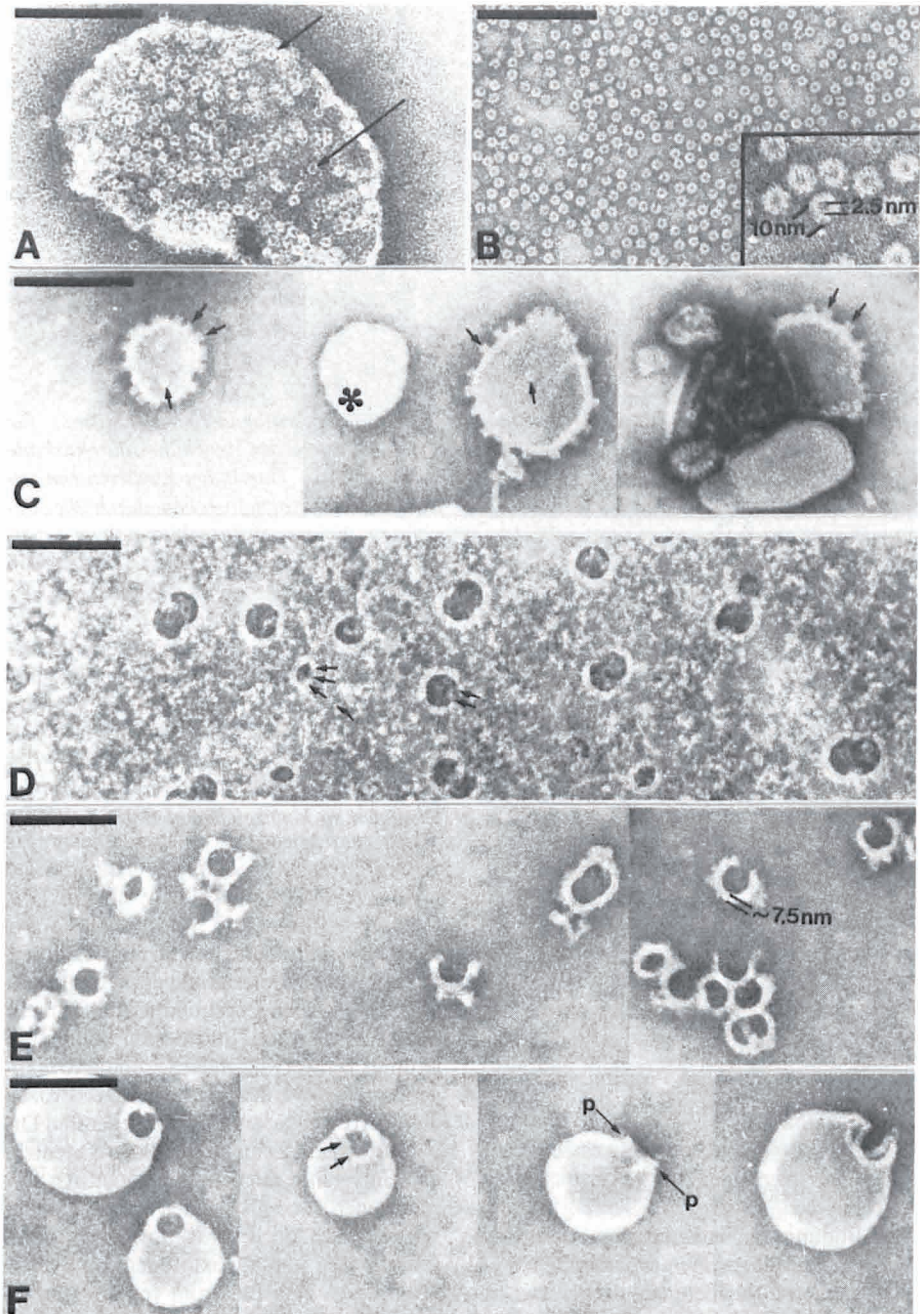


Bild 3: Analog dem C5b-9-Komplementkomplex bildet das *Staphylococcus aureus* α -Toxin (A–C) und das Streptolysin-O (SLO) (D–F) Kanäle von allerdings sehr unterschiedlicher Größe in Zielzellmembranen. α -Toxin: A: Rotes Blutkörperchen nach erfolgtem Angriff durch α -Toxin. Die Toxinporen sind als kleine Ringstrukturen auf der Oberfläche sichtbar. B: Isolierte α -Toxin-Poren; jede Ringstruktur besteht aus sechs Toxinmolekülen. C: Liposomen mit wiedereingebauten α -Toxin-Poren. Streptolysin-O: D: Membran nach erfolgtem Angriff durch SLO: große heterogene Toxinringe bzw. Teilringstrukturen stellen sich dar. E: Isolierte SLO-Poren; F: Liposomen mit eingebauten SLO-Poren. Jede Pore beherbergt 25–80 Toxinmoleküle. Die Balken stellen 100 nm dar. Aus: Bhadki, S. and Tranum-Jensen, J. Phil Trans. Roy. Soc. London B 306, 311–324 (1984)

S. aureus α -Toxin

Staphylococcus aureus ist der wohl häufigste Erreger von bakteriellen Infektionskrankheiten bei Menschen. Das Spektrum der von diesen Keimen verursachten Krankheiten reicht von banalen Hauteite-

rungen (Furunkel, Abszesse) bis zu lebensbedrohlichen Krankenhausinfektionen (Sepsis, Pneumonien, Wundeiterungen). Das α -Toxin, ein Hauptpathogenitätsfaktor der Bakterien, wird als wasserlösliches Molekül von MG 34000 abgegeben. Auf der Membran einer Wirtszelle antreffend,

lagern sich jeweils 6 Toxinmoleküle zusammen und bilden eine Ringstruktur, die sich analog dem C5b-9-Komplex in die Lipiddoppelschicht einsenkt und eine 2–3 nm breite Pore generiert (Bild 3). Bei einem massiven Angriff des Toxins gehen Gewebszellen zugrunde als Folge dieser Lochbildung.

Streptolysin O (SLO)

Dieses Toxin wird von β -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A gebildet, welche die hauptmenschenpathogenen Streptokokken darstellen. Die Bakterien verursachen u. a. die doppelseitige, eitrige Angina und Hauteiterungen. SLO wird dabei ins Gewebe als wasserlösliches Molekül von MG 69 000 abgegeben. Treffen Toxinmoleküle auf eine Gewebszelle des Wirts, so binden sie zunächst an Cholesterinmoleküle in der Membran. Die cholesteringebundenen Toxinmoleküle fließen dann zusammen und bilden sehr große, heterogene Polymere, bestehend aus 25–80 Toxinmonomeren. Es entstehen in der Membran eingebettete, C- bis ringförmige Toxinaggregate, die riesige Defekte von etwa 30 nm Durchmesser verursachen. Wie beim α -Toxin und beim C5b-9-Komplex gelang unserer Arbeitsgruppe auch hier die Isolierung der Toxinporen und deren Wiedereinbau in Liposomen (Bild 3).

Das SLO stellt den Prototyp einer großen Gruppe von Bakterientoxinen dar, die primär an Cholesterin binden und wohl über den gleichen Mechanismus wirken. Zu dieser Gruppe gehören u. a. das Listeriolysin, das Cereolysin und das Perfringolysin (von *Cl. perfringens*, dem Erreger des Gasbrandes).

Sekundäreffekte von Porenbildnern

Die Bildung transmembranöser Poren ist ein sehr auffälliges Primärphänomen, welches beim Ausbleiben von Reperaturvorgängen seitens der Zielzelle unweigerlich zum Zelltod führt. Die Porenbildung durch C5b-9 stellt den Mechanismus der Erythrozytenzerstörung beim schweren Transfusionszwischenfall dar; hierbei lagern sich Antikörper des Empfängers an die falsch transfundierten Erythrozyten und aktivieren das Komplementsystem. Erythrozyten sind aufgrund der fehlenden Membrandynamik im Sinne einer ständigen Erneuerung (durch Endozytose und „membrane recycling“) überhaupt sehr empfindliche Ziele für den Angriff durch Porenbildner, daher auch die Verwendung von Erythrozyten als Indikatorzellen bei der klassischen Komplementbindungsreaktion. Kernhaltige Zellen hingegen verfügen über Möglichkeiten, Membranareale zu reparieren, möglicherweise durch Aufnahme der geschädigten

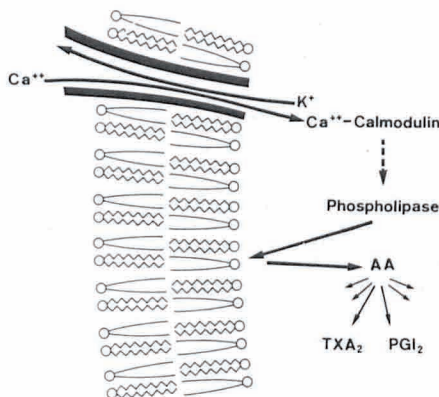


Bild 4: Vorgeschlagener Mechanismus für die Aktivierung der Arachidonsäurekaskade durch α -Toxin. Durch den Einstrom von extrazellulären Kalzium-Ionen durch die Toxinporen kommt es über Bildung von Kalzium-Calmodulin-Komplexen zur Aktivierung der Phospholipase an der Innenseite der Membran. Aus den Membranlipiden entsteht Arachidonsäure, welche die Ausgangssubstanz für hochaktive Prostaglandine und Leukotriene darstellt. Die Freisetzung solcher Lipidmediatoren dürfte mitverantwortlich sein für die starken entzündlichen Gewebsreaktionen, die für Staphylokokken-Infektionen so kennzeichnend sind. Aus: Suttrop, N. et al, *Am J. Physiol.* 248, C127–C135, 1985

Zone ins Zellinnere hinein (Endozytose). Bei solchen Zellen bedeutet der erfolgte Angriff durch einen Porenbildner daher nicht immer den Zelltod. Stattdessen können allerdings schwerwiegende Sekundärvorgänge ausgelöst werden. Ein wichtiger Prozess dieser Art wurde von Dr. W. Seeger und Dr. N. Suttrop am Zentrum für Innere Medizin der Universität Gießen untersucht. An verschiedenen Modellsystemen konnte gezeigt werden, daß die Einwirkung subzytolytischer Dosen von α -Toxin oder von C5b-9-Komplexen zum Einstrom von Kalziumionen in die Zielzellen führt; der Einstrom erfolgt *in vivo* wahrscheinlich spontan durch die Proteinkanäle, weil die Kalziumkonzentration im Extrazellulärraum stets höher ist als der intrazelluläre Kalziumspiegel. Kalziumionen aktivieren aber ihrerseits die sog. Arachidonsäurekaskade in den Zellen. Diese Aktivierung führt zur Freisetzung verschiedener äußerst wirksamer Lipidmetaboliten (Prostaglandine, Leukotriene), welche u. a. tiefgreifende Effekte auf die Mikrozirkulation bewirken (Bild 4). So werden auch starke entzündliche Gewebsreaktionen durch diese Mediatoren ausgelöst. In der Tat sind solche entzündliche Reaktionen ein Kennzeichen von Staphylokokkeninfektionen. Analog dem α -Toxin konnte auch für den Angriff des Komplementsystems auf kernhaltige Zellen eine kalzium-

abhängige Aktivierung der Arachidonsäurekaskade nachgewiesen werden. Dieser Befund könnte eine Teilerklärung für die entzündlichen Reaktionen liefern, welche bei sog. Autoimmunkrankheiten vorzufinden sind. Bei solchen Krankheiten bilden der Mensch Antikörper gegen eigene Gewebszellen. Es kommt in den entsprechenden Organen (z. B. Schilddrüse → Autoimmunthyreoiditis; Basalmembran der Niere → Autoimmunglomerulonephritis usw.) zum Selbstangriff durch das Komplementsystem. Während die entzündungsfördernde Rolle von früheren Bruchstücken der Kaskade (C3a, C5a) bei solchen Prozessen seit langem bekannt war, stellt die C5b-9-bedingte Aktivierung der Arachidonsäurekaskade eine neue Komponente dieser insgesamt ungünstigen entzündlich-immunologischen Reaktion dar. Durch die Entgleisung des Immunsystems kommt es in diesen Fällen zur Selbstschädigung durch die C5b-9-Proteine.

Ein weiteres Sekundärphänomen wurde im Verlaufe unserer Untersuchungen über das SLO entdeckt. Fast jeder Erwachsene hat sich mit toxinbildenden Streptokokken auseinandergesetzt, weswegen Antikörper gegen das Toxin fast ausnahmslos im Blut vorzufinden sind. Nun stellte es sich heraus, daß diese Antikörper zu unseren Ungunsten wirken könnten. Denn nach Eindringen von Toxinmolekülen in die Zellmembran binden solche Antikörper an die wirts-eigenen Zellen und lenken – ähnlich den Autoantikörpern – den Angriff des Komplementsystems auf die toxingeschädigten Zellen. Dieser „Fehlgriff“ führt zur Durchsetzung der Zellmembranen mit körpereigenen C5b-9-Komplexen (Bild 5). Dies bedeutet nicht nur eine Verstärkung der entzündlichen Gewebszerstörung, sondern wahrscheinlich auch eine Ablenkung des Komplementsystems vom eigentlichen Ziel – den eindringenden Bakterien – ab. Es ist wahrscheinlich, daß außer dem SLO auch andere bakterielle Produkte eine indirekte Schädigung des Wirts auf diese Weise bewirken können.

Abtötung von Bakterien durch C5b-9: Ein noch ungelöstes Rätsel

Kehren wir schließlich zurück zur Wirkung des C5b-9-Komplexes auf Bakterien. Es ist bemerkenswert, daß das Phänomen der Bakterizidie, welches vor fast 100 Jahren zur eigentlichen Entdeckung des Komplementsystems durch Pfeiffer führte, heute immer noch nicht auf molekularer Ebene geklärt ist. Bakterien, die durch C5b-9 abtötbar sind, gehören fast sämtlich zur Gruppe der Gram-negativen Bakterien. Hierunter befinden sich u. a. *E. coli* und *Pseudomonas*-Bakterien, die als Erreger von

Hospitalismusinfektionen eine wichtige Rolle in der Humanmedizin spielen. Diese Bakterien werden jedoch nicht von einer einfachen Zellmembran umhüllt; sie verfügen über weitere stabilisierende Zellwandbestandteile. Zum einen handelt es sich hierbei um den sog. Mureinsacculus, bestehend aus einem gitterartig angelegten dreidimensionalen Netzwerk von quervernetzten Kohlehydratketten, die der Zellmembran aufliegen. Darüber hinaus befindet sich auf dieser Mureinschicht eine zweite Zellmembran (die sog. äußere Membran), welche eine zusätzliche Permeabilitätsbarriere darstellt. Die Gesamtdicke einer solchen Bakterienzellwand beträgt über 20 nm. Vermag ein C5b-9-Zylinder, dessen membraninserierende Fläche eine Höhe von nur 5 nm aufweist, eine solche Wand zu beschädigen? Wenn ja, geschieht dieses durch die Generierung echter transmembranöser Poren in der Zellwand? Diese Probleme bilden heute die Grundlage lebhafter Diskussionen und gelten noch als ungeklärt.

Jüngste, von der DFG geförderte Studien in unserem Laboratorium (durchgeführt von cand. med. J. Born) scheinen eine klare Antwort auf diese Fragen zu liefern. Es wurde gezeigt, daß die Bindung von C5b-9-Komplexen an empfindliche E.-coli-Zellen tatsächlich zur Bildung echter Poren durch die gesamte Zellwand führt. Darüber hinaus wurde die etwaige Anzahl von C5b-9-Komplexen bestimmt, die für die Abtötung einer einzigen E.-coli-Zelle benötigt werden. Durch Einführung einer speziellen Titrationstechnik konnten wir feststellen, daß eine sehr geringe Anzahl solcher Komplexe – vielleicht sogar ein einziger Komplex – den Zelltod bedingt. Durch die erfolgte Zerstörung der Permeabilitätsbarriere mit Zusammenbruch des für die Bakterien lebensnotwendigen Protonengradienten kommt es wahrscheinlich zum Zusammenbruch der Energiegewinnungsmaschinerie und somit zum Zelltod.

Sollten sich diese Befunde bestätigen, wäre nicht nur das Phänomen der Bakterizidie durch Komplement im Grunde geklärt. Der Befund birgt Konsequenzen für unsere allgemeine Vorstellung über den Aufbau der Gram-negativen Bakterienzellwand. Sollte ein C5b-9-Komplex tatsächlich ein Loch in der Bakterienzellwand bilden, so kann dies nur geschehen, wenn äußere Membran und innere Membran räumlich nicht permanent voneinander getrennt sind. Vielmehr ist zu fordern, daß diese Membranen zeitweilig miteinander konfluieren. Die äußerst geringe Anzahl der benötigten C5b-9-Komplexe weist darauf hin, daß solche – in der Bakteriologie bereits vor vielen Jahren postulierten „Bioadhäsionszonen“ zwischen äußerer und innerer Membran – nicht statisch, sondern wohl dynamisch entstehen. Es ist sehr

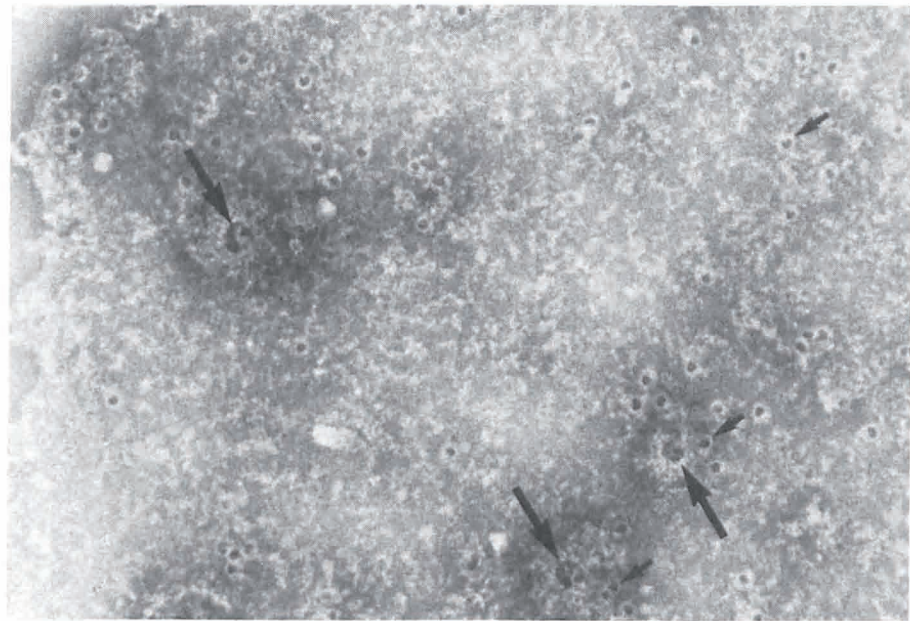


Bild 5: Selbstangriff von SLO-geschädigten menschlichen Zellmembranen durch das Komplementsystem. Durch die Bindung von SLO-Molekülen an die Zielzellmembran gelangt ein Fremdprotein in die Lipiddoppelschicht. Die SLO-Poren (große Pfeile) binden in der Folge menschliche Antikörper und bedingen hierdurch einen Eigenangriff der bereits vorgeschädigten Zellmembran durch das Komplementsystem. Auf der Membranoberfläche gruppieren sich C5b-9-Komplementkomplexe (kleine Pfeile) rings um die Toxinläsionen.

wahrscheinlich, daß die Ausbildung solcher Verschmelzungspunkte zwischen innerer und äußerer Membran auch die Grundlage des Transports von Membranbestandteilen von der inneren zur äußeren Membran (eventuell auch umgekehrt) darstellt.

Bakterielle Resistenz gegen C5b-9: Ein medizinisch relevantes Problem

Leider können viele Gram-negative Bakterien gegen den C5b-9-Angriff resistent werden. Die Ursache solcher Resistenzbildungen sind wohl vielschichtig; oft sind sie jedoch auf die besondere Struktur der Polysaccharidketten zurückzuführen, die in der äußeren Membran verankert sind und einen Bestandteil des sog. bakteriellen Lipopolysaccharids darstellen. Solche serumresistenten Bakterien spielen eine wichtige Rolle bei Hospitalinfektionen. Ihre Gefährlichkeit wird oft erhöht durch gleichzeitig vorliegende Resistenz gegen viele Antibiotika.

Durchbrechen der Serumresistenz: Neuer Weg in der Antibiotikaentwicklung?

Kürzlich machten Vaara und Vaara in Helsinki eine Beobachtung, die möglicherweise von weitreichender Bedeutung für die Entwicklung neuer Antibiotika sein wird. Das Antibiotikum Polymyxin B ist für seine gute Wirkung gegen Gram-negative Bakterien bekannt; leider weist das Mittel jedoch auch für den Menschen eine hohe Toxizität auf,

weswegen es in der Humanmedizin kaum zur Anwendung kommt. Vaara et al. konnten nun zeigen, daß ein Nonapeptid aus dem Molekül abspaltbar ist. Dieses Polymyxin-B-Nonapeptid (PMBN) scheint sowohl für Bakterien wie auch für Säugetierzellen untoxisch zu sein. Die Substanz führt jedoch häufig zu einer dramatischen Änderung des Phänotyps von serumresistenten Keimen: C5b-9-resistente Bakterien werden unter Einfluß des PMBN komplementempfindlich. Darüber hinaus werden solche Keime auch empfindlich gegen viele Antibiotika, gegen die sie ursprünglich Resistenzen aufwiesen.

Der Wirkungsmechanismus des PMBN ist noch nicht in allen Einzelheiten geklärt, doch scheint er auf einer Interaktion der Substanz mit dem bakteriellen Lipopolysaccharid zu beruhen. Wir haben bestätigt, daß in Gegenwart von PMBN über 70% der primär serumresistenten Gram-negativen Isolate aus unserem Diagnostiklaboratorium serumempfindlich werden. Quantitative Bestimmungen haben gezeigt, daß solche Bakterien tatsächlich eine große Anzahl von C5b-9-Komplexen binden und daher absterben, während nicht PMBN-behandelte Kontrollen kaum C5b-9 binden und die Serumbehandlung überleben. Offensichtlich bildet das bakterielle Lipopolysaccharid eine C5b-9-„Abwehrmauer“, die durch Einwirkung des PMBN durchbrochen wird. Substanzen wie PMBN werden möglicherweise eine neue Entwicklung in der Antibiotikatherapie einleiten.