

Meike Krüger
Dr. med.

Lokalisation und Charakterisierung von Mitgliedern der
Synaptopodin-Genfamilie

Geboren am 22.01.1971 in Karlsruhe
Reifeprüfung am 07.05.1990 in Mosbach
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990 bis WS 1997
Physikum am 03.09.1992 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 13.11.1997 an der Universität Heidelberg

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

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Analyse der Expression eines neuen, Aktin-assoziierten Proteins, das zuerst in den Podozyten der Niere beschrieben wurde (Mundel et al, 1991). Es wird durch den monoklonalen Antikörper G1 (mAk G1) erkannt, der bei der Suche nach spezifischen Podozytenmarkern innerhalb des Nephrons durch Immunisierung von Mäusen mit isolierten Rattenglomeruli gewonnen wurde. Nachdem im Verlauf dieser Arbeit zusätzlich eine Expression des durch den mAk G1 definierten Proteins im Gehirn gezeigt werden konnte, wurde dieses Protein Synaptopodin genannt. Im Gehirn liegt es mit einem Molekulargewicht von 100 kD vor, in der Niere mit einem Molekulargewicht von 110 kD. Desweiteren wird Synaptopodin durch ein gegen Peptidfragment #26 aus dem Rattengehirn, bzw. #25 aus der Rattenniere gerichtetes polyklonales Antiserum (pAk 26-1E) erkannt, welches zusätzlich zur Expressionsanalyse von Synaptopodin und weiteren Mitgliedern der Synaptopodin-Genfamilie verwendet wurde. Die Expressionsanalyse erfolgte mittels Immunhistochemie und Western Blot.

Die Untersuchung der genauen Lokalisation von Synaptopodin innerhalb des ZNS der Ratte erfolgte mit dem mAk G1. Die Expression von Synaptopodin ist auf telencephale Synapsen des Cortex cerebri, des Corpus striatum, des Hippocampus und des Bulbus olfactorius beschränkt. Innerhalb dieser Regionen findet sich Synaptopodin in der "postsynaptic density" (PSD) und in zugehörigen dendritischen Dornen einer Teilpopulation von Synapsen. Während der Entwicklung des Rattengehirns wird Synaptopodin differenzierungsabhängig erstmals um den 15. postnatalen Tag exprimiert, das heißt zu einem Zeitpunkt, zu dem die meisten Synapsen bereits ausgebildet sind. Auch im menschlichen Gehirn konnte Synaptopodin nachgewiesen werden. Außerdem wurde Synaptopodin im Synzytiotrophoblasten menschlicher Plazenta nachgewiesen und ein weiteres Mitglied der Synaptopodin-Genfamilie in den Granulosazellen des Ovars der Ratte detektiert. Im Rahmen der Expressionsanalyse von Synaptopodin mit dem pAk 26-1E konnte ein weiteres Protein dieser Familie entdeckt werden, das eine Teilidentität mit Synaptopodin aufweist. Es zeigte sich in den Z-Scheiben von Skelett- und Herzmuskel und wurde Myopodin genannt.

Anhand dieser Ergebnisse können Aufschlüsse über Funktion und Bedeutung von Synaptopodin und weiterer Mitglieder seiner Genfamilie gewonnen werden. Synaptopodin tritt im Gehirn und auch in der Niere differenzierungsabhängig auf, wie in vorliegenden Studien gezeigt wurde. Im Gehirn scheint die Expression von Synaptopodin mit der Reifung synaptischer Kontakte auf den dendritischen Dornen zu korrelieren. In der Niere steht seine Expression in Zusammenhang mit der Ausbildung der Fortsatzarchitektur der Podozyten. Denkbar ist, daß Synaptopodin zu diesem "Remodelling" von Zellfortsätzen beiträgt. Auch in den Stammzotten der menschlichen Plazenta, die Synaptopodin exprimieren, findet man Aktin und intermediäre Filamentproteine. Somit könnte Synaptopodin auch an der Regulation der villösen Kontraktilität und Zellmotilität eine Rolle spielen. Vergleichbar sind auch im Ovar kontraktile Proteine nachgewiesen; die Rolle des in dieser Arbeit dort nachgewiesenen Mitgliedes der Synaptopodin-Genfamilie bleibt jedoch noch unklar. Das im Rahmen dieser Arbeit entdeckte Myopodin scheint in Verbindung mit Aktin eine vergleichbare Rolle bei der Muskelkontraktilität zu spielen. Forschungsergebnisse der letzten Jahre zeigen, daß wesentlich mehr Proteine in die Z-Scheiben-Formation mit eingebunden sind, als bisher angenommen wurde. Myopodin könnte dort mit Aktin, α -Aktinin oder Titin interagieren.

Die vorliegende Arbeit bildet die Grundlage zur weiteren Erforschung der Zellmotilität in den oben beschriebenen Organen, die kontraktile Funktionen aufweisen. Synaptopodin und weitere Mitglieder seiner Genfamilie könnten sich in Zukunft als Schlüsselproteine für die genaue Analyse der Zellmotilität und deren Regulation erweisen.