

IM DARM TOBT DAS LEBEN

TEXT: TIM SCHRÖDER

56

Bakterien sind fast überall. Sie begegnen uns als Krankheitserreger oder Verursacher von Infektionen, meist aber als unverzichtbare Helfer. Ohne Darmbakterien könnten wir zum Beispiel unsere Nahrung nicht so effektiv verdauen. Eine vielfältige Mikrobengemeinschaft – das sogenannte Mikrobiom – begleitet den Menschen seit Hunderttausenden von Jahren. Ruth Ley und ihr Team am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen erforschen, wie die Mikroben die Evolution des Menschen beeinflusst haben.

Unser Körper ist ein Biotop – nicht für Pflanzen oder Tiere, sondern für Bakterien: Milliarden von Mikroben siedeln auf und in unserem Körper. Klingt etwas befremdlich, ist aber überlebenswichtig: Unsere Untermieter wehren Feinde ab, helfen uns bei der Verdauung und versorgen uns mit lebenswichtigen Spurenelementen. Manche Bakterienarten begleiten den Homo sapiens, seit er vor mehreren Zehntausend Jahren von Afrika aus

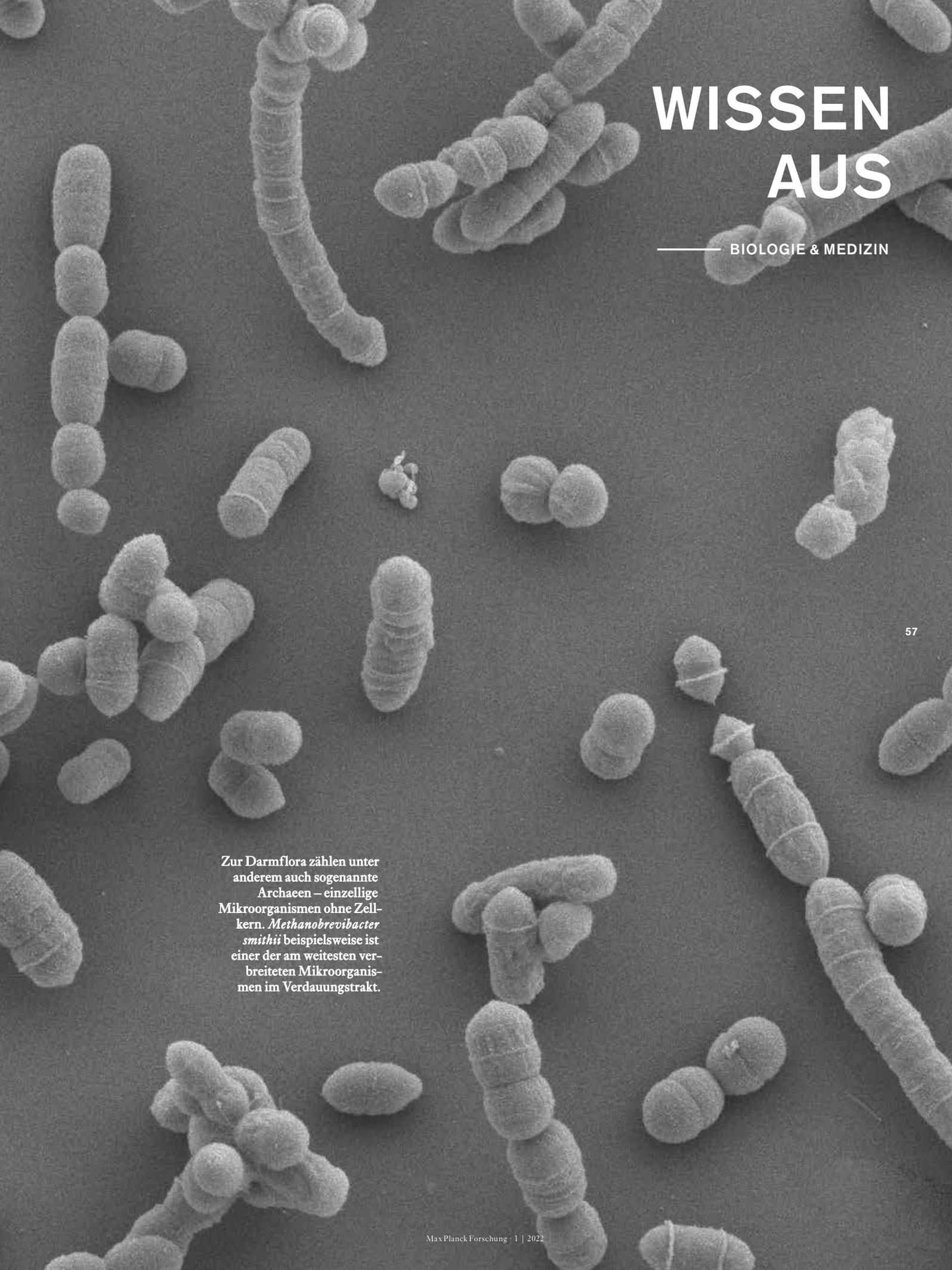
fast alle Kontinente besiedelte. Nicht der Hund ist also des Menschen treuester Begleiter, es sind die Bakterien!

Eine Mikrobe, die den Menschen von Anfang an begleitet hat, ist das Bakterium *Helicobacter pylori*, der Verursacher von Magenkrebs. *Helicobacter* ist aber nicht der einzige Mitreisende in der menschlichen Geschichte. „Unseren Erkenntnissen zufolge besitzen eine ganze Reihe anderer Darmbakterien ebenfalls afrikanische Wurzeln“, sagt Ruth Ley, Direktorin am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie. Viele davon sind durchaus nützlich für den Menschen: das Darmbakterium *Prevotella copri* zum Beispiel, das vor Allergien schützt, oder *Eubacterium hallii*, das Zucker und Säuren verdauen hilft.

So, wie sich der Mensch auf seinem Weg über den Erdball laufend an neue Umwelten – an neue Klimabedingungen, neue Krankheitserreger oder an

Ackerbau und Viehzucht – angepasst und sein Erbgut entsprechend verändert hat, haben auch die Mikroben genetische Veränderungen durchlaufen. Das Faszinierende: Wenn im Genom des Menschen Mutationen stattfanden, kam es oft auch im Erbgut der Bakterien zu Veränderungen. Ruth Ley und ihr Team am Tübinger Max-Planck-Institut suchen nach Hinweisen darauf, dass die Evolution der Darmbakterien parallel zu der von uns Menschen verläuft. „Wir haben also ein faszinierendes Wechselspiel zwischen den Bakterien und den Menschen vor uns“, sagt die Forscherin.

Die Migrationsgeschichte des Menschen können Forschende heute an seinem Erbgut ablesen und rekonstruieren. Genetiker haben eine Karte genetischer Anpassungen des Menschen an neue Umweltbedingungen erstellt. „Wir nutzen diese Karte, um nach Veränderungen im Erbgut der Mikroorganismen zu suchen“, sagt Ruth Ley.



WISSEN AUS

— BIOLOGIE & MEDIZIN

57

Zur Darmflora zählen unter anderem auch sogenannte Archaeen – einzellige Mikroorganismen ohne Zellkern. *Methanobrevibacter smithii* beispielsweise ist einer der am weitesten verbreiteten Mikroorganismen im Verdauungstrakt.

Ein Paradebeispiel für das Zusammenspiel zwischen Mensch und Mikrobe ist die Verdauung von Laktose, also von Milchzucker. Dieser wird im Dünndarm durch das Enzym Laktase abgebaut und liefert dem Neugeborenen während der Stillzeit Energie. Fast die ganze Menschheitsgeschichte hindurch nahm der Milchanteil in der Nahrung bis zum Ende der Stillzeit ab und damit auch die Laktaseproduktion. Dies änderte sich mit der Domestizierung von Wildrindern, -ziegen und -schafen vor 2500 bis 10 000 Jahren. „Die Menschen konnten nun die Milch dieser Tiere zeitlebens als Energiequelle nutzen“, erklärt Ruth Ley. „Menschen in Nord-europa zum Beispiel, die bis ins Erwachsenenalter Laktase produzierten, hatten damit einen enormen evolutionären Vorteil.“ Tatsächlich haben sich in Regionen mit hohem Milchkonsum wie in Europa Genvarianten durchgesetzt, welche die Laktaseproduktion ein ganzes Leben lang in Schwung halten.

58

Verdauung von Milchzucker

Der Milchzuckerabbau durch Laktase ist das eine. Hinzu kommt die Verdauungsarbeit durch Bifidobakterien, eine weitere Gruppe treuer Begleiter der Säugetiere. Während die Laktase den Milchzucker im Dünndarm abbaut, verwerten Bifidobakterien und andere Mikroorganismen ihn im weiter hinten gelegenen Dickdarm. Sie nehmen die Laktose entweder als Ganzes auf oder spalten sie mit dem Enzym Beta-Galaktosidase auf, danach nutzen sie die Bruchstücke Glucose und Galaktose. Allerdings liefert der bakterielle Abbau weniger Energie als die Verarbeitung des Milchzuckers durch die Laktase und die Aufnahme von Glucose und Galaktose durch den Körper. Es lohnt sich folglich für Menschen, die Milch zu sich nehmen, die körpereigene Laktaseproduktion für den Milchzuckerabbau über das Säuglingsalter hinaus beizubehalten.

Menschen, die Laktase zeitlebens und nicht nur als Säuglinge produzieren, konkurrieren im Grunde genommen mit den Bifidobakterien um den Milchzucker. Alle anderen können sich glücklich schätzen, dass es Bifidobakterien gibt, welche für sie die Laktose verdauen. Denn ohne die Mikroben würde der wertvolle Zucker den Darm ungenutzt passieren und verloren gehen. Daher besitzen Erwachsene, die nur wenig oder gar keine Laktase bilden, auch höhere Konzentrationen von Bifidobakterien als diejenigen, die zeitlebens Laktase produzieren.

Wenn Menschen ohne dauerhafte Laktaseproduktion nach der Aufnahme von Laktose aus Milchprodukten Bauchschmerzen oder Durchfall bekommen, spricht man von einer Laktoseintoleranz. Ursache sind osmotische Ungleichgewichte und/oder bei der Laktoseverwertung entstehende Gase. Aber das ist nicht immer der Fall: Ruth Leys Analysen zeigen, dass in Vietnam und Gabun bei 20 Prozent der Menschen ohne dauerhafte Laktaseproduktion bei der Verdauung keine Gase entstehen. Häufig besitzen diese Menschen mehr Bifidobakterien oder andere Mikroben, die die Laktose verwerten, ohne dabei große Gas-mengen zu produzieren. Dies könnte ein Ansatz für die Behandlung einer Laktoseintoleranz sein. Eine Möglichkeit wäre, die Bakterien in Form von Probiota zu erhöhen. „Man muss allerdings die Wirksamkeit solcher Behandlungen testen und herausfinden, welche Stämme in welcher Konzentration wirken“, erklärt Ley.

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse legen den Schluss nahe, dass Bifidobakterien als Verwerter von Laktose unverzichtbar waren, als der Mensch Rinder, Schafe und Ziegen zu halten begann. Damals half die Mikrobe, Energie aus der Milch zu gewinnen. Mit der Zeit entstanden dann im Erbgut des Menschen Genvarianten, die zeitlebens eine Laktaseproduktion ermöglichten und die Arbeit der Mikroben überflüssig machten. „Anders als beispielsweise bei der Koevolution

von Zellen und ihren Organellen handelt es sich dabei nicht um eine klassische Koevolution zweier Organismen, die verschmelzen und voneinander vollständig abhängig werden“, betont Ruth Ley. Beispiel einer besonders engen Form der Koevolution sind die Mitochondrien – Organellen, die Zellen mit Energie versorgen. Die Forschung geht heute davon aus, dass vor Jahrmillionen eine Zelle eine andere – möglicherweise ein sogenanntes Archaeon – geschluckt und dauerhaft in sich aufgenommen hat. Zwischen den Zellen höherer Organismen und den Mitochondrien findet seitdem ein reger Austausch an Genen statt.

Gemeinsame Evolution?

„Die Genome von Mensch und Bakterien dagegen beeinflussen einander zwar gegenseitig, wir können aber nicht ausschließen, dass sie sich trennt voneinander weiterentwickeln. Bislang gibt es keinen Hinweis darauf, dass der Mensch und seine Mikroben im Darm im klassischen Sinne koevolvieren“, erklärt Ley. Um die Na-

AUF DEN PUNKT GEBRACHT

Der Körper des Menschen wird von unzähligen Mikroorganismen besiedelt. Ohne dieses sogenannte Mikrobiom könnten wir nicht überleben. Im Darm beispielsweise sind Bakterien unverzichtbar für die Verdauung.

Die Evolution des Menschen ist eng mit der Entwicklung seiner Darmbakterien verknüpft. Aus Ähnlichkeiten in den genetischen Stammbäumen können Forschende die Wanderungsbewegungen des Menschen rekonstruieren.



FOTO: JEAN-CLAUDE WINKLER PHOTOGRAPHY

Am Max-Planck-Institut für Biologie Tübingen erforscht Ruth Ley mit ihrem Team, wie sich der Mensch und die Mikroorganismen in seinem Darm in ihrer Evolution gegenseitig beeinflussen.

seinem Team haben die Forschenden Proben von mehr als 700 Erwachsenen und 300 Kindern in Vietnam, Gabun und Deutschland gesammelt. Weitere Daten stammten aus Großbritannien, Kamerun und Südkorea sowie aus öffentlich zugänglichen Quellen. Der Vergleich von Eltern und Kindern ist wichtig, weil Darmbakterien über viele Generationen weitergegeben werden.

Ruth Ley und ihr Team haben festgestellt, dass es Bakterien gibt, die Familien und anderen Gemeinschaften besonders treu sind. Andere wiederum besiedelten schnell neue Bevölkerungsgruppen. Klar ist inzwischen, dass die Darmflora sich mit der Zeit an die typische Ernährung in einer Region anpasst. „Das hat dazu geführt, dass verschiedene Populationen von Menschen über Bakterienarten verfügen, die exakt auf sie zugeschnitten sind – sowohl auf ihr Erbgut als auch auf ihre Ernährung“, so Ley.

59

Der Beziehung zu entschlüsseln, vergleicht die Wissenschaftlerin die Veränderungen im Erbgut von Mensch und Mikroben. So erhält sie Informationen über die evolutionären Beziehungen von Menschen mit ihren Symbiosepartnern im Darm. Mikroben, die sich gemeinsam mit dem Menschen entwickelt haben, weisen ganz ähnliche Verzweigungsmuster in ihren Stammbäumen auf. „Die Sequenzierung der DNA und das Entschlüsseln der Erbinformation sind dabei nur ein Teil der Arbeit. Die eigentliche Herausforderung besteht vielmehr darin, die Daten zusammenzutragen“, sagt Ley.

Dafür benötigen die Forschenden menschliche DNA und Stuhlproben. Aus diesen Proben können sie das Erbgut der Darmflora gewinnen. „Viele der bisherigen Forschungsarbeiten wurden ausschließlich in Westeuropa durchgeführt. Mit einem Genomvergleich leisten wir hier Pionierarbeit.“ Drei Jahre hat es gedauert, bis Ruth Ley und ihre Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter schließlich die Genomdaten von nahezu tausend Menschen und ihrer jeweiligen Darmflora erfasst hatten. Gemeinsam mit Peter Gottfried Kreamer, Professor für Tropenmedizin am Universitätsklinikum Tübingen, und

Verwertung von Stärke

Die Forscherin ist davon überzeugt, dass Bakterien eine weitaus größere Rolle bei der Evolution des Menschen gespielt haben als bislang angenommen – und das nicht nur als Krankheitserreger. So hat Ruth Leys Forschung ergeben, dass wir überhaupt nur mit bakterieller Hilfe Stärke effektiv verwerten können. Die Samen von Gräsern mit hoher landwirtschaftlicher Bedeutung wie Getreide, Reis oder Mais enthalten große Mengen dieses Speicherstoffes – je nach Pflanze unterschiedlich gut verdauliche Formen. Durch die Kultivierung dieser Pflanz-



zen stand den Menschen plötzlich ein erstklassiger Energielieferant zur Verfügung – allerdings nur, wenn sie die Stärke auch verdauen konnten. Dafür braucht es ausreichende Mengen des Enzyms Amylase. Die Verdauung leichter verdaulicher Stärke beginnt bereits im Mund durch das im Speichel enthaltene Enzym. Schwerer verdauliche Stärke dagegen wird im Verdauungstrakt von Bakterien zersetzt und fermentiert.

Wie sich Wirt und Mikrobe den Stärkeabbau aufteilen, hängt sehr vom Erbgut eines Menschen ab. Liegt das Gen für die Produktion der Speichelamylase im Erbgut mehrfach vor, kann mehr Stärke im Mund abgebaut werden. Heute weiß man, dass von Jägern und Sammlern abstammende Menschen im Schnitt weniger Kopien des Amylase-Gens besitzen als Menschen aus bäuerlichen Gesellschaften. Stärkehaltige Lebensmittel machten ursprünglich wahrscheinlich einen kleineren Anteil der täglichen Nahrung aus. Mit dem Anbau von Getreide, Reis und Mais wurde es

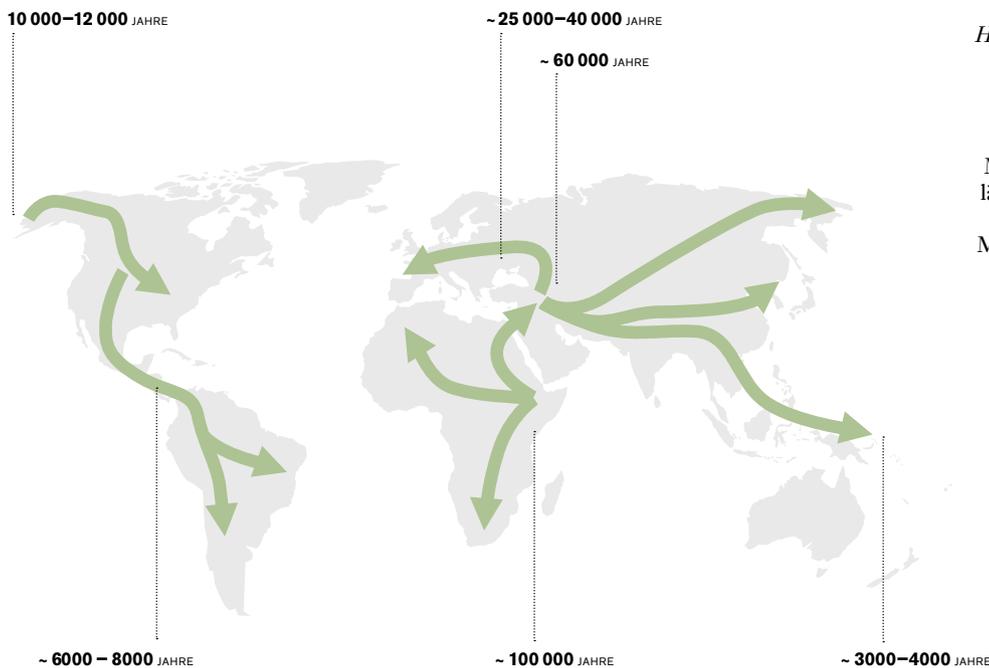
wichtiger, Stärke besser verdauen zu können. Eine zweite Kopie des Amylase-Gens könnte den Menschen einen Fitnessvorteil verschafft haben, denn die Verdauung mittels Amylase im Mund erhöhte die Energieausbeute im Vergleich zur mikrobiellen Fermentation.

Manche Menschen produzieren viel Speichelamylase, andere nur wenig. Ley und ihr Team haben gezeigt, dass sich die Darmflora beider Typen deutlich unterscheidet: Menschen mit mehreren Kopien des Amylase-Gens produzieren mehr Amylase im Mund und weisen zugleich im Darm eine deutlich höhere Anzahl an Bakterien der Gattung *Ruminococcus* auf – eines Bakteriums, das auf die Fermentation jener Stärke spezialisiert ist, die vom Menschen allein schwer zu verdauen ist. Wenn die einfache Stärke fast vollständig im Mund aufgespalten wird, bleibt für die Mikroben im Darm nur die verdauungsresistente Form übrig. Und um diese optimal zu nutzen, sind möglichst viele *Ruminococcus*-Zellen von Vorteil.

Ruth Ley und ihr Team gehen davon aus, dass *Ruminococcus* Menschen mit vielen Kopien des Amylase-Gens einen evolutionären Vorteil verschafft hat, da diese auch schwer verdaubare Stärke besser verwerten. „Bakterien können also die Evolution des Menschen beeinflussen“, sagt Ley.

Eine parallele Evolution von Bakterien und ihren Wirten ist auch bei anderen Säugetieren wahrscheinlich. Viele geben Bakterien durch Körperkontakt oder spezielle Verhaltensweisen an die nächste Generation weiter. Bei Reptilien und Vögeln dagegen scheinen sich Bakterien und Wirte getrennt zu entwickeln. Ob Bakterien auch von einer Art auf die andere wechseln, ist noch offen. Von Bifidobakterien etwa gibt es eine Vielzahl an Stämmen, einige leben im Darm von Schweinen. „Die Frage ist, ob Stämme von einer Familie an die nächste weitergegeben wurden und wie treu das Bakterium dem Menschen überhaupt ist – vielleicht sind ja manche Stämme von einer Säugetierart auf andere gewechselt“, so Ruth Ley.

←



Als der Mensch aus seiner ursprünglichen Heimat Ostafrika aufbrach, nahm er in seinem Darm Mikroorganismen wie das Bakterium *Helicobacter pylori* mit. Änderungen im menschlichen Erbgut ermöglichten Anpassungen an neue Lebensbedingungen. Parallel dazu änderten sich auch die Gene der Mikroorganismen im Darm. Daher lässt sich an dem Genom der Mikroben ablesen, welche Wege der Mensch bei seiner Ausbreitung über die Erde eingeschlagen hat. Die Jahresangaben in der Abbildung beziehen sich auf die globalen Wanderbewegungen in der Zeit vor heute.