

Kurzzusammenfassung zur Dissertation „Charakterisierung der *in vivo* Funktion von PACSIN 2“ von Jan Kormann

Im Gegensatz zu den anderen PACSINen wird PACSIN 2 in den meisten Zelltypen der Vertebraten exprimiert und interagiert mit negativ geladenen Phospholipiden und bindet über seine SH3-Domäne an Interaktionspartner wie Dynamin, N-WASP oder verschiedene Cargo-Moleküle. Überexpressions- und Knock-Down Studien konnten zeigen, dass PACSIN 2 *in vitro* eine mögliche Rolle bei Clathrin-abhängigen bzw. unabhängigen Endozytosewegen spielen könnte. Um die *in vivo* Rolle von PACSIN 2 zu untersuchen wurden PACSIN 2-defiziente Mäuse im Rahmen dieser Arbeit charakterisiert.

Die Tiere erscheinen gesund und sind fertil. Allerdings ist bei ihnen die Thrombopoese gestört. Im Blut ist die Thrombozytenzahl vermindert, sowie das Thrombozytenvolumen erhöht. Die Milzen der PACSIN 2-defizienten Mäuse sind vergrößert und enthalten eine erhöhte Anzahl an Megakaryozyten. PACSIN 2-defiziente Mäuse zeigen auch ein mangelhaftes Bewegungsverhalten, aber erste histologische Untersuchungen konnten keine Auffälligkeiten im Muskelaufbau, bzw. im Gehirn feststellen. Unter Stress zeigen diese Tiere allerdings Herzrhythmusstörungen in Form von Mobitz Typ II AV-Blöcken, welche auf Überleitungsstörungen vom Atrium zu Ventrikel beruhen und mit diesen Bewegungsdefekten zusammen hängen könnten. Die Herzfrequenz isolierter, atrialer Cardiomyozyten PACSIN 2-defizienter Mäuse war deutlich verringert und die Aktionspotentialdauer deutlich erhöht, somit scheint PACSIN 2 eine Rolle in der Erregungsausbreitung im Atrium zu spielen.

In Fibroblasten führt die PACSIN 2-Defizienz zu einer verstärkten Zelladhäsion auf Fibronectin und zu einer reduzierten Zellmigration. In migrierenden Zellen kommt es ohne PACSIN 2 zur Akkumulation von aktivem $\beta 1$ -Integrin an der Plasmamembran, verursacht durch eine defekte Internalisierung über tubuläre Strukturen. Zusammen mit EHD1 ist PACSIN 2 essentiell für die Entstehung dieser tubulären Strukturen, die in PACSIN 2- und EHD1-defizienten Zellen nicht mehr gebildet werden. GPI-verankerte Proteine können in Abwesenheit von PACSIN 2 oder EHD1 nicht mehr endozytiert werden. Colokalisationsstudien mit GRAF1 konnten diese tubulären Strukturen als CLICs identifizieren.

PACSIN 2 ist ein essentielles Protein in der CLIC-vermittelten Endozytose, allerdings scheint dieser Transportweg nicht überlebenswichtig zu sein und eher unter außergewöhnlichen Stresssituationen zum Tragen zu kommen.