

Treffpunkt Darm

Die Interaktion zwischen Ballaststoffen und Mikrobiota

The Gut as a Meeting Place The Interaction Between Dietary Fibre and Microbiota

Autor

M. Blaut

Institut

Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie, Potsdam-Rehbrücke

Schlüsselwörter

- Mikrobiom
- bakterielle Abbauewege
- kurzkettige Fettsäuren
- Dickdarmkrebs
- Diabetes
- FFA2-Rezeptoren

Keywords

- microbiome
- bacterial degradation pathways
- short-chain fatty acids
- bowel cancer
- diabetes
- FFA2 receptors

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1360022>
Aktuel Ernährungsmed 2014;
39, Supplement 1: S5–S7
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 1862-0736

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Michael Blaut
Deutsches Institut für
Ernährungsforschung (Dife)
Arthur-Scheunert-Allee 114–
116
14558 Nuthetal
Tel.: 033200/88-2470
blaut@dife.de

Zusammenfassung

▼
Mikrobiom-Analysen zufolge sind Gene des Kohlenhydratstoffwechsels im humanen Darmmikrobiom überrepräsentiert. Dementsprechend verfügen Darmbakterien über ein breites Spektrum an Enzymen, die den Abbau von Ballaststoffen ermöglichen. Hauptsubstrat der Darmbakterien sind resistente Stärken, gefolgt von Nicht-Stärke-Polysacchariden wie Cellulose, Hemicellulose und Pektin. Bei der Fermentation entstehen unter anderem kurzkettige Fettsäuren wie Acetat, Propionat und Butyrat. Insbesondere Butyrat liefert nicht nur Energie, sondern übt auch regulatorische Funktionen aus. Daten aus epidemiologischen Studien sprechen dafür, dass eine ballaststoffreiche Ernährung das Darmkrebsrisiko senkt. In-vitro-Studien zeigen, dass bakteriell gebildete Buttersäure dabei eine Rolle spielen könnte: Sie hemmt die Proliferation von Krebszellen und induziert die Zelldifferenzierung. Darüber hinaus werden Effekte kurzkettiger Fettsäuren mit der Prävention des metabolischen Syndroms in Verbindung gebracht. Ballaststoffreiche Diäten korrelieren mit erhöhten Spiegeln des Appetit senkenden Hormons Peptid YY (PYY) und GLP-1 (Glucagon-like-peptide), das die Insulinsekretion in den Pankreaszellen und die Insulinsensitivität in den Zielgeweben positiv beeinflusst.

Darmbakterien bauen Ballaststoffe unterschiedlich stark ab und nutzen sie zum einen als Energiequelle, zum anderen als Baumaterial für ihre eigenen Zellen. Die Abbauprodukte haben physiologische Wirkungen und beeinflussen auch den Stoffwechsel des Wirtes.

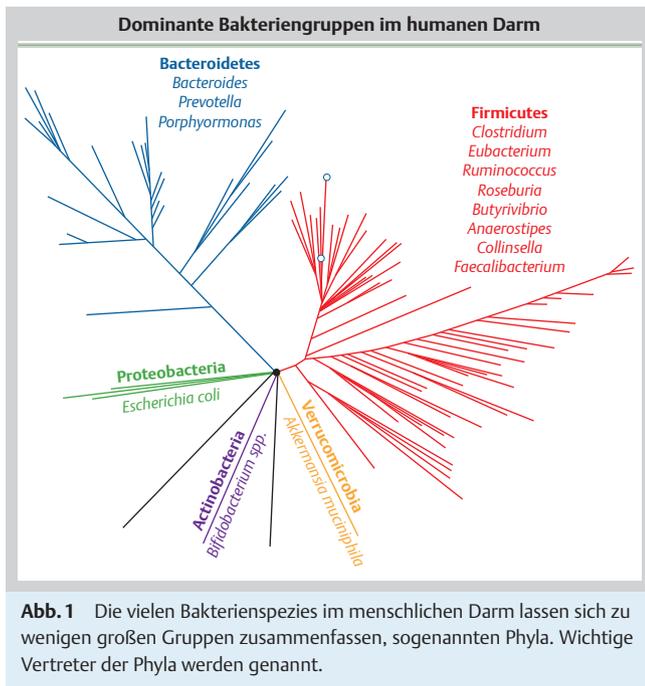
Die bakterielle Besiedlung des Gastrointestinaltrakts ist im Magen sehr gering, wird im Dünndarm dichter und ist im Dickdarm am höchsten. In jedem Abschnitt dominieren andere Spezies, die sich an die jeweiligen physikochemischen Be-

Abstract

▼
Microbiome analyses have shown that genes of the carbohydrate metabolism are overrepresented in the human gut microbiome. Accordingly, gut bacteria contain a wide spectrum of enzymes that enable the breakdown of dietary fibres. The main substrates for the gut bacteria are resistant starches, followed by non-starch polysaccharides such as cellulose, hemicellulose, and pectin. During fermentation, short-chain fatty acids develop, such as acetate, propionate, and butyrate, among others. According to data from epidemiological studies, a diet rich in fibres lowers the risk of bowel cancer. In vitro studies have shown that bacterially produced butyrate may have a role in this, as it inhibits the proliferation of cancer cells and induces cell differentiation. Furthermore, the effects of short-chain fatty acids are associated with the prevention of the metabolic syndrome. Diets rich in fibre correlate with higher concentrations of the appetite-lowering hormone peptide YY (PYY) and GLP-1 (glucagon-like peptide), which has a positive effect on insulin secretion in the pancreatic cells and insulin sensitivity in the target tissues.

dingungen angepasst haben: Im Magen herrschen säureresistente Lactobazillen vor, im Kolon findet man hauptsächlich Spezies, die polymere Kohlenhydrate verwerten können [1].

Der Begriff Darmflora ist inzwischen obsolet, da das Wort Flora nur Pflanzen umfasst. Heute spricht man stattdessen von Darmmikrobiota. Sie besteht aus bis zu 10^{14} Zellen, das sind zehnmal mehr Zellen als der Mensch Körperzellen besitzt [2]. Im Darm kommen viele unterschiedliche Spezies vor, von denen aber viele noch unbekannt



sind. Über 99% der Darmbakterien sind Anaerobier. Die Untersuchung der Darmmikrobiota ist schwierig, weil ihre Zusammensetzung individuell stark variiert.

Neuere Untersuchungsmethoden erlauben, die Bakterien anhand bestimmter Moleküle zu charakterisieren und einzuteilen [3]. Dabei hat sich gezeigt, dass der Darm wenige große Gruppen beherbergt, die man als Phyla bezeichnet: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria und die Verucomicrobia [4] (● Abb. 1).

Interindividuelle Variabilität

Jedes Phylum umfasst viele verschiedene Spezies. Ob und in welcher Häufigkeit eine Spezies vorkommt, ist individuell unterschiedlich [5]. Bei manchen Menschen ist der Anteil an Firmicutes hoch, bei anderen klein. Die intestinale Mikrobiota variiert allerdings in ihrer Zusammensetzung stärker als in ihren Funktionen [6]: Unterschiedliche Bakterien übernehmen ähnliche Funktionen.

Von den geschätzten mindestens 160 Spezies, die den Darm eines einzelnen Menschen besiedeln können, finden sich nur einige bei allen Menschen [5]. Dabei gibt es eine sehr hohe interindividuelle Variabilität: 75 Spezies kommen bei über der Hälfte, 57 Spezies bei über 90% der Individuen vor.

Mikrobiom-Analysen

Die Erkenntnisse über Eigenschaften und Charakteristika der Darmbakterien beruhen auf Mikrobiom-Analysen [7]. Dabei wird die Gesamtheit der bakteriellen DNA einer Stuhlprobe isoliert und sequenziert. Die Information über die bakteriellen Gene (das sogenannte Metagenom) spiegelt u.a. das Potenzial des Mikrobioms für die Umsetzung von Nahrungsinhaltsstoffen wieder. Die Gene des Kernmikrobioms codieren für Funktionen, die bei allen Menschen identisch sind. Hierzu zählen beispielsweise Gene, die für den Abbau von Ballaststoffen zuständig sind

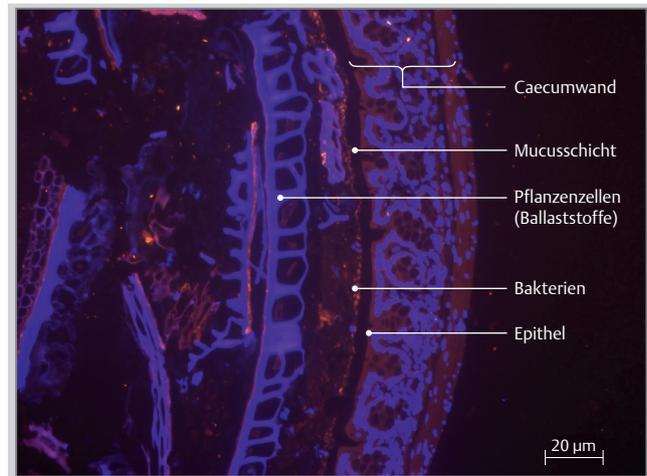


Abb. 2 Bakterielle Fermentation von Ballaststoffen im Caecum einer Maus. Gezeigt ist ein Dünnschnitt von Caecumgewebe, das mit 4',6-Diamidin-2-phenylindol (blau) gefärbt wurde. Bakterielle ribosomale RNA ist mit Cy3-markierter Bakteriensonde (rot) gefärbt. Einige Strukturen haben eine rote Autofluoreszenz.

[8]. Dagegen gibt es individuelle Unterschiede bei anderen Fähigkeiten, wie beispielsweise bei der Umsetzung sekundärer Pflanzenstoffe [9].

Mikrobiom-Analysen sind hilfreich bei der Entdeckung von Korrelationen zwischen Darm-Mikrobiom, dem Gesundheitsstatus des Wirtes und Umweltfaktoren. Sie ermöglichen die Aufstellung von Hypothesen, die experimentell getestet werden können. Vermehren sich beispielsweise unter einer speziellen Diät bestimmte Mikroorganismen, kann man diese gezielt benennen und die betroffenen Funktionen analysieren. Allerdings wird die Verifizierung solcher Hypothesen durch die hohe interindividuelle Variabilität und die Vielzahl der Gene mit noch unbekannter Funktion erschwert. Auch gilt es zu beachten, dass Unterschiede im humanen Mikrobiom bei erkrankten Personen eher Folge als Ursache der Erkrankung sein können.

Hauptsubstrat im Kolon: Resistente Stärken

Von allen Kohlenhydraten, die in den Dickdarm gelangen und den Darmbakterien als Substrate dienen, haben resistente Stärken mit einer täglichen Aufnahme von 8–40g die größte Bedeutung, gefolgt von den Nicht-Stärke-Polysacchariden wie Cellulose, Hemicellulose oder Pektin. Ihre Aufnahme liegt bei 8–18g pro Tag [10]. Sind einfache Saccharide wie zum Beispiel Haushaltszucker (Saccharose) Bestandteile ballaststoffreicher Nahrung, können auch sie zu 2–4% in den Dickdarm gelangen [11]. Bestimmte Saccharide werden im Dünndarm nicht verwertet, da dem Menschen die notwendigen Enzyme fehlen. Dazu gehören Stachyose, Raffinose, Lactulose und Sorbit.

Im Gegensatz zur Pansenmikrobiota der Wiederkäuer, die Cellulose in großem Umfang fermentiert, baut die Mikrobiota des Menschen oder der Maus hauptsächlich Hemicellulosen ab (● Abb. 2).

Spezialenzyme im Einsatz

Die Darmmikrobiota stellt dem Wirt ein breites Spektrum an Enzymen zur Verfügung, die den Abbau von Ballaststoffen ermöglichen [12]. Dabei entstehen Substanzen, die der Mensch nutzen kann. Beim bakteriellen Kohlenhydratabbau im Kolon werden

die Polysaccharide zunächst in Oligo- und Monosaccharide gespalten [1]. Dann verzweigen sich die Abbauewege. Einige Bakteriengruppen bilden Intermediate wie Milchsäure, Bernsteinsäure oder Alkohol, andere die kurzkettigen Fettsäuren Essig-, Propion- und Buttersäure. Darüber hinaus entstehen immer mehr oder weniger große Mengen an Gasen wie Wasserstoff, Kohlendioxid und Methan.

Zum Abbau komplexer Kohlenhydrate setzen Bakterien Enzyme ein, die der Mensch nicht besitzt. *Bacteroides*- und *Ruminococcus*-Arten beispielsweise verfügen über Cellulase und Galactomannanase, Bifidobakterien über Xylanase, Galactosidase und Pectinase. Elektronenmikroskopische Aufnahmen des Dickdarms zeigen deutlich, dass sich die Bakterien an die Oberflächen der unverdaulichen Partikel heften. Für den Abbau benutzen sie ihre speziellen Enzyme [12].

Gut untersucht ist der Abbau resistenter Stärke durch *Bacteroides thetaiotaomicron*. Er erfordert eine Vielzahl unterschiedlicher Proteine. Bereits vier Proteine sind notwendig, um die resistente Stärke an die Oberfläche der gramnegativen Zellwand zu binden [13]. Anschließend werden die großen Moleküle durch ein Protein zu kleineren Bruchstücken abgebaut, die in den periplasmatischen Raum transportiert werden, der zwischen der äußeren und der Cytoplasmamembran liegt. Hier werden sie durch weitere Enzyme in Glucose gespalten, welche über die Cytoplasmamembran in das Cytoplasma transportiert wird.

Horizontaler Gentransfer

Verglichen mit allen sequenzierten bakteriellen Genomen sind die Gene des Kohlenhydratstoffwechsels im humanen Darmmikrobiom überrepräsentiert [8]. Offensichtlich gehört es zu den Hauptfunktionen der Darmbakterien, unverdauliche Kohlenhydrate nutzbar zu machen und dem Wirt die gebildeten Fettsäuren zur Verfügung zu stellen.

Die zum Kohlenhydratabbau benötigten Gene können an andere Darmbewohner weitergegeben werden: Es gibt Evidenz für einen horizontalen Gentransfer zwischen Darmbakterien [14]. Viele Gene sind ähnlich und kommen mehrmals vor.

Mit Butyrat gegen Krebs und Diabetes?

Prospektiven epidemiologischen Studien zufolge senkt eine ballaststoffreiche Ernährung das Darmkrebsrisiko [15]. Möglicherweise binden krebseregende Substanzen an Ballaststoffe, werden durch das gebundene Wasser verdünnt oder schneller abtransportiert, da Ballaststoffe die Darmmotilität erhöhen. Diskutiert werden derzeit außerdem die Effekte der bakteriell gebildeten Buttersäure. Sie hemmt die Histon-Deacetylase und beeinflusst damit die Gentranskription in Säugerzellen, hemmt die Proliferation von Krebszellen und induziert die Zelldifferenzierung [16]. Allerdings ist die klinische Wirksamkeit von Butyrat beim Menschen bislang nur unzureichend nachgewiesen.

Es gibt Hinweise, dass kurzkettige Fettsäuren nicht nur bei der Entstehung von kolorektalem Krebs, sondern auch bei der Entstehung des metabolischen Syndroms präventiv wirksam sind [17]. Studien zeigen, dass ballaststoffreiche Diäten mit einem geringeren Körpergewicht und einer geringeren Diabetesinzidenz einhergehen [18]. Im Darm befinden sich spezielle Rezeptoren namens FFA2 (FFA: Free Fatty Acid Receptor), an die kurzkettige Fettsäuren binden und die eventuell bei der Appetitregulation

eine Rolle spielen [19]. So korrelieren ballaststoffreiche Diäten mit erhöhten Spiegeln des Appetit senkenden Hormons Peptid YY (PYY) [20]. FFA2 wird auch in enteroendokrinen L-Zellen exprimiert, die ebenfalls PYY bilden. L-Zellen sekretieren darüber hinaus GLP-1 (Glucagon-like-peptide), das die Insulinsekretion in den Pankreaszellen und die Insulinsensitivität in den Zielgeweben positiv beeinflusst [21]. Die Expression beider Substanzen ist unter dem Einfluss ballaststoffreicher Ernährung erhöht. In Zellkulturen vermittelt FFA2 die durch kurzkettige Fettsäuren ausgelöste Freisetzung von GLP-1.

Interessenkonflikt

Der Autor hat keinen Interessenkonflikt.

Literatur

- 1 Blaut M. Ecology and physiology of the intestinal tract. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013; 358: 247–272
- 2 Ley RE, Hamady M, Lozupone C et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science* 2008; 320: 1647–1651
- 3 Blaut M, Collins MD, Welling GW et al. Molecular biological methods for studying the gut microbiota: the EU human gut flora project. *Br J Nutr* 2002; 87: (Suppl. 02): 203–211
- 4 Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006; 124: 837–848
- 5 Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59–65
- 6 Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480–484
- 7 Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M et al. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449: 804–810
- 8 Gill SR, Pop M, Deboy RT et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355–1359
- 9 Rowland IR, Wiseman H, Sanders TA et al. Interindividual variation in metabolism of soy isoflavones and lignans: influence of habitual diet on equol production by the gut microflora. *Nutr Cancer* 2000; 36: 27–32
- 10 Cummings JH. Anatomy and physiology of the human colon. In: ILSI Workshop on colonic microflora: Nutrition and health, Barcelona, Spain: 1994
- 11 Bond JH, Currier BE, Buchwald H et al. Colonic conservation of malabsorbed carbohydrate. *Gastroenterology* 1980; 78: 444–447
- 12 Sonnenburg JL, Xu J, Leip DD et al. Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science* 2005; 307: 1955–1959
- 13 Koropatkin NM, Smith TJ. SusG: a unique cell-membrane-associated alpha-amylase from a prominent human gut symbiont targets complex starch molecules. *Structure* 2010; 18: 200–215
- 14 Tasse L, Bercovici J, Pizzut-Serin S et al. Functional metagenomics to mine the human gut microbiome for dietary fiber catabolic enzymes. *Genome Res* 2010; 20: 1605–1612
- 15 Murphy N, Norat T, Ferrari P et al. Dietary fibre intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *PLoS One* 2012; 7: e39361
- 16 Lazarova DL, Chiaro C, Wong T et al. CBP Activity Mediates Effects of the Histone Deacetylase Inhibitor Butyrate on WNT Activity and Apoptosis in Colon Cancer Cells. *J Cancer* 2013; 4: 481–490
- 17 Andoh A, Tsujikawa T, Fujiyama Y. Role of dietary fiber and short-chain fatty acids in the colon. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 347–358
- 18 Papanthanasopoulos A, Camilleri M. Dietary fiber supplements: effects in obesity and metabolic syndrome and relationship to gastrointestinal functions. *Gastroenterology* 2010; 138: 65–72, e61–62
- 19 Sleeth ML, Thompson EL, Ford HE et al. Free fatty acid receptor 2 and nutrient sensing: a proposed role for fibre, fermentable carbohydrates and short-chain fatty acids in appetite regulation. *Nutr Res Rev* 2010; 23: 135–145
- 20 Karra E, Batterham RL. The role of gut hormones in the regulation of body weight and energy homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316: 120–128
- 21 Tolhurst G, Heffron H, Lam YS et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFA2. *Diabetes* 2012; 61: 364–371