Darío Ortiz de Orué Lucana

Schule in Cusco, Peru. Studium der Molekularbiologie und Genetik, Masaryk-Universität, Brunn, Tschechische Republik; 1996 Diplom. 2001 Promotion; 2011 Habilitation, jeweils im Fach Angewandte Genetik der Mikroorganismen, Universität Osnabrück. Seit 2012 Heisenberg-Stipendiat der DFG.

Nachwuchswissenschaftler stellen sich vor

Ein neuer Weg der Signalwahrnehmung in Actinobakterien

DARÍO ORTIZ DE ORUÉ LUCANA

ANGEWANDTE GENETIK DER MIKROORGANISMEN, FB BIOLOGIE/CHEMIE, UNIVERSITÄT OSNABRÜCK

DOI: 10.1007/s12268-012-0212-x
© Springer-Verlag 2012

■ Streptomyceten sind Mitglieder der Actinobakterien und stellen einen Großteil der mikrobiellen Population in Böden und Sedimenten. Dort synthetisieren sie eine Vielzahl an Sekundärmetaboliten, die antibakterielle, antifungale, antiparasitische, immunsuppressive oder zytostatische Funktion haben können. Zusätzlich spielen diese Gram-positiven Bakterien im Boden bei der Biodegradation eine wichtige ökologische Rolle.

Streptomyceten sind ständig Veränderungen ausgesetzt und müssen auf diese rasch reagieren. Wir haben in *Streptomyces reticuli* ein neues Sensorsystem entdeckt und charakterisiert: ein Zweikomponentensystem, dessen Aktivität durch ein extrazelluläres Häm- und Eisenbindepotein, HbpS, kontrolliert wird. HbpS interagiert spezifisch mit der membranintegrierten Sensorkinase SenS. Nach Erhalt von hochauflösenden Kristallen von HbpS konnten wir zusammen mit Matthew Groves und Peijian Zou (EMBL Hamburg) die dreidimensionale Kristallstruktur des Proteins aufklären: eine Okta-

mer-Assemblierung (**Abb. 1A**), die essentiell für die Interaktion mit der Sensorkinase SenS ist [1]. *In vivo*- und *in vitro*-Studien zeigten, dass HbpS unter normalen Bedingungen die Autophosphorylierung von SenS verhindert (**Abb. 1B, II**). In Gegenwart von zweiwertigen Eisen-Ionen und Wasserstoffperoxid (H_2O_2) wird diese hingegen initiiert (**Abb. 1C, VI**). SenS-P phosphoryliert den Antwortregulator SenR zu SenR-P, welcher die Transkription eines Regulatorgens (*furS*) und des *cpeB*-Gens aktiviert (**Abb. 1C, VII**) [2, 3]. CpeB ist eine Mycel-assoziierte hämhaltige bifunktionelle Katalase-Peroxidase, die H_2O_2 entweder spaltet oder benutzt, um verschiedene Substrate zu oxidieren.

Vertiefende Studien zeigten, dass in Gegenwart von Fe^{2+} und H_2O_2 spezifische oxidative Modifikationen in Form von Carbonylierung und Dityrosinen (bis zu vier Tyr-Tyr-Paare) innerhalb des HbpS-Oktamers gebildet werden [2]. Diese führen zu dynamischen Wechselwirkungen zwischen einzelnen Monomeren innerhalb des Oktamers und zum Start der HbpS-SenS-SenR-basierten Kaskade (**Abb. 1C, VIII/IX**). Wir konnten *in vivo* und *in vitro*

nachweisen, dass die Katalase-Peroxidase CpeB die H_2O_2 -basierten oxidativen Modifikationen von HbpS verhindert (**Abb. 1B, I**) [4]. Die unmodifizierte Form des HbpS-Oktamers inhibiert die Autophosphorylierung von SenS und folglich die Phosphorylierung von SenR (**Abb. 1B, II/III**) [3].

Genomanalysen zeigen, dass einige andere Actinobakterien mit biotechnologischer, ökologischer und/oder medizinischer Bedeutung ein ähnliches System besitzen; deshalb ist HbpS-SenS-SenR ein Modellsystem für diese uncharakterisierten Systeme.

Danksagung

Ich bedanke mich sehr bei Prof. Dr. Hildgund Schrempf für ihre kontinuierliche Unterstützung, bei allen ehemaligen und derzeitigen Projektmitgliedern und Kollaborationspartnern und bei der DFG für die Finanzierung meiner Projekte. ■

Literatur

- [1] Ortiz de Orué Lucana D, Bogel G, Zou P et al. (2009) The oligomeric assembly of the novel haem degrading protein HbpS is essential for interaction with its cognate two-component sensor kinase. *J Mol Biol* 386:1108–1122
- [2] Ortiz de Orué Lucana D, Roscher M, Honigsmann A et al. (2010) Iron-mediated oxidation induces conformational changes within the redox-sensing protein HbpS. *J Biol Chem* 285:28086–28096
- [3] Siedenburg G, Groves MR, Ortiz de Orué Lucana D (2012) Novel redox-sensing modules: accessory proteins- and nucleic acids-mediated signaling. *Antioxid Redox Signal* 16:668–677
- [4] Klare JP, Ortiz de Orué Lucana D (2012) Conformational changes in the novel sensor protein HbpS studied by site-directed spin labelling and its turnover in dependence on the catalase-peroxidase CpeB. *Antioxid Redox Signal* 16:639–648

▲ **Abb. 1:** Das HbpS-SenS-SenR-System. **A**, Die dreidimensionale Kristallstruktur des HbpS-Oktamers. Funktionsmechanismus: **B**, Unter normalen Bedingungen verhindert die Katalase-Peroxidase CpeB die H_2O_2 -basierte oxidative Modifikation in HbpS (türkis) (I). Folglich inhibiert das unmodifizierte HbpS-Oktamer die Autophosphorylierung von SenS (II). Durch die Phosphatase-Aktivität von SenS wird SenR-P dephosphoryliert (III). SenR reprimiert die Transkription von *furS-cpeB* (IV) und von *hbpS* und *senS-senR* (V). **C**, Unter oxidativem Stress induziert HbpS (rot) die Autophosphorylierung von SenS (VI), das SenR phosphoryliert (VII). SenR-P aktiviert die Transkription von *furS-cpeB* (VIII) und von *hbpS* und *senS-senR* (IX). Abbildung modifiziert nach [3].

Korrespondenzadresse

PD Dr. Darío Ortiz de Orué Lucana
Angewandte Genetik der Mikroorganismen
FB Biologie/Chemie
Universität Osnabrück
Barbarastraße 13
D-49076 Osnabrück
Tel.: 0541-969-3439
Fax: 0541-969-2804
ortiz@biologie.uni-osnabrueck.de