



Abb. 1: Der Zwergtintenfisch *Euprymna scolopes* (engl. Hawaiian bobtail squid) lebt in Symbiose mit dem Bakterium *Vibrio fischeri*. *V. fischeri* ist in der Lage, das Lichtorgan des Tintenfisches zu besiedeln und, bei ausreichender Zelldichte, Biolumineszenz zu erzeugen.

### Mikrobiologie

## Bakterien verstehen: Mikrobielle Kommunikation

Seit einigen Jahren untersuchen Forscher erfolgreich, wie Bakterien komplexe Aufgaben erledigen und wie sie miteinander und mit menschlichen Zellen kommunizieren. Die Erkenntnisse können helfen, Krankheitsursachen zu verstehen und neue Therapien zu entwickeln, etwa gegen multi-resistente Erreger.

VON KAI PAPENFORT UND KIRSTEN JUNG

DIE EIGENE Umgebung wahrzunehmen und zu interpretieren, ist für uns Menschen eine Selbstverständlichkeit. Unsere Sinnesorgane erlauben es uns, eine Vielzahl von Reizen zu detektieren, und unsere Sprache ermöglicht es uns, unsere Eindrücke mit anderen Menschen zu teilen. Auch Bakterien haben Sensoren, die es ihnen erlauben, Reize aus ihrer Umwelt wahrzunehmen. Gleichzeitig haben sie die Fähigkeit entwickelt, Informationen durch Kommunikation auszutauschen. Wie diese Kommunikation funktioniert, in welcher Weise dadurch die Physiologie der Bakterien kontrolliert wird und letztendlich das Wechselspiel zwischen Mensch und Bakterien beeinflusst werden kann, soll im Folgenden dargestellt werden.

### Bakterien – vermeintlich einfache Organismen mit komplexen Aufgaben

Oberflächlich betrachtet bestehen Bakterien aus kaum mehr als einer mit Eiweißen (Proteinen) und Erbinformation (DNA) gefüllten Lipidhülle. Trotzdem gehören sie zu den wichtigsten Organismen auf unserem Planeten. Rund 50 Prozent allen Lebens auf der Erde ist bakteriellen Ursprungs. Die ersten

Bakterien besiedelten die Erde bereits vor etwa 3,5 Milliarden Jahren, also lange bevor sich die ersten Säugetiere entwickelten (vor etwa 0,3 Milliarden Jahren). Es ist daher nicht überraschend, dass Bakterien einen zentralen Einfluss auf das menschliche Leben haben: sei es als Kommensale, die uns helfen, unsere Nahrung zu verdauen, die Vitamine bereitstellen und uns vor Krankheitserregern schützen, oder als Pathogene, die unsere Gesundheit bedrohen und unser Immunsystem schwächen.

Lange Zeit ging man davon aus, dass Bakterien als isolierte, einzellige Organismen leben, deren alleinige Funktion darin besteht, sich zu vermehren. Heute wissen wir, dass Bakterien in der Lage sind, sich als Gruppen zu organisieren und soziale Strukturen zu koordinieren. Wie schaffen es diese vermeintlich einfachen Organismen, solch komplexe Aufgaben zu bewältigen? Die Antwort liegt mitunter in einem Prozess, der sich „Quorum Sensing“ nennt und die Kommunikation zwischen Bakterien beschreibt. Ähnlich wie höhere Organismen können auch Bakterien kommunizieren. Die „Wörter“ dieser Sprache bestehen aus niedermolekularen Signalmolekülen, die von den Bakterien produziert und ausgeschüttet und von benachbarten Bakterien in der Umgebung sensiert, also wahrgenommen werden.

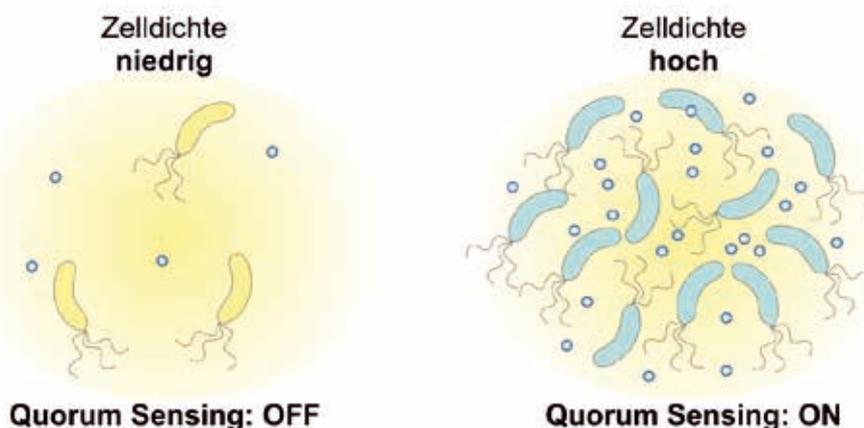
### Die Entdeckung des Phänomens Quorum Sensing

Quorum Sensing wurde in den 1970er Jahren zum ersten Mal beschrieben. Im Fokus der zugrunde liegenden Forschungsarbeiten standen marine Bakterienarten, *Vibrio fischeri* und *Vibrio harveyi*. Beide Arten sind biolumineszent, sie sind also in der Lage, Licht zu produzieren, allerdings nur bei einer hohen Zelldichte. Aus dieser

Beobachtung leitet sich der Begriff Quorum Sensing ab, da die Bakterien die Lumineszenz nur dann aktivieren, wenn eine bestimmte Zellzahl (das Quorum) erreicht wird. Besonders anschaulich wird dieser Vorgang bei der symbiotischen Interaktion zwischen *V. fischeri* und dem Zwergtintenfisch *Euprymna scolopes* (Abb. 1). Der nachtaktive Tintenfisch verfügt über ein Leuchtorgan, das zur Kontrastverringern in flachen Gewässern und damit als eine Art Tarnkappe dient. Allerdings

Abb. 2: Grundprinzip des Quorum Sensing. Links: Bei niedriger Zelldichte herrscht eine niedrige Konzentration an Signalmolekülen. Quorum Sensing ist ausgeschaltet. Rechts: Mit wachsender Zellpopulation nimmt auch die Konzentration der Signalmoleküle zu. Quorum Sensing ist angeschaltet.

### Das Prinzip Quorum Sensing



leuchtet der Tintenfisch dabei gar nicht selbst, sondern benutzt *V. fischeri* zu diesem Zweck. Um das Licht „an- und ausschalten“ zu können, bietet der Tintenfisch den Bakterien Zucker und andere Nährstoffe an, und im Gegenzug aktivieren die Bakterien bei einer hohen Zelldichte die Biolumineszenz (Abb. 2). Am nächsten Morgen scheidet der Tintenfisch das Gros der Bakterien wieder aus, und der Vorgang wiederholt sich. Die Kontrolle der Lumineszenz übernimmt bei dieser Symbiose ein Signalmolekül, Autoinduktor genannt, das von den Bakterien produziert wird. Während sich die Bakterien im Leuchtorgan des Tintenfischs vermehren, steigt die Konzentration des Signalmoleküls (ein N-Acyl-Homoserin-Lacton), und sobald die Schwellenwert-Konzentration erreicht ist, beginnen die Bakterien zu leuchten. Somit kontrolliert das Quorum Sensing nicht nur die Produktion von Licht, sondern dient auch als chemischer Schalter, der das Timing dieser Symbiose bestimmt.

Die Aufklärung der zugrunde liegenden molekularen Vorgänge dauerte viele Jahre, und Quorum Sensing fristete lange ein Nischendasein, da angenommen wurde, dass nur wenige marine Bakterien zu diesem Prozess in der Lage sind. Heute weiß man jedoch, dass eine Vielzahl von Mikroorganismen die Fähigkeit zur Kommunikation besitzen. Quorum Sensing ermöglicht es den einzelligen Bakterien, als Gruppe zu agieren und damit Funktionen wie etwa Pathogenität, Biofilmbildung oder Antibiotikaresistenz auszuüben, die normalerweise nur in höheren, multizellulären Lebewesen denkbar wären.

### Die vielen „Sprachen“ des Quorum Sensing

Warum Bakterien kommunizieren, lässt sich aus den dargestellten Beispielen leicht ableiten. Wie sie es tun, ist dabei oft weit komplizierter. Bakterien haben eine ganze Reihe an verschiedenen Signalmolekülen entwickelt, die in unterschiedlicher Weise interpretiert werden können. Einige Moleküle, wie z. B. Autoinduktor-2 (AI-2, ein zyklischer Furanosyl-Borat-Diester), werden von einer Vielzahl von Bakterienarten hergestellt und erkannt; sie können somit als allgemeine Signalmoleküle bezeichnet werden. Andere Moleküle hingegen sind

## Das Prinzip Signalmoleküle

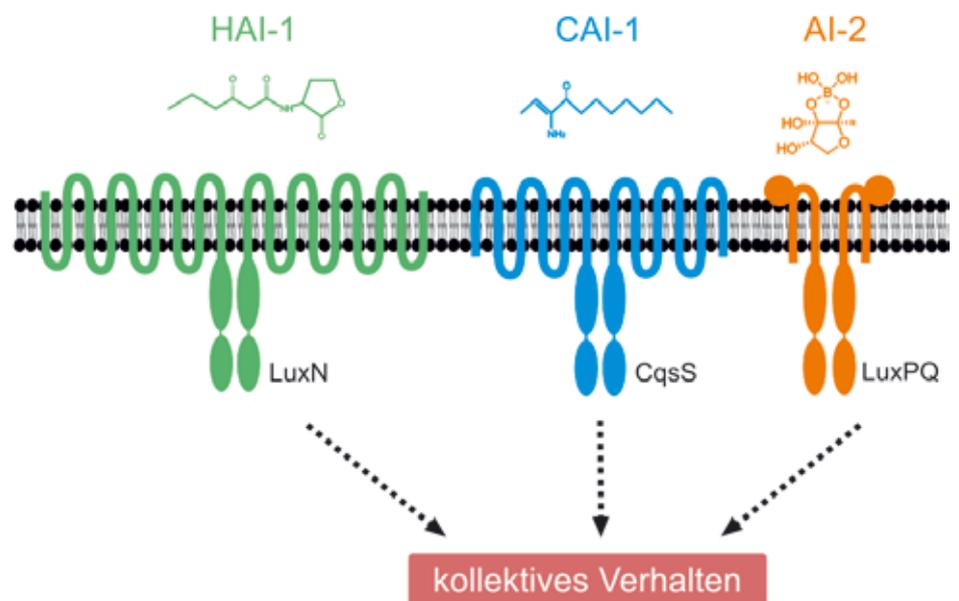


Abb. 3: Schema der Quorum-Sensing-Signaltransduktionskaskade bei *Vibrio harveyi*. Die Signalmoleküle HAI-1, CAI-1 und AI-2 werden durch die Rezeptoren LuxN, CqsS und LuxPQ detektiert und bestimmen mittels komplexer Signaltransduktionskaskade kollektive Verhaltensweisen der Bakteriengattung.

sehr speziell, und ihre Synthese und Erkennung ist auf wenige Bakterienarten beschränkt.

Ein gutes Beispiel für die Komplexität dieser Interaktionen ist die schon oben erwähnte Bakterienart *Vibrio harveyi*. *V. harveyi* produziert und erkennt drei Signalmoleküle (Abb. 3):

- 1) AI-2 gibt Auskunft über die Anzahl aller Bakterien in der Umgebung,
- 2) CAI-1 [(Z)-3-Aminoundec-2-en-4-on] ist typisch für die Bakterien der Gattung *Vibrio* und
- 3) HAI-1 (ein  $\beta$ -Hydroxybutyryl-Homoserin-Lacton) ist ein Art-spezifisches Signalmolekül.

Die Kombination der drei Moleküle erlaubt es *V. harveyi*, nicht nur festzustellen, wie viele Bakterien sich in der Umgebung befinden, sondern auch Rückschlüsse zu ziehen, wie die Bakterienpopulation zusammengesetzt ist.

*V. harveyi* ist nur ein Beispiel unter vielen, denn die Bakterien haben unterschiedliche „Sprachen“ entwickelt. In den letzten Jahren wurden rund 20 neue bakterielle Kommunikationsmoleküle identifiziert, wobei man davon ausgehen kann, dass es sich hier lediglich um die „Spitze des Eisbergs“ handelt. Ihre chemische Diversität und das häufige Fehlen spezifischer Enzyme zur Synthese der Signalmoleküle verhinderten eine einfache Vorhersage bzw. Suche nach diesen Molekülen. Allgemein kann man sagen, dass Gram-positive Bakterien

häufig über kleine Peptide kommunizieren, während sich Gram-negative Bakterien auf niedermolekulare Signalmoleküle spezialisiert haben. Diese Grenzen können jedoch leicht verschwimmen, da z. B. auch Gram-positive Bakterien AI-2 erkennen können. Des Weiteren ist häufig nicht klar, ob es sich bei einem Molekül um ein spezifisches Signalmolekül handelt oder lediglich um ein Abfallprodukt, das von den Bakterien in die Umgebung abgegeben wird und zusätzlich als Signalmolekül fungiert. Wie Bakterien es schaffen, aus der Vielzahl der sie umgebenden Moleküle die relevanten Signale herauszufiltern und ob dabei bestimmte Informationen priorisiert werden, ist ein aktuelles Forschungsthema, von dem man sich wertvolle Aufschlüsse über die vielschichtigen Interaktionen bakterieller Lebensgemeinschaften erhofft.

### Globaler Einfluss auf bakterielle Lebensweisen

Quorum Sensing ist fast immer dann beteiligt, wenn sich Bakterien in Gruppen organisieren. Ein wichtiges Beispiel ist die Bildung von Biofilmen, die als hochgradig organisierte Strukturen einer oder mehrerer Bakterienarten in einer Matrix beschrieben werden können. Durch Quorum Sensing sind Bakterien in der Lage, die Bildung solch komplexer Strukturen zu kontrollieren. Abweichungen in der Konzentration der beteiligten Signalmoleküle können entweder die Biofilmproduktion unterdrücken oder verstärken. Die Bakterien in einem Biofilm sind sehr viel resistenter gegenüber Antibiotika und anderen anti-bakteriellen Substanzen, etwa Reinigungsmitteln. In der Medizin stellen Biofilme ein dauerhaftes Problem dar, da sie sich z. B. auf Kathetern und Stents (Gefäßstützen) bilden können. Nahezu alle Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) leiden an chronischen Lungeninfektionen, die zumeist durch das Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* ausgelöst werden. *P. aeruginosa* bildet besonders widerstandsfähige Biofilme in den Lungen dieser Patienten, die selbst durch langwierige Antibiotikatherapien nur schwer in den Griff zu bekommen sind. Auch hier konnte nachgewiesen werden, dass *P. aeruginosa* Quorum Sensing zur Bildung dieser Biofilme benötigt. Daher ist die Unterdrückung dieses Prozesses ein Ansatzpunkt für mögliche Therapien.

Neben der Biofilmbildung, welche eng mit der Pathogenität vieler Mikroorganismen verbunden ist, ist auch die Herstellung der eigentlichen Virulenzfaktoren häufig an das Quorum Sensing gekoppelt. Die Logik hinter diesem Zusammenhang ist einfach zu verstehen: Ein

einzelnes Bakterium kann nur wenig gegen das Immunsystem höherer Organismen ausrichten, viele Bakterien hingegen schon. Es lohnt sich daher für den Krankheitserreger zu warten, bis genügend Bakterien in der Umgebung vorhanden sind, bevor ein Virulenzprogramm initiiert wird. *Staphylococcus aureus*, einer der häufigsten und gefährlichsten Erreger von Krankenhausinfektionen, benutzt eine solche Strategie, um die Produktion von Virulenzfaktoren zu koordinieren.

### Basis für die Entwicklung neuer Antibiotika

Das Aufkommen multi-resistenter Krankheitserreger ist ein weltweites Problem, das die Behandlung bakterieller Infektionen in den letzten Jahren verkompliziert hat. Derzeit stehen nur noch einige wenige Antibiotika zur Verfügung, gegen die Bakterien noch keine Resistenzen entwickelt haben. Um diesem Trend entgegenzuwirken, benötigen wir dringend neue Antibiotika. Die Wirkungsweisen dieser Medikamente sollten idealerweise von denen gängiger Antibiotika abweichen, da sich für diese bereits Resistenzen entwickeln konnten. Quorum Sensing könnte hier einen interessanten Ansatzpunkt darstellen, da eine Störung der Kommunikation die Bakterien nicht abtötet, sondern sie lediglich in ihrem Gruppenverhalten beeinflusst. Moleküle, welche die Kommunikation unterdrücken, stören oder verrauschen, sind potentiell in der Lage, die Virulenz zu beeinflussen. Das könnte z. B. dazu führen, dass Pathogenitätsfaktoren zu früh oder gar nicht produziert werden und die Infektion durch das Immunsystem bereinigt werden kann. Gleichzeitig könnten Anti-Quorum-Sensing-Wirkstoffe prophylaktisch gegen die Bildung von Biofilmen eingesetzt werden, etwa durch die Beschichtung von Kathetern und Stents. Ob diese neuen Antibiotika tatsächlich frei von Resistenzen sind, ist noch nicht abschließend geklärt und wird von entscheidender Bedeutung für einen möglichen Einsatz in der Klinik sein. Die Aufklärung der molekularen Mechanismen der Kommunikation zwischen Bakterien, aber auch zwischen Bakterien und menschlichen Zellen, ist ein wichtiges Forschungsgebiet. Noch stehen wir am Anfang, die Komplexität dieser Wechselwirkungen zu verstehen. Doch es ist jetzt schon sicher, dass sie eine Schlüsselrolle für das Wohlbefinden des Menschen, das Aufdecken von Krankheitsursachen sowie für neue Therapieansätze spielt. ■

### DIE AUTOREN

**Prof. Dr. Kai Papenfort** ist, nach Stationen in Marburg, Berlin, Würzburg und Princeton, seit 2015 Professor für Mikrobiologie an der LMU München. Seit 2016 ist er Mitglied des Jungen Kollegs der Bayerischen Akademie der Wissenschaften. Sein dort gefördertes Vorhaben behandelt „Interzelluläre Kommunikation und kollektives Verhalten bei *Vibrio cholerae*“.

**Prof. Dr. Kirsten Jung** ist Lehrstuhlinhaberin für Mikrobiologie an der LMU München. Sie ist Sprecherin des DFG-Graduiertenkollegs „Molekulare Prinzipien der Synthetischen Biologie“ sowie des DFG-Schwerpunkts „Phänotypische Heterogenität und Soziobiologie der Bakterien“. Seit 2006 ist sie Vorstandsmitglied des Exzellenzclusters CIPSM.