

Tanzende Proteine halten Zellen in Bewegung

Funktion und Rolle von Schlüsselfaktoren beim Abbau von Aktinfilamenten von Max-Planck-Forschenden neu definiert

Wenn man sich eine Zelle im Körper vorstellt, erwartet man wahrscheinlich nicht, dass sie sich bewegt. Einige Zellen, wie beispielsweise Immunzellen, sind jedoch sehr mobil: Sie verändern ständig ihre Form, wandern zu einer Wunde, die geschlossen werden muss, oder jagen Bakterien im Blutkreislauf. Diese Mobilität wird durch das Zytoskelett gewährleistet – einem komplexen Netzwerk aus Filamenten, das fortwährend auf- und wieder abgebaut wird. Wie der Abbau von Aktinfilamenten durch die Schlüsselfaktoren Coronin, Cofilin und AIP1 gesteuert wird, hat nun ein Team unter der Leitung von Stefan Raunser am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie in Dortmund (MPI) aufgeklärt. Ihre Arbeit definiert die Rolle dieser Proteine neu und liefert molekulare Details, die unser Verständnis davon verbessern, wie sich gesunde und bösartige Zellen im Körper fortbewegen.

Zellen wachsen, verändern ihre Form, bewegen und teilen sich. Sie verleihen Geweben Struktur, schließen Wunden und jagen Bakterien im Blut. Diese Mobilität ist Voraussetzung für zahlreiche lebenswichtige Prozesse – etwa die Immunabwehr –, aber sie bildet auch die Grundlage für pathologische Ereignisse wie die Metastasierung. Die mechanische Stabilität der Zelle und ihre Bewegungsfähigkeit werden durch das Zytoskelett gewährleistet, einem dynamischen Netzwerk aus Proteinröhren und -filamenten. Aktinfilamente spielen dabei eine zentrale Rolle. Sie bilden sich selbst, indem einzelne Aktinproteine polymerisieren.

„Need for Speed“

„Im Durchschnitt können sich Zellen etwa 30 bis 50 Mikrometer pro Stunde fortbewegen – das entspricht ungefähr einem Millimeter pro Tag. Für eine mikrometergroße Zelle ist das sicherlich kein hohes Tempo“, sagt Stefan Raunser, Direktor am MPI Dortmund. „Der molekulare Prozess, der dieser Bewegung zugrunde liegt, muss jedoch mit „rasender“ Geschwindigkeit ablaufen. „Innerhalb von Sekunden wachsen Aktinfilamente unter der Zellmembran und schieben diese vorwärts. Fast ebenso schnell müssen diese Filamente wieder abgebaut werden, um ihre unproduktive Verlängerung zu verhindern und eine optimale Kraftübertragung auf die Membran zu gewährleisten. Der Abbau wird von einem Protein-Trio aus Coronin, Cofilin und AIP1 reguliert – doch die zugrunde liegenden Mechanismen waren bislang unklar.“

Jedes Quäntchen Geschwindigkeit herausquetschen

„Mithilfe der Kryo-Elektronenmikroskopie haben wir 16 3D-Strukturen erhalten, die zeigen, wie diese Proteine gemeinsam auf Aktinfilamente einwirken“, erklärt Wout Oosterheert, Erstautor der Studie und ehemaliger Postdoc im Labor von Stefan Raunser (jetzt Junior-Gruppenleiter am Netherlands Cancer Institute). „Zum ersten Mal konnten wir den Abbau von Aktinfilamenten so detailliert visualisieren, und es stellte sich heraus, dass dieser Prozess mehrere koordinierte Schritte umfasst. Mit anderen Worten: Wir haben einen Tanz zwischen Proteinen entdeckt – eine molekulare Choreografie.“

Zunächst haftet Coronin am Filament und beschleunigt allosterisch die Freisetzung des Phosphats, das nach der ATP-Hydrolyse an Aktin gebunden bleibt. Dies löst auch eine kleine Veränderung in der

Verdrehung des Filaments aus, wodurch das Filament für die Bindung mehrerer Cofilin-Proteine vorbereitet wird. Die Cofilin-Bindung drückt Coronin vom Filament weg und schafft so eine Bindungsplattform für AIP1, das dann wie eine Zange wirkt: Es greift das Filament und „quetscht“ es, wodurch die Verbindungen zwischen den Aktin-Einheiten aufgebrochen werden und es schließlich zu einer schnellen Trennung kommt.

Von der Struktur zur Therapie?

Viele Schritte des aufgeklärten Mechanismus waren zuvor nicht erwartet worden. Frühere Forschungen anderer Gruppen hatten suggeriert, dass Cofilin das Hauptprotein ist, das das Aktinfilament durchtrennt, wobei AIP1 nur als Helferprotein fungieren sollte. Die Studie der Max-Planck-Forschenden zeigt jedoch, dass AIP1 das eigentliche Protein ist, das die Durchtrennung vornimmt. „Unsere Strukturuntersuchungen ermöglichten es uns, die Rollen der Schlüsselfaktoren beim Abbau von Aktinfilamenten neu zu definieren“, sagt Raunser. Eine Fehlregulation der beteiligten Proteine ist mit einer Vielzahl von Krankheiten verbunden – von Krebs über Immunerkrankungen bis hin zu Myopathien.

„Unsere Arbeit trägt einen wichtigen Teil zum Verständnis der Aktindynamik bei, und das neue Wissen könnte letztendlich zur Entwicklung neuer Therapeutika führen“, fügt Oosterheert hinzu. „Aus wissenschaftlicher Sicht ist es auch einfach spannend, dass wir die synergistischen Wirkungen von Coronin, Cofilin und AIP1 so detailliert visualisieren konnten. Dies unterstreicht, wie streng reguliert der Abbau des Aktinnetzwerks tatsächlich ist.“

Originalpublikation:

Oosterheert W, Sanders MB, Hofnagel O, Bieling P, Raunser S. Choreography of rapid actin filament disassembly by coronin, cofilin and AIP1. Cell

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.09.016>