

# Institut für Biochemie

KLAUS T. PREISSNER

## Allgemeines

Das Gebäude, in dem sich das Biochemische Institut des Fachbereichs Medizin heute befindet, wurde Ende der 1920er Jahre errichtet und diente den Fachvertretern der Physiologischen Chemie, Physiologie, Anatomie und Pharmazie der damaligen Medizinischen Fakultät als Forschungs- und Lehrinstitut. Entdeckungen zur Zellkernfärbung (R. Feulgen) und die erstmals gelungene Zellfraktionierung (M. Behrens) trugen zum Renommee des Instituts vor dem 2. Weltkrieg bei. Nach teilweiser Zerstörung und seiner Wiedereröffnung beherbergte das Gebäude in den 1960er Jahren alle Fächer der Vorklinik und kann damit in gewisser Weise als eines der ersten biomedizinischen Zentren der Nachkriegszeit bezeichnet werden.

Im Institut für Physiologische Chemie/Biochemie bestimmten klassisch-biochemische Themen (Lipide, Hormone, Enzyme, Vitamine) in der Folgezeit den Charakter der Forschungsrichtungen. Die Etablierung von neuen Verfahren zur Protein- und Kohlenhydratanalytik ermöglichte die Einbindung der entsprechenden Arbeitsgruppen in Forschungsverbände in den 1980er und 90er Jahre. Dabei entwickelten sich in den letzten 15 bis 20 Jahren die Themen „Biochemie von Glykokonjugaten“ (R. Geyer) und „Parasiten-Biochemie“ (Ernst Gerhard Beck) zu renommierten Arbeitsfeldern mit vielen internationalen Anbindungen. Nach der Etablierung eines mit modernen Methoden der Massenspektrometrie und Strukturforchung für Proteomik ausgerüsteten Bioanalytik-Bereichs standen Neuberufungen auf die Lehrstühle „Zelluläre Biochemie“ (K. T. Preissner, 1998) und „Biochemie der Signaltransduktion“ (M.L. Schmitz, 2005) an, und eine umfas-

sende Sanierung des Instituts wurde durchgeführt. Die mit erheblichen Drittmitteln geförderten Forschungsaktivitäten konzentrieren sich auf die Bereiche bakterielle und virale Infektionserkrankungen, Gefäßbiologie und Kardiopulmonales System, Protein- und Glykokonjugat-Analytik und sind in eine Vielzahl von lokalen, nationalen und internationalen Forschungsprogrammen eingebunden. In der akademischen Lehre ist das Institut in der Ausbildung der Studierenden der Human- und Zahnmedizin in der Vorklinik maßgeblich beteiligt, und die wissenschaftliche Nachwuchsförderung wird durch die vielseitige Beteiligung der Dozenten an Graduiertenprogrammen und Ph.D.-Studiengängen deutlich. Unter dem Motto „Forschen um zu Helfen“ versteht sich das Biochemische Institut als Stätte der biomedizinischen Grundlagenforschung, ausgerichtet auf die Erforschung von Pathomechanismen von Infektions- und Gefäßerkrankungen und möglicher Therapieansätze. Aus den Aktivitäten der Arbeitsgruppe Beck wurde 1998 eine Biotech-Firma (Jomaa-Pharmaka) ausgegründet, die sich mit neuen Therapieverfahren gegen Malaria befasst.

## Arbeitsgruppe Preissner (Zelluläre Biochemie)

Der körpereigene Blutkreislauf umfaßt all unsere „Lebensadern“, deren Entstehung und lebenslange Funktionstüchtigkeit ursächlich zur Gesunderhaltung unseres Organismus beiträgt. Dabei spielen die zelluläre Auskleidung unserer Gefäße, das Endothel, und zirkulierende Blutzellen eine massgebliche Rolle z. B. zur Aufrechterhaltung unser Entzündungs-

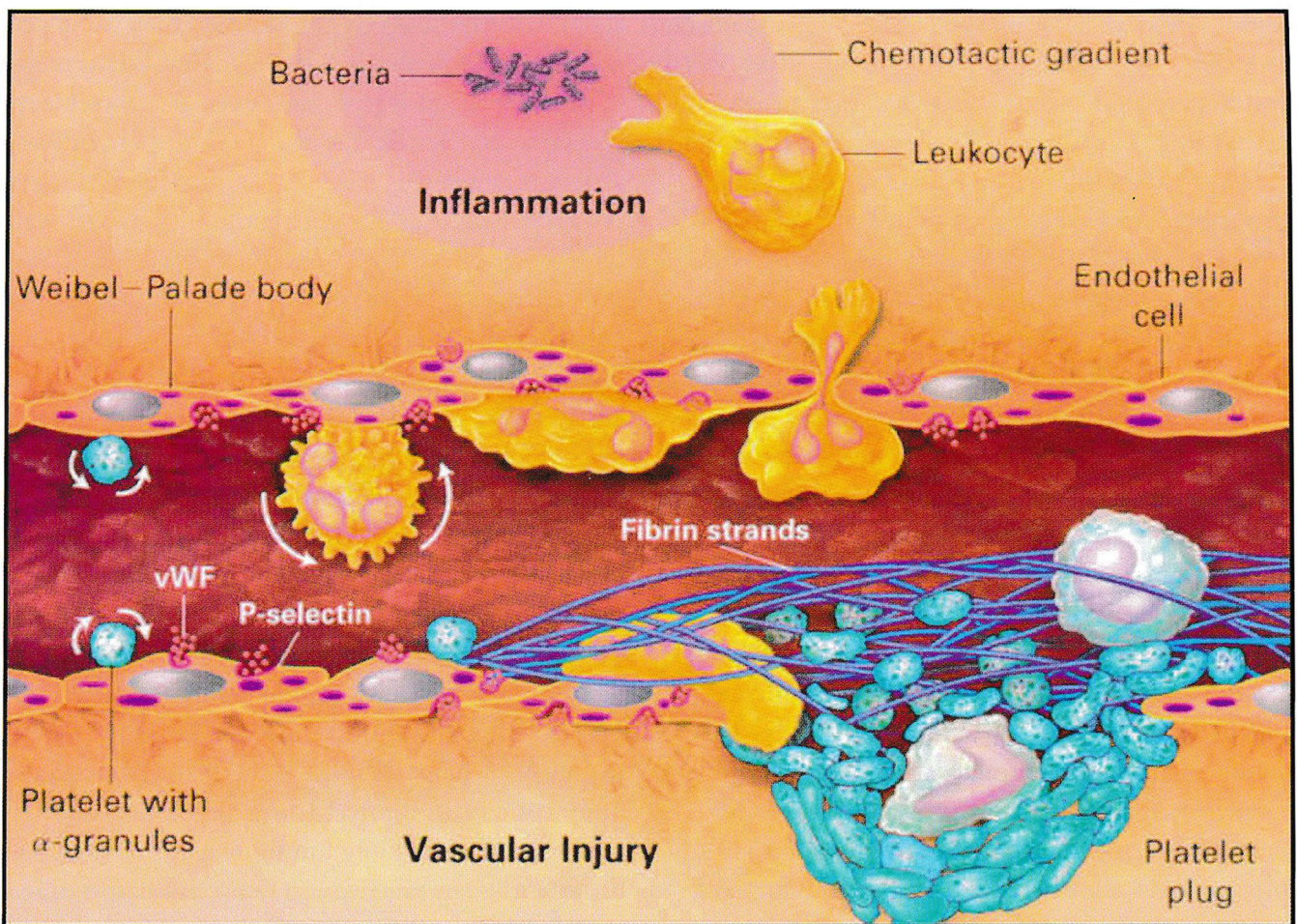


Abb. 1: Längsschnitt durch ein Gefäß, das von innen mit Endothelzellen ausgekleidet ist. Unter Entzündungsbedingungen werden Gewebereiche durch z. B. bakterielle Produkte alarmiert, diese Signale erreichen die Gefäßwand, und Leukozyten wandern aus dem Gefäßbett zum Entzündungsort, um dort ihren Kampf mit den Erregern und deren Eliminierung einzuleiten. Kommt es zu einer Gewebs-/Gefäßverletzung, trägt die Blutstillung unter Beteiligung der Blutplättchen und die Blutgerinnung zur Abdichtung der Verletzungsstelle und zur Wundheilung bei (modifiziert nach D. D. Wagner, 1996).

abwehr und des Immunsystems: Ein Versagen von molekularen Kontrollmechanismen zwischen Entzündungszellen und der Gefäßwand kann zu schweren Infektionen oder Atherothrombose führen. Die bei diesen dynamischen Zell-Zell Wechselwirkungen wirksamen Moleküle sind Kontaktproteine („Adhäsionsrezeptoren“) und Proteasen, deren wechselseitige Interaktionen im Rahmen der Gefäßbildung (Angiogenese) und bei Entzündungsreaktionen einen Forschungsschwerpunkt der *Arbeitsgruppe Preissner (Zelluläre Biochemie)* darstellen. So führt unkontrollierte Zelladhäsion im Rahmen der Angiogenese u. a. zu vermehrter Tumorbildung und Metastasierung. Die Erforschung der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen von Endothelzellfunktionen führ-

te zu neuen Erkenntnissen über die Hemmung des Tumorwachstums, bei Spätfolgen des Diabetes oder bei Störungen der Wundheilung. Die Identifizierung von angio-regulatorischen Faktoren in der Plazenta (Kooperation mit der Klinik für Gynäkologie) kann einen neuen Zugang zum Verständnis der zellulären Kommunikation zwischen Fetus und Mutter liefern und helfen, kausale Ursachen von Schwangerschaftsstörungen aufzuklären.

Einen weiteren Forschungsschwerpunkt stellen Mechanismen der Blutstillung dar: Nach Gewebsverletzung und Gefäßschaden wurden intrazelluläre Faktoren als neue Aktivatoren der Blutgerinnung postuliert. Basierend auf Untersuchungen in Krankheitsmodellen (Thrombose, Schock, Lungen-

fibrose) werden neue körpereigene Substanzen als mögliche anti-thrombotische Therapeutika vorgeschlagen. Desgleichen können körpereigene Proteasen das Wachstum von Gefäßwandzellen im Rahmen von atherosklerotischen Veränderungen helfen zu vermindern (*Labor Kanse*). Die über Infektionen (vor allem *Staphylococcus aureus*) ausgelösten Wundheilungsstörungen beruhen oft auf einer durch bakterielle Produkte verursachten Inhibierung der körpereigenen Abwehr: Untersuchungen im Rahmen eines nationalen Schwerpunktprogramms der DFG zeigten, dass das „Extracellular adherence protein“ von *S. aureus* nicht nur die Phasen der Infektabwehr und Gewebsheilung blockiert, sondern dieses bakterielle Protein selbst könnte eine wirksame Waffe im molekularen Kampf gegen Entzündungserkrankungen oder Tumormetastasierung sein. Die Mehrzahl der in der biomedizinischen Grundlagenforschung angesiedelten Projekte wird durch langjährige Drittmittelförderung im Rahmen von Sonderforschungsbereichen, nationalen und internationalen Graduiertenprogrammen und Kooperationen finanziert.

### Arbeitsgruppe Schmitz (Biochemie der Signaltransduktion)

Vor einigen Jahren gelang es, sämtliche Gene des Menschen zu kartieren und ihren Aufbau zu analysieren. Einige dieser Gene werden in allen Zellen des menschlichen Körpers abgelesen, andere können je nach Bedarf und als Antwort auf extrazelluläre Signale (z. B. Hormone, Infektionserreger) an- oder abgeschaltet werden. Die intrazellulären Schaltmechanismen, die zur Aktivierung oder Inhibierung der Genaktivität führen, sind nur unzulänglich verstanden und bilden einen wichtigen Teilbereich moderner biomedizinischer Grundlagenforschung. Die *Arbeitsgruppe Schmitz (Biochemie der Signaltransduktion)* untersucht die molekularen Mechanismen der intrazellulären Signalweiterleitung und der induzierbaren Genexpression, die vor allem bei Entzündungsreaktionen und beim unkontrollierten Zellwachstum eine Rolle spielen. Da Fehlsteuerungen der Signaltransduktion für entzündliche Erkrankungen und das Entstehen von Tumoren verantwortlich sein können, liefert die Erforschung der Struktur, Funktion und der Wechselwirkungen von pathophy-

siologisch relevanten Genprodukten einen wichtigen Beitrag zur Erkenntnis von zellulären Steuerungsmechanismen. Moderne Methoden der Molekularbiologie, der hochauflösenden Fluoreszenzmikroskopie in lebenden Zellen sowie die Genomanalyse von Geweben, in denen bestimmte Gene ausgeschaltet („knock-out“) oder immer angeschaltet („transgen“) vorliegen, kommen dabei zum Einsatz. Die Signalweiterleitung in der Zelle wird u. a. durch Markierung der beteiligten Proteine/Enzyme mittels bestimmter chemischer Gruppen (posttranslationale Modifikationen) erreicht, deren Analyse durch die institutseigene *Protein-Analytik-Gruppe* erfolgt (G. Lochnit); biomedizinisch wichtige Zielmoleküle wurden hierbei identifiziert. Die Regulation der posttranslationalen Modifikationen und die dadurch ausgelösten Wechselwirkungen von intrazellulären Proteinen und Lipiden sind Herzstück der untersuchten Signaltransduktion: Einzelne Zielgene, die als Schaltstellen für Krankheitsprozesse oder Tumorwachstum geortet wurden, können dabei selektiv auf ihre Wirkung hin untersucht werden. Aus diesen Arbeiten ergeben sich anwendungsorientierte Zielrichtungen der Grundlagenforschung, die in Forschungsprogrammen in Gießen (SFB 547; EC-CPS-Exzellenzcluster; EU-Programm) und in einer Vielzahl von Kooperationen mit Gruppen im In- und Ausland verfolgt werden, um neue Entzündungs- oder Tumor-Hemmstoffe zu testen.

### Arbeitsgruppe Geyer (Biochemie von Glykokonjugaten)

Ohne Kohlenhydrate wäre Leben nicht möglich. Sie dienen als Energielieferanten, werden als Energiereservoir gespeichert und bilden Gerüstsubstanzen aus. Darüber hinaus spielen Kohlenhydrate auch bei der Kommunikation zwischen Zellen eine wichtige Rolle. So gibt es auf den Zelloberflächen Rezeptoren, welche Zuckerketten (Glykane) enthalten, die als Signalempfänger sowie als Andockstellen für Hormone und Gifte, aber auch für Pathogene wie Viren, Bakterien oder Parasiten dienen.

In diesem Kontext befasst sich die *Arbeitsgruppe Geyer (Biochemie von Glykokonjugaten)* mit der Rolle von Glykanen bei Infektionsprozessen. Einen früheren Schwerpunkt bildeten hierbei Untersuchun-

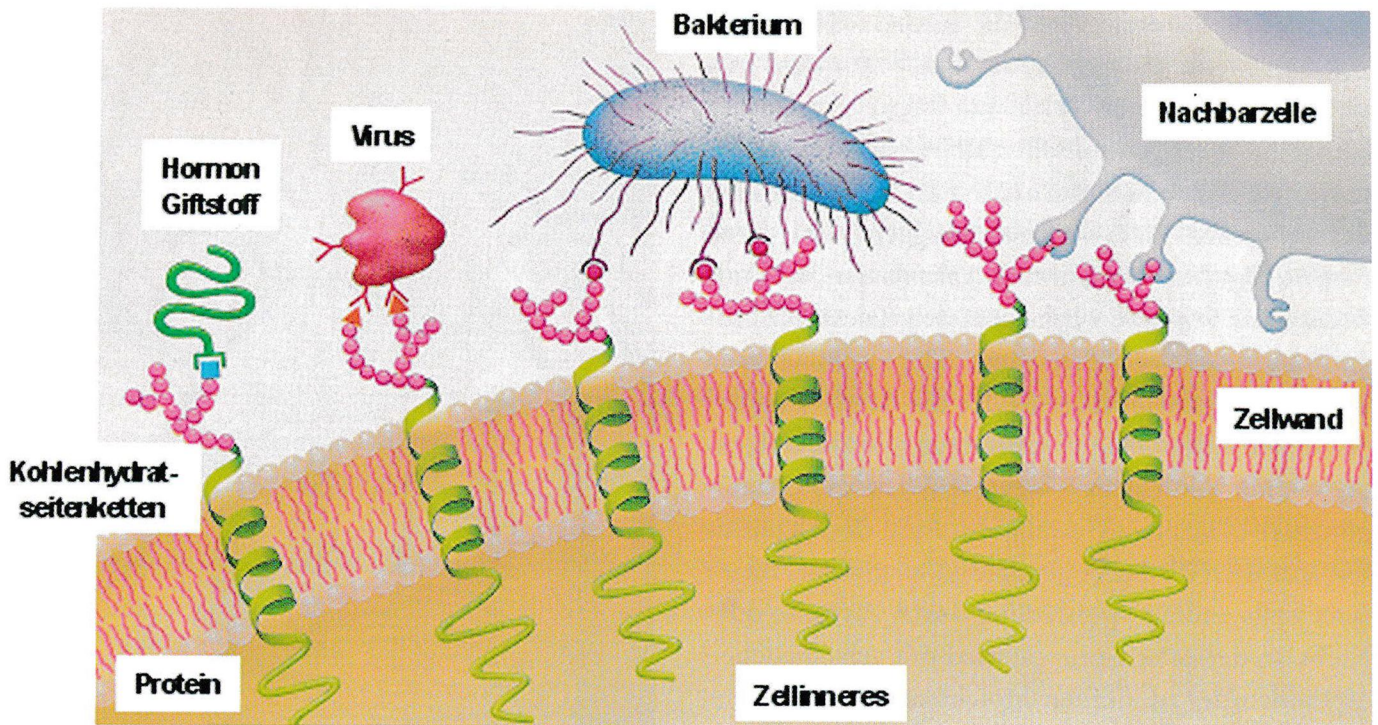


Abb. 2: Kohlenhydratrezeptoren auf Zelloberflächen können vielfältige Interaktionen mit Hormonen, Toxinen, Viren, Bakterien und anderen Zellen eingehen (modifiziert nach Sharon und Lis, 1993).

gen zur Struktur und Funktion von viralen Kohlenhydraten, z. B. von Mäuseleukämieviren, Influenza Virus, Marburg Virus und HIV. Der derzeitige Forschungsschwerpunkt konzentriert sich auf die Rolle der Glykane von Parasiten, die Erkrankungen wie etwa Flussblindheit, Schistosomiasis (Bilharziose) oder auch Spulwurminfektionen verursachen, denen weltweit jedes Jahr Millionen Menschen zum Opfer fallen. Dabei bringen diese Parasiten ihren Wirt nicht gleich um, sondern können oft lange Zeit in ihm überleben, obwohl dieser über ein sehr effizientes Immunsystem verfügt. Der Parasit nutzt dabei die Eigenschaft unseres Immunsystems, zwischen eigenen und körperfremden Stoffen zu unterscheiden, für seine Zwecke aus. Glykane an der Oberfläche der eindringenden Parasiten imitieren zum Teil wirtseigene Kohlenhydratstrukturen, verpassen ihm also eine „molekulare Tarnkappe“, wodurch das Immunsystem den Parasiten wesentlich schlechter erkennt. Beispiele hierfür stellen die Zuckerepitope CD15 des Pärchenegels *Schistosoma mansoni*, oder das CD77-Antigen des Leberegels *Fasciola hepatica* dar. Darüber hinaus sind viele Parasiten in der Lage, mittels ihrer Glykane das Immunsystem ihrer Wirte zu modulieren.

Seit mehr als 20 Jahren werden die Forschungsarbeiten der Gruppe von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), vornehmlich im Rahmen der Sonderforschungsbereiche (SFB) 47, 272 und 535 gefördert. Dank dieser kontinuierlichen Drittmittelförderung verfügt sie über eine sehr gute apparative Ausstattung, die es ihr erlaubt, mit Hilfe moderner massenspektrometrischer Methoden die angesprochenen, technisch anspruchsvollen Kohlenhydrat-Strukturanalysen im Mikromaßstab durchzuführen. Aus diesem Grund ist die Arbeitsgruppe auch Anlaufstelle für vielfältige Kooperationen mit Wissenschaftlern innerhalb und außerhalb unserer Universität.

### Arbeitsgruppe Niepmann (Biochemie der Virusvermehrung)

Das Hepatitis C-Virus (HCV) wie auch die so genannten Picornaviren („pico“ = klein), zu denen unter anderem der Erreger der Kinderlähmung, die Schnupfen-Viren, das Maul- und Klauenseuche-Virus und das Hepatitis A-Virus gehören, sind RNA-Viren, die sich nach dem Eindringen in die infizierte Zelle in deren Cytoplasma vermehren. Die *Arbeitsgruppe Niepmann (Biochemie der Virusvermehrung)*

untersucht, wie diese Viren die Körperzelle für ihre eigenen Zwecke umprogrammieren. Dafür benutzen sie einen besonderen Trick, nämlich ein spezielles Signal auf ihrer genomischen RNA, mit dessen Hilfe sie ihre eigene Erbinformation an den Kontrollen der befallenen Zelle vorbeischieben und deren Protein-Synthese-Maschinerie veranlassen, fast nur noch virale Proteine zu produzieren. Diese Umprogrammierung der Zelle, sowie Gegenmaßnahmen der körpereigenen Abwehr oder die Zerstörung der befallenen Zellen bei der Freisetzung der Nachkommen-Viren verursachen dann letztlich die Schädigung der befallenen Gewebe. Im Falle des Hepatitis C-Virus wird die Leber geschädigt, manchmal bis zu ihrer vollständigen Zerstörung durch Zirrhose oder Krebs. In der Arbeitsgruppe wird mit verschiedenen Methoden der modernen Molekularbiologie untersucht, wie die Viren die zelluläre Protein-Synthese-Maschinerie für ihre Zwecke rekrutieren. Zu dieser Maschinerie gehören zum einen die Ribosomen, die Eiweißfabriken der Zelle, und so genannte Initiationsfaktoren, die auch von der Zelle für die Synthese ihrer eigenen Proteine verwendet werden. Zusätzlich benutzen diese Viren für ihre Zwecke aber auch etliche andere RNA-bindende Proteine der Zelle. Das Verständnis dieses komplizierten Zusammenspiels soll helfen, die Umprogrammierung der Zelle durch die Viren zu verstehen und eine Bekämpfung solcher Viruserkrankungen zu ermöglichen. Diese Forschung erfolgt in Kooperation mit anderen Gruppen im In- und Ausland und wird im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 535 und von nationalen und internationalen Graduiertenkollegs gefördert.

### Arbeitsgruppe Beck (Biochemie von Infektionserkrankungen)

In Entwicklungsländern gehen 43% aller Todesfälle – insbesondere bei Kindern – auf Infektionen mit Viren, Bakterien oder Parasiten zurück. Für einige dieser Krankheiten stehen keine, oder nur unzureichend wirksame Medikamente zur Verfügung, und es besteht ein dringender Bedarf an der Entwicklung neuer Substanzen. Dies gilt z. B. für die Malaria, bei der die wenigen vorhandenen Medikamente allmählich ihre Wirkung verlieren, weil sich vielerorts resistente Erregerstämme entwickelt haben.



Abb. 3: Jeder hat das Recht auf ärztliche Versorgung. Forschen um zu Helfen.

Die Arbeitsgruppe Beck (*Biochemie von Infektionserkrankungen*) hat eine neue Klasse von Antimalaria-Wirkstoffen identifiziert, deren Wirkmechanismus auf der Inhibition der Synthese bestimmter essentieller Biomoleküle, der sog. Isoprenoide, beruht (Labor Jomaa). Die Isoprenoidsynthese der Malariaparasiten erfolgt über einen ungewöhnlichen, erst seit kurzem bekannten Stoffwechselweg, der typischerweise bei Pflanzen und einigen Bakterien, nicht aber beim Menschen vorkommt. Im Rahmen verschiedener nationaler und internationaler Projekte mit Förderung durch die EU, das BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) konnte in Kooperation mit dem Albert-Schweitzer-Hospital (Gabun) und dem Mae-Sot-General-Hospital (Thailand) die klinische Effizienz des neuen Wirkstoffs Fosmidomycin gezeigt werden. Laufende Projekte befassen sich mit der Entwicklung weiter optimierter Wirkstoffe.

Für viele andere Infektionskrankheiten stehen durchaus brauchbare Medikamente zur Verfügung, aber sie kommen aus verschiedenen Gründen nicht oder nur sehr unzureichend zum Einsatz. Der Hauptgrund hierfür sind nicht die Kosten für diese Substanzen selbst, wie meist angenommen wird. Beispielsweise liegt der Preis für viele Antibiotika zur Behandlung bakterieller Infektionen meist weit unter einem Dollar pro Person, was in der Regel auch für die arme Bevölkerung erschwinglich ist. Das Problem liegt vielmehr an der mangelnden Möglichkeit, die Krankheit hinreichend bzw. rechtzeitig diagnostizieren zu können. Selbst die einfachsten Diagnoseverfahren kosten in der Regel erheblich mehr als die Therapie der betreffenden Krankhei-

ten. Aus diesem Grund haben wir in den letzten Jahren Methoden entwickelt, mit denen die Kosten für solche Diagnosen erheblich gesenkt werden können. Ein wesentliches Prinzip dabei ist, dass die Diagnostika in den betroffenen Ländern in Eigenregie produziert werden. Natürlich bedarf es dazu einer ausreichenden technologischen Kenntnis zur Herstellung dieser Substanzen. Unser Anliegen ist, gerade diese Kenntnis zu vermitteln und zugleich Methoden zu entwickeln, die sowohl die Herstellung der Diagnostika, als auch die Durchführung der Diagnose unter den vorhandenen minimalen ökonomischen und technologischen Bedingungen erlauben. Entsprechende Kooperationen bestehen bereits mit der Mongolei, Bolivien und Panama.