DIE SPRACHE DER BAKTERIEN



Auch Bakterien reden miteinander, Moleküle sind ihre Wörter. ,Quorum Sensing' nennen Biologen diese bakterielle Kommunikation; sie zu stören könnte der Schlüssel für neue Antibiotika sein.

Sie sind mikroskopisch kleine Einzeller, und doch die heimlichen Herrscher der Biosphäre: Dank ihrer enormen Anpassungsfähigkeit besiedeln Bakterien selbst die extremsten Lebensräume der Erde, von der Tiefsee bis in die Stratosphäre. Und das in kaum vorstellbarem Umfang. Auf rund 15 Prozent schätzen Biologen ihren Anteil an der gesamten irdischen Biomasse – der zweitgrößte Posten nach den alles überwiegenden Pflanzen, die zusammen rund 80 Prozent ausmachen. Tiere landen in dieser Liste weit abgeschlagen im Bereich von Prozentbruchteilen.

Zu den vielfältigen Habitaten für Bakterien zählen auch wir Menschen. Auf jede der rund eine Billion Zellen des menschlichen Körpers kommen zehn Bakterienzellen, die auf oder in uns leben. Und das ist gut so. Denn das Gros unserer kleinen Mitbewohner ist Teil des gesunden Mikrobioms, ohne dessen Hilfe weder unsere Haut, noch unser Darm ihre Aufgaben bewältigen könnten. Nicht zuletzt leisten diese 'guten' Bakterien einen wichtigen Beitrag, um bakterielle Bösewichter in Schach zu halten. Denn auch die gibt es natürlich – Tuberkulose, Keuchhusten oder Cholera sind nur einige Beispiele für von Bakterien ausgelöste Infektionskrankheiten.

Soziale Einzeller

Auf den ersten Blick erscheint das Leben einer typischen Bakterie simpel: Als alleinstehende Zelle nimmt sie aus ihrer Umgebung allerlei verwertbare Moleküle als Nahrung auf. Ist sie dann genug gewachsen, teilt sie sich in der Mitte. "Die einzige Ambition eines Bakteriums ist es, zwei Bakterien zu erzeugen", fasste dies der Genetikpionier François Jacob einmal zusammen.

Doch schon früh gab es Zweifel an dieser Sichtweise. "Wenn Bakterien wirklich so einfach gestrickt und unsozial sind, wie können sie dann überhaupt etwas erreichen? Uns erschienen Bakterien einfach zu klein, um als Individuum irgendeinen Einfluss auf ihre Umwelt auszuüben", sagt die amerikanische Mikrobiologin Bonnie Bassler. Seit nunmehr gut 25 Jahren ist Basslers Arbeitsgruppe an der Universität Princeton führend in einem Forschungsgebiet, das ein ganz anderes, reicheres Bild von den vermeintlich tumben Einzellern zeichnet. Diese erweisen sich als erstaunlich sozial. Sie koordinieren ihr Verhalten zu gegenseitigem Nutzen und kommunizieren dafür in der Sprache der Biochemie mit ihresgleichen, auch über Artgrenzen hinweg. "Quorum Sensing" lautet der Fachbegriff für dieses große bakterielle Palaver. Natürlich drehen sich die Gespräche nicht ums Wetter, sondern verfolgen ein klares Ziel. Sie erlauben ganzen Bakterienpopulationen, ihr Verhalten miteinander abzusprechen und sich so entscheidende Überlebensvorteile zu sichern. Und wie sich herausstellte, ist Quorum Sensing nicht die Ausnahme, sondern die Regel im Reich der Bakterien.

Mehr Licht!

Dabei ist das Leuchtbakterium *Vibrio fischeri*, an dem das Phänomen des Quorum Sensing in den siebziger Jahren zuerst beschrieben wurde, tatsächlich ein Sonderling. Es kann auf biochemischem Weg blaugrünes Licht erzeugen – Biolumineszenz nennen Biologen diese nächtliche Light-Show, die auch einige Pilze und Tiere wie das Glühwürmchen beherrschen. In geringer Zahl kommt *Vibrio fischeri* als Einzeller auch frei im Meerwasser vor – dann allerdings leuchtet er nicht. So richtig wohl fühlt er sich in den Leuchtorganen bestimmter Fische und Kopffüßer. Hier sorgt er in dichten Populationen für Licht und erhält im Gegenzug Kost und Logis von seinen Gastgebern, die selbst kein Licht erzeugen können. Ein klassischer Fall von Symbiose, also einem Zusammenlebens zu gegenseitigem Vorteil.

Und es ward Licht...

Besonders genau untersucht wurde die Symbiose von Meerestier und Leuchtbakterium am Hawaiianischen Bobtail-Kalmar (Euprymna scolopes). Der nur wenige Zentimeter lange Zwergtintenfisch besitzt auf seiner Bauchseite zwei kompliziert gebaute Leuchtorgane, in denen er *Vibrio fischeri* in großer Zahl beherbergt und mit Nahrung in Form von Aminosäuren versorgt. Das Leuchten der Bakterien schützt ihn während seiner nächtlichen Jagdausflüge im Flachwasser vor Angreifern. Denn vom Meeresboden aus betrachtet löst es die Konturen des Tiers vor der helleren Wasseroberfläche auf. Der 'Tarnkappenbomber der Meere' kann das von den Bakterien erzeugte Licht mit einer speziellen Blendenvorrichtung sogar gezielt so dosieren, dass es dem von oben einfallenden Mondlicht entspricht. Während des Tages, wenn er sich im Sand versteckt, spült der Tintenfisch seine Leuchtorgane mit Meerwasser. Die wenigen verbliebenen Bakterien stellen das Leuchten ein, bis sie gegen Abend wieder eine hohe Bestandsdichte erreicht haben und die Lichtshow – dank Quorum Sensing – von neuem beginnt.



Abb. 1: Kleiner Zwergtintenfisch (*Euprymna scolopes*)

Foto: Chris Frazee und Margaret McFall-Ngai [CC BY 4.0], via Wikimedia Commons

Anfang der siebziger Jahre fiel Woody Hastings, einem Pionier der Biolumineszenz-Forschung an der Harvard-Universität, erstmals ein seltsames Verhalten von Vibrio fischeri auf, als er das Bakterium in Flaschen mit Nährlösung züchtete: Ein frischer Zuchtansatz leuchtete zunächst überhaupt nicht. Erst wenn die Bakterienzellen darin eine kritische Dichte erreicht hatten, ging das Licht an, als sei ein Schalter umgelegt worden.

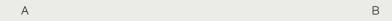
Bakterielle Basisdemokratie

Das individuelle Bakterium kann also offensichtlich wahrnehmen, ob es von ausreichend Artgenossen umgeben ist, um gemeinsam ein sichtbares Leuchten zu erzeugen und spart sich andernfalls die Mühe. Wie dieser Lichtschalter von *Vibrio fischeri* im Einzelnen funktioniert, wurde in den achtziger Jahren vom Mikrobiologen und späterem Mentor von Bonnie Bassler, Mike Silvermann, aufgeklärt. Im Jahre 1994 wurde dann der Name "Quorum Sensing" geprägt.

In der Politik bezeichnet ein Quorum die Mindestanzahl abgegebener Stimmen, ab der eine Wahl gültig ist. In der Demokratie des antiken Athen etwa mussten mindestens 6000 Bürger zu einer Volksversammlung erscheinen, um beispielsweise über die Verbannung eines Mitbürgers zu entscheiden. Um das Erreichen des Quorums festzustellen, zählte man in Athen vermutlich einfach die als Stimmzettel abgegebenen Tonscherben. Doch woher weiß ein *Vibrio fischeri*-Bakterium, wie viele seiner Artgenossen um es herum schwirren und ob das notwendige Quorum erreicht ist, um mit dem Leuchten zu beginnen?

In langwieriger mikrobiologischer Detektivarbeit klärten Woody Hastings und andere Pioniere des Forschungsgebiets in den siebziger Jahren die molekularen Mechanismen der bakteriellen Demokratie auf. *Vibrio fischeri* nutzt dafür ein spezielles Signalmolekül, das die Forscher zunächst nur den 'Autoinducer' nannten, weil der vom Bakterium abgegebene Stoff nicht nur auf Artgenossen, sondern auch auf die Bakterienzelle selbst wirkt. Erst später konnte man die chemische Natur des Autoinducer von *Vibrio fischeri* indentifizieren. Es handelt sich um ein kleines organisches Molekül mit großem Namen N-(3-oxohexanoyl)-Homoserin-Lakton.

Jede einzelne Bakterie sondert diesen Stoff kontinuierlich in ihre Umgebung ab. Gleichzeitig misst sie mit Hilfe eines speziellen Rezeptor-Proteins seine Konzentration im Umgebungsmedium. Dieses Protein, das in *Vibrio fischeri* LuxR genannt wurde, kann das N-(3-oxohexanoyl)-Homoserin-Lakton binden, wenn dieses in ausreichender Menge vorhanden ist. Ist die Populationsdichte gering, so verdünnt sich der Autoinducer schnell. Mit steigender Zellzahl steigt auch die Konzentration des Signalstoffes. Überschreitet sie schließlich einen bestimmten Schwellenwert, so aktiviert LuxR den Luciferase-Stoffwechselweg und alle Bakterien der Umgebung beginnen gleichzeitig zu leuchten (siehe Abbildung 2).



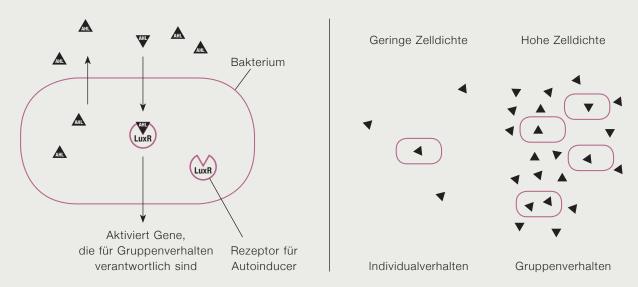


Abb. 2: Stark vereinfachte Darstellung des Prinzip des Quorum Sensing in *Vibrio fischeri*: Jedes einzelne Bakterium gibt ein Signalmolekül, den Autoinducer, in die Umgebung ab und misst gleichzeitig mit einem speziellen Rezeptor dessen Konzentration (A). Bei geringer Populationsdichte verdünnt sich der Autoinducer stark. Erst bei einer hohen Dichte steigt auch seine Konzentration (B) über den Schwellenwert und der Rezeptor löst die jeweilige Reaktion (etwa Biolumineszenz) aus.

Strategie: Erst einmal Stillhalten

Wie sich herausstellte, steuert das Prinzip des Quorum Sensing nicht nur den Lichtschalter von Leuchtbakterien. Vielmehr nutzen offenbar die meisten Bakterienarten ähnliche biochemische Abstimmungsverfahren, um das Verhalten vieler Individuen zu koordinieren. Dazu zählen auch Krankheitserreger, die mit Hilfe von Quorum Sensing den Angriff auf einen Wirt orchestrieren. "Eine Infektion läuft ja nicht so ab, dass ein paar Bakterien in deinen Körper gelangen und dort sofort beginnen, Giftstoffe zu produzieren. Dafür bist du viel zu groß, es hätte keinen Effekt auf dich", erklärt Bassler. Zudem könnte das Immunsystem Eindringlinge, die sich von Anfang an danebenbenehmen, leicht identifizieren und abtöten. "Heute wissen wir, dass sich viele Erreger nach der Infektion zunächst unauffällig verhalten. Sie warten, sie vermehren sich. Und die ganze Zeit zählen sie sich gegenseitig mit Hilfe dieser kleinen Moleküle. Wenn dann die richtige Zelldichte erreicht ist, starten sie gemeinsam ihre Attacke. So können sie selbst den größten Wirt überwältigen."

In pathogenen Bakterien aktiviert Quorum Sensing das Ablesen der genetischen Bauanleitungen für Toxine und andere Virulenzfaktoren. So steuert der berüchtigte Krankenhauskeim Pseudomonas aeruginosa damit den Übergang von einem solitären Lebensstil hin zur Zusammenrottung und Produktion eines Biofilms. Dabei handelt es sich um eine Schleimhülle, die die Bakterien einer zunehmenden Population gemeinsam produzieren und mit der sie sich vor der Immunabwehr des Wirtes und der Wirkung von Antibiotika schützen.

Schaltsysteme aus dem Baukasten der Evolution

Innerhalb des Reiches der Bakterien erwies sich das Prinzip des Quorum Sensing als allgegenwärtig. In den neunziger Jahren kristallisierte sich heraus, dass sehr viele Bakterien dafür ein ganz ähnliches Instrumentarium besitzen wie *Vibrio fischeri*. Wie in einem Elektrobaukasten kann der molekulare Schalter aber nicht nur das Licht anknipsen, sondern eben auch ganz andere Funktionen ansteuern.

Dabei nutzen auch viele andere Arten Signalmoleküle aus der Klasse der N-Acyl-Homoserin-Laktone, abgekürzt AHLs, als Autoinducer. Sie besitzen allesamt das gleiche chemische Grundgerüst, unterscheiden sich jedoch in Art und Größe ihres Kohlenwasserstoffanhangs (siehe Abbildung 3).

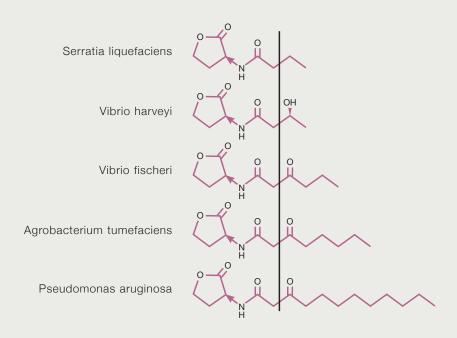


Abb. 3: Die Autoinducer-Moleküle für die innerartliche Kommunikation einiger Bakterienspezies. Das Grundgerüst links der schwarzen Linie ist stets identisch.

Dieser Anhang sorgt dafür, dass das jeweilige Signalmolekül wie ein Schlüssel im Schloss zum Rezeptorprotein der jeweiligen Bakterienart (LuxR im Falle von Vibrio fischeri) passt – und nur zu diesem. "Jede Art nutzt ihr eigenes Paar von Molekül und Rezeptor – wie eine Sprache, die nur sie versteht und die ihr erlaubt, in einer privaten Konversation die Anzahl der anwesenden Artgenossen zu ermitteln", erklärt Bassler.

Miteinander reden ist alles - auch unter Bakterien

Doch wer immer nur mit Seinesgleichen spricht, verpasst vieles. Bakterien leben selten in Reinkultur; auf unserer Haut oder in unserem Darm wimmelt es vielmehr von Vertretern zahlloser verschiedener Arten. Wäre es nicht sinnvoll, auch mit ihnen zu kommunizieren, um herauszufinden wer wo in welcher Zahl lebt?

Tatsächlich konnte Bassler mit ihrem Team zeigen, dass rund die Hälfte aller bisher darauf untersuchten Bakterien über ein weiteres Signalmolekül verfügt, das sie der Einfachheit halber Autoinducer-2 (Al-2) nannte. Allerdings hat Al-2 chemisch nichts mit dem ursprünglich identifizierten Autoinducer (nun Al-1 genannt) zu tun. Und auch seine Funktion ist eine andere: Anstatt der innerartlichen Kommunikation dient es der Verständigung über Artgrenzen hinweg. Sieht man Quorum Sensing als Sprache der Bakterien, so ist dieses zweite System also eine Art bakterielles Esperanto. Das funktioniert, weil das Signalmolekül Al-2 in allen Arten, die diese Lingua franca sprechen, chemisch identisch ist.

Über die Jahre hinweg erwies sich das Phänomen Quorum Sensing als immer komplexer. So fand Basslers Gruppe ein weiteres Quorum Sensing-System, das nur innerhalb der Gattung *Vibrio*, verstanden' wird. Es ermöglicht sozusagen die Unterhaltung im erweiterten Familienkreis. Offenbar interagieren all diese Systeme miteinander und erlauben es den Bakterien so, ihr Verhalten den jeweiligen Umständen optimal anzupassen.

Gestörte Kommunikation als Heilungschance

Was gut für die Bakterien ist, bedeutet für einen mit pathogenen Arten infizierten Wirt Krankheit und Tod. Was aber, wenn man die Bakterien am Sprechen hindern oder ihre biochemischen Ohren verschließen könnte? In den vergangenen Jahrzehnten haben viele bakterielle Krankheitserreger Resistenzen gegen eine ganze Reihe der gängigen Antibiotika entwickelt. Möglicherweise könnte eine alte Kriegstaktik helfen, einen erfolgreichen Kampf gegen Tuberkulose und andere Geißeln der Menschheit zu führen: die Störung der Kommunikation hinter den feindlichen Linien.

Eben hierin liegt für Bassler das große praktische Versprechen der Grundlagenforschung über die Mechanismen des Quorum Sensing. Sie hofft auf eine ganz neue Generation von Antibiotika, die Bakterien nicht wie bisher abtöten oder am Wachstum hindern, sondern subtil in ihre Kommunikation eingreifen. Die Wirkung solcher Quorum Sensing-Inhibitoren wäre vielleicht nicht so dramatisch, wie die eines klassischen Antibiotikums. Doch sie könnte der Immunabwehr des Körpers den entscheidenden Vorteil verleihen, um einer Infektion Herr zu werden. Tatsächlich gibt es bereits vielversprechende Ansätze. "Wir haben eine Reihe von Molekül-Kandidaten, die das Quorum Sensing stören und können damit zum Beispiel die Bildung von Biofilmen bei Pseudomonas oder dem Cholera-Erreger unterbinden. Wenn du ein Wurm oder eine menschliche Zelle in einer Petrischale wärst, könnten wir damit schon jetzt dein Leben retten. Und auch in Mäusen zeigen einige dieser Stoffe Wirkung", sagt Bassler.

Neue Antibiotika: Zukunftsmusik oder schon ganz nahe?

Ob erste Antibiotika auf Quorum Sensing-Basis nur noch wenige Jahre entfernt oder bloße Zukunftsmusik sind, darüber gehen unter ihren Kolleginnen und Kollegen die Meinungen auseinander. Bassler jedenfalls ist optimistisch, dass Quorum Sensing-Inhibitoren das nächste große Ding auf der Suche nach neuen Antibiotika sein werden. Und sie ist Gegenwind gewöhnt. Tatsächlich brauchte es fast eine Dekade Überzeugungsarbeit für die Relevanz ihres vermeintlichen Nischenthemas, bis sie 2003 ihren ersten großen biomedizinischen Forschungsgrant von den National Institutes of Health der amerikanischen Regierung einwerben konnte. Noch seien diese Moleküle nicht potent genug und ihnen fehlten noch notwendige Eigenschaften für die praktische Anwendung als Medikament. "Aber sie beginnen zu funktionieren! Und bis jetzt entdecken wir fast jedes Jahr neue bakterielle Kommunikationsmoleküle mit Potenzial für die Entwicklung von Medikamenten."

Für Bassler wäre es die Erfüllung eines Traums, der sie als junge Studentin nach dem frühen Krebstod ihrer Mutter antrieb und der nach langen Jahren der Grundlagenforschung nun wieder in Reichweite scheint: einen echten Beitrag zum Fortschritt der Medizin zu leisten.



Schering Stiftung
Unter den Linden 32–34
10117 Berlin
www.scheringstiftung.de

Autor: Georg Rüschemeyer