

Dynamik von bakteriellen Gemeinschaften

Forschungsthema

Bakterien nehmen kritische Schnittpunkte in allen wichtigen biogeochemischen Zyklen ein und beeinflussen dadurch maßgeblich sämtliches Leben auf der Erde. Darüber hinaus interagieren Bakterien eng mit multizellulären Lebewesen, wie zum Beispiel den Menschen, sowohl als nützlicher Teil der Darmflora als auch als schädliche Krankheitserreger. Da Bakterien nur wenige Mikrometer groß sind, sind sie um ein Vielfaches kleiner als die Längenskalen der Veränderungen, die sie in der Umwelt bewirken. Diese Diskrepanz kann durch die Neigung von Bakterien erklärt werden, in Gemeinschaften zu leben: Anstelle eines Lebens in Einsamkeit ziehen Bakterien es vor, in dicht gepackten, oberflächen-assoziierten Gemeinschaften mit dreidimensionaler Architektur zu wachsen, welche das bakterielle Verhalten räumlich strukturieren und gemeinschaftlich organisieren. Diese bakteriellen Gemeinschaften werden als „Biofilm“ bezeichnet und sind mittlerweile als die häufigste Lebensform von Bakterien auf unserem Planeten anerkannt. Innerhalb von Biofilmen sind Bakterien geschützt vor vielen für sie gefährlichen Umweltfaktoren, wie zum Beispiel Antibiotika oder Desinfektionsmitteln. Trotz des großen Einflusses von bakteriellen Biofilmen auf unsere Gesundheit und die Umwelt sind grundlegende Mechanismen und allgemeine Prinzipien der Biofilmbildung und des gemeinschaftlichen Verhaltens von Zellen in Biofilmen unbekannt. Untersuchungen der raumzeitlichen Dynamik von Biofilmwachstum und Biofilmfunktionen sind daher die Schwerpunkte meines Forschungsprogramms.

Forschungsziele

In der Physik gibt es viele historische Beispiele für die Identifikation von allgemeinen Prinzipien, wie zum Beispiel Erhaltungssätze, die die Grundpfeiler unseres Verständnisses von physikalischen Prozessen bilden. In der Biologie hingegen wurde bisher nur das evolutionäre Prinzip als wirklich allgemeingültiges Prinzip entdeckt. Die Entdeckung von neuen Prinzipien, die unser Verständnis von der Funktion und dem Verhalten bakterieller Gemeinschaften vereinheitlichen, ist eine fundamentale Herausforderung in der Mikrobiologie. Gleichzeitig ist die Entdeckung von neuen Prinzipien für bakterielle Gemeinschaften bedeutsam für die Biophysik, da bakterielle Gemeinschaften als einfaches Modellsystem für die Rolle von biophysikalischen Effekten in multizellulären Prozessen dienen. Mein Forschungsprogramm widmet

sich der Herausforderung, Prinzipien zu identifizieren, indem es ein umfassendes Verständnis der Mechanismen anstrebt, die die Entwicklung und Funktion von bakteriellen Gemeinschaften in ihrer natürlichen Umgebung bestimmen.

Ansatz zum Erreichen der Forschungsziele

Mein Forschungsprogramm befindet sich an der Grenze zwischen Mikrobiologie, Infektionsbiologie, Biophysik und Materialwissenschaften und basiert auf der Generierung von quantitativen mikroskopischen Bilddaten und raumzeitlichen „omics“-Daten im Hochdurchsatz und der Integration dieser Daten in mechanistische theoretische Modelle. Mithilfe dieser Modelle und Simulationen werden Vorhersagen gemacht, welche dann gegen die experimentellen Daten getestet werden. Dieser kombinierte Ansatz aus Experiment und Theorie ermöglicht es, mechanistische und konzeptionelle Einblicke in das Verhalten der Biofilmgemeinschaften zu bekommen, welche mit rein experimentellen Ansätzen nicht möglich wären. Indem das Verhalten von einzelnen Zellen mit dem Verhalten von multizellulären Strukturen mittels Experiment und Theorie verknüpft wird, ermöglicht mir der kombinierte Ansatz aus Experiment und Theorie ein quantitatives Verständnis des Verhaltens von bakteriellen Gemeinschaften auf verschiedenen Längenskalen. Solch ein quantitatives Verständnis von bakteriellen Gemeinschaften bildet die Grundlage für die Identifikation von vereinheitlichten Prinzipien für bakterielle Gemeinschaften.

Forschungsergebnisse (Ausgewählte Beispiele)

Die Entwicklung von bakteriellen Gemeinschaften und deren multizelluläre Funktionen basieren nicht nur auf Prozessen die sich auf der Einzelzellebene abspielen, sondern auch auf emergenten Prozessen, die zum Beispiel durch Zell-Zell-Wechselwirkungen entstehen. Um die Grundlagen dieser emergenten Prozesse zu entdecken, ist es notwendig, raumzeitliche Daten von allen relevanten Parametern der Bakteriengemeinschaft messen zu können. Bis vor Kurzem gab es nur sehr begrenzte Möglichkeiten, relevante raumzeitliche Daten von Bakteriengemeinschaften zu messen. Meine Arbeitsgruppe hat nun neue Mikroskopietechniken und Bildverarbeitungstechniken entwickelt, die es uns erlauben, alle einzelnen Zellen in Biofilmen zu verfolgen, zu vermessen und Genexpressionsreporter in allen Zellen zu messen (Drescher et al. 2016, Hartmann et al. 2019). Diese neuen Methoden ermöglichen es uns jetzt, Biofilmentstehung und dynamische Prozesse innerhalb von Biofilmen mit einer vorher nicht möglichen Detailschärfe zu untersuchen und zu verstehen. Die neuen Möglichkeiten, die diese Methoden erzeugen, verändern derzeit die Biofilmforschung, weg von einer bisher fast ausschließlich qualitativ-beschreibenden Charakterisierung von Biofilmen hin zu einer hochauflösenden quantitativen Charakterisierung.

Die neue Möglichkeit, alle einzelnen Zellen in bakteriellen Biofilmen zu verfolgen, eröffnet nun fundamentale neue Fragestellungen für die Biofilmforschung, die zeigen, wie wenig bisher über multizelluläre Gemeinschaften „einfacher“ Bakterien bekannt ist:

1. Welche Zell-Zell-Wechselwirkungen bestimmen die Biofilmentwicklung?
2. Reagieren Bakterien in Biofilmen als einzelne Zellen oder als multizelluläre Gemeinschaft auf geänderte Umweltbedingungen, wie zum Beispiel Antibiotikabehandlung?
3. Wird das Verhalten von Zellen in einem Biofilm hauptsächlich durch deren Mikro-Umwelt innerhalb des Biofilms bestimmt oder hauptsächlich durch vererbte Zelldifferenzierung?

Antworten auf diese Fragen werden wesentliche Aspekte bakterieller Multizellularität aufklären und dadurch sowohl grundlegende Erkenntnisse über die häufigste Lebensweise von Bakterien ermöglichen als auch Anwendungen in der Kontrolle und Verhinderung von Biofilmen finden.

Bisher hat meine Forschungsgruppe die von uns entwickelten neuen Möglichkeiten zum Vermessen aller einzelnen Zellen in Biofilmen dazu genutzt, um zu entdecken, dass mechanische Zell-Zell-Wechselwirkungen in der Anfangsphase der Biofilmentwicklung die Wechselwirkungen sind, die den größten Einfluss auf die Architekturentwicklung der Gemeinschaften haben (Hartmann et al. 2019) – somit haben wir bereits eine Teilantwort zur oben genannten Frage #1 gegeben.

In einer separaten Studie haben wir durch das Verfolgen aller einzelnen Zellen untersucht, wie Biofilme auf Behandlung mit Antibiotika reagieren. Dabei haben wir entdeckt, dass es sowohl eine Antibiotika-Antwort der Bakterien auf der Ebene der einzelnen Zellen in Biofilmen gibt, dass es aber auch eine Antibiotika-Antwort auf der multizellulären Ebene innerhalb von Biofilmen gibt (Diaz-Pascual et al. 2019) – dies stellt eine Teilantwort zur oben genannten Frage #2 dar. Die multizelluläre Reaktion der Zellen auf Antibiotikabehandlung besteht aus einer veränderten räumlichen Organisation der Zell-Gemeinschaft, die, wie wir entdeckt haben, durch eine Veränderung der Zell-Zell-Bindungen in Folge der Antibiotikabehandlung ausgelöst wird.

Genauere Antworten auf die oben genannten Fragestellungen sowie auf die Frage, ob sich aus diesen Antworten allgemeine Prinzipien zur Biofilmentstehung und evolutionären Funktion von Biofilmen ableiten lassen, bilden den Fokus meiner jetzigen und zukünftigen Forschung.