



Prinzip Metaorganismus

Einer ist Viele

■ Mikroorganismen sind nicht bloß blinde Passagiere in Tier und Pflanze, sondern übernehmen wichtige Aufgaben bei Nahrungsaufnahme und Pathogenabwehr. Zudem scheinen sie an der Regulation von Entwicklungsprozessen beteiligt und können womöglich gar forcieren, dass ihre Wirte als neue Arten eigene Wege in der Evolution gehen.

Wer bin ich – und vor allem, wie viele? Nicht nur Philosophen stellen diese Frage, sondern inzwischen verstärkt auch Biologen. Genährt wird dieses Interesse seit einiger Zeit durch Daten aus der sogenannten Metagenomik. Im Unterschied zum „Genom“, das die Gesamtheit aller Gene eines Organismus’ bezeichnet, bildet ein „Metagenom“ die gesamte genetische Infor-

mation ab, die in einem einzelnen Habitat vorkommt. Für Mikroorganismen kann ein Habitat aber auch ein anderes Lebewesen sein. Und entsprechend enthüllten die gesammelten DNA-Sequenzen auch den Menschen immer mehr als Biotop, das neben humanen Zellen auch jede Menge Mikroorganismen beherbergt. Wobei viele dieser Untermieter nicht einfach nur geduldet sind in der „Wohngemeinschaft Mensch“, sondern vielmehr wichtige Aufgaben zum Wohle des Gesamtorganismus erfüllen.

Wundheilung durch Bakterien

Heute wissen wir, dass Darmbakterien in ihren Genomen Stoffwechselwege kodieren, die uns Menschen die Aufnahme bestimmter Vitamine erleichtern und bei der Verdauung helfen. Mehr noch: Bakterien im Säugerdarm modulieren auch das Immunsystem und steuern etwa die adäquate Antwort auf Verletzungen des Darmepithels. Seth Rakoff-Nahoum *et. al.* aus New Haven hatten hierzu schon vor über einem Jahrzehnt Ergebnisse veröffentlicht (*Cell* 118(2): 229-41). Damals verwendeten sie Mäuse mit MyD88-Knockout, denen da-

durch ein Adaptormolekül fehlt, das für die Rekrutierung inflammatorischer Cytokine über die Toll-like-Rezeptoren des angeborenen Immunsystems benötigt wird. Induzierten die Forscher Verletzungen im Darmepithel dieser Tiere, so stieg deren Mortalität – während die Wildtyp-Kontrollmäuse überlebten. Grund dafür waren aber nicht Infektionen der Wunden durch Darmbakterien, denn auch eine vorherige Breitband-Antibiotikabehandlung der Knockout-Nager, hatte kaum Einfluss auf deren Sterblichkeit.

Interessanterweise kamen aber auch die Wildtypmäuse schlecht mit den Darmverletzungen zurecht, wenn sie vorher nur Antibiotika bekamen. Dies änderte sich jedoch wieder, als die Autoren den bakterienfreien Wildtypmäusen Lipopolysaccharide oder Teichonsäure gaben, bevor sie die Läsionen induzierten. Solche Polymere sitzen normalerweise auf Bakterienhüllen und werden von Toll-like-Rezeptoren erkannt. Damit überlebten die Mäuse die Verletzungen im Darmepithel – weswegen als Fazit blieb, dass umgekehrt die Knockout-Tiere sterben, weil die Signale der Bakterien nicht mehr bei ihnen ankommen.

Arbeiten wie diese zeigen, dass Darmbakterien auch Prozesse wie die Wundheilung mitsteuern. Offenbar kommunizieren Wirt und Bakterien sogar über spezielle Signalwege miteinander und regulieren so gemeinsam physiologische Vorgänge im Wirt.

Schlank mit Mikroben – oder nicht

Nach heutigem Kenntnisstand kann eine gestörte Darmflora zu Lebensmittelunverträglichkeiten und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen führen. Je nach Zusammensetzung der Bakteriengemeinschaft neigt ein Mensch eher zu Übergewicht oder bleibt schlank, hat ein höheres oder geringeres Risiko für Metabolismus-Störungen. Per Kaiserschnitt geborene Säuglinge sind anfälliger für Atemwegsinfekte – anscheinend weil ihnen während der Geburt der Kontakt mit mütterlichen Bakterien fehlt und ihre Schleimhäute daher nicht oder erst verzögert eine physiologische Mikrobienzusammensetzung ausbilden. Sogar die Ausprägung Autismus-typischer Verhaltensweisen soll über die mikrobielle Ausstattung des Darms beeinflussbar sein, wie US-Forscher vor drei Jahren an einem Mausmodell zeigten (*Cell* 155(7): 1451-63).

Nicht nur die eigenen Gene bestimmen also, wer wir sind und was wir können – sondern auch unsere Mitbewohner. Und ziemlich sicher gilt dies gar für alle höheren Lebewesen. Beispielsweise können sich sogar Tiere vom selben Mausstamm in ihrem Metabolismus unterscheiden, wenn sie verschiedene Darmbakterien beherbergen. Übrigens sehr zum Ärger der Forscher, deren Ergebnisse plötzlich aus genau diesem Grund nicht mehr reproduzierbar sind. Für Mausexperimente kann es daher durchaus sehr wichtig sein, ein einheitliches Mikrobiom aller Versuchstiere sicherzustellen – wobei mit „Mikrobiom“ die Gesamtheit der Mikroorganismen auf und in den Tieren gemeint ist. (Siehe hierzu auch unser *LJ* online-Editorial „Von Mäusen und ihren Mikroben“ vom 13.9.2016)

Grenzen verschwimmen

Kein Wunder, dass bei solchen Befunden immer mehr Forscher die Grenzen dessen verschwimmen sehen, was eigentlich einen Menschen, eine Maus oder ganz allgemein einen mehrzelligen Organismus ausmacht. Sind es wirklich nur die eukaryotischen Zellen mit der artspezifischen DNA, oder müsste man nicht auch die Mikroben dazuzählen? Nicht zuletzt deshalb diskutieren Forscher derzeit das Konzept vom

„Metaorganismus“. Demnach kann man ein Tier oder eine Pflanze nie losgelöst von den jeweiligen mikrobiellen Mitbewohnern betrachten, sondern bilden Mehrzeller und sein Mikrobiom vielmehr eine Einheit. Die gesamte „Wohngemeinschaft“ agiert wie ein einziger Organismus – eben als Metaorganismus oder Holobiont.

Hierzulande hat die DFG dieser Frage sogar einen eigenen Sonderforschungsbereich spendiert, der kürzlich mit einem Kickoff-Meeting seine Arbeit aufgenommen hat: „Entstehen und Funktionieren von Metaorganismen“ lautet der Titel des SFB mit der Nummer 1182; Projektsprecher ist Thomas Bosch, Direktor des Zoologischen Instituts der Universität Kiel. Der Entwicklungsbiologe ist davon überzeugt, dass der Metaorganismus ein universelles Konzept der Natur ist. „Leben ist multiorganismisch“, lautet sein Credo. Selbst die am einfachsten gebauten Tiere sind davon nicht ausgenommen, stellt Bosch klar und kommt auf die Nesseltiere zu sprechen. „Denken Sie an das *Coral Bleaching*“, spielt er auf das Korallensterben an, wie man es derzeit im Great Barrier Reef beobachtet. „Die schmeißen ihre Algen raus“, bringt Bosch den Mechanismus des Massensterbens auf den Punkt. Denn eigentlich beherbergen die Korallen Dinoflagellaten und profitieren von deren Photosynthese. Bei der Korallenbleiche ist diese Symbiose aber gestört – ein typischer Fall von „Dysbiose“, wenn sich die Partner plötzlich nicht mehr verstehen und die Wohngemeinschaft aus dem Gleichgewicht gerät.

Zu viel Hygiene schadet

Auch außen auf Mensch und Tier sind jede Menge Mikroben zuhause. Die erfüllen ebenfalls wichtige Aufgaben, erklärt Bosch. „Wenn sie weg sind, geht es unserer Haut schlecht; Dermatitis ist heute leider eine weit verbreitete Kinderkrankheit geworden.“ Dass tatsächlich ein Ungleichgewicht in der Mikrobienzusammensetzung Hautkrankheiten begünstigt, sei nicht bloß reine Theorie, sondern auch experimentell belegt. Bosch verweist hierbei auf eine Arbeit aus Indianapolis, in der ein Team um Stanley Spinola menschlichen Probanden das Bakterium *Haemophilus ducreyi* in den Oberarm injiziert hatte. Dieser Erreger ist sexuell übertragbar und kann kleine Hautgeschwüre auf den Genitalien auslösen, bekannt als „Ulcus molle“ oder „Weicher Schanker“. Im Experiment entwickelten die Versuchspersonen nachfolgend kleine Knötchen, die sich entweder zurückbildeten oder zu größeren Pusteln heranwuchsen. Spinolas Gruppe hatte nun zuvor

die 16S rRNA-Gene in Hautabstrichen der Probanden analysiert, um deren Mikrobiom-Profile zu erstellen. Und voilà – ob sich Pusteln entwickelten oder nicht, hing maßgeblich vom individuellen Haut-Mikrobiom ab (*MBio* 6(5):e01315-15).

Bosch befürchtet daher auch, dass wir durch übermäßige Hygiene das eigene Mikrobiom schädigen und somit anfälliger für Hautkrankheiten werden. Und betont im nächsten Moment, dass es auch jenseits des Tierreichs Bakterien auf den Grenzflächen zur Außenwelt gibt: „Das Gleiche gilt für Pflanzen.“ Deren sogenanntes „Phylobiom“ sei für den Gesamtorganismus Pflanze genauso wichtig, wie die Bakterien auf der Haut oder im Darm.

In seinen eigenen Laboren nimmt Bosch jedoch die Entwicklung des Süßwasserpolyphen *Hydra* unter die Lupe. Und klar, auch *Hydra* ist von Bakterien besiedelt. Boschs Team will an diesem einfachen Organismus grundlegende Prinzipien erkennen – sowohl in Sachen Entwicklungssteuerung, als auch zur Funktion des Mikrobioms.

Immunsystem in Vermittlerrolle

Vor vier Jahren stellte etwa Boschs damalige Doktorandin Anna-Marei Boehm eine Verbindung her zwischen der Kontrolle von Stammzellen, dem angeborenen Immunsystem und den Bakterien auf und in der *Hydra*. Dies alles begann mit FoxO. „Von über Hundertjährigen wissen wir seit einiger Zeit, dass sie vermehrt eine bestimmte Variante des FoxO-Gens tragen“, begründet Bosch das ursprüngliche Interesse an diesem Transkriptionsfaktor. Weil *Hydra* aber nicht altert, sondern sich potentiell bis in alle Ewigkeit ungeschlechtlich vermehren kann, waren die Kieler neugierig, welche Folgen ein Knockdown des Gens in diesen Tieren haben würde (*PNAS* 109(48): 19697-702).

Hydras mit diesem FoxO-Knockdown hatten mehr ausdifferenzierte Zellen und regulierten die Expression von Stammzellgenen herunter. Zudem wuchsen die Populationen langsamer. Soweit passten die Befunde also gut zur Vorstellung, dass FoxO mit Alterungsprozessen assoziiert ist. Doch die Experimente der Doktorandin zeigten außerdem, dass in FoxO-armen Polypen weniger antimikrobielle Peptide (AMP) exprimiert sind. AMPs braucht das angeborene Immunsystem, um die Oberflächen anderer Organismen erkennen zu können. „Stammzellfaktoren sind offenbar auch gleichzeitig Regulatoren des Immunsystems“, folgert Bosch und betont, dass dieser Zusammenhang unabhängig auch in *Drosophila* gezeigt wurde. Es handelt sich

wohl um einen grundlegenden Mechanismus im Tierreich.

„Die große Frage“, so Bosch, „an der wir noch heute arbeiten, lautet: Wie redet FoxO mit der Umwelt?“ Denn wenn FoxO auch Gene des Immunsystems steuert, und das Immunsystem dazu da ist, fremde Proteine zu erkennen, dann könnten auch entwicklungsbiologische Prozesse mit dem Mikrobiom in Wechselwirkung stehen.

Vor diesem Hintergrund glaubt Bosch auch nicht, dass die Bekämpfung von Mikroorganismen die primäre Aufgabe des Immunsystems ist. Die Immunabwehr sei vielmehr nur ein Nebenaspekt. „Ich glaube, wir brauchen da einen Paradigmenwechsel in der Immunologie“, verkündet er. Seine Vermutung: Das Immunsystem ist für die Homöostase zwischen den unterschiedlichen Bewohnern des Metaorganismus zuständig. Denn selbst viele potentielle Krankheitserreger seien nur gefährlich, wenn das mikrobielle Gefüge aus dem Gleichgewicht gerate – wie im oben erwähnten Beispiel der *Haemophilus*-Infektionen.

„Die Bakterien müssen auf den Wirt zurückwirken“, ist Bosch sicher und sucht in *Hydra* nach einem Feedback-System. Er verrät, dass zu FoxO bislang unpublizierte Ergebnisse in den Laborbüchern schlummern, aus denen bald ein Paper werden könnte. „Wir haben Hinweise, dass die Aktivität von FoxO in *Hydra* maßgeblich davon abhängt, wie die mikrobielle Umgebung aussieht.“

Bosch vermutet, dass auch Entwicklungsprozesse und Mikrobenbesiedlung Hand in Hand gehen. Bei *Hydra* folgen beispielsweise gewisse Änderungen des Mikrobioms während der Entwicklung eines Tochterpolypen einer festen zeitlichen Dynamik. Zunächst ist die Bakteriengemeinschaft sehr variabel, bis sich kurzzeitig ein Mikrobiom mit wenigen Bakterienarten etabliert, das dem des erwachsenen Polypen ähnelt. Dann nimmt die bakterielle Diversität wieder zu, bis sich erneut und dann dauerhaft das Erwachsenenstadium einstellt.

Mathematische Modelle

Um diese Dynamik zu verstehen, hat sich Boschs Arbeitsgruppe Verstärkung gesucht. Der Theoretische Physiker Arne Traulsen stieg mit ins Boot, um mathematische Modelle zum Bakterienwachstum auf *Hydra* zu entwickeln (*ISME J.* 7(4):781-90). Primär versucht dieser am MPI für Evolutionsbiologie in Plön, Fragen aus der Biologie als Probleme der evolutionären Spieltheorie zu beschreiben. Jedes Indivi-

duum einer Spezies behandelt er demnach als einen Spieler mit einer Spielstrategie – und je nach Spielerfolg erben viele oder wenige Nachkommen diese Strategie.

Wie viel redet der Wirt mit?

Eine Frage lautet nun: Machen die Bakterien unter sich aus, wie sie ihren Wirt besiedeln – oder hat der Wirt hier ein Wörtchen mitzureden? Traulsen warnt jedoch davor, die Aussagekraft mathematischer Modelle zu überschätzen. „Für die Daten sind wir letztlich immer wieder auf die Experimente angewiesen“, betont er. Weil sich die Bakterienzusammensetzung im *Hydra*-Mikrobiom nach einem festen Muster ändert, während die Entwicklung

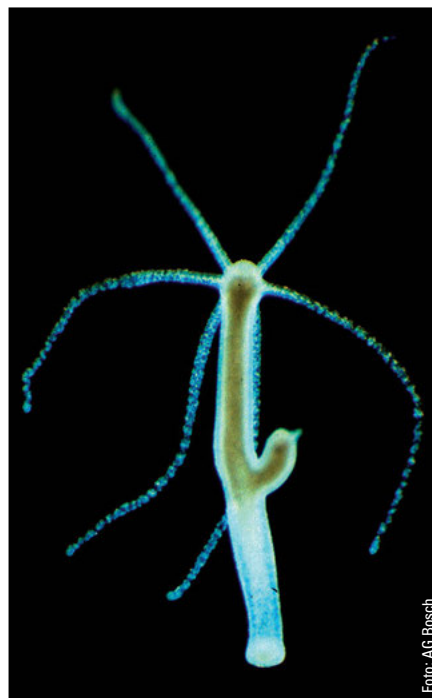


Foto: AG Bosch

Schon Hydra hat ein stattliches Mikrobiom – ...

des Polypen voranschreitet, vermutet Traulsen, dass die Bakterien Signale vom Wirt bekommen, die die zeitlichen Veränderungen des Mikrobioms steuern. „Das wäre die einfachste Erklärung für die zeitliche Dynamik.“

In einer Arbeit vom vergangenen Jahr konnten die Teams um Bosch und Traulsen immerhin zwei Bakterien der Gattungen *Curvibacter* und *Duganella* als Schlüsselarten des *Hydra*-Mikrobioms ausmachen. Bakterienfreie Polypen sind anfällig für Pilzinfektionen; ebenso solche, die nur eine der beiden Bakterienarten mitführen. Mit beiden zusammen hingegen sind sie unempfindlich gegen Pilzbefall. Und – so zeigten die Forscher in *In vitro*-Versuchen – wenn beide Bakterien im selben Medium

wachsen, konkurrieren sie sich nicht aus. Im Gegenteil, *Duganella* erreicht seine optimale Wachstumsrate nur zusammen mit *Curvibacter* – so dass man von synergistischen Effekten ausgehen muss (*J R Soc Interface* 12(108): 20150121).

Das Modell lasse sich aber nicht über simple lineare Interaktionen erklären, stellt Traulsen klar. „Das ist wie bei einem Fußballspiel. Das kann man auch nicht vereinfachen, indem man gegnerische Spieler paarweise betrachtet, sondern in jeder Population gibt es elf Spieler.“ Möglicherweise gibt es aber einen weiteren Regulator im System, weiß Traulsen. „Wenn man etwa Phagen in so ein Modell mit aufnimmt, kann man viele Dinge einfacher erklären.“

Womöglich muss man an dieser Stelle auch die Evolution neu denken. Während Richard Dawkins den Begriff des „egoistischen Gens“ geprägt hat, kooperieren hier plötzlich Viren, Bakterien und Eukaryoten miteinander. „Um Selektion auf einer bestimmten Ebene zu bekommen, muss man Vererbung haben“, stellt Traulsen klar und gibt Dawkins insofern Recht, als dass Selektion immer einzelne Gensequenzen betreffen muss und niemals auf Gruppenebene stattfinden kann. „Aber die Populationsstruktur kann dafür sorgen, dass es genau den gleichen Effekt hat, als würden sich Gruppen reproduzieren“, ergänzt er. Dann nämlich, wenn das einzelne Gen einen Selektionsvorteil hat, falls es das Überleben des gesamten Metaorganismus begünstigt. Man denke an die Bakterien, die sich vor Urzeiten entschlossen, einen Großteil ihrer Gene im Zellkern der Wirte auszulagern und fortan als Mitochondrien und Plastiden weiter zu existieren.

Artaufspaltung wegen Mikroben

Manchmal greifen die Mikroben sogar gezielt in die Fortpflanzung ihrer eukaryotischen Wirte ein, wie in Wespen der Gattung *Nasonia*. Seth Bordenstein und Robert Brucker von der Vanderbilt University in Nashville hatten 2013 untersucht, unter welchen Bedingungen Hybride verschiedener *Nasonia*-Arten überlebensfähig sind (*Science* 341:667-9). Interessant dabei ist die Kreuzung zwischen zwei *Nasonia*-Spezies, die unterschiedliche Darmbakterien tragen. Deren Nachkommen sterben schon im Larvenstadium. Hält man die Tiere jedoch steril, können sich die Hybride zu Wespen entwickeln. Offenbar ist es vor allem die Interaktion mit den Bakterien, die das Überleben der Hybride verhindert. Nicht lebensfähig wiederum ist eine sterile Larve der einen Art, wenn man ihr im Experiment die Darmbakterien der anderen

Spezies verabreicht. Grund ist eine Immunreaktion des Wirts auf die unpassenden Bakterien – ein weiterer Hinweis auf das Zusammenspiel zwischen Immunsystem und Mikrobiom.

Sind diese Wespen jetzt ein Sonderfall – oder spielen Mikroorganismen gar grundsätzlich eine Rolle, wenn sich neue Arten bilden und voneinander separieren? „Diese Frage stelle ich mir oft“, bestätigt Seth Bordenstein. „Wir finden immer mehr Beispiele aus anderen Insekten, die die Rolle von Symbiosen für die Artbildung unterstützen.“ Mit der Zeit werde man sicher mehr Daten bekommen, um dieser Frage auf den Grund zu gehen. „Ich schätze, dass dieses Phänomen viel weiter verbreitet ist“, mutmaßt Bordenstein.

Doch nicht ganz so viele

Auch Thomas Bosch und seine Mitstreiter im Sonderforschungsbereich werden in den nächsten Jahren weiter untersuchen, welche Rolle die Mikroorganismen und auch die Phagen für Tiere und Pflanzen spielen – und wie die Bewohner einer Lebensgemeinschaft miteinander kommuni-



... Thomas Bosch et al. studieren es!

zieren. Noch fast druckfrisch ist übrigens das in diesem Jahr erschienene Buch, das Bosch zusammen mit David Miller von der Universität Townsville in Australien zum Thema geschrieben hat: „The Holobiont Imperative – Perspectives from Early

Emerging Animals“ (Springer, ISBN 978-3-7091-1894-8).

Es wird also immer klarer, dass wir als multiorganismische WGs leben. Bleibt noch die Frage, „wie viele“ wir denn nun sind. Der Mensch dürfte wohl mit um die 10^{13} eigenen Zellen aufwarten. Was die Bakterien betrifft, kursierte lange eine Zahl in Literatur, Funk und Fernsehen, wonach deren Anzahl die der menschlichen Zellen um das Zehnfache übertrifft. Auch in unserem Artikel über Metagenomik vor fünf Jahren (*LJ* 6/2011; S. 40 ff.) hatte sich der Autor noch darauf verlassen. „Das hat sich ein bisschen relativiert“, korrigiert Bosch und beruft sich auf aktuelle Arbeiten. So haben Ron Sender und Kollegen aus Toronto diese Zahl nochmal nachgeprüft und kommen zu einer neuen Schätzung: Das Verhältnis liege wohl eher nur bei 1:1 (*Cell* 164(3):337-40). „Wir haben also ungefähr genau so viele Mikroben in und auf uns, wie wir eigene Körperzellen haben“, fasst Bosch zusammen.

Womit natürlich nach wie vor für jeden einzelnen von uns gilt: „Ich bin Viele“!


MARIO REMBOLD



»The CLARIOstar shows a **fantastic performance** with fluorescence, luminescence and UV measurements ... We are therefore **very satisfied** with this device and we strongly recommend it.«

*Alfredo Castello, University of Oxford, UK**

www.bmg-labtech.com/clariostar

 Made in Germany

* Source: SelectScience customer reviews

© 2016 All rights reserved. All logos and trademarks are the property of BMG LABTECH.

CLARIOstar®

Our revolutionary LVF Monochromator™ technology combines highest sensitivity and flexibility in a microplate reader.


The Microplate Reader Company