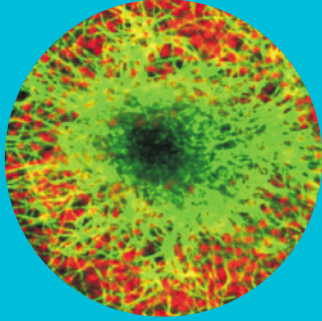


Zytoskelett



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

Nachgefragt

Was sind Rho-GTPasen?

Kleine GTPasen der Rho-Familie regulieren zahlreiche Schlüsselfunktionen der Zelle. Sie beeinflussen u.a. das Aktin-Zytoskelett, regulieren die Transkription und den Zellzyklus und sind an Apoptose beteiligt. Die bekanntesten Vertreter sind Rho, Rac und CDC42 (jeweils mit diversen Isoformen). Wichtige Effektoren sind entsprechend p160ROCK, IRSp53 und N-WASP, die jeweils Aktin-Strukturen wie Streßfasern, Lamellipodien oder Filopodien regulieren.

Rho-GTPasen binden und hydrolysieren Guanosin-Nukleotide. Bindung von Guanosin-Triphosphat (GTP) versetzt sie in eine aktive Konformation, in der sie mit Ziel- oder Effektorproteinen interagieren können. Ihre intrinsische GTPase-Aktivität führt zu einer Hydrolyse des GTP und schließlich zur Rückkehr in den inaktiven Zustand. Dieser Zyklus wird von akzessorischen Proteinen (sogenannten GAPs, GEFs und GDIs) moduliert.

Highlight

Polarisations-Netzwerk

Zellpolarisation ist ein grundlegendes Phänomen, das auch bei Immunzellen eine große Rolle spielt, z.B. bei der Migration von Makrophagen oder der Aktivierung von T-Zellen. Drees und Mitarbeiter haben nun in einem "high throughput"-Ansatz, wie er so nur im Hefe-System möglich ist, nach Protein-Protein Interaktionen gesucht, die in der Zellpolarisation von *Saccharomyces cerevisiae* involviert sind. Sie entdeckten dabei mehr als 120 neue Interaktionen sowie 20 bisher

nicht charakterisierte Proteine, die alle in einem Netzwerk verschaltet sind, das dieses komplexe Phänomen regelt. Die Übertragbarkeit von Studien in Hefe auf andere Zelltypen ist, dank oft hoher Protein-Homologien, erfreulich gut und vielfältig belegt. Diese grundlegende Veröffentlichung bietet daher auch für die Immunologie mannigfache Ansätze, die Forscher noch für Jahrzehnte beschäftigen dürften.

[J Cell Biol 154, 549, 2001]

Highlight

Happy End mit Rho

Die Extravasation von Monozyten und deren anschließende Einwanderung in umliegendes Gewebe setzt die Fähigkeit voraus, die Endothelzellschicht der Gefäßwände zu durchdringen. In einem Modell der Endothelzell-Transmigration haben Worthylake und Mitarbeiter die Rolle der kleinen GTPase RhoA untersucht. Monozyten, die mit C3-Transferase, einem Inhibitor der Rho-Aktivität, behandelt wurden, sind demnach in ihrer Fähigkeit zur Durchwanderung massiv eingeschränkt. Gleichzeitig bilden sie einen bizarren Phänotyp aus, gekennzeichnet durch extrem verlängerte Schwänzen am Hinterende der Zellen. Zellwanderung vollzieht sich im Allgemeinen in drei Schritten: Ausstülpung von Lamellen in Bewegungsrichtung, gefolgt von ver-

stärkter Kontaktbildung am Vorderende und schließlich Lösung von Kontakten am Hinterende der Zelle mit dessen Retraktion. Die mit C3-Transferase behandelten Zellen waren nun nicht mehr in der Lage, ihre rückwärtigen, Integrin-vermittelten Kontakte zu lösen. Bei wandernden Monozyten ermöglicht RhoA-Aktivität demnach die Lösung des Hinterendes vom Substrat und schließlich die erfolgreiche Diapedese. Worthylake et al. identifizieren weiterhin den RhoA-Effektor p160 ROCK als notwendig und hinreichend für diesen Effekt. P160ROCK und sein Inhibitor Y-27632 werden damit einmal mehr zu attraktiven Zielen der pharmakologischen Forschung.

[J Cell Biol 154, 147, 2001]

Highlight

Aktin-Regulation am T-Zell-Kontakt

Der Kontakt mit einer Antigen-präsentierenden Zelle (APZ) stimuliert lokalisierte Aktin-Polymerisation in einer T-Zelle. Diese Neubildung von Aktin-Filamenten am Zell-Zell-Kontakt hat direkten Einfluß auf die Aktivierung der T-Zelle sowie auf ihre Effektorfunktionen. Aktin-regulatorische Moleküle wie WASp und Vav wurden bereits am APZ:T-Zell interface gefunden. Cannon et al. zeigen nun, daß auch der WASp-Regulator CDC42 in seiner aktiven, GTP-gebundenen Form, an diesen Kontakt lokalisiert. Eine Stimulation des T-Zell Rezeptors ist für diesen Effekt ausreichend. Besonderes Gewicht erhält die Veröffentlichung durch die darin eingesetzte Methode: als Sonde für aktives CDC42 dient ein Konstrukt der CDC42-Bindungsstelle von WASp, das nur mit GTP-gebundenem CDC42 interagiert. Cannon et al. gelingt es damit, aktives CDC42 am Zell-Zell Kontakt nachzuweisen, obwohl die Hauptmenge an CDC42 in der Zelle inaktiv ist und sich zudem die Gesamtmenge an aktivem CDC42 nicht zu ändern scheint. Sie zeigen außerdem, daß die Rekrutierung von CDC42 Tyrosin-Kinasen benötigt und unabhängig von der WASp-Mobilisierung erfolgt. Eine APZ-kontaktierte T-Zelle scheint daher durch Integration verschiedener Signale und getrennte Rekrutierung von CDC42 und WASp sicherzustellen, daß erst am Zell-Zell-Kontakt WASp-Aktivierung und damit die Neubildung von Aktin-Filamenten möglich ist.

[Immunity, 15, 249, 2001]