

Aus dem
Institut für Molekularbiologie und Biochemie
Campus Benjamin Franklin
Charité - Universitätsmedizin Berlin

Leiter der Abteilung Biochemie:
Prof. Dr. med. Werner Reutter

**Struktur – Funktions – Beziehungen
der
Dipeptidylpeptidase IV/CD26 (DPPIV/CD26)**

Habilitationsschrift
Zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Biochemie
am Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dr. rer. nat. Hua Fan

Berlin 2004

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hans-Dieter Flad
 2. Gutachter: Prof. Dr. Klaus Neubert
- Tag der Habilitation: 18. April 2005

Inhaltsverzeichnis

Vorbemerkung	6
1 Einleitung	7
1.1 Vorkommen und Verteilung der Dipeptidylpeptidase IV (DPPIV)/CD26	8
1.2 Enzymatische Aktivität, Substrate und damit verbundene biologische Prozesse der DPPIV/CD26	9
1.3 DPPIV/CD26 als Zelladhäsionsmolekül	13
1.4 DPPIV/CD26 im Immunsystem	14
1.5 DPPIV/CD26 bei Krankheiten	17
1.5.1 DPPIV/CD26 bei Adipositas und Diabetes mellitus	19
1.5.2 DPPIV/CD26 bei Tumorerkrankungen	19
1.5.3 DPPIV/CD26 bei HIV	21
1.6 Biochemische Eigenschaften und Biogenese der DPPIV/CD26	22
1.7 Strukturelle Eigenschaften und funktionelle Domänen der DPPIV/CD26	24
1.8 Zielsetzung	26
2 Ergebnisse (Veröffentlichungen)	27
2.1 Reutter, W., Baum, O., Löster, K., Fan H , Bork, J. P., Bernt, K., Hanski, C., Tauber, R. (1995) Functional aspects of the three extracellular regions of dipeptidyl peptidase IV: Characterization of glycosylation events, of the collagen binding site and of endopeptidase activity. In: <i>Dipeptidyl Peptidase IV (CD26) in metabolism and immune response</i> (B. Fleischer eds), R. G. Landes Company Biomedical Publishers, Austin, p.55-78	29
2.2 Horstkorte, R., Fan, H. , Reutter, W. (1996) Rapid isolation of endosomes from BHK-cells: Identification of DPP IV (CD26) in endosomes. <i>Exp. Cell Res.</i> 226 , 398-401	53
2.3 Fan, H. , Meng, W. M., Kilian, C., Grams, S., Reutter, W. (1997) Domain specific N-glycosylation of the membrane glycoprotein dipeptidyl-peptidase IV (CD26) influences its subcellular trafficking, biological stability, enzyme activity and protein folding. <i>Eur. J. Biochem.</i> 246 , 243-251	57
2.4 Dobers, J., Grams, S., Reutter, W., Fan, H. (2000) Role of cysteines in rat dipeptidyl peptidase IV/CD26 in processing and proteolytic activity. <i>Eur. J. Biochem.</i> 267 , 5093-5100	66

2.5	Fan, H. , Dobers, J., Reutter, W. (2001) DPPIV/CD26: Structural characteristic and biological properties of asparagine and cysteine mutants. In: S. Mizutani et al., eds. <i>Cell surface aminopeptidases: Basic and clinical aspects</i> Elsevier Science B. V. Amsterdam, 303-316.	74
2.6	Dobers, J., Schewe, T., Leddermann, M., Reutter, W., Fan, H. (2002) Expression, purification and characterization of human dipeptidyl peptidase IV/CD26 in Sf9 insect cells. <i>Prot. Expr. Purif.</i> 25 , 527-532	88
2.7	Ludwig, K., Yan, S. L., Fan, H. , Reutter, W., Böttcher, Ch. (2003) The 3D-structure of rat DPPIV/CD26 as obtained by cryo-TEM and single particle analysis. <i>Biochem. Biophys. Res. Comm.</i> 304 , 73-77	94
2.8	Yan, S. L., Marguet, D., Dobers, J. Reutter, W., Fan, H. (2003) Deficiency of CD26 results in a change of cytokine and immunoglobulin secretion after stimulation by pokeweed mitogen. <i>Eur. J. Immunol.</i> 33 , 1519-1527	99
2.9	Fan, H. , Yan, S. L., Stehling, S., Marguet, D., Schuppan, D., Reutter, W. (2003) Dipeptidyl peptidase IV/CD26 in T cell activation, cytokine secretion and immunoglobulin production. <i>Adv Exp Med Biol.</i> 524 , in <i>Dipeptidyl peptidases in health and disease</i> (M. Hildebrandt et al. ed) Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, USA. p165-174.	108
2.10	Ludwig, K.*, Fan, H.* , Dobers, J., Berger, M., Reutter, W., Böttcher, Ch. (2003) The 3D structure of the dipeptidyl peptidase IV (CD26)–adenosine deaminase complex obtained by cryo-EM and single particle analysis. <i>Biochem. Biophys. Res. Comm.</i> 313 , 223-229 *gleichberechtigte Erstautoren	118
2.11	Weihofen, W., Liu, J., Reutter, W., Saenger, W., Fan, H. (2004) Crystal Structure of human CD26/dipeptidyl peptidase IV in complex with adenosine deaminase (2004) <i>J. Biol. Chem</i> 279 , 43330-43335	125
2.12	Yan, S. L., Marguet, D., Reutter, W., Fan, H. (2004) CD26 in lymphocyte development/differentiation and OVA-induced airway inflammation International Proceedings, In: <i>Immunology 2004</i> . (MEDOMOND s.r.l. eds), Bologna, Italy, E718C5069, p59-63	131
3	Zusammenfassung und Diskussion	135
3.1	Eigenschaften der Primärstruktur und des katalytischen Zentrums von DPPIV/CD26	135

3.2	Biologische Bedeutung der <i>N</i> -Glykosylierung und der Cysteine für biochemische Eigenschaften und Funktionen von DPPIV/CD26	137
3.3	DPPIV/CD26-vermittelte Zelladhäsion	142
3.4	DPPIV/CD26 bei der T-Zell-Aktivierung	143
3.5	Rolle der DPPIV/CD26 in der Immunantwort	144
3.6	Herstellung von großen Mengen (mg) von DPPIV/CD26-Protein, Ermittlung der 3D-Struktur der Ratten-DPPIV/CD26 und Ermittlung der 3D- und Kristallstrukturen des Komplexes aus menschlicher DPPIV/CD26 und Rinder-ADA	147
4	Zusammenfassung	153
5	Literatur	156
6	Verzeichnis der dieser Arbeit zugrunde liegenden Publikationen	174
7.	Anhang	183
7.1	Vorträge auf Einladung	183
7.2	Einträge in Nukleinsäure- und Protein-Datenbanken	184
7.3	Betreute Dissertationen und Diplomarbeiten	184
7.4	Auszeichnung	186
7.5	Drittmittelförderung	186
7.6	Lehrtätigkeiten	187
8.	Danksagung	188

Dem Andenken meiner lieben Eltern gewidmet