

SONDERDRUCK

aus

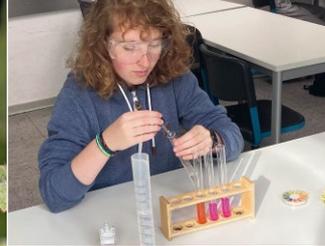
4 | 2024

VBio

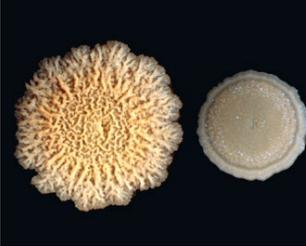
Verband | Biologie, Biowissenschaften
& Biomedizin in Deutschland



ZOOLOGIE
Fortpflanzung
an Land



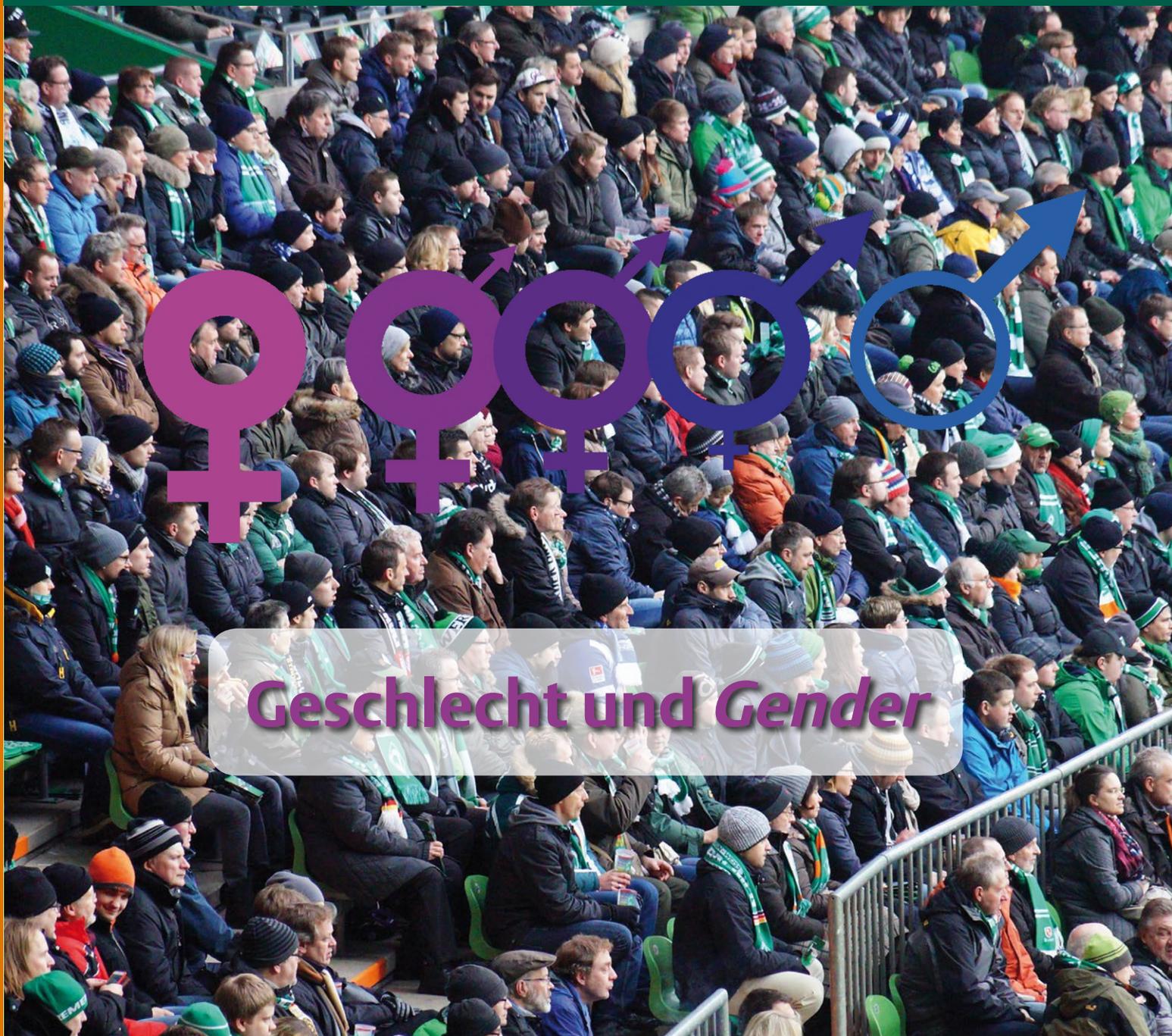
SCHULE
Experimente
im Abitur



MIKROBIOLOGIE
Das Modellsystem
Bacillus subtilis

BIOLOGIE

IN UNSERER ZEIT



Geschlecht und Gender

Bacillus subtilis ist Mikrobe des Jahres 2023

So subtil, so potent, so omnipräsent

THORSTEN MASCHER

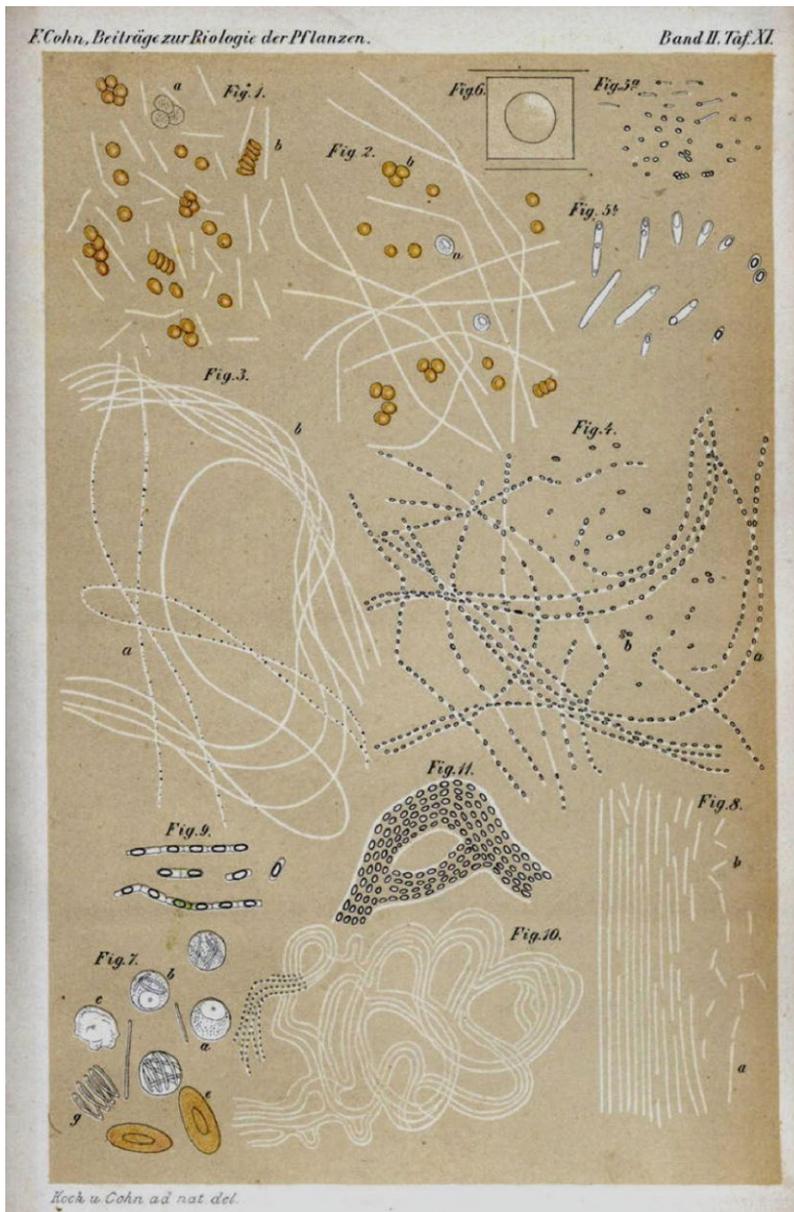


ABB. 1 Originalabbildung zur Erstbeschreibung von *Bacillus subtilis* durch Ferdinand Cohn. Digitale Reproduktion online bereitgestellt durch die Farlow Botanical Library, Harvard University, (<https://archive.org/details/beitragzurbiolo07cohnngoog>).

Mit der Mikrobe des Jahres 2023 fiel die Wahl auf eines der am besten untersuchten Modellbakterien der Mikrobiologie. Zu Recht: *Bacillus subtilis* ist ein wahrer Alleskönner und vereint spannende biologische Eigenschaften mit einem hohen Nutzen für den Menschen. Seine Fähigkeit, hochresistente Dauerstadien (Endosporen) auszubilden, stellt nicht nur den vermutlich bestverstandenen biologischen Differenzierungsvorgang dar, sondern erfordert auch große Anstrengung in der Haltbarmachung von Lebensmitteln. Der Entwicklungszyklus, der zur Sporenbildung führt, ist hochkomplex und von Arbeitsteilung und Vielzelligkeit geprägt, was *B. subtilis* in neuerer Zeit zu einem der Vorreiter für die Untersuchung der bakteriellen Multizellularität macht. Gleichzeitig wird das Bakterium aber auch in vielfältiger Weise vom Menschen genutzt. Ob zur Herstellung traditioneller fermentierter Lebensmittel, als Probiotikum für Mensch und Tier oder aber zur großtechnischen Herstellung von Vitaminen oder Waschmittelenzymen: *B. subtilis* ist wirklich omnipräsent. Was wiederum auch an den Endosporen liegt, die an jedem Ort der Erde zu finden sind und selbst nach Jahrmillionen der absoluten Ruhe noch die Fähigkeit besitzen, innerhalb weniger Stunden wieder zu einer lebenden Zelle auszukeimen.

Zum zehnten Mal kürt die Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM) nun schon die Mikrobe des Jahres. Manche der seitdem vorgestellten Bakterien waren spektakulär, ihre Lebensäußerungen schon mit bloßem Auge offensichtlich – wie etwa filamentöse Cyanobakterien der Gattung *Nostoc*, die in der Erdgeschichte die pflanzliche Photosynthese „erfunden“ haben und in Tümpeln große, gallertartige Teichpflaumen bilden (MdJ 2014) oder die pilzartig wachsenden Streptomyceten, immer noch die wichtigsten Antibiotikaproduzenten auf Erden (MdJ 2016). Andere ausgezeichnete Bakterien wiederum legen wahrlich bemerkenswerte Verhaltensweisen an den Tag. Sie weisen z. B. ein ausgeprägtes Sozialleben auf und jagen in bakteriellen „Wolfsrudeln“ (*Myxococcus xanthus*, MdJ 2020) oder sind in der Lage, sich entlang von Erdmagnetfeldlinien zu bewegen (*Magnetospirillum gryphiswaldense*, MdJ 2019). Demgegenüber sind manche der geehrten Mikroben zunächst einmal deutlich unscheinbarer. Ihre große Relevanz, die eine Auszeichnung rechtfertigt, ist erst auf den zweiten Blick ersichtlich. Das gilt zum Beispiel für das „subtile Stäbchen“, *Bacillus subtilis*, die Mikrobe des Jahres 2023 [1].

Vor annähernd 200 Jahren, im Jahre 1835, wurde dieses Bakterium erstmals von einem der Urväter der Bakteriologie, Christian Gottfried Ehrenberg, der es aus einem frisch angesetzten Heuaufguss isoliert hatte, als *Vibrio subtilis* beschrieben. Der Name geht vermutlich auf die Beweglichkeit („Vibrationen“) der dünnen Stäbchen zurück. Der Mikrobiologe und Botaniker Ferdinand Julius Cohn änderte 1877 schließlich den Namen in den heute noch gängigen ab: *Bacillus subtilis* [2].

B. subtilis ist ein weltweit verbreiteter Bodenbewohner. Der Boden ist ein äußerst anspruchsvoller mikrobieller Lebensraum. Nährstoffe sind meist limitierend und ihre Verfügbarkeit unberechenbar: Auf kurze Phasen des Überflusses – wenn der sprichwörtliche Apfel auf den Boden fällt – folgen lange Hungerphasen. Auch können sich die äußeren Rahmenbedingungen selbst innerhalb eines Tagesverlaufes drastisch ändern. In den oberflächennahen Schichten des Bodens können beispielsweise an einem Sommermorgen 15 °C, am Nachmittag aber unter Sonneneinstrahlung bis zu 50 °C herrschen. Dabei mag der Boden komplett austrocknen. Kommt dann am Nachmittag ein Sommergewitter, wird der Boden schlagartig geflutet. Dadurch werden Nährstoffe ausgespült, die Temperatur kann in wenigen Minuten um 30 °C fallen und die Sauerstoffverfügbarkeit in kürzester Zeit dramatisch sinken. Zusätzlich herrscht hoher Konkurrenzdruck. Wer hier, wo die einzige Konstante die Veränderung ist, bestehen will, muss ein Anpassungs- und Überlebenskünstler sein. Das trifft sicherlich auf unsere Mikrobe des Jahres 2023 zu, die in diesem komplexen Lebensraum besonders eng mit Pflanzen assoziiert lebt – sowohl auf Wurzel- als auch auf Blattoberflächen – und sich mit ihrem Stoffwechsel perfekt auf ihre pflanzlichen Partner eingestellt hat [3].

Ferdinand Cohn beschrieb 1877 auch erstmals die Besonderheit, für die *B. subtilis* heute noch in allen mikrobiologischen Textbüchern prominente Erwähnung findet: seine Fähigkeit, unter Hungerbedingungen innerhalb seiner Zelle kleine, hochresistente Dauerstadien, die Endosporen, zu bilden [2]. Die entsprechenden Handzeichnungen in dieser Arbeit (Abbildung 1) teilten damals ihren Platz mit Illustrationen von Robert Koch zur epochalen Erstbeschreibung eines nahen, wenn auch weitaus gefährlicheren Verwandten von *B. subtilis*, des Milzbranderreger *Bacillus anthracis*. Letzterer erlangte vor zwölf Jahren traurige Berühmtheit im Zusammenhang mit versuchten Attentaten auf mehrere US-amerikanische Senatoren im Nachhall der terroristischen Anschläge vom 11. September 2001. Auch hier spielten Endosporen, die Briefen beigelegt waren, eine entscheidende Rolle.

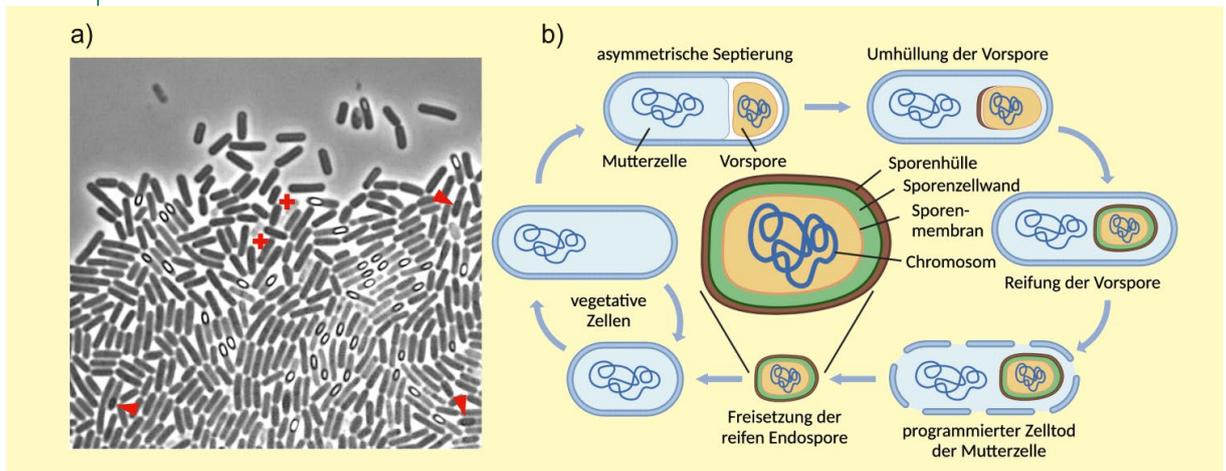
Endosporen bewahren das Leben „für immer“

Endosporen sind ein wahres Meisterwerk der Überlebensfähigkeit und stellen die vermutlich robustesten Dauerstadien dar, die die Evolution jemals hervorgebracht hat (Abbildung 2a). Sie sind resistent gegenüber den allermeisten Chemikalien, allen Antibiotika, jedweder natürlicher Strahlung und werden selbst in kochendem Wasser nicht abgetötet. Diese bemerkenswerte Widerstandsfähigkeit verdanken sie einer ganzen Reihe von Eigenschaften, die die Zelle ihnen im Zuge eines komplexen Differenzierungsprogrammes verleiht [4]. So sorgt eine vielschichtige, komplex strukturierte Eiweißhülle für einen Schutz vor äußeren Einflüssen, während das Innere der Endospore keinerlei biologische Aktivität zeigt und quasi einem biochemischen Tresor gleicht, dessen einzige Funktion es ist, die Erbinformation der Bakterien unter allen Umständen zu bewahren. Einmal gebildet, vermögen reife Endo-

IN KÜRZE

- *Bacillus subtilis*, die Mikrobe des Jahres 2023, ist ein **weitverbreitetes Bodenbakterium**, das sich sowohl durch seine faszinierende Physiologie als auch durch seine Anwendungsrelevanz auszeichnet.
- Die **Bildung von Endosporen** ist das vermutlich herausragendste Merkmal dieses Mikroorganismus. Hierbei handelt es sich um hochresistente Überdauerungsstadien, die selbst Jahrtausende keimfähig bleiben können.
- Die Endosporenbildung ist eingebettet in ein **komplexes Überlebensprogramm**, das der Mobilisierung von Nahrungsquellen in veränderlichen und oftmals nährstofflimitierenden Habitaten dient.
- *B. subtilis* ist auch ein **wichtiger Modellorganismus zur Untersuchung der bakteriellen Multizellularität**, die im Zusammenhang mit der Differenzierung auf Populationsebene steht. Diese beinhaltet in Biofilmen z. B. Phänomene wie die phänotypische Heterogenität, die bakterielle Gewebebildung sowie den programmierten Zelltod.
- *B. subtilis* ist ein **biotechnologisch hochrelevanter Organismus**, der großtechnisch z. B. zur Herstellung von Enzymen und Vitaminen genutzt wird. Darüber hinaus findet er aber auch Anwendungen in der traditionellen Fermentation von Sojabohnen, als Futtermittel-Probiotikum in der Tiermast sowie zur Selbstheilung von Betonrissen.

ABB. 2 | LEBENSZYKLUS UND SPORULATION BEI *BACILLUS SUBTILIS*



a) Phasenkontrastmikroskopische Aufnahme von *B. subtilis*-Zellen (dunkle Stäbchen), gegen die sich die weiß leuchtenden, lichtbrechenden Sporen klar abzeichnen. Einige sporulierende Zellen sind mit einem roten Pfeil gekennzeichnet, lysierte Zellen (leere Zellhüllen, sog. Geisterzellen) sind mit einem roten Kreuz markiert. b) Sporulationszyklus bei *B. subtilis*. Der Sporenaufbau ist in der Mitte im Detail dargestellt. Diese Abbildung wurde mithilfe von biorender.com erstellt.

sporen widrigen äußeren Umständen nahezu beliebig lange zu trotzen. Gleichzeitig tragen diese Ruhestadien die Fähigkeit in sich, auf ihre Umwelt zu reagieren und unter geeigneten Bedingungen in wenigen Stunden wieder zu keimen und eine neue vegetative Zelle hervorzubringen. Die Überlebensfähigkeit von Endosporen ist dabei wirklich bemerkenswert und dient in der mikrobiologischen Forschung der natürlichen Konservierung und Aufbewahrung von *B. subtilis*. So ist es überhaupt kein Problem, erhaltene Sporenpräparationen des Erstbeschreibers aus dem 19. Jahrhundert selbst heute noch über Nacht wiederzubeleben. Damit ist das Mindesthaltbarkeitsdatum von Endosporen aber keineswegs erreicht. Tatsächlich haben wissenschaftliche Arbeiten gezeigt, dass Endosporen selbst nach vielen Millionen (!) Jahren keimfähig bleiben. So konnten Endosporen, die im Darm einer vor rund 25–40 Millionen Jahren in Bernstein eingeschlossenen, längst ausgestorbenen Biene gefunden wurden, zur Keimung gebracht werden [5]. Noch unglaublicher ist die Isolation und Auskeimung von *Bacillus*-Sporen, die in primären Salzkristallen vor 250 Millionen Jahren eingeschlossen wurden [6]. Endosporen sind demnach ruhende Dauerstadien, die quasi „für immer“ die Fähigkeit in sich tragen, wieder auszukeimen und „neues“ mikrobielles Leben hervorzubringen.

Was für das Überleben von Bacilli ein großer Selektionsvorteil ist, stellt uns Menschen immer wieder vor große Herausforderungen. Während *B. subtilis* und seine nächsten Verwandten harmlose Bodenbewohner darstellen, die uns – wie wir noch sehen werden – von großem Nutzen sind, gibt es unter den rund 250 Arten der Gattung *Bacillus* auch hochgradig gefährliche Krankheitserreger und Toxinproduzenten wie z. B. den bereits erwähnten Milzbranderreger *B. anthracis*. Aber auch die nahe verwandten, anaeroben Vertreter der Gattung *Clostridium*

sind in der Lebensmittelindustrie als Verderbniskeime gefürchtet, da sie – z. B. nach Auskeimung in nicht ausreichend durcherhitzten Konserven – zu schwerwiegenden Lebensmittelvergiftungen führen können. Zum Schutz des Menschen vor Endosporenbildnern müssen deshalb sowohl in der Lebensmittelindustrie als auch in Medizin und Forschung große Anstrengungen unternommen werden, um diese robusten Dauerstadien zu inaktivieren. Es bedarf hierfür Verfahren wie dem Pasteurisieren oder Autoklavieren. Bei ersterem werden z. B. viele Lebensmittel bei eher milden Temperaturen von ca. 65 °C erhitzt, um zunächst alle lebenden Zellen abzutöten. Danach lässt man die Lebensmittel für einen Tag stehen, wodurch die Endosporen aufgrund der geeigneten Bedingungen auskeimen, um sie dann durch erneutes Erhitzen abzutöten, bevor sie wieder Endosporen ausbilden können. Autoklavieren macht sich den auf 121 °C erhöhten Siedepunkt des Wassers bei einem Bar Überdruck zunutze, um Endosporen direkt abzutöten. Nach diesem Prinzip funktionieren z. B. auch Schnellkochtöpfe.

Die Endosporenbildung von *B. subtilis* ist Teil eines komplexen Überlebensprogrammes

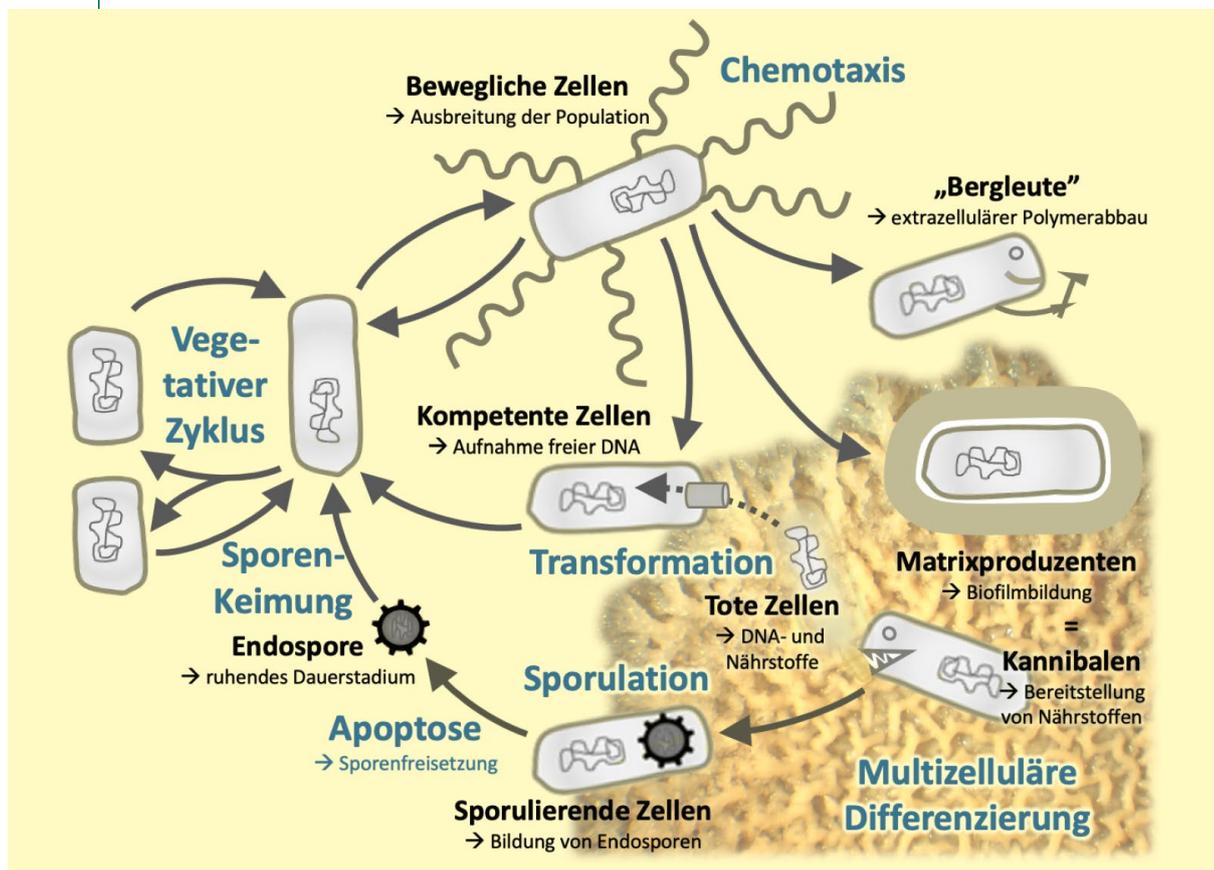
Das Meiste, was wir heute über die Eigenschaften und Bildung von Endosporen wissen, basiert auf jahrzehntelangen, detaillierten Untersuchungen von *B. subtilis*, trifft aber – mit wenigen individuellen Abweichungen – auch auf die meisten anderen oben erwähnten Organismen zu. In allen Fällen ist die Endosporenbildung eine Überlebensstrategie, die erst nach längeren Hungerphasen initiiert wird. Der der Sporulation zugrundeliegende Entscheidungsfindungsprozess wird dabei von einer komplexen biochemischen Schaltzentrale koordiniert [7]. Dieses System ist in der Lage, die Gesamtsituationsituation anhand der Verarbeitung und Integration einer ganzen Reihe von

Schlüsselreizen „abzuwägen“ und so die richtige Überlebensstrategie zu finden (Abbildung 3). Zunächst versucht *B. subtilis* sich durch Ausbildung eines auf Flagellen beruhenden Bewegungsapparates mittels gerichteter Bewegung (Chemotaxis) neue nährstoffreichere Lebensräume zu erschließen oder durch Ausschleusung von Polymerabbauenden Enzymen komplexere Nährstoffe wie z. B. Stärke, Proteine oder selbst DNA extrazellulär aufzuschließen, um die so entstandenen transportfähigen Bruchstücke in die Zelle aufzunehmen und zu verstoffwechseln (siehe unten). Erst wenn all diese Strategien nicht ausreichen, um das Überleben der Zelle sicherzustellen, initiiert *B. subtilis* die Differenzierungskaskade, die letztlich zur Bildung von Endosporen führt (Abbildung 2b). Dabei ist deren Bildung alles andere als erwünscht. Der eigentliche Differenzierungsprozess der Sporenbildung ist - einmal aktiviert - unumkehrbar und kostet sehr viel Energie und Zeit. Und ist die Spore - unter Opferung der sie bildenden Mutterzelle - erst einmal freigesetzt, dauert es selbst unter günstigsten Umständen lange, bevor sie auskeimen und so eine neue Zelle bilden kann. In dieser Zeit - ein bis zwei Tage im besten Falle - vermag der Organismus sich nicht zu vermehren. Eine sporulierende Zelle wäre also bei sich plötzlich verbessernden Umweltbedingungen nicht in der

Lage, adäquat durch Zellteilung und Vermehrung darauf zu reagieren und würde von den darum liegenden Zellen rasch überwachsen. Es ist also für *B. subtilis* überlebenswichtig, sich „reiflich zu überlegen“, ob die Sporenbildung wirklich ausgelöst werden soll! Wie sehr dieser Organismus versucht, die Sporenbildung zu vermeiden, zeigt sich z. B. daran, dass *B. subtilis* lieber einen Teil der eigenen Population mittels selbst produzierter Peptidtoxine opfert, als die Sporulation zu initiieren. Bei diesem als Kannibalismus bezeichneten Prozess nutzen die toxinproduzierenden „Kannibalen“ also die Nährstoffe der geopferteten Zellen für das eigene Überleben - um somit die Sporulation hinauszuzögern oder gar zu verhindern [8]. Sporulation ist also wirklich die allerletzte Überlebensstrategie, wenn nichts anderes mehr geht: „Last Exit Brooklyn!“.

Ursprünglich wurde die Endosporenbildung an Einzelzellen untersucht [9, 10]. Sie lässt sich im Labor in entsprechenden Hungermedien in den allermeisten Zellen einer Population auslösen. Ist die Entscheidung zu sporulieren erst einmal gefallen, ändert sich die Morphologie der Zelle dramatisch (Abbildung 2b). Anstelle der mittigen Zellteilung, wie man sie bei Bakterien normalerweise antrifft, erfolgt zu Beginn des Sporulationszyklus

ABB. 3 | DIFFERENZIERUNG UND MULTIZELLULARITÄT BEI *B. SUBTILIS*



Die einzelnen Zelltypen sind grau dargestellt und mit schwarzer Schrift benannt. Die physiologischen Prozesse, an denen sie beteiligt sind, sind mit blauer Schrift hervorgehoben.

eine asymmetrische Septierung, die zur Bildung einer größeren Mutterzelle sowie einer deutlich kleineren Vorspore führt. In einem an die Phagozytose erinnernden Prozess umfließt die Mutterzelle die Vorspore, wodurch letztere von zwei Membranen umschlossen in den Körper der Mutterzelle eingeschlossen wird. Nun beginnt die eigentliche Sporenreifung, in deren Zuge von der Mutterzelle in den Raum zwischen den beiden Membranen Schicht um Schicht die komplexe Proteinhülle auf die Vorspore aufgelagert wird. Gleichzeitig wird das Innere der Vorspore komplett umstrukturiert. Der Wassergehalt wird drastisch reduziert und das Sporennere durch einen Komplex von Calciumionen und Dipicolinsäure sowie DNA-bindenden Proteinen aufgefüllt, die zusammen die DNA in einem parakristallinen Käfig einschließen und so langfristig schützen. Ist die Spore fertig gereift, initiiert die Mutterzelle ihren programmierten Zelltod durch Lyse und entlässt die Endospore in das umgebende Medium (Abbildung 2b). Die freigesetzte Spore kann nun lange Zeiträume selbst unter widrigen Umständen ruhend überdauern, um beim Auftreten geeigneter Bedingungen in wenigen Stunden wieder zu einer vegetativen Zelle auszukeimen.

Die Endosporenbildung ist eingebettet in das multizelluläre Leben von *B. subtilis*

B. subtilis ist nicht nur für die Untersuchung der Sporenbildung bedeutsam. In den letzten Jahren wurde er auch zu dem Modellorganismus des Studiums der „phänotypischen Heterogenität“ bakterieller Populationen. Und auch hier nimmt die Endosporenbildung wieder einen Platz in der ersten Reihe ein.

Einer der großen Vorteile der Arbeit mit Bakterien ist die Möglichkeit, „klonale“ (oder isogene) Populationen herzustellen. Jede der vielen Millionen Zellen in einer Bakterienkolonie oder einer Flüssigkultur in einem Reagenzglas besitzt – bei konsequenter Einhaltung der klassischen mikrobiologischen Arbeitstechniken – die *exakt* gleiche Erbinformation, wenn nicht gerade ein starker Selektionsdruck die Ausbreitung spontaner Mutationen begünstigt. Mit dem Aufkommen hochauflösender fluoreszenzmikroskopischer Methoden und der direkten Kultivierung bakterieller Kleinstpopulationen (sogenannter Mikrokolonien) unter dem Mikroskop wurde es möglich, die Ausprägung verschiedener Überlebensstrategien unter Zuhilfenahme von fluoreszenzmarkierten Reporterstämmen von *B. subtilis* direkt während des Wachstums auf Einzelzellebene zu untersuchen (Abbildung 4c). Dabei zeigte sich, dass in einer genotypisch identischen Population zeitgleich mehrere unterschiedliche Überlebensstrategien phänotypisch ausgeprägt werden können [11]. Gerade in sich schnell verändernden Lebensräumen ermöglicht diese auf Ebene der Genexpression kontrollierte Diversifizierung einer Population „auf Nummer sicher zu gehen“ (engl. *bet hedging*). Der Ansatz ist mit der Anlagestrategie von Aktienfonds vergleichbar, bei denen das Ri-

siko plötzlicher Verluste einzelner Wertpapiere bei breiter Streuung über verschiedene Aktien durch gleichzeitige Gewinne anderer Anlagen minimiert werden kann. Bei der phänotypischen Heterogenität handelt es sich also um eine biologische Risikominimierungsstrategie, da die Gesamtpopulation auf mehrere verschiedene Überlebensszenarien gleichzeitig vorbereitet ist. Ein Teil mag dabei das Nachsehen haben, da er „auf das falsche Pferd gesetzt hat“, während ein anderer aber bestens auf die jeweilige Situation vorbereitet ist.

Neben der Risikominimierung ist eine zweite evolutionäre Triebfeder der Entstehung phänotypischer Heterogenität die Bereitstellung nützlicher Eigenschaften für die gesamte Population durch lediglich eine kleine Subpopulation. Diese Strategie hat den unschätzbaren Vorteil, dass hierdurch nur ein Teil der Zellen die für die Bereitstellung der Eigenschaft benötigte Energie aufwenden muss, während die Gesamtpopulation davon profitieren kann (Arbeitsteilung, engl. *division of labour*).

Im Falle der Differenzierung von *B. subtilis* sind beide Strategien gleich mehrfach verwirklicht [12]. Gerade bei den beiden fundamentalen, sich gegenseitig ausschließenden Überlebensstrategien ist hierbei das Prinzip der Risikominimierung klar verwirklicht: Sowohl die genetische Kompetenz, die zur DNA-Aufnahme befähigt, als auch die Endosporenbildung sind sehr energieaufwendige Überlebensstrategien, die nur unter bestimmten Umständen wirklich sinnvoll sind. Ohne frei vorliegende DNA im umgebenen Medium ist die genetische Kompetenz nutzlos. Und sollten sich während der Sporenbildung die Umgebungsbedingungen deutlich verbessern, haben alle sporulierenden Zellen, die in diesem Moment nicht mehr auf die sich verbessernden Bedingungen reagieren können, das Nachsehen und werden von anderen Gruppen der eigenen Art überwachsen. Bei Anwesenheit von DNA oder sich stetig verschlechternden Bedingungen haben wiederum die kompetenten bzw. sporulierenden Zellen einen klaren Überlebensvorteil, während andere Zellen potenziell sterben müssen. Entsprechend wird jede der beiden Strategien nur von einer gewissen Subpopulation verfolgt.

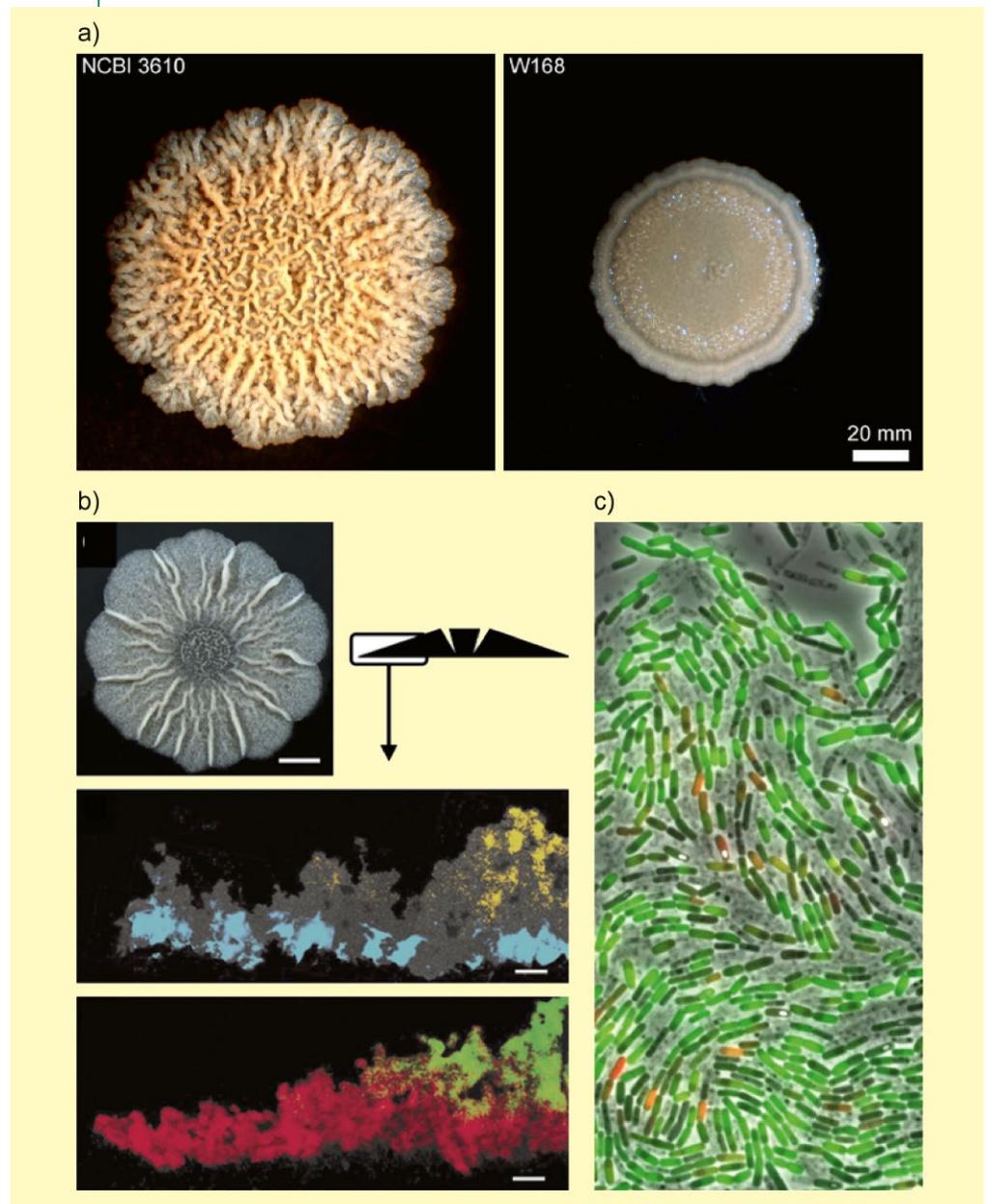
Neben diesen Strategien der Risikominimierung gibt es bei *B. subtilis* aber auch Subpopulationen, die eine für die Gesamtpopulation nützliche Funktion bereitstellen, um so den Energieaufwand für die Allgemeinheit zu minimieren. So werden z. B. Stärke- oder Eiweiß-abbauende Enzyme lediglich von einer kleinen Gruppe der Population produziert und nach außen geschleust, wo sie diese großen, unverdaulichen Polymere in kleine transportierbare Nahrungsbruchstücke zerlegen. Diese stehen dann allen Zellen zur Verfügung und helfen somit der gesamten Population.

Die phänotypische Diversifizierung ist ein Prozess, der für die einzelne Zelle durchaus ernsthafte, zum Teil tödliche Konsequenzen haben kann, während er für die Gesamtpopulation von unschätzbarem Vorteil für das Überleben unter sich ständig verändernden Umweltbedingun-

gen ist. Aus evolutionärer Sicht handelt es sich also um eine auf Ebene der Gesamtpopulation selektierende Strategie. Diese Erkenntnis hat – gerade auch bei *B. subtilis* – die bakterielle Vielzelligkeit in den Fokus der Forschung gerückt. Denn eigentlich sind diese multizellulären Eigenschaften von *B. subtilis* eine Wiederentdeckung, zeigen doch bereits die Zeichnungen von Ferdinand Cohn (Abbildung 1) sich zusammenlagernde, koordinierende Zellen – lange bevor man die mechanistischen Ursachen molekularbiologisch untersuchen konnte. Tatsächlich musste man aber Anfang des 21. Jahrhunderts quasi zum Ursprungsisolat aus der Mitte des 19. Jahrhunderts zurückkehren, um einen direkten Vorfahren des heutigen *B. subtilis*-Typstammes in Händen zu halten, der diese multizellulären Eigenschaften noch ausprägt. Die klassische mikrobiologische Praxis führt nämlich mit den Jahren und Jahrzehnten des sukzessiven Propagierens der Bakterienkulturen unter den immergleichen optimierten – aber eben auch artifizellen – Laborbedingungen zu einer Domestizierung der Bakterien. Komplexere „Verhaltensweisen“ gehen durch den mangelnden Selektionsdruck letztlich verloren. Schneller wachsende spontane Mutanten beginnen sich zunehmend durchzusetzen, so dass die meisten „Referenzstämme“ im Labor ihre multizellulären Eigenschaften eingebüßt haben, wie man sehr leicht am Erscheinungsbild der Kolonien von *B. subtilis* auf Agarplatten sehen kann (Abbildung 4a).

Seit seiner Wiederentdeckung haben Untersuchungen des nichtdomestizierten *B. subtilis*-Stammes eine enge Verzahnung der verschiedenen Überlebens- und Differenzierungsstrategien mit dessen multizellulären Eigenschaften aufgezeigt [13]. Auch konnte in diesem Zusammenhang eine Reihe von Eigenschaften neu beschrieben werden, die der domestizierte Laborstamm gänzlich verloren hatte. Für die Ausbreitung der Population – und damit die deutlich größeren Kolonien – spielt sowohl die Produktion eines oberflächenaktiven Gleitmittels, des Surfactins, eine wichtige Rolle als auch die Fähigkeit von *B. subtilis*, sich auf dieser reibungswiderstandsfähigen Ober-

ABB. 4 | DOMESTIZIERUNG UND PHÄNOTYPISCHE HETEROGENITÄT BEI *B. SUBTILIS*



a) Makroskopische Kolonienmorphologie des nichtdomestizierten Wildtypisolats NCIB3610 sowie des von ihm direkt abgeleiteten Labortypstammes W168, der die Fähigkeit zur komplexen multizellulären Differenzierung verloren hat. b) Senkrechte Schnittpräparate durch Kolonien fluoreszenzmarkierter Reporterstämme von *B. subtilis*, in denen jeweils einer der in Abb. 3 genannten Zelltypen farblich hervorgehoben ist. Klar erkennt man die Strukturierung der Kolonien. Blau = bewegliche Zellen, gelborange und grün = sporulierende Zellen, rot = Matrix-produzierende Zellen. c) Mikrokolonien von dual fluoreszenzmarkierten *B. subtilis*-Stämmen. Zellen, die Kannibalismus-toxine produzieren, leuchten grün, während die toxingestressten Zellen rotorange erscheinen. Auffällig ist die große Zahl von toten „Geisterzellen“ die als graue „Schatten“ erkennbar sind. Abb. 4b wurde entnommen aus [14].

fläche mittels Schwärmen von koordinierten Zellverbänden weiter nach außen zu bewegen. Im Innern wird die Kolonie – wie jeder andere bakterielle Biofilm auch – durch eine Matrix zusammengehalten, die von den Zellen selbst gebildet wird. Diese besteht u. a. aus Zuckerpolymeren (Exopolysacchariden) und Strukturproteinen, die

amyloidartige Fasern bilden. Dieses stabile, gelartige Konglomerat bettet nicht nur die Zellen ein und bietet Schutz vor schädlichen Umwelteinflüssen, sondern ermöglicht auch die komplexe Strukturierung der Kolonie. In dieser werden die einzelnen Überlebensstrategien klar räumlich-zeitlich strukturiert ausgebildet (Abbildung 4b). So werden die Endosporen präferentiell in kleinen, zungenförmigen und als Fruchtkörper bezeichneten Strukturen an der Oberfläche der Kolonien gebildet; bewegliche Zellen finden sich vor allem am Rand der Kolonie, während die extrazelluläre Matrix von tieferliegenden Zellen produziert wird [14]. Kolonien stellen somit hochstrukturierte, multizelluläre bakterielle Metropolen dar, in denen Zellen einer bestimmten Funktion räumlich-zeitlich koordinierte klare Bereiche zugewiesen sind. In diesen Regionen können sie ihre Aufgabe dann zum bestmöglichen Nutzen der Gemeinschaft erfüllen. Für das Verständnis dieser komplexen Zusammenhänge hat sich *B. subtilis* als ideales Modellsystem erwiesen.¹

Der biotechnologische Nutzen von Überlebensstrategien

Die komplexe Koordination der diversen Überlebensstrategien von *B. subtilis* ist aber nicht nur für das physiologische Verständnis dieses Modellbakteriums wichtig, es leiten sich davon auch konkrete biotechnologische Anwendungen ab, die erklären, warum *B. subtilis* eines der wichtigsten mikrobiellen „Arbeitspferde“ der biotechnologischen Industrie geworden ist (Abbildung 5).

Die Fähigkeit von *B. subtilis*, unter Hungerbedingungen extrazelluläre DNA aufnehmen zu können, hat neben der Erschließung alternativer Nährstoffquellen im natürlichen Lebensraum auch noch eine ganz andere, evolutionär weit relevantere Bedeutung. Bevor die verinnerlichten DNA-Stränge nämlich verdaut werden, prüft *B. subtilis* zunächst, ob er mit der darauf enthaltenen Erbinformation etwas anfangen kann. Dies kann z. B. der Gewinnung neuer genetischer Eigenschaften – wie z. B. Antibiotikaresistenzen – dienen oder aber der Reparatur von Schäden auf dem eigenen Chromosom. Diese als Transformation bezeichnete Aufnahme freier DNA aus der Umwelt ist einer der drei fundamentalen Mechanismen des horizontalen Gentransfers, also der Verbreitung genetischer Informationen zwischen Zellen – unzweifelhaft eine der wesentlichen Triebfedern der Evolution².

Die natürliche Transformierbarkeit von *B. subtilis* – also dessen Fähigkeit, fremde DNA mit hoher Effizienz aufzunehmen und auch in das eigene Erbgut einzubauen – erklärt aber auch dessen exzellente genetische Zugäng-

lichkeit und ist ein zentraler Grund, warum *B. subtilis* zu einem der am besten verstandenen Modellorganismen geworden ist [15]. Die genetische Werkzeugkiste, aus der sich Wissenschaftler und Biotechnologen bedienen können, ist gut etabliert und umfangreich. Sie ermöglicht selbst umfangreiche genetischen Veränderungen, z. B. für angewandte Zwecke (*metabolic engineering*), mit hoher Effizienz. Jahrzehnte der intensiven Nutzung und Erforschung haben zudem auch zu einem umfassenden Verständnis sowohl des Genoms als auch der Physiologie dieses Organismus geführt, die man sich in der Biotechnologie zunutze macht [3].

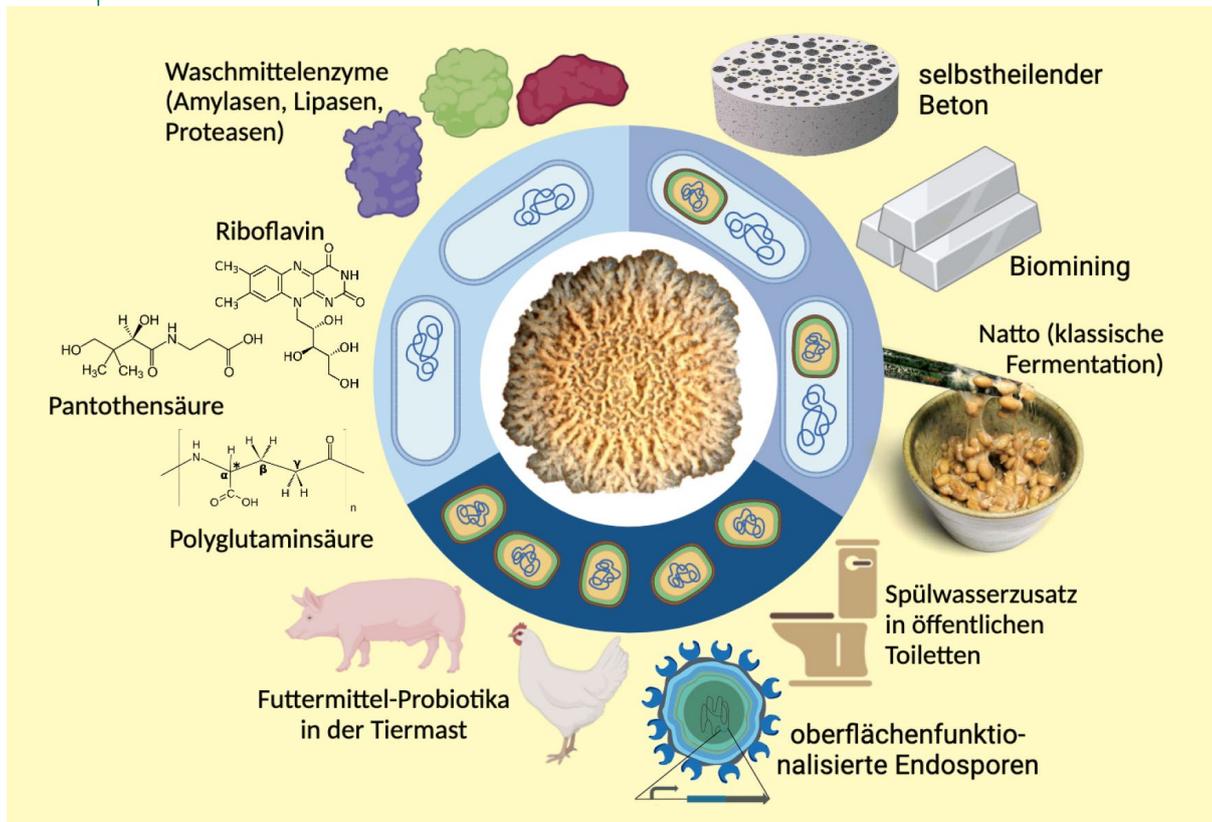
Eine der für die Anwendung herausragende, physiologisch hervorragend verstandene Eigenschaft, derer man sich biotechnologisch intensiv bedient, leitet sich von einer zweiten natürlich entstandenen Überlebensstrategie ab. Im natürlichen Lebensraum, dem Boden, sind leicht verstoffwechselbare Kohlenstoffquellen wie z. B. Glukose selten frei zugänglich. Stattdessen überwiegen komplexere Zuckerpolymerer wie Stärke (Amylose), Cellulose oder Glykogen. Diese großen Zuckermoleküle können allerdings nicht direkt von der Zelle aufgenommen werden. Stattdessen müssen sie (wie bereits oben erwähnt) zunächst außerhalb der Zelle in kleine, transportierbare Bruchstücke zerlegt werden. Dafür braucht es auf die jeweiligen Polymere spezialisierte Enzyme, die von der Zelle zunächst ausgeschleust werden müssen. Der zugehörige Prozess der Sekretion degradativer Enzyme ist eine wichtige Überlebensstrategie zur Mobilisierung nutzbarer Nährstoffressourcen aus der Umwelt. Voraussetzung hierfür ist ein hocheffizienter Sekretionsapparat, der die Proteine funktionsfähig nach außen transportiert. Hierfür haben sich im Zuge der Evolution eine Reihe universeller Wege herausgebildet, die Proteine grundsätzlich unabhängig von deren exakter Natur exportieren können. Und genau diese Wege macht man sich seit vielen Jahre zunutze, um verschiedenste Enzyme im großtechnischen Maßstab herzustellen [16]. Der Vorteil, sich hierfür des Sekretionsapparates zu bedienen, liegt auf der Hand: Proteine, die von ihrem Produzenten direkt in die Kulturbrühe abgegeben werden, lassen sich viel leichter gewinnen und aufreinigen. Auf diese Weise werden mithilfe von *B. subtilis* oder dem nahe verwandten Organismus, *B. licheniformis*, die in allen modernen Waschpulvern enthaltenen Waschmittelenzyme – Amylasen, Proteasen oder Lipasen – gewonnen. Zusammen mit der Anwendung polymer-spaltender (hydrolytischer) Enzyme in der Textil- und Nahrungsmittelindustrie belief sich der Gesamtmarktwert der so gewonnenen Enzyme im Jahr 2021 auf immerhin sechs Milliarden US-Dollar!

B. subtilis, das mikrobiologische „Schweizer Messer“ der Biotechnologie

Die biotechnologische Anwendung von *B. subtilis* erschöpft sich keineswegs in der (Aus)Nutzung der natürlicherweise vorhandenen Überlebensstrategien. Die her-

¹ Zum Konzept der bakteriellen Multizellularität, das gerade erst beginnt in der Mikrobiologie Einzug zu halten, wird es in einer der nächsten Ausgaben der *Biuz* einen gesonderten Artikel geben.

² Die beiden anderen Mechanismen horizontalen Gentransfers sind die Virenvermittelte Transduktion sowie die auf direktem Zell-Zell-Kontakt beruhende Konjugation. *B. subtilis* bedient sich hierbei aller dreier Mechanismen – sicherlich ein Grund für den großen Erfolg dieser Spezies.

ABB. 5 | ANWENDUNGSFELDER VON *B. SUBTILIS*


Bei der biotechnologischen Fermentation zur Gewinnung von Vitaminen oder sekretierten Waschmittelenzymen bedient man sich ausschließlich der Zellen in sog. Hochzelldichtefermentation (hellblauer Sektor). Präparierte Endosporen werden als Futtermittel- oder Spülwasserzusatz verwendet bzw. können gentechnologisch funktionalisiert werden (dunkelblauer Sektor). Für die Verwendung von *B. subtilis* zur Natto-Herstellung, beim Biomining sowie in selbstheilendem Beton spielt der gesamte Lebenszyklus eine Rolle (mittelblauer Sektor). Die Abbildung wurde mithilfe von biorender.com erzeugt, unter Verwendung von Abbildungen von wikipedia.com (Natto-Foto) und civilplants.com (Betonsymbol).

vorragende genetische Zugänglichkeit, die Möglichkeit, *B. subtilis* auch im großtechnischen Maßstab auf kostengünstigen Substraten zu sehr hohen Zelldichten kultivieren zu können, sowie nicht zuletzt seine anerkannte Unbedenklichkeit – *B. subtilis* besitzt den für die Anwendung so wichtigen, sogenannten GRAS-Status (aus dem Englischen für *generally recognized as safe*) – machen diesen Mikroorganismus zu einem idealen Produktionswirt für eine ganze Reihe von Substanzen [17] (Abbildung 5).

Allem voran ist hier sicherlich die nachhaltige, biotechnologische Herstellung von Vitamin B₂ (Riboflavin) zu nennen, die die chemische Herstellung längst verdrängt hat und mit einem Produktionsvolumen von fast 13.000 Tonnen (2021) und einem Marktwert von 400 Millionen US-Dollar vor allem als Futtermittel- und Nahrungsmittelzusatzstoff eingesetzt wird. Die gleiche Anwendung findet das ebenfalls mithilfe von *B. subtilis* hergestellte Vitamin B₅ (Pantothensäure). Eine andere organische Verbindung, γ -Polyglutaminsäure, wird als Verdicker, Befeuchter oder Gefrierschutzmittel in der Nahrungsmittel- und Kosmetikindustrie eingesetzt.

Genau diese Substanz entsteht auch in großer Menge bei der Herstellung von Nattō, einem traditionellen japanischen Nahrungsmittel, das aus gekochten oder getrockneten Sojabohnen mithilfe von *B. subtilis ssp. natto* hergestellt wird. Während der Fermentation wird ein großer Teil des in der Sojabohne enthaltenen Proteins in γ -Polyglutaminsäure umgesetzt, wodurch zähe Schleimfäden um die Bohnen entstehen (Abbildung 5). Aber nicht nur der Anblick, sondern auch der strenge Ammoniakgeruch lassen den Verzehr dieses nachweislich gesundheitsförderlichen Nahrungsmittels zu einer echten Herausforderung für westliche Gaumen werden. Traditionell erfolgt die Herstellung von Nattō hierbei durch Einwickeln der weichen Sojabohnen in Reisstroh, wodurch darauf befindliche Endosporen von *B. subtilis* auskeimen und auf den Sojabohnen eine ideale Lebensgrundlage finden. Man sieht: Immer wieder landet man letztlich bei den Endosporen, die wirklich omnipräsent sind.

Deren Langlebigkeit und ungeheure Resistenz machen *B. subtilis* auch in einem ganz anderen Anwendungsbereich attraktiv, nämlich als sogenanntes „Probiotikum“. Laut WHO sind dies „lebende Mikroorganismen, die, wenn sie

in ausreichender Menge verabreicht werden, einen gesundheitlichen Nutzen für den Wirt erzielen“. Die bekanntesten Vertreter der probiotischen Bakterien findet man bei den Milchsäurebakterien, hier vor allem bei verschiedenen Arten von *Lactobacillus* (der Mikrobe des Jahres 2018), die z. B. in probiotischen Joghurts Anwendung finden. *B. subtilis* findet sich hingegen vor allem in Tierfutter als Probiotikum wieder, da dessen Endosporen sowohl die bei der Futterherstellung übliche Hitzebehandlung, als auch den extrem niedrigen pH-Wert der Magenpassage sowie der Gallenflüssigkeit im Dünndarm überleben. Im Darm hemmen auskeimende Zellen von *B. subtilis* dann mögliche Krankheitserreger, stärken die Darmbarriere und das Immunsystem. Spätestens seit dem kompletten, EU-weiten Verbot von Antibiotika zur Leistungsförderung in der Schweine- und Geflügelmast, spielt *B. subtilis* als Futtermittel-Probiotikum eine wichtige Rolle – mit einem geschätzten Marktwert von 2,7 Milliarden US-Dollar in 2021 [17].

Die ungeheure Vielseitigkeit der Anwendung von *B. subtilis* zeigt sich auch in den potenziellen zukünftigen Anwendungsfeldern, die sich gerade in der Erforschung befinden. So lassen sich manche Stämme von *B. subtilis* zur mikrobiellen „Selbstheilung“ von Beton einsetzen. Beton setzt sich aus Zement, Bindemitteln, Wasser und Gesteinskörnern zusammen. Gerade die Zementherstellung durch Brennen von Kalkstein trägt signifikant zur globalen Treibhausgasemission bei, weshalb eine möglichst lange Haltbarkeit von Betonkonstruktionen sowohl aus ökonomischer als auch aus ökologischer Sicht wünschenswert ist. Bei der Alterung von Beton entstehen kleine Risse, durch die Wasser und Salzionen eindringen, wodurch wiederum die Stahlbewehrung korrodieren kann. Das Ziel der mikrobiellen Betonheilung ist das Schließen dieser feinen Risse, bevor es zu schwerwiegenden Schädigungen der Struktur kommen kann. Hierbei binden die negativ geladenen bakteriellen Zellwände auskeimender Sporen von *B. subtilis* in Betonrissen zunächst in Lösung vorhandene, positiv geladene Ca^{2+} -Ionen, die dann mit Carbonationen zur Bildung von unlöslichem kohlen-saurem Kalk (Calciumcarbonat) führen, der z. B. kleine Risse im Beton zu schließen und somit dem natürlichen Alterungsprozess des Betons entgegenzuwirken vermag. Des Weiteren wird *B. subtilis* auch als mikrobielles Biostimulanz zur Stärkung des Pflanzenwachstums oder zum Binden und Extrahieren von Metallen aus armen Erzen (sog. *biomining*) eingesetzt. Endosporen wiederum werden dem Spülwasser in öffentlichen Toiletten beigesetzt, um durch Auskeimung und ihr schnelles Wachstum die Ausbreitung zumeist langsamer wachsender, krankheitserregender Keime zu unterdrücken. Und nicht zuletzt können die Endosporen selbst funktionalisiert werden, indem man z. B. enzymatische Aktivitäten an deren Proteinhülle koppelt [18]. Dergestalt modifizierte Sporen könnten als nachhaltig produzierte, biologische Partikel z. B. in Durchflussfiltern zur Abwasserreinigung eingesetzt werden, in denen die auf ihrer Oberfläche immobilisierten Enzyme

dann z. B. Hormon- oder Pharamzetika-Rückstände im Abwasser abbauen könnten.

So sind am Ende wieder die Endosporen das wirklich markanteste Merkmal der Mikrobe des Jahres 2023. Sie bescheren diesem Bakterium eine nahezu unzerstörbare Überdauerungsform, die sicherlich einen großen Anteil sowohl am Erfolg als auch an der weltweiten Verbreitung hat. Mit ihrer geringen Größe (die eiförmigen Gebilde sind nur zwischen 0,5-1 μm groß) werden sie leicht durch Wind und Wasser an jeden Ort der Welt transportiert. Und können dort so lange ausharren, bis die Umweltbedingungen ein Auskeimen und somit Wachstum ermöglichen – notfalls viele Millionen Jahre lang.

Zusammenfassung

Bacillus subtilis, die Mikrobe des Jahres 2023, ist ein stäbchenförmiges Bakterium, dessen markanteste Eigenschaft die Bildung äußerst robuster Dauerstadien, der Endosporen, ist. Diese widerstehen großer Hitze wie auch Austrocknung oder Strahlung und können viele Millionen Jahre keimfähig bleiben. Die Bildung der Endosporen ist eingebettet in ein komplexes Differenzierungsprogramm, das viele verschiedene Überlebensstrategien mit der multizellulären Lebensweise im Biofilm verbindet. Diese Vielfaltigkeit des mikrobiellen Lebens macht *B. subtilis* einzigartig. Aus ihr speisen sich aber auch wichtige biotechnologische Anwendungen wie z. B. die Produktion von Waschmittelenzymen oder der Zusatz von Endosporen als Probiotika in Tierfutter. Darüber hinaus wird *B. subtilis* auch zur Produktion von Vitaminen oder zur Selbstheilung von Beton eingesetzt. So vielfältig wie die natürlichen Lebensäußerungen dieser Mikrobe sind, so breit ist *B. subtilis* auch als universell einsetzbares „Arbeitstier“ der Biotechnologie zum Nutzen des Menschen aufgestellt. Aus all diesen Gründen ist dieses Bakterium zu Recht zur Mikrobe des Jahres 2023 gekürt worden.

Summary

So subtle, so potent, so omnipresent

Bacillus subtilis, Microbe of the Year 2023, is a rod-shaped bacterium the most striking characteristic of which is the formation of extremely robust survival stages, the endospores. They withstand extreme heat as well as dehydration and radiation and can remain viable for many millions of years. The formation of endospores is embedded in a complex differentiation program that combines many different survival strategies with the multicellular mode of life in biofilms. This diversity of microbial life makes *B. subtilis* unique. It also provides important biotechnological applications, such as the production of detergent enzymes or the addition of endospores as probiotics in animal feed. In addition, *B. subtilis* is also used for the production of vitamins or for the self-healing of concrete. *B. subtilis* is as diverse in its natural microbial life style expressions as is its universal applicability as a „workhorse“ of biotechnology for the benefit of mankind. For all of these reasons, this bacterium has rightly been selected Microbe of the Year 2023.

Schlagworte

Biotechnologie, Differenzierung, Mikrobiologie, Multizellularität, phänotypische Heterogenität, Sporulation

Literatur

- [1] J. Stülke et al. (2023). *Bacillus subtilis*, a swiss army knife in science and biotechnology. *Journal of Bacteriology* 205, e0010223.
- [2] F. Cohn (1877). Untersuchungen über Bakterien IV. Beiträge zur Biologie der Bacillen. *Beiträge zur Biologie der Pflanzen* 7, 249–276.
- [3] E. Bremer et al. (2023). A model industrial workhorse: *Bacillus subtilis* strain 168 and its genome after a quarter of a century. *Microbial Biotechnology* 16, 1203–1231.
- [4] P. Setlow, G. Christie (2023). New thoughts on an old topic: secrets of bacterial spore resistance slowly being revealed. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 87, e0008022.
- [5] R. J. Cano, M. K. Borucki (1995). Revival and identification of bacterial spores in 25- to 40-million-year-old Dominican amber. *Science* 268, 1060–1064.
- [6] R. H. Vreeland et al. (2000). Isolation of a 250 million-year-old halotolerant bacterium from a primary salt crystal. *Nature* 407, 897–900.
- [7] D. López, R. Kolter (2010). Extracellular signals that define distinct and coexisting cell fates in *Bacillus subtilis*. *FEMS Microbiological Reviews* 34, 134–149.
- [8] D. Wolf et al. (2017). Kannibalismus und Brudermord: Warum Bakterien Artgenossen töten. *BIOspektrum* 23, 260–263.
- [9] P. T. McKenney et al. (2013). The *Bacillus subtilis* endospore: assembly and functions of the multilayered coat. *Nature Reviews Microbiology* 11, 33–44.
- [10] K. Khanna et al. (2020). Shaping an endospore: architectural transformations during *Bacillus subtilis* sporulation. *Annual Reviews of Microbiology* 74, 361–386.
- [11] D. Dubnau, R. Losick. (2006). Bistability in bacteria. *Molecular Microbiology* 61, 564–572.
- [12] D. López et al. (2009). Generation of multiple cell types in *Bacillus subtilis*. *FEMS Microbiological Reviews* 33, 152–163.
- [13] S. Arnaouteli et al. (2021). *Bacillus subtilis* biofilm formation and social interactions. *Nature Reviews Microbiology* 19, 600–614.
- [14] H. Vlamakis et al. (2008). Control of cell fate by the formation of an architecturally complex bacterial community. *Genes and Development* 22, 945–953.
- [15] D. Dubnau, M. Blokesch (2019). Mechanisms of DNA uptake by naturally competent bacteria. *Annual Reviews of Genetics* 53, 217–237.
- [16] J. M. van Dijk, M. Hecker (2013). *Bacillus subtilis*: from soil bacterium to super-secreting cell factory. *Microbial Cell Factory* 12, 3.
- [17] A. Gruppen, S. Pelzer (2023). *Bacillus subtilis* – ein Multitalent der industriellen Biotechnologie. *BIOspektrum* 29, 14.
- [18] X. Zhang et al. (2020). Applications of *Bacillus subtilis* spores in biotechnology and advanced materials. *Applied and Environmental Microbiology* 86, e01096-20.

Verfasst von:



Thorsten Mascher, 1992–1997 Biologie-Studium an der Universität Kaiserslautern, dort 2001 Promotion. 2002–2003 Postdoc-Aufenthalt an der Cornell University, Ithaca, USA. 2004–2007 Nachwuchsgruppenleiter an der Georg-August-Universität Göttingen, 2008–2009 unabhängiger Forschungsgruppenleiter am Karlsruher Institut für Technologie (KIT). 2009–2015 Professor für Synthetische Mikrobiologie an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München, seit 2015 Professor für Allgemeine Mikrobiologie an der Technischen Universität Dresden.

Korrespondenz:

Prof. Dr. Thorsten Mascher
Technische Universität Dresden
Fakultät Biologie
Allgemeine Mikrobiologie
Zellescher Weg 20b
D-01217 Dresden
E-Mail: thorsten.mascher@tu-dresden.de

- **Du magst die „Biologie in unserer Zeit“ (BiuZ)?**
- **Du hast Spaß an biowissenschaftlichen Themen?**
- **Du bist kommunikativ und organisierst gerne?**

Bewirb Dich als studentisches Mitglied im Editorial Board der BiuZ!

Was kommt auf Dich zu?

- ➔ Du nimmst pro Jahr an zwei Treffen des BiuZ-Kuratoriums teil (davon eine Präsenzsitzung).
- ➔ Du beteiligst dich an der Themenfindung und bringst eigene Ideen ein.
- ➔ Zusammen mit anderen Studierenden koordinierst Du die studentischen Beiträge für die Ausgabe 3 – die besondere BiuZ zum Start des Wintersemesters.

Deine Bewerbung

...schickst Du bitte **bis zum 1. Februar 2025** an den Chief Editor der BiuZ, Prof. Dr. Wolfgang Nellen (w.nellen@biowisskomm.de). Deine Bewerbung sollte einen kurzen Lebenslauf und ein Motivationsschreiben enthalten. Überzeuge uns, warum wir Dich auswählen sollten. Vielleicht hast Du ja schon erste Ideen für die Weiterentwicklung der BiuZ?





Verband | Biologie, Biowissenschaften
& Biomedizin in Deutschland

**GEMEINSAM
FÜR DIE**

BIEWISSENSCHAFTEN

Gute Gründe, dem VBIO beizutreten:

- Werden Sie Teil des größten Netzwerks von Biowissenschaftlern in Deutschland.
- Unterstützen Sie uns, die Interessen der Biowissenschaften zu vertreten.
- Nutzen Sie Vorteile im Beruf.
- Bleiben Sie auf dem Laufenden – mit dem VBIO-Newsletter und dem Verbandsjournal „Biologie in unserer Zeit“.
- Treten Sie ein für die Zukunft der Biologie.



www.vbio.de

Jetzt beitreten!

