

SONDERHEFT
2024

VBio

Verband | Biologie, Biowissenschaften
& Biomedizin in Deutschland

**MATERIAL-
FORSCHUNG**
Gesteinsbesiedelnde
Pilze

PFLANZENGENETIK
Genomsequenzen
sichtbar machen

EXPERIMENT
Pauline und die
Ausreißer

BIOLOGIE

IN UNSERER ZEIT

CRISPR-Cas

... mehr als nur
Verteidigung

Vielfältige Funktionen von CRISPR-Cas-Systemen

CRISPR-Cas in unkultivierten Archaeen

SARAH P. ESSER | ALEXANDER J. PROBST



ABB. 1 Der Crystal Geyser ist ein durch CO₂ angetriebener Kaltwasser-Geysir im US-amerikanischen Bundesstaat Utah. In seinem Wasser leben die beiden DPANN-Archaeen *Ca. Altiarchaeum crystalense* und *Ca. Huberiarchaeum crystalense* in einer symbiotischen Beziehung. Der hier gezeigte Ausbruch fand am 11. Oktober 2005 statt. Foto: Gouveia2, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org>

Manche Archaeen auf unserem Planeten gehören zu den am geringsten verstandenen Lebensformen. Viele leben unter extremen Bedingungen, manche sogar in Tiefen der Erde unter hohem Druck, ohne Sauerstoff und vor allem mit CO₂ als Kohlenstoffquelle. In den meisten Fällen kennt man die genauen Bedingungen, unter welchen diese Mikroorganismen leben, nicht. Zu diesen Bedingungen zählen – neben vielen weiteren Umweltfaktoren wie Temperatur, Druck und Nährstoffangebot – auch Interaktionen mit anderen Organismen. Deshalb sind viele von diesen Archaeen derzeit noch nicht kultivierbar. Dazu gehö-

Während circa 50 Prozent der Bakterien CRISPR-Cas-Systeme haben, weisen ungefähr 80 Prozent aller Archaeen diese Systeme auf. Komplexe Interaktionen innerhalb der Immunabwehr und vielfältige Einsatzmöglichkeiten von CRISPR-Cas-Systemen in der Biotechnologie wurden über die Jahre immer bekannter und bedeutsamer. Neben der klassischen Abwehr von viralen Infektionen sind auch zellinterne Mechanismen zur Genregulation für einige Mikroorganismen bekannt, jedoch ist unklar, ob CRISPR-Cas-Systeme und deren Interaktionswege symbiotische Beziehungen zwischen Mikroorganismen beeinflussen. In tiefen terrestrischen Aquiferen (Grundwasserleitern) findet man eine symbiotische Partnerschaft zwischen *Ca. Altiarchaeum* und *Ca. Huberiarchaeum*. Basierend auf neuen Ergebnissen wird angenommen, dass diese symbiotische Beziehung für Teilpopulationen dieser Archaeen in Aquiferen durch CRISPR-Cas-Systeme evolutionär beeinflusst wird.

ren etwa die meisten Vertreter der DPANN-Archaeen [1], wobei DPANN ein Akronym darstellt, bestehend aus den ersten benannten Archaeen dieses Superphylums (*Diapherotrites*, *Parvarchaea*, *Aenigmarchaea*, *Nanoarchaea* und *Nanobaloarchaea*). Kultivierte Repräsentative sind zum Beispiel *Nanoarchaeum equitans* [2] und *Candidatus Micarchaeum A-DKE* [3]. Die meisten DPANN-Archaeen sind als „Episymbionten“ bekannt – mit der Ausnahme von z. B. *Ca. Altiarchaeum*, das als ein freilebendes, CO₂-fixierendes Archaeon aus der aquatischen, tiefen Biosphäre beschrieben wurde [4, 5]. Es bleibt jedoch unklar,

ob das Zusammenleben (hier als Symbiose bezeichnet) mutualistisch, parasitisch oder neutralistisch ist. Die Symbiose ist für die meisten DPANN-Archaeen jedoch absolut notwendig, da sie nur begrenzte metabolische Funktionen in ihrem Genom kodieren und ohne symbiotische Partnerschaften somit nicht alle notwendigen Nährstoffe erhalten und keine Energie gewinnen können. Neben einem kleinen Genom haben Archaeen des DPANN-Superphylums auch nur eine kleine Zellgröße und sind meist kugelförmig [6–8]. Aufgrund der Tatsache, dass sie als Symbionten in der Natur vorkommen, sind sie nur selten zu kultivieren, und Studien im eigentlichen Ökosystem sind notwendig, um ihre Biologie besser zu verstehen.

Im Nachfolgenden wird die Studie „*A predicted CRISPR-mediated symbiosis between uncultivated archaea*“ – erschienen in *Nature Microbiology* 2023 [9] – beleuchtet. In dieser Studie wurde basierend auf von Metagenomik (Rekonstruktion der Genome aus Umwelt-DNA) und Transkriptionsanalysen die symbiotische Natur zweier DPANN-Archaeen untersucht – mit dem Ergebnis, dass das CRISPR-Cas-System eines DPANN-Archaeons eine entscheidende Rolle für das Zusammenleben in Hunderten von Metern tief im Erdinneren spielt.

Symbiose zweier DPANN-Archaeen

Die Studie beschreibt die Analyse von Genomen zweier DPANN-Archaeen – *Ca. Altiarchaeum* und *Ca. Huberiarchaeum* –, welche metagenomisch aufgelöst wurden und zuvor bereits als symbiotische Partner beschrieben worden waren [10, 11]. Diese symbiotische Beziehung wurde zuerst anhand von Korrelationen ihrer Häufigkeit über die Zeit im *Crystal Geyser* (CG, Utah, USA) vermutet [10, 11]. In dieser Symbiose gilt *Ca. Altiarchaeum crystalense* als Wirt, während *Ca. Huberiarchaeum crystalense* als Symbiont beschrieben wurde [10, 11]. Dies erfolgte aufgrund der basierend auf den Genomen vorhergesagten Eigenschaften, wobei *Ca. A. crystalense* prinzipiell alleine leben kann (und dies ist auch in anderen Ökosystemen weltweit der Fall [12, 13]). Der Symbiont *Ca. Huberiarchaeum* ist jedoch auf die Nährstoffe und Energie des Wirtes angewiesen.

Aufgrund der Präsenz der beiden Mikroben *Ca. Altiarchaeum horonobense* und *Ca. Huberiarchaeum juliae* in metagenomischen Datensätzen des *Horonobe Underground Research Laboratory* (HURL, Hokkaido, Japan) wurde dieses Ökosystem als Vergleich ausgewählt, um festzustellen, ob die vorhergesagten symbiotischen Interaktionen auch in anderen Systemen zur Anwendung kommen. Beide Ökosysteme, CG und HURL, sind tief liegende Grundwasserleiter, und *Ca. Altiarchaeum* ist einer der am häufigsten nachweisbaren Mikroorganismen in diesen Ökosystemen. Beide Ökosysteme haben auch eine erhöhte CO₂-Konzentration im Vergleich zu anderen Aquiferen; CG ist sogar durch periodische Eruptionen von Grundwasser zur Oberfläche gekennzeichnet, die rein durch frei werdendes CO₂ im Untergrund angetrieben werden [14, 10] (Abbildung 1).

Unterstützt durch Ergebnisse einer Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung haben die Forscher der Studie von Schwank et al. 2019 [11] die Hypothese aufgestellt, dass der Transfer von Metaboliten durch direkten cytoplasmatischen Kontakt von Wirt und Symbiont erfolgen kann. Diese Fusion des Cytoplasmas wurde auch von anderen Forschern beschrieben [15–18]. Der Transfer der Metabolite ist notwendig, da das Genom des Symbionten *Ca. Huberiarchaeum* einen sehr eingeschränkten zellulären Metabolismus kodiert [11]. Weder Nukleotide noch Aminosäuren können vollständig synthetisiert werden. Dementsprechend wurde für die hier beschriebene Studie [9] angenommen, dass der Symbiont für eine erfolgreiche Vermehrung vom Wirt abhängig ist und dass zwischen Wirt und Episymbiont direkter cytoplasmatischer Kontakt besteht, um Metabolite zu transferieren.

Drei Wege der CRISPR-Cas-Interaktionen

Während in CG ein Wirt-Symbionten-Verhältnis von 11:1 kalkuliert wurde, liegt dieses Verhältnis in HURL bei 6:1. Dies bedeutet, dass in CG weniger Zellen von *Ca. Altiarchaeum* einen symbiotischen Partner aufweisen als in HURL, was darauf hindeutet, dass die symbiotische Beziehung in HURL dominanter ist als in CG. Zudem zeigten metagenomische Analysen, dass *Ca. Altiarchaeum crystalense* zwei CRISPR-Systeme (Typ I-B und eines, das nicht präzise identifizierbar ist) kodiert. Für das zweite nicht spezifizierte CRISPR-System konnte keine zusammenhängende DNA-Sequenz gefunden werden, bei der der CRISPR-Array auf demselben Abschnitt lag wie die kodierten *cas*-Gene. Im Nachfolgenden werden beide Systeme zur Vereinheitlichung als CRISPR-Cas-Systeme adressiert. Durch eine Überprüfung, ob die repetitiven Sequenzen des CRISPR-Arrays des Archaeons *Ca. Altiarchaeum crystalense* auch in anderen einzeln sequenzierten Genomen (*single amplified genomes*; SAGs) gefunden werden können, wurde festgestellt, dass diese Sequenzen nur in Genomen von *Ca. Altiarchaeum crystalense* vorhanden sind. Dies zeigte, dass beide CRISPR-Cas-Systeme dem richtigen Mikroorganismus zugeordnet wurden und dass die beiden durch Metagenomik vorhergesagten CRISPR-Cas-Systeme einzigartig für das Archaeon in dem Ökosystem CG sind. Die repetitiven

IN KÜRZE

- **Symbiotische Beziehungen der Archaeen** *Ca. Altiarchaeum* und *Ca. Huberiarchaeum* werden von der Funktion des CRISPR-Cas-Systems beeinflusst.
- Eine Teilpopulation des Symbionten *Ca. Huberiarchaeum* kann die durch das CRISPR-Cas-System des Wirtes bei diesem selbst **ausgeschalteten metabolischen Funktionen** übernehmen.
- Die symbiotische Beziehung scheint sich für Teile der Population, auf Basis der CRISPR-Cas-Interaktionen, **von parasitisch zu mutualistisch** zu verändern.
- CRISPR-Cas-Systeme scheinen eine **erweiterte Rolle in der Evolution** zu übernehmen. Diese Hypothese muss allerdings durch die Analyse weiterer Systeme gestützt werden.

davon ausgegangen werden, dass die Interaktionen für eine Teilpopulation der beiden Archaeen zutreffen. Dabei scheint mit einem Verhältnis von 1:11 (*Ca. Huberiarchaeum*: *Ca. Altiarchaeum*) in CG ein kleinerer Teil der Population in der symbiotischen Partnerschaft zu leben als in HURL mit einem Verhältnis von 1:6. Dies deutet darauf hin, dass die Veränderung von einer parasitischen zu einer mutualistischen Beziehung in HURL weiter fortgeschritten sein könnte als in CG.

Die anschließende Frage war, ob die Immunabwehr gegen andere Archaeen ein Einzelfall ist, oder ob die CRISPR-Cas-Systeme anderer Archaeen auch potenzielle Angriffe gegen Fremdgenome starten könnten. Um dies zu untersuchen, wurden mehr als 7000 archaeelle Genome der öffentlichen Datenbank NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) herangezogen und deren CRISPR-Cas-Systeme mithilfe bioinformatischer Methoden identifiziert. Es konnte gezeigt werden, dass vor allem in aquatischen Systemen CRISPR-Cas-Interaktionen zwischen Archaeen vorhanden waren. Diese Interaktionen schlossen u. a. auch andere DPANN-Archaeen ein wie z. B. *Ca. Aenigmarchaeum* und *Ca. Diapherotrites*. Spezies, die zur Familie *Ca. Aenigmarchaeum* und *Ca. Diapherotrites* gehören, weisen wie andere DPANN-Archaeen eine limitierte metabolische Kapazität auf. Deshalb wird auch für diese Familien von einer symbiotischen Partnerschaft ausgegangen [22, 23].

Schlussfolgernd wurde vermutet, dass die CRISPR-Cas-Systeme von *Ca. Altiarchaeum* nicht nur eine Verteidigungslinie gegen invasive Viren sind, sondern auch dazu genutzt werden können, gegen parasitäre Interaktionen mit symbiotischen Partnern zu agieren. Allerdings kann die symbiotische Beziehung zwischen *Ca. Altiarchaeum* und *Ca. Huberiarchaeum* auch von Vorteil sein, da die metabolische Modellierung gezeigt hat, dass *Ca. Huberiarchaeum* die vom CRISPR-Cas-System ausgeschalteten metabolischen Funktionen des Wirts komplementieren kann – zumindest in der Theorie. Setzt man die hier vorliegenden Mechanismen des Immunangriffs mit der Evolution in Zusammenhang, dann scheint vor allem der Immunangriff auf das eigene Genom des Wirtes intuitiv von Nachteil für den Wirt zu sein. Warum die Immunabwehr zwischen den beiden Archaeen in dieser Form stattfindet – zumindest den metagenomischen und metatranskriptomischen Daten zufolge – ist noch unklar. Langfristig sollte die Vielfältigkeit von CRISPR-Cas-Systemen und ihre individuelle Nutzung gegen symbiotische Partner tiefgreifender analysiert werden, wobei eine Anzucht der beiden Organismen im Labor das allgemein hier vorgestellte Konzept noch verifizieren oder falsifizieren muss. Zum jetzigen Zeitpunkt der Forschung werden viele Kultivierungsmethoden experimentell getestet, um die bis heute unkultivierten Mikroorganismen im Labor vermehren zu können. Da aber die Kultivierungsbedingungen nahezu identisch zu den Bedingungen im Ökosystem sein müssen, ist dies eine große Herausforderung.

Zusammenfassung

*Kleine symbiotische Archaeen aus dem DPANN-Superphylum gehören zu den mysteriösesten Lebensformen auf Erden. Um diese meist unkultivierten Organismen besser zu verstehen, wurde kürzlich (2023) in einem Artikel in Nature Microbiology unter dem Titel „A predicted CRISPR-mediated symbiosis between uncultivated archaea“ die natürliche Interaktion zweier solcher Organismen beschrieben [9]. In der auf Metagenomik und Metatranskriptomik basierenden Studie wurden der freilebende Wirt, das DPANN-Archaeon *Ca. Altiarchaeum*, welcher zwei verschiedene CRISPR-Cas-Systeme kodiert, und dessen Episymbiont *Ca. Huberiarchaeum* in zwei unterschiedlichen Ökosystemen analysiert. In beiden richtete sich die Immunabwehr des Wirtes *Ca. Altiarchaeum* nicht nur gegen Viren, sondern auch gegen das Genom des Episymbionten. Unter der Annahme eines direkten zytoplasmatischen Kontakts konnte mittels metabolischer Modellierung gezeigt werden, dass der Episymbiont ohne Wirt nicht überleben kann und dass das CRISPR-targeting für ihn tödlich sein kann. Diese Art der CRISPR-Cas-basierten Immunabwehr konnte auch in Genomen anderer Archaea aus aquatischen Ökosystemen bioinformatisch identifiziert werden. Insgesamt deuten die Analysen darauf hin, dass die Funktionsweisen der CRISPR-Cas-Systeme komplexer sein können als bisher bekannt; allerdings ist ein direkter Nachweis im Labor aufgrund fehlender Kultivierungsmethoden dieser Organismen noch ausstehend.*

Summary

The diverse functions of CRISPR-Cas systems in uncultivated Archaea

*Small symbiotic archaea of the DPANN superphylum are some of the most mysterious organisms on earth. To better understand these mostly uncultivated organisms, the natural interaction of two such DPANN archaea – the free living DPANN archaeon *Ca. Altiarchaeum* and its episymbiont *Ca. Huberiarchaeum* – was described in a recent article entitled „A predicted CRISPR-mediated symbiosis between uncultivated archaea“, published in Nature Microbiology in 2023 [9]. In this study based on metagenomics and metatranscriptomics, the host *Ca. Altiarchaeum* encoding two different CRISPR-Cas systems and its episymbiont *Ca. Huberiarchaeum* were analysed in two different ecosystems. In both of them, the immune system of the host did not only target viruses but also the genome of the episymbiont. Assuming a direct cytoplasmic contact, metabolic modeling clearly demonstrated that the episymbiont cannot survive without its host and that the CRISPR-targeting can even be lethal. This kind of immune defense – based on CRISPR-Cas – could be identified bio-informatically in the genomes of other Archaea in aquatic ecosystems. All things considered, the analyses indicate that CRISPR-Cas systems and the way they function can be more complex than previously known. However, a direct proof in a laboratory by cultivating these organisms is still due because of a lack of suitable cultivation methods.*

Schlagworte:

DPANN-Archaeen, symbiotische Beziehungen, Immunabwehrmechanismen

Literatur

- [1] C. Rinke et al. (2013). Insights into the phylogeny and coding potential of microbial dark matter. *Nature* 499, 431–437. <https://doi.org/10.1038/nature12352>
- [2] H. Huber et al. (2002). A new phylum of Archaea represented by a nanosized hyperthermophilic symbiont. *Nature* 417, 63–67. <https://doi.org/10.1038/417063a>
- [3] S. Krause et al. (2022). The importance of biofilm formation for cultivation of a Micrarchaeon and its interactions with its Thermoplasmatales host. *Nat Commun* 13, 1735. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29263-y>
- [4] A. J. Probst et al. (2013). Tackling the minority: sulfate-reducing bacteria in an archaea-dominated subsurface biofilm. *The ISME Journal* 7, 635–651. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.133>
- [5] A. J. Probst, C. Moissl-Eichinger (2015). "Altiarchaeales": uncultivated archaea from the subsurface. *Life (Basel)* 5, 1381–95. <https://doi.org/10.3390/life5021381>
- [6] C. J. Castelle et al. (2018). Biosynthetic capacity, metabolic variety and unusual biology in the CPR and DPANN radiations. *Nature Reviews Microbiology* 16, 629–645. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0076-2>
- [7] N. Dombrowski et al. (2019). Genomic diversity, lifestyles and evolutionary origins of DPANN archaea. *FEMS Microbiology Letters* 366.
- [8] Li Liangzhi et al. (2021). Comparative Genomics Provides Insights into the Genetic Diversity and Evolution of the DPANN Superphylum. *mSystems* 6, 10.1128/msystems.00602-21. <https://doi.org/10.1128/msystems.00602-21>
- [9] S. P. Esser et al. (2023). A predicted CRISPR-mediated symbiosis between uncultivated archaea. *Nature Microbiology* 8, 1619–1633. <https://doi.org/10.1038/s41564-023-01439-2>
- [10] A. J. Probst et al. (2018). Differential depth distribution of microbial function and putative symbionts through sediment-hosted aquifers in the deep terrestrial subsurface. *Nature Microbiology* 3, 328–336. <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0098-y>
- [11] K. Schwank et al. (2019). An archaeal symbiont-host association from the deep terrestrial subsurface. *The ISME Journal* 13, 2135–2139. <https://doi.org/10.1038/s41396-019-0421-0>
- [12] R. Henneberger et al. (2006). New Insights into the Lifestyle of the Cold-Loving SM1 Euryarchaeon: Natural Growth as a Monospecies Biofilm in the Subsurface. *Applied and Environmental Microbiology* 72, 192–199. <https://doi.org/10.1128/AEM.72.1.192-199.2006>
- [13] C. Moissl et al. (2005). The unique structure of archaeal 'hami', highly complex cell appendages with nano-grappling hooks. *Molecular Microbiology* 56, 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2005.04294.x>
- [14] A. W. HERNSDORF et al. (2017). Potential for microbial H₂ and metal transformations associated with novel bacteria and archaea in deep terrestrial subsurface sediments. *The ISME Journal* 11, 1915–1929. <https://doi.org/10.1038/ismej.2017.39>
- [15] B. J. Baker et al. (2010). Enigmatic, ultrasmall, uncultivated Archaea. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107, 8806–8811. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914470107>
- [16] L. R. Comolli, J. F. Banfield (2014). Inter-species interconnections in acid mine drainage microbial communities. *Frontiers in Microbiology* 5, 367. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00367>
- [17] J. N. Hamm et al. (2019). Unexpected host dependency of Antarctic Nanohaloarchaeota. *Proc Natl Acad Sci USA* 116, 14661. <https://doi.org/10.1073/pnas.1905179116>
- [18] T. Heimerl et al. (2017). A Complex Endomembrane System in the Archaeon *Ignicoccus hospitalis* Tapped by *Nanoarchaeum equitans*. *Frontiers in Microbiology* 8, 1072. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01072>
- [19] P. Forterre et al. (2009). Happy together: genomic insights into the unique *Nanoarchaeum/Ignicoccus* association. *Journal of Biology* 8, 7. <https://doi.org/10.1186/jbiol110>
- [20] H. Huber et al. (2000). *Ignicoccus* gen. nov., a novel genus of hyperthermophilic, chemolithoautotrophic Archaea, represented by two new species, *Ignicoccus islandicus* sp nov and *Ignicoccus pacificus* sp nov. and *Ignicoccus pacificus* sp. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 50, 2093–2100. <https://doi.org/10.1099/00207713-50-6-2093>
- [21] W. Paper et al. (2007). *Ignicoccus hospitalis* sp. nov., the host of 'Nanoarchaeum equitans.' *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 57, 803–808. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.64721-0>
- [22] Li Yu-Xian et al. (2021). Deciphering Symbiotic Interactions of "Candidatus Aenigmarchaeota" with Inferred Horizontal Gene Transfers and Co-occurrence Networks. *mSystems* 6, 10.1128/msystems.00606-21. <https://doi.org/10.1128/msystems.00606-21>
- [23] N. H. Youssef et al. (2015). Insights into the metabolism, lifestyle and putative evolutionary history of the novel archaeal phylum 'Diapherotrites.' *ISME J* 9, 447–460. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.141>

Verfasst von:



Sarah P. Esser ist wissenschaftliche Mitarbeiterin der Universität Duisburg-Essen am Lehrstuhl für Umweltmetagenomik des Research Centers One Health Ruhr der Universitätsallianz Ruhr. Sowohl der Bachelor- als auch der Masterabschluss wurden in Water Science an der Universität Duisburg-Essen erlangt. Die Doktorarbeit wurde thematisch zum Archaeon Ca. Altiarchaeum und dessen Interaktionen mit dem Episymbionten Ca. Huberia archaeum in verschiedenen Ökosystem angefertigt.



Alexander J. Probst ist Forschungsprofessor für Umweltmetagenomik am Research Center One Health Ruhr der Universitätsallianz Ruhr und ordentlicher Professor an der Fakultät Chemie der Universität Duisburg-Essen. Seinen Doktorgrad erlangte er an der Universität Regensburg unter Reinhard Wirth und Christine Moissl-Eichinger, bevor er als Postdoktorand an der University of California UC Berkeley bei Jill Banfield forschte. 2018 wurde er Professor für Aquatische Mikrobielle Ökologie an der Universität Duisburg-Essen. Seit 2024 ist Alexander Probst auch Affiliate Scientist am Lawrence Berkeley National Laboratory in den USA.

Korrespondenz

Dr. Sarah P. Esser
Lehrstuhl für Umweltmetagenomik
Research Center One Health der Universitätsallianz Ruhr
Fakultät Chemie
Universität Duisburg-Essen
45141 Essen
E-Mail: sarah.esser@uni-due.de



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!

