

Wichtiges Enzym für die Zusammensetzung des Darmmikrobioms aufgeklärt

In einer aktuellen Veröffentlichung zeigen Forschende des Exzellenzclusters PMI, wie ein Enzymkomplex in Darmzellen die Besiedlung mit Mikroorganismen reguliert.

Das Mikrobiom des Darms, das heißt die Gemeinschaft von Bakterien und anderen Mikroorganismen, die im menschlichen Darm leben, wirkt sich nachweislich auf den Stoffwechsel und das Immunsystem des Menschen aus. Wie ein gesundes Mikrobiom im Zusammenspiel mit dem Wirt reguliert wird und wie sich Fehlbesiedlungen mit krankmachenden Keimen verhindern lassen, ist bisher immer noch nicht richtig verstanden. Einen wichtigen Mechanismus für die Beeinflussung des Darmmikrobioms hat ein Forschungsteam um Professor Christoph Becker-Pauly vom Biochemischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) in Kooperation mit anderen Arbeitsgruppen im Mausmodell aufgeklärt. Die Ergebnisse sind jetzt in der Fachzeitschrift *Science Advances* erschienen. „Wir konnten erstmals zeigen, dass ein Komplex der Enzyme Meprin α und Meprin β lokalisiert auf den Darmzellen durch Umsetzung des Substrates Galektin-3 die Zusammensetzung des Mikrobioms beeinflusst“, erklärt Erstautorin Cynthia Bülck, Doktorandin am Biochemischen Institut der CAU. „Dieser Enzymkomplex wird in seiner Aktivität wiederum durch das Mikrobiom direkt beeinflusst“, ergänzt Professor Christoph Becker-Pauly, Mitglied des Exzellenzclusters „Precision Medicine in Chronic Inflammation“ (PMI) und Leiter der Arbeitsgruppe Proteolytische Netzwerke. „Das heißt, das Mikrobiom beeinflusst Wirtsproteine, die wiederum das Mikrobiom beeinflussen.“ Dieses Wechselspiel der Regulation des Enzymkomplexes haben die Forschenden in Mausmodellen mit unterschiedlicher Bakterienbesiedlung untersucht.

Enzymatische Spaltung beeinflusst Bindung an Bakterien

Im Zentrum der Forschung standen die proteinspaltenden Enzyme Meprin α und Meprin β , die im gesunden Darm produziert werden und bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) deutlich vermindert sind. „Wir wollten einerseits die Funktion der Meprine im Dün- und Dickdarm aufklären und andererseits verstehen, wie die Zusammensetzung der Bakterien im Darm grundlegend reguliert wird“, sagt Bülck. Die Proteasen kommen im gesamten Darm vor, sind aber keine typischen Verdauungsenzyme. „Bereits in früheren Studien konnten wir zeigen, dass diese Enzyme für die ständige Ablösung und Erneuerung der Darmepithel-schützenden Schleimschicht verantwortlich sind“, so Becker-Pauly. Um die weiteren Funktionen der Meprine aufzuklären, die im Dickdarm als Meprin α/β -Komplex vorkommen, haben die Forschenden zunächst mittels eines Massenspektrometrie-Verfahrens nach Substraten gesucht, die von diesem Enzymkomplex umgesetzt werden. Becker-Pauly: „Wir haben Galektin-3 als wichtiges Substrat im Dickdarm identifiziert.“

Galektin-3 wird permanent in den Darmzotten produziert. Es befindet sich in den Zellen aber auch außerhalb der Zelle in der Schleimschicht und kann dort mit Bakterien interagieren, diese zum Beispiel verklumpen (agglutinieren). Die proteolytische Spaltung von Galektin-3 durch Meprin α/β führte zu veränderten Eigenschaften der Bakterienbindung und gleichzeitig verändert sich die enzymatische Verarbeitung in Abhängigkeit von der bakteriellen Zusammensetzung. „Das heißt, je nachdem welche und wie viele Bakterien vorhanden sind, hat auch einen Einfluss darauf wie viel Galektin-3 prozessiert und exprimiert wird“, verdeutlicht Bülck. „Der Wirt reagiert über die

Spaltung von Galektin-3 auf das Mikrobiom, welches dann wieder anders moduliert wird.“ In der Arbeit konnte außerdem gezeigt werden, dass die enzymatische Spaltung von Galektin-3 zu einer starken Agglutination (Verklumpung) und Eliminierung (Ausscheidung) des Krankheitserregers *Pseudomonas aeruginosa* führt, einem Keim, der etwa 10 Prozent aller Krankenhausinfektionen in Deutschland verursacht.

Schlüsselrolle bei der Homöostase des Mikrobioms

„Das Verständnis über die physiologische Rolle dieses Enzymkomplexes im Darm könnte neue Einblicke in die Entstehung von Krankheiten liefern sowie neue Wege zur Vorbeugung und Behandlung von Darmerkrankungen aufzeigen“, betont Becker-Pauly. Bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen liege nicht nur der Enzymkomplex vermindert vor, auch vom Substrat, also Galektin-3, sei weniger vorhanden. „Dadurch wird möglicherweise das Darmmikrobiom aus dem Gleichgewicht gebracht, so dass pathogene Keime sich leichter ausbreiten können“, vermutet der Kieler Biochemiker. Diese Konstellation sei sicher nicht ausschlaggebend für die Entstehung chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, da hier viele Faktoren eine Rolle spielten, aber es sollte bedacht werden.

In weiteren Forschungen wird es jetzt darum gehen, die Mechanismen detailliert aufzuklären, die zur Verklumpung bestimmter Bakterienarten führen. Außerdem wurden weitere immunmodulatorische Substrate des Meprin α/β -Komplexes identifiziert, deren Funktion nun analysiert werden sollen.

Originalpublikation:

Bülck C, et al. Proteolytic processing of galectin-3 by meprin metalloproteases is crucial for host microbiome homeostasis. *Science Advances*. First published: 31 March 2023 [DOI: 10.1126/sciadv.adf4055](https://doi.org/10.1126/sciadv.adf4055)

Über den Exzellenzcluster PMI

Der Exzellenzcluster „Präzisionsmedizin für chronische Entzündungserkrankungen/Precision Medicine in Chronic Inflammation“ (PMI) wird von 2019 bis 2025 durch die Exzellenzstrategie des Bundes und der Länder gefördert (ExStra). Er folgt auf den Cluster Entzündungsforschung „Inflammation at Interfaces“, der bereits in zwei Förderperioden der Exzellenzinitiative (2007-2018) erfolgreich war. An dem neuen Verbund sind rund 300 Mitglieder in acht Trägereinrichtungen an vier Standorten beteiligt: Kiel (Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Muthesius Kunsthochschule, Kiel Institut für Weltwirtschaft (IfW) und Leibniz-Institut für die Pädagogik der Naturwissenschaften und Mathematik), Lübeck (Universität zu Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein), Plön (Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie) und Borstel (Forschungszentrum Borstel – Leibniz Lungenzentrum).

Ziel ist es, die vielfältigen Forschungsansätze zu chronisch entzündlichen Erkrankungen von Barriereorganen in ihrer Interdisziplinarität verstärkt in die Krankenversorgung zu übertragen und die Erfüllung bisher unbefriedigter Bedürfnisse von Erkrankten voranzutreiben. Drei Punkte sind im Zusammenhang mit einer erfolgreichen Behandlung wichtig und stehen daher im Zentrum der Forschung von PMI: die Früherkennung von chronisch entzündlichen Krankheiten, die Vorhersage von Krankheitsverlauf und Komplikationen und die Vorhersage des individuellen Therapieansprechens.