

FHOD1 gehört zur Unterfamilie der Diaphanous-verwandten Formine, deren Aktivität durch die Rho-GTPasen vermittelte Aufhebung intramolekularer Wechselwirkungen reguliert wird. Eine konstitutiv aktive Mutante von FHOD1 ruft in Zellen die Generierung dicker Stressfaserbündel hervor. Jedoch sind die zelluläre Relevanz und die molekularen Mechanismen der FHOD1-vermittelten Aktin-Reorganisation nur sehr bruchstückhaft aufgeklärt. Aus diesem Grund sollte in dieser Arbeit die molekulare Rolle von FHOD1 in der Regulation des Aktinzytoskeletts sowie in komplexen Aktin-basierten Prozessen charakterisiert werden.

Durch RNAi-vermittelte Depletion des endogenen FHOD1 in U2OS-Zellen sowie die Expression konstitutiv aktiver FHOD1-Mutanten konnten in dieser Arbeit distinkte Funktionen von FHOD1 bei der Generierung unterschiedlicher Stressfasertypen beschrieben werden. Die Depletion des endogenen FHOD1 führte zu starken Defekten in der Aktinzytoskelett-Organisation, die häufig im vollständigen Kollaps des Stressfasersystems resultierte. Diese massiven Störungen gingen mit der Inhibierung von dynamischen Protrusionen an der Zellfront sowie Defekten in der Maturierung und Auflösung fokaler Adhäsionen einher und führten schlussendlich zu einer signifikant verringerten Zellmigration. Detaillierte Studien der Stressfaserdynamik zeigten, dass aktives FHOD1 die Entstehung kontraktile ventraler Stressfasern über die verstärkte Generierung transversaler Aktinbögen fördert. Im Gegensatz dazu inhibiert das Formin das Wachstum nicht-kontraktile dorsaler Stressfasern. In Lokalisationsanalysen konnte die distinkte Assoziation von aktivem FHOD1 entlang der induzierten kontraktile Fasern beobachtet werden, was auf eine direkte Rolle des Formins in der Generierung dieser Strukturen hinweist. Dabei deutet insbesondere die partielle Kolo-kalisation mit dem Motorprotein Myosin und der Ausschluss beider Proteine entlang nicht-kontraktile dorsaler Stressfasern darauf hin, dass FHOD1 zusammen mit Myosin transversale Aktinbögen in einem kooperativen Prozess induziert. Auf molekularer Ebene deutet die Verstärkung der transversalen Aktinbögen durch FHOD1, in der primär kurze Aktinfilamente verknüpft und gebündelt werden, und die Inhibierung dorsaler Fasern auf eine duale Funktion des Formins als ein Capping- bzw. Aktinfilament-bündelndes Protein. Zusammenfassend konnten in dieser Arbeit grundlegende Erkenntnisse hinsichtlich der zellulären Funktion von FHOD1 in der Regulation des Aktinzytoskeletts und Aktin-basierten dynamischen Prozessen gewonnen werden. Die vorgestellten Befunde stellen die Grundlage für weiterführende Studien zum Verständnis der Formin-vermittelten molekularen Mechanismen der Aktinzytoskelett-Regulation dar.