

- ▶ Asgard-Archaeen: eukaryotische Merkmale in der Zellarchitektur
- ▶ Expansion von DNA-Wiederholungseinheiten mit Schizophrenie assoziiert
- ▶ Miniaturantikörper für die Arzneistoffentwicklung

DOI: 10.1007/s12268-023-1892-0  
© Springer-Verlag GmbH 2023

## Mikroorganismus in den Schlagzeilen

### Asgard-Archaeen: eukaryotische Merkmale in der Zellarchitektur

**Thiago Rodrigues-Oliveira *et al.* (Nature (2023) 613:332–339) sorgen mit ihrer aktuellen Nature-Publikation für Aufsehen: Die Autorinnen und Autoren analysierten einen neu isolierten Vertreter der Asgard-Archaeen im hochauflösenden Mikroskop in höchster Qualität. Damit zeigten sie eine bisher unbekannte Komplexität des Cytoskeletts und anderer zellulärer Strukturen in diesen Zellen.**

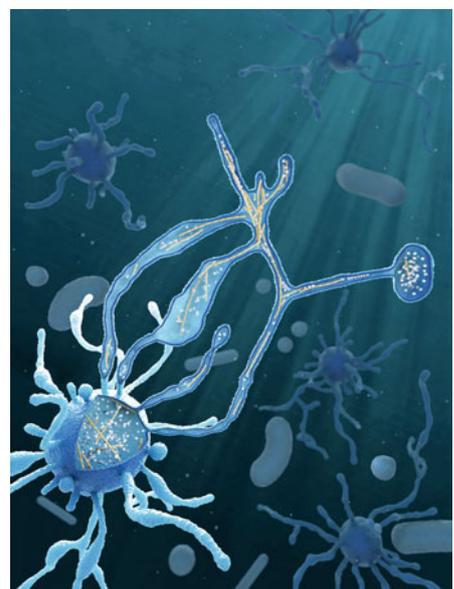
■ Der erste Meilenstein gelang mit der stabilen Anreicherung von *Candidatus Lokiarchaeum ossiferum* aus den Sedimenten eines kleinen Mündungskanals in Slowenien. Nach *Cand. Prometheoarchaeum syntrophicum* ist nun *Cand. L. ossiferum* der zweite kultivierte Vertreter der Asgard-Archaea. Eine gezielte Probenahme und Prozessierung von Proben mit hoher Abundanz von Asgard-Archaeen sowie eine konsequente Adaptation des Mediums, Antibiotikabehandlung und Überimpfung führte letztendlich zum Ziel: In einem Minimalmedium versetzt mit Caseinhydrolysat gelang dem Team eine sehr hohe prozentuale Anreicherung (bis zu 80%), mit maximalen Zelldichten von bis zu  $2,5 \times 10^7$  und einer Generationszeit von ein bis zwei Wochen.

Das assemblierte Genom zeigt eine erhöhte Anzahl von Genen, die mit *membrane trafficking* und Proteintransport in Zusammenhang stehen. Fünf Prozent der identifizierten Proteine (58) wurden als ESPs klassifiziert: Diese *eukaryotic signature proteins*, die für die Asgard-Archaeen charakteristisch sind, wur-

den bereits zuvor mit der Bildung komplexer Zellarchitektur in Verbindung gebracht – die Visualisierung gelang jedoch bisher noch nie. In einem aufwändigen Verfahren, nämlich über die strukturelle Charakterisierung ihrer eigentümlichen Ribosomen, wurden *Cand. L. ossiferum*-Zellen zusammen mit ihrer besonderen Morphologie zweifelsfrei gegenüber den in der Kultur weiterhin vorhandenen Begleitmikroorganismen identifiziert. Die eigentlich coccoiden Zellen zeigen viele oberflächengebundene Vesikel und extensive Ausstülpungen.

Das auffälligste Zytoskelett-Filament charakterisierte das Team mittels Cryo-Elektronentomographie weiter. Mit höchster Auflösung der Rekonstruktion wiesen sie eine strukturelle Ähnlichkeit mit dem eukaryotischen F-Aktin bzw. archaeellen Crenactin nach. Für den Nachweis von Lokiactin, einem im Genom identifizierten Aktin-Analogen in den Filamenten, setzten sie Antikörper ein.

→ Die Studie bestätigt nun auch visuell ein Aktin-basiertes Cytoskelett in Asgard-Archaeen. Das Lokiactin an sich ist konserviert in Genomen aller Asgardarchaeota, das damit eine stabile und evolutionär wichtige Funktion vermuten lässt. Mit einer cleveren Strategie aus Kultivierung, Metagenomik und elektronenmikroskopischen Untersuchungen gelang mit dieser Publikation ein wichtiger Meilenstein in der Erforschung der Evolution. Mit *Cand. L. ossiferum* steht nun ein weiterer Modellorganismus der Asgard-Archaeen



**Abb. 1:** Kryo-Elektronentomographie visualisiert nicht nur die Morphologie des neu kultivierten *Candidatus Lokiarchaeum ossiferum*, sondern auch die einzigartigen intrazellulären Strukturen dieses zu den Asgard-Archaeen zählenden Organismus. Bemerkenswert sind die ausgehenden Aktin-Zytoskelett-Filamente (orange) in den Zellkörpern und Zellausstülpungen. Ribosomen wurden zur Identifikation des Lokiarchaeons genutzt (grau), Zellhülle (blau). Bild: © Margot Riggi, The Animation Lab, University of Utah.

zur Verfügung, der sicherlich dazu beitragen wird, neue Erkenntnisse zur Eukaryogenese zu gewinnen.

**Christine Moissl-Eichinger, Graz, und Dina Grohmann, Regensburg** ■

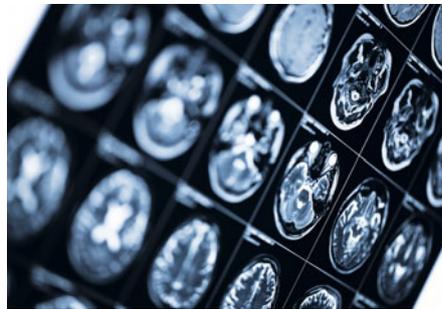
## Gen in den Schlagzeilen

### Expansion von DNA-Wiederholungseinheiten mit Schizophrenie assoziiert

Schizophrenie ist eine chronische und belastende psychische Erkrankung, die u. a. durch Halluzinationen, Wahnvorstellungen, unorganisierte Sprache und kognitive Störungen gekennzeichnet ist. Untersuchungen an Zwillingen und in betroffenen Familien identifizierten eine Reihe von Genen, deren Mutationen für Schizophrenie ursächlich sind. Allerdings erklären diese Mutationen nicht die hohe Erblichkeit von 60–80 Prozent aus Familien- und Zwillingsstudien. Eine große internationale Gruppe aus Kanada, Schweden und den USA haben deshalb die Hypothese getestet, ob seltene expandierende Wiederholungseinheiten in der DNA mit Schizophrenie assoziiert sind (Wen J et al., *Mol Psych* (2023) 28:475–482).

■ Das Forschungsteam nutzte dazu genomische Sequenzdaten von 1.154 schwedischen Schizophreniepatienten und von 934 Kontrollen gleicher Herkunft. Die Gruppe konnte zei-

gen, dass die Zunahme von Wiederholungseinheiten (zwischen 2 und 20 bp) innerhalb von Genen signifikant mit einem höheren Risiko für Schizophrenie assoziiert ist (*odds ratio* = 1,5;  $p = 0,003$ ). Die expandierenden Wiederholungselemente liegen häufig in Introns oder an den Spleiß-Stellen; für Regionen zwischen Genen konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden. Die betroffenen Gene werden im Gehirn exprimiert und in Patienten und gesunden Kontrollen unterschiedlich stark exprimiert.



Diese Gene sind überwiegend an der Funktion von Synapsen beteiligt. Die Ergebnisse konnten in einer unabhängigen kanadischen Studie repliziert werden; diese Studie bestand aus 252 Schizophreniepatienten europäischer Herkunft und 222 entsprechenden Kontrollen. → *Wir kennen expandierende Wiederholungseinheiten (vor allem Triplets) als genetische Ursache einer Reihe von Erkrankungen (z. B. Chorea Huntington, fragiles X-Syndrom, Myotone Dystrophie). Die Assoziation von ähnlichen expandierenden Wiederholungseinheiten in bestimmten Genen von Patienten mit Schizophrenie erlaubt nicht nur, die Funktion dieser Gene funktionell zu testen. Vielmehr könnte damit auch die Lücke in der beobachteten Erblichkeit aus den Familien- und Zwillingsstudien und der Erblichkeit in den bisherigen molekulargenetischen Analysen geschlossen werden. Dieses Problem ist auch bei anderen komplexen Erkrankungen bekannt.*

Jochen Graw, Unterschleißheim ■

## Arzneimittel und Toxine in den Schlagzeilen

### Miniaturantikörper für die Arzneistoffentwicklung

Antikörper werden medizinisch zu unterschiedlichsten Zwecken verwendet, beispielsweise als Impfstoffe, zur Substitution oder zur Immunmodulation. Die Anzahl der pharmazeutisch verwendeten Präparate und der Einsatzmöglichkeiten sind in der jüngeren Vergangenheit enorm gestiegen und die Potenziale erscheinen unermesslich. Ein wesentlicher Nachteil von Antikörpern ist, dass es sich um große Proteine handelt, die kostenintensiv und häufig instabil sind. Eine mögliche Lösung für diese Probleme könnte es sein, sehr kleine Proteine mit besonders hoher Affinität zur Zielstruktur zu generieren, was jedoch bislang nicht überzeugend gelungen war.

■ In einer aktuellen Publikation konnte nun ein neuartiger Ansatz vorgestellt werden. (Cao L et al., *Nature* (2022) 605:551–560).

Zum Einsatz kam dabei eine Software, die ursprünglich zur Vorhersage der Tertiärstruktur von Proteinen entwickelt wurde. Die Zielstruktur wurde bezüglich möglicher Bindungsstellen untersucht, und anschließend wurden Cluster nahe beieinander liegender Bindungsstellen identifiziert. Anschließend wurden zehntausende kleine Proteine virtuell bezüglich ihrer Bindungsstärke geprüft und daraus wurden Kandidaten für eine experimentelle Untersuchung identifiziert. Für die Laborprüfung wurden u. a. Proteine im Zusammenhang mit Krebserkrankungen und Oberflächenproteine von SARS-CoV-2 als Zielstrukturen verwendet. Es konnte gezeigt werden, dass die Mini-Proteine vergleichbar stark wie normale Antikörper binden.

→ *Prinzipiell kann mit dem entwickelten Verfahren jedes Protein als Zielstruktur verwendet werden. Neben dem therapeutischen Einsatz*



*sind dabei auch zahlreiche diagnostische Anwendungen möglich. Es scheint denkbar, dass sich so eine ganz neue Klasse an Arzneistoffen entwickeln lässt. Es bleibt abzuwarten, ob das Verfahren tatsächlich breite Anwendung findet, das Potenzial dafür scheint auf jeden Fall vorhanden.*

Henning Hintzsche, Bonn ■