



Jan Gundlach

Jahrgang 1989. 2009–2014 Biologiestudium an der Universität Göttingen, dort 2014–2017 Promotion in der Abteilung Allgemeine Mikrobiologie bei Prof. Dr. J. Stülke. Seit 2017 Unternehmensberater bei Capgemini Deutschland, Köln.

VAAM-Promotionspreis 2018

Kaliumhomöostase – ein Angriffspunkt für neue Antibiotika?

JAN GUNDLACH

ALLGEMEINE MIKROBIOLOGIE, UNIVERSITÄT GÖTTINGEN

DOI: 10.1007/s12268-018-0942-5
© Springer-Verlag 2018

■ Bakterien können sich an unterschiedliche Umweltbedingungen anpassen, da sie rasch auf Veränderungen der Nährstoffversorgung oder osmotischer Gegebenheiten reagieren können. Für diese Anpassungen müssen sie die verschiedenen Signale der Umwelt integrieren, um eine große Bandbreite von zellulären Prozessen zu koordinieren. Zu diesem Zweck besitzen Bakterien unter anderem eine Vielzahl von Signalmolekülen, die als sekundäre Botenstoffe bekannt geworden sind. Typischerweise führt das Wahrnehmen eines Umweltsignals zu einer zellulären Antwort, wie Veränderungen der Genexpression und/oder der Proteinaktivität.

Im Gram-positiven Modellorganismus *Bacillus subtilis* ist das wichtigste Signalmolekül das kürzlich entdeckte zyklische Diadenosinmonophosphat (*c*-di-AMP), das als einziger sekundärer Botenstoff für die Bakterien essenziell ist. Bisher war nicht bekannt, welche Funktion *c*-di-AMP in der Signalweiterleitung übernimmt. Der Umstand, dass das Dinukleotid essenziell für die Bakterien ist, macht es aber zu einem sehr attraktiven Ziel für die Entwicklung neuartiger Antibiotika. Das *c*-di-AMP wird von bestimmten Enzymen,

den Diadenylatcyclasen, aus zwei Molekülen Adenosintriphosphat (ATP) synthetisiert. *B. subtilis* besitzt nicht nur Diadenylatcyclasen, sondern auch abbauende Enzyme des Dinukleotids, die Phosphodiesterasen [1]. Einige *c*-di-AMP-Bindeproteine wurden bereits identifiziert. Interessanterweise kann *c*-di-AMP jedoch nicht nur an Proteine binden, sondern auch an bestimmte RNA-Moleküle (Riboschalter). Keines der identifizierten Zielmoleküle erklärt den Grund für die Essenzialität von *c*-di-AMP, allerdings ist auffällig, dass viele dieser *c*-di-AMP-bindenden Moleküle für die Kaliumhomöostase wichtig sind [1].

Wir konnten jetzt zeigen, dass *c*-di-AMP die Aktivität des konservierten *ydaO*-Riboschalters und mehrerer Proteine, die an der Aufnahme von Kalium (K^+) beteiligt sind, kontrolliert. Mithilfe von Mutantanalysen konnten wir nachweisen, dass *YdaO* als K^+ -Transporter in *B. subtilis* fungiert. Daher haben wir das Protein in *KimA* (K^+ importer *A*) umbenannt [2]. Massenspektrometrische Analysen zeigten, dass *c*-di-AMP in Bakterien akkumuliert, die bei einer hohen K^+ -Konzentration im Medium kultiviert werden. Sobald die Bakterien in einem Nährmedium mit geringerer K^+ -Konzentration wachsen, häuft sich

kein Dinukleotid an. Unter Bedingungen einer niedrigen K^+ -Konzentration gelang es nun zum ersten Mal, einen lebensfähigen Stamm von *B. subtilis* ohne das essenzielle Dinukleotid *c*-di-AMP herzustellen. Den direkten Zusammenhang zwischen *c*-di-AMP und der Kontrolle der Kaliumaufnahme unterstützt eine weitere Beobachtung: In der Abwesenheit von *c*-di-AMP ist eine erhöhte Menge an Kalium toxisch für die Bakterien, da das Ion nun ungehindert aufgenommen wird, was zur Lyse der Bakterien führt (Abb. 1, [2]). Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Kontrolle der Kaliumhomöostase eine wesentliche Funktion von *c*-di-AMP ist, wodurch die Synthese des Dinukleotids zu einem exzellenten Ziel für die Entwicklung neuer Antibiotika wird.

Danksagung

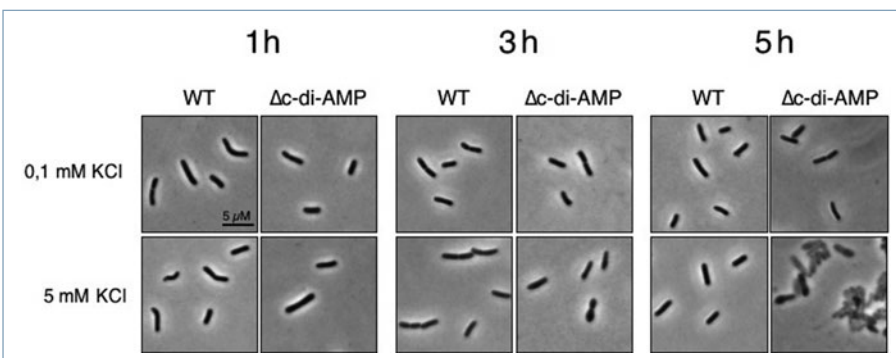
Ein wahnsinnig großer Dank geht an Christina Herzberg und Jörg Stülke, ohne deren Unterstützung diese Arbeit niemals gelungen wäre! Vielen Dank für die tolle gemeinsame Zeit! ■

Literatur

- [1] Commichau FM, Dickmanns A, Gundlach J et al. (2015) A jack of all trades: the multiple roles of the unique essential second messenger cyclic-di-AMP. *Mol Microbiol* 97:189–204
[2] Gundlach J, Herzberg C, Kaefer V et al. (2017) Control of potassium homeostasis is an essential function of the second messenger cyclic di-AMP in *Bacillus subtilis*. *Sci Signal* 10, doi: 10.1126/scisignal.aal3011

Korrespondenzadresse:

Dr. Jan Gundlach
c/o Prof. Dr. Jörg Stülke
Institut für Mikrobiologie und Genetik
Universität Göttingen
Grisebachstraße 8
D-37077 Göttingen
Tel.: 0551-3933781
jstuelk@gwdg.de



▲ **Abb. 1:** Erhöhte Mengen an Kalium vergiften Bakterien in Abwesenheit von *c*-di-AMP. Der Wildtyp-Stamm (WT) sowie die *c*-di-AMP-freie Mutante (Δc -di-AMP) wurden jeweils in einem Nährmedium mit niedrigen und hohen K^+ -Konzentrationen kultiviert und mikroskopisch analysiert. Die *c*-di-AMP-freie Mutante ist nach fünf Stunden (im Gegensatz zum WT) unter Bedingungen mit hohen K^+ -Konzentrationen (5 mM) nicht lebensfähig und lysiert.

Die VAAM dankt den Sponsoren der Promotionspreise: BASF SE, Bayer AG, New England Biolabs GmbH und Evonik Industries AG.