

Wirt-Mikroben-Interaktionen

Das Prinzip Metaorganismus

SEBASTIAN FRAUNE, SÖREN FRANZENBURG, RENÉ AUGUSTIN, THOMAS C. G. BOSCH
ZOOLOGISCHES INSTITUT, UNIVERSITÄT KIEL

Alle vielzelligen Organismen sind dauerhaft mit Mikroben assoziiert und daher Metaorganismen. Einfache Modellsysteme wie *Hydra* erlauben es, die evolutionäre Dynamik innerhalb eines solchen Metaorganismus zu analysieren.

All multicellular organisms are permanently associated with microbes and therefore considered to be metaorganisms. Simple model systems like the cnidarian *Hydra* allow to investigate evolutionary dynamics within such metaorganisms.

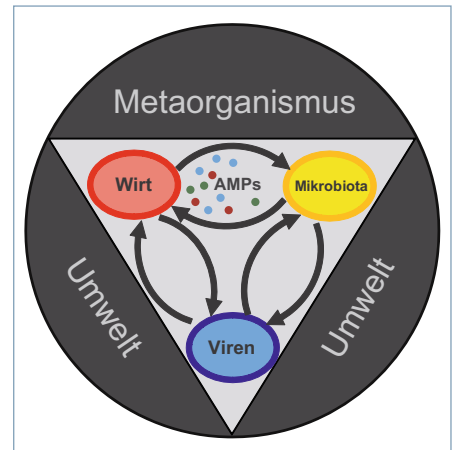
■ Von Einzellern bis hin zum Menschen: Alle Tiere und Pflanzen werden von Mikroben besiedelt. Allein den menschlichen Darm bewohnen 1,5 Kilogramm Mikroorganismen, die eine Vielzahl von Funktionen ausüben. Jeder vielzellige Organismus ist daher ein Metaorganismus, der sich aus dem makroskopischen Wirt und den mit ihm assoziierten Mikroben zusammensetzt (**Abb. 1**, [1, 2]).

Wie kontrolliert der Wirt die Zusammensetzung der mikrobiellen Gemeinschaft? Welche Rolle spielen die Interaktionen zwischen den Mikrobenarten? Welchen Einfluss haben dauerhaft assoziierte Mikroben auf die Fitness des Wirtes? Antworten auf diese spannenden Fragen stehen noch aus, doch es mehrten sich die Hinweise, dass mit dauerhaft assoziierten Mikroben ökologisch bedeutsame Merkmale verbunden sind, die die Fitness des Wirtes beeinflussen.

Der Wirt sorgt sich aktiv um „seine“ Mikrobiota

Wie alle Tiere ist auch der Süßwasserpolympolyp *Hydra* (**Abb. 2A**) von zahlreichen Bakterien besiedelt. Die Zusammensetzung dieser mikrobiellen Gemeinschaft hängt im Wesentlichen vom Wirt und nicht von Umweltfaktoren ab. Jede Art ist dabei durch eine artspezifische bakterielle Signatur charakterisiert (**Abb. 2B, C**, [3]). Dies gilt sowohl für Tiere aus dem Freiland als auch für solche, die über Jahrzehnte unter kontrollierten Laborbedingungen kultiviert wurden. Ähnliche Beobachtungen in Menschenaffen und Menschen bestätigen eindrucksvoll, dass jede Spezies

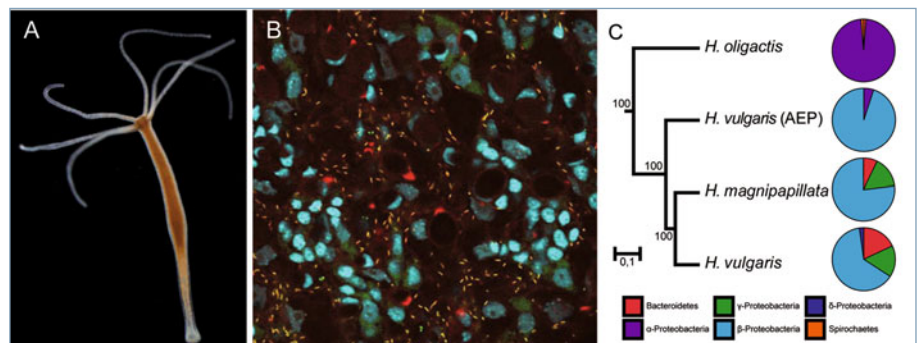
ihre eigene Bakterienzusammensetzung hat [4]. Es sind also eher noch unbekannte Wirtsfaktoren als Faktoren aus der Umwelt, die für die Zusammensetzung unserer Bakteriengemeinschaft verantwortlich sind. Dies bedeutet allerdings nicht, dass Änderungen in der Lebenswelt überhaupt keinen Einfluss auf die Bakterienzusammensetzung hätten. In Polypen, die aus dem Freiland in die Laborkultur genommen wurden, konnten wir durchaus geringfügige Änderungen in der bakteriellen Zusammensetzung notieren. Auch beim Menschen führt eine veränderte Ernährung zu Änderungen in der mikrobiellen Zusammensetzung [5]. Die Änderungen sind allerdings niemals so drastisch, dass sie die artspezifische Signatur verwischen würden.



▲ **Abb. 1:** Metaorganismen setzen sich aus je einem makroskopischen Wirt und zahlreichen assoziierten Mikroben und Viren zusammen. Antimikrobielle Peptide (AMPs) spielen bei der Wirt-Bakterien-Interaktion eine wichtige Rolle (modifiziert nach [1]).

Bakterien als unser vergessenes Organ

Warum sind vielzellige Organismen mit jeweils sehr spezifischen Mikroben assoziiert? Welche Aufgaben erfüllen diese Mikroben im Wirt? Antworten können Tiere geben, die keimfrei aufgezogen und anschließend mit einzelnen Mikrobenarten besiedelt wer-



▲ **Abb. 2:** *Hydra* und seine assoziierten Bakterien. **A**, Lebendaufnahme eines *Hydra oligactis*-Polypen (aus [3]). **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 (modifiziert nach [2]).

den. Die Beiträge der Mikroben zu unserer Gesundheit reichen von einer effizienten Nährstoffverwertung über die Kontrolle von Krankheitserregern bis zur Auslösung von Entwicklungsprogrammen und der Gestaltung unseres Immunsystems. Keimfreie Nagetiere müssen z. B. fast ein Drittel mehr Kalorien zu sich nehmen, als normal gehaltene Tiere, um ihr Körpergewicht zu halten [6]. Änderungen in der Zusammensetzung der Bakterien prädisponieren auch zu entzündlichen Erkrankungen und haben erheblichen Einfluss auf die Entwicklung des Immunsystems [7]. Auch während der Organentwicklung spielen Bakterien eine wichtige Rolle. In keimfreien Fischen treten während der Embryonalentwicklung erhebliche Defekte bei der Differenzierung des Darms auf, da die Endothelzellen zur terminalen Differenzierung auf Signale der bakteriellen Symbionten angewiesen sind. In manchen Tieren hängt die Bildung ganzer Organe von der Anwesenheit von Bakterien ab. Damit er auch im hellen Mondlicht keinen Schatten wirft, nutzt der Tintenfisch *Euprymna scolopes* die Biolumineszenz seiner bakteriellen Symbionten. Dazu kultiviert der Tintenfisch die Bakterien in einem körpereigenen Leuchtorgan, das sich allerdings nur entwickelt, wenn es Kontakt zu *Vibrio*-Bakterien bekommt. Bakterien übernehmen aber nicht nur während der Entwicklung wesentliche Funktionen, sondern scheinen auch Einfluss auf das Verhalten auszuüben. Jüngste Verhaltensstudien von Mäusen, die in Abwesenheit von Bakterien aufgezogen wurden, deuten daraufhin, dass Bakterien über die Expression spezifischer neuronaler Gene das Verhalten beeinflussen [9]. Offenbar haben viele, wenn nicht die meisten Tiere Signale, die für ihre eigene Entwicklung wichtig sind, auf Mikroben, die mit ihnen in engster Partnerschaft leben, „ausgelagert“. Wie nun wird im Metaorganismus die Homeostase zwischen Wirt und Mikroben aufrechterhalten?

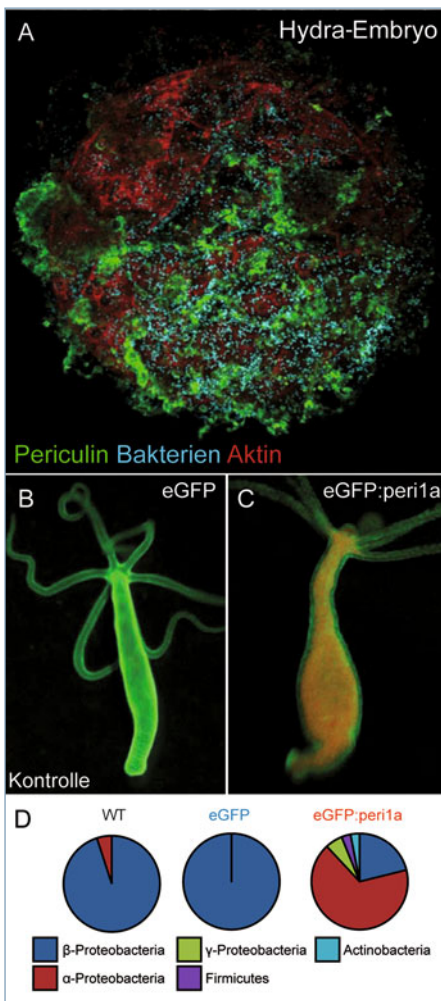
Das angeborene Immunsystem kontrolliert den Metaorganismus

Das angeborene Immunsystem, ein Arsenal von uralten Abwehrmechanis-

men mit Rezeptoren, die Bakterien an deren Oberflächenstrukturen erkennen und mit geladenen kleinen Eiweißmolekülen (antimikrobiellen Peptiden) töten können, gilt als „erste Verteidigungslinie“, die sich bei allen Tieren findet [10, 11]. Ist es entstanden, um eindringende Pathogene zu vernichten? Oder kommt ihm eine allgemeinere Funktion zu? 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 vermuten, dass dem angeborenen Immunsystem bei dieser Auswahlrolle eine entscheidende Funktion zukommt. Experimentelle Hinweise in *Hydra*-Polypen, die eine vergleichsweise geringe Komplexität der mikrobiellen Gemeinschaften haben, unterstützen diese Vermutung. Während der Embryogenese produzieren *Hydra*-Embryonen das hoch wirksame antibakterielle Peptid Periculin (**Abb. 3A**). Um zu untersuchen, welche Rolle Periculin als Komponente des angeborenen Immunsystems während der Embryogenese spielt, züchteten wir transgene Tiere, die weitaus mehr Periculin produzieren als normal (**Abb. 3B, C**, [12]). Dies führte aber entgegen unserer Erwartung nicht zum Verschwinden der Mikrobiota, sondern zu einer drastischen Änderung der Zusammensetzung der mikrobiellen Gemeinschaft (**Abb. 3D**). Es scheint also, dass diese vom Wirt produzierten Peptide wesentlicher Bestandteil der interspezifischen Kommunikation zwischen Wirt und assoziierten Mikroben sind und dazu beitragen, die Homeostase des Metaorganismus zu regulieren.

Der Metaorganismus – ein Individuum?

Der Metaorganismus hat während der Evolution vier Fähigkeiten erworben: Das angeborene Immunsystem reguliert mit seinen fein justierten molekularen Werkzeugen die Zusammensetzung der Mikrobiota. Eine ausgeprägte interspezifische Kommunikation zeigt, dass der Metaorganismus mehr ist, als eine Ansammlung verschiedener Orga-



▲ **Abb. 3:** Einfluss des antimikrobiellen Peptids Periculin auf die bakterielle Zusammensetzung des *Hydra*-Polypen. **A**, Lokalisation von Periculin (grün) und Bakterien (blau) auf einem Wildtyp-Embryo (WT, rot) von *Hydra vulgaris* (AEP). **B, C**, Überexpression von eGFP (Kontrolle; **B**) und Periculin (**C**) in adulten Polypen. **D**, Veränderung der bakteriellen Besiedlung durch die Überexpression von Periculin (modifiziert nach [12]).

nismen. Im Metaorganismus werden Funktionen und Aufgaben auf assoziierte Partner übertragen. Schließlich kann der Metaorganismus aufgrund seiner modularen Zusammensetzung und der Fähigkeit, seine Partner gelegentlich auszutauschen, hervorragend auf sich ändernde Umweltsituationen reagieren. Ein molekulares Verständnis dieses Organisationsprinzips gewinnt zunehmend an Bedeutung, da es auch zu einem besseren Verständnis von Krankheiten führen wird, die auf eine Störung der Wirt-Mikroben-Interaktionen zurückzuführen sind. Die Erkenntnisse verlangen neue Forschungsinitiativen, in denen systematisch die kritische Position der Mikroben in der belebten Welt hinterfragt

wird. Welche Rolle spielen die Mikroben im Laufe der Evolution der vielzelligen Organismen? Welche Rolle nehmen sie bei Anpassungsprozessen ein? Wie werden die Wechselwirkungen zwischen Wirt und Mikroorganismen koordiniert? Wie wirken die beteiligten Genome innerhalb eines Metaorganismus zusammen? Antworten auf diese Fragen werden nicht nur grundlegende Einblicke in evolutionsbiologische Prozesse von Wirt-Mikroben-Interaktionen gewähren, sondern auch helfen, das Gleichgewicht zwischen Gesundheit und Krankheit zu verstehen.

Interessanterweise gibt der Metaorganismus darüber hinaus auch Anlass, den rein naturwissenschaftlichen Gedankenraum zu verlassen. Wenn nämlich die Selektion auf den Metaorganismus und nicht auf seine einzelnen Bestandteile wirkt, stellt sich auch die Frage nach dem Individuum. Müssen wir den von der philosophischen Tradition und der natürlichen Intuition vorgegebenen Begriff des Individuums grundlegend neu interpretieren, um ihm auch unter evolutionsbiologischen Vorzeichen einen neuen Sinn abzugewinnen?

Danksagung

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die langjährige Förderung dieser Arbeit (Bo 848/17-1, SFB 617, Exzellenzcluster „Ozean der Zukunft“; Exzellenzcluster „Entzündung an Grenzflächen“). Der Artikel ist die gekürzte Fassung eines Vortrags, der im Dezember 2010 in der Carl Friedrich von Siemens Stiftung gehalten wurde. ■

Literatur

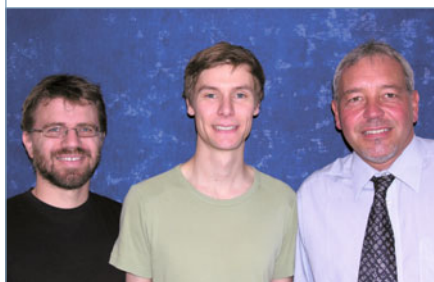
- [1] Bosch TC, McFall-Ngai MJ (2011) Metaorganisms as the new frontier. *Zoology* 114:185–190
 [2] Fraune S, Bosch TC (2010) Why bacteria matter in animal development and evolution. *Bioessays* 32:571–580

- [3] Fraune S, Bosch TCG (2007) Long-term maintenance of species-specific bacterial microbiota in the basal metazoan *Hydra*. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:13146–13151
 [4] Ochman H, Worobey M, Kuo CH et al. (2010) Evolutionary relationships of wild hominids recapitulated by gut microbial communities. *PLoS Biol* 8:e1000546
 [5] Dominguez-Bello MG, Blaser MJ (2011) The human microbiota as a marker for migrations of individuals and populations. *Annu Rev Anthropol* 40:451–474
 [6] Backhed F, Ding H, Wang T et al. (2004) The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:15718–15723
 [7] Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL (2008) A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 453:620–625
 [8] Montgomery MK, McFall-Ngai M (1994) Bacterial symbionts induce host organ morphogenesis during early postembryonic development of the squid *Euprymna scolopes*. *Development* 120:1719–1729
 [9] Heijtz RD, Wang S, Anuar F et al. (2011) Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:3047–3052
 [10] Janeway C, Travers P, Walport M et al. (2001) *Immunobiology*. Garland Publishing, New York
 [11] Augustin R, Fraune S, Bosch TCG (2010) How *Hydra* senses and destroys microbes. *Semin Immunol* 22:54–58
 [12] Fraune S, Augustin R, Anton-Erxleben F et al. (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

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Thomas C. G. Bosch
 Zoologisches Institut
 Christian-Albrechts-Universität Kiel
 Olshausenstraße 40
 D-24098 Kiel
 Tel.: 0431-8804169
 Fax: 0431-8804747
 tbosch@zoologie.uni-kiel.de

AUTOREN



Sebastian Fraune, Sören Franzenburg und Thomas Bosch (v. l. n. r.). René Augustin befindet sich derzeit für einen Forschungsaufenthalt an der Universität Wisconsin, Madison, USA.

Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Bosch an der Universität Kiel beschäftigt sich unter anderem mit der Evolution von Stammzellen und des Immunsystems. Dabei liegt ein Hauptfokus auf der Rolle der assoziierten Bakterien in der Entwicklung und Evolution des Modellorganismus *Hydra*.