

MISCHWESEN Zum gegenseitigen Vorteil gehen höhere und niedrigere Organismen erstaunliche Verbindungen miteinander ein

Der Mensch – ein Holobiont

BAKTERIEN Sie sind unsere treuesten Begleiter. Die Partnerschaft ist so eng, dass manche Forscher in der Gattung Homo sapiens plus Mikrobe eine artübergreifende Lebensform sehen. Kommunizieren wir mit unserer Darmflora?

Von Tim Schröder

Benutzen Sie für den Hausputz antibakterielle Reinigungsmittel? Vergessen Sie es! Sie haben keine Chance. Die Mikroben sind in der Überzahl. Etwa zehn Milliarden Einzeller tummeln sich allein in und auf unserem Körper. Und das ist gut so.

Die Bakterien sorgen dafür, dass wir gesund bleiben. Menschen sind sogar auf Gedeih und Verderb von ihnen abhängig. Dass zum Beispiel das Milchsäurebakterium *Lactobacillus* die Verdauung anregt, weiß man schon lange. Doch *Lactobacillus* ist nur einer von vielen. Es gibt Tausende anderer Bakterien, die im Darm, in der Lunge oder auf der Haut leben. Sie wehren Feinde ab, verdauen ansonsten Unverdauliches und versorgen uns mit lebenswichtigen Spurenelementen. Erst langsam beginnen die Wissenschaftler, die mikroskopisch kleinen Bewohner in ihrer ganzen Bedeutung zu erfassen.

Die Bakterien, so viel ist sicher, sind unsere treuesten Gefährten. Nicht erst seit gestern, sondern seit Tausenden von Jahren. Manche Forscher gehen so weit, zu behaupten, dass sich der Mensch im Laufe der Evolution nicht allein, sondern zusammen mit seinen Einzellern entwickelt hat. Nicht Homo sapiens, sondern „Homo sapiens plus Bakterie“ ist die Einheit der Evolution. Damit ist der Mensch nicht nur Lebewesen, sondern gleich ein ganzer Lebensraum. Er ist ein sogenannter Holobiont (siehe Kasten).

Noch weiß man nicht viel über das mikroskopische Gewimmel. Als sicher aber gilt, dass viele Krankheiten ihre Ursache in einer gestörten Kommunikation zwischen Mensch und Mikrobe haben. Bei der Darmkrankheit Morbus Crohn zum Beispiel dringen Bakterien in die Darmschleimhaut ein, die für gewöhnlich in friedlicher Koexistenz mit dem Menschen leben und zur normalen Darmflora gehören. Beim Morbus Crohn aber führen sie zu Entzündungen.

Die Wissenschaft kennt inzwischen viele Beispiele, die zeigen, wie wichtig die unscheinbaren Mikroben nicht nur für den Menschen, sondern allgemein für höhere Lebewesen sind. Hält man Zebrafisch-Embryonen unter sterilen Bedingungen, wird deren gesamte Darmentwicklung gestört. Der kleine tropische Tintenfisch *Euprymna scolopes* wiederum bildet auf seiner Körperunterseite mithilfe von Bakterien weiß strahlende Leuchtorgane. Damit verhindert das nachtaktive Tier, dass es in hellen Mondnächten einen verräterischen Schatten wirft und von Räubern am Meeresboden erspäht werden kann. *Euprymna* schaltet einfach seine Leuchtorgane an und erstrahlt so hell wie der Mond. Ohne das Bakterium *Vibrio fischeri* hätte *Euprymna* keine Chance. Die Leuchtorgane entwickeln sich nur in Gegenwart des Einzellers: *Vibrio* siedelt auf der Haut des Tintenfisches und steuert einen kleinen Bestandteil aus seiner Bakterienwand zum Bau der Leuchtorgane bei.

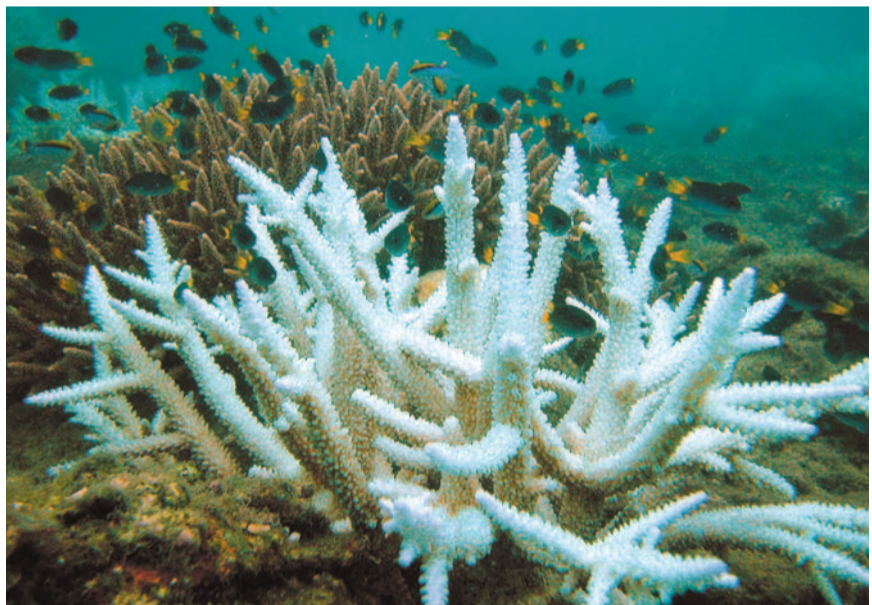
Die Idee, Organismen als Holobionten zu betrachten, ist schon mehr als zehn Jahre alt. Doch lange fehlte den Forschern die richtige Ausrüstung, um die Koexistenz und Interaktion von Menschen oder Tieren und ihren winzigen Partnern aufzuklären. Langsam lernen sie, die Sprache der Mikroben mit einem ganzen Arsenal an modernen Analysemethoden und vor allem genanalytischen Verfahren zu enträtseln. Tatsächlich kommunizieren Bakterien direkt miteinander. Sie scheiden chemische Stoffe aus, die andere Bakterien wahrnehmen.

„Quorum-Sensing“ nennen Fachleute dieses Einzeller-Gemurmel, das nach der Versammlung des Senats im alten Rom, dem Quorum, benannt wurde. „Hallo, Bakterium X, ich bin Bakterium Y und brauche deine Stoffwechselprodukte“, könnte so eine Chemie-Botschaft lauten. Unlängst hat der US-Biologe Sarkis Mazmanian vom California Institute of Technology in Pasadena eine Zuckerverbindung entdeckt, mit der Bakterien während der Besiedlung des Darms in Kontakt treten.

Auf welche Weise das menschliche Immunsystem in den Dialog einsteigt, ist noch ungeklärt. Indizien weisen darauf hin, dass der Mensch seine Bakterien durchaus beeinflusst – und umgekehrt. So verfügen der Mensch und viele andere Tiere über NOD-II-Rezeptoren. Das sind kleine Eiweißkomplexe auf der Zelloberfläche, mit denen das Immunsystem Bakterien erkennt und zwischen Gut und Böse unterscheidet.



Escherichia coli: Diese Bakterienart bevölkert den Darm und hält schädliche Keime fern.



Korallenbleiche: Sie tritt auf, wenn symbiotische Kleinstalgen absterben.



Leuchtarme: Der Tintenfisch *Euprymna* wird mit Bakterienhilfe zur Lichtquelle.

Der Mediziner Philip Rosenstiel vom Zentrum für Molekulare Biowissenschaften an der Universität Kiel hat untersucht, was passiert, wenn man bei Zuchtmäusen das Gen für die Bildung der NOD-II-Rezeptoren ausschaltet. Selbst wenn diese Mäuse dasselbe Futter wie ihre normalen Artgenossen fressen, entwickelt sich in ihrem Darm eine ausgesprochen artenarme Bakterienflora, eine Monokultur sozusagen. Solche Mäuse sind weit weniger leistungsfähig. „Es hängt offenbar auch von unseren Genen ab, welche Bakterien uns besiedeln“, sagt Rosenstiel. Zu einem großen Teil ist die bakterielle Bewohnerschaft verschiedener Menschen gleich. Doch im Detail gibt es große Unterschiede. Jeder Mensch trägt eine einzigartige Bakteriengemeinschaft mit sich herum, eine Art mikrobiellen Fingerabdruck. Die bakterielle Zusammensetzung ändert sich auch dann nicht, wenn wir Antibiotika einnehmen, die die Mikroorganismen zunächst abtöten. Setzt man das Medikament ab, siedelt sich dieselbe Bakteriengemeinschaft wieder an. Für Rosenstiel ein klares Zeichen dafür, dass die Gene eines Menschen und das individuelle Immunsystem mitbestimmen, wer sich auf dem Körper niederlässt. Die Erforschung des Holobionten Mensch ist wegen der Vielzahl der ihn besiedelnden Bakterien extrem schwierig. Wollen Wissenschaftler verstehen, was bei Immunkrankheiten wie zum

Beispiel Morbus Crohn oder Allergien aus dem Ruder läuft, dann bleibt ihnen gar nichts anderes übrig, als erst einmal die grundlegenden Mechanismen an einfachen Organismen aufzuklären, die als Modell dienen. Zum Beispiel dem Nesselstier Hydra – ein wenige Millimeter großes Bodenlebewesen mit Fangarmen, das eng mit den Quallen verwandt ist.

Nesselstiere gibt es seit rund 600 Millionen Jahren. In ihrer Ursprünglichkeit haben sie Stoffwechselwege und Immunreaktionen bewahrt, die in ähnlicher Form heute noch beim Menschen zu finden sind. Hydra ist einfach gebaut und wird von weniger Bakterientypen bewohnt als der Mensch. Damit ist sie tatsächlich ein einfaches Modell für die Abläufe im menschlichen Körper. Forscher nutzen Hydra unter anderem, um he-

MEHR ALS NUR SYMBIOSE

Der Begriff **Holobiont** setzt sich aus den griechischen Wortstämmen „holos“ (ganz) und „bios“ (Leben) zusammen und bezeichnet damit etwas unscharf eine Art „ganzheitliches“ Lebewesen. Der Begriff wurde vor gut 15 Jahren durch die US-Biologin Lynn Margulis geprägt. Sie verwendete ihn vor allem im Zusammenhang mit Korallen: Sie bilden mitsamt der sie bewohnenden Einzeller, der symbiotischen Zooxanthella sowie einer Vielzahl von Bakterien, den Holobionten.



Roter Schopf: Nur im Team bilden Algen und Pilze diese langstielige Flechte.

rauszufinden, wie sich die bakterielle Gemeinschaft verändert, wenn man bestimmte Gene des Nesselstiers und damit Stoffwechselprozesse lahmlegt.

Thomas Bosch, Direktor des Zoologischen Instituts der Universität Kiel, kennt Hydra wie kaum ein anderer. Vor wenigen Wochen erst hat er zusammen mit Wissenschaftlern aus Heidelberg, München und Österreich das Genom von Hydra komplett entschlüsselt. Damit kann er aus dem Vollen schöpfen. Auch Hydra enthält NOD-II-Rezeptoren, deren Defekt beim Menschen als ein Auslöser von Morbus Crohn gilt. Anders als der Mensch aber wird Hydra nicht krank. Die Forscher wollen herausfinden, wie sich Genom und Stoffwechsel von Mensch und Hydra im Detail unterscheiden und warum die Bakterien nur beim Menschen zu bösen Angreifern werden.

In anderen Experimenten arbeitet Bosch an Hydra-Individuen, die in absolut keimfreier Umgebung aufgezogen werden. Nicht ein einziges Bakterium siedelt auf ihrem Körper, weshalb diese Hydranur allerdings nur schlecht gedeihen. „Wir geben dann gezielt einzelne Bakterien dazu und schauen, wie der Organismus darauf reagiert“, sagt Bosch. Meist regeneriert sich die verkrüppelte Hydra und entwickelt sich zum voll funktionsfähigen Tier. Damit pirschen sich die Wissenschaftler Stück für Stück an das große Bakterienrätsel heran. Bakterium für Bakterium klären sie auf, welcher Mikrobe welche Aufgabe zukommt.

Bei höheren Organismen wie den Säugetieren, die von vielen hundert verschiedenen Bakterienstämmen besiedelt sind, ist ein solches Vorgehen unmöglich. In manchen Fällen versuchen Forscher zwar schon, per Meta-

Die Basis für einen Holobionten bildet stets eine **Symbiose**. Damit bezeichnen Biologen das Zusammenleben von mindestens zwei unterschiedlichen Arten, die dabei wechselseitig voneinander profitieren. Das Konzept der Holobionten geht aber noch darüber hinaus: Die Partner sind stark voneinander abhängig, beeinflussen einander und entwickeln sich gemeinsam, sodass sie zusammen eine neue Art von Organismus formen. Sein Erbgut, das **Hologenom**, umfasst dann die Gene aller daran beteiligten Arten. Ein besonders anschauliches Beispiel für einen Holobionten ist die Flechte *Cladonia cristatella*. Flechten sind Lebensformen, die gemeinsam von Algen und Pilzen gebildet werden. Beide sind auch einzeln lebensfähig, bilden dann aber nur unstrukturierte schleimige Beläge. Vereint zum Holobionten, ergeben sich viel komplexere Strukturen: Im Fall von *Cladonia cristatella* entsteht eine langstielige Flechte mit rotem Schopf. Dieser hat ihr auch den Namen „British soldier“, englischer Soldat, eingebracht. **ts**

genomik gleich den ganzen Bakterienbewuchs auf einen Schlag zu analysieren (siehe Text rechts). Primitive Meeresorganismen bleiben aber derzeit das ideale Forschungswerkzeug.

Die kolumbianische Genetikerin Catalina Arévalo Ferro hat sich unter anderem der Aufklärung der Korallenbleiche verschrieben, einem bislang rätselhaften Massensterben der tropischen Meeresorganismen. Manche Korallen sind mit symbiotischen Algen bewachsen, die Photosynthese betreiben und die Koralle mit Nährstoffen beliefern. Bei der Korallenbleiche sterben die kleinen Algen ab. Der Nährstofffluss versiegt, schließlich bleicht der Korallenstock aus und geht ein.

Jahrelang hatten Biologen das Phänomen auf die Erwärmung der Meere durch den Klimawandel zurückgeführt. Inzwischen mehren sich die Hinweise, dass auch hier die Kommunikation zwischen Wirt und Bakterien gestört ist. Offenbar tötet eine Bakterienart, die sich sonst völlig unauffällig verhält, die symbiotischen Algen.

In Ferros Labor an der Nationaluniversität in Bogotá stapeln sich die Petrischalen, kleine Bakterienkulturgefäße, einen guten Meter hoch auf den Tischen. Die Forscherin versucht, einzelne Bakterienstämme zu isolieren und zu identifizieren. Zugleich vergleicht sie die von Bleiche betroffenen Korallen mit Spezies, die unempfindlich gegen Bakterienangriffe zu sein scheinen – beispielsweise die langfringige karibische Koralle *Eunicea knighti*. Durch chemische Analysen hat die Forscherin herausgefunden, dass *Eunicea* offenbar chemische Störnsignale ausscheidet, die das Quorum-Sensing, den Bakterienfunkverkehr, verhindern. Auf diese Weise kann *Eunicea* die Bakterien offenbar wirkungsvoll in Schach halten. Arévalo Ferro glaubt daran, dass derartige Substanzen künftig als Medikamente für die Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden können. „Der Weg bis dahin ist aber weit“, sagt sie. Nicht zuletzt, weil man in vielen Fällen noch gar nicht weiß, welche Bakterien wo im Körper haufen.

Noch viel schwieriger ist es, ihre Funktion und Stoffwechsel aufzuklären. Natürlich können Biologen heute innerhalb weniger Tage das komplette Genom eines Bakteriums entschlüsseln. Doch damit geht die Arbeit erst richtig los. Allein die Bakterien des Menschen bringen zusammen rund hundertmal mehr Gene zusammen als der Mensch.

„In unseren Laborcomputern ruht über ein halbes Peta-Byte an Gendaten aus Bakterien, Mäusen oder auch Quallen, die wir noch nicht im Detail auf ihre Funktionen hin untersucht haben“, sagt Philip Rosenstiel. Das ist eine Datenmenge, mit der man gut eine Milliarde CDs füllen könnte. Die Arbeit wird Rosenstiel und anderen Forschern so schnell nicht ausgehen.

DNA-Analyse liefert Einblicke in ganze Biotope

METAGENOMIK Wie Forscher komplexe Gemeinschaften von Kleinstlebewesen analysieren

Bakterien besiedeln nicht nur den Körper des Menschen zu Abermillionen, sondern auch Meeresorganismen oder heiße Quellen am Grund der Ozeane. Bei einer solchen Menge ist es zu aufwendig, einzelne Bakterien zu isolieren, um anschließend ihr Erbgut oder ihren Stoffwechsel zu untersuchen. Forscher suchen daher heute nicht mehr nur nach der Nadel im Heuhaufen. Sie schöpfen aus dem Vollen. Sie nehmen schaufelweise Bodenproben oder verquirlen ganze Meeresschwämme, um anschließend das komplette Erbgut der enthaltenen bakteriellen Bewohnerschaft zu analysieren.

Die Gesamtheit des Erbguts eines Lebensraumes bezeichnet man als Metagenom. Es besteht nicht nur aus der DNA eines einzigen Individuums, sondern den Genomen von vielen Millionen Organismen. Das Problem: Meist liefert die Metagenom-Analyse Tausende winziger Erbgutfragmente, von denen sich nachher nur wenige einem Organismus zuordnen lassen. Deshalb versuchen Bioinformatiker heute das Durcheinander mit Computerkraft zu ordnen.

Die Bioinformatikerin Alice McHardy vom Max-Planck-Institut für Informatik in Saarbrücken hat dazu Verfahren entwickelt. Die Softwareprogramme werden zunächst mit bestimmten genetischen Charaktermerkmalen bekannter Bakteriengruppen gefüttert. Mit diesem Wissen kann der Computer dann die vielen einzelnen Erbgutfragmente bestimmten Gruppen zuordnen. „Binning“ heißt dieses Verfahren – „Eintonnen“: Erbgutchnipsel für Erbgutchnipsel wird dabei der richtigen Bakteriengruppe zugewiesen. Das gelingt mittlerweile so gut, dass in manchen Fällen die Herkunft von bis zu 90 Prozent der Erbgutchnipsel geklärt werden kann. **ts**

Kaiserschnittbabys erben andere Mikrobenflora

geburt Die Form der Entbindung bestimmt die bakterielle Besiedelung

Jeder Mensch besitzt ein ganz individuelles Profil von Bakteriengemeinschaften in seinem Körper. Einige Weichen dafür werden bereits bei der Geburt gestellt. Forscher von der Universität von Puerto Rico haben kürzlich gezielt die Mikrobenflora auf der Haut und im Darm von Neugeborenen untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Art der Niederkunft einen prägenden Einfluss hat.

Wie die Biologin María Domínguez-Bello im Fachmagazin „PNAS“ berichtete, fand sie bei Kindern, die per Kaiserschnitt zur Welt kamen, eine völlig andere Komposition der bakteriellen Erstbesiedlung als bei Babys mit natürlicher Geburt. Bei Kaiserschnitt-Kindern herrschten Bakterienarten vor, die typischerweise auf der Haut vorkommen, darunter Staphylokokken oder Propionibakterien, die an der Entstehung von Akne beteiligt sind. Bei Neugeborenen, die den Geburtskanal passierten, waren es stattdessen *Lactobacillus*, *Prevotella* oder *Sneathia*-Bakterien aus der Vaginalflora der Mutter.

In den vergangenen Jahren lieferten zahlreiche statistische Untersuchungen Hinweise darauf, dass per Kaiserschnitt entbundene Kinder ein geringfügig erhöhtes Risiko für Krebs, Asthma und Diabetes aufweisen. Eine schlüssige Erklärung dafür fehlte aber bislang. Domínguez-Bello vermutet nun, dass die übertragenen vaginalen Bakterien die Kinder schützen, indem sie mikrobielle Lebensräume im Körper besetzen und andere, gefährlichere Keime fernhalten. **luh**



Erstkontakt: Ein Neugeborenes kurz nach der Niederkunft.