

Molekularer Baukasten für Zellbewegung und Infektion

HZI-Forscher entdecken, wie das Zellskelett reguliert und manipuliert werden kann

Zahlreiche bakterielle Krankheitserreger bringen ihre Wirtszellen dazu, sie bei einer Infektion ins Zellinnere aufzunehmen. Dazu manipulieren sie gezielt das Proteingerüst der Zellen. So können sich die Erreger besser an Zellen anheften, in sie eindringen oder sich in ihnen ausbreiten. Eine Schlüsselrolle bei der Kontrolle dieser Umbauten im Zellskelett spielt der WAVE-Komplex, an den kleine regulatorische Proteine, sogenannte GTPasen, binden können. Forscher des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) haben jetzt den mehrstufigen molekularen Mechanismus der Aktivierung dieses Komplexes aufgeklärt. Die Studien schaffen die Basis für weitere Untersuchungen, um die Mechanismen von Bewegungs- und Infektionsprozessen besser zu verstehen. Ihre Ergebnisse veröffentlichten die Wissenschaftler im Fachjournal *Current Biology*.

Zellen besitzen ein sogenanntes Zytoskelett – ein Netzwerk von Filamenten, das nicht nur die Plasmamembran stützt und der Zelle eine Form verleiht, sondern auch die korrekte Position von Organellen unterstützt und Wege für den Transport von Vesikeln bietet. Das Zytoskelett der Zelle besteht aus kleinen Mikrofilamenten, die aus dem Protein Aktin aufgebaut und wie in einem Geflecht verwoben sind. Erst durch das Zusammenspiel der nur nanometerdicken verzweigten Aktinfilamente mit speziellen Myosin-Proteinen und der dadurch vermittelten Kraftentwicklung werden Zellbewegungen möglich. All dies spielt eine wichtige Rolle bei zellulären Prozessen wie der Phagozytose – der kontrollierten Aufnahme extrazellulärer, potenziell gefährlicher Partikel wie Mikroorganismen durch professionelle Fresszellen. Das Zytoskelett hat aber auch eine besondere Bedeutung bei der Infektion von Wirtszellen durch krankmachende Erreger.

Bakterien können zelluläre Signalwege beeinflussen und sie so dazu nutzen, Zellen zu besiedeln oder in diese einzudringen. Erreger wie Salmonellen, Shigellen oder Yersinien injizieren zum Beispiel mithilfe molekularer Spritzen bestimmte Proteine direkt in ihre Wirtszellen, um Umstrukturierungen des Aktinskeletts zu stimulieren. Ein Zielfaktor der Bakterien ist dabei der sogenannte WAVE-Komplex (im Englischen auch WAVE regulatory complex – WRC), der die Bildung der Aktinfilamente steuert. Dieses Zusammenspiel von Bakterien mit dem Zytoskelett des Wirts bei Infektionen besser zu verstehen, hat sich das Forscherteam um Prof. Klemens Rottner, Leiter der HZI-Arbeitsgruppe „Molekulare Zellbiologie“ und einer gleichnamigen Abteilung im Zoologischen Institut der Technischen Universität Braunschweig, zur Aufgabe gemacht.

In detektivischer Feinarbeit konnten die Forscher jetzt aufklären, über welchen molekularen Mechanismus in Zellen der WAVE-Komplex aktiviert wird, der eine entscheidende Rolle bei der Polymerisierung des Strukturproteins Aktin spielt. Das ausschlaggebende Signal ist dabei ein molekularer Schalter, die kleine GTPase Rac, welche durch Bindung an das energiereiche Nukleotid GTP (Guanosintriphosphat) – nach dessen Spaltung an GDP (Guanosindiphosphat) – zwischen den Positionen ‚Ein‘ und ‚Aus‘ wechselt. „Der WAVE-Komplex als eines der wichtigsten Steuerelemente wird durch Bindung des zentralen molekularen Schalters Rac an zwei unabhängigen Bindungsstellen reguliert“, sagt Klemens Rottner. Bislang waren die Funktionen dieser unabhängigen Rac-Bindestellen des aus fünf Untereinheiten bestehenden WAVE-Komplexes aber noch unklar.

Für die zu großen Teilen von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Experimente (Graduiertenkolleg PROCOMPAS: <https://www.tu-braunschweig.de/procompas>) nutzten die Forscher

verschiedene Zelllinien aus Mäusen, bei denen einzelne oder auch beide Bindestellen gleichzeitig mithilfe der CRISPR/Cas9-Technologie ausgeschaltet wurden. „Mit diesen mutierten Zellen konnten wir die unterschiedlichen Funktionen der beiden Bindestellen am WAVE-Komplex entschlüsseln“, sagt Matthias Schaks, Wissenschaftler im Team von Klemens Rottner. Für die strukturelle Analyse des Bindemechanismus kooperierten die Wissenschaftler zudem eng mit der HZI-Abteilung „Struktur und Funktion der Proteine“ um Prof. Wulf Blankenfeldt.

„Wir konnten zeigen, dass die als A-site bezeichnete erste Bindestelle die Hauptbindestelle für die sogenannte allosterische Aktivierung des WAVE-Komplexes ist. Dockt dort GTP-gebundenes Rac an, ändert das die dreidimensionale Struktur des Komplexes“, sagt Klemens Rottner. Im Gegensatz dazu sei die zweite Bindestelle, die D-Site, zwar entbehrlich für die Aktivierung des WAVE-Komplexes, aber entscheidend für die effiziente Aufrechterhaltung seiner Aktivität und damit seiner Funktion in Zellen, nämlich der Ausbildung von Membranausstülpungen, den sogenannten Lamellipodien. Den beschriebenen, evolutionär sehr alten Mechanismus der Regulation durch beide Bindestellen konnten die Forscher jetzt sogar bei einfachen Schleimpilzen der Gattung Dictyostelium bestätigen, und zwar in Kooperation mit Kollegen des CRUK Beatson-Instituts in Glasgow.

Die für dieses Projekt entwickelten Zellsysteme, die zur Aufklärung des beschriebenen Mechanismus geführt haben, erlauben nun auch den Einsatz in Infektionsversuchen mit verschiedensten bakteriellen Erregern, die sich der Manipulation des Zellskeletts ihrer Wirtszellen bedienen, wie beispielsweise den gramnegativen Salmonellen und Shigellen, oder auch den grampositiven Listerien und Staphylokokken. Über solche wissenschaftlichen Arbeiten sollen die vielschichtigen Interaktionen mit dem Wirt und die Infektionswege in seine Zellen nicht nur verstanden, sondern letztendlich gar verhindert werden.

Pressebilder und Videomaterial zu dieser Pressemitteilung finden Sie auf der HZI-Webseite unter https://www.helmholtz-hzi.de/de/aktuelles/news/ansicht/article/complete/molekularer_baukasten_fuer_zellbewegung_und_infektion/

Originalpublikation:

Matthias Schaks, Shashi Prakash Singh, Frieda Kage, Peter Thomason, Thomas Klünemann, Anika Steffen, Wulf Blankenfeldt, Theresia E. Stradal, Robert H. Insall, and Klemens Rottner: Distinct Interaction Sites of Rac GTPase with WAVE Regulatory Complex Have Non-redundant Functions in Vivo, Current Biology (2018). <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.10.002>

Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung:

Am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) untersuchen Wissenschaftler die Mechanismen von Infektionen und ihrer Abwehr. Was Bakterien oder Viren zu Krankheitserregern macht: Das zu verstehen soll den Schlüssel zur Entwicklung neuer Medikamente und Impfstoffe liefern. Das HZI ist Mitglied im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF). www.helmholtz-hzi.de