

Zellorganellen

Biogenese magnetischer Organellen in Bakterien

RENÉ UEBE

LEHRSTUHL FÜR MIKROBIOLOGIE, UNIVERSITÄT BAYREUTH

For geomagnetic navigation, magnetotactic bacteria (MTB) form magnetosomes. Biogenesis of these unique magnetic organelles is a stepwise process controlled by more than 30 magnetosome-associated proteins. Recent findings suggest that magnetosome assembly involves simple protein translocation systems distantly related to the plastidial protein translocase core subunit Tic20.

DOI: 10.1007/s12268-025-2497-6

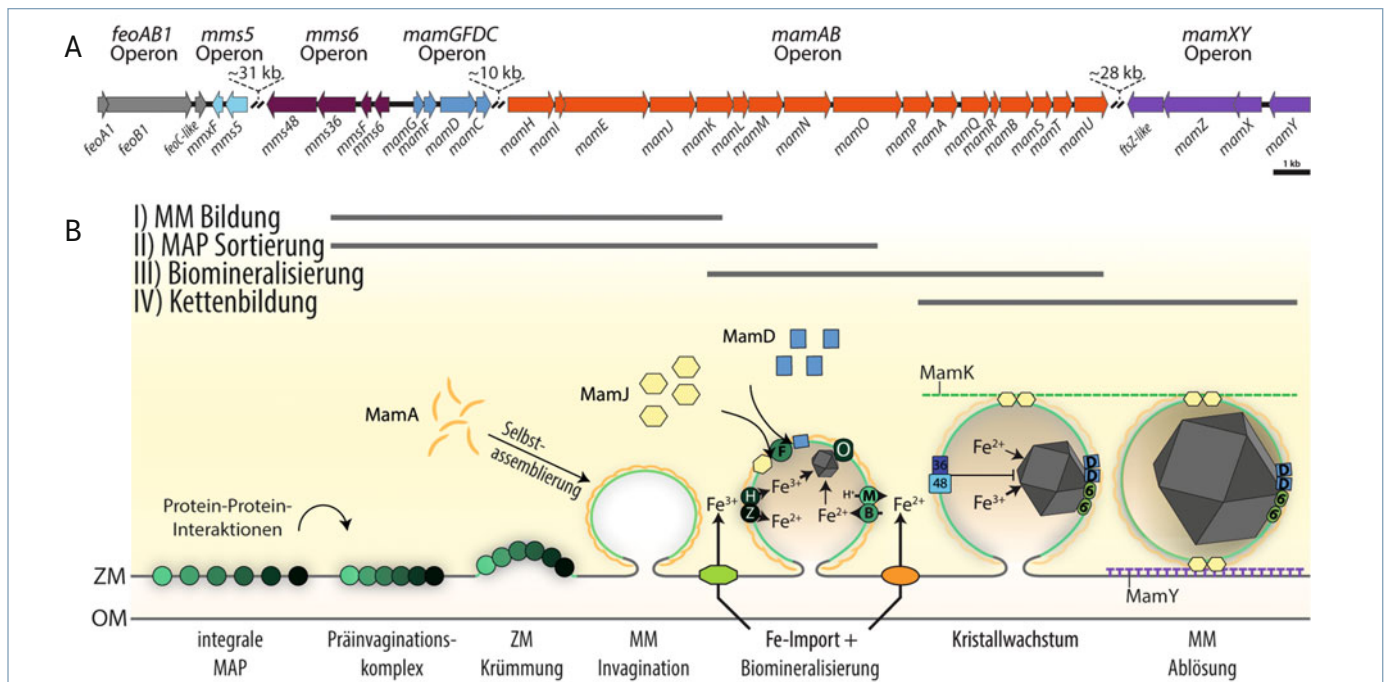
© The Author(s) 2025

■ Organellen – subzelluläre Strukturen mit spezifischen Funktionen – galten lange Zeit als Alleinstellungsmerkmal eukaryotischer

Zellen. Diese Annahme wurde inzwischen aber durch die Entdeckung zahlreicher bakterieller subzellulärer Strukturen widerlegt,

die der Kompartimentierung zellulärer Prozesse dienen und aufgrund ihrer spezifischen Zusammensetzung als echte Organellen angesehen werden können [1]. Obwohl solche bakteriellen Organellen meist eine geringere Komplexität als die der Eukaryoten aufweisen, sind die Mechanismen ihrer Biosynthese und Assemblierung in vielen Fällen nur unzureichend verstanden.

Eines der am besten untersuchten Beispiele für bakterielle Organellen findet man in magnetotaktischen Bakterien (MTB). Diese weltweit in hoher Anzahl und Diversität in Sedimenten aquatischer Lebensräume vorkommenden Mikroorganismen bilden Magnetosomen, membranumhüllte Nanopartikel der magnetischen Eisenminerale Magnetit



▲ **Abb. 1:** Magnetosomenbiogenese in *Magnetospirillum gryphiswaldense*. **A**, MGC-Organisation in der Magnetosomeninsel. **B**, schematisches Modell der Biogenese von Magnetosomen. Die Assemblierung der Magnetosomen beginnt mit der Ausbildung eines Präinvaginationskomplexes durch Interaktion integraler MAP innerhalb der Zellmembran (ZM). Crowdingeffekte induzieren eine Biegung der ZM, welche später in der Invagination der MM mündet. Nachfolgend reift die MM durch Assoziation mit löslichen Proteinen (z. B. MamA) oder die MFP-vermittelte Integration weiterer MAP (z. B. MamD, MamJ). Eisen wird erst durch Eisentransporter der ZM in das Zytoplasma und dann durch MM-ständige Transporter (z. B. MamB/M, MamH/Z) in das Magnetosomenlumen importiert, bevor in der Nähe der inneren MM-Oberfläche die Magnetit-Biomineralisation eingeleitet wird. Die Kristallisation von Magnetit erfordert ein Eisenverhältnis von dreiwertigem zu zweiwertigem Eisen von 2:1, was durch redoxaktive MAP reguliert wird (nicht dargestellt). Das Wachstum der entstehenden Magnetitkristalle wird durch zahlreiche Proteine wie MamD oder Mms6 gefördert, während Mms36 und Mms48 als negative Regulatoren der Kristallgröße wirken. Zuletzt vermitteln zytoskeletale Proteine die Bildung von Magnetosomenketten, indem sie Magnetosomen über das Adapterprotein MamJ an das Aktin-ähnliche MamK-Filament und das integrale, filamentbildende MamY koppeln.

oder Greigit. Durch Anordnung mehrerer Magnetosomen in kettenähnlichen Strukturen innerhalb der Zelle bildet sich ein Dipolmoment, der es MTB ermöglicht, sich am Magnetfeld der Erde zu orientieren. In Kombination mit Aerotaxis führt dies dazu, dass MTB hocheffizient Umgebungen mit den von ihnen bevorzugten niedrigen Sauerstoffkonzentrationen auffinden können [2]. *Magnetospirillum* wurde 2019 für diese Eigenschaften als Mikrobe des Jahres ausgezeichnet (<https://vaam.de/infoportal-mikrobiologie/mikrobe-des-jahres/archiv/2019-magnetospirillum/mikrobe-des-jahres-2019/>).

Schrittweise Assemblierung von Magnetosomen

Forschungsarbeiten mit Magnetit-bildenden MTB wie *Magnetospirillum gryphiswaldense* und verwandten Arten zeigten, dass die Magnetosomenbiosynthese von über 30 Magnetosom-assoziierten Proteinen (MAP) gesteuert wird. Diese sind in mehreren kompakt angeordneten Magnetosom-Genclustern (MGC) in einem etwa 100 kb großen Abschnitt des Genoms, der Magnetosomeninsel, codiert (**Abb. 1A**). Deletionen einzelner Gene innerhalb der MGC führten zur Blockade der Magnetosomenbiosynthese in verschiedenen Entwicklungsstufen, was auf eine schrittweise Assemblierung der Organelle hindeutet [3, 4]. Aktuelle Modelle gehen davon aus, dass zuerst durch Einstülpung der Zellmembran Magnetosomen-Membranvesikel gebildet werden. Eng verbunden damit werden MAP in die Magnetosomenmembran (MM) sortiert, die nachfolgend Eisen in das Lumen importieren und die Biomineralisation von Magnetit steuern. Zuletzt werden schließlich mehrere Magnetosomen mithilfe zytoskelettaler Elemente kettenförmig in der Zellmitte aufgereiht (**Abb. 1B**).

Die Einstülpung der etwa 50 nm großen MM-Vesikel aus der Zellmembran ist damit die Grundvoraussetzung für die spätere Magnetitbiomineralisation. In genetischen Studien konnte in *M. gryphiswaldense* die Vesikelbildung nur durch Deletion von *mamB* unterbunden werden [5], während die Deletion von *mamL*, *mamQ* oder *mamM* die Bildung kleinerer Vesikel zur Folge hatte [6]. Trotz ihrer Bedeutung für die Ausbildung von MM-Vesikeln scheint aber keines der von *mamBLQM* codierten Proteine membrandeformierende Eigenschaften zu besitzen. So weisen sie weder Homologien zu Proteinen mit bekannter Membranremodellierungsaktivität auf noch induzieren sie bei Koexpression die

Bildung von Membraneinstülpungen in der vesikelfreien *mamAB*-Operon-Deletionsmutante, der alle essenziellen MAP fehlen. Interessanterweise konnte aber eine Vesikelbildung induziert werden, wenn neben *mamB-QLM* noch weitere Magnetosomengene exprimiert wurden, die bei Einzeldelation keinen Effekt auf die Bildung von MM-Vesikeln hatten [6]. Dies lässt vermuten, dass die Vesikelbildung auf den Interaktionen zahlreicher MAP untereinander beruht, die zur Bildung eines großen Proteinkomplexes, den Präinvaginationskomplex, führen. Dieser wiederum initiiert wahrscheinlich durch eine enorm dichte Packung der MAP und „Crowding-Effekte“ eine Krümmung der Zellmembran, was in der Invagination der MM-Vesikel mündet [6]. Inwiefern das Fehlen von MamB, eines Eisentransporters der *Cation Diffusion Facilitator*-Familie, die Einstülpung der MM verhindert, ist noch nicht vollends verstanden. Allerdings konnte gezeigt werden, dass die Eisentransportaktivität von MamB für die Vesikelbildung nicht essenziell ist [7]. Es wird daher vermutet, dass MamB als Organisator des Präinvaginationskomplexes fungiert [4, 5]. Durch diesen relativ einfachen Mechanismus werden MAP auch ohne organellspezifische Signalsequenzen in die MM eingebracht, wodurch Magnetosomen unmittelbar nach ihrer Einstülpung und Assoziation mit löslichen MAP funktionsfähig sind und die Biomineralisation von Magnetit einleiten können.

Proteinasssemblierung mithilfe Tic20-ähnlicher Proteine

Mittlerweile gibt es vermehrt Hinweise darauf, dass die Assemblierung von Magnetosomen komplexer ist als nach dem soeben beschriebenen Modell angenommen. So wurde beispielsweise beobachtet, dass Proteine wie Mms6 oder MamD erst nach dem Einsetzen der Eisenbiomineralisation in bereits vorgefertigte MM-Vesikel inseriert werden, was die Anwesenheit von Proteintranslokasesystemen in der MM nahelegte [8]. Diese Vermutung wird auch durch bioinformatische Analysen gestützt. So konnte kürzlich gezeigt werden, dass die Proteine MamF, MmsF und MmxF (MamF-ähnliche Proteine, MFP) zur bislang uncharakterisierten HOTT-Proteinfamilie gehören, die mit Tic20, einer zentralen Komponente der TIC-Proteintranslokase der inneren Plastidenmembran, verwandt ist (**Abb. 2A**, [9]). Zusammen mit weiteren Komponenten des TIC-Komplexes vermittelt Tic20 den Import kerncodierter Proteine ins Plastidenstroma [10]. Bemerkens-

werterweise führte die Deletion aller MFP-codierenden Gene in *M. gryphiswaldense* – ähnlich wie die Mutation von *tic20* in Pflanzen [10] – zu Defekten bei der Organellassemblierung und -funktion [9]. In Zellen ohne MFP ($\Delta F3$) sind sowohl die Biomineralisation von Magnetit als auch die Ausbildung von Magnetosomenketten gestört, sodass eine Orientierung am Magnetfeld nicht mehr möglich ist (**Abb. 2B und C**). Ursächlich für diese Defekte ist die Mislokalisierung von Schlüsselproteinen der Biomineralisation (MamD, Mms5) und Kettenbildung (MamJ) (**Abb. 2D**). Während diese Proteine in der Abwesenheit der MFP eine zytoplasmatische Lokalisation aufweisen, liegen sie im Wildtyp an den Magnetosomen gebunden vor, von denen sie nur mithilfe von Detergenzien extrahierbar sind [9]. Da der Großteil von Magnetosom-gebundenem MamJ zudem nicht in einem Proteinkomplex mit MFP vorliegt, könnten MFP in magnetotaktischen Bakterien als primitive organellspezifische Proteintranslokasen fungieren, die ihre Substrate in die MM integrieren. Dies erfolgt

Hier steht eine Anzeige.



Springer

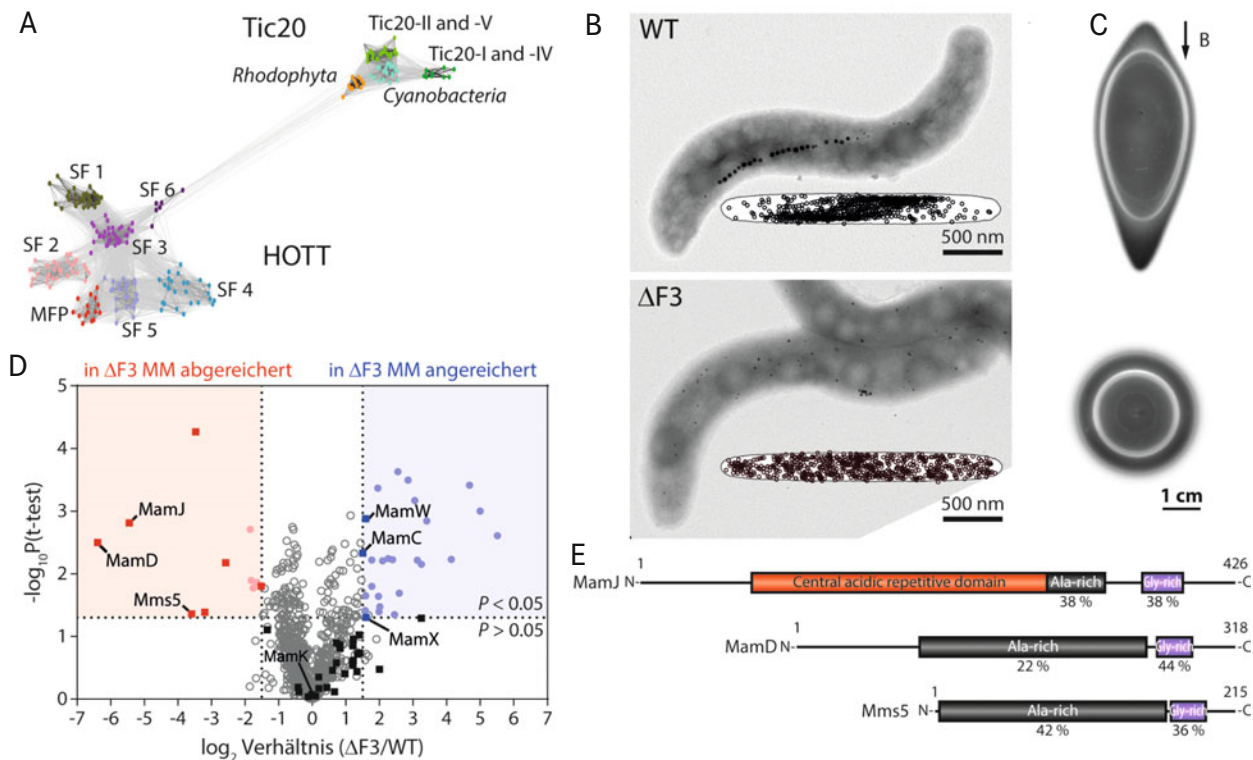


Abb. 2: MFP vermitteln die korrekte Assemblierung von Magnetosomen in *Magnetospirillum gryphiswaldense*. **A**, Als Mitglieder der HOTT-Proteinfamilie sind MFP entfernt mit der Tic20-Proteinfamilie verwandt. Proteine (farbige Punkte) mit hoher paarweiser Ähnlichkeit sind in der CLANS-Analyse dicht beieinander angeordnet und durch Linien verbunden, sofern BLAST-P E-Werte unter 10^{-5} liegen. **B**, repräsentative TEM-Bilder vom WT und MFP-freien Mutantenzellen ($\Delta F3$). Im Unterschied zur kettenförmigen Anordnung der Magnetosomen im WT bildet der $\Delta F3$ -Stamm Magnetosomen, die zufällig im Zellinneren verteilt sind und lediglich kleine, superparamagnetische Magnetitkristalle enthalten. Insets veranschaulichen die normalisierte Magnetosomenlokalisierung von 20 Zellen. **C**, repräsentative Schwarmhöfe des WT und der $\Delta F3$ -Mutante in 0,2 % Weichagar nach 72 Stunden in einem 600- μ T-Magnetfeld. **D**, Im $\Delta F3$ -Stamm ist die Proteinzusammensetzung der MM stark verändert. MGC-codierte Proteine (Quadrate) mit signifikanten Änderungen sind rot (abgereichert) oder blau (angereichert) markiert. Kreise repräsentieren Proteine, die außerhalb der MGC codiert sind. **E**, Domänenstrukturen der MFP-Substrate MamJ, MamD und Mms5. Zahlen unterhalb der Proteine geben den prozentualen Anteil an Alanin (schwarz) und Glycin (lila) in den jeweiligen Domänen an. Abbildung modifiziert nach [9], veröffentlicht unter CC BY 4.0 (<https://rdcu.be/d2Vur>).

wahrscheinlich über eine hydrophobe, Glycin-reiche Domäne nahe des C-Terminus, die in allen drei mislokalisierten Proteinen vorkommt (**Abb. 2D**) und im Falle von MamJ essenziell für eine Magnetosomenlokalisierung ist. Entgegen früheren Annahmen tragen MFP somit nur indirekt zur Biomineralisation von Magnetit bei, indem sie die Assemblierung der Magnetosomen steuern.

Zukünftige Untersuchungen zum Mechanismus der MFP-vermittelten Proteinasssemblierung würden nicht nur zu einem besseren Verständnis der Magnetosomenbiogenese führen, sondern auch dazu beitragen, Magnetosomen für biotechnologische und biomedizinische Anwendungen maßgeschneidert zu funktionalisieren.

Literatur

- [1] Greening C, Lithgow T (2020) Formation and function of bacterial organelles. *Nat Rev Microbiol* 18: 677–689
- [2] Pfeiffer D, Schüler D (2020) Quantifying the benefit of a dedicated "Magnetoskeleton" in bacterial magnetotaxis by live-cell motility tracking and soft agar swimming assay. *Appl Environ Microbiol* 86: e01976-19
- [3] Lohße A, Borg S, Raschdorf O et al. (2014) Genetic dissection of the *mamAB* and *mms6* operons reveals a gene set essential for magnetosome biogenesis in *Magnetospirillum gryphiswaldense*. *J Bacteriol* 196: 2658–2669

- [4] Murat D, Quinlan A, Vali H et al. (2010) Comprehensive genetic dissection of the magnetosome gene island reveals the step-wise assembly of a prokaryotic organelle. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 5593–5598
- [5] Uebe R, Junge K, Henn V et al. (2011) The cation diffusion facilitator proteins MamB and MamM of *Magnetospirillum gryphiswaldense* have distinct and complex functions, and are involved in magnetite biomineralization and magnetosome membrane assembly. *Mol Microbiol* 82: 818–835
- [6] Raschdorf O, Forstner Y, Kolinko I et al. (2016) Genetic and ultrastructural analysis reveals the key players and initial steps of bacterial magnetosome membrane biogenesis. *PLoS Genet* 12: e1006101
- [7] Uebe R, Keren-Khadmy N, Zeytuni N et al. (2018) The dual role of MamB in magnetosome membrane assembly and magnetite biomineralization. *Mol Microbiol* 107: 542–557
- [8] Bickley CD, Wan J, Komeili A. (2024) Intrinsic and extrinsic determinants of conditional localization of Mms6 to magnetosome organelles in *Magnetospirillum magneticum* AMB-1. *J Bacteriol* 206: e0000824
- [9] Paulus A, Ahrens F, Schraut A et al. (2024) MamF-like proteins are distant Tic20 homologs involved in organelle assembly in bacteria. *Nat Commun* 15: 10657

- [10] Kasmati AR, Töpel M, Patel R et al. (2011) Molecular and genetic analyses of Tic20 homologues in *Arabidopsis thaliana* chloroplasts. *Plant J* 66: 877–889

Funding note: 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>.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. René Uebe
Lehrstuhl für Mikrobiologie
Universität Bayreuth
Universitätsstraße 30
D-95447 Bayreuth
rene.uebe@uni-bayreuth.de
www.mikrobiologie.uni-bayreuth.de

AUTOR



René Uebe

2001–2006 Biologiestudium an der Universität Greifswald. 2007–2012 Promotion und 2012–2014 PostDoc an der LMU München. Ab 2014 Akademischer (Ober-)Rat auf Zeit und Gruppenleiter am Lehrstuhl für Mikrobiologie der Universität Bayreuth. 2021 Habilitation im Fach Mikrobiologie, Universität Bayreuth. 2021–2023 Vertretungsprofessur Lehrstuhl für Biochemie der Mikroorganismen, Universität Bayreuth.