

Mikrobielle und chemische Ökologie mariner Schwamm-Mikroorganismen-Interaktionen

Ute Hentschel Humeida

Zusammenfassung

Schwämme (Stamm Porifera) sind ein wichtiger Bestandteil von aquatischen und insbesondere von marinen Lebensgemeinschaften. Als sesshafte Wirbellose (Invertebraten) besitzen Schwämme weder Panzer noch Zähne oder Klauen zu ihrer Verteidigung. Anstelle dessen haben sich chemische Verteidigungsstrategien herausgebildet, die in der Natur dazu dienen, Fraßfeinde abzuwehren oder das Überwachsenwerden durch andere Tiere oder Biofilme zu verhindern. Eine Reihe solcher mariner Naturstoffe findet Gebrauch in pharmakologischen, medizinischen oder biotechnologischen Anwendungen.

Ein weiteres Kennzeichen vieler Schwämme ist die große Menge an Mikroorganismen, die meist extrazellulär im Tier vorliegen und die bis zu einem Drittel der Schwammbiomasse ausmachen können. Die bakteriellen Symbionten sind meist hochgradig spezifisch mit ihren Schwammwirten assoziiert. Aufgrund der großen Menge und Vielfalt von Mikroorganismen in Schwämmen erscheint die Hypothese naheliegend, dass mikrobielle Symbionten an der Biosynthese von Sekundärmetaboliten beteiligt, wenn nicht gar dafür verantwortlich sind. Im Vortrag wird der aktuelle Stand der Forschung diskutiert. Ein besonderes Augenmerk wird auf neue Erkenntnisse gelegt, die auf der Anwendung von so genannten Hochdurchsatz-Sequenzier-Technologien (»next generation sequencing«) beruhen.

Summary

Microbial and chemical ecology of marine sponge-microorganisms interactions

Sponges (phylum Porifera) are an important component of aquatic and especially of marine ecosystems. Sponges are sessile invertebrates that lack physical defenses, such as shells, claws or teeth. Instead, chemical defenses have evolved that serve to protect the animals against predators or biofouling. A number of such sponge-derived marine natural products have found use in pharmacological, medical or biotechnological applications. A second property of sponges are the large number of microorganisms that are located extracellularly within the mesohyl matrix and that may contribute up to one third to the biomass of the animal. The microbial symbionts are specifically associated with their sponge hosts. Because of the dense and diverse microbial communities within sponges, current hypothesis holds that the associated symbionts may be responsible for the biosynthesis of secondary metabolites that has originally been attributed to the sponge host. In this paper, I will discuss the current state of the literature and present new results obtained by next generation sequencing methods.

✉ Prof. Dr. Ute Hentschel Humeida, GEOMAR Helmholtz-Zentrum für Ozeanforschung Kiel, Marine Mikrobiologie, Düsternbrooker Weg 20, 24105 Kiel; uhentschel@geomar.de

Einführung

Hinter dem etwas sperrigen Titel des Beitrags »Mikrobielle und chemische Ökologie mariner Schwamm-Mikroorganismen-Interaktionen« verbirgt sich ein sehr neues und sehr spannendes Forschungsthema, die Mikrobiologie von Meeresschwämmen.

Schwämme bilden den Tierstamm Porifera, der zu den ältesten Tierstämmen in der Erdgeschichte gehört. Fossilienfunde datieren bis 700 Millionen Jahre zurück zum Ende des Präkambriums. Taxonomisch sind die Schwämme weit aufgespalten in mindestens 15 000 beschriebene und sicher noch einige Tausend noch nicht beschriebene Arten. Sie sind als sessile Suspensionsfiltrierer häufig im Benthos als Besiedler des Meeresbodens zu finden. Tausende von Litern werden von ihnen täglich eingesaugt und wieder ausgeschieden, wobei sie für ihre Ernährung kleine Partikel herausfiltern. Auf diese Weise verknüpfen sie das Ökosystem des freien Wasserbereiches, des Pelagials, mit dem der Bodenzone, des Benthos.

Schwämme stellen eine reichhaltige Quelle an Naturstoffen dar, über 5300 Substanzen sind bisher bekannt. Meist waren es Pharmazeuten und Naturstoffchemiker, die sich mit dieser Tiergruppe beschäftigt haben. Bemerkenswert ist auch, dass inzwischen von einigen Schwämmen die Genome veröffentlicht sind.

Schwämme kommen in allen Formen und Farben vor, von kleinen, schuhsohlenartigen, flächigen Gebilden, die auf einem Stein festsitzen, bis zu weinfässergrößen Arten in der Karibik, von unauffällig braunen bis zu orange oder leuchtend gelb gefärbten. Wir haben mehrheitlich an *Aplysina aerophoba* (Goldschwamm, Demospongiae [Hornkieselchwämme], Abb. 1a), einem Mittelmeerschwamm, gearbeitet. Kolonien von *A. aerophoba* können über 1 m Durchmesser erreichen, die einzelnen Röhren können bis 4 cm hoch werden.

Schwämme als mikrobielle Fermenter

Jeder Milliliter Wasser, der von einem Schwamm eingestrudelt wird, enthält ca. 5 Mio. Bakterien, während das ausgestoßene Wasser nahezu steril ist. Schwämme haben keine inneren Organe und kaum ein Skelett. Sie sind im Prinzip wie ein dreidimensionaler Biofilm mit einer gelatineartigen

Matrix, dem Mesohyl, in das ein Kanalsystem eingebettet ist (Abb. 1b). Das Wasser wird über Öffnungen an der Außenfläche eingesaugt, durchläuft ein vernetztes Kammersystem, das für den Wasserstrom verantwortlich ist, und wird über eine oder mehrere Ausstromöffnungen (Osculi) wieder ausgestoßen.

In der Schwammmatrix findet man mehrheitlich omnipotente, frei bewegliche Schwammzellen (»Archaeozyten«), die der Ernährung des Schwamms dienen, sowie Skelettnadeln (»Spiculae«), die dem Schwamm Struktur geben. Die Kragengeißelkammern des Kammersystems sind von begeißelten Schwammzellen (»Choanozyten«) ausgekleidet, die für den konstanten Wasserstrom sorgen. Die Matrix ist zudem dicht besiedelt von Mikroorganismen (Abb. 1b), die bis zu $\frac{1}{3}$ der Biomasse des Tieres beitragen können (Hentschel et al. 2012). Solche Dichten sind äußerst ungewöhnlich und im Tierreich nur vergleichbar z.B. mit den Dichten von Mikroorganismen im menschlichen Darm.

Aus der intensiven Beschäftigung mit den mikroskopischen Aufnahmen ergeben sich die Forschungsfragen, die uns nunmehr seit etwa 15 Jahren beschäftigen: Wer sind die Bakterien und welche Funktion erfüllen sie in dem Schwamm? Wie können wir sie untersuchen? Kein einziger der Schwammsymbionten ist bisher kultivierbar, daher beschäftigen wir uns in erster Linie mit Omics-Techniken und der Hochdurchsatz-Sequenzierung (»next generation sequencing«). Am Ende steht natürlich auch die Frage, wie wir die Mikroorganismen biotechnologisch nutzen können.

Das Schwammmikrobiom

Das Schwammmikrobiom ist außerordentlich komplex. Als wir 2002 in Würzburg mit unseren Arbeiten begonnen haben, hatten wir Vertreter von 7 Phyla (Stämmen) nachweisen können (Hentschel et al. 2002). Im Laufe der Jahre wurden immer weitere Vertreter bekannt (Taylor et al. 2007, Webster et al. 2009, Schmitt et al. 2012) und mittlerweile sind Vertreter von 43 Bakterienstämmen bekannt (Reveillaud et al. 2014), die wir wiederholt und hochgradig spezifisch in Schwämmen identifizieren. Wir reden also nicht von einem Symbionten, sondern von Hunderten bis Tausenden Symbionten pro Schwammindividuum.

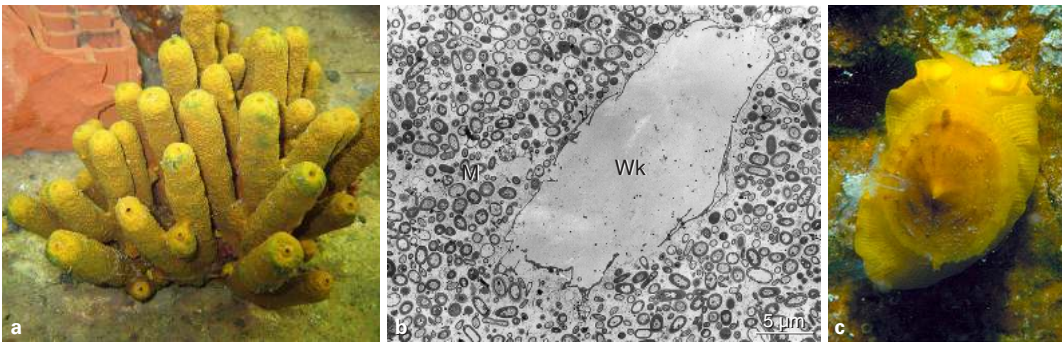


Abb. 1. Der Mittelmeerschwamm *Aplysina aerophoba*: **a**, Habitus (Unterwasserfotografie); **b**, Schnitt durch die Schwammmatrix (Transmissions-Elektronenmikroskopie); M: Mikroorganismen, Wk: Wasserkanal. **c**, *Tylodina perversa* (Regenschirmschnecke), ein auf *A. aerophoba* spezialisierter Fraßfeind. – Fotos: a, Marcus Wehrli; b, Kristina Bayer; c, Wägele & Klussmann-Kolb (2005), CC-BY 2.0.

Im Rahmen des »Earth Microbiome Projects« wurde in einer Kooperation von 19 internationalen Arbeitsgruppen versucht, das Mikrobiom von Schwämmen weltweit zu sequenzieren – also eine enorme Herausforderung. Mittlerweile liegen 65 Mio. Sequenzen vor, aus Tausenden von Proben und Hunderten von Arten (Thomas et al. 2016). Für uns ist das Projekt sehr wichtig, da es uns ermöglicht, Bakterien von Schwämmen in einer globalen Herangehensweise zu erproben. So konnten wir 804 Proben aus 81 Schwammarten von mehr als 20 Standorten untersuchen lassen. Egal, wo die Schwämme gesammelt wurden – bei Neuseeland, in der Nordsee oder im Roten Meer –, ergab sich eine ganz ähnliche Signatur, die sich vollkommen von der des Wassers, das

sie einstrudeln, oder der des Sediments, auf dem sie wachsen, unterscheidet (Thomas et al. 2016).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Schwämme eine eigene mikrobielle Signatur haben. Diese ist hoch konserviert über die Zeit und unabhängig vom geografischen Standort in den Weltmeeren. Die Signatur ist artspezifisch, wobei jeder Schwamm sein eigenes Mikrobiom in sich hat, was ihn vom nächsten Individuum unterscheidet. Bezüglich der Bildung dieser komplexen Konsortien gehen wir davon aus, dass das Mikrobiom über eine Kombination von vertikaler (über die Larvalstadien) und horizontaler (über das Einstrudeln von Meerwasser) Weitergabe an die nächste Generation weitergegeben wird.

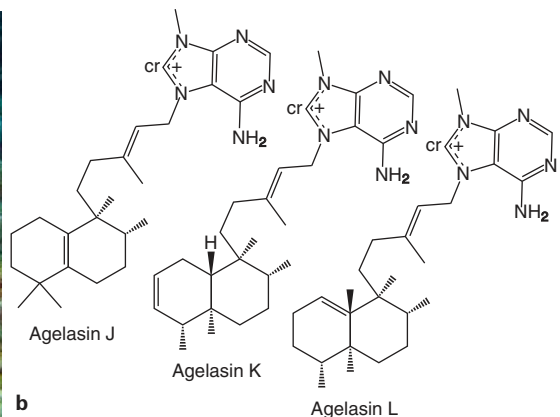


Abb. 2. a, *Agelas tubulata*; b, Strukturformeln der Agelasine J, K und L. – Foto: Joseph Pawlik, www.spongeguide.org.

Chemische Ökologie von Schwämmen

Schwämme wurden schon vor Tausenden von Jahren von den Griechen zur Wundheilung verwendet, d. h., es handelt sich um ein sehr altes Wissen, das die chemische Ökologie und die pharmazeutische Biologie in die Erforschung der Schwämme getrieben hat. Innerhalb der Meeresorganismen liefert der Tierstamm der Schwämme mit fast 2500 die meisten, im Zeitraum von 2001 bis 2010 neu gefundenen Naturstoffe (Mehbub et al. 2014).

Bei den aus Schwämmen isolierten Substanzklassen (2001–2010) finden sich vor allem Alkaloide, Peptide, Terpene und Terpenoide. Die marine chemische Ökologie ist allerdings längst nicht so weit fortgeschritten, wie das bei den Pflanzen der Fall ist.

Chemische Verteidigung durch den Schwammwirt

Schwämme gibt es seit 700 Mio. Jahren, d. h., sie haben sich bis heute erfolgreich gegen Fraßfeinde verteidigen können, obwohl sie als sessile Tiere nicht weglaufen oder -schwimmen können und auch keine Klauen und Zähne haben, um sich zu verteidigen. Schwämme haben daher eine reiche chemische Verteidigung entwickelt (Thoms et al. 2004). *Agelas tubulata* (Abb. 2a) z. B. produziert zur Abwehr gegen Fraßfeinde wie Fische oder Schildkröten die sog. Agelasine (Abb. 2b) und Dutzende weitere Substanzen. Ebenso wichtig ist der Schutz gegen das Biofouling, da sich auch Bakterien überall niederlassen und einen Biofilm bilden, wo sie eine Chance dazu haben. Die chemischen Substanzen helfen zum einen, dass das Kanalsystem im Schwamminneren nicht verstopft, und zum anderen vor dem Überwachsenwerden, da auf einem Korallenriff der Platz immer hart umkämpft ist.

Der Schwamm *Aplysina aerophoba* (Abb. 1a) kann zusätzlich eine sog. aktivierte chemische Verteidigung durchführen, indem er inaktive Vorstufen wie z. B. Isofistularin-3, ein bromiertes Isoxazolin-Derivat, in bioaktive Substanzen (hier: Aeroplysinin-1, Abb. 3) umwandelt, wenn man ihn entweder mechanisch verletzt oder wenn man Fraßfeinde an ihm knabbern lässt (Niemann et al. 2015). Wir haben also auch hier eine konstitutive und eine aktivierte Verteidigung (vgl. Beitrag Mithöfer (2016) in diesem Band), und hier ist

es hochwahrscheinlich der Wirt, der diese Substanzen produziert und zur Verwendung bringt (Thoms et al. 2004).

Die Nacktschnecke *Tyrodina perversa* (Regenschirmschnecke, Abb. 1c) macht sich dieses Verteidigungssystem zunutze und baut die hochgradig toxischen Substanzen in ihr Gewebe ein, daher die gelbe Farbe des Tieres, die der des Schwammes (Abb. 1a) ähnelt. Anscheinend ist die Schnecke selbst resistent und so gegen Fraßfeinde geschützt (Thoms et al. 2006).

Chemische Verteidigung durch Schwammsymbionten

Der neueste und spannendste Aspekt, zumindest aus Sicht einer Mikrobiologin, ist jedoch die Entdeckung, dass die chemische Verteidigung auch über die Symbionten stattfinden kann. Jörn Piel von der ETH Zürich hat dazu den Schwamm *Theonella swinhoei* untersucht, der in Japan wächst und in seiner Matrix ein Bakterium mit perlenkettenartiger Struktur beherbergt. *Theonella* verfügt über mindestens 7 verschiedene Klassen von teils großen Sekundärmetaboliten und es stellt sich die Frage, von wem diese produziert werden. Jörn Piel und seine Mitarbeiter haben dies über ein aufwändiges methodisches Verfahren, die Einzelzellgenomik, herausfinden können. Die Einzelzellgenomik beruht darauf, dass wir aus den komplexen Konsortien einzelne Bakterien herausgreifen und deren gesamtes Genom erschließen können, d. h., wir können damit Bakterien als Individuen betrachten (Wilson et al. 2014). Diese Methode eröffnet ganz neue Möglichkeiten. Die einzelnen Zellen bzw. Zellstränge werden in Platten mit 96 kleinen Nöpfchen isoliert und mit PCR gegen das 16S-rRNA-Gen oder gegen die spezifischen Gene des Sekundärmetabolismus getestet. Anschließend wird das Genom aus den entsprechend besonders interessanten Nöpfchen bestimmt.

Über die Einzelzellgenomik konnte so in der Arbeitsgruppe Piel nachgewiesen werden, dass der mikrobielle Symbiont für fast das gesamte Naturstoffrepertoire von *T. swinhoei* verantwortlich ist, das man über Jahrzehnte dem Schwammwirt zugeschrieben hatte. Die Gencluster, die für die Wirkstoffklassen verantwortlich sind, konnten mehr oder weniger vollständig in den Bakterien nachgewiesen werden (Wilson et al. 2014). Das war eine große Entdeckung, da man erstmalig und über Methoden, die von einer Kultivierung

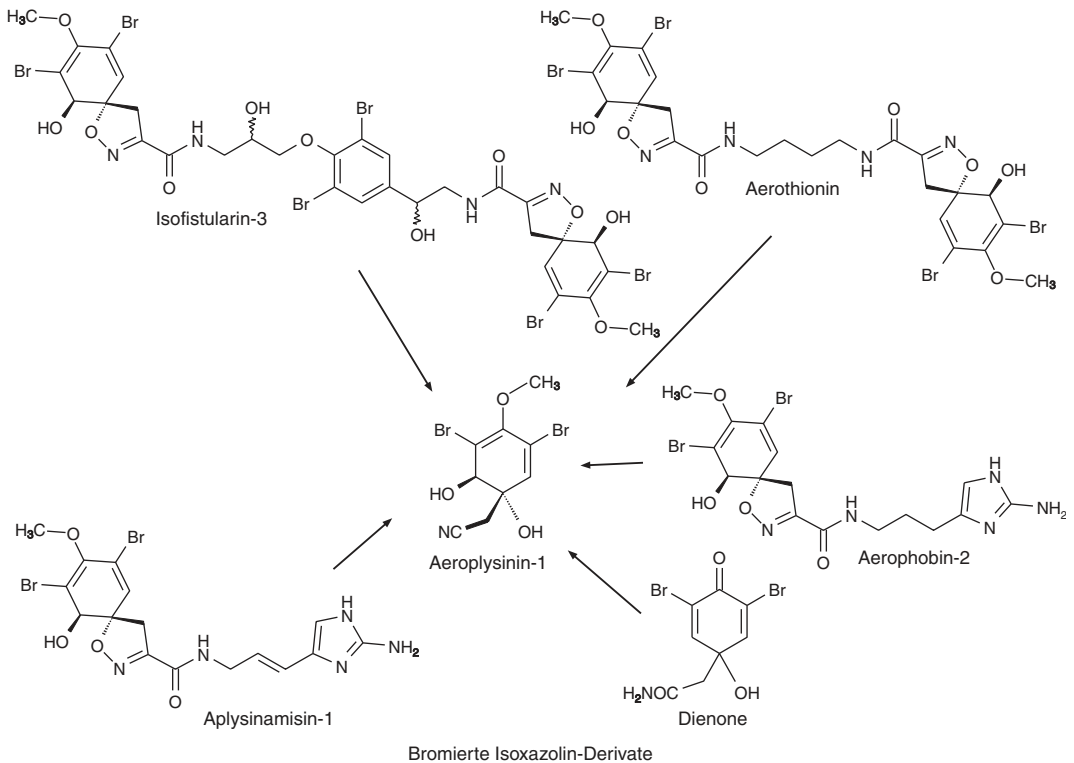


Abb. 3. Strukturformeln von Aeroplysinin-1 und seinen Vorstufen. – Nach Thoms et al. (2004).

unabhängig sind, die Wichtigkeit von Mikroorganismen erkannt hat.

Zudem konnten wir in Datenbankrecherchen anhand von Sequenzunterschieden zeigen, dass es sich bei den Bakterien um einen gänzlich neuen Bakterienstamm handelte. Der Stamm wurde »Tectomicrobia« genannt, von lat. tectum = Dach, weil die Bakterien eine schützende Wirkung für den Wirt vermitteln (Wilson et al. 2014).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die chemische Verteidigung, soweit bekannt, beim Schwammwirt oder bei seinen mikrobiellen Symbionten liegt, möglicherweise auch in Kombination. In jedem Fall ist der »Schwamm-Holobiont« dadurch vor Fraßfeinden oder dem Überwachsenwerden geschützt. Wir sind jedoch in unserer Forschung noch lange nicht so weit, wie dies in anderen Disziplinen der Fall ist. Das liegt v. a. daran, dass wir kaum experimentieren können. Wir können die Schwämme noch nicht sinnvoll ins Labor bringen, sondern müssen zu ihnen hinabtauchen.

Biotechnologisches Potenzial

Wie lassen sich die chemischen Substanzen in Schwämmen nutzen? In erster Linie besteht die Hoffnung, aus diesen Tieren mit ihrer immensen chemischen Vielfalt neue Medikamente entwickeln zu können. Infektions- und parasitäre Krankheiten gehören mit 16 % und etwa 9,5 Millionen Todesfällen nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen (29 %) zu den häufigsten Todesursachen weltweit (WHO 2008). Dazu kommt die Erkenntnis, dass die Resistenz gegen Antibiotika steigt und es immer mehr multiresistente Keime gibt, die große Probleme verursachen (Wright 2007). Die Suche nach neuen Medikamenten ist daher hochaktuell und zudem von Dringlichkeit. Unsere Arbeitsgruppe richtet den Fokus auf die Suche nach neuen Antinfektiva, andere Gruppen suchen nach neuen Wirkstoffen gegen Krebs oder nach entzündungshemmenden Wirkstoffen.

Bei der Suche nach neuen, bioaktiven Wirkstoffen konzentrieren wir uns wieder auf die Bakterien in den Schwämmen, nutzen aber

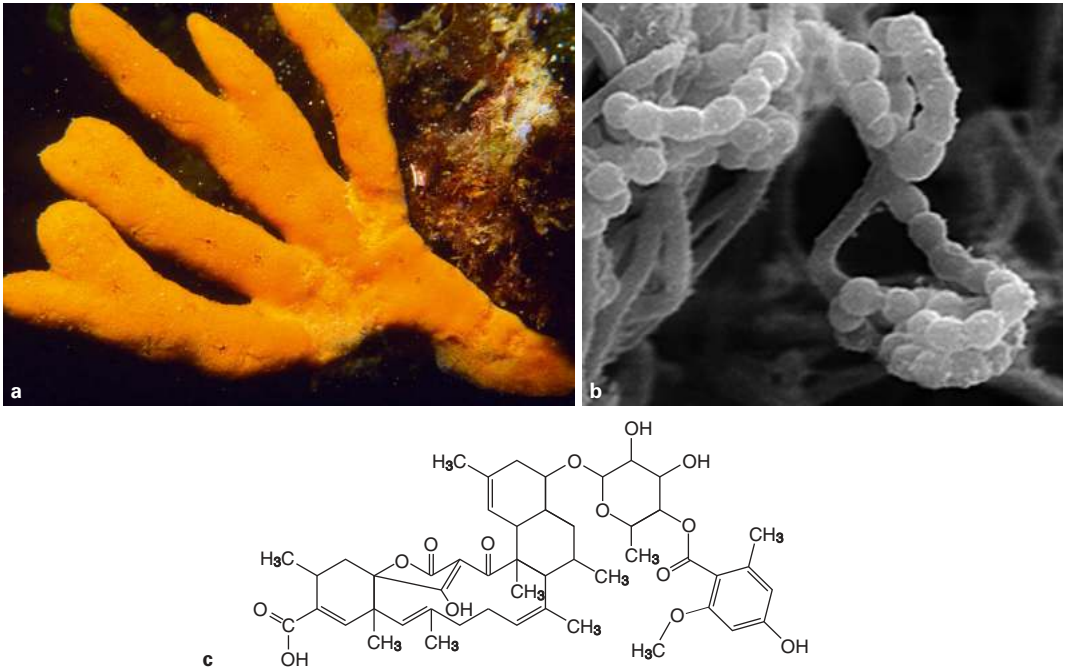


Abb. 4. **a**, *Axinella polypoides* (Geweisschwamm) und **b**, daraus isoliertes *Streptomyces axinellae* Pol001^T (Actinobakterien; SEM-Aufnahme); **c**, Strukturformel von Tetracyclin 4. – Fotos: a, Parent Géry, CCO; b, Ute Hentschel Humeida.

hier den Weg der Kultivierung. Wir isolieren Actinomyceten und haben dazu eine umfangreiche Plattform entwickelt, mit der wir diese Stammsammlung auf Bioaktivitäten screenen können; daneben nutzen wir modernste Techniken wie Metabolomik und Genomik (Cheng et al. 2015, Abdelmohsen et al. 2015, Horn et al. 2015, Reimer et al. 2015). Im Rahmen des Sonderforschungsbereiches SFB630¹ hatten wir die Möglichkeit, die Actinomyceten auf antiinfektive Wirksamkeiten gegen klinisch relevante Bakterien (z. B. MRSA [*Staphylococcus aureus*], *Enterococcus* sp., *Escherichia coli*), klinisch relevante Pilze (z. B. *Candida albicans*, *Aspergillus* sp.), aber auch klinisch relevante Parasiten (*Trypanosoma brucei* [Schlafkrankheit], *Leishmania major* [Leishmaniose], *Plasmodium falciparum* [Malaria]) zu testen. Die Schlafkrankheit z. B. wird immer noch mit einem arsenhaltigen Mittel,

Melarsoprol, behandelt; das Risiko, an diesem Medikament zu sterben, ist dabei nur ungleich geringer als das Risiko, an der unbehandelten Krankheit zu sterben.

Wir suchen also nach neuen Bakterienarten, die neue Wirkstoffe liefern, und konnten z. B. in dem Actinobakterium *Streptomyces axinellae* Pol001^T aus dem Schwamm *Axinella polypoides* (Abb. 4a,b) mit den Tetromycinen 1–4 (Abb. 4c) Inhaltsstoffe mit biologischer Aktivität gegen *T. brucei* und z. B. gegen eine Protease aus *P. falciparum* identifizieren (Pimentel-Elardo et al. 2011). Abbildung 5 zeigt einige der Wirkstoffe, die wir in den letzten 12 Jahren aus den schwammassoziierten Mikroorganismen aktivitätsbedingt entdecken und strukturell aufklären konnten, bzw. für die wir neue antiparasitäre Wirksamkeiten beschrieben haben.

Allgemein lässt sich festhalten, dass Schwämme und mit ihnen assoziierte Mikroorganismen eine reichhaltige Quelle für neue, pharmakologisch relevante Wirkstoffe sind. Was jedoch noch aussteht, ist der Rückschluss, welche Rolle derartige Substanzen in marinen Ökosystemen spielen.

¹ DFG, SFB 630: Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten, 7/2003–6/2015, Universität Würzburg.

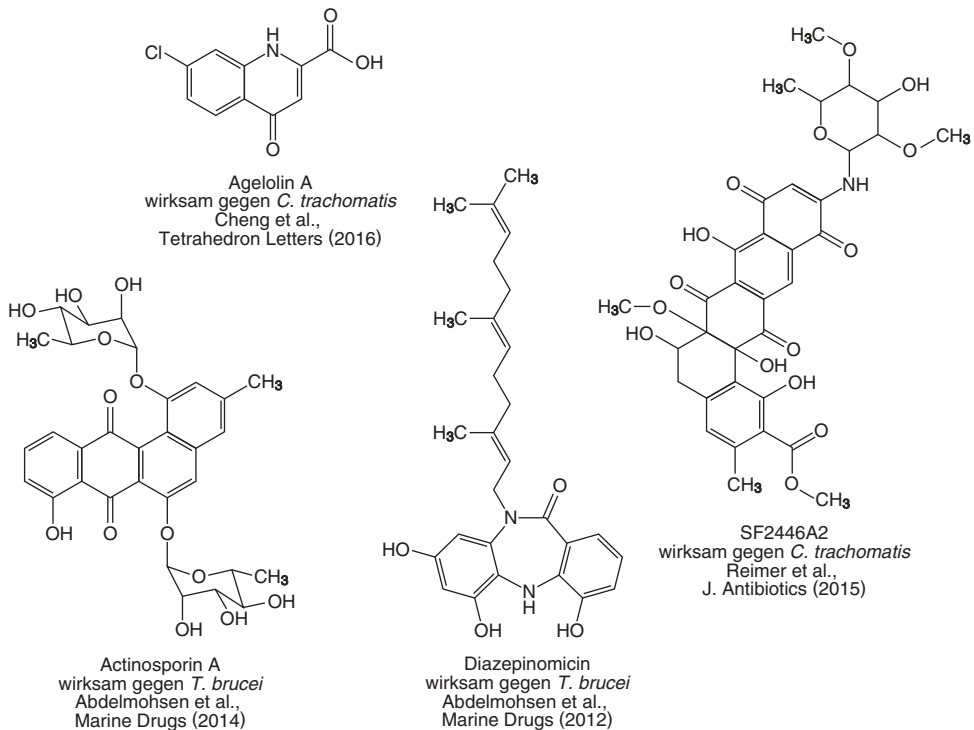


Abb. 5. Strukturformeln von Wirkstoffen aus Actinomyceten von Schwämmen mit biologisch aktiver Wirksamkeit gegen pathogene (z.B. *Chlamydia trachomatis*) oder parasitische (z.B. *Trypanosoma brucei*) Infektionserreger. – Eigene Darstellung.

Zudem sind die Funktionen der schwamm-assoziierten mikrobiellen Symbionten sowie deren Interaktion mit dem Wirtsschwamm noch größtenteils unbekannt. Hier warten noch viele spannende Forschungsfragen auf uns.

Danksagung

Mein Dank gilt allen derzeitigen und ehemaligen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe, insbesondere Dr. Usama Abdelmohsen und Dr. Kristina Bayer, für die engagierte Zusammenarbeit.

Literatur

- Abdelmohsen, U. R., M. Szesny, E. M. Othman, T. Schirmeister, S. Grond, H. Stopper & U. Hentschel. 2012. Antioxidant and anti-protease activities of diazepinomicin from the sponge-associated *Micromonospora* strain RV115. – *Marine Drugs*, 10(12): 2208–2221.
- Abdelmohsen, U., C. Cheng, C. Viegmann, T. Zhang, T. Grkovic, S. Ahmed, R. Quinn, U. Hentschel & R. Edrada-Ebel. 2014. Dereplication strategies for targeted isolation of new antitrypanosomal actinosporins A and B from a marine sponge associated *Actinokineospora* sp. EG49. – *Marine Drugs*, 12(3): 1220–1244.
- Abdelmohsen, U. R., T. Grkovic, S. Balasubramanian, M. S. Kamel, R. J. Quinn & U. Hentschel. 2015. Elicitation of secondary metabolism in actinomycetes. – *Biotechnology Advances*, 33(6): 798–811.
- Cheng, C., L. MacIntyre, U. R. Abdelmohsen, H. Horn, P. N. Polymenakou, R. Edrada-Ebel & U. Hentschel. 2015. Biodiversity, anti-trypanosomal activity screening, and metabolomic profiling of actinomycetes isolated from Mediterranean sponges. – *PLoS ONE*, 10(9): e0138528; doi:10.1371/journal.pone.0138528.
- Cheng, C., E. M. Othman, A. Reimer, M. Grüne, V. Kozjak-Pavlovic, H. Stopper, U. Hentschel & U. R. Abdelmohsen. 2016. Ageloline A, new antioxidant and antichlamydial quinolone from the marine sponge-derived bacterium *Streptomyces* sp. SBT345. – *Tetrahedron Letters*, 57(25): 2786–2789.
- Hentschel, U., J. Hopke, M. Horn, A. B. Friedrich, M. Wagner, J. Hacker & B. S. Moore. 2002. Molecular evidence for a uniform microbial community in

- sponges from different oceans. – *Applied and Environmental Microbiology*, 68(9): 4431–4440.
- Hentschel, U., J. Piel, S. M. Degnan & M. W. Taylor. 2012. Genomic insights into the marine sponge microbiome. – *Nature Reviews Microbiology*, 10(9): 641–654.
- Horn, H., U. Hentschel & U. R. Abdelmohsen. 2015. Mining genomes of three marine sponge-associated actinobacterial isolates for secondary metabolism. – *Genome Announcements*, 3(5): e01106-15; doi:10.1128/genomeA.01106-15.
- Mehbub, M. F., J. Lei, C. Franco & W. Zhang. 2014. Marine sponge derived natural products between 2001 and 2010: trends and opportunities for discovery of bioactives. – *Marine Drugs*, 12(8): 4539–4577.
- Mithöfer, A. 2016. Chemische Signale bei Pflanzen-Herbivoren-Interaktionen. – In: Bayer. Akademie der Wissenschaften (Hrsg.): *Die Sprache der Moleküle – Chemische Kommunikation in der Natur*. Pfeil, München: 39–47.
- Niemann, H., A. Marmann, W. Lin & P. Proksch. 2015. Sponge derived bromotyrosines: structural diversity through natural combinatorial chemistry. – *Natural Products Communications*, 10(1): 219–231.
- Pimentel-Elardo, S. M., V. Buback, T. A. M. Gulder, T. S. Bugni, J. Reppart, G. Bringmann, C. M. Ireland, T. Schirmeister & U. Hentschel. 2011. New tetromycin derivatives with anti-trypanosomal and protease inhibitory activities. – *Marine Drugs*, 9(12): 1682–1697.
- Reimer, A., A. Blohm, T. Quack, C. G. Grevelding, V. Kozjak-Pavlovic, T. Rudel, U. Hentschel & U. R. Abdelmohsen. 2015. Inhibitory activities of the marine streptomycete-derived compound SF2446A2 against *Chlamydia trachomatis* and *Schistosoma mansoni*. – *The Journal of Antibiotics*, 68(11): 674–679.
- Reveillaud, J., L. Maignien, A. M. Eren, J. A. Huber, A. Apprill, M. L. Sogin & A. Vanreusel. 2014. Host-specificity among abundant and rare taxa in the sponge microbiome. – *The ISME Journal*, 8(6): 1198–1209.
- Schmitt, S., P. Tsai, J. Bell, J. Fromont, M. Ilan, N. Lindquist, T. Perez, A. Rodrigo, P. J. Schupp, J. Vacelet, N. Webster, U. Hentschel & M. W. Taylor. 2012. Assessing the complex sponge microbiota: core, variable and species-specific bacterial communities in marine sponges. – *The ISME Journal*, 6(3): 564–576.
- Taylor, M. W., R. Radax, D. Steger & M. Wagner. 2007. Sponge-Associated Microorganisms: Evolution, Ecology, and Biotechnological Potential. – *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 71(2): 295–347.
- Thomas, T., L. Moitinho-Silva, M. Lurgi, J. R. Björk, C. Easson, C. Astudillo-García, J. B. Olson, P. M. Erwin, S. López-Legentil, H. Luter, A. Chaves-Fonnegra, R. Costa, P. J. Schupp, L. Steindler, D. Erpenbeck, J. Gilbert, R. Knight, G. Ackermann, J. Victor Lopez, M. W. Taylor, R. W. Thacker, J. M. Montoya, U. Hentschel & N. S. Webster. 2016. Diversity, structure and convergent evolution of the global sponge microbiome. – *Nature Communications*, 7: 11870; doi:10.1038/ncomms11870.
- Thoms, C., M. Wolff, K. Padmakumar, R. Ebel & U. Proksch. 2004. Chemical defense of Mediterranean sponges *Aplysina carvernicola* and *Aplysina aerophoba*. – *Zeitschrift für Naturforschung C*, 59(1–2): 113–122.
- Thoms, C., R. Ebel & P. Proksch. 2006. Sequestration and possible role of dietary alkaloids in the sponge-feeding mollusk *Tylodina perversa*. – *Progress in Molecular and Subcellular Biology*, 43: 261–275.
- Wägele, H. & A. Klussmann-Kolb. 2005. Opisthobranchia (Mollusca, Gastropoda) – more than just slimy slugs. Shell reduction and its implications on defence and foraging. – *Frontiers in Zoology*, 2: 3; doi:10.1186/1742-9994-2-3.
- Webster, N. S., M. W. Taylor, F. Behnam, S. Lücker, T. Rattei, S. Whalan, M. Horn & M. Wagner. 2009. Deep sequencing reveals exceptional diversity and modes of transmission for bacterial sponge symbionts. – *Environmental Microbiology*, 12(8): 2070–2082.
- WHO. 2008. The global burden of disease: 2004 update. Part 2: Causes of death. – World Health Organization, www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/
- Wilson, M. C., T. Mori, C. Rückert, A. R. Uria, M. J. Helf, K. Takada, C. Gernert, U. A. Steffens, N. Heycke, S. Schmitt, C. Rinke, E. J. Helfrich, A. O. Brachmann, C. Gurgui, T. Wakimoto, M. Kracht, M. Crüsemann, U. Hentschel, I. Abe, S. Matsunaga, J. Kalinowski, H. Takeyama & J. Piel. 2014. An environmental bacterial taxon with a large and distinct metabolic repertoire. – *Nature*, 506(7486): 58–62.
- Wright, G. D. 2007. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. – *Nature Reviews Microbiology*, 5(3): 175–186.

Diskussion

E. Kothe: Sie haben die Streptomyces und die von ihnen hergestellten Substanzen herausgegriffen. Ändert es etwas, wenn Sie Schwamm-extrakte zugeben?

U. Hentschel Humeida: Daran arbeiten wir noch. Wir haben über bestimmte Elicitoren wie Flagellin oder über bestimmte Substanzen aus der bakteriellen Zellwand einige Gene anschalten können. Das stimmt uns hoffnungsvoll, dass dieses Prinzip funktionieren könnte.

D. Herm: Ich kann nur unterstreichen, dass die Welt der Schwämme in der Erdgeschichte eine wesentliche Rolle spielt. Sie haben die Grenze zwischen Kambrium und Präkambrium erwähnt, und hier ist besonders die Ediacara-Zeit herauszuheben, eine wichtige Epoche vor etwa 650 Millionen Jahren. Damals gab es fast nichts anderes wie Schwämme, in einer Vielfalt an Formen und Größen, wie es sie später nie wieder gab. Sie wurden im Laufe der Erdgeschichte abgelöst durch Pflanzen und alle möglichen anderen Tiere.

K. Stetter: Wie Sie ganz richtig betont haben, sind gerade die nicht kultivierbaren Bakterienstämme in der großen Überzahl. Gibt es auch Ansätze, bei diesen Organismen an biologisch wirksame Substanzen heranzukommen? Die Streptomyces, auf die Sie näher eingegangen sind, sind ja alle kultivierbar. Könnte man bei den nicht kultivierbaren Bakterien über die Einzelzellgenom-Untersuchungen etwas herausfinden?

U. Hentschel Humeida: Wir sequenzieren in der Tat die Genome der Isolate in recht großem Maßstab und durchmustern sie dann nach Genclustern, die uns interessieren. Die heterologe Expression von Genclustern des Sekundärmetabolismus ist trotzdem äußerst anspruchsvoll.

K. Jung: Wie sieht es mit der Selektivität des Mikrobioms in den Schwämmen aus? Nehmen die Schwämme selektiv Bakterien auf oder fördert der Schwamm selektives Wachstum nach Aufnahme aller im Wasser vorhandenen Bakterien?

Gibt es Mechanismen, mit denen letztendlich der Schwamm entscheidet, mit welchen Organismen er eigentlich zusammenleben will?

U. Hentschel Humeida: Da sprechen Sie eine interessante Frage an, die wir vor Jahren in Würzburg versucht haben aufzuklären. Kurz zusammengefasst, scheint der Schwamm zu erkennen, was »selbst« und was »fremd« ist. Wenn wir ihm in einer Art »Kannibalismus-experiment« seine eigenen Symbionten anbieten, nimmt er sie nicht auf. Jedes andere kultivierbare Bakterium aus dem umgebenden Wasser wird jedoch sofort aufgenommen und abgebaut. Höchstwahrscheinlich sind dafür Oberflächen-Erkennungsmechanismen verantwortlich.

B. Hoppe: Sie haben erwähnt, dass das eingesaugte Meerwasser aus einem Schwamm nahezu steril wieder herauskommt. Wie kann das untersucht werden?

U. Hentschel Humeida: Diesen Befund haben wir in Aquarien erhoben. Wir haben das umgebende Wasser über einen bestimmten Zeitraum beprobt und die Ergebnisse dann extrapoliert. Es gibt Kollegen, die das Ein- und das Ausstromwasser beprobt haben und dabei ähnliche Unterschiede gefunden haben.

A. Hartmann: Sind unter den Schwammsymbionten auch Archaeen? Früher hat man nach Archaeen immer in heißen oder sonstwie »schwierigen« Habitaten gesucht, aber inzwischen findet man sie fast überall, zum Beispiel auch in Böden.

U. Hentschel Humeida: Wir finden sie auch in Schwämmen und dabei gilt dasselbe Muster wie für die Bakterien, nämlich dass es ganz spezifische Subgruppen gibt, die in den Schwämmen irgendwie persistieren können. Wir machen aktuell Genomvergleiche mit freien Archaeen und können dann sagen, was gleich und was unterschiedlich zwischen den Schwammsymbionten und den nächsten freilebenden Verwandten ist.

