

## ZUSAMMENFASSUNG

*Salmonella enterica* serovar Typhimurium (*S. Typhimurium*) ist ein fakultativ intrazelluläres, gramnegatives Bakterium, das in verschiedene Zelltypen eindringen kann. *S. Typhimurium* repliziert in den Phagosomen der Epithelzellen, induziert eine schwere Entzündungsreaktionen und führt so zum Zelltod. Der durch *S. Typhimurium* verursachte Zelltod ist mit einem Funktionsverlust der Mitochondrien und einem massiven Abfall von ATP assoziiert. Unsere Daten zeigen, dass die *S. Typhimurium*-Infektion trotz einer Erhöhung der mitochondrialen Masse zur mitochondriale Dysfunktion führt. Diese Veränderungen werden von einem deutlichen Rückgang der Energieniveaus und einer markanten Zunahme der mitochondrialen reaktiven Sauerstoffspezies begleitet.

Sirtuine sind NAD<sup>+</sup>-abhängige Enzyme, die auf Veränderungen des Energiestatus reagieren, indem sie posttranslationale Veränderungen an ihren Zielen vermitteln und ihre Aktivität verändern. Von den sieben bekannten Sirtuinen wurde berichtet, dass Sirtuin 3, 4 und 5 in den Mitochondrien lokalisiert sind und Sirtuin 1 ein Hauptregulator der mitochondrialen Biogenese ist. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Aktivität von Sirtuin 4 (SIRT4) bei einer *S. Typhimurium* Infektion massiv erhöht ist.

SIRT4 ist ein multifunktionales Enzym, das auf die Anfangspunkte des TCA-Zyklus abzielt und damit den mitochondrialen Metabolismus hemmt. Wir konnten nachweisen, dass die mitochondriale Morphologie und die Fusions- und Spaltungsdynamik in den infizierten Zellen durch die Abwesenheit von SIRT4 wiederhergestellt wird. Darüber hinaus führt der Verlust von SIRT4 sowohl zu einer verminderten Entzündungsreaktion und als auch zu vermehrten Zelltod, welches beides Kennzeichen der *S. Typhimurium*-induzierten Pathogenität sind. Eine ähnliche Abnahme der Entzündung wurde auch bei SIRT4-defizienten Mäusen beobachtet, die mit *S. Typhimurium* infiziert waren.

Zusammengefasst konnten wir zeigen, dass SIRT4 eine Schlüsselrolle in der von *S. Typhimurium* induzierten mitochondrialen Dysfunktion spielt und so die zellintrinsiche Immunantwort kontrolliert.