

Die Universität Frankfurt auf dem Weg zur Spitze:

# „Wir sind Sherpas für die Uni. Werden Sie es auch!“



Hilmar Kopper  
Vorsitzender des Vorstandes der Freunde  
der Universität



Petra Roth  
Oberbürgermeisterin von Frankfurt am Main  
Vorstandsmitglied der Freunde



Claus Wisser  
WISAG Service Holding  
Vorstandsmitglied der Freunde

## Werden Sie Mitglied bei den Freunden der Universität Frankfurt

Name: \_\_\_\_\_

Vorname: \_\_\_\_\_

Straße: \_\_\_\_\_

PLZ: \_\_\_\_\_

Ort: \_\_\_\_\_

Staat: \_\_\_\_\_

Die folgenden Angaben helfen, unsere Angebote auf Ihre Interessen abzustimmen.

Tätigkeitsfeld: \_\_\_\_\_

Studium/Ausbildung: \_\_\_\_\_

an der Uni Fankfurt ja  nein

Ich bin Mitglied der Alumnivereinigng des Fachbereiches \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_

Telefax: \_\_\_\_\_

E-Mail: \_\_\_\_\_

Geburtstag: \_\_\_\_\_

Ich möchte der Vereinigung von Freunden und Förderern der  
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main e.V. beitreten als

Einzelmitglied (Jahresbeitrag 50,- EURO)

Firma oder Organisation (Jahresbeitrag 500,- EURO)

Ich bin bereit, über den Mindestbeitrag hinaus jährlich \_\_\_\_\_  
EURO zu zahlen.

Bitte buchen Sie den Jahresbeitrag und darüber hinausgehende jährliche  
Zuwendungen von meinem Konto ab.

Kontonummer: \_\_\_\_\_

Bankinstitut: \_\_\_\_\_

BLZ: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_

Bitte senden Sie den ausgefüllten Coupon an folgende Adresse:  
Vereinigung von Freunden und Förderern der  
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main e.V.,  
Postfach 11 19 32, 60054 Frankfurt am Main

## Stirb an einem anderen Tag

Virus *versus* Immunsystem

von Daphne Nikles  
und Robert Tampé

Jeder Mensch kämpft täglich erfolgreich mit Krankheitserregern, ohne dass er sich der komplexen molekularen Vorgänge dabei bewusst wäre. Wie in einem Hollywood-Streifen geht es rasant zur Sache. Ist das Immunsystem angeschlagen oder trifft es auf starke Gegner, kann eine Infektion binnen weniger Tage außer Kontrolle geraten und lebensbedrohliche Reaktionen hervorrufen. Der menschliche Organismus benötigt eine effiziente Verteidigungsstrategie gegen die Eindringlinge und muss, ebenso wie der britische Geheimdienst im Bond-Film, in die Ausbildung geübter Agenten investieren, Agenten mit Doppel-Null-Status. Agenten wie James Bond.

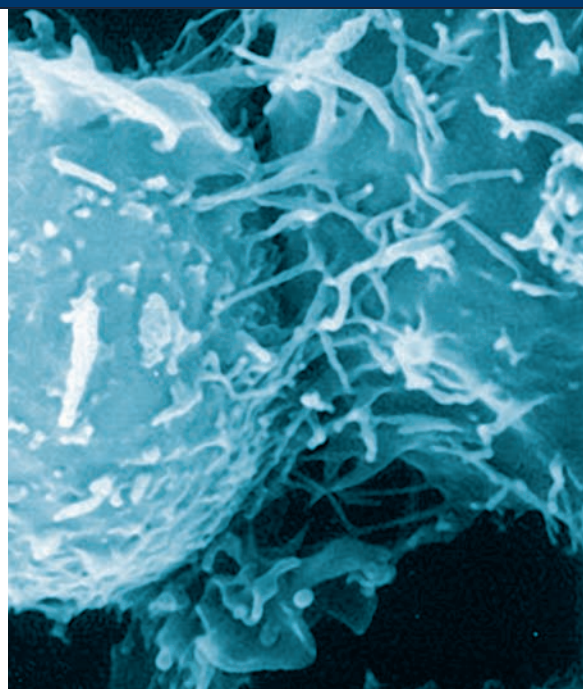
### Miss Money Penny

Jedes gute Büro verfügt über ein Vorzimmer, eine erste Bastion, die das Eindringen unerwünschter Besucher schnell und effizient verhindert – so auch das menschliche Immunsystem. Eine Miss Money Penny kann sich, sofern sie nicht durch einen geistreichen Spruch »abgelenkt« wird, dabei in ein gezieltes Gift verwandeln (Komplement-Komponenten, neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten) oder zumindest den Eindringling zunächst mal genauer »mustern« (Makrophagen und dendritische Zellen). Das Eintreffen eines Erregers in Form eines Virus, Bakteriums oder Parasiten im menschlichen Organismus bleibt selten unerkannt und wird mithilfe des sogenannten Komplementsystems oder durch spezialisierte Immunzellen sofort gemeldet. Aber wie kann der Körper eine effiziente Abwehr von Krankheitserregern gewährleisten? Bei genauer Analyse wird klar, dass Miss Money Penny, das angeborene Immunsystem, alleine überfordert ist angesichts der so zahlreichen und anpassungsfähigen Erreger, die den Menschen befallen können. Obwohl das größte Organ des Menschen, unsere Haut, das Eindringen von Pathogenen verhindert und die Körperöffnungen durch Schleimhäute geschützt sind, kann sich beispielsweise ein Virus sehr geschickt in einer körpereigenen Zelle verstecken und auf diese Weise der Kontrolle durch Money Penny entgehen.

### James Bond und seine Verbündeten

Der Geheimdienst, der die Virusbekämpfung dann gewährleistet, besteht aus zahlreichen Verbündeten und Bond, der die Viren

Das Immunsystem des Körpers gleicht einem gut organisierten Geheimdienst. Die T-Killerzellen übernehmen dabei die Rolle des hoch spezialisierten Agenten mit der Lizenz zum Töten.



Die aktivierte T-Killerzelle (rechts) steht in engem Kontakt mit der kleineren Tumorzelle (links) und sezerniert kleine Moleküle (zum Beispiel Perforin, ein Löcher-bildendes Protein und andere Enzyme), die aus den intrazellulären Granula entlassen werden.

letztendlich zur Strecke bringt (adaptives Immunsystem). Da hätten wir M, den Vorgesetzten, der die Aufträge entgegennimmt und verteilt, die Fakten ordnet und sie präsentiert. Im Immunsystem übernimmt diese Aufgabe typischerweise eine spezialisierte antigenpräsentierende Zelle (APC), das sind dendritische Zellen, Makrophagen und B-Zellen. Sie begegnen dem Virus durch Aufnahme ins eigene Zellinnere (Phagozytose, Rezeptor-vermittelte Endozytose, Pinozytose). Anschließend gelangt das Virus ins sogenannte Phagolysosom, ein Kompartiment in der Zelle, in dem es in kleine Fragmente (Peptide) zerlegt wird. Die Präsentation dieser Peptide erfolgt an der Oberfläche der Zelle mithilfe von den speziellen »Präsentiertellern« MHC I und II (major histocompatibility complex).<sup>1/</sup> Es erfolgt also die Annahme eines neuen »Auftrags«, der im Anschluss zweigeteilt bearbeitet wird. Entsprechend der Rolle eines Geheimdienstchefs, hat M – und nur M – die Fähigkeit, sowohl einen Agenten (zum Beispiel James Bond) über MHC I zu aktivieren als auch einen Helfer über MHC II zu aktivieren. Der Zusammenhang zwischen der Auftragsannahme, das heißt der Gefangennahme (Phagozytose) durch die APCs, und der Präsentation über den MHC-I-Weg (Ort und Mechanismus) wurde dabei erst kürzlich im Detail beleuchtet.<sup>2/</sup> Sind die Eindringlinge auf diesem Weg identifiziert, aktiviert M seinen besten Agenten James Bond (im Körper die T-Killerzellen), um sie zu neutralisieren. Dank der Vorarbeit in der Zelle haben T-Killerzellen die Fähigkeit, Viren oder Bakterien sehr genau zu erkennen und auszuschalten.

Die alternative Präsentation über MHC II bedient sich außerordentlich potenter Hilfsmittel, eine Rolle, die in den Bond-Verfilmungen gerne von Q, dem Erfinder, übernommen wird. Auf diese Weise wird die Produktion von Antikörpern vorangetrieben. Antikörper können die im Blut frei beweglichen Bösewichte



erkennen und markieren. M splittet also den Auftrag und aktiviert sowohl Killer als auch Helfer, die zur Bekämpfung einer Infektion beide ihren Teil beitragen. Er verkörpert demnach einen ganz spezialisierten und professionellen Charakter.

Wie aber erfolgt die Erkennung durch eine T-Killerzelle im Immunsystem? Alle körpereigenen Zellen müssen den Immunzellen stetig präsentieren, welche Bestandteile in ihrem Inneren zur Funktionsfähigkeit (Zellhomöostase) beitragen. In einem für die Zelle kostenintensiven Prozess wird auf diese Weise überwacht, ob sich ein Fremdkörper (Pathogen) eingenistet hat oder die Zelle in eine Tumorzelle entartet ist. Um das zu gewährleisten, werden ständig kleine Abbaubrüchstücke (Peptide) aller zellulären Proteine, die sich ohnehin permanent in einem metastabilen Zustand der Neusynthese und des Abbaus befinden, an die Oberfläche der Zelle gebracht. Dort werden sie im Anschluss den T-Killerzellen präsentiert. Im Falle einer Erkennung

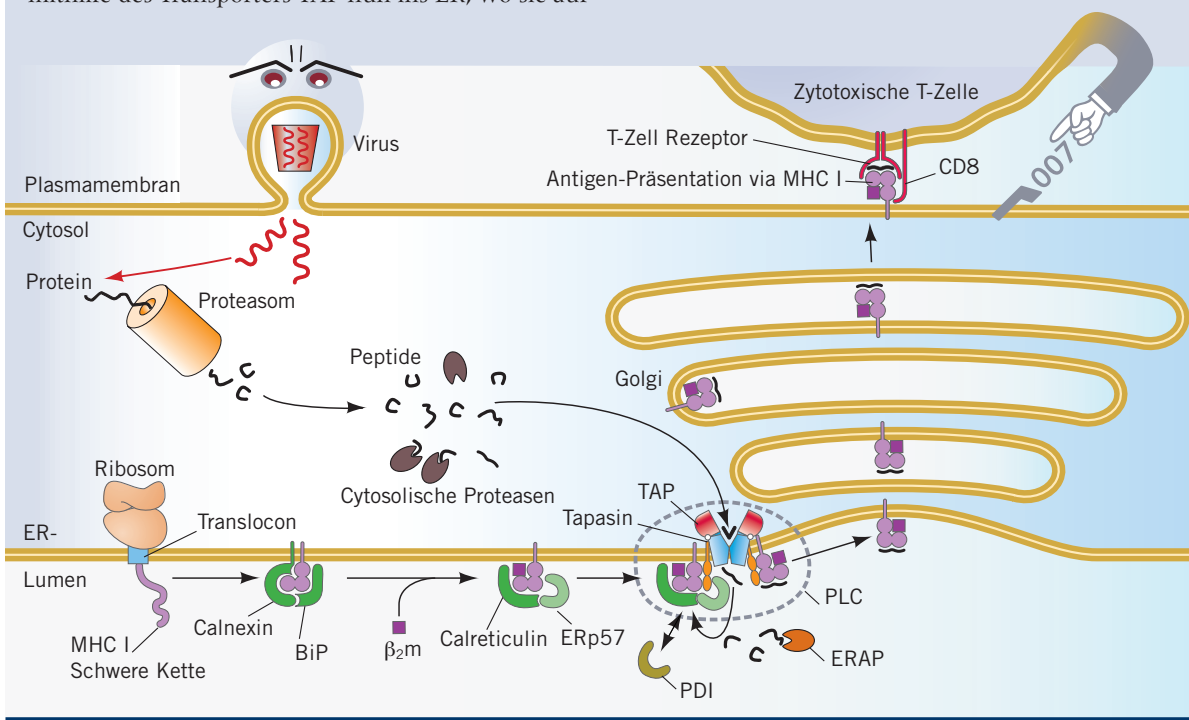
und Bindung der T-Killerzelle, die sich auf fremde Strukturen spezialisiert hat, erfolgt eine Vernichtung der infizierten oder entarteten Zelle. Es muss also jede Körperzelle nach außen hin zeigen, dass sie nur Bruchstücke körpereigener Proteine produziert. Bei einem Verdacht auf Unregelmäßigkeiten werden die T-Killerzellen sofort Maßnahmen ergreifen und im Sinne der Zellgemeinschaft die betroffene Zelle vernichten.

Der Prozess der Präsentation des körpereigenen Proteoms in Form von Abbaubrüchstücken besteht dabei aus vielen Teilschritten, die streng reguliert und geordnet ablaufen. Im Cytosol und im Kern jeder Zelle wird der Proteinabbau in einem komplexen Vorgang über den sogenannten Proteasom-Komplex, einen makromolekularen Schredder, vermittelt. Dabei wird eine Vielfalt von Proteinbruchstücken erzeugt, die über eine Membran in das Endoplasmatische Retikulum (ER) gebracht werden müssen, damit sie an der Zelloberfläche präsentiert werden können. Diesen wichtigen

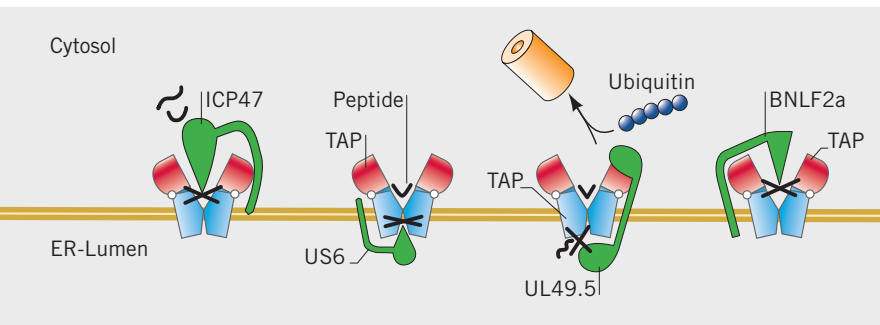
### Antigenprozessierung über MHC I im Detail

Das in jeder Zelle neu hergestellte Molekül MHC I trifft sich im sogenannten Endoplasmatischen Retikulum (ER) mit seinen beiden »Helfern«, den Chaperonen BiP (von engl. *binding protein*) und Calnexin (Cnx). Im nächsten Schritt erfolgen neben der Anlagerung des MHC-Bestandteils  $\beta$ -2-Mikroglobulin ( $\beta_2m$ ) die Abspaltung von BiP sowie das Ersetzen von Calnexin durch das lösliche Protein Calreticulin (Crt). Die Disulfid-Isomerase ERp57 (von engl. *endoplasmatic reticulum protein*) lagert sich ebenso wie das lösliche Protein Tapasin an den Komplex an. Schließlich wird die Bildung des sogenannten Peptidbeladungskomplexes (PLC, engl. *peptide loading complex*) durch die Bindung vom Transporter assoziiert mit Antigenprozessierung (TAP) vervollständigt. Peptide in der Zelle, die durch proteasomalen Abbau generiert werden, gelangen mithilfe des Transporters TAP nun ins ER, wo sie auf

das MHC-I-Molekül geladen werden. Das Zusammenspiel der verschiedenen Komponenten des Peptidbeladungskomplexes ist dabei vonnöten. Zu lange Peptide werden bei diesem Prozess durch die Aminopeptidasen ERAP1 und -2 prozessiert. Das Resultat ist ein stabiler Peptid-MHC-I-Komplex, der den sekretorischen Weg bis zur Zelloberfläche beschreitet, wo er durch die T-Killerzelle (alias Bond) inspiziert werden kann (rechts oben). Viren, die als klassische Bösewichte die Zelle befallen (links oben), werden, nachdem sie die Zelle produktiv befallen haben, zwangsläufig über MHC I in Form von Virus-abgeleiteten Peptiden präsentiert und versuchen der Erkennung durch Angriffe gegen TAP und andere Bestandteile des Peptidbeladungskomplexes zu entgehen.







Virale Gegner von TAP. Virale Proteine haben unterschiedliche Strategien zur Blockierung des Transporters assoziiert mit Antigenprozessierung (TAP). Das Herpes-simplex-Virus-Protein ICP47 blockiert TAP, indem es die Bindung an den Transporter und somit den Transport von Peptiden verhindert, wohingegen das Protein US6 des Cytomegalievirus den Transport von ER-luminaler Seite aus blockiert. Das Protein UL49.5 des Rinder-Herpesvirus inhibiert TAP gleich zweifach mit einem dualen Mechanismus, indem es den Peptidtransport durch das »Einfrieren« von TAP verhindert und gleichzeitig den verstärkten Abbau des Transporters vermittelt. Erst kürzlich wurde der virale Faktor BNLF2a beschrieben, der aus dem humanen Epstein-Barr-Virus stammt und sowohl die Bindung von Peptiden als auch die Bindung des Energielieferanten ATP effizient verhindert.

Transport und die folgende Beladung auf das bereits erwähnte MHC-I-Molekül führt eine membrangebundene, makromolekulare Maschine aus: der Peptid-Beladungs-Komplex (PLC, peptide loading complex).<sup>131</sup>

Der Peptid-Beladungs-Komplex besteht aus einer Reihe zellulärer Komponenten (Transporter assoziiert mit Antigenprozessierung TAP, Tapasin,  $\beta_2$ -Mikroglobulin  $\beta_{2m}$ , MHC I, ERp57, Calreticulin), wobei der Transporter TAP im Zentrum steht. Er besteht aus zwei Membranproteinen (TAP1 und TAP2), die die essenzielle Aufgabe übernehmen, Peptide ins Innere des Endoplasmatischen Retikulums zu befördern, wo sie auf MHC-I-Moleküle geladen werden. Nach einer Qualitätskontrolle, die eine optimale Peptid-Beladung gewährleistet, nimmt die Fracht ihren Weg über weitere Kompartimente der Zelle und gelangt schließlich zur

Bond mit Q: Genauso wie der Erfinder Q in den Bond-Filmen ständig neue Waffen erfindet, um die eindringenden Bösewichte zur Strecke zu bringen, treibt das Immunsystem die Entwicklung von Antikörpern voran. Sie zirkulieren frei im Blut und markieren Bakterien oder Viren, damit sie vernichtet werden können.

Zelloberfläche. Bestandteile eines Virus, der eine Körperzelle befällt, oder Tumor-assoziierte Antigene werden ebenso präsentiert wie alle körpereigenen Fragmente. Folglich ist der Prozess der Präsentation über das MHC-I-Molekül die Grundlage zur Unterscheidung der körpereigenen Fragmente von Fremdkörpern, Erregern und entarteten Zellen.

Der Peptidbeladungskomplex ist aufgrund seiner medizinischen Relevanz (hier also seiner Nähe zu Bond und seinen Verbündeten) eine intensiv untersuchte »Molekulare Maschine« unserer Zellen. Trotz einer klaren Trennung der Aufgaben in der Zelle existiert bei der Peptid-Beladung und Präsentation eine Kommunikation vom Zytosol ins ER über den sogenannten sekretorischen Weg bis hin zur Oberfläche der Zelle. Dabei gilt es nicht nur, die »Trennung« der Kompartimente durch die biologische Membran zu überwinden, sondern auch die grundverschiedenen biochemischen Eigenschaften der molekularen Umgebung für den Transport der Peptide an die Oberfläche der Zelle zu nutzen. Das genaue Verständnis aller Teilschritte der Antigenpräsentation – Abbau durch das Proteasom, Erkennung und Transport der Bruchstücke ins ER, Beladung von MHC I und intrazellulärer Transport an die Zelloberfläche – ist für die Unterstützung von Bond und Verbündeten durch die moderne Medizin unerlässlich.

Wir alle wissen aus den Bond-Filmen, dass die Bösewichte oft sehr einfallsreich sind. In Analogie sind auch Viren sehr anpassungsfähig und können sogar den ge-



Wodka-Martini: »geschüttelt, nicht gerührt«. Wählerisch wie James Bond bei der Zubereitung seines Aperitifs sind auch die Zellen des Immunsystems: Sie greifen nur Viren oder Bakterien an, die sie gezielt als fremd erkennen.



schulden Bond sehr lange – und anders als im Film sogar lebenslang – in Schach halten. Über Dr. No, Blofeld und Goldfinger bis hin zu Elliot Carver und Le Chiffre gab es tatsächlich unzählige »Bad Boys«, fast so viele wie es humanpathogene Viren gibt, die ihre Strategien auf den vorher beschriebenen Weg der Antigenprozessierung abgestimmt haben und damit versuchen, den körpereigenen Abwehrmechanismus auszutricksen. Allen voran besitzen die weitverbreiteten Herpesviren (Epstein-Barr, Herpes-Simplex und Cytomegalieviren) eine Reihe von Faktoren, die den Peptidbeladungskomplex angreifen. Inzwischen kennt man viele Details, insbesondere wo diese viralen Faktoren genau angreifen und was die Folge auf molekularer Ebene ist. Dennoch bleiben noch viele Fragen offen, beispielsweise wie die relativ einfach und begrenzt erscheinenden Viren es oft schaffen, mithilfe multifunktionaler kleiner Proteine die Präsentation durch MHC I effizient zu

umgehen. Viele dieser Strategien richten sich gegen den Transporter TAP und verhindern dadurch eine Präsentation der Virusbestandteile, so dass sie der anschließenden Erkennung durch Bond entgehen. Dank intensiver Forschung ist der Transportkomplex TAP biochemisch umfassend charakterisiert. TAP gehört zu den ABC-Transportern (ATP-binding cassette), die mithilfe von Energie aus der ATP-Hydrolyse verschiedenen Substraten über biologische Membranen »hinweghefen«. Wie das im Detail vonstatten geht, wie also TAP die Energie für die Bewegung des Substrates überträgt, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.<sup>14/ 15/</sup> Durch die Aufklärung der dreidimensionalen Struktur verschiedener ABC-Transporter können Rückschlüsse auf den molekularen Mechanismus des Substrat-Transports gezogen werden.<sup>16/</sup>

Untersucht man die Hemmung durch virale Faktoren, ermöglicht dies auch Einblicke in die zellulären Transport-Mechanismen auf unterschiedlichen Stufen. Beispiele sind der kürzlich beschriebene Faktor UL49.5 aus dem Rinder-Herpesvirus BHV1, der bewirkt, dass der Transporter TAP transportunfähig »eingefroren« und anschließend vermehrt abgebaut wird<sup>17/</sup> oder der Faktor BNLF2a des Epstein-Barr-Virus, der gleichzeitig eine Bindung der Proteinbruchstücke und die Energieversorgung des Transportkomplexes TAP lahmlegt.<sup>18/</sup> Ebenso ist MHC I nicht selten das Ziel eines viralen An-

griffs, zum Beispiel durch das HIV-1-Protein Nef, das MHC I von der Zelloberfläche in die Zelle zurückholt und anschließend seinen Abbau unterstützt.<sup>19/</sup>

### Die Lizenz zum Töten

Die Erkennung der Virus-Bestandteile ist gewissermaßen ein Knackpunkt und gelingt den spezialisierten T-Zellen von außen nur dann, wenn sie vorher alle körpereigenen Strukturen kennengelernt haben (»Priming«). Dieser Prozess findet in der Thymus-Drüse statt und wird als Reifung der T-Zellen bezeichnet. Ähnlich wie bei Doppel-Null-Agenten durchlaufen die Killerzellen also einen Selektionsprozess und ein hartes Training, bevor sie zum Einsatz kommen. Die Lizenz zum Töten darf nur an ausgewählte Agenten vergeben werden, und auf dem Weg bleiben 95 Prozent, beispielsweise autoreaktive T-Zellen, die sich gegen das eigene Regime richten, oder zu schwach reaktive T-Zellen, auf der Strecke.

Das Immunsystem beruht auf den Grundprinzipien der Unterscheidung zwischen selbst und fremd (gut und böse) und der Erkennung beziehungsweise Wiedererkennung. Die Bekämpfung viraler Infektionen, ein hochkomplexer Vorgang (auch wenn der Kampf manchmal nicht siegreich ist), macht deutlich, wie angepasst und spezifisch das menschliche Immunsystem ist und wie es anhand des Zusammenspiels vieler spezialisierter Zellen die allermeisten viralen Infektionen unter Kontrolle bringt. Der zeitliche Verlauf ist dabei oftmals von entscheidender Bedeutung. Im Gegensatz zur Abfertigung durch Miss Moneypenny, einer schnellen, aber nicht spezifischen Immunantwort innerhalb weniger Stunden, benötigen Bond und Verbündete Tage, Wochen oder gar Monate. Und doch heißt es – wie in einem guten Hollywood-Streifen – am Ende: Stirb an einem anderen Tag. ◆

### Die Autoren

**Dr. Daphne Nikles**, 33, studierte an der Goethe-Universität in Frankfurt, wo sie im Fach Biochemie 2005 am Paul-Ehrlich-Institut in Langen zum Thema Prion-Vakzinierung promovierte. Von 2005 bis 2007 erforschte sie an der Ludwig-Maximilians-Universität in München den Laminin-Rezeptor und dessen Einfluss auf Prionerkrankungen und Tumorentstehung. Seit 2007 ist sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Gruppe von Prof. Robert Tampé an der Inhibition von TAP durch virale Faktoren und an der Charakterisierung des Transporters in humanen Zellen interessiert.

**Prof. Dr. Robert Tampé**, 47, studierte Chemie an der Technischen Universität Darmstadt, wo er im Fach Biochemie 1989 promovierte. Anschließend forschte er an der Stanford University an der Struktur und Funktion von Antigen-MHC-II-Komplexen. Von 1992 bis 1998 leitete er eine Forschungsgruppe am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried und betreute gleichzeitig ein Forschungsteam am Institut für Biophysik der Technischen Universität München, wo er sich 1996 in Biochemie habilitierte. Anschließend wurde er Heisenberg-Fellow der Deutschen Forschungsgemeinschaft. 1997 wurde er an den medizinischen Fachbereich der Philipps-Universität Marburg als C4-Professor und Direktor des Instituts für Physiologische Chemie berufen. Im Jahr 2001 folgte er dem Ruf auf eine Professur an das Institut für Biochemie der Goethe-Universität Frankfurt. Vor Kurzem nahm er eine Gastprofessur an der University of California San Francisco (UCSF) an. Er ist Sprecher des Sonderforschungsbereichs 807 »Membrane Transport and Communication« sowie Direktoriumsmitglied des Exzellenzclusters Frankfurt »Macromolecular Complexes«. Seine Hauptforschungsinteressen liegen in den Bereichen der Molekularen Membranbiologie, Assemblierung von makromolekularen Komplexen, Immunologie, Virologie, Chemische Biologie und Nanobiotechnologie.

Nikles@biochem.uni-frankfurt.de  
tampe@em.uni-frankfurt.de  
www.sfb807.uni-frankfurt.de  
www.biochem.uni-frankfurt.de/tampe/

### Literatur

- <sup>11/</sup>K. Murphy, P. Travers, M. Walport, (Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC, New York, ed. 7th ed., 2008).  
<sup>12/</sup>S. Burgdorf, et al. *Spatial and mechanistic separation of cross-presentation and endogenous antigen presentation*, Nat Immunol 9, 558 (May, 2008).  
<sup>13/</sup>J. Koch, R. Tampé, *The macromolecular peptide-loading complex in MHC class I-dependent antigen presentation* Cell Mol Life Sci 63, 653 (Mar, 2006).  
<sup>14/</sup>M. Herget et al., *Mechanism of substrate sensing and signal transmission within an ABC transporter: use of a Trojan horse strategy*, J Biol Chem 282, 3871 (Feb 9, 2007).  
<sup>15/</sup>G. Oancea et al., *Structural arrangement of the transmission interface in the antigen ABC transport complex TA*, Proc Natl Acad Sci U S A (Mar 18, 2009).  
<sup>16/</sup>D. Parcej, R. Tampé, *Caught in the act: an ABC transporter on the move*, Structure 15, 1028 (Sep, 2007).  
<sup>17/</sup>S. Loch et al., *Signaling of a varicelloviral factor across the endoplasmic reticulum membrane induces destruction of the peptide-loading complex and immune evasion*, J Biol Chem 283, 13428 (May 9, 2008).  
<sup>18/</sup>A. D. Hislop et al., *A CD8+ T cell immune evasion protein specific to Epstein-Barr virus and its close relatives in Old World primates*, J Exp Med 204, 1863 (Aug 6, 2007).  
<sup>19/</sup>M. R. Schaefer et al. *HIV-1 Nef targets MHC-I and CD4 for degradation via a final common beta-COP-dependent pathway in T cells*, PLoS Pathog 4, e1000131 (2008).