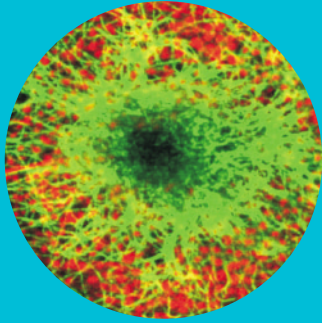


FORUM

Zytoskelett



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

Highlight

Leukozyten docken an

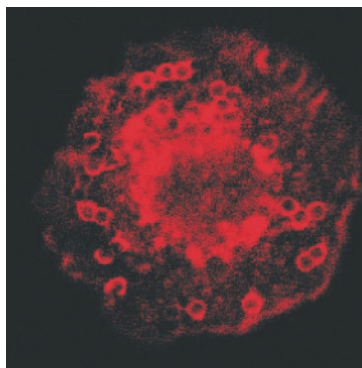
Die Extravasation von Leukozyten ist von zentraler Bedeutung für physiologische und pathologische Prozesse wie Immunität, Entzündung oder Atherosklerose. Leukozyten durchlaufen dabei eine Abfolge von initialem Kontakt, fester Adhäsion und anschließender Migration. Dabei müssen sie teilweise extreme Veränderungen der Zellform vornehmen, was eine dynamische und fein abgestimmte Regulation des Zytoskeletts erfordert. Mögliche Mittler zwischen Adhäsionsrezeptoren und dem Zytoskelett sind Proteine der ERM (Ezrin, Radixin, Moesin)-Familie. Sie binden mit ihrem N-Terminus an integrale Membran-Proteine, während der C-Terminus an Aktin-Filamente koppelt. Das Team um Francisco Sánchez-Madrid konnte jetzt belegen, daß Ezrin und Moesin eine wichtige Rolle bei der Interaktion von Leukozyten mit dem vaskulären Endothel spielen. Leukozytäres Ezrin und Moesin kolokalisieren dabei

mit endotheliale vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1. Biochemische Daten weisen zudem auf eine direkte Interaktion der Moleküle hin. Die Interaktion von Leukozyten mit Endothelzellen induziert außerdem eine bisher nicht beschriebene Struktur, die von der Endothelzelle auszugehen scheint und sich einer Phagozytose-Struktur ähnlich um die adhärenen Bereiche des Leukozyten legt. Die Ähnlichkeit dieser "docking structure" mit Phagozytose-Strukturen auch auf molekularer Ebene wird durch die Rekrutierung von Molekülen wie Aktin, Vinculin oder α -Actinin belegt, die bei beiden Prozessen involviert sind. Als wichtige Signaltransduktoren zur Bildung und Aufrechterhaltung der docking structure wurden die Phosphoinositole PIP2 und PIP3 (s.a. anderes Highlight) sowie der Rho-Effektor Rho-Kinase identifiziert.

[J Cell Biol, 157, 1233, 2002]

Aktin-Zytoskelett eines phagozytierenden Makrophagen. Konfokalmikroskopische Aufnahme eines primären humanen Makrophagen. Sogenannte „phagocytic cups“ sind als F-Aktin-reiche, ringförmige Strukturen zu erkennen, die sich um zugegebene Latexkügelchen gebildet haben. Das Aktin-Zytoskelett wurde mit Rhodamin-Phalloidin gefärbt. Bildbreite ca. 60 μ m.

Abb.: A. Wiedemann (mit freundlicher Erlaubnis)



Highlight

Myosin als Phagozytose-Motor

Die Aufnahme von Fremdmaterial durch Phagozytose (s. Nachgefragt) ist eine der wichtigsten Funktionen von Makrophagen. Bei Fc γ R-vermittelter Phagozytose (s. Nachgefragt) umschließen F-Aktin-reiche Pseudopodien den aufzunehmenden Partikel. Dies führt zur Bildung von Strukturen wie „phagocytic cups“ (s. Abb.) und schließlich zur Internalisierung. Dieser Vorgang ist abhängig von PI(3)-Kinase und ihrem Produkt PIP3 (Phosphatidylinositol-3,4,5-Triphosphat), das auch an phagocytic cups lokalisiert. Die Bedeutung dieser Lokalisation sowie der Mechanismus, über den PI(3)K und PIP3 zur dieser Art der Phagozytose beitragen, war bisher jedoch nicht bekannt. Cox et al. konnten nun nachweisen, dass ein Interaktionspartner von PIP3, das Motormolekül Myosin (Myo)10, PI(3)-Kinase-abhängig in phagocytic cups von Makrophagen angereichert wird. Diese Lokalisation wird durch eine der PH (Pleckstrin Homologie)-Domä-

nen von Myo10 vermittelt, die notwendig für die Interaktion mit PIP3 ist. Hemmung von Myo10, entweder durch spezifische Antikörper oder durch inhibierende Teilkonstrukte, blockiert auch die Phagozytose. Nach einem plausiblen Modell könnte Myo10 über eine PH-Domäne mit Plasmamembran-gebundenem PIP3 interagieren und so an Orte der Phagozytose gebracht werden. Dort könnte es zudem an neu gebildete Aktin-Filamente binden. Die Wanderung dieser Motors entlang dieser Filamente sollte so zu einer Bewegung der Plasmamembran in Richtung der Pseudopodien-Spitzen und damit zur Umschließung eines aufzunehmenden Partikels beitragen. Myo10 wäre damit ein PIP3-abhängiger Phagozytose-Motor, der am Aktin-Zytoskelett entfaltete Motor-kraft mit Bewegungen der Plasmamembran koppelt. [Nature Cell Biol, 4, 469, 2002]

Nachgefragt

Was ist Phagozytose?

Phagozytose ist definiert als die zelluläre Aufnahme von großen (> 0,5 μ m) Partikeln. Dieser Prozeß beruht auf einer Umorganisation des Aktin-Zytoskeletts und ist unabhängig von Clathrin. Er ermöglicht die Aufnahme infektiöser Mikroorganismen und apoptotischer Zellen und spielt dadurch eine Rolle in der Entwicklung, beim Gewebsumbau und bei Entzündungsreaktionen. Phagozytose beruht auf einer Interaktion von spezifischen Liganden auf der Oberfläche des aufzunehmenden Partikels mit entsprechenden Rezeptoren des Phagozyten.

Es existiert eine Vielzahl von Phagozytose-vermittelnden Rezeptoren wie IgG (Immunglobulin)-, CR (Komplement-Rezeptor)-, Mannose-, LPS- und „scavenger“ Rezeptoren oder auch Integrinen. Die beiden wichtigsten und bestuntersuchten Phagozytose-Signalwege werden von Fc γ - bzw. CR3-Rezeptoren vermittelt. Diese Rezeptoren erkennen jeweils die konservierte Fc-Domäne von IgGs bzw. Bestandteile des Komplementsystems. Ein augenfälliger Unterschied dieser beiden Phagozytose-Wege: Bei Fc γ R-vermittelter Phagozytose umschließen große, von der Zelle ausgehende Pseudopodien den aufzunehmenden Partikel, während dieser bei CR-vermittelter Phagozytose eher unspektakulär in die Zelle „einsinkt“.