

# Das Prinzip Metaorganismus - eine neue Herausforderung nicht nur für die Zoologie

Thomas C. G. Bosch

Wir sind nicht allein: Alle mehrzelligen Organismen haben sich in der Gegenwart von Mikroben entwickelt und fast alle sind von einer Fülle von Mikroorganismen, dem Mikrobiom, besiedelt. Die meisten mehrzelligen Organismen und ihr Mikrobiom bilden sogar eine miteinander verflochtene, organisatorische Einheit, den sogenannten Metaorganismus. Die Forschung zu Metaorganismen hat in den letzten Jahren gezeigt, dass das Mikrobiom entscheidend an der Gestaltung der Lebensgeschichte seines Wirts beteiligt ist und eine Vielzahl von Wirtsfunktionen beeinflusst, die von der Entwicklungsbiologie über die Funktion des Nervensystems, die Reifung des Immunsystems, die Verarbeitung ansonsten unverdaulicher Nahrung, den Schutz vor pathogenen Bakterien oder Pilzen bis hin zum Verhalten der Tiere reichen. Das Metaorganismus-Prinzip stellt klassische Sichtweisen in der Zoologie und auch bestehende Disziplin-Grenzen infrage und steht für eine ganzheitliche Betrachtungsweise komplexer Lebensprozesse.

*Neue Techniken entdecken den Metaorganismus - so fangen Paradigmenwechsel an*

Bis vor Kurzem wurde den Mikroben, die auf und in Tieren leben, kaum Beachtung geschenkt. Zoologen studierten die Evolution, Entwicklung und das Funktionieren von Tieren in großen Einzelheiten

auf zellulärer und molekularer Ebene, ohne eine direkte und kausale Verbindung zur mikrobiellen Nachbarschaft zu ziehen. Es brauchte technologische Fortschritte in der Entschlüsselung der Erbinformation um eine völlig neue und weitgehend unsichtbare Welt sichtbar zu machen und in den Geweben und Organen eine Fülle von genetischen Fußabdrücken aufzudecken, die unzählig vielen Mikroorganismen zugeordnet werden können. Hochentwickelte Sequenzier- und Zellanalysemethoden sowie Computerprogramme, die blitzschnell die An- und Abwesenheit von Bakterien in komplexen Gemeinschaften abfragen können, lassen heute aus gewaltigen Datensätzen räumlich-zeitlich strukturierte Informationen entstehen, die tiefen Einblick in komplexe mikrobielle Lebensgemeinschaften gewähren. Es ist dadurch möglich geworden, das „Mikrobiom“ von Tieren (und dem Menschen) in einer Vielzahl von kranken und gesunden Zuständen zu bestimmen. Die Ergebnisse zeigen, dass Mikroben in Tieren allgegenwärtig sind, dass sich Tiere in einer mikrobiellen Welt entwickelt haben, und dass sie auf ihre assoziierten Mikroben angewiesen sind, um zu funktionieren (McFall-Ngai et al., 2013; Carrier and Bosch, 2022). Folglich ist ein individueller Wirtsorganismus eher als eine Assoziation synergistischer Wechselbeziehungen mit Bakterien, Ar-

chaeen, Pilzen, Viren und zahlreichen anderen mikroskopisch kleinen eukaryotischen Arten zu definieren (Abb. 1). Das Konzept des Metaorganismus betrachtet die dynamischen Gemeinschaften der assoziierten Bakterien, Archaeen, Pilze und Viren als integralen Bestandteil der Funktionalität des Wirts. Angesichts der Komplexität dieses mikrobiellen Ökosystems ist es schwierig, die kausalen Zusammenhänge beim Menschen zu entschlüsseln, was die neuen Arbeiten an Modellorganismen motiviert, die ich im folgenden Abschnitt diskutiere.

Um die grundlegende Rolle des Mikrobioms in der Evolution aufzudecken, ist es wichtig, experimentelle Ergebnisse von möglichst vielen verschiedenen Metaorganismen zu integrieren. Die Natur hat uns eine überwältigende Vielfalt an Tieren zur Verfügung gestellt, die wir studieren können, und die jüngsten technologischen Fortschritte haben die Entwicklung von genetischen und genomischen Werkzeugen zur Entwicklung von Modellorganismen für die Erforschung von Wirt-Mikroben-Interaktionen erheblich beschleunigt (Bosch et al., 2019). Keine einzelne Spezies kann jemals als universelles Modell dienen; jede einzelne Spezies hat einzigartige Eigenschaften, die je nach Fragestellung Vor- oder Nachteile haben. Mit Hilfe solcher Tier-Modelle besteht Hoffnung, ein vollständigeres Bild der Mechanismen zu erstellen, die den entscheidenden Interaktionen in einem bestimmten Metaorganismus zugrunde liegen.

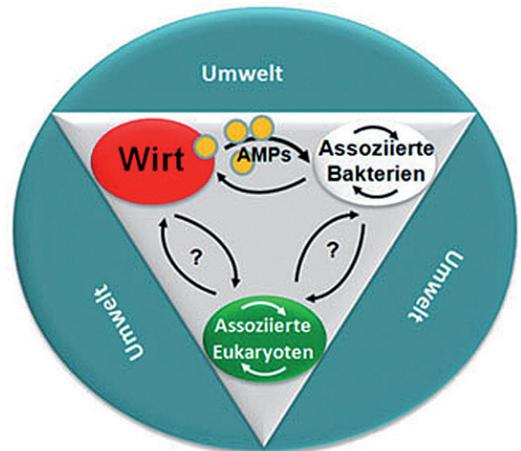


Abb. 1. Mehrzellige und viele einzellige Organismen sind Metaorganismen, die sich aus dem makroskopischen Wirt und synergetisch voneinander abhängigen Bakterien, Archaeen, Viren und zahlreichen anderen mikrobiellen und eukaryotischen Arten einschließlich Pilzen und Algensymbionten zusammensetzen. Antimikrobielle Peptide (AMP) sind an der Aufrechterhaltung einer spezifischen Mikrobengemeinschaft beteiligt. Umwelteinflüsse beeinflussen den Metaorganismus in vielfältiger Weise.

*Bekanntes muss neu gedacht werden - das disruptive Potential des Versuchstieres Hydra*

In ihrer Ursprünglichkeit haben Cnidaria wie der Süßwasserpolyyp *Hydra* (Nesseltiere gibt es seit rund 600 Millionen Jahren) Gene, Stoffwechselwege und ein angeborenes Immunsystem bewahrt, die in ähnlicher Form auch beim Menschen zu finden sind. Genetische Komplexität ist damit uralt und keineswegs ein Merkmal von sogenannten „höheren“ Tieren (Technau et al., 2005). Hinzu kommt, dass im Gegensatz zum Menschen mit seinen Tausenden von assoziierten Bakterienarten die Komplexität der mikrobiellen Gemeinschaften in *Hydra* deutlich reduziert

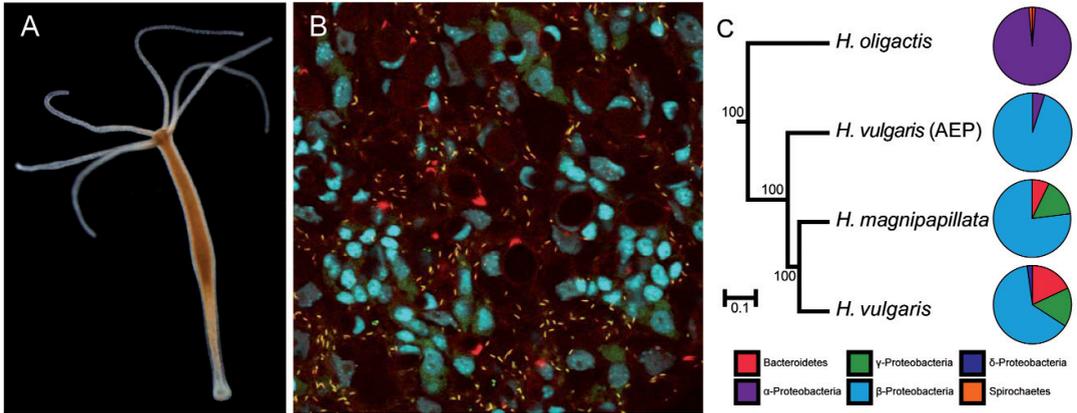


Abb. 2. *Hydra* und seine assoziierten Bakterien. A. Lebendaufnahme eines *Hydra oligactis* Polypen. B. Fluoreszenz in situ (FISH) Aufnahme bakterieller Endosymbionten in *Hydra oligactis* (blau – Zellkerne von *Hydra*, rot - Aktinfilamente, gelb – spezifisch gefärbte Endosymbionten). C. Vergleich der bakteriellen Zusammensetzung unterschiedlicher *Hydra* Arten (Credit: Sebastian Fraune).

ist. Zu unserer Überraschung entdeckten wir vor einiger Zeit (Fraune and Bosch, 2007; Franzenburg et al., 2013), dass die äußere Epitheloberfläche von *Hydra* dicht mit einer stabilen, artenreichen Bakteriengemeinschaft besiedelt ist (Abb. 2). Seit dieser Entdeckung hat sich *Hydra* als hervorragendes Modell für die Untersuchung von Wirt-Mikroben-Interaktionen und der Funktion von Metaorganismen *in vivo* erwiesen (Bosch, 2013; Bosch and Miller, 2016; Deines and Bosch, 2017; Klimovich et al., 2019; McFall-Ngai and Bosch, 2021). Bemerkenswerterweise unterstützt jede *Hydra*-Art langfristige Assoziationen mit einer anderen Gruppe von Bakterien, was darauf hindeutet, dass der Wirt einen spezifischen Selektionsdruck auf sein Mikrobiom ausübt (Bosch and Fraune, 2007; Franzenburg et al., 2013). Jede Art trägt gewissermaßen eine art-spezifische bakterielle Signatur (Abb. 2C). Dies trifft sowohl auf Tiere zu, die unmittelbar dem Freiland entnommen

worden sind, als auch auf Tiere, die über Jahrzehnte unter kontrollierten Laborbedingungen gehalten wurden.

Dies bedeutet allerdings nicht, dass Änderungen in der Lebenswelt überhaupt keinen Einfluss auf die Bakterienzusammensetzung hätten. In Polypen, die aus dem Freiland in die Laborkultur genommen wurden, konnten wir sehr wohl zumindest geringfügige Änderungen in der bakteriellen Zusammensetzung notieren. Die Änderungen sind allerdings niemals so drastisch, dass sie die artspezifische Signatur verwischen würden. Ähnliche Beobachtungen wurden zwischenzeitlich in vielen Tier- und auch Pflanzenarten gemacht. Vor kurzem erst konnte eine Arbeitsgruppe aus dem MPI in Tübingen mit einer genetischen Analyse, in der das Erbgut von Menschen aus Afrika, Asien und Europa mit dem ihrer jeweiligen Darmflora verglichen wurden, zeigen, dass Mikroorganismen auch den Menschen seit zehntausenden Jahren begleiten (Suzuki et

al., 2022). Bei der Mehrzahl der untersuchten Arten von Mikroben stimmte die Abstammungsgeschichte überraschend gut mit der des Menschen überein. Die Ergebnisse unterstreichen, dass Mikroben die evolutionäre Entwicklung von Tieren und dem Menschen von Anfang an mitbegleitet haben. Der Begriff „Phylosymbiose“ wurde eingeführt (Lim and Bordenstein, 2020), um diese Ko-Evolution oder auch Ko-Spezifikation zu beschreiben. Ganz offenbar liegt daher auf der artspezifischen Wirt-Mikroben-Beziehung ein ungeheuer starker Selektionsdruck.

### *Das Immunsystem von Hydra kümmert sich um die symbiotischen Bakterien*

Die Erkenntnis, dass stammesgeschichtlich alle vielzelligen Organismen in einem Meer voller Mikroben entstanden und auch heute ständig von einer Vielzahl an Mikroben umgeben sind, und dass jeder Wirt „seine“ ganz spezifische Mikrobiota formt, lässt uns heute vermuten, dass dem angeborenen Immunsystem bei dieser Auswahl der symbiotischen Mikroben eine entscheidende Funktion zukommt. Experimentelle Hinweise in *Hydra* unterstützen diese Vermutung. Bei der Erstellung eines Profils der Mikrobiota auf dem *Hydra*-Epithel bis zu 15 Wochen nach dem Schlüpfen konnten wir verschiedene und reproduzierbare Stadien der Besiedlung beobachten (Franzenburg et al., 2023 b): Auf eine hohe anfängliche Variabilität und das Vorhandensein zahlreicher verschiedener Bakterienarten folgt ein vorübergehendes Überwiegen derjenigen Bakterienarten, die später die erwachsene Mikrobiota dominieren. Am Ende des Besiedelungsprozesses kommt

es zu einem drastischen Rückgang der Vielfalt. Die Anwendung eines mathematischen Modells ermöglichte es uns, interessante Vorhersagen zu treffen. Unter anderem scheinen deterministische und vom Wirt stammende Faktoren erforderlich zu sein, um die stark schwankende Dynamik der Bakterienpopulation zu begrenzen. Als entscheidende Wirtsfaktoren, die die Zusammensetzung der kolonisierenden Mikroorganismen von *Hydra* bestimmen, haben wir das große Spektrum an antimikrobiellen Peptiden (AMPs), also wichtiger Komponenten des angeborenen Immunsystems, identifiziert (Bosch und Zasloff, 2021). Das Gleichgewicht zwischen Wirt und Mikroben im Metaorganismus ist empfindlich und AMP spielen dabei offenbar eine entscheidende Rolle, wie unsere Laborexperimente belegen. Wir untersuchten *Hydra*-Polypen, die das winzige AMP „Periculin“ vermehrt in ihren Zellen herstellen. Zuviel Periculin bedeutet nun aber nicht, dass die Mikroben einfach verschwinden. Es bedeutet vielmehr, dass sich die Zusammensetzung der Mikrobiota innerhalb des Metaorganismus *Hydra* erheblich ändert (Franzenburg et al., 2013 a). Offensichtlich benutzt der Wirt dieses und ähnliche Moleküle, um zu kontrollieren, welche Mikroben in welcher Menge das Gewebe besiedeln dürfen. Das Immunsystem kann daher als die Hardware für ein funktionierendes Interspezies-Netzwerk angesehen werden. Der Vergleich zu einem Türsteher in einem Nachtclub, der dafür engagiert ist, die richtigen Mikroben hereinzulassen und die weniger erwünschten hinauszuerwerfen, liegt nahe. Infolge der Erkenntnis, dass antimikrobielle Peptide und andere

Komponenten des Immunsystems Schlüsselfaktoren dafür sind, dass sich die richtigen Mikroben ansiedeln und die weniger erwünschten verdrängt werden können, hat sich die Sichtweise auf die Rolle des Immunsystems im letzten Jahrzehnt grundlegend geändert (Bosch, 2014). Zahlreiche Beobachtungen bei *Hydra* deuten darauf hin, dass sich das Immunsystem entwickelt hat, um die Zusammensetzung des symbiotischen Mikrobioms zu kontrollieren. Die Arbeit hat zu einem Paradigmenwechsel in der evolutionären Immunologie beigetragen: Komponenten des angeborenen Immunsystems mit seinen wirtsspezifischen antimikrobiellen Peptiden und einem reichhaltigen Repertoire an Mustererkennungsrezeptoren scheinen sich eher aus der Notwendigkeit heraus entwickelt zu haben, die ansässigen nützlichen Mikroben zu kontrollieren, als wegen invasiver Krankheitserreger (Bosch, 2014).

### *Bakterien interagieren mit den Nervenzellen von Hydra*

Das anatomisch einfache Nervensystem besteht in einem adulten *Hydra*-Polypen aus etwa 3000 Neuronen, die netzartig miteinander verbunden sind und zu zwei morphologischen Typen gehören: sensorische Nervenzellen und Ganglienzellen (s. Umschlagsbild). Die Nervenzellen differenzieren sich kontinuierlich aus den multipotenten interstitiellen Stammzellen und bilden zwei scheinbar autonome Nervennetze, die in die ektodermale und endodermale Epithelschicht eingebaut sind (Bosch et al., 2017; Giez et al., 2021). *Hydra* fehlt eine Zentrale für die Informationsverarbeitung.

Um die einzelnen Neuronen von *Hydra* molekularbiologisch in der Tiefe zu verstehen, haben wir vor kurzem in den 3000 Nervenzellen eines erwachsenen Polypen jeweils die gesamte Genaktivität mit Hilfe der Einzelzell-RNA-Sequenzierungstechnologie ermittelt. Die molekulargenetische Analyse der einzelnen Nervenzellen zeigte, dass verschiedene Subpopulationen von Neuronen mit den Mitteln des angeborenen Immunsystems einen direkten Einfluss auf die Dichte und Zusammensetzung der symbiotischen Bakterien ausüben (Klimovich et al., 2020). Verschiedene Neuronentypen, darunter auch die Schrittmacher-Neuronen, produzieren Neuropeptide, die eine hochselektive antimikrobielle Aktivität aufweisen und die Zusammensetzung und räumliche Verteilung der mikrobiellen Gemeinschaften auf dem *Hydra*-Körper verändern (Augustin et al., 2019; Klimovich et al., 2020). Darüber hinaus produzieren Neuronen in *Hydra* viele Komponenten des angeborenen Immunsystems, wie zum Beispiel eine Reihe von MAMP-Rezeptoren (Mikroben-assoziierte molekulare Muster). Die Expression von Toll- und NOD-ähnlichen Rezeptoren und auch dem C-Typ-Lektin in den Nervenzellen weist sie als immunkompetente Zellen auf. Das war eine unerwartete Wendung: Nervenzellen interagieren also mit Hilfe der Werkzeuge des Immunsystems mit den symbiotischen Mikroben und spielen eine entscheidende Rolle bei der Stabilisierung des Metaorganismus *Hydra* (Klimovich and Bosch, 2018).

Was können neuronale Netzwerke in *Hydra* leisten? Zu den spontanen Verhaltensweisen von *Hydra* gehören die rhyth-

mischen spontanen Körperkontraktionen, die mit einer spezifischen elektrophysiologischen Aktivität, den so genannten Kontraktionsimpulsen, korreliert sind (Abb. 3). Auslöser für die spontanen Kontraktionen des Muskelgewebes sind Schrittmacherzellen des Nervensystems. Da die Neuronen in unmittelbarem Kontakt zum Mikrobiom stehen (Giez et al., 2021), stellte sich die Frage, ob symbiotische Bakterien zu den spontanen Kontraktionen von *Hydra* beitragen. Ein ungestörter erwachsener *Hydra*-Polyp kontrahiert spontan mit einer Frequenz in der Größenordnung von 5-10 Kontraktionen pro Stunde (Abb. 3 A). Die Kontraktionen werden durch Schrittmacherzellen elektrisch ausgelöst.

Der Vergleich von *Hydra*-Polypen, die eine typische bakterielle Besiedlung aufwiesen, mit solchen, bei denen das Mi-

krobiom vollständig entfernt wurde, hat gezeigt (Murillo-Rincon et al., 2027), dass Polypen ohne bakterielle Besiedlung eine Verringerung der Kontraktionen um etwa die Hälfte haben (Abb. 3 b). Gleichzeitig wurde der Rhythmus der Bewegungen gestört und die Pausen zwischen den Kontraktionen waren zum Teil deutlich länger. Das Fehlen des spezifischen Mikrobioms in *Hydra* beeinträchtigte also die peristaltischen Bewegungen in der Körpersäule. In einem weiteren Schritt stellten wir die spezifische bakterielle Besiedlung in den keimfreien Organismen wieder her. Die Wiederbesiedlung mit den fünf Hauptvertretern des Mikrobioms führte zu einer deutlichen Verbesserung der Peristaltik, wenngleich sich auch dann das Kontraktionsmuster nicht vollständig normalisierte (Abb. 3 b). Unterstützt wurden diese Befunde durch die Beobach-

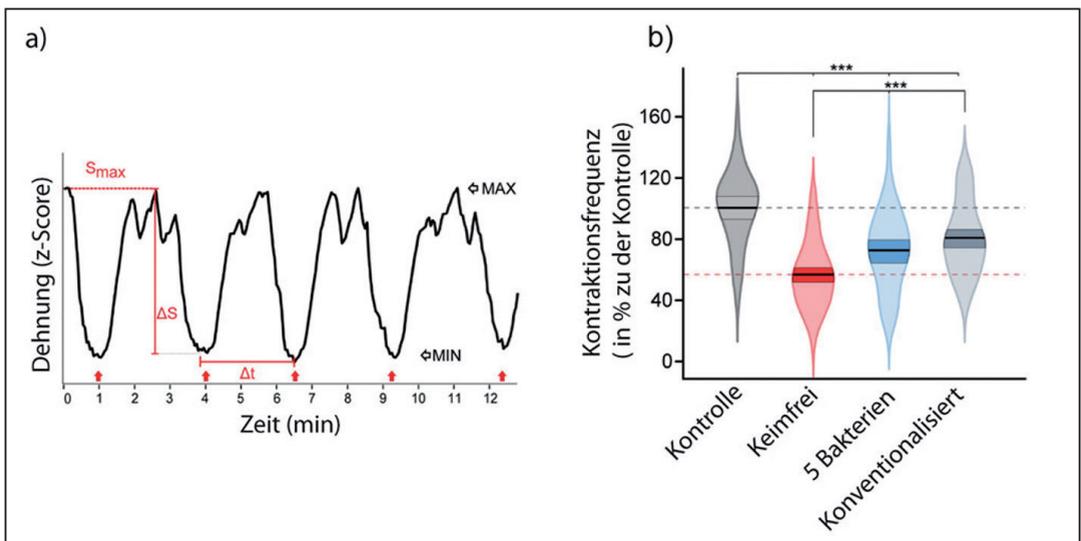


Abb. 3. Bestimmte Verhaltensmuster, wie spontane Kontraktionen der Körpersäule von *Hydra*, sind unter der Kontrolle der symbiotischen Bakterien. (a) Rohdaten der Analyse der Kontraktionen. (b) Spontane Kontraktionen der Körpersäule werden von Bakterien beeinflusst. Keimfreie Tiere haben eine deutlich geringere Kontraktions-Frequenz als Kontrolltiere. Mit der Zugabe von Bakterien kann der Effekt wieder rückgängig gemacht werden (modifiziert aus Murillo-Rincon et al., 2017).

tung, dass ein aus den kolonisierenden Bakterien hergestellter Extrakt einen ähnlich positiven Einfluss hatte. Zusammengekommen deuten diese Beobachtungen darauf hin, dass das natürliche und vollständige *Hydra*-Mikrobiom für eine normale Spontankontraktilität unerlässlich ist (Murillo-Rincon et al., 2017). Noch nicht identifizierte Moleküle, die von den Bakterien ausgeschieden werden, können in den Kontrollmechanismus der Schrittmacherzellen eingreifen.

Interessanterweise gilt das nicht nur für den einfachen Süßwasser Polypen *Hydra*. Ein Vergleich der molekularen Architektur der Schrittmacher-Neuronen von *Hydra* mit dem pharyngealen Schrittmacherkomplex des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans* und mit bestimmten Zellen im enterischen Nervensystem der Maus macht deutlich, dass es sich hier um eine stammesgeschichtlich konservierte Ausstattung von bestimmten Nervenzellen handelt (Klimovich et al., 2020). Spontane peristaltische Kontraktionen des Darmgewebes erweisen sich damit als ein evolutionär uraltes neurogenes Verhalten, das von mikrobiellen Signalen abhängt und lebensnotwendig ist. Zusammengekommen unterstützen diese Beobachtungen das sich abzeichnende Paradigma, dass die Kommunikation zwischen dem Nervensystem bzw. den Nervensystemen und dem Mikrobiom in beide Richtungen verläuft (Klimovich and Bosch, 2020). Das Nervensystem empfängt Signale aus dem Mikrobiom, die das Verhalten und die Entwicklung des Wirts beeinflussen, und produziert andererseits Neuropeptide mit antimikrobieller Aktivität, um die Zusammensetzung und

räumliche Anordnung der Mikroben zu kontrollieren. Die Beziehung zwischen den Neuronen und dem Mikrobiom ist dabei evolutionär deutlich älter als das zentrale Nervensystem, da diese Interaktion auch in Tieren wie *Hydra*, denen ein zentrales Nervensystem fehlt, ausgeprägt vorhanden ist. Wir stellen daher fest, dass Neuronen nicht in Isolation funktionieren und sich vermutlich ohne mikrobielle Signale nicht einmal normal entwickeln können (Klimovich and Bosch, 2020). Das Nervensystem ist vollständig in seine mikrobielle Umgebung integriert.

### *Verlangt das Zusammenspiel von Körper und Mikroorganismen nach einer Neudefinition des Individuums?*

Das Konzept des Metaorganismus postuliert, dass auch der menschliche Körper keine in sich geschlossene Einheit darstellt. Sowohl die Entwicklung als auch das Funktionieren des Menschen ist von einem dynamischen und interaktiven Zusammenwirken menschlicher und bakterieller Zellen abhängig. Müssen wir uns angesichts der vielfältigen und engen Interaktionen zwischen Mikroben und menschlichen Zellen also Gedanken machen, das „Ich“ neu definieren? Der Anteil der bakteriellen Zellen liegt dabei bei Mensch und Tier bei etwa 50 Prozent. Dieser hohe Grad der Durchdringung von menschlichem und bakteriellem Leben, regt dazu an, die drei klassischen Referenzsysteme des biologischen Individuums - das Immunsystem, das Gehirn und das Genom - zu überdenken (Rees, Bosch and Douglas, 2018).

Das menschliche „Ich“ anhand des Immunsystems zu definieren, liegt unter an-

derem an seiner Funktion, den Körper gegen schädliche Einflüsse von außen zu schützen. Es muss also gewissermaßen auf molekularer Ebene zwischen Selbst und Nicht-Selbst unterscheiden können. So entsteht eine scharfe Trennlinie zwischen menschlichem und nicht-menschlichem Organismus, etwa bei der Erkennung und Abwehr von Krankheitserregern. Wie ich bereits erläutert habe, sind bakterielle Moleküle ein elementarer Bestandteil dieser Erkennungsprozesse des Immunsystems und Bakterien sind essentielle Komponenten des Immunsystems. Das, was traditionell als Teil des menschlichen Selbst betrachtet wurde, ist also stattdessen zu großen Teilen bakteriellen Ursprungs, also Nicht-Selbst. Ähnlich ist es mit dem Gehirn und seiner klassischen Interpretation als Sitz zentraler menschlicher Züge wie der Persönlichkeit, der Selbsterkenntnis oder der Emotionen: Die bakteriellen Besiedler des Körpers kommunizieren mit dem Nervensystem und nehmen so direkt oder indirekt Einfluss auf kognitive Prozesse, das Sozialverhalten und die Psyche. Die Prozesse, mit denen das Gehirn das menschliche Individuum prägt, sind also auch hier untrennbar mit der engen Verflechtung von Organismus und Bakterien verbunden. Bleibt als drittes Referenzsystem für das „Ich“ noch das menschliche Genom, also die Gesamtheit der Erbinformationen. Das Genom gilt als weithin unveränderlich und zugleich einzigartig bei jedem Menschen. Allerdings hat sich herausgestellt, dass mikrobielle Gene einen großen Anteil an der Ausprägung menschlicher Eigenschaften haben. Da die Bakterienbesiedlung des Körpers nicht statisch ist, verhält sich auch das

mikrobielle Genom im Gegensatz zum menschlichen hochgradig variabel. Seine Eigenschaften können sich also im Laufe der Zeit grundlegend ändern und tragen in ihrer Variabilität zur genetischen Ausstattung des Körpers bei. Bakterien beeinflussen damit nicht nur die menschlichen Erbinformationen, sie machen sie zu einem großen Teil aus. Die Definition des menschlichen Individuums anhand einer festen genetischen Ausstattung erscheint damit also ebenfalls überholt.

Im größeren Zusammenhang betrachtet fordert dieses Neudenken des menschlichen Individuums auch klassische wissenschaftliche Disziplinengrenzen heraus (Rees et al., 2018). Mit dem Zeitalter der Metaorganismus-Forschung ist also nicht nur ein Umbruch in den Lebenswissenschaften verbunden; vielmehr ist die Mikrobiomforschung eine Einladung an die Geisteswissenschaften, den Begriff des Menschen nach der Natur-Mensch-Trennung neu denken zu lernen. James Lovelocks und Lynn Margulis' Mitte der 1960er-Jahre entwickelte Gaia-Hypothese der Erde als ein durch endlose Wechselwirkungen verbundenes Lebewesen (Lovelock, 1992) fügt sich nahtlos in dieses Gedankengebäude ein. Die Mikrobiomforschung zeigt damit auch, wie sich mit einem immer genaueren Verständnis der genetischen und molekularen Prozesse des Lebens auch die Wissenschaft insgesamt neu definiert.

*Vom Tunnelblick und der Reduktion hin zu einer ganzheitlichen Betrachtung von Tier und Mensch*

Alle vielzelligen Organismen sind dauerhaft mit spezifischen Gemeinschaften

von Mikroorganismen assoziiert und bilden mit ihnen eine funktionelle Einheit, den „Metaorganismus“ oder „Holobiont“. Immer mehr spricht dafür, dass dieser Metaorganismus nicht nur über Gesundheit und Krankheit mitentscheidet, sondern sogar tierisches und menschliches Verhalten beeinflusst und letztendlich nach einer neuen Definition des Begriffes „Individuum“ verlangt. Bei diesem Sichtbarwerden des bisher Verborgenen wird auch klar, dass wir viele althergebrachte und vertraute Zusammenhänge neu denken müssen. Das Bemühen einzelner, separater Disziplinen und der Tunnelblick des Spezialisten genügt nicht mehr für das Studium komplexer Lebensprozesse. Tieferen Einblick verspricht nur eine ganzheitliche Betrachtungsweise, die Disziplinen-übergreifend angelegt ist und jeden Organismus als eine multiorganismische Einheit sieht, die sich durch die in ihr stattfindenden Wechselwirkungen definiert. Wie bereits vor mehr als einem Jahrzehnt vorgeschlagen (Bosch and McFall-Ngai, 2011), bleibt das Studium der Wechselwirkungen und das Entschlüsseln der Regeln, nach denen Metaorganismen als Einheit funktionieren, die große Herausforderung der interdisziplinär aufgestellten Zoologie des 21. Jahrhunderts.

## Danksagung

Ich bin der Deutschen Forschungsgemeinschaft dankbar für die langjährige Förderung meiner Arbeit (u.a. Bo 848/17-1, SFB 1182 „Ursprung und Funktion von Metaorganismen“). Ich danke ferner dem Canadian Institute for Advanced Research

(CIFAR) und dem Wissenschaftskolleg zu Berlin für großzügige Unterstützung.

## Zitierte Literatur

- Augustin R, K Schröder, AP Murillo Rincón, S Fraune, F Anton-Erxleben, E-M Herbst, J Wittlieb<sup>1</sup>, M Schwentner, J Grötzinger, TM Wassenaar, TCG Bosch (2017) A secreted antibacterial neuropeptide shapes the microbiome in Hydra. *Nature Comm.*, 8(1):69
- Bosch TCG and McFall-Ngai M (2011). Metaorganisms as the new frontier. *Zoology* 114, 185–190
- Bosch Thomas C.G. (2013) Cnidarian-Microbe Interactions and the Origin of Innate Immunity in Metazoans. *Ann Rev Microbiol Vol 67*, 499-518 pdficon
- Bosch TCG (2014) Rethinking the role of immunity: lessons from Hydra. *Trends in Immunology* 35 (2014), pp. 495-502 DOI 10.1016/j.it.2014.07.008
- Bosch TCG and Miller D (2016). The Holobiont Imperative: Perspectives from Early Emerging Animals. Springer New York
- Bosch TCG, Guillemin K, McFall-Ngai M (2019) Evolutionary “experiments” in symbiosis: the study of model animals provides insights into the mechanisms underlying diversity of host-microbe interactions”. *BioEssays*, e1800256
- Bosch T.C.G., A. Klimovich, T. Domazet-Lošo, S. Gründer, T.W. Holstein, G. Jékely, D.J. Miller, A.P. Murillo-Rincon, F. Rentzsch, G.S. Richards, K. Schröder, U. Technau, R. Yuste (2017) Back to the Basics: Cnidarians Start to Fire. *Trends in Neurosciences*, 40(2): 92 – 105
- Bosch TCG and McFall-Ngai M (2021) Animal development in the microbial world: Rethinking the conceptual framework. Academic Press, 2021. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2020.11.007>;
- Bosch TCG, Zasloff M. (2021) Antimicrobial Peptides – or How Our Ancestors Learned to Control the Microbiome. *mBio*. 2021 Sep 28:e0184721
- Carrier TJ, Bosch TCG (2022). Symbiosis: the other cells in development. *Development*. 149(13):dev200797. doi: 10.1242/dev.200797.

- Deines P and Bosch TCG (2017) Transitioning from Microbiome Composition to Microbial Community Interactions: The Potential of the Metaorganism Hydra as an Experimental Model. *Front. Microbiology* 7:1610 doi: 10.3389/fmicb.2016.01610
- Fraune S and Bosch TCG (2007) Long-term maintenance of species-specific bacterial microbiota in the basal metazoan Hydra. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 13146-13151
- Fraune S, R Augustin, F Anton-Erxleben, Jörg Wittlieb, C Gelhaus, V. B. Klimovich, M. P. Samoilovich, and T.C.G. Bosch (2010) In an early branching metazoan, bacterial colonization of the embryo is controlled by maternal antimicrobial peptides *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , 107,18067-18072
- Franzenburg S, J Walter, S Künzel, JF Baines, TCG Bosch, S Fraune (2013 a) Distinct antimicrobial tissue activity shapes host species-specific bacterial associations. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110(39):E3730-8 pdficon
- Franzenburg S, S Fraune, P. M. Altrock, S. Künzel, J. F. Baines, A. Traulsen, T.C.G. Bosch (2013 b) Bacterial colonization of Hydra hatchlings follows a robust temporal pattern. *ISME J.* 2013 Apr;7(4):781-90. The article has been selected for Faculty 1000 – F1000Prime. It was recommended as being of special significance in its field
- Giez C, Klimovich A, Bosch TCG (2021) Neurons interact with the microbiome: an evolutionary-informed perspective. *Neuroforum*, 27(2): 89–98
- Klimovich, A. V. and Bosch, T. C. (2018), Rethinking the Role of the Nervous System: Lessons From the Hydra Holobiont. *BioEssays*. . doi:10.1002/bies.201800060
- Klimovich A, Wittlieb J, Bosch TCG (2019) Transgenesis in Hydra to characterize gene function and visualize cell behaviour. *Nature Protocol*, <https://rdcu.be/bFvBI>
- Klimovich A, Giacomello S, Björklund Å, Faure L, Kaucka M, Giez C, Murillo-Rincon AP, Matt A-S, Willoweit-Ohl D, Crupi G, de Anda J, Wong GCL, D'Amato M, Adameyko I, Bosch TCG (2020) Prototypical pacemaker neurons interact with the resident microbiota. *Proc Natl Acad Sci US*, July 9 2020
- Lim SJ, Bordenstein SR. An introduction to phyllosymbiosis. *Proc Biol Sci.* 2020 Mar 11;287(1922):20192900. doi: 10.1098/rspb.2019.2900. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32126958; PMCID: PMC7126058.
- Lovelock J (1992) Gaia: Die Erde ist ein Lebewesen. (Aus dem Engl. übertr. von Jochen Egger und Marcus Würmli.) Scherz, Bern, München, Wien 1992. ISBN 3-502-17420-2
- McFall-Ngai M, Hadfield MG, Bosch TCG et al (2013). Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 3229-3236
- McFall-Ngai M and Bosch TCG (2021) Animal development in the microbial world: The power of experimental model systems. *Current Topics in Developmental Biology*. Academic Press 2021. ISSN 0070-2153.
- Murillo-Rincon AP, Klimovich A, Pemöller E, Taubenheim J, Mortzfeld B, Augustin R, Bosch TCG (2017) Spontaneous body contractions are modulated by the microbiome of Hydra. *Sci Rep.* 7(1):15937
- Rees T, Bosch TCG, Douglas AE (2018): How the microbiome challenges our concept of self. *PLoS Biol.* 16(2):e2005358.
- Taichi A. Suzuki et al. Codiversification of gut microbiota with humans. *Science* 377,1328-1332(2022).DOI:10.1126/science.abm7759
- Technau U, Rudd S, Maxwell P, Gordon PM, Saina M, Grasso LC, Hayward DC, Sensen CW, Saint R, Holstein TW, Ball EE, Miller DJ. Maintenance of ancestral complexity and non-metazoan genes in two basal cnidarians. *Trends Genet.* 2005 Dec;21(12):633-9. doi: 10.1016/j.tig.2005.09.007. Epub 2005 Oct 13. PMID: 16226338.

Prof. Dr. Thomas C. G. Bosch,  
 Zoologisches Institut der Universität Kiel,  
 Am Botanischen Garten 1-9, 24118 Kiel  
 tbosch@zoologie.uni-kiel.de