

## Kamikaze-Zellen als Speerspitze der bakteriellen Infektion

### **Wie einige wenige Soldatenzellen sich selbst opfern, um einer ganzen Bakterienpopulation krankmachende Eigenschaften zu verleihen**

Plötzlich fühlt man sich krank – pathogene Bakterien haben es geschafft, sich im Körper anzusiedeln und auszubreiten! Die Waffen, die sie für ihre Invasion einsetzen, sind schädliche Toxine, die auf Abwehrmechanismen und lebenswichtige Zellfunktionen des Wirts abzielen. Bevor diese tödlichen Gifte die Wirtszellen angreifen können, müssen die Bakterien sie zunächst über spezielle Sekretionssysteme aus ihrem Produktionsort – dem Zytoplasma – exportieren. Die Gruppe um Stefan Raunser, Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie in Dortmund, hat nun einen bislang rätselhaften und außergewöhnlichen Sekretionsmechanismus aufgeklärt, der die Freisetzung der gigantischen Tc-Toxine ermöglicht. In einer Art Kamikaze-Angriff setzt eine kleine Gruppe sogenannter „Soldaten“-Bakterien, die bis zum Rand mit Toxinen gefüllt sind, ihre tödliche Fracht frei, indem sie im Wirt explodieren. Ein gezielter Angriff solcher Subpopulationen könnte eine vielversprechende Strategie zur Behandlung von Krankheiten sein, die durch Bakterien mit zunehmender Antibiotikaresistenz ausgelöst werden.

Sobald ein pathogenes Bakterium in seinen Wirt eingedrungen ist, setzt es eine Reihe von Abwehr- und Angriffsmechanismen in Gang. Dazu gehört die Sekretion einer Reihe von toxischen Proteinen, die die zelluläre Abwehr des Wirts untergraben. So kann es sich ausbreiten, in tiefere Gewebe und Organe eindringen und diese besiedeln. Bei gramnegativen Bakterien, die schwere Infektionen auslösen können und zunehmend Resistenzen gegen Antibiotika entwickeln, müssen die toxischen Proteine mehrere zelluläre Barrieren überwinden – sowohl die der Bakterien als auch die des Wirts – um schließlich ihr Ziel zu erreichen. Zu diesem Zweck haben die Bakterien eine Reihe von spezialisierten Sekretionssystemen entwickelt. Während einige davon eine Vielzahl von Toxinen sekretieren können und in fast allen Bakterien zu finden sind, sind andere Systeme nur in wenigen Bakterien identifiziert worden. Der Mechanismus für die Sekretion vieler kleinerer Toxine ist bereits bekannt. Nicht so bei größeren, wie den Tc-Toxinen, die von den berühmten Yersinia-Bakterien produziert werden, zu denen auch die Erreger von Pest und Tuberkulose gehören. „Jahrzehntlang war es rätselhaft, wie die riesigen Tc-Toxine an ihren Bestimmungsort gelangen. In unseren früheren Arbeiten haben wir mittels Kryo-Elektronenmikroskopie die erste 3D-Struktur eines Tc-Toxins aufgeklärt. So konnten wir bereits herausfinden, wie das Toxin die letzte Barriere, die Wirtsmembran, mit Hilfe eines spritzenartigen Injektionsmechanismus durchbricht. Jetzt konnten wir das Bild vervollständigen und zeigen, wie diese Toxine die drei Barrieren, die das Innere des Bakteriums von seiner Umgebung trennen, auf wirklich spektakuläre Weise überwinden“, sagt Stefan Raunser, Direktor am MPI in Dortmund.

### **Explodierende Bakterien**

In ihrer jüngsten Arbeit haben Raunser und sein Team mehrere hochmoderne Techniken kombiniert, um die Sekretion des Tc-Toxins YenTc zu untersuchen. Dieses wird von dem Insektenerreger Yersinia entomophaga produziert und spielt bei der Manifestation der Infektion eine maßgebliche Rolle. Die größte Herausforderung bestand für die Forschenden zunächst darin, herauszufinden, welche der bekannten Sekretionsmechanismen das Bakterium nutzt. Zu diesem Zweck schalteten die Forschenden alle in Frage kommenden Sekretionssysteme nacheinander durch gezielte Genom-Editierung aus. Als keiner der Knockouts die Freisetzung des Toxins stoppte, wurde das Toxin mit

der gleichen Technik so verändert, dass seine Sekretion sichtbar gemacht werden konnte – diesmal mit Erfolg. „Zu sehen, wie einige der Bakterien buchstäblich explodieren und so ihre Toxine freisetzen, war ein echter Heureka-Moment“, sagt Oleg Sitsel, Erstautor der Studie. Mit sorgfältigen Proteomanalysen konnte schließlich ein erst vor kurzem entdecktes pH-sensitives Typ-10-Sekretionssystem identifiziert werden, das für die Freisetzung des Toxins verantwortlich ist. Mittels Kryo-Elektronentomographie konnte anschließend in detail sichtbar gemacht werden, wie dieses Sekretionssystem Schritt für Schritt zelluläre Inhalte über einen bisher unbekanntem lytischen Wirkmechanismus exportiert – und so die drei Barrieren überwindet, die gramnegative Bakterien umgeben.

### **Die Verwandlung in eine Soldaten-Zelle**

Die Forschenden fanden heraus, dass nur eine kleine spezialisierte Untergruppe von Bakterienzellen die Toxine produziert und exportiert und das mit dem Tod bezahlt. Doch was veranlasst diese Zellen, die von den Autoren als „Soldatenzellen“ bezeichnet werden, sich zunächst zu vergrößern und einen tödlichen Toxin-Cocktail mit YenTc zu produzieren, um dann zum Wohle ihrer Kameraden Selbstmord zu begehen? Die Forschenden stellten zunächst fest, dass das Auftreten von Soldatenzellen temperatur-, nährstoff- und zelllichtabhängig ist. Dann entdeckten sie einen temperaturabhängigen genetischen Schalter, der die Produktion der Toxine mit der Produktion des Sekretionssystems synchronisiert und „normale“ Zellen in Soldaten verwandelt. Die Massenproduktion von Toxinen und die Vergrößerung der Zellen sorgen dafür, dass nur wenige Individuen für das Wohl der Bakterienpopulation geopfert werden müssen – eine äußerst effiziente Strategie.

„Wir vermuten, dass sich normale Zellen bei der Nahrungsaufnahme als Reaktion auf die Nährstoffe des Insektenwirts in Soldatenzellen verwandeln. Die Toxinsekretion ist pH-empfindlich, was die Freisetzung verzögert, bis die Soldatenzellen den alkalischen hinteren Mitteldarm erreichen, ihren Einsatzort“, erklärt Raunser.

„Diese Sekretionsstrategie ist einzigartig und bemerkenswert. Das Verhalten dieser Bakterien weist Merkmale wie Differenzierung und Altruismus auf, die an eusoziale Systeme erinnern. Sollte sich dies als ein gewöhnlicher Mechanismus herausstellen, haben wir möglicherweise eine Schwachstelle der Bakterien aufgedeckt: Die gezielte Bekämpfung der Soldatenzellen könnte eine vielversprechende medizinische Strategie im Kampf gegen pathogene Bakterien werden, insbesondere in Zeiten zunehmender Resistenzen gegen Antibiotika“, schließt Raunser ab.

### **Originalpublikation:**

Sitsel O, Wang Z, Janning P, Kroczeck L, Wagner T, Raunser S (2024). *Yersinia entomophaga* Tc toxin is released by T10SS-dependent lysis of specialized cell subpopulations. *Nature Microbiology* Doi: 10.1038/s41564-023-01571-z.