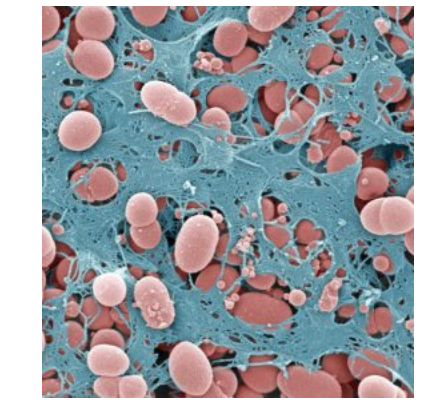


Rasterelektronenmikroskopie von Kolibakterien (blau) und den sie schützenden proteinhaltigen Fasern (grau) Foto Diego O. Serra und Regine Hengge

Medizinische Probleme entstehen insbesondere dadurch, dass bisherige Behandlungsmethoden sich gegen einzellige Bakterien, nicht jedoch gegen komplexe Biofilme richten. Deshalb suchen Wissenschaftler Einfallstore, um in die bakterielle Stadt einzudringen – also etwa Substanzen, die den schützenden Schleim zerstören oder gar seine Produktion verhindern.

Mikrobiologen um die Forscherin Regine Hengge von der Humboldt-Universität in Berlin untersuchen dazu unter anderem die Wirkung bestimmter pflanzlicher Stoffe – sogenannter Flavonoide, die antioxidativ wirken und beispielsweise in grünem Tee vorkommen. Sie schützen Pflanzen in der Natur vor schädlichen Einflüssen – so auch vor der Besiedelung mit Biofilmen. Dabei haben einige Flavonoide offenbar einen hemmenden Einfluss auf die Ausbildung bestimmter Matrixbestandteile wie etwa der Zellulose- und proteinhaltigen Fasern. Ohne diese



Zellulosefasern (blau) sorgen für einen festen Zusammenhalt der einzelnen *E. coli*-Zellen (rosa) im Biofilm Foto Diego O. Serra und Regine Hengge

Leben im Schleim

Biofilme sind sehr komplexe und vielseitige Gemeinschaften von unzähligen Bakterienarten. Aufsehen erregen sie oft nur als Krankheitskeime, dabei leisten sie Erstaunliches.

Von Janina Stautz

Als der niederländische Naturforscher Antoni van Leeuwenhoek im 17. Jahrhundert in sein selbst gebautes Mikroskop blickte, wimmelte es nur so von kleinen Einzellern. Sie schwammen frei durcheinander, einige von ihnen – davon zeugen Zeichnungen des Forschers – hatten sich aber auch zu gewebearartigen Strukturen zusammengefunden. Das wimmelige Universum stammte dabei nicht nur von Proben, die er aus dem Teich und Regenwasser entnahm, sondern auch von Leeuwenhoeks Zähnen. Er hatte dort vor dem morgendlichen Zähneputzen den Belag abgeschabt und in etwas Wasser gelöst. So entdeckte er kleinste Organismen, die bis dahin für das menschliche Auge unsichtbar waren. Leeuwenhoeks vielleicht etwas unappetitlich anmutendes Interesse an dem, was auf seinen Zähnen siedelt, hat den Grundstein für eine völlig neue Forschungsrichtung gelegt: die Welt der Bakterien. Es dauerte allerdings mehr als 200 Jahre, bis ihre Bedeutung als Krankheitserreger entschlüsselt wurde. Und erst langsam beginnen die Wissenschaftler zu verstehen, dass diese einzelligen und wenig komplexen Organismen ohne Zellkern keineswegs nur Einzelwesen sind. Sie bilden vielmehr komplexe, miteinander kommunizierende Netzwerke und Verbände mit anderen Bakterien, durch die auch medizinisch relevante neue Eigenschaften entstehen. Ihre Erforschung könnte nicht nur dazu beitragen, Ressourcen in der Industrie zu schonen, sondern sogar eines der drängendsten Probleme der modernen Medizin lösen.

Denn was Leeuwenhoek noch nicht wissen konnte: Die gewebearartige zusammenhängende Zellen, die er beobachtete, waren keine zufälligen Verklumpungen, sondern ein biologisches Erfolgsmodell von Überlebenskünstlern: bakterielle Biofilme – Abermillionen dicht gedrängte Zellen, die von einer schleimigen Hülle umgeben sind. In unserem Alltag sind wir ständig und überall von Biofilmen umgeben – so ist es in der Natur die vorherrschende Lebensweise von Bakterien. Sie breiten sich großflächig auf nahezu allen Oberflä-

chen aus. Häufig nehmen wir sie dabei nicht einmal wahr, etwa wenn wir auf jenen, die im Boden vorkommen, „herumtrampeln“ oder am Ufer des Sees auf einem glitschigen Stein ausrutschen. Und im unsichtbaren Biofilm auf unserer Haut schützen Bakterien uns, ohne dass wir es merken.

Doch als schleimige Filme in Spülbecken, feuchten Spüllappen, an Wasserhähnen oder Kühlschränken versuchen wir sie zu beseitigen, wie auch wenn sie in Wasserfiltern, Badeleuchten oder Saugaufsätzen von Trinkflaschen entdeckt werden. Außerst problematisch werden Biofilme vor allem in Krankenhäusern, wo sie etwa auf medizinischen Implantaten, Kathetern oder offenen Wunden gefährlich werden können. Nahezu alle Bakterienarten nutzen jede Gelegenheit, um sich zu einer Gemeinschaft zusammenzufinden. Deshalb bildet sich der Belag auf unseren Zähnen, selbst nach dem Zähneputzen oder einer professionellen Zahnreinigung, innerhalb kürzester Zeit neu. In diesem Drang, sich zusammenzurotten, liegt genau die Stärke der Gemeinschaft, sagt Hans-Curt Flemming, ein Bewunderer der schleimigen Zellzusammenschlüsse und Gründer des Biofilms Centre an der Universität Duisburg-Essen. Er erforscht unter anderem, wie Biofilme genau aufgebaut sind – und in welcher Umgebung Bakterien als Kollektiv neue Flächen erobern können. Denn durch ihren Zusammenschluss erlangen sie erstaunliche Fähigkeiten: So haben sie im Zuge der Evolution die Möglichkeit bekommen, zusammen individuell nicht zu bewältigende Probleme zu lösen und ihre Umwelt zu kontrollieren.

Hierbei entstehen vielfältige Strukturen, die mit den Eigenschaften der Biofilme in Verbindung stehen. Wenn Forscher von ihren „Bakterienrasen“ erzählen, dann nutzen sie Bilder von pulsierenden, futuristischen Metropolen – mit Häuserblöcken, Hochhäusern und Straßen. Sie sprechen über „Städte der Mikroben“ mit „Stadtvierteln“, die im Biofilm entstehen: Verschiedene Nischen ermöglichen es den zahlreichen Bakterienarten, sich an dem für sie optimalen Ort anzusiedeln. So befinden sich im Inneren des Biofilms eher sensiblere Mikroorganismen, die nicht unbedingt auf Sauerstoff angewiesen sind, während robustere Spezies, die eine anspruchsvollere Nährstoffversorgung benötigen, weiter in der Peripherie vorkommen. Für die Versorgung mit lebenswichtigen Nährstoffen und die Entsorgung von Abfallprodukten gibt es in einigen Biofilmen eine Art Kanalsystem, das den gesamten Biofilm durchzieht. Auch haben Bakterien unterschiedlichste Aufgaben und Funktionen in ihrer schleimigen Lebensgemeinschaft.

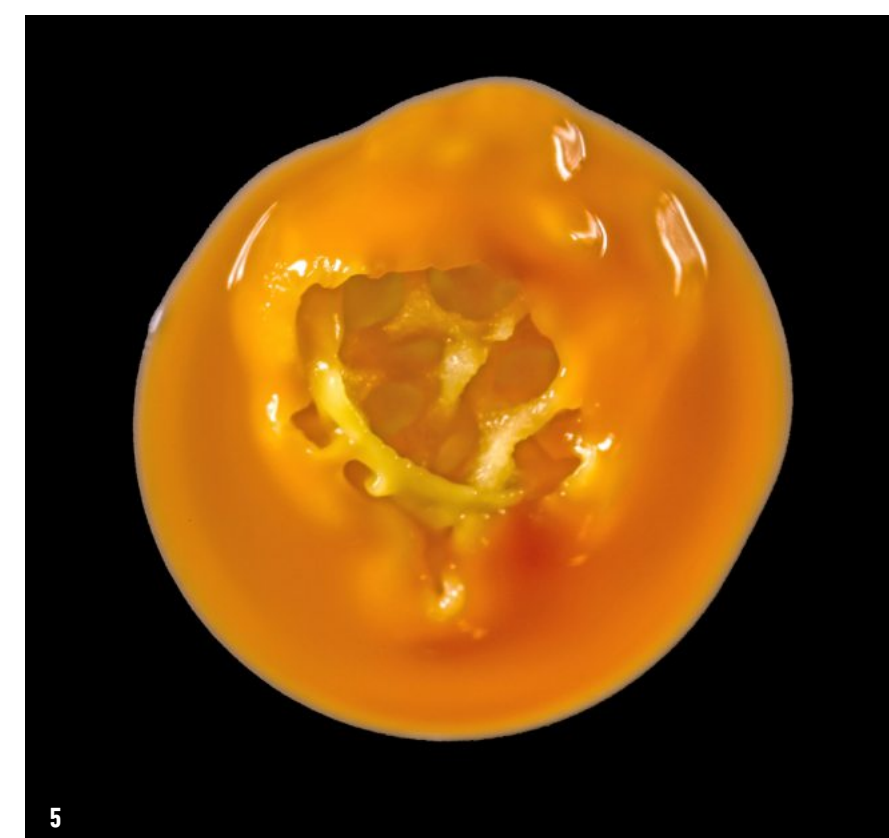
Dabei arbeiten die Mikroben eng zusammen, oft finden sich etliche nicht enger miteinander verwandte Spezies in einem Biofilm. Doch auch Viren und andere kleine Organismen wie Algen oder Pilze können dieser Gemeinschaft beitreten.



1) *Escherichia coli* – Kolibakterien – sind typische Darmmikroben und wichtige Modellorganismen für die Erforschung von Biofilmen. Auf festen Nährböden bilden sie oft dreidimensionale Strukturen. Die auf dieser Seite abgebildeten Biofilme sind im Labor gezüchtet und mit einer Größe von einigen Millimetern mit bloßem Auge zu erkennen. Die Einzelzellen sind dabei durch die extrazelluläre Matrix verbunden und füllen durch deren Faltung den Raum. Foto Anja Richter und Regine Hengge

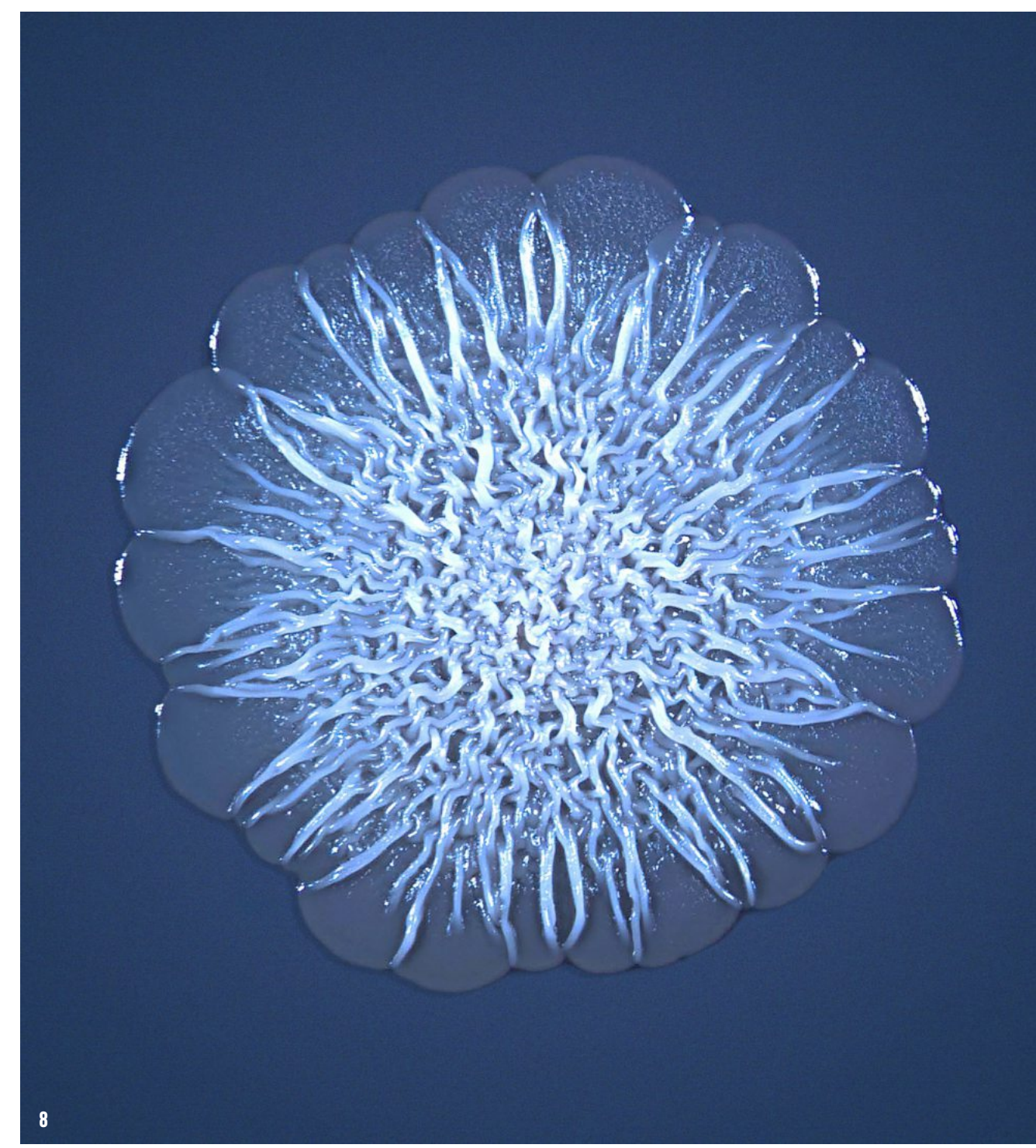
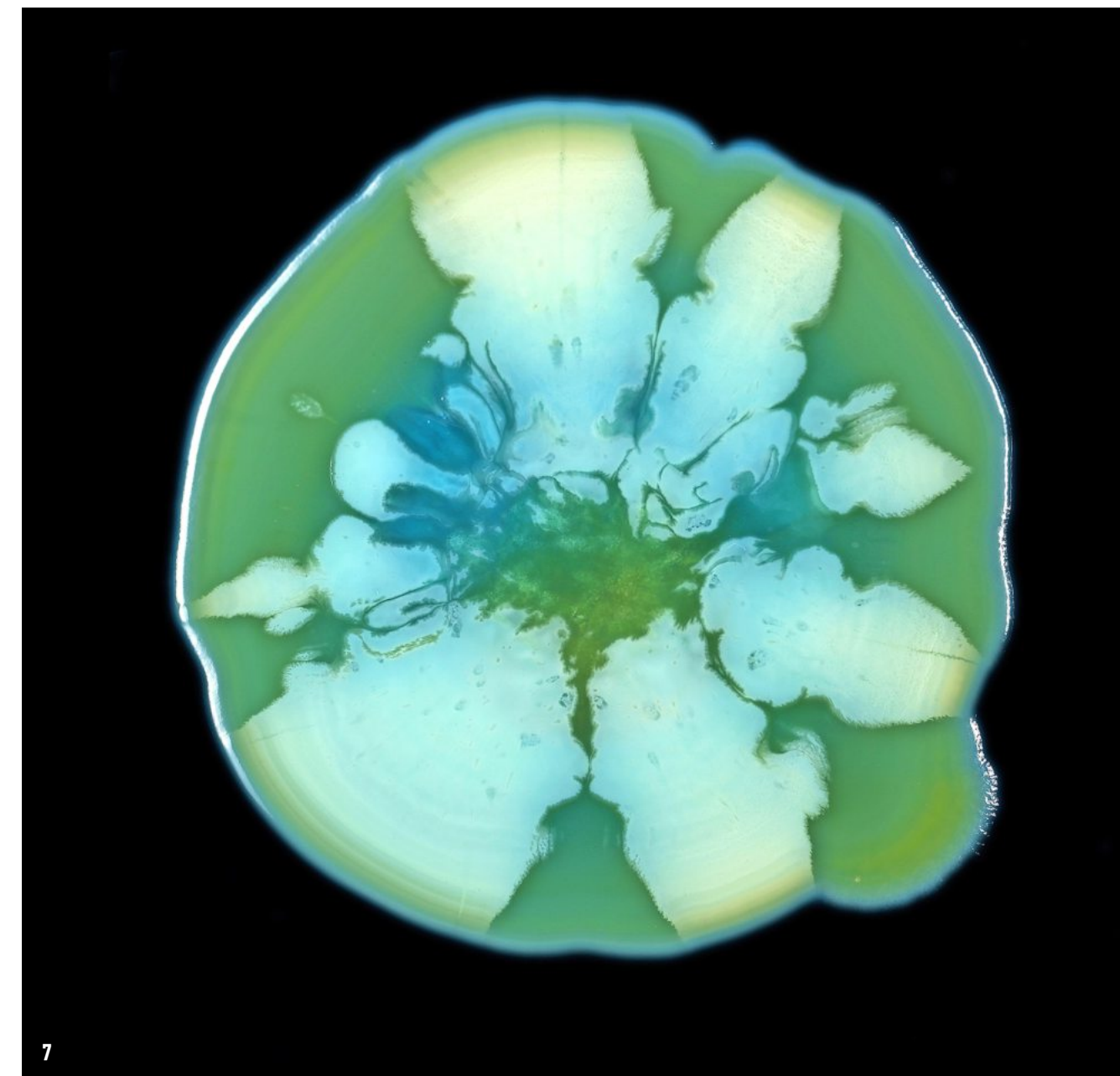
2) Dieser *E. coli*-Stamm produziert Pigmente, wodurch seine Kolonie in strahlendem Pink und Blau erscheint. Mit diesen speziellen Farbstoffen schützen sich die Zellen beispielsweise vor schädlicher UV-Strahlung. Andere Pigmente haben in hohen Konzentrationen antibiotische Eigenschaften. Foto Scott Chimileski und Roberto Kolter

3) Streptomyceten sind wahre mikrobielle Fabriken, die genutzt werden, um die Mehrzahl der heute in der Medizin verwendeten Antibiotika zu produzieren. Während ihres Lebenszyklus durchlaufen sie eine komplexe Entwicklung und sind daher ein faszinierendes Modell zur Erforschung von Zellteilung und -vielfalt. Foto Natalia Tschorn



4) Wie eine blaue Blumenblüte oder eine ungewöhnliche Meereskoralle erscheint dieser auffällige *E. coli*-Biofilm, der auf einem festen Nährmedium in der Petrischale gewachsen ist. Er produziert in höheren Konzentrationen einen Farbstoff, der bestimmte Bestandteile der extrazellulären Matrix optisch hervorhebt. Auch wenn Kolibakterien häufig ungefährlich sind, gibt es doch spezielle Arten, die zu Harnwegsinfekten führen können und wegen der ausgeprägten Neigung zur Biofilm-Produktion im Körper oft besonders schwer mit Medikamenten zu behandeln sind. Foto Susanne Herbst und Regine Hengge

5) Diese Zellen entstammen von Totholz. Sie waren lange unbekannt, so wie die Mehrheit der in der Natur vorkommenden Bakterienarten. Ihre Komplexität macht sie für Forscher besonders spannend. Scott Chimileski und Roberto Kolter haben sie in dem Buch „Life at the Edge of Sight“ beschrieben, aus dem auch die Fotos dieser Seite stammen. Foto Scott Chimileski und Roberto Kolter



Deren Kitt ist dabei eine charakteristische, verbindende Gewebestruktur, die von Millionen oder gar Milliarden Bakterien selbst produziert wird und den Biofilm schleimig macht.

Diese sogenannte extrazelluläre Matrix besteht aus Polysaccharid-Fasern wie Zellulose, Lipiden, Proteinen und Enzymen sowie DNA und weiteren Komponenten. Durch Einlagerung von Wasser entsteht daher insgesamt eine Art Gel, welches die Bakterien vor äußeren Angriffen und Gefahren wie auch vor antibiotischen Stoffen und Desinfektionsmitteln schützt. Wächst die Zellgemeinschaft, entstehen faltig und knürrig ausschende Strukturen, die Biofilme wie wunderschöne Korallen erscheinen lassen.

Damit das Zusammenleben in der Matrix jedoch funktioniert, benötigen die Zellen ein ausgeklügeltes Kommunikationssystem. Denn die Zellen im Biofilm sind jederzeit stark voneinander abhängig – so von Signalen ihrer Mitbewohner, um ihre Organisation und Entwicklung zu koordinieren und sich gegenseitig zu unterstützen. Wissenschaftler versuchen, diesen „Nachrichtenverkehr“ in Biofilmen abzuhören und

die Kommunikation der Bakterien zu entschlüsseln. In den 1990er-Jahren erforschte Bonnie Bassler, Mikrobiologin an der Princeton University, das Phänomen des „Quorum Sensing“. Dabei geben einzelne Bakterien Signalmoleküle ab und können so beispielsweise ermitteln, wie viele Artgenossen in ihrer Nähe sind. Sind es ausreichend viele, beginnen die Zellen, einen Biofilm zu bilden oder sich auch auf andere Weise kollektiv zu verhalten. Manche Arten, die Licht erzeugen können, aktivieren sich gegenseitig über chemische Signale und beginnen, gemeinsam zu leuchten.

Die Zellen kommunizieren sogar in einer Art „genetischer Sprache“ miteinander. Dazu übertragen sie Erbinformationen an dicht benachbarte Zellen und tauschen so Informationen, etwa über Antibiotikaresistenzen, aus. Auf diese Weise hat die Evolution ihnen den Weg eröffnet, Gene an andere Zellen weiterzugeben, die etwa eine Resistenz gegen ein Bakteriengift ermöglichen. So verbreiten sich Informationen in der Gemeinschaft und wappnen sie gegen neuen Gefahren.

Wissenschaftler um den Biophysiker Gürol Süel von der University of California in San Diego gelang es kürzlich, eine weitere Art der Kommunikation zu identifizieren. Ähnlich wie bei der Reizweiterleitung im Gehirn des Menschen nutzen manche Bakterien elektrische Signale, um sich über große Entfernungen hinweg zu organisieren und zu synchronisieren. Hierzu nutzen die untersuchten Bakterien der Art *Bacillus subtilis* positiv geladene Teilchen. Diese Ionen werden ähnlich wie in Nervenzellen durch spezielle Kanäle, die wie ein Tunnel in die Membran von Zellen eingebaut sind, in diese hinein- oder hinausbefördert. Die Wissenschaftler berichten, dass es den Zellen im Inneren eines Biofilms so gelingt, die Zellen in der Peripherie über ihren Nährstoffmangel zu informieren. Letztere stellen daraufhin kurzzeitig ihr Wachstum ein – und verbrauchen so weniger Ressourcen. Erst wenn die hungrigen Artgenossen wieder genügend Nahrung aufgenommen haben, wachsen jene an der Peripherie weiter.

Die freigesetzten Ionenwellen sorgen zusätzlich dafür, dass einzelne frei schwimmende Bakterien angelockt und Teil des Biofilms werden. Je mehr Zellen kooperierender Spezies sich zusammenschließen, desto stärker wird die Gemeinschaft.

Ihre ausdifferenzierte Struktur in der schützenden Matrix sowie die Kommunikations- und Anpassungsmöglichkeiten sind wichtige Garantien für den Überlebenserfolg von Biofilmen. Gleichzeitig macht dies sie für andere Organismen gefährlich – so für den Menschen: Sie können hochpathogene Erreger sein, denen das menschliche Immunsystem wenig entgegenzusetzen hat und die medizinisch kaum zu behandeln sind. So zeigen einige Studien, dass etwa 65 Prozent der mikrobiellen und bis zu 80 Prozent aller chronischen Infektionen in Zusammenhang mit Biofilmen stehen.

verlieren die Zellen ihren Zusammenhalt und sind außerhalb der Matrix als Einzeller Gefahren wie Antibiotika schutzlos ausgesetzt.

Von der Erforschung der Biofilmmatrix erhoffen sich Wissenschaftler viel, auch Materialwissenschaftler untersuchen die strukturbildenden Fasern der extrazellulären Matrix. Die Mikrobiologin Regine Hengge arbeitet als Projektleiterin im Exzellenz-Cluster „Matters of Activity“ mittlerweile mit Architekten und Designern zusammen, um bakteriell erzeugte Zellulosefasern als nachhaltige Alternative des normalerweise aus Holz gewonnenen Werkstoffs nutzen zu können. Kolibakterien, die etwa im Darm heimisch sind, können reine Zellulose in beträchtlichen Mengen produzieren. Sie ist äußerst reißfest, dabei sehr elastisch und für den menschlichen Körper gut verträglich. Erste Anwendungsversuche reichen vom Einsatz der Zellulosefasern in kardiovaskulären Implantaten wie Stents bis hin zur Verwendung als Lederersatz. Auch könnten Bakterien zukünftig womöglich chemische Prozesse ersetzen. Etwa solche, mit denen bislang Zellulose modifiziert wird, um sie wasserlöslich oder wasserföchtig zu machen.

Vielorts versuchen Forscher derzeit, das Leben im Schleim besser zu verstehen und nutzbar zu machen. So widmen sich Wissenschaftler in einem neu gestarteten DFG-Schwerpunktprogramm an der TU Dresden den bakteriellen Gemeinschaften. „Wir wollen wissenschaftlich fundiert die Mikroben aus der Schmutzdecke der langweiligen, weil winzigen und unscheinbaren Einzeller rausholen“, sagt Thorsten Mascher, der Sprecher des Programms.

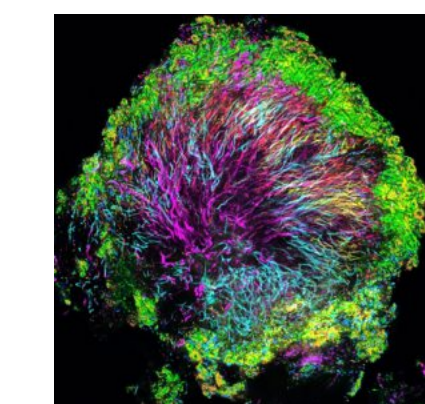
Es geht ihnen dabei um nichts weniger, als einen Paradigmenwechsel in der Wahrnehmung von Mikroorganismen einzuleiten. Viele Eigenschaften der Biofilme müssen die Wissenschaftler jedoch erst noch entdecken.

6) Unter Laborbedingungen gewachsen sieht dieser Biofilm aus *Pseudomonas aeruginosa*-Zellen so ästhetisch aus, dass sein Fotograf Scott Chimileski im Jahre 2016 damit den „FASEB BioArt Award“ gewann. Die rote Färbung verdankt der Biofilm einem Farbstoff, der die extrazelluläre Matrix rot einfärbt. In Kliniken ist *Pseudomonas* ein gefährlicher Keim: Er kann chronische Infektionen der Atemwege, Wund- und Harnwegsinfektionen hervorrufen. Foto Scott Chimileski und Roberto Kolter

7) Biofilme, die aus *Bacillus megaterium* gebildet werden, erscheinen gelblich. Wachsen sie auf Metall, kann die Einwirkung der Bazillen umgebenden Matrix zu Korrosion führen. Auch rostfreier Stahl wird angegriffen. Foto Scott Chimileski und Roberto Kolter

8) Auch hierbei handelt es sich um einen Biofilm aus *E. coli*-Zellen, dessen dreidimensionale Struktur sich deutlich von den anderen Biofilm-Kulturen unterscheidet. Grund dafür ist eine veränderte Zusammensetzung der extrazellulären Hülle. Diese kann biochemisch von Bakterien angepasst werden, um auf die jeweiligen Umgebungsbedingungen zu reagieren. Wissenschaftler können den Effekt im Labor aber auch erzeugen, indem sie die Zellen genetisch manipulieren. Foto Susanne Herbst und Regine Hengge

9) Neben *Escherichia coli* ist auch *Bacillus subtilis* im Labor ein beliebter Modellorganismus. Das weiterverbreitete Bodenbakterium kann aus Proben von Luft oder Staub isoliert werden. In der japanischen Küche werden die Bakterien zur Fermentierung von Sojabohnen eingesetzt. Um zu überleben, benötigen die Biofilme keine feste Oberfläche. Der abgebildete Biofilm schwimmt an der Grenzfläche zwischen Luft und Flüssigkeit in einem Labor-Becherglas. Foto Scott Chimileski und Roberto Kolter



So schon kann Zahnbelag sein: mikroskopische Aufnahme eines Zahn-Biofilms mit unterschiedlich angefärbten Bakterienpezies. Foto Jessica Mark Welch und Gary Borisy