

Zeitschrift:	Bulletin de la Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles = Bulletin der Naturforschenden Gesellschaft Freiburg
Herausgeber:	Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles
Band:	85 (1996)
Heft:	1-2
Artikel:	"Trypanosoma brucei" : Krankheitserreger und Modellsystem für die Grundlagenforschung
Autor:	Schneider, André
DOI:	https://doi.org/10.5169/seals-308747

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 29.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Trypanosoma brucei – Krankheitserreger und Modellsystem für die Grundlagenforschung

von ANDRÉ SCHNEIDER, Zoologisches Institut der Universität Fribourg,
CH-1700 Fribourg

1. Einleitung

Carl Gustav Valentin, Professor am Anatomischen Institut der Universität Bern, hätte es sich sicher nicht träumen lassen, daß die hochbeweglichen einzelligen Organismen, die er 1841 im Blut einer Forelle entdeckt hatte, mehr als 150 Jahre später immer noch Hunderte von Forschungsgruppen in der ganzen Welt beschäftigen würden. Bei den Organismen, die er entdeckte, handelte es sich um obligat parasitische flagellenträgende Protozoen, die in Anlehnung an ihre rotierende Fortbewegungsweise von David Gruby 1843 den Namen *Trypanosoma* erhielten, was soviel wie «der Bohrer» bedeutet.

Man kennt heute weit über hundert Arten von Trypanosomen, und einige von ihnen werden intensivst erforscht, und zwar hauptsächlich aus zwei Gründen. Der eine ist, daß einige Trypanosomen nicht nur parasitisch leben, sondern auch Krankheiten in Mensch und Tier auslösen können. Zum zweiten hat es sich im Laufe der Jahre gezeigt, daß Trypanosomen ausgezeichnete Modellorganismen sind, um gewisse biologische Prozesse zu studieren. Dabei handelt es sich um Vorgänge oder Strukturen, die entweder in anderen Organismen nur schwierig zu studieren sind oder in diesen gar nicht vorkommen. Ich möchte in diesem Artikel die Rolle der Trypanosomen als wichtiges Pathogen, aber auch als Modellsystem für die Grundlagenforschung erläutern. Dabei werde ich mich auf die afrikanische Artengruppe *Trypanosoma brucei* beschränken.

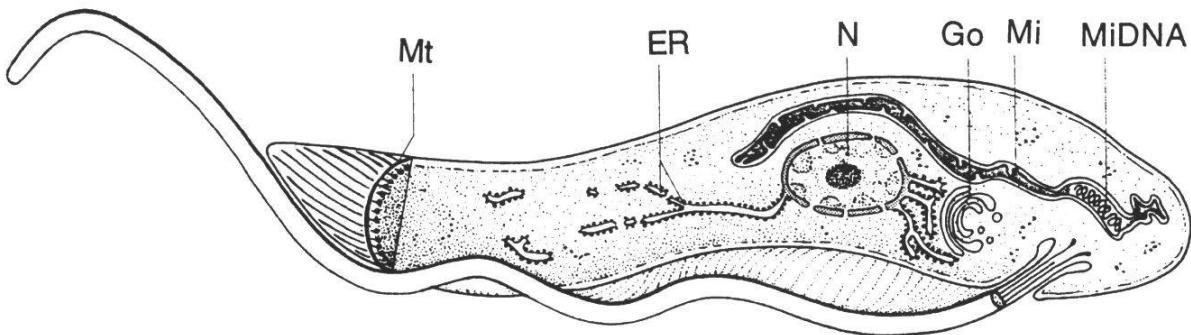


Fig. 1: Ultrastruktur von *T. brucei*. Mt, Mikrotubuli des subpellikulären Zytoskelettes; ER, endoplasmatisches Retikulum; N, Zellkern; Go, Golgi-Apparat; Mi, Mitochondrium; MiDNA, mitochondrielles Genom (modifiziert nach DÖNGES: Parasitologie, 2. Aufl. Thieme: Stuttgart 1988).

2. *T. brucei* als Pathogen

Im letzten Jahrhundert waren die Kolonien wichtige Wirtschaftsfaktoren für die entsprechenden Mutterländer. Die immer wieder auftretenden verheerenden Tropenkrankheiten von Mensch und Tier wurden deshalb als große Bedrohung empfunden. Eine dieser Krankheiten, von den Einheimischen «Nagana» genannt, raffte riesige Rinderherden dahin und führte zu enormen wirtschaftlichen Verlusten. Die Briten waren nicht gewillt, dies einfach so hinzunehmen und schickten deshalb den Militärarzt David Bruce nach Afrika mit dem Auftrag, diese Rinderseuche zu erforschen. David Bruce war eine glückliche Wahl. Es gelang ihm zusammen mit seiner Frau im Jahre 1894 in mühseliger Feld- und Laborarbeit eine *Trypanosoma*-Art, die später zu seinen Ehren *Trypanosoma brucei* genannt wurde, als Ursache für die Viehseuche zu identifizieren. Des weiteren konnte er zeigen, daß die Trypanosomen durch die Tsetsefliege von Tier zu Tier übertragen werden. Damit klärte er im wesentlichen den Lebenszyklus von *T. brucei* auf, eine unter den damaligen Bedingungen hervorragende Leistung.

2.1. Lebenszyklus

Heute kennt man den Lebenszyklus von *T. brucei* viel genauer, er hat sich als äußerst komplex erwiesen. Wird ein infizierter Mensch oder ein infiziertes Tier von einer Tsetsefliege gestochen, so saugt diese mit dem Blut des Opfers auch Trypanosomen auf. Diese gelangen dann zuerst in den Magen der Fliege, wo sie aber nicht verdaut werden, sondern sich zu der sogenannten prozyklischen, dem Leben in der Fliege angepaßten Form differenzieren. Diese Form vermehrt sich dann mittels Längsteilungen und wandert in die Speicheldrüse der Fliegen. Hier kommt es zu einer erneuten Differenzierung, die zu einer für den tierischen Blutkreislauf präadaptierten Form führt, welche

dann wiederum durch einen Stich an den Sägerwirt weitergegeben wird. Von der Haut des Sägerwirtes gelangen die Trypanosomen in wenigen Tagen in den Blutkreislauf, wo sie sich gewaltig vermehren. Sie können aber auch im fortgeschrittenen Verlauf der Infektion ins Gewebe und in das Zentralnervensystem eindringen und sind dann sowohl vor dem körpereigenen Immunsystem als auch vor Medikamenten besonders gut geschützt.

Während ihres Lebenszyklus müssen sich die Trypanosomen den äußerst unterschiedlichen Lebensbedingungen in der Fliege und im Sägerwirt anpassen. Als Beispiel sei hier nur die unterschiedliche Temperatur von 27°C in der Fliege und 37°C im Sägerwirt erwähnt. Diese Anpassungen sind nur dank massiver Differenzierungsprozesse und einer Umstellung des Metabolismus möglich. So wird zum Beispiel die Energiegewinnung von der Atmung in der Fliege auf die Glykolyse im Sägerwirt umgestellt, was auch zu morphologischen Veränderungen des Mitochondriums führt. Eine andere wichtige Veränderung betrifft die Zelloberfläche. Sowohl in der Fliege, als auch im Sägerwirt sind die Trypanosomen jeweils nur von einer, jedoch in

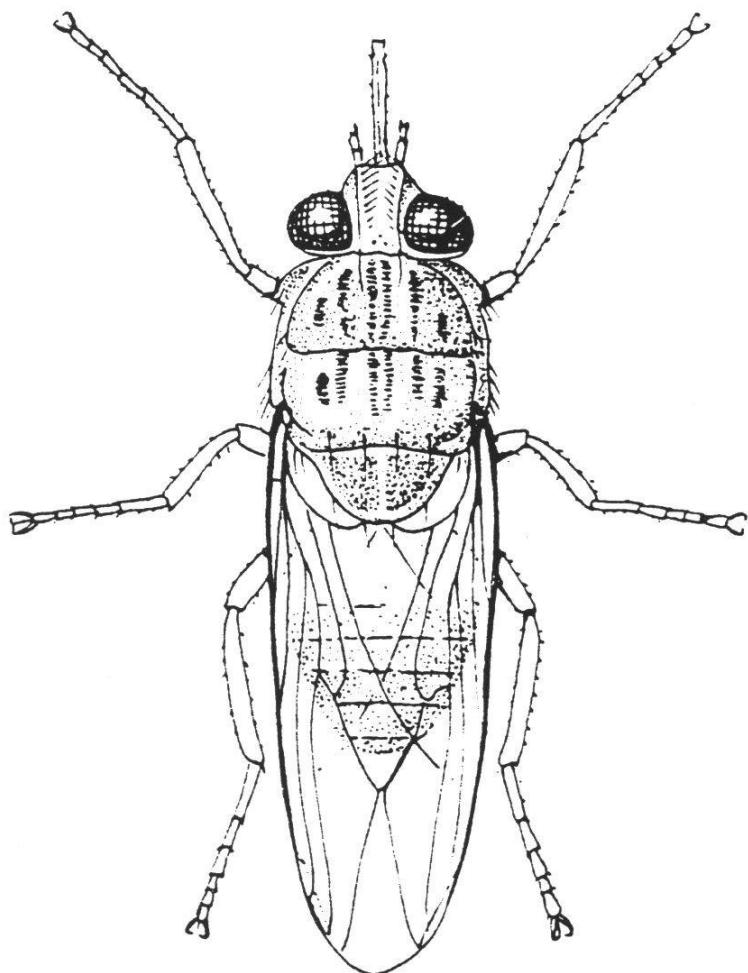


Fig. 2: Tsetsefliege (*Glossina longipennis*) (nach DÖNGES: Parasitologie, 2. Aufl. Thieme: Stuttgart 1988).

beiden Lebenszyklustadien unterschiedlichen Membranproteinart bedeckt. Wie später noch erwähnt wird, erlaubt dieses Oberflächenprotein den Trypanosomen, das Immunsystem des Säugerwirtes auszutricksen.

2.2. *Schlafkrankheit und Nagana*

Afrikanische Trypanosomen haben ein sehr breites Wirtsspektrum und können eine Vielzahl von Säugetieren infizieren. Diese Wildtiere werden jedoch in der Regel nicht krank, obwohl man Trypanosomen in ihrem Blut nachweisen kann. Ganz anders sieht die Sache aus, wenn Menschen oder, wie oben schon erwähnt, Rinder von Trypanosomen infiziert werden. Hier können Trypanosomen, je nachdem um welche Unterart es sich handelt, entweder die menschliche Schlafkrankheit oder die Naganaseuche auslösen.

Etwa 50 Millionen Menschen sind von der Infektion durch Trypanosomen bedroht, und 25 000 Neuinfektionen treten jedes Jahr auf. Diese Infektion löst die in ganz Afrika südlich der Sahara verbreitete, von zwei *T. brucei*-Unterarten verursachte menschliche Schlafkrankheit aus, die unbehandelt unweigerlich zum Tode führt. Die Krankheit verläuft typischerweise in drei Phasen. Zuerst bildet sich eine lokale Schwellung an der Stelle der Haut, an der Trypanosomen durch den Stich der Tsetsefliege injiziert wurden. Als erste Symptome treten dann allgemeines Unwohlsein, gefolgt von rhythmisch wiederkehrenden Fieberschüben auf. Diese führen dann im weiteren Verlauf der Krankheit zu einer Erschöpfung des Immunsystems und zu einer vermehrten Anfälligkeit für Sekundärinfektionen. Im letzten Stadium schließlich befällt der Parasit das Zentralnervensystem, was die fortschreitende Apathie, die der Krankheit den Namen gegeben hat, verursacht und schließlich zum Tode führt. Es gibt zwei Formen der Schlafkrankheit, die von der Unterart *T. brucei gambiense* verursachte, hauptsächlich in Westafrika verbreitete Form, die zu einem chronischen Verlauf der Krankheit führt, wobei zwischen Infektion und Tod mehrere Jahre vergehen können, und die durch die Unterart *T. brucei rhodesiense* verursachte, in Ostafrika verbreitete akute Form, welche in wenigen Wochen zum Tode führen kann.

Fast wichtiger jedoch als die Rolle als Humanpathogen ist auch heute noch die Rolle, die Trypanosomen als Tierpathogen spielen. Die Unterart *T. brucei brucei* nämlich, die für die Naganaseuche verantwortlich ist, verunmöglicht die Viehzucht im ganzen Verbreitungsgebiet der Tsetsefliege, welches 7 Millionen km² umfaßt. Die Naganaseuche führt bei Rindern zu einer Erniedrigung der Fruchtbarkeit, zu vermehrten Aborten, Gewichtsverlust und einer Verminderung des Wachstums. Die Bewohner des Tsetse-Gürtels müssen also im wesentlichen ohne die wichtige Ressource der Viehzucht auskommen. Die wirtschaftliche Bedeutung dieser Einbuße in der Nahrungsmittelproduktion in einem Gebiet, in dem chronische Unterernährung ein Dauerzustand ist, braucht kaum betont zu werden.

Es ist an dieser Stelle jedoch anzumerken, daß Nagana vom Gesichtspunkt der Viehzucht zwar eine verheerende Seuche ist. Vom ökologischen Standpunkt aus gesehen verhindert die Nagana jedoch eine Übernutzung von fragilem, magerem Weideland, indem der Viehbestand stark begrenzt und so einer Verödung weiter Gebiete in Afrika Einhalt geboten wird.

Die drei pathogenen *Trypanosoma*-Unterarten *T. b. gambiense*, *T. b. rhodesiense* und *T. b. brucei* lassen sich morphologisch nicht eindeutig unterscheiden. Interessanterweise hat man zeigen können, daß *T. b. brucei* den Menschen nicht infizieren kann, da es in dessen Serum einen Faktor gibt, der selektiv *T. b. brucei*, nicht aber die beiden anderen Unterarten lysiert.

2.3. *T. brucei* und Immunabwehr

Die zentralen Fragen bei der Untersuchung des Infektionsverlaufs der Schlafkrankheit sind die folgenden: Erstens, was verursacht den sich in Fieberschüben äußernden, wellenförmigen Verlauf der Infektion? Zweitens, warum ist das Immunsystem nicht in der Lage, die Trypanosomen vollständig aus dem Körper zu entfernen? Antworten auf diese Fragen konnten in den letzten beiden Jahrzehnten dank moderner molekularbiologischer Methoden gefunden werden. Der Schlüssel dazu liegt in der Zelloberfläche derjenigen Trypanosomen, die man im Blutkreislauf findet. Alle diese Zellen sind, wie oben schon erwähnt wurde, mit je etwa 10 Millionen Molekülen einer einzigen Proteinart, welche eine undurchdringliche Hülle bildet, bedeckt. Dieses Protein ist nun das einzige, welches vom Immunsystem des Wirtes erkannt werden kann. Werden schließlich Antikörper gegen dieses Protein gebildet, führt das auch tatsächlich zu einer Elimination der Trypanosomen. Diese haben jedoch vorgesorgt, denn einige wenige Zellen haben inzwischen ihr altes Oberflächenprotein durch ein neues, andersartiges ersetzt, welches noch nicht von Antikörpern erkannt wird. Das Immunsystem beginnt nun seinerseits mit der Bildung von Antikörpern gegen diese neue Zelloberfläche, benötigt dazu aber einige Tage, in denen die Trypanosomen sich vermehren können. Nach dieser Zeit werden dann auch die Zellen mit dem neuen Oberflächenprotein eliminiert. Dies bringt jedoch nicht viel, da einige Zellen ihre Oberfläche schon wieder gewechselt haben. Der ganze Prozeß – antigene Variation genannt – wiederholt sich dann immer wieder, das heißt, die Parasitenkonzentration im Blut des Patienten steigt alle paar Tage massiv an, um kurz darauf wieder unter Auslösung eines Fieberschubes auf fast Null zu sinken. Die Trypanosomen sind also dem Immunsystem immer einen Schritt voraus. Man hat abgeschätzt, daß *T. brucei* mehrere hundert verschiedene Oberflächenproteine zur Verfügung hat, genug, um jedes Immunsystem zu erschöpfen. In den letzten Jahren hat man bei der Aufklärung der molekularen Mechanismen, die den Austausch des Oberflächenproteins ermöglichen, große Fortschritte erzielt.

Zieht man die Tatsache in Betracht, daß eine Trypanosomenpopulation nacheinander mehrere hundert verschiedene Zelloberflächen ausbilden kann, von denen jeweils nur eine dem Immunsystem des Wirtes exponiert ist, so kommt man zum Schluß, daß ein Impfschutz gegen Trypanosomen sehr schwierig, wenn nicht sogar unmöglich sein wird, denn eine gleichzeitige Impfung gegen alle potentiellen Oberflächenproteine, die man im übrigen gar nicht im Detail kennt, ist nicht durchführbar.

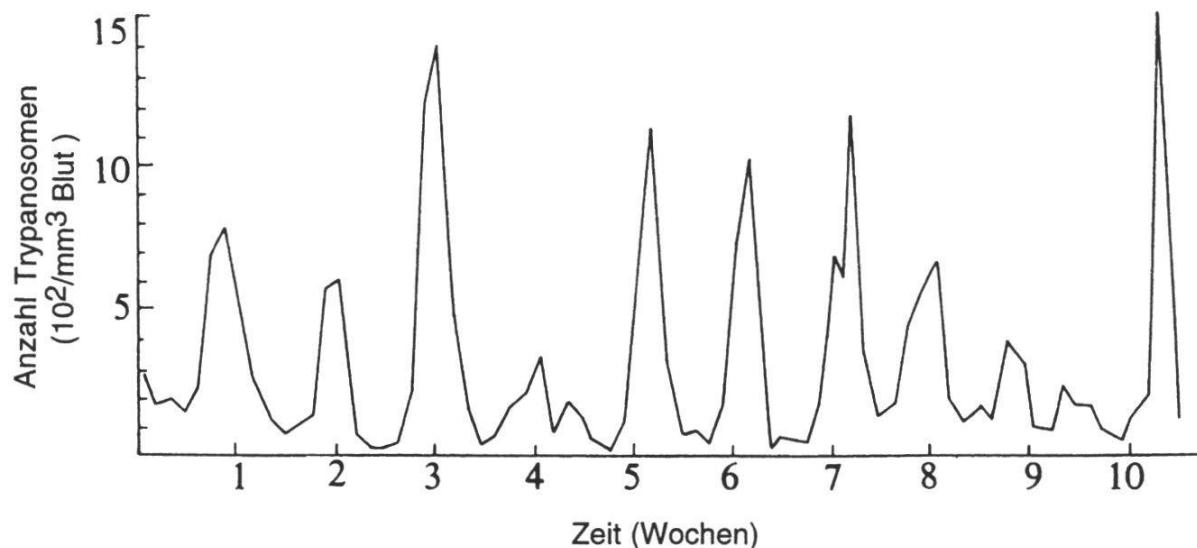


Fig. 3: Verlauf einer *T. b. gambiense*-Infektion (modifiziert nach DESPOMMIER et al.: Parasitic diseases. Springer: New York 1994).

2.4. Behandlung der Schlafkrankheit

Eine prinzipielle Schwierigkeit bei der Chemotherapie der Schlafkrankheit besteht darin, daß Trypanosomen nicht etwa zu den Bakterien, sondern, wie wir Menschen, zu den Eukaryonten gehören. Das heißt, daß sie trotz aller Unterschiede in ihren grundlegenden biochemischen Funktionen dem Menschen sehr viel ähnlicher sind als Bakterien. Das Problem besteht nun darin, Substanzen zu finden, die den Parasiten möglichst stark schädigen, ohne beim Menschen schwere Nebenwirkungen auszulösen. Tatsächlich sind die erhältlichen Medikamente gegen die Schlafkrankheit problematisch in der Anwendung, weil sie oft starke Nebenwirkungen verursachen. Einige der heute noch verwendeten Medikamente stammen aus dem ersten Viertel dieses Jahrhunderts, als die Kolonialverwaltungen noch hautnah mit der Schlafkrankheit konfrontiert waren. Seither sind kaum noch neue Substanzen dazugekommen. Der Grund dafür dürfte darin liegen, daß die pharmazeutischen Konzerne in den heutigen Industrieländern kaum mehr ein Interesse haben, neue Medikamente gegen die Schlafkrankheit zu entwickeln, ganz einfach weil die Staaten, die von der Schlafkrankheit betroffen sind, kein Geld hätten, diese zu bezahlen.

Ein weiteres Problem bei der Chemotherapie der Schlafkrankheit besteht in der Tatsache, daß sich schon gegen viele der eingesetzten Medikamente resistenten Stämme gebildet haben. Zudem ist die Blut-Hirn-Schranke für die meisten der verwendeten Medikamente nicht durchlässig. Fortgeschrittene Infektionen, bei denen das Zentralnervensystem befallen ist, lassen sich deshalb kaum mehr bekämpfen.

3. *T. brucei* als Modellorganismus für die Grundlagenforschung

Der ursprüngliche Grund, sich mit *T. brucei* als Forschungsobjekt zu befassen, war sicherlich der, die von den Trypanosomen verursachten Krankheiten zu bekämpfen. Es hat sich jedoch herausgestellt, daß die Biologie der Trypanosomen interessant genug ist, um sich unabhängig von ihrer Rolle als Pathogen damit zu beschäftigen. Diese Tatsache läßt sich am besten dadurch illustrieren, daß man heute kaum mehr ein generelles Lehrbuch zur Zell- oder Molekularbiologie ohne einen Verweis auf Trypanosomen findet. Trypanosomen sind vor allem aus zwei Gründen interessant für den Grundlagenwissenschaftler. Zum einen gibt es Strukturen und Prozesse, die zwar in anderen Eukaryonten auch vorkommen, in Trypanosomen aber besonders ausgeprägt sind und sich deshalb experimentell besser untersuchen lassen. Der zweite Grund betrifft ihre Stellung in der eukaryontischen Evolution. Durch Sequenzvergleiche von ribosomalen RNAs einer großen Anzahl von repräsentativen Eukaryonten wurde gezeigt, daß die Trypanosomen eine Gruppe darstellen, die sich in ihrer Phylogenie sehr früh von allen anderen Eukaryonten abgespalten hat. Hefe und andere Protozoen zum Beispiel sind viel näher mit anderen Eukaryonten, wie zum Beispiel dem Menschen, verwandt als die Trypanosomen. Die lange evolutionäre Isolation mag erklären, warum man in diesen Organismen Prozesse und Strukturen findet, die sich bis jetzt in keinen anderen Eukaryonten haben nachweisen lassen. Trypanosomen haben sich dabei als ein Versuchsfeld der Evolution erwiesen, in dem Konzepte verwirklicht werden konnten, die in anderen Eukaryonten nicht vorkommen.

In den nächsten zwei Kapiteln gebe ich einen Überblick sowohl über die generellen biologischen Prozesse, für die sich Trypanosomen als ideales experimentelles Modellsystem anbieten, als auch über einige exotische trypanosomenspezifische Prozesse.

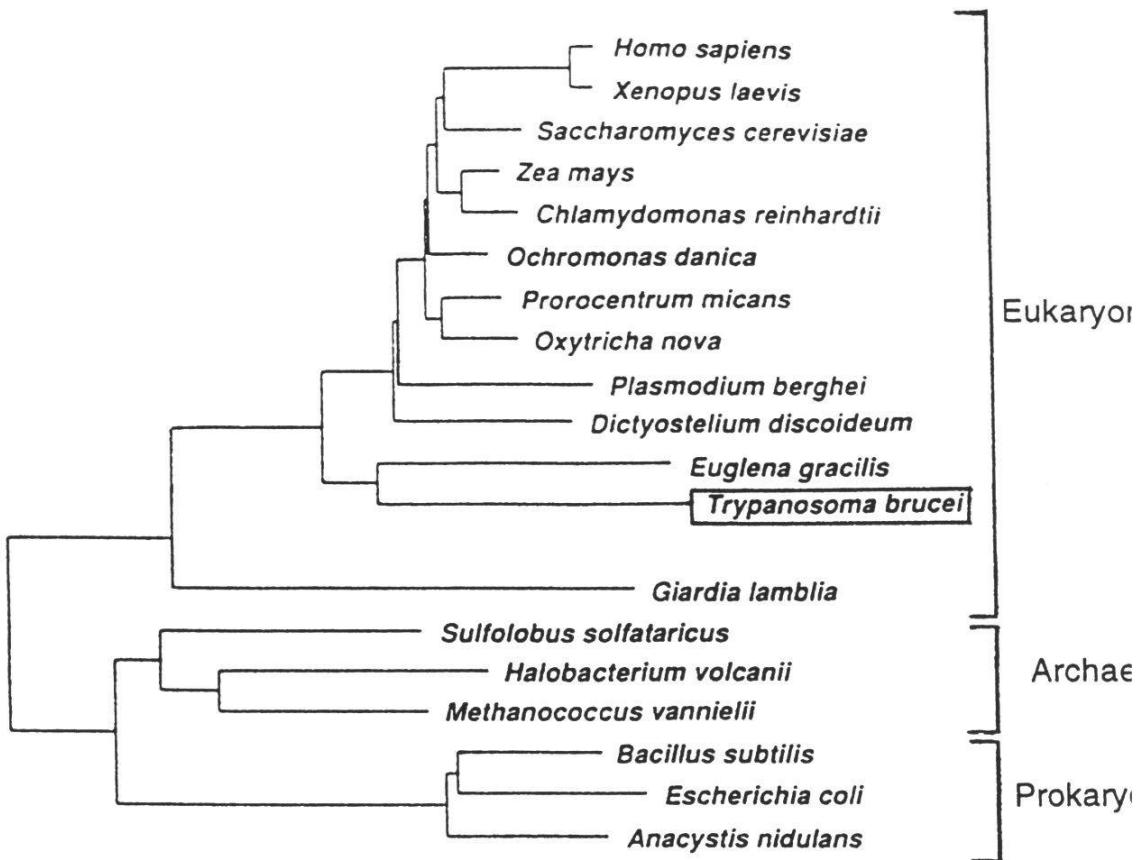


Fig. 4: Stellung von *T. brucei* in der eukaryontischen Evolution. Der Stammbaum wurde mit Hilfe von Sequenzvergleichen der 16S ribosomalen RNA von verschiedenen Organismen erstellt (modifiziert nach SOGIN et al.: Science 243, 275-277, 1989).

3.1. Trypanosomen als Modellsystem genereller biologischer Prozesse

3.1.1. Neuartige Verankerung von Membranproteinen

In den frühen 80er Jahren konnte gezeigt werden, daß das Oberflächenprotein von Trypanosomen nicht mittels einer Peptidkette, wie klassische Membranproteine, sondern auf eine bis anhin unbekannte Weise durch eine kovalente Bindung (über spezifische Oligosaccharide) mit Fettsäuren in der Zellmembran verankert ist. Diese Verankerung erlaubt eine äußerst dichte Packung der Membranproteine an der Zelloberfläche. Die Entdeckung dieser neuartigen Form der Membranverankerung wurde nur möglich, weil die Zellmembran der Trypanosomen nur mit einer einzigen, in großen Mengen vorkommenden Proteinart bedeckt ist, die sich leicht isolieren und biochemisch untersuchen läßt. Es hat sich später herausgestellt, daß diese Form der Verankerung in allen Eukaryonten vorkommt, wo sie aber in der Regel nur eine Minorität von Proteinen betrifft.

3.1.2. Ausgeprägtes Tubulin-Zytoskelett

Das häufigste in Trypanosomen vorkommende Protein ist das Tubulin, welches vor allem in den Mikrotubuli des Flagellums und in den Mikrotubuli des käfigähnlichen pellikulären Zytoskeletts, welches unmittelbar unter der Zellmembran liegt, vorkommt. Die Mikrotubuli in dieser Struktur sind sowohl lateral miteinander als auch mit der darüberliegenden Zellmembran verbunden. Diese subpellikulären Mikrotubuli haben sich als ein gutes Modell erwiesen, die Rolle von posttranskriptionellen Modifikationen des Tubulins wie auch von mikrotubuliassozierten Proteinen zu studieren.

3.1.3. *Trans*-RNA-Spleißen

Das Phänomen des *trans*-RNA-Spleißens wurde zuerst in Trypanosomen entdeckt. Dabei handelt es sich um einen Prozeß, der sämtliche trypanosomale mRNAs durch Zusammenspleißen von zwei ursprünglich nicht verbundenen RNA-Molekülen modifiziert. Durch diesen Prozeß erhalten alle mRNAs an ihrem Vorderende eine kurze, gemeinsame RNA-Sequenz. Der Prozeß des *trans*-RNA-Spleißens ist nicht spezifisch für Trypanosomen, sondern wurde später auch in *Euglena* und Nematoden nachgewiesen. Während in Trypanosomen nur *trans*-RNA-Spleißen gefunden wurde, kommt in Nematoden beides – das übliche *cis*- und das *trans*-RNA-Spleißen – vor.

3.1.4. Import von tRNAs in die Mitochondrien

Obwohl die ganze Sequenz bekannt ist, konnten auf dem mitochondriellen Genom von Trypanosomen keine tRNA-Gene gefunden werden. Stattdessen wurde gezeigt, daß die zur Translation notwendigen mitochondriellen tRNAs im Zellkern kodiert sind und nach ihrer Synthese in die Mitochondrien importiert werden. Import von tRNAs in die Mitochondrien ist ein weit verbreitetes Phänomen. Es wurde in den meisten Pflanzen, in einer Reihe von Protozoen und auch in einer Hefeart nachgewiesen; einzige Säuerzellen scheinen keine tRNAs in ihre Mitochondrien zu importieren. Die Tatsache, daß in den meisten Organismen nur wenige, im Fall von Hefe sogar nur eine einzige tRNA importiert werden, während in Trypanosomen ein kompletter Satz von 30-45 verschiedenen tRNAs importiert wird, macht diese Organismen zu einem vielversprechenden experimentellen System für die Untersuchung des tRNA-Import-Prozesses.

3.2. Trypanosomenspezifische biologische Prozesse

3.2.1. Antigene Variation

Die molekulare Grundlage für die Fähigkeit von Trypanosomen, ihre Zelloberfläche zu wechseln, beruht darauf, das Gen für das momentan gebrauchte Oberflächenprotein abzustellen und ein neues aus einem Reservoir von verschiedenen inaktiven Genen zu aktivieren. Eine Methode, dies zu bewerkstelligen, beruht darauf, inaktive DNA-Segmente, welche für Oberflächenproteine kodieren, an einen anderen Ort im Genom zu verpflanzen, an dem sie dann aktiviert werden können. Dabei kann es auch zu Neukombinationen zwischen Bruchstücken von verschiedenen Genen kommen, was zu neuen, vorher nicht existierenden Oberflächenprotein-Genen führt.

3.2.2. RNA-Editing

Im Jahre 1986 wurde in Mitochondrien von Trypanosomen eine weitere verblüffende Entdeckung gemacht, welche RNA-Editing genannt wird. Dabei handelt es sich um einen zur Herstellung translatierbarer mitochondrialer mRNAs essentiellen Prozess, bei dem die Nukleotidsequenz der Primärtranskripte verändert wird. Diese Veränderungen werden durch Einfügen (oder weniger häufig durch das Entfernen) von Uridinnukleotiden in bestimmte Abschnitte des Transkriptes verursacht. Bei einigen Genen ist das RNA-Editing sehr umfangreich, so daß mehr als die Hälfte der gereiften RNA aus eingefügten Uridinen besteht. Die Information, welche bestimmt wie das anfängliche Transkript verändert werden soll, ist in getrennt transkribierten kurzen RNA-Molekülen vorhanden. In einer komplexen Reaktion wird dann mit Hilfe dieser kurzen RNAs und einigen Enzymen das RNA-Editing durchgeführt. Obwohl RNA-Editing-Prozesse auch in anderen Eukaryonten gefunden wurden, ist doch der Mechanismus, in welchem die Spezifität der Reaktion durch kurze RNAs bestimmt wird, bis jetzt einzigartig.

3.2.3. Mitochondrielles Genom

Als höchst einzigartig erweist sich auch das mitochondrielle Genom von Trypanosomen. Es besteht aus zwei kreisförmigen genetischen Elementen. In jedem Mitochondrium finden sich 30-50 «Maxicircles» und einige tausend «Minicircles». «Maxicircles» sind 20-30 kb lang und weisen eine homogene Sequenz auf. Sie sind strukturell und funktionell homolog zur mitochondrialen DNA anderer Organismen. «Minicircles» sind etwa 1kb lang und zeigen heterogene Sequenzen. Erstaunlicherweise sind beide genetischen Elemente auf eine komplexe Art miteinander und untereinander verknüpft, was eine aufwendige, im Detail noch nicht identifizierte enzymatische Apparatur für ihre Replikation nötig macht.

3.2.4. Glykosomen

Während in anderen Organismen die Glykolyse frei im Zytosoma abläuft, sind die glykolytischen Enzyme in Trypanosomen in einem Multienzymkomplex zusammengefaßt, der in einem eigenen, membranumgebenen Organell lokalisiert ist. Da dieses Organell kein eigenes Genom besitzt, müssen sämtliche glykosomalen Proteine vom Zytosol importiert werden. Vor kurzem hat man, insbesondere auf dem Niveau des Proteinimportes, Ähnlichkeiten zwischen Glykosomen und anderen in Eukaryonten ubiquitären Organellen, den Peroxisomen, entdeckt, was auf einen gemeinsamen evolutionären Ursprung beider Organelle schließen läßt.

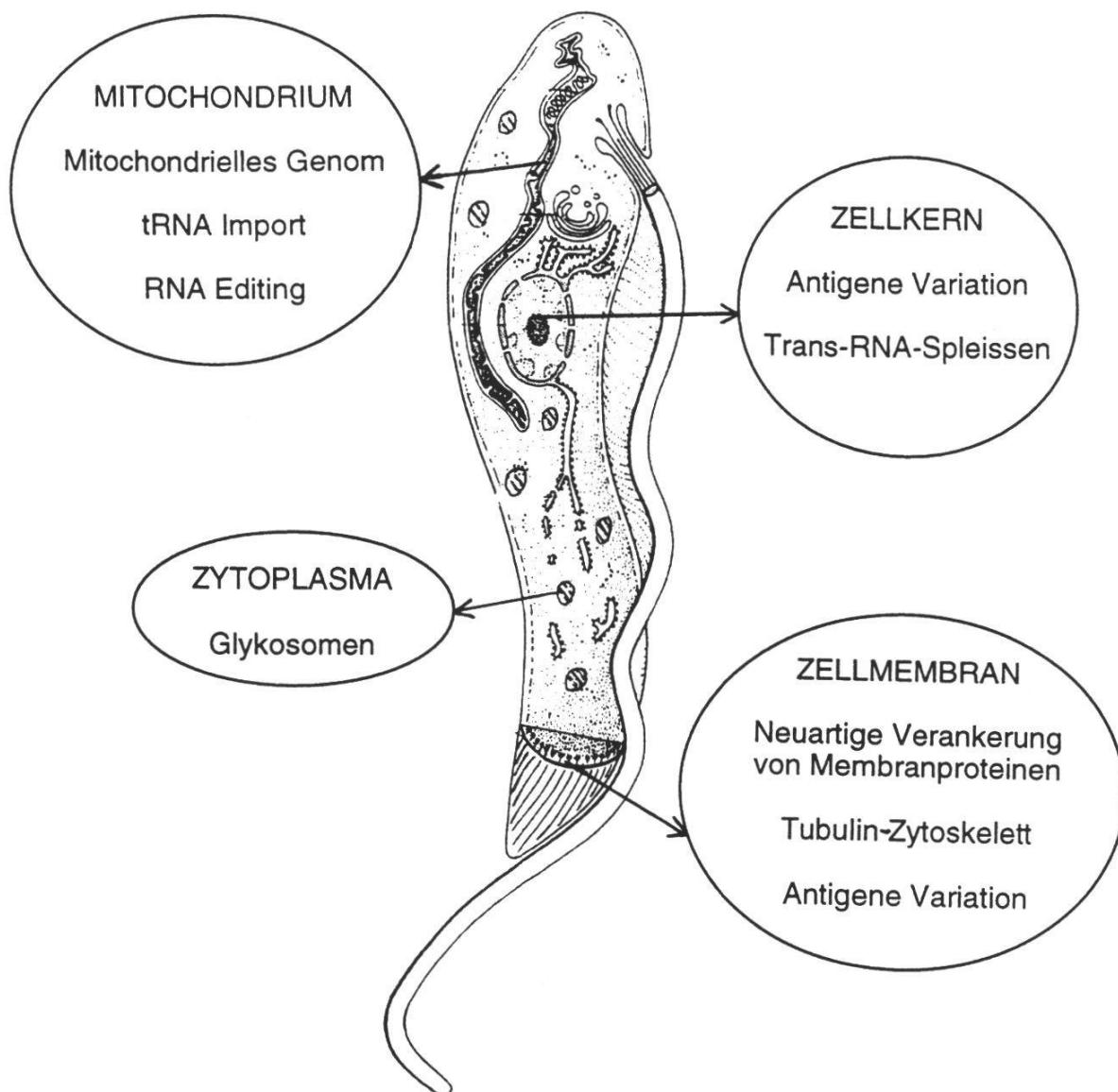


Fig. 5: *T. brucei* als Modellorganismus. Prozesse und Strukturen in den entsprechenden zellulären Kompartimenten, die von genereller Bedeutung für die Grundlagenforschung sind.

4. Schlußfolgerungen

Afrikanische Trypanosomen sind sowohl für die angewandte Forschung, welche das Ziel hat, die von diesen Organismen ausgelösten Krankheiten zu bekämpfen, als auch für die Grundlagenforschung von großem Interesse. Die beiden Forschungsrichtungen werden natürlich nicht isoliert betrieben, sondern beeinflussen sich gegenseitig in großem Maße. So sind die im letzten Kapitel erwähnten biologischen Prozesse, die ausschließlich in Trypanosomen gefunden wurden, mögliche Ansatzpunkte für eine Chemotherapie. Falls man nämlich Substanzen findet, die mit einem dieser Prozesse interferieren, so kann man annehmen, daß der Säugerwirt von diesen nicht geschädigt wird, da ja der betreffende Prozess im Säuger gar nicht existiert. Es bleibt zu hoffen, daß in Zukunft genügend Mittel bereit gestellt werden, die es ermöglichen, die in der Grundlagenforschung gewonnenen Erkenntnisse zur Bekämpfung der von Trypanosomen verursachten Krankheiten zu nutzen.

5. Zusammenfassung - Résumé - Summary

Zusammenfassung

Unterarten des afrikanischen einzelligen Parasiten *Trypanosoma brucei* sind sowohl für die menschliche Schlafkrankheit als auch für die verheerende Viehseuche Nagana, welche die Viehzucht in einem großen Teil Afrikas verunmöglicht, verantwortlich. Aufgrund der Fähigkeit der Trypanosomen, im Säugerwirt ihre Zelloberfläche zu wechseln und so dessen Immunsystem auszutricksen, stehen die Prognosen für eine Schutzimpfung schlecht. Auch die Chemotherapie der Schlafkrankheit ist unbefriedigend, da viele der vorhandenen Medikamente schwere Nebenwirkungen verursachen.

Trypanosomen sind aber nicht nur wichtige Pathogene, sondern auch faszinierende Objekte für die Grundlagenforschung. Evolutionär gehören die Trypanosomen zu den ursprünglichsten bekannten Eukaryonten, was sich darin zeigt, daß viele grundlegende Prozesse völlig anders ablaufen als in anderen Zellen. Beispiele dafür findet man vor allem im RNA-Metabolismus und in der Struktur und Funktion des Mitochondriums.

Résumé

La maladie du sommeil chez l'être humain ainsi que la nagana, maladie du bétail, sont causées par des sous-espèces du parasite africain unicellulaire *Trypanosoma brucei*. La nagana empêche toujours l'élevage de bétail dans des larges parties d'Afrique. Une des particularités du parasite *T. brucei* est sa capacité de modifier régulièrement la surface de sa cellule afin d'échapper au système immunitaire de son hôte mammifère. Cette propriété du parasite empêche l'élaboration d'un vaccin efficace contre sa propagation. Les traitements contre la maladie du sommeil ne sont pas

toujours satisfaisants, d'autant plus que les médicaments utilisés entraînent souvent de graves effets secondaires.

Cependant, les trypanosomes ne sont pas seulement d'importants agents pathogènes, mais aussi des organismes d'étude importants pour la recherche fondamentale. Ils représentent la première branche eucaryotique connue à ce jour durant l'évolution. Ainsi de nombreux processus biologiques fondamentaux, tels que le métabolisme de l'ARN et certains aspects fonctionnels des mitochondries ont évolué différemment chez ces organismes.

Summary

Suspecies of the unicellular African parasite *Trypanosoma brucei* are the causative agent of human sleeping sickness as well as of the devastating cattle disease nagana. Nagana prevents the cultivation of cattle in large parts of Africa. *T. brucei* is able to switch its cell surface coat in order to evade the immune system of the mammalian host. This ability precludes efficient vaccination against these parasites. The chemotherapy of sleeping sickness is in an unsatisfactory state since many of the available drugs are known to cause severe side effects.

Trypanosomes are, however, not only important medical pathogens but also promising organisms for basic science. They represent one of the earliest known branches of eukaryotic evolution. This is reflected by the fact that many deviations from basic biological processes are found in these organisms. Examples for these include RNA metabolism and some structural and functional aspects of their mitochondrion.

6. Weiterführende Literatur

- BRAUN, R., und SEEBECK, T.: Schlafkrankheit – Geißel für Mensch und Tier. Neue Zürcher Zeitung 161, 37- 38 (1983).
- DUSZENKO, M: *Trypanosoma brucei* – Ein Beispiel parasitärer Lebensweise. Biologie in unserer Zeit 14, 33-41 (1984).
- VICKERMANN, K., MYLER, P. J., and STUART, K. D.: African trypanosomiasis. In «Immunology and molecular biology of parasitic infections», 170–212. Blackwell Scientific Publications: Boston 1992.
- CROSS, G. A. M.: Antigenic variations in trypanosomes - secrets surface slowly. Bio Essays 18, 283-293 (1996).