

De oorlog tussen schimmel en plant

Hoe beide partijen zich wapenen tegen elkaars afweersysteem

Planten en schimmels voeren een voortdurende strijd met elkaar. Plantenziektkundige Bart Thomma deed er onderzoek naar en ontdekte dat planten zich met behulp van een eiwit hebben weten te wapenen tegen schimmels. 'Als we kunnen achterhalen hoe ze dat doen, kunnen we dat mechanisme misschien gebruiken om de afweer tegen schimmels te verbeteren.'

Ziekteverwekkers en hun gastheren zijn verwickeld in een voortdurende evolutionaire wapenwedloop. Steeds als een bacterie of schimmel een nieuwe manier ontwikkelt om bij een organisme binnen te dringen, komt de gastheer met een nieuw beschermingsmechanisme - waarop de ziekteverwekker weer iets 'verzint' om dat te omzeilen. Zo gaat het bij dieren én - zoals biologen sinds een jaar of vijftien weten - bij planten.

Onderzoekers van Wageningen UR hebben met Japanse hulp een belangrijk mechanisme uit de wedloop tussen schimmels en planten ontrafeld. De groep, onder leiding van plantenziektkundige Bart Thomma, publiceerde erover in *Science* (20 augustus 2010).

'Het bijzondere aan dit nieuwe mechanisme om afweer te omzeilen is dat het heel fundamenteel is', zegt Thomma: 'Waarschijnlijk gebruiken heel veel schimmels dit mechanisme om binnen te dringen in hun gastheer, waarbij het allereerst gaat om allerlei schimmels die ziekten veroorzaken bij verschillende planten. Maar ook schimmels die ziekten veroorzaken bij dieren, inclusief de mens, gebruiken dit mechanisme waarschijnlijk. Ons onderzoek kan dan ook bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe methoden om schimmels te bestrijden die ziekten veroorzaken bij planten, maar wellicht ook bij dieren en mensen.'

'IN DE VOORTDURENDE EVOLUTIONAIRE WAPENWEDLOOP MAKEN PLANT EN SCHIMMEL HET ELKAAR STEEDS MOEILIJKER.'

Thomma en zijn groep onderzochten de schimmel *Cladosporium fulvum*, die de zogenoemde bladvlekkenziekte veroorzaakt bij *Solanum lycopersicum*, de tomatenplant. Zij bekeken hoe de schimmel de plant binnendringt. Ooit, in een vroeger stadium van de evolutie, moet dat relatief eenvoudig zijn geweest voor de voorouder van *Cladosporium fulvum*. Maar sindsdien hebben planten, inclusief de tomatenplant, receptoren ontwikkeld die detecteren wanneer een schimmel zich naar binnen werkt. Die receptoren slaan aan op chitine, een bouwsteen van de celwand van schimmels die normaal gesproken niet in planten voorkomt. Als de receptoren chitine detecteren, komt het afweersysteem van de plant in actie.

'Schimmels hebben in de wapenwedloop met planten allerlei mechanismen ontwikkeld om het afweersysteem van de plant te omzeilen', zegt Thomma. 'Dat afweersysteem produceert chitinasen, enzymen die schimmelcelwanden afbreken en zo schimmels aanvallen. Onze schimmel *Cladosporium fulvum* produceert een eiwit, Avr4 genaamd, dat een soort schild om de chitine in de celwand vormt, zodat de chitinasen de celwand niet kunnen afbreken, en de aanval afgeslagen wordt.'

Nadat de schimmel dit eiwit had ontwikkeld, waren de planten aan zet: 'Die vormden receptoren voor Avr4, die hun afweersysteem alarmeerden om de schimmel op een andere manier aan te vallen', zegt Thomma. 'Vervolgens kwamen schimmels met instabieler versies van het eiwit, die zelden de receptoren van de plant bereikten.' Zo maken plant en schimmel het elkaar steeds moeilijker.

Thomma was op zoek naar nieuwe mechanismen waarmee schimmels het afweersysteem van planten omzeilen: '*Cladosporium fulvum* is een geschikte schimmel voor dergelijk onderzoek. Hij zit relatief eenvoudig in elkaar en groeit alleen in de ruimten tussen de cellen van een plant. Hij dringt nooit de cellen zelf binnen, zoals veel andere schimmels wel doen. Alle stoffen die tussen de plant en de schimmel op en neer gaan, moeten daarom via de intracellulaire ruimte. Die ruimte kunnen we uitspoelen met water, om te kijken wat erin zit.'

Zo kwam de groep van Thomma op het spoor van een nieuw eiwit, Ecp6 gedoopt. Dat dit eiwit iets deed met de afweer die door chitine wordt ingeschakeld, werd al snel duidelijk: 'Dat hebben we onder meer aangetoond bij cellen van de tomatenplant die we in een vloeistofkweek plaatsten. We keken of die cellen reageerden als we aan die kweek chitine toevoegden. We maten of de zuurgraad van de kweek veranderde, want aanpassing van de pH is een van de beschermingsmechanismen van een plant.'

En inderdaad: de zuurgraad veranderde na toevoeging van chitine. Maar als de onderzoekers samen met de chitine ook Ecp6 toevoegden, bleef de pH constant. 'Ecp6 belemmerde dus de afweerreactie tegen chitine', zegt Thomma. 'Maar we wisten nog niet hoe. Misschien bouwde Ecp6 een schild om de chitine, net als Avr4. Of misschien maakte het de receptoren van de plant onklaar. Of misschien ruimde het

chitine op, voordat het bij de receptoren van de plant kon komen.'

'DOOR DE WERKING VAN ECP6 TE BLOKKEREN KRIJGEN ORGANISMEN, WAARONDER MENSEN, DE KANS ZELF DE SCHIMMEL TE BESTRIJDEN DOOR EEN BETERE WERKING VAN DE EIGEN NATUURLIJKE AFWEER.'

Dat laatste was het geval, zo bleek uit een doorslaggevend experiment: 'Een aantal jaren geleden hebben Japanse onderzoekers de chitinereceptor in rijst geïdentificeerd', legt Thomma uit. Die receptor bleek - zolang er geen Ecp6 aanwezig was - goed te binden aan chitine: 'Maar als we Ecp6 toevoegden, bleek dat alle chitine daaraan hechtte en niet meer aan de receptor.'

Daaruit concludeerden de onderzoekers dat Ecp6 werkt als een soort stofzuiger voor stukjes chitine. Thomma: 'Chitine hoort thuis in de celwand maar er slingeren ook vaak losse stukjes rond, bijvoorbeeld als de schimmel groeit, of wanneer chitinases van de plant toch nog een stukje celwand vinden dat niet door het Avr4-schild is beschermd. Je zou het kunnen vergelijken met losse bakstenen op een bouwterrein. Een plant kan die stukjes relatief eenvoudig detecteren. Door die stukjes op te ruimen maakt Ecp6 het moeilijker voor een plant om een binnendringende schimmel op te merken.'

En Ecp6 komt dus niet alleen in Thomma's *Cladosporium fulvum* voor maar in allerlei verschillende schimmels, met allerlei verschillende gastheren, zo ontdekten de onderzoekers. 'Ik verwacht dat er planten, maar ook andere organismen, zijn die zich in de evolutionaire wedloop tegen Ecp6 hebben weten te wapenen', zegt Thomma: 'Als we kunnen achterhalen hoe ze dat doen, kunnen we dat mechanisme misschien gebruiken om de afweer tegen schimmels te verbeteren.' Thomma en zijn groep zoeken nu naar planten met een dergelijke afweer. Daarom spuiten ze gezuiverd Ecp6-eiwit in bij de bladen van allerlei verschillende planten: 'Als zo'n plant in staat is Ecp6 te herkennen zal een hoge concentratie van dat eiwit leiden tot afstervende cellen op de injectieplek. Er ontstaat dan een dode plek op het blad. Daaraan kunnen wij de juiste plant herkennen.' Vervolgens kunnen de onderzoekers bepalen hoe de plant het mechanisme met Ecp6 omzeilt.

Eventueel kunnen onderzoekers het afweermechanisme proberen over te dragen op andere planten. 'Bij verwante planten zou dat via kruising kunnen', zegt Thomma. 'Maar als de soorten onderling sterk verschillen, zou wellicht genetische modificatie nodig zijn.'

Ooit kan dit onderzoek misschien ook leiden tot nieuwe middelen of medicijnen die de werking van Ecp6 blokkeren en zo organismen (waaronder mensen) de kans geven zelf de schimmel te bestrijden door middel van een betere werking van de eigen natuurlijke afweer.

Helemaal waterdicht is deze constructie niet. De kans bestaat dat er schimmels zijn die ook de afweer tegen Ecp6 weten te omzeilen. De wapenwedloop tussen schimmel en plant gaat immers steeds maar door. Maar of schimmels dat simpel zullen kunnen, is de vraag: 'Ecp6 is zo fundamenteel voor schimmels dat het waarschijnlijk moeilijk is om dit eiwit aan te passen', zegt Thomma. 'Maar voor de zekerheid zullen we op zoek moeten naar een afweermechanisme dat zo precies aangrijpt op de werking van Ecp6 dat het ook eventuele varianten daarvan kan herkennen. Het moet passen als een sleutel op een slot.'