



DER **DIE** **SPRACHE**  
**BAKTERIEN**

**EIN INTERVIEW**

**D**er Austausch von Informationen ist nicht nur bei höheren Lebewesen wie uns Menschen von grundlegender biologischer Bedeutung. Forschungsarbeiten haben enthüllt, dass sich sogar Bakterien untereinander verständigen. Eine genaue Entschlüsselung der mikrobiellen Botschaften ist eine wichtige Aufgabe, denn sie könnte zur Entwicklung einer neuen Generation von Arzneimitteln führen. Wir haben mit Prof. Dr. Leo Eberl von der Universität Zürich gesprochen, einem der führenden Wissenschaftler auf dem Gebiet der bakteriellen Kommunikation.

**FÜR DEN LAIEN SIND BAKTERIEN SEHR EINFACH AUFGEBAUTE ORGANISMEN MIT NUR KURZER LEBENSDAUER. HERR PROFESSOR EBERL, WARUM IST KOMMUNIKATION FÜR DIESE LEBEWESSEN WICHTIG?**

Für lange Zeit wurden Bakterien als isolierte, einzellige Organismen betrachtet, die kaum miteinander interagieren. In den letzten Jahren setzte sich jedoch zunehmend die Erkenntnis durch, dass die meisten Bakterien in ihrer natürlichen Umgebung überwiegend als Oberflächen-assoziierte vielzellige Gemeinschaften, so genannte Biofilme, vorkommen. Dies ist von außerordentlicher Bedeutung, da sich die Physiologie *sessiler* Bakterien grundlegend von der frei schwimmender Zellen unterscheidet. Im medizinischen Bereich besonders wichtig ist die drastisch erhöhte Resistenz von Biofilmen gegen Antibiotika und Biozide sowie deren stärkere Widerstandskraft gegen die Immunantwort des Wirtes. Schätzungen gehen davon aus, dass etwa 65% aller Infektionen in den entwickelten Ländern im Zusammenhang mit der Ausbildung von Biofilmen stehen.

Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben eindrucksvoll gezeigt, dass bei den meisten Bakterienarten die Zellen miteinander kommunizieren; ein Prozess, der heute als „Quorum sensing“ - kurz QS - bekannt ist. Es wird dabei angenommen, dass bestimmte Verhaltensweisen nur dann zutage treten, wenn eine entsprechend große Anzahl von Bakterien vorliegt. Die kleinste Einheit, die zu koordinierten Aktionen befähigt ist, wird Quorum genannt. Aufgrund der extrem hohen Zelldichten, die in Biofilmen vorliegen, spielt Zell-Zell-Kommunikation hier eine Schlüsselrolle. Für einige Bakterien konnte nachgewiesen werden, dass QS-Systeme für die Entwicklung normaler Biofilme essenziell sind.

**WIE KANN MAN SICH SOLCH EINE BAKTERIELLE SPRACHE VORSTELLEN?**

Die Sprache der Bakterien ist eine chemische, d.h. sie basiert praktisch immer auf der Produktion und Wahrnehmung von kleinen Signalmolekülen. Die chemische Struktur dieser Moleküle ist jedoch sehr variabel und reicht von kurzen Peptiden bis hin zu Fettsäuren. Die am weitesten verbreitete Gruppe an Signalen stellen die *N*-Acyl-L-homoserinlactone - kurz AHL - dar, deren Produktion bei mehr als 50 Bakterienarten nachgewiesen werden konnte. QS-Systeme sind an der Regulation einer Vielzahl sehr verschiedener Funktionen beteiligt, oft im Zusammenhang mit der Bildung von Biofilmen oder der Produktion von extrazellulären hydrolytischen Enzymen und Virulenzfaktoren. Neueste Arbeiten haben zudem gezeigt, dass AHL Signalmoleküle auch für die Interaktionen von Bakterien mit ihren eukaryotischen Wirten von maßgeblicher Bedeutung sind. Dies gilt sowohl in symbiotischen als auch in pathogenen Beziehungen. Meine Gruppe beschäftigt sich ausschließlich mit AHL-vermittelter Kommunikation.

**KENNEN SIE BESONDERS INTERESSANTE BEISPIELE FÜR DIE KOMMUNIKATION ZWISCHEN BAKTERIEN?**

Je mehr Daten generiert werden, umso mehr erhärtet sich der Eindruck, dass bakterielle Kommunikation alle Bereiche des bakteriellen Lebens betreffen kann. In vielen Fällen werden jedoch Eigenschaften kontrolliert, die für die pathogenen oder symbiotischen Eigenschaften eines Organismus verantwortlich sind, also Eigenschaften, die im unmittelbaren Zusammenhang mit der Wech-



Prof. Dr. Leo Eberl

### **Bakterien**

Mikroskopisch kleine, meist einzellige Organismen, die keinen echten Zellkern besitzen.

### **Sessil**

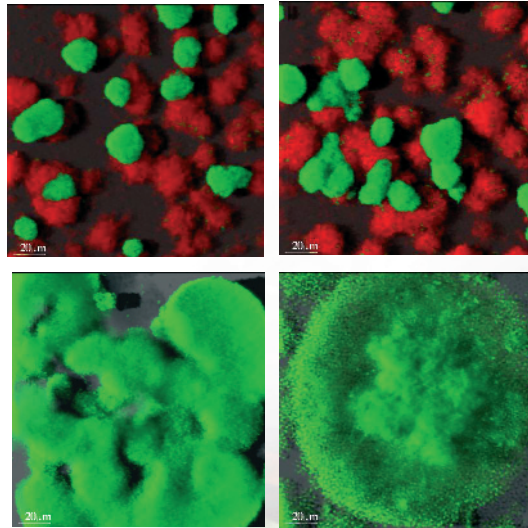
Organismen werden als sessil bezeichnet, wenn sie sich innerhalb ihres Lebensraumes nicht fortbewegen können, sondern fest an ihrem Standort verwurzelt sind. Dazu gehören z.B. alle Pflanzen oder auch Korallen.

### Cystische Fibrose

(Mukoviszidose)  
Gehört zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselerkrankungen (ca. 1 : 2000 Neugeborene in Europa), hervorgerufen durch Mangel an CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator), einem Regulatorprotein des Chlorid-Transports durch die Zellmembran.

### Signaltransduktion

Kettenartig verlaufende biochemische Prozesse, die der Zelle erlauben, auf äußere Reize zu reagieren. Dabei sind oft eine Vielzahl von Enzymen und sekundären Botenstoffen beteiligt, die für eine Weiterleitung des Reizes bis in den Zellkern sorgen.



Lichtmikroskopische Aufnahme von Biofilmen der pathogenen Bakterien *Burkholderia cepacia* (grün) und *Pseudomonas aeruginosa* (rot)

selwirkung mit dem höheren Wirtsorganismus stehen.

### WIE ENTSCHLÜSSELT MAN IM LABOR DIESE CHEMISCHEN BOTSCHAFTEN?

Um Kommunikation zwischen Bakterien in ihrer natürlichen Umgebung nachzuweisen, haben wir spezielle bakterielle Biosensoren entwickelt. Es handelt sich hierbei um Genfusionen verschiedener AHL-regulierter Steuerelemente mit dem Reporter gen *gfp*, das für das so genannte grün fluoreszierende Protein - kurz GFP - kodiert. Diese Biosensoren werden nur dann aktiviert, d.h. sie werden grün fluoreszierend, wenn AHLs anwesend sind. Durch den Einsatz dieser Biosensoren gelang es erstmalig, AHL-vermittelte Kommunikation auf Einzelzellebene in komplexen Habitaten zu detektieren. So konnten wir zeigen, dass *Pseudomonas aeruginosa* im Lungengewebe infizierter Mäuse AHL-Moleküle produziert und dass Pflanzen-assoziierte Bakterien AHL-Moleküle zur artübergreifenden Kommunikation an Pflanzenwurzeln einsetzen. Diese Biosensoren bildeten auch die Grundlage zur Entwicklung eines Hochdurchsatz-Screeningverfahrens zur Identifizierung potentieller AHL-Blocker in kombinatorischen Substanz-Bibliotheken und in Extrakten aus natürlichen Quellen.

### DIE MEISTEN LEBENSÄUME BEHERBERGEN EINE GROSSE ANZAHL VERSCHIEDENER MIKROORGANISMEN AUF ENGSTEM RAUM. WIE WERDEN DA VERSTÄNDIGUNGSPROBLEME VERMIEDEN?

Es gibt bislang nur ansatzweise Untersuchungen in dieser Richtung. In der Tat sind einige Bakterien in der Lage, über die Artgrenzen hinaus miteinander zu interagieren. Interessanterweise sind manche Bakterien sogar in der Lage, spezifisch AHL-Moleküle abzubauen und damit die Kommunikation potentieller Konkurrenten zu stören.

### BIETET SICH BEI EINER GENAUEN KENNNTNIS BAKTERIELLER SIGNALE NICHT AUCH FÜR UNS DIE MÖGLICHKEIT, GEZIELT SPRACHLICHE VERWIRRUNG ZU STIFTEN UND DADURCH BEISPIELSWEISE INFESTIONEN EINZUDÄMMEN ODER ZU VERHINDERN?

Die Erkenntnis, dass bakterielle Kommunikationssysteme eine zentrale Rolle bei der Regulation der Expression von Virulenzfaktoren spielen, macht sie zu attraktiven Targets für die Entwicklung neuer Arzneimittel. So könnte sich die Unterbrechung der Zell-Zell-Signaltransduktionskaskade als besonders aussichtsreiche Strategie bei der Behandlung von Patienten mit *Cystischer Fibrose* erweisen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stellt die Blockade des AHL-Rezeptorproteins die wohl aussichtsreichste Strategie zur Inhibierung von QS-Systemen dar. Tatsächlich weiß man, dass einige Organismen Substanzen produzieren, die spezifisch mit bakteriellen QS-Systemen interferieren. Am besten untersucht wurden halogenierte Furanone, die von der marinen Makroalge *Delisea pulchra* gebildet werden und in AHL-regulierte Prozesse eingreifen. Die bisher untersuchten Furanone sind jedoch sehr instabil und weisen eine hohe Cytotoxizität auf, was ihren praktischen Nutzen stark einschränkt. Einen wesentlichen Schwerpunkt unserer aktuellen Forschung stellt deshalb die Identifizierung neuartiger Quorum-sensing-Blocker dar, die spezifisch eine Bindung des AHL-Moleküls an das entsprechende Rezeptorprotein unterbinden. In Zusammenarbeit mit einem Biotechnologie-Unternehmen in München entwerfen wir auf der Grundlage bereits bekannter Protein- und Wirkstoffstrukturen mittels Computer-gestütztem Hochdurchsatz-Screening potentielle QS-Inhibitoren. Die Wirksamkeit und Spezifität aussichtsreicher Substanzen werden anschließend mittels verschiedenster biologischer Testsysteme untersucht. Der entscheidende Vorteil derartiger Wirkstoffe ist, dass sie nicht das Wachstum der Bakterien inhibieren, sondern vielmehr die Ausprägung

der pathogenen Eigenschaften unterdrücken. Da die Hemmung der pathogenen Eigenschaften keinen Selektionsdruck auf die Bakterien ausübt, gehen wir davon aus, dass es nicht zur Entstehung resistenter Mutanten kommt, wie wir sie aus dem Einsatz herkömmlicher Antibiotika kennen.

#### WELCHE ANDEREN WICHTIGEN GRÜNDE SEHEN SIE DAFÜR, DIE BAKTERIELLE SPRACHE AUFZUKLÄREN?

Es existieren eine Reihe unterschiedlicher Gründe: So sind einige der über die Kommunikation regulierten Funktionen von großem wirtschaftlichem Interesse, wie etwa die Synthese einiger wichtiger antibakteriell und antifungisch wirkenden Substanzen oder die Produktion technisch interessanter hydrolytischer Enzyme. Aber auch im Bereich der Grundlagenforschung gibt es faszinierende Ansätze. So wird heute vermutet, dass die Kommunikation zwischen Bakterien in Biofilmen ähnlich abläuft wie die Hormon-abhängigen Interaktionen zwischen einzelnen Zellen in multizellulären Organismen. Die Tatsache, dass viele höhere Organismen in der Lage sind, bakterielle Kommunikation

wahrzunehmen und zu beeinflussen, lässt vermuten, dass es sich um eine archaische Sprache des Lebens handelt.

#### WIE SCHÄTZEN SIE DEN DERZEITIGEN FORSCHUNGSSTAND AUF DEM GEBIET DER BAKTERIELLEN KOMMUNIKATION EIN UND WO SEHEN SIE NACHHOLBEDARF?

Die bakterielle Kommunikation ist eines der sich am schnellsten entwickelnden Forschungsgebiete in der Mikrobiologie mit exponentiell ansteigenden Literaturziten. Dieser Trend wird sicherlich noch einige Zeit anhalten, denn bei immer mehr Mikroorganismen werden neue Kommunikationssysteme entdeckt. Leider wird dieses Gebiet in Deutschland kaum bearbeitet und steckt dort noch in den Kinderschuhen.

Herr Prof. Eberl, vielen Dank für dieses Gespräch.

.....  
Jörn Piel

#### Weiterführende Literatur

Waters M, Bassler BL: Quorum sensing: Cell-to-cell communication in bacteria (2005), Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. **21**, 319-346

Eberl L: N-Acyl homoserinelactone-mediated gene regulation in gram-negative bacteria (1999), Syst. Appl. Microbiol. **22**, 493-506

#### Internetlinks

Science Library der Univerity at Albany  
[http://library.albany.edu/science/newinsci\\_quorum\\_sensing.htm](http://library.albany.edu/science/newinsci_quorum_sensing.htm)

Quorum sensing, Biofilme & Antibiotikaresistenzen  
[www2.biologie.uni-halle.de/genet/plant/staff/koebnik/teaching/mabi2005/VL06-Quorum&Antibiotika.pdf](http://www2.biologie.uni-halle.de/genet/plant/staff/koebnik/teaching/mabi2005/VL06-Quorum&Antibiotika.pdf)