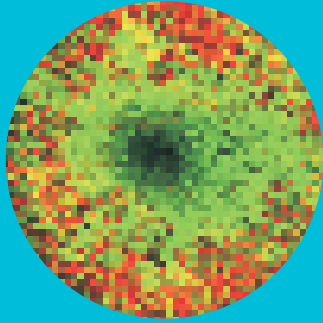


FORUM

Zytoskelett



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

Highlight

Mikrotubuli regulieren  $\beta 2$  Integrine

$\beta 2$  Integrine spielen eine wichtige Rolle bei der Zelladhäsion, z.B. bei der Anheftung von Leukozyten an aktiviertes Endothel. Das Aktin-Zytoskelett hat hierbei sowohl positiv wie negativ regulatorische Wirkung: Zum einen ermöglicht sein teilweiser Abbau eine freiere Beweglichkeit inaktiver Integrin-Moleküle in der Zellmembran, was schließlich zu deren „clustering“ und Aktivierung führt. Zum anderen sind für die anschließende, Integrin-vermittelte Bildung von fokalen Adhäsionen intakte Aktin-Filamente nötig. Zhou et al. berichten nun, daß bei der initialen Aktivierung von Integrinen neben dem Aktin auch das Mikrotubuli-Zytoskelett eine wichtige Rolle spielt. Mittels „single particle tracking“ konnten sie die Bewegung einzelner Integrin-Moleküle in der Plasmamembran sichtbar machen. Ihren Ergebnissen zufolge zeigen  $\beta 2$  Integrine nach Zerstörung der Mikrotubuli eine

6-16 fach erhöhte seitliche Mobilität. Stabilisierung der Mikrotubuli hat einen ähnlichen Effekt. Der kritische Faktor für Integrin-Mobilität (und -Aktivierung) ist demnach die Dynamik des Mikrotubuli-Systems. Die Autoren zeigen weiterhin, daß dieser Effekt - im Gegensatz zur erhöhten Integrin-Mobilität nach Aktin-Depolymerisation - von Proteinkinase C unabhängig ist. Zudem führt Zerstörung der Mikrotubuli in ihrem Zellsystem zu erhöhter Adhäsion. Dies ist von einer Zunahme an phosphoryliertem Paxillin, einem integralen Bestandteil fokaler Adhäsionen, begleitet. Diese Ergebnisse zeigen, daß sowohl das Aktin- als auch das Mikrotubuli-Zytoskelett an der Regulation der Integrin-vermittelten Zelladhäsion beteiligt ist. Die Integration der entsprechenden Signale bleibt allerdings eine offene, daher aber um so spannendere Frage.

[J Biol Chem, 48, 44762, 2001]

Highlight

Attraktiv dank LIM Kinase

Chemoattraktive Stoffe bewirken gerichtete Zellmigration und damit einhergehend eine Reorganisation des Aktin-Zytoskeletts. Nishita et al. untersuchten in diesem Zusammenhang die chemoattraktive Wirkung des Chemokins „stromal cell-derived factor 1  $\alpha$ “ (SDF1 $\alpha$ ) auf Jurkat Zellen (humane leukämische T Zellen) und periphere Blut-Lymphozyten. Ihren Ergebnissen zufolge ist die SDF1 $\alpha$ -induzierte Aktivierung von LIM Kinase-1 (LIMK-1) ein Schlüsselereignis in der Chemotaxis von T-Zellen. LIMK-1 Aktivität wird dabei durch die Rho-GTPase Rac gesteuert (s.a. Immunol Aktuell 2, 40, 2001). Die Wirkung auf das Aktin-Zytoskelett wird schließlich durch den Aktin-Regulator Cofilin vermittelt, der durch LIMK-1 phosphoryliert und damit inaktiviert wird. Dies belegen Nishita et al. elegant mit

Hilfe eines zellgängigen, inhibitorischen Peptids, das sowohl die LIMK-1 vermittelte Cofilin-Phosphorylierung als auch die SDF1 $\alpha$ -induzierte Chemotaxis bzw. Aktin-Reorganisation blockiert. Die Wirkung von LIMK-1 bei der T-Zell Chemotaxis ist damit aber noch nicht vollständig geklärt. Da Cofilin Aktin-Filamente depolymerisiert, führt seine Inaktivierung zur Stabilisierung von F-Aktin. LIMK-1 sollte damit zur Aufrechterhaltung chemosensorischer bzw. migratorischer Aktin-Strukturen wie Filopodien oder Lamellipodien beitragen. Alternativ könnte LIMK-1 auch Cofilin aus Aktin-Cofilin-Dimeren freisetzen und damit zu einem höheren turnover zwischen aktivem und inaktivem Cofilin führen. Dies würde wiederum zu einer erhöhten Aktin-Dynamik beitragen. [Mol Cell Biol, 22, 774, 2002]

Nachgefragt

Was sind LIM Kinasen?

LIM-Kinasen bilden eine erst kürzlich entdeckte Klasse von Serin/Threonin-Proteinkinasen. Bisher sind 2 Isoformen, LIMK-1 und LIMK-2 bekannt. Sie besitzen 2 N-terminale LIM Domänen (LIM ist ein Akronym für Lin-11, Isl-1 und Mec-3), eine PDZ Domäne sowie eine C-terminale PK-Domäne, die Kinase-Aktivität besitzt. LIM Kinasen phosphorylieren Cofilin am Aminosäurerest Ser3 und inaktivieren es dadurch. Da Cofilin Aktin-Filamente depolymerisiert, haben LIM-Kinasen so einen stabilisierenden Einfluß auf das Aktin-Zytoskelett.

Im Ruhezustand sind LIM-Kinasen rückgefaltet. Die Kinase-Aktivität der PK-Domäne wird dabei durch eine Interaktion mit den LIM-Domänen negativ reguliert. Aktiviert werden LIM-Kinasen durch den Einfluß von Rho-GTPasen wie Rho, Rac und CDC42 (s.a. Immunol Aktuell 2, 40, 2001) und deren Effektoren. LIMK-1 und LIMK-2 scheinen dabei in verschiedenen Zellen durch unterschiedliche GTPase-„subsets“ reguliert zu werden.

Nachgewiesen sind bisher für LIMK-1 die Regulationswege Rho-ROCK, Rac-Pak und CDC42-MRCK $\alpha$  sowie für LIMK-2 die Wege Rho-ROCK und CDC42-MRCK $\alpha$ .



Domänenstruktur von LIM Kinase-1/2; Abbildung: S. Linder