

Zusammenfassung der Dissertation

„Molekulare Funktion von Cortactin in der Signaltransduktion und Pathogenese von gastrischen Epithelzellen“

Diplom-Biologin Tegtmeier, Nicole

Cortactin ist ein multifunktionelles Protein und hat eine wichtige Funktion in diversen Signalkaskaden der eukaryontischen Zelle. Das Protein wurde als Aktinfilament-Bindeprotein und Hauptsubstrat der onkogenen v-Src-Kinase entdeckt und gilt mittlerweile als ein zentrales Signalprotein, das an zahlreichen Aktin-basierten zellulären Prozessen beteiligt ist. Cortactin spielt bei der Zelladhäsion, Endozytose, Zellwanderung, Tumorerkrankung, Zellmorphogenese und in mikrobiellen Infektionen eine bedeutende Rolle; über die Regulation des Proteins auf molekularer Ebene ist allerdings nur sehr wenig bekannt. Ziel dieser Arbeit war es folglich, die molekulare Funktion von Cortactin im AGS-Infektionsmodell aufzuklären. Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass Cortactin über zwei Signalwege im Phosphorylierungsmuster an jeweils drei Tyrosin- und Serinresten verändert wird. Ein Wechsel in der Phosphorylierung führt dazu, dass die Lokalisation von Cortactin in der Zelle variiert. Folglich wird auch das Vermögen von Cortactin zur Bindung und Aktivierung weiterer Signalfaktoren nachhaltig beeinflusst. Insgesamt wurden in dieser Arbeit zwei neue Interaktionspartner von Cortactin identifiziert (Fokale Adhäsions-Kinase FAK und Guanin-Austauschfaktor Vav2) und die entsprechende Interaktion, Signaltransduktion sowie phänotypische Veränderungen wurden im Detail untersucht. Zusammenfassend wurden fünf wichtige Erkenntnisse gewonnen: (1) Cortactin wird über zwei Serin-/Threonin-Kinasen (Erk und Pak) an drei Serinresten phosphoryliert (S-113, S-405 und S-418); (2) Serin-phosphoryliertes Cortactin interagiert über seine SH3-Domäne mit einer bisher unbekanntem prolinreichen Region in FAK, die als PR3 bezeichnet wurde, und stimuliert somit die Kinaseaktivität von FAK; (3) Cortactin wird an zwei Tyrosinresten (Y-421 und Y-482) in der Infektion dephosphoryliert, während ein weiterer Tyrosinrest (Y-466) in seiner Phosphorylierung stabilisiert wird; (4) Tyrosin-phosphoryliertes Cortactin interagiert mit der SH2-Domäne von Vav2 und aktiviert somit die kleine Rho GTPase Rac1 und (5) der Cortactin/Vav2/Rac1-Komplex induziert die Zell/Zell-Dissoziation und eine erhöhte Zellmigration. Diese Prozesse spielen offenbar bei der Infektion mit Mikroben und bestimmten Krankheiten des Menschen eine besondere Rolle, z.B. bei der chronischen Gastritis, der Ulkuskrankheit und dem Magenkarzinom. Die Resultate zur Cortactin-abhängigen Signaltransduktion geben somit wichtige neue Ansatzpunkte für die Funktion und Bedeutung dieses wichtigen Signalproteins.