

- ▶ Kleine nicht-codierende RNAs mit Zuckerdekor
- ▶ Sie leben! Pilzsporen sind transkriptionell aktiv und für die Zukunft gewappnet
- ▶ Bakterien zur Kontrolle von Schaum und Blähschlamm in Kläranlagen
- ▶ *Lost in translation*: fehlende tRNAs vermitteln bakterielle Superkräfte

Jürgen
LassakSven
Krappmann

Roland Benz

Melina
Grasmeier

DOI: 10.1007/s12268-021-1636-y
© Springer-Verlag GmbH 2021

Kleine nicht-codierende RNAs mit Zuckerdekor

Die Glykosylierung – also das Anfügen von Zuckern an andere Biopolymere – erlaubt es den Zellen, aus einem festgeschriebenen DNA-Bauplan unzählige molekulare Formen zu produzieren.

Bislang kannte man die Glykosylierung als wichtige Modifikation von Proteinen und Fetten, im Einzelfall auch von DNA. Die RNA hingegen war als mögliche Zielstruktur bislang außen vor.

■ Eine aktuelle Arbeit von Ryan A. Flynn *et al.* (Cell (2021) 184:3109–3124) ändert vielleicht diese Sichtweise. Das Forscherteam um Carolyn Bertozzi von der Stanford Universität präsentiert hier Ribonukleinsäuren als neuartiges glykosyliertes Biopolymer. Die Autor:innen berichten, dass kleine nicht-codierende RNAs sialylierte Glykane tragen können und in verschiedenen Zelltypen und Säugetierarten zu finden sind. An der Entstehung dieser GlycoRNAs sind mutmaßlich dieselben Enzyme beteiligt, die auch bei der

N-Proteinglykosylierung zum Einsatz kommen: Werden diese Schlüsseleiweiße gehemmt, nimmt auch die Menge an GlycoRNAs ab. Unklar bleibt der molekulare Mechanismus. Damit eng verbunden ist die Frage nach der chemischen Natur der Glykan-RNA-Bindung; Enzymatische Untersuchungen an der Zuckerstruktur legen nahe, dass die Nukleobasen der RNA nicht direkt modifiziert werden können. Vielmehr scheint es einer noch unbekanntem Vorläufermodifikation zu bedürfen, die die Voraussetzung für die Glykosylierung durch die Oligosaccharyltransferase (OST) schafft: OST vermittelt die Anheftung von Glykanen an ausgewählte Asparaginreste sich bildender Polypeptidketten. Es handelt sich hierbei um einen Membranproteinkomplex mit katalytischer Aktivität im Lumen des Endoplasmatischen Retikulums. Der OST-Wirkort passt auch zu der eher ungewöhnlichen Assoziation der GlycoRNAs mit der Zelloberfläche. Diese spezifische Lokalisation deutet zudem darauf-

hin, dass es sich um Markermoleküle handelt. Tatsächlich haben Bindestudien ergeben, dass GlycoRNAs als Liganden für Siglec-Rezeptoren (*sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin*) fungieren könnten. Diese spielen ihrerseits eine entscheidende Rolle bei der Immunmodulation. Das schließt Wirts-Pathogen-Interaktionen, Krebsimmunesvasion und Autoimmunerkrankungen mit ein.

→ *Auch wenn noch vieles ungeklärt bleibt, weisen die Ergebnisse der Studie zusammengekommen auf eine direkte Schnittstelle zwischen RNA- und Glykobiologie mit einer erweiterten Funktion von RNA in der extrazellulären Biologie hin. Die Entdeckung von Flynn et al. erweitert nicht nur unseren Glykosylierungshorizont, sie bildet auch den Ausgangspunkt für weitere Forschungen zur Funktion und chemischen Struktur dieser neuartigen Glykokonjugate.*

Jürgen Lassak ■

Sie leben! Pilzsporen sind transkriptionell aktiv und für die Zukunft gewappnet

Pilzsporen sind besonders widerstandsfähige Zellen, die sowohl der Verbreitung als auch dem Überdauern ungünstiger Umweltbedingungen dienen. Bislang war man davon ausgegangen, dass diese Dauerformen metabolisch sowie in ihrer Genexpression inaktiv sind, ein Dogma, mit dem die Veröffentlichung von Koon H. Wong und seinen Mitarbeiter:innen in Nature Microbiology (Wang F et al., Nat Microbiol (2021) 6:1066–1081) aufräumt.

■ Konidien werden in einem genetisch determinierten Differenzierungsprozess auf speziellen Strukturen gebildet. Bislang war bekannt, dass diese asexuellen Pilzsporen zwar große Mengen stabiler Gentranskripte enthalten, sich jedoch in einer Art Ruhezustand befinden. Unter günstigen Umweltbedingungen kommt es dann zur Auskeimung, woraus eine



Foto: Sven Krappmann

durchaus heterogene Population an genetisch identischen Nachkommen entstehen kann. Durch ausgeklügelte ChIP-seq-Untersuchungen konnte das Autorenteam nun jedoch zeigen, dass in den Sporen unterschiedlicher Pilze, wie *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus fumigatus* oder *Talaromyces marneffeii*, aktiv Transkription stattfindet, solange die Konidien mit dem Sporenträger verbunden sind. Erst nach deren Ablösung und darauffolgen-

der Austrocknung erreichen die Sporen anscheinend ihre Dormanz. Darüber hinaus zeigte sich, dass die Kultivierungsbedingungen während der Sporulation die Zusammensetzung der aktiv gebildeten Transkripte und Genprodukte in den Sporen beeinflussen und diese so auf ihre Auskeimung vorbereiten.

→ *Und sie transkribieren doch – diese bahnbrechende Erkenntnis über Pilzsporen stellt einen wichtigen Schritt zur Beschreibung dieser einzigartigen Zellformen dar. Die Studie erklärt, dass ausgehend von ein und demselben genetisch definierten Pilzstamm unterschiedliche Sporen mit verschiedenen stressrelevanten Eigenschaften entstehen können und illustriert, wie sich Konidien physiologisch auf zukünftige Umweltbedingungen vorbereiten.*

Sven Krappmann ■



Jillian Petersen

Vera Göhre

Michael Steinert

Andreas Seiffert-Störiko

Jonathan Wolf Mueller

Daniela Kruck

Lara Lederle

Wilma Ziebuhr

Daniel Pfeiffer

Javier Garcia Varo

Bakterien zur Kontrolle von Schaum und Blähschlamm in Kläranlagen

Die Bildung von Blähschlamm und Schaum kann in Kläranlagen, die nach dem Belebtschlammverfahren arbeiten, periodisch wiederkehrende Probleme verursachen. Ursächlich dafür sind fädige Mikroorganismen, die zu den Mykobakterien (*Mycolata*) gehören und hydrophobe Oberflächen aufweisen. Sie binden Gase und schwimmen auf, sodass Biomasse in der Nachklärung über den Rand in den Vorfluter abtreibt.

■ Steven Batinovic, Jayson Rose und ihr Team von der La Trobe University in Melbourne (Australien) untersuchen Organismen, die bei der Bildung von Schaum und Blähschlamm in der Belebung von Kläranlagen eine wichtige Rolle spielen (Batinovic S al., *Nat Microbiol* (2021) 6:703–711). Dabei handelt es sich um zwei *Gordonia*-Arten, *G. amarae* und *G. pseudoamarae*, die offenbar weltweit in der Belebung von Kläranlagen vorkommen. In einem ersten Ansatz versuchte das Autorenteam, eine Kontrolle der Bakterien über Bakteriophagen zu erzielen, konnte aber durch die voll-

ständige Sequenzierung des Genoms der beiden *Gordonien* und verwandter Arten feststellen, dass die Genome der Bakterien für zahlreiche antivirale Proteine codieren. Die Forschenden kultivierten dann ein sehr kleines Bakterium des Phylums *Saccharibacteria* zusammen mit den *Gordonien* und konnten dabei zeigen, dass die *Gordonien* und andere Schaum-erzeugende Mykobakterien durch *Candidatus Mycosynbacter amalyticus* zerstört werden. Sie schlagen die Verwendung dieses Bakteriums als neue biologische Methode zur Kontrolle von Schaumbildung in Kläranlagen vor.

→ *Bislang werden Schaum und Blähschlamm in der Belebungs- und Nachklärung von Kläranlagen durch die Zudosierung von Eisen- und Aluminium-*

*salzen zur Belebungs- und Nachklärung verhindert. Ein biologischer Ansatz zur Kontrolle der Bildung von Schaum und Blähschlamm wäre wünschenswert, da dies die Umwelt weniger belastet. Jedoch dürfte es bis zur Anwendung des *Candidatus Mycosynbacter amalyticus* in Kläranlagen noch einige Zeit dauern, bis diese Methode zur Blockierung der Schaumbildung anwendungsreif ist, da bisher nur Ergebnisse aus dem Labor vorhanden sind.*

Roland Benz ■



© darklightsky / Fotolia

Lost in translation: fehlende tRNAs vermitteln bakterielle Superkräfte

Die Natur nutzt einen genetischen Code aus 64 Codons. 61 davon werden von tRNAs in die 20 natürlichen Aminosäuren übersetzt. Durch Deletion redundanter tRNAs konnten die freien Codons in einem synthetisch komprimierten *Escherichia coli*-Genom genutzt werden, um Heteropolymere aus unnatürlichen Aminosäuren herzustellen. Die Entkopplung vom kanonischen genetischen Code machte die synthetischen *E. coli*-Zellen zudem resistent gegen Phagen.

■ Die Erweiterung des genetischen Codes ermöglichte bisher die Codierung einer unnatürlichen Aminosäure (UAA) in Proteinsequenzen. Jedoch sind die geläufigen Strategien, wie etwa die Suppression des Amber-Stoppcodons (UAG), nicht für den effizienten Einbau verschiedener UAAs oder die Herstellung von Polymeren aus reinen UAAs geeignet. W. E. Robertson *et al.* (*Science* (2021) 372:1057–1062) entwickelten den *E. coli*-Stamm Syn61 weiter, dessen synthetischen Genom die Codons TCG (Serin), TCA

(Serin) und TAG (Amber-Stoppcodon) fehlen und durch synonyme Codons ersetzt wurden (siehe Fredens J *et al.*, *Nature* (2019) 569:514–518). Um dem Stamm die Fähigkeit zum Lesen des kanonischen genetischen Codes zu nehmen, deletierten die Autor:innen zusätzlich die Gene für die tRNAs der fehlenden Serin-Codons, sowie den release factor 1 (RF1), der die Translation an UAG stoppt. Der neue Stamm Syn61Δ3 war im Gegensatz zu Syn61 resistent gegen einen Cocktail aus 5 verschiedenen Phagen (λ , P1vir, T4, T6, and T7). Anhand der Mutante Syn61ΔRF1, der RF1 alleine fehlt, stellten die Autor:innen fest, dass das Ausschalten des Amber-Codons für die Vermittlung der viralen Resistenz nicht reicht. Das Ausschalten von nur zwei sense-Codons genügt also, um die Translation kanonischer viraler Gene effizient zu verhindern. Die drei freien Codons von Syn61Δ3 wurden dann zur Codierung von UAAs genutzt. Dafür wurden die entsprechenden tRNAs zusammen mit orthogonalen tRNA-Synthetasen in Syn61Δ3 exprimiert, die den Einbau der

UAAs Bock, CbzK bzw. AllocK vermitteln. Zusätzlich wurden die Zellen mit modifizierten Ubiquitin-Genen transformiert, die die Zielcodons enthielten. Im Western Blot zeigte sich, dass das modifizierte Ubiquitin nur bei Zugabe der entsprechenden UAAs exprimiert wurde. Der Einbau aller drei UAAs in einem Exprimat wurde massenspektrometrisch bestätigt. Mithilfe von Inteinsequenzen wurden schließlich Peptide exprimiert, die ausschließlich aus zwei verschiedenen UAAs bestanden und mithilfe eines N-terminalen Cysteins sogar zyklisiert werden konnten.

→ *Mithilfe von Codonkompression konnten erstmals reine UAA-Sequenzen hergestellt und bis zu drei verschiedene UAA in einem Exprimat codiert werden. Man darf gespannt beobachten, wie diese elegante Methodik weiterentwickelt wird, um noch mehr verschiedene UAA gleichzeitig einzubauen und so nützliche Polymere, wie etwa Peptidantibiotika, ribosomal herzustellen.*

Melina Grasmeier ■

- ▶ *Use it or lose it* der Genomevolution gilt auch in Schutzsymbiose
- ▶ Logistik in der Infektion: Wie Pilze ihre Effektoren in die Pflanze einschleusen
- ▶ De-Oligomerisierung aktiviert die *Legionella*-Phospholipase PlaB an der Bakterienoberfläche

Use it or lose it der Genomevolution gilt auch in Schutzsymbiose

Massiver Genverlust in mikrobiellen Genomen geht fast immer mit der Evolution von obligaten Symbiosen einher, da die Wirtsorganismen im Vergleich zu den meisten freien Umgebungen einen bevorzugten Lebensraum für mikrobielles Wachstum bieten. Die Erosion von Symbiontengenomen wurde bei verschiedenen mikrobiellen Gruppen und verschiedenen tierischen Wirten beobachtet, aber hauptsächlich bei Symbiosen untersucht, bei denen die Mikroben ihren Wirten Ernährungsvorteile bieten.

■ Taras Nechitaylo, Mario Sandoval-Calderón und Kolleg:innen von der Universität Mainz sowie Martin Kaltenpoth vom Max-Planck-Institut für Chemische Ökologie entdeckten einen defensiven Symbionten der Europäischen Grabwespe, der mehrere einzigartige genomische Merkmale aufweist und einen detaillierten Blick auf die frühen Stadien der Genom-Erosion ermöglicht (Nechitaylo T Y et al., Proc Natl Acad Sci USA (2021) 118:e2023047118). Der Symbiont, *Candidatus Streptomyces philanthi* biovar *triangulum*, produziert einen Cocktail von Antibiotika, der die Nachkommen des Insekts während ihrer

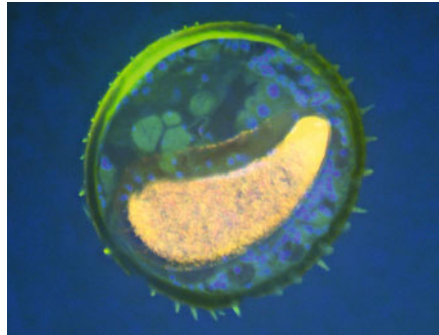


Abb.: *Streptomyces*-Bakterien (gelb, mit FISH markiert) in den Antennen des Bienenwolfes. Foto: Martin Kaltenpoth.

Entwicklung in unterirdischen Brutkammern vor Pilzbefall schützt. Durch die Kombination mehrerer Sequenziertechnologien konnte das Team die Sequenz des kompletten 7 Mb großen Genoms dieses Symbionten ermitteln, das vertikal von den adulten Tieren auf ihre Nachkommen übertragen und in ihren Antennendrüsen beherbergt wird. Diesem Genom fehlt etwa ein Drittel der Gene, die in Genomen von freilebenden *Streptomyces* zu finden sind, die typischerweise mehr als 10 Mb umfassen. Darüber hinaus sind mehr als ein Drit-

tel der noch vorhandenen Gene durch Leseraster-Mutationen inaktiviert und stellen damit Pseudogene dar. Transkriptom-Analysen zeigen, dass die Pseudogene zwar noch exprimiert werden, aber auf Grund der Mutationen nicht mehr im Proteom nachweisbar sind. Trotz der fortgeschrittenen Genom-Erosion kann das symbiontische Bakterium noch *in vitro* kultiviert werden. Aus dem Vergleich von *in situ*- und *in vitro*-Expressionsprofilen ergibt sich, dass die Symbionten allerdings auxotroph für Biotin, Prolin und Arginin geworden sind.

→ Diese Studie zeigt, dass es unabhängig von der Funktion der symbiontischen Bakterien (z. B. Nahrungsergänzung oder Infektionsschutz) gemeinsame Merkmale im Verlauf ihrer Evolution gibt. Dazu gehören die Pseudogenisierung vieler Gene und der komplette Verlust vieler regulatorischer Gene und Stoffwechselfunktionen, die zur Abhängigkeit von ihrem Wirtsorganismus führen. Diese Symbiose ermöglicht deshalb weitgehende Einblicke in grundsätzliche evolutionäre Mechanismen, die es den Wirtstieren erlauben, ihre symbiontischen Bakterien von sich abhängig zu machen und damit auch zu kontrollieren.

Jillian Petersen ■

Logistik in der Infektion: Wie Pilze ihre Effektoren in die Pflanze einschleusen

Während der Infektion manipulieren Pathogene ihre Wirte zum eigenen Vorteil, indem sie Effektorproteine in die Wirtszelle einschleusen. In Bakterien ist das Typ-3-Sekretionssystem für den Effektortransport gut untersucht. Kürzlich konnten Nicole Ludwig et al. (Nat Microbiol (2021) 6:722–730) einen Kandidaten für das lang-gesuchte Transportsystem aus Pilzen identifizieren.

■ Auf der Suche nach pflanzlichen Zielproteinen ausgewählter Effektoren des Maisbeulenbrands *Ustilago maydis* fanden die Autor:innen in Ko-Immunopräzipitationen überraschenderweise nur Pilzproteine. Dies stellte sich jedoch als Glücksfall heraus, da die fünf teilweise bereits charakterisierten Effek-

toren gemeinsam mit zwei Transmembranproteinen einen heptameren Komplex bilden, der in der Plasmamembran infektiöser Hyphen verankert ist. Dieser konnte durch Überexpression der Gene auch im nicht-infektiösen Hefestadium rekonstituiert werden.

In elektronenmikroskopischen Aufnahmen ist der Komplex klar auf Ausstülpungen der Plasmamembran zu erkennen, die Kontakt mit der pflanzlichen Plasmamembran haben. Diese charakteristische Lokalisation legt eine Rolle des Komplexes als Translokation nahe. Durch anschließende Optimierung der Bedingungen für die Koimmunopräzipitationen fanden die Autor:innen zudem auch Kanalbildende Pflanzenproteine, die möglicherweise als eine Art Verbindungstor in die Pflanz-

enzelle dienen. Dementsprechend konnten sie mithilfe indirekter Methoden die Effektortranslokation in die Pflanzenzelle nachweisen.

→ Dieser in *Ustilaginaceen* konservierte Komplex ist der erste Kandidat für einen Effektortransport in Brandpilzen. Da mikroskopisch vergleichbare Strukturen auch in Rostpilzen beschrieben sind, ist diese Art des Transports vermutlich in Pilzen weiter verbreitet als bisher bekannt. Zukünftig sollte der Transportmechanismus durch Struktur-Funktionsanalysen aufgeklärt werden sowie die Dynamik des Komplexes in Assemblierung, Transportrate und Lokalisation während der verschiedenen Stadien der Infektion untersucht werden.

Vera Göhre ■

De-Oligomerisierung aktiviert die *Legionella*-Phospholipase PlaB an der Bakterienoberfläche

Bei der Legionärskrankheit trägt die Phospholipase PlaB des Infektionserregers *Legionella pneumophila* zur Besiedelung und Schädigung der Lunge und zur intrazellulären Vermehrung der Erreger bei. PlaB hydrolysiert Substrate wie Phosphatidylcholin und Phosphatidylglycerol, die sowohl im menschlichen Gewebe als auch in *L. pneumophila* vorkommen. Wie sich die Bakterien vor der Enzymaktivität ihres eigenen Virulenzfaktors schützen, war bislang unbekannt.

■ PlaB ist eine auf der Bakterienoberfläche von Legionellen exponierte Phospholipase A (PLA). PLA spaltet Phospholipide an einer der zwei Fettsäureesterbindungen, sodass eine freie Fettsäure und ein Lysophospholipid entstehen. PlaB aus *L. pneumophila* ist das bislang einzig charakterisierte Mitglied einer neuen PLA-Familie und besitzt eine PLA- und eine Lysophospholipase-Aktivität. Um den molekularen Mechanismus der Enzymaktivierung zu verstehen, analysierten Maurice

Diwo *et al.* (Proc Natl Acad Sci USA (2021) 118:e2017046118) die Kristallstruktur von PlaB. Ein PlaB-Monomer setzt sich aus einer N-terminalen Domäne (NTD), die die α/β -Hydrolase-Domäne enthält, und einer C-terminalen Domäne (CTD) zusammen. Die NTD enthält neben der katalytischen Triade S/D/H eine Lipase-Lid-Struktur, die für die Substraterkennung wichtig ist, und zwei nichtkanonische zweisträngige β -Sheets, β -6/ β -7 und β -9/ β -10. Die CTD besteht aus einem zweiflügeligen β -Sandwich, das durch β -6/ β -7 aus der NTD komplettiert wird, und einer Hakenstruktur, die zur Dimer-Bildung von PlaB beiträgt. Interessanterweise wird durch die NAD(H)-Konzentration in der Bakterienzelle die Bildung von PlaB-Tetrameren favorisiert. Hierbei verursacht die Bindung von jeweils zwei NAD(H)-Molekülen je Monomer die enzymatische Inaktivierung des PlaB-Tetramers. Mit dem Export von PlaB aus der Bakterienzelle steht NAD(H) nicht mehr zur Verfügung, und die Tetramere dissoziieren zu Dimeren, die

über β -9/ β -10 mit der äußeren Membran der Bakterienzelle assoziieren. Da PlaB erst als Dimer enzymatisch aktiv wird, stellt dieser NAD(H)-regulierte De-Oligomerisierungsmechanismus sicher, dass die Phospholipase-Aktivität an Wirtszellmembranen wirksam werden kann, ohne die Bakterienzelle zu lysieren.

→ *Als zentraler Kofaktor im Energiemetabolismus steht NAD(H) nur im intrazellulären Milieu der Bakterien zur Verfügung. Aufgrund der NAD(H)-abhängigen Tetramerisierung im Cytoplasma können enzymatisch aktive PlaB-Dimere nur extrazellulär entstehen. Es handelt sich um einen bislang unbekanntenen Regulationsmechanismus, der die enzymatische Aktivität an die passende zelluläre Lokalisation des Virulenzfaktors koppelt. Da PlaB-ähnliche Proteine in weiteren bakteriellen Phyla vorkommen, könnte dieser Mechanismus von großer genereller Bedeutung sein.*

Michael Steinert ■

Hier steht
eine Anzeige.

 Springer

- ▶ Steigende Resistenzen durch Desinfektionsmittel?
- ▶ Ich sehe was, was du nicht siehst – eine neue Bindungsart in Proteinen
- ▶ Nanopolymer-Gerüste als Ansatz für *Cardiac Tissue Engineering*
- ▶ Top-Down-Feedback des Kortex moduliert Geschmackssignale im Säuger-Gehirn

Steigende Resistenzen durch Desinfektionsmittel?

Mikrobielle Resistenzen gegen Antibiotika sind seit langem bekannt. Aber können sich auch Resistenzen gegen Desinfektionsmittel entwickeln? Und gibt es Kreuzresistenzen zwischen beiden Verbindungsklassen? Diese Frage ist für viele Krankenhäuser und industrielle Reinräume wichtig. Isobel Garratt *et al.* (*Appl Environ Microbiol* (2021) 87:e00210-21) haben über drei Monate Proben aus einem simulierten Bodenablauf eines Krankenhauses untersucht – ein Habitat mit geringen Konzentrationen von Octenidin. Dieses kationische Desinfektionsmittel, das Bipyridin Octenidindihydrochlorid, wird häufig gegen multi-resistente Gram-negative Bakterien sowie zur Haut- und Wunddesinfektion eingesetzt.

■ Die Arbeitsgruppe isolierte aus dem Habitat zu Beginn der Studie *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Citrobacter* und *Enterobacter*-Stämme und untersuchte sie phänotypisch und genotypisch. Die Zusammensetzung der Stämme änderte sich über den Zeitraum: Klebsiellen

nahmen in ihrer Anzahl ab, die übrigen drei entwickelten eine bis zu 16fach erhöhte Toleranz gegen Octenidin, und zusätzlich gegen verschiedene Antibiotika. Bei *Pseudomonas* etwa entstanden Mutationen am Tetracyclin-Repressor SmvR. *Enterobacter* entwickelte eine erhöhte Toleranz gegen kationische Desinfektionsmittel (allerdings nicht gegen Octenidin) sowie klinisch relevante Antibiotika (z. B. Ciprofloxacin und Chloramphenicol) durch Mutationen am Tet-Repressor RamR. *Citrobacter* wurde resistent gegen β -Lactam-Antibiotika, verlor aber seine Virulenz bzw. zeigte verlangsamtes Wachstum. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine kontinuierlich unterschwellige Octenidin-Konzentration Mutationen an Repressorgenen begünstigen kann. Es kann ebenso die Anpassung an andere kationische Biozide sowie Kreuzresistenzen gegen Antibiotika fördern.

→ Eine 16fach verstärkte Resistenz gegen Octenidin hört sich viel an, ist aber immer noch weit unterhalb der Konzentrationen, in denen dieses Mittel in der Praxis genutzt wird. Den-

noch bleibt Octenidin ein effizientes Desinfektionsmittel. Bedenklich ist aber das Potenzial für Mutationen an bakteriellen Ausschle-

sepumpen, die als Zwischenschritt in der Entwicklung von Sekundärmutationen (z. B. Veränderungen an den Zellmembranen) gesehen werden. Wenn es kontinuierlich angewendet wird (Selektionsdruck), kann es dadurch zur Ausbildung von Kreuzresistenzen gegen Antibiotika kommen. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die Wirkung von geringen Konzentrationen an Bioziden in der Umwelt auf die mikrobielle Flora und das Potenzial für Resistenzbildung zu erforschen.

Andreas Seiffert-Störiko ■



(Foto: Seiffert)

Ich sehe was, was du nicht siehst – eine neue Bindungsart in Proteinen

Wir glauben, ziemlich genau zu wissen, wie Proteine aussehen. Neben Alpha-Helix und Beta-Faltblatt gibt es auch Querverbindungen zwischen Cystein-Resten. Allerdings lassen sich Proteine im realen Leben noch vielfältig chemisch und enzymatisch modifizieren. Eine aktuelle Studie berichtet von einer völlig neuen Art von Protein-Quervernetzungen (Wensien M *et al.*, *Nature* (2021) 593:460–464).

■ Das Team um Kai Tittmann aus Göttingen studierte ein Enzym aus *Neisseria gonorrhoeae*. Die Wissenschaftler:innen stellten fest, dass das gereinigte, rekombinante Enzym fast inaktiv war – die Zugabe von Reduktionsmitteln brachte aber die Aktivität wieder zurück. Also mutierten die Forschenden alle Cystein-Reste, einen nach dem anderen. Nach Lehrbuchmeinung müssten bei einer Cystein-

Brücke zwei dieser Schwefel-haltigen Aminosäuren involviert sein. Überraschenderweise war aber nur ein Cystein für die wechselnde Aktivität verantwortlich. Die hochauflösende Kristallstruktur brachte die Erklärung. Sie zeigte eine kovalente Bindung zwischen einer Lysin- und einer Cystein-Seitenkette, bei der der Stickstoff des Lysins und der Schwefel des Cysteins durch ein Sauerstoff-Atom verbunden waren. Mechanistisch ist die N-O-S-Brücke bemerkenswert, da sie im Gegensatz zum doppelten Cystein nicht reversibel ist.

Auch chemisch ist diese N-O-S-Brücke etwas Besonderes, da sie bei kleinen organischen Molekülen eher selten ist – die harschen Bedingungen, um Stickstoff zu oxidieren, passen nicht ganz zum reduzierten Schwefel, der sollte da schon längst oxidiert sein. Einmal entdeckt, durchsuchte das Team

die Protein-Struktur-Datenbank PDB und fand für die neue N-O-S-Brücke Anzeichen in verschiedenen Proteinfamilien – auch in menschlichen Proteinen.

→ Die Redox-Regulation von Proteinen ist gerade um einiges vielfältiger geworden – etwas, das wir beim Protein-Design von therapeutischen Peptiden, Proteinen und Antikörpern unbedingt berücksichtigen sollten. Eventuell müssen Biochemie-Lehrbücher neu geschrieben oder ergänzt werden. Schließlich aber könnte diese Studie auch nur die Spitze des Eisberges sein – weitere hochauflösende Kristallstrukturen werden wohl noch mehr Heterogenität in Proteinen mit sich bringen. Wenn dieses „Rauschen“ sorgfältig interpretiert wird, werden bald weitere chemische Besonderheiten in Proteinen entdeckt.

Jonathan Wolf Mueller ■

Nanopolymer-Gerüste als Ansatz für *Cardiac Tissue Engineering*

Bestimmte Herzerkrankungen lassen sich nur durch Transplantation eines Spenderorgans behandeln. Hierbei besteht allerdings neben der geringen verfügbaren Menge an Spenderorganen auch das Risiko der Abstoßung durch eine Autoimmunreaktion im Körper des Empfängers. Eine Alternative hierzu könnten künstliche Gewebestücke aus Polymeren darstellen, an denen sich Zellen ansiedeln und proliferieren können, um natürliches Herzgewebe zu ersetzen.

■ Die Nutzung von Polymeren zur Herstellung künstlicher Gewebe ist ein populäres Forschungsgebiet, das viele Chancen bietet. Insbesondere die Polymere Polyglycerolsebacin (PGS) und Polycaprolacton (PGL) sind aufgrund ihrer hohen Verträglichkeit und langsamen Degradierung als Gerüst zur Gewinnung von gezüchtetem Herzgewebe interessant. Gleichzeitig werden Graphit-Monolayer als Mittel zur verbesserten Leitfähigkeit und Stabilität verwendet. Fakhrali *et al.* (J Appl Polym Sci (2021) 138:e51177) befassten sich daher mit der Entwicklung eines Polymergerüsts, an dessen Oberfläche Humane Kardiomyozyten (HCM) adhären und proliferieren können.

Dabei wurden zunächst Gerüste aus Nanofäden durch Elektrospinnen aus Polymerlösungen hergestellt. Hierbei wurden sowohl Nanogerüste aus reinem PCL, einer Kombination aus PGS/PCL, sowie PGS/PCL mit verschiedenen Konzentrationen an Graphen (0,25/0,75/1 %) hergestellt. Feldelektronenmikroskopische Aufnahmen zeigten eine Abnahme des Faserdurchmessers in Anwesenheit von Graphen im Vergleich zu Fasern aus reinem PCL sowie PGS/PCL. Die Stabilität scheint sich bei Hinzugabe von Graphen zu verbessern, sinkt allerdings ab 1 % Graphenanteil wieder ab. Eine steigende Graphenkonzentration korreliert zudem mit einer langsameren Degradierung des Materials sowie einer hydrophoberen Oberfläche.

Nach Überprüfen der strukturellen Eigenschaften der Nanogerüste wurden anschließend HCMs auf diesen kultiviert. Es zeigte sich eine stetige Zellproliferation innerhalb von einer Woche, wobei eine Kombination aus einem PGS/PGL-Gerüst mit einem höheren

Graphenanteil (1 %) die stärkste Zellproliferation ermöglicht. Dies wird auf die verbesserte Zelladhäsion durch Anwesenheit der hydrophilen funktionellen Gruppen von PGS sowie der besseren Leitfähigkeit und Oberfläche durch Graphen zurückgeführt. Zudem scheint diese Kombination die Toxizität der Gerüste zu reduzieren, wodurch die Zellen eine erhöhte Viabilität aufweisen.

→ Fakhrali *et al.* konnten ein Nanogerüst entwerfen, an dem HCMs mit einer hohen Viabilität proliferieren können. Besonders wichtig ist hierbei ein ausgewogenes Verhältnis aus PGS/PCL und Graphen, um eine optimale Funktionalität und Stabilität zu erreichen. Zukünftig muss zudem getestet werden, ob die proliferierenden Zellen dazu in der Lage sind, die elektrische Leitfähigkeit und Kontraktion von nativen Herzmuskelzellen zu erreichen.



© AlexIMX / Getty Images / iStock

Daniela Kruck ■

Top-Down-Feedback des Kortex moduliert Geschmackssignale im Säuger-Gehirn

Die Identifizierung sowie Unterscheidung von Geschmackssignalen spielt eine wichtige Rolle im Tierreich: Süßer oder bitterer Geschmack löst überlebenswichtige Verhaltensantworten aus, die durch determinierte (*hardwired*) Schaltkreise im Gehirn gesteuert werden. H. Jin *et al.* (Cell (2021) 184:257–271) konnten einen Mechanismus in Mäusen aufdecken, bei dem der Kortex eine übergeordnete Kontrolle über diese angeborenen Antworten ausübt.

■ *Hardwired*-Schaltkreise funktionieren unabhängig von früheren Erfahrungen und vermitteln überlebenswichtige Verhaltensantworten. Jedoch ist Plastizität in einem solchen System wichtig, um z. B. eine aversive Reaktion auf einen bitteren Geschmacksstoff in Anwesenheit eines süßen zu gewährleisten. Die Forschenden um H. Jin *et al.* (Cell (2021) 184:257–271) erforschten die neuronalen Hintergründe dieser Modulation, indem sie Neurone identifizierten, die süßen, beziehungsweise bitteren, Geschmack im rostralen

Nucleus Tractus Solitarii (rNST), dem „Geschmacks Kern“, repräsentieren. Mithilfe von Calcium-Aktivitätsreportern (GCaMP) konnten sie zwei wichtige neuronale Populationen identifizieren: Somatostatin-exprimierende Neurone (Sst) reagieren selektiv auf bittere Geschmacksstoffe, während Calbindin 2-exprimierende Neurone (Calb2) auf süße Stoffe reagieren. Die genetische Entfernung der „Bitter-Neurone“ im *rNST* führte dazu, dass die Mäuse auch bittere Lösungen tranken, wobei die Entfernung der „Süß-Neurone“ zu einer stark verminderten Reaktion auf süße Lösungen führte. Diese Experimente bestätigten, dass die jeweiligen neuronalen Populationen spezifisch für die zugehörigen Geschmackssignale verantwortlich sind. Als nächstes zeigten die Forschenden, dass die Aktivierung von Sst-, bzw. Calb2-exprimierenden Neuronen mittels optogenetischer Kontrolle (ChR2) bei den Mäusen als bitterer bzw. süßer Stimulus erkannt und in Verhaltensexperimenten identifiziert werden konnte. Um nun zu ermit-

eln, wie ein bitteres Signal ein süßes bei gleichzeitiger Anwesenheit überschreibt, nutzten die Wissenschaftler:innen eine Kombination aus GCaMP-Aktivitätsreportern, ChR2-Expression und elektrophysiologischen Patch-Clamp-Methoden. So konnten sie zeigen, dass die zentrale Amygdala (CeA) neben dem *rNST* in einen Feedback-Schaltkreis involviert ist. Bei Anwesenheit von süßen und bitteren Geschmacksstoffen wird das bittere Signal durch exzitatorische Neurone verstärkt, während das süße Signal durch inhibitorische Neurone, ausgehend von der CeA, unterdrückt wird.

→ Der von H. Jin *et al.* aufgedeckte Mechanismus demonstriert, wie das Geschmackssystem in Säugern durch spezielle Feedback-Leitungen in der Lage ist, angeborene Verhaltensantworten zu modulieren. Da mehrere Mechanismen, die die Suppression von süßen durch bittere Signale gewährleisten, vorteilhaft wären, könnten zusätzliche, lokale Inhibitionsnetzwerke im Hirnstamm vorhanden sein.

Lara Lederle ■

- ▶ Kommensal oder pathogen? Wie *Staphylococcus epidermidis* zum Infektionserreger wird
- ▶ Ein autonomes periplasmatisches Proteinfilamentsystem bestimmt die Zellkrümmung von *Vibrio cholerae*
- ▶ Das Entwicklungsmodul SHR-SCR ermöglicht die Nodulation kortikaler Zellen der Leguminosewurzel

Kommensal oder pathogen? Wie *Staphylococcus epidermidis* zum Infektionserreger wird

***Staphylococcus epidermidis* besiedelt die Haut, löst aber auch nosokomiale Infektionen aus. Welche Faktoren den einen oder den anderen Lebensstil von *S. epidermidis* begünstigen, ist immer noch wenig verstanden. Jedoch scheinen nur bestimmte, an das Hospitalmilieu adaptierte *S. epidermidis* in der Lage zu sein, invasiv zu werden und Infektionen auszulösen. Ein Team um Andreas Peschel (Tübingen) liefert nun überraschende Einblicke in die Mechanismen, die zum pathogenen Potenzial solcher Isolate beitragen (Du X *et al.*, Nat Microbiol (2021) 6:757–768).**

■ *Staphylococcus aureus* und *S. epidermidis* dekorieren ihre Zellwände mit jeweils strukturell unterschiedlichen Zellwand-Teichonsäuren (WTAs), die u. a. als Rezeptoren für Spezies-spezifische Phagen dienen. Das Autor:in-

nenteam zeigt, dass nosokomiale *S. epidermidis*-Linien ein zusätzliches Gencluster (*tarJ/LM*) durch horizontalen Gentransfer erworben haben, das die Expression von *S. aureus*-WTA durch *S. epidermidis* ermög-



Abb.: Die Bakteriengattung *Staphylococcus* besiedelt u. a. die Haut. Welche Faktoren bedingen, dass Kommensalen zum Erreger werden? © selvanegra / Getty Images / iStock.

licht. Das Element vermittelt die Adhäsion von *S. epidermidis* an Endothelzellen und erhöht die Mortalität durch den Erreger in einem Maus-Sepsismodell. Da *tarJ/LM* gleichzeitig die Interaktion mit nasalen Epithelzellen und damit die Hautkolonisation vermindert, fördert der Faktor den Übergang von *S. epidermidis* von einem kommensalen zu einem invasiven Lebensstil. Ebenso macht *tarJ/LM* *S. epidermidis* für die Transduktion durch *S. aureus*-Phagen empfänglich, was Spezies-übergreifenden Austausch von Virulenz- und Resistenzgenen sicherstellt.

→ Die Studie zeigt nicht nur ausgefallene Strategien auf, mit denen Staphylokokken neue ökologische Nischen erobern, sie hat auch ein großes Anwendungspotenzial für die klinische Diagnostik und künftige Therapieansätze.

Wilma Ziebuhr ■

Ein autonomes periplasmatisches Proteinfilamentsystem bestimmt die Zellkrümmung von *Vibrio cholerae*

Die gekrümmte Zellform einiger Bakterien ist vermutlich von Vorteil für deren Fortbewegung in strukturierten oder viskosen Umgebungen. Nicholas Martin *et al.* (Nat Microbiol (2021) 6:910–920) konnten ein autonom funktionierendes Modul aus den beiden Proteinen CrvA und CrvB identifizieren, das für die gekrümmte Zellform des Pathogens *Vibrio cholerae* verantwortlich ist.

■ Die Zellform von Bakterien wird durch die Struktur der Zellwand, genauer der Peptidoglykanschicht determiniert. Komplexe, gekrümmte Zellformen entstehen gewöhnlich durch das Zusammenspiel von intrazellulär lokalisierten Cytoskelett-Filamenten und Zellwandsynthese-Maschinerie. Das von der Arbeitsgruppe um Zemer Gitai (Princeton University) identifizierte CrvAB-System ist hingegen periplasmatisch lokalisiert und induziert

die Zellkrümmung unabhängig von der generellen Zellwandsynthese-Maschinerie, selbst in mit *Vibrio* nur entfernt verwandten Proteobakterien. Der zugrundeliegende molekulare Mechanismus beruht dabei vermutlich auf einer direkten Wechselwirkung von CrvA mit der Peptidoglykanschicht. Für die Ausbildung eines periplasmatischen Proteinfilaments und eine Steigerung der Zellkrümmung werden sowohl CrvA sowie auch CrvB in einem optimalen stöchiometrischen Verhältnis benötigt, wobei der evolutionäre Vorläufer des CrvAB-Moduls möglicherweise auf einem CrvA-CrvB-Hybridprotein beruht.

→ Das CrvAB-System ermöglicht eine präzise Kontrolle der Zellkrümmung von *Vibrio cholerae*. Die Erkenntnisse dieser Arbeit tragen zum Grundverständnis der Determination und Diversität bakterieller Zellformen bei und bieten möglicherweise Angriffspunkte für zukünftige Studien zur Abschwächung der Virulenz pathogener *Vibrio*-Stämme.

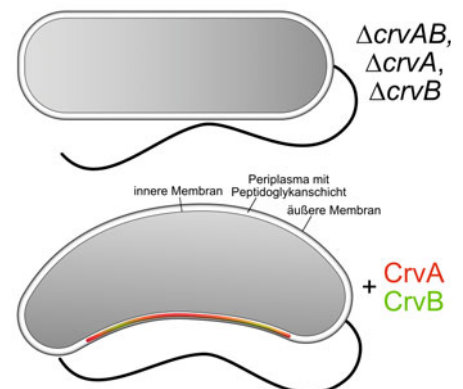


Abb.: Das CrvAB-System ist in gekrümmten *Vibrio*-Stämmen konserviert und induziert Krümmung durch Ausbildung einer periplasmatischen Proteinfilamentstruktur. Zellen ohne CrvA und/oder CrvB sind gerade.

tige Studien zur Abschwächung der Virulenz pathogener *Vibrio*-Stämme.

Daniel Pfeiffer ■

Das Entwicklungsmodul SHR-SCR ermöglicht die Nodulation kortikaler Zellen der Leguminosewurzel

Im Gegensatz zu anderen Pflanzen sind Leguminosen in der Lage eine Symbiose mit stickstofffixierenden Bakterien (Rhizobien) einzugehen. W. Dong *et al.* (Nature (2021) 589:586–590) zeigten, dass ein Heterodimer der Transkriptionsfaktoren SHORTROOT und SCARECROW (SHR-SCR) bei der Ausbildung der Knöllchen-Strukturen (Nodulation) beteiligt ist und so zur Ansiedlung von Rhizobien in den inneren Wurzelschichten führt.

Leguminosen bauen mit Rhizobien Symbiosen auf, die die Entwicklung des Wurzelkortex beeinflussen und die Aufnahme von Stickstoff durch die Wurzeln fördern. Die Fixierung findet an den Knöllchen (*nodules*) statt, die von den Bakterien hervorgerufen werden. Neue Untersuchungen belegen, dass SHR-SCR-Modul in Pflanzen in der Nodulation mitwirkt. SCARECROW (SCR) ist ein wichtiger Stammzellregulator in der pflanzlichen Entwicklung, der in den Wurzeln die radiale Organisation durch asymmetrische Zellteilung kontrolliert. In mit Rhizobien inokulierten *Medicago truncatula-scr*-Mutanten wurden Defekte in der Zellteilung im Kortex, sowie eine reduzierte Knöllchendichte und eine geringere Anzahl an Primordien beobachtet. Außerdem wurde bei Mutanten, die zusätzlich den *nodule inception*(NIN)-Transkriptionsfaktor überexprimierten, der unabhängig vom Rhizobienvorkommen die Nodulation einleitet, ebenfalls weniger Knöllchen beobachtet. Daraus lässt sich ableiten, dass SCR an der Knöllchbildung induziert. In der Endodermis interagiert SCR mit einem weiteren Transkriptionsfaktor, SHORTROOT (SHR). Es existieren zwei *shr*-Gene in *M. truncatula*, die lokal exprimiert werden und zusammen mit SCR ein funktionelles Heterodimer bilden. Mittels β -Glucuronidase (GUS)-Reportersysteme wur-



de SHR1-GUS-Proteine im Kortex beobachtet. Das fusionierte Reportergen codiert für ein Enzym, das bei Zugabe von Substrat unter Sauerstoffzufuhr einen blauen Farbstoff hervorbringt, mit dem das gesuchte Protein lokalisiert werden kann. Schließlich konnte bei Vorhandensein von NIN ein Anstieg von kortikalen SHR1-GUS nachgewiesen werden. Durch das Silencing des MtSHR1 wurde eine Reduktion der Noduleprimordien verzeichnet und ein ähnlicher Phänotyp wurde auch bei Repression von SHR1 festgestellt. Die Überexpression von SHR1 führte hingegen zu exzessiver Proliferation kortikaler Zellen und benötigt neben SCR keine weiteren Symbiosefaktoren wie NIN. Die Forschergruppe postulierte, dass Rhizobien-Signale SHR1 und 2 induzieren, die wiederum SCR hochregulierten. Der Anstieg des SHR-SCR-Moduls im Kortex führt zur Zellteilung und fördert die Nodulation.

→ Die Knöllchen-Symbiose ist eine interspezifische Wechselbeziehung, die den Leguminosen und den Rhizobien offensteht, wobei die Nutzung des SHR-SCR den Pflanzen bei der Etablierung der Symbiose einen Vorteil gebracht haben könnte. Diese Arbeit hebt die Nutzung von Pflanzenfaktoren für den Aufbau von Symbiosen führt zu einem besseren Verständnis terrestrischer Pflanzen-Mikroben Interaktionen.

Javier Garcia Varo ■

Kurz gefasst

Bakterium aktiviert Prophagen in Konkurrenten

Magdalena Jancheva und Thomas Böttcher (J Am Chem Soc (2021) 143:8344–8351) zeigen, dass *Pseudomonas aeruginosa* durch Pyocyanin einen Prophagen in seinem Konkurrenten *Staphylococcus aureus* ATCC6341 aktivieren und so dessen Population kontrollieren kann. Anders als das genotoxische Mitomycin C, das die SOS-Antwort auslöst und so viele Prophagen gleichzeitig aktiviert, induziert Pyocyanin gezielt nur die Bildung des Prophagen ϕ iMBL3 (Siphoviridae). Wahrscheinlich interagiert Pyocyanin mit der Atmungskette der Staphylokokken und verursacht so oxidativen Stress. Anders als andere Prophagen von *S. aureus* nutzt ϕ iMBL3 einen CI-Repressor (λ -Repressor) ohne *Tease*domäne (CI*). Das an der SOS-Antwort beteiligte RecA-Protein kann also bei CI* keine Autoproteaseaktivität aktivieren. Wahrscheinlich deaktiviert ein noch unbekanntes Redox-Sensorprotein den CI*-Repressor.

Johannes Sander

PD Dr. Jürgen Lassak, LMU München, Biozentrum Department Biologie I, Mikrobiologie, Großhaderner Straße 2–4, D-82152 Planegg-Martinsried, juergen.lassak@lmu.de
 Prof. Dr. Sven Krappmann, Universitätsklinikum Erlangen und FAU Erlangen-Nürnberg, Wasserturmstraße 3/5, D-91054 Erlangen, sven.krappmann@uk-erlangen.de
 Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Roland Benz, Jacobs University Bremen, Campusring 1, D-28759 Bremen, r.benz@jacobs-university.de
 Prof. Dr. Jillian Petersen, Universität Wien, Althanstraße 14, A-1090 Wien, jillian.petersen@univie.ac.at
 Dr. Vera Göhre, Institut für Mikrobiologie, Universität Düsseldorf, Universitätsstraße 1, D-40225 Düsseldorf, Vera.Goehre@uni-duesseldorf.de
 Prof. Dr. Michael Steinert, Institut für Mikrobiologie, TU Braunschweig, Spielmannstraße 7, D-38106 Braunschweig, m.steinert@tu-bs.de
 Dr. Andreas Seiffert-Störko, Sanofi GmbH, Industriepark Höchst, D-65926 Frankfurt a. M., Andreas.Seiffert-Stoeriko@sanofi.com
 Dr. habil. Jonathan Wolf Mueller, Institute of Metabolism and Systems Research (IMSR), University of Birmingham, Birmingham B15 2TT, UK, j.w.mueller@bham.ac.uk
 PD Dr. Wilma Ziebuhr, Universität Würzburg, Institut für Molekulare Infektionsbiologie, Josef-Schneider-Straße 2, D-97080 Würzburg, w.ziebuhr@mail.uni-wuerzburg.de
 Dr. Daniel Pfeiffer, Lehrstuhl für Mikrobiologie, Universität Bayreuth, Universitätsstraße 30, D-95447 Bayreuth, daniel.pfeiffer@uni-bayreuth.de

■ Autorinnen und Autoren aus der jGBM



Melina Grasmeier, Klinikum rechts der Isar der TU München, Ismaninger Straße 22, D-81675 München, m.grasmeier@tum.de
 Khadija Aichane, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, D-30625 Hannover, Khadija.Aichane@stud.mh-hannover.de
 Daniela Kruck, Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Neurophysiologie, Carl-Neuberg-Straße 1, D-30625 Hannover, kruck.daniela@mh-hannover.de
 Lara Lederle, TU Kaiserslautern, Erwin-Schrödinger-Straße 13, D-67663 Kaiserslautern, lederle@rhrk.uni-kl.de
 Javier Garcia Varo, Karlsruhe Institut für Technologie (KIT), Postfach 6980, D-76049 Karlsruhe, javier.varo@student.kit.edu