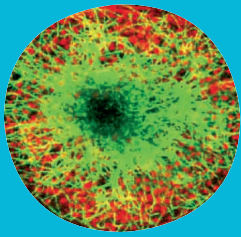


Zytoskelett



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

Highlight:

Freie Kapazitäten bei der Phagozytose

Die Aufnahme und Prozessierung von Partikeln durch Makrophagen ist von essentieller Bedeutung für die Immunantwort oder den Gewebeumbau. Fc γ -abhängige Phagozytose zeichnet sich dabei durch die Entstehung F-Aktinreicher Pseudopodien aus, die den aufzunehmenden Partikel ummanteln (s. IMA 2(6), 228, 2003). Das Wachstum dieser Pseudopodien wird u.a. durch die Insertion neuer Membran ermöglicht, die im Vorgang der fokalen Exozytose von intrazellulären Vesikeln angeliefert wird. Anschliessend wird das sogenannte "phagocytic cup" geschlossen und das dabei entstehende Phagosom internalisiert.

Di et al. gelang es nun, fokale Exozytose und Phagozytose im engeren Sinn als diskrete Schritte darzustellen. Das dabei angewandte patch-clamp Verfahren basiert auf der Beobachtung, dass die elektrische Kapazität einer Membran ein Mass für deren Oberfläche ist. Tatsächlich ist die Aufnahme von Partikeln durch einen initialen Anstieg der Kapazität gekennzeichnet, dem ein schneller Abfall folgt.

Diese Schritte werden interpretiert als die Insertion von neuer Membran durch fokale Exozytose sowie der anschliessende Verlust von Membran durch Abschnürung von Phagosomen.

Ein wichtiger Regulator der Phagozytose ist die GTPase Dynamin, ihr möglicher Beitrag zur fokalen Exozytose war bisher allerdings nicht erforscht. Di und Kollegen konnten nun nachweisen, dass die Inhibition von Dynamin 2 auch die fokale Exozytose blockiert. Dieser Befund legt nahe, dass Dynamin 2 an der Entstehung oder Insertion von exozytotischen Vesikeln beteiligt ist, die für die Bildung der phagocytic cups benötigt werden. Tatsächlich kolokalisiert Dynamin 2 mit späten endosomalen Vesikeln, die möglicherweise "recycling endosomes" darstellen und ist zudem transient an phagocytic cups lokalisiert. Die Kombination von Kapazitätsmessung mit herkömmlichen zellbiologischen Methoden erweist sich damit als probates Mittel, um die Feinheiten des komplexen Ablaufs phagozytotischer Vorgänge zu erforschen.

[Mol Biol Cell, 14, 2003]

Highlight:

Fascinierende Filopodien

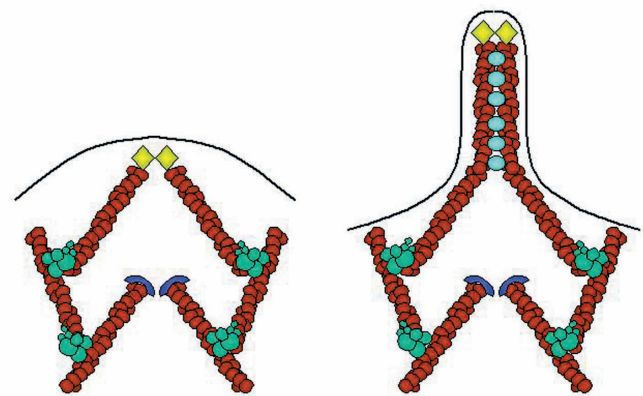
Faserartige Ausläufer von Zellen, sogenannte Filopodien, dienen als Chemosensoren und sind daher u.a. entscheidend an chemotaktischer

Migration im Rahmen einer Immunantwort beteiligt. Die breite Wanderungsfront von Zellen, das sogenannte Lamellipodium, weist ein eng verzweigtes Netzwerk kurzer (ca. 100 nm) Aktin-Filamenten auf, die durch Arp2/3 Komplex initiiert und durch Bindung von capping Protein beendet werden (s. Abb.). Filopodien bestehen dagegen aus Bündeln langer (einige μ m), parallel verlaufender Aktin-Fasern und weisen zudem keinen der genannten Aktin-Regulatoren auf. Wie diese Aktin-Bündel aus dem dendritisch verzweigten Netzwerk des Lamellipodiums hervorgehen, untersuchten Svitkina et al. in einer nicht zuletzt methodisch beeindruckenden Veröffentlichung. Ihrem Modell zufolge erlangen einzelne Filamente eines Aktin-Netzwerks bevorzugten Status, indem sie den sogenannten "tip complex" binden, der u.a. VASP (vasodilator activated phosphoprotein) enthält. Bindung von tip complex verhindert die Anlagerung von capping protein und führt so zur Ausbildung von langen Aktin-Fasern. Gleichzeitig

wirkt tip complex als zellulärer Klebstoff, indem er die Spitzen verschiedener Filamente miteinander verschweisst. So wächst allmählich eine Reihe langer, miteinander verbundener Aktin-Fasern heran, der sogenannte Λ -Vorläufer, der schliesslich durch Rekrutierung des Filopodientypischen Proteins Fascin gebündelt wird (s. Abb.). Die gemeinsame Elongation der Fasern eines Bündels führt dann wahrscheinlich zu einer Kraftausübung auf die Plasmamembran und zur Ausbildung des typischen filopodialen Ausläufers.

Eine weitere wichtige Beobachtung ist, dass - zumindest im verwendeten Zellsystem - verschiedene faserartige Zellausläufer wie Filopodien, kleinere "microspikes" sowie Retraktionsfasern ineinander umwandelbar sind. Ihre Erscheinungsform hängt letztendlich vom Wachstum bzw. der Rückbildung des Lamellipodiums ab, aus dem sie hervorgehen und von dem sie sich entsprechend mehr oder minder prominent abheben.

[J Cell Biol, 160, 409, 2003]



Modell der Filopodien-Entstehung. In einem Lamellipodium bilden Aktin-Filamente (rot) ein dendritisches Netzwerk. Arp2/3 Komplex (grün) initiiert neue Filamente, u.a. als Verzweigung an bereits bestehenden Fasern. Capping Protein (blau) beendet die Anlagerung weiterer Aktin-Moleküle, Bindung von tip complex (gelb) dagegen befähigt bestimmte Filamente zu weiterem Wachstum, die schliesslich durch Fascin (türkis) zum "Rückgrat" eines Filopodiums gebündelt werden. Die Plasmamembran ist als schwarze Linie angedeutet.

Abbildung: S. Linder (nach Svitkina et al., 2003, modifiziert)