

Überraschende Erkenntnisse zur Legionellen-Infektion

Frankfurter Forscher haben Mechanismus des Regulators SidJ im Detail aufgeklärt/ Publikation in Nature

Das Bakterium *Legionella pneumophila*, Verursacher der berüchtigten Legionärskrankheit, setzt Hunderte Enzyme frei, um zelluläre Prozesse zu kontrollieren und das Immunsystem zu unterlaufen. Biochemiker der Goethe-Universität haben jetzt wichtige Details im Zusammenspiel der bakteriellen Effektoren aufgeklärt. Sie fanden heraus, wie das regulatorische Enzym SidJ andere gefährliche Virulenzfaktoren in Schach hält.

Die Legionärskrankheit trat in den vergangenen zwei Jahrzehnten gehäuft auf. Der natürliche Lebensraum von Legionellen sind Frischwasserbiotope, wo sie sich hauptsächlich in Amöben vermehren. Darüber hinaus können Legionellen aber auch Wasserbehälter oder Leitungen besiedeln und sich zum Beispiel über schlecht gewartete Klimaanlage mit Rückkühlwerken verbreiten. Die Infektion geschieht dann über kontaminierte Aerosole, die in die Luft gelangen. Die Erreger verursachen unter anderem Lungenentzündungen, die bei älteren und immungeschwächten Patienten oft tödlich verlaufen.

Was Legionellen so gefährlich macht, ist ihre Fähigkeit, sich in den Fresszellen des Immunsystems zu vermehren, indem sie Virulenzfaktoren absondern. Manche dieser Effektoren – die Enzyme der sogenannten SidE-Familie – sind so giftig, dass sie ohne Kontrolle ihre Wirtszellen sofort umbringen würden. Legionellen brauchen die Wirtszellen jedoch, um sich zu vermehren, und so haben sie einen ausgeklügelten Mechanismus entwickelt, um die Aktivität der SidE-Enzyme genau zu dosieren. Wie das funktioniert, berichten Wissenschaftler der Goethe-Universität und aus Grenoble nun in der Fachzeitschrift *Nature*.

Sie zeigten, dass der ebenfalls von Legionellen ausgeschüttete Regulator SidJ als Gegenspieler von SidE-Enzymen funktioniert und so eine exakte Kontrolle der SidE-Aktivität gewährleistet. Der SidJ-Regulator ist eine Glutamylase, d.h. er verfügt über eine seltene Enzymaktivität, mit der Aminosäure-Glutamate zu Ketten verknüpft werden können. In diesem Fall greift SidJ das zentrale Glutamat von SidE-Enzymen an und hemmt so deren Aktivität. Bislang ist nur wenig über Glutamylasen bekannt – umso überraschter waren die Wissenschaftler, als sie entdeckten, dass ausgerechnet dieser Enzymtyp wichtig für das koordinierte Zusammenspiel der Virulenzfaktoren von Legionellen ist.

„Dies ist ein typisches Beispiel dafür, wie völlig unvorhersehbare Ergebnisse die Forschung vorantreiben. Solche Entdeckungen sind es, die die Wissenschaft zu einem so faszinierenden und spannenden Beruf machen“, so Prof. Ivan Dikic vom Institut für Biochemie II und dem Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften der Goethe-Universität. „Ein molekulares Verständnis der komplexen Welt bakterieller Infektionen können wir nur in interdisziplinären Teams erlangen, indem wir Methoden der modernen Biochemie, Proteomik sowie Techniken der Zell- und Strukturbiologie kombinieren.“

Die Forscher fanden auch heraus, wie SidJ in Wirtszellen aktiviert wird: Das Enzym benötigt das Calcium-bindende Protein Calmodulin, welches in den Zellen von Säugetieren vorhanden ist. Bei der Aufklärung der Struktur des Calmodulin-SidJ Komplexes spielte die Kryo-Elektronenmikroskopie

eine wesentliche Rolle. "Die Anheftung von Glutamatresten zur Regulation von Proteinen ist bislang viel zu wenig erforscht. Unsere Erkenntnis, dass *Legionella pneumophila* genau diesen Mechanismus nutzt, um die Infektion aufrecht zu erhalten, zeigt, dass wir hier dringenden Nachholbedarf haben. Völlig offen ist beispielsweise, inwieweit Legionellen hierdurch auch andere zelluläre Prozesse regulieren", erklärt Dr. Sagar Bhogaraju, der die mikroskopischen Untersuchungen am European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Grenoble leitete.

Der bisher unbekannte Mechanismus eröffnet für die Forschung nun neue Möglichkeiten, die Ausbreitung von Legionellen im Wirtsorganismus zu hemmen. „Gegenwärtig arbeiten wir daran, SidJ gezielt auszuschalten, indem wir Inhibitoren für die Glutamylase-Domäne entwickeln. Sie könnten zusätzlich zur Gabe von Antibiotika die Vermehrung von *Legionella pneumophila* in Fresszellen verhindern“, erklärt Dikic.

Publikation:

Sagar Bhogaraju, Florian Bonn, Rukmini Mukherjee, Michael Adams, Moritz M. Pfeiderer, Wojciech P. Galej, Vigor Matkovic, Sissy Kalayil, Donghyuk Shin¹, Ivan Dikic: Inhibition of SidE ubiquitin ligases through SidJ/Calmodulin catalyzed glutamylation, in Nature 22. Juli 2019 DOI: 10.1038/s41586-019-1440-8 <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1440-8>