

GERHARD BRAUS

## Das Königreich der Pilze: Vom Fluch der Pharaonen zur kulinarischen Bereicherung

(vorgetragen in der Plenarsitzung am 3. Juli 2009)

### *Pilze und ihre Rolle im Ökosystem*

Pilze erwecken ganz unterschiedliche Assoziationen: sie reichen vom wohl-schmeckenden Fruchtkörper des Steinpilzes bis zum giftigen Fliegenpilz, der sich in Hexenringen zeigen kann. Pilze sind aber auch die Schimmel an den Kacheln im Badezimmer oder der Fußpilz aus der Dusche. Auf der anderen Seite machen Edelschimmel unterschiedliche Nahrungsmittel schmackhafter, oder die Hefen liefern Bier, Wein und biotechnologische Produkte wie Insulin.

In der Natur spielen Pilze eine ganz zentrale Rolle für den Erhalt unseres Ökosystems. Sie sind am Kohlenstoffkreislauf der Erde beteiligt, indem sie die gewaltigen Reste der Kohlenstoffverbindungen von abgestorbenen Zellen wieder in Kohlendioxid umwandeln. Da es sich meist um pflanzliches Material handelt, spricht man von einem Saprophyten. Pilze bilden damit einen Teil des Zyklus, der den Kohlenstoff wieder für die Photosynthese von Cyanobakterien und Pflanzen zur Verfügung stellt, so dass erneut Zucker gebildet werden können. Die Effizienz dieses Prozesses erkennt man zwischen Herbst und Frühling, wenn die abgefallenen und abgestorbenen Blätter innerhalb von wenigen Monaten dank der Aktivität der Pilze und anderer Mikroorganismen wieder verschwunden und dem Kreislauf zurückgegeben worden sind. Die besondere Bedeutung der Pilze liegt in ihrem



Gerhard Braus, Professor für Mikrobiologie und Genetik an der Georg-August-Universität Göttingen, O. Mitglied der Akademie seit 2009

außerordentlich breiten metabolischen Arsenal. Eine vielfältige Enzymausstattung erlaubt auch den Abbau von zahlreichen komplexen pflanzlichen Zellwand-Polymeren, die anderen Organismen als Nahrung nicht zugänglich sind. Zu diesen Substanzen zählen die Bestandteile des Holzes oder der Pflanzenfasern wie z.B. die Lignine oder Cellulose und ihre Derivate, die durch Rot- und Weißfäulepilze abgebaut werden können.

Pilze sind jedoch nicht nur durch ihre Abbaufähigkeiten für die Vegetation wichtig. In unseren Breiten gäbe es keine Wälder, wenn nicht Pilze durch ihre Symbiose mit Bäumen über die Pilzwurzel (Mykorrhizza) die Versorgung mit Wasser, Stickstoffverbindungen, Mineralien, Phosphaten und anderen Spurenelementen sicherstellten und im Gegenzug die Produkte der Photosynthese durch die Pflanze geliefert bekämen. Es sind aber nicht nur die Bäume, sondern auch zahlreiche andere Pflanzen, die mit Pilzen vergesellschaftet sein müssen, um gut wachsen zu können. Auch die Erstbesiedlung von so unwirtlichen Habitaten wie unbelebten Felsen wird durch Pionierorganismen wie die Flechten, eine Symbiose von Pilzen mit Grünalgen oder Cyanobakterien, größtenteils überhaupt erst ermöglicht.

### *Pilze und ihre Verwandten: Hyphe und Hefe als Erfolgsmodell*

Trotz ihrer ökologischen Bedeutung ist die mikrobielle Vielfalt der Pilze praktisch noch unerforscht. David L. Hawksworth (Surrey, UK) geht von ca. 1,5 Millionen Pilzarten aus, von denen nur ein Bruchteil von weniger als 5% bisher beschrieben ist [1, 2]. Taxonomisch sind die Pilze ursprünglich häufig in der Botanik studiert worden, weil sie normalerweise ähnlich wie die Pflanzen unbeweglich und ihre Zellen von Zellwänden umgeben sind. Allerdings besitzen sie keinerlei Fähigkeit zur Photosynthese. Heute weiß man, dass es sich bei den Pilzen um eine monophyletische Gruppe handelt, die zum Superkönigreich der Opisthokonta gehört, die neben den Pilzen auch die Metazoa, d.h. die Tiere und damit auch den Menschen, sowie die Choanoflagellaten umfasst, die man heute noch im Plankton der Ozeane findet [3, 4]. Weiter hat sich herausgestellt, dass auch intrazelluläre Parasiten wie die Mikrosporidien, die eine Reihe von Zellen befallen können und selbst keine Zellwände besitzen, mit den Pilzen verwandt sind. Die Abtrennung innerhalb der gemeinsamen Vorfahren von Pilzen, Choanoflagellaten und den Metazoa erfolgte vermutlich vor ca. 1 Milliarde Jahren, als sich die Pilze – möglicherweise im Zusammenhang mit der Eroberung des Landes durch die Pflanzen – von den anderen beiden Gruppen abgetrennt haben. Man schätzt, daß sich vor ca. 800 Millionen Jahren die Choano-

flagellaten von den Metazoa separiert haben. Die ältesten bisher gefundenen fossilen Belege für flechtenähnliche Pilze stammen aus China, und ihr Alter wird auf etwa 600 Millionen Jahre geschätzt [5].

Der ökologische Erfolg der Pilze beruht in erster Linie darauf, dass sie in der Mehrzahl als röhrenförmiges Filament wachsen, man spricht von einer Hyphe. Die Hyphen können verzweigen, so dass ein Hyphengeflecht entsteht, das sogenannte Myzel. Die Hyphe hat eine sehr stoffwechsellaktive Wachstumsspitze, mit der der Organismus in Substrate – aber auch in Organismen – eindringen und diese damit besiedeln und schließlich abbauen kann. Die Hyphe ist bei höheren Pilzen aus Zellsegmenten aufgebaut, die als Module immer wieder wiederholt werden können. Damit hat das Gesamtmyzel keine definierte Größe und kann sich in einer entsprechenden Umwelt zu einem riesigen Organismus entwickeln. In den Wäldern von Montana wurden Individuen von *Armillaria* (Hallimasch) auf einer Fläche von mehr als 15 Hektar gefunden, deren Alter auf mehr als 1500 Jahren geschätzt wurde und deren geschätztes Gewicht dafür spricht, dass Pilze zu den größten Individuen auf unserer Erde gehören [6]. Ein typischer filamentöser Modellpilz, der in der Grundlagenforschung eingesetzt wird und sich im Labor auf einer Petrischale kultivieren lässt, ist der Schimmel *Aspergillus nidulans* (Abbildung 1). Dieser Pilz besitzt auch einen sexuellen Zyklus, das heißt, der Organismus lässt sich kreuzen und ist damit für genetische Studien geeignet. Die geschlossenen sexuellen Fruchtkörper, die aus den Hyphen entstehen, nennt man Cleistothecien, und die ursprüngliche Hyphe ist praktisch nicht mehr zu erkennen.

Im Gegensatz zur Hyphe repräsentiert die Hefe einen ganz anderen pilzlichen Lebensstil. Alle einzelligen Pilze werden als Hefen bezeichnet. Sie leben auf Früchten, Bäumen, im Boden oder auch auf der menschlichen Haut. Die Hefe *Candida albicans* ist ein Kommensale der menschlichen Schleimhaut, der aber auch zahlreiche Krankheiten bis hin zu lebensbedrohenden systemischen Infektionen in immunsupprimierten Patienten hervorrufen kann. Die bekannteste Hefe ist wahrscheinlich die Bäcker- oder Bierhefe *Saccharomyces cerevisiae*, einer der ältesten Kulturbegleiter des Menschen. Die Herstellung von brot-, bier- oder weinähnlichen Produkten ist mehr als 6000 Jahre alt. Die Hefen wurden dabei mit den Früchten mitgeliefert, die verwertet wurden. Nicht zuletzt dank den oben genannten Produkten ist die Hefe, wirtschaftlich gesehen, auch noch heute einer der wichtigsten Mikroorganismen. Seit mehr als 100 Jahren sind die Hefen aber nicht nur für die Nahrungsmittelproduktion oder in der Biotechnologie, sondern auch als Wissenschaftsbegleiter von Bedeutung und haben sich zu einem der wichtigsten Modellsysteme der Grundlagenforschung entwickelt. Selbst



Abbildung 1: Hefen und Schimmelpilze. Dargestellt sind die in der Abteilung Molekulare Mikrobiologie und Genetik bearbeiteten Organismen. Links: Verschiedene Mutantensämme der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* in ihrer Hefeform (Sc) oder als Pseudohyph (PH). Mitte: *Aspergillus nidulans*: Vegetatives Wachstum mit unterschiedlich farbigen asexuellen Sporen, die der Kolonie die gelbe oder die weiße Farbe geben (An) und die Bildung der sexuellen Fruchtkörper (Cleistothecien: Cl). Rechts: pathogene Pilze: oben das Rapspathogen *Verticillium longisporum* (VL) und unten das opportunistische Pathogen *Aspergillus fumigatus* (Af), das insbesondere bei einem defekten Immunsystem gefährlich werden kann.

die Bäckerhefe hat nicht nur die Möglichkeit, als Einzeller zu leben, sondern kann unter geeigneten Bedingungen auf ein fadenähnliches Wachstum umschalten, bei dem aber die individuellen Zellen noch erhalten bleiben. Man spricht hier von einer Pseudohyph (Abbildung 1) und bei der Fähigkeit zum Umschalten vom Dimorphismus. Manche pathogenen Pilze wie die dimorphe Hefe *Candida albicans* besitzen diese Fähigkeit des Umschaltens, und häufig ist nur eine der beiden Lebensformen pathogen, so dass ein genaueres molekulares Verständnis des Schaltvorgangs für die Kontrolle des Erregers von Bedeutung sein kann.

*Schimmelpilze: Verderber und Veredler unserer Nahrungsmittel und Produzenten für die Biotechnologie*

Die für das Gesamtsystem positive Abbaufähigkeit der Pilze hat für unsere Nahrungsmittel zwei unterschiedliche Seiten, bei denen Fluch und Segen manchmal sehr nahe beieinander liegen. Pilze bauen jegliches Pflanzenmaterial ab, was die landwirtschaftlichen Produkte für unsere Ernährung mit einschließt. Ungeachtet des Einsatzes von immer raffinierteren Fungiziden

geht etwa ein Drittel aller landwirtschaftlichen Produkte an die Pilze verloren. Man schätzt, dass uns Pilze ohne den Einsatz von Fungiziden nur noch ein Drittel unserer pflanzlichen Nahrung übriglassen würden, ein Problem, das sich mit dem Ansteigen des Bedarfs an Nahrungsmitteln für eine entsprechend steigende Bevölkerung durchaus stetig verschärft. Dies schließt die Wirkung von biotrophen Pilzen mit ein, die in lebenden Pflanzen den Ertrag reduzieren. Mit einem erhöhten Anbau ist dabei manchmal das Auftauchen von neuen Erregern verbunden. Ein solches Beispiel ist *Verticillium longisporum*, der den Ertrag in den Rapsfeldern Zentraleuropas dezimiert. Andere Verticillien befallen Salat oder auch Olivenbäume (Abbildung 1). Noch bedenklicher sind nekrotrophe Pilze, die Pflanzenzellen töten und dann abbauen. Gewaltige Verluste verursacht jedoch auch die Vielzahl von nichtpathogenen saprophytischen Schimmelpilzen, die nach der Ernte und während der Lagerung oder des Transportes Nahrung abbauen und damit verderben. Es bleibt dabei nicht nur beim Abbau. Eine weitere Eigenschaft der Pilze ist deren Vielfalt in der Produktion von Sekundärmetaboliten. Dies schließt eine Reihe von sehr effektiven Pilzgiften (Mykotoxinen) mit ein.

Die verschiedenen Seiten der Pilze lassen sich an zwei wichtigen Gattungen unter den Schimmelpilzen verdeutlichen. Der Pinselschimmel (*Penicillium*) ist als Blauschimmel ein typischer Nahrungsmittelverderber, der sich auf Früchten genauso wie auf Milchprodukten finden lässt, auf die er durch seine über die Luft verbreiteten Sporen gelangt. Ein begrenzter *Penicillium*-befall kann durchaus zu einer kulinarischen Aufwertung und Veredelung unserer Nahrungsmittel führen, wenn man an verschiedene Blauschimmelkäse wie z.B. den französischen Roquefort denkt, der durch die ursprünglich sicher nicht geplante Besiedlung mit *Penicillium roqueforti* in französischen Käsereien entstanden ist. Sir Alexander Fleming erkannte 1928 eine ganz neue Seite von *Penicillium* und läutete damit ein neues Zeitalter für die Bedeutung dieses Pilzes für unser tägliches Leben ein. Alles begann mit der Weiteruntersuchung einer von *Penicillium notatum* kontaminierten Bakterienplatte, die andere Forscher vielleicht entsorgt hätten. Die Pilzspore, die irgendwie auf die Petrischale gelangt und zur Kolonie ausgewachsen war, war ganz offensichtlich in der Lage, durch die Ausscheidung einer Substanz, deren chemische Zusammensetzung Fleming nicht kannte, das Bakterienwachstum zu hemmen. Fleming untersuchte in diesen Jahren am St. Mary's Hospital in London Staphylococcen und benannte den offensichtlich ausgeschiedenen pilzlichen Wirkstoff der Einfachheit halber nach dem produzierenden Pilz als Penicillin. Das Zeitalter der Antibiotika, die nicht nur von Pilzen, sondern auch von Bakterien produziert werden, konnte beginnen [7, 8].

Der Gießkannenschimmel *Aspergillus* steht für eine weitere Gruppe von Pilzen, die die verschiedenen Facetten der Schimmel für die menschliche Kultur verdeutlichen können. Die Aspergillen sind erstmals von dem Florentiner Mönch Pier Antonio Micheli beschrieben worden. Der Sporenträger erinnerte ihn an das Aspergill, das Weihgefäß in der katholischen Kirche. Entgegen der allgemeinen Lehrmeinung, dass Pilze durch Spontanzeugung aus Materie, zum Beispiel aus Schlamm, entstehen könnten, formulierte Micheli, ein Autodidakt, der nicht auf einer der berühmten Universitäten jener Zeit studiert hatte, im Jahre 1729 die These, dass Pilze aus den Sporen von Pilzen stammen. In seinem Werk „Nova Plantarum Genera“, das aus diesem Jahr stammt, hat er eine Vielzahl neuer Pilze beschrieben und seine Hypothesen auch experimentell untersucht.

Die Aspergillen sehen zwar alle relativ gleich aus, der Vergleich der genetischen Informationen zahlreicher unterschiedlicher Gießkannenschimmel hat jedoch zu der Schlussfolgerung geführt, dass verschiedene Aspergillen in ihrer Verwandtschaft ähnlich weit auseinanderliegen können wie Fisch und Mensch [9]. Entsprechend unterschiedlich werden die Aspergillen wahrgenommen. Der wissenschaftliche Repräsentant *Aspergillus nidulans* wurde bereits erwähnt. *Aspergillus oryzae* ist aus der asiatischen Küche nicht wegzudenken und ist sowohl an der Herstellung von Sojasauce als auch an der Gewinnung von Sake beteiligt. *Aspergillus niger*, ein schwarzer Gießkannenschimmel, repräsentiert die weiße Biotechnologie und produziert zum Beispiel die Zitronensäure, die als Konservierungsmittel in zahlreichen Softdrinks, Säften oder Marmeladen zum Einsatz kommt. Bis 1920 wurde Zitronensäure noch aus Zitronen und Limonen gewonnen, und es gab praktisch ein italienisches Monopol für dieses Produkt, das durch die viel billigere Produktion durch Schimmelpilze in kürzester Zeit weggeffegt wurde.

Auf der anderen Seite gilt *Aspergillus fumigatus* (Figur 1) als einer der teuersten Pilze unseres Gesundheitssystems. Die medizinische Bedeutung humanpathogener Pilze hat in den letzten Jahren zum Teil dramatisch zugenommen. *A. fumigatus* ist für 90% aller Aspergillusinfektionen verantwortlich. Dieser Pilz lebt eigentlich im Kompost und ist daher auch gegenüber höheren Temperaturen tolerant. Weiter hat er relativ kleine Sporen, die wie auch bei zahlreichen anderen Schimmeln über die Luft verbreitet werden und so auch in unsere Lunge gelangen können. *A. fumigatus* ist ein gewaltiges Problem für Patienten mit einem kompromittierten Immunsystem und kann relativ schnell zum Todesrisiko werden, wenn der Pilz aus der Lunge über das Blut in andere Teile des Körpers vordringt. Dann kann *A. fumigatus* die lebensbedrohende, invasive pulmonale bis generalisierte Aspergillose (systemische Aspergillose) verursachen.

Auch Aspergillen bilden zahlreiche Sekundärmetabolite, und dies schließt auch die Synthese der Penicilline mit ein. Am bekanntesten ist das nach *Aspergillus flavus* benannte Aflatoxin, das diesen Organismus zu einem der gefährlichsten Nahrungsmittelverderber macht. Die Substanz Aflatoxin gehört zu den Polyketiden und wird durch zahlreiche Enzyme synthetisiert, die in einem Gencluster kodiert werden. Es sind mehr als 20 verschiedene Varianten der Aflatoxine bekannt. Aflatoxine schädigen zunächst die Leber und gehören zu den krebserregendsten Substanzen, die man zur Zeit kennt. Der LD50-Wert, d.h. derjenige Wert, bei dem die Hälfte aller untersuchten Individuen stirbt, liegt für die Ratte bei nur etwa 7 mg pro kg Körpergewicht. Aflatoxin findet man v.a. in den subtropischen Bereichen auf Nüssen wie Erdnüssen und Pistazien, aber auch auf Gewürzen, Getreiden oder Obst. Über die Tiernahrung kann Aflatoxin auch sekundär Milch oder Milchprodukte vergiften. Die Nahrungsmittel unter den Grabbeigaben, die man den Pharaonen in ihren Gräbern im alten Ägypten mitgegeben hat, haben zu einer sehr großen Dichte an Pilzsporen geführt. Unter diesen Sporen sind auch zahlreiche Aspergillen. Man vermutet *A. flavus* in Kombination mit anderen Mikroorganismen als einen der möglichen Gründe, die zum sogenannten Fluch der Pharaonen geführt haben. Auf diesen Fluch der Pharaonen ist der mysteriöse Tod von zahlreichen Forschern – aber auch Grabräubern – zurückgeführt worden, die diese Gräber als erste betreten und erforscht bzw. bestohlen haben. Die Regulation der pilzlichen Aflatoxinsynthese ist heute ein sehr stark beforschtes Gebiet und von hoher Bedeutung für die Vermeidung toxinhaltiger Nahrungsmittel [10].

### *Sekundärmetabolismus und Entwicklung: Pilze als Modellsystem*

Mittlerweile sind ca. 100 pilzliche Genome vollständig sequenziert; die Genomgrößen von Pilzen liegen zwischen 10 und fast 90 Megabasenpaaren. Dies entspricht auf der einen Seite den Genomgrößen der größten Bakterien bis zu fast dem Genom der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana*. Die immer größere Anzahl an entschlüsselten Pilzgenomen hat gezeigt, dass es zahlreiche noch unentdeckte Sekundärmetabolite geben muss, die unter den bisher untersuchten Laborbedingungen jedoch nicht gebildet werden. Die Rolle der Sekundärmetabolite in biologischen Systemen ist nicht immer eindeutig geklärt und häufig vielfältig. Pilzliche Sekundärmetabolite sind nicht nur als Toxine Ursache von Krankheiten oder als Antibiotika wie die bereits erwähnten Penicilline die Waffen gegen Infektionskrankheiten.

Sie dienen häufig der biologischen Kommunikation zwischen unterschiedlichen Arten oder den Arten einer Spezies. Die hohe biologische Aktivität von Sekundärmetaboliten macht diese zu einer wichtigen Quelle für neue Therapeutika. So werden Cyclosporine als immunsupprimierende Substanzen oder Lovastatin als Cholesterinsenker eingesetzt. In den letzten 50 Jahren sind Tausende pilzliche Sekundärmetabolite isoliert worden.

Gegenwärtig wird intensiv darüber diskutiert, wie neue Sekundärmetabolite isoliert werden können, da viele Sekundärmetabolismuscencluster unter Kulturbedingungen nicht abgelesen werden. Die Analyse der Genome belegt, dass das Potential möglicher Sekundärmetabolite bei weitem noch nicht ausgeschöpft wurde. So gibt es allein in *Aspergillus nidulans* etwa 50 Gencluster für die Synthese von möglichen und bisher nicht näher untersuchten Sekundärstoffen.

Über ganz unterschiedliche Ansätze wird gegenwärtig versucht, die Inhaltsstoffe zu identifizieren, für die ein Gencluster über die darin kodierten Enzyme verantwortlich ist. Wenn ein Gencluster „still“ ist, d.h. unter den normalen Bedingungen nicht exprimiert wird, so muss in das regulatorische Gefüge der Zelle eingegriffen und dieses zunächst verstanden werden. So wurden Transkriptionsfaktoren und Elemente der Signaltransduktion zur Biosynthese von pilzlichen Sekundärmetaboliten identifiziert. Durch die Aufklärung der intrazellulären Regulationsmechanismen sollte es möglich sein, ein grundsätzliches Verständnis der Bedeutung dieser Substanzen zu erlangen. Inzwischen ist es gelungen, über das Anschalten von Transkriptionsfaktoren die ersten stillen Gencluster zu aktivieren und die dadurch entstandenen neuen Sekundärstoffe in der Zelle zu identifizieren [11].

Durch zahlreiche Untersuchungen hat sich weiter gezeigt, dass mit Entwicklungsvorgängen häufig ein ganz spezifischer Sekundärmetabolismus korreliert. Damit ergibt sich die Möglichkeit, über die Analyse von Entwicklungsstadien die Expression von Sekundärmetaboliten zu untersuchen. Entwicklungsvorgänge werden durch eine Reihe von inneren und externen Signalen (Sexualhormon: sog. Pheromone, Ernährung, Sauerstoffmangel, Gegenwart anderer Organismen), aber auch z.B. durch die Gegenwart oder Abwesenheit von Licht ausgelöst. Gerade das Studium des „Pilzauges“, das die Erkennung von Licht ermöglicht, hat in den letzten Jahren zahlreiche bedeutende Fortschritte gemacht. Bei *Aspergillen* führte die Entschlüsselung der Genome schließlich zur Entdeckung und Charakterisierung zahlreicher Lichtrezeptoren. Die molekulare Wirkung von Licht bei *A. nidulans* wurde erst vor kurzem etwas besser verstanden. Im Dunkeln läuft der komplexe Differenzierungsvorgang der Fruchtkörperbildung ab, bei dem die oben erwähnten Cleistothecien entstehen. Die Differenzierung wird mit



einem spezifischen Sekundärmetabolismus synchronisiert. Die asexuellen Sporen, die durch den Wind verbreitet werden, werden im Licht gebildet. Die sexuellen Sporen in den Fruchtkörpern werden im Boden und damit im Dunkeln gebildet und überwintern. Man stellt sich vor, dass Sekundärmetabolite den Fruchtkörper vor Fressfeinden schützen. Die synchrone Bildung von Fruchtkörperbildung und Sekundärmetabolismus erfordert, dass mehrere Proteine zusammenwirken. Das licht-sensitive Velvet-Protein, ein vor Dekaden in den USA entdecktes Protein, bildet im Dunkeln eine molekulare Brücke zwischen einem Regulator des Sekundärmetabolismus und einem Entwicklungsregulator (Abbildung 2). Durch Licht wird die Menge des Brückenproteins reduziert, so dass der Komplex zerfällt und die sexuelle Entwicklung und der Sekundärmetabolismus herunterreguliert werden [12]. Auch Störungen im zellulären Apparat, der die Stabilität von Proteinen während der Entwicklung kontrolliert, führen zur Induktion und Synthese neuer und ungewöhnlicher Sekundärmetabolite [13].

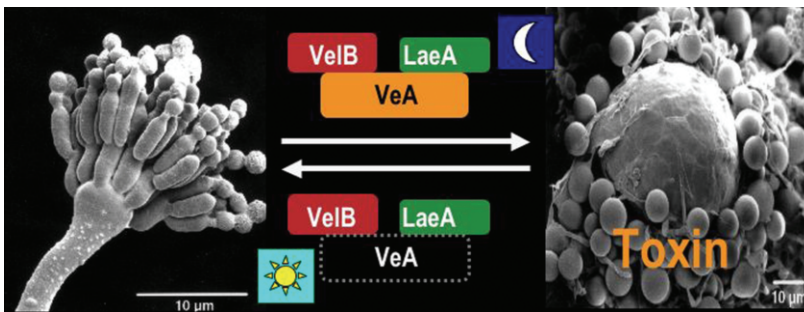


Abbildung 2: Molekulare Koordination von pilzlicher Entwicklung und Sekundärmetabolismus.

Das Velvet-Protein (VeA) verbindet im Dunkeln im Zellkern den zentralen Regulator der Toxinproduktion LaeA mit dem Regulator der sexuellen Entwicklung VelB zu dem aktiven Velvet-Komplex. Dieser Komplex bewirkt die sexuelle Entwicklung und die Toxinproduktion im Schimmelpilz *Aspergillus nidulans* (rechts). Licht verhindert, dass das Velvet-Protein in den Kern gelangt, und damit die Komplexbildung. Anstelle des sexuellen Zyklus und der Toxinbildung wird im Licht die Bildung asexueller Sporen gefördert (links).

Aus der Untersuchung des Sekundärmetabolismus während der Entwicklung und der direkten Aktivierung unbekannter Sekundärmetabolismusgencluster ergeben sich neue Möglichkeiten zur Erforschung bisher unbekannter – und vielleicht biotechnologisch interessanter – Sekundär-

metabolite. Daneben gilt es, das riesige Potential noch unerforschter Pilze mit ihren bisher noch unbekanntem Metaboliten in der Zukunft weiter zu erforschen.

### Literatur

- [1] Hawksworth, D.L. (1991) The fungal dimension of biodiversity: Magnitude, significance and conservation. *Mycol. Res.* 95, 641–655.
- [2] Hawksworth, D.L. & Rossmann, A.Y. (1997) Where are all the undescribed fungi? *Phytopathology* 87, 888–891.
- [3] Cavalier-Smith T. (2009) Megaphylogeny, cell body plans, adaptive zones: causes and timing of eukaryot basal radiations. *J. Eukaryot. Microbiol.* 56, 26–33.
- [4] Ruiz-Trillo I., Burger, G. Holland, P.W.H., King, N., Lang, B.F., Roger, A.J. & Gray, M.W. (2007) The origins of multicellularity: a multi-taxon genome initiative. *Trends Genet.* 23, 113–118.
- [5] Yuan, X, Xiao, S & Taylor, T.N. (2005) Lichen-like symbiosis 600 million years ago. *Science* 308, 1017–1020.
- [6] Smith, M.L., Bruhn, J.N. & Anderson, J.B. 1992. The fungus *Armillaria bulbosa* is among the largest and oldest living organisms. *Nature* 356, 428–431.
- [7] Fleming, A. (1929) On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium* with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Br. J. Exp. Path.* 10, 216–226.
- [8] Bentley, R. (2005) The development of penicillin: genesis of a famous antibiotic. *Perspect. Biol. Med.* 48, 444–452.
- [9] Galagan, J.E., Calvo, S.E., Cuomo, C., Ma, L.J., Wortman, J., Batzoglu, S., Lee, S.I., Brudno, M., Batürkmen, M., Spevak, S.S., Clutterbuck, J., Kapitonov, V., Jurka, J., Scacciochio, C., Farman, M, Butler, J., Purcell, S., Harris, S., Braus, G.H., Draht, O., Busch, S., D'Enfert, C., Bouchier, C., Goldman, G.H., Griffith-Jones, S., Vienken, K., Pain, A., Selker, E.U., Archer, D., Penalva, M.A., Oakley, B.R., Momany, M., Sano, M., Tanaka, T., Kumagai, T., Machida, M., Nierman, W.C., Denning, D.W., Caddick, M., Hynes, M., Paoletti, M., Fischer, R., Miller, B., Dyer, P., Sachs, M.S., Osmani, S.A. & Birren, B. (2005) Sequencing of *Aspergillus nidulans* and comparative analysis with *A. fumigatus* and *A. oryzae*. *Nature*. 438, 1105–1115.
- [10] Georgianna, D.R. & Payne, GA (2009) Genetic regulation of aflatoxin biosynthesis: from gene to genome. *Fungal Genet. Biol.* 46, 113–125.
- [11] Bergman, S., Schürmann, J., Scherlach, K., Lange, C., Brakhage, A.A. & Hertweck, C. (2007) Activation of fungal silent gene clusters: a new avenue to drug discovery. *Nat. Chem. Biol.* 3, 213–217.
- [12] Bayram, Ö., Krappmann, S., Ni, M., Bok, J.W., Helmstaedt, K., Valerius, O., Braus-Stromeyer, S., Kwon, N.J., Keller, N.P., Yu, J.H. & Braus, G.H. (2008) VelB/VeA/LaeA complex coordinates light signal with fungal development and secondary metabolism. *Science*. 320, 1504–1506.
- [13] Busch, S., Schwier, E.U., Nahlik, K., Bayram, Ö., Draht, O.W., Helmstaedt, K., Krappmann, S., Valerius, O., Lipscomb, W.N. & Braus, G.H. (2007) An eight-subunit COP9 signalosome with an intact JAMM motif is required for fungal fruit body formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104, 8125–8130.