

Nataša Resnik¹, Peter Veranič²

Dezmosomi – stabilni, a dinamični medcelični stiki

Desmosomes are Stable, but Dynamic Cell Junctions

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: dezmosomi, avtoimunske bolezni, bakterijski toksini, dedne bolezni, novotvorbe

Dezmosomi so najstabilnejša vrsta medceličnih stikov. Prevladujejo v tkivih, podvrženih mehanskim obremenitvam, kot so epiteliji in srčna mišica. Dezmosom sestavljata dve simetrični dezmosomski polovici, ki ju gradita transmembranski del za povezovanje med celicami in citosolna plakna regija, kamor se pritrjajo intermediarni filamenti. Mehanska obremenitev tkiv v določeni točki se po intermediarnih filamentih sosednjih celic prerazporedi na večjo površino tako, da zmanjša nevarnost poškodbe tkiva. Sposobnost prilagajanja dezmosomov različnim mehanskim in fiziološkim zahtevam celic kaže, da so poleg stabilnosti to tudi prilagodljive celične strukture. Na sestavljanje in ločevanje dezmosomske povezave vplivajo spremembe zunajcelične koncentracije Ca^{2+} , fosforilacije dezmosomskih proteinov in encimi, ki proteolitsko cepijo dezmosomske proteine. Po prekinitvi dezmosomskih polovic dezmosomski proteini potujejo v lizosome oz. nelizosomske predelke. Novi dezmosomi se nato sestavijo iz novosintetiziranih proteinov ali iz zalog citosolnih dezmosomskih proteinov. Dinamika ločevanja in sestavljanja dezmosomov je pomembna za vzpostavljanje in vzdrževanje celovitosti tkiv zlasti pri preoblikovanju tkiv, med embriogenezo in diferenciacijo tkiv. Posledice delovanja avtoproteiteles, bakterijskih toksinov na dezmosomske proteine ali mutacij dezmosomskih genov so vzrok za oslABLJENO funkcijo dezmosomov in povzročajo dezmosomske bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: desmosoms, autoimmune diseases, bacterial toxins, hereditary diseases, neoplasms

Desmosomes are the strongest cell junctions. They are especially abundant in tissues such as the epithelium and the cardiac muscle, which are subject to mechanical stress. A desmosome consists of two desmosomal halves, which contain a transmembrane region for intercellular binding and a cytosolic plaque region that anchors intermediate filaments. The intermediate filament network in adjacent cells distributes spot loads on the tissue across the entire surface, thereby reducing the risk of tissue injury. The desmosome dynamics are controlled by changes in extracellular Ca^{2+} concentrations, phosphorylation of desmosomal proteins and the activity of enzymes which proteolytically cleave desmosome proteins. Splitting of desmosomal halves leads to the transport of desmosomal proteins into the lysosomes or non-lysosomal compartments. Desmosomal proteins from de novo synthesis and from cytosolic pools of desmosomal proteins enable the assembly of new desmosomes. These dynamic attributes of desmosomes are important prerequisites for the acquisition and maintenance of tissue homeostasis during morphogenesis, embryogenesis and tissue differentiation. Desmosomes are weakened either by autoantibodies, bacterial toxins or mutations, causing desmosomal diseases. In this review, desmosomes are portrayed as stable and dynamic structures that are subject to mechanical and physiological changes.

¹ Nataša Resnik, univ. dipl. biol., Inštitut za biologijo celice, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Lipičeva 2, 1000 Ljubljana.

² Doc. dr. Peter Veranič, univ. dipl. biol., Inštitut za biologijo celice, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Lipičeva 2, 1000 Ljubljana.

UVOD

Medcelični stiki so specializirani predeli celične membrane, ki omogočajo povezavo in komunikacijo med celicami. Celice v epitelijih se med seboj povezujejo s štirimi vrstami medceličnih stikov:

- tesnimi stiki,
- adherentnimi stiki,
- dezmosomi in
- presledkovnimi stiki.

Dezmosome ali *maculae adherentes* je prvi odkril in ugotovil njihovo povezovalno funkcijo italijanski zdravnik Bizzozero leta 1864 (1). So točkovni in mehansko najstabilnejši medcelični stiki, ki prevladujejo v tkivih, ki so bolj podvržena mehanskim silam. Dezmosomi so prisotni v vseh epitelijih, v interkalarnih diskah srčne mišice, arahnoidnih možganskih ovojnicah in dendritičnih celicah limfnih vozlov. Na stična področja dezmosomov se pripenjajo intermediarni filamenti, ki so zelo prožni in hkrati tudi obstojni citoskeletni elementi. Intermediarni filamenti sosednjih celic se tako preko dezmosomov povezujejo med sabo. To omogoča, da je pritisk na posamezen del tkiva manjši ter tkivo odpornejše na mehanske pritiske in natezne sile, saj se obremenitev prerazporedi po mrežah intermediarnih filamentov. Čeprav dajejo dezmosomi tkivu mehansko stabilnost, morajo biti ti stiki ob določenih celičnih procesih (med celičnimi delitvami, migracijo, diferenciaci-

jo in regeneracijo) prilagodljivi in dinamični. Takrat je prerazporeditev medceličnih stikov zaradi spremembe oblike celic nujna.

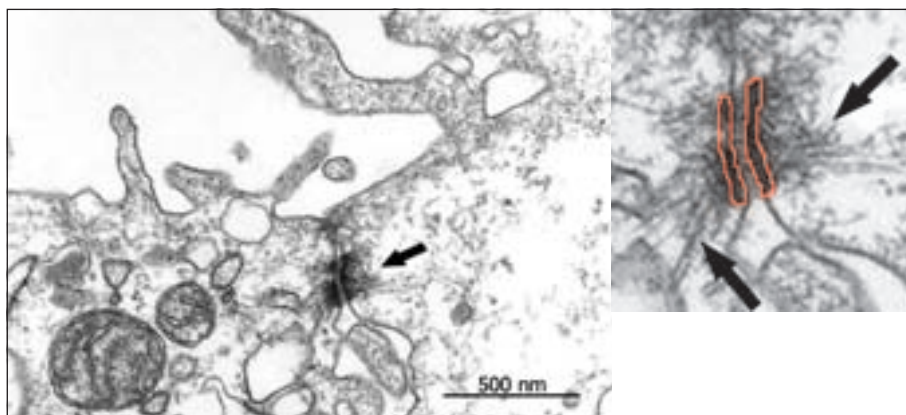
ZGRADBA DEZMOSOMOV

Na elektronskomikroskopski sliki vidimo, da je dezmosom sestavljen iz dveh simetričnih, elektronsko gostih plakov diskaste ali ovalne oblike (premera 100–500 nm in debeline 15–20 nm) (slika 1). Nitaste strukture, ki se pripenjajo na plak, so iz skupine intermediarnih filamentov. Medcelični del stika, kjer transmembranski proteini povezujejo sosednji celici, je podoben zadržki.

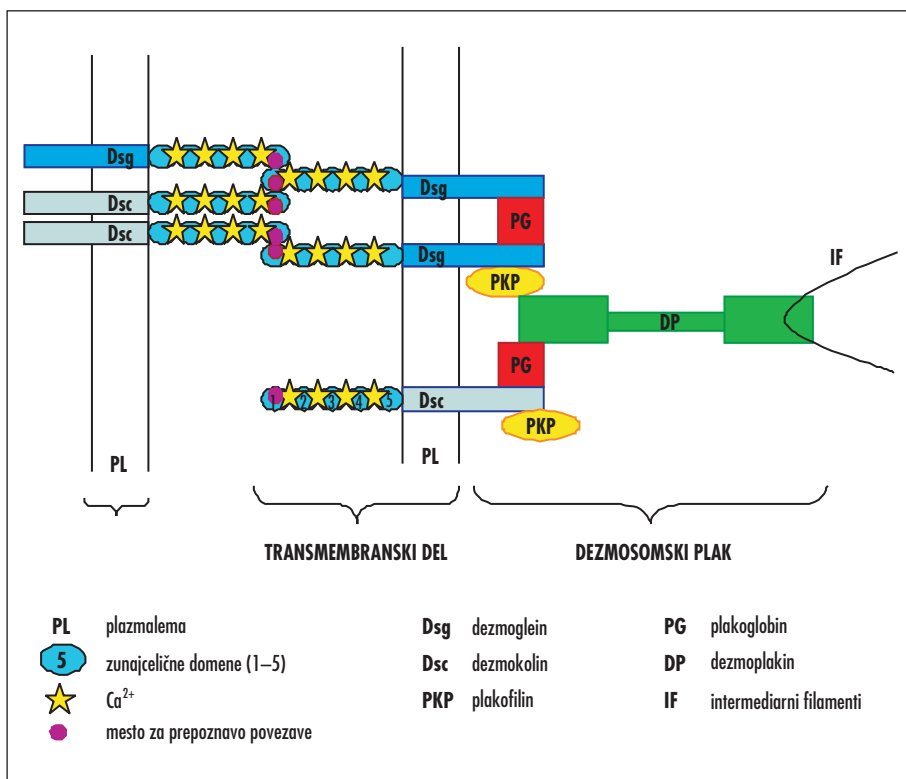
Dezmosomski proteini, ki gradijo vsako simetrično podenoto dezmosoma (dezmosomsko polovico), so organizirani v dve biokemijsko, strukturno in funkcionalno različni domeni: transmembranski povezovalni del in citosolni dezmosomski plak, na katerega se pripenjajo intermediarni filamenti (2). Sestava in struktura dezmosomov sta odvisni od vrste celic, stopnje diferenciacije in vrste tkiva (3).

Transmembranski del dezmosoma

V povezavah dezmosomskih proteinov sosednjih celic sodelujejo transmembranski proteini iz družine kadherinov. Vsem kadherinom je skupno, da tvorijo od Ca^{2+} odvisne povezave, od koder izvira tudi njihovo poime-



Slika 1: Dezmosom v uroteljski kulturi RT4. Okvir prikazuje dezmosom med celicami RT4 (presevna elektronska mikrofotografija). V povečanem področju v okviru sta elektronsko gosta dezmosomska plaka (obrobljena rdeče), povezana z intermediarnimi filamenti (puščici). V medceličnem področju dezmosomski kadherini povezujejo sosednji celici.

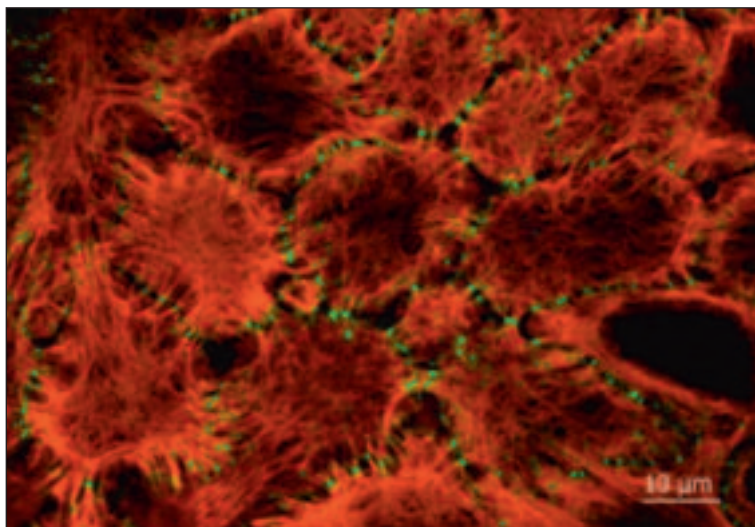


Slika 2: Proteinska zgradba dezmosoma. Dezmosom je zgrajen iz dveh dezmosomskih polovic. Vsaka je sestavljena iz transmembranskih proteinov (Dsc in Dsg), ki povezujejo sosednji celici. Dsc in Dsg imajo 5 zunajceličnih domen, med katerimi so vezavna mesta za Ca^{2+} . Zunajcelična domena 1 je ključna za prepoznavno povezave. Na citosolni strani Dsg in Dsc je dezmosomski plak, ki ga gradijo PKP, PG in DP. IF se pritrjuje na DP.

novanje (Ca^{2+} adherent proteins). Med dezmosomske kadherine spadajo dezmozgleini in dezmozkolini (slika 2). Obstajajo v različnih izoblikah (dezmozgleini 1–4, dezmozkolini 1–3) in se izražajo tkivno specifično ter odvisno od stopnje diferenciacije. Povezujejo se v orientaciji *cis* (paralelne povezave med kadherini ene celice) in *trans* (antiparalelne povezave med kadherini sosednjih celic). Tvorijo homofilne (dezmozglein-dezmozglein ali dezmozkolin-dezmozkolin) in/ali heterofilne (dezmozkolin-dezmozglein) povezave (2). Izmenično pojavljanje povezav *cis* in *trans* oblikuje zadržki podobno strukturo. Na zunajcelične domene dezmosomskih kadherinov se veže Ca^{2+} , ki stabilizira molekule kadherina in omogoča medcelične povezave (4, 5). Citosolni deli dezmosomskih kadherinov se povezujejo s proteini plakne regije.

Dezmosomski plak

Glavna vloga plaknih proteinov je povezovanje transmembranskih proteinov s citoskeletnimi elementi. Plakni proteini imajo več vezavnih mest za medsebojno povezavo, povezojo z dezmosomskimi kadherini in z intermediarnimi filamenti. Plak gradijo plakofilini (plakofilini 1–3), plakoglobini in dezmozoplakini. Plakofilini in plakoglobini se povezujejo z dezmosomskimi kadherini in drugimi proteini v plaku (slika 2) ter določajo velikost dezmosomov (6, 7). Dezmozoplakini pa so nujni za ustrezno povezavo plakne regije z intermediarnimi filamenti in s tem za nastanek funkcionalnega dezmosoma (slika 2) (8, 9). Vrsta intermediarnih filamentov, ki se pripenja na dezmozoplakine v epitelijih, so citokeratini (slika 3), v srčni mišici pa najdemo dezmin in



Slika 3: Imunofluorescenčna označba dezmozoplakina (zelena) in citokeratina 7 (rdeča) v urotelijskih celicah RT4. Mreža citokeratinov se razpreda po celotni citoplazmi. Snopi citokeratinskih filamentov se pripenjajo na dezmozoplakini. Filamenti citokeratina 7 sosednjih celic se med seboj povezujejo preko dezmozosomov.

v možganskih ovojnicah vimentin (10). Plektin, envoplakin, periplakin in vsi drugi plakni proteini so pomožni proteini, ki okrepijo pripenjanje intermediarnih filamentov na plak, niso pa potrebni za začetek tvorbe dezmozosoma (1). Podobno kot dezmozosomski kadherini se tudi plakni proteini izražajo tkivno specifično.

DEZMOSOMI IN CITOSKELETNI ELEMENTI

Čeprav so intermedijarni filamentni nujni za vzpostavitev mehansko stabilnih dezmozosomov, so za njihov nastanek in delovanje pomembni tudi mikrotubuli in aktinski filamentni.

Mikrotubuli sodelujejo pri oblikovanju novih dezmozosomov, pri diferenciaciji celic pa lahko služijo dezmozosomi tudi kot organizacijski centri mikrotubulov. Novejše raziskave kažejo, da se med diferenciacijo epidermisa v keratinocitih centrosomski protein ninein prestavi iz centrosoma na dezmozoplakin, kar povzroči preureditev mikrotubulov v kortikalno mrežo ob plazmalemi (11). Dezmozoplakin tako postane sidrišče za mikrotubule, centrosom pa ostane mesto nukleacije mikrotubulov.

Aktinski filamentni so pomembni za sestavljanje dezmozosomov na plazmalemi, saj se ob njih dostavljajo dezmozosomski skupki dezmozoplakina in plakofilina (12). Če se organizacija aktinskega citoskeleta poruši, se dezmozosomski proteini zbirajo v citosolu (1). Za pravilno oblikovanje mreže kortikalnih aktinskih filamentov pa so potrebni funkcionalni dezmozosomi (13).

SINTEZA, POVEZOVANJE IN SESTAVLJANJE DEZMOSOMSKIH PROTEINOV

Ker dezmozosome gradijo glikozilirani membranski proteini (dezmozosomski kadherini) in neglikozilirani citosolni proteini (dezmozoplakini, plakofilini, plakoglobini), njihova sinteza poteka na ločenih lokacijah v celici. Dezmozosomski kadherini se sintetizirajo v zrnatem endoplazemskem retikulumu in se nato v Golgijevem aparatu preoblikujejo v kompleksne glikoproteine (14). Iz trans Golgijevega mrežja se odcepljajo transportni vezikli z dezmozosomskimi kadherini (slika 4), ki se s pomočjo mikrotubulov prenesejo v plazmalemo (14, 15).

Plakni proteini se sintetizirajo na prostih ribosomih v citosolu (slika 4). Dezmozoplakini

in plakofilini se v citosolu povezujejo z intermediarnimi filamenti v skupke (slika 4) (12). Ti se do plazmaleme transportirajo na tri načine:

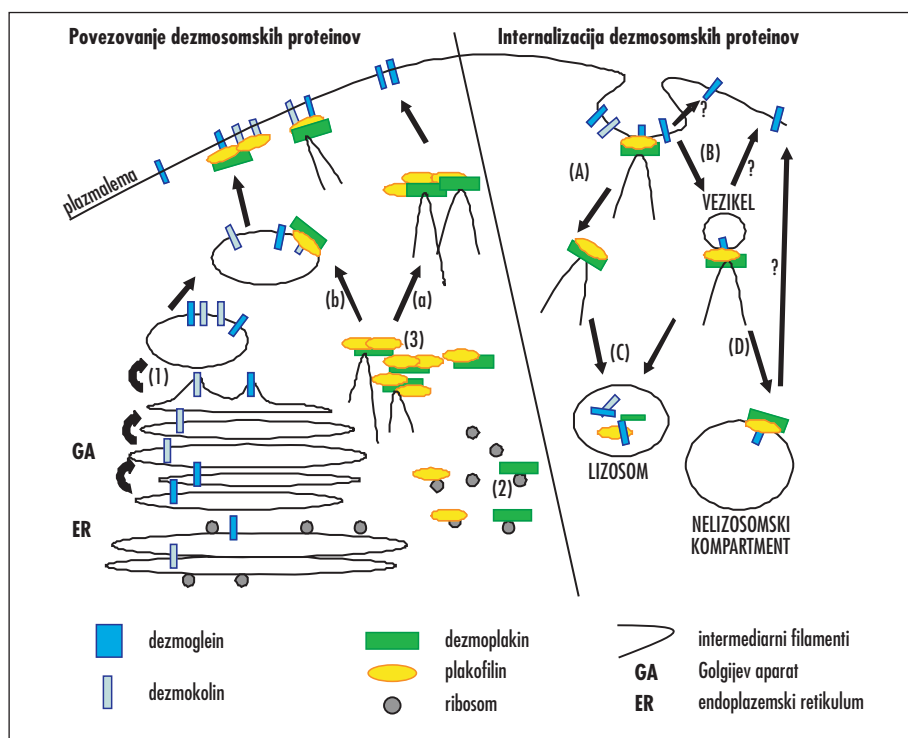
- s polimerizacijo intermediarnih filamentov, ki teče od perinuklearnega področja proti plazmali (16),
- z motornimi proteini po aktinskih filamentih (12) ali pa
- z vezikularnim transportom skupaj z dezmosomskimi kadherini, ki se prenašajo na plazmalo ob mikrotubulih (slika 4) (15).

V citoplazmi je stalna zaloga dezmosomskih kadherinov in plaknih proteinov (16, 17), vendar ti proteini prispevajo manjši delež za

sestavljanje dezmosomov kot na novo sintetizirani (18).

Ko so dezmosomski proteini prisotni na plazmali, se najprej oblikujejo majhni, razvijajoči se dezmosomi, z njihovim združevanjem pa večji, zreli dezmosomi. Dinamičnost teh struktur se ohrani tudi po oblikovanju zrelih dezmosomov. V A431 rakastih epidermalnih celicah dezmosomi po plazmali neprestano difundirajo, se zlivajo in tudi cepijo (19). Med zreli dezmosomi se v 30 minutah izmenja okoli 60 % dezmoглеina (20).

Za fizično povezavo sosednjih dezmosomskih polovic sta potrebna tako fiziološka koncentracija Ca^{2+} kot tudi bližina sosednjih celic. Predpogoj za vzpostavitev dezmosomov



Slika 4: Transport, povezovanje in sestavljanje dezmosomskih proteinov (levo): (1) odcepljanje veziklov z dezmosomskimi kadherini iz trans Golgijevega mrežja, (2) sinteza plaknih proteinov na prostih ribosomih v citosolu, (3) skupki plakofilinov, dezmoplakinov in intermediarnih filamentov, (a) transport skupkov dezmoplakinov, plakofilinov in intermediarnih filamentov na plazmalo s polimerizacijo intermediarnih filamentov ali z motornimi proteini po aktinskih filamentih, (b) transport dezmoplakinov, plakofilinov in intermediarnih filamentov v veziklih skupaj z dezmosomskimi kadherini ob mikrotubulih. Internalizacija dezmosomskih proteinov (desno): (A) internalizacija dezmosomskih polovic v vezikularnih strukturah, (B) nevezikularna internalizacija skupkov dezmoplakinov in citokeratinov, (C) razgradnja veziklov ali skupkov proteinov v lizosomih ali (D) transport veziklov v nelizosomske predelke, (?) domnevna ponovna uporaba dezmosomskih proteinov za nove dezmosome iz nelizosomskih predelkov, iz veziklov na začetku internalizacijske poti ali iz ločenih dezmosomskih polovic na plazmali.

so izoblikovani adherentni stiki, ki so začetniki medceličnega povezovanja. Povezovanje E-kadherinov, to je kadherinov adherentnih stikov, na podoben način kot pri zadrgi zblíža sosednje celične membrane in omogoča vzpostavljajanje dezmosomov (21). Če so celice staknjene in je v kulturi hkrati prisotna tudi fiziološka koncentracija Ca^{2+} , celice oblikujejo stabilne dezmosome. Takrat imajo dezmosomski proteini daljšo življenjsko dobo, kot če so celice ločene (22, 23, 24). Razpolovni čas ($t_{1/2}$) dezmoглеina je v ločenih celicah MDCK okoli 4 ure, ob prisotnosti celičnih stikov pa se poveča na približno 24 ur (24). $t_{1/2}$ za plakni protein dezmooplakin v celicah brez stikov je približno 9 ur in več kot 50 ur v celicah z dezmosomi (22, 23). Dezmosomi v tkivih in konfluentnih celičnih kulturah so močno povezani in kot taki neodvisni od Ca^{2+} (4). Adherentni stiki, ki tudi tvorijo povezave, odvisne od Ca^{2+} , v tkivih in konfluentnih celičnih kulturah ne postanejo neodvisni od Ca^{2+} .

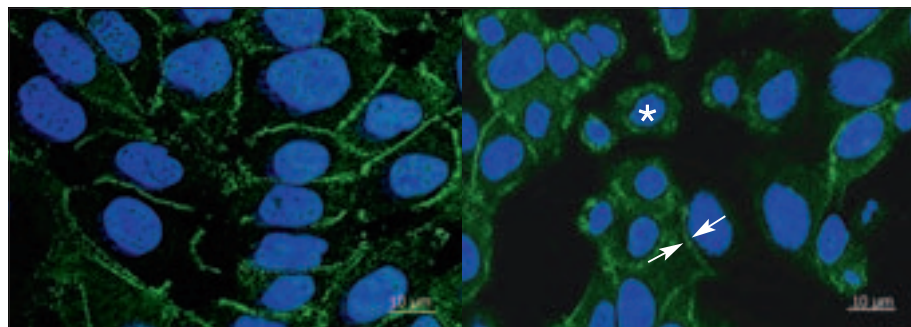
INTERNALIZACIJA DEZMOSOMSKIH PROTEINOV

Po prekinitvi dezmosmov se dezmosomske polovice lahko internalizirajo v vezikularnih strukturah (slika 4) (25, 26) ali nevezikularno kot posamezni proteinski skupki dezmooplakinov in citokeratinov (slika 4) (27). V zadnjem primeru pride do ločevanja med plaknimi proteini že na plazmalem. Internalizirani vezikli z dezmosomskimi proteini imajo na membrani od enega do tri plake, ki so na začet-

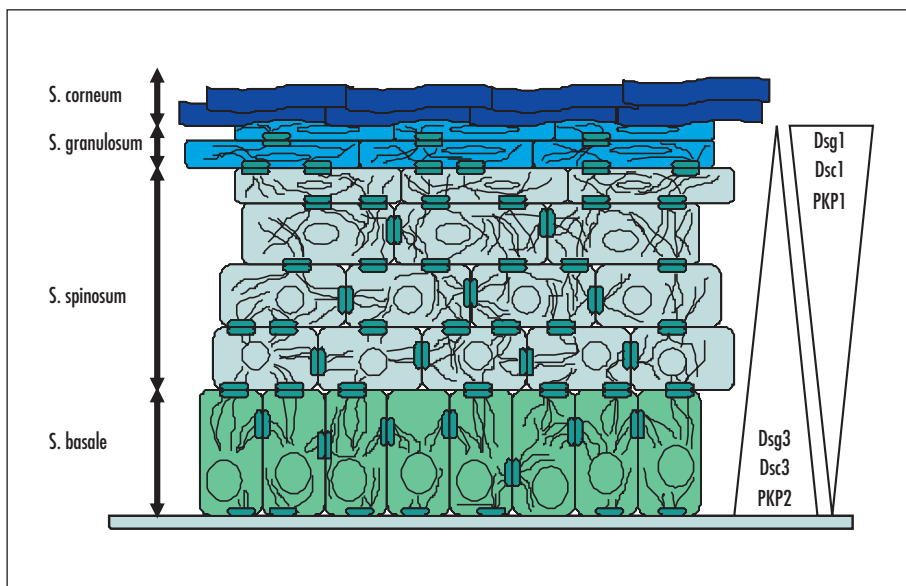
ku internalizacije še povezani z intermedinimi filamenti. Internalizirani dezmosomski proteini se premikajo globlje v citoplazmo vse do perinuklearnega področja (28) (slika 5). Vezikli se razgrajujejo v lizosomih (slika 4) (26, 27) ali pa potujejo v nelizosomske predelke, ki ne vsebujejo lizosomskih encimov (slika 4) (25). Ker imajo dezmosomske polovice v nelizosomskih predelkih dolgo življenjsko dobo, predvidevajo, da se lahko dezmosomski proteini iz teh predelkov ponovno uporabijo za novonastale dezmosome (slika 4). Internalizacija dezmosomskih proteinov z vezikli je splošen mehanizem za odstranjevanje teh proteinov s celičnih površin pri preoblikovanju tkiva, med celičnimi delitvami, v pogojih zmanjšane koncentracije Ca^{2+} v kulturi ali zaradi delovanja protitelov proti dezmosomskim kadherinom.

FOSFORILACIJA IN PROTEOLITSKO CEPLJENJE DEZMOSOMSKIH PROTEINOV

Dezmosomski proteini so podvrženi serin-treoninskim in tirozinskim fosforilacijam, ki regulirajo medsebojne povezave med njimi. Proteinske kinaze imajo lahko tako pozitivne kot negativne vplive na sestavljanje dezmosomov. Kinazna aktivnost PKC α (proteinske kinaze C α) na primer povzroča, da od Ca^{2+} neodvisni dezmosomi postanejo ponovno odvisni od Ca^{2+} (4). Plakoglobin je substrat za različne kinaze. Te lahko fosforilirajo različna mesta na proteinu, pri čemer ene fosforila-



Slika 5: Razporeditev dezmooplakina v MDCK celicah. V kontrolnih pogojih (fiziološka koncentracija Ca^{2+}) so dezmooplakini (zeleni) razporejeni v liniji ob plazmalem (slika levo). V mediju z znižano koncentracijo Ca^{2+} so po 30 minutah že vidne dvojne linije sosednjih dezmooplakinov (\uparrow), nekatere celice so že popolnoma ločene in imajo večino dezmooplakina v citoplazmi (*) (slika desno).



Slika 6: Od diferenciacije odvisno izražanje dezmosomskih proteinov. Gradienta izražanja dezmgoleina 1 (Dsg1) in dezmkolina 1 (Dsc1) potekata od površinske proti bazalni plasti. Dsg3 in Dsc3 imata obraten vzorec izražanja kot Dsg1 in Dsc1. Plakofilin 1 (PKP1) se nahaja v stikih v površinski plasti, plakofilin 2 (PKP2) pa v stikih globlje v epidermisu.

cije omogočajo povezavo plakoglobina s kadherini, druge pa z dezmoaplakini (5).

Dezmosomi so tudi tarče proteolitčnih encimov, ki med diferenciacijo, celjenjem ran, apoptozo in patogenezo delujejo na dezmosomske proteine. Kaspaze, ključni proteolitčni encimi apoptoze, cepijo dezmgolein 3, dezmkolin 3, plakofilin 1, dezmoaplakin in plakoglobin. Zunajcelične dele dezmgoleina 3 in dezmkolina 3 lahko cepijo tudi metaloproteinaze (29). Posledica proteolize je ločevanje dezmosomov, kopičenje razcepljenih proteinov v citosolu in razpad mrežja intermediarnih filamentov. Vsi ti dogodki povzročijo odstranitev celic iz tkiva, udeleženi pa so tudi pri metastaziranju tumorjev.

POMEN DEZMOSOMOV ZA RAZVOJ, DIFERENCIACIJO IN OBLIKOVANJE TKIV

Dezmosomski proteini so skupaj z drugimi molekulami odgovorni za pravilen razvoj embrija, diferenciacijo in oblikovanje tkiv. Med embrionalnim razvojem se dezmosomi sestavijo šele po oblikovanju adherentnih stikov

in tesnih stikov. Pri mišjem embriju se dezmosomi prvič vzpostavijo v trofoektodermu, sočasno z nastankom epitelne polarnosti in blastocela. Med nastajanjem in polnjenjem blastocela dezmosomi vzdržujejo mehansko stabilnost embrija (30).

Dezmosomski proteini sodelujejo tudi pri nastanku in organizaciji epidermisa. V različnih plasteh v epidermisu se izražajo različne izooblike dezmosomskih kadherinov (slika 6), kar poleg povezovalne funkcije kaže tudi na vlogo pri regulaciji diferenciacije (31).

DEZMOSOMSKE BOLEZNI

Pomen strukturne celovitosti tkiv, ki jo zagotavljajo dezmosomi, se pokaže pri boleznih, kjer so dezmosomi tarča avtoimunskih reakcij, delovanja bakterijskih toksinov ali genskih mutacij. Bolezni se izražajo na koži, v ustni sluznici in srčni mišici, saj so ta tkiva najbolj izpostavljena mehanskim silam in jih zato okvara dezmosomske stabilnosti najbolj prizadene. Spremenjeno izražanje dezmosomskih proteinov omogoči metastaziranje tumorjev in je pogoj za napredovanje zgodnjih stadijev epitelnih tumorjev v invazivne stadije.

Avtoimunske bolezni

Pri avtoimunskih dezmosomskih boleznih je dezmoglein tarča delovanja avtoproteiteles. Pemphigus je kožna bolezen, kjer se prekinejo povezave med celicami v epidermisu in ustni sluznici (akantoliza). Posledica tega so mehurjasta koža in razjede v sluznici, ki zato postanejo vstopno mesto za mikroorganizme, bolnikovo življenje pa je s tem lahko ogroženo. Pri boleznih pemphigus foliaceus (PF) avtoproteitelesa napadejo dezmoglein 1, pri pemphigus vulgaris (PV) pa dezmoglein 3. Protitelesa vplivajo na dinamiko sestavljanja in ločevanja dezmosomov, saj sprožijo endocitozo dezmosomskih proteinov, zmanjšajo njihove zaloge na plazmalemi in pospešijo prehajanje proteinov med obstoječimi dezmosomi. Pri PF se akantoliza pojavi znotraj površinskih plasti epidermisa, kjer je dezmoglein 1 tudi najbolj izražen (slika 6). Na koži nastanejo mehurji in luske v obliki lamel, sluznice ostanejo neprizadete. PF se endemično pojavlja v nekaterih območjih Latinske Amerike, po pogostosti pa prevladuje Brazilija. Pri PV se akantoliza pojavi med bazalno in suprabazalno plastjo epidermisa, kjer je dezmogleina 3 največ (slika 6), ter v ustni sluznici. Bolezen se klinično kaže v obliki znotrajepidermalnih mehurjev, zaradi katerih se spremenita površina kože in sluznic. Ugotovili so, da je patogeneza PV in PF zelo zapletena, saj bolniki poleg avtoproteiteles proti dezmogleinu 3 in dezmogleinu 1 razvijejo protitelesa tudi proti drugim dezmogleinom, dezmokolinom, E-kadherinu, kolagenu XVIII in nekaterim podenotam nikotin-acetilholinskih receptorjev (1).

Bakterijski toksini

Klinično in histološko identične znake kot pri pemphigus foliaceus v epidermisu povzročata toksin A, infektivni agens *Staphylococcus aureus*. Toksin A ima proteazno aktivnost in cepi dezmoglein 1 med zunajcelično domeno 3 in 4. Posledica je prekinitev medceličnih stikov pod plastjo *stratum corneum*. S prekinjanjem povezav med celicami si bakterija zagotovi širjenje v sicer težko dostopno kožo (1).

Genske bolezni

V zadnjih letih je močno poraslo število poznanih monogenetskih boleznih, ki jih povzročajo mutacije dezmosomskih genov. Mutacije gena za dezmoglein 1 in dezmoplakin privedejo do palmoplantarne hiperkeratoze, bolezni, kjer se močno odebeli *stratum corneum* na podplatih in dlaneh (32). Ta področja so najbolj občutljiva za pomanjkanje dezmosomskih gradnikov in s tem funkcionalnih dezmosomov, saj so izpostavljena ponavljajočim se mehanskim pritiskom.

Sindrom krhke kože in ektodermalne displazije nastane zaradi mutacije gena za plakofilin 1 (32). Z imunohistokemijsko tehniko so ugotovili, da sta število in velikost dezmosomov v spodnjih plasteh epidermisa zmanjšana. Povečani so tudi medcelični prostori, v perinuklearni regiji pa se pojavljajo agregati intermediarnih filamentov. Najpogostejši simptomi so mehurjava koža, redkejši lasje, nepravilnosti v razvoju nohtov in zmanjšano znojenje (32).

Mutacije gena za plakofilin 2 povzročajo aritmogeno kardiomiopatijo levega ventrikla (AKLV), ki nastane zaradi mehanske šibkosti srčne mišice, simptomatsko pa se AKLV kaže kot aritmija in oslABLJENA sposobnost črpanja. Tudi pri AKLV odsotnost plakofilina 2 povzroči odmik intermediarnih filamentov od plazmaleme (32).

Mutacija gena na karboksilnem koncu plakoglobina je Naxosova bolezen. Klinični znaki so AKLV, »volneni lasje« in palmoplantarne keratoderma (čezmerno poroženevanje keratinske plasti kože) (32).

Carvajalov sindrom je bolezen, kjer je skrajšan karboksilni konec dezmoplakina. Bolniki imajo AKLV, »volnene lase« in palmoplantarne keratoderme. Tudi druge mutacije gena na amino in karboksilnem koncu dezmoplakina se izrazijo kot palmoplantarne keratoderme in AKLV (tabela 1) (32).

Bolezni Hailey-Hailey in Darierjeva bolezen sta posledici nepravilnega procesiranja dezmosomskih proteinov. Vzrok so mutacije *ATP2C1* in *ATP2A2* genov za Ca^{2+} ATPazne črpalke, ki črpajo Ca^{2+} iz citosola v endoplazemski retikulum in Golgijev aparat in tako vzdržujejo nizko koncentracijo Ca^{2+} v citosolu. Bolezen Hailey-Hailey ali kronični benigni

Tabela 1: *Dezmosomske bolezni.*

Protein	Vzrok bolezni	Bolezen	Klinična slika	Sprememba na celičnem nivoju
dezmoglein 1	mutacija gena za dezmoglein 1 avtoprotitelesa proti dezmogleinu 1	palmoplantarna hiperkeratoza pemphigus foliaceus	odebeljeni <i>stratum corneum</i> na podplatih in dlaneh mehurji na površinski plasti kože	akantoliza med površinskimi celicami v epidermisu
	toksin A (<i>S. aureus</i>)		mehurji na površinski plasti kože	akantoliza med površinskimi celicami v epidermisu
dezmoglein 3	avtoprotitelesa proti dezmogleinu 3	pemphigus vulgaris	mehurji na koži in sluznicah	akantoliza med bazalnimi in suprabazalnimi celicami v epidermisu
plakofilin 1	mutacija gena za plakofilin 1	ektodermalna displazija in sindrom krhke kože	redkejši lasje, nepravilnosti v razvoju nohtov, mehurjava, luskasta koža	število in velikost dezmosomov zmanjšana, povečan medcelični prostor, agregati intermediarnih filamentov v perinuklearni regiji
plakofilin 2	mutacija gena za plakofilin 2	AKLV	aritmija, srce z oslajeno sposobnostjo črpanja	odmik plakofilina 2 od plazmaleme, atrofija miocitov desnega ventrikla; nadomestitev srčne mišičnine z maščobnim ali fibrozno-maščobnim tkivom
plakoglobin	mutacija gena za plakoglobin	Naxosova bolezen (palmoplantarna keratoderma, volneni lasje, AKLV)	odebeljeni <i>stratum corneum</i> na podplatih in dlaneh, aritmija, oslajenost srčne mišice	nadomestitev mioblastov z maščobnim ali fibrozno tkivom
dezmoplakin	mutacije na različnih področjih gena za dezmoplakin	palmoplantarne hiperkeratoze, AKLV, Carvajalov sindrom (ventrikularna kardiomiopatija, palmoplantarna keratoderma, volneni lasje)	odebeljeni <i>stratum corneum</i> na podplatih in dlaneh, nepravilnosti v razvoju nohtov, aritmija, oslajenost srčne mišice, oslajenost srčne mišice, odebeljeni <i>stratum corneum</i> na podplatih in dlaneh	spremembe v strukturi organizacije dezmosomov in intermediarnih filamentov
ATP2C1	mutacija gena za ATP2C1	Hailey-Hailey bolezen	lezije in mehurji na pregibnih delih kože	nepravilno procesiranje dezmosomskih proteinov, dezmosomski proteini razpršeni po citosolu
ATP2A2	mutacija gena za ATP2A2	Darierjeva bolezen	srbeče hiperkeratozne papule na intertriginoznih, seboroičnih mestih, na lasišču, hrbtiščih rok in nog, prizadete tudi sluznice	nepravilno procesiranje dezmosomskih proteinov, izguba dezmosomov, ločitve med citokeratini in dezmosomi, kopičenje citokeratinov v perinuklearnem področju

družinski pemphigus je avtosomna kožna bolezen, ki se izrazi v obliki bolečih kožnih lezij in mehurjev na pregibnih delih telesa. Najpogosteje se pojavlja po puberteti ali v srednjih letih, sprožijo pa jo vročina, potenje, stres, infekcije ali UV-sevanje. Z genskega stališča je bolezen posledica mutacije *ATP2C1* gena. V celicah s prekinjenimi stiki v epidermisu pacientov so dezmosomski proteini razpršeni po citosolu (33, 34). Darierovo bolezen ali *keratosis follicularis* povzroča mutacija gena *ATP2A2*. Elektronska mikroskopija epitelov pokaže, da prihaja do izgube dezmosomov, ločitve med citokeratini in dezmosomi ter do kopičenja citokeratinov v perinuklearnem področju. Je kožno obolenje, pri katerem se na intertriginoznih in seboroičnih mestih, na lasišču, redkeje pa tudi na obrazu ter hrbtiščih rok in nog pojavijo za lečo velike srbeče hiperkeratozne papule, prizadete pa so tudi sluznice (34).

Mutacije genov različnih dezmosomskih gradnikov imajo za posledico podobne klinične znake, različne mutacije na istih genih pa povzročajo različne klinične znake. To nakazuje prekrivajoče vloge dezmosomskih proteinov v signalnih poteh med diferenciacijo.

Dezmosomi in kancerogeneza

Dezmosomi vplivajo na tumorigenost in metastaziranje celic. Za celice karcinomov z nizko stopnjo diferenciacije in slabo prognozo so značilni morfološko manjši dezmosomi. Dezmosomski gradniki se v diagnostiki uporabljajo tudi kot tumorski markerji za razlikovanje med epitelnimi tumorji in meningiomi (1).

V tumorigenozo so dezmosomi vpleteni zaradi plakoglobina, ki lahko posreduje v Wnt/ β -kateninski signalni poti. Gre za signalno pot, kjer je ključen posrednik β -katenin. Ta se v normalnih epitelnih celicah lahko povezuje s proteini adherentnih stikov in dezmosomov. Nevezan citosolni β -katenin se razgrajuje v proteasomih. Kadar je proteasomna razgradnja β -katenina zmanjšana, se njegova koncentracija v citosolu poveča. Od tam se lahko β -katenin prenese v jedro, kjer sproži aktivacijo

prepisnih faktorjev in posledično nekontrolirano celično rast. Če se plakoglobin odcepi od dezmosomov, prepreči razgradnjo β -katenina v proteasomih in stimulira njegovo premestitev v jedro (35). Vsak od dezmosomskih gradnikov naj bi kot posrednik na nek način deloval v Wnt/ β -kateninski signalni poti. Pogoj za metastaziranje tumorskih celic je prekinitve dezmosomov in adherentnih stikov. Vzrok za prekinitve dezmosomov je največkrat prenehanje izražanja dezmosomskih genov. Takrat se epitelnim celicam fenotip spremeni v mezenhimsko, invazivno obliko (epitelno-mezenhimska transformacija). Razkritje pomena dezmosomskih proteinov v signalnih poteh in pri metastaziranju tumorskih celic bosta pripomogla k razumevanju napredovanja tumorjev.

SKLEPI

Spoznanje, da je koža sestavljena iz številnih posamičnih celic, ki so medsebojno povezane, je znanstvenike vodilo do odkritja medceličnih stikov in s tem dezmosomov. V skoraj 150-letnem raziskovanju dezmosomov so ugotovili njihovo molekularno raznolikost, njihovo vlogo pri stabilizaciji tkiv in delno pri regulaciji diferenciacije. Kontrola izražanja dezmosomskih genov ostaja še dokaj neraziskana, prav tako pa tudi signalne poti, v katere so dezmosomski proteini vključeni. Čeprav so dezmosomi pomembni predvsem za vzdrževanje strukturne celovitosti epitelijev in srčne mišice, niso zgolj rigidne strukture. Dinamika njihovega ločevanja in sestavljanja je odvisna od tipa celice, stopnje diferenciacije ter fiziološkega stanja celice. Raznolikost v funkcijah gre pripisati dejstvu, da so dezmosomi sestavljeni iz biokemijsko in strukturno različnih molekul. Spremembe v izražanju ali delovanju teh proteinov vodijo v dezmosomske bolezni, ki se odražajo predvsem kot kožna obolenja, obolenja srca in kot rakaste spremembe. V novejših študijah si raziskovalci prizadevajo odkriti predvsem terapevtske strategije, ki bi zmanjšale ali preprečile njihov razvoj.

LITERATURA

1. Holthöfer B, Windoffer R, Troyanovsky S, et al. Structure and function of desmosomes. *International Review of Cytology* 2007; 264: 65–163.
2. Garrod DR, Meritt AJ, Nie Z. Desmosomal cadherins. *Current Opinion in Cell Biology* 2002; 14: 537–45.
3. Fleming TP, Garrod DR, Elsmore AJ. Desmosome biogenesis in the mouse preimplantation embryo. *Development* 1991; 112: 527–39.
4. Garrod DR, Berika MY, Bardsley WF, et al. Hyperadhesion in desmosomes: its regulation in wound healing and possible relationship to cadherin crystal structure. *Journal of Cell Science* 2005; 118: 5743–54.
5. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. 2008. *Molecular biology of the cell*. 5th ed. Garland Science 2008.
6. South AP. Plakophilin 1: an important stabilizer of desmosomes. *Clinical and Experimental Dermatology* 2003; 29: 161–7.
7. Yin T, Green KJ. Regulation of desmosome assembly and adhesion. *Seminars in Cell and Developmental Biology* 2004; 15: 665–77.
8. Bornslaeger EA, Corcoran CM, Stappenbeck TS, et al. Breaking the connection: displacement of the desmosomal plaque protein desmoplakin from cell-cell interfaces disrupt anchorage of intermediate filament bundles and alters intracellular junction assembly. *The Journal of Cell Biology* 1996; 134: 985–1001.
9. Kowalczyk AP, Bornslaeger EA, Norvell SM, et al. Desmosomes: Intercellular adhesive junctions specialized for attachment of intermediate filaments. *International Review of Cytology* 1999; 185: 237–302.
10. Schmidt A, Heid HW, Schäfer S, et al. Desmosomes and cytoskeletal architecture in epithelial differentiation: cell type-specific plaque components and intermediate filament anchorage. *European Journal of Cell Biology* 1994; 65: 229–45.
11. Lechler T, Fuchs E. Desmoplakin: an unexpected regulator of microtubule organization in the epidermis. *The Journal of Cell Biology* 2007; 176: 147–54.
12. Godsel LM, Hsieh SN, Amargo EV, et al. Desmoplakin assembly dynamics in four dimensions: multiple phases differentially regulated by intermediate filaments and actin. *The Journal of Cell Biology* 2005; 171: 1045–59.
13. Huen AC, Park JK, Godsel LM, et al. Intermediate-membrane attachments function synergistically with actin-dependent contacts to regulate intercellular adhesive strength. *The Journal of Cell Biology* 2002; 159: 1005–17.
14. Penn EJ, Hobson C, Rees DA, et al. Structure and assembly of desmosome junctions: biosynthesis, processing and transport of the major protein and glycoprotein components in cultured epithelial cells. *The Journal of Cell Biology* 1987; 105: 57–68.
15. Burdett IDJ, Sullivan KH. Desmosome assembly in MDCK cells: Transport of precursors to the cell surface occurs by two phases of vesicular traffic and involves major changes in centrosome and Golgi location during a Ca²⁺ shift. *Experimental Cell Research* 2002; 276: 296–309.
16. Pasdar M, Krzeminski KA, Nelson J. Regulation of desmosome assembly in MDCK epithelial cells: Coordination of membrane core and cytoplasmic plaque domain assembly at the plasma membrane. *The Journal of Cell Biology* 1991; 113: 654–5.
17. Penn EJ, Burdett IDJ, Hobson C, et al. Structure and assembly of desmosome junctions: Biosynthesis and turnover of the major desmosome components of Madin-Darby canine kidney cells in low calcium medium. *The Journal of Cell Biology* 1987; 105: 2327–34.
18. Matthey DL, Budge G, Garrod DR. Development of desmosomal adhesion between MDCK cells following calcium switching. *The Journal of Cell Science* 1990; 97: 689–704.
19. Gloushankova NA, Wakatsuki T, Troyanovsky RB. Continual assembly of desmosomes within stable intercellular contacts of epithelial A-431 cells *Cell and Tissue Research* 2003; 314: 399–410.
20. Windoffer R, Borchert-Stühlträger M, Leube RE. Desmosomes: interconnected calcium-dependent structures of remarkable stability with significant integral membrane protein turnover. *The Journal of Cell Science* 2002; 115: 1717–32.
21. Vasioukhin V, Bauer C, Yin M, et al. Directed actin polymerization is the driving force for epithelial cell-cell adhesion. *Cell* 2000; 100: 209–19.
22. Pasdar M, Nelson WJ. Kinetics of desmosome assembly in Madin-Darby canine kidney epithelial cells: Temporal and spatial regulation of desmoplakin organization and stabilization upon cell-cell contact. *Biochemical analysis. The Journal of Cell Biology* 1988; 106: 677–85.
23. Pasdar M, Nelson WJ. Kinetics of desmosome assembly in Madin-Darby canine kidney epithelial cells: Temporal and spatial regulation of desmoplakin organization and stabilization upon cell-cell contact. II. Morphological analysis. *The Journal of Cell Biology* 1988; 106: 687–95.
24. Pasdar M, Nelson WJ. Regulation of desmosome assembly in epithelial cells: Kinetics of synthesis, transport and stabilization of desmoglein I, a major protein of the membrane core domain. *The Journal of Cell Biology* 1989; 109: 163–77.
25. Holm PK, Hansen SH, Sadvig K, et al. Endocytosis of desmosomal plaques depend on intact actin filaments and leads to a nondegradative compartment. *The European Journal of Cell Biology* 1993; 62: 362–71.

26. Burdett IDJ. Internalization of desmosomes and their entry into the endocytic pathway via late endosomes in MDCK cells. Possible mechanisms for the modulation of cell adhesion by desmosomes during development. *The Journal of Cell Science* 1993; 106: 1115–30.
27. Calkins CC, Setzer SV, Jennings J M, et al. Desmoglein endocytosis and desmosome disassembly are coordinated responses to pemphigus autoantibodies. *The Journal of Biological Chemistry* 2006; 11: 7623–34.
28. Kartenbeck J, Schmid E, Franke W, et al. Different modes of internalization of proteins associated with adherens junctions and desmosomes: experimental separation of lateral contacts induces endocytosis of desmosomal plaque material. *The EMBO Journal* 1982; 1: 725–32.
29. Weiske J, Shoneberg T, Schroder W, et al. The fate of desmosomal proteins in apoptotic cells. *The Journal of Biological Chemistry* 2001; 276: 41175–81.
30. Fleming TP, Butler L, Lei X et al. Molecular maturation of cell adhesion systems during mouse early development. *Histochemistry* 1994; 101: 1–7.
31. Garrod D, Chidgey M, North A. Desmosomes: differentiation, development, dynamics and disease. *Current Opinion in Cell Biology* 1996; 8: 670–8.
32. Kottke MD, Delva E, Kowalczyk AP. The desmosome: cell science lessons from human diseases. *Journal of Cell Science* 2006; 119: 797–806.
33. Bernards M, Korge PB. Desmosome assembly and keratin network formation after Ca^{2+} /serum induction and UVB radiation in Hailey-Hailey keratinocytes. *The Journal of Investigative Dermatology* 2000; 114: 1058–61.
34. Szigeti R, Kellermayer R. Autosomal-dominant calcium ATPase disorder. *Journal of investigative dermatology* 2006; 126: 2370–6.
35. Chidgey M, Dawson C. Desmosomes: a role in cancer? *British Journal of cancer* 2007; 96: 1783–7.

Prispelo 22. 5. 2008