

- ▶ Assoziation zwischen Stärke der COVID-Erkrankung und Chromosom 3p21.31
- ▶ *Myxococcus xanthus* erkennt seine Beute
- ▶ Bakterien haben einen Menüplan beim Abbau von Algenblüten
- ▶ HDAC2 als Hilfe gegen Vorhofflimmern



Jochen Graw

Harald Engelhardt

DOI: 10.1007/s12268-021-1601-9  
© Springer-Verlag GmbH 2021

## Assoziation zwischen Stärke der COVID-Erkrankung und Chromosom 3p21.31

**Unterschiedliche Häufigkeiten zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen hinsichtlich der Anfälligkeit für Corona-Infektionen und der Schwere des Verlaufs der COVID-Erkrankungen sind immer wieder Anlass für genomweite Assoziationsstudien. 23andMe, einer der führenden online-Anbieter genetischer Testverfahren, hat zusammen mit dem britischen Pharmaunternehmen GlaxoSmithKline auf der Basis von 23andMe-Kundendaten eine genomweite Assoziationsstudie zu dieser Frage durchgeführt (Shelton JF et al., Nat Genet (2021), DOI: 10.1038/s41588-021-00854-7).**

■ Das Autorenteam identifizierte unter über einer Million Teilnehmern 15.434 Menschen mit positivem Corona-Test, von denen wiederum 1.131 Personen ins Krankenhaus einge-

wiesen wurden. Neben vielen anderen interessanten Daten berichtete das Autorenteam, dass ein positiver SARS-CoV2-Test offensichtlich mit dem ABO-Blutgruppensystem auf dem Chromosom 9 assoziiert ist. Die Schwere der Erkrankung ist aber offensichtlich mit Polymorphismen in einer Region auf dem Chromosom 3 (3p21.31) assoziiert; das G-Allel des Leitpolymorphismus *rs13078854* zeigt eine relativ große Effektstärke. Die kritische Region enthält die Gene *SLC6A20* (*solute carrier family 6, member 20*; codiert für einen Prolin-Imino-Transporter), *LZTFL1* (*leucine zipper transcription factor-like 1*) und *CCR9* (codiert für den Chemokin-Rezeptor Typ 9).

Die Arbeit von Shelton *et al.* ist eine recht präzise Reproduktion der Ergebnisse einer früheren Arbeit von D. Ellinghaus *et al.* (N Engl J Med (2020) 383:1522–1534), die dieselben

Genorte (das ABO-System und die Region auf Chr. 3p21.31) mit einer wesentlich geringeren Teilnehmerzahl mit der Corona-Infektion bzw. der Schwere der Erkrankung assoziierten. Die Arbeit einer Gruppe aus Mailand (Valenti L et al., J Autoimmun (2021) 120:102646) konnte jetzt zeigen, dass die Polymorphismen in der Region auf Chr. 3p21.31 mit schweren COVID-19 Erkrankungen und mit einer erhöhten Aktivierung des Komplementsystems assoziiert sind. Das Komplementsystem ist ein Bestandteil der angeborenen Immunantwort.

→ Diese Arbeiten zeigen insgesamt sehr schön, wie durch populationsgenetische Untersuchungen die Tür zu einem biochemischen Verständnis unterschiedlich schwerer Verläufe der COVID-19-Erkrankung aufgestoßen wird.

Jochen Graw ■

## *Myxococcus xanthus* erkennt seine Beute

***Myxococcus xanthus* jagt und lysiert Bakterien sowie Pilze und nutzt Aminosäuren sowie Peptide als Stoff- und Energiequellen. Dazu stellt der Modellorganismus der Myxobakterien – die Mikrobe des Jahres 2020 – zahlreiche Enzyme in extrazellulären Lipidvesikeln bereit, um die Zellwand der Beutezellen abzubauen. Kirstin I. Arend et al. (Appl Environ Microbiol (2020) 87:e02382-20) fanden heraus, dass das isolierte Enzymgemisch aber nur die Zellwand grampositiver Bakterien zu lysieren vermag, gramnegative Zellen mit intakter äußerer Membran bleiben unbehelligt. Doch *M. xanthus* kann seine Beute erkennen und sich auf den Abbau einstellen.**

■ Das Sekretom von *M. xanthus* umfasst 72 Proteine, darunter Lipo- und Membranproteine, Proteasen, Hydrolyasen, Lyasen und Enzyme mit metabolischer Aktivität neben

33 Proteinen unbekannter Funktion. Das Autorenteam identifizierte ein Lysozym-ähnliches Enzym, das man bislang für eine Chitinase hielt, mit einer N-terminalen Lectinsequenz, deren genaue Rolle noch unklar ist. Das Enzym baut Peptidoglycan ab, ist aber kein essenzieller Bestandteil des Sekretoms. Auch zeigt sich im Test, dass von den Beutebakterien *Escherichia coli*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Bacillus subtilis* und *Micrococcus luteus* die grampositiven Arten nur mit dem isolierten Enzymgemisch lysieren, bei Experimenten aber nicht mit sezernierten und gereinigten Lipidvesikeln. Die gramnegativen Arten bleiben jeweils intakt. Der entscheidende Schritt zur Lösung der Frage, wie *M. xanthus* sich auf die Beschaffenheit seiner Beute einstellt, lieferte die mikroskopische Beobachtung von Einzelzellen. Nur Beutebakterien, die im Zellkontakt zu *M. xanthus* stehen, lysieren. Die gramnegativen Arten entlassen dabei ih-

ren Zellinhalt zum Teil ins Medium, während die grampositiven Zellen mit ihrem mehrschichtigen Peptidoglycan die Form beibehalten. Der Durchbruch in das Zellinnere geschieht offenbar nur lokal im Kontaktbereich. Zellen in der Nachbarschaft bleiben intakt.

→ *M. xanthus* vermag die Zellwandunterschiede der Beutebakterien mithilfe des direkten Kontakts zu erkennen und die geeigneten Enzyme bereitzustellen, die ihm den lokalen Zugang zum Cytoplasma ermöglichen. Wie die Erkennung erfolgt, bleibt zu untersuchen. Möglicherweise sind Proteinsekretionssysteme mit geeigneten Bindeproteinen beteiligt. Die mit Enzymen gefüllten Vesikel spielen bei diesem Mechanismus vermutlich keine Rolle. Die Autorinnen und Autoren nehmen an, dass sie bei hungrigen Zellen von größerer Bedeutung sind.

Harald Engelhardt ■



Kirsten Küsel

Daniela Kruck

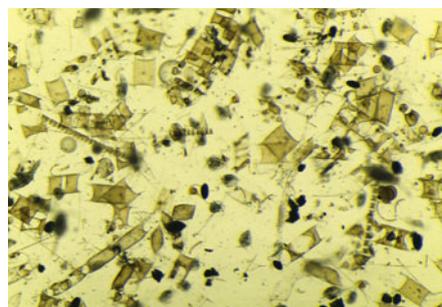
Philip  
TinnefeldJohannes  
SanderSilke  
RobatzekTill F.  
SchäberleKhadija  
AichaneAna Rita  
BrochadoDavid  
Gerlach

## Bakterien haben einen Menüplan beim Abbau von Algenblüten

**Jedes Frühjahr blühen kurzlebige Algen in der Nordsee. Die abgestorbene Algenbiomasse, die hauptsächlich aus Polysacchariden besteht, setzen im Meerwasser heterotrophe Bakterien in einer bestimmten Reihenfolge um. Die Aktivität von Transportermolekülen ist dabei entscheidend, um die Aufnahme der Algenzucker in die Bakterienzellen zu verstehen.**

■ Mittels hochauflösenden Metaproteomanalysen analysierte ein Forschungsteam um Ben Francis *et al.* (ISME J (2021), <https://doi.org/10.1038/s41396-021-00928-8>) die Expression von TonB-abhängigen Transportern, die oft spezifisch für die Aufnahme von Polysacchariden sind, um sie stellvertretend für die Bewertung des bakteriellen Polysaccharidverbrauchs über die Zeit zu benutzen. Dazu werteten sie Datensätze während der Phytoplanktonblüte aus dem Bakterioplankton in der

südlichen Nordsee aus. Mit fast 17 Prozent sind die TonB-abhängige Transporter die am stärksten exprimierte Proteinklasse aller während der Blüte nachgewiesenen Proteine, die sich etwa gleichmäßig auf die Gammaproteo-



**Abb.:** Saisonale Blüten winziger Algen spielen eine wichtige Rolle im marinen Kohlenstoffkreislauf. Nun wurde ein neues Detail der sie umgebenden Geheimnisse aufgedeckt. Bild: Greta Reintjes, Max-Planck-Institut für Marine Mikrobiologie.

bakterien und Bacteroidetes verteilen. Für über 90 Prozent wurde vorhergesagt, dass sie organisches Material aufnehmen, und für etwa 12 Prozent der TonB-abhängigen Transporter konnte eine spezifische Zielpolysaccharidklasse vorausgesagt werden. Algenzellwandverwandte Verbindungen, wie Fucose, Mannose und Xylose, scheinen in späteren Blütenstadien genutzt zu werden, während Glucosebasierte Algen- und bakterielle Speichermoleküle durchgängig genutzt werden können.

→ Die hier nachgewiesene Veränderung der Substratspezifitäten und Transporter-Quantifizierung ermöglichen es, die zeitliche Reaktion der Bakterien auf das Algenfestmahl von leicht abbaubaren Substraten zu schwerer abbaubaren Polymeren nachzuvollziehen. Proteomtechniken eignen sich daher vorzüglich, um Kohlenstoffflüsse zu entschlüsseln.

**Kirsten Küsel** ■

## HDAC2 als Hilfe gegen Vorhofflimmern

**Vorhofflimmern (VF) ist eine häufig auftretende Herzrhythmusstörung. Dabei spielt eine Veränderung der Ionenströme durch veränderte Expression und Aktivität der jeweiligen Ionenkanäle eine Rolle. Insbesondere Kalium (K<sup>+</sup>)-Kanäle sind hierbei durch ihre Beteiligung an der Repolarisation der Membran nach einem Aktionspotenzial wichtig. Allerdings sind die Gründe für die Remodellierung dieser Kanäle im Zusammenhang mit VF bisher unbekannt.**

■ Die genetischen Ursachen der Remodellierung der K<sup>+</sup>-Kanäle in Zusammenhang mit VF sind noch wenig erforscht. Es ist allerdings bereits bekannt, dass Histondeacetylasen (HDACs) an der Regulation der kardialen Genexpression und an der Entstehung diverser Herzerkrankungen beteiligt sind. Insbesondere eine veränderte Expression des Gens *HDAC2* scheint zusammen mit dem *Neuron-restrictive silencing factor* (NRSF) an der Entstehung von VF beteiligt zu sein.

P. Lugenbiel *et al.* (Basic Res Cardiol (2021) 116:13) nutzten Gewebeproben der rechten (RA) und linken (LA) Vorhöfe von Patienten mit

VF. Zuerst wurde die Expression von Klasse 1-HDACs in diesen Gewebeproben analysiert, da diese vermutlich an der Regulation von Ionenkanälen beteiligt sind. Diese Proben zeigten eine verminderte Expression von HDAC2 im RA sowie eine leicht verminderte Expression von HDAC1 im LA. Eine Chromatin-Immunoprecipitation in HL-1-Zellen belegte eine Interaktion von HDAC2 mit diversen *Kcn*-Genen. Diese Gene werden anscheinend durch *HDAC2* reguliert und mit der Störung der HDAC-Signale mit veränderten K<sup>+</sup>-Kanälen assoziiert. Zusätzlich bewirkt eine Inhibition von HDAC2 durch siRNA eine verstärkte Expression von NRSF.

Der Zusammenhang zwischen NRSF und VF wurde anschließend *in vivo* in Menschen und in einem speziellen Schweinemodell mit induziertem VF untersucht. In beiden zeigte sich eine erhöhte Expression von NRSF. In HL-1 Zellen konnte zudem eine erhöhte Expression von *Kcn*-Genen nach Inhibition von HDAC2 festgestellt werden. Abschließend wurden in Kardiomyozyten neonataler Mäuse die Bedeutung von *HDAC2* und *NRSF* für das Aktionspotenzial der Zellen untersucht. Eine selektive

Inaktivierung von *HDAC2* bewirkte eine Verlängerung der Repolarisierung nach einem Aktionspotenzial, während eine Inaktivierung NRSF eine starke Verkürzung dessen bewirkte.

→ Lugenbiel *et al.* zeigten in ihrer Arbeit, dass ein epigenetischer Zusammenhang zwischen einer veränderten Expression von *HDAC2* und VF besteht. Dabei scheint *HDAC2* ein wichtiger Regulator in Kardiomyozyten zu sein, der die Dauer des Aktionspotenzials stabilisiert und antagonistisch gegenüber NRSF wirkt. Dieses Wissen kann zukünftig für Therapieansätze bei VF genutzt werden, um der Veränderung der K<sup>+</sup>-Kanäle entgegenzuwirken.

**Daniela Kruck** ■



- ▶ Superauflösungsmikroskopie mit weniger Photonen
- ▶ Sonopermeation als neuer Ansatz bei neurologischen Erkrankungen
- ▶ Simulierte Sauerstoffbildung in den Ozeanen der Erdurzeit
- ▶ Flagellin – wie können Bakterien Pflanzen unentdeckt besiedeln?

## Superauflösungsmikroskopie mit weniger Photonen

**Der Nobelpreis in Chemie wurde 2014 für die Entwicklung suprauflösender Fluoreszenzmikroskopie vergeben, bei der die Beugungsgrenze überwunden wurde. Neue Arbeiten zeigen, dass damit das Forschungsgebiet nicht abgeschlossen ist. Insbesondere können mit der neuen MINSTED-Methode (Weber M et al., Nat Photonics (2021) 15:361-366) Moleküle mit deutlich weniger Laseranregung und weniger detektierten Photonen lokalisiert werden.**

■ Superauflösende Mikroskopietechniken zeichnen sich durch zwei Arbeitsschritte aus. Zunächst müssen nahe beieinanderliegende Moleküle unterscheidbar werden, was durch Schalten der Moleküle möglich wird. Leuchtet in einem beugungsbegrenzten Bereich nur ein

Molekül, da die anderen ausgeschaltet sind, können alle detektierten Photonen diesem Molekül zugeordnet werden. Die von einem Molekül detektierten Photonen werden dann im zweiten Schritt dazu genutzt, das Molekül möglichst genau zu lokalisieren. Eine Lokalisation des beugungsbegrenzten Abbilds eines Moleküls auf einer Kamera ist aber ineffektiv, weil die Photonen durch die Beugung auf einen vergleichsweise großen Bereich verteilt werden.

Das vom Labor des Nobelpreisträgers Stefan Hell entwickelte MINFLUX-Verfahren (Balzarotti F et al., Science (2017) 355:606–612) verbesserte bereits die Lokalisations-effizienz, indem zusätzliche Information über den Ort des Moleküls über die Position eines Anregungsfokus erhalten wurde. Der Laser-

fokus wird dazu in die Nähe des zu lokalisierenden Moleküls platziert. Da das Profil des Anregungsstrahls bekannt ist, ist die gemessene Intensität ein Maß für die Entfernung des Moleküls vom Zentrum des Anregungsstrahls. Durch Platzierung des Anregungsstrahls auf drei Seiten des Moleküls kann dessen genaue Position aus Triangulation erhalten werden.

→ Die jetzt präsentierte Methode MINSTED verkleinert den Anregungsfokus durch Nutzung der stimulierten Emission. Durch den kleineren Fokus fließen mehr Informationen in das System ein, wodurch die Lokalisation noch schonender und effektiver wird – ein wichtiger Schritt für die Verfolgung molekularer Prozesse in lebenden Zellen und Geweben.

Philip Tinnefeld ■

## Sonopermeation als neuer Ansatz bei neurologischen Erkrankungen

**Die Blut-Hirn-Schranke (BHS) ist durch ihre starke Barrierefunktion nur schwer für Medikamente durchlässig, wodurch die medikamentöse Behandlung neurologischer Erkrankungen stark erschwert wird. Um dieses Hindernis zur Anwendung von Therapien überwinden zu können, werden spezielle Transportmethoden benötigt. Hierfür könnte eine Kombination aus Ultraschall und Mikroblasen (MBs) genutzt werden.**

■ Eine der momentan aussichtsreichsten Ansätze zum Überwinden der BHS für therapeutische Zwecke ist die Nutzung von Ultraschall und MBs. Dabei kann die Disruption der BHS durch die MBs verstärkt und gleichzeitig mithilfe der MBs Medikamente in Hirnareale transportiert werden. J.-N. May et al. (Theranostics (2020) 10:1948–1959) haben diesen Ansatz in Gehirnen von Mäusen untersucht. Hierbei sollten neben der Permeabilität auch potenzielle Nebenwirkungen wie Gewebe-

schädigung und Entzündungsreaktionen studiert werden. Um die häufigsten Größendimensionen konventioneller therapeutischer Nanopartikel abzudecken, wurden sowohl 10 nm große Polymere als auch 100 nm große PEGylierte Liposomen verwendet.

Nach intravenöser Injektion der MBs wurde bei einem Teil der Mäuse transkraniel Ultraschall für 5 min angewandt, in der Kontrollgruppe erfolgte keine Ultraschallbehandlung nach der Injektion. Dies wurde sowohl mit 10 nm großen Polymeren als auch mit 100 nm großen Liposomen durchgeführt. Wie erwartet steigerte die Sonopermeation die Aufnahme der Nanopartikel im Gehirn. Diese fiel zudem bei 10 nm großen Polymeren wesentlich stärker aus als bei 100 nm großen Liposomen. Eine histologische Färbung der Gehirne zeigte keine auffälligen Schädigungen des Gewebes. Durch zusätzliche IgG-Färbung konnte außerdem die erhöhte Permeabilität der BHS nachgewiesen und quantifiziert werden, da IgG die

BHS im Normalzustand nicht passieren kann. Sonopermeation steigert zudem die Penetration in weitere Hirnareale, was anhand von dreidimensionaler Bildgebung dickerer Gewebestücke bewiesen werden konnte. Auch hier drangen die kleineren Polymere wesentlich tiefer in entfernte Hirnareale ein als die größeren Liposomen.

→ May et al. konnten beweisen, dass Nanopartikel durch Sonopermeation stärker und tiefer in das Gehirn eindringen können und das Hirngewebe anscheinend nicht schädigen. Zudem ist die Erfolgswahrscheinlichkeit größenabhängig und funktioniert bei kleineren Partikeln besser. Allerdings ist es nötig, die optimale Größe für die Nanopartikel zu ermitteln, um sowohl eine optimale Aufnahme als auch eine ausreichende Kapazität für Wirkstoffe zu finden.

Daniela Kruck ■

## Simulierte Sauerstoffbildung in den Ozeanen der Erdurzeit

Vor etwa 2,43 Mrd. Jahren trat erstmalig dauerhaft von Cyanobakterien mit oxygener Photosynthese erzeugter Sauerstoff in der Erdatmosphäre auf. Dadurch wurden Fe(II)- zu Fe(III)-Ionen oxidiert, was sich bis heute als „verrostete“ Bändereisenerze bemerkbar macht. Vorher gab es aber wahrscheinlich bereits einige lokal und zeitlich begrenzte Sauerstoffoasen. Diskutiert wurde, ob die Giftigkeit von Fe(II)-Ionen die Ausbreitung der Cyanobakterien zunächst gebremst haben könnte.

■ Achim Hermann *et al.* (Nat Commun (2021) 12:2069) untersuchten die Auswirkungen verschiedener Fe(II)-Konzentrationen auf die beiden ursprünglichsten rezenten Salzwasser-Cyanobakterien (*Pseudanabaena*

sp. PCC7367 und *Synechococcus* sp. PCC7336) experimentell in einem geschlossenen und einem offenen System (permanente O<sub>2</sub>-Entfernung und konstanter CO<sub>2</sub>-Nachschub). Während im geschlossenen System Fe(II) das Wachstum deutlich behinderte, war das Wachstum im offenen System – gemessen am Chlorophyll-a-Gehalt – nicht beeinträchtigt, wengleich sich die Verdopplungszeit erhöhte. Die wiederholte Zugabe von Fe(II) in der Nachtphase wirkte sich negativ auf das Wachstum aus, konnte aber die Freisetzung von O<sub>2</sub> am Tag nicht verhindern. Das grüne Präzipitat (*green rust*: Fe(II)/Fe(III)-Salze), das sich jeweils bei Anwesenheit von Fe(II) bildet, hat keinen toxischen Effekt auf die Bakterien und könnte höchstens zu einer Verkrustung der Zellen führen. Unter anoxischen Bedingun-

gen bildet *Pseudanabaena* sogar mehr O<sub>2</sub> als in einer Atmosphäre, die modernen O<sub>2</sub>-Konzentrationen entspricht: Möglicherweise ist hierfür die stärkere Photorespiration verantwortlich.

→ Die offenen Systeme, die wahrscheinlich eher den Bedingungen auf der frühen Erde entsprechen, zeigen, dass beide Cyanobakterien in Anwesenheit von Fe(II) nicht nur gut wachsen, sondern auch reichlich O<sub>2</sub> bilden können. Die Toxizität von Fe(II) ist somit nicht geeignet, eine Verzögerung der Sauerstoffkatastrophe zu erklären. Über Cyanobakterien-Matten im Flachwasser dürften sich bereits früh lokale Sauerstoffoasen gebildet haben.

Johannes Sander ■

## Flagellin – wie können Bakterien Pflanzen unentdeckt besiedeln?

Bakterien bewegen sich mithilfe des Flagellums, einem peitschenartigen Anhang aus bis zu 20.000 Flagellin-Molekülen. Durch wellenartiges Schwingen des Flagellums können Bakterien durch Spaltöffnungen und Wunden von Pflanzen schwimmen und diese so besiedeln und infizieren. Allerdings erkennen die meisten Pflanzen Flagellin als fremd, und es aktiviert deren Immunsystem. Entscheidend ist dabei eine 22 Aminosäuren lange Sequenz des Flagellins, das Peptid flg22, das der pflanzliche Immunrezeptor FLS2 erkennt. Die daraus resultierende Immunantwort schützt Pflanzen vor bakteriellen Infektionen. Doch immunaktivierendes flg22 kommt sowohl in pathogenen als auch nicht-pathogenen Bakterien vor. Durch dieses Paradoxon blieb auch 20 Jahre nach der Entdeckung des flg22/FLS2-Systems offen, warum Pflanzen die Erkennung von flg22 entwickelten und wie Pflanzen einerseits eine Besiedlung kommensaler Bakterien des Mikrobioms ermöglichen, sich aber gleichzeitig gegen Infektionen von pathogenen Bakterien wehren. Zwei kürzlich in veröffentlichte Studien geben Antworten auf diese Fragen.

■ Katarzyna Parys *et al.* (Cell Host Microbe (2021) 29:620–634) untersuchten Tausende von künstlichen flg22-Sequenzen. Zu ihrer Überraschung zeigte sich, dass die flg22-Erkennung durch FLS2 sehr stabil ist und durch einzelne Mutationen des flg22-Peptids nicht

beeinflusst wird. Aber zwei hochkonservierte Aspartatreste des Peptids im Teil des Peptids, der an FLS2 bindet, sind maßgeblich für die Erkennung durch den FLS2-Rezeptor. Gleichzeitig sind diese Aspartatreste essenziell für die bakterielle Motilität. Die Autorinnen und Autoren erläutern, dass dies typisch für eine antagonistische Pleiotropie (AP) ist. Antagonistisch pleiotrope Gene wirken sich positiv auf einen Aspekt des Lebens aus (hier: Steigerung der Pathogenizität durch Vermeiden der FLS2-Rezeptorerkennung), bringen aber gleichzeitig Nachteile (hier: Verlust der Fortbewegung). Dem Team gelang es dennoch, einen evolutionären Bypass der AP herzustellen: Eine Mutation im flg22-Aktivierungsteil (Teil des Peptids, der FLS2-Co-Rezeptorkomplexe zusammenbringt) löst keine FLS2-vermittelte Immunantwort aus, ohne die bakterielle Motilität zu beeinträchtigen, was pathogene Bakterien noch ansteckender macht.

Die Autorinnen und Autoren erweiterten ihre Studie auf natürliche flg22-Sequenzen. Nicholas Colaïanni *et al.* (Cell Host & Microbe (2021) 29:635–649) testeten fast 100 natürliche flg22-Peptide, die in Bakterien des *Arabidopsis*-Mikrobioms vorhanden sind. Zu ihrer Überraschung stellten sie fest, dass die meis-

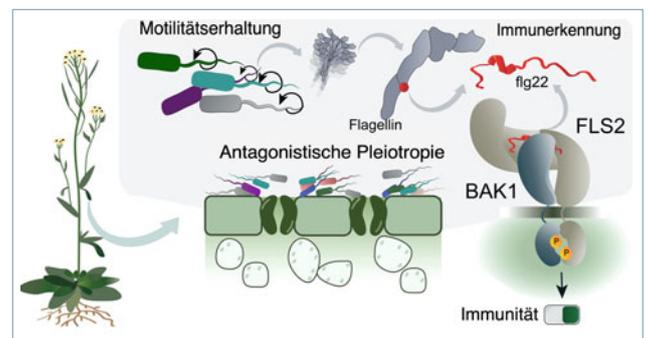


Bild: Youssef Bekhadir und Katarzyna Parys

ten flg22-Peptide kein Immunsignal aktivierten, sondern blockierten. Sie vermuten, dass immunaktivierende und immunblockierende flg22-Peptide eine Rolle bei der Homöostase der Mikrobiomgemeinschaft spielen. Interessant ist, dass immunaktivierende flg22-Peptide in Bakteriengemeinschaften aus gestressten Pflanzen besonders angereichert werden. Vermutlich beeinflusst die Diversität der flg22-Sequenzen die Zusammensetzung der Bakteriengemeinschaften.

→ Dies ist jedoch nicht das Ende der Geschichte. Katarzyna Parys *et al.* diskutieren die Diversität der FLS2-Rezeptoren in Pflanzenarten und -unterarten. So unterscheiden sich *Arabidopsis*-Unterarten in ihrer flg22-Erkennung von z. B. Tomatenpflanzen, die ein kürzeres flg15-Peptid binden. Die Veröffentlichungen öffnen somit eine weitere Verständnisebene über das evolutionäre Zusammenspiel von Immunaktivierung, Evasion und Antagonismus.

Silke Robatzek ■

- ▶ Abspaltung einer Y-chromosomalen Haplogruppe vor 7.300 Jahren hat sich bei den Maroniten des Libanon erhalten
- ▶ Gramnegative ausgetrickst – Darobactin imitiert Signalpeptid
- ▶ Intervallfasten verbessert kognitive Störungen diabetischer Mäuse
- ▶ Stoffwechsellabwägung sagt Antibiotikaresistenz voraus

## Abspaltung einer Y-chromosomalen Haplogruppe vor 7.300 Jahren hat sich bei den Maroniten des Libanon erhalten

**Der Libanon ist heute religiös ein sehr vielfältiger Staat. Aufgrund seiner geographischen Lage war die Region in der Vergangenheit aber Schauplatz vieler kriegerischer Auseinandersetzungen. Das Libanongebirge bot dabei vielen religiösen Gemeinschaften Rückzugsmöglichkeiten. Eine internationale Gruppe um Pierre Zalloua von der Balamand-Universität in Amioun untersuchte in diesem Kontext die Frage nach der genetischen Differenzierung religiöser Gruppen im Libanon (Daniel E. Platt et al., Eur J Human Genet (2021) 29:581–592).**

■ Das Autorenteam analysierte die Y-Chromosomen von rund 7.000 Individuen aus dem östlichen Mittelmeerraum, zusätzlich wurden davon bei 1.000 Personen auch autosomale

Regionen untersucht. Dabei ist die Y-chromosomale Haplogruppe J2 die häufigste (28,7%), danach kommen die Haplogruppen J1 (18,3%) und E1b (16,3%). Innerhalb des Libanon zeigt die Haplogruppe L1b eine auffallende Häufung bei den Maroniten im nördlichen Libanongebirge, nämlich 12,5 Prozent, während diese Haplogruppe sonst nur mit einer Häufigkeit von rund 3 Prozent im Libanon vorkommt – und selbst das ist der höchste gemessene Anteil in der Region. Aufgrund kurzer polymorpher Wiederholungssequenzen (*short tandem repeats*, STR) auf dem Y-Chromosom bestimmte die Autorengruppe das Alter der Abspaltung des levantinischen Zweigs der L1b-Haplogruppe auf ca. 5.000 Jahre. Die Analyse der autosomalen DNA zeigte darüber hinaus einen genetischen Anteil aus der

Region des Fruchtbaren Halbmondes, der sonst in der Region nicht vorkommt. Das Autorenteam schließt aus den Daten, dass sich die levantinische Form der L1b-Haplogruppe vor ca. 7.300 Jahren von ihrer ursprünglichen Form im Kaukasus abgespalten hat und in die Levante eingewandert ist.

→ *Eigentlich würde man erwarten, dass die gemeinsame Religion eine Ursache für die (genetische) Isolation einer Bevölkerungsgruppe darstellt. Hier scheint es aber so zu sein, dass die Einwanderer (Eroberer?) vor ca. 7.300 Jahren sich als isolierte Gruppe über Jahrtausende erhalten haben und zusätzlich im 7. Jahrhundert als Maroniten (Syrisch-Maronitische Kirche von Antiochien) organisiert haben.*

Jochen Graw ■

## Gramnegative ausgetrickst – Darobactin imitiert Signalpeptid

**Resistenzentwicklung gegenüber Antibiotika stellt ein Problem für das globale Gesundheitssystem dar. Innovative Wirkstoffe, die bestenfalls ein neues Target adressieren, werden dringend benötigt. Hundep Kaur et al. (Nature (2021) 593:125–129) zeigen nun, wie der Naturstoff Darobactin an das neue Target BamA bindet und Problemkeime abtötet.**

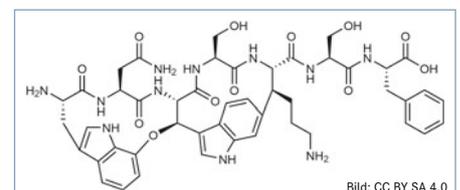
■ Basler Forschenden ist es nun gelungen, den Wirkmechanismus des nur gegen Gramnegative wirkenden Darobactins (Dar) zu enthüllen. Dazu isolierten sie den BAM-Komplex (*beta-barrel assembly machinery*) aus äußeren *Escherichia coli*-Membranen, rekonstituierten ihn in Mizellen und gaben den Naturstoff zu. Mittels Kryoelektronenmikroskopie lokalisierten sie die Bindetasche. Ein Ko-Kristall bestehend aus der BamA-β-Faß-Domäne und Dar in Detergenzmizellen bestätigte diese Bindeta-

sche mit ungewöhnlichen physikochemischen Eigenschaften. So ist jeweils etwa ein Drittel der Dar-Oberfläche in Kontakt mit BamA, der Membran und der wässrigen Umgebung. Native Massenspektrometrie in Kombination mit Molekulardynamik-Simulation bestätigten die Wechselwirkung zwischen Lipiden (bevorzugt Cardiolipin), Dar und dem intakten BAM-Komplex, wobei Cardiolipin die BamA-Dar-Interaktion sogar verstärkt. Interessanterweise ahmt Dar die typische Konsensus-Signalsequenz von Außenmembranproteinen nach. Dies blockierte ihren Zugang zum BAM-Komplex und tötet so letztendlich die Zelle.

→ *Die Arbeit impliziert ein hohes Potenzial für das in der äußeren Membran lokalisierte BamA als neue Zielstruktur für die Antibiotikaentwicklung. Die Strukturaufklärung des BAM-Darobactin-Komplexes hilft, die Wirkweise von BamA-Inhibitoren besser zu erklären*

und eröffnet die Möglichkeit, Substanzen strukturbasiert zu optimieren.

Till F. Schäberle ■



© Katerina\_Kon / stock.adobe.com

