

Genom, Proteom und Mikrobiom – Ein mikrobiologischer Blick in den menschlichen Organismus

Sabine Fischer

Der menschliche Körper besteht aus rund 130 Billionen Zellen, 130×10^{12} , eine unvorstellbar hohe Zahl. Noch viel erstaunlicher ist jedoch der Umstand, dass von diesen 130 Billionen Zellen nur rund 25 Prozent menschliche Zellen sind. Der größte Teil unseres Körpers besteht demnach aus Einzellern, vor allem Bakterien, die in unserem Körper dauerhaft leben und wirken – meist zu unserem Vorteil.⁶ Ohne dieses von der Natur geschaffene, komplexe symbiotische System könnte der Mensch nicht existieren.

Das Genom

In den 1850er Jahren hat Georg Mendel systematisch das Prinzip der Vererbung von Merkmalen erforscht und damit die Tür zur Genetik aufgestoßen: 1904 entdeckten Sutton und Boveri die Chromosomen, 1952 entwickelten Watson und Crick das Doppelhelixmodell der DNA. Und bereits in den 1920er Jahren prägte der Botaniker Hans Winkler den Begriff *Genom* als die Gesamtheit der vererbaren Informationen einer Zelle.

Seit Darwins großem Werk „Über die Entstehung der Arten“ wissen wir, dass alle Lebewesen ihre ererbten oder zufällig erworbenen Merkmale an die nächste Generation weitergeben, wodurch sich langfristig im Prozess der natürlichen Selektion jene Merkmale durchsetzen, die eine höhere Anpassung an die Gegebenheiten der Umwelt erlauben und somit eine höhere Überlebenschance bzw. Fortpflanzungschance bieten. Da der Mensch zweifelsohne das am höchsten entwickelte und (durch seine relative Intelligenz) auch am besten angepasste Lebewesen auf dieser Erde ist, vermutete die Wissenschaft lange Zeit, das menschliche Genom müsse entsprechend groß sein. Dies jedoch hat sich als Trugschluss erwiesen. Die Ergebnisse der Entschlüsselung unseres Genoms waren ernüchternd: der Mensch verfügt über lediglich $3,27 \times 10^9$ Basenpaare. Das sind etwas mehr als ein Brokkoli besitzt (rund 8×10^8), aber deutlich weniger als etwa der südamerikanische Lungenfisch aufweist ($7,84 \times 10^{10}$).¹ Das Bakterium *E. coli* bringt es allein schon auf $4,6 \times 10^6$ Basenpaare. Komplexität und Organisation eines Lebewesens verhalten sich somit offensichtlich nicht proportional zur Größe des Genoms.

Ein Gen, also ein definierter DNA-Abschnitt einschließlich seiner regulierenden Anteile, enthält vereinfacht ausgedrückt den Bauplan zu einem Protein. Die Proteinbiosynthese ist ein komplexer Vorgang, von der Transkription in mRNA-Kopien über die Translation der Polypeptidketten im Ribosom bis zur endgültigen Strukturentfaltung eines fertigen Proteins. Etwa 21.000 Gene des menschlichen Genoms besitzen die Information, wie Proteine zu bilden sind.² Das bedeutet aber nicht, dass wir nur 21.000 Proteine kennen, die nach dem Wasser (70 %) ein Hauptbestandteil unserer Körperzellen sind (rund 18 %). Vielmehr geht man von mehr als 500.000 aktiven Proteinen beim Menschen aus.



Das Proteom

Als *Proteom* bezeichnet man die Gesamtheit der gebildeten Proteine. Proteine sind weit mehr als nur ein Makronährstoff, sie greifen in vielfältiger Weise in die Biochemie der Zelle ein. Und auch sie unterliegen einem evolutionären Prozess. Ein Urgen besitzt den Urplan für ein Protein, durch Modifikationen der Proteinstruktur entstehen mikroheterogene Einzelproteine.² Diese Modifikationen sind Folge ständiger Angriffe, denen die Proteine im kolloidalen Medium der Zelle oder im Extrazellularraum ausgesetzt sind. Beispielsweise in Form einer Oxidation durch Sauerstoffradikale oder als Glykosylierung, wobei Saccharidreste aus dem Überschuss bei Stoffwechselfvorgängen an das Proteinmolekül angehängt werden. Über diese posttranslationalen Modifikationen kann die Natur „ausprobieren“, ob ein verändertes Protein im Sinne einer besseren Anpassung dem Gesamtorganismus nützt.²

In diesem Bereich muss man auch die epigenetische Bedeutung von veränderten Proteinen ansiedeln, denn ihre phänotypische Wirkung entspricht dann nicht mehr der ursprünglichen genetischen Information. Und natürlich spielt der Faktor Zeit eine Rolle. Je länger veränderte Proteine überleben und altern, also nicht vorzeitig

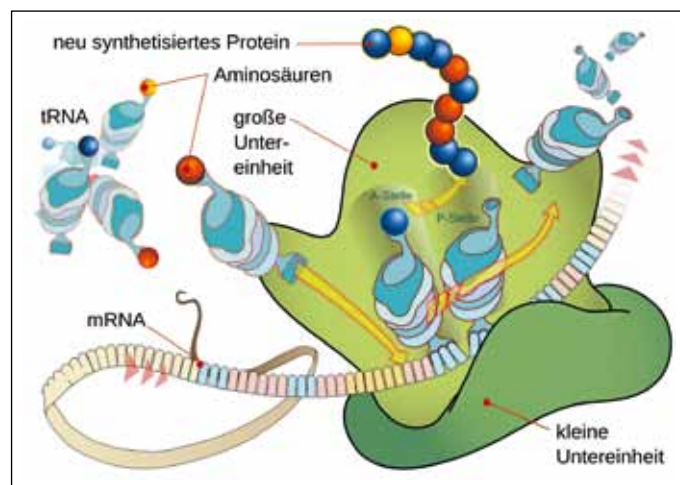


Abb. 1: vereinfachte schematische Darstellung der Proteinbiosynthese

abgebaut oder einem Reparaturmechanismus in Chaperonen ausgesetzt sind, desto eher können sie auch pathogen sein und chronische Krankheiten auslösen. Die Proteomik identifiziert solche Proteine im Sinne von einzelnen Biomarkern,³ die *funktionelle* Proteomik dagegen benutzt das veränderte, biochemische Reaktionsverhalten dieser mikroheterogenen Proteine, um frühzeitig einer Krankheitsentwicklung auf die Spur zu kommen.⁴ Ein sogenanntes *funktionelles Eiweißprofil* umfasst 46 verschiedene Proteintests und kann damit die Strukturveränderung des Serumproteoms erfassen. Jeder Befund ist infolge der Variabilität ausgesprochen individuell.

Damit kommen wir der komplexen Organisation des menschlichen Organismus schon sehr nahe, dennoch reicht die Kenntnis dieser Eigenschaften von Proteinen nicht aus, um unsere Anpassungsfähigkeit gänzlich zu erklären. Irgendwann im Laufe der evolutionären Entwicklung haben sich in einem schleichenden Prozess viele einzelne Lebewesen zum Menschen zusammengefügt – mit erheblichen Konsequenzen.

Das Mikrobiom

Vor rund 3,5 Milliarden Jahren begann die Besiedlung der Erde mit Einzellern, sogenannten Prokaryonten, die mittels Stickstoff aus der Uratmosphäre Energie erzeugen konnten. Prokaryonten haben keine Zellorganellen, ihre DNA liegt frei im Zytoplasma und sie vermehren sich durch Zellteilung bzw. Gentransfer. Zunächst gab es zwei Gruppen von Prokaryonten: die Archaea und die Bacteria. Archaea können etwa aus Methanol unter Abwesenheit von Sauerstoff Energie gewinnen und auch bei extremen Umweltbedingungen überleben. Sie bilden auch den Hauptteil des Meeresplanktons.⁵ Bacteria dagegen entwickelten andere Formen der Energiegewinnung wie Photosynthese und aerobe bzw. anaerobe Atmung.

Eukaryonten sind Einzeller, die einen Zellkern und Zellorganellen mit einer Lipidmembran haben. Folgt man der Endosymbiontenhypothese, so kam es zur Entwicklung der Eukaryonten, indem Archaea einzelne Bacteria in ihren Zellkörper aufnahmen, zu Zellorganellen (etwa Mitochondrien) umfunktionierten und so von der zusätzlichen Energiegewinnung profitieren. Diese Hypothese wird dadurch gestützt, dass es zwischen Eukaryonten und Archaea viele Ähnlichkeiten in Zellstruktur- und -funktion gibt, die DNA von Mitochondrien humaner Zelle und Chloroplasten von Pflanzen aber ebenfalls Ähnlichkeiten aufweisen. Denn entwicklungsgeschichtlich stammt der Mensch – wie die gesamte Tierwelt, aber auch wie alle Protozoen, Algen und Pflanzen – von einer eukaryonten Urzelle ab. Bakterien dagegen haben einen gemeinsamen, sehr verzweigten Stammbaum, wobei der evolutionäre Prozess der Anpassung dieser Einzeller nicht in Richtung Komplexität ging, sondern sich durch extrem große genetische Varianz der ganzen Gruppe auszeichnet.⁶

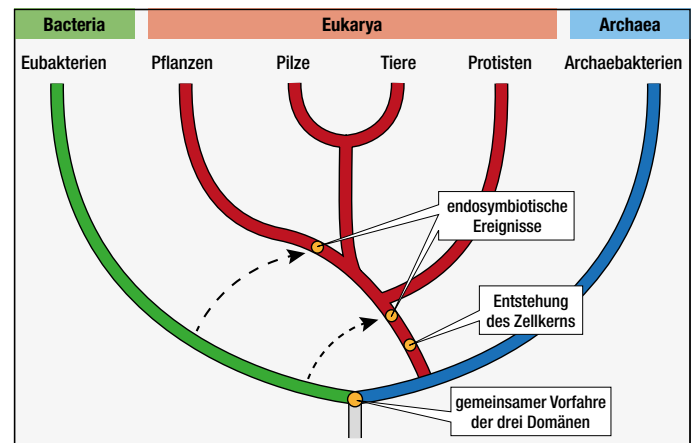


Abb. 2: Theorie der Abstammung allen Lebens

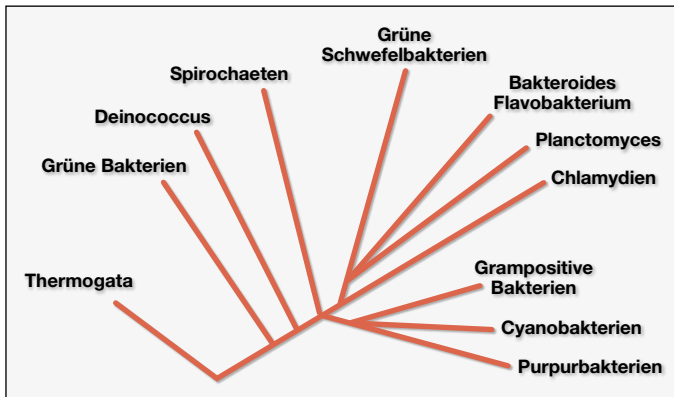


Abb. 3: bakterielle Abstammungslehre

Die Anzahl der verschiedenen Bakterienarten auf der Erde ist nicht bekannt, ihre Anpassungsfähigkeit durch die Masse und Diversität ist enorm. Sie leben an den unwirtlichsten Orten, in den tiefsten Meeresschlünden, auf eiskalten Steinen oder selbst in radioaktiven Gebieten. Sie können sich von giftigen Substanzen ernähren und den Plastikmüll unserer Meere abbauen. Und sie leben in (und mit) höher entwickelten Lebewesen, vor allem dem Menschen.

Alle rund 100 Billionen Bakterien und Pilze unseres Körpers wiegen zusammen gerade einmal 1,5 kg, etwas mehr als unser Gehirn.⁶ Bei der Geburt, zumindest bei der vaginalen Entbindung, werden die mütterlichen Bakterien auf das Neugeborene übertragen, rasend schnell besiedeln sie den jungen Körper. Jede Haut und Schleimhautregion wird von ihnen besetzt und genutzt. Bakterien sind keinesfalls nur Mitesser (kommensale Bakterien), sondern gehen mit uns eine mutualistische Symbiose ein. Unser gesamter Verdauungstrakt ist von Bakterien besiedelt, sie helfen unsere Nahrung aufzuschließen und spielen eine wichtige Rolle bei der Bildung von Salzsäure, Enzymen und Hormonen. Die Besiedlungsdichte ist im Kolon am dichtesten, 1 ml Kolonflüssigkeit enthält mehr Bakterien als es bisher Menschen auf der Erde gibt.⁶ Stoffwechselprodukte von Bakterien halten den Blutdruck stabil. Bakterien bilden Vitamine, bauen Medikamente ab und können selber eine valiumartige Substanz bilden. Aber auch außerhalb des Verdauungstraktes fällt den Bakterien eine wichtige Aufgabe zu: sie stellen einen Teil des natürlichen Abwehrsystems. Solange sie bestimmte Nischen als für uns nützliche, nicht pathogene Einzeller besiedeln, können fremde Pathogene sich nicht breitmachen. Schließlich helfen Bakterien den Menschen in bestimmten Regionen auch, mit einem einseitigen Nahrungsangebot zu überleben. So gibt es etwa eine Population in Neuguinea, die aus einer zu 90 % kohlenhydrathaltigen Ernährung mithilfe der Darmbakterien alle essentiellen Proteine herstellen kann.

An dieser Stelle wird besonders deutlich, dass weder Genom noch Proteom den entscheidenden Anpassungsschritt möglich machen, sondern die Mikrobiota. Und das bedeutet, dass jede nachhaltige Ernährungsumstellung und Lebensstilveränderung das bakterielle System des Menschen einschließlich des Mikrobioms, also der genetischen Information dieser Einzeller, verändern wird. Die Beziehung zwischen Mensch und Mikrobiota kann mit einem Ökosystem verglichen werden. Dieses Ökosystem wird durch seine Diversität stabil gehalten, wenn sich die Bedingungen ändern, wenn eine Schlüsselspezies ausfällt, verändert sich das ganze System und andere Spezies sind in Gefahr.⁶

Ausblick

Im Jahr 2008 wurde das *Human Microbiome Project* in den USA ins Leben gerufen. Es verfolgt das Ziel herauszufinden, inwiefern Veränderungen im Mikrobiom in Beziehung zu Gesundheit oder Krankheit stehen.⁷ Dazu wurden die Mikrobiome vieler tausend Testpersonen identifiziert, wobei gruppenmäßige Ähnlichkeiten festgestellt wurden, aber niemals zwischen zwei Menschen völlig identische Biome.

Studienergebnisse konnten belegen, dass signifikante Unterschiede im Mikrobiom von Zwillingen mit der Entwicklung von schwerem Übergewicht beim einen verbunden sind, während der andere schlank bleibt. Auch Kinder mit Typ 1-Diabetes zeigen ein instabiles Mikrobiom mit einem gestörten Verhältnis zwischen den bakteriellen Hauptgruppen der Bakteroides und der Firmicutes.

Dass ein gestörtes mikrobielles Ökosystem eine der Voraussetzung zur Entstehung chronischer Krankheiten, vor allem von Autoimmunerkrankungen, ist, weiß die Naturheilkunde schon lange. In den letzten 100 Jahren hat sich unsere Nahrung, unser Medikamentenverbrauch – vor allem in Form von Antibiotika – und unsere Tierhaltung massiv verändert. Eine genetische Anpassung des Menschen ist in derart kurzer Zeit nicht möglich. Anders dagegen verhält es sich beim Mikrobiom, das sich bereits innerhalb weniger Tage an veränderte Umweltbedingungen anpasst – nicht immer allerdings zu unserem Vorteil.

Die aktuellen Forschungsergebnisse über den Zusammenhang zwischen Krankheitsentstehung und Mikrobiom werden den Erfahrungsmedizinern helfen, ihre Therapiestrategien in Form nachhaltiger Lebensstilveränderungen und mikrobiologischer Therapien in immer größeren Patientengruppen durchzusetzen. Denn es besteht unter den Evolutionsbiologen Einigkeit, dass die Anpassungs- und Überlebensfähigkeit eines Organismus nicht nur aus seinem Genom oder Proteom, sondern vor allem auch aus der genetischen Vielfalt seiner ihn bewohnenden Mikrobiota bewertet werden muss. Die Zukunft der Menschheit liegt damit auch im Mikrobiom.

Autorin:
Dr. med. Sabine Fischer
Hauptstr. 74a
55481 Kirchberg

Literatur

- 1 Fischer EP: Das Genom. Fischer-Verlag, Frankfurt am Main 2002
- 2 Müller-Esterl W: Biochemie, 2. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 2011
- 3 Karrer U et al.: Interleukin-6, soluble interleukin-2-receptor and microheterogeneity of alpha-1 acid glycoprotein: new markers of the acute-phase reaction? Schweiz. Med. Wochenschrift 1992; 122(7): 233-6
- 4 Sabine Fischer (Hrsg.): Funktionelle Proteomik. Elsevier 2007
- 5 Cavicchioli R: Cold-adapted archaea. In: Nat Rev Microbiol. 2006; 4(5): 331-343
- 6 Blaser MJ: Missing Microbes. Oneworld Publications 2014
- 7 Human Microbiome Project: <http://hmpdacc.org>
- 8 Jaminet P et al.: Perfect Health Diet. Scribner 2012