

Schwarzarbeiter-Proteine machen Bakterien gefährlich

Proteine verbleiben je nach ihrer Aufgabe entweder in der Zelle, oder sie verlassen diese. Wie der Mechanismus funktioniert, mit dem die Biomoleküle aus der Zelle geschleust werden, ist noch unbekannt. Nun hat Prof. Dr. Friedrich Götz mit seinem Forscherteam am Institut für Mikrobielle Genetik an der Universität Tübingen herausgefunden, dass Staphylokokken durch die Ausschleusung von an sich harmlosen Enzymen – sogenannten Schwarzarbeiter-Proteinen – zu gefährlichen Krankheitserregern werden können. Wie die Wissenschaftler vermuten, könnte der rätselhaften Stoffausscheidung ein völlig neuer Mechanismus zugrunde liegen. In weiteren Studien soll jetzt untersucht werden, wie es den Proteinen gelingt, die Zelle zu verlassen. Ziel der Wissenschaftler ist es, ein Testsystem für Substanzen zu entwickeln, die diese Ausschleusung hemmen und damit der Virulenz entgegenwirken.



Prof. Dr. Friedrich Götz leitet die Arbeitsgruppe Mikrobielle Genetik am Interfakultären Institut für Mikrobiologie und Infektionsmedizin (IMIT) der Universität Tübingen.
© Universität Tübingen

Proteine werden im Zellinneren hergestellt und dann je nach Einsatzort markiert. Beispielsweise signalisieren bestimmte Anhänge, dass die Proteine in die Zellmembran eingebaut oder zur Verarbeitung von Nährstoffen aus der Zelle ausgeschleust werden. Enzyme, die für den normalen Zellstoffwechsel sorgen, bleiben normalerweise im Zellinneren und bekommen keine Markierung. Dennoch konnten Wissenschaftler beobachten, dass solche Enzyme sowohl von Bakterien- als auch von Säugerzellen seltsamerweise auch immer wieder nach außen abgegeben werden. Wie diese zytoplasmatischen Proteine ausgeschleust werden können und warum, ist noch unbekannt.

Prof. Dr. Friedrich Götz und sein Wissenschaftlerteam am Institut für

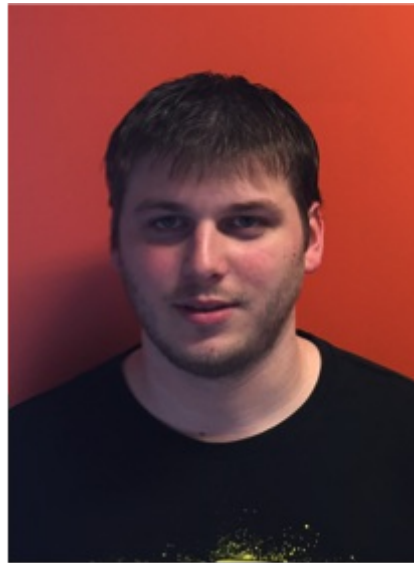
Mikrobielle Genetik der Universität Tübingen beschäftigen sich im Sonderforschungsbereich 766 „Die bakterielle Zellhülle“ schon seit einiger Zeit mit der Frage, über welche Mechanismen Enzyme ohne besondere Markierung die Zelle verlassen können und zu welchem Zweck. „Es ist uns aufgefallen, dass zytoplasmatische Proteine nicht immer über den klassischen Weg aus der Bakterienzelle geschleust werden“, berichtet Götz. „Deshalb wurde zunächst angenommen, dass die Proteine durch Zelllyse, Phagen oder altersbedingt freigesetzt werden. Aber unsere Befunde haben gezeigt, dass die

Sache nicht ganz so einfach ist. Wir vermuten, dass ein bestimmter Sekretionsmechanismus dahintersteckt, der vielleicht sogar generell, aber sicher für mehrere Bakteriengruppen, gültig ist.“

Harmlose Stoffwechsellzyme werden gefährlich

Forschungsobjekt der Tübinger Mikrobiologen ist der Erreger *Staphylococcus aureus* – ein weit verbreitetes Bakterium, das normalerweise harmlos ist, in der pathogenen Form aber eine ganze Reihe entzündlicher Erkrankungen verursachen kann, die zum Teil sogar lebensbedrohend werden können. Gefürchtet ist vor allem der sogenannte Krankenhauskeim MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*), der gegen fast alle gängigen Antibiotika resistent ist. Bei dieser Bakteriengruppe wollten die Forscher unter anderem der Frage nachgehen, welche Funktion zytoplasmatische Proteine außerhalb der Zelle haben. Dabei stellten sie fest, dass im Überstand der Bakterienkulturen regelmäßig die Proteine Fructose-1,6-bisphosphat-Aldolase (Aldolase) und Glycerinaldehyd-Phosphat-Dehydrogenase – zwei wichtige Enzyme des Kohlenhydratstoffwechsels – zu finden waren.

„Aufgrund dieses Befunds gingen wir davon aus, dass die beiden ausgeschiedenen Enzyme den pathogenen Erregern irgendeinen Vorteil bei der Infektion bringen müssen“, sagt Götz. „Als wir uns die Sache dann näher ansahen, beobachteten wir tatsächlich, dass die beiden eigentlich harmlosen Zellplasma-Enzyme zytotoxisch auf Humanzellen wirken, sobald sie aus der Zelle austreten. Und nicht nur das. Wir konnten in unseren Bindestudien nachweisen, dass sie sich an bestimmte Matrixproteine des Wirts anheften können.“ Daraufhin injizierten die Mikrobiologen beide Enzyme in Wachsmottenlarven und beobachteten, dass deutlich weniger Larven überlebten, als wenn ein Kontrollprotein injiziert wurde. „Das war für uns der Beweis für die zytotoxische Aktivität der Proteine“, erklärt der Professor. „Worauf diese aber genau beruht, müssen wir jetzt noch näher untersuchen.“

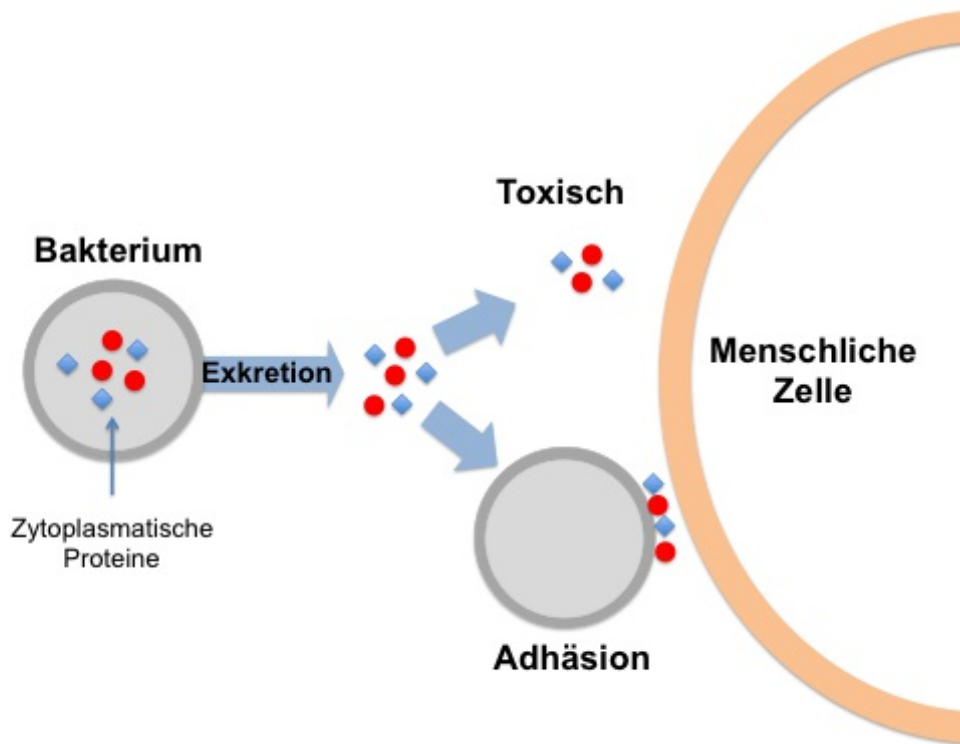


M.Sc. Patrick Ebner erforscht mit seinen Kollegen die Mechanismen, die der Stoffausscheidung von Bakterien zugrunde liegen. Er ist dabei auf interessante Ergebnisse gestoßen.

© Universität Tübingen

Schwarzarbeiter-Proteine: anderer Ort, unterschiedliche Aktivität

Sowohl die Aldolase als auch die Glycerinaldehyd-Phosphat-Dehydrogenase sind normalerweise für den Abbau von Zucker während der Glykolyse verantwortlich – also in keiner Weise schädlich. Sobald sie jedoch aus der Bakterienzelle geschleust werden, töten sie die Wirtszelle ab. „Schwarzarbeiter-Proteine nennen wir solche Moleküle, die an unterschiedlichen Orten unterschiedliche Wirkung entfalten“, erklärt Götz. Diese Aktivität spielt offensichtlich für die Virulenz der pathogenen Bakterien eine ganz entscheidende Rolle. Und dies scheint nicht nur für Staphylokokken zu gelten: „Bei Experimenten mit Streptokokken, den Scharlacherregern, konnte Ähnliches beobachtet werden“, berichtet der Mikrobiologe. „Das Phänomen ist also nicht nur auf eine pathogene Bakteriengruppe beschränkt. Es scheint vielmehr so zu sein, dass die Pathogenität mit der Menge an ausgeschleusten zytoplasmatischen Proteinen korreliert ist: Je mehr Protein ausgeschieden wird, desto gefährlicher der Keim, und umgekehrt: Nichtpathogene Erreger scheiden viel weniger aus“ (Ebner, 2016). Diese



Überblick über die Wirkung von ausgeschleusten zytoplasmatischen Proteinen: Einige zytoplasmatische Proteine, wie GAPDH (Glycerinaldehyd-Phosphat-Dehydrogenase) und FbaA (Fructose-1,6-bisphosphat-Aldolase), werden über einen bislang unbekanntem Mechanismus aus der Bakterienzelle ausgeschleust. In den Bakterien spielen sie eine wichtige Rolle im Zuckerabbau. Außerhalb der Bakterien sind sie toxisch für menschliche Zellen und bewirken die Anheftung (Adhäsion) der Bakterien an die menschliche Zelle. Wegen dieser Doppelfunktion werden diese Proteine auch als 'Schwarzarbeiter-Proteine' bezeichnet, weil sie in der Bakterienzelle eine andere Funktion ausüben als außerhalb.

© Universität Tübingen

Befunde bestärken die Hypothese der Forscher, dass die Ausschleusung der Schwarzarbeiter-Proteine einem bestimmten Mechanismus unterliegt, der für die Pathogenität eine äußerst wichtige Funktion hat, und erklärt, warum manche Bakterienstämme – wie pathogene Staphylokokkenarten – auch für den Menschen gefährlicher sind als andere.

Rätselhafte Stoffausscheidung aufklären

In weiteren Untersuchungen wollen die Tübinger Mikrobiologen nun möglichst schnell den Mechanismus aufklären, der der noch rätselhaften Enzymausscheidung zugrunde liegt. „Das wird – wie wir jetzt schon absehen können – etwas völlig Neues sein“, vermutet der Professor. Parallel dazu wollen die Forscher herausfinden, warum die beiden Enzyme des Kohlenhydratstoffwechsels außerhalb der Zelle plötzlich pathogen wirken. Eine Vermutung ist, dass die Schwarzarbeiterproteine den Stoffwechsel der Wirtszelle in negativer Weise beeinflussen. Eine andere Arbeitshypothese geht davon aus, dass schon alleine die Fähigkeit, an die Matrixproteine der Wirtszell-Oberfläche zu binden, die Gegebenheiten dort so verändert, dass die Zelle Schaden nimmt. Das Fernziel der Biologen ist es, unter anderem ein Testsystem zu entwickeln, mit dem möglichst viele Substanzen einer Substanzbibliothek auf ihre Hemmung der Ausschleusung dieser Proteine untersucht werden können; solche Hemmstoffe könnten dann als potentielle antibiotische Wirkstoffe in Frage kommen.

Literatur:

Ebner P, Rinker J, Nguyen MT, Popella P, Nega M, Luqman A, Schitteck B, Di Marco M, Stevanovic S, Götz F. Excreted cytoplasmic proteins contribute to pathogenicity in *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun*. 2016 May 24;84(6):1672-81, DOI 10.1128/IAI.00138-16.

Fachbeitrag

18.08.2016

Dr. Petra Neis-Beeckmann

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr. Friedrich Götz

Universität Tübingen

Sonderforschungsbereich 766

Mikrobielle Genetik

Auf der Morgenstelle 28

72076 Tübingen

Tel.: +49 (0)7071 29-74128

E-Mail: [friedrich.goetz\(at\)uni-tuebingen.de](mailto:friedrich.goetz(at)uni-tuebingen.de)

- ▶ [Interfakultäres Institut für Mikrobiologie und Infektionsmedizin - Mikrobielle Genetik](#)
-

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Infektionskrankheiten des Menschen: Neue Bedrohungen



Multiresistente Erreger - eine selbstverschuldete Bedrohung?

Immunologie

Zellbiologie

Antibiotikaresistenz

Grundlagenforschung

Multiresistente Keime

Pathogen