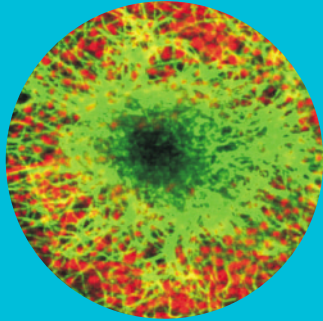


Zytoskelett



Dr. rer. nat. Stefan Linder, Institut für Kreislaufkrankheiten, Pettenkofer Str. 9, D-80336 München
stefan.linder@klp.med.uni-muenchen.de

Highlight

T-Zellen auf Rafting-Tour

Eine wichtige Voraussetzung für Zellwanderung ist die Zellpolarisation, d.h. die Ausbildung eines vorwärts gerichteten "leading edge" und eines rückwärtigen "trailing edge", bei Lymphozyten auch Uropode genannt. Sensor- und Effektormoleküle sind dementsprechend asymmetrisch an der Plasmamembran verteilt. So lokalisieren z.B. Chemokin-Rezeptoren am leading edge von Lymphozyten, während Adhäsionsmoleküle wie ICAMs am Uropoden zu finden sind. Gómez-Moutón und Kollegen berichten nun, daß polarisierte T-Zellen auch eine asymmetrische Verteilung von sogenannten lipid rafts (s. Nachgefragt) aufweisen. Als natürliche Marker für verschiedene rafts verwenden sie die Ganglioside GM1 und GM3. GM1-rafts finden sich bevorzugt am Uropoden (U-rafts), während GM3-rafts am leading edge (L-rafts) angereichert sind. Die Umverteilung verschiedener Proteine wäh-

rend der Polarisation scheint dabei an ihre Zugehörigkeit zu den jeweiligen rafts gekoppelt zu sein. Zudem belegen die Extraktion und Re-Addition von Cholesterin, eines integralen raft-Bestandteils, daß die Umverteilung von rafts die Zellpolarisation nicht nur begleitet, sondern für die Ausbildung eines polarisierten Phänotyps unerlässlich ist. Polarisationsabhängige Phänomene wie Chemotaxis, vermittelt z.B. durch Chemokinrezeptoren am leading edge, oder die Rekrutierung von Blut-Lymphozyten zum Uropoden der T-Zelle sind demnach ebenfalls an das Vorhandensein polarisierter rafts gebunden. Das Aktin-Zytoskelett scheint hierbei eine entscheidende Rolle zu spielen, da seine Zerstörung zur gleichmäßigen Verteilung von U- und L-rafts und damit zur Aufhebung der funktionellen Asymmetrie polarisierter T-Zellen führt. [PNAS, 98, 9642, 2001]

Termin

Keystone Symposium:

Molecular Mechanisms of Leukocyte Trafficking

Steamboat Springs, USA, 09.-14.04.2002

<http://www.keystonesymposia.org>

Organisatoren: Steven D. Rosen, Geoffrey S. Kansas, Elisabetta Dejana, Samuel C. Silverstein

abstract deadline: 10.12.2001

early registration deadline: 08.02.2002

Nachgefragt

Was sind lipid rafts?

Die Lipid-Doppelschicht der Plasmamembran (und zellinterner Membranen) wird längst nicht mehr nur als inerte Matrix für Effektorproteine angesehen. Sogenannte „lipid rafts“, die Treibeis-Schollen gleich in der umgebenden Membran schwimmen, spielen bei dieser Neubewertung eine entscheidende Rolle. Rafts besitzen einen Durchmesser von ca. 50 nm und können bis zu ca. 30 Proteinmoleküle enthalten. An ihrer exoplasmatischen Seite bestehen sie aus Cholesterin und Sphingolipiden. Die Zusammensetzung der inneren Membranseite sowie der Mechanismus, der beide Membranhälften koppelt, ist noch nicht vollständig geklärt. Durch den Aufbau aus vorwiegend gesättigten Fettsäuren bilden lipid rafts eigene Domänen in der umgebenden Matrix, die reich an ungesättigten Fettsäuren ist.

Bestimmte Proteine, z.B. solche mit GPI-Ankern, Src Kinasen, die α -Untereinheiten heterotrimerer G-Proteine oder palmitylierte Transmembranproteine assoziieren bevorzugt mit rafts. Das Verschmelzen einzelner rafts bringt solche Proteine in neuen Membranbereichen zusammen und ermöglicht ihre verstärkte Interaktion. Auf diese Weise regulieren rafts wohl auch Signalkaskaden.

Eine morphologisch auffällige Abart der lipid rafts sind die sogenannten Caveolae. Diese Invaginationen der Plasmamembran werden wahrscheinlich durch Polymerisation von Caveolin-1 gebildet. Caveolin-1 und/oder Caveolae scheinen eine wichtige Rolle in NO-vermittelter Signaltransduktion und in der Kontrolle der Zellproliferation zu spielen. Da Caveolae nach ihrer Endozytose nicht mit Lysosomen verschmelzen, könnten sie auch geeignete Eintrittsorte für Pathogene darstellen, die in Immunzellen persistieren.

Highlight

Rafts an der Immunologischen Synapse

Der Kontakt einer T-Zelle mit einer Antigen-präsentierenden Zelle (APZ) initiiert die Bildung einer Immunologischen Synapse (IS). Auch in diesem Fall der T-Zell-Stimulation wird die Umorganisation des Aktin-Zytoskeletts von der Verschmelzung und polarisierten Umverteilung von lipid rafts begleitet. Villalba et al. belegen mit Hilfe entsprechender double knock out-Zellen, daß der Aktin-Regulator Vav1 notwendig ist, um lipid rafts an den APZ:T-Zell-Kontakt zu rekrutieren. Diese Rekrutierung läßt sich in T-Zell-Linien durch Zugabe von Cholera-Toxin künstlich induzieren, durch die Expression dominant negativer Vav1-Konstrukte jedoch wieder unterdrücken. Villalba et al. zeigen weiterhin, daß Vav1 wahr-

scheinlich zusammen mit der Rho-GTPase Rac1 Aktin-Polymerisation und die Rekrutierung von rafts an der IS steuert, für diesen Effekt aber nicht hinreichend ist (s.a. Immunol Aktuell 2, 40, 2001). Vav1/Rac1-induzierte Aktin-Umorganisation scheint dabei für die Bildung größerer raft-Aggregate notwendig zu sein, nicht aber für die initiale Verschmelzung von rafts zu kleineren "patches". Einem komplexen Modell zufolge könnten bereits patches Signaltransduktionswege in Gang setzen, die zur Aktin-Umorganisation führen, was wiederum die Bildung stabiler großer raft-Aggregate und damit die korrekte Ausbildung einer IS ermöglichen würde.

[J Cell Biol, 155, 331, 2001]