

Internationale Konferenz ProkaGENOMICS 2017–7th European Conference on Prokaryotic and Fungal Genomics¹

vom 19. bis 22. September 2017 in Göttingen

Bericht: Petra Ehrenreich, Rolf Daniel (beide Göttingen) und Michael Hecker ML (Greifswald)

Die Konferenzserie ProkaGENOMICS – *European Conference on Prokaryotic and Fungal Genomics* wurde in diesem Jahr zum 7. Mal an der Georg-August-Universität Göttingen ausgerichtet. Ein Blick zurück auf die Anfänge dieser Konferenzserie ist außerordentlich aufschlussreich. Während der ersten Veranstaltung im Jahr 2003 wurden die vollständigen Sequenzen von acht mikrobiellen Genomen aus der Taufe gehoben und als enormer Fortschritt gefeiert. Insgesamt waren damals weltweit die Sequenzen von 150 Genomen bekannt, eine Zahl, die heute, nur 14 Jahre später, ein einziges Labor an einem Vormittag produzieren kann. Auf der diesjährigen Veranstaltung eröffneten sich den Tagungsteilnehmern tiefgehende Einblicke in mikrobielle Stoffwechselfvorgänge, Regulation und Populationsdynamik, die weit über das hinausgehen, was man sich damals vorstellen konnte. Die Grundlagen für diesen enormen Erkenntnisgewinn wurden damals gelegt, Basis dafür waren und sind die rasanten Fortschritte der OMICS-Technologien, die die funktionelle Genomforschung ungemein vorantreiben und die Bezeichnung OMICS-Revolution rechtfertigen.

Die funktionelle Genomforschung an Mikroorganismen ist das Leitthema der ProkaGENOMICS-Tagungen und trifft damit einen Forschungsbereich mit hohem Innovationspotential. Entsprechend groß ist das Interesse an der Tagung. In diesem Jahr trafen sich rund 200 Wissenschaftler aus mehr als 25 verschiedenen Ländern, um einem ambitionierten Programm aus 52 Vorträgen und etwa 100 Posterpräsentationen zu folgen. Die Veranstaltung wurde vom Norddeutschen Zentrum für Mikrobielle Genomforschung (NZMG) unter Federführung der Tagungspräsidenten Rolf DANIEL (Universität Göttingen), Michael HECKER ML (Universität Greifswald) und Alfred PÜHLER ML (Universität Bielefeld) organisiert. Alle Vorträge können an dieser Stelle nicht besprochen werden, eine Auswahl soll dennoch die aktuellen Entwicklungen in diesem sich rasant entwickelnden Forschungsgebiet umreißen.

Mikroorganismen haben auf den menschlichen Körper sowohl positiven als auch negativen Einfluss, sei es beispielsweise als lebenswichtige Bewohner vieler Körperregionen, wie Haut und Darm, oder als Auslöser bedrohlicher Infektionskrankheiten. Umso wichtiger ist ein genaues Verständnis der zu Grunde liegenden zellulären Vorgänge, Regulations-

¹ Informationen zur Internationalen Konferenz finden Sie auch auf der Leopoldina-Website: <http://www.leopoldina.org/de/veranstaltungen/veranstaltung/event/2471/>.

mechanismen und Kommunikationswege. Mit den heutigen technischen Möglichkeiten sind tiefe Einblicke in die Wechselbeziehungen zwischen Wirt und Erreger mikrobieller Infektionen möglich. Der exzellente Eröffnungsvortrag von Alistair BROWN (University of Aberdeen, Großbritannien) zeigte die heutigen Fortschritte in diesem Forschungsbereich am Beispiel von *Candida albicans*. Dieser humanpathogene Pilz kann nahezu jeden Bereich des menschlichen Körpers besiedeln, was gerade bei immungeschwächten Patienten mitunter verheerende Folgen haben kann – die Mortalitätsrate nach einer systemischen Infektion liegt bei 40%. Alistair BROWN beleuchtete den Einfluss einer ganzen Reihe von Virulenzfaktoren und Fitnessattributen auf das Infektionsgeschehen und lieferte Erklärungen für die unterschiedliche Virulenz von *C. albicans*. Das Wissen über die Biologie dieser Pilze und deren Wechselwirkung mit dem menschlichen Immunsystem wird sicherlich zur Entwicklung geeigneter Diagnostika und Therapeutika beitragen. Klar wurde aber auch, dass die gezeigten *In-vitro*-Studien noch weit vom tatsächlichen hochkomplexen und dynamischen Geflecht zellulärer Wechselwirkungen zwischen Wirtsorganismus und Pilz *in vivo* entfernt sind.

Eine Reihe weiterer hochinteressanter Tagungsbeiträge befasste sich mit der Dynamik von bakteriellen Infektionen im menschlichen Organismus. Sebastian SUERBAUM ML (Max von Pettenkofer-Institut, München) zeigte Studien zur *In-vivo*-Evolution von *Helicobacter pylori* bei chronischen Mageninfektionen. Die treibende Kraft scheinen Rekombinationsereignisse (insbesondere *Macro Imports*) bei gemischten Infektionen zu sein. Die daraus resultierende genetische Diversität der Bakterienpopulation führt zu phänotypischen Unterschieden, so dass wichtige Abwehrmechanismen des Immunsystems umgangen werden und Impfungen wirkungslos werden können. Auch Xavier DIDELOT (Imperial College London, Großbritannien) präsentierte Studien, die auf eine hohe genetische Diversität der meisten pathogenen Bakterien innerhalb eines infizierten Individuums schließen lassen. Eine Erkenntnis mit weitreichenden Folgen für Untersuchungen zu Resistenzentwicklungen und Übertragungswegen.

Uwe VÖLKER (Universitätsmedizin Greifswald) stellte *In-vivo*-Studien des Infektionsgeschehens bei *Staphylococcus aureus*-Infektionen dar. Er konnte zeigen, dass sich bereits mit den aus derartigen Studien verfügbaren nur geringen Zellzahlen im Wirt verwertbare Ergebnisse mittels OMICS-Methoden erzielen lassen. Ähnlich beeindruckend war der Vortrag von Dirk BUMANN (Biozentrum der Universität Basel, Schweiz), der mit neuen Techniken das Stoffwechselgeschehen pathogener Bakterien unter Infektionsbedingungen verfolgen konnte.

Eine ganze Reihe von Vorträgen thematisierte alternative Strategien zur Bekämpfung von mikrobiellen Antibiotikaresistenzen, die eine zunehmende Gefahr darstellen. Jan Maarten VAN DIJL (University of Groningen, Niederlande) sprach gar von zukünftigen geschätzten 10 Millionen Todesfällen jährlich weltweit und damit einer größeren Bedrohung als durch Krebserkrankungen (Quelle: <https://amr-review.org>). Er stellte einen interessanten Ansatz zur Weiterentwicklung eines in der Arbeitsgruppe von Jörg STÜLKE (Universität Göttingen) konstruierten, genomreduzierten *Bacillus subtilis*-Stammes für die Herstellung von spezifischen Antigenen und damit letztendlich eines Impfstoffs gegen *Staphylococcus aureus* vor. Marc LILES (Auburn University, AL, USA) zeigte Ergebnisse einer groß angelegten metagenomischen Studie eines agrarwirtschaftlich genutzten Bodens, die zur Identifizierung und heterologen Expression einer Vielzahl unbekannter

PKS-Gencluster führte. Polyketidsynthasen (PKS) sind Enzyme, die in verschiedensten Bodenmikroorganismen gefunden werden und der Synthese von Polyketidantibiotika, wie z.B. von Tetracyclinen oder Makroliden, dienen. PKS sind daher von großem Interesse für die Entwicklung neuer, wirksamer Antibiotika für den medizinischen Einsatz. Die von Mark LILES gezeigte Methodik, die den Einsatz neuartiger BAC (*Bacterial Artificial Chromosome*)-Vektoren für die Genbankkonstruktion mit einer NGS (*Next Generation Sequencing*)-Screening-Pipeline verbindet, führte zur Identifizierung einer deutlich größeren Diversität neuartiger PKS-Cluster als die bislang verwendeten methodischen Ansätze.

Aber nicht nur im medizinischen Bereich lassen sich die neuen OMICS-Technologien vielversprechend einsetzen. Auch die industrielle Biotechnologie hat aufgrund dieser Entwicklungen bereits deutlich an Bedeutung gewonnen, lassen sich doch mit Hilfe von mikrobiellen Enzymen Produktionsverfahren optimieren, Energiekosten senken oder durch Nutzung nachwachsender Rohstoffe eine Reduzierung der Rohstoffabhängigkeit erreichen. Karl-Erich JAEGER (Universität Düsseldorf) verdeutlichte anhand zahlreicher Beispiele die Eignung metagenomischer Ansätze bei der Identifizierung von neuen Naturstoffen und promiscuen Biokatalysatoren für biotechnologische Anwendungen. Voraussetzung dafür sind geeignete Shuttle-Vektoren für die heterologe Expression und effiziente Expressionssysteme wie TREX in Kombination mit Hochdurchsatztechnologien für das Screening. Anett SCHALLMEY (Technische Universität Braunschweig) zeigte einen gänzlich anderen Weg zur Identifizierung neuer Biokatalysatoren für die Biotechnologie. Die mittlerweile in öffentlichen Datenbanken zugänglichen Sequenzdaten aus diversen Metagenomstudien stellen einen enormen Fundus für neuartige Enzyme dar und lassen sich *in silico* durch *Database Mining* durchmustern. Am Beispiel von Halohydrin-Dehalogenasen (HHDH), die in der organischen Synthese als Biokatalysatoren zur Herstellung verschiedener Epoxide und β -substituierter Alkohole eingesetzt werden, zeigte sie, dass mittels spezifischer Sequenzmotive eine Identifizierung neuer Sequenzen dieser Enzymklasse in Datenbanken möglich war. Die so gefundenen neuen HHDHs wiesen teilweise neue biokatalytische Eigenschaften auf. Mittels *Protein Engineering* gelang es, die Thermostabilität und Enantioselektivität zu verbessern.

Mehrere Tagungsbeiträge beleuchteten die Biologie von Bakteriophagen, ein in der Vergangenheit eher vernachlässigtes Gebiet. Heute weiß man, Phagen sind extrem verbreitet und dies in weit höherer Anzahl als angenommen, auch im menschlichen Körper. Sie spielen eine große Rolle bei der Aufrechterhaltung der mikrobiellen Balance und können eine wichtige therapeutische Alternative zu Antibiotika darstellen. Martha CLOKIE (University of Leicester, Großbritannien) referierte Versuche, die zur Identifizierung einer Reihe von Phagen gegen *Clostridioides difficile*, einen der häufigsten Krankenhauskeime, führten. Sie zeigte, dass der kombinierte Einsatz dieser Phagen in Tiermodellen eine Kolonialisierung von *C. difficile* effektiv reduzieren und die Überlebensdauer des Wirts deutlich verlängern konnte.

Bakteriophagen überdauern häufig als Prophagen, also in Form von Phagen-DNA, die in das Genom ihrer bakteriellen Wirtsstämme integriert ist. So besteht beispielsweise das Genom von *Corynebacterium glutamicum* zu mehr als 6% aus proviraler DNA. Julia FRUNZKE (Forschungszentrum Jülich) zeigte interessante Versuche zur Regulation, also Induktion bzw. *Silencing*, von Prophagen in diesem industriell relevanten Bakterium.

CgpS (*Corynebacterium glutamicum Prophage Silencer*) ist homolog zu sogenannten xenogenen Silencern in Aktinomyzeten, die an AT-reichen Regionen von Fremd-DNA binden, die über horizontalen Gentransfer aufgenommen wurde. Rotem SOREK (Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel) zeigte, dass es eine Art molekulare Kommunikation während einer Phageninfektion gibt, die verantwortlich für die Entscheidung ist, ob ein Prophage im Genom integriert bleibt oder in die lytische Phase eintritt. Es gibt Hinweise, dass derartige Kommunikationssysteme weit verbreitet sind, dass aber verschiedene Phagen unterschiedliche „Sprachen“ nutzen. Möglicherweise bieten sich hier neue Ansatzpunkte für gezielte Bekämpfungsstrategien.

Ein weiterer Themenbereich zahlreicher Tagungsbeiträge war die Analyse komplexer Mikrobengemeinschaften verschiedenster Lebensräume. Die modernen OMICS-Technologien erlauben immer detailliertere und verlässlichere Aussagen zur Zusammensetzung von Mikroorganismenpopulationen, bis hin zur Rekonstruktion einzelner bislang unbekannter Mikroorganismenstämme und deren Funktion innerhalb der Population. Mikrobielle Prozesse haben generell einen starken Einfluss auf das gesamte jeweilige Ökosystem. Sara SJÖLING (Södertörn-Universität, Stockholm, Schweden) zeigte diesbezügliche Untersuchungen polarer und subpolarer Sedimente im Hinblick auf die Anpassung der Mikroorganismenpopulationen an diese extremen Lebensräume und die Veränderungen durch anthropogenen Einfluss. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass mikrobielle Populationen subpolarer Sedimente flexibler auf Veränderungen reagieren können als Gemeinschaften polarer Herkunft. Diese Untersuchungen können nur allererste Hinweise zur Beantwortung der Fragestellungen nach der Bedeutung und Dynamik von Mikrobengemeinschaften liefern, bedenkt man die ungeheure Vielfalt verschiedenster Ökosysteme und die gewaltige Dimension der zu analysierenden Daten. Erste Anstrengungen in dieser Richtung stellte Peer BORK ML (European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg) anhand der TARA-Oceans-Expedition dar. Ein internationales Konsortium von mehr als 260 Wissenschaftlern aus 21 Instituten haben seit 2009 mehr als 35 000 Proben aus den Ozeanen weltweit genommen. Die Analyse dieser Daten wird noch Jahre dauern und erhebt den ambitionierten Anspruch, Erkenntnisse über das „Planetary Microbiom“ zu liefern. Dagegen wirken die ebenfalls von Peer BORK vorgestellten Untersuchungen zur menschlichen Darmflora geradezu überschaubar. Eine Veränderung der mikrobiellen Darmflora wird mittlerweile mit über 30 verschiedenen Krankheiten assoziiert, darunter schwerwiegende Erkrankungen wie Adipositas, Multiple Sklerose und Darmkrebs. Die Methodik hat sich in jüngster Zeit dermaßen weiterentwickelt, dass sich beispielsweise mittels metagenomweiter Assoziationsstudien (MWAS) die Auswirkungen einzelner Arzneien nachverfolgen lassen. SNVs (*Single Nucleotide Variants*) werden eingesetzt, um Spender- bzw. Empfängerstämme nach Fäkaltransplantationen zu ermitteln, oder helfen bei der Identifizierung von erworbenen pathogenen bzw. probiotischen Stämmen im Mikrobiom. In diesem Forschungsbereich steckt eine enorme Dynamik, die sich mit zunehmender Mächtigkeit der verwendeten Techniken fortentwickelt. Dennoch bleibt das Fazit: Trotz der gewaltigen Fortschritte gerade bei den Sequenziertechnologien und der Datenauswertung – eine technologische Sättigung ist noch längst nicht erreicht.

Dr. Petra EHRENREICH
Georg-August-Universität Göttingen
Institut für Mikrobiologie und Genetik
Grisebachstraße 8
37077 Göttingen
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 551 391 9893
Fax: +49 551 391 2181
E-Mail: pehrenr@gwdg.de

Prof. Dr. Rolf DANIEL
Georg-August-Universität Göttingen
Institut für Mikrobiologie und Genetik
Grisebachstraße 8
37077 Göttingen
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 551 393 3827
Fax: +49 551 391 2181
E-Mail: rdaniel@gwdg.de

Prof. Dr. Michael HECKER
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
Institut für Mikrobiologie
Jahnstraße 15
17487 Greifswald
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 3834 864233
Fax: +49 3834 864202
E-Mail: hecker@uni-greifswald.de