

Forschungsbericht

Molekulare Hinweise auf eine evolutionäre Verwandtschaft von Dauer-Juvenilen und infektiösen Stadien in Nematoden.

Adrian Streit

Parasitismus ist in der Evolution häufig entstanden¹, allein im Stamm der Nematoden mindestens sieben Mal². Dementsprechend kann angenommen werden, dass es nicht einen, sondern viele Wege zum Parasitismus gibt. Dennoch ist dieser Wechsel der Lebensweise ein sehr komplexer Vorgang und verschiedene Autoren haben vermutet, dass es für den Übergang zur parasitischen Lebensweise im ursprünglichen, freilebenden Organismus so genannte Präadaptationen geben muss^{1,3}. Eine Präadaptation ist eine Eigenschaft, welche aus einem anderen Grund entstanden ist, aber die Entstehung einer neuen Eigenschaft erleichtert. Viele freilebende Nematoden können eine alternative Juvenilform ausbilden, welche in der Lage ist, ungünstige Bedingungen zu überleben. Es wurde vorgeschlagen, dass die Existenz dieser so genannten Dauerstadien eine Präadaptation auf dem Weg zum Parasiten darstellt, und dass die infektiösen Stadien von parasitischen Nematoden aus den Dauerformen ihrer freilebenden Vorfahren hervorgegangen sind^{1,3}. Diese Hypothese beruht auf folgenden Beobachtungen. i) Sowohl die Dauerstadien der freilebenden wie auch die infektiösen Stadien der parasitischen Arten sind in den allermeisten Fällen spezialisierte, nicht fressende, dritte Juvenilstadien. ii) Dauer und infektiöse Stadien weisen eine große morphologische Ähnlichkeit auf. iii) In manchen freilebenden Nematoden assoziieren sich die Dauerstadien mit anderen Organismen. Zum Beispiel findet man Dauer-Juvenile der Gattung *Pristionchus* häufig auf Käfern⁴. Dabei zeigen die verschiedenen Arten von *Pristionchus* eine hohe Präferenz für ganz bestimmte Käferarten^{4,5}. Die *Pristionchus* Dauer-Juvenilen scheinen auf dem Käfer auf dessen Tod zu warten, um sich dann in der entstehenden Mikrobekultur weiterzuentwickeln und fortzupflanzen, ohne allerdings das Ableben des Käfers zu beschleunigen⁴. Diese als nekromenisch bezeichnete Lebensweise kann durchaus als Vorstufe zum Parasitismus verstanden werden.

Wenn es tatsächlich zutrifft, dass heutige Dauerstadien und infektiöse Stadien auf einen gemeinsamen Vorfahren zurückgehen, also homolog sind, so könnte man erwarten, dass es neben den morphologischen auch Ähnlichkeiten im molekularen Mechanismus gibt, der die Entstehung dieser Stadien steuert. In einer Arbeit, welche kürzlich in "Current Biology" publiziert wurde⁶, haben wir die Entstehung von Dauer- und infektiösen Stadien im bodenlebenden Nematoden *Caenorhabditis elegans*, dem käferassoziierten *Pristionchus pacificus* und dem Parasiten *Strongyloides papillosus* verglichen. *S. papillosus* ist ein Dünndarmparasit des Schafes, der zwischen parasitischen Generationen fakultativ auch eine freilebende Generation bilden kann^{7,8} (Abbildung 1).

Der Umschaltmechanismus, der darüber entscheidet, ob das dritte Juvenilstadium zum Dauerstadium wird oder nicht, ist in *C. elegans* am besten untersucht⁹. Einer der bekannten Dauer-induzierenden Umweltfaktoren ist das Dauerpheromon, welches von allen adulten und juvenilen Würmern einer Population ausgeschieden wird. Wenn die Populationsdichte hoch ist, erreicht folglich das Pheromon eine relativ hohe Konzentration und bewirkt, dass sich die jungen Würmer zu Dauer-Juvenilen entwickeln. Umwelteinflüsse, wie das Dauerpheromon, steuern über ein kompliziertes und nur teilweise verstandenes regulatorisches Netzwerk die Aktivität eines Steroidhormonrezeptors mit dem Namen DAF-12. In *C. elegans* gibt es als Liganden für DAF-12 zwei sehr ähnliche Hormone, nämlich $\Delta 4$ -Dafachronsäure ($\Delta 4$ -DA) und $\Delta 7$ -Dafachronsäure ($\Delta 7$ -DA). In Abwesenheit von DA ist DAF-12 als Transkriptionsfaktor aktiv und induziert die Entwicklung zum Dauerjuvenilen. Ist DA vorhanden, so ist DAF-12 inaktiv und der Wurm entwickelt sich zu einem nicht-Dauer dritten Juvenilstadium.

Wir haben zeigen können, dass auch *P. pacificus* ein Dauerpheromon ausscheidet. In unseren Experimenten induzierten die Pheromone von *C. elegans* und von *P. pacificus* die Dauerentwicklung nur in der eigenen, nicht aber in der jeweils anderen Art. Dies zeigt, dass die beiden Dauerpheromone relativ spezifisch sind. Im Gegensatz dazu haben wir festgestellt, dass die von *C. elegans* bekannten Hormone in beiden Arten wirksam sind, wobei sich $\Delta 7$ -DA in *P. pacificus* als viel effektiver erwies als $\Delta 4$ -DA. Zudem haben wir durch die Analyse von genetischen Mutanten zeigen können, dass der Transkriptionsfaktor DAF-12 auch in *P. pacificus* eine zentrale Rolle in der Dauerentwicklung spielt. Wir haben daraufhin den Effekt von DA auf die Entwicklung von *S. papillosus* untersucht. Während $\Delta 4$ -DA keinen Effekt zeigte, konnten wir mit $\Delta 7$ -DA die Entwicklung von infektiösen Juvenilen über den direkten Zyklus vollständig unterbinden. In diesen Experimenten entwickelten sich alle zweiten Juvenilstadien zu freilebenden Adulttieren, das heißt, sie folgten dem indirekten Zyklus. Um noch einen Schritt weiter zu gehen, behandelten wir auch die Nachkommen der freilebenden Generation, welche normalerweise alle infektiös werden, mit DA. Auch hier wurde die Entwicklung zu infektiösen Stadien vollständig verhindert und viele der Tiere entwickelten sich zu freilebenden Weibchen. Diese produzierten, nach Kreuzung mit Männchen aus dem normalen indirekten Zyklus, Nachkommen, welche sich ohne Behandlung zu infektiösen Juvenilen und in Anwesenheit von DA erneut zu freilebenden Weibchen entwickelten. Aus all diesen Resultaten schließen wir, dass es einen konservierten endokrinen Schaltmechanismus gibt, der in den freilebenden Nematoden *C. elegans* und *P. pacificus* zwischen Dauer und nicht-Dauer und im Parasiten *S. papillosus* zwischen infektiös und nicht-infektiös entscheidet.

Diese Resultate bilden den ersten konkreten molekularen Hinweis darauf, dass infektiöse Stadien in parasitischen Nematoden und Dauerstadien in freilebenden Nematoden tatsächlich homolog sein könnten. Damit unterstützen unsere Resultate die Hypothese, dass das Vorhandensein von Dauerstadien eine Präadaptation für die Entstehung von parasitischen Nematoden darstellt.

Obwohl der Gedanke an eine Nutzanwendung für uns als Grundlagenbiologen bei der Planung unserer Experimente nicht im Mittelpunkt stand und wir von einer konkreten medizinischen Anwendung noch weit entfernt sind, könnten unsere Resultate auch von praktischer Bedeutung sein. Sollte es sich herausstellen, dass auch bei anderen parasitischen Nematoden die Entwicklung von infektiösen Stadien durch DA verhindert werden kann, so böte sich dadurch die Möglichkeit, den Lebenszyklus der Parasiten gezielt zu unterbrechen.

Ich danke Metta Riebesell, Dr. Werner E. Mayer und Prof. Dr. Ralf J. Sommer für die kritische Durchsicht dieses Artikels.

Autor: Adrian Streit, Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Spemannstrasse 35, 72076 Tübingen, adrian.streit@tuebingen.mpg.de.

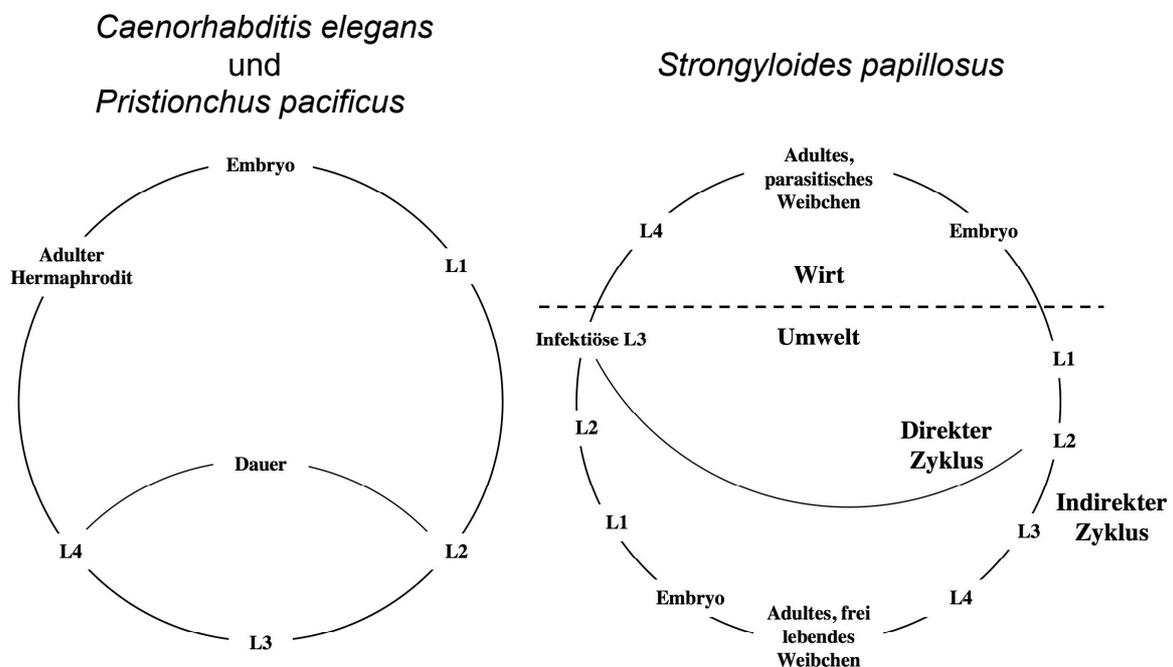


Abbildung 1: Lebenszyklen von *C. elegans* und *P. pacificus* (links) und *S. papillosus* (rechts). Wie die meisten Nematoden, durchlaufen diese drei Arten nach der Embryonalentwicklung vier Juvenilstadien. Diese werden normalerweise, obwohl nach zoologischen Nomenklaturregeln nicht korrekt, als Larven (L1 - L4) bezeichnet. *C. elegans* und *P. pacificus* pflanzen sich meistens hermaphroditisch fort. Männchen existieren, sind aber selten. *S. papillosus* ist in der parasitischen Generation parthenogenetisch. Parasitische Männchen wurden nie gefunden. Die freilebende Generation ist obligat zweigeschlechtlich. Männchen (in der Abbildung nicht dargestellt) entstehen nur in der Nachkommenschaft der parasitischen Generation und können nur den indirekten Zyklus durchlaufen. Die Nachkommen der freilebenden Generation sind alle weiblich und entwickeln sich zu infektiösen Juvenilen.

Referenzen:

- ¹Poulin R (2007). *Evolutionary Ecology of Parasites, Second Edition*. Princeton University Press, Princeton.
- ²Blaxter ML, De Ley P, Garey JR, Liu LX, Scheldeman P, Vierstraete A, Vanfleteren JR, Mackey LY, Dorris M, Frisse LM, Vida, JT and Thomas, W. K (1998). A molecular evolutionary framework for the phylum Nematoda. *Nature* 392:71-75.
- ³Osche G (1962). Das Praeadaptationsphänomen und seine Bedeutung für die Evolution. *Zoologischer Anzeiger* 169:14-49.
- ⁴Herrmann M, Mayer WE and Sommer RJ (2006). Nematodes of the genus *Pristionchus* are closely associated with scarab beetles and the Colorado potato beetle in Western Europe. *Zoology (Jena)* 109:96-108.
- ⁵Herrmann M, Mayer WE, Hong RL, Kienle S, Minasaki R, and Sommer RJ (2007). The nematode *Pristionchus pacificus* (Nematoda: Diplogastridae) is associated with the oriental beetle *Exomala orientalis* (Coleoptera: Scarabaeidae) in Japan. *Zoological Science* 24:883-889.
- ⁶Ogawa A, Streit A, Antebi A and Sommer RJ (2009). A conserved endocrine mechanism controls the formation of dauer and infective larvae in nematodes. *Current Biology* 19:67-71.
- ⁷Viney ME and Lok JB (2007). *Strongyloides* spp. (May 23, 2007). In *WormBook* Edited by The *C. elegans* Research Community: WormBook, doi: 10.1895/wormbook.1.141.1, <http://www.wormbook.org>; 2007
- ⁸Streit A (2008). Reproduction in *Strongyloides* (Nematoda): a life between sex and parthenogenesis. *Parasitology* 2008, 135:285-294.
- ⁹Hu PJ (2007). Dauer (August 08, 2007). In *WormBook* Edited by The *C. elegans* Research Community: WormBook, doi:/doi/10.1895/wormbook.1.144.1, <http://www.wormbook.org>; 2007