



Sven Halbedel

1998–2003 Humanbiologie-Studium, Universität Greifswald. 2003–2006 Promotion, Universität Göttingen. 2006–2009 Postdoc, Newcastle University, UK. Seit 2009 am Robert Koch-Institut (RKI), dort seit 2011 Arbeitsgruppenleiter. 2017 Habilitation Molekulare Mikrobiologie, Universität Magdeburg. Seit

2019 stellv. Leiter Konsiliarlabor für *Listeria monocytogenes* am RKI.

DOI: 10.1007/s12268-020-1473-4
© Der Autor 2020

■ Peptidoglykan ist der Hauptbestandteil der Zellwand von Bakterien und umgibt sie als geschlossenes dreidimensionales Netz. Diese Struktur, der Sacculus, verleiht Bakterien ihre Form und verhindert als Gegenspieler des Turgors das Platzen der Bakterienzellen. Der Sacculus unterliegt einem stetigen Umbau, um Größen- und Formänderungen während des Wachstums und der Zellteilung zu ermöglichen.

Im humanpathogenen Bakterium *Listeria monocytogenes* untersuchen wir, wie es die Synthese von Peptidoglykan an Wachstum und Zellteilung anpasst. Im Speziellen interessieren wir uns für die Rolle der DivIVA/GpsB-Proteine in diesen Prozessen [1].

GpsB ist ein Bestandteil des bakteriellen Zellteilungsrings und bindet dort an Penicillin-bindende Proteine (PBPs), die für die Synthese von Peptidoglykansträngen zuständig sind. GpsB wirkt wie eine molekulare Klammer, die vermutlich mehrere PBPs in

Nachwuchswissenschaftler stellen sich vor

Homöostase der Zellwand in Bakterien

SVEN HALBEDEL

ROBERT KOCH-INSTITUT, WERNIGERODE

größere Proteinkomplexe rekrutiert. Dies ermöglicht erst die korrekte Aktivität dieser PBPs und begrenzt sie somit zeitgleich räumlich [2]. Eine Mutante mit einer *gpsB*-Deletion zeigt vielfältige Peptidoglykanbiosynthesedefekte, und ihre Sacculi haben mitunter sogar Löcher [2]. Interessanterweise bildet diese Mutante aber mit hoher Frequenz spontane Suppressoren, die diese Phänotypen korrigieren [3].

Diese Suppressormutationen aktivieren die Peptidoglykanbiosynthese über einen bislang unbekanntenen Mechanismus und heben so den Phänotyp der *gpsB*-Mutante wieder auf [3]. Unsere Untersuchungen zeigen, dass die Peptidoglykanbiosynthese in diesen Suppressoren auf der Stufe der proteolytischen Stabilität von MurA aktiviert wird. MurA ist das erste Enzym der Peptidoglykanbiosynthese (Abb. 1). Die MurA-Stabilität ist die entscheidende Stellgröße, durch deren Variation der Substratumsatz durch die Peptidoglykanbiosynthese gesteuert wird. Unter den *gpsB*-Suppressorgen fanden wir zwei neue Gene, die wir als *reoM* (*regulator of MurA degradation*) und *reoY* bezeichnen [3]. Wir wiesen nach, dass ReoM von PrkA phosphoryliert wird, einer membranständigen Proteinkinase mit extrazellulären

Dieser Mechanismus ist in verschiedenen Gram-positiven Bakterien konserviert. Wahrscheinlich erklärt er auch die „Listerienlücke“ und die „Enterokokkenlücke“ der Cephalosporine, zwei Wirklücken dieser Antibiotikagruppe, und damit die intrinsische Resistenz dieser Bakterien gegenüber dieser Gruppe von Betalaktamen.

Unsere aktuellen Arbeiten zielen darauf ab, die Steuerung der Peptidoglykanbiosynthese durch die Phosphorylierung von ReoM besser zu verstehen.

Danksagung

Mein Dank gilt allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe sowie Antje Flieger (RKI) für ihre Unterstützung. Weiterhin danke ich unseren Kooperationspartnern, insbesondere Rick Lewis (Newcastle University), für die gute Zusammenarbeit. Unsere Forschung wird gefördert durch die DFG, das RKI, den DAAD, das BMG und den Fonds der chemischen Industrie. ■

Literatur

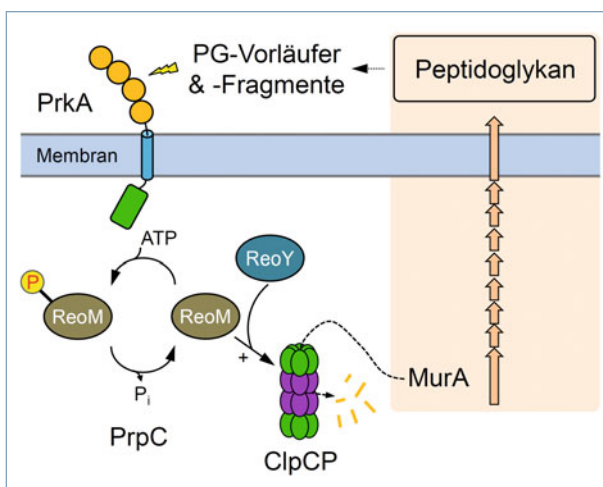
- [1] Halbedel S, Lewis RJ (2019) Structural basis for interaction of DivIVA/GpsB proteins with their ligands. *Mol Microbiol* 111:1404–1415
- [2] Rismondo J, Cleverley RM, Lane HV et al. (2016) Structure of the bacterial cell division determinant GpsB and its interaction with penicillin-binding proteins. *Mol Microbiol* 99:978–998
- [3] Wamp S, Rutter ZJ, Rismondo J et al. (2020) PrkA controls peptidoglycan biosynthesis through the essential phosphorylation of ReoM. *Elife* 9:e56048

Funding Open Access funding enabled and organized 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:

PD Dr. Sven Halbedel
FG11 – Bakterielle darmpathogene Erreger und Legionellen
Robert Koch-Institut (RKI)
Burgstraße 37
D-38855 Wernigerode
halbedels@rki.de
www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt1/FG11/AG_LM.html



▲ **Abb. 1:** Modell der Peptidoglykanbiosynthese und ihrer Regulation in *Listeria monocytogenes*. Die Proteinkinase PrkA wird durch Vorstufen und Abbauprodukte von Peptidoglykan (PG) aktiviert und phosphoryliert daraufhin ReoM. Dadurch verliert ReoM seinen aktivierenden Einfluss auf die ClpCP-Protease, die über den Abbau von MurA die PG-Biosynthese (schattiert) steuert. Der Gegenspieler von PrkA ist die Phosphatase PrpC.

Proteinkinase mit extrazellulären Fragmente und Vorläufer des Peptidoglykans wahrnimmt (Abb. 1). In Abhängigkeit von seiner Phosphorylierung steuert ReoM zusammen mit ReoY die Aktivität der ClpCP-Protease, die den proteolytischen Abbau von MurA vermittelt [3]. Bei Störungen der Peptidoglykanhomöostase, z. B. durch Betalaktam-Antibiotika oder hydrolytische Enzyme, kann die Peptidoglykanbiosynthese über diesen Regelkreis angepasst werden.