

Bakterielle Fortbewegung

Eine Flagelle für alle Fälle

MARCO KÜHN, KAI THORMANN

INSTITUT FÜR MIKROBIOLOGIE UND MOLEKULARBIOLOGIE, UNIVERSITÄT GIESSEN

Flagella-mediated motility, where propulsion is mediated by a rotating helical filament, is a very widespread and effective means of locomotion for numerous bacteria. Almost half of all species assemble their filament from more than one distinct building block, the flagellin. Here we show how bacteria may use different flagellins to build a filament best suited for different environments and that polarly flagellated bacteria employ a novel way of flagella-mediated motility.

DOI: 10.1007/s12268-020-1378-2

© Die Autoren 2020

Die Fähigkeit der Bewegung ist ein Vorteil vieler bakterieller Spezies, bietet sie doch die Möglichkeit, sich aktiv und gezielt aus Regionen mit unvorteilhaften Bedingungen zu entfernen, sich bevorzugten Umgebungen zu nähern und sich neue Habitate zu erschließen. Bakterien können und müssen sich in allen möglichen Umgebungen bewegen und haben dafür verschiedene Mechanismen entwickelt. Dabei stellen Flagellen eine sehr effektive und die wohl am weitesten verbreitete Art der Fortbewegung bakterieller Zellen dar. Bei Flagellen handelt es sich um lange schraubenförmige Proteinfilamente, die an ihrer Basis durch eine Hakenstruktur mit

einem in der Zellhülle eingebetteten Motor verbunden sind (Abb. 1A, [1]).

Flagellenmotoren sind hocheffiziente Nanomaschinen, die auf Kosten von Energie in Form von Ionengradienten in Rotation versetzt werden. Die Hakenstruktur, die als flexibles Kardangelk Motor und Filament verbindet, überträgt die Drehung des Motors auf das Filament. Die meisten Flagellenmotoren sind bidirektional: Sie können sowohl mit als auch gegen den Uhrzeigersinn drehen. Ein entsprechendes Chemotaxissystem steuert normalerweise die Rotationsrichtung, wodurch die Zellen effektiv in Reaktion auf äußere Reize navigieren können. Zusätzlich

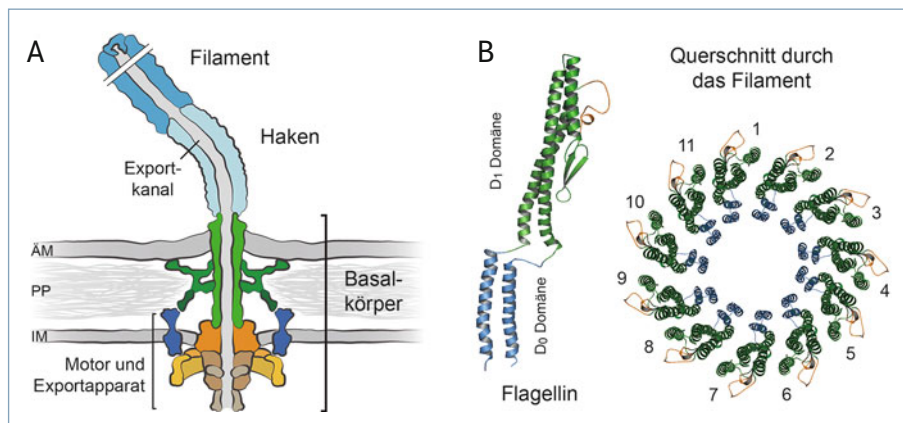
dienen Flagellen als Sensor für die Viskosität der Umgebung sowie als Adhäsionsfaktor und sind für die entsprechenden Spezies häufig ein wichtiger Pathogenitätsfaktor. Bakterien haben je nach Spezies verschiedene Flagellierungsmuster, wobei sich zwei Grundtypen unterscheiden: Die Flagellen sind entweder um den Zellkörper verteilt (wie z. B. bei *Escherichia coli* oder *Bacillus subtilis*) oder werden an einem oder beiden Zellpolen gebildet (wie bei *Vibrio cholerae* oder *Pseudomonas aeruginosa*). Einige Spezies besitzen beide Flagellensysteme.

Aus elf mach eins: der Aufbau des Flagellenfilaments

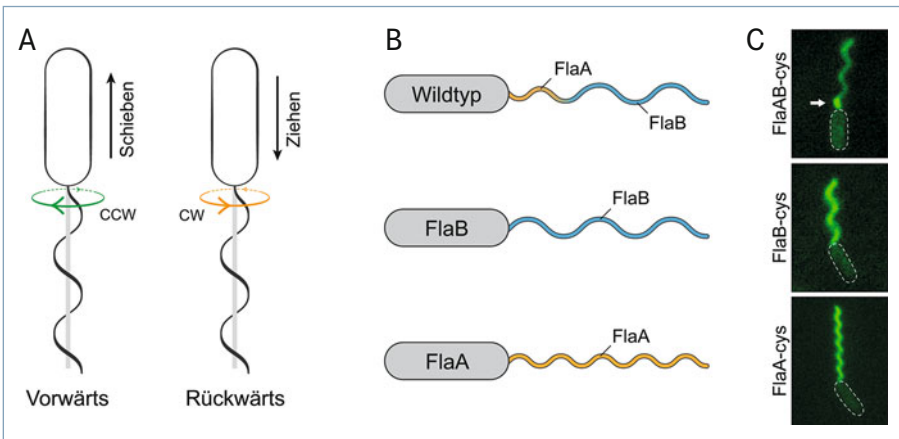
Die Flagellenfilamente haben eine Röhrenstruktur und werden primär aus einem Proteinbaustein, dem Flagellin, zusammengesetzt [2]. Die Flagellinmoleküle werden durch einen spezifischen Exportapparat an der Basis der Flagelle transportiert und diffundieren dann durch die Hakenstruktur und das bestehende Filament, ehe sie an dessen Spitze assembliert werden. Bildlich erfolgt dies nach Art einer flachen Wendeltreppe mit jeweils elf Stufen für eine komplette Umrundung. Das Gesamtfilament besteht also aus elf Protofilamenten, die an ihren Längsseiten miteinander interagieren (Abb. 1B). Eine leichte vertikale Verschiebung dieser Interaktionen führt zu einer helikalen Verbiegung des Gesamtfilaments, das dadurch die Form einer Spirale bekommt.

Diese schraubenartige Form ist wichtig, um durch Rotation einen Vortrieb erzeugen zu können, ähnlich einem Korkenzieher. Je nach Verbindungen der Protofilamente kann bei unterschiedlichen Bakterienspezies ein Flagellenfilament verschiedene rechts- oder linkshändige Helices aufweisen. Diese können unter anderem durch äußere Krafteinwirkung oder Änderung der Drehrichtung des Motors ineinander übergehen. Dies machen sich die Zellen zunutze, um z. B. die Schwimmrichtung zu ändern.

Grundsätzlich kann ein Flagellum aus nur einem Typ Flagellin aufgebaut werden, mit bis zu mehreren 10.000 Kopien im fertigen Filament. Interessanterweise ist das nur bei etwa der Hälfte aller flagellierten Bakterien



▲ Abb. 1: Schematischer Aufbau eines bakteriellen Flagellums. **A,** Das Flagellum besteht aus drei Hauptteilen: dem helikalen Filament (hier gekürzt), dem flexiblen Haken und dem Basalkörper, der auch Motor und Exportapparat enthält. AM: äußere Membran; PP: Periplasma; IM: innere Membran. **B,** Das Filament besteht aus mehreren Tausend Flagellinproteinen. Je elf Flagelline bilden durch laterale Interaktion eine Art flache Wendeltreppe.



▲ **Abb. 2:** Viele Bakterienarten werden durch die Rotation eines polaren Flagellums angetrieben. **A,** Durch Rotation eines linkshändigen Filaments gegen den Uhrzeigersinn (*counterclockwise*, CCW) wird die Zelle geschoben, durch Rotation mit dem Uhrzeigersinn (*clockwise*, CW) gezogen. **B,** Das Filament von *Shewanella putrefaciens* besteht aus zwei unterschiedlichen Flagellinen, FlaA (gelb) und FlaB (blau). Diese bilden separate Segmente mit unterschiedlicher Geometrie. **C,** Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen des Wildtypfilaments und von zwei modifizierten Filamenten von *S. putrefaciens* [3]. Das FlaA-Segment fluoresziert stärker als das längere FlaB-Segment (weißer Pfeil).

der Fall. Demgegenüber besitzt die andere Hälfte zwei oder mehr (bis zu 16!) unterschiedliche Flagellintypen, um daraus ihr Filament aufzubauen. Warum dies der Fall ist, ist bisher weitestgehend unklar. Neue Arbeiten zeigen nun am Beispiel *Shewanella putrefaciens*, wie Bakterien verschiedene Filamentbausteine verwenden, um die Funktion des Flagellums zu optimieren.

Zwei Flagelline für ein optimiertes Filament

S. putrefaciens kann aus einer Reihe verschiedener Habitats isoliert werden und ist durch eine einzelne polare Flagelle beweglich. Diese weist eine linkshändige Helix auf, sodass die Zellen beim freien Schwimmen durch Drehung gegen den Uhrzeigersinn geschoben und bei Drehung mit dem Uhrzeigersinn gezogen werden (**Abb. 2A**). Die Zelle ändert die Schwimmrichtung, indem sie von rückwärts nach vorwärts umschaltet. Dieser Wechsel komprimiert Filament und Hakenstruktur, sodass das Flagellum abknickt und die Zelle in eine neue Richtung dreht. Durch Koordination von Vorwärts- und Rückwärtsschwimmen sowie der Richtungswechsel können die Zellen effektiv navigieren.

Das Flagellenfilament besteht aus zwei Bausteinen, den Flagellinen FlaA und FlaB [3]. Diese produziert die Zelle nacheinander, sodass FlaA ein kurzes Segment an der Basis der Flagelle bildet, während der Rest des Filaments primär aus FlaB zusammengesetzt ist (**Abb. 2B**). Eine ähnliche Organisation des

Flagellenfilaments wurde bereits bei mehreren anderen Bakterien beschrieben.

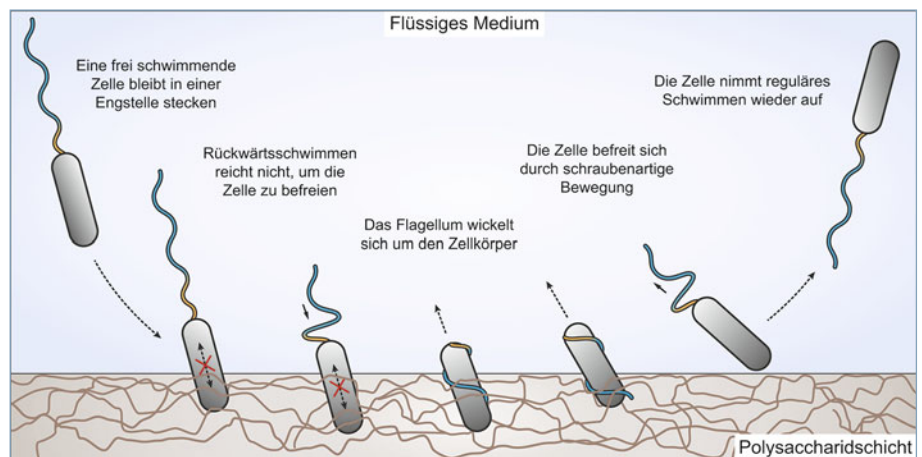
Aber was ist der Vorteil dieses Aufbaus? Zunächst stellte sich heraus, dass Filamente, die ausschließlich aus FlaA bestehen, eine sehr viel schmalere Flagellenhelix ausbilden als Zellen, deren Filament nur aus FlaB besteht (**Abb. 2B, C**). Das Filament des Wildtyps besitzt also an seinem Basissegment eine engere Helix als im deutlich längeren restlichen Teil. Dies hat einen großen Einfluss auf die Motilität: Das Wildtyp-Filament erlaubt ein effektives freies Schwimmen in Flüssigkeiten sowie eine effektive Bewegung

durch strukturierte Umgebungen, wie z. B. Weichagar. Demgegenüber führt ein reines FlaA-Filament zu starken Defiziten bei der Bewegung durch Weichagar, wohingegen ein reines FlaB-Filament das freie Schwimmen erschwert. Der Aufbau aus zwei Flagellinen in zwei Segmenten, die jeweils eine unterschiedliche Geometrie aufweisen, ist also für ein breiteres Spektrum an Habitats geeignet. Doch wie ist das zu erklären?

Die flagellare Schraube als neue Bewegungsform

Anhand fluoreszenzmarkierter Flagellenfilamente konnten wir das Verhalten des Flagellenfilaments von *S. putrefaciens* bei der Bewegung beobachten. Dabei machten wir eine überraschende Entdeckung [4]: Wenn die Zellen in strukturierten Umgebungen, wie in Weichagar, in eine Engstelle schwimmen, sodass der Zellkörper festhängt und sich durch normale Rotation des Filaments nicht mehr befreien kann, führt die Drehung mit dem Uhrzeigersinn bei maximaler Kraft dazu, dass sich das Flagellenfilament spiralförmig um die Zelle wickelt. Diese „schraubt“ sich dann, vermutlich durch direkten Kontakt des Filaments mit Unebenheiten in der Umgebung, rückwärts aus der Engstelle (**Abb. 3**). Bei einer Rotationsänderung des Motors zum Gegenuhrzeigersinn löst sich das Flagellum wieder von der Zelle, worauf diese normales Schwimmverhalten wieder aufnehmen kann.

Es zeigte sich, dass ein nur aus FlaA bestehendes Filament mit seiner schmalen Helix sehr stabil ist und keine Schraube zu bilden



▲ **Abb. 3:** Modell der bakteriellen Schraubenbildung. Eine Zelle, die z. B. in einer Polysaccharidschicht festhängt, kann das Flagellum um ihren Zellkörper wickeln und sich so durch schraubenartige Bewegung aus der Engstelle befreien. Durch Änderung der Rotationsrichtung wickelt sich das Flagellum wieder ab, sodass die Zelle ihr normales Schwimmverhalten erneut aufnehmen kann.

vermag. Dadurch können sich Zellen, die in Weichagar festhängen, nur schlecht befreien. Demgegenüber ist ein reines FlaB-Fragment mit seiner breiteren Helix vergleichsweise instabil, und die Flagelle wickelt sich bereits beim freien Schwimmen um die Zelle, was die Schwimmgeschwindigkeit verringert. Beim Wildtypfilament dagegen bildet das schmalere Basissegment ein Stabilisierungselement, sodass zwar eine Schraube gebildet wird, dies jedoch erst bei festhängenden Zellen und erhöhten Kräften auf das Flagellum. Damit ist das segmentierte Flagellenfilament für die Bewegungen in verschiedenen Umgebungen bestens eingestellt.

Die flagellare Schraubbewegung ist wahrscheinlich weitverbreitet

Durch die beschriebenen Arbeiten konnten wir eindeutig zeigen, wie stark der Zusammenbau des Flagellenfilaments aus verschiedenen Flagellinen die Geometrie und Stabilität des Flagellums – und damit auch die Schwimmfähigkeit – beeinflusst. Dies ist sicherlich ein wichtiger Grund, warum viele bakterielle Spezies mehrere Flagelline besitzen. Allerdings kommen neben der Optimierung der Schwimmfähigkeit noch weitere potenzielle Faktoren für diese Vielfalt in Betracht, wie z. B. flagellenvermittelte Anheftung oder die Rolle von Flagellinen als wichtigen Antigenen.

Bisher waren nur zwei verschiedene durch Flagellen vermittelte Bewegungsarten bekannt. Sehr gut untersucht ist das freie Schwimmen durch eine wässrige Umgebung, wo Flagellen-angetriebene Zellen sehr hohe Geschwindigkeiten erreichen können. Die zweite Bewegungsart ist das Schwärmen, bei dem sich die Zellen in Gruppen mit ihren Flagellen über eine geeignete Oberfläche hinwegbewegen und sich so ausbreiten können. Dazu kommt nun eine dritte flagellenvermittelte Fortbewegung, die Schraubbewegung (*screw thread motility*). Diese wurde inzwischen bei einer Reihe weiterer polar flagel-

lierter bakterieller Spezies, wie *Pseudomonas putida*, *Vibrio fischeri* und *Helicobacter suis* beobachtet [5–7]. Sie erlaubt den Zellen eine effektive Bewegung in Polysacchariden, effektivere Richtungswechsel und womöglich sogar ein „Bohren“ durch die Membran von Epithelzellen.

In ihrer natürlichen Umgebung müssen viele, vielleicht sogar die Mehrzahl der Bakterien sich häufig durch stark strukturierte Umgebungen bewegen, in denen die Zelle oder deren Flagelle in Kontakt mit Hindernissen kommt und in denen permanent die Gefahr besteht, dass die Zelle steckenbleibt. Dies ist beispielsweise in Sedimenten oder nassen Böden der Fall, aber auch in Polysaccharidschichten, wie in Schleimen oder der Matrix von Biofilmen. Wie sich Bakterien durch solche Umgebungen bewegen, ist zurzeit noch fast völlig unbekannt. Es ist anzunehmen, dass die flagellare Schraubbewegung bei Bakterien in solchen strukturierten Habitaten eine große Rolle spielt; dies bedarf jedoch noch weiterer Studien. ■

Literatur

- [1] Nakamura S, Minamino T (2019) Flagella-driven motility of bacteria. *Biomolecules* 9:E279
- [2] Imada K (2018) Bacterial flagellar axial structure and its construction. *Biophys Rev* 10:559–570

- [3] Kühn MJ, Schmidt FK, Farthing NE et al. (2018) Spatial arrangement of several flagellins within bacterial flagella improves motility in different environments. *Nat Commun* 9:5369
- [4] Kühn MJ, Schmidt FK, Eckhardt B et al. (2017) Bacteria exploit a polymorphic instability of the flagellar filament to escape from traps. *Proc Natl Acad Sci USA* 114:6340–6345
- [5] Hintsche M, Waljor V, Großmann R et al. (2017) A polar bundle of flagella can drive bacterial swimming by pushing, pulling, or coiling around the cell body. *Sci Rep* 7:16771
- [6] Kinoshita, Y, Kikuchi Y, Mikami N et al. (2017) Unforeseen swimming and gliding mode of an insect gut symbiont, *Burkholderia* sp. RPE64, with wrapping of the flagella around its cell body. *ISME J* 12:838–848
- [7] Constantino MA, Jabbarzadeh M, Fu HC et al. (2018) Bipolar lophotrichous *Helicobacter suis* combine extended and wrapped flagella bundles to exhibit multiple modes of motility. *Sci Rep* 8:14415

Funding: Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Open Access: Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Kai Thormann
Institut für Mikrobiologie und Molekularbiologie
Justus-Liebig-Universität Gießen
Heinrich-Buff-Ring 26
D-35392 Gießen
kai.thormann@mikro.bio.uni-giessen.de
www.thormannlab.org

AUTOREN



Marco Kühn

2009–2014 Biochemie- und Biologiestudium an den Universitäten Ulm und Marburg. 2014–2019 Promotion bei Prof. Dr. K. Thormann, Universität Gießen. Seit 2019 Postdoc bei Prof. Dr. A. Persat, EPFL Lausanne, Schweiz. 2020 VAAM-Promotionspreis.



Kai Thormann

1991–1997 Biologiestudium an der Universität Göttingen. 1997–2001 Promotion an der Universität Ulm. 2002–2005 Postdoktorand an der Stanford University, CA, USA. 2005–2007 Arbeitsgruppenleiter an der Ruhr-Universität Bochum. 2007–2013 Arbeitsgruppenleiter am Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie, Marburg. Seit 2013 Professor an der Universität Gießen.