

Silja Kerstin Sanden
Dr. med.

Das Aktinskelett der Fußfortsätze und seine Beziehungen zum Tubulinskelett der Primärfortsätze - morphologische und immunzytochemische Untersuchungen an den Podozyten der Rattenniere

Geboren am 10.09.1968
Reifeprüfung am 06.05.1988 in Wiesloch
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1989/90 bis SS 1997
Physikum am 15.09.91 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg und Montpellier, Frankreich
Praktisches Jahr in Heidelberg und Paris, Frankreich
Staatsexamen am 09.05.1996

Promotionsfach: Anatomie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Wilhelm Kriz

Diese Arbeit beschreibt die dreidimensionale Anordnung des Mikrofilamentsystems in den Fußfortsätzen der Podozyten. Weiterhin konnte erstmals die Expression der Mikrotubuli-assoziierten Proteine (MAP) tau und MAP2 in den Zellfortsätzen der Podozyten nachgewiesen werden.

Es wurde zunächst anhand transelektronenmikroskopischer Aufnahmen von ultradünnen Serienschnitten die dreidimensionale Anordnung der Aktinfilamente in den Fußfortsätzen der Podozyten rekonstruiert. Diese Untersuchungen zeigen, daß die Aktinfilamente Bögen formen, die von einem Fußfortsatz in den benachbarten ziehen und peripher über „focal contacts“ in der glomerulären Basalmembran verankert sind. Am Scheitel der Aktinbögen, d.h. am Abgang der Fußfortsätze, steht das Aktinzytoskelett in direktem Kontakt mit dem Tubulinzytoskelett. Diese Anordnung des Mikrofilamentsystems in den Podozytenfußfortsätzen unterstützt die Hypothese, daß die Podozytenfußfortsätze durch Kontraktion einer lokalen Ausdehnung der glomerulären Basalmembran entgegengewirken und damit an der Regulation der Wandspannung der Glomeruluskapillare beteiligt sein könnten.

Weiterhin wurde eine Aufklärung der Beziehung zwischen Aktinsystem in den Fußfortsätzen und Tubulinsystem in den Primärfortsätzen durch Verteilungsuntersuchungen der Mikrotubuli-assoziierten Proteine tau und MAP2 versucht. MAP2 und tau konnten immunzytochemisch auf Gefrierschnitten der Rattenniere entlang der Mikrotubuli in den Podozytenprimärfortsätzen sowie in den Zellkörpern nachgewiesen werden. Tau war, wie Immunogoldmarkierungen für das Elektronenmikroskop zeigten, darüberhinaus an den Kontaktstellen zwischen den Mikrotubuli der Primärfortsätze und den Aktinfilamenten der Fußfortsätze exprimiert und zeigte in der Konfokalmikroskopie eine Kolo-kalisation sowohl mit Tubulin als auch mit Aktin. Die Expression von tau konnte in den Podozyten der Maus durch den Nachweis von tau-kodierender mRNA (mittels RT-PCR) bestätigt werden.

Der Nachweis von tau an den Kontaktstellen zwischen Mikrotubuli und Mikrofilamenten sowie seine Fähigkeit an Aktin und an Tubulin zu binden, legt im Podozyten eine Rolle als „crosslinker“-Protein, mit der Fähigkeit die Aktinschleifen am Scheitelpunkt, d.h. zentral, an die Mikrotubuli zu binden, nahe.

Die Lokalisation von MAP2 entlang der Mikrotubuli in den Primärfortsätzen der Podozyten läßt die Annahme zu, daß MAP2, analog seiner Funktion im Neuron, zur Stabilisierung und Bündelung von Mikrotubuli im Rahmen der Zellfortsatzbildung beiträgt.