

Wie ein Pilz sich unsichtbar macht...

Ein pilzlicher Krankheitserreger versteckt sich mit Hilfe eines Enzyms vor dem Immunsystem / Studie in PNAS

Unser Immunsystem ist gut – sehr gut! Es schützt uns zuversichtlich vor Krankheitserregern, nur im Ausnahmefall gelingt es einem, uns zu infizieren. Während das Viren und Bakterien relativ regelmäßig schaffen, gelingt es Pilzen nur sehr selten. Sie sind einfach sehr leicht zu erkennen für unser Immunsystem, denn ihre Zellen sind von einer festen Zellwand aus Chitin und anderen komplexen Zuckern umgeben. Chitin ist sozusagen das Alarmzeichen für unser Immunsystem, auf das es mit einem ganzen Arsenal von Abwehrwaffen reagiert. Manche Pilze aber haben es offenbar gelernt, dieser für sie fatalen Erkennung zu entgehen: Sie besitzen ein oder mehrere Enzyme namens Chitin-Deacetylase, mittels derer sie einige der Chitin-Bausteine verändern. So entsteht ein Chitosan, das für das Immunsystem unsichtbar ist.

Ein besonders aggressiver Pilz, *Cryptococcus neoformans*, der vor allem bei immungeschwächten Patienten leicht zu einer tödlichen Infektion führen kann, hat gleich vier Gene, die solche Enzyme zu codieren scheinen. Bisher konnte aber nur für drei von ihnen gezeigt werden, dass sie wirklich Chitin-Deacetylasen sind. Die Funktion des vierten Proteins war unbekannt. Forscher der Universität Münster haben nun dieses vierte Enzym genau untersucht. Sie fanden heraus, dass dieses Enzym eine Chitosan-Deacetylase ist. Ein solches Enzym war bisher noch nie beschrieben worden. Diese Arbeiten wurden in den Proceedings der National Academy of Sciences der USA publiziert.

Chitin ist ein Polysaccharid, also ein Riesenmolekül aus tausenden von Einzelzuckern, die wie eine Perlenkette hintereinander aufgereiht sind. Es erfüllt in Pilzzellwänden die gleiche Rolle wie die besser bekannte Zellulose in den Zellwänden von Pflanzen. In Gegensatz zu Zellulose, die aus dem Einfachzucker Glukose aufgebaut ist, besteht Chitin aus N-Acetylglukosamin-Einheiten, also einem komplizierteren Einfachzucker, der eine basische Aminogruppe trägt und daran gebunden ein Essigsäuremolekül. Das Enzym Chitin-Deacetylase entfernt einige der Essigsäuremoleküle in der Chitinkette, aber nicht alle, so dass als Produkt Chitosan entsteht. Chitosan besteht also aus zwei verschiedenen Einfachzuckern, dem Chitin-Baustein N-Acetylglukosamin und dem Chitosan-Baustein Glukosamin.

„Offenbar benötigen die Chitin-Deacetylasen mehrere Chitin-Bausteine hintereinander in der Kette, um das Molekül anzugreifen und eine Essigsäure zu entfernen“ erklärt der Biochemiker Prof. Dr. Bruno Moerschbacher vom Institut für Biologie und Biotechnologie der Pflanzen der WWU Münster. „Daher bleiben am Ende immer einige Chitin-Bausteine übrig. Die neue Chitosan-Deacetylase kann dann diese letzten Essigsäure-Moleküle auch noch entfernen.“ Der Verdacht lag auf der Hand, dass erst dieser letzte Schritt den Pilz wirklich unsichtbar macht für das menschliche Immunsystem. Und tatsächlich: In Zusammenarbeit mit Dermatologen des Universitätsklinikums Eppendorf in Hamburg gelang es den Forschern zu zeigen, dass ein Chitosan, das noch viele Essigsäuremoleküle trägt, das Immunsystem sogar stärker stimuliert als Chitin! Erst die Behandlung mit der Chitosan-Deacetylase führt zu einem Produkt, das unser Abwehrsystem nicht mehr aktiviert.

Ausblick

Die Chitosan-Deacetylase ist also ein entscheidend wichtiges Werkzeug des Pilzes, um seinen Wirt unter dem Chitin-Radar von dessen Immunsystem zu befallen. Die vollständige

Entfernung der Essigsäuremoleküle aus dem Chitin wirkt wie eine Art Tarnkappe, die den Pilz für das Immunsystem unsichtbar macht. „Damit wird die Chitosan-Deacetylase zu einem interessanten Ziel für neue Medikamente,“ kommentiert Dr. Christian Gorzelanny aus Hamburg, der früher bei Prof. Moerschbacher in Münster Biologie studiert hat. Und Lea Hembach, Doktorandin in Münster und Erstautorin der Studie, ergänzt: „Ein Fungizid auf Basis eines Hemmstoff, der gezielt dieses Enzym inhibiert, wäre für den Menschen und andere Organismen überhaupt nicht schädlich, da diese ein solch seltenes Enzym gar nicht haben.“ In einem neuen Projekt, das von der Bioinformatikerin Dr. Ratna Singh geleitet wird, suchen die münsterischen Forscher bereits nach einem solchen Hemmstoff. Und als Experte für Chitin-Deacetylasen hofft Bruno Moerschbacher darüber hinaus, dass es seiner Arbeitsgruppe gelingen wird, ein besonders stark immunstimulierendes „Designer“-Chitosan zu entwickeln.

Beteiligte Institutionen

Neben der federführenden Arbeitsgruppe von Prof. Moerschbacher am Institut für Biologie und Biotechnologie der Pflanzen der WWU Münster war an den Arbeiten auch Dr. Christian Gorzelanny von der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums Eppendorf in Hamburg beteiligt.

Originalpublikation

Hembach L., M. Bonin, C. Gorzelanny & B. M. Moerschbacher (2020) Unique subsite specificity and potential natural function of a chitosan deacetylase from the human pathogen *Cryptococcus neoformans*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA (in press)

Links zu dieser Meldung

Originalpublikation in 'PNAS': www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1915798117

Arbeitsgruppe Bruno M. Moerschbacher:

<https://www.uni-muenster.de/Biologie.IBBP/agmoerschbacher/index.html>