

Biotechnologische Nutzung der Vielfalt – Metagenomanalyse erschließt bisher ungenutzte mikrobielle Diversität

Wolfgang Liebl, TU München

Mikroorganismen sind auf der Erde ubiquitär verbreitet – von der Atmosphäre über terrestrische und aquatische Lebensräume an der Erdoberfläche bis hin zu Lebensräumen tief in der Erdkruste und in der Tiefsee – und liegen fast immer in mehr oder weniger komplexen mikrobiellen Konsortien mit anderen Mikroorganismen vergesellschaftet vor. Sie vollbringen essentielle Stoffumwandlungen in globalen Stoffkreisläufen und vermögen zum Teil unter ganz erstaunlichen Lebensumständen (Extreme von Hitze und Kälte, Acidität und Alkalinität, Salzgehalt, Strahlung, Druck, Nährstofflimitierung usw.) zu überleben und sich zu vermehren.

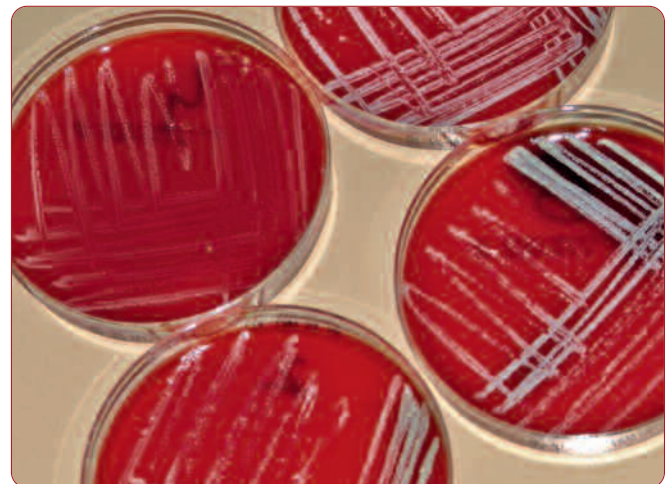
Schätzungen zufolge enthält die Biosphäre 100- bis 1000-mal mehr mikrobielle Genome (etwa 10^{30} – 10^{31}) als alle Zellen von Pflanzen und Tieren zusammen genommen. Aufgrund dieser astronomisch erscheinenden Zahl, aber auch wegen der von Mikrobiologen und Biochemikern oft an isolierten Stämmen gewonnenen Erkenntnisse über die große chemische und metabolische Vielfalt der Mikroorganismen, kann davon ausgegangen werden, dass sowohl die größte genetische Biodiversität, als auch die größte enzymatische und physiologische Biodiversität bei den prokaryontischen (Bakterien und Archaeen) und eukaryontischen Mikroorganismen (Pilze, Mikroalgen, Protozoen) und deren Viren bzw. Phagen zu finden ist. Hochdurchsatz-Sequenzierungsmethoden erlauben heute eine viel umfassendere Beurteilung der mikrobiellen Diversität als dies bisher möglich war.

In ihren natürlichen Lebensräumen liegen Mikroorganismen fast immer in mehr oder weniger komplexen mikrobiellen Gemeinschaften vor. Die meisten dieser Mikroorganismen sind bisher nicht kultiviert (d.h. im Labor gezüchtet) geschweige denn genauer untersucht worden. Diese enorme, aber großteils unerforschte mikrobielle Diversität beinhaltet auch die genetische Basis für neue, biotechnologisch nutzbare Enzyme, Stoffwechselwege und Wirkstoffe. Aber wie kann man diese potentiell nutzbaren Substanzen untersuchen, wenn man die Mikroorganismen nicht im Labor züchten kann?

Metagenomanalyse – der Ausweg aus dem Dilemma

Die relativ junge Disziplin der Metagenomanalyse bietet einen Ausweg aus dem Dilemma, dass wir aus der gewaltigen Vielfalt der Mikroorganismen nur einen recht bescheidenen Anteil kultivieren und näher untersuchen können. Bei der Untersuchung von Metagenomen (bzw. auch von Metatranskriptomen und Metaproteomen) umgeht man das Problem der unkultivierbarkeit der Mehrzahl der Mikroorganismen und untersucht direkt die Gesamtheit der Genome (bzw. Transkriptome oder Proteome) in einer Umwelt-

probe. Metagenomanalysen sind dazu geeignet, einerseits die Zusammensetzung komplexer mikrobieller Konsortien zu analysieren und andererseits nach Genen für neue biotechnologisch relevante Enzyme oder Stoffwechselwege zu suchen. Für die Suche nach neuen Genen in Metagenomen gibt es grundsätzlich zwei verschiedene Vorgehensweisen, sequenzbasiert oder funktionsbasiert. In beiden Fällen stellen die Isolierung von Metagenom-DNA direkt aus Umweltproben oder aus Anreicherungskulturen und die Verwendung dieser DNA für die Herstellung von Genbanken mit kleinen oder großen Fragmenten in einem geeigneten Wirt/Vektor-System in der Regel die ersten Schritte dar. Dieses Wirt/Vektor-System allerdings ist häufig noch ein Problem. Üblicherweise wird das Darmbakterium *Escherichia coli* als Wirtsorganismus für die Herstellung von Metagenom-Genbanken eingesetzt. Allerdings sind nicht alle „Fremdgene“ aus den Metagenom-Genbanken in *E. coli* funktionsfähig, viele davon können in diesem Wirtsbakterium nicht abgelesen (man sagt auch exprimiert) werden. *E. coli* stellt beim funktionellen Screening von Metagenom-Klonbibliotheken also gewissermaßen eine Art Filter dar, der aus den heterologen (=fremden) Genen bzw. deren Genprodukten lediglich jene heraus filtert, die kompatibel sind mit dem *E. coli* eigenen Genexpressionsapparat. Hier setzen jetzt viele aktuelle Forschungsprojekte an: es geht um die Entwicklung von neuen Wirt-/Vektor- und Genexpressionssystemen, um den riesigen Fundus natürlicher Reaktionen des mikrobiellen Stoffwechsels besser erkunden und für die Anwendung erschließen zu können.



Nur ein Bruchteil der existierenden Bakterien und Pilze lässt sich wie hier im Labor kultivieren. Die Metagenomanalyse erlaubt es, auch die nicht kultivierbaren Mikroorganismen zu untersuchen und deren natürliche Vielfalt zu nutzen (Foto: emerald-photo – Fotolia.com).