

FOTO (falls gewünscht)

Vorname Name

Klaus Aktories
Studium der Pharmazie und Medizin in Frankfurt. Promotion in Frankfurt (Dr. med.) und Heidelberg (Dr. rer. nat.). Nach der Habilitation (Heidelberg), C2-Professur in Pharmakologie in Gießen, C3-Professur (1989) in Essen und C4-Professur (1991) an Universität des Saarlandes. Seit 1995 C4-Professur und Direktor der Abt. 1 am Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Universität Freiburg.

**Name des Preises
Toxicology Award 2014**

Titel

Prof. Dr. Dr. Klaus Aktories

VORNAME NAME

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Albert
Ludwigs-Universität Freiburg

INSTITUT/ORGANISATION

Aufklärung der Wirkmechanismen Rho-modifizierender bakterieller Toxine

Bakterielle Proteintoxine sind entscheidende Pathogenitätsfaktoren bei Vergiftungen (z.B. Botulismus) und bei zahlreichen Infektionskrankheiten. In einigen Fällen sind die Toxine maßgeblich für den Verlauf der Krankheit. Es gilt dann sogar: *ohne Toxine - keine Krankheit!* Gute Beispiele hierfür sind Infektionen mit *Clostridium difficile*, die auftreten, wenn die natürliche Darmflora durch Antibiotika-Therapie zerstört wird und die Bakterien *konkurrenzlos* proliferieren. Die *C. difficile*-Toxine führen dann zur Diarrhoe oder in schwerwiegenden Fällen zu einer Pseudomembranösen Kolitis, die oftmals letal endet. Die molekulare Basis dieser pathophysiologischen Konsequenzen ist die Glucosylierung kleiner GTPasen der Rho-Familie. Rho-GTPasen sind molekulare Schalter, die in der GDP-gebundenen Form „aus“ und nach GTP-Bindung „an“-geschaltet werden und dann Effektoren (z.B. Kinasen) sowie andere Signalmoleküle aktivieren. Ihre Rolle und Bedeutung als zelluläre Schalter erklärt, warum die Rho-Proteine Ziele zahlreicher bakterieller Toxine sind. Rho-Proteine werden u.a. durch Toxine glucosyliert, ADP-ribosyliert, AMPyliert, deamidiert und proteolytisch gespalten [1]. Kürzlich konnten wir zeigen, dass auch bakterielle Toxine, die von Photorhabdus-Arten gebildet und primär gegen Insekten gerichtet sind, bevorzugt Rho-Proteine angreifen. Zwei Gruppen von Toxinen sind hier bedeutsam das *P. luminescens* Tc-Toxin und PaTox von *P. asymbiotica*. Tc-Toxine bestehen aus den 3 Komponenten TcA, TcB und TcC, die in verschiedenen Isoformen vorkommen. TcC besitzt die biologische Aktivität des Toxins und modifiziert im Fall von TccC5 Rho-Proteine durch ADP-Ribosylierung an Gln61/63.

Hierdurch wird die endogene GTP-Hydrolyse-Aktivität geblockt und die Rho-Proteine sind persistierend aktiv [2]. Erst kürzlich konnte gezeigt werden, wie diese Toxine durch einen neuartigen Spritzen-ähnlichen Mechanismus, der von den Toxinkomponenten TcA, TcB und TcC gebildet wird, in die Zielzellen injiziert werden [3,4]. Patox von *P. asymbiotica* ist ein Einketten-Toxin von fast 3000 Aminosäuren, das am C-Terminus eine Glycosyltransferase-Domäne trägt. Das Toxin führt zur Modifikation von Rho-Proteinen durch Anheften von N-Acetylglucosamin (GlcNAc). Hierdurch wird die Rho-vermittelte Signalweiterleitung blockiert. Erstaunlich ist dabei die Modifikation eines Tyrosinrestes (Tyr32/34) der Rho-Proteine [5]. Die bislang bekannten zytosolischen GlcNAc-Transferasen sowie alle clostridialen glycosylierenden Toxine modifizieren allesamt Serin- oder Threonin-Reste. Die Kristallstrukturanalyse der Patox-Glycosyltransferase offenbarte Ähnlichkeit mit *C. difficile* Toxinen aber auch mit Glycogenin, das die Glycogensynthese mit einer Auto-Glycosylierung an einem Tyrosinrest beginnt.

Bakterielle Proteintoxine zeichnen sich durch eine extrem hohe Potenz und Spezifität aus. Ihre Analyse ist nicht nur für das Verstehen ihrer toxischen Wirkungen auf Zielorganismen von entscheidender Bedeutung, sondern ermöglicht darüber hinaus ihren Einsatz als pharmakologische Werkzeuge und potentielle Pharmaka, die gezielt in Zellfunktionen und Signalwege eingreifen.

Literatur:

[1] Aktories, K. (2011) Bacterial protein toxins that modify host regulatory GTPases. *Nat Rev Microbiol* **9**: 487-498.

[2] Lang, A.E., Schmidt, G., Schlosser, A., Hey, T.D., Larrinua, I.M., Sheets, J.J., Mannherz, H.G., and Aktories, K. (2010) Photorhabdus luminescens toxins ADP-ribosylate actin and RhoA to force actin clustering. *Science* **327**: 1139-1142.

[3] Gatsogiannis, C., Lang, A.E., Meusch, D., Pfaumann, V., Hofnagel, O., Benz, R., Aktories, K., and Raunser, S. (2013) A syringe-like injection mechanism in Photorhabdus luminescens toxins. *Nature* **495**: 520-523.

[4] Meusch, D., Gatsogiannis, C., Efremov, R.G., Lang, A.E., Hofnagel, O., Vetter, I.R., Aktories, K., and Raunser, S. (2014) Mechanism of Tc toxin action revealed in molecular detail. *Nature* **508**: 61-65.

[5] Jank, T., Bogdanovic, X., Wirth, C., Haaf, E., Spoerner, M., Bohmer, K.E., Steinemann, M., Orth, J.H., Kalbitzer, H.R., Warscheid, B., Hunte, C., and Aktories, K. (2013) A bacterial toxin catalyzing tyrosine glycosylation of Rho and deamidation of Gq and Gi proteins. *Nat Struct Mol Biol* **20**: 1273-1280.

Abbildung (Foto oder Grafik, falls gewünscht)

Abb. 1: Beschriftung

Angriff von Toxinen am Schalterprotein Rho

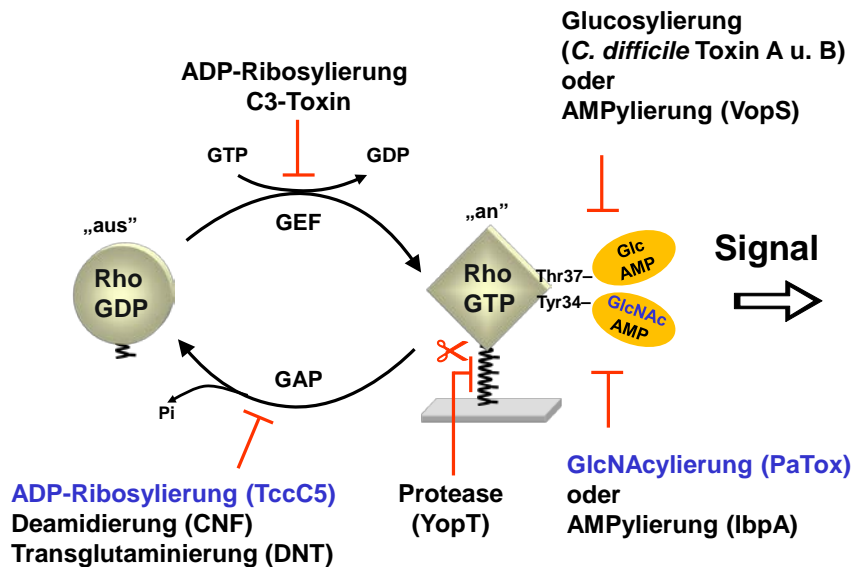


Abb1. Rho-Proteine sind molekulare Schalter. Sie sind abgeschaltet („aus“) in der GDP-Form und angeschaltet („an“) in der GTP-Form. GEF-Proteine aktivieren Rho-Proteine durch einen Nukleotid-austausch. GAP-Proteine fördern die Inaktivierung durch GTP-Hydrolyse. Verschiedene Proteintoxine greifen an Rho-

Proteinen an. Neuere Untersuchungen zeigen, dass PaTox von *P. asymbiotica* RhoA an Tyr34 GlcNAcyliert und dadurch die Signalweiterleitung hemmt. Den gleichen Tyrosinrest AMPyliert das bakterielle Protein IbpA von *Histophilus somni*. *C. difficile*-Toxine A und B glucosylieren Thr37. Hier findet ebenfalls eine AMPylierung durch den Effektor VopS von *Vibrio parahemolyticus* statt. Die Protease YopT von Yersinien schneidet RhoA am C-terminalen Cystein und verhindert so die Membranbindung. Das C3-Toxin von *C. botulinum* ADP-ribosyliert Rho an Asn41. Hierdurch wird die Rho-Signalweiterleitung blockiert. TccC5 von *P. luminescens* ADP-ribosyliert RhoA an Gln63. Dadurch wird der Inaktivierungsschritt, die Hydrolyse von GTP, gehemmt und das Rho-Protein bleibt persistierend aktiv. Eine Deamidierung von RhoA an Gln63 zu Glutamat durch *E. coli* bzw. *Yersinia* spp. CNFs (Cytotoxic Necrotizing Factors) sowie die Transglutaminierung an Gln63 durch *Bordetella* spp. führen ebenfalls zu einer persistierenden Aktivierung von Rho.