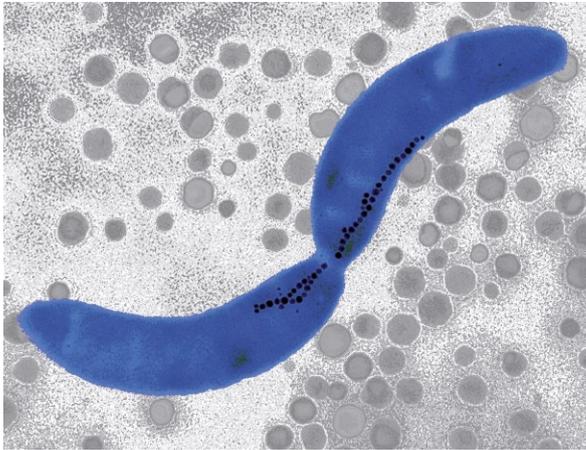


Magnetospirillum gryphiswaldense, eines der ersten isolierten Magnetbakterien

Ein Mikroorganismus mit Magnetsinn

MARGARETE SCHÜLER | DIRK SCHÜLER

Sich teilende Zelle von *Magnetospirillum gryphiswaldense* mit Magnetitkristallen (Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme). Abb. Frank Mickoleit, Universität Bayreuth.



Viele Tiere können sich am Erdmagnetfeld orientieren. Weniger bekannt ist, dass auch bestimmte Mikroorganismen im Schlamm von Gewässern das Erdmagnetfeld zur Navigation benutzen. Während bei höheren Organismen der Sensor für diesen „sechsten Sinn“ jedoch noch zu entdecken bleibt, ist die faszinierende Fähigkeit zur Bildung von magnetsensorischen Zellorganellen bei magnetischen Bakterien bereits sehr gut erforscht.

Obwohl die Existenz eines Magnetsinns schon länger vermutet wurde, etwa bei vielen Tieren wie Zugvögeln, Fischen, Meeresschildkröten und auch Insekten, stießen die Berichte über angebliche „*Bacteri magneto-sensibili*“ (magnetosensitive Bakterien) des jungen italienischen Arztes und Forschers Salvatore Bellini Anfang der 1960er Jahre noch auf Skepsis [1]. Seine rätselhafte Beobachtung geriet bald in Vergessenheit, bis mehr als zehn Jahre später dem amerikanischen Doktoranden Richard Blakemore beim Mikroskopieren von Schlammproben erneut Bakterien auffielen, deren Schwimmbewegung den Feldlinien eines Stabmagneten folgten. Blakemore bezeichnete dieses Verhalten als „Magnetotaxis“ [2], und er erkannte mit Hilfe des Elektronenmikroskops, dass dafür nanoskopisch kleine Kristalle aus einem magnetischen Eisenmineral verantwortlich sind, die in den Zellen aufgereiht sind. Diese sogenannten „Magnetosomen“ stellen winzige Dauermagneten dar, mit deren Hilfe sich die Bakterienzellen entlang der magnetischen Feldlinien ausrichten.

Bald nach ihrer (Wieder)entdeckung wurde klar, dass magnetotaktische Bakterien alles andere als rare Kuriositäten darstellen, sondern weltweit im Sedimentschlamm vieler Gewässer in großer Zahl vorkommen, sowohl im

Süß- und Brackwasser als auch in marinen Habitaten. Mit Hilfe eines einfachen Stabmagneten kann man die Bakterien unter Ausnutzung ihrer gerichteten Schwimmbewegung leicht aus Schlammproben anreichern. Die mikroskopische und molekularbiologische Untersuchung solcher Anreicherungen führte zur Entdeckung einer beeindruckenden Vielfalt von Formen und Arten, die sich verschiedenen gramnegativen Verwandtschaftsgruppen der Bakterien zuordnen lassen [3]. Trotz ihres häufigen Vorkommens und ihrer einfachen Anreicherung hat sich die Laborkultivierung magnetischer Bakterien bis heute als mühsam erwiesen und war bisher nur für wenige Gruppen von Erfolg gekrönt. Eine der ersten im Labor kultivierbaren Arten überhaupt war das Alphaproteobakterium *Magnetospirillum gryphiswaldense*, dessen Isolierung im Jahr 1990 einem der Autoren (D. S.) während seiner Diplomarbeit an der Universität Greifswald gelang (Abbildung 1). Dieses mittlerweile wohl bestuntersuchte Magnetbakterium verdankt seinen Namen neben seinen magnetischen Eigenschaften der spiraligen Zellform sowie seiner Herkunft aus dem Sediment des Flüsschens Ryck nahe der Stadt Greifswald (lat. *Gryphisvaldia*) [4]. *M. gryphiswaldense* war auch namensgebend für die gesamte Gattung *Magnetospirillum*, die wegen ihrer bemerkens-

Die mit einem grünen Pfeil markierten Begriffe werden im Glossar auf Seite 81 erklärt.

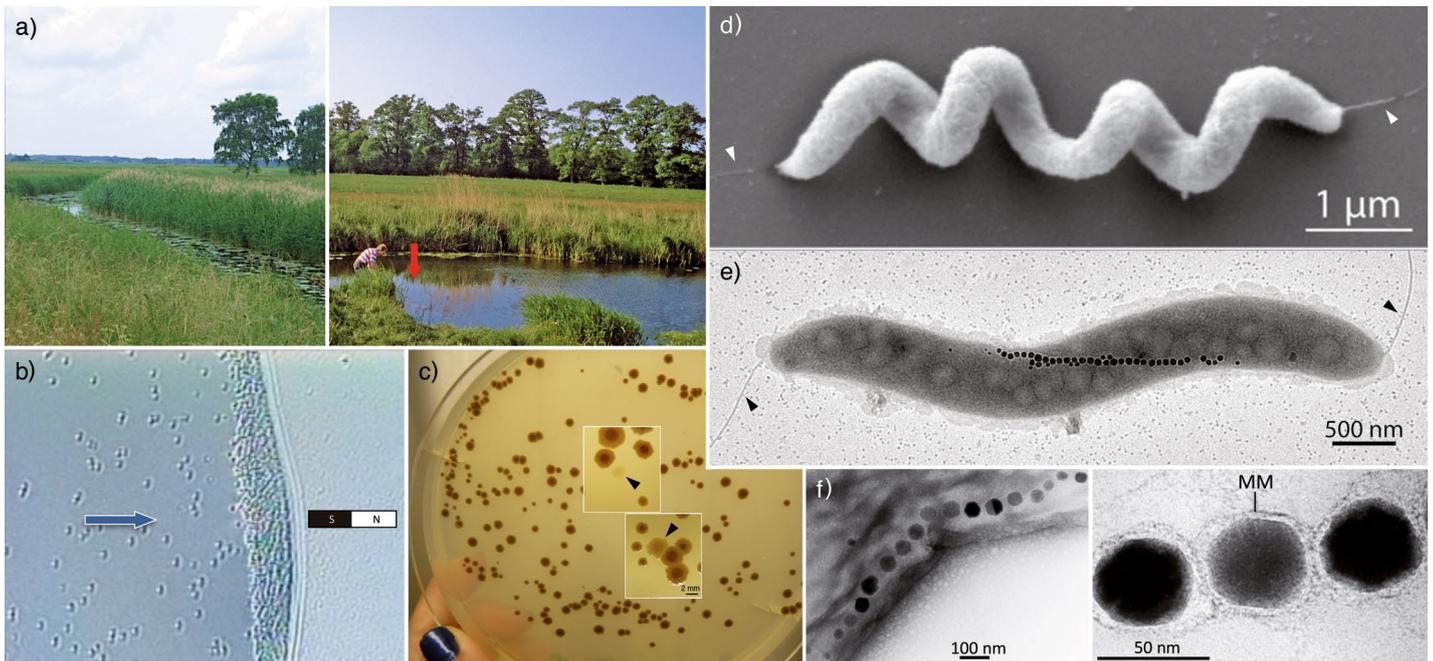


ABB. 1 a) Einer der Autoren (D. S., rechter Teil des Bilds) bei der Probenahme im natürlichen Habitat von *Magnetospirillum gryphiswaldense*, dem Flüsschen Ryck nahe Greifswald. Der Pfeil kennzeichnet die Entnahmestelle von Sedimentschlamm, aus dem das magnetotaktische Bakterium isoliert wurde. b) Rand eines Tropfens mit einer natürlichen Schlammprobe unter dem Mikroskop. Bringt man den Südpol eines Stabmagneten in die Nähe, schwimmen die im Tropfen enthaltenen Bakterien aktiv darauf zu (Pfeil) und sammeln sich am Tropfenrand. c) Agarplatte mit *M. gryphiswaldense*-Kolonien. Die dunkelbraune Farbe resultiert aus dem in den Zellen enthaltenen schwarzgefärbten Magnetit. Die beiden Detail-Insets zeigen neben dunkel gefärbten Wildtyp-Kolonien auch hellere von Mutanten mit gestörter oder ohne Fähigkeit zur Magnetosomenbiosynthese (Pfeilspitzen). d) Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von *M. gryphiswaldense*. Die Zellen sind spiralförmig und besitzen an jedem Zellpol ein Flagellum (Pfeilspitzen). e) Transmissionselektronenmikroskopische (TEM) Aufnahme einer intrazellulären Kette von etwa 40 Magnetitkristallen. f) In den TEM-Detailaufnahmen ist die in der Zelle einheitliche kubo-oktaedrische Kristallform (links) und die umgebende Magnetosomenmembran (MM, rechts) zu erkennen. Fotos: a–c: Karen T. Silva, Universität Bayreuth, d: Frank D. Müller/Martina Heider, Universität Bayreuth, e: Emanuel Katzmann, LMU München.

werten Eigenschaften erst kürzlich durch die *Vereinigung für Angewandte und Allgemeine Mikrobiologie* zur „Mikrobe des Jahres 2019“ gekürt wurde (<https://vaam.de/infportal-mikrobiologie/mikrobe-des-jahres/archiv/2019-magnetospirillum/mikrobe-des-jahres-2019/>). *M. gryphiswaldense* kann inzwischen gut im Labor gezüchtet und auch genetisch manipuliert werden. Es ist daher ein bedeutendes Modell für die ► Biom mineralisation von Magnetit sowie die Bildung von membranumgebenen Organellen in Prokaryonten geworden, das bereits zahlreiche grundlegende Einsichten in diese Prozesse ermöglicht hat. Das Bakterium ist ► mikroaerophil und gewinnt Energie aus der Oxidation von einfachen organischen Säuren mit Sauerstoff oder Nitrat als Elektronenakzeptoren.

Die Biom mineralisation von Magnetit erfolgt in speziellen Membranvesikeln

Die Biosynthese der Magnetosomen in *M. gryphiswaldense* und anderen Magnetbakterien hat sich als unerwartet komplex erwiesen und ist noch nicht in allen Einzelheiten erforscht. Allerdings weiß man heute, dass die Magnetosomenbildung ein genetisch präzise gesteuerter, schrittweiser Prozess ist [3] (Abbildung 2, oben). Zunächst werden durch Einstülpung der Cytoplasmamem-

bran spezielle Membranvesikel gebildet. Daran sind bestimmte Magnetosomenproteine beteiligt, die sich auch in der Vesikelmembran finden und zum Teil als Anker für die nachfolgende Rekrutierung weiterer Magnetosomen-

IN KÜRZE

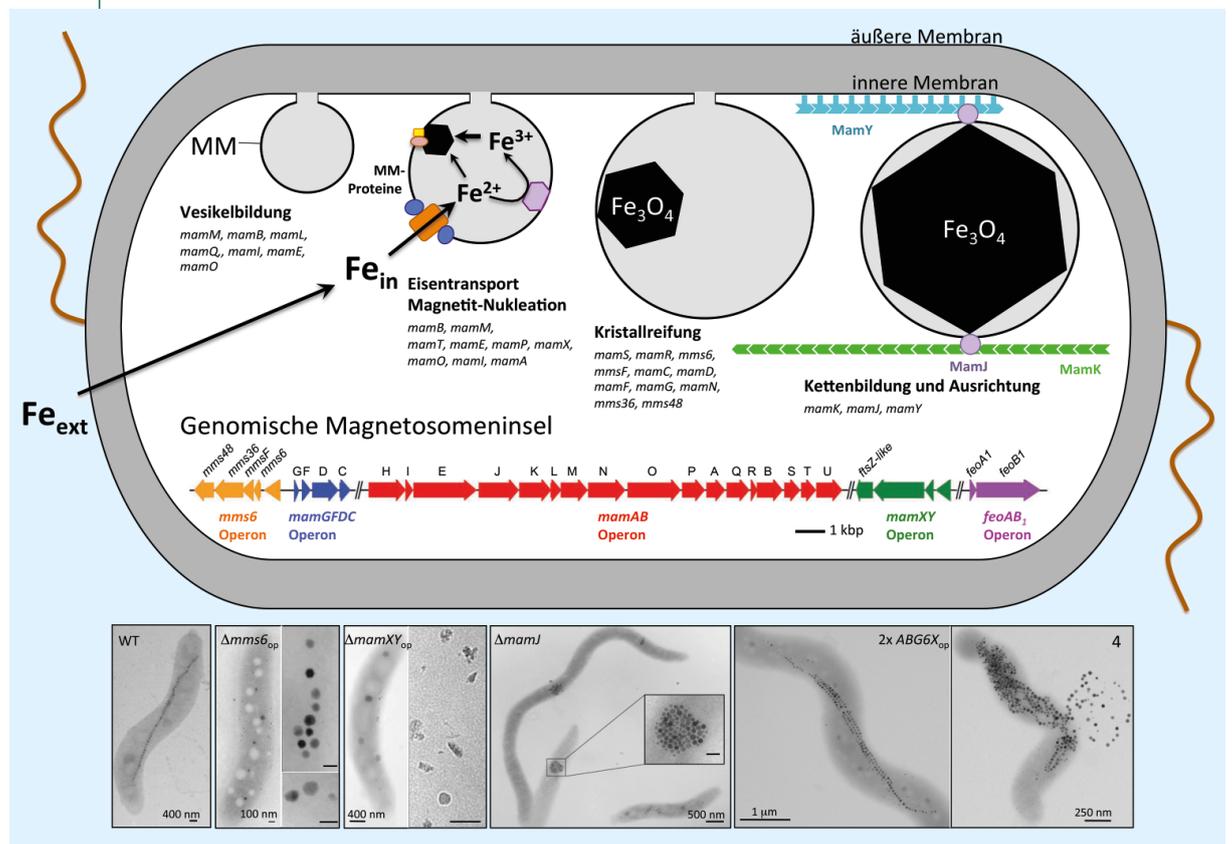
- *Magnetospirillum gryphiswaldense* wurde 1990 durch Dirk Schüler aus dem Sediment des Flüsschens Ryck nahe Greifswald isoliert. Es ist die **Typspezies der Bakteriengattung** *Magnetospirillum*, der „Mikrobe des Jahres 2019“.
- Das Bakterium ist spiralförmig, gramnegativ und bildet **intrazellulär Ketten von Kristallen** aus Magnetit (Fe_3O_4), den Magnetosomen.
- Es schwimmt **entlang der erdmagnetischen Feldlinien** mittels zweier an den Zellpolen angeordneten Flagellen. Dabei sucht es aktiv Sedimentschichten mit niedrigen Sauerstoffkonzentrationen auf, die durch ein komplexes chemo-sensorisches Netzwerk wahrgenommen werden (*Magneto-Aerotaxis*).
- Eingesetzt wird *M. gryphiswaldense* zur Herstellung von **maßgeschneiderten magnetischen Nanopartikeln** für biotechnologische und biomedizinische Anwendungen.

membranproteine dienen [5]. Die Magnetosomenvesikel gleichen einem „Nanoreaktor“, in dem die Bedingungen für die Biomineralisation von Magnetit (Fe_3O_4) genau eingestellt werden. Spezielle Transportproteine sorgen im Weiteren für die kontrollierte Aufnahme von gelöstem Eisen in diese membranumgebenen Kompartimente. Oxioreduktasen, darunter besondere Magnetosomen-assoziierte Cytochrome („Magnetochrome“), erzeugen im Nanoreaktor ein definiertes Mengenverhältnis von zwei- und dreiwertigem Eisen (etwa 1:2), das für die Bildung des gemischt-valenten Eisenoxids Magnetit nötig ist [6]. Weitere Magnetosomenproteine steuern die Nukleation und das Wachstum der 15 bis 25, manchmal mehr als 100 Kris-

talle, und regulieren so deren einheitliche Größe von ca. 40 nm sowie die etwa würfelförmige (kubo-oktaedrische) Form.

Insgesamt sind an der Magnetosomenbiosynthese mehr als 30 spezifische Proteine beteiligt. Deren Gene liegen auf dem 4.3 Mbp großen Chromosom von *M. gryphiswaldense* eng benachbart in einer etwa 100 kbp umfassenden Region, der sogenannten „Magnetosomeninsel“ (MAI) [7] (Abbildung 2, oben), die in abgewandelter Form in allen bisher untersuchten Magnetbakterien vorhanden ist [8]. Neben den durch die MAI-Gene vermittelten spezifischen Funktionen tragen auch einige allgemeine Stoffwechselprozesse zur Magnetosomenbiosynthese bei.

ABB. 2 | MAGNETOSOMENBIOSYNTHESE IN *M. GRYPHISWALDENSE*



Oben: Schema einer Bakterienzelle mit typisch gramnegativer Hülle mit äußerer und innerer Membran sowie dem dazwischen liegenden periplasmatischen Raum. Die genomische Magnetosomeninsel beherbergt etwa 30 Gene, die für die Biosynthese von Magnetosomen verantwortlich sind und in fünf Operons organisiert sind. Der Biosyntheseprozess erfolgt schrittweise und umfasst (1) die Bildung von Membranvesikeln, (2) die Insertion von Magnetosomenproteinen in die Magnetosomenmembran (MM), (3) die Aufnahme von gelöstem Eisen in die Vesikel und seine Mineralisierung und Reifung zum magnetischen Kristall, und (4) die Bildung der Magnetosomenkette und ihre Positionierung entlang spezieller cytoskelettaler Strukturen, dem „Magnetoskelett“. Die an den einzelnen Schritten beteiligten Gene, soweit bekannt, sind jeweils aufgelistet. Unten: TEM-Aufnahmen von *M. gryphiswaldense*-Wildtyp-Zellen (WT) sowie von Mutanten der Magnetosomeninsel, die eine Veränderung der Form, Größe und Anzahl der Magnetosomen zur Folge haben: (1) Deletion des *mms6*-Operons (weniger und kleinere Magnetosomen mit Strukturdefekten); (2) Deletion des *mamXY*-Operons (kleinere Magnetosomen mit starken Strukturdefekten und ohne Kettenanordnung); (3) Deletion des *mamJ*-Gens (Verlust der Kettenanordnung und Verklumpung der voll ausgereiften Kristalle); (4) Überexpression der MAI-Gene (hier Verdoppelung aller MAI-Operons außer *feoAB1*) führt zur teils stark vermehrten Bildung von Magnetosomenpartikeln (bis zu 170 pro Zelle), die zudem auch größer sind als in unveränderten Wildtypzellen. Balken in Detailaufnahmen: 50 nm. Abbildung nach [20, 21], verändert.

So sind verschiedene generische Transportsysteme an der Aufnahme von Eisen in die Zellen beteiligt [9]. Weiterhin unterstützen Enzyme der aeroben und anaeroben Atmung die Einstellung des für die Biomineralisation von Magnetit förderlichen intrazellulären Redoxmilieus [10]. Die Übertragung der mehr als 30 Magnetosomengene in andere Mikroorganismen gelang bereits in einigen Fällen. Eine derartige Transplantation befähigte zum Beispiel das Photosynthese betreibende, natürlicherweise nicht magnetische Bakterium *Rhodospirillum rubrum* zur Bildung von Ketten magnetischer Kristalle, die denjenigen des Spenderbakteriums *M. gryphiswaldense* entsprechen und die die Zellen wie bei diesem im Magnetfeld ausrichten [11] (Abbildung 3). Dies hat Ideen in der synthetischen Biologie beflügelt, weitere Zellen fremder, vielleicht sogar höherer Organismen durch Verwendung von genetischen Bausteinen aus Magnetbakterien magnetisch zu markieren oder zu manipulieren.

Ein spezielles „Magnetoskelett“ sorgt für die intrazelluläre Bildung und Positionierung von Magnetosomenketten

Die entstehenden Magnetosomenkristalle sind in der Bakterienzelle in einer oder zwei linearen Ketten regelmäßig angeordnet. Auf diese Weise addieren sich die schwachen magnetischen Momente der einzelnen Partikel zu einem Dipolmoment, das stark genug ist, um die Zelle ähnlich einer Kompassnadel im schwachen Magnetfeld der Erde auszurichten. Aufgrund ihrer gegenseitigen magnetischen Anziehung würden die einzelnen Magnetosomenkristalle ohne entsprechende Stabilisierung in der Zelle jedoch zusammenklumpen. Tatsächlich konnte man genau diese abnorme Partikelkonfiguration beobachten, wenn ein bestimmtes Magnetosomenprotein, MamJ, durch Deletion seines Gens ausgeschaltet wurde (Abbildung 2, unten). Dies führte zur Entdeckung eines ungewöhnlichen Cytoskelettnetzwerks, das die Bildung von Magnetosomenketten steuert und diese in der Zelle positioniert [12]. An der Struktur dieses speziellen „Magnetoskeletts“ sind mindestens drei verschiedene Proteine beteiligt. Im Zentrum steht das Protein MamK, das Sequenzähnlichkeit zur Familie der Aktine aufweist, die man nicht nur aus eukaryontischen Zellen kennt, sondern in jüngerer Zeit auch in vielen Bakterien entdeckt hat. MamK-Untereinheiten polymerisieren in großer Zahl zu Filamentbündeln, die das Bakterium der Länge nach durchziehen (Abbildung 4a, c). Entlang dieser Filamente sind über das spezielle Adapterprotein MamJ die einzelnen Magnetosomen wie Perlen auf einer Kette aufgereiht [12] (Abbildung 2, oben, Abbildung 4b) Ursprünglich wurde angenommen, dass die MamK-Stränge feste, unbewegliche Strukturen bilden. Sie sind jedoch im Gegenteil hochdynamisch: Durch Anlagerung und Abspaltung von Proteinuntereinheiten an den Enden entfalten die Filamente eine Motorwirkung, welche die Magnetosomenkette exakt in der Zellmitte positioniert. Auf diese Weise kann die Kette während der Zell-

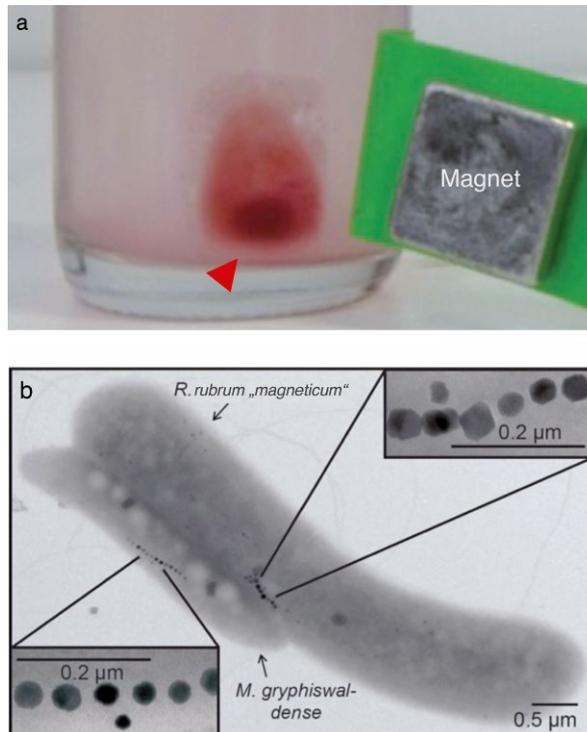


ABB. 3 Transplantation des genetischen Bauplans für die Magnetosomenbiosynthese aus *M. gryphiswaldense* in das nicht-magnetische photosynthetische Bakterium *Rhodospirillum rubrum*. a) *R. rubrum* „magneticum“ Zellen werden durch die Expression der transplantierten Gene „magnetisiert“ und sammeln sich (roter Pfeil) an der Wand des Kulturgefäßes nahe einem angelegten Magneten. b) TEM-Aufnahme von Donor- und Rezipienten-Zelle mit Magnetosomenkette. Abbildung aus [11]), verändert.

teilung mit höchstmöglicher Präzision in der Mitte gespalten werden, so dass beide Tochterzellen nach der Trennung etwa die gleiche Anzahl von Magnetosomen vererbt bekommen. Durch die Dynamik des Magnetoskeletts werden die beiden Kettenhälften nach der Zellteilung entgegengesetzt zueinander wieder zur Mitte der jeweiligen Tochterzelle dirigiert (Abbildung 4b). Dieser Vorgang ähnelt den Verteilungsmechanismen für andere prokaryontische Organellen und Plasmide und erinnert entfernt an den bekannten Prozess der Chromosomensegregation bei der Mitose [13].

Für eine optimale Wirkung ihrer Magnetosomenketten als Magnetfeldsensor müssen die Bakterien eine weitere Herausforderung bewältigen: Innerhalb des spiralförmig gewundenen Zellkörpers muss der stabförmige Magnet, dem die linearen Ketten ähneln, so positioniert werden, dass sein Dipolmoment möglichst parallel zur Bewegungsachse der Zelle ausgerichtet ist, wobei die Zelle beim Flagellen-getriebenen Schwimmen selbst um ihre eigene Längsachse rotiert. Wie erst kürzlich entdeckt wurde, ist für diese Positionierung eine weitere Komponente des Magnetoskeletts verantwortlich: Viele Kopien des sogenannten MamY-Proteins werden in der inneren Zellmembran

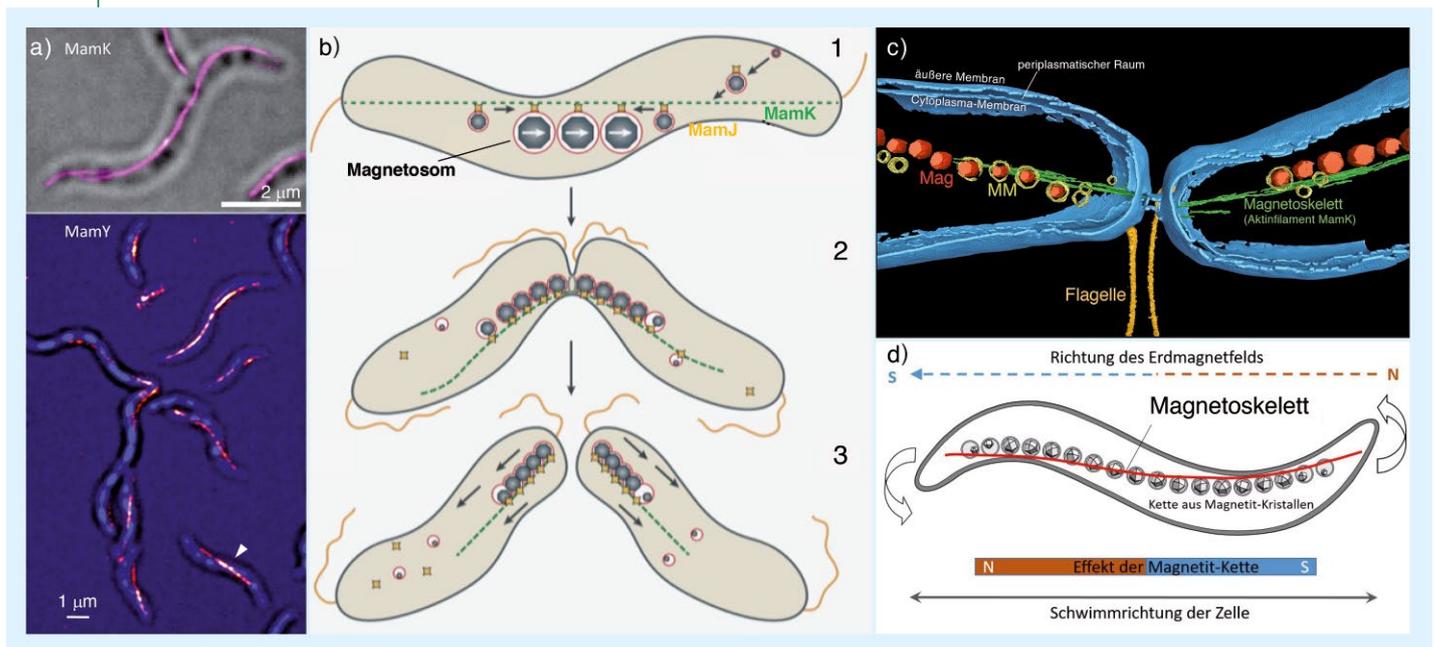
verankert und sammeln sich in den Zellregionen mit der stärksten Krümmung. Dort polymerisieren sie zu einer weiteren filamentösen Struktur, die auf diese Weise die kürzeste gerade Verbindung zwischen den Polen der spiralförmigen Zelle markiert, der sogenannten „geodätischen Achse“ (Abbildung 4a, unten (Pfeil), Abbildung 4d). Da MamY andererseits auch an die Magnetosomenketten bindet (vermutlich ebenfalls über MamJ), führt dies zur Ausrichtung der Ketten parallel zur linearen Zell- und Fortbewegungsachse [14, 15].

Die Magneto-Aerotaxis erleichtert die Orientierung im natürlichen Lebensraum

Magnetosomen gehören zu den kompliziertesten Strukturen, die aus prokaryontischen Zellen bekannt sind. Größe, Form, Zusammensetzung und Anzahl der Magnetosomenkristalle sowie ihre ausgeklügelte Anordnung und Positionierung

innerhalb der Zelle sind evolutionär exakt für die Funktion als Magnetfeldsensor optimiert. Ihre Biosynthese kostet die Zelle zudem beträchtliche Energie. Dieser Aufwand lässt bereits vermuten, dass die magnetische Orientierung einen wesentlichen Beitrag zur Fitness und zum Überleben der Zellen in ihrem natürlichen Lebensraum leisten muss. Tatsächlich besteht die Funktion der Magnetotaxis wahrscheinlich darin, dass durch die Ausrichtung der Bakterien entlang der erdmagnetischen Feldlinien die Navigation im natürlichen Lebensraum erleichtert wird. Das Magnetfeld der Erde weist neben der horizontalen auch eine vertikale Komponente auf. Diese als ▶ Inklination bezeichnete Neigung der Feldlinien hat an den Polen einen Winkel von 90° und 0° am Äquator – in Deutschland beträgt sie etwa 70°. Auf der Nordhalbkugel sind die Feldlinien nach unten gerichtet, südlich des Äquators verlaufen sie entgegengesetzt. Durch die Ausrichtung der

ABB. 4 | POSITIONIERUNG DER MAGNETOSOMENKETTE IN *M. GRYPHISWALDENSE*

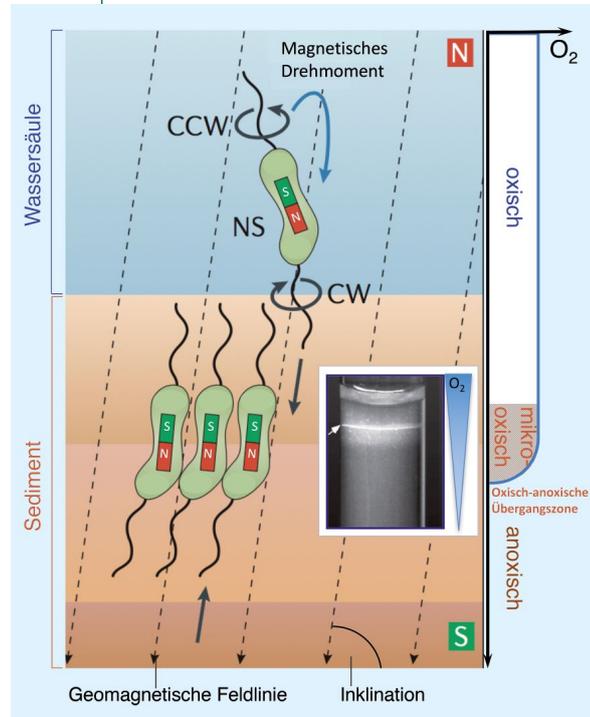


Die Organisation und Positionierung der Magnetosomenkette wird durch das Magnetoskelett gesteuert. a) Hochauflösende Fluoreszenzmikroskopie (3D Structured Illumination Mikroskopie, SIM) zur Lokalisierung der von Proteinen des Magnetoskeletts gebildeten Filamentstrukturen in der lebenden Zelle. Die Zellen exprimieren dabei eine Fusion des jeweiligen Filamentproteins mit einem fluoreszierenden Protein als Marker (oben: MamK, unten: MamY, jeweils Fusion mit mCherry). Die Umrisse der Zellkörper sind durch Überlagerung der Fluoreszenzaufnahme mit einer Hellfeldaufnahme sichtbar. Die Pfeilspitze (unten) hebt eine Zelle hervor, an der die geradlinige Positionierung der Magnetosomenkette im spiralförmigen Zellkörper besonders gut zu erkennen ist. b) Schematische Darstellung der Magnetoskelett-funktion bei der Aufreihung der Magnetosomen und ihrer Verteilung bei der Zellteilung. Die Magnetosomen in (1) sind mit ihrem magnetischen Dipolmoment (weiße Pfeile) dargestellt. Sie werden über das Adapter-Protein MamJ (gelbe Sterne) am MamK-Filament (grün) befestigt. Nach der Zellteilung werden die „Tochter“-Ketten durch die Dynamik des Filaments wie auf einem Laufband zur Zellmitte dirigiert (3, schwarze Pfeile). c) 3D Rekonstruktion eines Kryo-ET-Tomogramms sich teilender Zellen. Farblich hervorgehoben sind die äußere und innere Membran, das Aktin-artige Filament aus dem Protein MamK (grün), Magnetitkristalle (rot) mit der sie umgebenden Magnetosomenmembran (gelb) sowie je ein Flagellum (gold). Die Anfertigung und Segmentierung (farbliche Abgrenzung bestimmter Strukturen) solcher Tomogramme bildet die technische Grundlage für Erkenntnisse wie sie in (b) zusammengefasst sind. d) MamY ist neben MamK ein weiterer Filament-bildender Bestandteil des Magnetoskeletts. Das MamY-Filament verläuft als geodätische Linie zwischen den maximal positiv gekrümmten Membranregionen der Zelle. Auf diese Weise wird die Magnetosomenkette in der spiralisierten Zelle geradlinig und parallel zur Bewegungsachse der rotierend schwimmenden Zelle positioniert. Abb. a) Daniel Pfeiffer, Universität Bayreuth (MamK) und Mauricio Toro-Nahuelpan/Frank D. Müller, Universität Bayreuth (MamY). b) Mauricio Toro-Nahuelpan/Frank D. Müller, Universität Bayreuth. c) Abb. aus [13], verändert, d) Frank D. Müller, Universität Bayreuth.

Bakterien parallel zu den Feldlinien erfährt ihre Schwimmbewegung eine bevorzugte Orientierung, nämlich ungefähr parallel zu den im Sediment vorherrschenden, ebenfalls von oben nach unten verlaufenden Gradienten von Nährstoffen, und insbesondere von Sauerstoff (Abbildung 5). Diese Orientierung erfolgt rein passiv, auch tote Zellen richten sich noch aus. Die Entscheidung über die Schwimmrichtung entlang der Feldlinien - und damit innerhalb des Sauerstoffgradienten nach unten oder oben - treffen die Zellen jedoch aktiv mit Hilfe ihrer ausgeprägten Aerotaxis.

Im Genom von *M. gryphiswaldense* finden sich ungewöhnlich viele Gene mit mutmaßlichen Funktionen bei der Chemotaxis und Signaltransduktion, darunter vier konservierte Chemotaxis-Operons (während z. B. das gut untersuchte Bakterium *Escherichia coli* nur über eines verfügt), sowie darüber hinaus 56 Gene, die Chemorezeptoren kodieren (*E. coli*: 5) [16]. Obwohl die genaue Funktion dieser Proteine bisher experimentell erst in einigen Fällen überprüft wurde, vermutet man, dass viele, wenn nicht sogar alle dieser Chemorezeptorproteine als Sauerstoffsensoren mit unterschiedlicher Empfindlichkeit in einer fein abgestimmten aerotaktischen Reaktion zusammenwirken. Die Zellen bevorzugen eine Sauerstoffkonzentration von etwa 1–20 μM (etwa ein bis zwei Größenordnungen unterhalb der atmosphärischen). Geringere oder höhere Konzentrationen wirken abschreckend und führen zu einer Umkehr der Flagellenrotation und damit der Bewegungsrichtung. Dadurch kann *M. gryphiswaldense* in Sauerstoffgradienten Zonen mit der für das Wachstum optimalen niedrigen Konzentration auffinden, wo es schmale Banden bildet (Abbildung 5, Inset). In den Sedimenten natürlicher Gewässer finden sich diese Regionen in einer dünnen Schicht wenige Millimeter unter der Sedimentoberfläche, nahe der sogenannten oxisch-anoxischen Übergangszone oder Redoxkline. Ändert sich die Position dieser Schicht, z. B. durch tageszeitliche Variationen der Sauerstoffproduktion von in der Nachbarschaft lebenden photosynthetischen Organismen, oder werden die Bakterien von ihrer bevorzugten Position z. B. in höhere, sauerstoffhaltigere Gewässerschichten verdriftet, leitet die Aerotaxis sie wieder zurück in Richtung des Sauerstoffoptimums. Im Unterschied zur ansonsten für die bakterielle Chemotaxis typischen dreidimensionalen Schwimmbewegung (dem sog. *run-and-tumble*) wird die Schwimmrichtung magnetischer Bakterien - gewissermaßen wie auf einer Schiene - dabei jedoch auf eine lineare Bewegung entlang des vertikal nach unten geneigten Erdmagnetfelds reduziert. Dies macht die aerotaktische Reaktion deutlich effizienter [15]. Die passive magnetische Ausrichtung ist also eng mit einer aktiven Sauerstoffwahrnehmung, der intrazellulären Reizweiterleitung sowie schließlich der Steuerung der Flagellenrotation und ihrer daraus resultierenden Bewegungsrichtung verbunden. Somit stellt die „Magnetotaxis“ in *M. gryphiswaldense* und wahrscheinlich auch anderen Magnetbakterien in Wirklichkeit eigentlich eine sehr viel komplexere „Magneto-Aerotaxis“ dar [16].

ABB. 5 | MAGNETO-AEROTAXIS BEI *M. GRYPHISWALDENSE*

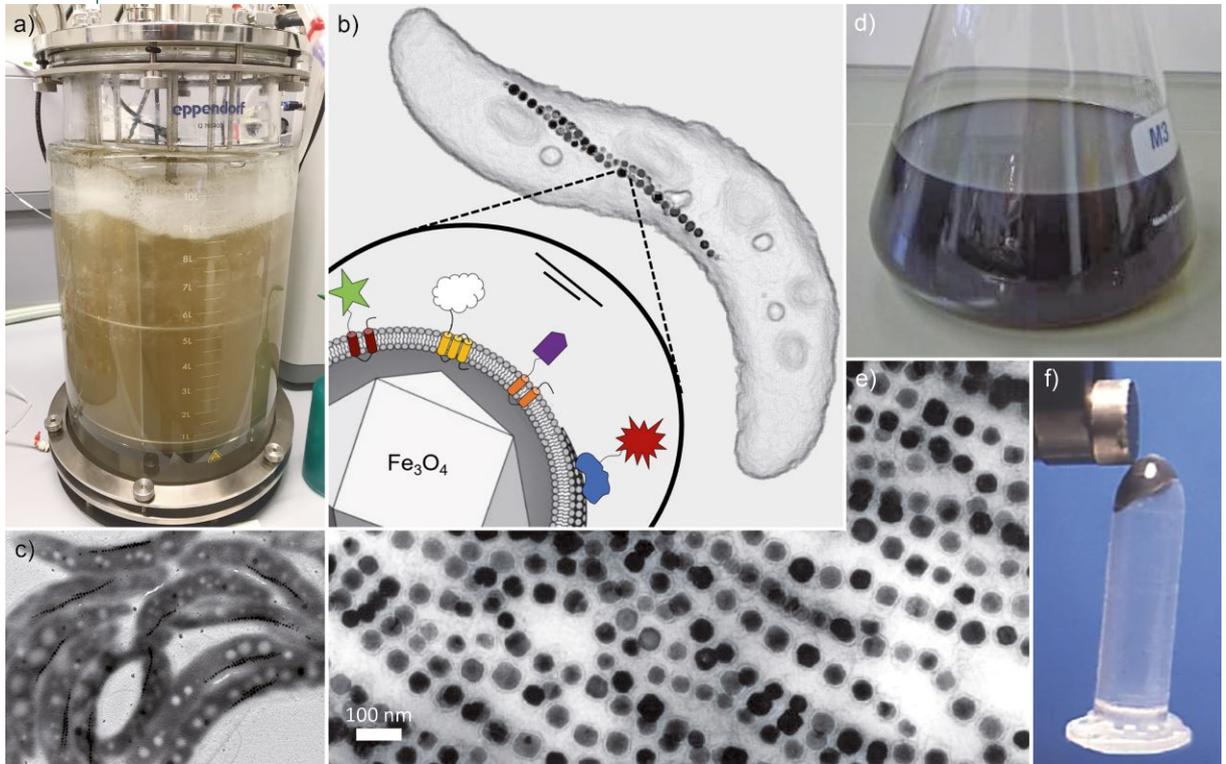


Die Zellen schwimmen mit Hilfe ihrer beiden an den Zellpolen entspringenden rotierenden Flagellen entlang des auf der Nordhalbkugel nach unten geneigten Erdmagnetfelds und somit parallel zum vertikalen Konzentrationsgradienten von Sauerstoff im Sediment natürlicher Gewässer. Mit Hilfe ihrer zusätzlichen Aerotaxis gelangen die Zellen effizient in Zonen mit der für ihr Wachstum optimalen niedrigen Sauerstoffkonzentration, die sich in natürlichen Gewässern wenige Millimeter unter der Sedimentoberfläche, nahe der sog. oxisch-anoxischen Übergangszone befindet. Inset: Die ausgeprägte Aerotaxis zeigt sich auch in Kulturröhrchen mit halbfestem Agarmedium, in denen sich die schwimmenden Zellen von *M. gryphiswaldense* als scharf umrissene Bande innerhalb des von oben nach unten verlaufenden Sauerstoffgradienten genau bei ihrer bevorzugten niedrigen Konzentration von wenigen Mikromol/Liter ansammeln (Pfeil). Abb. nach [3], verändert.

Magnetosomen: Magnetische Nanomaterialien mit neuen Eigenschaften

Aufgrund ihrer starken Magnetisierung, hohen Kristallinität sowie einheitlichen Form und Größe stellen Magnetosomen Magnetnanopartikel mit perfekten Materialeigenschaften dar, die von synthetisch hergestellten Nanopartikeln bisher unerreicht sind. Dies hat zu der Idee inspiriert, mikrobiell produzierte Magnetosomen in verschiedenen biotechnologischen und biomedizinischen Anwendungen zu nutzen. Inzwischen gelingt auch in größerem Maßstab die Kultivierung der empfindlichen Bakterien (Abbildung 6a), aus denen sich die intakten membranumgebenen Magnetosomenpartikel leicht isolieren lassen (Abbildung 6d, e, f). Aus *M. gryphiswaldense* gewonnene

ABB. 6 | PRODUKTION UND FUNKTIONALISIERUNG VON MAGNETOSOMEN



a) Mikrooxische Fermenterkultur von *M. gryphiswaldense*. Die dunkelbraune Farbe geht auf die schwarze Färbung der Magnetosomenkristalle zurück, die von den Zellen unter diesen Bedingungen gebildet werden (c, TEM-Aufnahme). **b)** Schematische Darstellung eines gentechnisch funktionalisierten Magnetosomenkristalls aus einer Zelle von *M. gryphiswaldense*. Mittels genetischer Fusionen mit unterschiedlichen Proteinen der Magnetosomenmembran lassen sich bis zu vier verschiedene Arten von fremden Proteinen auf der Partikeloberfläche verankern. Dies können beispielsweise fluoreszierende Proteine, diverse Enzyme, Strukturproteine oder Antikörperfragmente sein. **d)** Aus den Zellen gewonnene Magnetosomen in Suspension und unter dem TEM (e). **f)** Isolierte Magnetosomen in einem Reaktionsgefäß haften an einem Magneten – die Aufnahme zeigt deutlich die magnetischen Eigenschaften der Partikel. Abb. b) Frank Mickoleit/Clarissa Lanzloth, Universität Bayreuth.

Magnetosomen haben z. B. kommerziell verfügbare Kontrastmittel in magnetischen bildgebenden Verfahren in ihrer Wirksamkeit deutlich übertroffen [17]. Erste Tierversuche deuten darauf hin, dass magnetische Hyperthermieanwendungen mit bakteriellen Magnetosomen zur Rückbildung von Tumoren führen könnten [18].

Viele dieser Anwendungen erfordern es, die Magnetpartikel mit zusätzlichen Eigenschaften zu versehen. Dies ließe sich z. B. für die Herstellung von magnetischen „Theranostika“ nutzen, die sich, etwa gekoppelt mit Molekülen für die Erkennung von Tumorzellen und beladen mit geeigneten Wirkstoffen, durch Magnetfelder an den Ziort im Organismus dirigieren lassen und dort gleichzeitig eine diagnostische und therapeutische Wirkung entfalten. Fremde Polypeptide und Biomoleküle lassen sich über chemische Reaktionen oder genetische Fusionen mit Magnetosomenproteinen an die Partikel koppeln. Für *M. gryphiswaldense* steht dazu mittlerweile ein ganzer genetischer Baukasten zur Herstellung von multifunktionalen Magnetosomen zur Verfügung [19]. So konnten flexible Kopplungsgruppen, Fluorophore, Antikörperfragmente,

ganze Arrays aus verschiedenen Enzymproteinen oder sogar Hüllen aus Spinnenseideproteinen auf der Oberfläche der Magnetosomen exprimiert werden (Abbildung 6b). Aus biotechnologischer Sicht erscheint es besonders reizvoll, dass alle Eigenschaften – Form, Größe, Magnetisierung sowie zusätzliche funktionale Biomoleküle – vollständig genetisch kodierbar sind. Mit Hilfe von Methoden der synthetischen Biologie können so magnetische Nanopartikel mit maßgeschneiderten Eigenschaften und ganz neuen Funktionalitäten hergestellt werden.

Zusammenfassung

Das aquatische Bakterium *Magnetospirillum gryphiswaldense* produziert spezielle Organellen, die aus dem Eisenmineral Magnetit bestehen und die Zelle ähnlich einer Kompassnadel entlang der erdmagnetischen Feldlinien ausrichten. Magnetbakterien sind faszinierende Objekte der Grundlagenforschung auf dem Feld der Biomineralisation und Zellbiologie, und neuerdings auch für die Herstellung magnetischer Nanopartikel für biotechnologische und biomedizinische Anwendungen von Interesse.

Summary

Magnetic sense in microbes

The aquatic bacterium *Magnetospirillum gryphiswaldense* synthesizes unique organelles. They consist of membrane-enveloped crystals of the iron mineral magnetite, and are used like a compass needle to align the cell along the Earth's magnetic field lines. Magnetotactic bacteria are a fascinating model-object to study biomineralization and microbial cell biology. Moreover, due to their remarkable properties they have recently attracted considerable interest as producers of magnetic nanoparticles for biotechnological and biomedical applications.

Schlagworte:

Biomineralisation, Magnetosomen, magnetische Nanopartikel.

Literatur

- [1] S. Bellini, Ulteriori studi sui "Batteri Magnetosensibili", 1963, 1–14.
- [2] R. Blakemore, Magnetotactic bacteria. *Science*, 1975, 190, 377–379.
- [3] R. Uebe, D. Schüler, Magnetosome biogenesis in magnetotactic bacteria. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2016, 14, 621–637.
- [4] K. H. Schleifer et al., The genus *Magnetospirillum* gen. nov. Description of *Magnetospirillum gryphiswaldense* sp. nov. and transfer of *Aquaspirillum magnetotacticum* to *Magnetospirillum magnetotacticum* comb. nov. *Syst. Appl. Microbiol.*, 1991, 14, 379–385.
- [5] O. Raschdorf et al., Genetic and ultrastructural analysis reveals the key players and initial steps of bacterial magnetosome membrane biogenesis. *PLoS Genet.*, 2016, 12, e1006101.
- [6] M. I. Siponen et al., Structural insight into magnetochrome-mediated magnetite biomineralization. *Nature*, 2013, 502, 681–684.
- [7] S. Ullrich et al., A hypervariable 130-kilobase genomic region of *Magnetospirillum gryphiswaldense* comprises a magnetosome island which undergoes frequent rearrangements during stationary growth. *J. Bacteriol.*, 2005, 187, 7176–7184.
- [8] S. Kolinko et al., Single-cell genomics of uncultivated deep-branching magnetotactic bacteria reveals a conserved set of magnetosome genes. *Environ. Microbiol.*, 2016, 18, 21–37.
- [9] R. Uebe et al., The dual role of MamB in magnetosome membrane assembly and magnetite biomineralization. *Mol. Microbiol.*, 2018, 107, 542–557.
- [10] Y. Li et al., The periplasmic nitrate reductase Nap is required for anaerobic growth and involved in redox control of magnetite biomineralization in *Magnetospirillum gryphiswaldense*. *J. Bacteriol.*, 2012, 194, 4847–4856.
- [11] I. Kolinko et al., Biosynthesis of magnetic nanostructures in a foreign organism by transfer of bacterial magnetosome gene clusters. *Nat. Nanotechnol.*, 2014, 9:193–197.
- [12] A. Scheffel et al., An acidic protein aligns magnetosomes along a filamentous structure in magnetotactic bacteria. *Nature*, 2006, 440, 110–114.
- [13] M. Toro-Nahuelpan et al., Segregation of prokaryotic magnetosome organelles is driven by treadmilling of a dynamic actin-like MamK filament. *BMC Biol.*, 2016, 14, 88.
- [14] M. Toro-Nahuelpan et al., MamY is a membrane-bound protein that aligns magnetosomes and the motility axis of helical magnetotactic bacteria. *Nat. Microbiol.*, 2019, 4, 1978–1989.
- [15] D. Pfeiffer, D. Schüler, Quantifying the Benefit of a dedicated „Magnetoskeletton“ in bacterial magnetotaxis by live-cell motility tracking and soft agar swimming assay. *Appl. Environ. Microb.*, 2020, 86.
- [16] F. Popp et al., Polarity of bacterial magnetotaxis is controlled by aerotaxis through a common sensory pathway. *Nat. Commun.*, 2014, 5, 5398.
- [17] A. Kraupner et al., Bacterial magnetosomes - nature's powerful contribution to MPI tracer research. *Nanoscale*, 2017, 9, 5788–5793.

GLOSSAR

Biomineralisation: Prozess, in dessen Verlauf Organismen anorganische Festkörper bzw. Mineralien bilden.

Inklination: Neigungswinkel der magnetischen Feldlinien des Erdmagnetfelds zur Horizontalen der Erdoberfläche. Bei nach unten gerichteten Feldlinien spricht man von positiver Inklination (derzeit auf der Nordhalbkugel).

Magneto-Aerotaxis: Kombination zweier Sinnesleistungen in magnetotaktischen Bakterien, nämlich der passiven Ausrichtung im magnetischen Feld anhand ihrer Magnetosomen sowie der Wahrnehmung und des gezielten Aufsuchens von Bereichen mit optimaler Sauerstoffkonzentration.

Magnetosomen: Bakterielle sensorische Zellorganellen, die aus einem Lipidmembran-umhüllten Kristall eines magnetischen Eisenminerals (meist Magnetit, Fe₃O₄) bestehen.

Magnetosomeninsel: Genomregion, in der die an der Biomineralisation von Magnetosomen beteiligten Gencluster liegen.

Magnetotaxis: Die Fähigkeit eines Organismus zur Navigation im Magnetfeld.

Mikroaerophil: Die stoffwechselbedingte Bevorzugung von niedrigen Sauerstoffkonzentrationen (geringer als die atmosphärische O₂-Konzentration) durch Mikroorganismen.

Operon: Gruppe von zwei oder mehr im Genom benachbarten Genen, die funktionell zusammengehören, einer gemeinsamen Regulation unterliegen und zusammen abgelesen werden.

Redoxkline: In aquatischen Sedimenten die Schicht zwischen sauerstoffreichem (oberhalb) und sauerstofffreiem (unterhalb) Milieu. Diese schmale Schicht ist gekennzeichnet durch steile vertikale Gradienten reduzierter und oxidierter (Redox) chemischer Verbindungen.

- [18] E. Alphantery et al., Use of bacterial magnetosomes in the magnetic hyperthermia treatment of tumours: A review. *Int. J. Hyperthermia*, 2013, 29, 801–809.
- [19] F. Mickoleit et al., A versatile toolkit for controllable and highly selective multifunctionalization of bacterial magnetic nanoparticles. *Small*, 2020, 16, e1906922.
- [20] A. Lohße et al., Functional analysis of the magnetosome island in *Magnetospirillum gryphiswaldense*: the mamAB operon is sufficient for magnetite biomineralization. *PLoS ONE*, 2011, 6, e25561.
- [21] A. Lohße et al., Overproduction of Magnetosomes by Genomic Amplification of Biosynthesis-Related Gene Clusters in a Magnetotactic Bacterium. *Appl. Environ. Microb.*, 2016, 82, 3032–3041.

Die Forschungsarbeit am Lehrstuhl für Mikrobiologie der Universität Bayreuth wird gefördert von der DFG, dem BMBF sowie dem ERC.

Die Autoren



Margarete Schüler, 1991 Biochemie-Diplom (Universität Tübingen, FU Berlin), 1997 Dissertation am MPI für Biochemie Martinsried/LMU München. 1997–1999 Postdoc-Aufenthalt an der UC San Diego, USA. Ab 1999 wissenschaftliche Mitarbeiterin am MPI für Marine Mikrobiologie in Bremen, ab 2008 am MPI für Biochemie in Martinsried und seit 2014 an der Universität Bayreuth.



Dirk Schüler, 1990 Biologie-Diplom (Universität Greifswald), 1994 Dissertation am MPI für Biochemie Martinsried/TU München. 1996–1999 Postdoc-Aufenthalte in USA (Iowa State University in Ames und Scripps Institution of Oceanography in San Diego). Ab 1999 Nachwuchsgruppenleiter am MPI für Marine Mikrobiologie in Bremen. 2006 Professor an der LMU München, seit 2014 Lehrstuhlinhaber für Mikrobiologie an der Universität Bayreuth.

Korrespondenz: Prof. Dr. Dirk Schüler Lehrstuhl für Mikrobiologie Universität Bayreuth 95440 Bayreuth E-Mail: dirk.schueler@uni-bayreuth.de