

- ▶ Kristallstruktur des Plasmodien-Hexosetransporters erklärt Zuckertoleranz
- ▶ Wirkmechanismus des Antibiotikums Daptomycin aufgeklärt
- ▶ Algen koexistieren mit Viren
- ▶ Der nächste Verwandte der Eukaryoten

DOI: 10.1007/s12268-020-1402-6
© Springer-Verlag GmbH 2020

Kristallstruktur des Plasmodien-Hexosetransporters erklärt Zuckertoleranz

Vom Malariaerreger *Plasmodium falciparum* (Pf) infizierte Erythrocyten verbrauchen 100 Mal mehr Glucose als nicht-infizierte Erythrozyten. Die Glucose dient Pf als Energiequelle. Anders als andere Hexosetransporter vom Typ 1 (HT1), die für D-Glucose spezifisch sind, transportiert PfHT1 von *P. falciparum* strukturell verschiedene Hexosen.

Die in der Regel hohe Zuckerspezifität der Transporter wird durch die Aminosäurereste an den Zuckerbindestellen bestimmt. Zur Erklärung der Toleranz von PfHT1 für verschiedene Zucker bestimmten Abdul Quereshi *et al.* (Nature (2020) 578:321–325) die Kristallstruktur. Der Vergleich der PfHT1-Struktur mit den bekannten Strukturen von Hexosetransportern zeigt eine sehr ähnliche Gesamtstruktur. Die Zuckerbindestelle unterscheidet sich nicht wesentlich von den Zuckerbindestellen der Zucker-spezifischen Transporter und bleibt in PfHT1 bei der Bindung der Zucker nahezu unverändert. Die Glucosebindestelle erklärt somit nicht die PfHT1-Zuckerstruktur-toleranz. Jedoch ändern sich die polaren Kontakte zwischen den Transmembranhelices TM1 und TM7b, die etwa 15 Å von der Glucose

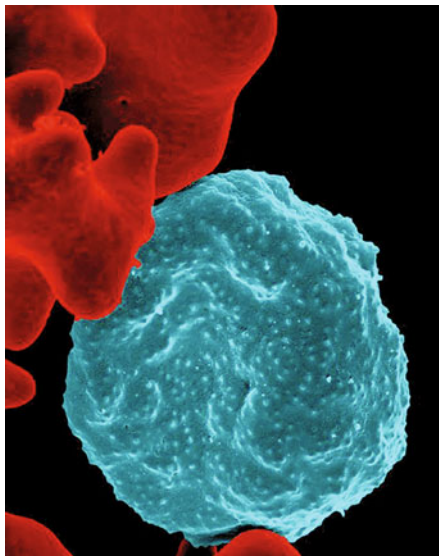


Abb.: Mit dem Malaria-Parasiten *Plasmodium falciparum* infizierte Blutzelle (türkis), kolorierte Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme. Bild: © NIAID / BSIP / picture alliance.

entfernt sind. Beim Übergang von PfHT1 mit einer an der Membranaußenseite verschlossenen Öffnung in PfHT1 mit einer an der Membraninnenseite verschlossenen Öffnung bricht

TM7b und bewegt sich auf TM1 zu. In der Kristallstruktur ist erstmalig für Zuckertransporter der Zugang des Transporters an der Membranaußenseite und an der Membraninnenseite gleichzeitig verschlossen. Die Kenntnis dieses Transport-Zwischenzustands erlaubt, unter Heranziehung mehrerer Transporterstrukturen und Mutantendaten den Mechanismus des Transports vorherzusagen. Der *alternating access mechanism for gating* postuliert den alternativen Zugang der Substratbindestelle von außen und von innen. Der Transport beginnt mit dem außen offenen Transporterkanal, Glucose wird fixiert, dann geht die äußere Öffnung zu, die innere Öffnung bleibt zunächst noch zu, geht dann auf, und Glucose wird im Transporterprotein durch die Membran geschleust. Die Bindung der Zucker löst entfernt von der Zuckerbindestelle eine allosterische Strukturänderung des Transporters aus. PfHT1 zeigt eine Strukturdynamik, die den sehr spezifischen Transportern abgeht.

→ *Mit dem Wissen des Zuckertransportmechanismus können Hemmstoffe konzipiert werden, die über den sehr effizienten Zuckerttransport in die Plasmodien gebracht werden.*

Volkmar Braun ■

Wirkmechanismus des Antibiotikums Daptomycin aufgeklärt

Seit nahezu 20 Jahren ist das Antibiotikum Daptomycin bereits in der klinischen Anwendung zur Behandlung von multi-resistenten Gram-positiven Bakterien, ohne dass der Wirkmechanismus auf molekularer Ebene aufgeklärt wurde. Über Jahrzehnte wurden verschiedene mechanistische Aspekte beschrieben (darunter Kalium-Efflux sowie Hemmung von Peptidoglycan- und Lipoteichonsäure-Synthese sowie Zellteilung) ohne dass diese in einen molekularen Zusammenhang gebracht werden konnten.

Nun gelang es der Arbeitsgruppe von Tanja Schneider an der Universität Bonn, den *missing link* zu finden und die bisher nebeneinander stehenden Befunde in einen logischen Zusammenhang zu bringen (Grein F *et al.*, Nat Commun (2020) 11:1455). Mittels hochauflösender Mikroskopie an *Staphylococcus aureus*-Zellen und Membransystemen definierter Zusammensetzung sowie biochemischen Untersuchungen zeigte die Gruppe, dass Daptomycin nach Calcium-Bindung oligomerisiert und sowohl mit Phosphatidylglycerin als auch mit membranständigen Bacto-

prenyl-gekoppelten Peptidoglycanvorstufen gemeinsam einen ternären Komplex eingeht. Der oligomere Komplex bindet zunächst am Septum, was die Peptidoglycan-Synthesemaschinerie stört, und verteilt sich dann über die gesamte Cytoplasmamembran, deren Integrität verloren geht.

→ *Die Arbeit ist ein exzellentes Beispiel dafür, dass Antibiotikawirkung oft komplex ist und im zellulären Kontext untersucht werden sollte, um Wirkkaskaden zu verfolgen und zeitliche und räumliche Abhängigkeiten zu erkennen.*

Heike Brötz-Oesterhelt ■



Volkmar Braun



Heike Brötz-Oesterhelt



Johannes Sander



Jannis Anstatt



Martin Thanbichler



Jonathan Wolf Mueller

Algen koexistieren mit Viren

Viren können Mikrobenpopulationen zusammenbrechen lassen (lytischer Zyklus). Viren können aber auch in das Wirtsgenom integriert mit ihrem Wirt koexistieren (lysogener Zyklus). Große cytoplasmatische DNA-Viren (NCLDV), die einzellige Eukaryoten befallen, sind soweit bisher bekannt nur zum lytischen Zyklus befähigt, können aber dennoch mit ihren Wirten koexistieren.

■ Sheree Yau *et al.* (Sci Adv (2020) 6:eaay2587) analysierten jetzt die Beziehung zwischen der Grünalge *Ostreococcus mediterraneus* RCC2590 (Mamiellophyceae) und dem Prasinovirus OmV2. In einer aus Einzelzellen angezogenen Kultur lysiert kontinuierlich ein geringer Anteil der Zellen durch das Virus. Gegen das Virus resistente Zellen (R) können mit

einer gewissen Wahrscheinlichkeit in sensitive Zellen (S) übergehen und umgekehrt. Beim R→S-Übergang erfährt das *Small Outlier Chromosom* (SOC) eine von S-Stamm zu S-Stamm unterschiedlich große Deletion. Dieses Chromosom ist klein (aber bei *O. mediterraneus* im Vergleich zu anderen Mamiellales relativ groß), GC-reich und kommt bei allen Mamiellales vor, mit nur wenigen, schwach exprimierten Genen. Der deletierte Bereich umfasst vor allem redundante Sequenzen. Beim S→R-Übergang hingegen kommt es zu keiner Größenänderung beim SOC. OmV2 integriert nicht in eines der Algenchromosomen.

→ *O. tauri*-Stämme mit relativ großem SOC sind gegen zahlreiche Virenstämme resistent. Bei *O. mediterraneus* ist das SOC relativ zu anderen Mamiellales besonders groß. Noch

nicht verstandene Umbauten in diesem Chromosom tragen offensichtlich zur Ausbildung einer Immunität gegen Viren bei (Yau S *et al.*, PLoS Pathog (2019) 12:e1005965). Die geringe Sequenzkonservierung auf den SOC erschwert Schlussfolgerungen zum Mechanismus. Ein mathematisches Modell zeigt, dass sich durch die Übergänge zwischen den Zuständen R und S ein stabiles, von Oszillationen freies Gleichgewicht zwischen Wirt und Virus ausbilden kann. Die R-Strategie schützt vor Viren, kostet aber durch die SOC-Synthese mehr als die S-Strategie. In einer variablen Umwelt, in der Viren nicht permanent präsent sind, bietet die R/S-Strategie als Risikostreuung daher einen Vorteil. Strategien dieser Art könnten weit verbreitet sein.

Johannes Sander ■

Der nächste Verwandte der Eukaryoten

Die Asgard-Archaeen sind die Gruppe von Prokaryoten, die am nächsten mit Eukaryoten verwandt sind und unter deren Vorfahren wahrscheinlich der letzte gemeinsame Vorfahr aller Eukaryoten ist. Bislang sind Asgard-Archaeen nur aus Metagenom-Studien bekannt. H. Imachi *et al.* (Nature (2020) 577:519–525) berichten nun erstmals die Kultivierung eines Asgard-Archaeons.

■ Den Autoren gelang es, ein Asgard-Archaeon aus Sedimenten einer Tiefseemethanquelle durch 12-jährige Kultivierung zu isolieren, zunächst in einem methanbetriebenen Durchflussreaktor und dann in einem Medium aus Aminosäuren. Das Ergebnis war eine Ko-Kultur des Asgard-Archaeons *Candidatus Promethoarchaeum synthropicum*, Stamm MK-D1, mit einem methanogenen Archaeon. Die Autoren konnten zeigen, dass MK-D1 auf den anaeroben Abbau von Aminosäuren spezialisiert ist und dabei sowohl H₂

als auch Formiat produziert, das an den methanogenen Symbiose-Partner weitergegeben wird. Die Zellen von MK-D1 sind durchschnittlich 550 nm groß, sphärisch und bilden Aggregate mithilfe von extrazellulären Polymeren. Sie enthalten keine sichtbaren intrazellulären Membranstrukturen, bilden teilweise jedoch lange, tentakelartige Auswüchse. Analyse der genomischen DNA von MK-D1 zeigt, dass es tatsächlich näher mit Eukaryoten verwandt ist als alle bisher kultivierten Prokaryoten.

Der Vergleich der Lebensweise von MK-D1 mit der genetischen Information anderer Asgard-Archaeen zeigt, dass die Spezialisierung auf anaeroben Abbau von Aminosäuren in enger Symbiose mit anderen Mikroorganismen ein weit konserviertes Merkmal innerhalb der Asgard-Archaeen ist. Daher könnte dies potenziell auch die Lebensweise des letzten gemeinsamen Vorfahren aller Eukaryoten sein. Basierend auf dieser Hypothese entwickelten die Autoren ein Modell, in dem die enge Sym-

biose mit einem aeroben Bakterium den Übergang von einer anaeroben zu einer aeroben Lebensweise ermöglicht haben könnte. David Baum *et al.* (BMC Biol (2014) 12:76) hatte bereits früher vorgeschlagen, dass eine Erweiterung der Membran-Tentakeln zu einer Umhüllung des symbiontischen Bakteriums führen könnte. Das würde Endosymbiose ermöglichen, ohne das Vorhandensein von Phagozytose vorauszusetzen.

→ Die hier berichtete Kultivierung eines Asgard-Archaeons ist von herausragender Bedeutung für die Erforschung der Evolution von Eukaryoten. Die enge Symbiose des Asgard-Archaeons mit anderen Mikroorganismen und die Abwesenheit von intrazellulären Organell-Strukturen ist ein Hinweis, dass die Endosymbiose mit einem aeroben Bakterium der entscheidende Schritt in der Entwicklung von Eukaryoten war.

Jannis Anstatt ■

- ▶ Neue Einblicke in die Funktion bakterieller Condensin-Komplexe
- ▶ Protein X: ein Eiweiß mit Eisen und Lithium aus einem Meteoriten

Neue Einblicke in die Funktion bakterieller Condensin-Komplexe

Die meisten Bakterien besitzen zirkuläre Chromosomen, die in stark kondensierter Form ringförmig in der Zelle angeordnet sind. Die globale Architektur dieser Strukturen wird durch eine Reihe verschiedener Faktoren bestimmt. Eine wichtige Rolle spielen dabei Condensin-Komplexe, die als molekulare Klammern verschiedene Regionen der chromosomalen DNA dynamisch zusammenhalten.

■ Der Arbeitsgruppe um Marc Bramkamp von der Universität Kiel gelang es kürzlich, die biologische Rolle von zwei verschiedenen Arten von Condensin-Komplexen im Actinomycet *Corynebacterium glutamicum* zu charakterisieren (Böhm K et al., Nat Commun (2020) 11:1485). Frühere Arbeiten hatten gezeigt, dass in Bakterien Condensine vom SMC- und MukB-Typ vorkommen. In beiden Fällen handelt es sich um V-förmige Proteinkomplexe, die sich um DNA schließen und diese unter ATP-Hydrolyse zu Schleifen falten können. Der SMC-Komplex wird durch Interaktion mit dem DNA-Bindeprotein ParB spezifisch am Replikationsursprung geladen und wandert von dort an den beiden Armen des Chromosoms entlang in Richtung Replikationsterminus. Dieser Prozess führt zum Aneinanderlegen der beiden Chromosomenarme und stellt so die globale Organisation der chromosomalen DNA sowie deren Segregation während der Zellteilung sicher. Andere Spezies besitzen dagegen Condensine des MukB-Typs. Diese werden an zufälligen Orten auf die DNA geladen und vermitteln üblicherweise Interaktionen nicht zwischen, sondern innerhalb der beiden chromo-

somalen Arme, um so deren Faltung in distinkte Domänen zu ermöglichen.

Während in den bisher untersuchten Modellsystemen nur jeweils eine bestimmte Art von Condensin vorkommt, existieren in *C. glutamicum* beide Typen gleichzeitig. Die Autoren konnten zeigen, dass der SMC-Komplex auch in diesem Fall eine zentrale Rolle bei der Organisation und Segregation chromosomaler DNA übernimmt. Der MukB-ähnliche Komplex (MksBEFG) hat dagegen keinen Einfluss auf das Chromosom, sondern interagiert spezifisch mit *low-copy*-Plasmiden. Zudem befindet er sich durch Bindung an die Polaritätsdeterminante DivIVA an den Zellpolen. Eine Inakti-

vierung des Komplexes führt zu einer drastischen Erhöhung der Plasmid-Kopienzahl. Ähnlich wie das homologe Condensin Rad50-CARD9 aus Eukaryoten könnte er daher als Abwehrsystem gegen Fremd-DNA dienen.

→ Diese Arbeit zeigt sehr anschaulich, dass sich die biologischen Funktionen bestimmter Proteine in verschiedenen Spezies drastisch unterscheiden können. Es bleibt jetzt zu klären, wie der MksBEFG-Komplex seine Aktivität ausschließlich auf *low-copy*-Plasmide beschränkt, und wie genau er eine Verringerung ihrer Kopienzahl erreicht.

Martin Thanbichler ■

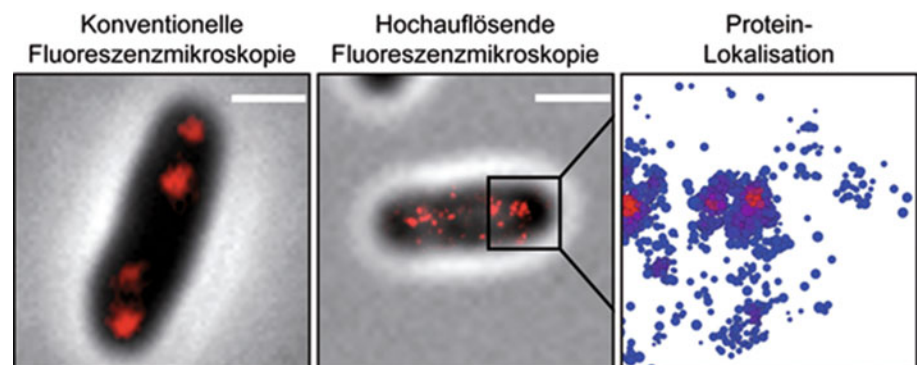


Abb.: Lokalisation des SMC-Ladefaktors ParB (rot) an den Replikationsursprüngen von *Corynebacterium glutamicum*. Zellen von *C. glutamicum* sind diploid. Nach Beginn der DNA-Replikation ist ParB mit den Replikationsursprüngen der vier Tochterchromosomen assoziiert. Bei Analyse mittels konventioneller Fluoreszenzmikroskopie (links) erscheinen die resultierenden Nukleoprotein-Komplexe als homogene Foci. Die Detektion einzelner ParB-Moleküle durch hochauflösende Fluoreszenzmikroskopie zeigt jedoch, dass jeder dieser Foci aus mehreren, räumlichen separierten Strukturen besteht (Mitte), die sich jeweils aus vielen Molekülen zusammensetzen (rechts). Balken: 1 µm. Bild: © Marc Bramkamp, modifiziert.

Protein X: ein Eiweiß mit Eisen und Lithium aus einem Meteoriten

Space, the final frontier ... Bisher haben wir immer gedacht, dass nur Astrobiologen und Astrophysiker Wasser und Biomoleküle wie Adenin oder Glycin auf weit, weit entfernten fremden Welten spektroskopisch nachweisen können. Undenkbar, dass wir solche Moleküle auch mal in die Hand bekommen und in Laboren auf Planet Erde untersuchen würden. Protein-Biochemie, where no one has gone before ...

■ Eine von Julie McGeoch geleitete Studie (McGeoch J et al., arxiv.org/abs/2002.11688) beschreibt nun die massenspektroskopische Strukturaufklärung des ersten Proteins, das von einem Meteorit stammt. Der Acfer-086-Meteorit, ein Klasse-CV3-Objekt aus der Sammlung des Harvard Mineralogical and Geological Museum, enthält eine große Menge an Deuterium. Dies deutet auf einen Ursprung in interstellaren Molekülwolken hin. Schnell war auch klar, dass das Material aus Glycin, Eisen, Sauerstoff, Lithium und Wasserstoff bestand. Das neue Biomolekül wurde nach den beiden Metallen Hemolithin genannt. Man kann beliebig viele Strukturen aus diesen Bestandteilen zusammenbauen; dagegen sprach aber ein recht einfaches Massenspektrum. Der Schlüssel zur Strukturaufklärung war hier die MS/MS, also die Massenspektrometrie einer einzelnen, bereits isolierten ioni-

schon Spezies. Im Gegensatz zu einem Porzellanteller neigen Biomoleküle dazu, immer an den gleichen Stellen zu brechen. Darum sind die Massen, die beim Zertrümmern einer ursprünglichen Masse entstehen, wie ein Fingerabdruck – sie erzählen der Expertin viel von der chemischen Zusammensetzung. Nach kleinteiliger Detektivarbeit blieben drei Strukturen als Leitstrukturen übrig, die jeweils zwei Peptide von 15, 16 oder 17 Glycin-Resten enthielten, einige davon hydroxyliert. Die Glycin-Peptide formen einen antiparallelen β -Doppelstrang und die 20 Prozent hydroxy-

lierten Glycine stabilisieren das Molekül durch zusätzliche Wasserstoffbrückenbindungen. Den krönenden Abschluss bildet eine Eisen-Sauerstoff-Konstruktion, die die beiden Enden des Peptid-Doppelstrangs stabilisieren. Dieses Fe-O₃-Fe-Motiv ist dafür bekannt, bei Lichteinfall Wasser zu spalten. Teilweise war diese Konstruktion auch mit Lithium dekoriert. Wenn Glycin, Eisen, Sauerstoff, Lithium und Wasserstoff aufeinandertreffen, scheint eine spontane Bildung so definierter Produkte wie der 15er, 16er und 17er Hemolithine eher unwahrscheinlich. Stattdessen muss ein noch nicht bekannter Mechanismus für diese einheitliche Bildung sorgen.

→ *Wir haben das erste Protein aus dem Weltall vor uns. Diese neue Proteinklasse zeigt bisher unbekannte Bindungsgeometrien für Eisen. Allein schon das sollte für ein reges Interesse an Hemolithinen sorgen. Und dann gibt es noch die Debatte, ob dieses Molekül aus 32 Aminosäuren und einer Molekülmasse rund 2,5 kDa nun ein Protein ist oder nicht. Gerade bei der Analyse von kleinen bakteriellen Proteinen, die eine Rolle bei der Transkriptionsregulierung haben, sieht man derzeit wie störend die Einteilung in Peptide und Proteine in der Vergangenheit war. Belassen wir es also bitte bei dem Protein Hemolithin.*

Jonathan Wolf Mueller ■

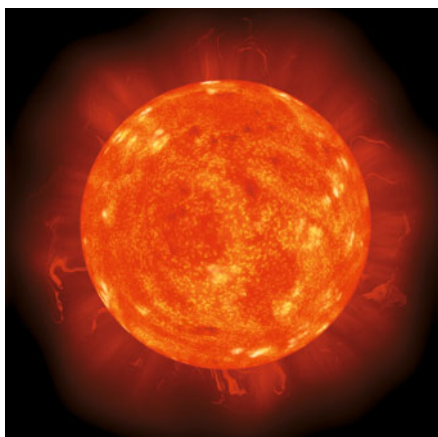


Abb.: Unsere Sonne – der Weltraum birgt noch so manche Geheimnisse. Bild: ©Jürgen Fächle/Fotolia.

Prof. Dr. Volkmar Braun, Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Spemannstraße 35, D-72076 Tübingen, volkmar.braun@tuebingen.mpg.de
 Prof. Dr. Heike Brötz-Oesterhelt, Interfakultäres Institut für Mikrobiologie und Infektionsmedizin, Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 28/E7, D-72076 Tübingen, heike.broetz-oesterhelt@uni-tuebingen.de
 Dr. Johannes Sander, Falkenstraße 87, D-58553 Halver, jtmsander@gmx.de
 Prof. Dr. Martin R. Thanbichler, Fachbereich Biologie, Universität Marburg, Hans-Meerwein-Straße 4, D-35043 Marburg, thanbichler@uni-marburg.de
 Dr. habil. Jonathan Wolf Mueller, Institute of Metabolism and Systems Research (IMSR), University of Birmingham, Birmingham B15 2TT, UK, j.w.mueller@bham.ac.uk

■ **Autoren aus der jGBM** 

Jannis Anstatt, Universität Göttingen, Justus-von-Liebig-Weg 11, D-37077 Göttingen, Jannis.Anstatt@stud.uni-goettingen.de