

- ▶ Hochvirulente Isolate des pathogenen Bakteriums *Listeria monocytogenes*
- ▶ Proteintropfen in der B-Zell-Aktivierung
- ▶ MOZART und die MTOCs
- ▶ Neue Antibiotika greifen Peptidoglykan-Hydrolasen an



Fabian M. Commichau

Jannis Anstatt

Sven Krappmann

Evi Stegmann

DOI: 10.1007/s12268-020-1383-5
© Springer-Verlag GmbH 2020

Hochvirulente Isolate des pathogenen Bakteriums *Listeria monocytogenes*

Das Gram-positive Bakterium *Listeria monocytogenes* kommt sowohl freilebend als auch als Pathogen in verschiedenen Wirbeltiertaxa sowie in Crustaceen vor. Gelangt *L. monocytogenes* über die Nahrung in den menschlichen Körper, kann es Listeriose auslösen. Diese bakterielle Infektion ist für immunsupprimierte und ältere Menschen sowie für schwangere Frauen besonders gefährlich. Aufgrund unzureichender hygienischer Maßnahmen bei der Lebensmittelzubereitung kam es in der Vergangenheit immer wieder zu Todesfällen. Kürzlich berichteten Yuelan Yin *et al.* (Nat Commun (2019) 10:4283) von den virulentesten *L. monocytogenes*-Isolaten.

■ *L. monocytogenes* bildet beim Wachstum in der Umwelt oder in kontaminierten Lebensmitteln keine Virulenzfaktoren. Gelangt das Bakterium über die Nahrung in den tierischen bzw. menschlichen Körper, so wird ein weitgehend bekanntes Repertoire an Virulenzgenen abgelesen, was eine lebensgefährliche bakterielle Infektion nach sich zieht. Bei Listeriose-Ausbrüchen auf Ziegenfarmen in der Provinz Jiangsu in China wurden in den vergangenen Jahren drei untypische Isolate des Bakteriums *L. monocytogenes* identifiziert. Die Analyse der Genomsequenzen ergab, dass in den Isolaten einige Virulenzmerkmale unterschiedlicher hochpathogener *Listeria*-Arten vereint sind. So besitzen die Isolate beispielsweise eine degenerierte Variante der Pathogenitätsinsel

LIPI-2 aus dem verwandten Bakterium *Listeria ivanovii*, das in der Regel nur in Wiederkäuern vorkommt. Darüber hinaus schützen sich die hochvirulenten *Listeria*-Isolate durch eine besondere Modifikation der Zellwand vor zellwandschädigenden antimikrobiellen Peptiden. → *Im Gegensatz zu verwandten Gram-positiven Bakterien sind Listerien nicht in der Lage, durch natürliche Kompetenz fremdes genetisches Material aufzunehmen und in das Genom einzubauen. Die Studie um Yin et al. zeigt jedoch, dass ein genetischer Austausch zwischen unterschiedlichen Listerien-Arten möglich ist und dadurch hypervirulente Spezies entstehen können. Die genaue Abfolge der Entstehung der hochvirulenten Listeria-Isolate bleibt zu untersuchen.*

Fabian M. Commichau ■

Proteintropfen in der B-Zell-Aktivierung

In letzter Zeit werden zunehmend supermolekulare Proteinaggregate mit flüssigkeitsähnlichem Verhalten beschrieben, die unter anderem zur räumlichen und zeitlichen Organisation von intrazellulären Signalwegen beitragen. L. E. Wong *et al.* (Nature Commun (2020) 11:848) beschreiben eine solche essenzielle Struktur, die von Adapterproteinen und Vesikeln im B-Zell-Rezeptor-Signalweg gebildet wird.

■ Phasentrennung ist ein gut bekannter physikalischer Prozess. Dieser führt bei Überschreiten eines Schwellwertes in der Konzentration einer Komponente einer homogenen Mischung dazu, dass diese Komponente eine eigene Phase bildet – in biologischen Systemen ist dieser Prozess unter anderem für die Bildung von Membranen und Oleosomen verantwortlich. Seit einigen Jahren zeichnet sich nicht nur ab, dass auch Proteine Phasentrennung durchlaufen können, sondern dass

dieser Prozess spezifische Funktionen erfüllt und von der Zelle reguliert ausgelöst werden kann. Meist wird die Phasentrennung durch Proteine oder RNA vermittelt, welche viele, mit flexiblen Segmenten verbundene Interaktionsdomänen aufweisen.

Wong *et al.* zeigen in ihrem Artikel zunächst, dass die Adapterproteine SLP65 (auch BLNK genannt) und CIN85 zusammen in ruhenden B-Zellen punktförmige Strukturen bilden. Sowohl SLP65 und CIN85 als auch die korrekte Bildung dieser Strukturen ist für die Funktion der B-Zell-Rezeptor-Signalkaskade essenziell. Mithilfe von aufgereinigtem SLP65 und CIN85 konnten die Autoren zeigen, dass diese Proteine ohne weitere Hilfe Phasentrennung durchlaufen können. Nach zusätzlicher Zugabe von kleinen (~20 nm) Vesikeln trat Phasentrennung schon bei physiologischen Proteinkonzentrationen auf, und die gebildeten Tropfen ähnelten in ihrer Größe denjenigen, die in Zellen beobachtet

wurden. NMR-Spektren von SLP65 ließen erstaunlicherweise darauf schließen, dass diese kontrollierte Aggregation die Flexibilität der Konformation von SLP65 nicht beeinflusst. Daher stellt die Phasentrennung von SLP65 und CIN85 wohl einen Mechanismus dar, diese Adapterproteine, Vesikel, und möglicherweise andere Komponenten an bestimmten Orten zu konzentrieren, ohne ihr Verhalten einzuschränken.

→ *Phasenetrennte Cluster können im Kontext von Signalkaskaden die räumliche und zeitliche Ausbreitung sowie die Qualität des Signals beeinflussen, indem sie spezifische Wechselwirkungen fördern und andere unterbinden. Wong et al. beschreiben die essenzielle Bedeutung solcher Cluster für den B-Zell-Rezeptor-Signalweg, wobei sie detailliert auf die Eigenschaften der phasenetrennten Proteine hinsichtlich ihrer Flexibilität und ihres Bindungsverhaltens eingehen.*

Jannis Anstatt ■



Sebastian Banhart



Kai Papenfort



Sascha Brunke



Bernhard Hube



Marc Bramkamp



Miriam Herbert



Johannes Sander



Jonathan Wolf Mueller



Michael Wagner



Martin Daus

MOZART und die MTOCs

Was nach einem etwas abgeschmackten Bandnamen klingt, beschreibt vielmehr das Thema einer jüngst erschienenen Publikation der Gruppe von Reinhard Fischer am KIT (J Cell Sci (2019) 132:jcs234799). Sie befasst sich mit dem Protein MztA von *Aspergillus nidulans*, einer Komponente der Mikrotubuliorganisierenden Zentren (MTOCs) dieses filamentösen Pilzes.

Die als MOZART (*mitotic-spindle organizing protein associated with a ring of γ -tubulin*) bezeichneten Proteine sind Teil der Proteinkomplexe in Eukaryoten, die das Wachstum von Mikrotubuli einleiten. Diese MTOCs kommen in unterschiedlichen Zusammensetzungen vor und lassen sich in filamentösen Pilzen bestens untersuchen. Um die zelluläre Funktion des einzigen MOZART-artigen Proteins von *A. nidulans* MztA zu analysieren, verfolgten die Autoren dieser Studie eine Kombination aus fluoreszenzmikroskopischen Ansätzen und Interaktionsstudien

mit einem Set an rekombinanten Stämmen. Dies lieferte eine Vielzahl neuer und hochinteressanter Einblicke, z. B. dass MztA in *A. nidulans* überraschenderweise nicht essenziell ist, aber zumindest für dessen optimale Entwicklung benötigt wird. Darüber hinaus interagiert es mit Komponenten der MTOCs an den Hyphensepten und unterstützt deren Zusammenbau. Die Autoren konnten mithilfe der super-auflösenden Mikroskopietechnik PALM die Dynamik von MTOCs in *A. nidulans* abbilden.

→ Seit der Entdeckung des γ -Tubulins in *A. nidulans* vor mehr als 30 Jahren hat sich dieser filamentöse Pilz immer wieder als zellbiologischer Modellorganismus bewährt. Diese Publikation unterstreicht dies erneut eindrucksvoll, indem sie elegant die Komplexität, Organisation und Dynamik eukaryontischer MTOCs innerhalb eines Organismus aufzeigt und die Funktion seines MOZART-Proteins beleuchtet.

Sven Krappmann ■

Neue Antibiotika greifen Peptidoglykan-Hydrolasen an

Infektionen mit gefährlichen, multiresistenten Bakterien werden derzeit immer noch mit dem Glykopeptidantibiotikum (GPA) Vancomycin behandelt, das als Reserve-Antibiotikum gilt, wenn herkömmliche Wirkstoffe versagen. Allerdings nimmt die Zahl der Vancomycin-resistenten Keime in beunruhigendem Maße zu. Deswegen ist die Entdeckung und Entwicklung von Verbindungen mit neuartigen Wirkungsmechanismen zwingend notwendig.

Die meisten Antibiotika werden aus spezialisierten Metaboliten von Bakterien, insbesondere aus der Familie der Actinomyceten, synthetisiert. In silico-Analysen der Actinomyceten-Genome zeigen ein großes, bisher unerschlossenes Reservoir an Biosynthese-Genclustern (BGC). Die hohe Anzahl der BGC macht eine Priorisierung erforderlich, um die vermutlich für neue interessante Antibiotika codierenden BGC auszuwählen.

Elizabeth Culp *et al.* (Nature (2020) 578:582–587) beschreiben eine elegante Methode, mit der sie Mitglieder einer neuen funktionellen Klasse von

GPA mit neuartiger Wirkungsweise identifizierten. Hierfür führten sie phylogenetische Analysen der GPA-BGC durch und konzentrierten sich auf die BGC, denen die üblicherweise im Gencluster lokalisierten Resistenzdeterminanten fehlen. Auf Basis dieser Vorhersagen isolierten sie in folgenden Experimenten das bereits bekannte GPA Complestatin sowie ein neues GPA, Corbomycin, und klärten deren Wirkmechanismus auf. Der bisher bekannte GPA-Wirkmechanismus beruht auf der Bindung des GPA an die Peptidoglykanvorstufen, was zur Inhibierung der Zellwandsynthese und letztendlich zum Platzen der Zelle führt. Dagegen verhindern Complestatin und Corbomycin durch ihre Bindung an Peptidoglykan die Aktivität von Peptidoglykan-Hydrolasen, Autolysine, die für die Umgestaltung der Zellwand während des Wachstums erforderlich sind.

→ Diese Arbeit beschreibt einen neuen Ansatz, um Antibiotika mit neuartigen Wirkmechanismen zu identifizieren, und zeigt, wie bioinformatische Analysen helfen können, vorhandene Ressourcen effektiv zu priorisieren.

Evi Stegmann ■

Kurz gefasst

Bakterielle Influencer in Wurzeln

Pflanzen regulieren ihre Rhizosphäre, indem sie mit Mikroben kommunizieren. Offensichtlich kann umgekehrt auch das Mikrobiom die Wurzelabscheidung kontrollieren. Elisa Korenblum *et al.* (Proc Natl Acad Sci USA (2020) 117:3874–3883) entdeckten an Tomatenpflanzen, dass diese Prozesse nicht nur in einer Richtung ablaufen. Anhand von geteilten Wurzeln – hälftig Mikroben-reiche und sterile Erde je Pflanze – zeigten sie, dass das Rhizosphären-Mikrobiom die chemische Zusammensetzung der Wurzeln direkt beeinflusst. So kann *Bacillus* die Sekretion von Acylzuckern im gesamten Wurzelsystem auslösen. Dieser *systematically induced root exudation of metabolites* (SIREM) kommt vermutlich eine Schlüsselfunktion bei den Interaktionen zwischen Wurzel und Mikrobiom in der Rhizosphäre zu. Vermutlich fördert SIREM die Aufbereitung von Erde.

Anja Störiko

Geschlechtsspezifische Vorlieben von Viren

Pflanzenviren werden meist durch Insekten übertragen und können dabei das Verhalten ihrer Vektoren für eine optimale Übertragung modifizieren. Die Weiße Fliege *Bemisia tabaci* MED (*mediterranean genetic group*), eine invasive Blattlaus-Art, überträgt zwischen Tabakpflanzen das Ramien-Mosaikvirus (RaMoV), das zu den Begomoviren gehört. Jing Peng *et al.* (Sci Rep (2020) 10:525) zeigen, dass aus noch unbekanntem Gründen überwiegend weibliche Tiere das Virus übertragen. Statistisch signifikante Effekte auf Fruchtbarkeit und Lebensspanne der Vektoren, wie sie bei anderen Begomoviren beobachtet wurden, konnten nicht nachgewiesen werden. Die Erkenntnisse helfen, die Epidemiologie der wirtschaftlich bedeutsamen Begomoviren zu verstehen.

Johannes Sander

- ▶ Wie geht's in die Zelle? – Invasionsstrategie von *Chlamydia pneumoniae*
- ▶ Ein Schutzschild aus Vesikeln
- ▶ Wettrüsten zwischen Pilz und Wirt
- ▶ Neuer Schalter zur Organisation bakterieller Chromosomen

Wie geht's in die Zelle? – Invasionsstrategie von *Chlamydia pneumoniae*

Entscheidend für eine Infektion mit dem obligat intrazellulären Bakterium *Chlamydia pneumoniae* ist die Invasion der humanen Wirtszelle. Forscher der Universität Düsseldorf beschreiben nun einen neuen Invasionsmechanismus, bei dem ein bakterielles Adhäsins das Wirtszelllipid Phosphatidylserin (PS) von der inneren in die äußere Plasmamembranschicht verlagert (Galle JN et al., Nat Commun (2019) 10:4644).

Der Entwicklungszyklus des Gramnegativen Bakteriums *C. pneumoniae* beginnt mit der Aufnahme von Elementarkörperchen (EK) in die Wirtszelle. Das Protein CPn0473 beschreiben die Forscher bereits als chlamydiales Adhäsins, das die EK-Aufnahme steigert und die Infektion fördert (Fechtner T et al., Cell Microbiol (2016) 18:1094–1105). Im Zuge der Charakterisierung des Adhäsins entdeckten sie, dass dessen N-Terminus PS binden kann. Zudem erwies sich PS als essenziell für die CPn0473-vermittelte Aufnahme. Interessanterweise bewirkt CPn0473 die Externalisierung des Lipids von der inneren zur äußeren Plasmamembranschicht, ohne dabei Apoptose auszulösen. PS-Externalisierung gilt sonst als Kennzeichen dieses programmierten Zelltods. Der C-Terminus dieses bakteriellen Proteins wird in die Wirtszellmembran eingebaut und macht diese permeabel. Mithilfe von künstlich erzeugten Liposomen konnte gezeigt wer-

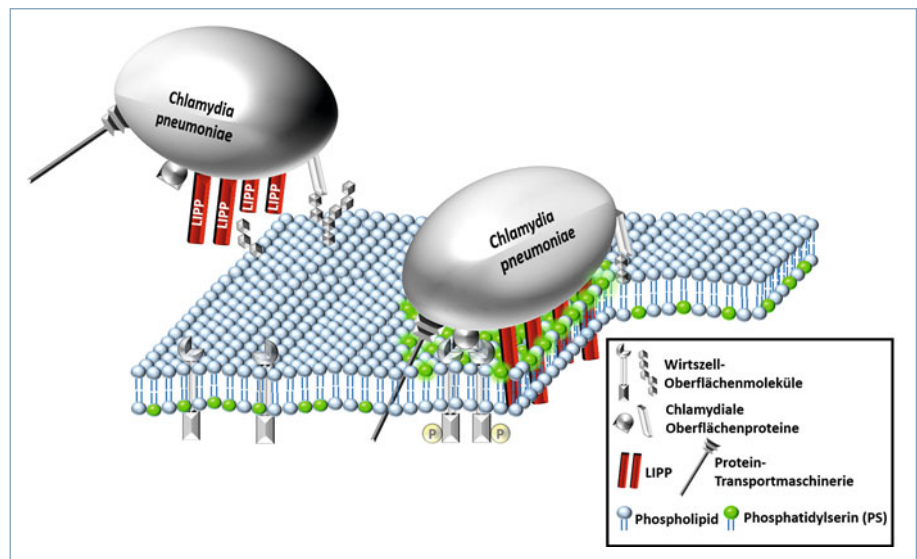


Abb.: *Chlamydia pneumoniae* bindet mithilfe seines Oberflächenproteins CPn0473 (*Lipid-dependent internalization promoting*, LIPP (rot)) von außen an eine menschliche Zelle. Das LIPP-Protein durchdringt die Zellmembran und transportiert das zelleigene Phospholipid PS (grün) von innen nach außen. Die Lokalisierung der PS-Moleküle in der Membranaußenseite unterstützt das Eindringen des Bakteriums in die lebensfähige Humanzelle. Im Falle der chlamydialen Infektion erfüllt das außenliegende PS damit eine andere Funktion als bei sterbenden Humanzellen. Grafik: Jan Galle/HHU.

den, dass Cpn0472 alleine einen gerichteten Transport des PS von der inneren zur äußeren Plasmamembranschicht induziert.

→ Diese elegante Studie beschreibt erstmals ein bakterielles Protein, das von extrazellulärer Seite die Verteilung von Lipiden der inne-

ren Plasmamembranschicht verändert. Die Interaktion vom Pathogen mit PS und dessen Externalisierung stellen somit ein interessantes Therapieziel für bakterielle und auch virale Erkrankungen dar.

Sebastian Banhart ■

Ein Schutzschild aus Vesikeln

Vesikel können eine Vielzahl verschiedener Moleküle transportieren. Dieser Transport kann sowohl innerhalb einer Zelle als auch zwischen Zellen erfolgen und dient damit u. a. dem Austausch von Informationen. *Vibrio cholerae*, der Auslöser der Cholera, nutzt die eigenen Vesikel für eine weitere Anwendung: die beschleunigte Entsorgung von Abfallprodukten.

Outer membrane vesicles (OMVs) spalten sich von der äußeren Membran ab und enthalten eine Vielzahl periplasmatischer Proteine und Moleküle. Mutationen im VacJ/Yrb-Transportsystem führen zu einer verstärkten Herstellung von OMVs. Eine neue Arbeit (Zingl FG et al., Cell Host Microbe (2020) 27:225–237) zeigt, dass *V. cholerae* die Expression von VacJ/Yrb während des Infektionsprozesses hemmt, um die Produktion von OMVs zu stimulieren. Dadurch beschleunigt sich der Austausch von Komponenten im Periplasma und

der äußeren Membran, was z. B. die Resistenz von *V. cholerae* gegenüber antimikrobiellen Substanzen erhöht.

→ Die vorliegende Arbeit legt eine neue physiologische Rolle für OMVs dar, die im Fall von *V. cholerae* zu einer verbesserten Anpassung an den Wirt führt. Da die Produktion von OMVs ein weit verbreitetes Phänomen ist, benutzen vermutlich auch andere pathogene Bakterien diese oder ähnliche Mechanismen, um den Infektionsprozess zu beeinflussen.

Kai Papenfort ■

Wettrüsten zwischen Pilz und Wirt

Pilze werden als Krankheitserreger von Pflanzen, Tieren und Menschen oft unterschätzt. Dabei sterben jedes Jahr etwa 1,5 Millionen Menschen an invasiven Pilzinfektionen. Einer der wichtigsten pathogenen Pilze ist *Cryptococcus neoformans*, der in immungeschwächten Personen tödliche Hirnhautentzündungen auslösen kann.

■ Pilze haben eine Gemeinsamkeit mit Arthropoden und Mollusken: Sie bilden Chitin, ein Polymer aus N-Acetylglucosamin. In der Pilzzellwand sorgt Chitin für Festigkeit, aber in den meisten Wirbeltieren kommt es nicht vor, und unser Immunsystem (wie auch das der Pflanzen) hat gelernt, seine Anwesenheit als Signal einer Pilzinfektion zu interpretieren. Je nach biochemischer Beschaffenheit des Chitins und der gleichzeitigen An- oder Abwesenheit von anderen Pilzmolekülen kann die Antwort pro- oder antiinflammatorisch ausfallen. Menschliche Chitinasen können kurze Oligomere aus der Chitinschicht lösen, die über Rezeptoren eine (pro-inflammatorische) Immunreaktion auslösen. Wie fast alle

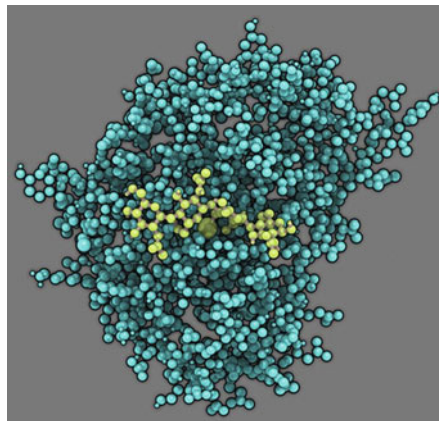


Abb.: Modell des Enzyms Chitosan-Deacetylase (türkis) mit seinem Substrat Chitosan (hellgrün), das im aktiven Zentrum des Enzyms gebunden ist. Bild: © Martin Bonin.

evolutionären Tricks blieb dieses System aber nicht ohne Gegenwehr, und einige pflanzen- und humanpathogenen Pilze modifizieren ihr Chitin mit Chitindeacetylasen zu Chitosan – ein (teilweise) deacetyliertes Chitin. Allerdings erkennt das Immunsystem auch Chitosan-

oligomere und kann in Abhängigkeit vom Pilz und dem genauen Acetylierungsmuster proinflammatorische Reaktionen auslösen.

Bei *C. neoformans* gibt es drei zellmembranständige Chitindeacetylasen, die für seine Virulenz wichtig sind. Lea Hembach *et al.* (Proc Natl Acad Sci USA (2020) 117:3551–3559) aus der Gruppe um Bruno Moerschbacher, Universität Münster, untersuchten eine vierte, sezernierte Deacetylase. Interessanterweise zeigt diese eine bessere Aktivität gegen teildeacetyliertes Chitosan als gegen Chitin. Die Autoren vermuten, dass die Aufgabe dieser Chitosandeacetylase die komplette Entfernung der Acetylreste von Chitosan ist. Weil das Enzym sezerniert wird, kann *C. neoformans* auch vom Wirt herausgelösten Chitosan-oligomere in eine komplett nicht-acetylierte (und damit potenziell immuninerte) Variante umwandeln.

→ *Die neu entdeckte Chitosandeacetylase stellt eine bisher unbekannt weitere Variante im permanenten ko-evolutionären Wettrüsten zwischen Pilz und Mensch dar.*

Sascha Brunke und Bernhard Hube ■

Neuer Schalter zur Organisation bakterieller Chromosomen

Zufallsbefunde sind seit jeher die treibende Kraft biologischer Entdeckungen. Jetzt gelang es zwei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander zu zeigen, dass das bakterielle Centromerbindeprotein ParB CTP-abhängig dimerisiert und die DNA ringförmig umschließt. ParB und verwandte Proteine sind die ersten beschriebenen CTPasen (Soh Y-M *et al.*, Science (2019) 366:1129–1133; Osorio-Valeriano M *et al.*, Cell (2019) 179:1512–1524).

■ Während bei Eukaryoten die Mechanismen der Mitose und der damit einhergehenden Verteilung der Chromosomen durch den Spindelapparat recht gut beschrieben sind, ist die Segregation bakterieller Chromosomen kaum verstanden. Das ParAB-System kommt häufig in Bakterien vor. Viele Bakterien nutzen es zur aktiven Segregation der Replikationsursprünge (*oriC*) und von Plasmid-DNA. Dabei bindet ParB an *parS*-Sequenzen, die in der Nähe des *oriC* auf dem Chromosom lokalisiert sind. Dieser ParB-*parS*-Nukleoproteinkomplex ist in *Bacillus subtilis* wichtig für die Rekrutierung des bakteriellen Kondensin-Komplexes SMC-ScpAB und damit für die korrekte Organisation

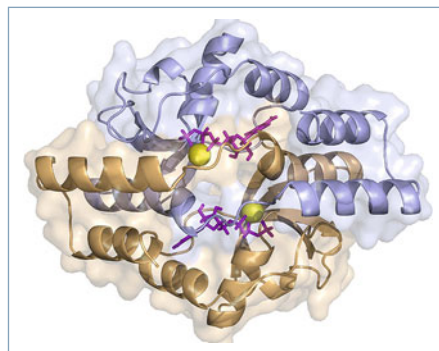


Abb.: Das Schemabild zeigt die dreidimensionale Gestalt eines Proteins der ParB-Familie. Illustration: Martin Thanbichler.

der chromosomalen 3D-Struktur. ParB kann sich von der spezifischen *parS*-Bindestelle auf flankierende die DNA verteilen. Es war allerdings bisher unklar, wie dieses *spreading* mechanistisch funktioniert, obwohl es seit einigen Jahren Strukturen von ParB gibt. Jetzt kamen die Arbeitsgruppen von Stephan Gruber (Lausanne) und Martin Thanbichler sowie Gert Bange (beide Marburg) durch zufällige Beobachtungen unabhängig voneinander zu einer fundamentalen Entdeckung, die die DNA-Bindung

von ParB erklärt: ParB bindet und hydrolysiert das Pyrimidin-Nucleosidtriphosphat CTP. Bindung von CTP induziert die Dimerisierung von ParB und ist wichtig für die Dynamik von ParB auf der DNA, die wie eine DNA-Klammer (*DNA sliding clamp*) funktioniert. Diese CTP-Bindung ist in ParB-ähnlichen Proteinen konserviert, wie die Arbeitsgruppe Thanbichler am Beispiel von PadC zeigt. PadC fungiert als Adaptorprotein, das ParA zum Zellpol in *Myxococcus xanthus* rekrutiert. CTP-abhängige PadC-Dimerisierung ist wichtig für die Interaktion mit ParA.

→ *Diese Beispiele zeigen, dass selbst nach Jahrzehnten intensiver Forschung uns vermeintlich bekannte Proteine noch Überraschungen bereithalten können. Die wichtige Frage ist nun, warum ausgerechnet CTP für die Dimerisierung von ParB genutzt wird. Da die CTP-Bindestelle ein recht charakteristisches und distinktes Motiv hat, kann dieses verwendet werden, um nach weiteren CTPasen zu suchen. Inhibitoren, die diese spezielle Nukleotidbindung verhindern, könnten sich als potente Antibiotika erweisen, da ParB in vielen Bakterien eine essenzielle Funktion hat.*

Marc Bramkamp ■

- ▶ Räumliche Rekonstruktion von Einzelzellendaten durch Kartografie der Genexpression
- ▶ Verschiedene Lebensstrategien bei Nitrit- und Ammoniumoxidierern
- ▶ Das Spike-Protein des Coronavirus SARS-CoV-2
- ▶ Perfekte Kopplung von Nitrifikationsprozessen in der Tiefsee

Räumliche Rekonstruktion von Einzelzellendaten durch Kartografie der Genexpression

Einzelzell-RNA-Sequenzierungen (Einzelzell-RNA-Seq) sind aktuell sehr beliebte Verfahren, da sie es erlauben Genexpression in Geweben auf Einzelzellebene zu untersuchen. Da hierzu die Zellen jedoch aus ihrem Gewebeverband dissoziiert werden müssen, gehen wichtige Informationen zu räumlichen Beziehungen verloren. Die hier vorgestellte Methode rekonstruiert die räumliche Anordnung der einzelnen Zellen anhand ihrer Genexpression und eröffnet u. a. die Möglichkeit die räumliche Expression einzelner Gene im Gewebe nachzuverfolgen.

■ Einzelzell-RNA-Seq ermöglicht es, individuelle Unterschiede in der Genexpression zwischen den einzelnen Zellen eines Gewebes sichtbar zu machen. Um diese Daten jedoch generieren zu können, müssen die Zellen einzeln und aus ihrem Gewebeverband gelöst werden. Welche Zelle sich wo im Gewebe befunden hat geht so verloren. Für einige biologische Fragestellungen, z. B. hinsichtlich

Zell-Zell-Kommunikation, sind diese Informationen jedoch sehr interessant. Das Gewebe im Nachhinein virtuell zu rekonstruieren ist bisher eine große Herausforderung gewesen und war nur begrenzt möglich, wenn Informationen zur räumlichen Expression von Markergenen vorhanden waren (z. B. im *Drosophila*-Embryo). Die hier veröffentlichte Methode namens „novoSpaRc“ (Nitzan M et al., Nature (2019) 576:132–137) rekonstruiert Gewebe ohne Vorwissen, indem mögliche räumliche Anordnungen der Zellen berechnet werden. Dazu wird angenommen, dass nah beieinander liegende Zellen ähnliche Transkriptionsprofile haben. Vorwissen zu Markergenen kann berücksichtigt werden, falls vorhanden. Der Algorithmus findet für jede Zelle mit ihrem individuellen Genexpressionsprofil eine Position in dem virtuell rekonstruierten Gewebe, die eine bestmögliche Übereinstimmung aller Beobachtungen erlaubt. Die Autoren sprechen daher auch von der Kartierung der Genexpression, da die sequenzierten Zellen

wie auf eine Landkarte (hier das Gewebe) eingetragen werden. So konnte die Autoren die räumliche Genexpression in Säugetiergeweben wie Leber, Darmepithel, Cerebellum und Niere sowie Fliegen- und Zebrafischembryos rekonstruieren und durch Vergleich mit experimentellen Daten validieren. Mit den rekonstruierten Geweben konnten wiederum Gene identifiziert werden, deren Expressionsmuster aussagekräftig über die räumliche Verteilung von Zellen im Gewebe waren.

→ *Mit der hier vorgestellten Methode können aus Einzelzell-RNA-Seq Daten räumliche Zusammenhänge zwischen den einzelnen Zellen wiederhergestellt werden. Das entscheidende an dieser neuen Methode ist, dass keine umfangreichen Datenbanken mit Referenzgenen vorhanden sein müssen, um Gewebe virtuell zu rekonstruieren. So können auch räumliche Expressionsmuster von Genen entdeckt werden, über die vorher nichts bekannt war.*

Miriam Herbert ■

Verschiedene Lebensstrategien bei Nitrit- und Ammoniumoxidierern

Im Ozean setzen Ammonium-oxidierende Archaeen (AOA) unter Energiekonservierung Ammonium zu Nitrit um, das Nitrit-oxidierende Bakterien (NOB, vor allem noch nicht kultivierte Nitrospinae) dann mit deutlich geringerem theoretischen Energieertrag weiter zu Nitrat oxidieren. Diese Nitrifikation ist mit einer C-Fixierung gekoppelt. Darüber hinaus benötigen die betreffenden Organismen N-Quellen zur Assimilation. Soweit bekannt, gibt es im Ozean etwa zehn Mal mehr AOA als NOB. Dennoch wird Nitrit sofort zu Nitrat umgesetzt.

■ Katharina Kitzinger *et al.* (Nat Comm (2020) 11:767) verglichen im Golf von Mexiko unter hypoxischen Bedingungen Wachstum und Nitritoxidation durch NOB mit den AOA.

Auch hier waren AOA um eine Größenordnung häufiger als NOB (ausschließlich Nitrospinae Clade 1 und 2 sowie die Gattung *Nitrospina*). Durch Vergleich der absoluten NOB-Zellzahl mit der Nitritoxidationsrate zeigen die Autoren, dass diese Rate pro Zelle 15fach höher liegt als die NH_4^+ -Oxidationsrate der AOA. Auch Biomasseertrag und Wachstumsrate der NOB waren höher als bei den AOA. Eine Diskrepanz zwischen der auf Basis von ^{15}N -markiertem Ammonium gemessenen und der aus der Zunahme der Zellzahl ermittelten Wachstumsrate führte zu der experimentell bestätigten Vermutung, dass die Nitrospinae neben Ammonium auch andere N-Quellen wie Harnstoff und Cyanat assimilieren. AOA hingegen assimilieren fast ausschließlich Ammonium. Transporter für die Aufnahme von

organischen Substanzen sprechen für ein mixotrophes Wachstum der Nitrospinae.

→ *Indem Nitrospinae anders als AOA auch auf Cyanat und Harnstoffe zurückgreifen, vermeiden sie Konkurrenz mit den AOA, auf deren Nitrit-Lieferung sie angewiesen sind. Obwohl AOA den unter aeroben Bedingungen sehr effizienten HP/HB-Weg zur C-Fixierung nutzen, gelingt es den Nitrospinae wesentlich effizienter, die aus der Oxidation von NH_4^+ bzw. Nitrit gewonnene Energie in fixierten Kohlenstoff umzusetzen. Grund ist wahrscheinlich der O_2 -Mangel, der dem reversen TCA-Weg der Nitrospinae einen Vorteil verschafft. Wahrscheinlich lässt sich der AOA-Überschuss gegenüber den NOB auf eine höhere NOB-Mortalität zurückführen.*

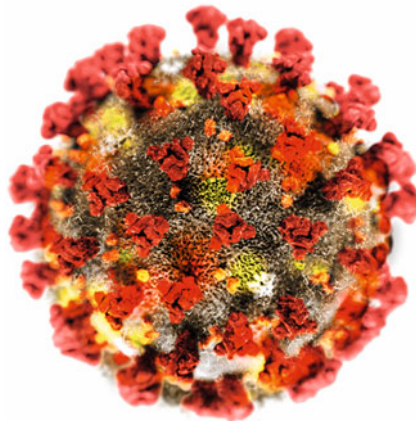
Johannes Sander ■

Das Spike-Protein des Coronavirus SARS-CoV-2

Coronaviren sind im wörtlichen Sinne gekrönte Viren, da sie im elektronenmikroskopischen Erscheinungsbild mit einer Krone, eben einer Corona daherkommen. Das Protein, das daran einen maßgeblichen Anteil hat, ist das Spitzen-Protein Spike, auch als S-Protein abgekürzt. Dieses Protein ist die Andockstelle an die Wirtszelle, es ist mit Zuckern übersät, interagiert mit Heparan-Sulfat der Wirtszelle und ist schließlich auch Hauptangriffspunkt für die hoffentlich bald erfolgreiche Impfstoffentwicklung.

■ Wegen des Coronavirus SARS-CoV-2 hält alle Welt den Atem an. Gleichzeitig erscheinen Forschungsergebnisse in atemberaubendem Tempo. Hier sei die Struktur der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase oder ein proteomweiter Interaktionsatlas zu nennen, aber auch mehrere Studien zum Spike-Protein. Das Spike-Protein von SARS-CoV-2 ist so vielseitig wie ein Schweizer Taschenmesser. Es erkennt das membranständige ACE2-Protein auf der Wirtszelle, wird durch eben dieses ACE2-Protein gespalten und zeigt dadurch versteckte Epitope. Schließlich bindet das Spike-Protein auch das sulfatierte Kohlenhydrat Heparin. Hier werden einige aktuelle Studien über das S-Protein vorgestellt.

M. G. Joyce und Kollegen (bioRxiv, doi:10.1101/2020.03.15.992883) berichten von der Kristallstruktur der Rezeptor-bindenden Domäne des SARS-CoV-2 S-Proteins bei einer sehr hohen Auflösung von 1,95 Ångström. Einige monoklonale Antikörper gegen das S-Protein des SARS-Erregers binden auch an das homologe Protein von SARS-CoV-2.



© homeworks255 / Getty Images / iStock

Einer dieser Antikörper wurde kristallographisch im Komplex mit dem Spike-Protein untersucht. Die Autoren konnten so ein hoch konserviertes Epitop von Beta-Corona-Viren charakterisieren. Dieses Epitop ist normalerweise versteckt, erst durch Konformationsänderung nach Antikörperbindung kommt es zum Vorschein.

Hübsch sieht er aus, der Komplex aus der ACE2-Protease in ihrer gesamten Länge und einem Transportprotein für neutrale Aminosäuren, den R. Yan *et al.* (Science (2020) 367:1444–1448) vor kurzem vorstellten. Einmal mit und einmal ohne die Rezeptor-Binde-Domäne des Spike-Proteins. Zwei Dreierkomplexe des Spike-Proteins interagieren hier wohl gleichzeitig mit dem Dimer des ACE2-Proteins. Jene Trimere des S-Proteins wurden gerade von D. Wrapp *et al.* (Science (2020) 367:1260–1263) beschrieben.

C. Mycroft-West *et al.* (bioRxiv, doi:10.1101/2020.02.29.971093) untersuchten die Interaktion von Heparin und der

bakteriell exprimierten Rezeptor-Binde-Domäne des Spike-Proteins von SARS-CoV mithilfe der Circular-Dichroismus-Spektroskopie und der Oberflächen-Plasmon-Resonanz. Sie konnten in der Tat eine Interaktion zwischen den beiden Biopolymeren zeigen. Könnte somit Heparin nicht sehr schnell zu einem Antivirus-Medikament werden?

Virale Proteine werden sehr häufig von der Wirtszelle an zahlreichen Stellen glykosyliert. Wegen der Zucker gibt es Bedenken bei fast jeder Studie von heterolog hergestellten viralen Proteinen. Eine vergleichende Studie zeigt sehr schön die Unterschiede zwischen verschiedenen Viren (Watanabe Y *et al.*, bioRxiv, doi:10.1101/2020.02.20.957472). Obwohl die meisten Proteine der oben gezeigten Studien in Säugetier- oder Insektenzellen hergestellt wurden, kann es trotzdem sein, dass an der einen Stelle zu viele und an der anderen Stelle zu wenige Zucker-Einheiten vorkommen.

→ So viele andere Sachen hätten über den Covid-19-Erreger hier besprochen werden können. Sei es seine RNA-abhängige RNA-Polymerase oder auch die faszinierende Sequenzierung vieler, vieler viraler Genome. Hier haben wir uns auf „Spitzenforschung“ konzentriert, also auf Forschung am Spike-Protein, wohl der Achillesferse des Virus. Hoffentlich werden auf Basis dieser Erkenntnisse möglichst bald bestehende Therapeutika umgewidmet (repurposing), neue Therapeutika und Immunotherapeutika entwickelt, eine effektive Impfung gefunden oder zumindest die virale Diagnostik verbessert.

Jonathan Wolf Mueller ■

Perfekte Kopplung von Nitrifikationsprozessen in der Tiefsee

In der Tiefsee sind nitrifizierende Mikroorganismen die wichtigsten CO₂-Fixierer und stellen somit organisches Material für heterotrophe Lebewesen zur Verfügung. Y. Zhang *et al.* (Proc Natl Acad Sci USA (2020) 117:4823–4830) untersuchten, wie die Aktivitäten der beiden Nitrifikantengruppen (Ammoniak-Oxidierer und Nitrit-Oxidierer) in den Tiefen der Ozeane gekoppelt sind.

■ Reinkulturrexperimente zeigen, dass marine AOA Ammoniak langsamer zu Nitrit umsetzen als NOB das resultierende Nitrit zu Nitrat. Allerdings fixieren die AOA unter den exper-

imentellen Bedingungen drei- bis viermal so viel CO₂ pro oxidiertem Ammoniakmolekül wie die getesteten NOB pro Nitritmolekül und weisen eine entsprechend höhere Wachstumsrate auf. *In situ*-Kinetikexperimente zeigen zudem, dass die AOA- und NOB-Populationen in verschiedenen Meerwasserproben eine sehr hohe und miteinander vergleichbare Substrataffinität besitzen. Diese Daten liefern eine mögliche Erklärung für die nahezu perfekte Kopplung der beiden Nitrifikationsprozesse im Meer. Hierzu muss allerdings eine deutlich höhere Sterberate der AOA im Vergleich zu den NOB angenommen werden.

→ Leider liegen für die wichtigsten marinen Nitrospinae-Linien (NOB) noch keine Reinkulturen vor. So wurden in dieser Studie für die Reinkulturrexperimente NOB verwendet, die eine dramatisch niedrigere Substrataffinität als die *in situ* dominanten Linien aufweisen und sich möglicherweise auch in der Wachstumsrate unterscheiden. In diesem Zusammenhang ist besonders interessant, dass Kitzinger *et al.* (s. o.) *in situ*, allerdings unter niedrigerer Sauerstoff- und Nitratkonzentration, für marine Nitrospinae eine Wachstumsrate, die die der marinen AOA um das Fünffache übertrifft, bestimmten.

Michael Wagner ■

► Bakterieller Kunststoff-Recycling

Bakterieller Kunststoff-Recycling

Die massenhafte Verbreitung von Einwegplastik und eine fehlende Infrastruktur zum Sammeln und zur weiteren Verarbeitung von Kunststoffabfällen führen vor allem in Schwellen- und Entwicklungsländern zu immer größeren Entsorgungsproblemen. Insbesondere das Ökosystem Meer ist, erkennbar an einem zunehmenden Artenrückgang, gefährdet. Neben der Müllvermeidung könnte auch eine verbesserte Recyclingfähigkeit von Plastikprodukten zur Rettung gefährdeter Ökosysteme beitragen. Ein wiederentdecktes bakterielles Enzym könnte das Recyclingproblem lösen.

■ Aktuell werden allein in Deutschland ungefähr 16,4 Milliarden Einweg-Plastikflaschen pro Jahr verbraucht. Für die Herstellung wird fast ausschließlich Neumaterial verwendet, wozu jährlich ungefähr 500.000 Tonnen Rohöl verbraucht werden. Ein Grund für die Verwendung von Neumaterial ist die Abnahme der Qualität des Kunststoffes bei mechanischem Recycling. Ein biologisch-chemisches Recyclingverfahren wäre vorteilhaft, wie die Forschungsgruppe um Alain Marty in einer aktuellen Publikation beschreibt (Tournier V et al., *Nature* (2020) 580:216–219). Die Arbeitsgruppe modifizierte das Enzym *leaf-branch*



© yalalyama / Fotolia

compost cutinase (LCC), welches japanische Forscher 2012 auf einem Komposthaufen entdeckt hatten (Sulaiman S et al., *Appl Environ Microbiol* (2012) 78:1556–1562). Dieses Enzym ist in der Lage, die pflanzliche Cuticula abzubauen. Die Anwendung dieses Enzyms auf den Abbauprozess des Kunststoffpolymers Polyethylenterephthalat (PET) ist Inhalt der aktuellen Publikation. Die direkte Anwendung dieses enzymatischen Abbaumechanismus ist allerdings schwierig, da PET erst bei einer Temperatur von 65 °C weich wird, was Voraussetzung dafür ist, dass das Enzym in das Polymer hineingelangen kann. Bei dieser Temperatur zerfällt das Enzym jedoch rasch. Tournier et al. gelang es, dieses Enzym derart zu modifizieren, dass es auch bei 72 °C stabil bleibt und zudem eine bis zu 10.000

Mal höhere enzymatische Aktivität aufweist. Eine Protein stabilisierung durch gezieltes Einfügen zusätzlicher Disulfidbrücken veränderte die Gesamtstruktur und -funktion des Enzyms nicht negativ. Mit diesem Enzym kann PET recycelt werden, indem der Kunststoff in seine beiden Bausteine Terephthalsäure und Ethylenglykol aufgespalten wird. Die Forscher konnten zeigen, dass durch dieses Enzym 200 Gramm PET in zehn Stunden zu 90 Prozent abgebaut werden können. Aus den beiden resultierenden Bestandteilen konnte dann neues PET erzeugt werden, wobei die daraus hergestellten Plastikflaschen eine genauso hohe Stabilität aufwiesen, wie die aus herkömmlicher PET-Produktion.

→ Mithilfe des modifizierten Enzyms könnte die Entsorgungsproblematik von Kunststoffmüll eingedämmt werden. Inwieweit dieses Verfahren kommerziell technisch verwendet werden kann, muss abgewartet werden. Es sollte bedacht werden, dass die Behandlung von Symptomen kurzfristig Verbesserung herbeiführen kann, allerdings wird dauerhaft die Bekämpfung der Ursachen eine mindestens genauso wichtige Rolle spielen müssen. Langfristig hilft nur die Reduzierung des Plastikkonsums durch uns Verbraucher.

Martin Daus ■

PD Dr. Fabian M. Commichau, Institut für Mikrobiologie und Genetik, Abt. Allgemeine Mikrobiologie, Grisebachstraße 8, D-37077 Göttingen, fcommic1@gwdg.de
 Prof. Dr. Sven Krappmann, Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universitätsklinikum Erlangen und Universität Erlangen-Nürnberg, Wasserturmstraße 3/5, D-91054 Erlangen, sven.krappmann@uk-erlangen.de

PD Dr. Evi Stegmann, Universität Tübingen, Interfaculty Institute of Microbiology and Infection Medicine (IMIT), Auf der Morgenstelle 28, D-72076 Tübingen, evi.stegmann@biotech.uni-tuebingen.de

Dr. Sebastian Banhart, Fachgebiet 19 „Sexuell übertragbare bakterielle Krankheitserreger“, Robert Koch-Institut, Seestraße 10, D-13353 Berlin, banharts@rki.de

Prof. Dr. Kai Papenfort, LMU München, Fakultät für Biologie I, Mikrobiologie, Grosshaderner Straße 2-4, D-82152 Planegg-Martinsried, Kai.Papenfort@biologie.uni-muenchen.de

Prof. Dr. Bernhard Hube und Dr. Sascha Brunke, Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie e. V. - Hans-Knöll-Institut (HKI), Beutenbergstraße 11a, D-07745 Jena, bernhard.hube@leibniz-hki.de, sascha.brunke@leibniz-hki.de

Prof. Dr. Marc Bramkamp, Institut für allgemeine Mikrobiologie, Universität Kiel, Am Botanischen Garten 1-9, D-24118 Kiel, bramkamp@ifam.uni-kiel.de

Dr. Johannes Sander, Falkenstraße 87, D-58553 Halver, jtmsander@gmx.de

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

Prof. Dr. Michael Wagner, Zentrum für Mikrobiologie und Umweltsystemwissenschaft, Universität Wien, Althanstraße 14, A-1090 Wien, wagner@microbial-ecology.net

Dr. Martin L. Daus, Leonardo da Vinci Campus, Alfred-Nobel-Straße 10, D-14641 Nauen, Martin.Daus@ldvc.de

■ Autoren aus der jGBM



Jannis Anstatt, Universität Göttingen, Justus-von-Liebig-Weg 11, D-37077 Göttingen, Jannis.Anstatt@stud.uni-goettingen.de

Miriam Herbert, Life & Medical Sciences (LIMES) Institut, Carl-Troll-Straße 31, D-53115 Bonn, miriam.herbert@uni-bonn.de