

Alexander Korostylev
Dr. sc. hum.

Geboren am 28.06.1979 in Sukhumi, Abkhasia

Diplom der Fachrichtung Chemie am 30.06.2003 an der Universität der Völkerfreundschaften,
Moskau

Promotionsfach: Pharmakologie
Doktormutter: Frau Prof. Dr. Rohini Kuner

Epithelial-mesenchymale Interaktionen spielen eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung vieler Organe einschließlich der Niere. Eine gestörte Kommunikation zwischen dem Epithelium und dem Mesenchym kann zu schweren funktionellen und morphologischen Defekten der Niere führen. Die an der Regulierung der metanephrischen Entwicklung beteiligten molekularen Mechanismen sind noch unzureichend verstanden.

In dieser Untersuchung entdeckten wir einen neuen Regulator der Morphogenese der Verzweigung während der frühen Entwicklung der Niere. Wir konnten zeigen, dass ein Semaphorin der Klasse 4, Sema4D, die Verzweigung der Ureteren durch Aktivierung des prototypischen Rezeptors, Plexin-B1, hemmt und damit eine inhibitorische Rolle während spezifischer Stadien der metanephrischen Entwicklung nahe legt. Des Weiteren weisen unsere detaillierten Untersuchungen nach, dass der RhoA GTPase/Rho-assoziierte Kinase (ROCK) Signalweg an Sema4D/Plexin-B1 Interaktionen der Entwicklung der Niere beteiligt ist. *In vivo* Untersuchungen an Nieren von *plxnb1*^{-/-} Mäusen zeigten eine erhöhte Verzweigung des Ureters und eine starke Vergrößerung der Nachnieren. Die Untersuchung des Expressionsmusters eines anderen B-Typ Plexins, Plexin-B2, legte nahe, dass es auch an der Regulierung der Organentwicklung der Niere beteiligt ist. Um die funktionelle Rolle in der entwickelnden Niere zu untersuchen, generierten wir transgene Mäuse mit geflochtenen konditionalen Allelen des *plxnb2* Gens, wodurch wir die pränatale Letalität klassischer *plxnb2*^{-/-} Mäuse vermeiden und das *plxnb2* Gen in der Niere spezifisch inaktivieren konnten.

Mit Ausnahme von Plexin-B1 und seinem Liganden Sema4D sind Interaktionen zwischen Semaphorinen der Klasse 4 und Plexinen vom B-Typ unterschiedlich, komplex und noch immer nicht umfangreich untersucht worden. Viele Mitglieder der Klasse 4 Semaphorin-Familie sind immer noch Orphans. In dieser Untersuchung versuchten wir, zuvor unbekannte Interaktionen zwischen diesen Proteinfamilien bekannt zu machen. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass mehrere Mitglieder der Klasse 4 Semaphorine als neuartige Liganden für Plexine vom B-Typ dienen können. So konnten wir herausfinden, dass Sema4A sowohl Plexin-B1 als auch Plexin-B2

bindet und aktiviert. Demgegenüber fanden wir heraus, dass Sema4B ein spezifischer Ligand für Plexin-B1 sein kann und Sema4G schwach Plexin-B2 aktivieren kann.

Diese Ergebnisse sind besonders interessant im Hinblick auf die Entwicklung der Niere, da berichtet wurde, dass einige dieser mutmaßlichen Liganden in der sich entwickelnden Niere exprimiert werden. Die detaillierte Untersuchung der Expression und Funktionen dieser Semaphorine bei der Entwicklung der Niere kann neue Einsicht in das Verständnis der Morphogenese der Niere bringen.