

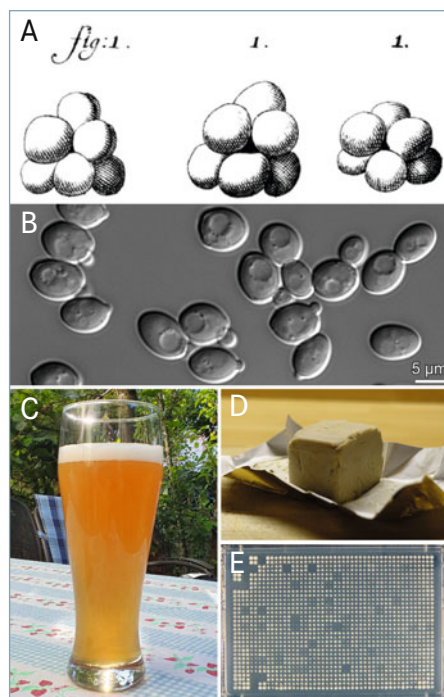
## Hefe *Saccharomyces cerevisiae* – Mikrobe des Jahres 2022

# Vom Bierbrauen zur Forschung im 21. Jahrhundert

BENEDIKT WESTERMANN, TILL KLECKER  
INSTITUT FÜR ZELLBIOLOGIE, UNIVERSITÄT BAYREUTH

**Baker's yeast *Saccharomyces cerevisiae* has been used in the production of food and alcoholic beverages since ancient times. In the last century it emerged as a leading model organism for studying molecular processes in eukaryotic cells, and it still is a very powerful experimental system in 21<sup>st</sup> century biology. The remarkable features of this unicellular fungus made its astonishing journey from the brewery and bakery to the research laboratory possible.**

DOI: 10.1007/s12268-022-1687-8  
© Die Autoren 2022



▲ **Abb. 1:** Die Lebensräume von *Saccharomyces cerevisiae*. **A**, Schemazeichnung von Hefezellen von Antoni van Leeuwenhoek in einem Brief an Thomas Gale, 1680. **B**, knospende Hefezellen im Lichtmikroskop (differenzieller Interferenzkontrast, DIC). **C, D**, Hefe ist unverzichtbar für die Herstellung von Nahrungs- und Genussmitteln. **E**, Mit einem Roboter können im Labor 1536 Hefekolonien mit hoher Präzision auf eine Agarplatte gestempelt und über ihr Wachstum genetische Netzwerke analysiert werden. Bild: Stefan Böckler, Universität Bayreuth.

*Wir wollen auch sonnderlichen/das füran allenthalbn in unsern Stettn/Märckten/unnd auf dem Lannde/zu kainem Pier/merer stuckh/dann allain Gersten/hopffen/und wasser/genomen unnd geprauchtt solle werden.*

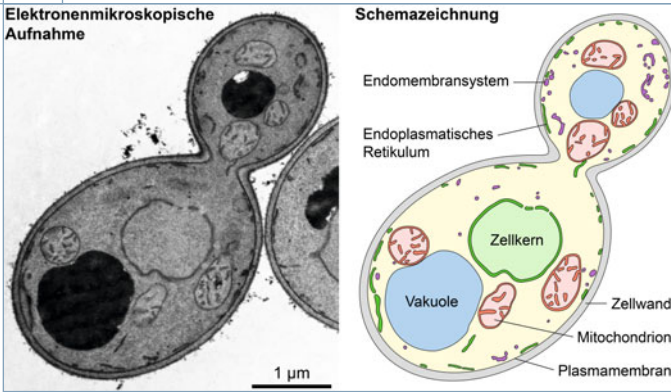
■ So lautet das Bayerische Reinheitsgebot, erlassen in der Landesordnung des Herzogtums Bayern am 23. April 1516. Es besagt, dass für das Brauen von Bier als Zutaten („stuckh“) lediglich Gerstenmalz, Hopfen und Wasser erlaubt sind. Eine ganz entscheidende Zutat fehlt jedoch: die Hefe.

Die Bedeutung der Hefe für die Gärung war vor 500 Jahren noch unbekannt. Da es noch keine geeigneten Mikroskope gab, um die 5–10 Mikrometer kleinen Zellen zu beobachten, wusste man nicht, dass es sich um vermehrungsfähige Lebewesen handelt. Erst Antoni van Leeuwenhoek beobachtete 1680 im von ihm entwickelten Lichtmikroskop, dass sich im Bier während der Gärung viele kleine Teilchen bilden, die das Bier trübe machen (**Abb. 1A–C**). Jedoch war van Leeuwenhoek nicht bewusst, welche entscheidende Rolle die Hefe beim Brauprozess spielt. Es dauerte fast 200 weitere Jahre, bis Louis Pasteur 1858 erkannte, dass Hefezellen lebende Organismen sind, die für die alkoholische Gärung verantwortlich sind [1]. Die erste Reinzucht einer Brauhefe gelang 1883 Emil Christian Hansen in den Laboratorien der Kopenhagener Carlsberg-Brauerei.

### Wechselnder Stoffwechsel – Vorteil Alkohol

*Saccharomyces cerevisiae* heißt übersetzt in etwa „Zuckerpilz des Bieres“. Warum ist dieser einzellige Pilz aus der Abteilung Ascomycota so ein hervorragender Braumeister? In der freien Wildbahn leben Hefezellen auf der Oberfläche von Pflanzen und Früchten und ernähren sich von deren Kohlenhydraten. Dabei konsumieren sie zuerst Zucker wie Glucose oder Fructose, die sie zu CO<sub>2</sub> und Ethanol abbauen (Glykolyse und Gärung). Auch wenn sie dadurch relativ wenig Stoffwechselenergie gewinnt, ergibt sich ein Vorteil für die Hefe, da der ausgeschiedene Alkohol konkurrierende Mikroorganismen abtötet. Erst wenn die abbaubaren Zucker limitierend werden, stellt die Hefe ihren Stoffwechsel um und konsumiert das Ethanol, das sie selbst produziert hat, und gewinnt daraus effizient ATP durch mitochondriale Atmung [2]. Dieser Stoffwechseltrick verschafft der Hefe nicht nur einen evolutiven Vorteil in der Natur, sondern macht sie bei der Herstellung von Lebensmitteln so nützlich: Das produzierte CO<sub>2</sub> lässt den Hefeteig aufgehen und bringt die Kohlensäure ins Bier, während der Alkohol dem Bier, Wein und Sake die gewünschten Eigenschaften verleiht.

Wegen dieser Fähigkeiten wird *S. cerevisiae* schon seit Jahrtausenden für die Herstellung von Nahrungs- und Genussmitteln verwendet – man kann sie als einen vollständig domestizierten Organismus betrachten. Ihr Ursprung liegt vermutlich im fernen Osten, da natürliche Isolate aus China die größte genetische Variabilität aufweisen [3]. In den Brauereien und Bäckereien wird eine Vielzahl unterschiedlicher Hefestämme und -spezies verwendet (**Abb. 1C, D**). So werden obergärige Biersorten wie Weißbier, Kölsch, Alt oder Ale mit *S. cerevisiae* gebraut, während untergärige Biere wie Pils, Helles, Bock oder Lager mit der verwandten Art *S. pastorianus* gebraut werden, die bereits vor Jahrhunderten aus einer Verpaarung von *S. cerevisiae* mit *S. eubayanus* entstanden ist.



◀ **Abb. 2:** Der innere Aufbau der Hefezelle mit ihren Zellorganellen im Elektronenmikroskop. EM-Aufnahme: Christina Schug, Universität Bayreuth.

**Modellorganismus für die Grundlagenforschung**

Nach den bahnbrechenden Arbeiten von van Leeuwenhoek, Pasteur, Hansen und anderen Pionieren war der Schritt nicht mehr weit, im Forschungslabor grundlegende Fragen des Stoffwechsels und der Zellfunktionen mit *S. cerevisiae* zu untersuchen. Tatsächlich ist die Hefe heute aus der genetischen, biochemischen und zellbiologischen Forschung nicht mehr wegzudenken. Die sprichwörtliche *awesome power of yeast genetics* hat zu etlichen nobelpreisgekrönten Entdeckungen beigetragen, wie z. B. der Regulation des Zellzyklus (2001, [4]), der Funktion des intrazellulären Vesikeltransports (2013, [5])

und den molekularen Mechanismen der Autophagie (2016, [6]). Durch die koordinierte Zusammenarbeit vieler Labore weltweit wurde 1996 die Sequenz des Hefegenoms veröffentlicht [7]. Damit war *S. cerevisiae* der erste eukaryotische Organismus mit vollständig sequenziertem Genom (lediglich einige deutlich kleinere bakterielle Genome waren kurz zuvor entschlüsselt worden). In der Folge entstanden Stammsammlungen, die für jedes einzelne der ca. 6.300 Hefegene Deletionen oder Fusionen mit GFP oder anderen Peptiden enthalten [8, 9]. Mit diesen großartigen Ressourcen lassen sich systematisch Genfunktionen, genetische Wechselwirkungen, Proteinlokalisationen und vieles mehr untersuchen (**Abb. 1E**). Damit können nun durch genomweite systembiologische Ansätze nicht nur einzelne Gene oder Proteine, sondern ganze

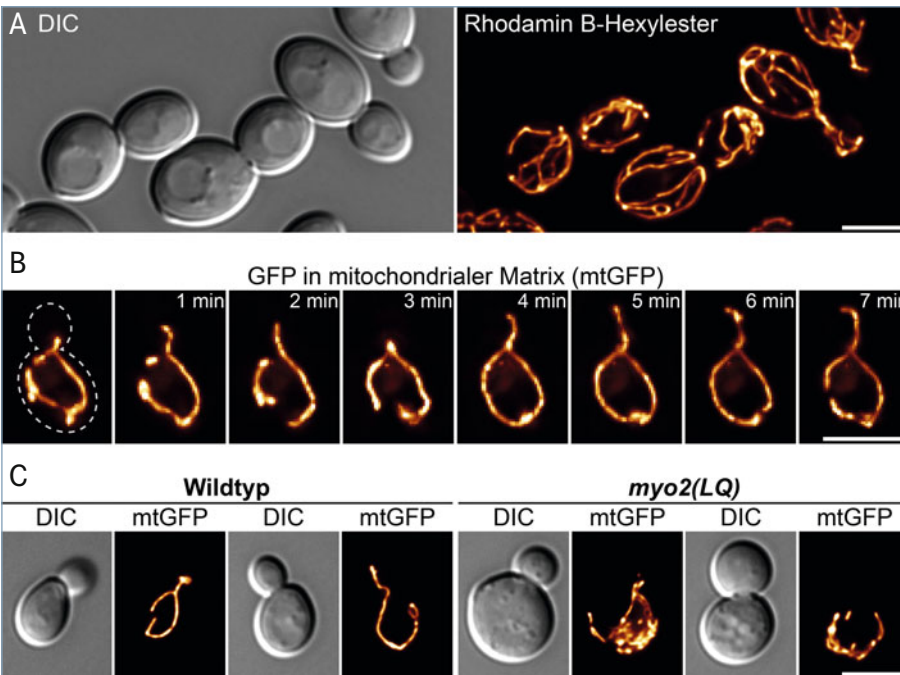
funktionale Netzwerke analysiert werden [10, 11].

Dadurch ist *S. cerevisiae* auch in der aktuellen Forschung nach wie vor ein exzellenter Modellorganismus, um den grundlegenden Aufbau und die Funktion eukaryotischer Zellen zu untersuchen. Im Prinzip sind Hefezellen ganz ähnlich aufgebaut wie menschliche Zellen: Sie sind von einer Plasmamembran umgeben, besitzen einen Zellkern, in dessen Chromosomen der Großteil der genetischen Information gespeichert ist, Mitochondrien mit mitochondrialer DNA (mtDNA) und das endoplasmatische Retikulum (ER) und den Golgi-Apparat als zentrale Bestandteile des Endomembransystems. Die Vakuole entspricht funktionell den menschlichen Lysosomen. Im Gegensatz zu menschlichen und tierischen Zellen sind Hefezellen von einer Zellwand umgeben (**Abb. 2**). Die Entstehung der Zellorganellen ist in der Evolution stark konserviert, sodass man über ihr Studium in Hefe viel über die Funktion menschlicher Zellen lernen kann.

**Vererbung von Mitochondrien**

Die Stichwörter *yeast* und *cell organelle* ergeben über 30.000 Treffer bei einer Literatursuche in PubMed. Diese Fülle wissenschaftlicher Erkenntnisse kann hier nicht annähernd wiedergegeben werden. Daher greifen wir die Biogenese und Vererbung von Mitochondrien als ein Beispiel heraus, um die Grundlagenforschung an Hefezellen zu illustrieren. Diese Zellorganellen spielen nicht nur eine wichtige Rolle im Energiestoffwechsel, sondern sind an einer Vielzahl weiterer Stoffwechselwege beteiligt. Sie sind essenziell für die Bildung von Eisen/Schwefel-Clustern, die als Ko-Faktoren für viele mitochondriale und extramitochondriale Enzyme benötigt werden. Zudem koordinieren sie den programmierten Zelltod (Apoptose) und spielen eine wichtige Rolle beim zellulären Altern.

Für die Untersuchung von Mitochondrien ist der oben beschriebene variable Stoffwechsel von *S. cerevisiae* ein besonderer Vorteil. Viele Mutanten, die nicht atmen können, sind lebensfähig, da sie auf Medien mit Glucose oder anderen fermentierbaren Kohlenstoffquellen ausreichend ATP über Glykolyse und Gärung erzeugen können. Erst auf nicht fermentierbaren Kohlenstoffquellen stellen sie das Wachstum ein, da dann über oxidative Phosphorylierung in der mitochondrialen Atmungskette ATP gewonnen wer-



▲ **Abb. 3:** Mitochondrien bilden in Hefezellen ein dynamisches Netzwerk. **A**, links: wildtypische Hefezellen im differentiellen Interferenzkontrast (DIC); rechts: Färbung der schlauchförmigen Mitochondrien mit dem Fluoreszenzfarbstoff Rhodamin B-Hexylester. **B**, zeitaufgelöste Analyse der mitochondrialen Dynamik in Laborstämmen. Mitochondrien verändern stetig ihre Form, indem sie sich teilen und anschließend durch Fusion auch wieder miteinander verschmelzen können. Bei der Zellteilung transportiert das Myo2-Motorprotein die Mitochondrien aktiv in die Tochterzelle. Die Lage der Mutterzelle und ihrer Knospe ist als gestrichelte Linie eingezeichnet. Bild: Xenia Chelius, Universität Bayreuth. **C**, Stämme mit Mutationen im Myo2-Motorprotein können die Mitochondrien bei der Zellteilung schlechter an die Knospe vererben [12]. In **B** und **C** wurden die Mitochondrien durch ein Grün fluoreszierendes Protein (GFP) in der mitochondrialen Matrix sichtbar gemacht. Maßstäbe: 5 µm.

den muss. Dadurch kann man den Verlust mitochondrialer Funktionen in Hefezellen besonders gut untersuchen.

Mitochondrien können nicht *de novo* gebildet werden, sondern müssen bei der Zellteilung vererbt werden (**Abb. 3**). Das gilt auch für die mtDNA, die in *S. cerevisiae* 8 und im Menschen 13 der ca. 1.000 verschiedenen mitochondrialen Proteine codiert. Die Vererbung der Mitochondrien ist kein rein zufallsgesteuerter Prozess, sondern wird durch Teilung, Fusion und cytoskelettabhängigen Transport koordiniert [12, 13]. Dabei hat *S. cerevisiae* die erstaunliche Fähigkeit, vorwiegend intakte und „fitter“ Mitochondrien an die Tochterzelle weiterzugeben, während die Organellen, die im Verlauf des Alterns immer mehr Schäden ansammeln, in der Mutterzelle zurückbleiben [14]. Eine ganz ähnliche Fähigkeit wurde in Stammzellen beschrieben, die die „fitter“ Mitochondrien in der Stammlinie behalten, um ihr Replikationspotenzial zu erhalten [15].

So hoffen wir durch das Studium von Hefezellen auch die Mechanismen zu verstehen, die dazu beitragen, menschliche Zellen und Gewebe gesund zu erhalten. Wir sind sicher, dass die Erfolgsgeschichte der Mikrobe des Jahres 2022 noch lange nicht zu Ende geschrieben ist. *S. cerevisiae* wird für die Grundlagenforschung im 21. Jahrhundert noch lange unverzichtbar bleiben – und natürlich ebenso in den Brauereien und Bäckereien dieser Welt. ■

## Literatur

- [1] Pasteur L (1858) Nouveaux faits concernant l'histoire de la fermentation alcoolique. Comptes Rendus Chimie 47: 1011–1013
- [2] Piskur J, Rozpedowska E, Polakova S et al. (2006) How did *Saccharomyces* evolve to become a good brewer? Trends Genet 22: 183–186

- [3] Liti G (2015) The fascinating and secret wild life of the budding yeast *S. cerevisiae*. eLife 4: e05835
- [4] Hartwell LH, Culotti J, Pringle JR, Reid BJ (1974) Genetic control of the cell division cycle in yeast. Science 183: 46–51
- [5] Novick P, Schekman R (1979) Secretion and cell-surface growth are blocked in a temperature-sensitive mutant of *Saccharomyces cerevisiae*. Proc Natl Acad Sci USA 76: 1858–1862
- [6] Tsukada M, Ohsumi Y (1993) Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. FEBS Letters 333: 169–174
- [7] Goffeau A, Barrell BG, Bussey H et al. (1996) Life with 6000 genes. Science 274: 546–552
- [8] Giaever G, Chu AM, Ni L et al. (2002) Functional profiling of the *Saccharomyces cerevisiae* genome. Nature 418: 387–391
- [9] Huh WK, Falvo JV, Gerke LC et al. (2003) Global analysis of protein localization in budding yeast. Nature 425: 686–691
- [10] Costanzo M, Baryshnikova A, Bellay J et al. (2010) The genetic landscape of a cell. Science 327: 425–431
- [11] Botstein D, Fink GR (2011) Yeast: an experimental organism for 21st century biology. Genetics 189: 695–704
- [12] Böckler S, Chelius X, Hock N et al. (2017) Fusion, fission, and transport control asymmetric inheritance of mitochondria and protein aggregates. J Cell Biol 216: 2481–2498
- [13] Moore AS, Coscia SM, Simpson CL et al. (2021) Actin cables and comet tails organize mitochondrial networks in mitosis. Nature 591: 659–664
- [14] Klecker T, Westermann B (2020) Asymmetric inheritance of mitochondria in yeast. Biol Chem 401: 779–791
- [15] Katajisto P, Dohla J, Chaffer CL et al. (2015) Asymmetric apportioning of aged mitochondria between daughter cells is required for stemness. Science 348: 340–343

**Funding note:** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.  
**Open Access:** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Benedikt Westermann  
Institut für Zellbiologie  
Universität Bayreuth  
D-95440 Bayreuth  
Universitätsstraße 30  
[benedikt.westermann@uni-bayreuth.de](mailto:benedikt.westermann@uni-bayreuth.de)

## AUTOREN



### Benedikt Westermann

1987–1992 Studium der Biologie an der Universität Hannover. 1996 Promotion bei Prof. Dr. Dr. W. Neupert an der LMU München. 1997 Postdoc bei Prof. Dr. J. E. Rothman am Sloan-Kettering Institute New York, USA. 1998–2003 Gruppenleiter an der LMU München. Seit 2003 Professor für Zellbiologie an der Universität Bayreuth.



### Till Klecker

2005–2010 Studium der Biologie und Biochemie an der Universität Bayreuth. 2014 Promotion bei Prof. Dr. B. Westermann an der Universität Bayreuth. 2014–2016 Postdoc bei Prof. Dr. S. D. Emr an der Cornell University, Ithaca, NY, USA. Seit 2016 Nachwuchsgruppenleiter an der Universität Bayreuth.

# Hier steht eine Anzeige.



## Springer