

Kurzzusammenfassung

Eukaryoten haben das sehr komplexe Ubiquitin System entwickelt, das an der Regulation einer Fülle an Signalwegen beteiligt ist, mitunter proteasomalem Abbau, Rezeptorsignalübertragung, DNS-Schaden-Antwort und Xenophagie. Das kleine Protein Ubiquitin wird von E3 Ligasen nicht nur als eine einzelne Einheit, sondern auch als verschiedene Kettentypen an Substrate angehängt. Diese Kettentypen bestimmen das Schicksal der Substrate. Ubiquitinmodifikationen können von Deubiquitinasen (DUBs) wieder abgespalten werden. Damit sind DUBs in der Lage, Ubiquitinsignale rückgängig zu machen und damit zu regulieren.

Bakterien andererseits haben kein Ubiquitinsystem. Interessanterweise haben einzelne Bakterien Proteine entwickelt, die als E3 Ligasen oder DUBs funktionieren und als Effektoren in die Wirtszelle sekretiert werden, um das Ubiquitinsystem des Wirts umzudirigieren. Das ist besonders wichtig, weil die Wirtszelle in der Xenophagie eindringende Bakterien ubiquitiniert, was zu deren lysosomalem Abbau führt. Um diesen Prozess zu verhindern, machen bakterielle sekretierte DUBs das Ubiquitinsignal rückgängig.

Klassischerweise sind bakterielle DUBs in Gram-negativen, intrazellulären Pathogenen zu finden. Diese exprimieren eine oder zwei DUBs, die viele Kettentypen spalten oder K63-Ketten präferieren. Während eukaryotische DUBs in acht verschiedene Subfamilien eingeteilt werden können (JAMM, UCH, USP, OTU, Josephin, MINDY, ZUP1, VTD), haben manche bakteriellen DUBs Ähnlichkeiten zu der eukaryotischen OTU Familie, doch die Mehrheit ist den CE Clan Proteasen ähnlicher, die in Eukaryoten SUMO und NEDD8 spalten, aber kein Ubiquitin.

Für eine lange Zeit war *Legionella* das einzige Bakterium mit einem komplexen DUB Repertoire, die meisten darunter vom CE Clan, aber auch eine DUB vom OTU-Typ mit zwei Domänen, eine davon spezifisch für K6-verknüpfte Ketten und eine DUB einzigartig in diesem Bakterium, mit M1 Spezifität. Das Wissen über die Rolle der *Legionella* DUBs während der Infektion ist in den letzten Jahren stark gewachsen. Trotzdem ist noch immer unbekannt, warum *Legionella* das Wirtubiquitinsystem so stark manipuliert, während andere Bakterien mit ein oder zwei sekretierten DUBs auskommen.

In dieser Arbeit habe ich das DUB Repertoire von zwei nicht verwandten Bakterien, *Simkania negevensis* und *Amoebophilus asiaticus* untersucht. *Simkania* hat acht active DUBs aus fünf verschiedenen Klassen (USP, Josephin, VTD, OTU, CE Clan), drei davon selten/nicht zuvor in Bakterien beschrieben. Zwei *Simkania* DUBs weisen M1 und K6 Spezifität auf, aber haben einen anderen evolutionäre Ursprung. In *Amoebophilus*, die erstaunenswerte Menge von 14 DUB Domänen wurde als aktiv gezeigt und zwei neue OTU Subfamilien wurden identifiziert. Darüberhinaus wurde eine Domäne, spezifisch für K48 Ketten gefunden, welches eine übliche Aktivität für eukaryotische DUBs ist, aber bisher nicht für Bakterien beschrieben wurde.

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass die bakterielle Manipulation des Wirtsubiquitinsystems stark unterschätzt wurde, aufgrund ungleichmäßiger Beobachtung.