



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Regulation des Guaninnukleotid-Austauschfaktors GrinchGEF

Autor: Olga Fries
Institut / Klinik: Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und
Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. T. Wieland

Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit wurde die übergeordnete Regulation des Guaninnukleotid-Austauschfaktors GrinchGEF analysiert. GrinchGEF wurde 2006 erstmals von Winkler und Mitarbeitern beschrieben. Sie wiesen das entsprechende Transkript in humanem Herz- und Skelettmuskelgewebe, in der Leber, dem Pankreas und der Niere nach. Dieser Aktivator der monomeren GTPasen RhoA, B und C ist 1235 Aminosäuren lang und weist, wie bereits experimentell nachgewiesen, eine katalytische Dbl-homologe (DH) Domäne auf. Zusätzlich kann mittels bioinformatischer Analysen direkt im Anschluss an die DH-Domäne eine Pleckstrin-ähnliche und eine WD40-ähnliche Domäne detektiert werden, deren Funktion allerdings unbekannt ist. Darüber hinaus konnten in GrinchGEF verschiedene putative Phosphorylierungsstellen verschiedener Kinasen identifiziert werden. Basierend darauf und auf vorausgehenden Untersuchungen zur Aktivierung des Austauschfaktors lag der Fokus der nachfolgenden Untersuchungen auf Kinase-abhängigen Regulationen dieses Signalmediators. Im Mittelpunkt des ersten Teils der Arbeit stand der Nachweis der Verstärkung der GrinchGEF-abhängige RhoA- und SRF-Aktivierung durch die cGMP-aktivierte Kinase cGK- α . Hierfür scheint der N-Terminus des Austauschfaktors eine Rolle zu spielen, da dessen Deletion zu einem Verlust dieser Signalübertragung führte. Weiterhin wurde aufgezeigt, dass die als RhoA-inhibierend angesehene Phosphorylierung der GTPase durch die cGK- α keinen Einfluss auf deren funktionelle Interaktion mit GrinchGEF hatte. Im zweiten Teil der Arbeit wurde der Beweis der effektiven Phosphorylierung an zumindest zwei Tyrosinresten des GrinchGEFs durch Tyrosinkinasen erbracht. Ferner wurden die Auswirkungen auf die RhoA-Aktivierung nach Phosphorylierung untersucht.