



Frank Uliczka

2003–2007 Biologiestudium an der TU Braunschweig. 2011 Promotion an der TU Braunschweig/Helmholtz-Zentrum für Infektionsbiologie in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. P. Dersch. Seit 2012 Genetic Engineering Research Scientist bei der Cyano Biofuels GmbH in Berlin.

VAAM-Promotionspreis 2012

Yersinia enterocolitica O:3 – Was macht diesen Serotyp so erfolgreich?

FRANK ULICZKA

MOLEKULARE INFEKTIONS BIOLOGIE, HELMHOLTZ-ZENTRUM FÜR INFEKTIONSFORSCHUNG, BRAUNSCHWEIG

DOI: 10.1007/s12268-012-0187-7
© Springer-Verlag 2012

Der Zoonoseerreger *Yersinia enterocolitica* ist in der Lage, schwere Darm-assoziierte Krankheiten (Yersiniosen) auszulösen. Anhand des unterschiedlichen Aufbaus ihrer Lipopolysaccharide können *Y. enterocolitica*-Stämme in verschiedene Serotypen eingruppiert werden. Die am häufigsten isolierten pathogenen Stämme repräsentieren die Serotypen O:3; O:5,27; O:8 und O:9. Innerhalb Europas ist *Y. enterocolitica* Serotyp O:3 der am weitesten verbreitete *Yersinia*-Stamm. Besonders häufig wird dieser aus gesunden Schweinen isoliert und ist Verursacher von über 90 Prozent der humanen Yersiniosen. Die Übertragung erfolgt durch orale Aufnahme von kontaminierter Nahrung. Im Darm können sie das Epithel durch spezialisierte *microfold*-Zellen (M-Zellen) durchqueren und schließlich tiefer liegendes Gewebe kolonisieren. Die hochaffine Bindung an β_1 -Inte-

grine der M-Zellen vermittelt das Außenmembranprotein Invasin. Dieses aktiviert intrazelluläre Signalkaskaden, was letztendlich zur Aufnahme der Yersinien in die Zelle führt [1]. Die Expression des *invA*-Gens (Invasin) ist durch unterschiedliche Faktoren reguliert. Insbesondere Temperaturen zwischen 23 und 26 °C sorgen für eine hohe Produktion von Invasin. Vorangegangene Analysen zeigten, dass der Transkriptionsfaktor RovA für diese direkte positive Regulation verantwortlich ist. Weiterhin war bekannt, dass RovA als Thermosensor fungiert und bei Körpertemperatur durch Proteasen abgebaut wird. Die Konsequenz ist eine geringe RovA-Konzentration bei 37 °C und somit auch keine Expression des *invA*-Gens.

Im Gegensatz zu anderen enteropathogenen *Yersinia*-Stämmen ist die Expression von Invasin in *Y. enterocolitica*-O:3-Stämmen untypisch reguliert: Sie erfolgt konstitutiv ohne jegliche Temperaturregulation [2]. Diese spe-

zielle Eigenschaft zeigen nicht nur europäische, sondern auch O:3-Isolate weltweit. Diese ungewöhnliche permanente Produktion von Invasin konnten wir auf eine Integration einer Insertionssequenz (IS1667-Element) in die Promotorregion von *invA* zurückführen. Innerhalb des IS1667-Elementes identifizierten wir einen Promotor, der auswärtsgerichtet die Transkription von *invA* siebenfach erhöht (Abb. 1). Interessanterweise ist die Expression von *invA* trotz des IS1667-Elementes immer noch abhängig von RovA. Sequenzanalysen verschiedener O:3-Genome deckten eine Punktmutation im *rovA*-Gen auf. Diese Mutation führt zu einer Aminosäuresubstitution von Prolin nach Serin an Position 98. In Vergleichsanalysen erwies sich die $RovA_{S98}$ -Variante als deutlich stabiler gegenüber proteolytischem Abbau im Vergleich zu herkömmlichem RovA. Die Kombination der Insertion des IS1667-Elementes in den *invA*-Promotor mit der Stabilisierung des Transkriptionsfaktors RovA sorgt für eine konstante Expression von *invA*. Die Beteiligung von beiden genetischen Veränderungen an der Pathogenität von *Y. enterocolitica* O:3 konnte im Mausmodell bestätigt werden [2].

Danksagung

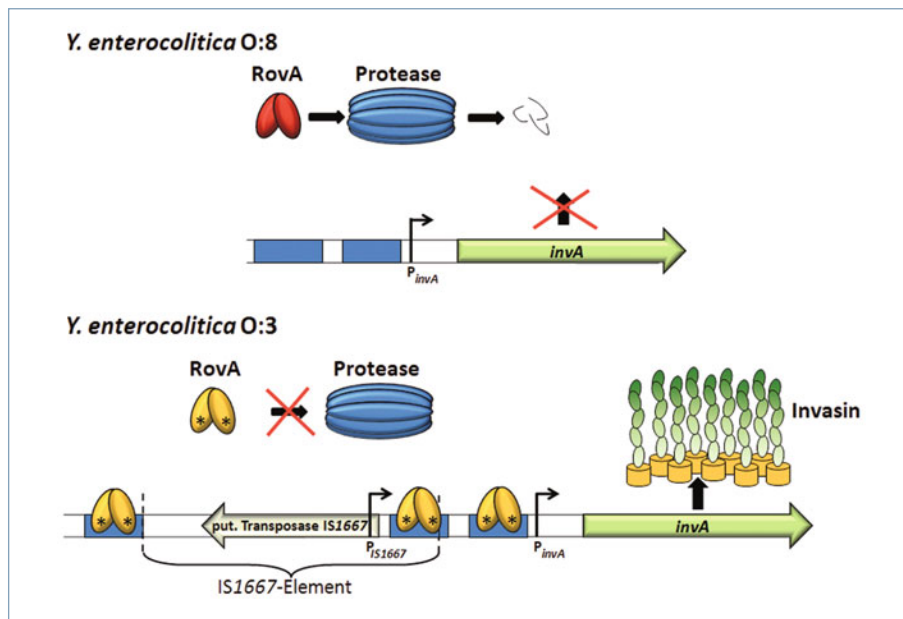
Das Projekt Food-Borne-Zoonotic-Infections of Humans (FBI-Zoo) wird vom BMBF finanziert.

Literatur

- [1] Uliczka F, Kornprobst T, Eitel J et al. (2009) Cell invasion of *Yersinia pseudotuberculosis* by invasin and YadA requires protein kinase C, phospholipase C- γ 1 and Akt kinase. Cell Microbiol 11:1782–1801
[2] Uliczka F, Pisano F, Schaake J, et al. (2011) Unique Cell Adhesion and Invasin Properties of *Yersinia enterocolitica* O:3, the Most Frequent Cause of Human Yersiniosis. PLoS Pathog 7(7):e1002117

Korrespondenzadresse:

Dr. Frank Uliczka
Cyano Biofuels GmbH
Magnusstraße 11
D-12489 Berlin
Tel.: 030-6392-44 80
Fax: 030-6392-4488
frank.uliczka@gmail.com



▲ **Abb. 1:** Vergleich der Expression von Invasin in *Yersinia enterocolitica* O:8 und O:3 bei 37 °C. Oben: In *Y. enterocolitica* O:8 wird der Transkriptionsfaktor RovA bei 37 °C abgebaut, wodurch kein Invasin gebildet wird. Unten: Das IS1667-Element und das stabilisierte RovA sorgen für eine konstante *invA*-Expression in *Y. enterocolitica* O:3 bei Körpertemperatur.