



Pressemitteilung

Wie Giftstoffe zelluläre Wegweiser aktivieren

Ein Durchfallerreger verändert die Oberfläche von Darmzellen so, dass sich Bakterien besser ansiedeln können

Die Einnahme von Antibiotika schädigt oft die natürliche Darmflora. Diese kann infolgedessen krankmachende Keime nicht mehr in Schach halten; Durchfall und Darmentzündungen können entstehen. Zu den Erregern gehört der Keim *Clostridium difficile*, der Darmzellen durch Giftstoffe angreift. Das Bakterium bewirkt unter anderem, dass sich ein feines Netzwerk aus Zellausläufern auf der Oberfläche von Darmzellen bildet, wodurch sich weitere Bakterien besser ansiedeln können. Die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Dr. **Klaus Aktories** und Dr. **Carsten Schwan** vom Pharmakologischen Institut der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg hat gezeigt, wie der Giftstoff CDT von *C. difficile*-Bakterien diese Zellausläufer bildet. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler haben ihre Forschungsergebnisse in der Fachzeitschrift „Proceedings of the National Academy of Sciences“ (PNAS) veröffentlicht. „Indem wir das CDT-Toxin untersuchen, können wir besser verstehen, wie Darmentzündungen durch die Krankheitserreger entstehen und sich entwickeln“, sagt Aktories. „Zudem können wir grundlegende physiologische Prozesse aufklären, indem wir das Toxin als Werkzeug nutzen.“

Besonders angriffslustige Bakterien der Spezies *C. difficile* stellen Gifte her, die das Zellgerüst von Darmzellen zerstören. Dadurch werden Kontakte zwischen Darmzellen und ihre Schrankenfunktionen gehemmt, was zu typischen Durchfällen und Entzündungen führt. Zwei wichtige Bestandteile des Zellgerüsts sind Aktin und Mikrotubuli, die eine zentrale Rolle bei der Erhaltung der Zellform, der Schrankenfunktion und bei zellulären

Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg

Rektorat

Stabsstelle Öffentlichkeitsarbeit
und Beziehungsmanagement

Abt. Presse- und
Öffentlichkeitsarbeit

Fahnenbergplatz
79085 Freiburg

Ansprechpartner:
Katrin Albaum
Tel. 0761 / 203 - 97662
katrin.albaum@bioss.uni-
freiburg.de
www.pr.uni-freiburg.de

Freiburg, 05.07.2016



■ Bewegungsvorgängen spielen. Das CDT-Toxin von *C. difficile* verändert Aktin und blockiert dadurch dessen Kettenbildung, was seine normale Funktion stört. Eine Folge davon ist, dass sich Mikrotubuli-Ketten leichter bilden und derart vermehren, dass zahlreiche Zellausläufer entstehen. Diese bilden ein Netzwerk auf der Darmzell-Oberfläche und fördern den Kontakt der Bakterien mit der Wirtszelle.

Wie CDT diese Zellausläufer bildet, war bislang nicht bekannt. Die Freiburger Wissenschaftler haben gezeigt, dass der Einfluss des Giftstoffes auf das Zusammenspiel der beiden Gerüstproteine Aktin und Tubulin von einem dritten Baustein abhängt, den Septinen. In einer menschlichen Zelle gibt es bis zu 13 verschiedene Septine, die miteinander wechselwirken und sich zu Ketten, Ringen oder Bändern verbinden können. Dieser Prozess nennt sich Polymerisation. CDT verändert das Aktin so, dass die Septine nicht mehr an Aktin binden können und stattdessen an die Zellmembran wandern. Hier bilden sie trichterartige Septinpolymere, die in die Mikrotubuli – röhrenförmige Proteinstrukturen – hineinwachsen. Septine stehen mit der Spitze von wachsenden Mikrotubuli in direkter Wechselwirkung und funktionieren so als ein Wegweiser für das Wachstum dieser Strukturen.

Die Untersuchungen der Freiburger Arbeitsgruppe ermöglichen darüber hinaus Einblicke in die Entstehung der Septin-Trichter. Die Proteine Cdc42 und Borg regulieren den Transport der Septine an die Membranen und sind eine Voraussetzung dafür, dass sich die Trichter bilden. Eine ähnliche Funktion wie bei der Ausläuferbildung, die das Toxin CDT bewirkt, haben Septine im Nervensystem des Menschen bei der Bildung von Nerven ausläufern, den Neuriten. Auch hier kommt es zu einem Zusammenspiel von Aktin, Mikrotubuli und Septinen, wobei mikroskopisch ähnliche Strukturen gebildet werden. Die Untersuchung des Toxins gibt daher Aufschluss über grundlegende Abläufe im menschlichen Körper.

Klaus Aktories ist Direktor der Abteilung I am Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Albert-Ludwigs-Universität sowie Mitglied des Freiburger Exzellenzclusters BIOSS Centre for Biological Signalling Studies. Carsten Schwan ist wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe von Aktories.

Die Albert-Ludwigs-Universität Freiburg erreicht in allen Hochschulrankings Spitzenplätze. Forschung, Lehre und Weiterbildung wurden in Bundeswettbewerben prämiert. Mehr als 24.000 Studierende aus über 100 Nationen sind in 188 Studiengängen eingeschrieben. Etwa 5.000 Lehrkräfte sowie Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in der Verwaltung engagieren sich – und erleben, dass Familienfreundlichkeit, Gleichstellung und Umweltschutz hier ernst genommen werden.

Originalpublikationen:

Thilo Nölke, Carsten Schwan, Friederike Lehmann, Kristine Østevold, Olivier C. Pertz, and Klaus Aktories (2016). Septins guide microtubule protrusions induced by actin-depolymerizing toxins like Clostridium difficile transferase CDT. PNAS. DOI: 10.1073/pnas.1522717113

Artikel über die Forschung von Klaus Aktories im Freiburger Forschungsmagazin uni'wissen 01/2013

www.pr2.uni-freiburg.de/publikationen/uniwissen/uniwissen-2013-1/#/36

Kontakt:

Prof. Dr. Dr. Klaus Aktories

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Tel.: 0761/203-5301

E-Mail: klaus.aktories@pharmakol.uni-freiburg.de