

9. Zusammenfassung

Nesprine (Nuclear envelope spectrin repeat proteins) sind Proteine der Kernhülle. Es gibt vier verschiedene Nesprine, Nesprin 1-4. Diese Arbeit befasst sich mit Nesprin-2, von dem es verschiedene Isoformen gibt, die alle vom Syne-2 Gen kodiert werden. Nesprine sind Teil des LINC (Linker of Nucleus and Cytoskeleton) Komplexes und in die Entstehung von Laminopathien und Krebs verwickelt. Beispiele für Laminopathien sind Emery-Dreifuss Muskeldystrophie und Hutchinson-Gilford Progerie. Nesprin-2 besitzt mehrere Domänen, eine N-terminale Aktin-bindende Domäne, eine elongierte Rod-Domäne, die aus Spektrin Repeats gebildet wird, und eine C-terminale KASH-Domäne, die für die Insertion in die Kernmembran verantwortlich ist. Innerhalb der Rod-Domäne wurde kürzlich eine SMC-Domäne identifiziert. Diese Domäne hat Homologien zu coiled coil Bereichen in SMC Proteinen. SMC Proteine sind chromosomale ATPasen und haben als Komponenten von Cohesin und Condensin Komplexen wichtige Funktionen in der Mitose. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass SMC2 und SMC4, die Bestandteile des Condensin Komplexes sind, mit Nesprin-2 interagieren. Der Condensin Komplex ist entscheidend für die Kondensation der Chromosomen in der Mitose. Messungen haben gezeigt, dass das Volumen der Chromosomen in Nesprin-2 Knockdown Zellen größer ist als in Kontrollzellen. Außerdem war der prozentuale Anteil der Zellen mit Chromatinbrücken von allen Zellen in der Ana- oder Telophase deutlich höher. Diese Ergebnisse deuten auf einen Zusammenhang zwischen Nesprin-2 und Condensin hin. Dies bedeutet eine neue Funktion für Nesprin-2, da es zuvor noch nie im Zusammenhang mit der Mitose gesehen wurde.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde ein neues Mausmodell beschrieben, in dem über Doxycyclin induzierbare shRNAs ein vollständiger Knockout von Nesprin-2 erzielt werden sollte. In den bisher beschriebenen Mausmodellen von Nesprin-2 waren entweder die N-terminalen oder C-terminalen Isoformen durch den Knockout betroffen. Diese Mäuse zeigten subtile Defekte und waren lebensfähig. Im Gegensatz dazu führte die hier eingesetzte N- und C-terminale Strategie zu embryonaler Letalität. Als Ursache wurde angenommen, dass die shRNAs ständig exprimiert wurden und dass ein vollständiger Verlust von Nesprin-2 nicht mit dem Überleben des Embryos vereinbar ist. Allerdings konnten embryonale Fibroblasten von Wildtyp und Knockout Mäusen isoliert und untersucht werden. Dabei fielen

zahlreiche Unterschiede auf. Darunter waren langsamere Zellwanderung, mehr DNA-Schäden, größere Zellkerne und eine Reduktion der Mengen von verschiedenen Proteinen. Diese Ergebnisse zeigen, dass Nesprin-2 sowohl für Zellen als auch den gesamten Organismus wichtig ist, und sie sind ein erster Schritt hin zu einem besseren Verständnis der Nesprin-2 Funktion bei Laminopathien und Krebs.