



Larissa Krüger

Jahrgang 1993. 2012–2017 Biologiestudium an der Universität Göttingen, dort 2017–2020 Promotion und seit 2021 Postdoc in der Abteilung für Allgemeine Mikrobiologie von Prof. Dr. Jörg Stülke.

DOI: 10.1007/s12268-021-1574-8

© Die Autorin 2021

■ Bakterien können sich einer ständig verändernden Umwelt anpassen, weil sie verschiedene Mechanismen entwickelt haben, diese Veränderungen wahrzunehmen. Eine effiziente und exakte Signalweiterleitung ist dafür essenziell und ermöglicht es ihnen, schnell auf diverse Stressfaktoren zu reagieren. Eine Möglichkeit der Signalweiterleitung ist der Einsatz von Signalmolekülen, den *Second Messengern*. Diese haben oft Nukleotide als Grundbaustein, die ständig im Cytosol verfügbar und leicht wiederverwertbar sind. Durch Bindung an spezifische Effektoren lösen *Second Messenger* eine unmittelbare Reaktion aus, die eine physiologische Umprogrammierung einleitet und so die bestgeeignete Anpassung ermöglicht.

In meiner Doktorarbeit beschäftigte ich mich mit der Funktion des *Second Messengers* c-di-AMP (zyklisches di-AMP) im Modellorganismus *Bacillus subtilis* (Abb. 1, [1]). Dieses Nukleotid ist der einzige essenzielle *Second Messenger* für *Bacillus subtilis*. Der *Second Messenger* spielt eine entscheidende

VAAM-Promotionspreis 2021

Rendezvous von Signalkleotiden erlaubt Anpassung an Kaliumlimitation

LARISSA KRÜGER

INSTITUT FÜR MIKROBIOLOGIE UND GENETIK, UNIVERSITÄT GÖTTINGEN

Rolle in der Regulation der Kalium- und Glutathomöostase [2]. c-di-AMP hemmt die Kaliumaufnahme und verhindert damit eine toxische Akkumulation des Kations. Niedrige externe Kaliumkonzentrationen führen auf der anderen Seite zu niedrigen intrazellulären c-di-AMP-Konzentrationen. Dies gewährleistet, dass sich das essenzielle Kation auch dann anreichern kann, wenn die extrazellulären Konzentrationen gering sind.

Meine Arbeit fokussierte sich außerdem auf das Signaltransduktionsprotein DarB (c-di-AMP-Rezeptor B) aus *B. subtilis*, das auch in dem verwandten Pathogen *Listeria monocytogenes* konserviert ist, dessen Funktion aber unbekannt war. Ich konnte zeigen, dass die c-di-AMP-freie Apo-Form von DarB eine wichtige regulatorische Funktion ausübt. Diese Form des Proteins bindet nämlich die (p)ppGpp-Synthetase/Hydrolase Rel und aktiviert die Ribosomen-unabhängige (p)ppGpp-Synthese (Abb. 1, [3]). Die Akkumulation von (p)ppGpp aktiviert die Stringente

sowohl Aminosäuremangel als auch Kaliumlimitation durch Aktivierung der Stringenten Antwort translationelle Prozesse regulieren. Zudem wird deutlich, dass verschiedene von Signalkleotiden gesteuerte Signaltransduktionsmechanismen keine unabhängigen Systeme sind, sondern miteinander kommunizieren. Diesen *Crosstalk* kann man sich wie die Verkehrsführung in einer Großstadt vorstellen: Vieles erreicht man, ohne das Verkehrsmittel zu wechseln, doch manchmal muss man von Bus auf Straßenbahn, Rad oder Auto umsteigen oder zu Fuß gehen, um sein Ziel zu erreichen. In einer Zelle funktioniert es ähnlich, und die Vernetzung verschiedener Signaltransduktionswege eröffnet völlig neue Möglichkeiten der Regulation.

Danksagung

Ein herzlicher Dank geht an meinen Doktorvater Jörg Stülke für die wunderbare Betreuung dieser Arbeit. Außerdem danke ich Christina Herzberg für die exzellente Unterstützung im Labor. ■

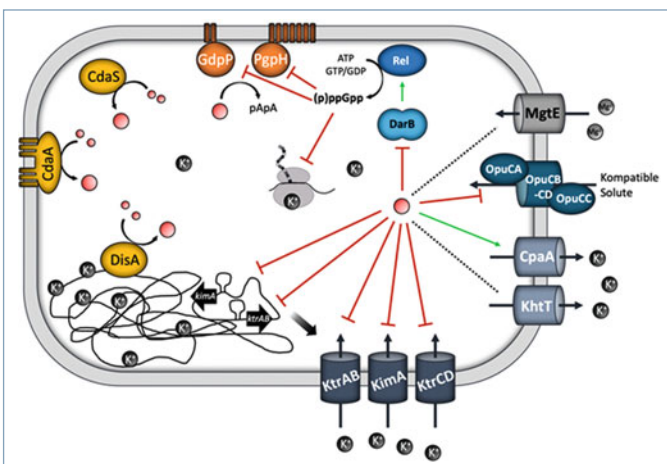
Literatur

- [1] Stülke J, Krüger L (2020) Cyclic di-AMP signaling in Bacteria. *Annu Rev Microbiol* 74: 159–179
- [2] Krüger L, Herzberg C, Rath H et al. (2021) Essentiality of c-di-AMP in *Bacillus subtilis*: bypassing mutations converge in potassium and glutamate homeostasis. *PLoS Genet* 17: e1009092
- [3] Krüger L, Herzberg C, Wicke D et al. (2021) A meet-up of two second messengers: the c-di-AMP receptor DarB controls (p)ppGpp synthesis in *Bacillus subtilis*. *Nat Commun* 12: 1210

Funding note: Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.
Open Access: Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Korrespondenzadresse:

Dr. Larissa Krüger
 Institut für Mikrobiologie und Genetik
 Georg-August-Universität Göttingen
 Grisebachstraße 8
 D-37077 Göttingen
larissa.krueger@uni-goettingen.de



▲ **Abb. 1:** c-di-AMP-Signaltransduktion in *Bacillus subtilis*. c-di-AMP (rot) wird synthetisiert durch Diadenylatcyclasen (gelb) und abgebaut durch Phosphodiesterasen (orange). C-di-AMP reguliert den Kalium- und Magnesiumtransport (grau) und die Osmoregulation (petrol). Außerdem bindet es den c-di-AMP-Rezeptor B (DarB, hellblau). Im c-di-AMP-ungebundenen Zustand aktiviert DarB die Rel-abhängige (blau) (p)ppGpp-Synthese und induziert so die Stringente Antwort, wodurch ein Nukleotid-Crosstalk zwischen c-di-AMP und (p)ppGpp entsteht [3]. Art der Regulation: rot: Inhibition; grün: Aktivierung; schwarz gestrichelte Linie: unbekannt.

Antwort, die eine globale Umprogrammierung aller zellulären Aktivitäten auslöst, einschließlich der Herunterregulierung der ribosomalen Aktivität. Dies wird bei extremer Kaliumlimitation wichtig, da Kaliumionen entscheidende Komponenten des aktiven Ribosoms sind. Die Regulation translationaler Prozesse durch c-di-AMP-Rezeptoren mittels Aktivierung der Stringenten Antwort ist ein neues Beispiel des *Second-Messenger-Crosstalks* [3]. Das lässt den Schluss zu, dass