

**Zeitschrift:** Horizonte : Schweizer Forschungsmagazin  
**Band:** - (2007)  
**Heft:** 75

**Artikel:** Wie Labordetektive den TB-Erreger austricksen  
**Autor:** Fischer, Roland  
**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-968123>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 18.10.2024

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

# Wie Labordetektive den TB-Erreger austricksen

VON ROLAND FISCHER

Die Tuberkulose ist keineswegs bloss noch ein Motiv aus alten Romanen. Nach wie vor ist die Krankheit ein grosses medizinisches Problem, zudem treten immer mehr resistente Bakterienstämme auf. Der Biochemiker Jean Pieters sucht mit Hilfe des Synchrotrons des Paul Scherrer Instituts (PSI) erfolgreich nach neuen Therapieansätzen.

In Grunde wäre die Sache ja ganz einfach. Wenn unerwünschte Erreger in den Körper eindringen, dann werden diese rasch erkannt, und eine effektive Abwehrkaskade wird in Gang gesetzt. Das Immunsystem schützt uns so tagtäglich vor allen möglichen ungebetenen Gästen, meist ganz ohne dass wir viel davon mitbekommen.

Ein paar Krankheitserreger haben allerdings Wege gefunden, mit dem Immunsystem Katz und Maus zu spielen, es zu verwirren und sich mit Geschick vor seinen Patrouillen zu verbergen. Der HI-Virus ist so ein Fall eines auf feindlichem Gebiet äusserst raffiniert agierenden Agenten. Und auch der Tuberkuloseerreger narrt das Immunsystem (und die Wissenschaft) nach wie vor mit Erfolg: und weil immer mehr Bakterienstämme resistent gegen die gängigen Medikamente sind, ist die Tuberkulose seit ein paar Jahrzehnten sogar wieder auf dem Vormarsch. Besorgniserregend ist die Situation vor allem in der Dritten Welt und in Russland, doch auch in Westeuropa kommt es gelegentlich zu Infektionen, vor allem bei Menschen, deren Immunsystem besonders

geschwächt ist. Hierzulande verläuft die Tuberkulose zum Glück nur selten tödlich. Weltweit jedoch sterben daran Jahr für Jahr über zwei Millionen Menschen.

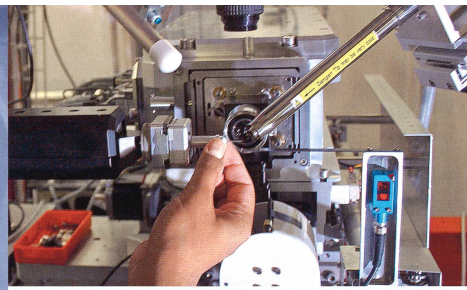
Professor Jean Pieters vom Biozentrum der Universität Basel sucht seit über zehn Jahren nach neuen Wegen, dem Erreger der Tuberkulose beizukommen. Ursprünglich war es gar kein speziell medizinisches Interesse, das ihn auf seine «Spezialmission» gebracht hat. Der Biochemiker versuchte ganz allgemein zu verstehen, wie das menschliche Immunsystem aktiviert wird. Ein vielversprechender Ansatz war dabei, mit lebenden Bakterien zu arbeiten, und da wurde ihm der Tuberkuloseerreger als besonders interessanter «Agitator» empfohlen.

## Perfekt getarnt

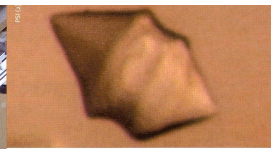
Dieser Fokus sollte sich auszahlen, in der Zwischenzeit haben Pieters und seine Mitarbeitenden immer neue Aspekte des Infektionsmechanismus aufgedeckt. Diesen Sommer konnte die Forschungsgruppe gleich zwei Erfolge vermeiden. Mit ihren Untersuchungen rund um die Eiweisse Coronin1 und PknG hat sie zwei wunde Punkte des Bakteriums freigelegt – was die Entwicklung neuer wirksamer Medi-

kamente einen Schritt näher rücken lässt. Die Tuberkuloseerreger haben beim Versteckspiel mit dem Immunsystem ihren ganz eigenen Trick. Sie versuchen den heranrückenden Fresszellen, den so genannten Makrophagen, gar nicht erst zu entweichen. Sie lassen sich fein säuberlich verspeisen und widerstehen in der Folge der Verdauung («Lyse», sagen die Molekularbiologen) im Innern der Immunzellen. So verschafft sich das Bakterium ein perfektes Versteck, denn gegen aussen hin ist es nun gut getarnt.

Das funktioniert allerdings nur, wenn sich die Erreger eines körpereigenen Proteins namens Coronin1 bedienen können, dessen Rolle man erst ansatzweise versteht. Der Verdacht, dass Coronin1 in das Tuberkulose-Versteckspiel involviert ist, stand schon 1999 im Raum. Damals fand Pieters Gruppe bei einer «Rasterfahndung» heraus, dass man in den Makrophagenverstecken immer auf dieselben verdächtigen Proteinspuren traf. Die Coronine schienen eindeutig in die Mächenschaften der Tuberkulose verwickelt zu sein, doch hatten sie ein gutes Alibi: Man erachtete sie damals als wichtige Protagonisten beim Aufbau der Zellstruktur und konnte keinen Zusam-



Das TB-Bakterium entzieht sich der körpereigenen Immunabwehr mit allerlei Tricks. So etwa verhindert es seinen Tod mit Hilfe des Eiweisses PknG (unten). Pieters Forschungsgruppe fand nun aber einen Inhibitor (unten, Vergrösserung), der das Funktionieren von PknG stark einschränkt und so auch die Vermehrung des TB-Erregers hemmt. Die Struktur des PknG-Moleküls ermittelten die Forscher mit einem Team des PSI mit Hilfe von Röntgenstrahlen aus der Synchrotron-Lichtquelle (oben), die durch einen PknG-Kristall (oben rechts) geschlossen werden. Links eine von Tuberkulose befallene Lunge.



schluss Pieters, die exakte Struktur des PknG-Moleküls aufzuklären: Dies würde zeigen, ob die gefundene Substanz wirklich der Schlüssel war, der genau ins PknG-Schloss passt. Um die Architektur des PknG-Moleküls zu analysieren, bediente sich Pieters Gruppe in Zusammenarbeit mit dem Team von Michel Steinmetz vom Paul-Scherrer-Institut (PSI) der Röntgenkristallografie: Dabei wird Röntgenstrahlung durch eine kristallisierte Probe geschossen; aus dem abgelenkten Strahlungsmuster schliesst man danach auf den Aufbau der Probe. Im Fall von molekularen Kolossen wie dem PknG erfordert dieser Vorgang sehr intensive Strahlung. Die Analyse fand im Synchrotron des PSI in Villigen statt.

Schon seit längerem arbeitet Pieters mit dem Paul-Scherrer-Institut zusammen, denn die Struktur grosser Moleküle zu entschlüsseln erfordert Fachwissen in vielen Bereichen.

## Anspruchsvoller Eiweisstransport

Die Physik der Strahlenerzeugung und die Mathematik der Datenauswertung ist dabei nur eine, die Präparierung der Probe nochmals eine ganz andere Geschichte. Zwei Wissenschaftlerinnen mühten sich fast zwei Jahre damit ab, die Eiweisse zu reinigen und in Villigen kleine Kristalle daraus zu züchten. Doch die Eiweisse zerfielen sehr rasch, der Versand nach Villigen bekam ihnen schlecht. Erst als die Biologinnen selber Kurier spielten und das frisch gereinigte Protein eigenhändig und unverzüglich nach Villigen brachten, rückte das Ziel einen entscheidenden Schritt näher. Die Experten am PSI analysierten schliesslich die Kristalle, und so bestätigte sich am Bildschirm, was man im Labor schon beobachtet hatte. Die gefundene Substanz, der Inhibitor, greift in ein spezielles Strukturmerkmal des PknG-Moleküls hinein und bewirkt so eine ganz spezifische Blockade. Für Pieters Labordetektive war damit klar: Sie waren – einmal mehr – einer heissen Spur gefolgt.

menhang mit der Tuberkulose herstellen. Der Fahndungserfolg schien einen Unschuldigen überführt zu haben. Doch Pieter insistierte, und eine gründliche Nachprüfung zweier Postdocs aus seiner Gruppe hat nun ergeben, dass Coronin1 für das Funktionieren von menschlichen Zellen keinesfalls unverzichtbar ist – für das Überleben der Tuberkulosebakterien allerdings schon.

## Fatale Verdauungsmaschinerie

Ebenfalls überlebenswichtig für den Tuberkuloseerreger ist ein Signalmolekül, die sogenannte Proteinkinase G oder kurz PknG. Pieters Gruppe hat schon 2004 herausgefunden, dass die Tuberkulosebakterien, sobald sie sich im Inneren der Wirtszellen befinden, mithilfe dieses Eiweisses die Kontrolle über die Zellfunktionen übernehmen und so verhindern können, dass die für Fremdkörper üblicherweise fatale «Verdauungsmaschinerie» in Gang kommt. Kinasen können zwar mit geeigneten Medikamenten blockiert werden. Allerdings muss man sicherstellen, dass man einen sehr spezifischen Blocker entwickelt: Auch der menschliche Organismus ist nämlich voll von Kinasen aller Art, und diese Enzyme sollen auch nach Verabreichung eines Medikaments reibungslos weiterfunktionieren.

Tatsächlich stiess Pieters Forschungsgruppe zusammen mit einer Biotech-Startup-Firma bald auf eine vielversprechende Substanz (einen sogenannten Inhibitor), die das Funktionieren von PknG stark einschränkte und sonst kaum Wirkung auf menschliche Kinasen zeigte. Um diese Beobachtung auf soliden Grund zu stellen,

