

SONDERDRUCK  
aus

1 | 2022

**VBIO**

Verband | Biologie, Biowissenschaften  
& Biomedizin in Deutschland



**WÜSTEN-  
FORSCHUNG**  
Pioniere in der  
Atacama

**KULTUR-  
GESCHICHTE**  
Rauschpflanzen  
der Antike

**ANTARKTIS-  
FORSCHUNG**  
Artenvielfalt  
in der Tiefsee

# BIOLOGIE

## IN UNSERER ZEIT

### Die Gifte der Hundertfüßer

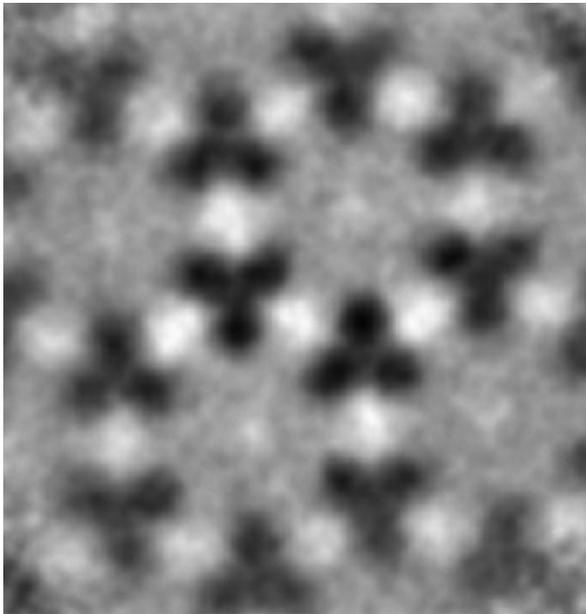


# Wie sich Bakterien in ihrer Umwelt zurechtfinden

## Bakterielle Sensorenkomplexe zur Umweltnavigation

ARIANE BRIEGEL

**Aufsicht auf ein Chemorezeptorgitter von *Escherichia coli* nach der Bildverarbeitung von kryoelektronentomographischen Aufnahmen.**



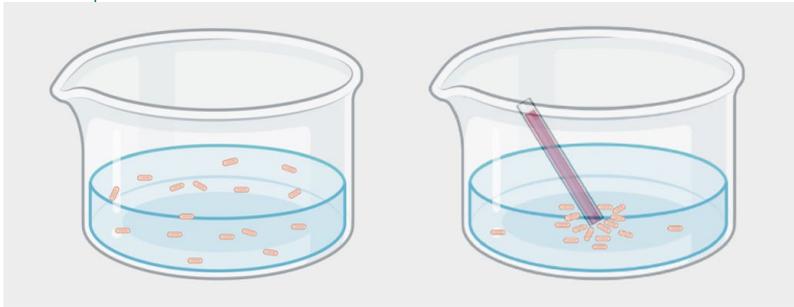
*Obwohl Bakterien mikroskopisch kleine, einzellige Lebewesen sind, können sie ihre Umgebung wahrnehmen und auf kleinste Veränderungen reagieren. Viele Arten sind sogar fähig, sich aktiv zu bewegen und bevorzugte Lebensräume aufzusuchen – entweder durch Schwimmen in flüssigem Medium oder durch Kriechen, Schwärmen oder Gleiten auf Oberflächen. Um optimal von ihrer Beweglichkeit zu profitieren, müssen die Bakterien in der Lage sein, Konzentrationsgradienten von Lock- und Schreckstoffen wahrzunehmen und ihre Bewegung dementsprechend zu kontrollieren. Dieses Verhalten wird Chemotaxis genannt und ist mittlerweile sehr gut untersucht.*

Die Grundlagen der bakteriellen Chemotaxisforschung liegen weit zurück: Der deutsche Wissenschaftler Wilhelm Pfeffer entwickelte den ersten Versuchsaufbau zur Untersuchung der Chemotaxis von Bakterien bereits im Jahr 1884. Dafür benutzte er Glaskapillaren, die er mit Lockstoffen (wie zum Beispiel Fleischextrakt) füllte und in eine Bakteriensuspension tauchte. Mithilfe eines Mikroskops konnte er dann beobachten, wie sich die Bakterien an der Öffnung der Kapillaren sammelten (Abbildung 1). Im Jahr 1966, rund achtzig Jahre nach Pfeffers Versuchen, publizierte Julius Adler einen Artikel in der Fachzeitschrift *Science* mit dem Titel „Chemotaxis in Bacteria“ [1]. In dieser Arbeit beschreibt er, dass das Bakterium *Escherichia coli* in der Gegenwart von Sauerstoff und den als Nährstoffe genutzten Verbindungen Galaktose, Glukose, Asparaginsäure, Threonin und Serin chemotaktisches Verhalten aufweist. Damit hat er bewiesen, dass Bakterien mithilfe von chemotaktischem Verhalten ener-

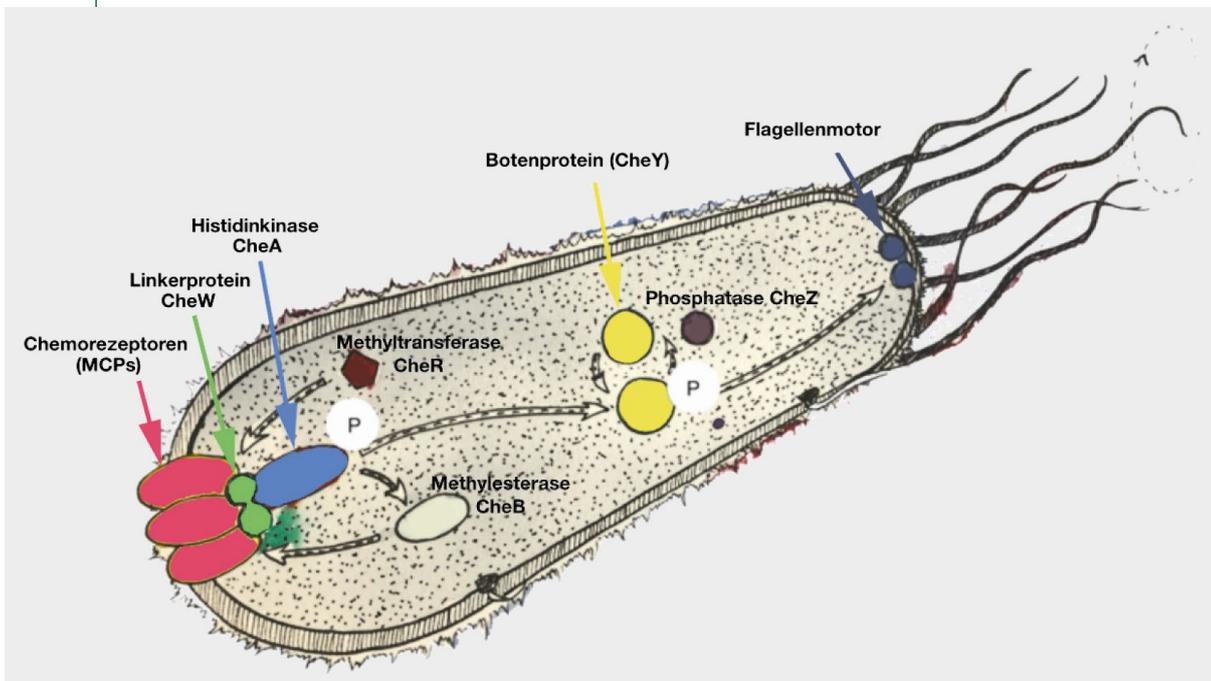
getisch optimale Lebensräume aufsuchen und ungünstige Umweltbedingungen vermeiden können.

### Chemotaxis im Modellorganismus *E. coli*

Wie sind einzellige Bakterien in der Lage, ihre Umwelt wahrzunehmen und daraufhin ihren Bewegungsapparat zu kontrollieren? Jahrzehntelange Forschung seit der Studie von Adler hat dazu geführt, dass Chemotaxis als das derzeit am besten verstandene Signaltransduktionssystem in der Biologie gilt. Die Wahrnehmung von Lock- und Schreckstoffen erfolgt durch die Bindung an Sensoren – die sogenannten Chemorezeptoren (*methyl-accepting chemotaxis proteins*, MCPs). In *E. coli* gibt es fünf Chemorezeptoren, die verschiedene Signale aus der Umwelt wahrnehmen können. Tausende dieser membrangebundenen Rezeptoren formen zusammen einen makromolekularen Komplex am Zellpol. An den cytoplasmatischen Enden der MCPs sind zwei weitere Proteine gebunden:

**ABB. 1 | WILHELM PFEFFER'S CHEMOTAXISVERSUCH**


Zu Beginn des Versuchs sind *Escherichia coli*-Bakterien (orange) gleichmäßig in einer Suspension verteilt (links). Nach Eintauchen einer mit Fleischsaft gefüllten Kapillare in die Bakteriensuspension (rechts) konnte der Forscher mithilfe eines Mikroskops beobachten, wie sich die Bakterien an der Kapillarenöffnung ansammeln. Abbildung mit BioRender erstellt.

**ABB. 2 | CHEMOTAXIS BEI *E. COLI***


Die Chemorezeptoren (MCPs, rot) bilden einen makromolekularen Komplex mit einem Linkerprotein (CheW, grün) und der Histidinkinase CheA (blau) am Zellpol. Lock- oder Schreckstoffe binden an die MCPs, die wiederum die Aktivität des Enzyms CheA kontrollieren. Im aktiven Zustand phosphoryliert CheA das Botenprotein CheY (gelb), das dann an die Flagellenmotoren bindet. Nach Dephosphorylierung von CheY durch die Phosphatase CheZ (lila) wird das Signal beendet. Die Enzyme CheR (eine Methyltransferase, braun) und CheB (eine Methylsterase, grau umrandet) kontrollieren den Methylierungszustand der Rezeptoren. Dies ermöglicht es den Zellen, die gegenwärtige Situation mit der Stoffkonzentration der Vergangenheit zu vergleichen. Abbildung: Ethan Fields.

das Enzym CheA, eine Histidinkinase, und das Linkerprotein CheW. Die MCPs kontrollieren die Aktivität des CheA-Enzyms. Wird CheA von den Rezeptoren aktiviert, überträgt das Enzym eine Phosphorylgruppe auf das Botenprotein CheY. Das phosphorylierte Botenprotein kontrolliert die Aktivität des Bewegungsapparates der Zelle. Die Phosphatase CheZ wiederum entfernt die Phosphorylgruppe von CheY und beendet die Signalübertragung (Abbildung 2).

*E. coli* ist ein stäbchenförmiges Bakterium und besitzt ca. 8–10 Flagellen, mit denen es in flüssigem Medium schwimmen kann. Jede Flagelle ist über einen Haken mit einem in der Zellohülle eingebetteten rotierenden Motor

### IN KÜRZE

- Bewegliche Bakterien sind in der Lage, sich durch chemotaktisches Verhalten in ihrer **Umwelt zurechtzufinden**.
- Chemotaxis ist eines der am besten untersuchten **Signaltransduktionssysteme** der Biologie
- Die Umweltsignale werden von **hochgeordneten Gittern aus Rezeptoren** wahrgenommen und über eine Signalkette an den Bewegungsapparat der Zellen weitergeleitet.
- Chemotaxis ist ein **weit verbreitetes Verhalten** vieler Bakterien, einschließlich pathogener Krankheitserreger.

verbunden. Wenn sich alle Flagellenmotoren einer Zelle gegen den Uhrzeigersinn drehen (*counterclockwise*, CCW), formen alle Flagellen zusammen ein sogenanntes Superbündel, das die Zelle vorantreibt. Dadurch schwimmen die Zellen im „Run“-Modus geradeaus (Abbildung 3). Bindet CheY-P an ein spezielles Protein an der Basis des Flagellenmotors, löst es dort eine Konformationsänderung aus, was eine Umkehr der Drehrichtung zur Folge hat. Drehen sich ein Teil oder alle Flagellenmotoren im Uhrzeigersinn (*clockwise*, CW), löst sich das Flagellenbündel auf und die Zellen beginnen, auf der Stelle zu taumeln („Tumble“). Geht die Bewegung wieder in den „Run“-Modus über, schwimmt die Zelle in eine neue Richtung weiter. Das Chemotaxissystem kontrolliert die Länge und Frequenz der „Run“- und „Tumble“-Phasen und ermöglicht es den Zellen auf diese Weise, einem Nährstoffgradienten zu folgen (Abbildung 3). Dabei ist das Chemotaxissystem extrem empfindlich und anpassungsfähig: So reichen bereits wenige Nährstoffmoleküle aus, um das System zu aktivieren, und die Zellen können Nährstoffkonzentrationen über fünf Größenordnungen wahrnehmen [2].

Diese Fähigkeit einem Konzentrationsgradienten zu folgen, beruht auf einem zeitlichen Erinnerungsvermögen: Die Zellen können ihre augenblickliche Situation mit der Vergangenheit vergleichen und feststellen, ob sich die Situation in Bezug auf einen Lock- oder Schreckstoff verbessert oder verschlechtert hat. Auf diese Weise können sie eine Nährstoffquelle finden bzw. einen Schreckstoff meiden und dadurch den jeweils gerade optimalen Lebensraum erreichen. Möglich macht dies eine reversible Methylierung der Chemorezeptoren, die durch die Proteine CheR und CheB geregelt wird. Dabei ist CheR eine Methyltransferase und überträgt Methylgruppen auf die MCPs, wohingegen die Methylsterase CheB diese wieder entfernt.

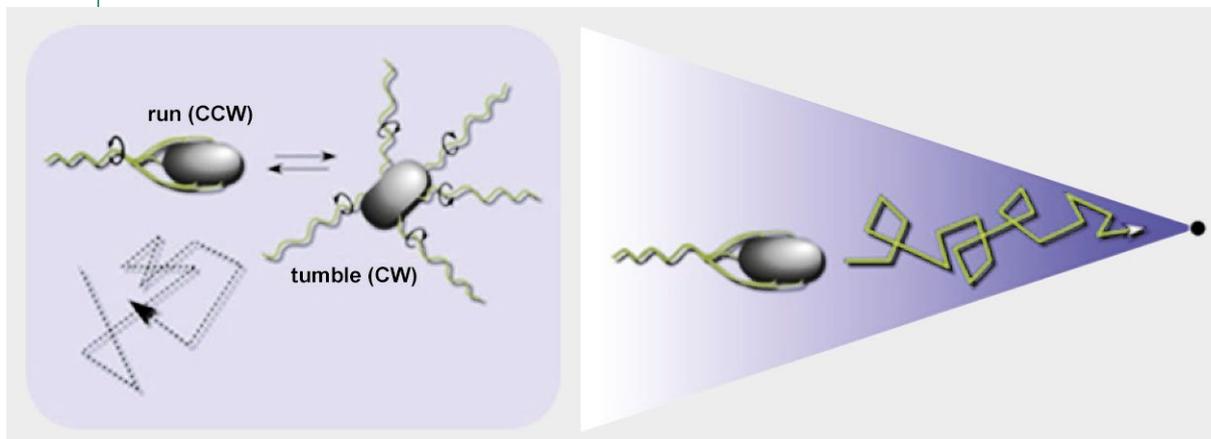
CheR ist ein konstitutiv aktives Enzym, das kontinuierlich die Rezeptoren methyliert. Im Gegensatz dazu wird CheB von CheA phosphoryliert und erst dadurch aktiviert. Hierbei ist es von besonderer Bedeutung, dass die Entfernung der Methylgruppen von den Rezeptoren durch phosphoryliertes CheB (CheB-P) deutlich langsamer erfolgt als die Signalübertragung von CheY-P zu den Flagellenmotoren.

Sowohl das Botenprotein CheY als auch die Methylsterase CheB werden von CheA aktiviert. Hierbei bewirkt CheY-P zunächst eine rapide Änderung der Drehrichtung des Flagellenmotors, so dass sich die Motoren im Uhrzeigersinn drehen. Dies wiederum hat zur Folge, dass die Zelle zu taumeln beginnt. CheB-P wird ebenfalls aktiv, allerdings geschieht die darauffolgende Demethylierung der Rezeptoren wie erwähnt wesentlich langsamer als die Bindung von CheY-P an die Flagellenmotoren. Sind die Rezeptoren vorwiegend demethyliert, inaktiviert dies wiederum das Enzym CheA. Diese Inaktivierung beendet die Phosphorylierung von CheY, was zur Folge hat, dass sich die Drehrichtung der Flagellenmotoren erneut ändert. Die Motoren drehen sich wieder gegen den Uhrzeigersinn und die Zellen schwimmen geradeaus [2]. Das System hat sich nun an die gegenwärtige Situation angepasst und kann deshalb erneut auf Lock- oder Schreckstoffe reagieren.

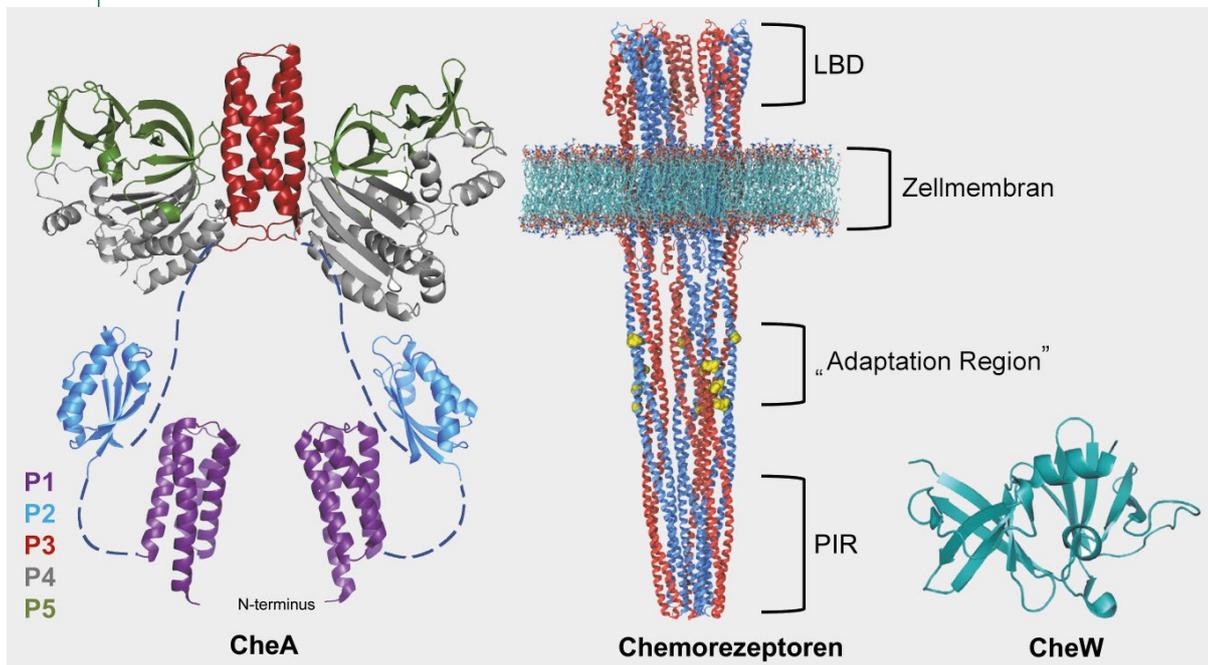
### Aufbau der Chemorezeptorkomplexe von *E. coli*

Obwohl alle Komponenten des Chemotaxissystems schon lange bekannt sind, wurden der genaue Aufbau der Chemorezeptorkomplexe und der zugrundeliegende molekulare Mechanismus der Signalübertragung erst im letzten Jahrzehnt weitgehend aufgeklärt. Dass die Rezeptoren in Komplexen an den Zellpolen vorkommen, konnte 1993 mit immunmarkierten MCPs anhand von traditioneller

**ABB. 3 | FORTBEWEGUNG BEI *E. COLI***



Das Bakterium verfügt über zwei Bewegungsarten (links): Im „Run“-Modus schwimmt es geradlinig, wobei sich alle Flagellen gegen den Uhrzeigersinn drehen. Dadurch formen sie gemeinsam ein „Superbündel“, das die Zellen vorantreibt. Drehen sich eine oder mehrere Flagellen im Uhrzeigersinn, löst sich das Flagellenbündel auf, und die Zelle taumelt auf der Stelle („Tumble“). Rechts: Mit Kontrolle der Länge und Frequenz der Schwimm- und Taumelphasen gelingt es den Zellen, Nährstoffgradienten zu folgen und optimale Umgebungen aktiv aufzusuchen. Abbildung mit Genehmigung von Prof. John S. Parkinson, University of Utah.

**ABB. 4 | KOMPONENTEN DER CHEMOREZEPTORGITTER IN E. COLI**


**Links:** Das Enzym CheA formt Homodimere. Jedes CheA-Protein besteht aus 5 Domänen (P1-P5), von denen jede eine spezielle Aufgabe erfüllt: P1: Diese Domäne enthält das Substrathistidin, also das Histidin, das die Phosphorylgruppe auf CheY überträgt. P2: Bindungsstelle für das Botenprotein CheY. P3: Dimerisationsdomäne. P4: Kinasedomäne. P5: Rezeptorbindungsdomäne. **Mitte:** Die membrangebundenen Chemorezeptoren formen Trimere aus Rezeptorhomodimeren. Die Lock- und Schreckstoffe binden an die Ligandenbindungsdomäne (LBD). CheA und CheW binden an die cytoplasmatischen Enden der Chemorezeptoren („Protein Interactions Region“, PIR). Der Methylierungszustand der Rezeptoren wird durch die Enzyme CheR und CheB in der sogenannten „Adaptation Region“ kontrolliert. **Rechts:** Das Linkerprotein CheW kommt als Monomer vor. Strukturell ähnelt es der P5-Domäne von CheA. Abbildung von Alise Muok und Keith Cassidy.

Elektronenmikroskopie nachgewiesen werden [3]. Allerdings ist diese Methode unzureichend, um den genauen strukturellen Aufbau der Komplexe aufzulösen. Die einzelnen Komponenten, unter anderem der cytoplasmatische Teil des Serin-Chemorezeptors Tsr [4], das Enzym CheA [5] und auch CheW [6] konnten anhand von Kristallographie oder Kernspinresonanzspektroskopie strukturell bestimmt werden. Diese Studien haben wichtige Einblicke in den Aufbau dieser Proteine gegeben.

Das Linkerprotein CheW kommt als Monomer vor, im Gegensatz dazu formt CheA Homodimere. Jedes CheA besteht dabei aus fünf Domänen (P1-P5), wobei alle Domänen eine spezielle Aufgabe erfüllen. So wird zum Beispiel die Bildung von Homodimeren durch die P3-Domänen ermöglicht. Dagegen ist die Domäne P2 für die Bindung an das Botenprotein CheY verantwortlich. Die Übertragung der Phosphorylgruppe von einem ATP auf CheY und CheB wird durch die Domänen P1 und P4 katalysiert. Hierbei bindet ATP zunächst an die Kinasedomäne (P4). Anschließend wird die Phosphorylgruppe von dem gebundenen ATP auf die Domäne P1 übertragen – die Histidinkinase ist autophosphoryliert und bereit, von den Rezeptoren aktiviert zu werden. Interessanterweise wird die Phosphorylgruppe hierbei auf die P1-Domäne des CheA-Partnermoleküls im Dimer übertragen. Dieser Vorgang macht

deutlich, dass das Enzym nur als Dimer funktionell ist. Zu guter Letzt ist die P5-Domäne für die Bindung an die Rezeptoren verantwortlich (Abbildung 4). Das Linkerprotein CheW, das ebenfalls an die Rezeptoren bindet, ist der P5-Domäne von CheA strukturell sehr ähnlich. Die Chemorezeptoren wiederum formen Trimere aus Rezeptorhomodimeren.

Wie genau diese einzelnen Komponenten zusammen einen makromolekularen Komplex bilden, um kooperativ Signale aus der Umwelt aufzunehmen und in die Zelle weiterzuleiten, war damit aber immer noch ungeklärt. Ein entscheidender Durchbruch konnte mithilfe der Kryoelektronentomographie erreicht werden. Diese Methode erlaubt die dreidimensionale Analyse von naturbelassenen Chemorezeptorkomplexen in ganzen Zellen und mit makromolekularer Auflösung. In Kombination mit Kristallographie von Einzelkomponenten konnte damit zum ersten Mal der genaue Aufbau bestimmt werden (Abbildung 5, [7, 8]). Die kleinste, chemotaktisch aktive Untereinheit besteht aus zwei Trimeren von Rezeptordimeren, einem CheA-Dimer und zwei CheW-Monomeren. Hierbei binden die P5-Domänen von CheA an die Linkerproteine und formen das sogenannte „Interface 1“ (Abbildung 5a). Viele dieser aktiven Untereinheiten verbinden sich zu einem hochgeordneten, ausgedehnten Gitter.

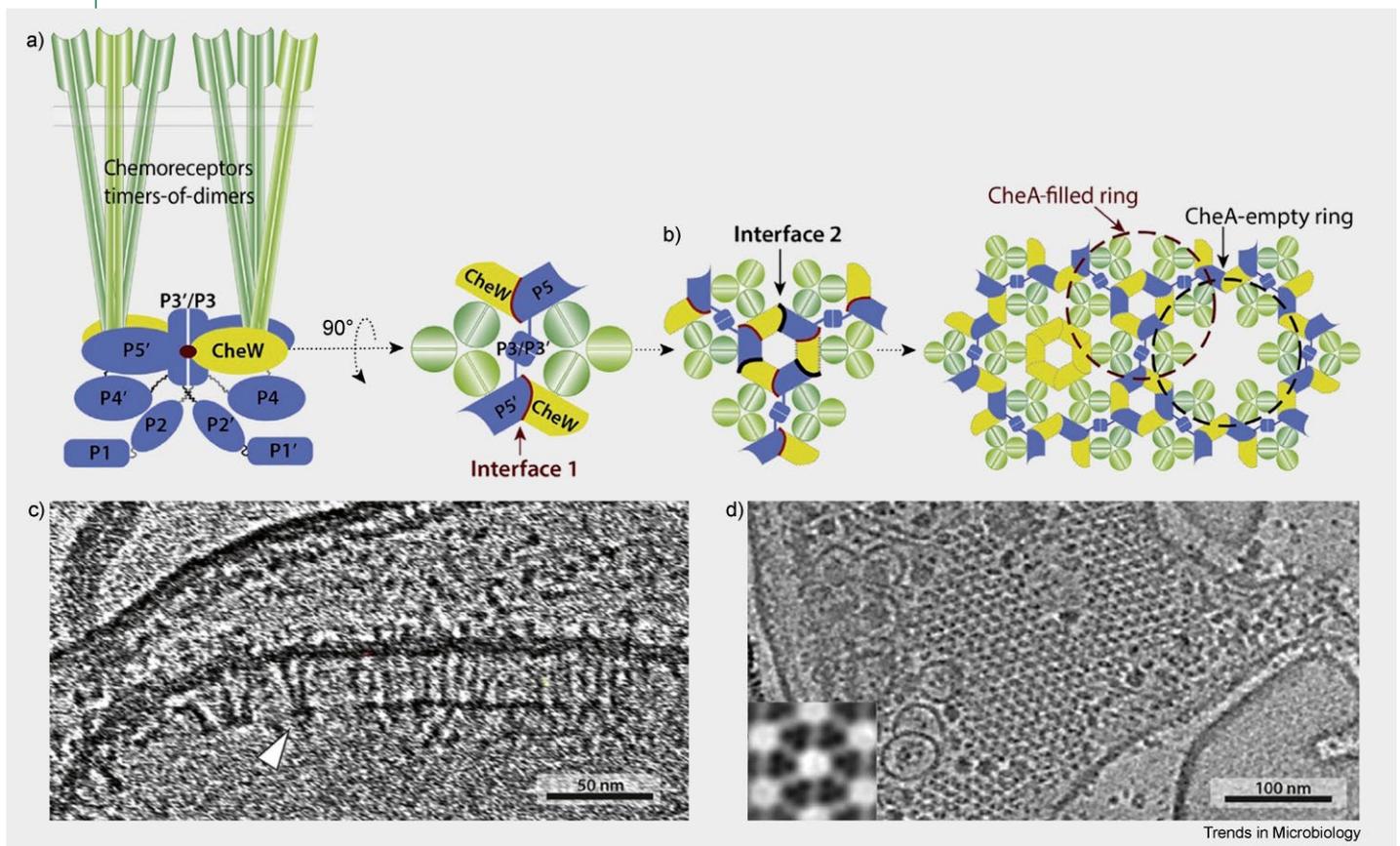
Hierbei bindet jeweils die P5-Domäne von einer CheA-Untereinheit an ein CheW einer benachbarten Untereinheit und formt das sogenannte „Interface 2“ (Abbildung 5b). In der Gitteraufsicht wird die Anordnung der einzelnen Komponenten deutlich: CheA-P5-Domänen und CheW-Proteine wechseln sich ab und formen regelmäßige Ringe. Jeder Ring enthält dabei jeweils drei „Interface 1“- und „Interface 2“-Verbindungen. Benachbarte Ringe sind über die CheA-P3-Dimer-Domänen verbunden. Jeweils sechs Ringe aus CheA-P5-CheW umschließen einen zentralen Ring, der kein CheA enthält. Dieser Ring kann teilweise oder vollständig mit CheW-Proteinen gefüllt sein (Abbildung 5b). Die gebundenen Rezeptortrimere formen ausgedehnte, hochgeordnete hexagonale Gitter. Diese sind in der Kryoelektronentomographie sowohl

in der Seitenansicht (Abbildung 5c) als auch in der Aufsicht (Abbildung 5d) deutlich zu erkennen.

### Signalübertragung in den Chemorezeptorgittern

Was für Konformationsänderungen geschehen nun im Rezeptorgitter, wenn Lock- oder Schreckstoffe an die Rezeptoren binden? Diese Frage beschäftigt Wissenschaftler bis zum heutigen Tag. Sie ist schwer zu beantworten: Hochauflösende Methoden sind essentiell, um die molekularen Vorgänge im Detail zu verstehen, aber ihre Durchführung ist an den ausgedehnten Gittern nicht möglich. Auf der anderen Seite ist Kryoelektronentomographie noch nicht in der Lage, die nötige Auflösung zu erreichen, um den gesamten Vorgang auf atomarer Ebene sichtbar zu

**ABB. 5 | DIE ARCHITEKTUR DER CHEMOREZEPTORGITTER IN *E. COLI***



**(a) Schematische Seitenansicht und Aufsicht der kleinsten chemotaktisch aktiven Untereinheit (bestehend aus 2 Trimeren aus Rezeptordimeren (grün), einem CheA Dimer (blau) und zwei CheW-Monomeren (gelb)). In dieser Signaluntereinheit bindet CheW die P5-Domäne von CheA über eine Schnittstelle, das sogenannte „Interface 1“, das mit einer dunkelroten Linie markiert ist. (b) Die einzelnen Signaluntereinheiten formen zusammen ein ausgedehntes, regelmäßiges Gitter, in dem CheA-P5 und CheW von verschiedenen Signaluntereinheiten über das „Interface 2“ verbunden sind (schwarze Linie). Die Rezeptoren formen dabei ein hexagonales Gitter, wobei an jeder Ecke des Hexagons ein Trimer aus Rezeptordimeren sitzt. CheA-P5 und CheW formen Ringe (mit abwechselnden „Interface 1“- und „Interface 2“-Schnittstellen). Benachbarte Ringe sind über die Dimerisationsdomänen von CheA (P3) miteinander verbunden. Die Ringe beinhalten entweder drei CheA-P5-Domänen (dunkelroter Ring) oder kein CheA (schwarzer Ring). (c) Kryoelektronentomographische (cryoET) Abbildung eines Chemorezeptorgitters in Seitenansicht und eines Flagellenmotors (links). Der Pfeil zeigt auf die Rezeptorenden an denen CheA und CheW binden. (d) CryoET-Aufnahme eines Chemorezeptorgitters von oben. Die regelmäßige Anordnung der Rezeptoren ist gut zu erkennen. Inset: Ein individuelles Hexagon aus sechs Trimeren von Rezeptordimeren nach Bildverarbeitung einer elektronentomographischen Aufnahme. Abbildung reproduziert aus [9] mit Genehmigung von Trends in Microbiology.**

machen. Allerdings konnten einige Aspekte in den letzten Jahren aufgeklärt werden: Werden die Rezeptoren aktiviert oder deaktiviert, ändert sich die Konformation der Trimere im Gitter: Im die Histidinkinase CheA aktivierenden Zustand spreizen sich die Trimere weiter auseinander, wohingegen sich die Dimere im nicht-aktivierenden Zustand, ähnlich einem Reißverschluss, aneinander annähern [10]. Diese strukturelle Veränderung ist besonders deutlich am sogenannten „Glycin-Scharnier (*glycine hinge*)“, das sich im cytoplasmatischen Teil der Rezeptoren befindet (Abbildung 6). Die Signale werden von den Rezeptoren über das Linkerprotein CheW auf die Histidinkinase übertragen und bewirken auch hier Konformationsänderungen. So wurde vor allem eine Kippbewegung der Kinasedomäne P4 beobachtet [11]. Im aktiven Zustand ist diese Domäne der rezeptorbindenden P5-Domäne angehängt. Dagegen sind die beiden Domänen P1 und P2 frei beweglich und ermöglichen die Übertragung der Phosphorylgruppen auf das Botenprotein CheY [12]. Im inaktiven Zustand vergrößert sich der Abstand der P4-Domäne von P5, und die P1- und P2-Domänen sind unproduktiv gebunden (Abbildung 6).

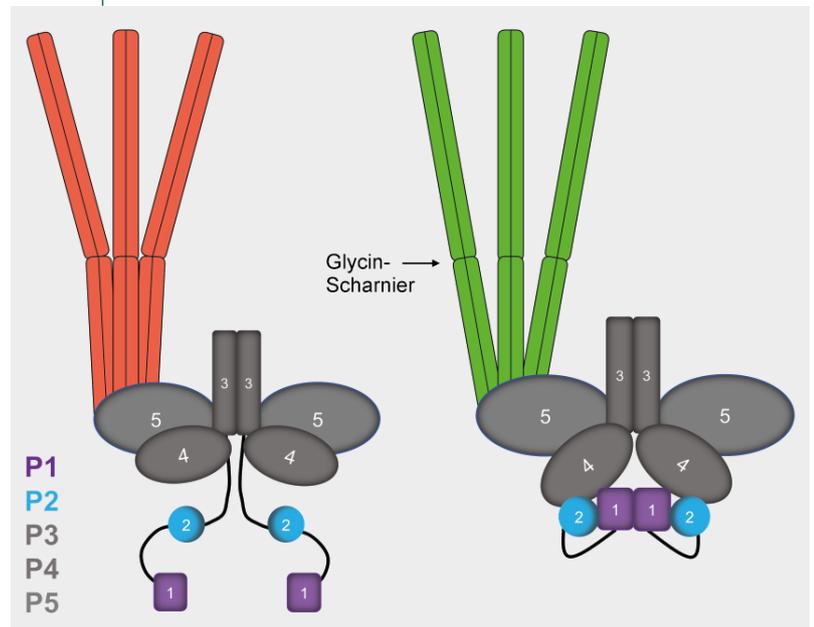
Ein weiterer Aspekt der Gitter ist die hohe Kooperativität der Rezeptoren. Es ist lange bekannt, dass die Rezeptoren ihren Bindungszustand nicht nur auf die direkt gebundene Histidinkinase übertragen, sondern dass sich das Signal über das Gitter überträgt und auch die Aktivität nicht direkt gebundener Kinaseenzyme in der Nachbarschaft kontrolliert. Hierbei ist auf jeden Fall das „Interface 2“ von entscheidender Bedeutung: Wird diese Bindungsschnittstelle gestört, geht die Kooperation verloren [13]. Ob und was für andere Faktoren zu dem kooperativen Verhalten beitragen, muss noch genau erforscht werden.

### Chemorezeptorgitter in anderen Bakterien

Das hier beschriebene Chemotaxissystem von *E. coli* ist eines der am besten untersuchten Signaltransduktionssysteme in der Biologie. Chemotaxis kommt allerdings nicht nur in diesem Modellorganismus vor, sondern es ist unter beweglichen Bakterien weit verbreitet. Generell sind einige Grundkomponenten konserviert wie zum Beispiel die Kinase, das Linkerprotein und auch die Komponenten der Rezeptoren, die mit diesen beiden Proteinen interagieren. Darüber hinaus ist die hexagonale Anordnung der Rezeptoren universell und wurde in allen derzeit strukturell untersuchten Chemotaxissystemen sowohl in Bakterien als auch in Archaeen beobachtet. Allerdings gibt es auch deutliche Unterschiede zwischen dem *E. coli*-Modellsystem und anderen Organismen. Zum Beispiel gibt es Bakterien, die weit mehr als nur fünf verschiedene Chemorezeptoren besitzen wie *Magnetospirillum magnetotacticum*, das 59 verschiedene Rezeptoren im Genom kodiert.

Auch die Domänen der Rezeptoren, die an Liganden binden, weisen eine enorme Vielfalt auf. Diese Variabilität ist damit zu erklären, dass Bakterienarten sehr unter-

**ABB. 6 | SIGNALÜBERTRAGUNG AN DEN CHEMOREZEPTORGITTERN**



**Wenn die Histidinkinase aktiviert ist (links), sind die Rezeptoren in der Region um das „Glycin-Scharnier“ aufgespreizt. Dies beeinflusst wiederum die Konformation des Enzyms: Die P4-Domäne nähert sich an die rezeptorbindende P5-Domäne an. Die beiden Domänen P1 und P2 sind frei beweglich und erlauben die Übertragung der Phosphorylgruppe auf das Botenprotein CheY. Wenn die Histidinkinase inaktiv ist (rechts), kommen sich die Rezeptoren näher, die P4-Domäne entfernt sich von der P5-Domäne, und die P1- und P2-Domänen bleiben in einem unproduktiven Zustand an den Rest des Enzyms gebunden.**

Abbildung von Dr. Alise Muok.

schiedliche Lebensräume besiedeln und daher auch auf sehr verschiedene Lock- und Schreckstoffe reagieren müssen. Darüber hinaus besitzen viele Bakterien zusätzliche Chemotaxisproteine, die nicht in *E. coli* zu finden sind. Ein Beispiel hierfür ist CheV, eine Chimere, die aus einem CheW-ähnlichem und einem CheY-ähnlichem Anteil besteht und ebenfalls in die Gitter eingebaut ist. CheV kommt unter anderem im Choleraerreger *Vibrio cholerae* vor und ist nachgewiesenermaßen in die Anpassung an die Umgebung involviert und darüber hinaus wichtig, um bestimmte Rezeptoren in das Gitter einzufügen. ParP ist eine weitere Komponente, die ebenfalls im Gitter von *Vibrio cholerae* zu finden ist. Dieses Protein ist sowohl für die Gitterformation als auch für die korrekte Lokalisation der Gitter am Zellpol mitverantwortlich.

Sowohl die Kombination verschiedener Proteine, die an die Rezeptoren binden, als auch deren Stöchiometrie resultiert in einer Vielfalt an verschiedenen Gitterkompositionen. Diese Gitter unterscheiden sich sowohl in ihrer strukturellen Zusammensetzung als auch in ihren Eigenschaften: So ist mittlerweile bekannt, dass die unterschiedlichen Gitter auch unterschiedlich stabil sind. In *E. coli* sind die Gitter beispielsweise ultrastabil und überstehen sogar das Platzen von Zellen unversehrt. Allerdings mag diese Stabilität nicht immer von Vorteil sein, vor allem in

Bakterien, die häufig ihren Lebensraum wechseln wie *V. cholerae*. Der Choleraerreger kann in freien Wasserkörpern gut überleben. Wird es aber von einem Menschen über verseuchtes Trinkwasser aufgenommen, kolonisiert es den Darm. Dieser Lebensraumwechsel ist extrem: Fast alle Bedingungen unterscheiden sich von denen in der Umwelt wie zum Beispiel der pH-Wert, der Salzgehalt, die Umgebungstemperatur und die verfügbaren Nährstoffe. Haben sich die Bakterien im Darm etabliert, lösen sie den für Cholera typischen heftigen Durchfall aus. Hierbei wird ein Großteil der Bakterien wieder in die Umwelt ausgeschieden und der Zyklus kann erneut beginnen. Tatsächlich sind die Chemorezeptoren in *V. cholerae* im Gegensatz zu denen von *E. coli* fragil und fallen leicht auseinander, sobald die Zelle beschädigt ist. Diese Eigenschaft könnte für *V. cholerae* vorteilhaft sein, da sie den Zellen möglicherweise erleichtert, die Komposition der Rezeptoren im Gitter genau an die Umweltbedingungen anzupassen.

Interessanterweise besitzen mehr als die Hälfte aller chemotaktischen Bakterien nicht nur ein, sondern zwei oder sogar mehrere Chemotaxissysteme. Dass diese Systeme jeweils strukturell unterschiedliche Gitter formen, wurde in verschiedenen Organismen beobachtet. Vermutlich verhindert diese strukturelle Trennung die Vermischung unterschiedlicher Signale; allerdings ist dieser Aspekt noch nicht gut untersucht. Auch ist die Funktion der verschiedenen Gitter oft unklar, denn nicht immer kann eine Kontrolle des Bewegungsapparates nachgewiesen werden. Zusätzlich zu den membrangebundenen Systemen wie in *E. coli* gibt es auch vollständig cytoplasmatische Systeme. Hierbei formen sich die Gitter aus jeweils zwei Schichten: Jeweils zwei Rezeptorgitter mit gebundenem CheA und CheW formen eine Art Sandwich, wobei die Rezeptoren der beiden Gitter in der Mitte überlappen. Die Funktion dieser cytoplasmatischen Gitter ist momentan noch weitgehend unbekannt. Am besten verstanden sind sie im Bakterium *Rhodobacter sphaeroides*, in dem sie den metabolischen Zustand der Zelle bestimmen und zusammen mit einem membrangebundenen System für chemotaktisches Verhalten notwendig sind [10].

### Ausblick der Chemotaxisforschung

Das Chemotaxisverhalten der Bakterien fasziniert Wissenschaftler auch in der heutigen Zeit, und die aktive Forschung an diesem Thema geht ungebremst weiter. Und das ist verständlich: Chemotaxis ist ein wichtiger Bestandteil im Lebenszyklus vieler für Mensch und Umwelt bedeutender Mikroorganismen. Es hilft diesen dabei, sich in ihrer Umwelt zurechtzufinden und den für sie geeigneten Lebensraum zu besiedeln. Das Chemotaxissystem beruht auf einer überschaubaren Anzahl an Einzelkomponenten, und dennoch ist es in seiner Funktion sehr komplex. Man kann es als eine Art bakterielles Gehirn betrachten, das sogar ein Erinnerungsvermögen aufweist. Ungeachtet der Tatsache, dass viele Aspekte dieses Systems in *E. coli* mittlerweile gut erforscht sind, bleiben selbst hier einige Fra-

gen unbeantwortet, beispielsweise wie genau das Signal übertragen wird, oder welche Aspekte das kooperative Verhalten der Rezeptoren ermöglichen.

Chemotaktisches Verhalten spielt auch eine entscheidende Rolle in einigen bedeutenden Krankheitserregern. So ermöglicht es den pathogenen Bakterien, sowohl Infektionen zu etablieren als auch sie aufrechtzuerhalten [14]. Hierzu zählen zum Beispiel die Erreger der Magenschleimhautentzündung (*Helicobacter pylori*), der Campylobacter-Enteritis (*Campylobacter jejuni*), von *Pseudomonas*-Infektionen (*Pseudomonas aeruginosa*) und der Cholera (*Vibrio cholerae*). Die ausschlaggebenden chemotaktischen Signale sind hierbei häufig vom Wirt produzierte Zwischenprodukte des Stoffwechsels. Chemotaktisches Verhalten hat aber nicht nur eine Bedeutung für menschliche oder tierische Krankheitserreger, sondern ebenso für Bakterien, die an oder in Pflanzen vorkommen. Eine nachgewiesene Rolle spielt Chemotaxis vor allem in der Rhizosphäre - dem Raum im Boden, der direkt von lebenden Pflanzenwurzeln beeinflusst ist. Die meisten Bakterien, die in der Rhizosphäre vorkommen, sind beweglich und chemotaktisch. Dazu gehören auf der einen Seite Symbionten wie zum Beispiel das Bakterium *Sinorhizobium mellotti*, das in Symbiose mit Hülsenfrüchten lebt und Stickstoff fixiert. Auf der anderen Seite gehören auch Krankheitserreger dazu wie zum Beispiel *Ralstonia solanacearum*, das das Welken in einer Reihe von Nutzpflanzen auslöst, etwa in Tabak, Tomaten, Paprika, Aubergine und Kartoffeln. Die Bakterien der Rhizosphäre können vor allem Chemikalien, die von Wurzeln oder Blättern ausgeschieden werden, wahrnehmen wie zum Beispiel organische Säuren, Pflanzenhormone, Zuckersäuren oder Kohlenhydrate [14]. Wie in den menschlichen Krankheitserregern spielt Chemotaxis auch hier eine Rolle in der Besiedlung und Etablierung von Infektionen.

Kann das Chemotaxissystem gezielt verwendet werden, um neue Behandlungsmethoden gegen diese Bakterien zu entwickeln? Dies ist besonders im Hinblick auf die wachsende Anzahl an antibiotikaresistenten pathogenen Bakterien eine wichtige Frage für die angewandte medizinische Forschung. Zum anderen wird die Bedeutung von mikrobiellen Gemeinschaften, dem sogenannten Mikrobiom, immer deutlicher. Auch hier spielt Chemotaxis mit großer Wahrscheinlichkeit eine bedeutende Rolle - welche genau, muss allerdings noch untersucht werden. Auch für die Industrie ist das bakterielle Chemotaxissystem interessant: So könnten Bakterien in Zukunft als Biosensoren dazu benutzt werden, Umweltgifte zu erkennen und sogar gleich abzubauen oder Krankheiten anhand von Indikatoren im Blut oder Urin zu erkennen. Einzelne Forschungsberichte über derartige Anwendungen sind in Bearbeitung oder wurden bereits publiziert. Mithilfe von verbesserten und neuen Methoden vor allem in den Bereichen der Mikroskopie, Bildverarbeitung und Bioinformatik werden in den nächsten Jahren sicher grundlegende Einsichten in dieses faszinierende System möglich.

## Zusammenfassung

Viele bewegliche Bakterien sind in der Lage, mithilfe von ausgedehnten Rezeptorgittern ihre chemische Umwelt wahrzunehmen und ihren Bewegungsapparat dementsprechend zu kontrollieren. Das System ist hochempfindlich und kann Nährstoffe in Konzentrationen über fünf Größenordnungen wahrnehmen. Darüber hinaus können die Bakterien den gegenwärtigen Zustand mit der Vergangenheit vergleichen, was ihnen ermöglicht, Nährstoffgradienten zu verfolgen. Dieses Verhalten wird Chemotaxis genannt und ermöglicht den Bakterien, optimale Lebensräume aufzusuchen. Chemotaxis ist eines der am besten verstandenen Signaltransduktionssysteme in der Biologie, und der genaue Aufbau und die Funktion der einzelnen Komponenten ist mittlerweile besonders im Modellsystem *E. coli* gut untersucht. Chemotaxis wird auch von pathogenen Bakterien verwendet und ist ein wichtiger Bestandteil für einen ungestörten Infektionsverlauf. Neue Forschungsergebnisse zeigen, dass die Grundstruktur der Gitter, in denen die Komponenten der Chemotaxis angeordnet sind, in unterschiedlichen Bakterien vom bekannten Modellsystem *E. coli* abweichen kann.

## Summary

### Bacterial sensory complexes for environmental navigation

Many motile bacteria rely on extensive chemoreceptor arrays to sense their chemical environment and control their motility apparatus. This enables the bacteria to follow nutrient gradients by comparing their current condition with that one of the recent past. This system is highly sensitive and can respond to nutrient concentrations over five orders of magnitude. This behaviour is called chemotaxis and enables the bacteria to seek out favourable environments. Chemotaxis is one of the best understood signal transduction systems in biology, and the structure and function of the chemoreceptor arrays is well understood in the model system of *E. coli*. Furthermore, chemotaxis is also a key behaviour in the infection process of pathogenic bacteria. New research findings show that chemoreceptor array architecture can differ from the model system of *E. coli*, and that we find a great variability with regard to other bacterial species.

## Schlagworte

Chemotaxis, Chemorezeptoren, Bakterien, Signaltransduktion, bakterielles Verhalten.

## Literatur

- [1] J. Adler (1966). Chemotaxis in Bacteria. *Science* 153, 708–716.
- [2] G. L. Hazelbauer et al. (2008). Bacterial chemoreceptors: high-performance signaling in networked arrays. *Trends Biochem Sci* 33, 9–19.
- [3] J. R. Maddock, L. Shapiro (1993). Polar location of the chemoreceptor complex in the *Escherichia coli* cell. *Science* 259, 1717–1723.
- [4] K. K. Kim et al. (1999). Four-helical-bundle structure of the cytoplasmic domain of a serine chemotaxis receptor. *Nature* 400, 787–792.
- [5] A. M. Bilwes et al. (1999). Structure of CheA, a signal-transducing histidine kinase. *Cell* 96, 131–141.
- [6] I. J. Griswold et al. (2002). The solution structure and interactions of CheW from *Thermotoga maritima*. *Nat Struct Mol Biol* 9, 121–125.
- [7] J. Liu et al. (2012). Molecular architecture of chemoreceptor arrays revealed by cryoelectron tomography of *Escherichia coli* minicells. *Proc Natl Acad Sci USA* 109, E1481–E1488.
- [8] A. Briegel et al. (2012). Bacterial chemoreceptor arrays are hexagonally packed trimers of receptor dimers networked by rings of kinase and coupling proteins. *PNAS USA* 109, 3766–3771.
- [9] W. Yang, A. Briegel (2019). Diversity of Bacterial Chemosensory Arrays. *Trends Microbiol.* 28, 68–80.
- [10] W. Yang et al. (2019). In Situ Conformational Changes of the *Escherichia coli* Serine Chemoreceptor in Different Signaling States. *MBio* 10, <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mBio.00973-19>
- [11] C. K. Cassidy et al. (2020). Structure and dynamics of the *E. coli* chemotaxis core signaling complex by cryo-electron tomography and molecular simulations. *Commun Biol* 3, 24.
- [12] A. R. Muok et al. (2020). Regulation of the chemotaxis histidine kinase CheA: A structural perspective. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 1862, 183030.
- [13] G. E. Pinas et al. (2016). The source of high signal cooperativity in bacterial chemosensory arrays. *PNAS USA* 113, 3335–40.
- [14] M. A. Matilla, T. Krell (2018). The effect of bacterial chemotaxis on host infection and pathogenicity. *FEMS Microbiol Rev* 42, <https://doi.org/10.1093/femsre/fux052>

## Verfasst von:



Ariane Briegel hat an der LMU in München Biologie studiert. Nach ihrem Diplomabschluss promovierte sie 2005 an der TU München mit dem Thema „Strukturuntersuchungen an Prokaryoten mit Kryo-Elektronentomographie“. Danach nahm sie eine Postdoc-Position am Caltech in den USA an, wo sie ihre Forschung an bakterieller Ultrastruktur fortsetzte. Seit 2015 ist sie Professorin am Institut für Biologie an der Leiden Universität in den Niederlanden. Sie ist außerdem Co-Direktorin am Cryo-EM Zentrum NeCEN.

### Korrespondenz:

Prof. Dr. Ariane Briegel  
 Leiden University  
 Sylvius Laboratorium  
 Sylviusweg 72  
 NL-2333 BE Leiden  
 E-Mail: [a.briegel@biology.leidenuniv.nl](mailto:a.briegel@biology.leidenuniv.nl)



Verband | Biologie, Biowissenschaften  
& Biomedizin in Deutschland

**GEMEINSAM  
FÜR DIE**

**BIEWISSENSCHAFTEN**

### **Gute Gründe, dem VBIO beizutreten:**

- Werden Sie Teil des größten Netzwerks von Biowissenschaftlern in Deutschland
- Unterstützen Sie uns, die Interessen der Biowissenschaften zu vertreten
- Nutzen Sie Vorteile im Beruf
- Bleiben Sie auf dem Laufenden – mit dem VBIO-Newsletter und dem Verbandsjournal „Biologie in unserer Zeit“
- Treten Sie ein für die Zukunft der Biologie



[www.vbio.de](http://www.vbio.de)

**Jetzt beitreten!**

