

SONDERDRUCK

aus

3 | 2023

VBio

Verband | Biologie, Biowissenschaften
& Biomedizin in Deutschland



MIKROBIOLOGIE

Geschichte
der Bierhefe



BIOCHEMIE

Kein Leben
ohne Molybdän!



**MOLEKULARE
ZOOLOGIE**

Multitasking in
Epithelmuskelzellen

BIOLOGIE

IN UNSERER ZEIT



**Evolution
des Neokortex**

Saccharomyces cerevisiae ist Mikrobe des Jahres 2022

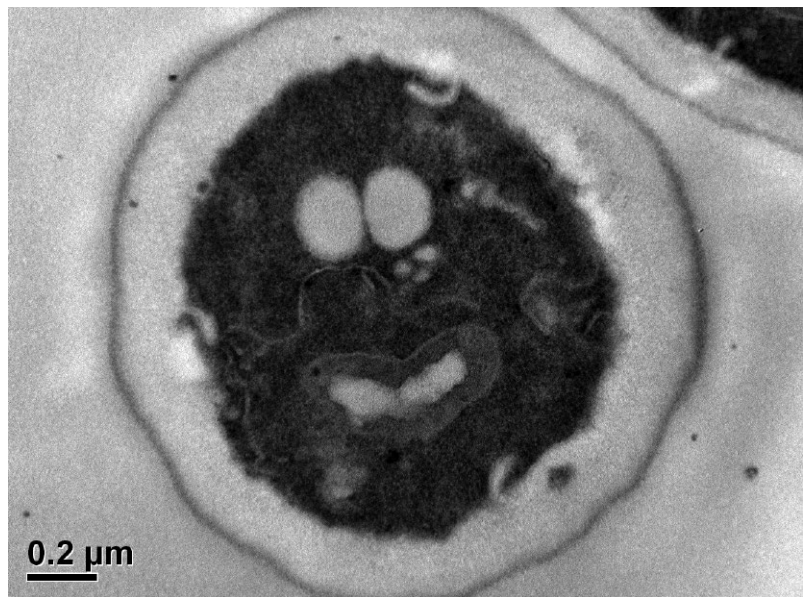
Fantastische Hefen in der Geschichte der Menschheit

ANDREY M. YURKOV

Das mikrobielle Leben auf der Erde hat seine Spuren als Fossilien hinterlassen, die etwa 3,8 Milliarden Jahre alt sind [1]. Die ältesten Fossilien eines Pilzes werden auf ca. 1 Milliarde Jahre geschätzt. Pilze, die sich überwiegend als Einzeller oder in kleinen Ketten vermehren, nennt man Hefen. Die bekannteste davon ist Saccharomyces cerevisiae, die Art, die auch unter dem Namen Bäckerhefe oder Brauhefe bekannt ist. Sie wurde zur Mikrobe des Jahres 2022 ernannt.

Saccharomyces cerevisiae mit Zellorganellen.

Elektronenmikroskopische Aufnahme: Mara Reifenrath, Frankfurt am Main. CC BY 4.0.



Hefen sind keine „echte“ oder gut definierte taxonomische Gruppe, sondern eine Lebensform oder – anders gesagt – eine morphologische Gruppe von Pilzen, die ähnlich aussehen. Der Begriff „Hefe“ ist daher ähnlich zu anderen bekannten nicht-taxonomischen Gruppen von Mikroorganismen – wie zum Beispiel phototrophe Bakterien oder Algen – zu betrachten. Viele Pilze können unter bestimmten Bedingungen zu einzelligem Wachstum wechseln, was darauf hindeutet, dass diese Anpassung tief in der Pilzevolution verankert ist. Die meisten Pilze, die normalerweise als Hefen wachsen, kommen in zwei großen taxonomischen Gruppen (Phyla) vor, nämlich Ascomycota und Basidiomycota [2]. Obwohl für den Laien viele Hefen ziemlich ähnlich aussehen mögen, haben sich die größten Gruppen vor mehr als 500 Millionen Jahren voneinander getrennt. Jüngste Schätzungen zeigen, dass der gemeinsame Vorfahre der sogenannten echten Hefen (Klasse Saccharomycetes) vor etwa 430 Millionen Jahren entstanden ist. Im Vergleich mit der Menschheit, die seit etwa 500.000–750.000 Jahren auf dem Planeten lebt, sind Hefen sehr alte Organismen. Es ist schwer abzuschätzen, wann Menschen mit Hefen aktiv in Kontakt kamen, aber die ersten alten biotechnologischen Anwendungen von Hefen sind gut dokumentiert (Abbildung 1).

Hefen in der Geschichte und die Geschichte der Gärung

Die am meisten geliebten und geschätzten Produkte der menschlichen Kultur wurden mitunter in Grabstätten beigelegt und können uns deshalb heutzutage unter anderem die Bedeutung von Hefen zeigen bzw. sie ermöglichen Schätzungen des Zeitpunkts der mikrobiellen Domestizierung. Alte Tongefäße mit Spuren bestimmter Chemikalien (wie zum Beispiel Carbon- und Dicarbonsäuren [3]) und DNA der Hefen weisen deutlich auf fermentierte Getränke hin. Archäologische Aufzeichnungen lassen darauf schließen, dass Hefen bereits im alten Ägypten vor etwa 10.000 Jahren zur Fermentation verwendet wurden. Das Bierbrauen im alten Ägypten wurde akribisch dokumentiert, so dass der Prozess von Historikern nachvollzogen werden konnte. Zu den bekanntesten Beispielen gehören Holzmodelle einer Brauerei aus dem Grab des Meketre (in Theben, Ägypten, 11. oder 12. Dynastie, Mittleres Reich), die den damaligen Brauprozess sehr detailliert darstellen. Die Herstellung von Bier gewann mit der Zeit an Bedeutung und ging von Hausbrauereien zu industriellen Brauereien über. Weniger berühmt, aber wahrscheinlich genauso alt wie das Bier, ist die Herstellung von Wein (Palmwein und Traubenwein), der im alten Ägypten schon vor

Die mit einem grünen Pfeil markierten Begriffe werden im Glossar auf Seite 270 erklärt.



ABB. 1 Bereits die Alten Ägypter stellten mit Hilfe von Hefen Bier her. Das im *British Museum* ausgestellte, bemalte Holzmodell (a) aus der späten 11. Dynastie (2050–2000 v. Chr.) zeigt eine Brauerei. Es stand im Tempel des Mentuhotep II in Deir el-Bahari, wo es die Versorgung des Toten mit Essen und Trinken sicherstellen sollte. Auf dem Gemälde (b) aus der 18. Dynastie (ca. 1300 vor Chr.) sieht man einen syrischen Händler, der Bier mit einem Strohalm trinkt. Es befindet sich im Ägyptischen Museum Berlin. Fotos: a) A. M. Yurkov, b) Vassil über Wikimediam, CC0.

mindestens 5.000 Jahren bekannt war. Bier und Wein sind zwar nicht die einzigen alten Gärgetränke, aber die ältesten dokumentierten. Andere bekannte, durch Fermentation entstehende Getränke und Produkte, an denen neben anderen Mikroorganismen auch Hefen mitwirken, sind Kefir (China, seit etwa 4.000 Jahren), Sojasauce (China, etwa 2.000 Jahre), Kombucha (China, etwa 2.000 Jahre) und Kwas (Osteuropa, etwa 1.000 Jahre).

Die bekannteste und allgemein als Brauhefe bezeichnete Art *Saccharomyces cerevisiae* wurde in Tongefäßen mit fermentierten Getränken nachgewiesen und daraus isoliert. Sie ist aber nicht die einzige Hefe, die eine entscheidende Rolle in Gärungsprozessen spielt. Viele Lebensmittelprodukte, zum Beispiel Sauerkraut und Sauerteig oder Kakao- und Kaffeebohnen, werden durch mikrobielle Fermentation verändert und erhalten dadurch den gewünschten Geschmack und ihr charakteristisches Aroma. Auch Hefen der Gattungen *Galactomyces*, *Dekkera*, *Hanseniaspora*, *Kazachstania*, *Kluyveromyces*, *Pichia*, *Saccharomyces*, *Torulaspora*, *Wickerhamomyces* und

Zygosaccharomyces sind an vielen traditionellen Fermentationsprozessen beteiligt (Tabelle 1). Meist unsichtbar für den Menschen wurden diese Hefen neben *Saccharomyces cerevisiae* zu festen Begleitern unseres Lebens. Hefen waren wahrscheinlich unsere „ersten Haustiere“ unter den domestizierten Mikroorganismen.

Tot oder lebendig?

Hefen, insbesondere *Saccharomyces cerevisiae*, waren zu Beginn der modernen biologischen und chemischen Wissenschaften an bedeutenden Entdeckungen beteiligt. Antoni van Leeuwenhoek, ein niederländischer Tuchhändler und Hobby-Naturforscher, gilt als „Vater der Mikrobiologie“ und ist für seine Pionierarbeiten zur Entwicklung und Verbesserung von Mikroskopen bekannt. Seine einfachen Mikroskope ähnelten eher einer Lupe und hatten nur eine Linse. Aber seine hochwertigen, handgeschliffenen Linsen ermöglichten eine bis zu 260-fache Vergrößerung mit einer Auflösung von 1,35 µm [4, 5]. Da van Leeuwenhoek mit Mikroskopen ausgestattet war, die stärker vergrößern konnten als alle früheren Modelle, eröffnete er eine ganze Welt von winzigen Wasserorganismen, Blutkörperchen, Hefen und sogar Bakterien. In den Abbildungen des Niederländers aus dem Jahr 1680 sind Zellen von *Saccharomyces cerevisiae* aus einer Bierprobe gut zu erkennen. Trotz seiner Beobachtungen blieb die Fermentation ein rätselhafter Prozess unbekannter Herkunft, und bis ins frühe 19. Jahrhundert galt Hefe nicht als lebender Organismus (siehe für eine Übersicht [6]).

Die Chemiker interpretierten die von Mikroben verursachten Veränderungen im Sinne einer chemischen Reaktion oder Katalyse. Antoine-Laurent de Lavoisier, einer der Gründer der modernen Chemie, hat sich mit dem Phänomen der alkoholischen Gärung intensiv beschäftigt. Er konnte nicht zuordnen, was den Vorgang verursachte,

IN KÜRZE

- Hefen und insbesondere *Saccharomyces cerevisiae* sind die **ältesten von Menschen domestizierte Mikroorganismen**.
- Hefen kommen auf allen Kontinenten vor. Die **Anzahl der bekannten Hefearten stieg innerhalb der letzten 100 Jahre auf ca. 2.000 Arten**.
- Hefen waren zu Beginn der modernen biologischen und chemischen Wissenschaften **an bedeutenden Entdeckungen beteiligt**. Die Forschung wurde mit mehreren **Nobelpreisen für Physiologie oder Medizin ausgezeichnet**.
- *Saccharomyces cerevisiae* ist seit langem **einer der am besten untersuchten Modellorganismen** für die biologische Grundlagenforschung.
- Die Fortschritte in der Molekularbiologie und Genetik machten die Hefen äußerst nützlich für die moderne Biotechnologie **als Produzenten von verschiedenen organischen Verbindungen und Zellfabriken**.

TAB 1. AUSGEWÄHLTE HEFEN UND IHRE ANWENDUNGEN

Hefe	Anwendung
<i>Dekkera bruxellensis</i> (Syn. <i>Brettanomyces bruxellensis</i>)	Gärung der belgischen Lambic-Biere, Sour Ales und Berliner Weisse, Kombucha
<i>Galactomyces candidum</i> (Syn. <i>Geotrichum candidum</i>)	Herstellung von Käse
<i>Hanseniaspora guilliermondii</i> , <i>Hanseniaspora uvarum</i>	Fermentation von Kakaobohnen, Wein
<i>Kazachstania exigua</i>	Kefir, Sauerteig
<i>Kazachstania humilis</i>	Sauerteig
<i>Kazachstania turicensis</i>	Kefir
<i>Kazachstania unispora</i>	fermentierte Milch, Kefir, Sauerteig
<i>Kluyveromyces lactis</i>	Herstellung von Milchsäure, Chymosin (Rennin) zur Produktion von Käse, Lactase für laktosefreie Milchprodukte, heterologe Genexpressionssysteme, z. B. zur Herstellung von Interferon- β
<i>Kluyveromyces marxianus</i> (Syn. <i>Candida kefyr</i>)	fermentierte Milch, Joghurt, Kefir, Herstellung von Ethanol aus Laktose (z. B. aus Käsemolke) für Biokraftstoffe, Herstellung von Enzymen (z. B. Pektinasen), heterologe Genexpressionssysteme
<i>Komagataella phaffii</i> (auch bekannt als <i>Pichia pastoris</i>)	heterologe Genexpressionssysteme, z. B. zur Herstellung von Interferon- γ und Insulin
<i>Ogataea parapolyomorpha</i> (Syn. <i>Hansenula polymorpha</i>)	heterologe Genexpressionssysteme, z. B. zur Herstellung von Insulin und Hepatitis-B und Rotavirus-Impfstoffe
<i>Pichia kluyveri</i>	Fermentation von Kaffeebohnen
<i>Pichia kudriavzevii</i>	Fermentation von Kakaobohnen und Kassava, fermentierte Milch und Kefir, Sauerteig, Lipide aus Hefezellen für Biosprit (Fettheife)
<i>Saccharomyces ludwigii</i>	alkoholfreies Bier, Kombucha, Palmwein
<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	Kombucha, Bantu-Bier, Palmwein, heterologe Genexpressionssysteme
<i>Scheffersomyces stipitidis</i>	Herstellung von Ethanol aus Xylose, heterologe Genexpressionssysteme
<i>Torulaspora delbrueckii</i>	alkoholfreies Bier, alkoholische Getränke aus Opuntien und Agaven, Fermentation von Kakaobohnen, Kefir, Sauerteig, Tiefkühlteig
<i>Wickerhamomyces anomalus</i>	Fermentation von Kakao- und Kaffeebohnen, Sauerteig, Herstellung von Isoamylacetat (Banana-Aroma)
<i>Yarrowia lipolytica</i>	Lipide aus Hefezellen für Biokraftstoffe (Fettheife), heterologe Genexpressionssysteme, z. B. zur Herstellung von Interferon- α und Antidiabetika
<i>Zygosaccharomyces rouxii</i>	Sojasoße, Miso

wies aber mit seinen präzisen Analysen eine Umwandlung von Zucker in Ethanol, Kohlendioxid und Essigsäure nach. Ein weiterer französischer Chemiker, Joseph Louis Gay-Lussac, zeigte in seinen Experimenten, dass Erhitzen geschlossener Flaschen mit Traubensaft das „Ferment“ inaktiviert, welches für die Gärung verantwortlich ist. Ein paar Jahrzehnte später führten die Chemiker von Liebig und Berzelius die Zuckerzersetzung auf die Aktivität eines instabilen Katalysators („Ferment“) zurück und formulierten damit die sogenannte katalytische Theorie.

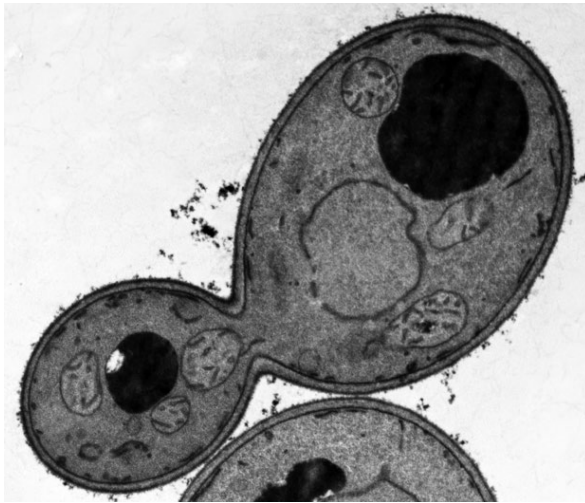
Louis Pasteur begann als herausragender forschender Chemiker und wurde zu einem der bedeutendsten Mikrobiologen seiner Zeit. Durch das Wiegen der Zutaten vor und nach der Gärung zeigte er im Jahr 1857, ganz im Gegensatz zur katalytischen Theorie, dass der „Katalysator“ im Bodensatz dem Zucker etwas Substanz (ca. 5 %) entzieht. Daher glaubte er, dass die alkoholische Gärung ein physiologischer Prozess ist. Im Gegensatz dazu verwendete Marcellin Berthelot gepresstes Hefesediment, um zu zeigen, dass die Fermentation nicht von lebenden Organismen abhängt, sondern von Molekülen („Fermenten“) aus dem Sediment. Zusammen führte dies zur Formulie-

rung der biologischen Katalyse. Der deutsche Physiologe Wilhelm Friedrich Kühne schlug vor, den verwirrenden Begriff „Ferment“ durch „Enzym“, „in Hefe enthaltener“ Stoff, zu ersetzen.

Ungefähr zur gleichen Zeit (in den 1830er Jahren) entdeckten die Wissenschaftler Charles Cagniard de la Tour (Physiker und Ingenieur), Theodor Schwann (Physiologe) und Friedrich Traugott Kützing (Biologe) unabhängig voneinander, dass die Hefe ein lebender Organismus ist. Unter anderem beobachtete Cagniard de la Tour die Vermehrung der Hefezellen und beschrieb auch Narben an Elternzellen. Schwann untersuchte sterilisierten Traubensaft und kam zu dem Schluss, dass sich die Hefe („Körnchen“) durch Knospung vermehrt, dabei Zucker und Stickstoffquellen verbraucht und Ethanol freisetzt (Abbildung 2). Schwann erkannte die Hefe als Pilz und gab ihr den Namen „Zuckerpilz“. Die binäre Nomenklatur wurde damals bereits in der botanischen und zoologischen Nomenklatur verwendet, und Franz Julius Meyen, ein deutscher Botaniker, leitete daraufhin eine lateinische Form von Schwanns „Zuckerpilz“ ab und führte die Gattung *Saccharomyces* mit den drei Arten *Saccharomyces cerevisiae* (aus Bier),

ABB. 2 Die Bäckerhefe ist ein Eukaryot mit Zellkern und Zellorganellen. Sie vermehrt sich durch Knospung.

Elektronenmikroskopische Aufnahme: Christina Schug, Universität Bayreuth. CC BY 4.0.



Saccharomyces pomorum (aus fermentiertem Apfelsaft) und *Saccharomyces vini* (aus Wein) ein.

Pasteur konnte relativ reine Kulturen für seine Experimente herstellen, indem er kleine Mengen flüssiger Medien von Kolben zu Kolben überführte. Wissenschaftler begannen in den 1880er Jahren mit der Kultivierung von Mikroorganismen auf Festmedien [7]. Der deutsche Mykologe Julius Oscar Brefeld war einer der ersten, der Reinkulturen von filamentösen Pilzen erhielt (1875), indem er ein Verdünnungsverfahren anwandte und die Kulturen auf festen Medien mit Gelatine züchtete [8]. Die Methode war aber nicht für Mikroorganismen wie Bakterien geeignet. Mit Hilfe der mit Gelatine verfestigten Nährmedien und seiner Plattierungs- und Verdünnungsmethode revolutionierte Robert Koch (1881) die bakteriologische Technik und ermöglichte die Isolierung von Reinkulturen. Die Methode vereinfachte sich erheblich, nachdem auf Vorschlag von Kochs Mitarbeiter Walther Hesse (Mediziner und Mikrobiologe) und seiner Frau und Assistentin Angelina Fannie Hesse Gelatine durch Agar-Agar ersetzt wurde [7]. Emil Christian Hansen vom *Carlsberg Laboratory* entwickelte 1883 eine effektive Technik zur Gewinnung reiner Hefekulturen, bevor er von Kochs Verwendung fester Medien wusste. Dazu entnahm er ähnlich zu einer Verdünnungsreihe aus einer Anreicherungskultur kleine Portionen und beimpfte mit der Suspension frische sterile Medien. Hansens Methode hatte große Bedeutung bei der Standardisierung von Hefen für eine zuverlässige Brauerei-Praxis so wie auch für viele andere biotechnologische Anwendungen (z. B. Nährhefe) und zukünftige Experimente [8]. Einige Kulturen von Hansen sind immer noch in mikrobiellen Stammsammlungen erhalten.

Die Entwicklung von Techniken zur Herstellung von Reinkulturen ermöglichte zuverlässige Entdeckungen und Zuordnungen neuer Arten. Es wurden ca. 100 Arten von Hefen im 19. Jahrhundert beschrieben. Die Anzahl der bekannten Hefearten stieg innerhalb der nächsten 100 Jahre auf ca. 2.000 Arten insgesamt und auf 8 Arten in der Gattung *Saccharomyces* [9].

Anwendung unter vielen Namen

Hefen wurden nicht im herkömmlichen Sinne als „Haustiere“ gezüchtet, sondern Menschen selektierten und vermehrten bevorzugt Proben und Stämme mit den gewünschten Eigenschaften. Durch unbewusste Kreuzung und Selektion sind zahlreiche *Saccharomyces*-Hybride entstanden. Die bekannteste Hybride, die sogenannte (untergärrige) Lager-Hefe, ist unter den Namen *Saccharomyces pastorianus* und *S. carlsbergensis* bekannt. Die hybride Natur dieser Hefe und die Fähigkeit, bei niedrigen Temperaturen zu gären, bestimmten ihren Erfolg und Anwendung als Gärorganismus in vielen Biersorten wie Lager, Märzen, Pilsner [10, 11]. Ursprünglich als unabhängige Art betrachtet, ist die Hybride zwei Mal unabhängig voneinander durch Kreuzung zwischen *S. cerevisiae* und *S. eubayanus* entstanden [10, 11]. Ein weiteres Beispiel ist *S. bayanus* (Herstellung von Wein und Cider), eine Hybride, welche Gene aus drei unterschiedlichen Arten trägt, nämlich *S. cerevisiae*, *S. eubayanus* und *S. uvarum* [2]. Eine große Reihe von Varietäten der Art *S. cerevisiae* bildet die Vielfalt der Anwendungen ab. Darunter fallen die mittlerweile nicht mehr gebräuchlichen Namen von gewünschten und ungewünschten Hefen, wie zum Beispiel *S. diastaticus* (Kontaminant bei der Bierherstellung), *S. boulardii* (Probiotikum), so wie auch Gruppen von Stämmen, die für bestimmte Anwendungen besonders passend sind, wie Backhefen, Brennereihefe oder Weinhefen (Tabelle 2). Aus diesem Grund hat die Art *S. cerevisiae* mehr als 80 Synonyme.

An der Spitze des Fortschritts

Hefe ist seit langem einer der am besten untersuchten Modellorganismen für die biologische Grundlagenforschung. Die Bedeutung der Fermentation und die Vielfalt der Gärungsprozesse verschiedener Arten und Stämme stimulierten die Erforschung der Hefephysiologie, u. a. der Stoffwechselwege von Kohlenhydraten und der Regulation der entsprechenden Enzyme. Da Hefe im Labor schnell und einfach gezüchtet und einer Vielzahl von Umweltbedingungen ausgesetzt werden kann, eignete sie sich, um sehr grundlegende zelluläre Prozesse wie Zellentwicklung und Stoffwechselwege, DNA-Reparatur, Kontrolle der Genexpression und Zellteilung zu untersuchen. Viele der zentralen Prozesse laufen für alle eukaryotischen Zellen ähnlich ab und treten auch beim Menschen auf [12]. Sie können deshalb auch exemplarisch in der Hefe untersucht werden, beispielsweise Prozesse der Zellteilung und Krebsentstehung. So hat der Biologe (und Nobelpreisträger von 2001) Leland H. Hartwell durch Genmanipulationen in Hefen sogenannte Zellteilungszyklus-Gene (CDC-Gene) und DNA-Reparatur-Gene identifiziert [13]. Es wurde gezeigt, dass viele der gleichen Gene, die die Zellteilung in Hefe regulieren, auch beim Menschen ähnlich funktionieren. Die Fehlfunktionen dieser Gene, die beim Menschen zu Krebs führen, können auch in gentechnisch veränderten Hefen untersucht werden. Das hat die Hefe

TAB 2. EIGENSCHAFTEN UND ANWENDUNGEN VON *SACCHAROMYCES CEREVISIAE* UND AUSGEWÄHLTEN HYBRIDEN [NACH 28–30]

Anwendung	Hefe	Wichtige Eigenschaften
Cider-Hefe	<i>S. bayanus</i> ; Hybride <i>S. eubayanus</i> x <i>S. uvarum</i> x <i>S. cerevisiae</i>	toleriert hyperosmotischen Stress, niedrige Temperaturen und pH-Werte
untergärige Bierhefe (Lager)	<i>S. pastorianus</i> ; Hybride <i>S. cerevisiae</i> x <i>S. eubayanus</i>	toleriert niedrige Temperaturen, Sauerstoffmangel, vergärt Maltose
obergärige Bierhefe (Ale)	<i>S. cerevisiae</i>	toleriert Sauerstoffmangel, vergärt Maltose
Weizenbierhefe	<i>S. cerevisiae</i>	vergärt neben Maltose auch Stärke und Dextrine
Kontaminant bei der Bierherstellung	<i>S. cerevisiae</i> , bekannt als <i>S. diastaticus</i>	vergärt neben Maltose auch Stärke und Dextrine
Backhefe	<i>S. cerevisiae</i>	verbesserte Saccharose-, Maltose-, Isomaltose-Assimilation, Produktion von Kohlendioxid
Weinhefe	<i>S. cerevisiae</i> , bekannt als <i>S. ellipsoideus</i> und <i>S. vini</i>	hohe Zucker- und Ethanoltoleranz, stärker gegen Kupfer und Sulfite resistent
Florhefe	<i>S. cerevisiae</i>	hohe Zucker- und Ethanoltoleranz, kann Ethanol verstoffwechseln
Japanische Sake-Hefe	<i>S. cerevisiae</i> , bekannt als <i>S. sake</i> , <i>S. tokyo</i> , <i>S. yedo</i>	hohe Zucker- und Ethanoltoleranz
Brennereihefe	<i>S. cerevisiae</i>	hohe Zucker-, Ethanol- und Temperaturtoleranz
Probiotik	<i>S. cerevisiae</i> , bekannt als <i>S. boulardii</i>	hohe Temperaturtoleranz, hemmt das Wachstum enterischer Krankheitserreger

Saccharomyces cerevisiae zu einem wichtigen Modellorganismus gemacht.

Bereits in der Mitte der 1950er Jahre wurde bekannt, dass Substrate und Produkte des Stoffwechsels und Enzyme innerhalb der Hefezelle voneinander getrennt sind und dass der Transport von Molekülen durch Membranen aktiv (mit Energie aus Adenosintriphosphat, kurz ATP) erfolgt. Man erkannte, dass die Hefen etwas Zeit brauchen, um die Enzyme anzuschalten und bestimmte Kohlenhydrate (z. B. Galactose und Lactose) zu fermentieren und dass die Fermentation sich durch Verfügbarkeit von Substraten steuern lässt. Dies führte zum Konzept und Modell des Operons in ersten Modell(mikro)organismen: das *lac*-Operon in *Escherichia coli* (1965 Nobelpreis für Physiologie oder Medizin) und das *gal*-Operon in *S. cerevisiae* [14]. Die Forschung an Hefen wurde mit mehreren Nobelpreisen für Physiologie oder Medizin ausgezeichnet. Allein im 21. Jahrhundert wurden drei Nobelpreise für die Aufklärung der Prozesse in eukaryotischen Zellen, des Zellzyklus und der zellulären Autophagozytose vergeben [12, 15]. Bei den preisgekrönten Forschungsarbeiten lagen die Hauptentdeckungen auf der klassischen Vorwärtsgenetik (Untersuchung der für einen Phänotyp verantwortlichen Gene) in Hefen [15].

Das Genom der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* wurde 1996 in einer weltweiten Zusammenarbeit vollständig entschlüsselt [16]. In den folgenden vier Jahren haben die Forscher eine Sammlung von genetisch gezielt veränderten Stämmen geschaffen [17]. Die gesamte Sammlung umfasste Stämme mit Einzelmutationen in jedem der 6.000 mutmaßlichen Gene. Diese physiologisch gut charakterisierten Stämme halfen, viele wichtige Funktionen von Genen zu entschlüsseln [18]. Beide Fortschritte, die Auf-

klärung der vollständigen Genomsequenz und die vollständige Sammlung von Knockout-Mutanten, erleichterten nachfolgende Studien grundlegender zellbiologischer Prozesse und Genmanipulationen erheblich und öffneten den Weg zur Synthetischen Biologie [12].

Ein weiterer Meilenstein in der Hefeforschung war die Entwicklung künstlicher Chromosomen von *S. cerevisiae* im Rahmen des Projekts „Sc2.0“ [19], das darauf abzielte, eine vollsynthetische Version des Hefegenoms zu entwerfen und zu konstruieren [20]. Das Ziel ist es, ein synthetisches Genom aus 16 Chromosomen zu erstellen und dieses weiter zu verändern und zu minimieren (das Projekt Sc3.0; [21, 22]). Die Ziele der Schaffung künstlicher Hefechromosomen bestehen darin, die Funktion und Regulation der auf diesen Chromosomen kodierten Gene besser zu verstehen und neue Techniken zur Manipulation und Veränderung des Hefegenoms zu entwickeln. Wenn die natürlichen Chromosomen durch synthetische Versionen ersetzt werden, können Forscher das Hefegenom einfacher manipulieren, indem sie neue Gene einführen oder bestehende modifizieren, um gewünschte Merkmale zu erzeugen.

Die Fortschritte in der Molekularbiologie und Genetik machten die Hefen äußerst nützlich für die moderne Biotechnologie. Der Einsatz von spontaner Mutagenese mit Selektion, eine gezielte genetische Manipulation mit rekombinanter DNA-Technologie und die CRISPR-Technologie erweitern und erleichtern dabei die Anwendung der Gentechnik erheblich [22]. Der Einsatz der Gentechnik führte zu zahlreichen wichtigen Anwendungen von Hefen wie zum Beispiel für die Produktion von Interferon, humanem Serumalbumin oder Insulin. Ähnlich wurde 1982 das Oberflächenantigen des Hepatitis-B-Virus (HBsAg) in *S. cerevisiae* synthetisiert [23]. Zurzeit werden Komponenten eini-



ABB. 3 Industrieanlage für die Produktion von Bioethanol der zweiten Generation. In dieser Anlage produziert Hefe Ethanol aus Lignozellulose, etwa aus Stroh. Foto: Clariant.

GLOSSAR

Expressionsplattform (auch Expressionssystem): Ein Organismus (hier Hefeart), der in der Lage ist, gezielt und kontrolliert gewünschte Proteine nach der Vorlage einer Nukleinsäure herzustellen.

heterologes Genexpressionssystem: Methode zur Expression eines fremden Gens, das zum Beispiel durch gentechnische Methoden in einen Wirtsorganismus (hier Hefe) eingebracht wird.

ger Proteinimpfstoffe, u. a. gegen Hepatitis B/C, Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME), Papillomavirus, und Rotavirus durch die Verwendung von rekombinanter DNA-Technologie erzeugt, vorzugsweise unter Verwendung von ► Expressionsplattformen [23]. Neben *S. cerevisiae* werden die Arten *Komagataella phaffii* (bekannt unter dem Namen *Pichia pastoris*), *Ogataea parapolyomorpha* (*Hansenula polymorpha*) und *Yarrowia lipolytica*, so wie auch *Schizosaccharomyces pombe*, *Scheffersomyces stipitis* (*Pichia stipitis*) und *Kluyveromyces lactis* als ► heterologes Genexpressionssysteme benutzt (Tabelle 1).

Eine wachsende Nachfrage nach einer Weiterverwertung von Rohstoffen (z. B. pflanzlichen Abfallstoffen aus der Landwirtschaft) führte zur breiten Anwendung von Mikroorganismen für die Ethanolgewinnung aus Holz und Stroh (Abbildung 3). Die hierfür verwendeten Arten sind entweder Hefen, die Xylose (Zucker aus Holz) natürlich fermentieren können (z. B. *Scheffersomyces stipitis*) oder genetisch veränderte Stämme von *S. cerevisiae*, die dank der eingefügten Gene aus Bakterien, Hefen oder anderen Pilzen Xylose in Ethanol umwandeln können. Da sich viele Zellprozesse gut steuern lassen, können anstelle von Ethanol auch organische Säuren (z. B. Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure) hergestellt werden [22, 24]. Auch die Zwischenprodukte des Stoffwechsels sind als Ausgangsprodukte für neue metabolische Reaktionen nutzbar [22]. So werden verschiedene organische Verbindungen gewonnen, u.

a. Aminosäuren, Ether und andere Aromastoffe, Fettsäuren, Pigmente, Proteine oder Vitamine [22].

In der Natur

Alle *Saccharomyces*-Arten wurden aus Pflanzen-assoziierten Substraten isoliert, einschließlich Baumrinde, Laubstreu, Böden, Früchten, Insekten und Pflanzenoberflächen [25]. Die Temperatur wurde dabei als wichtige Anpassung erkannt, da experimentelle Arbeiten ergaben, dass *S. cerevisiae* im Vergleich zu anderen Arten besser an wärmere Temperaturen angepasst ist. Hefen kommen auf allen Kontinenten und für Eukaryoten geeigneten Habitaten vor. Da die überwiegende Mehrzahl der Hefen auf künstlichen Medien wächst, geht die Entdeckung neuer Arten gut voran. Die Zahl der neu beschriebenen Hefen liegt bei etwa 60 Arten pro Jahr. Traditionell haben Forscher die Hefen aus warmen Klimazonen (Tropen und Subtropen) isoliert. Aber auch Probenahmen in Habitaten der gemäßigten Klimazonen brachten eine große Anzahl neuer Arten hervor. Die Forschung in drei Klimazonen haben in den letzten 20 Jahren 86 Prozent der neuen Arten ergeben, wobei Hefen aus ariden (trockenen), borealen sowie subpolaren Klimazonen weniger untersucht sind. Die Mehrzahl der in den letzten 20 Jahren neu entdeckten Arten stammt aus Asien (China und Thailand), gefolgt von Amerika (USA, Brasilien) und Europa (Portugal, Deutschland). Unter den häufig untersuchten Habitaten wurden die meisten Arten auf Pflanzenmaterial oder in Verbindung mit Insekten gefunden. Böden sind vielversprechende Quellen, da sie Berichten zufolge bis zu 30 Prozent potenziell neuer Arten beherbergen [26]. Um neue Arten zu entdecken, muss man nicht notwendigerweise in abgelegene Regionen gehen, da bislang unbekannte Hefen buchstäblich in einem Hinterhof gefunden werden können [27].

Zusammenfassung

Die gemeinsame Geschichte von Pilz und Mensch reicht Jahrtausende zurück. Pilze sind ein wichtiger Bestandteil des menschlichen Lebens und der Kultur und werden für Lebensmittel, Medizin und zahlreiche andere Zwecke verwendet. Eine der frühesten Verwendungen von Pilzen durch den Menschen war die Herstellung von fermentierten Produkten durch Hefen. Die bekannteste davon ist *Saccharomyces cerevisiae*; die Art, die auch unter dem Namen Bäckerhefe oder Brauhefe bekannt ist, wurde zur Mikrobe des Jahres 2022 ernannt.

Hefen gelten als die ersten domestizierten Mikroorganismen. Sie haben das menschliche Leben in vielerlei Hinsicht verändert und weitgehend verbessert. Hefen waren an mehreren wichtigen wissenschaftlichen Entdeckungen und Erfindungen direkt beteiligt. Hefen waren und sind ein wertvolles Werkzeug für Forscher in vielen Bereichen, darunter Genetik, Medizin, Biotechnologie sowie Evolutionsbiologie.

Summary

Fantastic yeasts in human history

The common history of fungi and humans goes back thousands of years. Fungi are an important part of human life and culture and are used for food, medicine, and various other purposes. One of the earliest uses of fungi by humans was the production of fermented products with the help of yeasts. The best-known yeast, *Saccharomyces cerevisiae*, which is also known as baker's yeast or brewer's yeast, was named Microbe of the Year 2022.

Yeasts are considered to be the first domesticated microorganisms. They have changed human life in many ways and largely improved. Yeasts have directly been involved in several important scientific discoveries and achievements. Throughout history, yeasts have been and continue to be a valuable tool for researchers in many fields, among them genetics, medicine, biotechnology as well as evolutionary biology.

Schlagworte:

Pilze, Hefen, Geschichte der Mikrobiologie, Lebensmittel, Biotechnologie, Biochemie, Genetik

Literatur

- [1] M. S. Dodd et al. (2017). Evidence for early life in Earth's oldest hydrothermal vent precipitates. *Nature* 543, 60–64.
- [2] T. Boekhout et al. (2021). The evolving species concepts used for yeasts: from phenotypes and genomes to speciation networks. *Fungal Diversity* 109, 27–55.
- [3] E. Perruchini et al. (2018). Revealing invisible brews: A new approach to the chemical identification of ancient beer. *Journal of Archaeological Science* 100, 176–190.
- [4] J. van Zuylen (1981). The microscopes of Antoni van Leeuwenhoek. *Journal of Microscopy* 121, 309–328.
- [5] T. Cocquyt et al. (2021). Neutron tomography of Van Leeuwenhoek's microscopes. *Science Advances* 7, eabf2402.
- [6] J. A. Barnett (1998). A history of research on yeasts 1: Work by chemists and biologists 1789–1850. *Yeast* 14, 1439–1451.
- [7] A. P. Hitchens, M. C. Leikind (1939). The Introduction of Agar-agar into Bacteriology. *Journal of Bacteriology* 37, 485–493.
- [8] J. A. Barnett, F. W. Lichtenthaler (2001). A history of research on yeasts 3: Emil Fischer, Eduard Buchner and their contemporaries, 1880–1900. *Yeast* 18, 363–388.
- [9] T. Boekhout et al. (2022). Trends in yeast diversity discovery. *Fungal Diversity* 114, 491–537.
- [10] B. R. Gibson et al. (2013). Comparative physiology and fermentation performance of Saaz and Froberg lager yeast strains and the parental species *Saccharomyces eubayanus*. *Yeast* 30, 255–266.
- [11] M. Hutzler et al. (2023). A new hypothesis for the origin of the lager yeast *Saccharomyces pastorianus*. *FEMS Yeast Research* 23, foad023.
- [12] B. Westermann, T. Klecker (2022). Vom Bierbrauen zur Forschung im 21. Jahrhundert. *BIOspektrum* 28, 11–13.
- [13] L. Pray (2008). L. H. Hartwell's yeast: A model organism for studying somatic mutations and cancer. *Nature Education* 1, 183.
- [14] J. A. Barnett (2004). A history of research on yeasts 7: enzymic adaptation and regulation. *Yeast* 21, 703–746.
- [15] S. Hohmann (2016). Nobel yeast research. *FEMS Yeast Research* 16, fow094.
- [16] A. Goffeau (1996). Life with 6000 genes. *Science* 274, 563–567.

- [17] A. Goffeau (2000). Four years of post-genomic life with 6,000 yeast genes. *FEBS Letters* 480, 37–41.
- [18] B. Scherens, A. Goffeau (2004). The uses of genome-wide yeast mutant collections. *Genome Biology* 5, 229.
- [19] N. Annaluru et al. (2017). Total synthesis of a functional designer eukaryotic chromosome. *Science* 344, 55–58.
- [20] K. Kannan, D. G. Gibson (2017). Yeast genome, by design. *Science* 355, 1024–1025.
- [21] J. Dai et al. (2020). Sc3.0: revamping and minimizing the yeast genome. *Genome Biology* 21, 205.
- [22] M. Oreb, J. Tripp (2020). Maßgeschneiderte Hefezellen für biotechnologische Anwendungen. *BIOspektrum* 28, 14–17.
- [23] R. Kumar, P. Kumar (2019). Yeast-based vaccines: New perspective in vaccine development and application. *FEMS Yeast Research* 19, foz007.
- [24] D. A. Abbott et al. (2009). Metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for production of carboxylic acids: current status and challenges. *FEMS Yeast Research* 9, 1123–1136.
- [25] S. Mozzachiodi et al. (2022). Yeasts from temperate forests. *Yeast* 39, 4–24.
- [26] A. M. Yurkov (2018). Yeasts of the soil – obscure but precious. *Yeast* 35, 369–378.
- [27] M. Groenewald et al. (2018). Diversity of yeast species from Dutch garden soil and the description of six novel Ascomycetes. *FEMS Yeast Research* 18, foy076.
- [28] K. Giannakou et al. (2020). Genomic adaptation of *Saccharomyces* species to industrial environments. *Frontiers in Genetics* 11, 916.
- [29] F. Bigey et al. (2021). Evidence for two main domestication trajectories in *Saccharomyces cerevisiae* linked to distinct bread-making processes. *Current Biology* 31, 722–732.e5.
- [30] T. Meier-Dörnberg et al. (2018). *Saccharomyces cerevisiae* variety diastaticus friend or foe? – spoilage potential and brewing ability of different *Saccharomyces cerevisiae* variety diastaticus yeast isolates by genetic, phenotypic and physiological characterization. *FEMS Yeast Research* 18, foy023.

Verfasst von:



Andrey M. Yurkov studierte Bodenkunde und Mikrobiologie an der Lomonossow-Universität Moskau und promovierte dort 2006. Er arbeitete an der Nationalen Stammsammlung industrieller Mikroorganismen (VKPM, Russland), der Lomonossow-Universität Moskau, Ruhr-Universität Bochum und Portugiesischen Stammsammlung der Hefekulturen (PYCC, Portugal). Seit 2012 ist er im Leibniz-Institut DSMZ im Kuratorium Pilze und Pilzsystematik tätig. Er ist ein aktives Mitglied von Fachgesellschaften, Organisationen und Kommissionen wie der Internationalen Vereinigung mikrobiologischer Gesellschaften (IUMS, nämlich MEM, WFCC und ICTF) und der Internationalen Mykologischen Vereinigung (IMA). Sein Arbeitsgebiet ist die Biodiversität, Ökologie und Taxonomie der Hefepilze.

Korrespondenz

Dr. Andrey M. Yurkov
 Pilze und Pilzsystematik
 Bioressourcen für Bioökonomie und Gesundheitsforschung
 Leibniz-Institut DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH
 38124 Braunschweig
 E-Mail: andrey.yurkov@dsmz.de



Verband | Biologie, Biowissenschaften
& Biomedizin in Deutschland

**GEMEINSAM
FÜR DIE**

BIEWISSENSCHAFTEN

Gute Gründe, dem VBIO beizutreten:

- Werden Sie Teil des größten Netzwerks von Biowissenschaftlern in Deutschland
- Unterstützen Sie uns, die Interessen der Biowissenschaften zu vertreten
- Nutzen Sie Vorteile im Beruf
- Bleiben Sie auf dem Laufenden – mit dem VBIO-Newsletter und dem Verbandsjournal „Biologie in unserer Zeit“
- Treten Sie ein für die Zukunft der Biologie



www.vbio.de

Jetzt beitreten!

