

Wie Gene wandern

Stochastische Prozesse bestimmen die Dynamik des horizontalen Gentransfers zwischen Bakterien.

Berenike Maier

Höhere Lebewesen pflanzen sich sexuell fort. Die genetische Erbinformation von Vater und Mutter durchmischt sich dabei so, dass genetische Vielfalt zwischen den Individuen entsteht. Wie aber tauschen Bakterien Gene aus? Einzelmolekülexperimente haben gezeigt, dass Bakterien sehr effiziente molekulare Maschinen besitzen, die es ihnen erlauben, sogar artfremde DNA zu importieren. Genetische Schaltprozesse können die Produktion dieser Maschinen regulieren.

Im Jahr 1928 machte Frederick Griffith eine erstaunliche Beobachtung: Er isolierte und kultivierte das Bakterium *Streptococcus pneumoniae*, einen häufigen Erreger von Lungenentzündung. Dabei fand er heraus, dass die Bakterien entweder in virulenter oder in avirulenter Form vorkommen [1]. Virulente Bakterien sind von einer Kapsel umhüllt, die dazu führt, dass die Bakterien dem Immunsystem ihres Wirts entkommen. Griffith mischte abgetötete virulente und lebende avirulente Bakterien und infizierte damit Mäuse, die wenige Tage nach der Infektion starben. Die nähere Untersuchung ergab, dass die ursprünglich unbekapselten Bakterien eine Kapsel entwickelt hatten. Heute wissen wir, dass diese Bakterien die DNA der toten virulenten Bakterien aufgenommen und dadurch das Gen für die Kapselbildung akquiriert haben. Dieser Prozess heißt Transformation. Der Versuch von Griffith ebnete den Weg, DNA als Träger der Erbinformation zu identifizieren.

Bakterien bestehen aus einer einzigen Zelle und vermehren sich durch Zellteilung, d. h. die Mutterzelle wird einfach dupliziert. Daher haben die Tochterzellen das gleiche Genom (Infokasten) wie ihre Mutterzelle. Durch spontane Mutation und anschließende Selektion verändert sich das Genom von Bakterien langsam [2]. Eine solche Veränderung kann einen Selektionsvorteil mit sich bringen, zum Beispiel bei der Adaptation an wechselnde Umweltbedingungen. Schneller können sich Bakterien beim sog. horizontalen Gentransfer adaptieren, bei dem sich ein Gen mit Selektionsvorteil direkt auf ein anderes Bakterium überträgt (Abb. 1). Ein medizinisch besonders wichtiger Selektionsvorteil ist Resistenz gegen Antibiotika, welche ebenfalls durch spontane Mutation von Genen entsteht. Wenn verschiedene Bakterien diese Resistenzgene untereinander austauschen, können schnell multiresistente Stämme entstehen. Weiterhin werden wie eben beschrieben Vi-

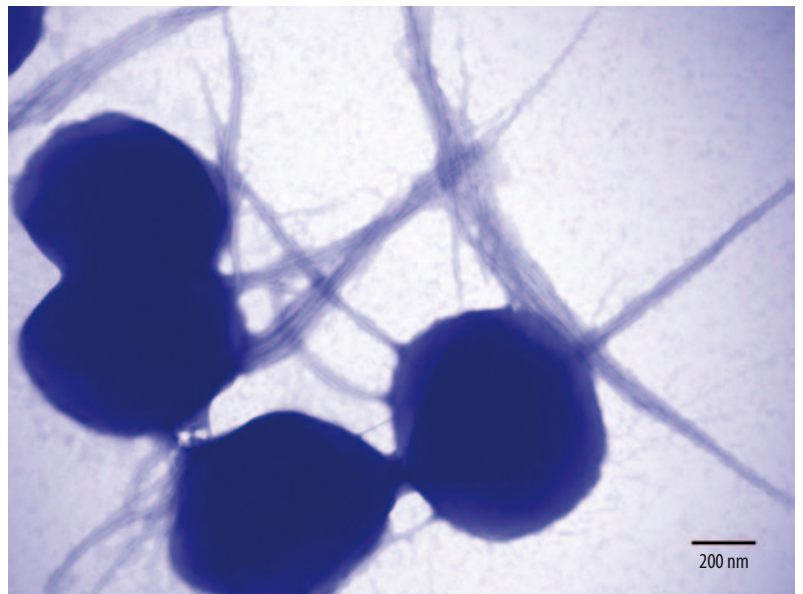


Abb. 1 Bakterien können genetische Erbinformation austauschen. Die hier abgebildeten *Neisseria gonorrhoeae*

generieren fadenförmige Anhänge, sog. Pili, die essenziell sind, um DNA aus der Umgebung aufzunehmen.

lulenzgene ausgetauscht. Statistische Analysen der Genome von verschiedenen Bakterienarten weisen darauf hin, dass sie einen großen Teil ihres gesamten Genoms durch horizontalen Gentransfer akquiriert haben, z. B. etwa 18 % im Darmbakterium *Escherichia coli*.

In diesem Artikel beschäftigen wir uns mit zwei aktuellen Fragen zum horizontalen Gentransfer. Die erste Frage ist, wie die fremde DNA eigentlich in das Bakterium hineingelangt. Die DNA ähnelt einem semiflexiblen Polymer mit einer Länge von 10 μm oder mehr. Dieses Polymer muss eine nanometergroße Pore in der Zellhülle durchdringen. Dazu generieren Bakterien komplexe molekulare Maschinen, die für gerichteten

KOMPAKT

- Horizontaler Gentransfer ermöglicht Bakterien den Austausch von Genen.
- Hocheffiziente molekulare Maschinen treiben den DNA-Import in die Zelle an.
- Kompetente Bakterien können alle Proteine generieren, um DNA zu importieren. Genetische Schalter kontrollieren die Kompetenz für Gentransfer.
- Stochastische Effekte der Genexpression führen dazu, dass kompetente und nicht-kompetente Bakterien koexistieren.

Prof. Dr. Berenike Maier, Biozentrum, Universität zu Köln, Zülpicher Str. 47b, 50674 Köln

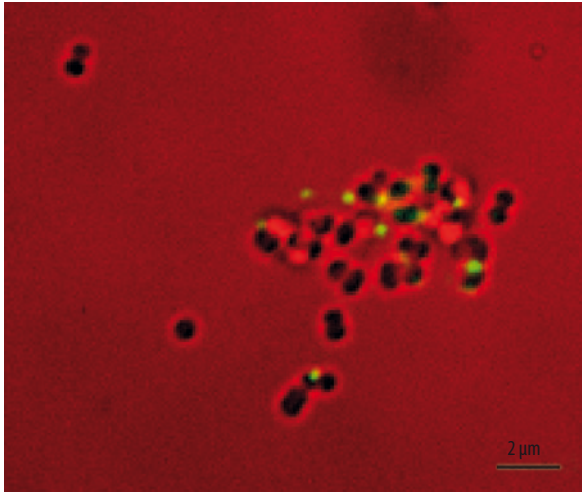


Abb. 2 Die Zellkörper der Bakterien (*Neisseria gonorrhoeae*) erscheinen im mikroskopischen Bild dunkel. Vor dem Import wurde die DNA mit einem fluoreszierenden Farbstoff markiert. Nach der enzymatischen Degradierung der extrazellulären DNA erscheint die importierte DNA grün.

Transport sorgen. Diese Maschinen sind nur wenige Nanometer groß und bestehen aus Proteinen. Ähnlich wie von Menschen gebaute Maschinen verwenden sie chemische Energie, um gerichtete Bewegung zu erzeugen. Die zweite Frage wird sein, wie das Bakterium entscheidet, ob und welche DNA es aufnimmt. Interessanterweise beantworten verschiedene Arten von Bakterien diese Frage völlig unterschiedlich. Wir konzentrieren uns auf eine Bakterienart, die den DNA-Import durch stochastische Genregulation kontrolliert. Dies ist ein Spezialfall eines kürzlich erkannten allgemeinen Phänomens des „funktionalen Rauschens“ in der Genetik. Letzteres beruht auf dem Zusammenspiel zwischen Nichtlinearitäten der Genexpression und der Tatsache, dass manche regulatorische Moleküle in sehr kleiner Zahl in der Zelle vorkommen.

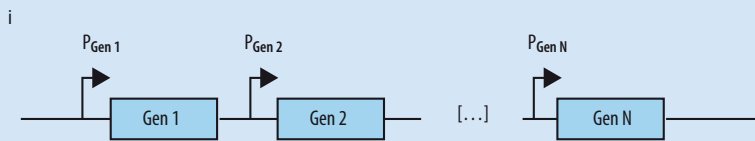
Wie gelangt die fremde DNA in die Zelle?

Bakterien haben gleich drei verschiedene Mechanismen des Gentransfers entwickelt, nämlich Transformation, Konjugation und Transduktion. Bei der Transformation wird freie DNA aus der Umgebung durch eine nanometergroße Pore in der Zellhülle transportiert. Mittels Fluoreszenzmikroskopie ist es möglich, die DNA-Aufnahme direkt sichtbar zu machen (Abb. 2). Die so akquirierte DNA wird meistens als vererbare Information in das Chromosom integriert (Abb. 3a). Viele Bakterienstämme besitzen außer dem Chromosom weitere DNA – Plasmide –, die einige weitere Gene und regulatorische Sequenzen enthalten. Diese können durch Konjugation übertragen werden (Abb. 3b). Dabei bildet sich ein Membranschlauch zwischen zwei Bakterien aus, durch den eine zuvor gebildete Kopie des ursprünglichen Plasmids gelangt. Bei der Transduktion übertragen Bakteriophagen, kleine Bakterien infizierende Partikel, die DNA. Dabei wird manchmal außer der DNA der Bakteriophagen auch bakterielle DNA verpackt und beim nächsten Infektionszyklus in die Bakterienzelle injiziert (Abb. 3c). Allen drei Mechanismen ist gemeinsam, dass die DNA durch sehr schmale Poren zu transportieren ist. Dieser Prozess ist energetisch ungünstig, da die Anzahl der möglichen Konformationen der eingefädelten DNA (und damit die Konformationsentropie) aufgrund der Barriere in Form der Membran erniedrigt ist. Effizienter horizontaler Gentransfer beruht daher auf komplexen molekularen Maschinen, welche die Bewegung von DNA in die Zelle hinein aktiv ausrichten.

Im Falle der Transformation lässt sich die Kinetik des DNA-Imports auf dem Niveau von einzelnen DNA-Molekülen charakterisieren. Dabei helfen Laserfallen (auch als optische Pinzette bekannt), die es erlauben, Längen im Nanometerbereich und Kräfte in der Größenordnung von Piconewton zu bestimmen. Eine Laserfalle ist ein stark fokussierter Laserstrahl, der dielektrische Partikel in seinem Zentrum fängt. Die optische Rückstellkraft wächst linear mit der Auslenkung des Partikels aus dem Zentrum an. Das experimentelle Prinzip besteht darin, ein DNA-Molekül an einem Ende so zu modifizieren, dass es an eine mikrometergroße Kugel bindet (Abb. 4) [3]. Diese Kugel lässt sich in der Laserfalle einfangen und einem Bakterium annähern. Sobald das andere Ende der DNA an das Bakterium gebunden hat, spannt die Falle die DNA wie ein Seil. Wenn nun das Bakterium beginnt, die DNA aktiv zu importieren, zieht es an der Kugel. Aus der Deflektion der Kugel ergibt sich die optische Rückstellkraft, die die Kugel zurück ins Zentrum der Falle zieht. Auf diese Weise kann man messen, mit welcher Geschwindigkeit ein DNA-Molekül bei einer definierten Kraft in die Zelle aufgenommen wird.

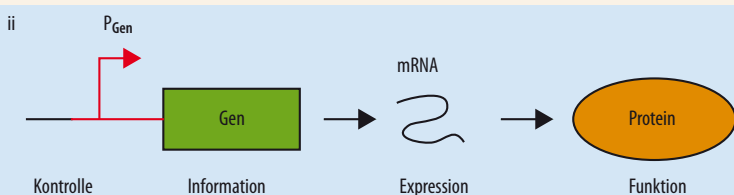
Das Bakterium *Helicobacter pylori* ist humanpathogen und tauscht sehr häufig Gene horizontal aus. Bei einer externen Kraft von 10 pN beträgt die Geschwindigkeit der DNA-Aufnahme 1,3 Basenpaare pro Sekunde (kbp s^{-1}) (Abb. 4b) [4]. Diese Geschwin-

DAS GENOM



Das Genom ist die Gesamtheit der vererbaren Information. Gene sind Abschnitte der DNA, die die Information zur Herstellung eines Proteins enthalten (i). Weitere DNA-Abschnitte beinhalten die Promotoren, die kontrollieren, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Gen abgelesen wird. Das Chromosom ist das zentrale DNA-Molekül, welches die Erbinformation trägt.

Plasmide sind zusätzliche kleinere ringförmige DNA-Moleküle mit zusätzlichen Genen. Wenn ein Promoter „an“ ist, wird die Information auf dem Gen abgelesen und in mRNA übersetzt (ii). Aus dieser Information wird das Protein synthetisiert, das spezielle Funktionen in der Zelle übernimmt, beispielsweise die Krafterzeugung.



digkeit ist enorm hoch, denn ein Chromosom besteht aus 1,6 Millionen Basenpaaren. Theoretisch könnte *H. pylori* also sein gesamtes Chromosom in 17 Minuten aufnehmen. Bei einer externen Kraft von 20 pN stoppt der DNA-Import, d. h. hier ist die Maximalkraft des DNA-Import-Motors erreicht. Greift eine noch höhere Kraft an, lässt sich die zuvor importierte DNA wieder extrahieren. Der DNA-Import ist also reversibel. *Bacillus subtilis*, eine harmlose Bakterienart, die im Boden lebt, nimmt DNA mit viel geringerer Geschwindigkeit auf, kann aber Kräfte bis zu 80 pN erzeugen. Ein wichtiger Unterschied zwischen beiden Spezies ist, dass *H. pylori* von zwei Zellmembranen umgeben ist, während *B. subtilis* nur eine Membran besitzt. Der Transport durch die äußere und innere Membran geht in zwei Schritten vonstatten, und wir gehen davon aus, dass verschiedene Motorproteine diesen Transport unterstützen. Dadurch lassen sich die unterschiedlichen biophysikalischen Eigenschaften des DNA-Imports erklären.

Wie funktioniert nun die DNA-Import-Maschine? Genetiker konnten eine Vielzahl von Genen (ca. 15 im Fall der Transformation bei *B. subtilis*) identifizieren, die für die DNA-Aufnahme essenziell sind. Auf der Zellenaußenseite befinden sich Proteine, die für die initiale Bindung der DNA an die Zelle verantwortlich sind, darunter die in Abb. 1 abgebildeten Pili vom Typ IV. Jedoch ist bisher unklar, welche Proteine tatsächlich gerichtete Bewegung erzeugen. Unter den essenziellen DNA-Aufnahme-Proteinen sind ATPasen, d. h. Enzyme, die mithilfe von Energie, die bei der Hydrolyse von Adenosintriphosphat frei wird, chemische Reaktionen katalysieren. Es ist sehr wahrscheinlich, dass eine dieser ATPasen ein molekularer Motor ist, der diese Energie verwendet, um gerichtete Bewegung zu erzeugen [5].

Eine andere attraktive Möglichkeit wäre die Translokationsratsche. Diese wird seit Jahrzehnten theoretisch untersucht [6], jedoch fehlen bisher experimentelle Messungen zur Krafterzeugung. Die Idee hierbei ist, dass auf der Zelleninnenseite Proteine an die importierte DNA binden und damit die Rückdiffusion ver-

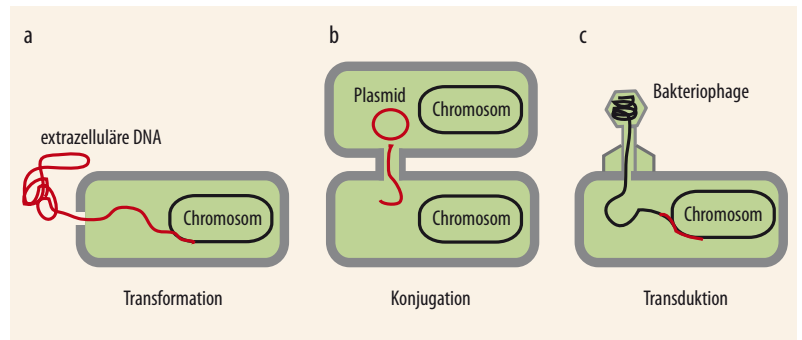


Abb. 3 Bei der Transformation transportieren Bakterien freie DNA aus der Umgebung in die Zelle (a). Die Gene der frisch importierten DNA werden in das Chromosom integriert. Manche Bakterien haben Plasmide (kurze ringförmige DNA), die zusätzliche Gene enthalten (b). Eine Kopie des Plasmids überträgt sich während der Konjugation durch einen Membranschlauch auf andere Bakterien. Bakteriophagen können neben ihrer eigenen DNA auch DNA-Stücke ihres Wirtes einpacken und während der Infektion eines Bakteriums auf dieses übertragen (c).

hindern. Das bedeutet, dass die eigentliche Bewegung aus der Diffusion resultiert und die Bindungsenergie der Proteine die treibende Energie bereitstellt. Dieses Prinzip spielt bei der Transduktion eine wichtige Rolle, nämlich wenn die DNA aus dem Phagen in das neu infizierte Bakterium injiziert wird. Bakteriophagen packen DNA sehr dicht. Mittels Laserfallen hat die Arbeitsgruppe von Carlos Bustamante gezeigt, dass sich während des DNA-Imports in den Phagen eine interne Kraft von 50 pN aufbaut [7]. Wenn der Phage an ein Bakterium andockt (Abb. 3c), dient diese interne Kraft dazu, einen Teil der Phagen-DNA in das Bakterium zu injizieren. Die restliche DNA wird wahrscheinlich nach dem Prinzip der Translokationsratsche aus dem Bakterium heraus gezogen: Sobald sich DNA im Bakterium befindet, binden die Polymerasen (jene Enzyme, die die Gene des Phagen in mRNA übersetzen) und reduzieren die Wahrscheinlichkeit der Rückdiffusion der DNA [8]. Dadurch wird die Phagen-DNA komplett in das Bakterium importiert.

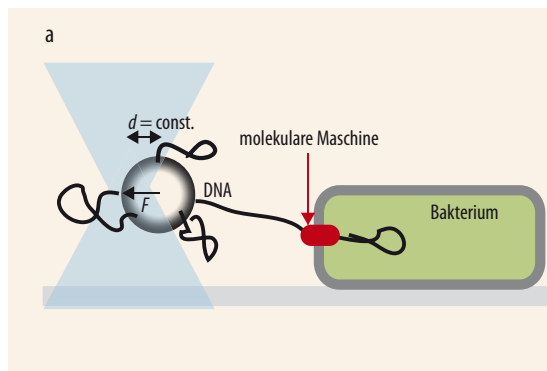
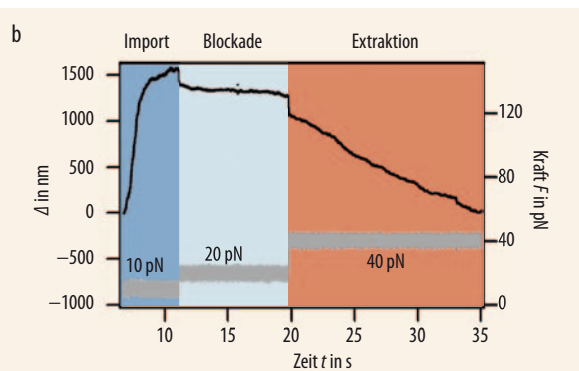


Abb. 4 Die DNA-Import-Maschine erzeugt eine mechanische Kraft. Diese lässt sich messen, indem man DNA an einem Ende an eine Mikrokugel koppelt und diese mithilfe einer optischen Pinzette einfängt (a). Wenn das Bakterium die DNA vom anderen Ende her aufnimmt, kann man die Länge der importierten DNA Δ als Funktion der Zeit messen. Weiterhin erlaubt die



Laserfalle es, die Kraft zu bestimmen, die das Bakterium auf die DNA ausübt. Im Experiment wird die externe Kraft variiert, während das Bakterium *Helicobacter pylori* DNA aufnimmt. (b). Positive Steigung (10 pN) von Δ bedeutet Import, negative Steigung (40 pN) Extraktion der DNA. Die DNA-Import-Maschine kann also eine Kraft von etwa 20 pN generieren.

1) Gemäß der üblichen Konvention in der Mikrobiologie schreibt sich das Protein ComK groß und steil, das Gen *comK* klein und kursiv.

Vielfältige Selektionsmechanismen

Wenn die Maschinen für die Transformation so effizient sind wie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben, müsste Transformation dann nicht zum Aussterben einer Spezies führen? Schließlich ist davon auszugehen, dass die Wahrscheinlichkeit, schädliche DNA aufzunehmen, die wichtige Gene zerstört, größer ist als die Wahrscheinlichkeit, zufällig nützliche DNA zu importieren. Bakterien haben allerdings Mechanismen entwickelt, welche die DNA-Aufnahme einschränken. Erstaunlicherweise sind die Kontrollmechanismen von verschiedenen Bakterienarten sehr unterschiedlich. Offensichtlich begünstigen verschiedene Lebensbedingungen unterschiedliche Selektionsmechanismen.

Manche Bakterienarten wie *Neisseria gonorrhoeae* und *Haemophilus influenzae* nehmen bevorzugt DNA auf, die eine spezifische Sequenz von 10 bis 12 Basenpaaren enthält. Da diese Sequenz auf ihrem eigenen Genom extrem häufig (rund 2000 Mal im Fall von *N. gonorrhoeae*, was einem Prozent des gesamten Genoms entspricht) vorkommt, stellen sie sicher, dass sie hauptsächlich DNA der eigenen Spezies aufnehmen. Aktuelle Forschung zielt darauf ab, den Mechanismus der Sequenz-Erkennung zu entschlüsseln. Bei *H. pylori* geht man davon aus, dass die Unterscheidung von DNA erst nach ihrem Import geschieht, indem Restriktions-Modifikationssysteme in der Zelle artfremde DNA degradieren.

Bacillus subtilis hat einen besonders interessanten Mechanismus entwickelt, um die Kompetenz für Transformation zu kontrollieren. „Kompetent“ bedeutet, dass das Bakterium alle Proteine generiert, die zur DNA-Aufnahme-Maschine gehören, d. h. das Bakterium kann DNA importieren. *B. subtilis* kann

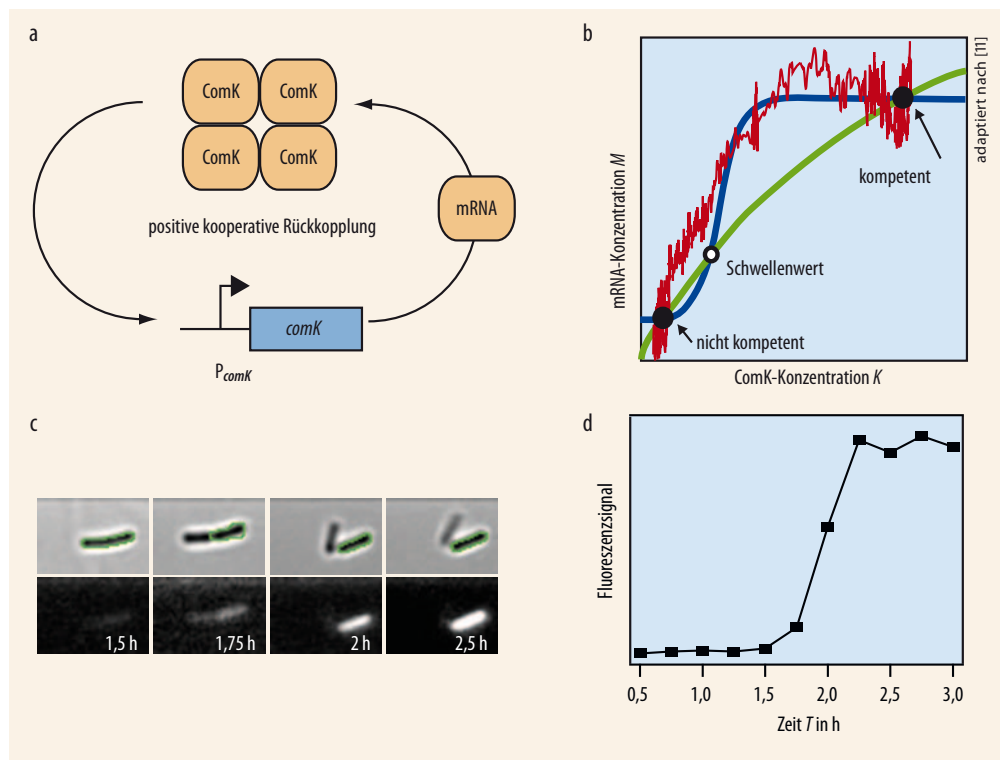
seine eigene Zelldichte messen und entwickelt Kompetenz nur dann, wenn die Dichte hoch genug ist. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist in diesem Fall die Wahrscheinlichkeit sehr hoch, DNA der eigenen Spezies aufzunehmen. Die Messung der Zelldichte funktioniert mittels Detektion der Nährstoffkonzentration und „Quorum sensing“. Dabei sekretieren die Bakterien einen Botenstoff. Mit zunehmender Dichte steigt die Konzentration des Botenstoffs, und wenn sie einen Schwellenwert überschreitet, startet das genetische Programm der Kompetenzentwicklung.

Kompetenz als stochastischer Prozess

Bacillus subtilis kann zwischen dem kompetenten und dem nicht-kompetenten Zustand hin- und herschalten, d. h. die Kompetenzentwicklung ist ein „Alles-oder-Nichts-Prozess“. Wie aber funktioniert der genetische Schalter? Im Zentrum steht ein sog. Master-Regulator, nämlich das Protein ComK.¹⁾ Nur wenn ComK in hoher Konzentration in der Zelle vorliegt, wird die Expression der DNA-Import-Proteine hochreguliert. Im Fall von *B. subtilis* wird der Schalter implementiert, indem ein Tetramer des Proteins ComK an seinen eigenen Promoter (Infokasten) bindet und als Aktivator für seine Expression fungiert (Abb. 5a). Es entsteht eine positive kooperative Rückkopplung [9].

Das Schaltverhalten lässt sich mittels chemischer Ratengleichungen beschreiben. Für das System in Abb. 5a ist es möglich, die Veränderung der Konzentration von ComK (K) und der mRNA (M) als Funktion der Zeit zu beschreiben, also $f(K, M) = dK/dt$ und $g(K, M) = dM/dt$, wobei f und g nichtlineare Funktionen sind, welche die biochemischen Prozesse des

Abb. 5 Das Prinzip des genetischen Schalters: Ein ComK-Tetramer bindet den Promoter von ComK und aktiviert seine eigene Expression (a). In b) sind die Nullklinen dargestellt, wobei $dK/dt = 0$ (blau), $dM/dt = 0$ (grün). Die stabilen Fixpunkte sind als schwarze Kreise und der Sattelpunkt als offener Kreis eingezeichnet. Die Separatrix durch den Sattelpunkt entspricht dem Schwellenwert. Die rote Kurve ist eine charakteristische stochastische Trajektorie, die Rauschen der biochemischen Reaktionen beinhaltet. Sie startet im Fixpunkt mit niedrigen Werten von K, M , also im nicht-kompetenten Zustand. Aufgrund des Rauschens kann das System den Schwellenwert überschreiten und in den oberen stabilen Fixpunkt, also den kompetenten Zustand, übergehen. Im Experiment kann man die Expression des Masterregulators *comK* mittels eines Reporters (grün fluoreszierendes Protein) an einzelnen Bakterien zeitlich verfolgen (c). Die Quantifizierung der Fluoreszenzintensität des *comK*-Reporters als Funktion der Zeit zeigt Schaltverhalten (d) [10].



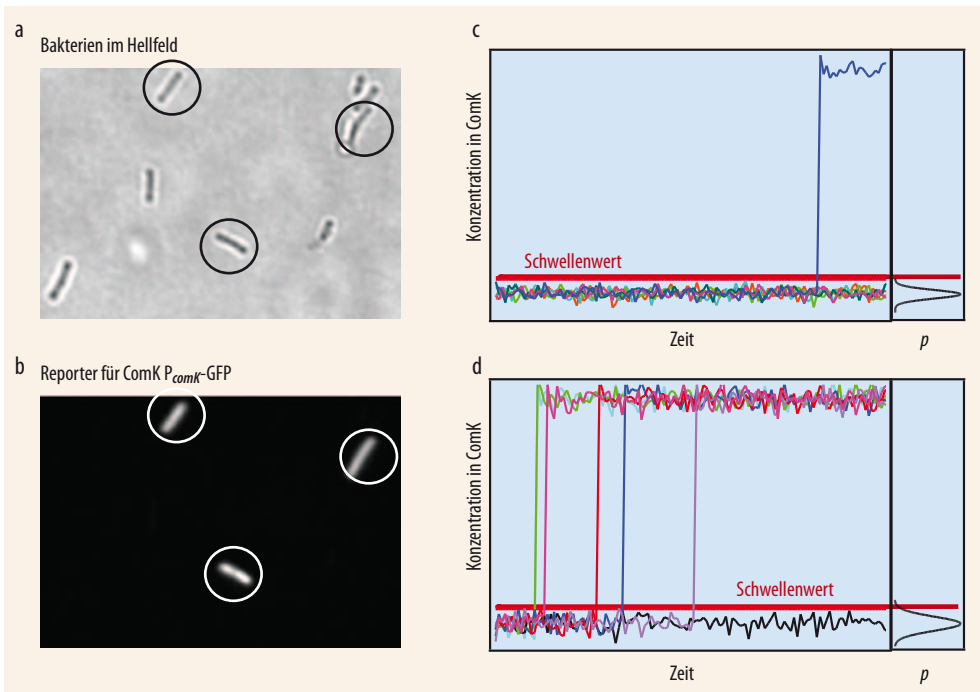


Abb. 6 Die Entwicklung der Kompetenz für Transformation zeigt bimodales Verhalten. Nur ein Bruchteil der Zellpopulation exprimiert *comK* in hoher Konzentration und generiert somit die DNA-Import-Maschine (a, b). Die Dynamik des Schaltprozesses variiert bei niedriger (c) bzw. hoher (d) Rauschamplitude bei gleicher mittlerer Konzentration [ComK]. Jede Farbe stellt die zeitliche Entwicklung einer Zelle dar. Rauschen der basalen ComK-Konzentration führt dazu, dass manche Zellen den Schwellenwert überschreiten und in den kompetenten Zustand schalten. *p* ist ein Maß für die Wahrscheinlichkeit, zu einem Zeitpunkt in einem Bakterium die Konzentration [ComK] zu finden. Kleine Unterschiede in der Varianz führen zu einem drastischen Unterschied der Schaltwahrscheinlichkeit.

regulatorischen Netzwerks beschreiben [10]. Wenn der Anfangszustand des Systems feststeht, beschreibt eine Trajektorie in der Phasenebene die zeitliche Entwicklung (Abb. 5b): Dort sind die Nullklinen eines bistabilen Systems dargestellt, also die Kurven, bei denen entweder $f = 0$ oder $g = 0$ [11]. Deren Schnittpunkte sind die Fixpunkte des Systems, also die Punkte, in denen beide Konzentrationen K und M stabil sind und die dem nicht-kompetenten und dem kompetenten Zustand entsprechen. Die Separatrix durch den Sattelpunkt (also der Pfad, entlang dem der Sattelpunkt attraktiv ist) entspricht dem Schwellenwert. Wenn nun das System im nicht-kompetenten Fixpunkt mit geringem K , M startet und den Schwellenwert übersteigt, geht es irreversibel in den kompetenten Fixpunkt über – es „schaltet“ in den kompetenten Zustand. Das Schaltverhalten lässt sich experimentell untersuchen, indem man anstelle des *comK*-Gens das Gen eines grün fluoreszierenden Proteins (*gfp*) hinter den *comK*-Promoter (P_{comK}) setzt. GFP entsteht dann mit der gleichen Rate wie ComK. Aus der zeitlichen Entwicklung der Fluoreszenzintensität resultiert eindeutig ein Schaltverhalten (Abb. 5c, d).

Die erstaunlichste Beobachtung bei der Kompetenzentwicklung war, dass die Bakterienpopulation bimodales Verhalten zeigt. Das bedeutet, wenn eine Population von *B. subtilis* aus einem einzigen Bakterium wächst, werden ca. 15 % der Bakterien kompetent und die anderen nicht (Abb. 6a, b). Die Erklärung dafür ist, dass Genexpression eine stochastische Komponente hat [12]. Eine Abfolge diskreter Ereignisse, z. B. die Bindung der Polymerase an den Promoter oder die Bindung und Entbindung von Aktivator-Molekülen, bestimmt die Expressionsrate. Dies hat zur Folge, dass die Expressionsrate von Zelle zu Zelle schwankt. Je geringer die Konzentration der Aktivatoren, desto größer ist die zu erwartende Varianz. *B. subtilis* hält

die Konzentration von ComK in nicht-kompetenten Zellen über komplexe Regulationsmechanismen extrem niedrig. Die Arbeitsgruppe von David Dubnau konnte mittels Einzelmolekül-FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) messen, dass ein Bakterium im Mittel nur ein einzelnes mRNA-Molekül für *comK* enthält [13]. Bei dieser geringen Zahl ist zu erwarten, dass auch das Rauschen der Expression des *comK*-Gens sehr hoch ist. Das regulatorische Netzwerk von *B. subtilis* hält die mittlere Konzentration des ComK-Proteins gerade unter dem Schwellenwert, sodass eine zufällige Schwankung den Schwellenwert übersteigen und damit den Schaltprozess auslösen kann (Abb. 6c, d). Indem man den Regulator von *comK* genetisch modifiziert, verringert sich im Experiment die Varianz, ohne dass die mittlere Konzentration von ComK sinkt. Das Ergebnis dieses raffinierten Experiments war, dass tatsächlich der Anteil der kompetenten Zellen abnahm [13]. Da das Schalten in den kompetenten Zustand nur für begrenzte Zeit eine hohe Wahrscheinlichkeit zeigt, hat das System ein zeitlich begrenztes Schaltfenster. Auf diese Weise koexistieren kompetente und nicht-kompetente Bakterien. Mathematisch lässt sich das System entweder als erregbares System oder als bistabiles System modellieren [11]. Im Unterschied zu deterministischen Systemen ist hierbei die stochastische Komponente essenziell. In Abb. 5b ist eine Trajektorie in einem bistabilen System gezeigt, die stochastische Effekte berücksichtigt. Aufgrund von Fluktuationen in der Anzahl der ComK- und mRNA-Moleküle wird der Schwellenwert mit einer Wahrscheinlichkeit überschritten, die die Anzahl der kompetenten Bakterien bestimmt.

Welche Funktion hat die Ausbildung verschiedener Phänotypen von genetisch identischen Bakterien? Eine Hypothese ist, dass phänotypische Heterogenität eine gute Überlebensstrategie unter fluktuierenden

Bedingungen darstellt. Kompetenz ist mit hohen Kosten verbunden, da das Zellwachstum stark unterdrückt ist. Es ist also verlockend anzunehmen, dass der Großteil der Population weiterwächst und auf bessere Bedingungen hofft [14]. Als „Rückversicherung“ differenzieren sich einige wenige Bakterien in einen physiologischen Zustand, in dem sie extreme Bedingungen überleben können. Dieser Vorgang ist weit verbreitet. In dem physiologischen Zustand erlaubt Sporulation den Bakterien das Überleben bei Trockenheit oder Hitze über viele Jahre hinweg. Bei hoher Zelldichte konkurrieren die genetischen Programme der Kompetenzentwicklung und der Sporulation [15]. Persistenz ist ein Zustand mit extrem erniedrigtem Metabolismus, der es Bakterien ermöglicht, Antibiotika zu überleben. Auch hier geht nur eine kleine Fraktion der Population in den persistenten Zustand über. Man kann also in diesem Zusammenhang von funktionalem Rauschen sprechen [12], das im Gegensatz zum „störenden Rauschen“ eine wichtige biologische Funktion hat.

„United we stand!“

Es wird immer klarer, dass Bakterien zwar einzellige Organismen sind, sich jedoch nicht notwendigerweise als Individuen verhalten. Mittels horizontalen Gentransfers können sie die DNA anderer Bakterien als Vorlage nehmen, um neue Gene zu akquirieren oder defekte Gene zu reparieren. Die Komplexität der bakteriellen Interaktionen zeigt sich daran, dass einzelne Individuen innerhalb einer Population in unterschiedliche physiologische Zustände differenzieren können. Unter guten Bedingungen haben diese oft einen Wachstumsnachteil, die Individuen haben also Kosten. Unter widrigen Bedingungen können sie aber das Überleben der Population sichern, d. h. die Gesamtpopulation profitiert. Man könnte hier von einer Form der „Arbeitsteilung“ sprechen. Mittels biophysikalischer Methoden lassen sich die molekularen Mechanismen dieser bakteriellen Interaktion untersuchen. Neben den hier genannten Methoden der Nanomani-

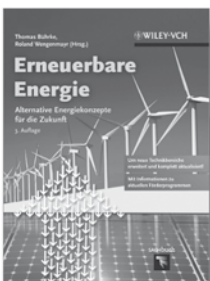
pulation ist hierbei insbesondere die superhochauflösende Mikroskopie interessant. Zudem müssen zum Verständnis der regulatorischen Netzwerke sowie der Populationsdynamik Experimente und mathematische Modellierung Hand in Hand gehen. Die Biophysik kann also an verschiedenen Stellen einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis bakterieller Interaktionen liefern.

Literatur

[1] F. Griffith, J. Hyg. (Lond.) 27, 113 (1928)
 [2] T. Reichenbach und E. Frey, Physik Journal, Oktober 2009, S. 27
 [3] B. Maier et al., Nat. Struct. Mol. Biol. 11, 643 (2004)
 [4] K. Stingl et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 107, 1184 (2010)
 [5] J. F. Allemand, B. Maier und D. E. Smith, Curr. Opin. Biotechnol. (2012)
 [6] W. Sung und P. J. Park, Phys. Rev. Lett. 77, 783 (1996)
 [7] D. E. Smith et al., Nature 413, 748 (2001)
 [8] R. Phillips, J. Kondev und J. Theriot, Physical Biology of the Cell, Garland Science, Abingdon (2009)
 [9] D. M. Wolf und A. P. Arkin, Curr. Opin. Microbiol. 6, 125 (2003)
 [10] M. Leisner et al., Biophys. J. 96, 1178 (2009)
 [11] M. Leisner et al., Curr. Opin. Microbiol. 11, 553 (2008)
 [12] A. Eldar und M. B. Elowitz, Nature 467, 167 (2010)
 [13] H. Maamar, A. Ra und D. Dubnau, Science 317, 526 (2007)
 [14] J. W. Veening, W. K. Smits und O. P. Kuipers, Annu. Rev. Microbiol. 62, 193 (2008)
 [15] A. Kuchina et al., Mol. Syst. Biol. 7, 557 (2011)

DIE AUTORIN

In ihrer Diplom- und Doktorarbeit (2001) an der TU München und der ENS Paris beschäftigte sich **Berenike Maier** (FV Biologische Physik) mit Einzelmolekülanalysen von DNA. Während ihres PostDoc-Aufenthalts an der Columbia University lernte sie bakterielle Maschinen kennen. Nach einem kurzen Intermezzo an der LMU München im Rahmen einer Emmy Noether-Gruppe wurde sie 2004 Professorin für Einzelmolekülanalysen an der WWU Münster. Seit 2011 ist sie Professorin für Biophysik an der Universität zu Köln. Ihr Forschungsinteresse gilt dem Mechanismus, der Kontrolle und der Funktion von molekularen Motoren.



T. Bürke, / R. Wengenmayr (Hrsg.)

Erneuerbare Energie

Alternative Energiekonzepte für die Zukunft

Führende Wissenschaftler erklären wie u. a. Photovoltaik, Solarthermie, Solare Klimatechnik, Wind- und Wasserkraft, Brennstoffzellen, energieeffizientes Bauen, Wasserstoffspeicher zur Netzstabilisierung funktionieren. Das hochaktuelle Thema jetzt in der 3. Auflage mit 20 % mehr Information!

Preisstimmen zur Voraufgabe:

„Herausragend ist die Aufbereitung des Bandes mit vielen Grafiken...“

Die Rheinpfalz, Pirmasenser Zeitung

„Mit diesem Buch stößt der Wiley-VCH Verlag eine neue Tür auf. ... das Lesen macht Spaß. Man wünscht sich mehr davon.“

Materials and Corrosion

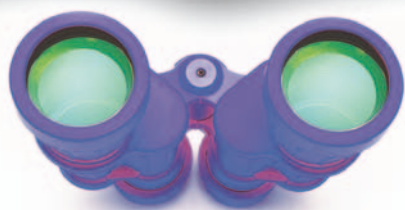
„Allgemein verständlich und trotzdem fachlich korrekt bietet das Buch einen schnellen, kompakten Überblick zum Titelthema.“

VDI-Nachrichten

Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, E-Mail: service@wiley-vch.de, www.wiley-vch.de



Irrtum und Preisänderungen vorbehalten.



durchblick

MIT WILEY LEHRBÜCHERN

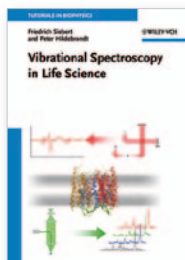
Biophysik

FRIEDRICH SIEBERT und
PETER HILDEBRANDT

Vibrational Spectroscopy in Life Science

REIHE: **Tutorials in Biophysics**

ISBN: 978-3527-40506-0
2007 320 S. mit 129 Abb., davon
5 in Farbe, und 4 Tab. Gebunden
€ 89,-



Die Autoren erklären die theoretischen Grundlagen der Schwingungsspektroskopie, erläutern Geräte und Verfahren und widmen sich experimentellen und theoretischen Strategien der Spektreninterpretation. Ideal für jeden, der eine kompakte Einführung in dieses Gebiet benötigt, insbesondere für Studenten und Doktoranden der lebenswissenschaftlichen Disziplinen.



ERICH SACKMANN und
RUDOLF MERKEL

Lehrbuch der Biophysik

ISBN: 978-3527-40535-0
Januar 2010 988 S. Broschur
€ 89,90

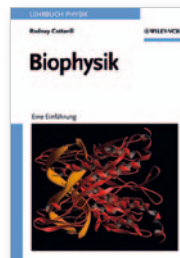
Im vorliegenden Lehrbuch behandeln die renommierten Wissenschaftler Erich Sackmann und Rudolf Merkel ausführlich wichtige Themen wie Zellstruktur, neuronale Signalübertragung, biologische Membranen, Evolution, Photosynthese, Immunologie und andere. Das Buch wendet sich an Studenten der Naturwissenschaften im Haupt- und Masterstudium sowie auch an Diplomanden und Doktoranden.

RODNEY COTTERILL

Biophysik

Eine Einführung

ISBN: 978-3527-40686-9
2007 407 S. mit 350 Abb. und
18 Tab. Broschur € 49,90



Die Übersetzung des aktuellen, bereits bewährten umfassenden Einführungswerkes zur Biophysik. Vom Molekül bis zum Bewusstsein deckt der „Cotterill“ alle Ebenen ab. Er setzt nur wenig Grundwissen voraus und ist damit für die Einführungsvorlesung nach dem Vordiplom ideal.

„... eine schöne Einführung in die Biophysik, die sich aufgrund des Stils leicht und zügig lesen lässt ...“

PHYSIK JOURNAL

 **WILEY-VCH**

Wiley-VCH • Postfach 10 11 61
D-69451 Weinheim
Tel. +49 (0) 62 01-606-400
Fax +49 (0) 62 01-606-184
E-Mail: service@wiley-vch.de
www.wiley-vch.de

09501000100



Online-Katalog unter www.wiley-vch.de/lbk/chemiebio