

Abstract zur Dissertation:

Die Rolle des Annexin VI in der rezeptorvermittelten Endozytose von Low Density Lipoproteinen

Autor: Axel Seehars, Institut für Molekulare Zellbiologie (Dir.: Prof. Dr. Dr. Beisiegel)

Datum und Ort der Annahme: Februar 2004, Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

Schlüsselwörter: Endozytose, Annexin VI, LDL, Caveolae

Die Annexine bilden eine Familie hochkonservierter Proteine, die charakterisiert sind durch ihre Ca^{2+} -abhängige Fähigkeit zur Phospholipidbindung. Sie lassen sich in verschiedenen polarisierten und nicht-polarisierten Zellen nachweisen, in denen sie an einer Vielzahl von Membran-Membran-Interaktionen teilhaben. Das Annexin VI wurde in den letzten Jahren besonders im Zusammenhang mit der rezeptorvermittelten Endozytose untersucht. Es wird vermutet, dass es an der Zellmembranoberfläche durch eine Umorganisation des Spektrin-Aktin-Zytoskeletts und über eine Interaktion mit Dynamin das Abknospen von Coated Pits erleichtert. Eine dominant-negative Annexin VI-Mutante wurde als hemmend für die Internalisation von LDL beschrieben. Zusätzlich scheint das Annexin VI auch weiter intrazellulär noch Aufgaben zu übernehmen, da Endozytosevesikel, die sich ohne das Protein von der Plasmamembran abgetrennt hatten, nicht mehr Richtung Zellzentrum wanderten und darin enthaltenes LDL nicht mehr degradiert wurde.

Da relativ wenig Ergebnisse aus Experimenten vorliegen, die den direkten Einfluss des Proteins auf den Zellstoffwechsel ergründen wollten, wurden für diese Arbeit Annexin VI-überexprimierende Zellen verwendet, an denen die Aufnahme und Degradation von ^{125}I -markiertem LDL als Parameter für die rezeptorvermittelte Endozytose studiert werden konnten. Sowohl an transient wie auch an permanent Annexin VI-überexprimierenden Zellen ließ sich zeigen, dass das Protein einen stimulatorischen Einfluss auf die Internalisation und Degradation des LDL ausübt.

Wegen der weitgehenden Unklarheit darüber, wie das Annexin VI genau an dem Vorgang der rezeptorvermittelten Endozytose beteiligt ist, wurden im zweiten Teil der Arbeit Proteinbindungsstudien mit Hilfe von GST-Annexin VI-Fusionsproteinen etabliert. Diese Fusionsproteine wurden mit Zellextrakten inkubiert, damit mögliche Interaktionspartner des Proteins daran binden konnten. Spektrin, Dynamin und Caveolin wurden als Assoziationspartner entdeckt. Auf die potenzielle Bedeutung von Interaktionen des Annexin VI mit diesen Proteinen wird eingegangen und ein Modell entwickelt, das die Funktion des Proteins bei der rezeptorvermittelten Endozytose spezifiziert. Zusätzlich wird eine mögliche Rolle des Annexin VI im Rahmen der caveolären Endozytose diskutiert.