

Astrid Weins
Dr. med.

Molekulare und funktionelle Charakterisierung von Myopodin, einem neuen Aktin-bündelnden Protein der Synaptopodin-Genfamilie

Geboren am 05.11.1974 in Trier
Reifeprüfung am 14.06.1994 in Heidelberg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1995 bis SS 2002
Physikum am 20.03.1997 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in München
Staatsexamen am 15.05.2002 an der Universität München

Promotionsfach: Anatomie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. P. Mundel

Die vorliegende Arbeit beschreibt die molekulare Klonierung und funktionelle Charakterisierung von Myopodin, dem zweiten Mitglied der Synaptopodin Genfamilie. Myopodin zeigt keine signifikante Homologie zu einem anderen bisher bekannten Protein außer Synaptopodin.

Die Northern Blot Analyse ergab für Myopodin ein Transkript von 3.6 kb Größe im Skelettmuskel- und Herzmuskelgewebe der Maus. In Western Blots fand sich im Skelettmuskel eine Bande bei 80 kD und im Herzmuskel bei 95 kD.

Myopodin enthält ein PPXY-Motiv sowie mehrere PXXP-Motive für die Interaktion mit der WW- und der Abl SH3-Domäne einer Vielzahl von Proteinen. In immunhistologischen Färbungen an Gewebeschnitten und in differenzierten C2C12 Zellen kolokalisiert Myopodin mit α -Actinin an der Z-Scheibe des Sarkomers, wie durch Immunogoldelektronenmikroskopie bestätigt wurde. In undifferenzierten, proliferierenden Myoblasten zeigt Myopodin vorzugsweise eine nukleäre Lokalisation. Während der Differenzierung von Muskelzellen bindet Myopodin zunächst an Streßfasern in einem punktförmigen Muster, bevor es schließlich in die Z-Scheibe inkorporiert wird. Diese Umverteilung geht mit einer Hochregulation der Proteinexpression von Myopodin einher.

Myopodin kann direkt an Aktin binden und besitzt eine neuartige Aktinbindungsstelle im Zentrum des Proteins.

Myopodin besitzt zusätzlich Aktin-bündelnde Aktivität, wie durch die Bildung von Latrunculin-A-sensitiven zytosolischen Aktinbündeln und nukleären Aktinschlingen in transfizierten Zellen, die grün-fluoreszierendes Myopodin-Protein überexprimieren, gezeigt wurde. Die Mutation der beiden "Nuclear Localization Signals" (NLS) beeinträchtigte hierbei nicht die nukleäre Lokalisation von Myopodin in C2C12 Myoblasten.

Unter Streßbedingungen akkumuliert Myopodin im Zellkern und verschwindet aus dem Zytoplasma.

Myopodin enthält kein klassisches „Nuclear Export Signal“ (NES). Trotzdem ist der Export von Myopodin aus dem Zellkern durch Leptomycin-B hemmbar.

Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kann von einer dualen Rolle für Myopodin als ein Strukturprotein, das außerdem an Signaltransduktionswegen zwischen der Z-Scheibe und dem Zellkern beteiligt ist, ausgegangen werden.

Es gibt Hinweise darauf, daß Myopodin eine Schlüsselfunktion in der normalen Entwicklung des Herzens und der Pathogenese der dilatativen Kardiomyopathie spielt. Die genauere

Erforschung der Rolle von Myopodin speziell in der Herzentwicklung und im adulten Herz könnte deshalb zukünftig von großer Bedeutung sein.