

# Sonderforschungsbereich 796: Steuerungsmechanismen mikrobieller Effektoren in Wirtszellen

## Sprecher

Prof. Dr. rer. nat. Uwe Sonnewald

## Ansprechpartner in der Medizinischen Fakultät

Prof. Dr. med. Thomas Stamminger

## Anschrift

Staudtstraße 5

91058 Erlangen

Tel.: +49 91 31 8528256

Fax: +49 91 31 8528254

usonne@biologie.uni-erlangen.de

www.sfb796.forschung.uni-erlangen.de

## Aufgaben und Struktur

Der seit Januar 2009 bestehende SFB 796 „Steuerungsmechanismen mikrobieller Effektoren in Wirtszellen“ hat als gemeinsames Ziel die Entschlüsselung der molekularen Mechanismen der Interaktion zwischen mikrobiellen Pathogenitäts- und Wirtsfaktoren und die Entwicklung neuartiger Strategien der Immunisierung und Intervention auf Basis der erarbeiteten Wechselwirkungs-/Erkennungsmechanismen. Hierzu sollen zum einen Interaktionen zwischen bekannten Pathogenitätsfaktoren (z. B. bakteriellen Typ III-Effektoren, viralen Transportproteinen) und deren Zielstrukturen molekular beschrieben werden. Zum anderen sollen neue Pathogenitätsfaktoren und deren Funktion für die Pathogenese (z. B. Proteaseaktivität) untersucht werden.

Der von der Naturwissenschaftlichen Fakultät initiierte SFB ist interfakultär angelegt. Neben Arbeitsgruppen aus der Medizinischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät ist auch das Fraunhofer Institut für Integrierte Schaltungen (IIS) beteiligt.

Durch Einbeziehung pflanzlicher und humaner Systeme wird ein breites Spektrum möglicher Interaktionen abgedeckt, wodurch universelle und spezifische Mechanismen der Pathogenese erkannt werden sollen. Die Integration pflanzlich- und humanorientierter Arbeitsgruppen, die sich mit der Aufklärung grundlegender Mechanismen der Pathogen-Wirtsinteraktion beschäftigen, sowie die Einbindung einer zentralen Technologieplattform zur Untersuchung von Struktur-Funktionsbeziehung machen den innovativen Charakter des SFB aus. Aktuell umfasst der SFB 16 verschiedene Projekte, die sich in drei untereinander vernetzte Schwerpunkte einteilen lassen:

- A) strukturelle Basis molekularer Interaktionen,
- B) Reprogrammierung zellulärer Prozesse und
- C) Replikationsstrukturen und Transportprozesse.

## Forschung

### Projektbereich A: Strukturelle Basis molekularer Interaktionen

Verbindendes Element der Projekte im Teilbereich A ist die gezielte Untersuchung von Protein-Protein Wechselwirkungen, die für den Wirkmechanismus ausgewählter mikrobieller Effektoren verantwortlich sind. Das bedeutet, dass den einzelnen Projekten biologisch gut definierte Effektor-Wirtsfaktor(en) Interaktionen zu Grunde liegen, deren strukturelle Basis aufgeklärt werden soll.

Einer Vielzahl unterschiedlicher Wirtspoteine stehen häufig nur wenige mikrobielle Effektorproteine gegenüber, die in unterschiedliche zelluläre Prozesse eingreifen. Dies bedeutet, dass einzelne Effektorproteine die Fähigkeit besitzen, unterschiedliche Wirtspoteine zu binden. Die Aufklärung der strukturellen Voraussetzungen für diese Promiskuität ist eine zentrale Fragestellung mehrerer Projekte des Teilbereiches A.

### Projektbereich B: Reprogrammierung zellulärer Prozesse

Der Projektbereich B verfolgt das gemeinsame Ziel Mechanismen aufzuklären, über die mikrobielle Effektorproteine zelluläre Leistungen umprogrammieren. Gerade bei intrazellulär aktiven Infektionserregern konnten in den letzten Jahren wesentliche neue Erkenntnisse gewonnen werden, wie mikrobielle Effektorproteine zelluläre Prozesse nutzen, um Virulenz zu erzeugen. Darüber hinaus wurde auch erkannt, dass zelluläre Proteine als Restriktionsfaktoren einer Infektion wirken können. Da das Wechselspiel dieser Prozesse für die Pathogenität des jeweiligen Erregers essenziell ist, sind detaillierte Kenntnisse der molekularen Mechanismen Voraussetzung für die Entwicklung neuer Interventionsstrategien.

Insgesamt sollen im Projektbereich B an unterschiedlichen Wirts-/Pathogenbeziehungen gemeinsame, konservierte Mechanismen erkannt werden, über die mikrobielle Effektoren in zelluläre Prozesse eingreifen.

### Projektbereich C: Replikationsstrukturen und Transportprozesse

Die übergeordnete Fragestellung des Projektbereiches C ist die Rolle von mikrobiellen Effektoren bei der Steuerung von Transportvorgängen während der viralen Vermehrung und der Anpassung von bakteriellen Erregern an eine Lebensweise in Wirtszellen und Geweben.

Viren und intrazelluläre bakterielle Erreger greifen in Transportprozesse ihrer Wirtszellen ein. Effektorproteine von bakteriellen Typ III Sekretions-

systemen verursachen eine Umleitung des Vesikeltransportes entlang der Mikrotubuli und erzielen damit die Ausbildung eines neuen Erregerhaltigen Organells.

In den verschiedenen Teilprojekten sollen die Mechanismen aufgeklärt werden, über die virale und bakterielle Proteine den zellulären Transport modulieren können.

### Zentrales Projekt Z

Ergänzt werden die Projektbereiche A – C durch einen Z-Bereich, der neben dem administrativen Projekt eine Technologieplattform zur Proteinkristallisation und Massenspektrometrie umfasst, die eine detaillierte Untersuchung von Struktur-Funktionsbeziehungen ermöglicht.