

Wenn Fresszellen Verdauungsstörungen haben – ungewöhnliche Phagosomenbiogenese in Makrophagen

Albert Haas, Institut für Zellbiologie der Universität Bonn

Wenn professionelle Phagozyten (Makrophagen, polymorphnukleäre Leukozyten) Mikroorganismen aufnehmen, dann wird ein neues Organell, das Phagosom, gebildet. Die aufnehmende Zelle behandelt dieses Phagosom weitgehend wie ein Endosom, entsprechend durchläuft das Phagosom normalerweise verschiedene Reifungsstadien, bis es schließlich zum Phagolysosom wird. In der Regel werden die aufgenommenen Mikroben dort getötet, ihre Antigene werden präsentiert. Einige Spezies intrazellulärer Mikroorganismen hemmen jedoch die Reifung zu Phagolysosomen, indem sie das sie umschließende Phagosom in einem frühen Reifungsstadium ‚einfrieren‘ (Mycobacterium) oder sie besiedeln eines von mehreren neu entdeckten Kompartimenten, welche bisher noch nicht im Zusammenhang mit Endosomenreifung beschrieben wurden (Legionella, Toxoplasma). Dieser Übersichtsartikel vergleicht die Reifung ungewöhnlicher Phagosomentypen exemplarisch.

Vom Phagosom zum Phagolysosom

► Mit Ausnahme einiger, von der mikrobiellen Normalflora besiedelter Bereiche, ist das Körperinnere von Mensch und Tier keimfrei. Wenn ein Fremdkörper in den sterilen Körperbereich eindringt, dann wird er meist schnell von patrouillierenden Fresszellen des Immunsystems (Makrophagen, Monozyten, neutrophile Granulozyten) aufgenommen („phagozytiert“) und verdaut. Nimmt beispielsweise ein Makrophage ein Bakterium auf, dann umhüllt er es mit seiner Plasmamembran, die unter Aktinpolymerisierung um das Partikel herumgeschlungen wird, lokal fusioniert und so ein neues Organell, das Phagosom, ins Zytoplasma entlässt.

Noch vor wenigen Jahren schien klar, dass ein eben entstandenes Phagosom immer schnell mit Lysosomen fusioniert, um ein

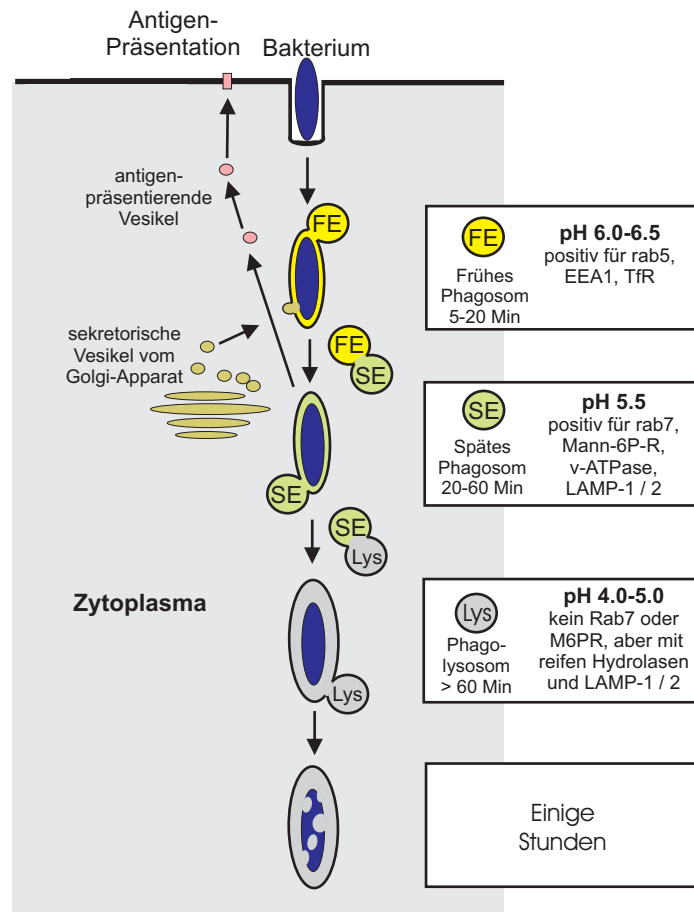


Abb. 1 : Schematische vereinfachte Darstellung der phagozytischen und endozytischen Pathways. Der Weg von der Aufnahme eines phagozytierten Partikels bis zu dessen kompletten Abbau ist gezeigt. Die Reifung des Phagosoms erfolgt entlang des endozytischen Pathways, welcher durch die Zeit nach Aufnahme, variablen pH und Markerproteine gekennzeichnet ist (rechts). FE, frühes Endosom; SE, spätes Endosom; Lys, Lysosom (weitere Abkürzungen im Text erläutert).

Phagolysosom zu bilden, in dem der Mikroorganismus getötet und abgebaut wird. Inzwischen ist aber erwiesen, dass der Makrophage die Phagosomen als spezialisierte Endosomen sieht und dass die meisten der koordinierten molekularen Veränderungen, die ein Endosom in einer Säugerzelle erfährt, auch an Phagosomen ablaufen. Die graduelle Veränderung eines Phagosoms hin zum Phagolysosom wird entsprechend der Endosomenreifung als „Phagosomenreifung“

bezeichnet^[1, 2]. Sie zeichnet sich durch mehrere Membranfusions-Vorgänge aus, die nur in einer bestimmten Reihenfolge ablaufen können (s. Abb. 1): Ansäuerung des Phagosoms über die Zeit, Entlassen reaktiver oxidativer Radikale in das phagosomale Lumen, Antigenpräsentation und Recycling von Oberflächenrezeptoren und von Membranmaterial früherer endozytischer Kompartimente. In einem letzten Schritt wird durch wiederkehrende, unvollständige Fusionser-

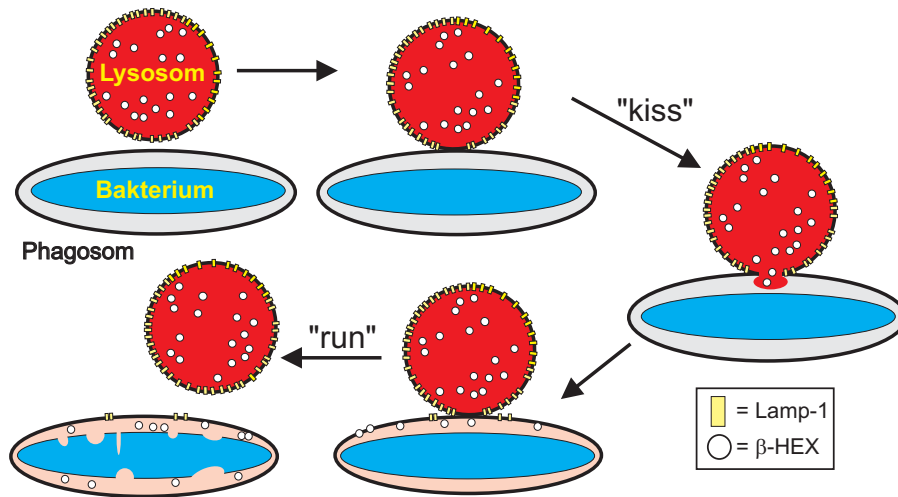


Abb. 2 : Die „Kiss-and-run“-Hypothese: Die Fusion zwischen einem späten Phagosom und einem Lysosom erfolgt in der Regel nicht als Komplettfusion, die das gesamte lysosomale Vesikel mit dem Phagosom verschmilzt, sondern als partielle Fusion, bei der ein Teil der luminalen Inhalte des Lysosoms und einige wenige Membranproteine übertragen werden, bevor sich das Lysosom wieder abschnürt. Experimentelle Untermauerung erfährt dieses Modell vorwiegend durch die Tatsache, dass zwei gleichzeitig aufgenommene Substanzen deutlich unterschiedlicher Molekularmasse mit stark unterschiedlichen Kinetiken von Endosomen ins Phagosom übertragen werden.

eignisse mit Lysosomen ('kiss-and-run'-Hypothese^[3], Abb. 2) das Phagolysosom gebildet. Dabei kann man sich das Phagosom wie einen zellulären Magen vorstellen, in den das Lysosom als Verdauungssekret-Drüse einen Cocktail saurer Hydrolasen einspritzt, die in ihrer Gesamtheit nahezu jedes mikrobielle Makromolekül abbauen können. Im Lysosom erfolgt der Hauptteil des Tötens und Abbaus (Abb. 3). Was nicht zerstört werden kann, verbleibt als Restkörper im Makrophagen.

Diese Phagosomenreifung geht mit dem Einbau oder dem Verlust verschiedener Proteine einher, die das jeweilige Stadium markieren. An Hand dieser „Markerproteine“ kann der Experimentator den Reifungsstatus feststellen (Abb. 1). Das „frühe Phagosom“, das direkt nach der Partikelaufnahme gebildet wird, ist vor allem durch die Ras-verbundene GTPase Rab5 gekennzeichnet, welche zusammen mit EEA1 („Early Endosomal Antigen 1“) an der Fusion von frühen Endosomen miteinander beteiligt ist. Auch der Transferrin-Rezeptor charakterisiert nur diese frühen Kompartimente, da er nach kurzem Aufenthalt im endozytischen System wieder auf die Zelloberfläche zurücktransportiert wird. Saure späte Phagosomen besitzen LAMPs („lysosome-associated membrane proteins“), sind positiv für die Untereinheiten der Protonenpumpe (v-ATPase), für die GTPase Rab7 (die Fusionsereignisse zwischen späten Endosomen reguliert) und für Mannose 6-Phosphat-Rezeptoren. Die sehr sauren Phagolysosomen schließlich besitzen weder Rab5 noch Rab7

noch Mannose 6-Phosphat Rezeptoren, enthalten aber hohe Konzentrationen an LAMPs und an lysosomalen Hydrolasen (z. B. Cathepsin D).

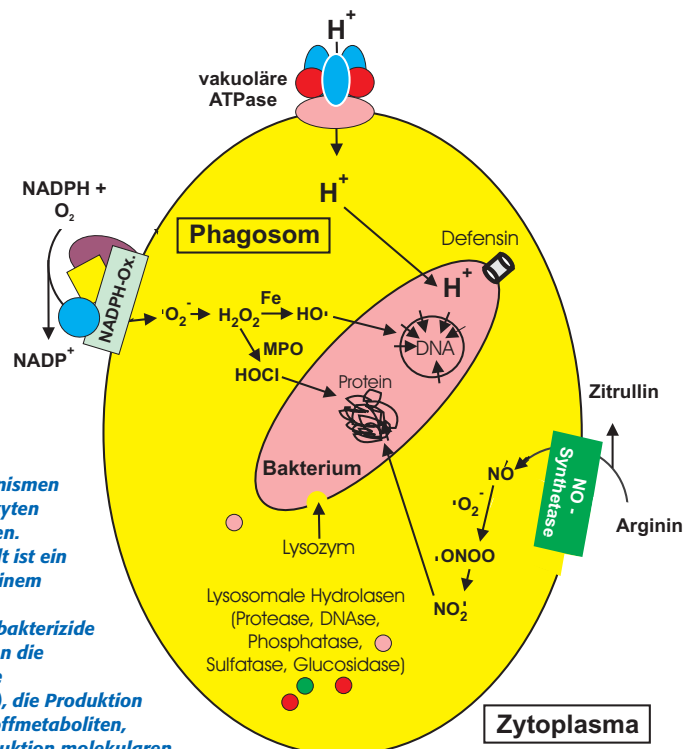


Abb. 3 : Abwehrmechanismen professioneller Phagozyten gegen Mikroorganismen. Schematisch dargestellt ist ein Phagosom (gelb) mit einem Bakterium (rosa). Bakteriostatische und bakterizide Mechanismen umfassen die Ansäuerung durch eine Protonenpumpe (oben), die Produktion von reaktiven Sauerstoffmetaboliten, beginnend mit der Reduktion molekularer Sauerstoffs an der NADPH-Oxidase (links), und die Herstellung von Stickoxidverbindungen mittels der Stickoxid-Synthetase (rechts). Während Hydroxylradikale, die durch eine eisenkatalysierte Reaktion entstehen können, besonders als DNA-Fragmentierer (Pfeile) gefürchtet sind, zerstören Hypochlorsäure und Stickoxidverbindungen vorwiegend Proteinfunktionen. Lysozym verdaut bakterielle Zellwände, Defensine sind Porenbildner in bakteriellen Membranen und das große Arsenal an sauren Hydrolasen dient dem Komplettverbau der aufgenommenen Mikrobe.

Die am besten untersuchten Phagosomen sind „Latex Bead-enthaltende Phagosomen“ (LBP), was daran liegt, dass Makrophagen über einen unbekannteten Rezeptor leichte Latexkügelchen in größerer Menge aufnehmen können und dass diese LBP aufgrund ihrer ausgesprochen geringen Dichte über einen Ein-Schritt-Dichtegradienten sehr sauber gereinigt werden können^[4]. Kürzlich wurden Ergebnisse über ein „Latex Bead-Proteom“ mit bereits mehr als 140 identifizierten Proteinen publiziert^[5] und auch die Fusion von LBP mit endozytischen Organellen wurde zellfrei rekonstituiert^[6]. Solche Arbeiten tragen viel zum molekularen Verständnis der Phagosomenreifung bei. Es sei aber erwähnt, dass die Phagosomenreifung unter anderem von der Verdaubarkeit des Phagosomeninhaltes abhängt und die LBP-Reifung deshalb nicht identisch zu der Mikroben-enthaltender Phagosomen abläuft.

Ein besonders faszinierender Aspekt der Phagosomenreifung ist es, dass verschiedene Mikroorganismen, die sich auf die Vermehrung im Makrophagen spezialisiert haben („intrazelluläre Bakterien“) Strategien entwickelt haben, um sich dem normalerweise tödlichen vektorialen Transport zum Lysosom zu entziehen: Entweder (a) sie bauen das Phagosom in ein ganz neues Kom-

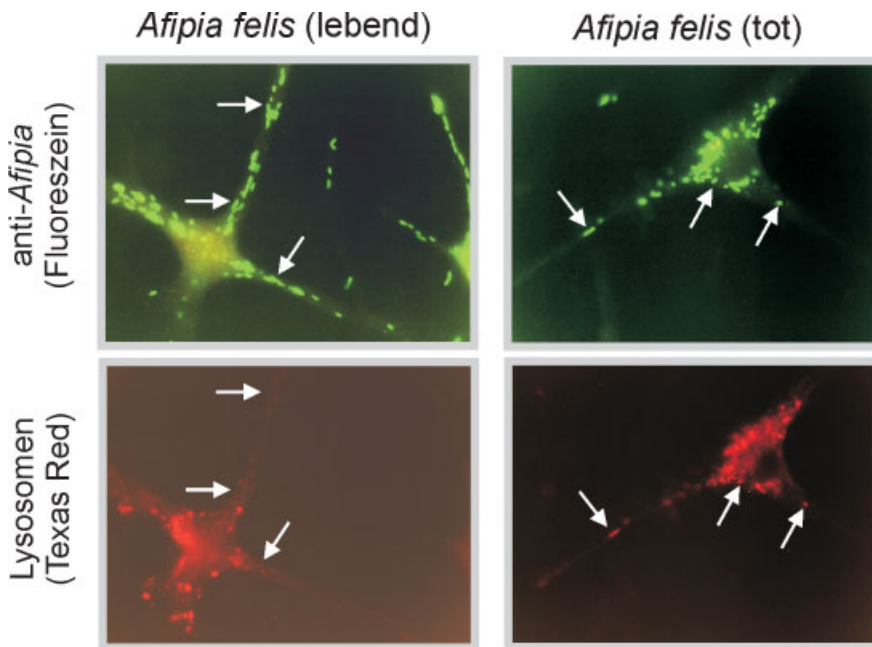


Abb. 4 : Phagosomen, die lebende Bakterien der Spezies *Afipia felis* enthalten, werden nicht zu Phagolysosomen. Diese Abbildung zeigt eine Methode, um relativ einfach Reifungsdefekte von Phagosomen zu erkennen. Zunächst werden die Lysosomen der Makrophagen mit einem Flüssigphasenmarker (hier an Ovalbumin gekoppelter roter Fluoreszenzfarbstoff Texas Red) markiert. Dann werden die vorbehandelten Makrophagen mit grün-fluoreszenten Bakterien infiziert und nach etwa einer Stunde die nicht aufgenommenen Partikel entfernt. Die infizierten Zellen werden für drei weitere Stunden inkubiert, was den Phagosomen reichlich Zeit gibt, um zu Phagolysosomen zu reifen. Danach werden die Makrophagen mit einer Spezialfixierung so behandelt, dass phagolysosomale Kompartimente deutlich rot hervortreten, während lysosomale Kompartimente nur schwach rot sind. Links ist klar zu erkennen, dass bei der Infektion mit lebenden Afipien kaum eines der bakteriellen (grünen) Signale mit lysosomalen (roten) zusammenfällt, also kaum ein Phagolysosom entstanden ist (vgl. Pfeilpositionen oben und unten). Rechts ist ein anderer Makrophage gezeigt, der parallel mit hitzegetöteten Afipien infiziert wurde. Nahezu alle Bakterien finden ihre Entsprechung im roten Kanal, das heißt fast alle Phagosomen sind zu Phagolysosomen gereift. (Bild: A. Schüttfort und A. Haas)

partiment um (Abb. 4 und 5) oder (b) sie zerstören das Phagosom in einer frühen Reifungsstufe, um sich dann im Zytosol der Wirtszelle zu vermehren (*Listeria monocytogenes*, *Shigella flexneri*, *Rickettsia* sp.), oder (c) sie haben sich so sehr an die mikrobe-feindliche Umwelt des Phagolysosoms angepasst, dass sie sie nun sogar brauchen, um sich vermehren zu können (z.B. *Coxiella burnetii*).

Im Folgenden konzentriert sich der Beitrag auf Phagosomen, die Mycobakterien, Legionellen, oder Toxoplasmen beinhalten – allesamt Phagosomen, die intakt bleiben, aber nicht mit Lysosomen fusionieren.

Das „Mycobakterienphagosom“, ein arretiertes Kompartiment

Pathogene Mycobakterien wie der Tuberkulose-Erreger *M. tuberculosis* halten die Phagosomenreifung in einem frühen Stadium an. Ihre Phagosomen besitzen auch noch Stunden nach der Infektion die früh-endozytischen GTPasen Rab5 und Rab11, den Transferrin-Rezeptor (der die Bakterien über Transferrin mit Eisen versorgt) und nicht

prozessiertes Cathepsin D, welches vom *trans*-Golgi-Apparat über biosynthetische Vesikel in das Phagosom gelangt^[7]. Das Phagosom wird kaum angesäuert, was daran liegt, dass keine Protonen-pumpende vakuoläre ATPase in die Phagosomenmembran eingebaut wird^[7]. Eine experimentelle immunologische Aktivierung der infizierten Makrophagen mit Interferon- γ und bakteriellem Lipopolysaccharid führt zu einer vermehrten Ansäuerung der Phagosomen, einem erhöhten Einbau spät endosomaler Markerproteine und einer gesteigerten Tötungsaktivität gegenüber intraphagosomalen Mycobakterien^[8].

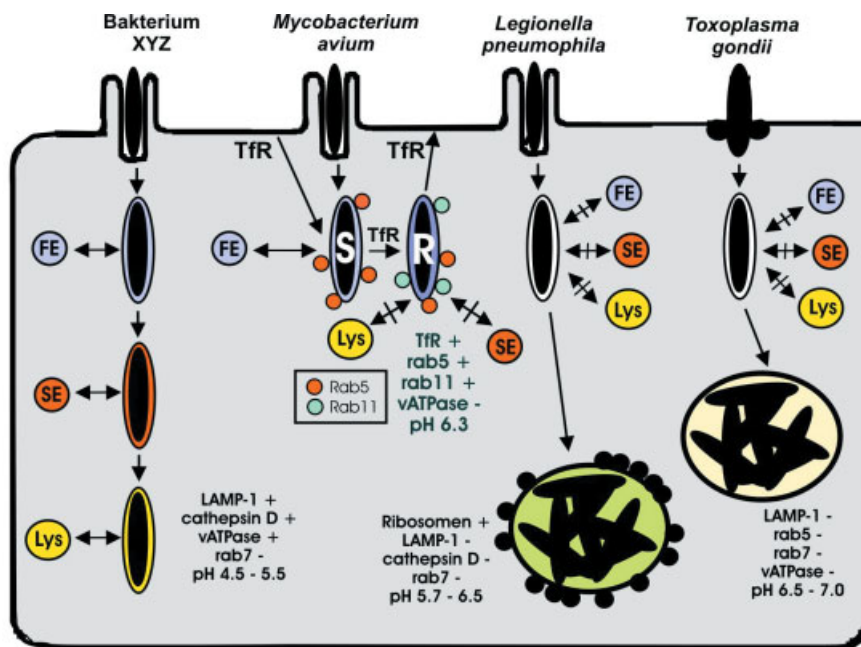
Ein als „TACO“ bezeichnetes Maushomolog des *Dictyostelium*-Proteins Coronin wurde kürzlich als wichtiger Faktor in der Biogenese ungewöhnlicher Mycobakterien-Phagosomen diskutiert, spielt aber wahrscheinlich unter physiologischen Bedingungen eine untergeordnete Rolle^[9].

Interessanter Weise gibt es einige experimentelle Hinweise, dass Phagosomen, die den Mycobakterien sehr nahe verwandte Rhodococcen beinhalten, dem Mycobakterien-Phagosom ähnlich sind (unpublizierte

Daten der Arbeitsgruppe). Da alle diese Mikroben ungewöhnliche, wachsartige und langkettige hydrophobe Zellwandkomponenten besitzen, ist es nahe liegend anzunehmen, dass diese Verbindungen eine wichtigen Rolle in der Einflussnahme auf die Phagosomenreifung spielen. Einige dieser Verbindungen (vorwiegend Glykolipide wie der „Cord Factor“) können von Mycobakterien abgegeben werden, sich vernetzend über beide Membranhälften einlagern und so die Beweglichkeit und Krümmung von Membranen deutlich verändern, was möglicherweise zu den beobachteten veränderten Fusionseigenschaften führt.

Das „Legionellenphagosom“, ein pendelndes Kompartiment

Einige Stämme des Bakteriums *Legionella pneumophila*, dem Erreger der Legionärskrankheit, werden über eine ungewöhnliche Phagozytose aufgenommen, bei der das Bakterium von den Pseudopodien des Makrophagen eingerollt wird, was im Transmissions-elektronenmikroskopischen Querschnitt wie eine Spirale mit dem Bakterium in der Mitte aussieht („Coiling Phagocytosis“). Ob dieser Vorgang jedoch virulenzrelevant ist, ist ungeklärt. Fasst man die vorliegenden Befunde zusammen, so führt Phagozytose von *L. pneumophila* durch Makrophagen oder Amöben zunächst zu Phagosomen, die Makropinosomen ähneln^[10]. Dies sind endozytische Strukturen, bei denen durch starke Aktin-Umorganisation an der Plasmamembran größere extrazelluläre Flüssigkeitsräume eingeschlossen werden, und die ähnlich den Endosomen reifen. Die Reifung allerdings ist anders bei Legionellen-Phagosomen: Jene haben keinerlei endozytischen Charakter, werden kaum angesäuert (pH ~ 6) und assoziieren in den ersten etwa 100 Minuten mit Mitochondrien. Wenige Stunden später findet man keine Anhäufung von Mitochondrien mehr, dafür aber Phagosomen-assoziierte Ribosomen. Die Relevanz dieser Assoziationen ist noch nicht ganz klar; sicher ist jedoch, dass Legionella-Mutanten, die keine Fähigkeit zu solcher Organellenbindung aufzeigen, auch nicht in Makrophagen überleben. Wegen der charakteristischen Assoziation von Legionellen-haltigen Phagosomen mit Ribosomen während späterer Infektionsstadien erscheint es möglich, dass diese Phagosomen mit frühen Autophagosomen fusionieren, wird doch bei autophagischen Organellen eine Entstehung aus Elementen des endoplasmatischen Retikulums vermutet^[11]. Kürzlich wurde überraschender Weise berichtet^[12], dass das Legionellenphagosom etwa 24 Stunden nach Infektion plötzlich doch endozytischen Charakter bekommt (LAMP-1 positiv, pH ~ 5.6)



und dieser für die Legionellenvermehrung wichtig ist.

Da Legionellen ein Typ IV-Proteinsekretionssystem ausbilden können – eine Art Proteinnadel, mit der sie Effektorproteine aus dem Phagosom in die Wirtszelle injizieren^[13] – liegt es nahe anzunehmen, dass die Bakterien mittels der Effektorproteine die Wirtszelle und das Phagosom so umgestalten, dass sie sich darin vermehren können. Eine Reihe von möglichen Effektorproteinen wurde genetisch charakterisiert und kürzlich wurde als erster nachgewiesener Effektor ein *Legionella*-Austauschfaktor für die Wirtszell-GTPase ARF1 (ADP-ribosylierender Faktor) identifiziert. Das RalF genannte Bakterienprotein wird über den Typ IV-Sekretionsweg ausgeschleust und führt zur Bindung von ARF1 an das *Legionella*-Phagosom^[14]. Damit ist ARF1 auch das erste bekannte Markerprotein des *Legionella*-Phagosoms.

Das „Toxoplasmenphagosom“, ein nacktes Kompartiment

Toxoplasma gondii ist ein eukaryontischer Parasit, der sowohl in professionell phagozytische als auch in nicht-phagozytische Zellen aktiv, also unter ATP-Verbrauch eintritt. Dabei bildet sich die „parasitophore Vakuole“, ein spezialisiertes Phagosom, das weder an-

Abb. 5: Kompartimentierung verschiedener Phagosomen. Die Darstellung ist ähnlich aufgebaut wie Abb. 1. Links außen ein normales, nicht interferierendes „Bakterium XYZ“, welches in ein Phagosom verpackt wird, das dann zum Phagolysosom reift. Rechts daneben ein *M. avium*-enthaltendes Phagosom. Dieses Phagosom hat wahrscheinlich zunächst Charakteristika eines frühen „sorting“-Endosoms („S“), später Eigenschaften eines „recycling“-Endosoms („R“) und ist dann positiv für die früh endosomalen Marker rab5, rab11, den Transferrin-Rezeptor und nur leicht azid. Dieses Kompartiment fusioniert nicht mit spät endozytischen Organellen. Für *L. pneumophila*- und *T. gondii*-enthaltende Phagosomen s. Text. Der Einfachheit halber sind die verschiedenen Phagosomentypen in einer einzigen Zelle dargestellt.

Pathogen	Phagosomentyp	Phagosomenzusammensetzung
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (<i>M. avium</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. marinum</i>) (Tuberkulose, Lymphadenitis, Gelenkerkrankungen)	Frühes Recycling-Endosom	Positiv für LAMP-1 (nur in primären Makrophagen), rab5, rab11, Transferrin-Rezeptor, Syntaxin 13, negativ für rab7 und Protonenpumpe. Positiv für eisenbeladenes Transferrin.
<i>Ehrlichia chaffeensis</i> (Fieber, Gelenk- und Muskelschmerzen)	Arretiertes früh-endozytisches Kompartiment	Positiv für rab5, Early Endosome Antigen 1 (EEA-1) und Transferrin-Rezeptor. Schwach positiv für Protonenpumpe, negativ für Mannose 6-Phosphat-Rezeptor und Sphingomyelin-enthaltende Vesikel aus dem Golgi-Apparat (vgl. <i>Chlamydia</i> -Phagosom).
<i>Salmonella typhimurium</i> (Gastroenteritis)	Ungewöhnliches spätes Endosom	Positiv für LAMP-1, rab7, CD-63, Protonenpumpe, aber negativ für Mannose 6-Phosphat-Rezeptoren.
<i>Legionella pneumophila</i> (Legionärkrankheit)	Ungewöhnliches Kompartiment, das sich wie ein nicht endosomales, später aber wie ein endosomales Kompartiment verhält. Möglicherweise autophagischen Ursprungs	Negativ für alle getesteten endozytischen Markerproteine (z.B. LAMP-1, Cathepsin D, Transferrin Rezeptor), außer ARF1. Assoziiert mit Mitochondrien (2 Std. nach Infektion) oder Ribosomen (8 Std.). Nach 18 Std. spät-endosomal, d. h. die meisten Phagosomen sind positiv für LAMP-1, etwa die Hälfte besitzen Cathepsin D oder sind zugänglich für Markersubstanzen der Flüssigphasen-Endozytose. Markerproteine des endoplasmatischen Retikulums sind ständig vorhanden.
<i>Brucella abortus</i> (Brucellose)	Hat Charakteristika des endoplasmischen Retikulums und von Autophagosomen	Positiv für Sec61β, Calnexin, Calretikulon (alle endoplasmatisches Retikulum), für spät-endosomales / lysosomales LAMP-1 und für Inkorporation von Monodansylcadaverin (markiert Autophagosomen). Saures Kompartiment. Diese ungewöhnliche Kompartimentierung ist möglicherweise spezifisch für die Infektion von Epithelzellen.
<i>Chlamydia</i> spp. (z.B. Trachoma, Pneumonie)	Ungewöhnliches Kompartiment zwischen trans-Golgi-Apparat und Plasmamembran	Bisher kein Kompartimentmarker identifiziert. Nicht angesäuert. Eine Reihe bakterieller sekretierter Proteine werden in die Phagosomenmembran integriert. Exozytische Vesikel, die Sphingomyelin oder andere Phospholipide zur Plasmamembran transportieren sollen, fusionieren mit dem Phagosom.
<i>Leishmania</i> spp. (z.B. Kala Azar = viszerale Leishmaniose)	Promastigote: früh endozytisch Amastigote: spät endozytisch	LAMP-1 (früh & spät), rab7 (nur spät), Mannose-6-Phosphat Rezeptor (nur spät), Cathepsin D (nur spät), Protonenpumpe (nur spät)
<i>Toxoplasma gondii</i> (Toxoplasmose)	Kein endozytisches Kompartiment.	Bisher kein Markerprotein der Wirtszelle im Phagosom identifiziert, es werden aber viele Protozoenproteine ins Phagosom sekretiert. Zeitweise mit endoplasmatischem Retikulum und Mitochondrien assoziiert (s. <i>Legionella</i>). Nicht angesäuert.
<i>Afipia felis</i> (einige Fälle der Katzenkratz-Krankheit)	Kein endozytisches Kompartiment	Keine früh oder spät endozytischen Markerproteine entdeckt.

Tab. 1: Der „Kompartimenten-Zoo“: Phagosomale intrazelluläre Pathogene und ihre Kompartimente.

säuert, noch mit Endosomen oder Lysosomen fusioniert. Dramatisch anders ist dies bei jenen Toxoplasmen, die spezifische Wirtsantikörper auf ihrer Oberfläche gebunden haben: Sie werden von Makrophagen über Immunglobulinrezeptoren aufgenommen und nach normaler Phagosomenreifung landen sie dann in einem lysosomalen Kompartiment, in dem sie getötet werden^[15]. Offensichtlich entscheiden hier Eintrittspforte und -modus über das weitere Geschick. MORDUE und SIBLEY^[16] konnten in einer eleganten Studie zeigen, dass die Wirtszelle beim aktiven Eintritt des Parasiten eine Art Kragen um die Eintrittsstelle bildet. Dieser Kragen sitzt so eng an der sich formenden Phagosomenmembran, dass alle Proteine, die zum Zytoplasma hin aus der Membranebene hinausragen, mechanisch weggedrängt werden und nur Phospholipide oder auf der äußeren Membranhälfte sitzende Proteine in das entstehende Phagosom gelangen. Entsprechend besitzen diese Phagosomen keinerlei endozytische Markermoleküle. Interessanter Weise sind sie aber, ähnlich wie die Legionellen-Phagosomen, eng mit Mitochondrien und endoplasmatischem Retikulum assoziiert.

Weitere bakterielle Pathogene, die nicht endozytische Phagosomen etablieren, sind *Afipia felis* und *Chlamydia trachomatis*. Afipien gelangen bei der Aufnahme in den Makrophagen direkt in dieses ungewöhnliche Kompartiment, welches keines von etwa 20 untersuchten Markerproteinen der frühen und späten endozytischen Kompartimente oder anderer Organellen enthält^[17]. Für die ebenfalls nicht-endozytischen *Chlamydia*-enthaltenden Phagosomen ist bekannt, dass sie sekretorische Vesikel vom Golgi-Apparat auf dem Weg zur Zelloberfläche abfangen und die enthaltenen Sphingolipide und möglicherweise weitere Phospholipide verwerten^[18]. Ähnlich wie bei *Toxoplasma* könnte auch bei diesen Bakterien die Eintrittspforte entscheidend für die spätere Kompartimentierung sein.

Die Zukunft

Was in der Literatur noch vor wenigen Jahren durchgängig als „Hemmung der Phagosom-Lysosom-Fusion in Makrophagen“ beschrieben wurde, wird heute richtig mit „Hemmung der Phagolysosomen-Bildung“ beschrieben. Es gibt eben nicht den einen gemeinsamen Fusionsschritt, in dem alle diese Phagosomen gehemmt sind, sondern es gibt wahrscheinlich so viele verschiedene phagosomale Kompartimente wie es „phagosomale Pathogene“ gibt. Angesichts des kürzlich erwachten sehr großen Interesses an der Zellbiologie solcher Kompartimente und an der Identität und der Expression be-

teiligter mikrobieller und Wirtszellfaktoren darf man für die nächsten Jahre viele überraschende und aufregende Antworten auf Fragen erwarten wie: Wie programmieren solche Pathogene ihre Wirtszellen um? Welches sind die genauen Charakteristika der ungewöhnlichen Phagosomen und gibt es ähnliche Kompartimente auch in uninfizierten Säugerzellen? Wie ernähren sich intraphagosomale Pathogene? Welches sind die Wirtszellsignale, die zu verändertem intrazellulärem Verhalten mancher Pathogene führen? Die Antworten auf diese Fragen werden viele pathogenetische Vorgänge in einem neuen Licht erscheinen lassen.

Literatur

- [1] **Duclos, S. und Desjardins, M.** (2000): Subversion of a young phagosome: the survival strategies of intracellular pathogens. *Cell. Microbiol.* 2: 365–378
- [2] **Haas, A.** (1998): Reprogramming the phagocytic pathway-intracellular pathogens and their vacuoles *Mol. Membr. Biol.* 15, 103–121
- [3] **Storrie, B., und Desjardins, M.** (1996): The biogenesis of lysosomes: is it a kiss and run, continous fusion and fission process? *Bioessays* 18: 896–903.
- [4] **Desjardins, M., Huber, L.A., Parton, R.G. und Griffiths, G.** (1994): Biogenesis of phagolysosomes proceeds through a sequential series of interactions with the endocytic apparatus. *J. Cell Biol.* 124: 677–688
- [5] **Garin, J., Diez, R., Kieffer, S., Dermine, J. F., Duclos, S., Gagnon, E., Sadoul, R., Rondeau, C. und Desjardins, M.** (2001): The phagosome proteome: insight into phagosome functions. *J. Cell Biol.* 152: 165–180
- [6] **Jahraus, A., Tjelle, T.E., Berg, T., Habermann, A., Storrie, B., Ullrich, O. und Griffiths, G.** (1998): In vitro fusion of phagosomes with different endocytic organelles from J774 macrophages. *J. Biol. Chem.* 273: 30379–30390
- [7] **Russell, D.G.** (2001): *Mycobacterium tuberculosis*: here today, and here tomorrow. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2: 569–577.
- [8] **Schaible, U., Sturgill-Koszycki, S., Schlesinger, P.H. und Russell, D.G.** (1998): Cytokine activation leads to acidification and increases maturation of *Mycobacterium avium*-containing phagosomes in murine macrophages. *J. Immunol.* 160: 1290–6.
- [9] **Schüller, S., Neefijes, J., Ottendorf, J., Thole, J., und Young, D.** (2001): Coronin is involved in uptake of *Mycobacterium bovis* BCG in human macrophages but not in phagosome maintenance. *Cell. Microbiol.* 3: 785–793.
- [10] **Watarai, M., Derre, I., Kirby, J., Gowney, J. D., Dietrich, W. F. und Isberg, R. R.** (2001): *Legionella pneumophila* is internalized by a macropinocytotic uptake pathway controlled by the Dot/Icm system and the mouse *Lgn1* Locus. *J. Exp. Med.* 194: 1081–1096
- [11] **Dorn, B.R., Dunn Jr., W.A. und Progulsk-Fox, A.** (2002): Bacterial interactions with the autophagic pathway. *Cell. Microbiol.* 4: 1–10
- [12] **Sturgill-Koszycki, S. und Swanson, M.S.** (2000): *Legionella pneumophila* replication vacuoles mature into acidic, endocytic organelles. *J. Exp. Med.* 192: 1261–1272
- [13] **Christie, P.J. und Vogel, J.P.** (2000): Bacterial type IV secretion: conjugation systems adapted to deliver effector molecules to host cells. *Trends Microbiol.* 8: 354–360
- [14] **Nagai, H., Kagan, J.C., Zhu, X., Kahn, R.A. und Roy, C.R.** (2002): A bacterial guanine nucleotide exchange factor activates ARF on *Legionella* phagosomes. *Science* 295: 679–682.
- [15] **Mordue, D.G. und Sibley, L.D.** (1997): Intracellular fate of vacuoles containing *Toxoplasma gondii* is determined at the time of formation and depends on the mechanism of entry. *J. Immunol.* 159: 4452–4459.
- [16] **Mordue, D.G., Desai, N., Dustin, M. und Sibley, L.D.** (1999): Invasion by *Toxoplasma gondii* establishes a moving junction that selectively excludes host cell plasma membrane proteins on the basis of their membrane anchoring. *J. Exp. Med.* 90: 1783–1792
- [17] **Lührmann, A., Streker, K., Schüttfort, A., Daniels, J.J.E. und Haas, A.** (2001): *Afipia felis* induces uptake by macrophages directly into a non-endocytic compartment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 7271–7276
- [18] **Wyrick, P. B.** (2000): Intracellular survival by *Chlamydia*. *Cell. Microbiol.* 2: 275–282



Albert Haas

Studium der Biologie in Würzburg und anschließende Promotion (1991) über ein intrazelluläres Bakterium (*Listeria*) am dortigen Lehrstuhl für Mikrobiologie bei Prof. Dr. Werner Goebel. 1991–1997, biochemische

und zellbiologische Analyse der Mechanismen der intrazellulären Membranfusion im Labor von Prof. Dr. William Wickner an der University of California, Los Angeles (UCLA) und am Dartmouth College (Hanover, N.H.).

1997–2001, DFG-Habilitationsstipendiat und Heisenbergstipendiat der DFG am Biozentrum der Universität Würzburg mit Arbeiten zur Phagosomenreifung in Makrophagen. Seit 2001 Professor am Institut für Zellbiologie der Universität Bonn.

Danksagung

Ich danke Frau Dr. Anja Schüttfort für Abb. 4. Die Arbeiten im Labor des Autors werden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, die Volkswagen-Stiftung und den Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Albert Haas,
Institut für Zellbiologie,
Universität Bonn,
Ulrich-Haberland-Str. 61a,
53121 Bonn,
Tel. (0228) 736340,
Fax (0228) 736304,
E-mail: albert.haas@uni-bonn.de,
www.uni-bonn.de/zellbiologie/Haas/hastart.html