

## Elisabeth-Gateff-Preis 2014

■ Aus einer Reihe qualitativ hochwertiger Bewerbungen und Vorschläge hat die Gesellschaft für Genetik Frau Dr. Özlem Sarikaya-Bayram als Trägerin des Elisabeth-Gateff-Preises 2014 ausgewählt.

Frau Sarikaya-Bayram begann ihre akademische Ausbildung an der Uludag-Universität, in Bursa, einer der Top 20 Universitäten der Türkei, an der sie von 2000 bis 2004 Biologie mit dem Abschluss *Bachelor of Science* studierte. Während des Studiums wurde – auch durch die Veröffentlichung der Sequenz des Humangenoms in dieser Zeit – ihr Interesse an Molekularbiologie und Genetik geweckt.

Nach dem erfolgreichen Studienabschluss fasste sie den Entschluss ihre wissenschaftliche Karriere außerhalb der Türkei fortzusetzen und belegte zu diesem Zwecke in den Jahren 2004 und 2005 deutsche und englische Sprachkurse. Die Entscheidung fiel schließlich für Deutschland, wo sie dann 2006 ein Biologiestudium an der Georg-August Universität in Göttingen aufnahm. Während des Studiums wurde ihr Interesse an Pilzmolekulargenetik geweckt, so dass Frau Sarikaya-Bayram im Jahr 2009 ihre Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Gerhard Braus am Institut für Molekulare Mikrobiologie und Genetik anfertigte. Im Rahmen dieser Arbeit untersuchte sie die Regulation des sogenannten Velvet-Komplexes von *Aspergillus nidulans*, welcher sowohl die Entwicklung als auch den Sekundärmetabolismus dieses Pilzes kontrolliert. Pilzliche Sekundärmetabolite sind nicht nur von akademischem Interesse, sondern auch potente bioaktive Substanzen und umfassen neben Mykotoxinen auch Verbindungen mit antibiotischer, antiviraler, antifungaler, antitumoraler und immunsuppressiver Aktivität. Im Rahmen ihrer Arbeit untersuchte Frau Sarikaya-Bayram die Regulation der Velvet-Proteine VeA, VeB und VosA durch die Methyltransferase LeaA, welche die Funktionen von Proteinen der Velvet-Familie inhibiert, und konnte zeigen, dass der Verlust von LeaA zu einer abnormalen Entwicklung und Veränderungen des Sekundärmetabolismus führt, was zu einer Publikation in *PLoS Genetics* führte. Zudem konnte sie die Existenz eines bis dahin nicht beschriebenen Komplexes aus den Methyltransferasen VapB und VipC und dem Zinkfingerprotein VapA nachweisen.

Nach dem Abschluss des Diploms, das mit 1,0 bewertet wurde, wurde Frau Sarikaya-Bayram in die Göttinger Graduiertenschule für Neurowissenschaften, Biophysik und Molekulare Biowissenschaften aufgenommen und erhielt ein dreijähriges Exzellenz-Stipendium zur Fortsetzung



Dr. Özlem Sarikaya-Bayram, Trägerin des Elisabeth-Gateff-Preises 2014 (Foto: K. Schughart)

ihrer Arbeiten zur Funktion des VapA-VapB-VipC Komplexes. Dieser trimere Komplex kontrolliert die Übertragung verschiedener Umweltsignale in den Zellkern mittels Methylierung und repräsentiert somit einen neuartigen, ungewöhnlichen Signaltransduktionsweg in der Kontrolle der Entwicklung und des Sekundärmetabolismus von Pilzen. Diese Befunde wurden im Mai 2014 in der renommierten Fachzeitschrift *Developmental Cell* publiziert, zudem wurde eine der elektronenmikroskopischen Aufnahmen von Frau Sarikaya-Bayram als Titelbild ausgewählt. Eine Zusammenfassung ihrer Arbeiten zu diesem Thema finden Sie in dieser Ausgabe des *BIOspektrums* in der Rubrik *Karriere, Köpfe & Konzepte*. Neben ihrer wissenschaftlichen Ausbildung war Frau Sarikaya-Bayram an der Ausbildung des studentischen Nachwuchses beteiligt und betreute in diesem Rahmen sowohl Zellbiologiekurse und ein Bachelor-Projekt als auch einen Methodenkurs Molekularbiologie für Masterstudenten der Internationalen Max-Planck Schule. Frau Sarikaya-Bayram promovierte im Januar 2014 an der Georg-August Universität Göttingen mit *summa cum laude*.

Aus familiären Gründen zog es sie danach nach Irland, wo sie ein zweijähriges kompetitives Postdoktorandenstipendium des Irish Research Councils erhielt. An der National University of Ireland in Maynooth beschäftigt sie sich in der Arbeitsgruppe von Professor Sean Doyle mit dem opportunistischen humanen Pathogen *Aspergillus fumigatus*, das lebensbedrohende pulmonäre und systemische Aspergillose in immunkompromittierten Patienten hervorruft. Ziel der Arbeiten von Frau Sarikaya-Bayram ist es den Zusammenhang zwischen der Sekretion des Mykotoxins Gliotoxin und der Virulenz dieses tödlichen Pilzes aufzuklären.

In Würdigung ihrer Leistungen während der Promotion verleiht die Gesellschaft für Genetik Frau Sarikaya-Bayram den Elisabeth-Gateff-Preis 2014 und wünscht ihr für ihren zukünftigen Weg in der Forschung und Lehre alles Gute.

Auf Seite 820 dieser Ausgabe stellt Özlem Sarikaya-Bayram ihre wissenschaftliche Arbeit vor. ■



### Gesellschaft für Genetik

Präsident: Prof. Dr. Frank Kempken  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Abt. Botanische Genetik und Molekularbiologie  
Olshausenstraße 40  
D-24098 Kiel  
Tel: 0431-880 4274, Fax: 0431-880 4248  
fkempken@bot.uni-kiel.de

Vizepräsidenten:  
Prof. Dr. Ann Ehrenhofer-Murray  
Humboldt-Universität zu Berlin  
Institut für Biologie  
Chausseestr. 117  
D-10115 Berlin  
Tel: 030-2093 8137, Fax: 030-2093 8127  
ann.ehrenhofer-murray@hu-berlin.de

Prof. Dr. Wolfgang Nellen  
Universität Kassel  
Abt. Genetik  
Heinrich-Plett-Straße 40  
D-34132 Kassel  
Tel: 0561-8044 805, Fax: 0561-8044 800  
nellen@uni-kassel.de

Schatzmeister: Prof. Dr. Johannes Beckers, EMBA  
Helmholtz-Zentrum München  
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt  
Institut für Experimentelle Genetik  
Ingolstädter Landstr. 1  
85764 Neuherberg  
Tel: 089-3187 3513, Fax: 089-3187 3500  
beckers@helmholtz-muenchen.de

Schriftführer: PD Dr. Joachim Altschmid  
IUF-Leibniz Institut für Umweltmedizinische Forschung  
Heisenberg Group Environmentally Induced  
Cardiovascular Degeneration  
Auf'm Hennekamp 50  
40225 Düsseldorf  
Tel: 0211-3389 291, Fax: 0211-3389 331  
Joachim.Altshmid@uni-duesseldorf.de

Der Beirat:  
Prof. Dr. Gerhard H. Braus  
Georg-August-Universität Göttingen  
Institut für Mikrobiologie und Genetik  
Grisebachstr. 8  
D-37077 Göttingen  
Tel: 0551-39 33771, Fax: 0551-39 33330  
gbraus@gwdg.de

Prof. Dr. Jochen Graw  
Helmholtz-Zentrum München  
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt  
Institut für Entwicklungsgenetik  
Ingolstädter Landstr. 1  
85764 Neuherberg  
Tel: 089-3187 2610, Fax: 089-3187 2210  
graw@helmholtz-muenchen.de

Prof. Dr. Reinhard Köster  
Technische Universität Braunschweig  
Zoologisches Institut  
Spielmannstraße 8  
38106 Braunschweig  
Tel: 0531-391 3230, Fax: 531-391 3222  
r.koester@tu-bs.de

Prof. Dr. Axel Meyer  
Universität Konstanz  
Fakultät Biologie  
Lehrstuhl für Zoologie und Evolutionsbiologie  
78457 Konstanz  
Tel: 07531-88 4163, Fax: 07531-88 3018  
axel.meyer@uni-konstanz.de

Prof. Dr. Angelika Schnieke  
TU München-Wissenschaftszentrum Weihenstephan  
Biotechnologie der Nutztiere  
Liesel-Beckmann-Str. 1  
D-85350 Freising-Weihenstephan  
Tel: 08161-71 2004, Fax: 08161-71 2108  
schnieke@wzw.tum.de

Mitgliedsbeiträge:  
Vollmitglieder 55,- €  
Ehepaare 60,- €  
Studenten 20,- €  
Rentner, Pensionäre (auf Antrag) 20,- €

Bankverbindung:  
Gesellschaft für Genetik eV  
Hypovereinsbank  
IBAN DE10700202700015357971  
BIC HYVEDE33XXX

GfG-Homepage:  
[www.gfgenetik.de/www.gfgenetik.com](http://www.gfgenetik.de/www.gfgenetik.com)



**Özlem Sarikaya-Bayram**  
Jahrgang 1982. 2000–2004 Biologiestudium (B. Sc.), Uludag University, Türkei. 2006–2009 Biologiestudium (Diplom), Universität Göttingen, dort 2009 Diplomarbeit. 2010–2014 Promotion bei Prof. Dr. G. Braus, Institut für Mikrobiologie und Genetik, Universität Göttingen.

Seit 2014 Postdoktorandin bei Prof. Dr. S. Doyle, Maynooth University, Irland, gefördert durch ein Stipendium des Irish Research Council.

Elisabeth-Gateff-Preis der GfG 2014

## Epigenetische Antworten auf Umweltsignale in Pilzen

ÖZLEM SARIKAYA-BAYRAM

BIOTECHNOLOGY LABORATORY, MAYNOOTH UNIVERSITY, IRLAND

DOI: 10.1007/s12268-014-0523-1  
© Springer-Verlag 2014

■ Zellen verarbeiten Informationen aus der Umgebung über Signaltransduktionswege, die schließlich zu einer Änderung der Expression der genetischen Information im Kern führen. Etablierte Beispiele hierfür sind Proteinkinase-Kaskaden, wie z. B. die Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK)-Kaskade, welche die Information als chemisches Signal über einen Phosphatrest von der Membran in den Nukleus transportiert. Dort kann dann beispielsweise ein Transkriptionsfaktor modifiziert und dadurch in seiner Aktivität kontrolliert werden. Diese Signalwege sind in der Evolution hochkonserviert und finden sich nicht nur bei Tieren [1] und Pflanzen [2], sondern auch bei Pilzen [3].

Im Rahmen meiner Doktorarbeit wurde ein neuer trimerer Komplex entdeckt, der aus

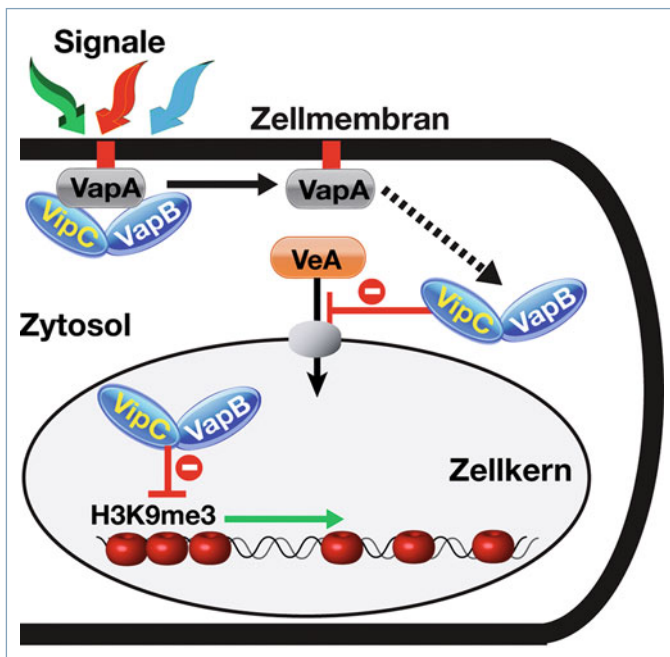
einem Membranprotein (VapA) und zwei Methyltransferasen (VipC und VapB) besteht und einen Signaltransduktionsweg bei Pilzen kontrolliert, der an der Entscheidung zwischen zwei unterschiedlichen Entwicklungsvorgängen beteiligt ist (**Abb. 1**). Wenn der Gießkannenschimmel *Aspergillus nidulans* bevorzugt Fruchtkörper zum Überwintern im Boden bildet, werden die Methyltransferasen an der Membran festgehalten. An der Oberfläche eines Substrats und in Gegenwart von Sonnenlicht lösen sich die beiden Methyltransferasen von der Membran und werden in den Kern transportiert. Dort wird das Methylierungsmuster des Chromatins so verändert, dass ein Genexpressionsprogramm für die Bildung von mehr asexuellen Sporen aktiviert wird, um es dem Pilz zu ermöglichen, über die Luft neue Standorte zu erreichen. Dieser Signaltransduktionsweg wird auch als epigenetisch bezeichnet, weil die Genexpression nicht direkt, sondern über die Ver-

änderung der Chromatinstruktur beeinflusst wird [4, 5].

Das FYVE-Zinkfinger-Protein VapA besitzt eine Domäne mit acht Cysteinen, die zwei  $Zn^{2+}$ -Ionen koordinieren können. Das membranständige VapA-Protein hält ein Heterodimer der beiden S-Adenosyl-L-methionin-abhängigen Methyltransferasen VapB und VipC an der Zellmembran fest. Ein bisher unbekanntes Signal führt zur Dissoziation dieses Dimers von dem Zinkfinger-Protein. Es ist unklar, ob VapA selbst als Rezeptor für dieses Signal dient oder dafür mit einem anderen membranständigen Rezeptorprotein assoziiert sein muss. Das nun freie VapB-VipC-Heterodimer transloziert in den Zellkern. Zudem verhindert es den Zellkernimport des *velvet*-Transkriptionsfaktors VeA (**Abb. 1**), der eine DNA-Bindedomäne mit struktureller Ähnlichkeit zu den NF- $\kappa$ B-Proteinen aus Säugern hat [6, 7]. VeA wird sowohl für die Fruchtkörperentwicklung als

auch für die Produktion von Sekundärmetaboliten benötigt [8]. Obwohl der Kernimport von VeA verhindert wird, kann residuelles VeA-Protein im Kern mit VapB-VipC interagieren.

Im Zellkern wird die Expression von Genen für die asexuelle Entwicklung des Pilzes, das heißt die Bildung von Sporen, durch das VapB-VipC-Heterodimer aktiviert oder durch den VapB-VipC-VeA-Komplex behindert. Das VapB-VipC-Heterodimer reguliert die Genexpression über epigenetische Mechanismen, indem es den Methylierungsstatus von Histonen verändert, wovon spezifisch die Trimethylierung von Histon 3 an Lysin-9 (H3K9me3) betroffen ist. Die Überexpression der Methyltransferase VapB



◀ **Abb. 1:** Übertragung von Umweltsignalen durch den heterotrimeren VapA-VapB-VipC-Komplex beim Gießkannenschimmel *Aspergillus nidulans*. Bisher unbekannte äußere Signale führen zur Dissoziation des VapB-VipC-Heterodimers von dem membranständigen Protein VapA und zur Translokation in den Zellkern. Dieses Heterodimer bindet an den *velvet*-Transkriptionsfaktor VeA und verhindert dessen Import in den Kern. VapB-VipC selbst kontrolliert im Zellkern die Expression von Genen für die Entwicklung und den Sekundärmetabolismus durch Unterdrückung der Trimethylierung von Histon 3 an Lysin-9 (H3K9me3) und bewirkt somit eine Auflockerung der Chromatinstruktur.

resultierte in einer globalen Reduktion von H3K9me3 um 50 Prozent, was zur Auflockerung der Chromatinstruktur führt. Zurzeit ist allerdings nicht geklärt, ob VapB eine Demethylase ist oder mit der Methylierung von Histon 3 interferiert.

VapB beeinflusst aber nicht nur die Entwicklung des Pilzes, sondern auch den Sekundärmetabolismus, darunter die Produktion des karzinogenen Mykotoxins Sterigmatocystin und des archetypischen Polyketids Orsellinsäure. VapB unterdrückt die Sterigmatocystin-Synthese und steigert die Produktion von Orsellinsäure-Derivaten mit antiosteoporotischen Eigenschaften. Aufgrund der Synthese von potenten Sekundärmetaboliten, darunter auch Antibiotika, antivirale und antitumorale Wirkstoffe sowie immunsuppressive Substanzen, spielen Pilze eine enorm wichtige Rolle in der Medizin und Biotechnologie. Zudem sind sie Krankheitserreger bei Mensch, Tieren und Pflanzen, wobei ihr chemisches Arsenal entscheidend für die

Besiedlung ihrer Wirtsorganismen ist. Der VapA-VapB-VipC-Komplex, der an der Regulation des Sekundärmetabolismus entscheidend beteiligt ist, ist innerhalb der Pilze hochkonserviert. Die weitere Aufklärung seiner Funktionen und Regulation ist daher von immenser Bedeutung nicht nur für das Verständnis der Pilzentwicklung, sondern auch, um Erkenntnisse zu gewinnen, die auf andere pathogene oder industriell relevante Pilze übertragen werden können, mit dem Ziel, einerseits gesundheitsschädliche Effekte vermeiden zu können und andererseits die Produktion pilzlicher Pharmazeutika zu verbessern. ■

### Literatur

- [1] Zarubin T, Han J (2005) Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway. *Cell Res* 15:11–18  
 [2] Rodriguez MC, Petersen M, Mundy J (2010) Mitogen-activated protein kinase signaling in plants. *Annu Rev Plant Biol* 61:621–649  
 [3] Bayram Ö, Bayram ÖS, Ahmed YL et al. (2012) The *Aspergillus nidulans* MAPK module AnSte11-Ste50-Ste7-Fus3

controls development and secondary metabolism. *PLoS Genet* 8:e1002816

[4] Bayram Ö, Braus GH (2012) Coordination of secondary metabolism and development in fungi: the velvet family of regulatory proteins. *FEMS Microbiol Rev* 36:1–24

[5] Sarikaya-Bayram Ö, Bayram Ö, Feussner K et al. (2014) Membrane-bound methyltransferase complex VapA-VipC-VapB guides epigenetic control of fungal development. *Dev Cell* 29:406–420

[6] Sarikaya Bayram Ö, Bayram Ö, Valerius O et al. (2010) LaeA control of velvet family regulatory proteins for light-dependent development and fungal cell-type specificity. *PLoS Genet* 6:e1001226

[7] Ahmed YL, Gerke J, Park HS et al. (2013) The velvet family of fungal regulators contains a DNA-binding domain structurally similar to NF-kappaB. *PLoS Biol* 11:e1001750

[8] Bayram Ö, Krappmann S, Ni M et al. (2008) VelB/VeA/LaeA complex coordinates light signal with fungal development and secondary metabolism. *Science* 320:1504–1506

### Korrespondenzadresse:

Dr. Özlem Sarikaya-Bayram  
 Maynooth University

Department of Biology  
 Biotechnology laboratory  
 Maynooth, Co. Kildare, Irland

Tel.: +35-(0)31-7083140

drozlemsarikabayram@gmail.com