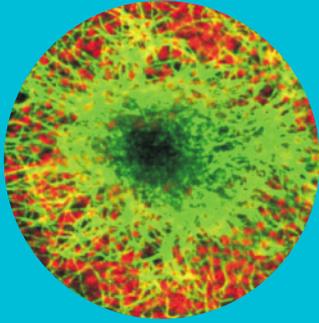


Zytoskelett



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

Highlight

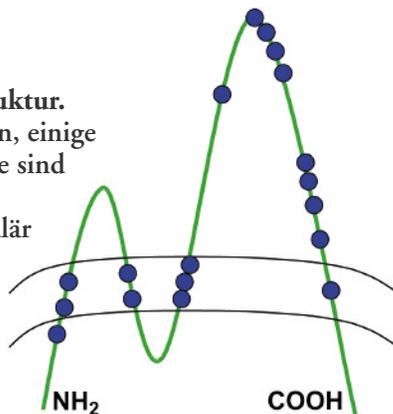
Tetraspanine in T-Zellen

T-Zell-Aktivierung benötigt neben der Stimulation des T-Zell-Rezeptors (TCR) auch die Rekrutierung akzessorischer Moleküle. CD82, ein Mitglied der Tetraspanin-Familie (s. Nachgefragt), ist nach Ergebnissen der Gruppe um Hélène Conjeaud solch ein Costimulator. Aktivierung von CD82 führt u.a. zur Zell-Ausbreitung und zur Bildung von Aktin-Strukturen wie Filopodien oder Lamellipodien (s. anderes Highlight). Die entsprechende Signaltransduktionskette wurde in Jurkat-Zellen näher untersucht. Aggregation der CD82-Moleküle wurde dabei durch Aussaat der Zellen in Kulturgefäßen induziert, die mit entsprechenden Antikörpern beschichtet waren. Ein beträchtlicher Anteil des CD82-Pools scheint daraufhin mit dem Aktin-Zyto-

skelett zu assoziieren. Dieser Schritt ermöglicht wohl die Induktion zentraler Signale wie Tyrosin-Phosphorylierung von Vav1, eines GEFs für RhoGTPasen (s. a. Immunol Aktuell 2, 40, 2001 und 2, 88, 2002) sowie des Adaptor-Proteins SLP76. Ein Endpunkt der Signalkette ist schließlich die RhoGTPase-gesteuerte Aktin-Polymerisation, die die Entstehung der erwähnten Zellmorphologie ermöglicht. Bei gleichzeitiger Stimulation des T-Zell-Rezeptors führt CD82-Aggregation zudem zur gesteigerten Tyrosin-Phosphorylierung von ZAP10 und LAT, beides Proteine, deren wichtige Rollen am T-Zell-Rezeptor signalling gut belegt sind. Auch an diesen Effekten sind RhoGTPasen entscheidend beteiligt.

[J Cell Sci, 115, 433, 2002]

Modell der Tetraspanin-Struktur. Tetraspanin-Molekül in Grün, einige konservierte Aminosäurereste sind blau hervorgehoben. N- und C-Terminus liegen intrazellulär und sind entsprechend gekennzeichnet. Die Plasmamembran ist als schwarze Doppellinie angedeutet.
Abbildung: S. Linder



Highlight

WIP bringt in Form

WASp-interacting protein (WIP) stabilisiert Aktin-Filamente und spielt so eine wichtige Rolle bei der Regulation des Aktin-Zytoskeletts. Antón et al. untersuchten mit Hilfe von WIP^{-/-} Mäusen den Einfluß von WIP in T- und B-Zellen. TCR-Aktivierung führt normalerweise zu einer Erhöhung des F-Aktin-Gehalts, begleitet von Zellausbreitung und der Bildung Aktin-reicher Strukturen wie Filopodien und Lamellipodien (s. anderes Highlight). Diese Reaktionen sind bei WIP^{-/-} T-Zellen allerdings stark eingeschränkt. Auch die Ausbildung einer Immunologischen Synapse (IS) als Antwort auf den Kontakt mit einer Antigen präsentierenden Zelle (APS) zeigt erhebliche Mängel: Die Kontaktfläche zwischen T-Zelle und APS ist kleiner als im Wildtyp, zudem bleibt die T-Zelle abgerundet und schmiegt sich nicht an die APS an. Die strukturelle Ursache für diese Defizienzen scheint in einem Schwund des subcortikalen Aktin-Netzwerkes der T-Zel-

len zu liegen: Elektronenmikroskopische Aufnahmen belegen, daß Wildtyp-T-Zellen ein weitmaschiges Netzwerk aus F-Aktin an der zytoplasmatischen Seite der Plasmamembran besitzen, das bei Stimulation von CD3 durch die Bildung zahlreicher Filamente stark verdichtet wird. T-Zellen aus WIP^{-/-} Tieren dagegen besitzen nur wenig subcorticales F-Aktin, ein Umstand, der sich auch bei CD3-Stimulation kaum ändert. Aktin-abhängige Formveränderungen sind daher stark eingeschränkt. In WIP^{-/-} B-Zellen bietet sich ein ähnliches Bild.

WIP scheint daher für die Integrität des Aktin-Zytoskeletts sowohl in T- als auch in B-Zellen nötig zu sein. Antón et al. zeigen außerdem, daß WIP essentiell für T-Zell-, nicht aber für B-Zell-Aktivierung ist. Diese Diskrepanz weist nicht zuletzt auf unterschiedliche Funktionen des Aktin-Zytoskeletts in TCR- und BCR-signalling hin.

[Immunity, 16, 193, 2002]

Nachgefragt

Was sind Tetraspanine?

Tetraspanine bilden eine bisher wenig untersuchte Familie von Transmembran-Proteinen. Sie besitzen 4 Transmembran-Domänen - daher auch die Bezeichnung TM4-Proteine - sowie 2 extrazelluläre „loops“ (s. Abb.). Einige stark konservierte Aminosäure-Reste (s. Abb.) erlauben die Abgrenzung von Transmembran-Proteinen ähnlicher Struktur wie Connexinen oder Claudinen. Tetraspanine kommen praktisch ubiquitär auf Säuger-Zellen vor, wurden aber auch in *Drosophila* und Pilzen nachgewiesen.

Tetraspanine assoziieren sowohl untereinander als auch mit anderen Partnern wie Proteoglykanen, MHC Proteinen oder Integrinen. Der momentanen Hypothese zufolge fungieren Tetraspanine als Transmembran-Linker, deren intrazelluläre und/oder Transmembran-Domänen zelluläre Signalmoleküle binden, während die extrazellulären loops u.a. weitere Transmembranproteine binden. Sie ermöglichen so wohl die Bildung von Protein-Komplexen, die Zell-Adhäsion, -Aggregation und -Motilität beeinflussen. Insbesondere die Assoziation mit Integrinen und die Rolle der Tetraspanine im Integrin „outside-in signalling“ findet momentan verstärkt Beachtung.