

9. Dezember 2013

Eiskalte Methoden entschlüsseln bakterielle Infektionssysteme

Bakterien verfügen über einen effizienten Infektionsapparat. Sie bauen bei einer Attacke eine große Zahl nadelartiger Fortsätze auf, über die sie ihre Wirtszellen infizieren. Auf Grundlage des Wissens um den exakten Bauplan dieser Strukturen haben Wiener Forscher nun erstmals sichtbar gemacht, wie die Giftstoffe in die Zellen eingeschleust werden. Ihre Erkenntnisse können helfen, neue Medikamente gegen bakterielle Infektionen zu entwickeln.

Beim Befall von Körperzellen injizieren Bakterien, wie etwa Salmonellen oder Yersinien (Pesterreger), spezifische Signalstoffe durch hohlnadelartige Strukturen in die Wirtszellen. Diese Stoffe programmieren die Zellen um und können so deren Abwehr überwinden. Danach haben die Krankheitserreger leichtes Spiel. Sie können ungehindert in großer Zahl in die Zellen eindringen und Krankheiten wie Typhus, Pest oder Cholera auslösen. Bis dato war jedoch ungeklärt, wie die Signalstoffe den Infektionsapparat passieren, ehe sie die Abwehr der Körperzellen überwinden und so das Eindringen der Bakterien ermöglichen.

In seinen früheren Arbeiten konnte Thomas Marlovits, Professor für Struktur- und Systembiologie und Gruppenleiter am Wiener Institut für Molekulare Biotechnologie (IMBA) der österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW) und am Institut für Molekulare Pathologie (IMP), die Struktur dieses Infektionsapparats, des sogenannten Typ-3 Sekretionssystems (T3SS), mithilfe der Kryo-Elektronenmikroskopie im nahezu atomaren Bereich auflösen. Jetzt ist es den Forschern erstmals gelungen, den gesamten Transportweg der Giftstoffe durch den Infektionskanal in Salmonellen sichtbar zu machen.

Eiskalte Technologien

Für seine Forschungsarbeit verwenden Thomas Marlovits und sein Team ein hochauflösendes Kryo-Elektronenmikroskop mit einer eigens entwickelten, bildgebenden Software. Mithilfe des, in Österreich einzigartigen Mikroskops zur Strukturanalyse biologischer Proben werden isolierte Infektionsapparate schockgefroren und aus verschiedenen Winkeln fotografiert. Dies ermöglicht eine dreidimensionale Rekonstruktion aus mehreren tausend Einzelbildern, um so Form und Aussehen des isolierten Infektionsapparates bis ins kleinste Detail darzustellen. Die Erkenntnisse daraus kombinieren der Forscher und sein Team mit der so genannten Kryo-Elektronentomographie. Dabei handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren zur dreidimensionalen Darstellung feinsten Strukturen durch blitzartiges Einfrieren der Proben. „Die Methode funktioniert ähnlich wie die Computertomographie bei Menschen und gibt den Wissenschaftlern die Möglichkeit, intakte Zellstrukturen auf molekularer Ebene zu untersuchen. So kann der Transport der Signalstoffe durch den Kanal quasi in Echtzeit beobachtet werden“, erklärt Thomas Marlovits, Hauptautor der Studie, die hochinnovative Technologie.

Eingebauter Kontrollpunkt

Die Signalstoffe zur Überlistung des Abwehrsystems sind bakterielle Proteine, die ähnlich wie Papierkugeln zusammengeknäuelte sind. Die Wissenschaftler im Team von Thomas Marlovits haben mithilfe der fortgeschrittenen Technologien herausgefunden, dass die Signalstoffe vollkommen entfaltet werden müssen, um den engen Sekretionskanal zu passieren. „Durch die dreidimensionale Darstellung können wir



ÖAW

Österreichische Akademie
der Wissenschaften

IMBA Presseinformation

auch zeigen, dass der Kanal gleich zu Beginn des Nadelfortsatzes besonders eng ist, ein noch gefaltetes Protein würde niemals hindurch passen. Unsere weiteren Ergebnisse weisen darauf hin, dass diese Stelle als Kontrollpunkt für den strukturellen Wandel von einem in der Zelle gefalteten Protein zu einem völlig entfalteten Transportprotein dient“, schildert Thomas Marlovits seine Entdeckung.

Trojanische Pferde zur Entwicklung neuer Antibiotika

Als etwas Nützliches getarnt, verleitet das trojanische Pferd die Angegriffenen dazu, die Gegner in den geschützten Bereich zu bringen, wo die Opfer ungehindert überwältigt werden können. Diese List könnte in Zukunft auch zur Entwicklung neuer Therapien gegen bakterielle Infektionen angewendet werden. „In der Infektionsbiologie könnten unsere Erkenntnisse etwa zur Entwicklung einer neuen Generation von Antibiotika beitragen. Die Funktionsfähigkeit des Sekretionssystems könnte gezielt beeinträchtigt werden, indem beispielsweise ein neuartiges Transportprotein in den Nadelkomplex eingeschleust wird, das dann entweder den Nadelkanal verstopft oder verhindert, dass die Signalstoffe richtig entfaltet werden und den Kanal passieren können.“ erklärt Thomas Marlovits zukünftige Anwendungsgebiete seiner Forschungsarbeit.

Originalpublikation in Nature Structural & Molecular Biology: “Structure of a type-3 secretion system in action”

Thomas Marlovits

Der Biochemiker und Biophysiker Thomas Marlovits stammt aus Rechnitz im Burgenland. Als Professor für Struktur und Systembiologie am Universitätsklinikum Eppendorf Hamburg arbeitet er in einer Kooperation mit dem Deutschen Elektronen Synchrotron (DESY) und dem IMP und IMBA, wo er seit 2005 als gemeinsamer Forschungsgruppenleiter tätig war. Zuvor forschte er sieben Jahre lang an der Universität Yale (USA) und dem Max Planck Institut für Biophysik (Deutschland). Marlovits beschäftigt sich mit der Struktur und Funktion molekularer Maschinen und begann bereits in Yale mit Untersuchungen am Infektionsapparat von Salmonellen.

IMBA

Das IMBA – Institut für Molekulare Biotechnologie ist ein international anerkanntes Forschungsinstitut mit dem Ziel, molekulare Prozesse in Zellen und Organismen zu erforschen und Ursachen für die Entstehung humaner Erkrankungen aufzuklären. Unabhängige wissenschaftliche Arbeitsgruppen arbeiten an biologischen Fragestellungen aus den Bereichen Zellteilung, Zellbewegung, RNA-Interferenz und Epigenetik, ebenso wie an unmittelbaren medizinischen Fragestellungen aus den Gebieten Onkologie, Stammzellforschung und Immunologie. Das IMBA ist eine 100% Tochtergesellschaft der ÖAW. www.imba.oeaw.ac.at

ÖAW

Die Österreichische Akademie der Wissenschaften (ÖAW) ist die führende Trägerin außeruniversitärer akademischer Forschung in Österreich. Die 28 Forschungseinrichtungen betreiben anwendungsorientierte Grundlagenforschung in gesellschaftlich relevanten Gebieten der Natur-, Lebens- und Technikwissenschaften sowie der Geistes-, Sozial- und Kulturwissenschaften. www.oeaw.ac.at

Rückfragehinweis

DI (FH) Elena Bertolini, MA
Communications Manager
Dr. Bohr-Gasse 3
1030 Wien
Tel: +43 1 797 30-3824
elena.bertolini@imba.oeaw.ac.at



ÖAW

Österreichische Akademie
der Wissenschaften

