

Institut für Mikrobiologie



FRIEDRICH-SCHILLER-
UNIVERSITÄT
JENA

Jahresbericht 2022



Vorwort

Liebe Leserin, lieber Leser,

dass für das Exzellenzcluster ein Forschungsneubau entsteht, ist großartig. In 2022 konnte die Container-Interimslösung in der Rosalind-Franklin-Str. am Beutenberg bezogen werden. Und der Spatenstich für den Neubau erfolgte wie geplant (s. Titelfoto). Beste Voraussetzungen also für die Weiterführung des Exzellenzclusters „Balance of the Microverse“.

Nach der Rückkehr zur Präsenzlehre gab es in 2022 wiederum eine Neubesetzung, die Exzellenz-Professur Microbial Dynamics konnte mit Prof. Gianni Panagiotou neu besetzt werden. Wir freuen uns sehr, ihn im Institut begrüßen zu dürfen! Herr PD Dr. Vito Valiante hat in Mikrobiologie habilitiert und wird daher ebenfalls in diesem Bericht das erste Mal erscheinen. Auch ihm ein herzliches Willkommen!

In der Lehre hat Prof. Christian Jogler die Neustrukturierung des MSc Microbiology übernommen. Auch hier unser herzlicher Dank! Wir hoffen, mit den Änderungen den Studiengang noch international sichtbarer zu machen und sowohl die Ausbildung auf dem Master-Level als auch die Gewinnung von exzellent ausgebildeten zukünftigen Promovierenden für das Institut verbessern zu können. Diese Änderungen werden einige Zeit in Anspruch nehmen, bevor eine neue Studien- und Prüfungsordnung durch alle relevanten Gremien genehmigt ist. In der Übergangszeit hat Herr Jogler schon einige noch mit der alten Studienordnung kompatible Änderungen vorgeschlagen, die nun in einem ersten Studienjahrgang 2022/23 getestet werden können.

Auch das Lehramtsstudium Biologie wurde neu konzipiert und auch hier hat die Mikrobiologie, wie schon im Studiengang BSc Biologie, neue Konzepte erarbeitet, die für die Studierenden eine – so hoffen wir – sehr gute Grundlage bieten kann, die im Lehrplan nicht verankerte Mikrobiologie wenigstens in Form von Schulversuchen darstellen zu können. Dies erscheint insbesondere wichtig, da die Schulen ja die Grundlage für künftige Studierende legen. Und Mikrobiologie ist ein Fach, in dem sehr leicht und ohne ethische Bedenken schulpraktische Versuche geplant und durchgeführt werden können.

Bezüglich der Weiterführung der Graduiertenschule „Jena School for Microbial Communication (JSMC)“ sowie des Exzellenzclusters „Balance of the Microverse“ stehen die entsprechenden Verlängerungsanträge an. Das Institut ist in beiden Initiativen stark vertreten, sodass wir auch hier große Aufgaben mit Wirkung auf die Zukunft vor uns haben. Diese spannenden Entwicklungen benötigen natürlich gute Absprachen und wir sind dankbar, dass Frau Prof. Kirsten Küsel die Leitung des Exzellenzclusters und damit die Neuausrichtung für die zweite Runde der Exzellenzinitiative übernommen hat. Leider hat uns Ende des Jahres der langjährige Koordinator der JSMC, Herr Dr. Hendrik Huthoff, verlassen. Wir wünschen ihm für seine neuen Aufgaben alles Gute!

Die breite wissenschaftliche Aufstellung des Instituts für Mikrobiologie wird wieder in den verschiedenen Beiträgen sichtbar, die sicher beim Lesen die Freude am Fach vermitteln können. Viel Spaß beim Lesen!

Jena, im Februar 2023



Institut für Mikrobiologie
Fakultät für Biowissenschaften
Friedrich-Schiller-Universität Jena

Mikrobielle Kommunikation (Prof. Erika Kothe)

Nachwuchsgruppe Plant Microbiosis (Dr. Matthew Agler)

Allgemeine Mikrobiologie (Prof. Kai Papenfort)

Nachwuchsgruppe RNA-Biologie der Bakterien (Dr. Kathrin Fröhlich)

Mikrobielle Interaktionen (Prof. Christian Jogler)

Nachwuchsgruppe Prokaryotische Zellbiologie (Dr. Muriel van Teeseling)

Molekulare Mikrobiologie (Prof. Axel Brakhage)

Synthetische Biotechnologie (Prof. Miriam Agler-Rosenbaum)

Angewandte Systembiologie (Prof. Thilo Figge)

Biomolekulare Chemie (Prof. Christian Hertweck)

Mikrobielle Pathogenität (Prof. Bernhard Hube)

Mikrobielle Immunologie (Prof. Ilse Jacobsen)

Infektionsimmunologie (Prof. Christina Zielinski)

Infektionsbiologie (Sen. Prof. Peter Zipfel)

Theoretische Mikrobielle Ökologie (Prof. Rosalind Allen)

Jena Microbial Resource Collection JMRC (PD Dr. Kerstin Voigt)

Mikrobiome Science (Prof. Christina Warriner)

Molekulare Phytopathologie (Prof. Philipp Franken)



Trüffel, die besondere Ektomykorrhiza

Lehrstuhl für Mikrobielle Kommunikation

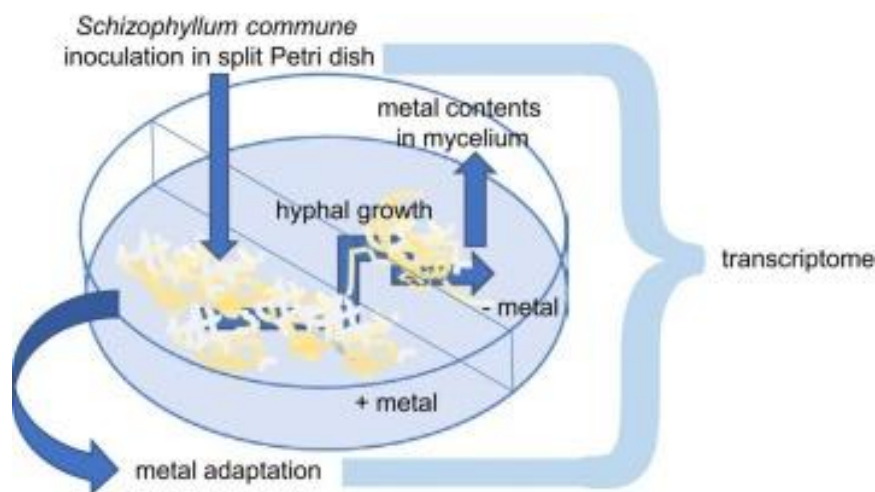
Prof. Dr. Erika Kothe

1. Forschung

„Omics“ des höheren Basidiomyceten *Schizophyllum commune*

Weißfäulepilze wie *Schizophyllum commune* können Holz zersetzen. In einer natürlichen Umgebung sind daran auch andere Mikroben beteiligt. Daher ist es naheliegend, nach Interaktionen zwischen *S. commune* und anderen Bakterien und Pilzen zu suchen. Diese Interaktionen mit anderen Organismen aus Totholz werden weitergeführt und hier spezifisch der Austausch chemischer Signale zwischen *S. commune*, dem Hausschwamm *Serpula lacrymans* sowie *Bacillus subtilis* und Streptomyceten untersucht. Dabei zeigen sich enge, physische Kontakte zwischen Bakterien und Pilzen und die Pilze stehen in direkter Konkurrenz. Solche Konkurrenz induziert oft die Bildung neuer Farbstoffe, was auch beim Blauen Rindenpilz *Terena cearulea* der Fall ist. Hier konnte in einer Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Dirk Hoffmeister erstmals ein differenzielles Splicing bei Basidiomyceten gezeigt werden, das Blaulich-spezifisch erfolgt (Lawrinowitz et al., 2022).

Frühere Untersuchungen hatten gezeigt, dass *S. commune* in der Lage ist, Radioisotopen und Schwermetalle anzureichern. Transport von Schwermetallionen durch Hyphen führt zu einer Verteilung im Habitat, die nicht mit geochemischen Verteilungsmustern übereinstimmt. Hier konnte der Transport über hunderte von Zellen und damit Strecken von mehreren Zentimetern nachgewiesen werden, der nicht auf Diffusion oder Adsorption an Zellwandbestandteile zurückzuführen ist. Vielmehr führt eine Aufnahme und der intra- wie interzelluläre Transport zu einer neuen Möglichkeit der Anwendung in der Bioremediation großflächig und heterogen kontaminierter Standorte (Traxler et al., 2022). Adaptation an Strontium und Cäsium konnte gezeigt werden und hier eine Veränderung des Transkriptomts wie auch der Metalltoleranz korreliert werden.



Transport von Metallionen aus dem Agar einer Hälfte der geteilten Petrischale in die andere. Der Nachweis der Metalle erfolgte in Luftmycel, das keinen direkten Kontakt zum Medium hatte. (Traxler et al., 2022)

Dieser Transport von Metallionen konnte auch für andere Pilze gezeigt werden. Aus dem ehemaligen Uranbergbau resultierende Habitate mit hoher Salz- sowie Metallbelastung wurden genutzt, um Umweltisolate auf ihre Antwort gegenüber Schwermetallsalzfrachten zu bestimmen. Hier konnte für einen Vertreter der Gattung *Aspergillus* gezeigt werden, dass eine der Schutzmaßnahmen für den Pilz in der Exkretion von Guttationstropfen liegt, die reich an Zuckern sind und auch Metalle enthalten. Die Proteomanalysen konnten Hinweise auf spezifisch in diesen Guttationstropfen angereicherte Proteinklassen liefern (Harpke et al., 2022).

Ektomykorrhiza

Unter den Signalen, die zwischen den Ektomykorrhizapartnern, hier *Tricholoma vaccinum* und seinem natürlichen Wirt Fichte, *Picea abies*, ausgetauscht werden, sind volatile Sesquiterpene. Diese konnten in einem Set-up, das oberirdische Baumsesquiterpene ausschließt, gesammelt werden. Mehr als 20 verschiedene pilzliche Sesquiterpene wurden identifiziert, und ihre Rolle in der Erkennung zwischen den Partnern evaluiert. Dabei konnten neun Sesquiterpensynthese-Gene des Pilzes im Genom identifiziert werden, zwei davon waren spezifisch reguliert in Mykorrhiza-Interaktionen, dies suggeriert ihre Rolle im Signalaustausch (Ezediokpu et al., 2022).



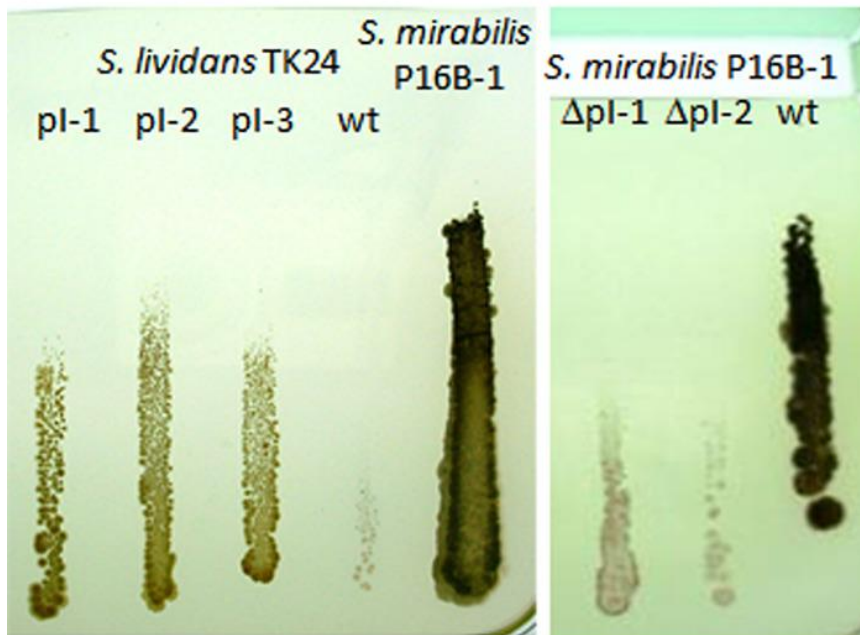
Sammeln von Sesquiterpenen in Mykorrhiza-Interaktionen (Ezediokpu et al., 2022).

Die Produktion eines anderen Sesquiterpens, Geosmin, wurde von *T. vaccinum* gezeigt. Dessen Produktion wurde während des RNA-spezifischen Gene-knock-down gehemmt. Diese Methode konnte für *T. vaccinum* etabliert werden, der als Dikaryon lebt und daher Gendeletion nicht anwendbar ist (Abdulsalam et al. 2022).

Die Produktion von Pilzfruchtkörpern ist leicht aus saprophytisch lebenden Pilzen möglich. Hochpreisige Pilzfruchtkörper werden oft durch Ektomykorrhizapilze, darunter Trüffel, gebildet. In einer Probenahmekampagne mit der Genehmigung des Naturschutzamtes, konnten wir axenische Kulturen darin vorkommender Bakterien anlegen, die in zukünftigen Assays zur Untersuchung von deren Mykorrhiza-Helfer-Funktionen verwendet werden sollen.

Bio-Geo-Interaktionen

Extremstandorte mit hoher Metallbelastung wie die ehemaligen Uranbergbaugebiete bei Ronneburg zeigten Anpassungen der Mikroorganismen mit Toleranz gegenüber Metallen, wie *Streptomyces mirabilis* P16B-1 beispielsweise zu 130 mM Nickel. Dieser *S. mirabilis* wurde in Zusammenarbeit mit der DMSZ sequenziert. Es konnte ein Transformationssystem etabliert und auf einem Megaplasmid befindliche Resistenzgene charakterisiert werden. Unter anderem handelt es sich um *nreB*, das für einen Metalltransporter kodiert. Auch die heterologe Expression dieses Gens führt zur verbesserten Nickeltoleranz, nicht nur in einem anderen Streptomyceten, *S. lividans*, sondern auch in *E. coli*. Die Deletion des Gens führt zur reduzierten Nickelverträglichkeit im Ursprungstamm (Brangsch et al., 2022).



Nachweis der Nickelresistenz auf einem Megaplasmid im Nickel-resistenten *S. mirabilis* P16B-1. Plasmidfreie Stämme wachsen nicht bis an die Quelle einer Nickellösung, die in einem Grabentest am oberen Rand eingebracht wurde, so dass die Metallionen diffundieren. Der Transfer des Plasmids in den nickel-sensitiven *S. lividans* TK24 erhöhte dessen Resistenz beträchtlich.

Schon in diesen Versuchen fiel auf, dass der extrem resistente Stamm Biomminerale grünlicher Färbung produziert, wenn er auf Medium mit Nickel angezogen wird. Dies konnte in einer anderen Arbeit eingehender charakterisiert werden (Costa et al., 2022). Die Struvit-Minerale werden in nickelhaltigem Medium durch Ni-Struvit ersetzt, das statt Magnesium Nickel in die Kristallstruktur einbaut. In Zusammenarbeit mit Prof. Falko Langenhorst konnten Bedingungen getestet werden, die zur Kristallisation beitragen. Dazu wurden biomimetisch erzeugte Minerale und natürlich gebildete verglichen und gezeigt, dass im sterilfiltrierten Kulturüberstand die Faktoren enthalten sind, die zur Mineralbildung notwendig sind.

Biommineralisation ist nicht selten in Isolaten aus belasteten Gebieten. Dies konnte auch im Zuge einer weiteren Arbeit gezeigt werden, in der extrem Salz- sowie Metall-belastete Sedimente analysiert wurden (Harpke et al., 2022). Hier konnten Chloroflexi, Proteobacteria und Acidobacteriota nachgewiesen werden, die nur an den Stellen mit der höchsten Belastung durch Firmicutes und Desulfobacterota verdrängt wurden. Aus 34 Isolaten (23 *Bacillus* sp. sowie vier weitere Bacillales, fünf Actinobacteria, und ein Gamma-Proteobakterium) wurden solche ausgewählt, die 25 bis 100 mM SrCl_2 , CsCl , und Cs_2SO_4 tolerieren. Mit diesen Stämmen konnte die Bildung von Sr- bzw. Cs-Struvit nachgewiesen werden. Dies ermöglicht Anwendungen in der Bioremediation (Sánchez-Jiménez et al., 2022).

2. Publikationen

- Abdulsalam O, Ueberschaar N, Krause K, Kothe E. 2022. Geosmin synthase *ges1* knock-down by siRNA in the dikaryotic fungus *Tricholoma vaccinum*. *J Basic Microbiol* 62, 109-115.
- Brangsch H, Höller M, Krauße T, Waqas M, Schroeckh V, Brakhage A, Bunk B, Spröer C, Overmann J, Kothe E. 2022. Extremophile metal resistance: Plasmid-encoded functions in *Streptomyces mirabilis*. *Appl Env Microbiol* 88, e0008522.
- Costa FS, Langenhorst F, Kothe E. 2022. Biomineralization of nickel struvite linked to metal resistance in *Streptomyces mirabilis*. *Molecules* 27, 3061.
- Ezediokpu M, Krause K, Kunert M, Hoffmeister D, Boland W, Kothe E. 2022. Ectomycorrhizal influence on the dynamics of sesquiterpene release by *Tricholoma vaccinum*. *Fungi* 8, 555.
- Harpke M, Pietschmann S, Costa FS, Gansert C, Langenhorst F, Kothe E. 2022. Biomineralization by extremely halophilic and metal-tolerant community members from a sulfate-dominated metal-rich environment. *Microorganisms* 10, 79.
- Harpke M, Pietschmann S, Ueberschaar N, Krüger T, Kniemeyer O, Brakhage A, Nietzsche S, Kothe E. 2022. Salt and metal tolerance involves formation of guttation droplets in species of the *Aspergillus versicolor* complex. *Genes* 13, 1631.
- Kothe E. 2022. Special Focus: Ecological services of Gram-positives. *J Basic Microbiol.* 62, 763.
- Kothe E. 2022. Special Issue: From communication to regulation. *J Basic Microbiol* 62, 3.
- Lawrinowitz S, Wurlitzer JM, Weiss D, Arndt HD, Kothe E, Gressler M, Hoffmeister D. 2022. Blue light-dependent pre-mRNA splicing controls pigment biosynthesis in the mushroom *Terana caerulea*. *Microbiol Spectr* 10, e0106522.
- Sánchez-Jiménez A, Medrano-Roldán H, Kothe E, Nahuam Chávez-Avilés M, Valiente-Banuet J, Fierros-Romero G. 2022. Bio- and phytoremediation: plants and microbes to the rescue of heavy metal polluted soils. *SN Applied Sciences* 4, 59.
- Traxler L, Shrestha J, Richter M, Krause K, Schäfer T, Kothe E. 2022. Metal adaptation and transport in hyphae of the wood-rot fungus *Schizophyllum commune*. *J Haz Mat* 425, 127978.

3. Drittmittelprojekte

Projekträger	Vorhaben	Laufzeit	Mittel in 2022
DFG	Sonderforschungsbereich ChemBioSys – Teilprojekt C03	2018-2022	12.950,00 € + 1 Doktorandin
DFG	Sonderforschungsbereich ChemBioSys – Teilprojekt B05	2022-2026	7.750,00 € + 1 Doktorandin
BMBF	USER2 – Umsetzung von Schwermetall-Landfarming zur nachhaltigen Landschaftsgestaltung und Gewinnung	2019-2022	210.112,51 €
Leibniz Science Campus (LSC) InfectoOptics	Verbundvorhaben “High end” optische Technologien zur Analyse intrazellulärer, membran- beeinflussender Infektionsprozesse – HoT-Aim 2.0	2019 - 2023	51.473,66 €
Carl-Zeiss-Stiftung	JSMC	2019-2023	141.648,18 €
DFG	Exzellenz-Cluster “Balance of the Microverse”	2019-2025	31.769,88 €
BMBF	RENA: Biologische Radionuklidentfernung durch Nutzung natürlicher Assoziations- prozesse, Teilprojekt B	2021-2024	37.157,68 €
Thüringer Aufbaubank	Trüffelbau in Thüringen	2021 -2023	1 Promotionsstelle

4. Studium und Lehre

Angeborene Module der Mikrobiellen Kommunikation

Modulnummer	Veranstaltung	ECTS	Teilnehmerzahl
BB3.MB3	Praktikum Isolierung und Charakterisierung von Bodenmikroorganismen	10	8
	Seminar Aktuelle Methoden und Anwendungen		8
BBio1.5, 011/BEBW4/ BBC2.2, 005(LBio-MBio	Vorlesung Grundlagen der Mikrobiologie, Ringvorlesung Methoden der Mikrobiologie	6+2	160
BB3.MB-WC	Mikrobiologische Methoden und Mikrobiologisches Berufsfeld	6	7
BB1.5/BEBW4	Vorlesung Vielfalt mikrobieller Lebensformen	3	-
BBGW3.6	Praktikum Mikrobiologie für Biogeowissenschaften	3	-
BBGW 1.4/1	Vorlesung Bio-Geo-Interaktionen mit Geländeübung	3	22
BBGW 1.4/2	Seminar Bio-Geo-Interaktionen I/2	3	20
MMB001	Einführung in die Mikrobiologie	6	38 Erstsemester + 26 Mentoring
MMB003	Vorlesung Mikrobielle Kommunikation	10	38
	Praktikum Mikrobielle Kommunikation		38
	Seminar Mikrobielle Kommunikation		38
	Microbial Communication Colloquium		Ca. 150
MMB007	VL Großpilze/Hausarbeit Zellbiologie und Kommunikation in Basidiomyceten	10	21+4 Bioinformatik
	Praktikum Basidiomyceten (inkl. Exkursion)		21
	Seminar Basidiomyceten		21
MMB017	Praktikum Mikroben-Pflanze-Interaktionen (Dr. Agler)	5	18
	Seminar Mikroben-Pflanze-Interaktionen		18
	Übung Mikroben-Pflanze-Interaktionen		18
MBGW1.1	Bio-Geo-Kolloquium	3	20
MBGW 1.3	Vorlesung/Seminar Bioremediation	5	11
MBGW 1.4.6	Praktikum Bodenmikrobiologie	6	8
	Seminar Organismische Interaktionen	2	~30

Vertiefungs- und Projektmodule

Modul	ECTS	Anzahl Studierende
Vertiefungspraktikum Mikrobiologie BB3.MB4	10	
Vertiefungsmodul MMB 700	15	
Projektmodul MMB 800	15	
Biogeowissenschaftliches Projektmodul BBGW 6.3.1/2	10	

Abschlussarbeiten

Bachelorarbeiten:

Leon Kienle. Isolation of ectomycorrhizal fungi and investigation of their nitrogen metabolism (Juni 2022)

Tilmann Kinkel. Tritrophe Interaktion von *Serpula lacrymans* mit *Schizophyllum commune* and *Bacillus subtilis* (Oktober 2022)

Zweitbetreuung/Drittgutachten:

Erik Teutloff. Balance in plant bacterial recruitment affects resilience to fungal invasion of the phyllosphere. (Dezember 2022)

Linda Schönfeld. Anwendung von SYBR Green I zur Differenzierung von anorganischen Nanopartikeln und Biokolloiden in der Fluoreszenz-Nanopartikel-Tracking-Analyse (Fluo-NTA) (August 2022)

Laura Schrader. Klonierung und heterologe Expression von Kanalrhodopsin-1 aus *Chlamydomonas reinhardtii* (Oktober 2022)

Timm Yakin. Mikrobielle Interaktionen zwischen der Grünalge *Chlamydomonas* sp SAG 25.89 und dem marinen Bakterium *Marinobacterium stanieri*. (August 2022)

Masterarbeiten:

Syeda Bukhari. Molecular detection of *Rickettsia* in tick samples from Punjab, Pakistan (Januar 2022)

Eleftheria Furxhi. Localization and composition of lipid raft associated proteins in *Schizophyllum commune* (November 2022)

Judith Hoffmann. Biogeochemische und genomische Analyse von Interaktionen zwischen Termiten-assoziierte Pilzen und *Streptomyces* sp. RB13 (Mai 2022)

Emilia Kühn. Mikrobielle Wechselwirkungen in verrottendem Holz anhand der Modellorganismen *Serpula lacrymans*, *Schizophyllum commune* und *Bacillus subtilis* (März 2022)

Ashik Kumar Majhi. Investigation of hydrophobins in the ectomycorrhizal fungus *Tricholoma vaccinum* (Juni 2022)

Zweitbetreuung/-gutachten:

Rida Ali. Evaluation of the intracellular fate of *Lichtheimia corymbifera* in primary monocytes (August 2022)

Johanna Beilmann. Isolation and characterization of fungi decoding bacterial arginine-derived polyketide signals (Dezember 2022)

Martin Herde. Role of DNA and Histone methyltransferases in *Sporisorium reilianum* (Dezember 2022)

Akansha Jain. Biotransformation of host tree Norway spruce phenolics by the bark beetle (*Ips typographus*) symbiotic fungi (Oktober 2022)

Nazma Sultana Lupin. Activity studies and characterization of microorganisms associated with *Hydractinia echinata* (Mai 2022)

Mina Maksimos. E-selection-targeting lipid nanoparticles improve therapeutic efficacy and reduce side effects of bortezomib in multiple myeloma (Dezember 2022)

Seminarfacharbeiten:

Tom Kumpe, Simon Kühmel, Alexander Ludewig, Quang Tran Hong. Die Überlebensfähigkeit von *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Saccharomyces cerevisiae* und *Schizosaccharomyces pombe* bei sich in kurzer Zeit stark verändernden Umweltbedingungen durch einen Stratosphärenflug

5. Wissenschaftlicher Nachwuchs

Promotionsabschlüsse 2022

Olga Bogdanova. Microbial processes in mycorrhizosphere of plants growing at a former uranium mining site (April 2022)

Lea Traxler. The potential of *Schizophyllum commune* for mycoremediation at the Chernobyl exclusion zone (April 2022)

Teresa Mayer. Whose microbiome is it? Adaptive interactions of keystone species in plant microbiomes (Juni 2022)



6. Gleichstellung und Familie

Anteil Frauen	Anteil Männer	Kindern unter 12 Jahren
14	7	8
4 PostDocs		3
2 Technische Assistentinnen		

Kooperationen mit internationalen Universitäten

ENEA – Casaccia Research Centre – **Italien**
University of Bucharest – **Rumänien**
Babes-Bolyai University of Cluj-Napoca – **Rumänien**
Jagiellonian University in Krakow – **Polen**
University of Vienna – **Österreich**
Örebro Universitet – **Schweden**
University of Cagliari – **Italien**
University of Tucumán & PROIMI – **Argentinien**
University of Debrecen – **Hungary**
Instituto Politécnico Nacional CICATA-QRO – **Mexiko**
State Ecological Academy in Kiew – **Ukraine**

8. Administration/Finanzen

Beschäftigungsstruktur

	Personen	Stellenanteile
Beschäftigte im Rahmen von Haushaltsmitteln		
Wissenschaftliche MitarbeiterInnen	5	3,5
Postdoc	2	1,0
Profillinie Life	1	1,0
Technische Assistenz	2	2,0
Sekretariat	1	1,0
Tutorinnen	2	
Beschäftigte im Rahmen von Drittmitteln		
Wissenschaftliche MitarbeiterInnen	11	5,6
Wissenschaftliche Assistenten	4	
Studentische Assistenten		
Weiteres Personal		
Auszubildende	-	

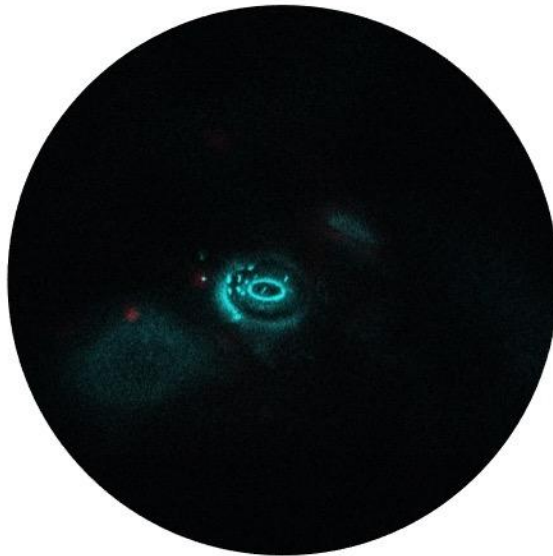
Vertretung in Selbstverwaltungsgremien (Prof. Kothe)

- Studiengangsleiterin MSc Microbiology
- Mitglied der Prüfungskommission BSc/MSc Biogeowissenschaften
- Sprecherin der Profillinie Life der FSU
- Sprecherin des „Jena Center for Microbial Communication“ der FSU
- Sprecherin der Graduiertenschule Jena School for Microbial Communication
- Mitglied des Senats der FSU
- Mitglied des Rats der Graduiertenakademie der FSU
- Mitglied des Forschungsrats der Universität Hamburg
- Mitglied der Kommission für Forschung und wissenschaftliche Karrierewege der HRK
- Mitglied des Kuratoriums des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf
- Gast im Beirat der Forschungsstelle für gartenbauliche Kulturpflanzen, Erfurt
- Mitglied des Exekutivkommittees der International Max Planck Research School "global Biogeochemical Cycles"
- Mitglied der International Max Planck Research School "Molecular Ecology ", International Leibniz School "Molecular Microbial Interactions", DFG-SFB "ChemBioSys"; LeibnizCampus InfectoOptics; InfectoGnostics; Abbe Center of Photonics
- Editor-in-Chief: Journal of Basic Microbiology
- Mitglied des Fachausschusses Mathematik und Naturwissenschaften der Akkreditierungsagentur Acquin

9. Team

Leiterin	Univ.-Prof. Dr. Erika Kothe	
Stellvertreterin	Dr. Katrin Krause	
Technische Assistentinnen	Petra Mitscherlich	Peggy Brand-Schön
Verwaltung – Sekretärin	Christin Reichmann	Anna Kranz
PostDocs	Dr. Oluwatosin Abdulsalam Dr. Olga Bogdanova	Dr. Lea Traxler
Promovierende	Nina Carl Flavio Silva Costa Marycolette Ezediokpu David Fürst Marie Harpke Maximilian Herold Marlene Höller	Evans Iyamu Kevin Lenk Manuela Östreicher Sebastian Pietschmann Berit-Frizzy Porsche Johanna Ziethe
Studierende	Xinbo Chen Elefteria Furxhi Marla Jeckstiess Robert Jesse Nils Jülich Leon Kienle Tilman Kinkelin	Emilia Kühn Ashik Kumar Majhi Nayeema Nushrat Aswathi Gopa Kumar Nair Najmun Naher Orin Levke Petersen Sascha Robel





Stenotrophomonas sp., a common leaf-colonizing bacterium, labeled with mTurquoise2 and colonizing a self-fluorescing stoma of *A. thaliana*

NWG „Plant Microbiosis“

Dr. Matt Agler

1. Research

Plants are constantly exposed to a variety of stressors, including phytopathogenic pathogens. Although plants have their own immune systems, proper microbiota balance is critical to their survival. In fact, interactions between bacteria, fungi and oomycetes are so important, that when certain of these components are missing, plants cannot survive in nature. To better protect plants, we want to understand how and why these important interactions arise.

Microbial Diversity in Natural Plant Populations

Characterizing microbial diversity is an important first step in understanding it. Since establishing methods to more efficiently characterize bacterial and fungal diversity in plant organs like leaves (Mayer et al., 2021), we have been busy looking at what shapes bacterial diversity in natural populations of *Arabidopsis thaliana*. *A. thaliana* populations in Jena are diverse in terms of both their genetic diversity and in the makeup of important secondary metabolites that play roles in defense against herbivores and bacterial and fungal pathogens. By studying bacterial diversity in these populations over several years, we found that a) *A. thaliana* leaf bacterial communities largely overlap with other plants in their environment, but have some microbial “markers” that distinguish them and b) Changing patterns of leaf microbiota recruitment over time are shared between some populations. We have preliminarily published these findings as a preprint (Mayer et al., 2022) and are continuing to follow these patterns. Thanks to some of these preliminary findings, we were able to obtain DFG funding (Projekt Nr 458884166) to look at functional diversity in these plant-microbe communities over time using metagenomics, in collaboration with the group of Gianni Panagiotou. This work began in 2022 and is ongoing.

Plant traits and microbial interactions

The habitat of microbes is primarily shaped by the host plant, but can also be strongly influenced by other microbes. We believe that this influence can play a big role.

(1) *A. thaliana* populations around Jena produce diverse glucosinolates that are known to help protect against herbivores or pathogen infestation by converting to toxic isothiocyanates (ITCs) upon leaf damage. Some microbes can break down ITCs and are therefore resistant. We are investigating how glucosinolates shape colonization of commensal bacteria and degradation of ITCs by bacteria and fungi can function as a public good in microbial communities by detoxifying the leaf environment, for example upon pathogen attack. More on this very soon...

(2) Plant metabolism can also play an important role in promoting bacterial diversity and adaptation in addition to defense. We found that the habitat on leaves of different plants can be metabolically very different and that some bacteria on leaves are likely to support each other metabolically through cross-feeding. Since the expression of virulence genes in many bacterial pathogens is dependent on specific metabolites, we are investigating whether these metabolic interactions also influence virulence.

2. Publikationen

Murillo-Roos, M., Abdullah, H.S.M., Debbar, M., Ueberschaar, N., Agler, M.T. (2022) Cross-feeding niches among commensal leaf bacteria are shaped by the interaction of strain-level diversity and resource availability. *The ISME Journal*. doi: <https://doi.org/10.1038/s41396-022-01271-2>

For this publication, Mariana Murillo-Roos received the 2022 Siegfried Czapski Publication Prize for being an exceptional interdisciplinary contribution to the profile lines LIGHT and LIFE

Almario, J., Mahmoudi, M., Kroll, S., **Agler, M.T.**, Placzek, A., Mari, A., Kemen, E.M. (2022) The Leaf Microbiome of *Arabidopsis* Displays Reproducible Dynamics and Patterns throughout the Growing Season. *mBio*. doi: <https://doi.org/10.1128/mbio.02825-21>

2a. Publikationen - preprints

Mayer, T., Reichelt, M., Gerschenzon, J., Agler, M.T. (2022) Leaf bacterial community structure and variation in wild ruderal plants are shaped by the interaction of host species and defense chemistry with environment. **Available on:** *bioRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2022.03.16.484556>

3. Drittmittelprojekte

Projekträger	Vorhaben	Laufzeit	Mittel in 2021
Max-Planck-Gesellschaft	International Max Planck Research School "Chemical Communication in Ecological Systems"	01.11.2021-31.10.2024	1 Doktorand
JSMC/Carl Zeiss Stiftung	JSMC / Microverse / Carl Zeiss Stiftung	02.07.2021-31.12.2024	1 Doktorandin + 10.000 €
Klaus Tschira Boost Fund	Fellowship und Projektgeld	01.10.2021-31.12.2023	80.000 €
DFG	Projekt "Mikrobielle Wechselwirkungen auf den Blättern als Treiber für bakterielle Anpassungen"	01.11.2021-01.11.2023	245.182 Personal-/Sachmittel + 162,562 Sequenzierungskosten
DFG	Microverse	01.01.2020-01.06.2023	10.000 € +1 Doktorandin

4. Studium und Lehre

Modulnummer	Veranstaltung	ECTS	Teilnehmerzahl
MMB017	Praktikum Mikroben-Pflanze-Interaktionen (Dr. Agler)	5	18
	Seminar Mikroben-Pflanze-Interaktionen		18
	Übung Mikroben-Pflanze-Interaktionen		18

Vertiefungs- und Projektmodule

Modul	ECTS	Anzahl Studierende
Projektmodul MMB800	15	2
Vertiefungsmodul MMB700	15	2

Masterarbeit:

Erik Teutloff. Balance in plant bacterial recruitment affects resilience to fungal invasion of the phyllosphere. (Dezember 2022)

Dissertation:

Teresa Mayer. Whose microbiome is it? Adaptive interactions of keystone species in plant microbiomes (Juni 2022)



5. Gleichstellung und Familie

Anteil Frauen	Anteil Männer	Mit Kindern unter 12 Jahren
7	3	2

6. Team

Leiter	Dr. Matthew Agler
PostDocs	Shubhangi Sharma
Promovierende	Teresa Mayer Mariana Murillo-Roos Jisna Jose Kerstin Unger

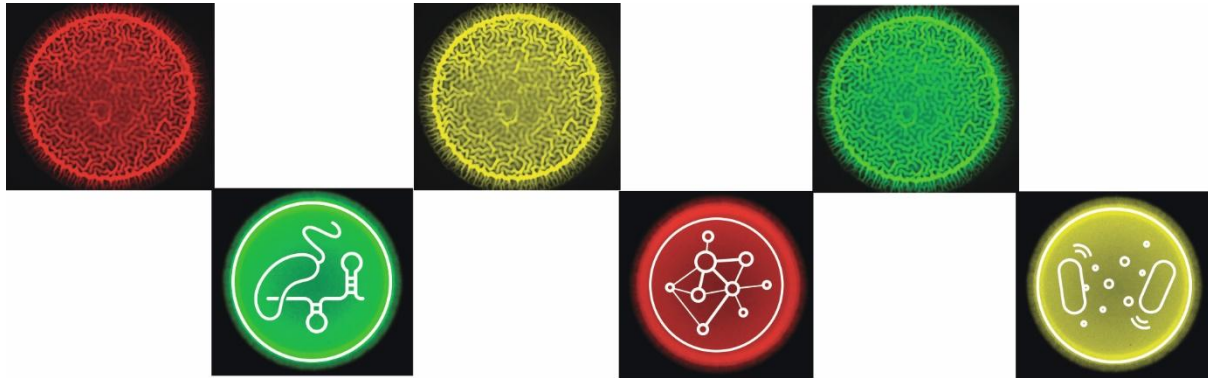
	Syed Ali Komail Raza
Studierende	Erik Teutloff Smilla Adler (Inst. Técnico, University of Lisbon) Menatallah Hussein Janek Wunderlich (HiWi) Aria Aghayan (HiWi)



Group Retreat – Fall 2022

Lehrstuhl für Allgemeine Mikrobiologie

- Prof. Dr. Kai Papenfort -



Mission:

The overall goal of our research is to understand the regulatory mechanisms controlling complex behaviors and stress resistance in pathogenic microorganisms. To this end, we focus mainly on the major human pathogen, *Vibrio cholerae*, which we employ as model to study the following four main areas of research: 1) discovery and characterization of novel functional non-coding regulators; 2) the role of small proteins in microbial physiology; 3) molecular principles of quorum sensing-mediated gene regulatory processes; 4) the interaction of phages with bacterial pathogens.

Research Highlights:

Global RNA interactomes: sponge RNAs shape quorum sensing dynamics

Quorum sensing (QS) is the process of cell-cell communication in bacteria, which allows cells to synchronize gene expression in response to changes in cell density and is key for numerous collective behaviors, such as biofilm formation and virulence factor production. Marine *Vibrio* species have been a model for understanding the principle regulatory architecture underlying QS-mediated processes in bacteria, however, how *vibrios* achieve rapid conversion from one QS state to another has been a long-standing question in the field. In this study, we answered this question by showing that the QrrX sponge RNA effectively binds to and inactivates the Qrr1-4 small RNAs (sRNAs), which control low cell density behaviors in *V. cholerae*. We further revealed the molecular mechanism underlying QrrX-mediated Qrr1-4 degradation and showed that transcription of the *qrrX* gene is controlled by a yet uncharacterized LysR-type transcription factor, which we called QrrT. Together, QrrX and QrrT control biofilm formation and QS transition in *V. cholerae*.

Our study further provides the genome-wide identification of RNA-RNA interactions in *V. cholerae*, which also led to the identification of QrrX. We revealed hundreds of previously unknown RNA duplexes in *V. cholerae* and we directly confirmed >50 of these interactions. Thereby, we almost doubled the number of RNA-RNA interactions known in this model organism laying the foundation for future studies aiming at the molecular and physiological characterization of these processes. Taken together, our study comes with two major findings: first, the discovery and characterization of the QrrX sponge RNA, which we show is a critical element of the QS circuit in *vibrio* species and second, the global identification of RNA-RNA interactions in *V. cholerae*.

Selected Publications (2022):

1. An RNA sponge controls quorum sensing dynamics and biofilm formation in *Vibrio cholerae*. Huber M, Lippegas A, Melamed S, Siemers M, Wucher BR, Hoyos M, Nadell C, Storz G, Papenfort K. Nat Commun. 2022 Dec 8;13(1):7585.2.

2. FlrA-independent production of flagellar proteins is required for proper flagellation in *Shewanella putrefaciens*. Schwan M, Khaledi A, Willger S, Papenfort K, Glatter T, Häußler S, Thormann KM. Mol Microbiol. 2022 Dec;118(6):670-682.
3. Small Proteins; Big Questions. Gray T, Storz G, Papenfort K. J Bacteriol. 2022 Jan 18;204(1):e0034121.

Team:

Post-doctoral fellows: Annika König, Matthias Richard, Marcel Sprenger, Elke-Martina Jung, Rabea Ghandour, Kerstin Thriene, Tathagata Kundu

PhD students: Anne Lippegaus, Georgius Smyrlis, Malte Siemers, Jose Garcia-Yunge, Liz Maria Luke

Technicians: Andreas Starick, Yvonne Greiser, Denise Nolte

Administration: Sandra Golke-Stiebritz

Student support: Jakia Khan

Master students: Atikur Rahman, Timo Leistner

Teaching:

Module	Title	ECTS	Participants
Winter term 2021/22			
LBio-Mbio/ BBC2.2	Vorlesung Allgemeine Mikrobiologie	6+2	160
	Praktikum Allgemeine Mikrobiologie	7	103
MMB002	Vorlesung	8	38
	Praktikum		38
MMB001	Microbial Communication Colloquium		~150
Summer term 2022			
LBio-Mbio/ BB1.5 BBC2.2	Praktikum Allgemeine Mikrobiologie	10	63
MMB006 MMB2.3	Praktikum Adaptation in Microorganisms	10	11
	Vorlesung		11
	Übung		11
MMB001	Microbial Communication Colloquium		~150

Major third party funding:

1. German Research Council, "Sponge RNA controlled quorum sensing transition in *Vibrio cholerae*", 2020-2024.
2. Vallee Foundation, Vallee Scholar Award, 2019-2023.
3. German Research Council, SPP2002, Small Proteins in Prokaryotes, an Unexplored World, 2017-2023.
4. ERC-StG, PyraSig, 2018-2023.
5. German Research Council, Microverse Cluster, 2020-2024.
6. German Research Council, SPP2330, "New Concepts in Prokaryotic Virus-host Interactions – From Single Cells to Microbial Communities", 2021-2024.
7. German Research Council, SPP2389, "Emergent Functions of Bacterial Multicellularity", 2021-2024.

NWG „RNA-Biologie der Bakterien“

Dr. Kathrin Fröhlich

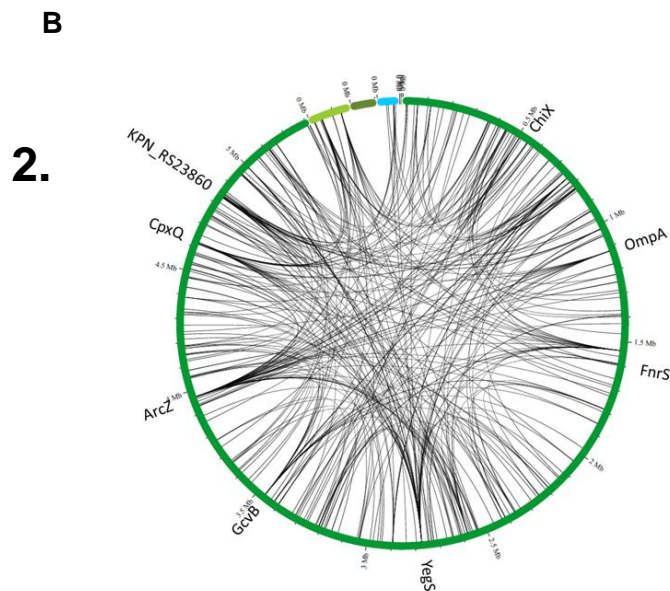
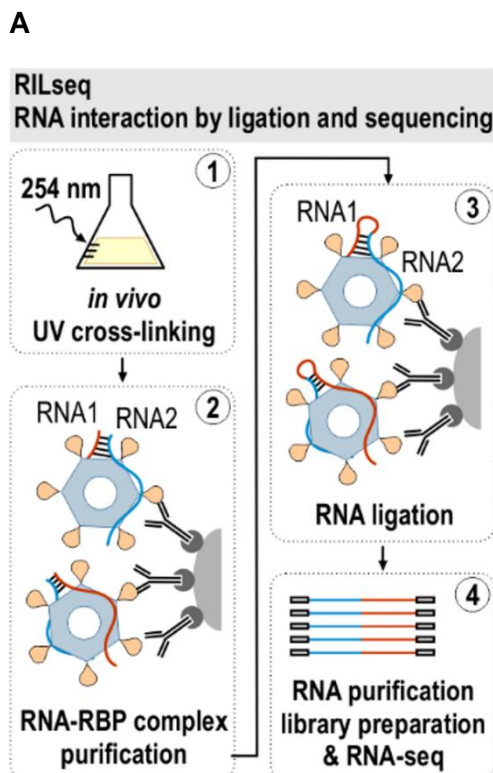
1. Forschung

Die Arbeitsgruppe „RNA-Biologie der Bakterien“ untersucht die Rolle bakterieller sRNAs in Stressantworten verschiedener Bakterienspezies.

Neben der Analyse von bakteriellen Transkriptomem mittels Hochdurchsatzsequenzierung werden einzelne regulatorische RNAs sowie deren Interaktionspartner *in vivo* und *in vitro* hinsichtlich Abundanz, Struktur, sowie Prozessierung charakterisiert, um die Rolle der sRNAs innerhalb bakterieller Signalwege zu verstehen.

Bakterielle sRNAs gehören zu einer heterogenen Gruppe nicht-kodierender Ribonukleinsäuren, die ihre Aktivität über oftmals kurze Basenpaarungen mit Ziel-Transkripten („target mRNAs“) ausüben. Indem sie die Translation des Interaktionspartners beeinflussen, können sRNAs die Genexpression auf der post-transkriptionalen Ebene steuern. Häufig werden Basenpaarungen mittels RNA-bindender Proteine vermittelt, das am besten untersuchte ist dabei das RNA-Chaperon Hfq.

Um global die Hfq-abhängigen RNA-RNA-Interaktionen in *Klebsiella pneumoniae* zu kartieren, haben wir eine Methode angewandt, die auf der Ligation zweier durch Basenpaarung verbundener Transkripte beruht. Für „RILseq“ (RNA interaction by ligation and sequencing) wird RNA zunächst *in vivo* mittels UV-Licht kovalent mit einem RNA-bindenden Protein verknüpft, teilweise verdaut, an in der Nähe befindliche RNA-Moleküle ligiert und im Anschluss nach Co-Immunopräzipitation mit dem Protein aufgereinigt. Nach der Hochdurchsatzsequenzierung der aufgereinigten RNA werden bioinformatisch jene Sequenzen ermittelt, die eine Chimäre aus zwei unterschiedlichen Transkripten repräsentieren, und damit auf eine RNA-RNA-Interaktion in der Zelle zurückzuführen sind. Mit dieser Methode konnten wir mehr als 5,000 Hfq-assoziierte Interaktionen in *K. pneumoniae* identifizieren.



- (A) Schematische Darstellung eines RILseq Experimentes.
(B) Circos-Plot der auf das Genom von *K. pneumoniae* verteilten Hfq-abhängigen RNA-RNA-Interaktionen.

Drittmittelprojekte

Projektträger	Vorhaben	Laufzeit
DFG	Einzelantrag "Global Mapping of Hfq-dependent RNA-RNA interactions in <i>Caulobacter crescentus</i> "	01.10.2020 - 30.09.2023
DFG	Exzellenz-Cluster "Balance of the Microverse"	01.01.2021 - 31.07.2024
FSU	ProChance career "Global annotation of RNA-RNA interactions in the major human pathogen <i>Klebsiella pneumoniae</i> "	01.07.2020 - 30.06.2023
FSU	LIFE "Talent" Fund	2022

3. Studium und Lehre

Modulnummer	Veranstaltung	ECTS
MMB018	Praktikum „RNA Biology“	5
	Seminar „RNA Biology“	
MMB002	Vorlesung „Microbial Physiology“	10
BB011, BBC005, BBC2.2, BB1.5, BEBW4, LBio-Mbio	Ringvorlesung „Methoden der Mikrobiologie“	6+2
	Vorlesung „Grundlagen der Mikrobiologie“	

4. Jena RNA Club

RNA ist ein vergleichbar einfaches aber zugleich universelles Makromolekül, und ist aus diesem Grunde auch aus dem jeweiligen Blickwinkel von Interesse für unterschiedliche Naturwissenschaften. Um die Vielzahl der an oder mit RNA arbeitenden Wissenschaftler*innen in Jena zu vernetzen, organisiert Dr. Kathrin Fröhlich gemeinsam mit Dr. Matt Blango (Leibniz-HKI) im Rahmen des „Jena RNA Club“ seit Ende 2021 eine monatliche Seminarreihe. Bei dieser

Veranstaltung mit derzeit regelmäßig über 50 Teilnehmer*innen, stellen Arbeitsgruppen verschiedener Fakultäten der FSU (Biowissenschaften, Chemie-Geowissenschaften, Mathematik und Informatik), des Universitätsklinikums Jena, sowie mehrerer außeruniversitärer Institutionen (Hans-Knöll-Institut, Fritz-Lipmann-Institut, Friedrich-Loeffler-Institut) ihre Forschungsergebnisse mit Bezug zu RNA vor, und geben Einblick in die jeweils angewandten Methoden. Zunächst konnten die Seminare des „Jena RNA Club“ ausschließlich virtuell stattfinden.

Am 08. September organisierte die Arbeitsgruppe „RNA-Biologie der Bakterien“ das „2022 Jena RNA Club Symposium“, das unter anderem durch eine vom Team eingeworbene Sachkostenerförderung der Universität finanziert werden konnte. Neben 50 lokalen Teilnehmern präsentierten auch fünf Gastsprecher (Prof. Chase Beisel (Universität Würzburg), Prof. Claus Kuhn (Universität Bayreuth), Prof. Kathrin Leppek (Universität Bonn), Dr. Olivier Duss (EMBL Heidelberg), Dr. Dan Bar Yaacov (Ben Gurion University of the Negev)) im Haus zur Rosen ihre Forschungsarbeiten.

Die Seminarreihe wird als monatliche Seminarreihe weitergeführt, nun in einem Hybridformat. Für das kommende Jahr ist auch ein weiterer Termin für ein eintägiges Symposium in Planung.

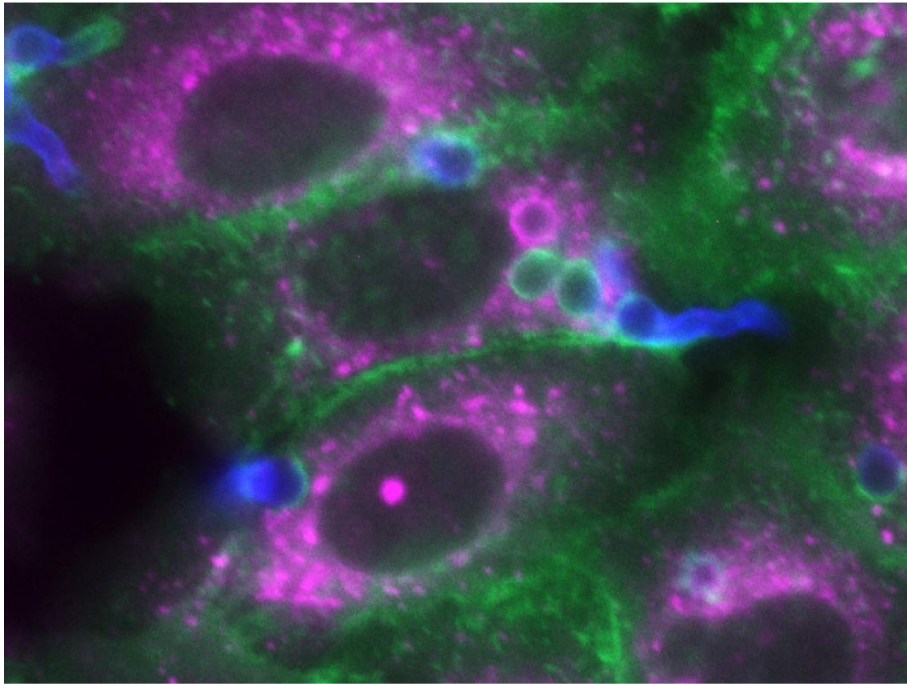
5. Team

Dr. Kathrin Fröhlich – PI
 MSc. Manuel Velasco Gomariz (Promotion)
 MSc. Eric Ruhland (Promotion)
 MSc. Laura Vogt (Promotion)
 BSc. Felix Späth (Abschlussarbeit MSc. Mikrobiologie)
 Pia Müller (Abschlussarbeit BSc. Biologie)



Lehrstuhl für Mikrobiologie und Molekularbiologie

Prof. Dr. Axel A. Brakhage



1. Forschung

Neben dem Lehrstuhl für Mikrobiologie und Molekularbiologie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena leitet Prof. Brakhage auch die Abteilung Molekulare und Angewandte Mikrobiologie (MAM) am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie (Leibniz-HKI) und ebenfalls Direktor dieses Instituts. Die Forschungsschwerpunkte der Abteilung MAM beinhalten zum einen die Pathobiologie des human-pathogenen Pilzes *Aspergillus fumigatus*, zum anderen die ökologische Funktion von Naturstoffen innerhalb von Mikrobengemeinschaften, hier insbesondere die Interaktion zwischen Pilzen und Bakterien.

Im Bereich der Infektionsbiologie erforschen wir, die Abteilung MAM, die intrazelluläre Prozessierung von Sporen (Konidien) des Pilzes *A. fumigatus* im Phagolysosom nach Aufnahme durch Epithelzellen oder Phagozyten, hier insbesondere Makrophagen und neutrophile Granulozyten. Alveolar-Makrophagen der Lunge besitzen eine wichtige Funktion bei der Bekämpfung einer *Aspergillus*-Infektion. Das Membranprotein Stomatin, welche mit Lipid-Rafts (funktionellen Domänen der Lipidmembran) assoziiert ist, spielt eine wichtige Rolle bei der Aufnahme von *A. fumigatus* Konidien durch Makrophagen. Durch Knock-Out des Stomatin-kodierenden Gens in einer Makrophagen-Zelllinie konnten wir nachweisen, dass Stomatin an der Rekrutierung des β -Glucan-Rezeptors Dectin-1 und damit an der Erkennung des Pilzes beteiligt ist (*mSphere*). Wir konnten ebenfalls zeigen, dass das *A. fumigatus* Oberflächenprotein HscA, ein Chaperon, an das Wirtszellen-Protein p11 (z.B. bei Epithelzellen) bindet und daher als Adhäsion fungiert. Gleichzeitig wird die Phagozytose induziert. Interessant ist, dass die Anwesenheit des Wirtsproteins p11 die Reifung des Phagosoms zum Phagolysosom unterdrückt. Dies führt dazu, dass diese den Weg des Endosomen-Recycling einschlagen und somit eingeschlossene Konidien zur Zellmembran zurücktransportiert werden. Dadurch können die Konidien dem Verdau im Phagolysosom entkommen. In Zusammenarbeit mit Agostinho Carvalho (Portugal) wurde eine Variante des *p11*-Gens gefunden (SNP), welche mit einem geringeren Risiko einer invasiven Aspergillose bei Knochenmarkstransplantationen einhergeht (*Cell Host Microbe*). Dies verdeutlicht, dass diese Interaktion zwischen Wirts- und Pathogenproteinen auch eine klinische Relevanz besitzt.

Eine Strategie zur Bekämpfung von *Aspergillus* Infektionen, die wir verfolgen, ist die Entwicklung von „Carrier-Systemen“ für antimikrobielle Wirkstoffe, die durch Phagozytose aufgenommen werden und somit intrazelluläre Konidien von *A. fumigatus* gezielt abtöten. Wir wiesen nach, dass Polymer-Partikel (PLGA) mit einer Größe von mehr als 500 nm von Makrophagen internalisiert werden und in Phagolysosomen gelangen, die ebenso Konidien enthalten. Die Arbeit legt daher einen Grundstein für die gezielte Behandlung von *Aspergillus*-Infektionen mittels abbaubarer Polymer-Partikel (*Appl Microbiol Biotechnol*).

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Michael Groll (TU München) und Hubertus Haas (Medizinische Universität Innsbruck) gelang es uns, die Details der koordinierten Bindung des CCAAT-Bindekomplexes und des Eisenregulators HapX an die DNA aufzuklären. HapX ist ein wichtiger Regulator der Eisenhomeostase bei *A. fumigatus* und ein Virulenzfaktor. Diese neuen Erkenntnisse wurden durch Mutationsstudien und Röntgenstrukturanalysen erzielt (*Structure*).

Durch unsere zahlreichen Kooperationen konnten wir zu einer Studie der Universitäten Würzburg und Houston (USA) beitragen, die bei COVID-19 Patienten Immundefizienz gegenüber Pilzpathogenen nachwies (*Front Immunol*). Proteomanalysen von *Candida albicans*, *Arabidopsis thaliana*, *Aspergillus versicolor* und eines Kragengeißeltierchens (Choanoflagellaten) in Zusammenarbeit mit Arbeitsgruppen des Leibniz-HKI oder der Universität Jena führten zu zahlreichen weiteren Publikationen (*Cells, Genes, Angew Chem, Front Cell Infect Microbiol*).

Unsere Forschungsgruppe ist an drei DFG-finanzierten Sonderforschungsbereichen, nämlich FungiNet, ChemoBioSys und PolyTarget, und dem Exzellenz-Cluster „Balance of the Microverse“ beteiligt (Sprecher bis 2022 Axel A. Brakhage). Die Forschung der MAM wird weiterhin von der EU (Projekt HDM-Fun) und dem BMBF (Projekte ViKon, AReST, InDi, SARSCoV2Dx und Leibniz-Zentrum für Photonik in der Infektionsforschung) unterstützt.

Bezüglich Abschlussarbeiten und Preisen gibt es für das Jahr 2022 Folgendes zu vermelden: Im Jahr 2022 wurden zwei Master- und eine Doktorarbeit erfolgreich in der Abteilung abgeschlossen, Wissenschaftler erhielten Posterpreise auf nationalen (VAAM, DMykG) und internationalen Tagungen (Gordon Research Conference) und Mario Krespach wurde der Wissenschaftspreis Beutenberg Campus für die beste Doktorarbeit des Jahres verliehen.

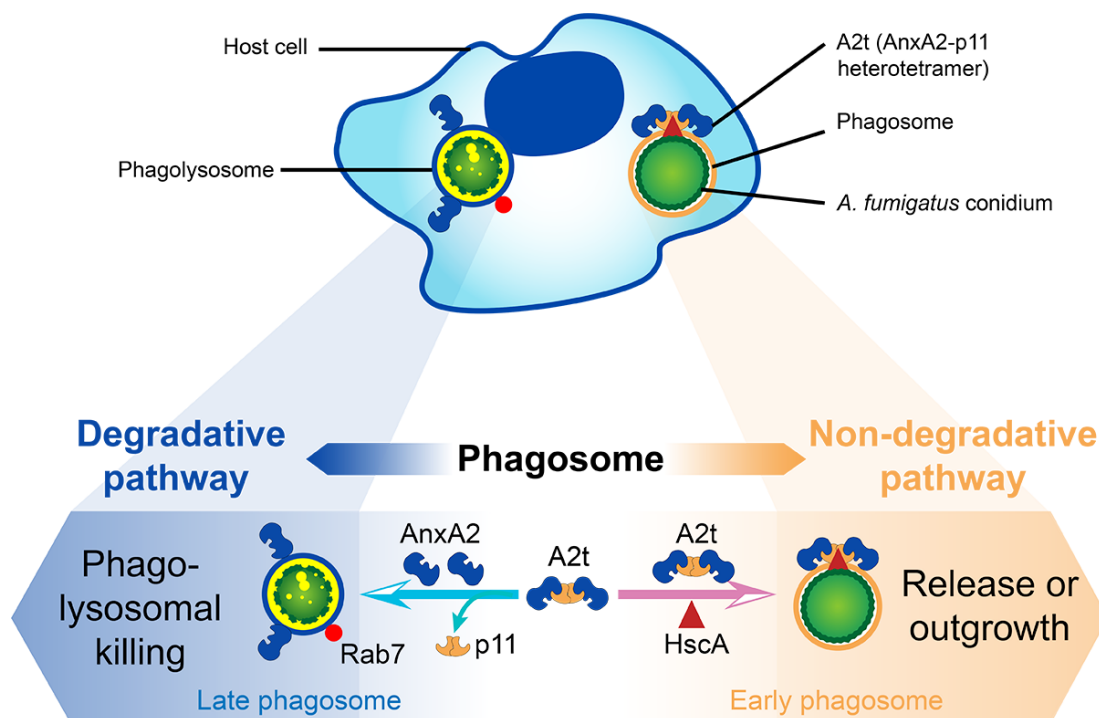


Abbildung 1: Das p11-Protein der Wirtszelle, das auch als S100-Calcium-binding-Protein A10 (S100A10) bekannt ist, bildet ein Heterotetramer, das aus einem p11-Dimer und zwei Molekülen Annexin II (A2t) besteht. p11 interagiert mit membranassoziierten Proteinen und bindet das *A. fumigatus* Hitzeschockprotein HscA. Diese Bindung und die Anwesenheit von p11 beeinflussen das Schicksal der phagozytierten Konidien. Sie sorgen dafür, dass die internalisierten Konidien den endosomalen Recyclingweg einschlagen, welcher die weitere Reifung des Phagosoms und die lysosomale Abtötung von *A. fumigatus*-Konidien verhindert.

2. Publikationen

Alt S, Haggstrom D, Kessmann H, Kloss F, Schneider CE, Jäger T, Schwede T, Brakhage A, Dehio C (2022) INCATE: a partnership to boost the antibiotic pipeline. *Nat Rev Drug Discov* 21(9), 621-622. (Review)

Balkenhol J, Bencurova E, Gupta SK, Schmidt H, Heinekamp T, Brakhage AA, Pottikkadavath A, Dandekar T (2022) Prediction and validation of host-pathogen interactions by a versatile inference approach using *Aspergillus fumigatus* as a case study. *Comput Struct Biotechnol J* 20,4225-4237.

- Bissell AU, Rautschek J, Hoefgen S, Raguž L, Mattern DJ, Saeed N, Janevska S, Jojić K, Huang Y, Kufs JE, Herboeck B, Guo H, Hillmann F, Beemelmans C, Valiante V (2022) Biosynthesis of the sphingolipid inhibitors sphingofungins in filamentous fungi requires aminomalonnate as a metabolic precursor. *ACS Chem Biol* 17(2), 386-394.
- Böttcher B, Driesch D, Krüger T, Garbe E, Gerwien F, Kniemeyer O, Brakhage AA, Vylkova S (2022) Impaired amino acid uptake leads to global metabolic imbalance of *Candida albicans* biofilms. *NPJ Biofilms Microbiomes* 8(1), 78.
- Brandt P, Gerwien F, Wagner L, Krüger T, Ramírez-Zavala B, Mirhakkak MH, Schäuble S, Kniemeyer O, Panagiotou G, Brakhage AA, Morschhäuser J, Vylkova S (2022) *Candida albicans* SR-like protein kinases regulate different cellular processes: Sky1 is involved in control of ion homeostasis, while Sky2 is important for dipeptide utilization. *Front Cell Infect Microbiol* 12, 850531.
- Brangsch H, Höller M, Krauß T, Waqas M, Schroeckh V, Brakhage AA, Bunk B, Spröer C, Overmann J, Kothe E (2022) Extremophile Metal Resistance: Plasmid-Encoded Functions in *Streptomyces mirabilis*. *Appl Environ Microbiol* 88(11), e0008522.
- Halder LD, Babych S, Palme DI, Mansouri-Ghahnavieh E, Ivanov L, Ashonibare V, Langenhorst D, Prusty B, Rambach G, Wich M, Trinks N, Blango MG, Kornitzer D, Terpitz U, Speth C, Jungnickel B, Beyersdorf N, Zipfel PF, Brakhage AA, Skerka C (2022) *Candida albicans* induces cross-kingdom miRNA trafficking in human monocytes to promote fungal growth. *mBio* 13(1), e0356321.
- Harpke M, Pietschmann S, Ueberschaar N, Krüger T, Kniemeyer O, Brakhage AA, Nietzsche S, Kothe E (2022) Salt and metal tolerance Involves formation of guttation droplets in species of the *Aspergillus versicolor* complex. *Genes* 13(9), 1631.
- Huber EM, Hortschansky P, Scheven MT, Misslinger M, Haas H, Brakhage AA, Groll M (2022) Structural insights into cooperative DNA recognition by the CCAAT-binding complex and its bZIP transcription factor HapX. *Structure* 30(7), 934-946.e4.
- Kühbacher A, Peiffer M, Hortschansky P, Merschak P, Bromley MJ, Haas H, Brakhage AA, Gsaller F (2022) Azole resistance-associated regulatory motifs within the promoter of *cyp51A* in *Aspergillus fumigatus*. *Microbiol Spectr* 10(3), e0120922.
- Niemiec MJ, Kapitan M, Himmel M, Döll K, Krüger T, Köllner TG, Auge I, Kage F, Alteri CJ, Mobley HLT, Monsen T, Linde S, Nietzsche S, Kniemeyer O, Brakhage AA, Jacobsen ID (2022) Augmented enterocyte damage during *Candida albicans* and *Proteus mirabilis* coinfection. *Front Cell Infect Microbiol* 12, 866416.
- Oelmüller R, Rouina H, Tseng YH, Nataraja KN, Shaanker RU, Krüger T, Kniemeyer O, Brakhage A (2022) Comparative secretome analyses of *Trichoderma/Arabidopsis* co-cultures identify proteins for salt stress, plant growth promotion, and root colonization. *Front Ecol Evol* 9, 808430.
- Rafiq M, Rivieccio F, Zimmermann AK, Visser C, Bruch A, Krüger T, González Rojas K, Kniemeyer O, Blango MG, Brakhage AA (2022) PLB-985 neutrophil-like cells as a model to study *Aspergillus fumigatus* pathogenesis. *mSphere* 7(1), e0094021.
- Raguž L, Peng CC, Rutaganira FUN, Krüger T, Stanisic A, Jautzus T, Kries H, Kniemeyer O, Brakhage AA, King N, Beemelmans C (2022) Total synthesis and functional evaluation of IORs, sulfonolipid-based inhibitors of cell differentiation in *Salpingoeca rosetta*. *Angew Chem Int Ed* 61(41), e202209105.
- Schmidt F, Heinekamp T, Brakhage AA (2022) Lebensbedrohliche Pilzinfektionen – Unterschätzte Gefahr durch pilzliche Krankheitserreger. *BiuZ* 52(3), 268-277. (Review)

Tappe B, Lauruschkat C, Strobel L, Kurzai O, Rebhan S, Kraus S, Lauruschkat C, Garcia JP, Bussemer L, Possler L, Held M, Huenniger K, Kniemeyer O, Schäuble S, Brakhage AA, Panagiotou G, White L, Einsele H, Löffler J, Wurster S (2022) COVID-19 patients share common, corticosteroid-independent features of impaired host immunity to pathogenic molds. *Front Immunol* 13, 954985.

Tseng YH, Scholz SS, Fliegmann J, Krüger T, Gandhi A, Furch ACU, Kniemeyer O, Brakhage AA, Oelmüller R (2022) CORK1, A LRR-malectin receptor kinase, is required for celooligomer-induced responses in *Arabidopsis thaliana*. *Cells* 11(19), 960.

Xu R, Lou Y, Tidu A, Bulet P, Heinekamp T, Martin F, Brakhage A, Li Z, Liégeois S, Ferrandon D (2022) The toll pathway mediates *Drosophila* resilience to *Aspergillus* mycotoxins through specific bomanins. *EMBO Rep* 24(1), e56036.

3. Abschlussarbeiten

Erfolgreich abgeschlossene Masterarbeiten

Vorname	Nachname	Titel	Mentor	Universität	Abgabe der Arbeit
Jeany	Söhnlein	Identification of infection-relevant regions of the HscA protein of <i>Aspergillus fumigatus</i> for its interaction with human cells	Prof. Dr. Axel Brakhage	FSU Jena	15.12. 2022
Johanna	Beilmann	Isolation and characterization of fungi decoding bacterial arginine-derived polyketide signals.	Prof. Dr. Axel Brakhage	FSU Jena	30.11.2022

Erfolgreich abgeschlossene Doktorarbeiten

Vorname	Nachname	Titel	Mentor	Universität	Datum der Disputation
Flora	Rivieccio	The specific role of neutrophil- and epithelial cell-derived extracellular vesicles in antifungal defense against <i>Aspergillus fumigatus</i> .	Prof. Dr. Axel Brakhage	FSU Jena	05.12.2022

4. Lehre

Modul MMB005 Microbiology and Molecular Biology (P, 5SWS)

Modul MMB009 Molecular Infection Biology of lower Eukaryotes (V, Ü, S, P, 8 SWS)

5. Team



Titel	Vorname	Nachname	von	bis
Leiter				
Prof. Dr.	Axel A.	Brakhage		
Sekretariat				
	Annika	Tittelbach-Helmrich		
	Yu	Hu		
Wissenschaftler*innen				
Dr.	Arite	Bigalke		
Dr.	Simone	Edenhardt		
Dr.	Thorsten	Heinekamp		
Dr.	Peter	Hortschansky		
Dr.	Leijie	Jia		
Dr.	Olaf	Kniemeyer		
Dr.	Mario	Krespach		15.11.2022
Dr.	Thomas	Krüger		
Dr.	Thomas	Orasch		
Dr.	Lukas	Radosa		31.12.2022
Dr.	Franziska	Schmidt		
Dr.	Volker	Schroeckh		
Dr.	Maria	Stroe		30.04.2022
Promovierende				
	Katherine	Gonzalez Rojas		
	Lia	Ivanova		31.03.2022
	Moemi	Kawashima	01.06.2022	
	Liubov	Nikitashina		
	Muhammad	Rafiq		
	Flora	Rivieccio		
	Maira	Rosin (geb. Michehl)		
	Sophie	Tröger		
	Corissa	Visser		
	Lukas	Zehner		
	Ann-Kathrin	Zimmermann (geb. Fleischer)		
Research Assistants				
	Sylke	Fricke		
	Silke	Steinbach		
	Christina	Täumer		
	Natascha	Wilker		
Studierende				
	Hanan	Alderzy		

	Johanna	Beilmann		
	Isabel	Heineking		
	Jeany	Söhnlein		
	Larissa	Bulmann	02.05.2022	
	Derya Nur	Cömert	01.04.2022	

Lehrstuhl Mikrobielle Interaktionen

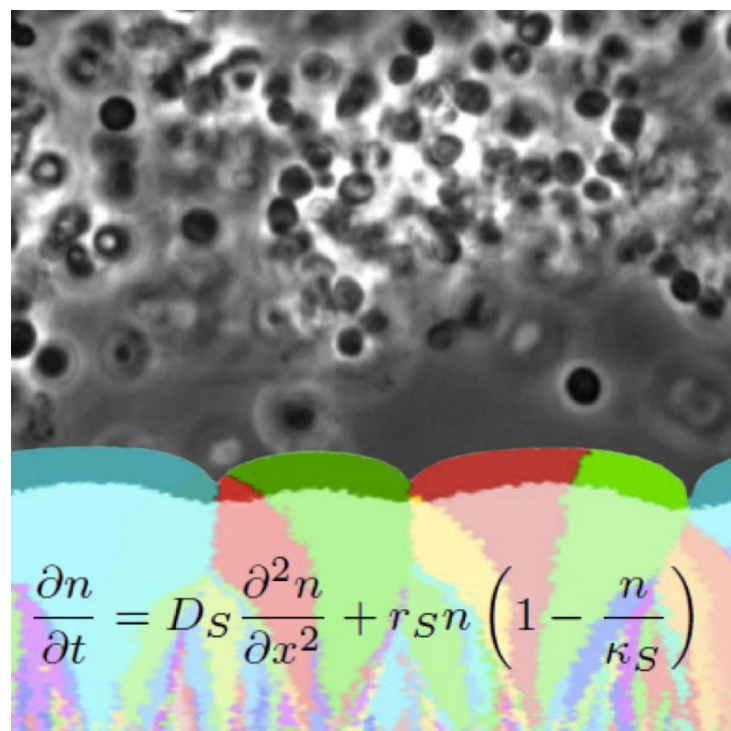
Prof. Christian Jogler

/// ///
/// ///
/// ///
/// ///

BALANCE
OF THE
MICROVERSE

Lehrstuhl Theoretische Mikrobielle Ökologie

Prof. Rosalind Allen



1. Research profile

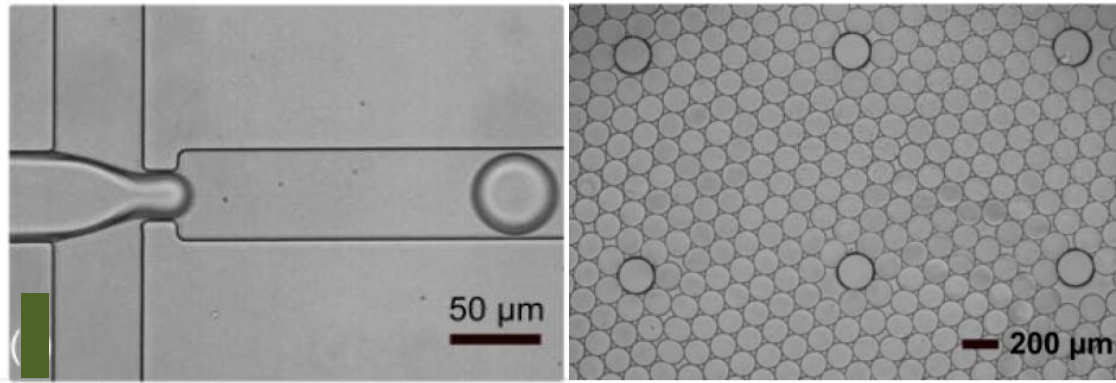
Overview

The Theoretical Microbial Ecology group started in October 2021 with the recruitment of Prof. Rosalind Allen as a Microverse professor at the Friedrich Schiller University. Prof. Allen's group was previously located at the University of Edinburgh. The group combines mathematical modelling with laboratory experiments to probe the mechanistic origins of microbe-environment interactions. We are interested in understanding microbe-environment interactions at the single-cell level, at the level of populations and at the level of microbial communities.

Antibiotic action and resistance in the context of bacterial physiology

Modern medicine relies heavily on antibiotics to cure or prevent bacterial infections, and the emergence of antibiotic-resistant infections presents an ever-growing threat. Yet the interplay between antibiotic action and the physiology of a growing bacterial cells has been surprisingly little explored. For example, antibiotic treatment might work very differently for a chronic biofilm infection, where bacteria grow slowly if at all, compared to an acute infection where bacteria grow rapidly. In previous work we have developed mathematical models for the action of ribosome-targeting antibiotics (Greulich et al (2015), Greulich et al (2017), Sinclair et al (2019)) and DNA-targeting antibiotics (Ojkic et al (2020)) in the context of the growing bacterial cell. In more recent work, we are developing models for the most widely used class of antibiotics: those that target the bacterial cell wall. We have found that the beta-lactam antibiotic mecillinam, used to treat urinary tract infections, acts very differently on fast-growing vs slow-growing bacteria. This can be explained with a mathematical model that considers the balance between synthesis of bacteria volume and surface area, and how this is perturbed by antibiotic action. We are also developing molecular-scale models for the structure of the bacterial cell wall peptidoglycan, and more coarse-grained mechanical models that can predict changes in local stress in the cell wall as a bacterium grows and divides, and we are starting to investigate the factors leading to bacterial dormancy in the presence of antibiotics – an important topic since dormant bacteria are typically killed more slowly by the antibiotic.

At the same time, we are developing novel techniques to study the action of antibiotics on small bacterial populations. Most microbiological assays are performed on very large microbial populations ($\sim 10^9$ bacteria), but infections can be initiated by only a few individual bacteria, which may be in a confined environment such as a host cell. We have developed a microfluidic droplet setup in which thousands of replicate, small, bacterial populations can be encapsulated in picolitre-scale microfluidic droplets and their population dynamics tracked at the individual cell level using automated microscopy and image analysis. Importantly, our method allows us to count individual bacterial cells, so that we can compare outcomes for droplet populations that start with different initial bacterial numbers (Taylor et al (2022)). This allows us to directly visualise stochastic, small-population effects. We are now using this approach to monitor how *E. coli* bacteria respond to cell-wall targeting antibiotics in small populations.



Microfluidic droplet technology. Left: droplet generation in our device. Right: array of droplets containing bacteria (the larger objects are structural pillars in our device). Taken from Taylor et al (2022).

**Mi
cro
bia
|
col
oni
sat
ion**

of the human host environment

We are using experiments and mathematical modelling to understand how bacteria colonise the human host, in several different contexts. In recent work, submitted for publication, we developed a mathematical model for bacterial colonisation of a urinary catheter. This model revealed a critical transition depending on the urine production rate by the kidneys. If urine is produced rapidly, bacteria will be washed out of the system and the patient will not develop bacteriuria (bacteria in the urine). However for slow urine production rates, bacteria proliferate in the bladder and colonise the catheter. Our model also reveals that the catheter length is a key factor controlling the time before bacteriuria is detected.

At the same time, we are interested in how bacteria survive within the human gut, particularly in the case of patients who are treated with antibiotics. In an ongoing project, we are determining the factors that lead to survival of particular proteobacterial strains within the guts of critically ill, intensive care patients treated with antibiotics. Our emerging results suggest that genetic determinants of antibiotic resistance do not explain survival in the guts of these patients. Supported by a grant from the Microverse cluster of excellence, in 2023 we will start to investigate the potential role of bacterial aggregation for the bacterial colonisation and survival in the gut environment.

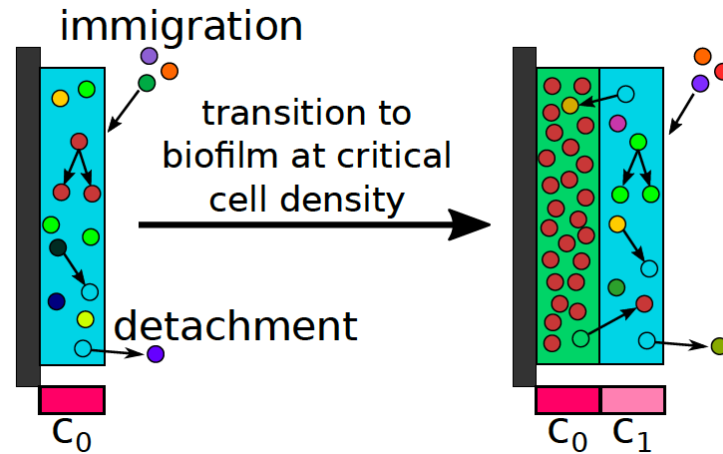
We are also developing lab models, as well as performing metabolic modelling, for the growth of *Staphylococcus epidermidis* on human skin, in collaboration with Kimal Plc, a UK medical devices company.

Bacterial biofilms and aggregates: formation, structure and antibiotic resistance

Our group has a longstanding interest in the factors controlling spatial organisation in microbial populations, and how this impacts on function. Recently, we have developed a mathematical model for the very early stages of formation of a bacterial biofilm on a surface (Sinclair et al (2022); Phys. Rev. Lett.). Our model shows that, depending on the environmental conditions, biofilm establishment can either be a highly unpredictable, stochastic process, or it can proceed in a predictable, deterministic fashion. We have also collaborated with AkzoNobel, an international manufacturer of surface coatings, to extend this model to predict the effects of biocide-releasing antifouling paint on microbial colonisation of ship hulls (Sinclair et al. (2022), Front. Microbiol.). On a more fundamental level, we have used individual-based modelling of growing bacterial biofilms to determine how the active layer of growing cells at the biofilm interface controls both the spatial morphology of the biofilm and the genetic structure. This work shows that a thick active layer favours retention of pre-existing, standing diversity within the biofilm, but a thin active layer favours generation of new, de novo, diversity (Young et al (2022)).

Very recently we have started a new project, as part of the DFG SFB 2389 programme, to investigate the interplay between biofilm spatial structure and antimicrobial efflux pumping.

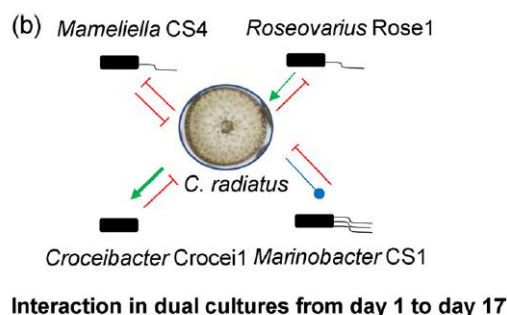
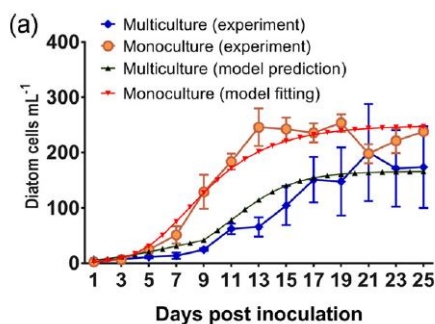
In parallel with our work on biofilms we are interested in how bacterial form non-surface attached aggregates in liquid suspension.



Our stochastic biofilm model. Bacteria immigrate to a surface, detach and/or proliferate. When the population close to the surface reaches a critical density the bacteria undergo a physiological transition to the attached, biofilm state. Taken from Sinclair et al (2022) Phys. Rev. Lett.

Modelling interspecies microbial interactions

Since arriving in Jena in October 2021, we have established two new research directions relating to bacterial interactions with unicellular eukaryotes. In collaboration with the group of Georg Pohnert (FSU Jena and Max Planck Institute for Chemical Ecology), we have used Lotka-Volterra models to infer the character of pairwise interactions between marine algae and bacteria from mono- and co-culture data, and we have shown that pairwise interactions are sufficient to explain the growth dynamics of a multispecies assembly (Deng et al (2022)). In collaboration with the group of Pierre Stallforth (FSU Jena and Leibniz-HKI), we are establishing experimental methods to measure the population dynamics of the amoeba *Dictyostelium discoïdum*, in the presence and absence of bacteria; we will eventually use this data to develop mathematical models.



(a) Lotka-Volterra model prediction for the dynamics of a consortium of alga + 4 bacteria, obtained by fitting to mono and co-culture data. (b) : schematic view of the inferred interactions. Taken from Deng et al (2022).

2. Publications

Deng Y, Mauri M, Vallet M, Staudinger M, Allen RJ, Pohnert G. 2022. Dynamic diatom-bacteria consortia in synthetic plankton communities. *Appl. Env. Microbiol.* 88, 01619-22.

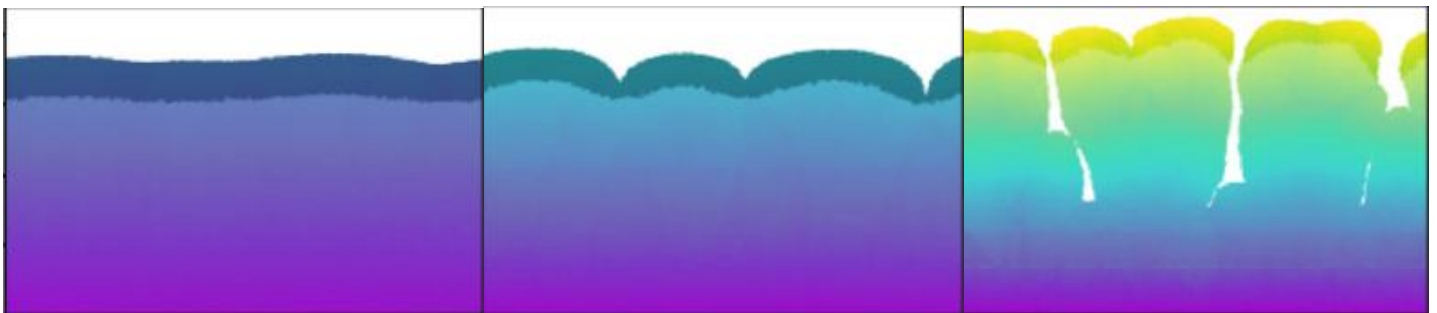
Roychoudhury A, Allen RJ, Curk T, Farrell J, McAllister G, Templeton K, Bachmann TT. 2022. Amplification-free detection of SARS-CoV-2 using multi-valent binding. *ACS Sensors* 7,369203699.

Sinclair P, Brackley CA, Carballo-Pacheco M, Allen RJ. 2022. Model for quorum-sensing mediated stochastic biofilm nucleation. *Phys. Rev. Lett.* 129, 198102.

Sinclair P, Longyear J, Reynolds K, Finnie AA, Brackley CA, Carballo-Pacheco M, Allen RJ. 2022. A computational model for microbial colonization of an antifouling surface. *Front. Microbiol.* 13, 920014.

Taylor D, Verdon N, Lomax P, Allen RJ, Titmuss S. 2022. Tracking the stochastic growth of bacterial populations in microfluidic droplets. *Phys. Biol.* 19, 026003.

Young E, Allen RJ. 2022. Lineage dynamics in growing biofilms: Spatial patterns of standing vs de novo diversity. *Front. Microbiol.* 13, 915095.



Simulated biofilms, colour coded according to predicted de novo genetic diversity. From left to right the panels correspond to low, medium and high nutrient conditions. From Young et al (2022).

3. Third-party funding

Projekträger	Vorhaben	Laufzeit	Mittel in 2022
DFG	Sonderforschungsbereich ChemBioSys – Teilprojekt C07	2018-2022	12.950,00 € + 1 Doktorand
DFG	Sonderforschungsbereich 2389 Emergente Funktionen der bakteriellen Multizellularität	2022-2026	4916,00 € + 1 Doktorandin
DFG	Sonderforschungsbereich ChemBioSys – additional funding	2019-2022	21.000,00 €
DFG	Exzellenz-Cluster “Balance of the Microverse”	2019-2025	60.000,00 € + 3 postdocs + 1 Doktorandin + 1 TA
EPSRC	Physics of antimicrobial resistance	2018-2022	£12,000
ERC	Consolidator grant: EVOSTRUC	2016-2022	2 postdocs

4. Study and Teaching

Modules offered by the Theoretical Microbial Ecology group

Modulnummer	Veranstaltung	ECTS	Teilnehmerzahl
BBio1.5, 011/BEBW4/ BBC2.2, 005(LBio-MBio)	Ringvorlesung Grundlagen der Mikrobiologie	6+2	160
206951 (DOSIS)	Molekulare Intensivmedizin (DOSIS) (Anne Busch)	3	10
	Oberseminar Theoretical Microbial Ecology	3	12
MMB001	Praktikum Allgemeine Mikrobiologie (Anne Busch)	6	38 Erstsemester + 26 Mentoring
7254	Microbial Communication Colloquium		Ca. 150
MMB019	Introduction to Modelling in Microbiology	5	8

Batchelor’s theses

Anna Baborski. Wie überleben Bakterien in antibiotikabehandelten Sepsispatienten? – Der Einfluss von Antibiotika und Gallensäuren auf die Biofilmbildung überlebender Enterobacteriaceae (supervised by Dr. Anne Busch)

5. Research training

PhD theses 2022

Patrick Sinclair. Modelling bacterial biofilms in spatially heterogeneous environment (July 2022; University of Edinburgh)

Nia Verdon. Heterogeneous growth and death of small bacterial populations in microfluidic droplets (December 2022; University of Edinburgh)

6. Equality and diversity

Anteil Frauen	Anteil Männer	Kindern unter 12 Jahren
7	5	2

International Collaborations

University of Sheffield – **UK**
University of Edinburgh – **UK**
University of Newcastle – **UK**
University of Cambridge - **UK**
STFC Hartree Center – **UK**
Florida State University - **USA**
AkzoNobel International Paints – **UK**
Kimal Plc - **UK**

8. Administration/Finance

Beschäftigungsstruktur

	Personen	Stellenanteile
Beschäftigte im Rahmen von Haushaltsmitteln		
Laborleiterin	1	1,0
Technische Assistenz	1	1,0
Sekretariat	1	0,5
Beschäftigte im Rahmen von Drittmitteln		
PhD students	2	1,3
Postdoc	3	3,0
Technische Assistenz	1	1,0
Wissenschaftliche Assistenten	2	
Computer support	1	0,25
Weiteres Personal		
Auszubildende	-	

9. Other activities

Prizes and awards

Esther Hoffman Beller Lectureship, American Physical Society (Prof. Allen)

Outreach

Jena Long Night of Science: experiments on DNA extraction and microscopy

Other activities (Prof. Allen)

- Co-organisation of Isaac Newton Institute workshop “Understanding Microbial Communities”, Cambridge, UK, October 2022.
- Fellow of the Royal Society of Edinburgh

- Panel member for W2 Professorship appointment, University of Leipzig
- Royal Society of Edinburgh B1 (Physics) committee member for Fellowship appointments
- Royal Society University Research Fellowships, A(i) Physics panel member
- Royal Society Newton International Fellowships, panel member
- External examiner for 3 PhD theses (2 UK, 1 France)

Conference talks and seminars (Prof. Allen)

- *Emergence of spatial structure in growing biofilms and its implications for evolution: 6th Edwards Symposium – Soft Matter for the 21st Century*, Cambridge
- *Phase transitions in the growth of bacterial biofilms: CECAM: New Frontiers in Liquid Matter*, Paris, France
- *Growth-rate dependent action of cell-wall targeting antibiotics: Esther Hoffman Beller Lectureship, APS March Meeting Delbrück symposium* (online)
- *Emergence of spatial structure in growing biofilms* Bristol University, Biological, Soft and Complex Materials and Theory seminar series
- *Physical models for antibiotic action* Microbiology colloquium, LMU Munich Biozentrum (online)
- *Phase transitions in the growth of bacterial biofilms* Physics colloquium, University of Dundee (online)
- *Modelling how bacteria respond to antibiotics* Models of biosystems seminar, University of Utrecht (online)

10. Team

Group Leader	Prof. Rosalind Allen	
Lab leader	Dr. Anne Busch	
Technical assistants	Ariane Zander Lisa-Marie Karnbach	
Administrative assistant	Moritz Wiegand	
PostDocs	Dr. Marco Mauri Dr. Vijay Srinivasan Dr. Nia Verdon	
PhD students	Sheila Hoshyaripour Joel Ching Kuma Mbanghanih	
Masters Students	Marieluise Enghardt Abhishek Shaw	

Lehrstuhl für Synthetische Biotechnologie

Prof. Miriam Agler-Rosenbaum



1. Forschung

Die Aktivitäten des Biotechnikum am Leibniz-HKI sind in drei Forschungsschwerpunkte und einen Forschungsservicebereich gegliedert. Mit dieser strategischen Organisation kombinieren wir modernste Bioprozessentwicklung als Grundlage für einen erweiterten Zugang zu mikrobiellen Kulturen und Naturstoffen mit der Entwicklung innovativer Bioprozessstrategien wie Druckfermentation, Tröpfchenkultivierung mit ultrahohem Durchsatz und elektrochemisch gesteuerten Bioprozessen.

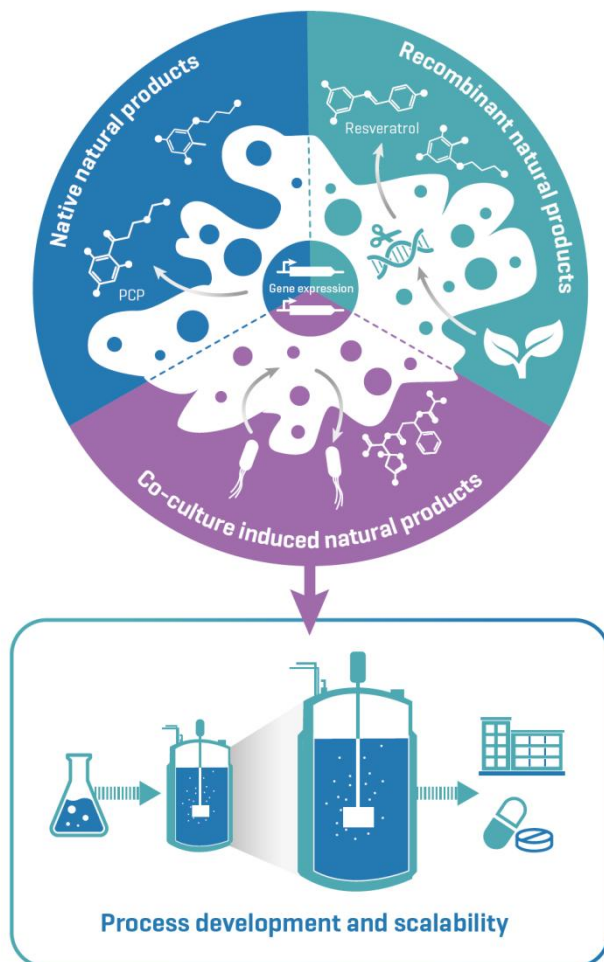
Im Servicebereich hat das Team **Bioprozessentwicklung**, wie auch in den vergangenen Jahren zahlreiche Bioprozesse für das HKI und externe Partner durchgeführt. Wichtige Beispiele und Ergebnisse dieser Kooperationen aus diesem Jahr sind z.B. die Publikationen Moghaddam Amri et al, Beilstein J Org Chem, 2022 und Günther et al, PNAS, 2022. Für letztere wurden wir auch mit dem Medac-Award 2022 für kooperative HKI Forschung ausgezeichnet.

Im Forschungsschwerpunkt **Bioprozessintensivierung** lag der Fokus 2022 auf drei Hauptaktivitäten:

- 1) Grundlagenuntersuchungen und angewandte Forschung zur Nutzung von Amöben als Zellfabriken. Dabei gehen wir nun vom Labor in den Pilotmaßstab über (Reimers et al. Nature Biotechnol, 2022; Kufs et al., Microb Cell Fact, 2022; Kufs et al., Curr Opin Biotechnol, 2022; Günter et al., PNAS, 2022).

2) Die Entwicklung von Überdruck-basierten Bioprocessen, um Zugang zu stark schäumenden Produkten zu erhalten (Weiser et. al, Discover Chem Eng) sowie um die Bildung von Psilocybin durch hochviskose Fadenpilze zu verbessern.

3) Die Entwicklung und Etablierung von Online-Überwachungs- und Kontrollmethoden für Co-Kultur-Bioprocessen, die komplexe Substrate wie Zellulose enthalten (Palacio-Barrera et al., Microb Biotechnol, 2022; Finger et al. Eng Life Sci, 2022; Finger et al, MicrobiolOpen, 2022).



Amöben als Zellfabriken:

Das Genom von *Dictyostelium discoideum* enthält eine große Anzahl biosynthetischer Gene und es besteht ein hohes Potenzial für die Entdeckung neuer Verbindungen und Stoffwechselwege (blau). Ihre strukturelle Ähnlichkeit mit pflanzlichen Biosynthesegenen macht die Amöbe zu einem geeigneten Wirtssystem nicht nur für die Produktion pflanzlicher Arzneimittel, sondern auch für die Synthese neuer Arzneimittel (grün). Die Cokultivierung von *D. discoideum* mit Mikroorganismen eröffnet auch neue Wege für die Entdeckung von Naturstoffen (lila). (Bild und Bildunterschrift angepasst von Current Opinion in Biotechnology)

Innerhalb des Forschungsschwerpunkts **Mikrobielle Elektrophysiologie** verfolgen wir zwei Hauptrichtungen:

1) Das Team des ERC Consolidator Grant eMICROBe erforscht die Integration von elektrozellulärem Elektronentransfer mit dem mikrobiellem Energiestoffwechsel. Zwei Jahre nach dem Start sind die ersten Veröffentlichungen erschienen (Paquete et al., Bioresour Tech, 2022; Franco et al., Microb Biotechnol, 2022). Teammitglied Anthony Chukwubikem schloss seine Dissertation im Jahr 2022 ab.

2) Andererseits trägt unsere Arbeit zur Etablierung von Elektro-Bioprocessen mit *C. ljungdahlii* Früchte wird ergänzt durch Arbeiten zur Integration von Elektro- und Bioprocessen (Abdollahi et al., Front Microbiol, 2022). Diese Arbeiten sind Teil des DFG-Schwerpunktprogramms e-Biotech, für welches Prof. Rosenbaum im April 2022 die Koordination übernommen hat.

Das **Droplet Microfluidic-Forschungsteam** erfuhr 2022 einige personelle Veränderungen, da zwei Mitglieder ausschieden und ein neuer Doktorand hinzukam. Wichtige Erfolge wurden sowohl bei der Weiterentwicklung der mikrofluidischen Tröpfchenplattform erzielt (Weber et al., Sens. Actuators B Chem, 2022; Munser et al., Appl. Optics, 2022) als auch bei der Anwendung auf biologische Fragen (Pourmasoumi, Biorxiv, 2022). Wir setzen unsere Arbeit in vielen lokalen und nationalen Forschungs Kooperationen mit zahlreichen akademischen Partnern fort.

2. Publikationen 2022

Abdollahi M, Al Sbei S, Rosenbaum MA, Harnisch F (2022) The oxygen dilemma: The challenge of the anode reaction for microbial electrosynthesis from CO₂. *Front Microbiol* 13, 947550. (Review)

Bissell AU, Rautschek J, Hoefgen S, Raguž L, Mattern DJ, Saeed N, Janevska S, Jojić K, Huang Y, Kufs JE, Herboeck B, Guo H, Hillmann F, Beemelmans C, Valiante V (2022) Biosynthesis of the sphingolipid inhibitors sphingofungins in filamentous fungi requires aminomalonate as a metabolic precursor. *ACS Chem Biol* 17(2), 386-394.

Cao H, Dauben TJ, Helbing C, Jia Z, Zhang Y, Huang M, Müller L, Gu S, Zhang X, Qin H, Martin K, Bossert J, Jandt KD (2022) The antimicrobial effect of calcium-doped titanium is activated by fibrinogen adsorption. *Mater Horiz* 9(7), 1962-1968.

Finger M, Palacio-Barrera AM, Richter P, Schlembach I, Büchs J, Rosenbaum MA (2022) Tunable population dynamics in a synthetic filamentous coculture. *MicrobiologyOpen* 11(5), e1324.

Finger M, Sentek F, Hartmann L, Palacio-Barrera AM, Schlembach I, Rosenbaum MA, Büchs J (2022) Insights into *Streptomyces coelicolor* A3(2) growth and pigment formation with high-throughput online monitoring. *Eng Life Sci* 23(1), e2100151.

Franco A, Elbahnasy M, Rosenbaum MA (2022) Screening of natural phenazine producers for electroactivity in bioelectrochemical systems. *Microb Biotechnol* 16(3), 579-594.

Günther M*, Reimer C*, Herbst R*, Kufs JE, Rautschek J, Ueberschaar N, Zhang S, Peschel G, Reimer L, Regestein L, Valiante V, Hillmann F, Stallforth P (2022) Yellow polyketide pigment suppresses premature hatching in social amoeba. *Proc Natl Acad Sci U S A* 119(43), e2116122119.

Kufs JE, Reimer C, Stallforth P, Hillmann F, Regestein L* (2022) The potential of amoeba-based processes for natural product syntheses. *Curr Opin Biotechnol* 77, 102766. (Review)

Kufs JE, Reimer C, Steyer E, Valiante V, Hillmann F, Regestein L (2022) Scale-up of an amoeba-based process for the production of the cannabinoid precursor olivetolic acid. *Microb Cell Fact* 21(1), 217.

Moghaddam Amri J, Guo H, Willing K, Wichard T, Beemelmans C (2022) Identification of the new prenyltransferase Ubi-297 from marine bacteria and elucidation of its substrate specificity. *Beilstein J Org Chem* 18, 722-731.

Palacio-Barrera AM, Schlembach I, Finger M, Büchs J, Rosenbaum MA (2022) Reliable online measurement of population dynamics for filamentous co-cultures. *Microb Biotechnol* 15(11), 2773-2785.

Paquete C, Rosenbaum MA, Baneras L, Rotaru AE, Puig S (2022) Let's chat: Communication between electroactive microorganisms. *Bioresour Technol* 347, 126705. (Review)

Reimer C*, Kufs JE*, Rautschek J, Regestein L, Valiante V, Hillmann F (2022) Engineering the amoeba *Dictyostelium discoideum* for biosynthesis of a cannabinoid precursor and other polyketides. *Nat Biotechnol* 40(5), 751-758.

Stein J, Schlosser N, Bardl B, Peschel G, Meyer F, Kloss F, Rosenbaum MA, Regestein L (2022) Scalable downstream method for the cyclic lipopeptide jagaricin. *Eng Life Sci* 22(12), 811-817.

Weber T, Hengoju S, Samimi A, Roth M, Tovar M, Rosenbaum MA (2022) Recovery and isolation of individual microfluidic picoliter droplets by triggered deposition. *Sens Actuators B Chem* 369, 132289.

3. Abschlussarbeiten

Masterarbeiten

Shayan Sayyadi

Development of a CRISPR-Cas12a based genomic editing system for the model acetogen *Clostridium ljungdahlii*.

Oussama Gtari

Investigations on cellulose based production of isocitric acid by *penicillium Verruculosum*.

Omotola Kukoyi

Genetic Optimization of reporter strain for droplet-based isolation of antimicrobial strains.

Carina Meiners

Temporal silencing of terminal oxidases to study the effect of electron imbalances on the extracellular electron transfer of *Pseudomonas putida* KT2440.

Mahmoud Elbahnasy

Establishing a co-cultivation strategy to evaluate phenazine production of different *Actinomycetota* and their performance in Bioelectrochemical Systems.

Bachelorarbeiten

Johannes Plohm

Kultivierung von *Pseudodesulfovibrio piezophilus* in geschüttelten und gerührten Bioreaktoren.

4. Lehrtätigkeit

Sommersemester

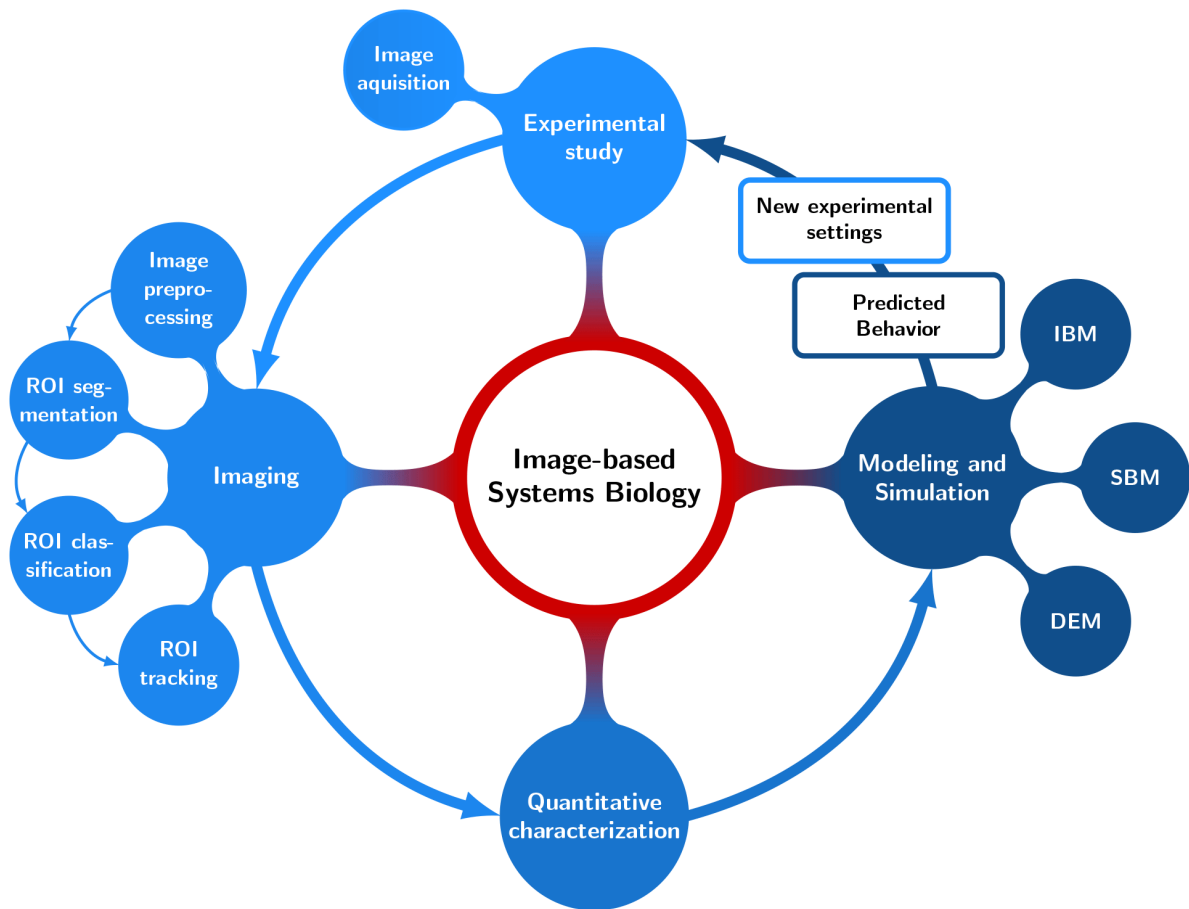
Vorlesung: Mikrobielle Bioelektrochemie/160468 /2SWS

Praktikum: 160469/2 SWS

Wintersemester

Vorlesung: Biotechnologie/Bioverfahrenstechnik/90685/2SWS

Praktikum: 90686/5 SWS.



**Lehrstuhl für
Angewandte Systembiologie**
Prof. Dr. Marc Thilo Figge

1. Forschung

Die Forschungsgruppe Angewandte Systembiologie (ASB) befasst sich mit der Entwicklung und Anwendung von Methoden zur quantitativen Analyse und computer-gestützten Modellierung von experimentellen Daten. Das Alleinstellungsmerkmal der ASB ist die Analyse multimodaler Bilddaten, die mit Hilfe des innovativen Ansatzes der bildbasierten Systembiologie realisiert wird und folgende Elemente umfasst: (i) Entwicklung von Algorithmen zur maschinellen Hochdurchsatz-Datenverarbeitung, (ii) Quantifizierung biologischer Prozesse durch situationsabhängige Identifikation charakteristischer Größen und (iii) Computersimulation bildbasierter mechanistischer Modelle zur Generierung experimentell überprüfbarer Hypothesen. Die bildbasierte Systembiologie bereichert das Verständnis biologischer Prozesse durch die Quantifizierung morphologischer, dynamischer und funktioneller Aspekte. Diese quantitativen Analysen stellen ein zentrales Bindeglied in interdisziplinären Studien dar, so dass die Arbeitsgruppe ASB ihren Beitrag zu den beiden Forschungsschwerpunkten des Leibniz-HKI - Naturstoff-forschung und Infektionsbiologie - leistet.

Der interdisziplinäre Charakter der ASB-Forschung sowie ihr wissenschaftliches Alleinstellungsmerkmal begründen auch ihre aktive Rolle in verschiedenen regionalen und überregionalen Forschungsnetzwerken, wie den Sonderforschungsbereichen (SFB) 124 *FungiNet* und 1278 *PolyTarget*, dem Exzellenzcluster *Balance of the Microverse* (Co-Koordinator des Forschungsbereichs Data Synopsis: M. T. Figge), der Forschungscampus *InfectoGnostics*, das *Leibniz-Zentrum für Photonik in der Infektionsforschung* und der Leibniz ScienceCampus *InfectoOptics* (Sprecher: M.T. Figge). Außerdem ist das ASB Team Teil des neu eingeworbenen Graduiertenkollegs (RTG) 2723 Materials-Microbes-Microenvironments (MMM) (Mitglied des Direktoriums: M.T. Figge) und der Nationalen Forschungsdateninfrastruktur (NDFI) mit der Ausrichtung NFDI4Bioimage (Mitglied des Direktoriums: M.T. Figge)

Die Arbeitsgruppe ASB entwickelt Analysemethoden und Simulationswerkzeuge für verschiedene Forschungsanwendungen in der bildbasierten Systembiologie und stellt sie der wissenschaftlichen Gemeinschaft als Open-Source-Software zur Verfügung. Ausgewählte Forschungshighlights des ASB-Teams in 2022 umfassen Fortschritte in den folgenden Bereichen: (i) Modellierung nicht-pharmakologischer Interventionen zur Kontrolle von Infektionsausbrüchen, (ii) Automatisierte Charakterisierung von Neutrophilen-Aktivierungsphänotypen bei Blutinfektionen, (iii) Segmentierung und signalorientierte Analyse von MSOT-Daten auf der Grundlage von Deep Learning und (iv) Invasive Aspergillose-on-chip: Quantitative Studie zur Behandlung der menschlichen *Aspergillus fumigatus*-Infektion.

Die genannten Beispiele werden im Folgenden näher beleuchtet:

(i) Modellierung nicht-pharmakologischer Interventionen zur Kontrolle von Infektionsausbrüchen

Da die Schließung von Kindertagesstätten, die weltweit zur Eindämmung der COVID-19-Pandemie durchgeführt wurde, negative Auswirkungen auf die Gesundheit und das psychosoziale Wohlbefinden der Kinder hat, haben wir die Durchführbarkeit einer Überwachung von Kindern und Betreuungspersonal untersucht und die Wirksamkeit der Überwachung zur Verhinderung der Virusausbreitung durch mathematische Modellierung quantifiziert. Unser Modell zur Ermittlung der optimalen Überwachung basierte auf einer nicht-randomisierten kontrollierten Studie, die von Oktober 2020 bis März 2021 (Forster *et al.* JAMA Network Open, 2022) und von Mai bis Juli 2021 (Engels *et al.* JAMA Network Open, 2022) in 9 Kindertagesstätten in Würzburg, Deutschland, durchgeführt wurde. Auf der Grundlage von Studien- und Literaturdaten ermittelte das mathematische Modell

zweiwöchentliche Tests bei mindestens 50 % der Kinder und des Betreuungspersonals als Mindestanforderung zur Begrenzung von Sekundärinfektionen, um die Verbreitung von SARS-CoV-2 in Kindertagesstätten zu minimieren. Darüber hinaus wurde die Wahrscheinlichkeit, dass SARS-CoV-2 in eine Kindertagesstätte mit 50 Kindern eingeschleppt wird, auf höchstens 5 % geschätzt, wenn die altersbereinigte SARS-CoV-2-Inzidenz unter rund 140 liegt. Angesichts der hohen Zahl negativer Tests sollten Schwellenwerte für die Einleitung kontinuierlicher Tests auf der Grundlage der altersbereinigten Inzidenz festgelegt werden.

(ii) Automatisierte Charakterisierung des Phänotyps der neutrophilen Aktivierung bei Blutinfektionen

Die rasche Identifizierung von Krankheitserregern ist für eine frühzeitige Diagnose und Behandlung von lebensbedrohlichen Infektionen der Blutbahn beim Menschen erforderlich. Dieses Erfordernis treibt die derzeitigen Entwicklungen molekular-diagnostischer Instrumente voran, mit denen Erreger aus menschlichem Vollblut nach erfolgreicher Isolierung und Kultivierung identifiziert werden können. Ein alternativer Ansatz ist die Bestimmung erregerspezifischer Signaturen aus menschlichen Wirtsimmunzellen, die den Erregern ausgesetzt waren. Wir stellten die Hypothese auf, dass aktivierte Immunzellen, wie z. B. Neutrophile, ein charakteristisches Verhalten zeigen könnten - z. B. in Bezug auf ihre Geschwindigkeit und dynamische Zellmorphologie -, das es ermöglicht, (i) die Art des Erregers indirekt zu identifizieren und (ii) Informationen über die therapeutische Wirksamkeit zu liefern. In dieser Machbarkeitsstudie haben wir eine Methode zur quantitativen Bewertung der statischen und morphodynamischen Merkmale von Neutrophilen vorgeschlagen. Wir haben einen Algorithmus entwickelt, der in der Lage ist, markierungsfreie Neutrophile in Zeitraffer-Bildgebungsdaten für eine schnelle Analyse mit hoher Genauigkeit automatisch zu verfolgen. Dieser Algorithmus wurde verwendet, um die Phänotypen der Neutrophilenaktivierung nach Konfrontation mit Pilzerregern und Isolierung aus einem menschlichen Vollbluttest zu untersuchen. Insbesondere haben wir einen durch maschinelles Lernen unterstützten Ansatz auf Zeitraffermikroskopiedaten aus verschiedenen Infektionsszenarien angewandt und waren in der Lage, zwischen *C. albicans*- und *C. glabrata*-Infektionsszenarien mit einer Testgenauigkeit von deutlich über 75 % zu unterscheiden und pathogenfreie Proben mit einer Genauigkeit von 100 % zu identifizieren. Diese Ergebnisse übertreffen deutlich die Testgenauigkeit, die mit modernsten tiefen neuronalen Netzen zur Klassifizierung von Neutrophilen anhand ihrer Morphodynamik erzielt wurde (Belyaev *et al.* Computational and Structural Biotechnology, 2022). Wir gehen davon aus, dass dieser Ansatz in der klinischen Routinepraxis zur schnellen Identifizierung von Krankheitserregern bei Patienten mit Blutstrominfektionen zunehmend an Bedeutung gewinnen wird.

(iii) Auf deep learning basierende Segmentierung und signalorientierte Analyse von MSOT-Daten

Obwohl sich die multispektrale optoakustische Tomographie (MSOT) in den letzten Jahren erheblich weiterentwickelt hat, fehlt es an quantitativen Methoden zur Analyse dieser Art von Bilddaten. Derzeitige Analysemethoden charakterisieren das MSOT-Signal in manuell definierten Regionen von Interesse, die ausgewählte Gewebebereiche umreißen. Diese Methoden erfordern Expertenwissen über die Anatomie der Probe, sind zeitaufwändig, sehr subjektiv und anfällig für Verzerrungen durch den Benutzer. Wir haben das vollautomatische Open-Source-MSOT-Cluster-Analyse-Toolkit Mcat entwickelt, das diese Mängel beseitigt (Hoffmann *et al.* Photoacoustics 2022). Es verwendet einen auf deep learning basierenden Ansatz für die anfängliche Bildsegmentierung, gefolgt von unüberwachtem maschinellem Lernen, um Regionen mit ähnlicher Signalkinetik zu identifizieren. Mcat bietet einen objektiven und automatisierten Ansatz zur Quantifizierung der Pharmakokinetik und zur Extraktion der Biodistribution von Biomarkern aus MSOT-Daten. Wir haben unsere allgemein anwendbare Analysemethode anhand der Quantifizierung der Leberfunktion in einem präklinischen Sepsismodell veranschaulicht und dabei die Vorteile unseres neuen Ansatzes im Vergleich zu den schwerwiegenden Einschränkungen bestehender Analyseverfahren herausgestellt.

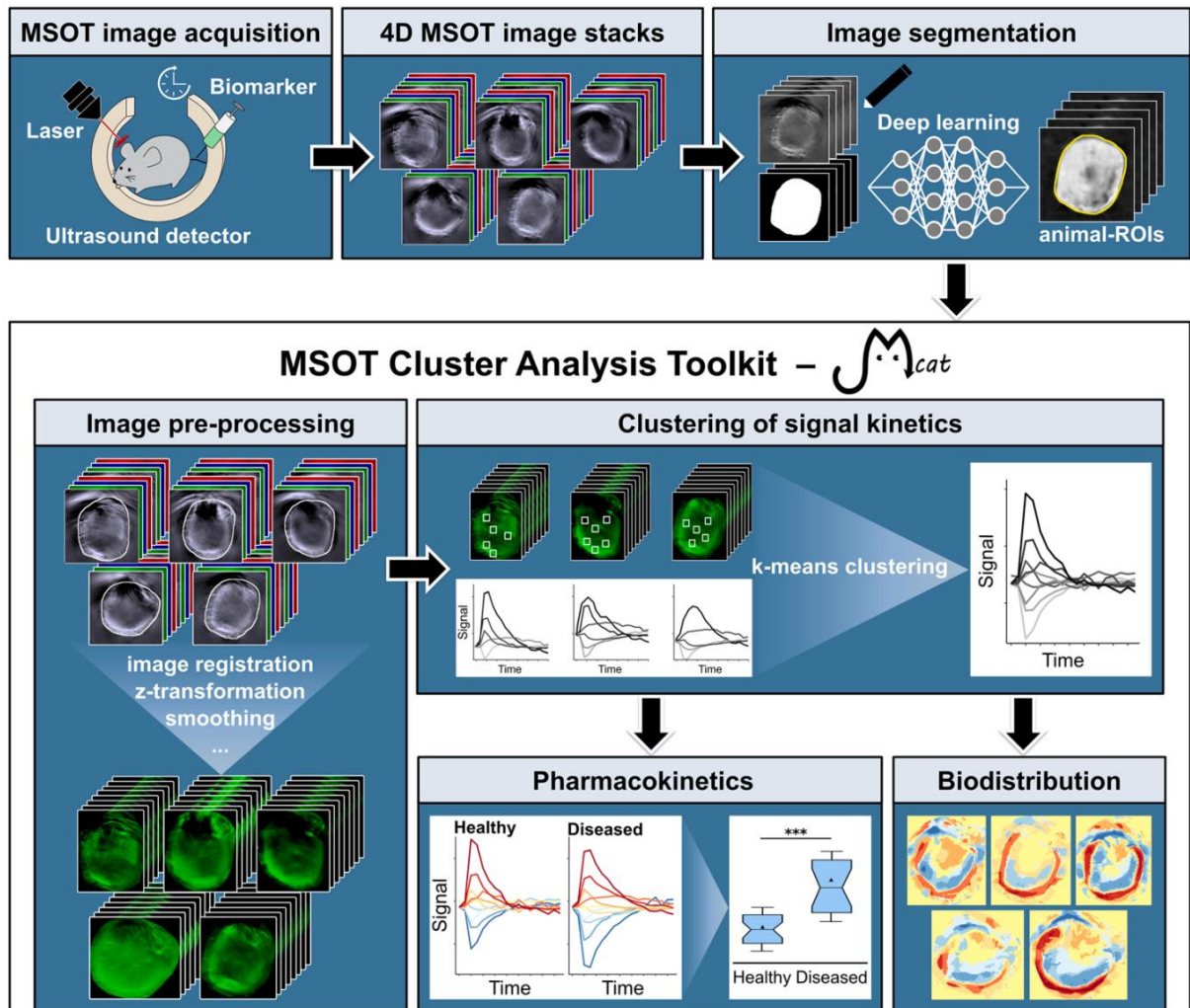


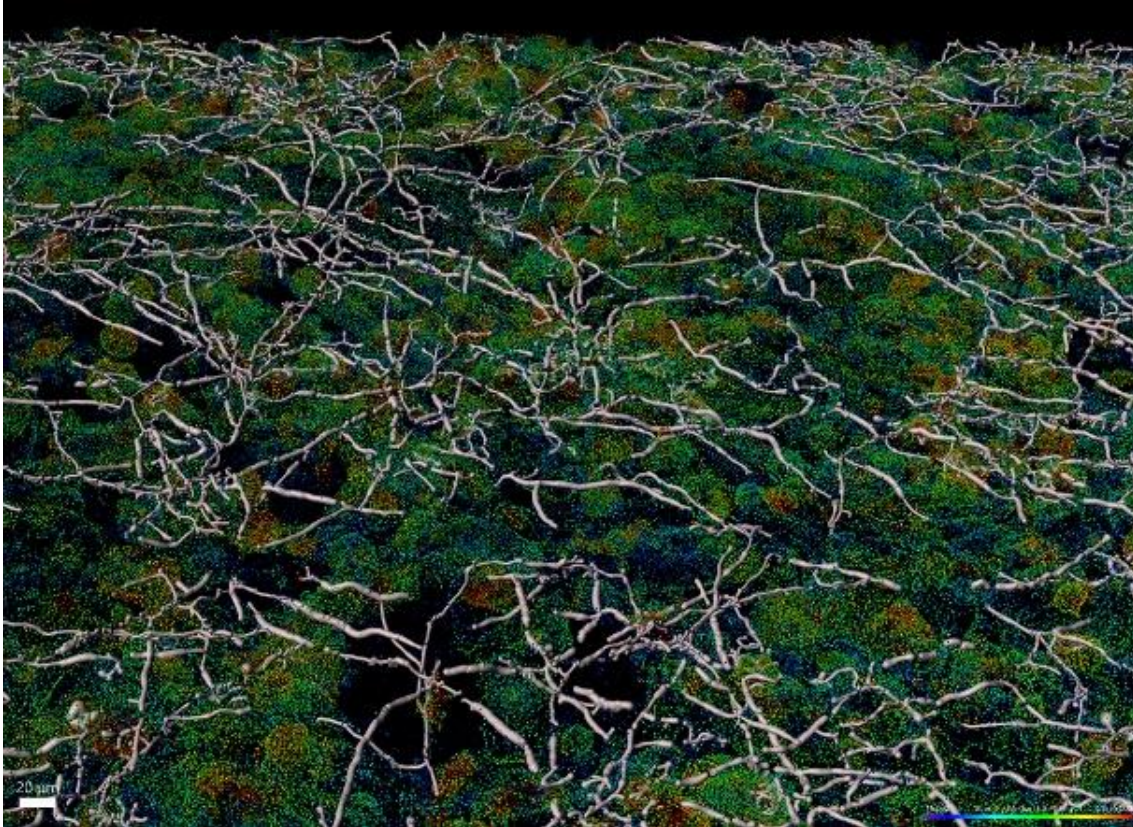
Abbildung 1: Schema der neuen signalorientierten MSOT Analyse.

Der Biomarker ICG wurde kurz nach Beginn der MSOT-Bildaufnahme injiziert, und die gesammelten zeitaufgelösten MSOT-Bildstapel wurden spektral in vier Kanäle (Wasser, ICG, desoxygeniertes Hämoglobin und oxygeniertes Hämoglobin) aufgemischt. Die ROIs wurden mit einem DL-basierten Ansatz abgeleitet und sind als Tier-ROIs (gelber Umriss) gekennzeichnet. Die Bildstapel wurden dann vorverarbeitet, und die primäre Signalkinetik im ICG-Kanal wurde durch k-means Clustering auf Pixelebene extrahiert. Die so erhaltene Pharmakokinetik wurde dann zum quantitativen Vergleich der Behandlungsgruppen verwendet. Außerdem wurde die Biodistribution der extrahierten Signalkinetik rekonstruiert und pro Tier visualisiert.

(iv) Invasive Aspergillose-auf-Chip: Quantitative Studie zur Behandlung der menschlichen *Aspergillus fumigatus*-Infektion

Die invasive pulmonale Aspergillose ist mit einer hohen Sterblichkeitsrate verbunden und stellt eine direkte Bedrohung für immungeschwächte Patienten dar. Wir haben das invasive Aspergillose-on-chip (IAC)-Modell entwickelt, um die Infektion mit *Aspergillus fumigatus* in vitro zu untersuchen (Hoang *et al.* Biomaterials, 2022). Das Modell ermöglicht die Untersuchung des lateralen Wachstums und des invasiven Verhaltens von Pilzhyphen vom Endothel in die Epithelzellschicht in einem Alveolus-on-Chip-Modell. Wir haben eine auf Algorithmen basierende Analysepipeline für dreidimensionale konfokale Mikroskopiebilder entwickelt, um die Pilzmorphologie, einschließlich Hyphenwachstum und Verzweigung, zu visualisieren und zu quantifizieren. Menschliche Makrophagen im IAC-Modell hemmten teilweise das Wachstum des Pilzes und trugen zur Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (IL-1, IL-6, TNF) und Chemokinen (IL-8 und MCP-1) bei, die mit einer erhöhten Anzahl von invasiven Hyphen einhergingen. Ähnlich wie *in vivo*

begrenzte die Anwendung des Fungistatikums Caspofungin das Pilzwachstum und führte zu morphologischen Veränderungen des Hyphenbaums, die bereits in anderen Studien beschrieben wurden. Das IAC-Infektionsmodell ermöglicht die Identifizierung und Charakterisierung von zellulären Infektionszielen und die *In-vitro*-Prüfung von Antimykotika in klinisch relevanten Konzentrationen. Es stellt somit ein vielversprechendes Instrument dar, um das Verständnis der Pathogenität und Pathophysiologie der invasiven Aspergillose zu erweitern.



Die Forschungsgruppe ASB hat im Jahr 2022 das *6th International Symposium on Image-based Systems Biology (IbSB)* organisiert.

Abbildung 2: Lung-on-Chip (LoC)-Modell mit *Aspergillus fumigatus*-Infektion. Alveoläres und vaskuläres Gewebe wurden zwei Wochen lang gezüchtet, um das LoC-Modell zu bilden. Das Gewebe wurde dann mit dem Adhäsionsmarker E-Cadherin markiert, um die Epithelzellmembran (farbige Kugeln) sichtbar zu machen, sowie mit Calcofluorweiß, um die Pilzhypen (graue Fäden) zu identifizieren. Die Färbung der Epithelzellmembranen zeigt die lokale Fluoreszenzintensität von geringen (blau) bis zu hohen (rot) E-Cadherin-Mengen an. Diskontinuitäten im Gewebe (schwarze Bereiche) weisen auf alveoläre Schäden hin, die durch die Pilzinfektion verursacht wurden.

2. Publikationen

Belyaev I*, Marolda A*, Praetorius JP, Sarkar A, Medyukhina A, Hünninger K, Kurzai O, Figge MT (2022) Automated characterisation of neutrophil activation phenotypes in ex vivo human *Candida* blood infections. *Comput Struct Biotechnol J* 20, 2297-2308.
Engels G, Forster J, Streng A, Rücker V, Rudolph P, Pietsch F, Wallstabe J, Wallstabe L, Krauthausen M, Schmidt J, Ludwig T, Bauer C, Gierszewski D, Bendig J, Timme S, Jans T, Weißbrich B, Romanos M, Dölken L, Heuschmann P, Härtel C, Gágyor I, Figge MT, Liese J, Kurzai O (2022) Acceptance of different self-sampling methods for semiweekly SARS-CoV-2 testing in asymptomatic children and childcare workers at

German Day Care Centers: A nonrandomized controlled trial. *JAMA Netw Open* 5(9), e2231798.

- Fathian A, Jamali Y#, Raoufy MR et al. (2022) The trend of disruption in the functional brain network topology of Alzheimer's disease. *Sci Rep* 12(1), 14998.
- Forster J, Streng A, Rudolph P, Rucker V, Wallstabe J, Timme S, Pietsch F, Hartmann K, Krauthausen M, Schmidt J, Ludwig T, Gierszewski D, Jans T, Engels G, Weißbrich B, Romanos M, Dölken L, Heuschmann P, Härtel C, Gágyor I, Figge MT, Kurzai O, Liese J (2022) Feasibility of SARS-CoV-2 surveillance testing among children and childcare workers at German Day Care Centers: A nonrandomized controlled trial. *JAMA Netw Open* 5(1), e2142057.
- Hoang TNM*, Cseresnyés Z*, Hartung S*, Blickensdorf M, Saffer C, Rennert K, Mosig AS, von Lilienfeld-Toal M, Figge MT (2022) Invasive aspergillosis-on-chip: A quantitative treatment study of human *Aspergillus fumigatus* infection. *Biomaterials* 283, 121420.
- Hoffmann B*, Gerst R*, Cseresnyés Z, Foo W, Sommerfeld O, Press AT, Bauer M, Figge MT (2022) Spatial quantification of clinical biomarker pharmacokinetics through deep learning-based segmentation and signal-oriented analysis of MSOT data. *Photoacoustics* 26, 100361.
- Richter I, Radosa S, Cseresnyés Z, Ferling I, Büttner H, Niehs SP, Gerst R, Figge MT, Hillmann F, Hertweck C (2022) Toxin-producing endosymbionts shield pathogenic fungus against micropredators. *mBio* 13(5), e0144022.
- Sarkar A (2022) Explainable AI and its applications in healthcare. In: Mehta M, Palade V, Chatterjee I (eds.) *Explainable AI: Foundations, Methodologies and Applications*. 232, pp. 111-133. Springer. ISBN: 3031128079, 978. (Review)
- Schmidt C*, Hanne J*, Moore J, Meesters C, Ferrando-May E, Weidtkamp-Peters S, members of the NFDI4BIOIMAGE initiative (incl. Svensson CM, Figge MT) (2022) Research data management for bioimaging: The 2021 NFDI4BIOIMAGE community survey. *F1000Research* 11, 638.
- Siwczak F*, Cseresnyés Z*, Hassan MIA, Oluwasegun AK, Carlstedt S, Sigmund A, Groger M, Surewaard BGJ, Werz O, Figge MT, Tuchscher L, Löffler B, Mosig AS (2022) Human macrophage polarization determines bacterial persistence of *Staphylococcus aureus* in a liver-on-chip-based infection model. *Biomaterials* 287, 121632.

3. Drittmittelprojekte

Projektträger	Vorhaben	Laufzeit	Mittel in 2022
DFG	Sonderforschungsbereich <i>FungiNet</i> – Teilprojekt B4	01.07.2017-30.06.2025	2 Doktoranden
DFG	Sonderforschungsbereich <i>PolyTarget</i> – Teilprojekt Z01	01.07.2017-30.06.2025	1 Postdoc
DFG	Exzellenzcluster Balance of the Microverse – Teilprojekt "Organ on Chip"	01.06.2019-31.12.2023	1 Doktorand
Leibniz Association	Leibniz ScienceCampus <i>InfectoOptics</i> – Teilprojekt PNEUTHERA	01.09.2019-31.12.2023	1 Postdoc (80%)
BMBF	<i>InfectoGnostics</i>	01.07.2021-30.06.2024	1 Doktorand
BMBF	<i>Leibniz Center for Photonics in Infection Research</i>	01.04.2020-31.12.2025	2 Postdocs
BMBF	<i>MuMoSim Project</i>	01.03.2022-29.02.2025	1 PostDoc 1 Doktorand

4. Studium und Lehre

Angebotene Module der Mikrobiellen Kommunikation

Modulnummer	Veranstaltung	ECTS	Teilnehmerzahl
Wintersemester 2021/2022			
FMI-BI0053 //	Vorlesung: Bildbasierte Systembiologie	5	~10

140803			
FMI-BI0021 // 78347	Seminar: Systembiologie der Immunologie	3	~ 5
Sommersemester 2022			
FMI-BI0044 // 71799	Vorlesung: Systembiologie der Immunologie	5	~10
WC	Praktikum: Mikroskopie und Bildanalyse	5	~15

Abschlussarbeiten

Bachelorarbeiten: 2

Masterarbeiten: -

Zweitbetreuung/-gutachten: 1

5. Wissenschaftlicher Nachwuchs

Promotionsabschlüsse 2020

Ivan	Belyaev	Quantitative automated analysis of host-pathogen interactions
Ruman	Gerst	Accessible software frameworks for reproducible image analysis of host-pathogen interactions

6. Gleichstellung und Familie

Anteil Frauen	Anteil Männer	Kindern unter 12 Jahren
5	12	4

7. Internationales

Kooperationen mit internationalen Universitäten

St. Jude Children's Research Hospital Memphis – USA

University of Dundee – UK

8. Administration/Finanzen

Beschäftigungsstruktur

	Personen	Stellenanteile
Beschäftigte im Rahmen von Haushaltsmitteln		
Wissenschaftliche MitarbeiterInnen	2	
Beschäftigte im Rahmen von Drittmitteln		
Wissenschaftliche MitarbeiterInnen	9	
Postdoc	4	

Vertretung in Selbstverwaltungsgremien (Prof. Figge)

Mitglied des Direktoriums im Graduiertenkolleg 2723 Materials-Microbes-Microenvironments (MMM)

Mitglied des Direktoriums der Nationalen Forschungsdateninfrastruktur (NDFI) mit der Ausrichtung NFDI4Bioimage

Koordinator MuMoSim Projekt gefördert durch das BMBF

Stellvertretender Koordinator der Jena School for Microbial Communication (JSMC)

Sprecher des Leibniz ScienceCampus *InfetoOptics*

Koordinator der Reasearch Area C "Data Synopsis" des Exzellenzclusters Microverse

Mitglied des Vorstands "Microvers Imaging Center"

Mitglied der International Leibniz Research School for Microbial and Biomolecular Interactions (ILRS)

Mitglied der Jena School for Microbial Communication (JSMC)
Mitglied des Jena Center for Soft Matter (JCSM)
Mitglied des Michael Stifel Center Jena (MSCJ)
Mitglied des Center for Sepsis Control and Care (CSCC)
Mitglied des DFG-SFB/TR „FungiNet“
Mitglied des DFG-SFB „PolyTarget“
Mitglied des IOF-Leistungszentrums Photonik / Imaging Labs
Mitglied des Leibniz-Zentrums für Photonik in der Infektionsforschung
Ombudsperson des Leibniz Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie (HKI)
Associate Editor: Cytometry A, Frontiers in Microbiology, Frontiers in Medicine, Frontiers in Public Health, Frontiers in Bioinformatics, Scientific Reports, Computational and Mathematical Methods in Medicine

9. Team

Univ.-Prof. Dr. Marc Thilo Figge

Verwaltung – Sekretariat

Lisa Herbich

Wissenschaftliche Mitarbeiter

Dr. Zoltan Cseresnyes

Dr. Bianca Hoffmann

Dr. Yousef Jamali

Dr. Carl-Magnus Svensson

Dr. Sandra Timme

Promovierende

Akbarimoghaddam, Parastoo

Bachelot, Yann

Belyaev, Ivan

Gerst, Ruman

Hoffmann, Stefan

Praetorius, Jan-Philipp

Rudolph, Paul

Saffer, Christoph

Sarkar, Arjun

Walluks, Kassandra

Studierende

Biedermann, Felix

Baier, David

Mounir, Zerdani

Stecklina, Judith

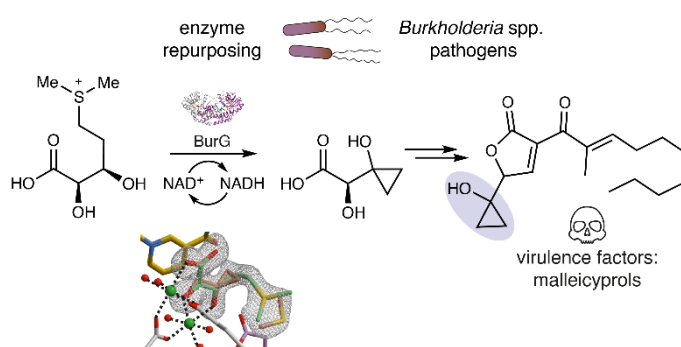
Lehraufträge

Dr. Zoltan Cseresnyes

Dr. Carl-Magnus Svensson

Dr. Sandra Timme

Lehrstuhl für Naturstoffchemie



Prof. Dr. Christian Hertweck

Im Jahr 2022 hat die Abteilung Biomolekulare Chemie zahlreiche Naturstoffe entdeckt, die als chemische Vermittler eine Schlüsselrolle spielen, und grundlegende Erkenntnisse über ihre Biosynthese und Funktionen gewonnen. Die meisten Studien wurden in Netzwerkprogrammen wie ChemBioSys, InfectControl 2020, dem JSMC und dem Exzellenzcluster Microverse durchgeführt. Darüber hinaus wurden die Projekte durch Humboldt- und EMBO-Stipendien sowie den Leibniz-Preis finanziell unterstützt. Viele Forschungsaktivitäten konzentrieren sich auf das Genom-Mining von weniger erforschten Mikroben wie Gram-negativen und anaeroben Bakterien, z. B. Clostridien. Außerdem haben wir unseren ökologie- und genomgetriebenen Ansatz zur Entdeckung potenzieller Antiinfektiva fortgesetzt. In Anaerobiern entdeckten wir einen alternativen Weg zu Benzoxazolen, Heterozyklen, die in verschiedenen synthetischen und aus Naturprodukten hergestellten Arzneimitteln eine wichtige Rolle spielen. Der Biosyntheseweg in anaeroben Bakterien erweitert den chemischen Raum der Benzoxazole auf meta-substituierte Heterocyclen, und Genomik zeigte eine Verbreitung über Actinobakterien hinaus in verschiedenen bakteriellen Phyla (Angew. Chem. 2022a). In Zusammenarbeit mit der Kaltenpoth-Gruppe (MPI-CE) haben wir gezeigt, dass bakterielle Ektosymbionten in den Kutikularorganen einen Käfer während der Häutungsstadien chemisch vor Pilzinfektionen schützen. Ein *Burkholderia*-Stamm, der die antimykotische Verbindung Lagriamid produziert, dominiert die Gemeinschaft über alle Lebensstadien hinweg, und die

Entfernung der Gemeinschaft beeinträchtigt die Überlebenswahrscheinlichkeit junger Larven erheblich, wenn sie verschiedenen pathogenen Pilzen ausgesetzt sind (ISME J 2022). Zusammen mit der Gruppe Dittmann haben wir chemische Mediatoren entschlüsselt, die den spezialisierten Stoffwechsel in einer symbiotischen Cyanobakterie regulieren (Angew. Chem. 2022b). In Zusammenarbeit mit den Labors von Figge und Hillmann entdeckten wir, dass toxinproduzierende Endosymbionten einen pathogenen Pilz gegen Mikropredatoren abschirmen. Basierend auf unserer früheren Entdeckung, dass der Pilz *Rhizopus microsporus* einen bakteriellen Endosymbionten (*Mycetohabitans rhizoxinica*) für die Produktion des antimotischen Toxins Rhizoxin beherbergt, haben wir nun eine mögliche ökologische Rolle von Rhizoxin über die Reissetzlingsfäule hinaus aufgedeckt. Wir zeigen, dass dieser bakterielle Metabolit vom Pilzwirt genutzt wird, um pilzfressende Protozoen und Metazoen erfolgreich abzuwehren, und haben damit eine grundlegend neue Funktion dieser berüchtigten zytotoxischen Verbindung entdeckt (mBio 2022). Bakterien der Gruppe *Burkholderia pseudomallei* (BP) stellen eine globale Gesundheitsbedrohung dar. Diese Erreger verursachen schwere Infektionskrankheiten (Meliodose und Rotz), die schwer zu behandeln sind und oft tödlich enden, da sie zunehmend unempfindlich gegenüber einer Behandlung mit Antibiotika sind. Ein Merkmal der BP-Bakterien ist ein konserviertes Gencluster, das für die Biosynthese von Polyketiden (Malleicyprole) mit einer reaktiven Cyclopropanol-Einheit codiert, die für die Virulenz entscheidend ist. Durch eine Kombination von Mutationsanalysen, metabolischen Werkzeugen, Synthese, Enzymologie und Strukturbiologie (in Zusammenarbeit mit den Laboren von Kries und Groll) konnten wir feststellen, dass eine spezialisierte Ketolsäure-Reduktoisomerase das Schlüsselenzym bei der Cyclopropanolbildung ist. Die Identifizierung dieses Schlüsselenzyms bei der Bildung des Virulenzfaktors und die detaillierte Analyse der Reaktionsmechanismen schafft die Voraussetzungen für eine rationale Antivirulenzstrategie zur Behandlung von BP-Infektionen (Nat. Chem. 2022). Wir haben auch die Biosynthese einer pharmakophoren Einheit in Caryoynencin aufgeklärt, einem toxischen und antimykotischen Fettsäurederivat, das von einer Reihe von pflanzenpathogenen und insektenschützenden Bakterien produziert wird. Wir fanden heraus, dass eine multifunktionale Cytochrom P450-Monooxygenase mit ungewöhnlichen Redoxpartnern die komplexe Umwandlung eines gesättigten Kohlenstoffgerüsts in einen Allylalkohol katalysiert (Angew. Chem. 2022c). Das Verständnis der Mechanismen der Antibiotikaresistenz ist von zentraler Bedeutung für die Entwicklung von Antiinfektionstherapien und die genom-basierte Arzneimittelforschung. Dennoch gibt es noch viele Wissenslücken in Bezug auf die Resistenzstrategien, die gegen neuartige Antibiotika von weniger erforschten Produzenten wie anaeroben Bakterien, darunter Clostridien, eingesetzt werden. Wir haben die biochemischen Grundlagen der Selbstresistenz gegen den Gyrasehemmer Closthoamid (CTA) aufgeklärt. Durch Genomsuche entdeckten wir bisher übersehene homologe Systeme, die von verschiedenen Mitgliedern des Stammes der Firmicutes, einschließlich vieler Krankheitserreger, codiert werden (Angew. Chem. 2022d). Eine gemeinsame Studie mit den Gruppen Sahl und Bierbaum lieferte neue Erkenntnisse über die Wirkungsweise des Antibiotikums Cervimycin und zeigte, dass Cervimycin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme Vancomycin-Intermediate-resistente Phänotypen aufweisen (Microbiol. Spectr. 2022). Unsere Gruppe trug auch zur Aufklärung eines Reparaturmechanismus für oxidative DNA-Läsionen bei, was Auswirkungen auf die Krebsbehandlung hat (Science 2022). Die wissenschaftlichen Leistungen der BMC-Gruppe wurden im Jahr 2022 durch verschiedene Auszeichnungen gewürdigt, zum Beispiel durch die Inhoffen-Medaille.

Ausgewählte Publikationen:

- Gude F, Molloy EM, Horch T, Dell M, Dunbar KL, Krabbe J, Groll M, Hertweck C (2022) A specialized polythioamide-binding protein confers antibiotic self-resistance in anaerobic bacteria. *Angew Chem Int Ed* 61(37), e202206168.
- Büttner H, Pidot SJ, Scherlach K, Hertweck C (2022) Endofungal bacteria boost anthelmintic host protection with the biosurfactant symbiosin. *Chem Sci* 14(1), 103-112.

- Haensch V, Neuwirth T, Bergner A, Bruhnke J, Kloss F, Hertweck C (2022) Sustainable and highly controlled aryl couplings revealed by systematic assessment of photoactivatable linkers. *Chem Sci* 13(19), 5680-5686.
- Kim HJ, Ishida K, Ishida-Ito M, Hertweck C (2022) Sequential allylic alcohol formation by a multifunctional cytochrome P450 monooxygenase with rare redox partners. *Angew Chem Int Ed* 61(26), e202203264.
- Niehs S, Scherlach K, Dose B, Uzum Z, Stinear T, Pidot S, Hertweck C (2022) A highly conserved gene locus in endofungal bacteria codes for the biosynthesis of symbiosis-specific cyclopeptides. *PNAS nexus* 1(4), 152.
- Trottmann F, Ishida K, Ishida-Ito M, Kries H, Groll M, Hertweck C (2022) Pathogenic bacteria remodel central metabolic enzyme to build a cyclopropanol warhead. *Nat Chem* 14(8), 884-890.

Drittmittel:

DFG: SFB ChemBioSys Teilprojekt B01, Chemische Mediatoren in komplexen Biosystemen, Sonderforschungsbereich 1127/1, B01 und Teilprojekt Z01, SFB 1127/1, Z01

DFG: Leibniz Förderpreis/ Gottfried Wilhelm Leibniz Preis 2015, HE 3469/ 7-1

Carl Zeiss Stiftung: Balance of the Microverse-Teilprojekt Carl Zeiss Stftun

Leibniz Gemeinschaft: InfectoOptics

NHMRC: The National Medical Health and Medical Research Council: ID Number: 2021638

Human-Frontier-Science Program: Reference number: 885957

Lehrstuhl für Mikrobielle Pathogenität Chair Microbial Pathogenicity

Prof. Dr. Bernhard Hube



1. Research

Human pathogenic fungi frequently cause infections of the skin and mucosa, however, they are also capable of causing severe, life threatening mycoses.

The Department of Microbial Pathogenicity Mechanisms (MPM) investigates infections caused by human pathogenic fungi. Research is focused on the pathogenesis of mycoses due to yeasts such as *Candida albicans* or *C. glabrata*. *C. albicans* is regarded as the most important of all medically relevant yeasts and is an extremely successful pathogen in humans. *C. glabrata* is closely related to the non-pathogenic baker's yeast *Saccharomyces cerevisiae*. However, in many cases *C. glabrata* is the second most prevalent yeast pathogen in humans after *C. albicans*.

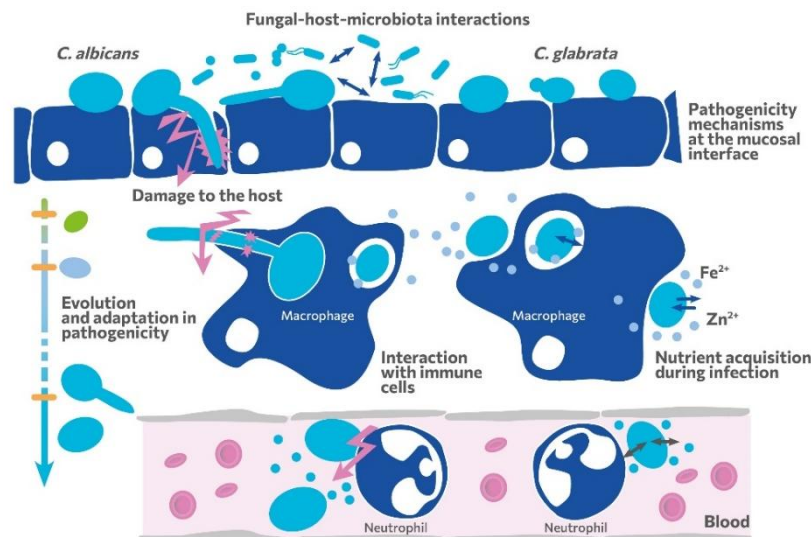
In contrast to most pathogenic fungi in humans such as *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, or *Histoplasma capsulatum*, which are found in the environment, *C. albicans* and *C. glabrata* belong to the normal microflora of mucosal surfaces and are regarded as harmless

commensals in most circumstances. In fact, most humans are probably colonized with these yeasts. An intact immune system and a balanced microbial flora are normally sufficient to protect the individual from *Candida* infections. However, certain critical events such as extensive antibacterial treatment or dysfunction of the immune system may enable these fungi to overgrow the microbial flora on mucosal surfaces.

Using cellular, microbial, molecular and biochemical methods and *C. albicans* or *C. glabrata* as model organisms, the goal of our research is to identify factors which fungal pathogens need to cause diseases. In addition to these efforts to increase our understanding of the basics of pathogenesis of fungal infections, we also seek to identify new biomarkers for diagnostic approaches and potential targets for antimycotic drug development.

Our research topics are:

- Molecular biology of human pathogenic fungi
- Functional genomics
- Host/pathogen interactions
- Metal acquisition
- Intracellular survival
- Invasion mechanisms
- Microevolution
- Morphology
- Mode of action of antifungal agents



The main topics of Department of Microbial Pathogenicity Mechanisms (MPM). For details, please visit our Leibniz-HKI homepage: <https://www.leibniz-hki.de/en/microbial-pathogenicity-mechanisms.html>

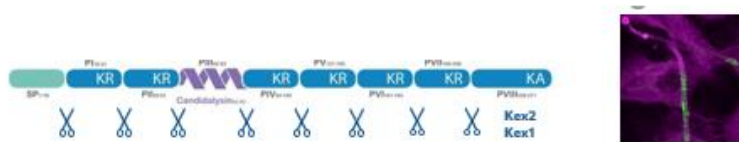
In 2022, the department MPM published a series of original publications and reviews with contributions as first/last and/or corresponding authors in *Virulence*, *Toxins*, *Nat Commun*, *Cell Report*, *Trends Microbiol*, and *Gut Microbes* and additionally as co-authors in *Small*, *Gut Microbes*, *mBio*, *Chem Sci*, *Eur J Med Chem*, *Pharmaceutics*, and *Nature*. Further publications

are in revision or re-submitted in high impact journals (e.g. *Dis Mod Mech*, *J Clin Invest*, *Semin Immunol*, *Cell Rep*, *Nat Commun*, *Nature*, *Nat Microbiol*). In total, 14 publications were accepted or published in 2022. One publication was chosen as Paper of the Month of the DGHM and received the Medac Award of the HKI and two publications received a Publication Award of the DMykG. The PhD thesis of the MPM member Marina Pekmezović (published among others in *Nat Microbiol* and *PLoS Pathogens*) received both, the Promotionspreis (PhD Award) of the Faculty of Biological Sciences of the Friedrich-Schiller-University and of the Leibniz Association. One PhD student, who only recently joined MPM from HFI (Head: Slavena Vylkova), received a poster award from the DMykG.

We continued to focus our research on the pathogenicity mechanisms of *Candida albicans* and *C. glabrata* using a broad spectrum of cellular, microbial, molecular, and biochemical methods and *in vitro* or *ex vivo* infection models. As research highlights, we found that the gut bacterium *Lactobacillus rhamnosus* can antagonize *C. albicans* by reshaping the metabolic environment, forcing metabolic adaptations that reduce fungal pathogenicity (*Nat Commun*, DGHM Paper of the month September 2022, DMykG and Medac Award 2022). We continued to investigate the diverse aspects of the *C. albicans* toxin candidalysin and its associated Ece1 peptides. For example, using comparative functional analysis and in collaboration with the team of Julian Naglik at the King's College, London, we identified, orthologs of *C. albicans* candidalysin (CaCaL) in *C. dubliniensis* and *C. tropicalis*. Surprisingly, we found that these candidalysins have higher damaging potential than CaCaL although both fungal species cause less damage to epithelial cells than *C. albicans* (*mBio*). We also contributed to a study of the group of Iliyan Iliev, Cornell University, New York, showing that niche-specific inflammatory immunity and interleukin-17A-producing T helper cell (T_H17 cell) antifungal responses by high immune-cell-damaging strains in the gut were dependent on candidalysin during the transition from a commensal to a pathobiont state (*Nature*). Furthermore, we took part in two studies showing that epithelial cells can use diverse repair mechanisms to counteract damaging activities of *C. albicans* proteases and candidalysin *via* autophagy-related key proteins (*Gut Microbes*) and ESCRT recruitment/ lysosome exocytosis (*Cell Report*, corresponding author). These studies may change our view on *C. albicans*-host interactions as they describe repair mechanisms, which likely maintain epithelial integrity and prevent mucosal damage during both commensal growth and infection by *C. albicans*. Finally, we provided evidence that candidalysin is the hemolytic factor of *C. albicans* originally described in the 1990s and showed that an anti-candidalysin antibody produced by the company QVQ, Utrecht, in collaboration with us, can neutralize candidalysin-mediated damage (*Toxins*). In our first comprehensive *C. auris* project, we also discovered that pre-starvation of *C. auris* can increase fungal survival during interaction with neutrophils, suggesting that environmental preconditioning can have modulatory effects on the early host interaction infections of neutrophils with *C. auris* cells (*Virulence*).

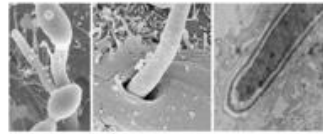
In 2022, in addition to our HKI budget, our research was funded by the Leibniz-Center for Photonics in Infection Biology Research (LPI), the Leibniz Campus InfectoOptics, the Leibniz Research Alliance "INFECTION", the DFG CRC/TR 124 "FungiNet", the DFG priority programme SPP2225 "Exit", an individual DFG research grant "Ece1 peptides", the Excellence Cluster "Balance of the Microverse" (Zeiss Foundation/DFG), the EU ITN FunHoMic, the EU consortium HDMFun, the ANR/BMBF project AResT, and the British Wellcome Trust. Finally, MPM members continue to serve the scientific community and the HKI in editorial boards of several journals (*mBio*, *Sci Rep*, *Cell Microbiol/Mol Microbiol*, *mBio*, *Curr Opin Microbiol*, and *Front Microbiol*), as chairperson of the DGHM group Eukaryotic Pathogens, as member of the program committee of SPP 2225, and as member of the Panel/Steering Committee for Septomics and the Leibniz Research Alliance INFECTIONS.

Structure of the Ece1-Protein:



C. albicans hyphae secrete the peptide toxin candidalysin which is essential for host cell damage.

Investigation of candidalysin and non-candidalysin-Ece1 peptides.



Invasion of *C. albicans*- hyphae into host cells, with secretion of the Candidalysin toxin

Topic: damage to the host: <https://www.leibniz-hki.de/en/damage-to-the-host.html>

Selected publications:

- Moyes et al. (2016) Nature 532(7597): 64-8;
Wilson et al. (2016) PLoS Pathog. 12(10): e1005867;
Allert et al. (2018) mBio 9(3): e00915-18;
Kasper et al. (2018) Nat Commun. 9(1):4260;
Naglik et al. (2019) Curr Opin Microbiol. 52:100-109;
Pekmezovic et al. (2021) Nat Microbiol. 6(5):643-657;
Austermeier et al. (2021) mBio 12(3): e0053121;
Mogavero et al. (2021) Cell Microbiol 23(10), e13378;
Westman et al. (2022) Cell Rep. 38(1):110187.

2. Publications 2022

Allert S, Schulz D, Kämmer P, Großmann P, Wolf T, Schäuble S, Panagiotou G, Brunke S, Hube B (2022) From environmental adaptation to host survival: Attributes that mediate pathogenicity of *Candida auris*. *Virulence* 13(1), 191-214.

Alonso-Roman R, Last A, Mirhakkak MH, Sprague JL, Möller L, Großmann P, Graf K, Gratz R, Mogavero S, Vylkova S, Panagiotou G, Schäuble S, Hube B, Gresnigt MS (2022) Lactobacillus rhamnosus colonisation antagonizes *Candida albicans* by forcing metabolic adaptations that compromise pathogenicity. *Nat Commun* 13(1), 3192.

Declas N, Maynard JRJ, Menin L, Gasilova N, Götz S, **Sprague JL**, Stallforth P, Matile S, Waser J* (2022) Tyrosine bioconjugation with hypervalent iodine. *Chem Sci* 13(43), 12808-12817.

García-Díaz M, Cendra MDM, **Alonso-Roman R**, Urdániz M, Torrents E, Martínez E (2022) Mimicking the intestinal host-pathogen interactions in a 3D in vitro model: The role of the Mucus layer. *Pharmaceutics* 14(8), 1552.

Gómez AC, Lyons T, Mamat U, Yero D, Bravo M, Daura X, **Elshafee O, Brunke S**, Gahan CGM, O'Driscoll M, Gibert I, O'Sullivan TP (2022) Synthesis and evaluation of novel furanones as biofilm inhibitors in opportunistic human pathogens. *Eur J Med Chem* 242, 114678.

Lapaquette P, Ducreux A, Basmaciyan L, Paradis T, Bon F, Bataille A, Winckler P, **Hube B**, d'Enfert C, Esclatine A, Dubus E, Bringer MA, Morel E, Dalle F (2022) Membrane protective role of autophagic machinery during infection of epithelial cells by *Candida albicans*. *Gut Microbes* 14(1), 2004798.

Li XV, Leonardi I, Putzel GG, Semon A, Fiers WD, Kusakabe T, Lin WY, Gao IH, Doron I, Gutierrez-Guerrero A, DeCelie MB, Carriche GM, Mesko M, Yang C, Naglik JR, **Hube B**, Scherl EJ, Iliev ID (2022) Immune regulation by fungal strain diversity in inflammatory bowel disease. *Nature* 603(7902), 672-678.

Mogavero S, Höfs S, Lauer AN, Müller R, Brunke S, Allert S, Gerwien F, Groth S, Dolk E, Wilson D, Gutschmann T, Hube B (2022) Candidalysin is the hemolytic factor of *Candida albicans*. *Toxins (Basel)* 14(12), 874.

Richardson JP, Brown R, Kichik N, Lee S, Priest E, **Mogavero S**, Maufrais C, Wickramasinghe DN, Tsavou A, Kotowicz NK, Hepworth OW, Gallego-Cortés A, Ponde NO, Ho J, Moyes DL, **Wilson D**, D'Enfert C, **Hube B**, Naglik JR (2022) Candidalysins are a new family of cytolytic fungal peptide toxins. *mBio* 13(1), e0351021.

Siscar-Lewin S, Hube B, Brunke S (2022) Emergence and evolution of virulence in human pathogenic fungi. *Trends Microbiol* 30(7), 693-704. (Review)

Sprague JL, Kasper L, Hube B (2022) From intestinal colonization to systemic infections: *Candida albicans* translocation and dissemination. *Gut Microbes* 14(1), 2154548. (Review)

Westman J, Plumb J, Licht A, Yang M, **Allert S**, Naglik JR, **Hube B**, Grinstein S, Maxson ME (2022) Calcium-dependent ESCRT recruitment and lysosome exocytosis maintain epithelial integrity during *Candida albicans* invasion. *Cell Rep* 38(1), 110187.

Yao X, Höppener C, Schneidewind H, Hoepfener S, Tang Z, Buchholz A, **König A, Mogavero S**, Diegel M, Dellith J, Turchanin A, Plass W, **Hube B**, Deckert V (2022) Targeted suppression of peptide degradation in Ag-based surface-enhanced raman spectra by depletion of hot carriers. *Small* 18(52), e2205080.

Interactions of *Candida* spp. with phagocytes - survival and escape strategies.



C. albicans (left) and *C. glabrata* (right) survive phagocytosis of macrophages.

3. External funding

Funding body	Project	Period
ILRS	Steering Committee and PI	Since 2007
DFG	TR/CRC FungiNet, project C1	Since 2013
Wellcome Trust	Targeting a new kingdom: the nature and significance of Type VI secretion system-mediated anti-fungal activity	Since 2019
EU ITN "FunHoMic"	Deciphering the fungus-host-microbiota interplay to improve the management of fungal infections	Since 2019
Excellence Cluster "Balance of the Microverse" - DFG Zeiss Stiftung	Coordinator of Research Area B and projects "The interaction of <i>Candida albicans</i> with antagonistic bacteria in a Gut-on-Chip model" and "Evolutionary adaptations to life in the gut by <i>Candida albicans</i> " and "CaCom - The <i>Candida albicans</i> peptide toxin candidalysin as a commensal factor facilitating mucosal colonization"	Since 2019
ANR/BMBF	French-German project on antimicrobial resistance programme – "Antifungal Resistance: From Surveillance to Treatment" – AreST	Since 2020
DFG	Hu528/20-1 "Elucidating the role of <i>Candida albicans</i> Ece1 peptides"	Since 2020
Leibniz Association LPI - Leibniz-Zentrum für Photonik in der Infektionsforschung, Jena	BT2 // WP8.1 „Temporally and spatially resolved host cell damage models" BT4 // WP6.1 "Temporally and spatially host cell damage reporters for use in 3D models in vitro"	Since 2020
DFG	SPP2225: EXIT Strategies of Intracellular Pathogens	Since 2021
DFG	TR/CRC FungiNet, project C2	Since 10/ 2022
Leibniz Association	Infection(21)	Since 02/2022

4. Teaching

Module	Lecture/course	Participants
MBC.A14	Lecture "Moleculare und Microbial Infection Biology"	20
MMB011	Practical course "Moleculare und Microbial Infection Biology"	13
MBC.A14 MMB011	Project module	2
MBC.A14 MMB011	Specialization module	2

Theses

Master theses:

Maria Hänel: „The role of Candida albicans Ece1-deriving peptides in fungal-bacterial interactions“ (March 2022)

Benjamin Becker: "The role of the Candida albicans lipase family during bacterial interactions: determinant factor of microbial growth" (November 2022)

Tim Schille: "The role of Candida albicans zinc acquisition and core-filamentation associated genes in intestinal epithelial cell interaction" (December 2022)

5. Gender balance and family

Women	Man	Children below 12 years
19	11	13
5 PostDoc, weiblich		
5 Technische Assistenten		

6. International affairs

Cooperations with international partners

Baylor College of Medicine – Houston, USA

University of Dundee – Dundee, UK

University of Toronto – Toronto, Canada

King's College - London, UK

Raboud University Nijmegen – Nijmegen, Niederlande

University of Aberdeen – Aberdeen, UK

Umeå University – Umeå, Schweden

University of Exeter – Exeter, UK

Universität Zürich – Zürich, Schweiz

Brown University – Rhode Island, USA

Sorbonne Université – Paris, Frankreich

7. Team

Prof. Dr. Bernhard Hube

Deputy

Dr. Sascha Brunke

Technical Assistance

Himmel, Maximilian

Jablonowski, Nadja

Mantke, Julia

Wisgott, Stephanie

Schuck, Noreen

Team Assistant

Feller, Steffi

Postdoctoral Researchers

Dr. Allert, Stefanie

Dr. Kasper, Lydia

Dr. Mogavero, Selene

Dr. Trümper, Verena

Dr. König, Annika

Doctoral Researchers

Alonso-Román, Raquel

Austermeier, Sophie

Elshafee, Osama

Jansen, Mathias

Katsipoulaki, Myrto

Müller, Rita

Möslinger, Anna

Lange, Teresa

Sonnberger, Johannes

Sprague, Jakob

Valentine, Marisa

Vij, Raghav

Students

Abdul Rahman, Shameema

Becker, Benjamin

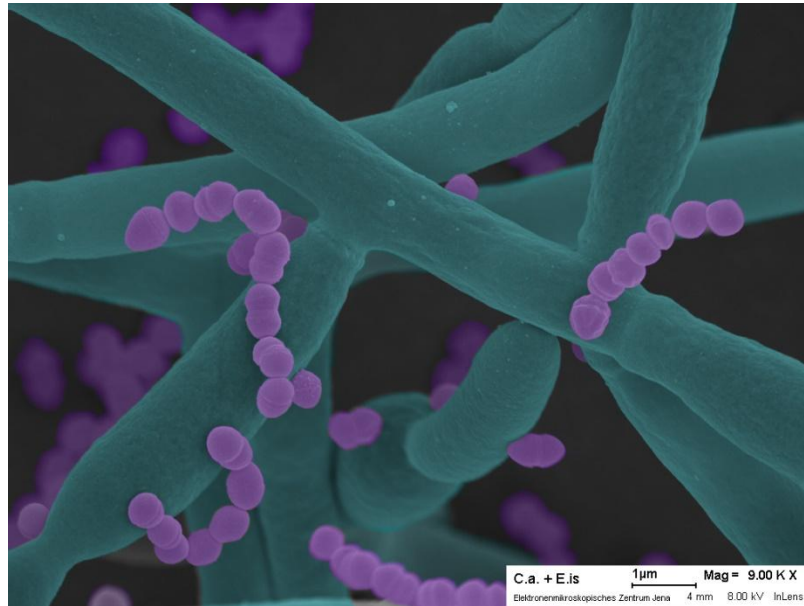
Hänel, Maria

Schille, Tim

Tesfamariam, Millen

Gonzales, Jeronimo

Ruwe, Jonathan



Lehrstuhl für Mikrobielle Immunologie

Prof. Dr. Ilse Jacobsen

1. Forschung

Die Gruppe Mikrobielle Immunologie beschäftigt sich überwiegend mit *Candida albicans*, einem Pilz, der häufig die Schleimhäute gesunder Menschen besiedelt und unter bestimmten Umständen lokale oder lebensbedrohliche Infektionen auslösen kann.

Auf den Schleimhäuten steht der Pilz in Konkurrenz zu anderen Mikroorganismen, insbesondere Bakterien. Antibiotika-Therapie unterdrückt das Wachstum einiger Bakterienarten und begünstigt so das Wachstum von *C. albicans* und von Bakterien, die gegenüber dem eingesetzten Antibiotikum resistent sind. Daher findet man bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum antibiotisch behandelt werden, oft eine übermäßige Besiedlung mit *C. albicans* und Bakterienarten, die ebenfalls Infektionen auslösen können. Um abzuschätzen, ob von bestimmten Pilz-Bakterien-Kombinationen ein erhöhtes Infektionsrisiko ausgeht, haben wir ein *in vitro* Zellkulturmodell entwickelt, mit dem sich sowohl antagonistische als auch synergistische Interaktionen detektieren lassen. Für Interaktionen zwischen *C. albicans* und dem gramnegativen Bakterium *Proteus mirabilis* konnten wir synergistische Interaktionen identifizieren, die zu einer erhöhten Schädigung von Wirtszellen führen. Ursächlich dafür ist die metabolische Aktivität des Pilzes, die die Verfügbarkeit von Nährstoffen und darüber die Virulenz der Bakterien beeinflusst (Niemiec et al., 2022). Der erhöhte Schaden wird durch ein bakterielles Toxin vermittelt. Physische Interaktionen zwischen Pilz und Bakterien erhöhen darüber hinaus den Kontakt der Bakterien zu Wirtszellen und die Möglichkeit, dass diese durch Bakterien geschädigt

werden. Ähnliche Mechanismen führen auch zu Synergismus zwischen *C. albicans* und *Enterococcus faecalis* (Publikation in Vorbereitung).

Zur Untersuchung der Auswirkungen der Pilzbesiedlung auf den Gesamtorganismus und das Immunsystem hat unsere Arbeitsgruppe mehrere Mausmodelle entwickelt. Dazu gehören seit der Etablierung der gnotobiotischen Maushaltung im Rahmen des Exzellenzclusters „Balance of the Microverse“ auch Modelle mit keimfreien Tieren und Mäusen mit einem definierten Mikrobiom. Studien, die im kommenden Jahr publiziert werden sollen, zeigen, dass das lokale Immunsystem im Darm maßgeblich von der bakteriellen Zusammensetzung des Mikrobioms beeinflusst wird, wohingegen die Besiedlung mit *C. albicans* überwiegend systemische Immunantwort stimuliert, die einen gewissen Schutz vor systemischer Candidose bieten. Das Ausmaß der Schutzwirkung ist bei verschiedenen *C. albicans*-Stämmen unterschiedlich ausgeprägt; die Identifizierung der zugrunde liegenden Mechanismen wird Gegenstand unserer zukünftigen Forschung sein. In den Mausmodellen führt eine Antibiose nicht nur zu erhöhter Besiedlung mit *C. albicans*, sondern beeinflusst auch die Empfänglichkeit gegenüber systemischen Infektionen mit *C. albicans*. Als Ursache hierfür konnten wir Veränderungen des bakteriellen Mikrobioms, das wiederum die Funktionalität des Immunsystems beeinflusst, identifizieren (Publikation in Vorbereitung). Aktuell analysieren wir das Mikrobiom um herauszufinden, welche Bakteriengruppen durch die eingesetzten Antibiotika unterdrückt werden – diese könnten sich als Ansatzpunkte für eine Mikrobiom-basierte Prophylaxe eignen.

Nicht nur Antibiotika, auch die Ernährung hat einen maßgeblichen Einfluss auf die Zusammensetzung des Mikrobioms. Im Rahmen des Transregio FungiNet konnten wir zeigen, dass Haushaltszucker das Wachstum von *C. albicans* im Darm begünstigt; aktuelle Untersuchungen sollen klären, ob dieser Effekt auf der direkten Verwertung des Zuckers durch den Pilz beruht oder indirekt über Veränderung der Bakterienzusammensetzung im Darm vermittelt wird.

2. Publikationen

Jungnickel B, Jacobsen ID (2022) Systemic Candidiasis in mice: New insights from an old model. *Front Fungal Biol* 3, 940884. (Review)

Mentrup T, Stumpff-Niggemann AY, Leinung N, Schlosser C, Schubert K, Wehner R, Tunger A, Schatz V, Neubert P, Gradtke AC, Wolf J, Rose-John S, Saftig P, Dalpke A, Jantsch J, Schmitz M, Fluhrer R, Jacobsen ID, Schröder B (2022) Phagosomal signalling of the C-type lectin receptor Dectin-1 is terminated by intramembrane proteolysis. *Nat Commun* 13(1), 1880.

Niemiec MJ, Kapitan M, Himmel M, Döll K, Krüger T, Köllner TG, Auge I, Kage F, Alteri CJ, Mobley HLT, Monsen T, Linde S, Nietzsche S, Kniemeyer O, Brakhage AA, Jacobsen ID (2022) Augmented enterocyte damage during *Candida albicans* and *Proteus mirabilis* coinfection. *Front Cell Infect Microbiol* 12, 866416.

Ramírez-Zavala B, Krüger I, Dunker C, Jacobsen ID, Morschhäuser J (2022) The protein kinase Ire1 has a Hac1-independent essential role in iron uptake and virulence of *Candida albicans*. *PLOS Pathog* 18(2), e1010283.

3. Studium und Lehre

Modul	ECTS	Anzahl Studierende
Translational Medical Microbiology MMB016	5	11
Vertiefungsmodul MMB 700	15	4
Projektmodul MMB 800	15	4

Masterarbeit:

Franziska Kage. Investigation of cross-kingdom synergism between *Proteus mirabilis* and *Candida albicans* during host cell infection. (März 2022)

Dissertation:

Christine Dunker. Role of filamentation in the pathogenesis of Candidiasis. (April 2022)

5. Gleichstellung und Familie

Anteil Frauen	Anteil Männer	Mit Kindern unter 12 Jahren
12	3	6

8. Administration/Finanzen

Beschäftigungsstruktur

	Personen	Stellenanteile
Beschäftigte im Rahmen von Haushaltsmitteln		
Wissenschaftliche MitarbeiterInnen	1	1,0
Technische Assistenz	2	2,0
Sekretariat	1	0,5
Beschäftigte im Rahmen von Drittmitteln		
Wissenschaftliche MitarbeiterInnen	2	2
Doktoranden	5	5

Vertretung in Selbstverwaltungsgremien (Prof. Jacobsen)

Mitglied des Fakultätsrats der Fakultät für Biowissenschaften, FSU

Mitglied der JSMC und ILRS

Editor: Frontiers Microbial Immunology, Journal of Fungi, Medical Mycology Case Reports

Infektionsimmunologie

Univ.-Prof. Christina Zielinski

Lehrstuhl für Infektionsbiologie

Sen. Prof. Dr. Peter Zipfel

1. Forschung

Der Lehrstuhl für Infektionsbiologie beschäftigt sich mit der dem Komplement System als einer zentralen Komponente des humanen Immunsystems. Komplement ist ein Kaskadensystem das für die natürliche Immunbalance, sowie für die Erkennung und Eliminierung von infektiösen Erregern verantwortlich ist.

Das Komplement ist ein zentrales Element des Immunsystems des Menschen. Ziel der Abteilung Infektionsbiologie ist es, die Wirkung dieses Abwehrsystems bei Infektionen, Gewebshomöostase und bei Krankheiten zu verstehen. Diese Erkenntnisse sollen in Weiteren eingesetzt werden, um therapeutische Strategien gegen humanpathogene Pilze und andere infektiöse Mikroben zu etablieren und zu nutzen. Darüber hinaus wollen wir neue Diagnoseinstrumente entwickeln, um die einzelnen Aktivierungswege und Intensität der Komplementweg-Aktivierung direkt in Geweben bei Krankheiten zu identifizieren. Dabei liegt ein Schwerpunkt auf Nierenerkrankungen. Mit diesem Ansatz sollen pathophysiologische Mechanismen bei einzelnen Erkrankungen stratifiziert werden, und es sollen gezielt personalisierte Therapien ermöglicht werden.

Dabei untersucht der Lehrstuhl Infektionsbiologie, wie *Candida albicans* und auch andere mikrobielle Krankheitserreger dem Komplementangriff des Wirts entgehen, wie diese pathogenen Mikroorganismen die Aktivität von einzelnen Komponenten modulieren, und wie eine fehlerhafte Regulation der Komplement-Kaskade zu persistierenden Infektionen und zu Krankheiten führen kann. Diese Ansätze zielen weiterhin auf die Inaktivierung der neu identifizierten mikrobiellen Immunevasionsproteine und sie bilden auch eine Grundlagen für neue Diagnostikverfahren.

Im Jahr 2022 haben sich die Mitarbeiter am Lehrstuhl für Infektionsbiologie damit beschäftigt wie das Komplement-System als zentrale Komponente des Immunsystems das Wechselspiel zwischen Wirt und Humanpathogenen Erregern gestaltet. Wir haben gezeigt, dass kleine RNA Moleküle und micro RNAs, die Kommunikation zwischen der humanpathogenen Hefe *Candida albicans* mit humanen Immun Zellen vermitteln. Somit wurde ein neuer Mechanismus aufgezeigt, der als neues therapeutisches Target für die Therapie bei Pilzinfektionen dienen kann.

Die Erregerseite

Im Bereich der Infektionsarbeiten wurde die vom pathogenen Erreger *Staphylococcus aureus* freigesetzte Protease Alp1, als ein C3 degradierendes Enzym identifiziert. Die vom Erreger freigesetzte Protease ist in der Lage die Komplementattacke des Wirtes gleich auf mehreren Ebenen zu unterbinden bzw. zu blockieren.

Die Untersuchung einer weiteren Gruppe von Oberflächen-Proteinen des humanpathogenen Erregers *Streptococcus pneumoniae* zeigt deren modularen Aufbau. Darüber hinaus weisen diese Immunevasions-Proteine eine hohe Vielfalt aus. Jeder einzelne Stamm sowie die von uns untersuchten klinischen Isolate haben eine einzigartige, individuelle Proteinsequenz.

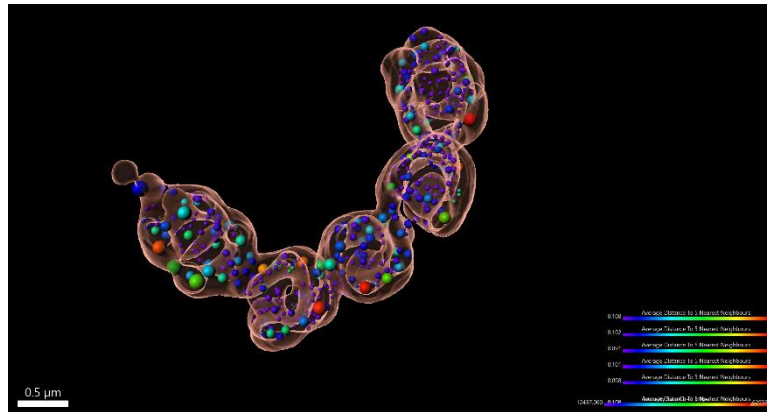


Abbildung: Visualisierung der räumlichen Verteilung von Immune Evasion Proteine PspA des Erregers *S. pneumoniae*

Dreidimensionale virtuelle Analyse des menschlichen Erregers ***Streptococcus pneumoniae***. Die Kombination von hochauflösender struktureller Mikroskopie mit automatischer Bildanalyse, künstlicher Intelligenz und Bioinformatik ermöglicht die Visualisierung der gebündelten Proteininteraktionen zentraler Immunevasionsproteine im Zytoplasma der Pneumokokken. Dr. Cláudia Vilhena (Infektionsbiologie) und Dr. Zoltán Cseresnyés (Angewandte Systembiologie).

Diese Vielfalt der einzelnen Immunevasionsproteine des Erregers *S. pneumoniae*, scheint einherzugehen mit der Diversität von Immunglobulinen und zeigt dass ein pathogener Gram positiver Erreger durch Expression von stammspezifischen Proteinen einer Immunerkennung durch Immunglobuline entgehen kann. Die Vielfalt der Proteingruppe kann im Weiteren auch für die Typisierung von klinischen Erreger Isolaten eingesetzt werden und zeigt im Weiteren, dass sich Erreger, die von Patienten mit atypischem Hämolytisch Urämischem Syndrome erkrankt sind, als spezifische Gruppe typisieren lassen.

Zusammen mit unseren Kooperationspartner am Universitätskrankenhaus in Hamburg Eppendorf wurde ein neuer Mechanismus der Entstehung von Autoimmunität aufgedeckt. Wir konnten zeigen, wie krankheitsrelevante Autoantikörper entstehen. Bei einer Infektion mit *Tropheryma whipplei* bindet der Erreger das lösliche humane Plasmaprotein PLA2R1 an seine Oberfläche. Nach Phagozytose durch Makrophagen wird dieses humane PLA2R1 Protein dem Immunsystem des Wirtes präsentiert und kann so eine Immuntoleranz induzieren. Somit kann es im Rahmen der bakteriellen Infektion zur Bildung von Autoantikörpern und -im Anschluss- zur Pathogenese von der Nierenerkrankung Membranöser Nephropathie führen.

- **Individualisierte Therapie von Komplement-vermittelten Erkrankungen**

Die Mitarbeiter am Lehrstuhl Infektionsbiologie bildeten das Organisationskomitee für den 28. internationalen Komplement-Workshop. Dieser Workshop wurde im Dezember 2021 als virtuelle Tagung abgehalten und umfasste einen gemeinsamen Teachind Day für jüngere Wissenschaftler, vier von international herausragenden Wissenschaftlern gehaltene Hauptvorträge, Keynote Lectures, eine lebhaft und hochgradig interaktive virtuelle Postersitzung und ein Industriesymposium. Mehr als 500 Teilnehmer, darunter Wissenschaftler, Vertreter von Industrie, Biotech- und Pharmaunternehmen, Kliniker, Grundlagenforscher, Postdoktoranden und Nachwuchswissenschaftler aus der ganzen Welt, nahmen an dem Treffen teil.

Wichtigste Ergebnisse

Infektiöse Erreger - Pilze und Bakterien

Candida albicans induziert spezies-übergreifenden miRNA-Trafficking und induzierte in menschlichen Monozyten ein Programm welches das Wachstum des Pilzes fördert. Als Reaktion auf Infektionen setzten menschliche Immunzellen extrazelluläre Vesikel (EVs) frei, die aus einer situationsangepassten Mischung aus Nukleinsäuren, Proteinen und unterschiedlichen microRNAs (miRNAs), bestehen und die in der Lage sind, die

Immunantwort des Wirtes zu steuern. Die Mitarbeiter des Lehrstuhls Infektionsbiologie identifizierten gemeinsam mit Kollegen des Leibniz-HKI in Exosomen hsa-miR-21-5p und hsa-miR-24-3p. Diese häufig auftretenden miRNAs, werden von menschlichen Monozyten als Reaktion auf den pathogenen Pilz *Candida albicans* freigesetzt. Die miRNA hsa-miR-24-3p wirkt art- und speziesübergreifend. Diese Mikro-RNA induziert das Wachstum der Pilzzellen, indem sie die Translation des Cyclin-abhängigen Kinase-Inhibitors Sol1 hemmt.

Zusammengenommen zeigen diese in-vitro- und in-vivo-Ergebnisse einen neuen speziesübergreifenden Evasionsmechanismus bei dem *C. albicans* eine menschliche miRNA nutzt, um als Erreger im Wirt das eigene Überleben zu ermöglichen. Diese neue speziesübergreifende Interaktion identifiziert ein neues Target, das für die Behandlung von Pilzinfektionen beim Menschen genutzt werden kann (Halder et al. 2022).

Proteolytische Spaltung von Wirtsproteinen durch infektiöse Erreger

Eine alternative, ebenfalls hocheffektive Strategie der Immunumgehung wurde in Zusammenarbeit mit Forschern der Universität Greifswald für das humanpathogene Bakterium *Staphylococcus aureus* identifiziert. Dieser Gram positive opportunistischer Erreger kann vor allem bei immungeschwächten Personen lebensbedrohliche Infektionen verursachen. Die Targetstruktur einer Klasse von sechs serinproteaseähnlichen Proteinen SplA bis SplF als Virulenzfaktoren wurde identifiziert. Die Spl-Proteine werden von den meisten klinischen Isolaten von *S. aureus* exprimiert, und wir haben einen neuen molekularen Mechanismus identifiziert, wie diese bakterielle Protease die Immunantwort des Wirtes zum Vorteil der Bakterien verändert. SplB ist Mitglied dieser Gruppe spaltet und inaktiviert mehrere menschliche Komplementproteine, d.h. C3, C4 sowie die Aktivierungsfragmente C3b und C4b. SplB spaltet bevorzugt die α -Ketten und diese proteolytische Aktivität ist auch in menschlichen Serum und führt zur Degradation von C3 und C4. SplB kann auch die Komponenten des terminalen Komplementwegs spalten, d.h. C5, C6, C7, C8 und C9. Im Gegensatz dazu werden wichtige lösliche Komplementinhibitoren wie Faktor H, C4b-bindendes Protein, sowie C1q bleiben intakt und sie werden nicht gespalten. Durch die Verringerung C3b-Beladung auf der Oberfläche des Erregers reduziert die extrazelluläre Protease SplB sowohl die Ablagerung von C5b-9 auf der Bakterienoberfläche als auch die Opsonophagozytose der Bakterien durch menschliche Neutrophile Zellen. Durch Hemmung aller drei Aktivierungswege des Komplementsystems, und durch die Blockade der Opsonophagozytose trägt SplB zur effizienten Immun- und Komplementinhibition bei (Dasari et al. 2022).

Die Analyse der Oberflächenproteine PspC und Hic von *Streptococcus pneumoniae*, einem weiteren Gram positiven menschlichen Krankheitserregers, zeigt eine unerwartete Sequenz-Vielfalt diese Immunevasionsproteine. Die Pneumokokken-Proteine PspC und Hic gehören zu den variabelsten mikrobiellen Immunevasionsproteinen, die bisher identifiziert wurden. Die Proteine sind modular aufgebaut, weisen gemeinsame strukturelle Ähnlichkeiten auf und besitzen konservierte Bindungsprofile für Immunproteine des Wirtes. Lange Zeit wurde angenommen, dass Hic und PspC eine einheitliche Proteinfamilie bilden. Die Analyse eines großen Panels dieser Proteine, die von pathogenen Stämmen und klinischen Isolaten exprimiert werden, zeigen, dass die Proteine zwei unterschiedliche Proteingruppen repräsentieren und sich weiter in elf Untergruppen aufteilen.

Die Auswertung einer größeren Anzahl von Proteinen ergab kürzlich eine größere Vielfalt im Aufbau und in der Sequenz. Im Gegensatz zu früheren Annahmen basierend auf dem Aufbau wurden Modulmuster identifiziert und so lassen sich sechs PspC- und fünf Hic-Varianten identifizieren. Die Mitglieder jeder der einzelnen Proteinfamilie und Unterklassen zeigen eine unterschiedliche modulare Zusammensetzung, variable strukturelle Merkmale, die sich vermutlich auch funktionell unterscheiden. Mit diesem Ansatz wurden so insgesamt neun neue Proteindomänen und neue Domänentypen identifiziert. Einzelne Domänen sind spezifisch für PspC bzw. den Hic-Varianten, weitere Domänen sind jedoch auch bei anderen Pneumokokken- und sogar bei anderen bakteriellen Virulenzfaktoren zu finden.

Dieser strukturelle Ansatz mittels Modulstruktur und direktem Modulvergleich bei den intakten Erregerproteinen verbessert darüberhinaus den detaillierten Sequenzvergleich auf Domänenebene. Somit lassen sich präzisere Strategien entwickeln, die Variabilität einzelner Proteine und der Domänenzusammensetzung bestimmen und dieser Ansatz erlaubt es im Weiteren eine funktionelle Charakterisierung auf Domänenebene. Angesichts der außergewöhnlichen genomischen Vielfalt der multifunktionalen PspC- und Hic-Proteine sollte die detaillierte strukturelle und funktionelle Bewertung auf Stammebene durchgeführt werden. Dieses Wissen wird aktuell auch zur molekularen Stammtypisierung und zur Charakterisierung von PspC- und Hic-Proteinen bei neuen klinischen *S. pneumoniae* Isolaten angewendet (Du et al. 2021).

Die Wirtseite: Mechanismus wie Autoantikörper entstehen und Kombination von Diagnostische Verfahren führen zur individuellen Therapie

Bildung von Autoantikörpern

Ein neuer Mechanismus der zur Bildung von pathogenen Autoantikörpern und zur Nierenerkrankung führt, wurde zusammen mit der Sektion Nephropathologie des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf ausgearbeitet.

Ein Patient wurde mit Morbus Whipple und einer Infektion mit *Tropheryma whipplei* diagnostiziert. Der Erreger *T. whipplei* wurde in Biopsien aus dem Zwölffingerdarm, sowie der Aortenklappe nachgewiesen. Die in diesen Geweben identifizierten Bakterien färbten positiv für das human Plasmaprotein PLA2R1. Diese Färbung zeigt direkt, dass der Erreger *T. whipplei* lösliche menschliche Proteine bindet, und er so zur Pathogenese der membranösen Nephropathie beitragen kann.

Zusammenfassend erlauben diese Erkenntnisse ein interessantes Konzept, dass infektiöse Bakterien lösliche menschliche Proteine an ihre Oberfläche binden, diese Proteine nach erfolgter Phagozytose dem Immunsystem präsentiert werden, und zu einem Verlust der Immuntoleranz führen können. Dieser neue pathogenetischen Mechanismus der Autoimmunität belegt, dass im Rahmen der Infektion zirkulierendes menschliches PLA2R1 von *T. whipplei* gekapert wird, und nach der Phagozytose genau dieses körpereigene Protein als Autoantigen wirkt und zur Entwicklung von autoreaktiven Autoantikörper produzierenden Zellen führt. Dieser Mechanismus ist auch therapeutisch relevant, da eine Antibiotikatherapie den Erreger schädigt und die Bildung der Immuntoleranz unterdrücken kann (Wiech et al. 2022).

Kombinierte Diagnostik und personalisierte Therapie

Multifunktionsdiagnostik und individualisierte Therapie von Nierenerkrankungen. Ein detailliertes Verständnis der autoimmunen und genetischen Defekten im Komplementsystems ist für die Präzisionsdiagnose bei schweren Nierenerkrankungen hilfreich und verbessert die Strategie der Therapie. Bei einer 42-jährigen Patientin wurde mittels Nierenbiopsie eine C3-Glomerulopathie diagnostiziert. Die Verknüpfung von unterschiedlichen diagnostischen Ansätzen, einer neuartigen direkten Konvertase-Typisierung im Gewebe mit umfangreichen Komplementplasma-Profil Typisierung und genetischen Analysen, erlaubten die präzise Charakterisierung des pathologischen Defekts. Bei der Patientin wurde eine neue Mutation im Faktor-H-Gen und ein fehlerhaftes Komplement-Profil im Plasma festgestellt, was die chronische Schädigung der Nieren erklären kann. Die kombinierten diagnostischen Analysen führten im Anschluss zu einer komplement gerichteten Therapie. Die Nachuntersuchung nach einem Jahr zeigt den Erfolg dieser Therapie. Somit können kombinierte diagnostische Ansätze wie die Verbindung von morphologischen, immunhistochemischen Ansätzen mit einer detaillierte Komplementprofilierung im Plasma und genetische Analysen dazu beitragen, die Therapie von Nierenerkrankungen zu steuern (Schmidt et al. 2022).

Ein vergleichbares komplexes diagnostisches Workup zeigte bei einem aHUS-Patienten ebenfalls einen Komplement-Defekt und eine Mutation des FHR2 Gens. Dieses diagnostische Verfahren wurden mit weiteren funktionelle in-vitro-Assays verknüpft. Der Defekt in der Komplementwirkung wurde mittels ex-vivo-Untersuchungen im Plasma zur Prüfung der Wirksamkeit von verschiedenen Komplementinhibitoren verwendet. So

wurden bei dem komplementvermittelten Nierendefekt Strategien zur Inhibition des Komplementsystems im Rahmen der Transplantation verwendet. Der aHUS-Patient wies eine neue, bisher unbekannte Mutation im FHR2-Gen auf. Auch hier ergaben in-vitro-Komplementtests im Plasma Bedingungen, unter denen die schädliche Komplementwirkung durch Komplementinhibitoren blockiert wurde. Diese Informationen wurden in der Transplantationssituation genutzt, und die therapeutische Komplementblockade war wirksam und führte zu einer stabilen, langfristigen Nierenfunktion (Stea et al. 2022).

2. Publikationen

Noriega M, Husain-Syed F, Wulf S, Csala B, Krebs CF, Jabs W, Zipfel PF, Gröne HJ, Wiech T (2023) Kidney biopsy findings in patients with SARS-CoV-2 infection or after COVID-19 vaccination. *Clin J Am Soc Nephrol* [In press]

Seifert L, Zahner G, Meyer-Schwesinger C, Hickstein N, Dehde S, Wulf S, Köllner SMS, Lucas R, Kylies D, Froembling S, Zielinski S, Kretz O, Borodovsky A, Biniaminov S, Wang Y, Cheng H, Koch-Nolte F, Zipfel PF, Hopfer H, Puelles VG, Panzer U, Huber TB, Wiech T, Tomas NM (2023) The classical pathway triggers pathogenic complement activation in membranous nephropathy. *Nat Commun* 14(1), 473

Zipfel PF, Zipfel SLH, Wiech T Die Rolle des Komplementsystems bei Nierenerkrankungen - Neue Aspekte, Deutsche Medizinische Wochenschrift, in press

Stea ED, Skerka C, Accetturo M, Pesce F, Wiech T, Hartmann A, Pontrelli P, Castellano G, Zipfel PF, Gesualdo L (2022) Novel FHR2 variants in atypical haemolytic uremic syndrome: a case study of translational medicine approach in renal transplantation. *Front Immunol* 13, 1008294.

Chen LY, Schirmer U, Widder M, Gruel Y, Rollin J, Zipfel PF, Nguyen TH (2022) Breast cancer cell-based ELISA: a potential material for better detection of heparin-induced thrombocytopenia antibodies. *J Mater Chem B* 10(38), 7708-7716

Schmidt T, Afonso S, Perie L, Heidenreich K, Wulf S, Krebs CF, Zipfel PF, Wiech T (2022) An interdisciplinary diagnostic approach to guide therapy in C3 glomerulopathy. *Front Immunol* 13, 826513.

Shahraz A, Lin Y, Mbroh J, Winkler J, Liao H, Lackmann M, Bungartz A, Zipfel PF, Skerka C, Neumann H (2022) Low molecular weight polysialic acid binds to properdin and reduces the activity of the alternative complement pathway. *Sci Rep* 12(1), 5818.

Wendt R, Siwy J, He T, Latosinska A, Wiech T, Zipfel PF, Tserga A, Vlahou A, Rupprecht H, Catanese L, Mischak H, Beige J (2022) Molecular mapping of urinary complement peptides in kidney diseases. *Proteomes* 9(4), 49.

Wiech T, Reinhard L, Wulf S, Giuffrida AE, Longhitano E, Caruso R, Gröne HJ, Stahl RAK, Zipfel PF, Kikhney J, Moter A, Hoxha E, Santoro D (2022) Bacterial infection possibly causing autoimmunity: *Tropheryma whipplei* and membranous nephropathy. *Lancet* 400(10366), 1882-1883.

Zipfel PF, Skerka C (2022) From magic bullets to modern therapeutics: Paul Ehrlich, the German immunobiologist and physician who coined the term 'Complement'. *Mol Immunol* 150, 90-98. (Review)

Ruiz-Molina N, Parsons J, Müller M, Hoernstein SNW, Bohlender LL, Pumple S, Zipfel PF, Häffner K, Reski R, Decker EL (2022) A synthetic protein as efficient multitarget regulator against complement over-activation. *Commun Biol* 5(1), 152.

Halder LD, Babych S, Palme DI, Mansouri-Ghahnavieh E, Ivanov L, Ashonibare V, Langenhorst D, Prusty B, Rambach G, Wich M, Trinks N, Blango MG, Kornitzer D, Terpitz U, Speth C, Jungnickel B, Beyersdorf N, Zipfel PF, Brakhage AA, Skerka C (2022) *Candida albicans* induces cross-kingdom miRNA trafficking in human monocytes to promote fungal growth. *mBio* 13(1), e0356321.

Chen Y, Dahse HM, Paetz, C, Schneider B (2022) Precursor-directed synthesis of apoptosis-initiating N-hydroxyalkyl phenylbenzoisoquinolindione alkaloids. *ChemistryOpen* 11(12), e202200157.

Garcia KYM, Quimque MTJ, Lambert C, Schmidt K, Primahana G, Stradal TEB, Ratzenböck A, Dahse HM, Phukhamsakda C, Stadler M, Surup F, Macabeo APG (2022) Antiproliferative and cytotoxic cytochalasins from *Sparticola triseptata* inhibit actin polymerization and aggregation. *J Fungi (Basel)* 8(6), 560.

Erdenetsogt U, Nadmid S, Paetz C, Dahse HM, Voigt K, Gotov C, Boland W, Dagvadorj E (2022) New guaianolide sesquiterpene lactones and other constituents from *Pyrethrum pulchrum*. *Planta Med* 88(5), 380-388.

Schieferdecker S, Bernal FA, Wojtas KP, Keiff F, Li Y, Dahse HM, Kloss F (2022) Development of predictive classification models for whole cell antimycobacterial activity of benzothiazinones. *J Med Chem* 65(9), 6748-6763.

Götze S, Vij R, Burow K, Thome N, Ubat L, Schlosser N, Pflanze S, Müller R, Hänsch VG, Schlabach K, Fazlikhani L, Walther G, Dahse HM, Regestein L, Brunke S, Hube B, Hertweck C, Franken P, Stallforth P (2023) Ecological niche-inspired genome mining leads to the discovery of crop-protecting nonribosomal lipopeptides featuring a transient amino acid building block. *J Am Chem Soc* 145(4), 2342-2353

3. Drittmittelprojekte

Projekträger	Vorhaben	Laufzeit	Mittel in 2022
Deutsche Forschungsgemeinschaft	Sonderforschungsbereich SFB 1192/1	2019-2025	145.000 €
Kidneeds, Iowa USA	FHR2 in Glomerular Diseases	2020-2022	50.000 US\$
DAAD	Graduate Student Program	2019-2022	12000 €

4. Studium und Lehre

Angebote Module der Immun- und Infektionsbiologie

Modulnummer	Veranstaltung	ECTS	Teilnehmerzahl
BB032,	Grundlagen der Immun- und Infektionsbiologie		30
BBC033, BEW3A25			
MMB012	Spezielle Immun- und Infektionsbiologie (MBC.A13) / Immune reactions of humans to Microorganisms and Pathogens		12
BBio1.5, 011/BEBW4/ BBC2.2, 005(LBio-MBio)	Vorlesung Grundlagen der Mikrobiologie, Ringvorlesung Methoden der Mikrobiologie	6+2	160

Vertiefungs- und Projektmodule

Modul	ECTS	Anzahl Studierende
BB033,		23
BBC3.A4		
BEW3A26		49

MCB W 10)			15
MBC.A13			7
Peter	Zipfel	International Joint Meeting Infection Biology and Antibiotics	Berlin May 02 – 04, 2022

Peter Zipfeol, Sven Hammerschmidt Universität Greifswald, Kristian Riesbeckm
Universität Lund, International Joint Meeting Infection Biology and Antibiotics, Berlin

Abschlussarbeiten

Bachelorarbeiten:

Maya Buchholz Die Rolle des Factor H verwandten Protein 1 im Komplementsystem und bei Entzündungsprozessen (Juli 2022)

5. Wissenschaftlicher Nachwuchs

Promotionsabschlüsse 2022

Shanshan Du Investigation of the role of *Streptococcus pneumoniae* surface Proteins PspA and PspC (April 2022)

Andrés Gonzales Delgado Biochemical characterization of Factor H related Protein 1 (CFHR1) and its driving role in severe malaria anemia (Juni 2022)

6. Kooperation mit Internationalen Universitäten

Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Italien
Manchester University, School of Medical Sciences Manchester, UK
Medizinische Universität Innsbruck, Österreich
Medical University of Vienna Wien, Österreich
Medizinische Universität Malmö, Schweden

7. Gleichstellung und Familie

Anteil Frauen	Anteil Männer	Kindern unter 12 Jahren
15	4	2
3 PostDocs		0
Dktorandin Wissenschaftliche Mitarbeiter		
5 Technische Assistentinnen		

8. Vertretung in Selbstverwaltungsgremien

Vorsitzender Beutenberg Campus e.V., Jena

Mitglied des Kuratoriums der Patientenselbsthilfe Organisatoin aHUS Krankheiten, Berlin

Associate Editor: Molecular Immunology

Mitglied Editorial Board: Frontiers in Innate Immunity

Mitglied Editorial Board: Pediatric Nephrology

9. Team

Leiter	Univ.-Prof. Dr. Peter F. Zipfel	
Verwaltung – Sekretärin	Ina Löschmann	
Technische Assistentinnen	Ina Löschmann Silvia Spielman	Andrea Hartmann Susanne Lorenz
PostDocs	Dr. Hans Martin Dahse Dr. Luce Perie	Dr. Cláudia Vilhena
Promovierende	Andrés Gonzales Delgado Shanshan Du	Nadine Reiher Svitlana Babych
Studierende	Elina Fuss	Tomas Gebreselassie

Jena Microbial Resource Collection (JMRC)

PD Dr. Kerstin Voigt



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie

Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology

Lehrstuhl für Microbiome Sciences

Prof. Dr. Christina Warinner

<https://www.mikrobiologie.uni-jena.de/institut/microbiome-sciences>



1. Forschung

The research group Microbiome Sciences has a broad and active research program that incorporates many diverse scientific specialties, including microbial sciences, paleogenomics, paleoproteomics, metabolomics, and ethnography. Our work primarily focuses on the evolution and changing ecology of the human oral and gut microbiomes, and our research has recently expanded to also include the study of culinary microbes and their long-term role in human subsistence. We currently have active projects on three continents, and our work centers on applying both conventional and emerging scientific techniques to trace the tangled paths of people, animals, and microbes to reconstruct the Bronze Age roots of contemporary societies.

We currently have six main areas of research: (1) Evolution and Ecology of the Oral Microbiome, (2) Evolution and Ecology of the Gut Microbiome, (3) Origins and Diversification of Dairying, (4) Microbial Domestication and the (Pre)history of Food Fermentation, (5) Paleobiotechnology.

Evolution and Ecology of the Oral Microbiome

Our research team has pioneered the evolutionary study of the oral microbiome through the analysis of ancient dental calculus. We conducted systematic studies of microbial variation in archaeological dental calculus in order to identify, characterize, and mitigate potential sources of bias in our analyses related to anatomy (Fagernäs et al. 2022), ecology (Moraitou et al. 2022), and health (Velsko et al. 2022). Building on this foundational body of work, our major project over this period was to conduct an ambitious large-scale study to define the structure of the hominid oral microbiome and to identify key changes in primate oral microbiome evolution over the past 40 million years (Fellows Yates et al. 2021). We defined

key differences in the oral microbiota of humans, chimpanzees, gorillas, and howler monkeys, and we identified genus-specific adaptations in oral streptococci that are informative of the earliest Homo diets. As part of this study, we successfully obtained ancient DNA from Neanderthal dental calculus, and reconstructed oral microbiomes up to 100,000 years old – the oldest yet reconstructed. Following publication of this study in PNAS, we then published two synthetic reviews on dental calculus research and paleogenomics approaches to studying the evolution of the oral microbiome (Smith & Warinner 2022; Fagernäs & Warinner 2023).

Evolution and Ecology of the Gut Microbiome

In parallel to our research on the oral microbiome, we have also pursued multiple questions relating to the structure and diversity of the ancient human gut microbiome, focusing on paleofeces. Over the past year we have focused on the problem of improving *de novo* sequence assembly of ancient DNA reads to reconstruct metagenomically assembled genomes (MAGs). We collaborated with the research group of Alexander Kostic at Harvard Medical School to attempt the first large-scale metagenomic assembly of ancient paleofeces data, resulting in a major publication in *Nature* in which we successfully reconstructed more than a hundred ancient microbial genomes (Wibowo et al. 2021). As a result of this research, it became clear that a major bottleneck for future studies would be automating processes of contig and MAG authentication using damage modeling, and to solve this challenge we developed the software tool PyDamage (Borry et al. 2021), which now performs this previously time-consuming step in a systematic and fully automated way. Through support from the Microverse project, postdoc A. Hübner made significant progress in finalizing our analyses of a series of extraordinarily preserved paleofeces for the sites of El Zape, Dürrenberg, and Chehr Abad. This included overcoming significant technical challenges involved in ancient genome *de novo* assembly and functional annotation. The results of the study show that the human gut microbiome has undergone major ecological changes very recently, including the effective extinction of entire microbial clades in European populations, within the past 2,000 years. This manuscript is currently in an advanced stage of preparation.

Origins and Diversification of Dairying

Dairy pastoralism is integral to contemporary and past lifeways on the eastern Eurasian steppe, facilitating survival in agriculturally challenging environments. This project was heavily impacted by the global coronavirus pandemic, which prohibited nearly all international travel between Germany and Mongolia for 18 months, and by the Ukrainian war, which stopped our ongoing projects in Russia after February 2022. Despite these setbacks, we have managed to resume most aspects of the project or to pivot to new opportunities. We have developed a new ZooMS method for more effectively identification of equid remains in animal assemblages (Paladugu et al. 2022) and we published a major invited review on ZooMS technology in *PNAS* (Richter et al. 2022). We published an invited review on paleoproteomics and its use in archaeology in the journal *Chemical Reviews* (Warinner et al. 2022), and we successfully reconstructed the timing, tempo, and trajectory of the spread of dairy technology from the Southern Caucasus to the Northern Caucasus (Scott et al. 2022) and ultimately into East Asia. After initial pandemic delays, we have resumed our gut microbiome study of Mongolian nomadic pastoralists in order to determine if there are microbial determinants of lactose tolerance in present-day Mongolian populations.

Microbial Domestication and the (Pre)history of Food Fermentation

With support from the Microverse Cluster, we initiated two major new projects on microbial domestication, focusing on Roman wine and Tibetan beer. The Roman wine project focuses on metagenomic analysis of grape pomace residues recovered from wine fermentation vats at the Herodium, a palace of Herod the Great dating to ca. 20 BCE. We have reconstructed high quality microbial genomes for four species of lactic acid bacteria involved in wine fermentation and we are currently preparing a manuscript for publication. The Tibetan beer project focuses on metagenomic analysis of residues recovered from the base of a copper cauldron in a Himalayan tomb dating to ca. 400 CE. We have reconstructed a high-quality *Saccharomyces cerevisiae* genome, a medium-quality *Pichia kudriavzevii* genome, and the

genomes of four lactic acid bacteria involved in fermentation, and we are currently preparing a manuscript for publication.

Paleobiotechnology

This aspect of our work is a joint collaboration with the Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology Hans Knöll Institute in Jena (HKI) with the aim of advancing the tools of ancient metagenomics to be able to explore the biosynthetic diversity and capabilities of ancient bacteria, and in order to communicate our vision for the future of ancient microbial research, we published an invited review in the *Journal of Anthropological Research* (Warinner 2022). The ultimate aim of the project is to reconstruct the genomes or gene functions of lost or extinct microorganisms, with potential applications for developing novel therapeutics, such as antibiotics. Over the past year, we have integrated our research more broadly across the field of metagenomics through initiatives like nf-core/mag, for which we have developed a pipeline specifically for ancient microbial genome *de novo* assembly (<https://github.com/nf-core/mag>), and nf-core/funcscan, which automates biosynthetic gene cluster discovery in MAGs (<https://github.com/nf-core/funcscan>). Our first major research output from this project, which has reconstructed more than 200 ancient bacterial genomes from dental calculus samples up to 100,000 years old and characterized functional biosynthetic gene clusters was published in *Science* (Klapper et al., 2023).

2. Publikationen

Klapper M, Hübner A†, Ibrahim A, Borry M†, Chowdhury S, Frangenberg J, Hänsch V, Herbst R, Suma H, Velsko IM†, Wasmuth I, Fellows Yates JA†, Zhang S, Al-Jammal WK, Bratovanov EV, Dahse HM, Horch T, Hertweck C, Gonzalez Morales MR, Straus LG, Vilotijevic I, Warinner C*, Stallforth P*. Natural products from reconstructed bacterial genomes of the Middle and Upper Paleolithic. *Science* 380(6645): 619-624, www.science.org/doi/10.1126/science.adf5300

Warinner C. (2022) An Archaeology of Microbes. *Journal of Anthropological Research* 108, <https://www.journals.uchicago.edu/doi/10.1086/721976>

Dimopoulos EA, Carmagnini A, Velsko IM†, Warinner C, Larson G, Frantz LA, Irving-Pease E. (2022) HAYSTAC: A Bayesian framework for robust and rapid species identification in high-throughput sequencing data. *PLoS Computational Biology* 18(9): e1010493, <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010493>

Moraitou M, Forsythe A, Fellows Yates JA†, Brealey JC, Warinner C, Guschanski K. (2022) Dental calculus metagenomics suggest that ecology, not host phylogeny, shapes the oral microbiome in closely related species. *Molecular Biology and Evolution*, <https://doi.org/10.1093/molbev/msac263>

Paladugu R†, Korzow-Richter K†, Valente MJ, Gabriel S, Detry C, Warinner C, Barrocas Dias C. (2022) Your horse is a donkey! Identifying domesticated equids from Western Iberia using collagen fingerprinting. *Journal of Archaeological Science* 149:105696. <https://doi.org/10.1016/j.jas.2022.105696>

Velsko I†, Semerau L†, Inskip SA, García-Collado MI, Ziesemer K, Serrano Ruber M, Benítez de Lugo Enrich L, Molero-García JM, Gallego Valle D, Peña Ruiz AC, Salazar Garcia DC, Hoogland MLP, Warinner C*. (2022) Ancient dental calculus preserves signatures of biofilm succession and inter-individual variation independent of dental pathology. *PNAS Nexus* 1: 1-14. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgac148>.

Austin RM, Zuckerman M, Honap TP, Lee H, Ward GK, Warinner C, Sankaranarayanan K, Hofman CA. (2022) Remembering St. Louis Individual: Structural violence and acute bacterial infections in a historical anatomical collection. *Communications Biology* 5:1050. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03890-z>

Warinner C*, Richter K†, Collins, M. (2022) Paleoproteomics. *Chemical Reviews* 122, 13401-13446. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00703>

Borry M†, Hübner A†, Warinner C. (2022) sam2lca: Lowest Common Ancestor for SAM/BAM/CRAM alignment files. *Journal of Open Source Science* 7(74), 4360. <https://www.theoj.org/joss-papers/joss.04360/10.21105.joss.04360>

Richter K†, Seabrook M†, Codlin M, Warinner C*. (2022) A primer for ZooMS applications in archaeology. *PNAS* 119(20) e2109323119. <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2109323119>

Andrades Valtueña A, Neumann GU, Spyrou MA, Musralina L, Aron F, Beisenov A, Belinskiy AB, Bos KI, Buzhilova A, Conrad M, Djansugurova LB, Dobes M, Ernée M, Fernándezeraso J, Frohlich B, Furmanek M, Haluszko A, Hansen S, Éadaoin Harney, Hiss AN, Hübner A, Key FM, Khussainova E, Kitov Y, Kitova AO, Knipper C, Kühnert D, Lalueza-Fox C, Littleton J, Massey K, Mittnik A, Mujika-Alustiza JA, Olalde I, Papac L, Penske S, Peska J, Pinhasi R, Reich D, Reinhold S, Stahl R, Stäuble H, Tukhbatova RI, Vasilyev S, Veselovskaya E, **Warinner C**, Stockhammer PW, Haak W, Krause J, Herbig A. (2022) Stone Age *Yersinia pestis* genomes shed light on the early evolution, diversity, and ecology of plague. *PNAS* 119(17): e2116722119. <https://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2116722119>

Scott A†, Reinhold S, Hermes T†, Kalmykov AA, Belinskiy A, Buzhilova A, Berezina N, Kantorovich AR, Maslov VE, Guliyev F, Lyonnet B, Gasimov P, Jalilov B, Eminli J, Iskandarov E, Hammer E, Nugent S, Hagan R, Majander K, Onkamo P, Nordqvist K, Shishlina N, Kaverzneva E, Korolev A, Khokhlov AA, Smolyaninov RV, Sharapova SV, Krause R, Karapetian M, Stolarczyk E, Krause J, Hansen S, Haak W, **Warinner C*. (2022) Emergence and intensification of dairying in the Caucasus and Eurasian steppes. *Nature Ecology and Evolution*. DOI: 10.1038/s41559-022-01701-6; <https://www.nature.com/articles/s41559-022-01701-6>**

Fagernäs Z†, Salazar-Garcia DC, Avilés Fernández A, Haber Uriarte M, Henry A, Lomba Maurandi J, Ozga A, Velsko IM†, **Warinner C*. (2022) Understanding the microbial biogeography of ancient human dentitions to guide study design and interpretation. *FEMS Microbes* 3: xtac006. <https://doi.org/10.1093/femsmc/xtac006>.**

Winner of the 2022 Federation of European Microbiological Societies (FEMS) Article Award, for best article of the year published in the journal FEMS Microbes

3. Drittmittelprojekte

Projektträger	Vorhaben	Laufzeit	Mittel in 2022
WSS	Paleobiotechnology – Ancient Drugs for Modern Bugs	2020-2030	300.000,00 €
ERC	Cultures of Dairying: gene-culture-microbiome evolution and the ancient invention of dairy foods	2018-2022	250.000,00 €
DFG	ExC Microverse: Direct investigation of microbiome evolution in paleofeces and dental calculus	2022-2024	10.000,00 € + 1 Postdoc

4. Studium und Lehre

Modulnummer	Veranstaltung	ECTS	Teilnehmerzahl
-------------	---------------	------	----------------

Promotionen:

Ashley Scott, “Investigation of ancient proteins in archaeological material”. PhD Thesis, Department of Archaeogenetics, Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology, Friedrich Schiller University, Jena, Germany, 2022

Zandra Fagernäs, “Advances in the study of ancient biomolecules in archaeological dental calculus”. PhD Thesis, Department of Archaeogenetics, Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology, Friedrich Schiller University, Jena, Germany, 2022

James Fellows-Yates, “Evolution of the Human Oral Microbiome and Resource Development for Ancient Metagenomics. PhD Thesis, Department of Archaeogenetics, Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology, Friedrich Schiller University, Jena, Germany, 2022

Zweitbetreuung/-gutachten:

Rodrigo Barquera, Faculty of Biological Sciences, Friedrich Schiller University, PhD dissertation: “The human host-pathogen interaction in the light of ancient genomics revolution.” 2023

Ron Hübner, Faculty of Biological Sciences, Friedrich Schiller University, PhD dissertation: “Method development for screening archaeological samples for ancient pathogens.” 2023

Eirini Skourtanioti, Faculty of Biological Sciences, Friedrich Schiller University, PhD dissertation: “Archaeogenetic perspectives on the Southwest Asian and Aegean prehistory from the Neolithic to the Bronze Age.” 2022

Luca Papac, Faculty of Biological Sciences, Friedrich Schiller University, PhD dissertation: “Tracking population history, social structure and intergroup exchange in Neolithic to Bronze Age Europe using ancient human and virus genomes.” 2022

Marsha Christanvia Wibowo, Harvard Medical School, Harvard University. Biological and Biomedical Sciences. Topic: Discovery of novel microbial genomes that are missing in modern populations from ancient human gut microbiome. 2022

Kurse:

Introduction to Ancient Metagenomics, Summer School co-sponsored by the Jena School for Microbial Communications, the Max Planck-Harvard Center for the Archaeoscience of the Ancient Mediterranean (MHAAM), the Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology (MPI-EVA), and the Standards, Precautions, and Advances in Ancient Metagenomics community (SPAAM). (01.08.2022 – 05.08.2022), <https://spaam-community.github.io/wss-summer-school/#/2022/README>, 1.5 ECTS points.

Internationale Kurse:

ANTHRO 1255: Human Diet: from Neanderthals to the Future of Food, Harvard University (02.09.2022 – 09.12.2022)

ANTHRO 3070: Professionalization, Harvard University (26.01.2023 – 15.05.2023)

ANTHRO 1060: Introduction to Archaeological Science, Harvard University (26.01.2022 – 15.05.2022)

5. Team

Funktion		Anteil Frauen	Anteil Männer	Mit Kindern unter 12 Jahren
Leitung	Prof. Dr. Christina Warinner	1	0	1
Wiss. Mitarbeiter	Dr. Alexander Hübner	2	4	3
	Dr. Irina Velsko			
	Dr. Matthäus Rest			
	Dr. Taylor Hermes			
	Dr. Roshan Paladugu			
Doktoranden	Dr. Soninkhishig Tsolmon	2	3	1
	James Fellows-Yates			
	Zandra Fagernäs			
	Ashley Scott			
	Maxime Borry			
Master Student	Björn Reichhardt	0	0	0
	techn.			

Mitarbeiter	Lena Semerau			
techn. Mitarbeiter	Diana Spurite	1	0	0



Lehrstuhl für Molekulare Phytopathologie

Prof. Dr. Philipp Franken

Die Hauptaufgabe des Lehrstuhls für Molekulare Phytopathologie besteht in der wissenschaftlichen Leitung der Forschungsstelle für gartenbauliche Kulturpflanzen (FGK), die zur Fakultät für Landschaftsarchitektur, Gartenbau und Forst der Fachhochschule Erfurt gehört. An der FGK werden seit 2019 vier Drittmittelprojekte durchgeführt, zwei gefördert vom Thüringer Ministerium für Wirtschaft, Wissenschaft und Digitale Gesellschaft und zwei vom Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft über die Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung.

Die FGK entwickelt Forschungsfragen zu den Herausforderungen des praktischen Gartenbaus, bearbeitet diese Forschungsfragen mit Ansätzen und Methoden moderner Biowissenschaften und entwickelt so Perspektiven für die Züchtung und den nachhaltigen Anbau von Kulturpflanzen. Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der FGK liegen in der Molekulargenetik, in der Epigenetik, in der Entwicklungsphysiologie und in der Mikrobiologie. In Kooperation mit der gartenbaulichen Wissenschaft und Praxis konnten über die vier Projekte hinaus weitere Mittel beim Bundesministerium für Bildung und Forschung, bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft und bei der Thüringer Aufbaubank eingeworben werden.

Eine zweite Aufgabe der FGK ist im Rahmen der Lehrtätigkeit die Einbindung von Studierenden in die Projektarbeiten. Dadurch werden Fähigkeiten und Kenntnisse in den wissenschaftlichen Schwerpunkten der vier Forschungsgruppen vermittelt und aufgezeigt, wie den zukünftigen Herausforderungen des praktischen Gartenbaus mit wissenschaftsbasierten Ansätzen begegnet werden kann. Dadurch, dass Studierende verschiedener Hochschulen und unterschiedlicher Studiengänge (Gartenbau, Biologie, Biotechnologie, Umweltwissenschaften) ihre Praktika an der FGK absolvieren und ihre Experimente für ihre Abschlussarbeiten durchführen, dient die Forschungsstelle dem Austausch zwischen verschiedenen Fachdisziplinen.

Die dritte Aufgabe der FGK ist, die Bedeutung von Naturwissenschaften im Allgemeinen und insbesondere die des Gartenbaus und der gartenbauwissenschaftlichen Forschung für die Gesellschaft in die Öffentlichkeit zu transportieren. Dazu gehört die Beteiligung an öffentlichen Bildungsformaten für Erwachsene und Kinder wie z.B. die Kinder-Uni, die Betreuung von Seminarfacharbeiten bis hin zur Betreuung von Schüler*innen im Jugend Forscht Wettbewerb.

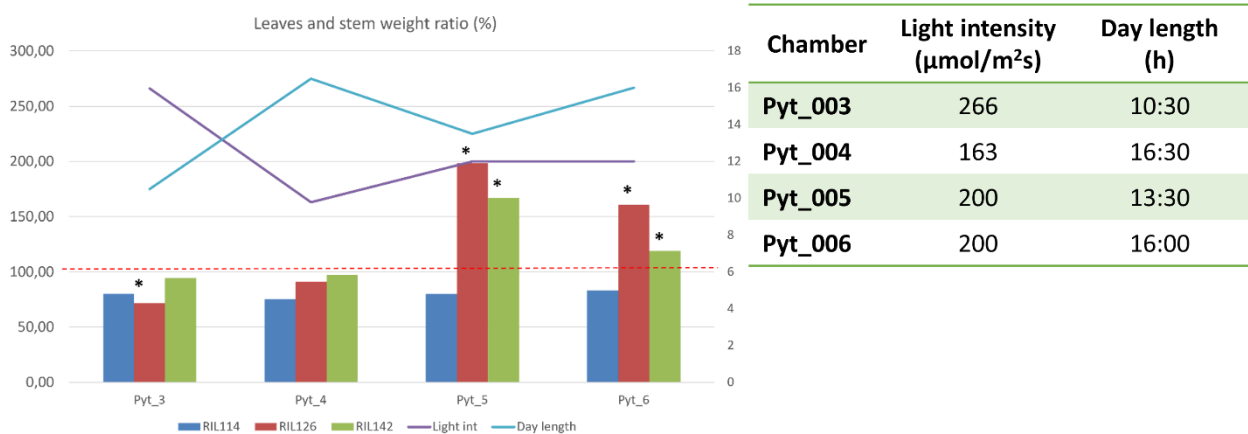
Der folgende Bericht widmet sich nur den Aktivitäten der Forschungsgruppe „Pflanzen-Mikroorganismen-Wechselwirkungen im nachhaltigen Anbau“ („Wechselwirkungen“), die der Lehrstuhlinhaber leitet. Informationen über die Projekte der anderen Gruppen in der Forschungsstelle finden Sie unter <https://www.fh-erfurt.de/fgk/>.

1. Forschung

Die Forschung der Arbeitsgruppe „Wechselwirkungen“ findet in drei Arbeitspaketen statt, in denen die Grundlagen der Mykorrhizasymbiose (Teilprojekt A), die mikrobiellen Gemeinschaften der Rhizosphäre (Teilprojekt B) und die Anpassung von Mikroorganismen an Bedingungen in gartenbaulichen Produktionssystemen (Teilprojekt C) untersucht werden.

Ziel des **Teilprojekts A** ist die Identifizierung von pflanzlichen Genen, welche an der Interaktion mit arbuskulären Mykorrhiza (AM) Pilzen beteiligt sind, sowie die Antwort der Pflanze auf die Besiedlung hinsichtlich Biomassebildung, Habitus und Phosphataufnahme (AM-Responsiveness). Dafür wurden die Ergebnisse einer Transkriptomanalyse der Mykorrhiza zweier Wildarten der Petunie, *Petunia axillaris* und *Petunia exserta*, genutzt. Des Weiteren wurde eine Population rekombinanter Inzuchtlinien (RIL), hervorgegangen aus der Kreuzung dieser beiden Genotypen, eingesetzt, um favorisierte klimatische Bedingungen für die Nutzung eines AM-Pilzinokulums in der Praxis zu ermitteln.

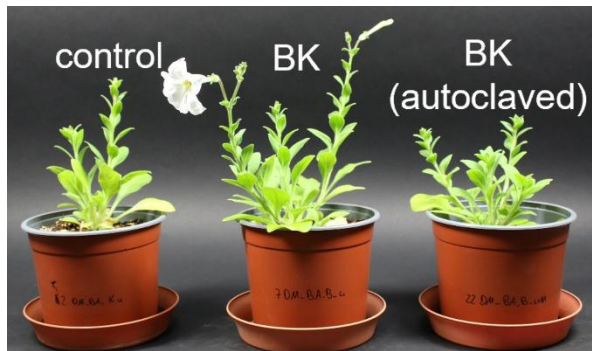
Basierend auf den Ergebnissen der 3'mRNA-Sequenzanalyse der mit AM Pilzen besiedelten Genotypen *P. axillaris* und *P. exserta* konnte ein komplexes Mykorrhiza-induziertes Netzwerk von Genotyp-abhängiger und -unabhängiger Genexpression identifiziert werden, welches sich im Verlauf der Pflanzenentwicklung ändert.



Drei Petunien-Genotypen der RIL-Population wurden unter vier verschiedenen Lichtbedingungen (Pyt_003-006 in der Tabelle) kultiviert. Gezeigt sind die Biomassenverhältnisse im Spross von mykorrhizierten zu nicht-mykorrhizierten Pflanzen in Prozent. Werte oberhalb der rot gestrichelten Linie zeigen eine positive AM-Responsiveness. Signifikante Unterschiede zwischen mykorrhizierten und nicht-mykorrhizierten Pflanzen sind angezeigt.

Nachdem sich zeigte, dass die Umweltabhängigkeit der AM-Responsiveness größer ist als die Abhängigkeit vom Genotyp, wurden einzelne RILs mit stark variabler AM-Responsiveness in unterschiedlichen Umweltbedingungen kultiviert. So konnte gezeigt werden, dass es für eine besonders positive Antwort auf die Mykorrhizierung bei gleicher Lichtsumme eine optimale Tageslänge und Lichtintensität gibt.

Im **Teilprojekt B** wurden anknüpfend an vorherige Versuchsarbeiten zum einen die erzeugten Mikrobiom-Daten von Proben der Endosphäre und Rhizosphäre verschiedener Petunia-Genotypen während der vegetativen und generativen Phase und unterschiedlich behandelter Substrate ausgewertet. Zum anderen wurde die Charakterisierung der parallel dazu kultivierten Mikroorganismen intensiviert, synthetische mikrobielle Konsortien zusammengestellt und hinsichtlich eines positiven Einflusses auf die Pflanzengesundheit durch weitere Gewächshaus- und In-vitro-Versuche überprüft, speziell in torffreien Substraten.

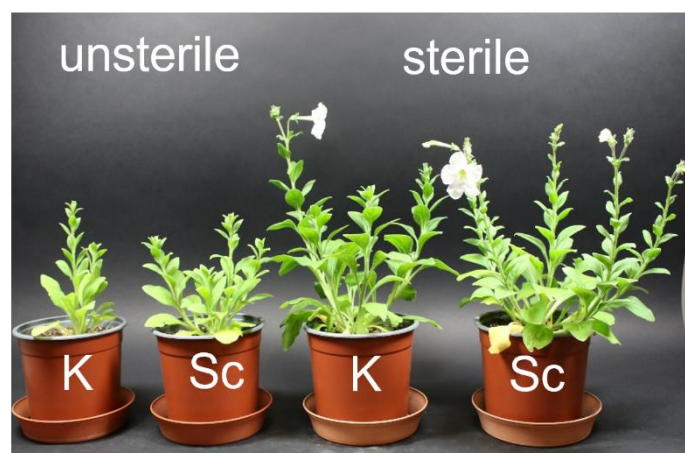


<i>Pseudomonas alvandae</i>	FGK_B000186
<i>Paraburkholderia strydomiana</i>	FGK_B000187
<i>Rhizobium gei</i>	FGK_B000150
<i>Paenibacillus cineris</i>	FGK_B000174

Petunienpflanzen (*Petunia hybrida* cv. "Mitchell") wurden entweder nicht behandelt (links) oder mit einem Konsortium bestehend aus vier aktiven FGK Bakterienstämmen (Mitte) oder inaktivierten Stämmen inokuliert (rechts) und für sieben Wochen auf einem torffreien Substrat kultiviert. Die molekular-taxonomische Einordnung der vier Bakterienstämme ist in der Tabelle gezeigt.

Der Einsatz eines aus der FGK Stammsammlung zusammengestellten bakteriellen Konsortiums zur Kompensation der funktionellen Eigenschaften von Torf in torffreien Substraten wurde getestet. Dabei zeigten sich positive Effekte eines bakteriellen Konsortiums auf die Menge verfügbaren Nitrat-N im Substrat und auf die Entwicklung und der Biomassebildung der Pflanze.

In einem parallelen Ansatz konnte ein ähnlicher Effekt durch die Zugabe des Weißfäulepilzes *Schizophyllum commune* (bereitgestellt durch den Lehrstuhl für Mikrobielle Kommunikation, FSU Jena) zu dem torffreien Substrat beobachtet werden.



Petunienpflanzen (*Petunia hybrida* cv. "Mitchell") wurden für sieben Wochen auf einem torffreien Substrat kultiviert. Das Substrat wurde entweder gedämpft (steril) oder nicht (unsteril). Die Hälfte der Töpfe wurde anschließend mit Myzel des Spaltpilzes *Schizophyllum commune* versetzt.

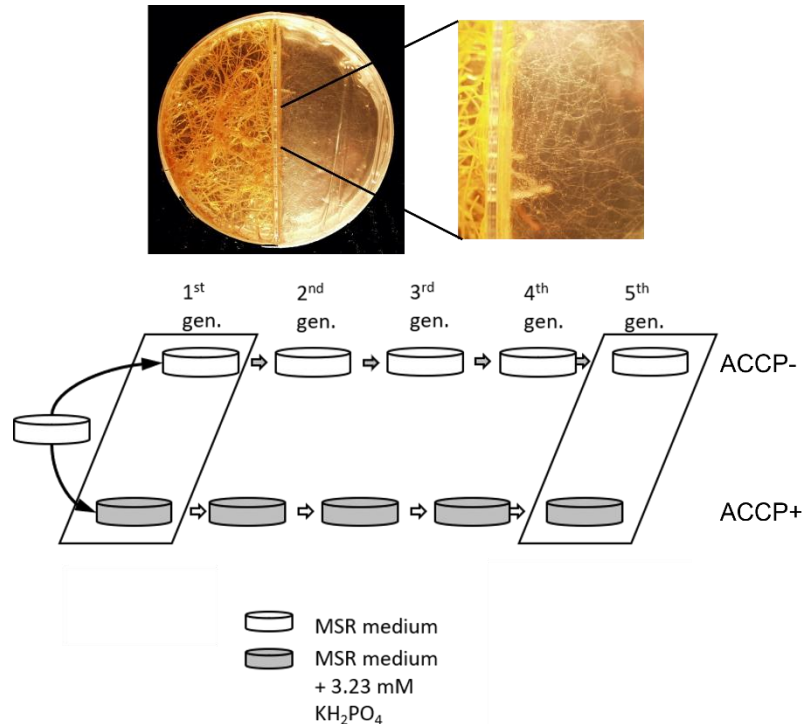
In allen Versuchen zeigte sich ein signifikant verbessertes Wachstum der Pflanzen nach Dämpfung des Substrats. Dies scheint zum einen in der Abtötung von negativ wirkenden Mikroorganismen und zum anderen in der besseren N-Verfügbarkeit in dem gedämpften Substrat begründet zu sein.

Zum Einstieg in das Praxis-relevantes Thema „Topfkräuter“ wurde in Kooperation mit Prof. Birgit Wilhelm (TerÖko Projekt an der FH Erfurt) Basilikum in die Untersuchungen miteinbezogen. Der Einfluss der Substratsterilisierung und des Spaltpilzes *S. commune* konnten hier bestätigt werden, die aus der Petunien-Rhizosphäre isolierten bakteriellen Endophyten zeigten keine Effekte. In den Konsortien wurden zum einen die Wechselwirkungen unter Bakterien, zum andere zwischen pilzlichen Endophyten und Biofilm-Bildnern untersucht. Auf der Basis dieser Voruntersuchungen wurde ein Drittmittelprojekt mit der Firma INOQ GmbH initiiert, das vom BMBF (KMU innovativ) gefördert wird.

Parallel zu den hier aufgeführten Arbeiten erfolgte kontinuierlich der Transfer der bakteriellen/pilzlichen Stämme in die hausinterne FGK Stammsammlung als auch parallel dazu in die Stammsammlung der Jena Microbial Resource Collection (JMRC), wobei die Pflege der FGK

Stammsammlung aufgrund des Milbenbefalls viel Zeit in Anspruch nahm. Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden ca. 5000 bakterielle und pilzliche Isolate in die FGK Stammsammlung überführt und die erfolgreiche Konservierung durch Aktivitätstest überprüft.

Die Bearbeitung des **Teilprojekts C** wurde nach Einstellung einer Wissenschaftlerin im April 2022 aufgenommen. Hier werden AM Pilze an die Bedingungen in der gartenbaulichen Produktion akklimatisiert.



In Wurzelorgankulturen können obligat biotrophe Mykorrhizapilze ihren vegetative Lebenszyklus vollenden. Die Medien enthalten für die Akklimatisierung eine erhöhte Konzentration an Phosphat, vergleichbar mit der in gartenbaulichen Substraten aufgrund des Eintrages von Kompost. Der akklimatisierte und nicht akklimatisierte Stamm werden in weiteren Untersuchungen verglichen.

In einem gemeinsamen Versuch mit Kolleg*innen von der INOQ GmbH wurden Melonenpflanzen unter Niedrig- und Hochphosphatbedingungen mit einem an Hochphosphat akklimatisierten und einem entsprechenden nicht-akklimatisierten AM Pilz-Stammes inokuliert. Bei der Analyse der Besiedelung der Wurzeln, der Biomasse und der Nährstoffgehalte zeigte die akklimatisierte Kultur unter beiden Phosphatbedingungen die besten Ergebnisse. Die Expression von pilzlichen Genen unterschied sich zwischen den beiden AM Pilzkulturen vor allem unter Niedrigphosphatbedingungen. Dies zeigt, dass durch Akklimatisierung AM Pilze trotz der Hochphosphatbedingungen in torffreien Substraten eingesetzt werden können.

Weitere Projekte

Das Pathosystem Hortensie – *Botrytis cinerea* (FG „Züchtungsforschung“) wurde in einer Kooperation mit Prof. Pierre Stallforth (Hans Knöll-Institut) zur Überprüfung von Pflanzenschutzmitteln auf der Basis bakterieller Lipopeptide genutzt.

Der Leiter der Forschungsgruppe ist Mitarbeiter in einem Drittmittelprojekt des Lehrstuhls für Mikrobielle Kommunikation, das durch die TAB gefördert wird. In diesem Projekt werden die mit den Fruchtkörpern von Trüffeln assoziierte Mikrobiome und der Einfluss bestimmter Mykorrhizahelferbakterien auf die Trüffelentwicklung untersucht.

In einem weiteren Drittmittelprojekt, an dem sich FGK Mitarbeiter beteiligen, und das vom BMBF gefördert wird, wird ein Forschungsdatenmanagement an vier Fachhochschulen in Thüringen etabliert.

2. Publikationen

De Rocchis V, Roitsch T, Franken P (2022) Extracellular glycolytic activities in root endophytic Serendipitaceae and their regulation by plant sugars. *Microorganisms* 10: 320.

De Rocchis V, Jammer A, Camehl I, Franken P, Roitsch T (2022) Tomato growth promotion by the fungal endophytes *Serendipita indica* and *Serendipita herbamans* is associated with sucrose de-novo synthesis in roots and differential local and systemic effects on carbohydrate metabolisms and gene expression. *Journal of Plant Physiology* 276: 153755.

Götze S, Vij R, Burow K, Thome N, Urvat L, Schlosser N, Pflanze S, Müller R, Hänsch VG, Schlabach K, Fazlikhani L, Walther G, Dahse HM, Regestein L, Brunke S, Hube B, Hertweck C, Franken P, Stallforth P. Ecological niche-inspired genome mining leads to the discovery of crop-protecting nonribosomal lipopeptides featuring a transient amino acid building block. *Journal of the American Chemical Society*, angenommen.

3. Drittmittelprojekte

Projektträger	Vorhaben	Laufzeit	Mittel in 2021
TMWWDG	Pflanzen-Mikroorganismen Wechselwirkungen im nachhaltigen Anbau	01.01.2019 - 31.12.2023	820.638,34 €
BMBF	FDM - HAW Kompetenzcluster Jena-Erfurt-Nordhausen-Schmalkalden	01.09.2022 – 31.08.2025	117.266,00 €

4. Studium und Lehre

Angebotene Module der Mikrobiellen Kommunikation

Modulnummer	Veranstaltung	ECTS	Teilnehmerzahl
Sommersemester 2021			
MMB019	Endophytic fungi	5	8



Abschlussarbeiten

Dawydow J (2022) Etablierung eines hydroponischen Systems zur Besiedlung von Petunien mit arbuskulären Mykorrhizapilzen. Fachhochschule Erfurt, Masterarbeit.

5. Wissenschaftlicher Nachwuchs

Promotionsabschlüsse

Bedini, A (2022) Strategies to improve mycorrhizal inoculum quality for field application. FSU Jena, Doktorarbeit.

6. Gleichstellung und Familie

Anteil Frauen	Anteil Männer	Mit Kindern unter 12 Jahren
5	1	2

7. Internationales

Kooperationen mit internationalen Universitäten

Université de Lorraine – **Frankreich**

Eötvös Loránd University – **Ungarn**

University of Copenhagen – **Dänemark**

University of Amsterdam – **Niederlande**

Austrian Institute of Technology – **Österreich**

Institute for Sustainable Plant Protection, C.N.R.– **Italien**

Internationale Tagungsbesuche

Brandes J, Burow K, Esposito D, Franken P (2022) Genotype and environmental driven Mycorrhiza-responsiveness of different Petunia species and their progeny. World Petunia Days 2022, Vortrag, Helsinki, 01.-03.06.2022.

Burow K, Brandes J, Pietschmann S, Dawydow J, Möcker D, Kothe E, Franken P (2022) Improved functionality of peat-free substrates by the targeted use of microbial consortia. World Petunia Days 2022, Vortrag, Helsinki, 01.-03.06.2022.

Burow K, Brandes J, Pietschmann S, Dawydow J, Möcker D, Kothe E, Franken P (2022) How to improve the functionality of peat-free substrates by the targeted use of microbial consortia in sustainable horticulture. miCROPe, Science Flash Talk, Wien, 11.-14.07.2022.

Bedini A, Mercy L, Schneider C, Lucic-Mercy E, Franken P (2022) Arbuscular mycorrhizal fungi and phosphate: Is there a chance for reconciliation? miCROPe, Wien, Poster, 11.-14.07.2022.

Brandes J, Esposito D, Franken P (2022) Do perfect environmental conditions exist for genotype-independent positive mycorrhiza-responsiveness in petunia? ICOM2022, Beijing, online, e-Poster, 01.-04.08.2022.

Franken P (2022) Microorganisms in horticultural production: Challenges and Chances. Konferenz "Plant productivity and food safety: Soil science, Microbiology, Agricultural Genetics and Food quality", Nikolaus Kopernikus University Torun, Poland, online, 15.-16.09.2022.

8. Administration/Finanzen

Beschäftigungsstruktur

	Personen	Stellenanteile
Beschäftigte im Rahmen von Haushaltsmitteln		
Studentische Hilfskräfte	1	
Beschäftigte im Rahmen von Drittmitteln		
Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen (davon eine Promovendin)	3	2,3
Technische Assistenz	2	2
Studentische Hilfskräfte	5	

9. Team

Univ.-Prof. Dr. Philipp Franken

Wissenschaftlerin

Katja Burow

Alicia Varela Alonso

Dalia Gaber (Elternzeit für Julia Brandes)

Technische Assistenz

Sabine Czekalla

Natalie Hauswald

Promovierende

Julia Brandes

Sneha Sabu (Gastwissenschaftlerin mit DAAD Stipendium) der INOQ GmbH)

Studierende

Rhedia Proma (FSU Jena)

Neetu Neetu (FSU Jena)

Adriana Tinoco Gaona (FSU Jena)

Julius Dawydow (FH Erfurt)

Miriam Bradl (FH Erfurt)

Dirk Möcker (FH Erfurt)

Dario Esposto (Università Perugia, Italien; Erasmus+ Student)

Chiara Paolucci (Università Perugia, Italien; Erasmus+ Studentin)



Forschungsgruppe „Wechselwirkungen“ an der FGK

Friedrich-Schiller-Universität Jena
Institut für Mikrobiologie
Lehrstuhl für Mikrobielle Kommunikation
Neugasse 25
07743 Jena
Tel.: +49-3641-949290
Fax: +49-3641-949292
erika.kothe@uni-jena.de
www.mikrobiologie.uni-jena.de