

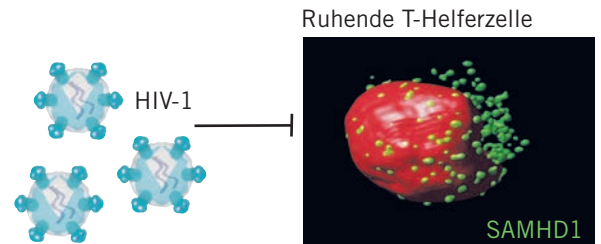
Natürlicher Blockademechanismus für HIV entschlüsselt

Ein internationales Forscherteam unter der Leitung des Frankfurter Virologen Prof. Oliver T. Keppler hat ein Schlüsselprotein des menschlichen Immunsystems identifiziert, das den Vermehrungsprozess des HI-Virus in bestimmten T-Helferzellen aufhalten kann. Das schafft die Grundlage für ein besseres Verständnis der Immunschwächekrankheit AIDS und eröffnet neue Therapieansätze.

Das HI-Virus kann sich in verschiedenen Wirtszellen des menschlichen Körpers vermehren – vor allem in CD4 T-Lymphozyten, auch T-Helferzellen genannt. Diese Hauptzielzellen des Virus sind ein wichtiger Bestandteil des Immunsystems und existieren in aktivierter und in ruhender Form. Allerdings sind sie nur in ihrer aktivierten Form durch das HI-Virus infizierbar. Ist das Virus erst einmal in der Zelle, muss es seine Erbinformation von einer RNA in eine DNA umschreiben. Diese sogenannte Reverse Transkription ist einer der entscheidenden Schritte bei der Virusvermehrung. Warum aber kann sich das HI-Virus in den aktivierten, nicht aber in den ruhenden T-Helferzellen vermehren? Der Antwort auf diese Frage ist Prof. Oliver T. Keppler, Di-

rektor des Instituts für Medizinische Virologie am Universitätsklinikum Frankfurt, gemeinsam mit Kollegen des Universitätsklinikums Heidelberg nun ein gutes Stück nähergekommen.

Entscheidend ist, so die Forscher, das Protein SAMHD1. Dieses Protein ist der zentrale Gegenspieler von HIV in infizierten ruhenden T-Helferzellen. Da es die Konzentration der Nukleotid-Bausteine in der Zelle verringert, hat das HI-Virus nicht mehr genug »Baumaterial«, um seine Erbinformation umzuschreiben. Die Reverse Transkription ist gestört, das Virus kann sich nicht vermehren. Keppler und seine Kollegen konnten zeigen, dass sich das HI-Virus in diesen ruhenden Zellen nur dann erfolgreich vermehrt, wenn das SAMHD1-Pro-



tein ausgeschaltet wird. Das Protein verhindert aber nicht nur die Ausbreitung des HI-Virus in ruhenden T-Helferzellen, es trägt leider auch indirekt zum Absterben dieser Zellen bei. Denn dadurch, dass es die Reverse Transkription verhindert, bringt es das HI-Virus dazu, kleine DNA-Bruchstücke herzustellen. Diese wiederum erkennen die Sensoren der betroffenen Zelle als »Fremdkörper«, worauf die Zelle Zytokine ausschüttet – es kommt zum Zelltod. Dieses unnötige Todesprogramm der T-Helferzellen könnte, so hoffen die Forscher, beispielsweise dadurch unterbrochen werden, dass man die Sensoren für die DNA-Bruchstücke blockiert oder ablenkt.

◆
Beate Meichsner

Das Protein SAMHD1 (grün) verhindert, dass sich das HI-Virus in einer ruhenden T-Helferzelle (der Zellkern ist rot angefärbt) von einer RNA in eine DNA umschreiben kann, wodurch der Vermehrungszyklus des Virus unterbrochen wird.

Den Tricks der Tuberkulose-Bakterien auf der Spur

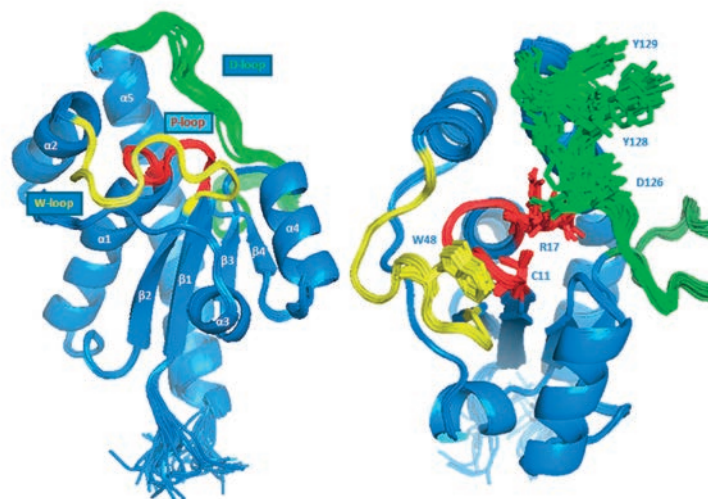
Struktur und Dynamik eines »Helfer-Proteins« aufgeklärt

Tuberkulose-Bakterien können über viele Jahre im Körper überleben, weil sie von den Fresszellen des Immunsystems nicht immer abgetötet werden können. Eine wichtige Rolle spielt dabei ein spezifisches Protein, das von den Bakterien freigesetzt wird, um deren Überleben zu sichern. Ein Forscherteam um Prof. Harald Schwalbe hat die Struktur und Dynamik des Proteins aufgeklärt und herausgefunden, warum es bisher nicht durch spezifische Wirkstoffe ausgeschaltet werden konnte.

Ein mit Tuberkulose infizierter Mensch wird in der Regel erst krank, wenn sein Immunsystem geschwächt ist, etwa durch Alkoholismus, AIDS oder das Immunsystem unterdrückende Medikamente. Bis zu diesem Zeitpunkt kapseln die Fresszellen (Makrophagen) die Eindringlinge ein. Könnte man das Protein Tyrosin Phosphatase A, kurz

MtpA, ausschalten, hätte man das Problem bei der Wurzel gepackt und könnte Antibiotika-Therapien deutlich sparsamer einsetzen.

MtpA besteht aus drei flexiblen Molekülregionen, die zusammen eine Art Tasche bilden. Sobald ein Bindungspartner an diese Regionen andockt, ändern sie ihre Orientierung und gehen von einer offenen



Dreidimensionale Struktur der Tyrosin Phosphatase A, die von Tuberkulose-Bakterien freigesetzt wird. Sie ist eines der Hauptziele für das Wirkstoff-Design. Links erkennt man die sekundären Strukturelemente, rechts ist das aktive Zentrum zu sehen.