

Myxococcus xanthus – Mikrobe des Jahres 2020

Überlebenskünstler mit sozialen und kommunikativen Fähigkeiten

ANKE TREUNER-LANGE, LOTTE SØGAARD-ANDERSEN
MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR TERRESTRICHE MIKROBIOLOGIE, MARBURG

Myxobacteria display complex social behaviours including formation of multicellular, spore-filled fruiting bodies. Recent research provided fascinating insights into the processes underlying these social behaviours, including intra- and intercellular signalling, motility and its regulation, and cell cycle control. These analyses also show that Myxobacteria are a rich source for the discovery of novel molecular and cellular mechanisms. VAAM (Association for General and Applied Microbiology) therefore chose *Myxococcus xanthus* as the Microbe of the year 2020.

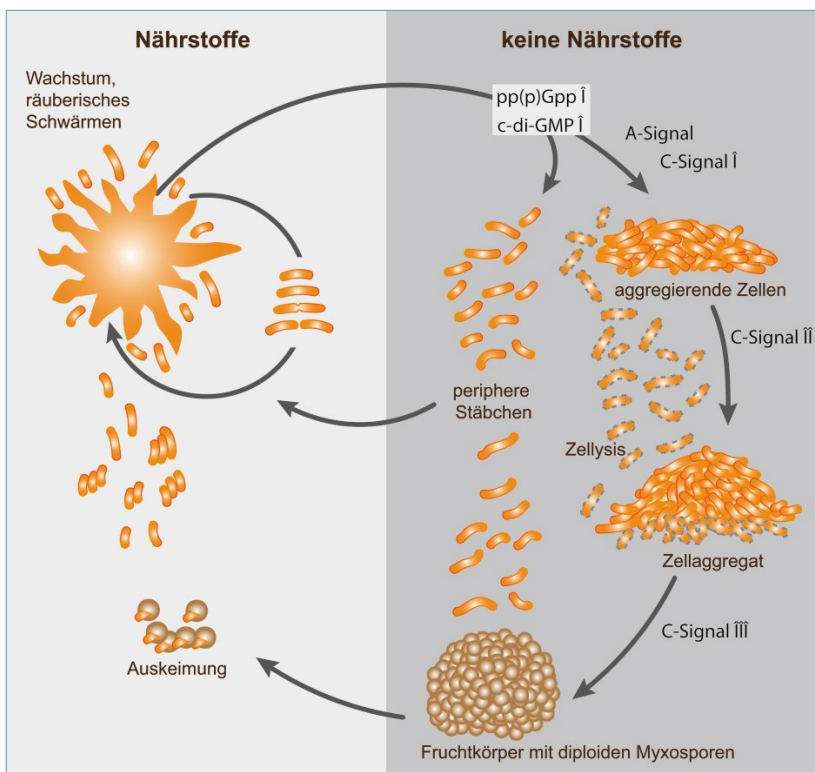
DOI: 10.1007/s12268-020-1320-7
© Die Autorinnen 2020

■ Myxobakterien sind soziale Bakterien: Sie haben eine für Mikroben außergewöhnliche gemeinschaftliche Lebensweise als Überlebensstrategie entwickelt, indem sie in jeder Phase ihres Lebenszyklus mit anderen art-eigenen Zellen zusammenarbeiten [1]. *Myxo-*

coccus xanthus ist das am besten untersuchte Myxobakterium und ein Modellorganismus für deren komplexen Lebenszyklus. Die Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM) wählte das Bakterium zur Mikrobe des Jahres 2020.

M. xanthus bildet – je nachdem, ob genügend Nährstoffe vorhanden sind oder nicht – zwei morphologisch unterschiedliche Biofilme bzw. mehrzellige Strukturen (Abb. 1). In Gegenwart von Nährstoffen wachsen und teilen sich die beweglichen stäbchenförmigen Zellen und bilden dichte Zellschwärme, in denen die Zellen durch Zell-Zell-Kontakte zusammenhalten und sich für die räuberische „Jagd“ auf Beutebakterien gemeinsam fortbewegen. Vereinzelt Zellen sind in der Peripherie der Zellverbände unterwegs.

Bei Nährstoffmangel sammeln sich die Zellen gezielt und entwickeln dann vielzellige Fruchtkörper, die mit Sporen gefüllt sind. Diese können Trockenheit und anderen Belastungen widerstehen [1]. Wegen ihres komplexen Lebenszyklus und des reichhaltigen Sekundärmetabolismus besitzen Myxobakterien im Vergleich zu vielen anderen Bakterien relativ große Genome (9–15 Megabasen).



◀ **Abb. 1:** Soziales Verhalten prägt den Lebenszyklus von *Myxococcus xanthus*. In Gegenwart von Nährstoffen (links, hellgrau), wachsen und teilen sich die beweglichen stäbchenförmigen Zellen und bilden räuberische Zellschwärme, die sich gemeinschaftlich ernähren. Im Gegensatz dazu wird in Abwesenheit von Nährstoffen (rechts, dunkelgrau) unter Beteiligung der *second messenger* (p) $ppGpp$ und $c-di-GMP$ ein Differenzierungsprogramm initiiert, in dessen Verlauf ca. zehn Prozent der anfangs hungernden Population innerhalb der Fruchtkörper (brauner Sporenhaufen) zu Myxosporen differenzieren. Etwa 30 Prozent werden zu stoffwechselaktiven Individuen außerhalb des Fruchtkörpers (periphere Stäbchen), und der Rest der Population lysiert. Fruchtkörper entstehen durch Aggregation der hungernden Zellen, verbunden mit interzellulärer Kommunikation durch die Bildung des A- und C-Signals. Die Aggregation der Zellen führt zu einer vermehrten C-Signal-Produktion, was die Sporulation in Gang setzt. In Anwesenheit von Nährstoffen keimen die Sporen aus und bilden metabolisch aktive vegetative Zellen. Die gemeinschaftliche Auskeimung der Sporen erlaubt die unmittelbare Bildung multizellulärer Schwärme, die sich gemeinschaftlich ernähren. (Modifiziert und freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Deepak Anand.)

***Myxococcus xanthus* – ein Räuber, Jäger und Kannibale**

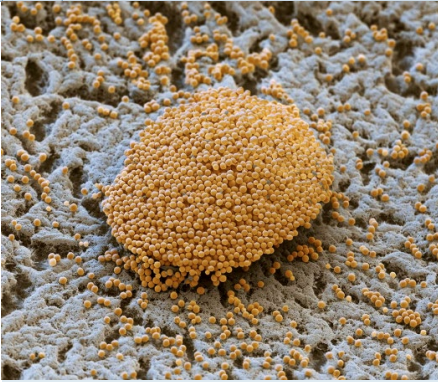
M. xanthus lebt zusammen mit anderen Mikroorganismen im Boden, auf Pflanzenresten und Dung. Dort bildet er räuberische Schwärme. So überwältigen diese Bakterien andere Mikroorganismen und zersetzen (lysieren) sie, um die frei werdenden Nährstoffe aufnehmen zu können. Dafür scheiden die Zellen eine Reihe Enzyme und Stoffwechselprodukte aus, darunter Proteasen, Nukleasen, Lipasen und Sekundärmetaboliten mit antimikrobieller Wirkung. Interessanterweise tötet *M. xanthus* aber nicht nur artfremde Bakterien, sondern lebt auch kannibalistisch: Die Mikrobe kann mit Giftstoffen weniger fitte Individuen innerhalb der eigenen Population abtöten. Diese Giftstoffe injiziert das Bakterium mit einem raffinierten und unter Bakterien verbreiteten Sekretionssystem (Typ 6), das wie eine Art Röhrchen aus komplizierten Proteinstrukturen durch die Zellhülle ragt und die Zellwand des Opfers schlagartig durchsticht [2].

Ohne Nährstoffe entstehen vielzellige Fruchtkörper

Mangelt es an Nährstoffen, strömen 100.000 und mehr Zellen aufeinander zu und bilden einen typisch geformten Fruchtkörper (**Abb. 1**). Er kann bei manchen Myxobakterienarten eine bäumchenartige Gestalt annehmen und bis zu 0,7 Millimeter groß werden; er ist dann leicht mit einer Lupe zu entdecken. Der Fruchtkörper von *M. xanthus* ist kugelförmig und erreicht einen Durchmesser von etwa 80 Mikrometern – das entspricht der Dicke eines Blattes Papier. Voraussetzung für die Fruchtkörperbildung ist eine ausreichend hohe Zelldichte. Rund zehn Prozent der anfangs hungernden Population verändern sich zum Dauerstadium (Myxospore). Etwa 30 Prozent werden zu stoffwechselaktiven Individuen außerhalb des Fruchtkörpers (periphere Stäbchen). Der überwiegende Anteil der Population stirbt ab und dient noch als Nährstoffquelle. Die peripheren Stäbchen überleben außerhalb des Fruchtkörpers und können in Gegenwart von Nährstoffen wieder wachsen und sich ver-

mehren (**Abb. 1**, [1]). Wie diese Stäbchen überleben und welche Aufgabe sie erfüllen, ist nahezu unverstanden [3].

Die Fruchtkörperbildung durchläuft mehrere Phasen: In der frühen Phase lagern sich Zellen aneinander, und erste kleine Aggregationszentren entstehen. In der zweiten Phase wachsen die Aggregate, und nach rund 24 Stunden haben sie die endgültige Größe des Fruchtkörpers erreicht. In der letzten Phase bilden die Zellen innerhalb der Fruchtkörper Sporen, wobei in jedem Fruchtkörper etwa 10^5 dieser Dauerstadien entstehen (**Abb. 1, 2**). Myxosporen haben eine innere und äußere Membran und sind von einer Polysaccharid-reichen Sporenhülle umgeben. Überraschenderweise enthalten Myxosporen kein Peptidoglykan, den bei Bakterien üblichen Zellwandbaustoff. Vermutlich ersetzt die dicke Sporenhülle dessen Funktion. Unter geeigneten Bedingungen keimen die Sporen aus und bilden stoffwechselaktive, wachsende Zellen. Fruchtkörperbildung als Überlebensstrategie stellt eine optimale Anpassung an die multizelluläre Lebenswei-



▲ **Abb. 2:** Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines *Myxococcus xanthus*-Fruchtkörpers (1.500-fache Vergrößerung, *Eye of Science*, Science-Photo-Library). Der Fruchtkörper besteht aus einer kompakten Masse gelber, kugeliger Myxosporen. Diese kugeligen Myxosporen sind namensgebend für den Gattungsnamen *Myxococcus*.

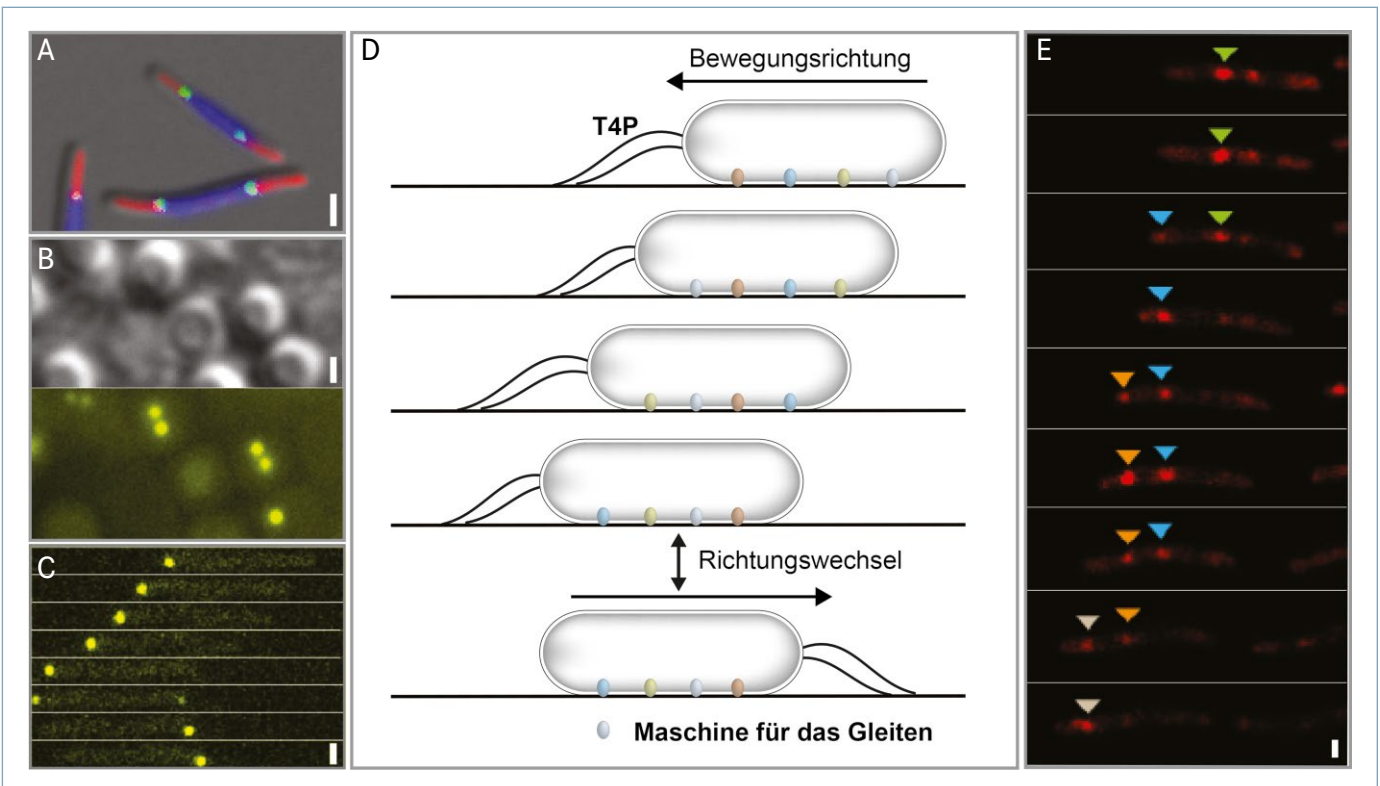
se dar, da das gemeinschaftliche Auskeimen der Sporen eine unmittelbare Bildung multi-zellulärer Schwärme erlaubt (**Abb. 1**).

Die molekularen Prozesse, die mit der Fruchtkörperbildung einhergehen, das heißt (1) Änderungen der Genexpression, (2) intrazelluläre Signaltransduktion durch

second messenger ((p)ppGpp, c-di-GMP), (3) interzelluläre Kommunikation durch Signalmoleküle, (4) Koordination von Zellbewegungen sowie (5) Zellzyklusregulation, werden im Folgenden kurz erklärt: Nährstoffmangel löst die *stringent response* aus, ein bakterieller Anpassungsmechanismus an Nährstoffunterversorgung, der zur Bildung des Alarmons (p)ppGpp führt. Die Bildung von (p)ppGpp ändert die Genexpression und löst die Bildung von interzellulären Signalen sowie eine zeitlich gestaffelte Aktivierung unterschiedlicher Transkriptionsfaktoren in Form einer Transkriptionskaskade aus [1, 4]. Nährstoffmangel führt darüber hinaus zu einem signifikant erhöhten c-di-GMP-Spiegel, der die Produktion von Exopolysacchariden (EPS) aktiviert [5]. Ein Signalsystem (A) misst die Zelldichte anhand der Konzentration der von den Zellen ausgeschütteten Signalstoffe und stellt sicher, dass die Fruchtkörperbildung erst beginnt, wenn eine ausreichend große Population hungernder Zellen vorliegt. Die Bildung des interzellulären Signals C steigt im Verlauf der Fruchtkörper-

bildung und koordiniert sowohl die Aggregation der Zellen als auch die Sporulation der Zellen im Inneren des Fruchtkörpers. Das C-Signal wird aktiviert, sobald das Vorläuferprotein (p25) in die aktive Form (p17) auf der Zelloberfläche umgewandelt ist. Neue Studien deuten darauf hin, dass für den Export der benötigten Protease PopC ein TonB-abhängiger Transporter notwendig ist und ein neuartiger Mechanismus zur Proteinsekretion entdeckt wurde [6].

Bei der Sporulation wandelt sich die gesamte Zelle (5–8 µm) in eine runde, diploide Spore (< 2 µm) um (**Abb. 3A, B**). Die Tatsache, dass diploide Myxosporen gebildet werden, also Sporen mit zwei Chromosomen, legt nahe, dass die Zellen trotz Nährstoffmangels zunächst ihr Chromosom vollständig kopieren und dann die Zellteilung unterdrücken. Diesen Mechanismus zu verstehen, erfordert ein prinzipielles Verständnis von Zellzykluskontrolle und Chromosomenorganisation in *M. xanthus* und führte zur Entdeckung von zwei neuartigen Mechanismen: Zum einen reguliert *M. xanthus* eine FtsZ-



▲ **Abb. 3:** Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen und Illustration der Bewegungsmechanismen von *Myxococcus xanthus*. **A**, Zelle mit fluoreszenzmarkiertem Chromosom (blau), *Origin* (grün) und subpolaren Bactofilinen (Cytoskelettelemente aus Filament-bildenden Proteinen; rot). **B**, Diploide Sporen mit fluoreszenzmarkiertem chromosomalem Terminus (gelb). **C**, Zelle mit fluoreszenzmarkiertem T4P-Protein (gelb) am vorderen Pol vor und nach dem Richtungswechsel, aufgenommen im Abstand von 30 Sekunden. **D**, Lokalisation der Bewegungsmechanismen von *M. xanthus* vor und nach einem Richtungswechsel. **E**, Eine sich nach links bewegende Zelle mit fluoreszenzmarkierter Komponente der Maschine für das Gleiten, aufgenommen im Abstand von einer Minute. In der Zelle sind mehrere Proteinkomplexe sichtbar. Die stationäre Lokalisation der einzelnen Komplexe ist durch gleichfarbige Pfeile markiert [12]. Die unterschiedlichen Farben dienen der Visualisierung neu gebildeter Komplexe am vorderen Pol. Längenstandard = 1 µm.

vermittelte Zellteilung in positiver Weise durch einen Chromosomen-assoziierten Proteinkomplex (PomYZX) [7]. Zum anderen liegt das Chromosom von *M. xanthus*, wie bei vielen Bakterienstäbchen, längsgerichtet in einem *ori-ter*- bzw. *ori-ter-ter-ori*-Arrangement vor, aber ungewöhnlicherweise wird das Chromosom unter Beteiligung von Cytoskelettelementen aus Filament-bildenden Proteinen (Bactofilinen) subpolar verankert und nicht an den Polen (Abb. 3A, [8, 9]).

Genomvergleiche mit Vertretern anderer Gattungen lassen vermuten, dass bei den Myxobakterien – im Gegensatz zu anderen Sporen-bildenden Bakterien, wie z. B. Bacilli oder Clostridien – kein einheitliches genetisches Programm für die Bildung der morphologisch recht unterschiedlichen Fruchtkörper und die Sporulation existiert [10].

Bewegung durch Zug und Gleiten

Beweglichkeit ist für beide Lebensphasen von *M. xanthus* essenziell. Dabei verfügt *M. xanthus* über zwei Bewegungssysteme (Abb. 3C–E). Eine Bewegungsart ist abhängig von Typ-IV-Pili (T4P), und der zweiten liegt ein Gleitmechanismus zugrunde. T4P werden am vorderen Zellpol zusammengesetzt (Abb. 3C, D). Sie können sich verlängern, an Oberflächen anheften und dann wieder verkürzen. Die Pili heften sich dabei so stark an, dass durch ihre Verkürzung die Zellen nach vorne gezogen werden. Die T4P-Maschinerie besteht aus mindestens zehn verschiedenen Proteinen und durchspannt die gesamte Zellhülle [11]. Da die T4P-abhängige Bewegung mit Zell-Zell-Kontakten einhergeht und sich dadurch koordiniert bewegende Zellverbände bilden, wurde sie in der Vergangenheit auch als S-Motilität (S für sozial) bezeichnet.

Die Maschinerie für die Gleitbewegung besteht aus drei bis vier Proteinkomplexen, die entlang der Längsachse der Zelle aufgereiht sind. Sie vermitteln eine Anheftung an den Zelluntergrund (Abb. 3D, E, [7, 12]). Die Proteinkomplexe bestehen aus mindestens 15 Proteinen, durchspannen die Zellhülle und werden ebenfalls am vorderen Pol zusammengesetzt. Die aktiven Proteinkomplexe bewegen sich dann, vermittelt durch einen noch unbekanntes Mechanismus, zum hinteren Pol. Da die Komplexe an der Substratoberfläche haften, wird die Zelle nach vorne geschoben. Dieser Bewegungsmechanismus erlaubt einzelnen Zellen auch unabhängig voneinander eine Bewegung. Man verwendete deshalb in der Vergangenheit

hierfür den Begriff A-Motilität (A für *adventurous*).

Gelegentlich wechseln die Zellen ihre Bewegungsrichtung, wobei der vormalige vordere Pol zum neuen hinteren Pol wird. Während eines Richtungswechsels ändern beide Motilitätssysteme synchron ihre Polarität, um eine erneute Vorwärtsbewegung in der entgegengesetzten Richtung zu garantieren (Abb. 3C, D, [7]). Das heißt, an beiden Polen können beide Bewegungsmaschinerien zusammengesetzt werden. Dass dies dennoch nur am jeweils vorderen Pol erfolgt, unterliegt einer komplexen Regulation, in dessen Zentrum, wie in Eukaryoten, eine kleine Ras-ähnliche GTPase steht [7]. Dieses Protein MglA ist essenziell für beide Bewegungsmaschinerien von *M. xanthus*. Da die Regulation des Richtungswechsels sowohl für die Ausbildung der räuberischen Schwärmkolonien als auch für die Fruchtkörperbildung essenziell ist, ist die Funktions-, Interaktions- und Lokalisationsanalyse von MglA ein zentraler Bestandteil der aktuellen Forschung an *M. xanthus* [7].

Die unterschiedlichen Facetten des sozialen Verhaltens von *M. xanthus* werden auf vielen Ebenen erforscht. Dabei wird immer wieder Neues und Überraschendes entdeckt. Es lohnt sich also, jenseits der klassischen Modellbakterien zu forschen. ■

Literatur

- [1] Muñoz-Dorado J, Marcos-Torres FJ, Garcia-Bravo E et al. (2016) Myxobacteria: moving, killing, feeding, and surviving together. *Front Microbiol* 7:781
- [2] Troselj V, Treuner-Lange A, Søgaard-Andersen L et al. (2018) Physiological heterogeneity triggers sibling conflict mediated by the type VI secretion system in an aggregative multicellular bacterium. *MBio* 9, doi: 10.1128/mBio.01645-17
- [3] Zusman DR, Scott AE, Yang Z et al. (2007) Chemosensory pathways, motility and development in *Myxococcus xanthus*. *Nat Rev Microbiol* 5:862–872

- [4] Kroos L (2017) Highly signal-responsive gene regulatory network governing *Myxococcus* development. *Trends Genet* 33:3–15
- [5] Skotnicka D, Smaldone GT, Petters T et al. (2016) A minimal threshold of c-di-GMP is essential for fruiting body formation and sporulation in *Myxococcus xanthus*. *PLoS Genet* 12:e1006080
- [6] Gómez-Santos N, Glatter T, Koebnik R et al. (2019) A TonB-dependent transporter is required for secretion of protease PopC across the bacterial outer membrane. *Nat Commun* 10:1360
- [7] Schumacher D, Søgaard-Andersen L (2017) Regulation of cell polarity in motility and cell division in *Myxococcus xanthus*. *Annu Rev Microbiol* 71:61–78
- [8] Harms A, Treuner-Lange A, Schumacher D et al. (2013) Tracking of chromosome and replisome dynamics in *Myxococcus xanthus* reveals a novel chromosome arrangement. *PLoS Genet* 9:e1003802
- [9] Lin L, Osorio Valeriano M, Harms A et al. (2017) Bactofilin-mediated organization of the ParABS chromosome segregation system in *Myxococcus xanthus*. *Nat Commun* 8:1817
- [10] Huntley S, Hamann N, Wegener-Feldbrugge S et al. (2011) Comparative genomic analysis of fruiting body formation in Myxococcales. *Mol Biol Evol* 28:1083–1097
- [11] Chang YW, Rettberg LA, Treuner-Lange A et al. (2016) Architecture of the type IVa pilus machine. *Science* 351: aad2001
- [12] Jakobczak B, Keilberg D, Wuichet K et al. (2015) Contact- and protein transfer-dependent stimulation of assembly of the gliding motility machinery in *Myxococcus xanthus*. *PLoS Genet* 11:e1005341

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. Lotte Søgaard-Andersen
Max-Planck-Institut für terrestrische
Mikrobiologie
Karl-von-Frisch-Straße 10
D-35043 Marburg
sogaard@mpi-marburg.mpg.de
www.mpi-marburg.mpg.de/sogaard

AUTORINNEN



Anke Treuner-Lange

Jahrgang 1968. 1987–1993 Biologiestudium, 1993 Diplomarbeit und 1996 Promotion an der Universität Göttingen bei Prof. Dr. P. Dürre. 1996–1997 Postdoktorandin an der Universität Ulm. 1997–2000 Postdoktorandin an der University of California, Berkeley, USA. 2000–2009 Gruppenleiterin an der Universität Gießen. Seit 2009 Wissenschaftlerin in der AG Søgaard-Andersen am Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie, Marburg.



Lotte Søgaard-Andersen

Jahrgang 1959. Medizin- und Molekularbiologiestudium an der Odense University, Dänemark. 1984 Masterarbeit (M. Sc.) und 1988 *Medical Degree*. 1991 Promotion in Molekularbiologie und 1992 *Assistant Professor* in Odense. 1994–1996 Gastwissenschaftlerin an der Stanford University, USA. 1996 *Associate Professor* und 2002 *Full Professor* an der University of Southern Denmark, Odense, Dänemark. Seit 2004 Direktorin am Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie, Marburg. Seit 2008 Professorin an der Universität Marburg.