

## Verpackungsrecycling der Bakterienzelle

**Eine Bakterienzelle kann man sich wie einen Fußball vorstellen. Die Lederhülle entspricht der Zellwand. Ihr Name, Mureinsacculus, gemauerter Sack, weist auf ihre Eigenschaften hin: Sie ist stabil, gleichzeitig aber flexibel und dynamisch. So wie die Fußballindustrie daran interessiert ist, möglichst viele Fußbälle zu produzieren, so strebt auch die Bakterienzelle Wachstum und Vermehrung an. Dazu wird das Zellwandmaterial (Murein) von zelleigenen Enzymen ständig aufgebrochen, neues Zellwandmaterial eingefügt und altes abgebaut. Und zwar in großen Mengen: Pro Zellgeneration werden etwa 50 Prozent des Mureins auf- und abgebaut (Turnover). Weshalb diese Verschwendung? Dr. Christoph Mayer und sein Team von der Universität Konstanz haben nachgewiesen, dass die Zellen effektives Recycling betreiben.**

Die meisten Bakterienzellen sind – anders als beispielsweise tierische Zellen – von einer Art stabilisierender Rüstung umgeben, der Zellwand, Mureinsacculus genannt. Sie bestimmt die Form der Zelle, schützt sie vor widrigen Umwelteinflüssen und wirkt dem hohen Zellinnendruck (Turgor) entgegen. Wenn Bakterienzellen wachsen und sich vermehren, bauen sie in großen Mengen neues Zellmaterial in die Zellwand ein und altes Zellwandmaterial ab. Das nennt man Zellwandrecycling. Was geschieht mit der großen Menge an Abbauprodukten, wie und mit welchen Transportmitteln werden sie wieder in den Bakterienstoffwechsel eingebaut? Das sind die Themen, an denen Dr. Mayer und sein Team forschen.

Die Bakterienzellwand, der Mureinsacculus, besteht aus einem speziellen Zellwandpolymer, dem Peptidoglykan (Murein), das aus kurzen Peptid- (Protein) und langen Zuckerketten (Glykan) aufgebaut ist. Der Peptidanteil verleiht dem "gemauerten Sack" die Flexibilität, während die Glykanstränge für die Stabilität sorgen. Interessant daran ist, dass das Peptidoglykan ein einziges großes Molekül ist, ein Makromolekül, das das gesamte Bakterium umhüllt. Ein ganz bestimmter Mechanismus ist erforderlich, um ein solches Makromolekül aufzubrechen und neues Material einzubauen. Dieser Mechanismus von Zellwandaufbau und -abbau muss exakt koordiniert sein, um die Stabilität der Zellwand in jedem Moment zu gewährleisten. Wohin mit den Abbauprodukten? Dem Forscherteam um Dr. Christoph Mayer ist es gelungen nachzuweisen, wie in Bakterien, zum Beispiel dem Darmbakterium *Escherichia coli*, ein essenzieller Bestandteil der Zuckerketten der Zellwand, der Aminosucker N-Acetylmuraminsäure, kurz MurNAC, aufgenommen und wiederverwertet wird.

## Bakterienmutanten und Wachstumstests beleuchten Transportsystem



Dr. Christoph Mayer ist Molekular- und Mikrobiologe an der Universität Konstanz  
© Peter Schmidt / Fotostudio Konstanz

MurNAc ist ein charakteristischer Zucker, der in fast allen Bakterien vorkommt und nur in Bakterien, nicht in anderen Organismen. Er bildet den essenziellen Verknüpfungspunkt zwischen Zucker und Peptidketten im Peptidoglykan und zeichnet sich dadurch aus, dass er eine ungewöhnliche, sehr stabile Etherbindung enthält. Dr. Christoph Mayer: "Die Erde ist bevölkert von  $10^{32}$  Bakterienzellen, einer astronomischen Anzahl an Bakterien. Wenn diese absterben, muss die Masse an Zellwand wieder in den Kreislauf eingefügt werden. Genau wie bei Blättern, bei denen die Zellulose wieder abgebaut wird, muss auch die Bakterienzellwand, das Peptidoglykan, abgebaut werden. Wie das funktioniert, ist noch nicht bekannt. Mit Hilfe von Bakterienmutanten und Wachstumstests haben wir

herausgefunden, wie der essenzielle Zellwandzucker MurNac aufgenommen und abgebaut wird. Der Zucker wird durch Enzyme, zum Beispiel dem Lysozym, aus der Zellwand freigesetzt. Wir haben ein Transportsystem gefunden, über das der Zucker aufgenommen und gleichzeitig phosphoryliert wird. Erst jetzt kann die stabile Etherbindung aufgebrochen werden, die speziellen Enzyme, die dafür verantwortlich sind, haben wir entdeckt."

Bakterielle Enzyme, die eigene Zellwand zerstören können, werden als Autolysine bezeichnet. Bakterien benötigen Autolysine, um bei ihrem Zellwachstum und bei der Zellteilung Öffnungen zu schaffen, in die dann neue Zellwand eingebaut werden kann. Wenn man versteht, wie die Enzyme genau arbeiten, welche Schritte dazu führen, dass Zellwand auf- und abgebaut wird, kann man in den Mechanismus eingreifen, kann ihn verstärken oder verhindern.

## Praktischer Nutzen



Dr. Christoph Mayer untersucht den Zellwandaufbau und -abbau von Bakterien  
© Anja Böhme

Die Bakterienzellwand ist das wichtigste Ziel für Antibiotika, da sie Peptidoglykan enthält, das nur in Bakterien, nicht aber im Menschen vorkommt. Die Autolysine, also die zellwandzerstörenden Enzyme aus Bakterien, können den Menschen nicht schädigen. Mit Autolysinen kann man daher gezielt auf Bakterien einwirken, ohne Nebeneffekte auf den Menschen. Bekannte Antibiotika, zum Beispiel Penicillin, wirken auf die Biosynthese, auf die Synthese der Zellwand. Dr. Mayer: "Man kann sich aber auch vorstellen, dass Antibiotika auf den Abbau der Zellwand wirken, so dass der Abbau induziert wird. Denkbar ist die Entwicklung alternativ wirkender Antibiotika, welche die bakterieneigenen, zellwandzerstörenden Autolysine aktivieren. Hemmen wir bestimmte Enzyme des Zellwandrecyclings, können wir die Selbstzerstörung (Autolyse) der Bakterien einleiten."

In letzter Zeit wurde zudem erkannt, dass Zellwandabbauprodukte wichtige Signalstoffe darstellen. Sie aktivieren das menschliche Immunsystem und können in Bakterien zum Beispiel die Keimung von Sporen und anderer persistierender Dauerformen von Bakterien einleiten (beispielsweise die Dauerformen des Erregers der Tuberkulose, *Mycobacterium tuberculosis*). Dr. Mayer: "Wir versuchen, diese Signalwege und die Regulation der Autolyse besser zu verstehen, um die Grundlage für die Entwicklung von Therapeutika zu liefern, mit Hilfe derer die Reaktivierung persistierender Formen von Pathogenen gehemmt werden können."

## Molekulare Mikrobiologie im Zusammenhang mit synthetischer Biologie

Die Idee der synthetischen Biologie beruht laut Dr. Mayer auf der Erkenntnis, dass in vollem Umfang nur das verstanden werden kann, was man auch selbst synthetisieren kann. Auch die Synthese der eigenen Zellwand versteht man erst dann richtig, wenn man sie selbst ablaufen lassen kann. Dr. Mayer: "Eines unserer längerfristigen Ziele besteht darin, die Bestandteile des Syntheseapparats nutzen zu können, um zellähnliche Gebilde, Membranvesikel zu erzeugen, die von sich allein aus fähig sind, eine Zellwand zu bilden."

Dazu gibt es zwei Ansätze: bottom-up und top-down. Beim Bottom-up-Approach versuchen die Forscher, ein Membranvesikel zu erzeugen, eine artifizielle Zelle. Sie enthält alle für die Zellwandsynthese erforderlichen Komponenten. Anhand der künstlichen Zelle wird untersucht, ob sie tatsächlich in der Lage ist, das Makromolekül um den Membranvesikel zu bilden, und welche weiteren Komponenten gegebenenfalls erforderlich sind.

Der Top-down-Approach geht den umgekehrten Weg, indem er von existierenden Zellen ausgeht. Bekannt ist, dass bestimmte Bakterien ihre Zellwandsynthese

abschalten können und dadurch unerkannt vom Immunsystem im menschlichen Organismus überleben als zellwandlose, sogenannte persistierende Zellen – eine Art Schläferbakterien. Das Immunsystem erkennt die Abbauprodukte der Zellwand nur dann, wenn die Zellen wachsen, da nur dann Abbauprodukte entstehen. Die Frage lautet: Wie können die Zellen aus diesem Stadium heraustreten, wenn ihre Bedingungen besser sind, also das Immunsystem nicht mehr aufpasst? Wie können sie dann wieder ihre Zellwand aufbauen, die sie brauchen um zu wachsen, sich zu teilen. Diese Frage wird beim Top-down-Approach anhand existierender Zellen untersucht.

Dr. Mayer wurde 2006 für seine Forschungsleistung mit einem Heisenberg-Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) ausgezeichnet. Ein Projekt der Forschungsarbeit wird zur Zeit im Rahmen der Graduiertenschule Chemische Biologie der Universität Konstanz durch die Pharmazeutische Firma Dr. Kade GmbH Berlin Konstanz finanziell unterstützt.