

Ferngesteuert: Wie Gifte von Keimen gefährlich werden

Das Bakterium *P. aeruginosa* verursacht die häufigste Sekundärinfektion bei Krankenhauspatienten mit Grippe, COVID-19 oder Mukoviszidose und ist resistent gegen Antibiotika. Ein anderer bakterieller Krankheitserreger, *Vibrio vulnificus*, kommt in rohen Meeresfrüchten und Brackwasser vor und kann seltene, aber tödliche Folgen für den Menschen haben. Dabei vergiften die Krankheitserreger die Zellen mit Toxinen, die auch ExoY genannt werden. Im Inneren der Bakterien ist ExoY fast inaktiv, wird aber bis zu 10.000 mal potenter, wenn es erst einmal in die Zelle injiziert wird. Der genaue Mechanismus dahinter war bisher unbekannt.

Nun haben Forschende des Max-Planck-Instituts für molekulare Physiologie in Dortmund in Zusammenarbeit mit dem Institut Pasteur in Paris zeigen können, dass die Struktur von ExoY geordneter wird, wenn es in der Zelle mit Aktin, einer der Hauptkomponenten des Zytoskeletts, interagiert. Das Andocken von ExoY an Aktin führt zu einer Stabilisierung des enzymatischen Kerns des Toxins, der dann erst seine giftige Wirkung voll entfalten kann. Die Forschenden verwendeten Kryo-Elektronenmikroskopie (Kryo-EM) und Computersimulationen, um strukturelle Details der Toxine vor und nach der Bindung zu erhalten, sowie enzymatische Tests, um die Aktivität des Toxins zu quantifizieren.

Stefan Raunser, Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie in Dortmund und Leiter der Studie, erläutert die Forschungsergebnisse im Detail:

Welche Entdeckung haben Sie gemacht und warum ist sie so spannend?

Wir haben auf molekularer Ebene aufgeklärt, wie das Toxin ExoY innerhalb der Zelle durch Interaktion mit einem Molekül des Wirts aktiviert wird. Dabei handelt es sich jedoch nicht um eine direkte Wirkung. Sobald das Toxin in die Zelle injiziert wird, dockt es an die Aktinfilamente an und stabilisiert die peripheren Teile des Toxins, die zuvor verdreht und gebogen waren. Diese Konformationsänderung führt auch zu einer Stabilisierung und korrekten Anordnung des aktiven Kerns des Toxins, der erst dann seine verheerende enzymatische Wirkung ausüben kann. Wir nennen diese Umstrukturierung aus der Ferne „allosterische Stabilisierung“, ein echtes Wunder der Molekularbiologie.

Warum ist Ihre Forschung für die wissenschaftliche Gemeinschaft wichtig?

Zunächst einmal ist es wichtig, zu verstehen und zu beschreiben, wie die „allosterische Stabilisierung“ auf molekularer Ebene abläuft. Dies ist ein zentrales Thema der Regulation von Enzymen und komplexen biomolekularen Systemen. Außerdem können wir jetzt sagen, dass dieser Modus Operandi allgemeingültig für mehrere Toxine ist. Beispielsweise verwendet *B. anthracis*, der Erreger des Milzbrandes, ein Toxin, das nach der Bindung an ein anderes Protein auf ähnliche Weise von Unordnung in Ordnung übergeht.

Warum ist Ihre Forschung für die Gesellschaft wichtig?

Diese bakteriellen Krankheitserreger verursachen mit ihren Toxinen gefährliche Infektionen. Im Inneren der Zellen nutzen sie ihren aktiven Kern, um das Immunsystem auszutricksen und ihm somit

zu entgehen. Das aktive Zentrum des Enzyms ist schon immer eines der wichtigsten Ziele bei der Entwicklung von Medikamenten gewesen, aber was wäre, wenn wir Gegenmittel finden, die die Aktivierung des Enzyms verhindern, indem sie stattdessen die „allosterische Stelle“ angreifen? Dieser Ansatz könnte den Weg zu neuen Strategien in der Arzneimittelentwicklung ebnen.

Wie wichtig ist die von Ihnen verwendete Methode, die Kryo-EM, für Ihre Entdeckung?

Die Kryo-EM war entscheidend, um zu klären, wie ExoY an ein filamentöses Protein wie Aktin bindet. Filamentöse Proteine können nicht kristallisiert werden, daher ist es unmöglich, ihre Struktur durch Röntgenkristallographie zu lösen.

Originalpublikation:

Belyy A, Merino F, Mechold U, Raunser S (2021). Mechanism of actin-dependent activation of nucleotidyl cyclase toxins from bacterial human pathogens. Nat Commun.

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-26889-2>