

Proteine an der Wirt-Pathogen-Schnittstelle

Pathoproteomik des humanpathogenen Pilzes *Aspergillus fumigatus*

ARITE BIGALKE¹, THOMAS KRÜGER¹, LEI-JIE JIA¹, OLAF KNIEMEYER¹, AXEL A. BRAKHAGE^{1,2}

¹ ABTEILUNG MOLEKULARE UND ANGEWANDTE MIKROBIOLOGIE, LEIBNIZ-INSTITUT FÜR NATURSTOFF-FORSCHUNG UND INFEKTIONS BIOLOGIE (LEIBNIZ-HKI), JENA

² ABTEILUNG MIKROBIOLOGIE UND MOLEKULARBIOLOGIE, INSTITUT FÜR MIKROBIOLOGIE, UNIVERSITÄT JENA

***Aspergillus fumigatus* is a medically important human pathogenic fungus. It can cause various diseases such as serious allergic reactions and life-threatening, invasive infections. Proteome analyses massively contribute to elucidating host-pathogen interactions. Here, we describe challenges to analyze host-pathogen interactions using mass spectrometry-based proteomics; we provide insights into our research findings and current understanding about the role of proteins from both the fungus and human immune cells during infections.**

DOI: 10.1007/s12268-023-1932-9

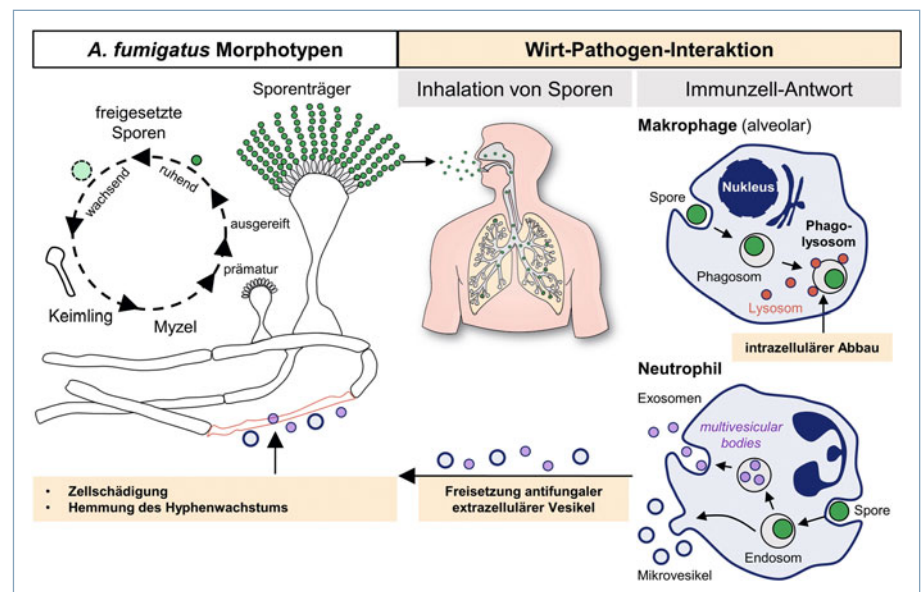
© Die Autorinnen und Autoren 2023

■ *Aspergillus fumigatus* ist ein ubiquitär vorkommender, filamentös wachsender Schimmelpilz, der einer der weltweit häufigsten Verursacher für lebensbedrohliche invasive Mykosen ist [1], an welcher schätzungsweise mehr als 300.000 Menschen jährlich weltweit erkranken [2]. Da *A. fumigatus* praktisch überall vorkommt, sind wir dessen Konidien (asexuell produzierte Sporen, 2–3 µm groß) permanent ausgesetzt, die täglich hundertfach in unsere Atemwege gelangen. Gesunde Personen verfügen über effektive Strategien der angeborenen Immunabwehr, um Pilzinfektionen abzuwenden und Konidien am Auskeimen und folglich am Durchdringen der Epithelschutzbarriere der Lunge zu hindern. Bei immunsupprimierten Patienten (z. B. Leukämie, nach Transplantation) hingegen können sich Pilzhypen ausbilden.

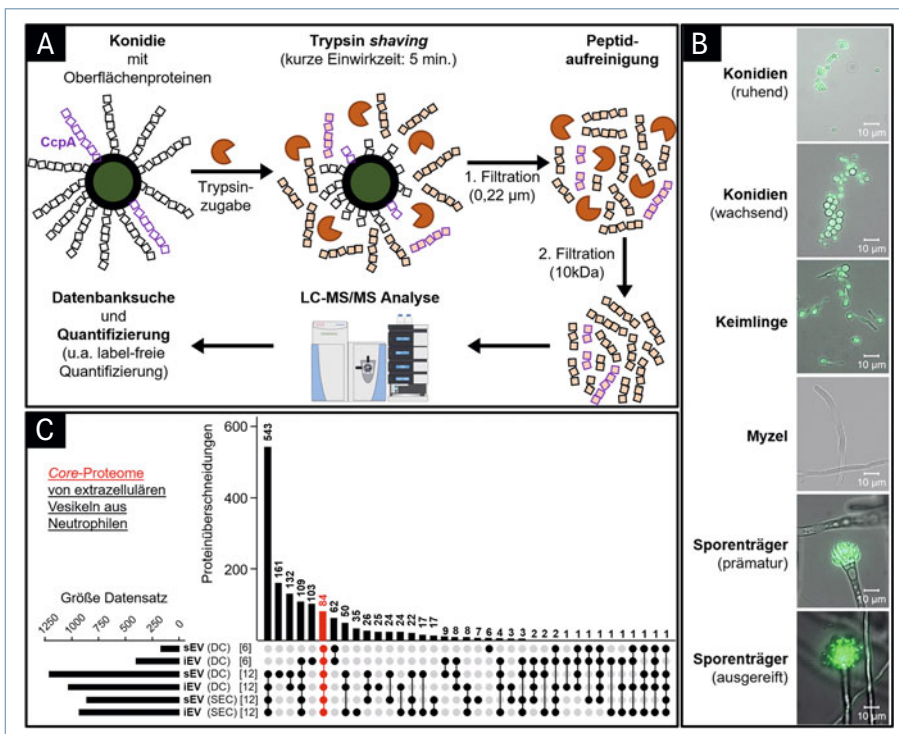
Seit vielen Jahren forschen wir an der Interaktion des Menschen mit *A. fumigatus*, um die zugrunde liegenden Prozesse der Pathogenität des Pilzes und die gegen den Pilz gerichtete humane Immunabwehr zu entschlüsseln (Abb. 1). Oberflächenproteine und Zellwandbestandteile von Konidien sind dabei entscheidend für die Infektion; sie vermitteln sowohl den ersten Kontakt zwischen Patho-

gen und Wirt und können aber auch als Immunevasionsmoleküle die Erkennung durch humane Zellen reduzieren. Immunzel-

len vom Typ alveolare Makrophagen und neutrophile Granulozyten (kurz: Neutrophile) sowie Lungenepithelzellen nehmen wichtige Funktionen für die Beseitigung eingeatmeter Pilz-Konidien ein. Dem intrazellulären Verdau im Zuge der Phagozytose, d. h. der Internalisierung extrazellulärer Partikel oder Erreger in Phagolysosomen, können sich *A. fumigatus*-Konidien in Makrophagen und Neutrophilen teilweise widersetzen, da sie über eine schützende, aus DHN(1,8-Dihydroxynaphthalin)-Melanin bestehende Pigmentschicht in der Zellwand verfügen, welche mit der Prozessierung des Pilzes im Phagolysosom interferiert [3, 4]. Keimen *A. fumigatus*-Konidien aus und bilden Hyphen, so können diese nicht mehr so einfach durch phagozytierende Zellen beseitigt werden und extrazelluläre Verteidigungsmechanismen wie die Produktion extrazellulärer Vesikel (EVs) kommen zum Einsatz. Das Absondern von extrazellulären Vesikeln ist ein weitverbreiteter Mechanismus für die interzelluläre als auch mikrobielle Kommunikation [5]. Deren Freisetzung aus humanen



▲ **Abb. 1:** Übersicht über die verschiedenen Morphotypen im Lebenszyklus von *Aspergillus fumigatus*, den Infektionsweg und die Strategien der humanen Immunabwehr. Illustriert sind lediglich Prozesse der humanen Immunantwort, die Schwerpunkte unserer Forschung sind. Der intrazelluläre Abbau durch Phagozytose ist für Makrophagen dargestellt, obwohl Neutrophile und Lungenepithelzellen diesen Mechanismus ebenfalls nutzen, um Konidien abzuwehren.



▲ **Abb. 2:** Strategien zur Identifizierung von Proteinen, die bei der Vermittlung der Wirt-Pathogen-Interaktion von Relevanz sind. **A,** Das Trypsin-*shaving*-Verfahren wird auf Konidien angewandt, um Oberflächenproteine wie bspw. den Virulenzfaktor CcpA (Iila) mittels Bottom-up-Proteomics (nanoUHPLC-MS/MS) zu identifizieren und lokalisieren. Illustration angelehnt an [12]. **B,** Die Anreicherung von CcpA in der Zellwand von Konidien wurde mittels eines modifizierten *A. fumigatus*-Stammes (CcpA gekoppelt an grün fluoreszierendes Protein) bestätigt. Adaptiert nach [7] © 2018 Voltersen et al. **C,** Anzahl und Vergleich der Protein-Identifikationen von extrazellulären Vesikeln aus Neutrophilen [6] und neutrophilartigen Zellen [11]. Identifizierte Proteine von spontan freigesetzten EVs (sEVs) und pilzinduzierten EVs (iEVs), jeweils durch differenzielle Zentrifugation (DC) als auch mittels Größenausschlusschromatographie (SEC) gewonnen, sind überlappend dargestellt. Proteine, die in allen 6 Probenarten identifiziert wurden, sind als *Core-Proteom* definiert (rot). Adaptiert nach [11]. © 2022 Rafiq et al. [7] und [11] sind Open-Access-Artikel und ihre Urheberrechte unterliegen den Bestimmungen der Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Epithel- und Immunzellen ist von besonderer infektionsbiologischer Bedeutung, denn es wurde gezeigt, dass EVs aus Neutrophilen das Pilzwachstum effektiv hemmen [6]. Die Funktion der EVs wird dabei wesentlich vom Proteingehalt bestimmt. Die Entschlüsselung von für die Pathogenität von *A. fumigatus* wichtigen Proteinen ist nicht nur für die Grundlagenforschung interessant, sondern hat direkten Anwendungsbezug, bspw. sind Oberflächenproteine vielversprechende Ziele für Immuntherapien. Massenspektrometrie-basierende Proteomics kann dabei als eine effektive Methode dienen, um für die Wirt-Pilz-Interaktion wichtige Proteine zu identifizieren.

Die Identifikation von Proteinen an der Wirt-Pathogen-Schnittstelle stellt die Forschung vor analytische Herausforderungen, da unterschiedliche biologische Systeme gleichzeitig untersucht werden, welche die

Komplexität der Proteomprofile erhöhen und den dynamischen Bereich der Proteinabundanz erweitern. Die Protokolle für die Probenvorbereitung werden daher stetig optimiert, um spezifisch Oberflächenproteine [7, 8], Phagosomen-enthaltende Konidien aus Makrophagen [9, 10] oder EVs [11] isolieren zu können.

Das „Surfome“ von *A. fumigatus*

In Abhängigkeit von der Zielstellung nutzen wir verschiedene Methoden für die Extraktion von Konidien-Oberflächenproteinen (surfome: *surface proteome*) [7, 8, 12]. Die Schwierigkeit bei der Auswahl und Anwendung der verfügbaren Methoden besteht vor allem darin, die Unterscheidung von cytosolischen und Oberflächenproteinen zu gewährleisten. Eine vergleichende Untersuchung mit Flußsäure/Pyridin (Zellwandproteine) und Trypsin-*shaving* (Surfome;

Abb. 2A) wurde von uns durchgeführt, um das Konidien-Surfome von *A. fumigatus* zu charakterisieren. Flußsäure ist in der Lage, GPI(Glykosylphosphatidylinositol)-verankerte Oberflächenproteine zu extrahieren. Beim Trypsin-*shaving*-Verfahren werden intakte Zellen, hier Konidien, kurz mit Trypsin behandelt, um Proteine der Zelloberfläche abzuspalten. Diese Herangehensweise führte zur Identifizierung des abundanten Konidienproteins CcpA (*conidial cell wall protein A*) [7]. Das in der Zellwand angereicherte CcpA (**Abb. 2B**) gehört vermutlich zu den Immunevasionsproteinen von *A. fumigatus* und ist für einen „Tarnkappen-Effekt“ verantwortlich. Das angeborene Immunsystem kann durch die von CcpA veränderte Oberfläche spezifische, pathogenassoziierte molekulare Muster (PAMPS) dieser Pilze schwerer wahrnehmen und folglich eine Infektion nicht effektiv abwehren. Eine Deletion des CcpA-Gens in *A. fumigatus* führte zu einem Stamm mit abgeschwächter Virulenz. Das Trypsin-*shaving*-Verfahren [13] ist unserer Erfahrung nach am besten für Untersuchungen von Konidien-Oberflächenproteinen geeignet, da es nachweislich die Durchlässigkeit der Konidienzellwand nicht verändert [12]. Dies ist vermutlich mit der kurzen Einwirkzeit des Enzyms (5 min) zu erklären, was die Trypsin-*shaving*-Methode zu einer selektiven und einfach anzuwendenden Methode für den Nachweis von Oberflächenproteinen (Abgrenzung zu cytosolischen Proteinen) macht.

Zusätzlich zu dem umfangreichen Zellwandproteom-Profil von ruhenden *A. fumigatus*-Konidien [7], haben wir über viele Jahre das „Surfome“ von *A. fumigatus* aller Entwicklungsstadien (von Konidien bis zum ausgewachsenen Pilzmyzel; **Abb. 1**) systematisch untersucht [7, 8, 12]. Unabhängig von der Surfome-Extraktionsmethode und dem Entwicklungsstadium von *A. fumigatus* wurden 39 Proteine (von insgesamt fast 1.000 Proteinen aus 5 verschiedenen Studien) überlappend identifiziert [8]. Die Kenntnis über ein solches *Core-Surfome* bietet Potenzial für die Entwicklung antifungaler Therapien.

Der Pilz manipuliert den Wirt

Unter Verwendung einer pigmentfreien, in ihrer Virulenz attenuierten Konidien-Mutante, die kein DHN-Melanin in der Zellwand produziert (*pksP*-Mutante) [14], konnten dank vergleichender Proteom- und bioinformatischer Analysen regulatorische Module

beim Wirt identifiziert werden, die vom Melanin beeinflusst werden [9]. Die für die Beseitigung der Konidien notwendige Senkung des pH-Werts innerhalb von Phagolysosomen wird beispielsweise durch Melanin reduziert (Hemmung der vATPase). Eine verminderte Induktion der Apoptose, Autophagie und proinflammatorischen Immunantwort durch Wildtyp-Konidien im Vergleich zur *pksP*-Mutante konnte experimentell nachgewiesen werden. Die Melaninschicht erlaubt es den Konidien, einige Zeit in Phagolysosomen zu überleben.

Eine alternative Methode zur Charakterisierung von Oberflächenproteinen ist deren selektive Biotinylierung mit Sulfo-NHS-LC-Biotin, welches an der Oberfläche zugängliche primäre Amine bindet (z. B. die ϵ -Aminogruppe des Lysins). Eine anschließende Reinigung der biotinylierten Proteine mittels Streptavidin-Affinitätssäulen oder Magnetic Beads ermöglicht dann eine gezielte proteomische Analyse von Oberflächenproteinen, die z. B. für Wirtspoteine zugänglich sein könnten [8]. Diese Methode bietet auch die Möglichkeit, solche Oberflächenproteine pathogener Pilze nachzuweisen, die an Wirtszellen binden. So konnten wir zeigen, dass das *A. fumigatus*-Oberflächenprotein HscA an das humane Wirtszellenprotein p11 (auch als S100A10 bezeichnet) bindet und somit als Adhäsion fungiert [15]. Gleichzeitig wird durch die Bindung die Phagozytose in Lungenepithelzellen oder Makrophagen induziert. Die Anwesenheit des Wirtspoteins p11 verhindert die Reifung des Phagosoms zum Phagolysosom. Dies führt dazu, dass diese den Weg des Endosomen-Recyclings einschlagen und somit eingeschlossene Sporen des Pilzes zur Zellmembran zurücktransportiert werden. Dadurch können die Konidien dem Verdau im Phagolysosom entkommen. Diese Erkenntnis ist auch von klinischer Relevanz: In Zusammenarbeit mit Agostinho Carvalho (Portugal) konnten wir einen SNP im p11-Gen des Menschen entdecken, welcher mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung einer invasiven Aspergillose bei Knochenmarkstransplantationen einhergeht und somit eine zukünftige Profilierung von Patienten ermöglichen könnte [15].

Extrazelluläre Vesikel aus Neutrophilen besitzen antifungale Eigenschaften

Neutrophile produzieren EVs sowohl spontan als auch nach Kontakt mit *A. fumigatus*-Konidien [6]. Wir konnten zeigen, dass pilzinfek-

tionsinduzierte EVs (iEVs) im Gegensatz zu Vergleichsgruppen (spontan freigesetzte: sEVs; durch Melanin-freie Konidien induziert: *pksP*-EVs) einen hemmenden Effekt auf das Pilzwachstum ausüben. Diese Erkenntnis beschreibt einen neuartigen Mechanismus des Wirts in der antifungalen Abwehr. Für die Proteomanalysen solcher EVs wurden alle Peptidextrakte sowohl mit TMT (*tandem mass tag*) markiert als auch unmarkiert für die labelfreie Quantifizierung (LFQ) vermessen. Die Auswertung ergab u. a., dass iEVs größere Mengen antimikrobieller Proteine im Vergleich zu Kontroll-EVs enthalten. Dazu zählen beispielsweise neutrophile Elastase, Cathepsin G, Azurocidin, Defensin 1 und der S100-A8/A9-Komplex (Calprotectin).

Da die Isolierung von „neutrophilen EVs“ aus humanem Blut aufwendig ist und Immunreaktionen stark spenderabhängig sind, haben wir in den letzten Jahren intensiv an Alternativen zur Untersuchung des antifungalen Potenzials von EVs aus Neutrophilen geforscht. Allein für die Proteomanalysen, mit deren Hilfe der oben beschriebene antifungale Wirkmechanismus entschlüsselt werden konnte, waren initial zehn Liter frisches Blut notwendig [6]. Permanente Zelllinien erhöhen die Effizienz dieser Art der Grundlagenforschung wesentlich, waren jedoch bislang für Neutrophile als Modell für die Pathogenese von *A. fumigatus* nicht etabliert oder nicht ausreichend vergleichbar mit den Eigenschaften von Primärzellen. Die menschliche myeloische Zelllinie PLB-985 differenziert in reife Neutrophile und bekämpft bakterielle Infektionen, vergleichbar mit primären Neutrophilen, durch NET-Formation (*neutrophil extracellular trap*) [16]. Unsere Tests ergaben, dass sich PLB-985-Zellen sehr ähnlich gegenüber *A. fumigatus* verhalten wie es auch primäre Neutrophile tun: Konidien werden internalisiert und in Phago(lyso)somen prozessiert. Auch *A. fumigatus* löst die Bildung von NETs aus und induziert die Freisetzung größerer Mengen EVs als Antwort auf eine Ko-Inkubation (iEVs) [11]. Aufgrund dieser Ergebnisse und der Tatsache, dass diese iEVs ebenfalls das Wachstum des Pilzes hemmen, konnten PLB-Zellen erstmal als Neutrophilen-Modell für Untersuchungen der Pathogenese von *A. fumigatus* etabliert werden.

Mithilfe von Proteomanalysen konnte zunächst eine effizientere Isolationsmethode für EVs entwickelt werden [11]. Die Aufreinigung mittels Größenausschlusschromatographie [17] erhöhte deren Reinheit gegen-

über der zentrifugationsbasierten Methode [18], da in EV-Präparationen mit ersterer Methode größere Mengen von EV-Markern (u. a. CD63 und CD81) gefunden wurden. Im nächsten Schritt wurden die Proteinprofile von EVs aus primären Zellen mit denen der Zelllinie verglichen (**Abb. 2C**). Insgesamt konnte eine signifikant höhere Anzahl an EV-Proteinen aus der Modellzelllinie [11] als aus primären Neutrophilen [6] detektiert werden. Obwohl nicht alle der antimikrobiellen Enzyme aus „primären EVs“ in der neutrophilartigen Zelllinie nachweisbar waren, eignen sich PLB-985-Zellen aufgrund der hohen Zahl an identifizierten Proteinen dennoch hervorragend, um Veränderungen im Proteinprofil zu detektieren. Aus dem direkten Vergleich von EVs zweier neutrophiler Zellarten (primär und Zelllinie), jeweils spontan als auch pilzinduziert und jeweils aus zwei verschiedenen EV-Isolationsstrategien gewonnen, zeigt sich, dass 84 Proteine in allen sechs Probenarten zu finden sind. Die Definition eines solchen *Core*-Proteoms kann wertvolle Hinweise liefern, essenzielle Funktionen von EVs bei der Pilzabwehr und Kommunikation von Zellen während der Infektion zu identifizieren.

Danksagung

Wir danken allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern der Arbeitsgruppe sowie allen Kooperationspartnern, die an der Konzeption, Erhebung und Analyse der vorgestellten Daten beteiligt waren. Ein besonderer Dank gilt allen Blutspendern, ohne die die Untersuchungen nicht möglich wären. Die Autoren danken der DFG (SFB/Transregio 124 – FungiNet) und dem BMBF (Leibniz-Zentrum für Photonik in der Infektionsforschung) für ihre finanzielle Unterstützung. ■

Literatur

- [1] Brown GD, Denning DW, Gow NA et al. (2012) Hidden killers: human fungal infections. *Sci Transl Med* 4: 165rv13
- [2] Bongomin F, Gago S, Oladele RO et al. (2017) Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision. *J Fungi* 3: 1–29
- [3] Thywissen A, Heinekamp T, Dahse HM et al. (2011) Conidial dihydroxynaphthalene melanin of the human pathogenic fungus *Aspergillus fumigatus* interferes with the host endocytosis pathway. *Front Microbiol* 2: 96
- [4] Schmidt F, Thywißen A, Goldmann M et al. (2020) Flotillin-dependent membrane microdomains are required for functional phagolysosomes against fungal infections. *Cell Reports* 32: 108017
- [5] Brakhage AA, Zimmermann A-K, Riviello F et al. (2021) Host-derived extracellular vesicles for antimicrobial defense. *microLife* 2: uqab003
- [6] Shopova IA, Belyaev I, Dasari P et al. (2020) Human neutrophils produce antifungal extracellular vesicles against *Aspergillus fumigatus*. *mBio* 11: e00596-20
- [7] Voltersen V, Blango MG, Herrmann S et al. (2018) Proteome analysis reveals the conidial surface protein CcpA

- essential for virulence of the pathogenic fungus *Aspergillus fumigatus*. mBio 9: e01557-18
- [8] Jia LJ, Krüger T, Blango MG et al. (2020) Biotinylated surface profiling identifies potential biomarkers for diagnosis and therapy of *Aspergillus fumigatus* infection. mSphere 5: e00535-20
- [9] Schmidt H, Vlais S, Krüger T et al. (2018) Proteomics of *Aspergillus fumigatus* conidia-containing phagolysosomes identifies processes governing immune evasion. Mol Cell Proteomics 17: 1084–1096
- [10] Goldmann M, Schmidt F, Kyrnizi I et al. (2021) Isolation and immunofluorescence staining of *Aspergillus fumigatus* conidia-containing phagolysosomes. STAR Protoc 2: 100328
- [11] Rafiq M, Rivieccio F, Zimmermann AK et al. (2022) PLB-985 neutrophil-like cells as a model to study *Aspergillus fumigatus* pathogenesis. mSphere 7: e00940-21
- [12] Blango MG, Pschibul A, Rivieccio F et al. (2020) Dynamic surface proteomes of allergenic fungal conidia. J Proteome Res 19: 2092–2104
- [13] Rodríguez-Ortega MJ, Norais N, Bensi G et al. (2006) Characterization and identification of vaccine candidate proteins through analysis of the group A *Streptococcus* surface proteome. Nat Biotechnol 24: 191–197
- [14] Jahn B, Langfelder K, Schneider U et al. (2002) PKSP-dependent reduction of phagolysosome fusion and intracellular kill of *Aspergillus fumigatus* conidia by human monocyte-derived macrophages. Cell Microbiol 4: 793–803
- [15] Jia LJ, Rafiq M, Radosa L et al. (2023) *Aspergillus fumigatus* hijacks human p11 to redirect fungal-containing phagosomes to non-degradative pathway. Cell Host Microbe 31: 373–388
- [16] Marin-Esteban V, Turbica I, Dufour G et al. (2012) Afa/Dr diffusely adhering *Escherichia coli* strain C1845 induces neutrophil extracellular traps that kill bacteria and damage human enterocyte-like cells. Infect Immun 80: 1891–1899
- [17] Lane RE, Korbie D, Trau M et al. (2019) Optimizing size exclusion chromatography for extracellular vesicle enrichment and proteomic analysis from clinically relevant samples. Proteomics 19: e1800156
- [18] Timar CI, Lorincz AM, Csepanyi-Komi R et al. (2013) Antibacterial effect of microvesicles released from human neutrophilic granulocytes. Blood 121: 510–518

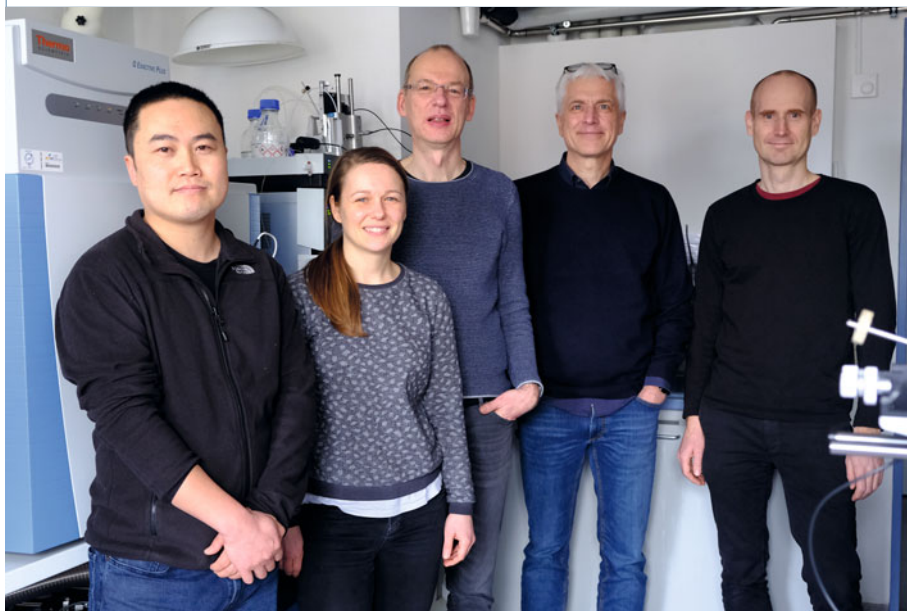
Funding note: Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.
Open Access: Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Axel A. Brakhage
 Leibniz Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie (Leibniz-HKI)
 Adolf-Reichwein-Straße 23
 D-07745 Jena

Institut für Mikrobiologie
 Friedrich-Schiller-Universität Jena
 Neugasse 23
 D-07743 Jena
 axel.brakhage@leibniz-hki.de

AUTORINNEN UND AUTOREN



Lei-Jie Jia, Arite Bigalke, Olaf Kniemeyer, Axel Brakhage (Abteilungsleiter) und Thomas Krüger (v. l. n. r.).

Arite Bigalke

2008–2014 Studium der Ernährungswissenschaften, Universität Jena (FSU). 2014–2019 Promotion (FSU Jena, Prof. Dr. G. Pohnert). 2019–2021 Postdoc (PD Dr. Dr. M. Kiehntopf). Seit 2021 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Leibniz-HKI (Prof. Dr. A. A. Brakhage) mit Schwerpunkten in der Wirkmechanismusforschung von antifungalen Substanzen sowie im Aufbau einer LC-MS-basierten Analyseplattform für Targetproteomanalysen.

Thomas Krüger

2000–2006 Studium der Ernährungswissenschaften, Universität Jena (FSU). 2006–2010 Promotion. 2010–2012 Postdoc. Seit 2013 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Leibniz-HKI (Prof. Dr. A. A. Brakhage) verantwortlich für LC-MS-basierte Proteomanalysen mit infektionsbiologischem Schwerpunkt (Interaktion von humanpathogenen Pilzen mit dem menschlichen Wirt).

Lei-Jie Jia

2005–2009 Biologiestudium (Pädagogische Universität Shandong, Jinan, China). 2009–2016 Promotion am Shanghai Institut für Biowissenschaften, Chinesische Akademie der Wissenschaften, Shanghai, China. Seit 2017 Postdoc am Leibniz HKI (Prof. Dr. A. A. Brakhage) mit Schwerpunkten Infektionsbiologie von *A. fumigatus*, intrazelluläre Prozessierung.

Olaf Kniemeyer

1991–1998 Studium der Biologie. 1998–2001 Promotion. 2002–2005 Postdoc. Seit 2005 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie (Leibniz-HKI) (Abt. Molekulare und Angewandte Mikrobiologie, A. Brakhage). Seit 2009 stellvertretender Abteilungsleiter. Schwerpunkte: Pathobiologie von *A. fumigatus* und neue Therapiestrategien.

Axel Brakhage

Seit 2004 Leiter Lehrstuhl für Mikrobiologie und Molekularbiologie, Institut für Mikrobiologie, Universität Jena. Seit 2005 Direktor, Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie (Leibniz-HKI) und Leiter der Abteilung Molekulare und Angewandte Mikrobiologie. Sprecher des BMBF-Konsortiums *InfectControl* sowie des SFB/TR Humanpathogene Pilze und ihr menschlicher Wirt – Netzwerke der Interaktion (*FungiNet*).