

1.1 Thema

"ZYKLISCHE DIFFERENZIERUNG VON *TRYPANOSOMA BRUCEI* "

1.2 **Projektbereich** Genexpression in niederen Eukaryonten

1.3 **Projektleiter** Dr. habil. Michael Boshart

1.4 **Mitarbeiter** Bogaard, Miriam van den, Techn. Assist. (BMBF seit 01.08.94)
Klöckner, Thomas, Doktorand (BMBF seit 01.10.92)
Kölle, Sabine, Dr., wiss. Angest. (BMBF 01.10.92 - 31.01.93)
Krämer, Robert, Doktorand (BMBF seit 01.11.92)
Matthies, Franziska, Diplomandin (BMBF 30.11.92 - 30.09.93)
Reuner, Birgit, Doktorandin (BMBF seit 01.04.93)
Saas, Joachim, Doktorand (BMBF seit 12.09.94)
Seidel, Bettina, Techn. Assist. (BMBF 15.09.92 - 31.07.94)
Selmayr, Michael, Diplomand (BMBF 01.12.93 - 31.08.94)
Stolley, Sabine, Techn. Assist. (BMBF 01.01.94 - 28.02.94)
Vassella, Erik, Dr. wiss. Angest. (BMBF seit 01.04.94)
Yutzy, Barbara, Dipl. Ing. FH (BMBF seit 01.05.94)

1.5 **Institution** Max-Planck-Institut für Biochemie
-Genzentrum-
Am Klopferspitz 18a
82152-Martinsried
Telefon: 089 8578 3972
Telefax: 089 8578 3810

1.6 Einleitung und Zusammenfassung

Der einzellige Parasit *Trypanosoma brucei* wird im tropischen Afrika von Tsetse-Fliegen

übertragen und besiedelt das Blut und den extrazellulären Raum von Geweben in Wildtieren, Haustieren und Menschen. Als Erreger der Schlafkrankheit und der Nagana Seuche haben Trypanosomen große medizinische und wirtschaftliche Bedeutung.

Der Wirtswechsel zwingt den Parasiten, sich schnell auf wechselnde Umgebungsbedingungen wie Temperatur, Nährstoffangebot und Abwehrmechanismen des Wirts einzustellen. Dies erfolgt durch Differenzierung in spezialisierte Lebensformen in der Säugerblutbahn, dem Fliegendarm und den Fliegenspeicheldrüsen. Das Projekt zielt auf ein Verständnis der Signaltransduktions- und Genregulationsmechanismen, die diese Differenzierungsprozesse steuern.

Im Berichtszeitraum haben wir nach erstmaliger Etablierung eines Kultursystems eine detaillierte zellbiologische Analyse der Differenzierung von "slender" in "stumpy" Blutbahnformen durchführen können. Wir fanden, daß die Trypanosomen einen niedermolekularen Faktor an das Medium abgeben, der bei hoher Zelldichte Differenzierung induziert. An der Vermittlung der Wirkung dieses Faktors ist der cAMP-Signaltransduktionsweg beteiligt. Wir haben Homologe der Proteinkinase A und Phosphodiesterase kloniert und charakterisiert, um die Rolle der cAMP Signaltransduktion durch umgekehrt genetische Experimente zu bestätigen. Der Differenzierung in Fliegendarmformen liegt ein unterschiedlicher Signaltransduktionsmechanismus zugrunde. Wir haben eine zytoplasmatisch und mitochondrial lokalisierte Aconitase kloniert, die homolog zu den "iron regulatory proteins" (IRPs) anderer Organismen ist. Dieses posttranskriptionelle Regulatorprotein scheint die differenzierungsinduzierende Wirkung von *cis*-Aconitat zu vermitteln.

1.7 Ergebnisse

1.7.1 Matrixabhängiges Wachstum von Blutbahnformen *in vitro*

Die proliferierenden "long slender" Blutbahnformen differenzieren im Verlauf einer natürlichen Infektion in nicht mehr teilungsfähige "short stumpy" Formen, die für