

Die Geweihförmige Holzkeule
(*Xylaria hypoxylon*)

Foto: Meike Piepenbring



Der Pilz, das unbekannte Wesen

Anwendungs- und grundlagenorientierte
Forschung zur Nutzung der pilzlichen Vielfalt
– der neue LOEWE-Schwerpunkt
»Integrative Pilzforschung« (IPF)

von *Stefanie Hense*

Manchmal lohnt es sich, entgegen dem allgemeinen Trend eigene Wege einzuschlagen. Für die Forschungen des Biologen Marco Thines, leitender Wissenschaftler am „Biodiversität und Klima-Forschungszentrum und Professor am Institut für Ökologie, Evolution und Biodiversität der Goethe-Universität, hat sich das vor einigen Monaten wieder einmal bestätigt. Schon seit Jahren konzentriert sich Thines' wissenschaftliches Interesse auf Pilze, obwohl sich jenseits der scientific community außer Köchen und Hobby-Pilzsammlern kaum jemand um Fungi kümmerte.

In Helge Bode, Inhaber der Merck-Stiftungsprofessur für Molekulare Biotechnologie, fand Thines einen Verbündeten, und im Sommer dieses Jahres konnten die beiden das Land Hessen davon überzeugen, dass ihre Pläne die Unterstützung von LOEWE (Landes-Offensive zur Entwicklung Wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz) verdienen: Im Hessischen Ministe-

rium für Wissenschaft und Kunst wurde entschieden, dass in der fünften LOEWE-Staffel auch der Schwerpunkt „Integrative Pilzforschung“ (IPF) eingerichtet wird; ihm stehen in den kommenden drei Jahren rund 4,5 Million Euro zur Verfügung. Koordiniert werden die IPF-Aktivitäten von Thines und Bode, die nicht nur mit Frankfurter Wissenschaftlern zusammenarbeiten, sondern auch mit Kollegen aus Kassel, Gießen und Marburg.

Dass die Forschungsmittel gut angelegt sind, steht für Marco Thines außer Frage: „Pilze sind die reinsten Tausendsassas“, schwärmt er. „Mit ihrer Hilfe lässt sich unglaublich vieles herstellen. Brot, Käse, Wein und wichtige Medikamente, aber auch Biokraftstoffe, umweltfreundliche Beschichtungen und essentielle Nährstoffe. Außerdem können sie Holz und anderes organisches Material zu Kompost und Humus zersetzen, sie tragen zur Abfallentsorgung und zur Energiegewinnung bei.“ Dabei sind das nur die Anwendungsmöglichkeiten für schon bekannte Pilzarten – schon sie bergen

ein großes wirtschaftliches Potenzial. „Der Mykologie sind rund 100.000 Pilzarten bekannt“, sagt Thines, „davon schätzungsweise 15.000 in Deutschland. Gerade mal eine Handvoll Pilze sind umfassend untersucht, und über fünfzig bis hundert Arten weiß man so einigermaßen Bescheid. Man weiß also nur von weit weniger als einem Tausendstel auf mehr als eine Million vermuteten Pilzarten etwas zu den Nutzungsmöglichkeiten. Wenn man sich das überlegt, bekommt man eine Ahnung davon, was für ein Schatz hier noch zu heben ist.“

Pilze sammeln in nah und fern

Ihren Ausgangspunkt nimmt die Schatzsuche in Projektbereich A, der von der Mykologin Meike Piepenbring geleitet wird. Auch sie ist Professorin am Institut für Ökologie, Evolution und Biodiversität. Mit ihren Mitarbeitern sowie Kollegen der Universitäten zu Marburg und Kassel ist sie als professionelle Pilzsammlerin unterwegs: „Zum einen suchen wir die Pilze an ausgewählten ‚Hotspots‘ in den Tropen, wo die Suche

besonders ergiebig ist. Wir waren zum Beispiel in Panama unterwegs und in der südwestchinesischen Provinz Yunnan.“ Oder auch auf der Insel La Réunion, die zu Frankreich gehört und einig hundert Kilometer östlich von Madagaskar liegt. „Aber genauso wichtig sind uns die Exkursionen, die wir hier in Hessen machen“, ergänzt Piepenbring. „Da sammeln wir zum Beispiel im Nationalpark Kellerwald/Edersee oder im Taunus, sozusagen vor der Haustür. Es gibt nämlich auch hier noch viele Pilze, die schlecht oder gar nicht bekannt sind, insbesondere unter den Mikropilzen.“

Gleich ob Piepenbring und ihre Mitarbeiter in Taunus, am Edersee oder auf einer Insel im Indischen Ozean nach unbekanntem Pilzen suchen: Sie halten ihren Augen offen, nehmen bei Bedarf eine Lupe dazu, um Großpilze zu finden. Bei Mikropilzen ist die Suche schon etwas aufwändiger: Sie nehmen eine Bodenprobe, ein gerade gepflücktes Blatt oder ein anderes Substrat, bringen es auf ein Nährmedium. Sie isolieren die Mikropilze, die dann darauf

wachsen und bringen sie in Kontakt mit anderen Organismen, etwa mit Bakterien, um erste Hinweise auf die Wirksamkeit der Pilze zu bekommen. Für die Bestimmung der Arten rücken die Mykologen den Pilzbelegen mit dem Licht- oder sogar Elektronenmikroskop zu Leibe. Mit Hilfe von analytischen Methoden – insbesondere mit der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie und Gaschromatographie – erfolgt dann die chemische Charakterisierung der Pilze durch die Analytiker und Biotechnologen: Welche Produkte werden gebildet, welche Zwischenprodukte treten im Stoffwechsel des Pilzes auf und in welcher Konzentration liegen sie jeweils vor?

Neue Entdeckung(en)

Dann fragen sich die Mykologen: An welcher Stelle lässt sich der Pilz in das etablierte Klassifikations-Schema einordnen? Welcher Abteilung, welcher Klasse, Ordnung, Familie, Gattung und Art gehört er an? „Gerade tropische Mikropilze passen oft nicht in das bekannte System“, erklärt Meike Piepenbring. So hat sie kürz-

lich in Panama auf den Blättern der Grasart *Dichanthelium cordobense* einen winzigen, mit bloßem Auge kaum erkennbaren Pilz entdeckt, der zur Ordnung *Hypocreales* gehört. Seine Familie konnte noch nicht bestimmt werden, aber Gattung und Art sind in jedem Fall neu, so dass Meike Piepenbring und die an der Entdeckung beteiligten Wissenschaftler dem Pilz einen Namen geben dürfen.

Dass der neue Pilz zur Ordnung *Hypocreales* gehört, weckt die Hoffnung, dass die Frankfurter Mykologen bei ihrer Schatzsuche ein Goldstück entdeckt haben; es gibt in der Ordnung *Hypocreales* so nützliche Exemplare wie das Mutterkorn – die von ihm produzierten Alkaloide werden in der Medizin genutzt – und *Trichoderma*-Arten, die zur Bekämpfung von Schadpilzen an Nutzpflanzen eingesetzt werden. Schließlich sind nicht alle Pilze willkommen – auch Fußpilz, *Candida*, der giftige Knollenblätterpilz, Allergien auslösende Pilze und eben pilzliche Parasiten gehören zum Reich der Fungi.

Ein weiteres wichtiges Anliegen der Forscher im Projektbereich A ist es, die Vielfalt der in verschiedenen Gebieten vorhandenen Pilzarten systematisch zu untersuchen. So können sie besonders schützenswerte Areale erkennen und für Naturschutzmaßnahmen vorschlagen.

Bevor jetzt die Wissenschaftler um Marco Thines und Helge Bode der DNA-Sequenz und dem biotechnischen Potenzial der neu entdeckten Pilzart zu Leibe rücken können, müssen die Mykologen aus Projektbereich A noch herausfinden, wie der neue Pilz zu konservieren und zu kultivieren ist. Langfristig soll nämlich das biotechnische Potenzial wirtschaftlich genutzt werden, und dafür muss der Pilz im Labor gezüchtet werden. Im Rahmen des neuen LOEWE-Schwerpunkts IPF ist daher für die Forschung im Projektbereich A auch die Stelle eines Kurators vorgesehen, der sich um die Sammlung lebender Pilze in Kultur kümmert, die Meike Piepenbring, ihre Kollegen und die Mitarbeiter anlegen.

Insgesamt umfasst das Projekt mit seinen drei Teilbereichen mehr als 20 Stellen für den wissenschaftlichen Nachwuchs: „Bei der Integrierten Pilzforschung werden 15 bis 20 Doktoranden ausgebildet, dazu kommen zwei Postdoktoranden, zwei Nachwuchsgruppenleiter und eine Juniorprofessur“, zählt Marco Thines auf, „und für die gibt es natürlich auch gemeinsame Veranstaltungen. Für die Doktoranden sind Workshops gedacht, in denen es in erster Linie um Methodenvermittlung geht. Und dann haben wir Treffen, bei denen es um wissenschaftlichen Austausch geht, wir nennen sie Retreats. Die sind so etwas Ähnliches wie Kolloquien, aber im Mittelpunkt steht die Weiterentwicklung der Forschung des oder der Vortragenden.“

Interdisziplinäre Arbeit

Für diese Forschung geben die Mykologen der Biodiversitätsforschung die von ihnen identifizierten Pilz-Stämme dann weiter an die Molekulargenetiker, Biochemiker und Biotechnologen, mit denen sie kooperieren: „Bei unserer Schatzsuche arbeiten verschiedene Wissenschaftsdisziplinen zusammen, sowohl grundlagen- als auch anwendungsorientierte. Auf diese Weise profitieren sie voneinander“, sagt Marco Thines. So steht der Projektbereich C, den er leiten wird, für sich betrachtet auf der Seite der Grundlagenforschung: Das Genom eines Pilzes, also die gesamte Erbinformation, die in seiner DNA enthalten ist, muss sequenziert, analysiert und letztlich verstanden werden, zumindest in Abschnitten. Die DNA ist nämlich nicht nur für die Vererbung zuständig, sondern sie steuert zugleich den gesamten Stoffwechsel eines Organismus – also auch die Synthese von Wirkstoffen, die ein Pilz produziert. Dabei bedienen



Helge Bode (links) und Marco Thines Foto: Uwe Dettmar

sich die Wissenschaftler manchmal eines Hilfsmittels: Sie betrachten Stoffwechselvorgänge zunächst nicht an den Pilzen, deren Potenzial wirtschaftlich genutzt werden soll, sondern an Modellorganismen. „Dafür eignen sich bei weitem nicht alle Pilze“, gibt Thines zu bedenken, „sondern nur solche, die ein kleines Genom haben, sich gut kultivieren lassen und die biochemisch sehr divers sind, in deren Familie und Gattung also

viele verschiedene Stoffe synthetisiert werden.“ Wenn die DNA-Information dann verstanden ist, kann sie in Projektbereich B, dessen Arbeit Helge Bode koordiniert, umgemünzt werden in wirtschaftlich nutzbare Anwendungen.

In der DNA mancher Pilze, so genannter Oomyceten („Eipilze“), finden sich zum Beispiel Gene, die für die Synthese ungesättigter Fettsäuren zuständig sind. Oomyceten sind äußerst weit verbreitet. Es gibt sie in Wüsten und Regenwäldern, in gemäßigten Breiten wie in arktischen Regionen. Die meisten Menschen haben allerdings noch nie von ihnen gehört – und wenn doch, dann nichts Gutes; die Pflanzenschädlinge unter ihnen verursachen jedes Jahr Verluste in Milliardenhöhe. Eine wichtige Fähigkeit haben sie aber doch: die zur Fettsäure-Produktion. Marco Thines und seine Kollegen fragen sich also zunächst: „Welcher Teil der Erbinformation signalisiert dem Pilz, dass eine bestimmte Fettsäure produziert werden soll? Welches Signal aus der Umgebung des Pilzes schaltet dann die Gene zur Fettsäureproduktion an? Mit Hilfe welcher Gene wird die Fettsäureproduktion schließlich gesteuert?“ Die Antworten auf diese Fragen können die Fischbestände der Meere schonen und damit letztlich zum Natur- und Artenschutz beitragen.

Bauanleitung für Omega-3-Fettsäuren

Der menschliche Körper kann nämlich keine so genannten langkettigen Omega-3-Fettsäuren bilden; diese müssen mit der Nahrung aufgenommen werden, um das Nerven- sowie das Herz-Kreislauf-System gesund zu erhalten. Sie sind in Lachs, Hering, Makrele und anderen Seefischen enthalten. Oomyceten hingegen können zwar hochwertige Omega-3-Fettsäuren herstellen. Der „Ertrag“ ist jedoch zu gering, als dass er den Bedarf der Menschen (beziehungsweise der Nahrungsmittelindustrie) decken und damit die tierischen Ressourcen schonen könnte. Die Forscher aus Projektbereich C haben nun auf der Oomyceten-DNA die molekulare Bauanleitung für die Synthese der begehrten Omega-3-Fettsäuren entdeckt: Sie suchen nun unter den Oomyceten-Arten diejenigen mit der optimalen Gen-Ausstattung für die Omega-3-Fettsäuren-Produktion. Im Rahmen eines Teilprojektes des LOEWE-Schwerpunkts sollen nun die dazu notwendigen Gene auf die Fett produzierende Hefe *Yarrowia lipolytica* übertragen werden. Die Nahrungsmittelindustrie kann auf diese Weise einerseits die Fischbestände schonen und zugleich Omega-3-Fettsäuren rentabel und mit geringem Aufwand produzieren.

Rentabel und mit geringem Aufwand könnten auch die genetischen Ressourcen von Flechten (zum Beispiel der Gattung *Usnea* (Bartflechten) genutzt werden, produzieren sie doch wertvolle Naturstoffe, wie die Usninsäure: einen Wirkstoff, der wegen seiner antibiotischen und konservierenden Eigenschaften in pflegenden Kosmetika wie Hautcremes und Antischuppen-Shampoos verwendet wird sowie in Medikamenten gegen Infektionen der oberen Atemwege. Wie alle Flechten sind auch die Bartflechten symbiotische Lebensgemeinschaften aus einem Pilz und einem Cyanobakterium bzw. einer Alge, und wie alle Flechten wachsen sie ausgesprochen langsam. „Wenn die Gene, die an der Usninsäure-Synthese beteiligt sind, erst einmal identifiziert sind, könnten wir versuchen, sie in Hefen einzusetzen, so dass Usninsäure von der Hefe produziert wird“, erläutert Helge Bode. „Damit hätten wir einen nachhaltigen Zugang zu dieser Substanz und wir könnten sie breiter anwenden. Genauso ist es zum Beispiel mit der Vulpinsäure, die ebenfalls von einer Flechte produziert wird. Wir möchten sie von einer Hefe herstellen lassen, indem wir die Gene für die Vulpinsäure-Biosynthese in die Hefen einbringen.“

Neue Impulse für die Produktion von Biosprit

Selbst ein „Klassiker“ der Biotechnologen und Genetiker ist noch für spektakuläre biotechnische Anwendungen gut, die Wissenschaftler arbeiten auch mit sehr populären, weit verbreiteten und nicht schädlichen Pilzen – ein Schatz aus Goldmünzen und Edelsteinen kann schließlich auch in einer einfachen alten Kiste verborgen sein. Zum Beispiel in der Bäckerhefe, *Saccharomyces cerevisiae*, dem bestuntersuchten und bestverstandenen Pilz überhaupt. Deren Erbgut hat der Frankfurter Molekularbiologe Eckhard Boles derart verändert, dass sie Bio-Ethanol aus Xylose statt aus Glucose herstellen kann,

also aus Pflanzenabfällen wie Stroh oder Grünschnitt. „Bio-Kraftstoff ist ja so interessant, weil man dadurch unabhängig vom Erdöl werden will“, sagt Boles. „Bislang wurden für die Herstellung aber immer Pflanzen gebraucht, die eigentlich als Nahrungsmittel dienen. Mais, Weizen und Zuckerrohr zum Beispiel. Das war für viele aus ethischen Gründen nicht akzeptabel und hat außerdem die Lebensmittelpreise in die Höhe getrieben. Durch den Einsatz der manipulierten Hefen ist Biosprit jetzt eine echte Alternative zum Erdöl geworden.“

Erdöl dient aber nicht nur als Brennstoff, das heißt als Energiequelle. Es ist auch das Ausgangsmaterial für die Produktion vieler Chemikalien und Kunststoffe, und auch dort



Der Fliegenpilz (*Amanita muscaria*) Foto: Meike Piepenbring

hoffen die Wissenschaftler, mit der Hilfe von Pilzen das Erdöl auf ungewöhnlichen Wegen zu ersetzen: In dem neuen LOEWE-Schwerpunkt IPF wird Eckhard Boles daher nach Pilzen suchen, die neuartige Fettsäuren mit einer speziellen Struktur synthetisieren. Diese Fettsäuren sollen dann als Bausteine für neuartige Bio-Polymere dienen – aus den Pilz-Produkten kann man also Kunststoff herstellen. Weil man die neuen Kunststoffe in großen Mengen und nicht etwa aus wertvollen Rohstoffen, sondern aus Abfällen herstellen will, bedient man sich anschließend wieder des schon bekannten Tricks mit der Hefe: Nachdem die Wissenschaftler aus Projektbereich C die Gene für die Fettsäureproduktion bestimmt haben, wollen Eckhard Boles und seine Kollegen von Projektbereich B diese Gene in die DNA von Hefen einsetzen, so dass diese jetzt die neuartigen Fettsäuren herstellen. Auch bei der Kunststoffproduktion eröffnen Pilze, nämlich die genetisch veränderten Hefen, den Wissenschaftlern, der Industrie und letztlich allen Verbrauchern die Möglichkeit, in absehbarer Zukunft vom Erdöl unabhängig zu werden.

Neben diesen biotechnologisch relevanten Projekten widmet sich der LOEWE-Schwerpunkt auch der Suche nach neuen Naturstoffen, die in der Humanmedizin eingesetzt werden können: Immer mehr pathogene Bakterien werden resistent gegen die gebräuchlichen Antibiotika, so dass diese ihnen nichts mehr anhaben können. Manche Patienten werden dann erst im Krankenhaus richtig krank, weil in Operationssälen und auf Stationen multiresistente Keime lauern, die man nur noch mit wenigen und teuren Reserve-Antibiotika bekämpfen kann. „Ein gezieltes Screening von sekundärstoffreichen Pilzgruppen, also die systematische Untersuchung von Pilzen, die viele verschiedene Verbindungen produzieren, könnte hier möglicherweise Abhilfe schaffen und zur Identifizierung neuer Antibiotika führen“, sagt Helge Bode.

Er schränkt allerdings ein: „Von der Idee bzw. der Entdeckung solcher Substanzen bis zum fertigen Medikament ist es ein weiter Weg. Das kann zehn Jahre und länger dauern und kostet riesige Summen. Das kann der LOEWE-Schwerpunkt natürlich nicht leisten. Wir kooperieren aber im Rahmen des LOEWE-Schwerpunkts mit der Pharmaindustrie, und wir werden versuchen, vielversprechende Substanzen zusammen mit der Industrie weiterzuentwickeln. So gelingt es vielleicht langfristig, aus diesen Substanzen Medikamente zu entwickeln.“ Das wären dann vielleicht noch einige glänzende Goldstücke für die bereits gut gefüllte Schatzkiste der medizinischen Anwendungen, die durch Pilze verbessert oder überhaupt erst ermöglicht wurden: „Pilze produzieren wichtige Antibiotika, zum Beispiel Penicillin und Cephalosporin“, sagt Helge Bode. „Und ohne das von Pilzen produzierte Cyclosporin wäre die moderne Transplantationsmedizin nicht denkbar, weil es die körpereigene Abwehr eines Organempfängers unterdrückt, damit ein Spenderorgan nicht abgestoßen wird.“