

Thomas Worzfeld

Dr. med.

Expressions- und Funktionsanalyse der B-Plexine

Geboren am 08.08.1978 in München

Staatsexamen am 02.11.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Offermanns

Die Proteinfamilie der Plexine stellt eine Gruppe von Transmembranrezeptoren dar, die die Effekte von Semaphorinen vermitteln. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einer Subgruppe der Plexine, den Plexinen der B-Familie.

Die detaillierte Kenntnis der Expression der B-Plexine ist eine entscheidende Voraussetzung für das Verständnis ihrer Funktion. Daher wurde eine umfassende und systematische Expressionsanalyse der Plexine der B-Familie durchgeführt. Es wurde dabei das Expressionsmuster der B-Plexine sowohl im Nervensystem der Maus, als auch in nicht-neuronalen Organsystemen während kritischer Entwicklungsstadien untersucht. Zusätzlich wurde die Expression der mRNA für Plexin-B1 systematisch mit der des Liganden für Plexin-B1, Sema4D, verglichen. Plexin-B1 und Plexin-B2 sind während der Entwicklung des Nervensystems im Neuroepithel und sich entwickelnden Neuronen hoch exprimiert, wohingegen die Expression von Plexin-B3 auf Oligodendrozyten beschränkt ist. Plexin-B1 und sein Ligand Sema4D zeigen in einigen Regionen des embryonalen Nervensystems ein komplementäres Expressionsmuster. Während Sema4D pränatal in neuronalen Zellpopulationen exprimiert ist, findet sich Sema4D postnatal in Oligodendrozyten. Außerhalb des Nervensystems sind Plexin-B1 und Plexin-B2 während der Entwicklung zahlreicher nicht-neuronaler Organsysteme exprimiert und finden sich typischerweise im Epithel. Sema4D ist dahingegen im an das Epithel angrenzenden Mesenchym exprimiert. Plexin-B3-mRNA ist außerhalb des Nervensystems nicht detektierbar.

Basierend auf der auffallenden Komplementarität der Expression von Plexin-B1 und Sema4D im sich entwickelnden Neocortex wurde die funktionelle Rolle dieses

Rezeptor-Liganden-Paars bei der axonalen Morphogenese analysiert. Es konnten hierbei trophische Effekte von Sema4D auf Plexin-B1-exprimierende embryonale corticale Explantate nachgewiesen werden.

Um die Voraussetzungen für eine detaillierte Analyse der Funktion von Plexin-B3 unter *in-vivo*-Bedingungen zu schaffen, wurde eine Plexin-B3-defiziente Maus generiert. Dazu wurde ein Zielvektor kloniert, dieser in Embryonale Stammzellen eingebracht und homolog rekombinierte Embryonale-Stammzell-Klone identifiziert. Nach Blastozysteninjektion eines Klons und Implantation in eine pseudoschwangere Ammenmutter wurden chimäre Mäuse erhalten und in der Folge Keimbahntransmission erzielt. Der Plexin-B3-Knockout wurde im Northern und Western Blot bestätigt. Die im Rahmen dieser Arbeit generierte Plexin-B3-Knockout-Maus wird zukünftig die Untersuchung der funktionellen Rolle von Plexin-B3 im physiologischen und pathophysiologischen Kontext erlauben.