

Zusammenfassung

Nidogen 1 und Nidogen 2 sind ubiquitäre Basalmembranproteine, die eine Schlüsselrolle bei der Bildung von Basalmembranen spielen. Dennoch zeigte die Deletion beider Nidogene, dass diese nur für die Bildung bestimmter Basalmembranen wichtig, jedoch nicht generell für die Basalmembranbildung notwendig sind. Obwohl es eine Redundanz der beiden Nidogene gibt, weisen Nidogen 1 und Nidogen 2 defiziente Mausmodelle auf gewebs- und isoform-spezifische Funktionen beider Nidogene hin. So zeigen Nidogen 1 defiziente Mäuse neurologische Phentypen, wie Ataxie und fortschreitende Paralyse der Hinterläufe, die nicht in Nidogen 2 defizienten Tieren zu beobachten sind. Um die neurologischen Phentypen der Nidogen 1 defizienten Tiere im peripheren Nervensystem zu charakterisieren, wurden Ischiasnerven von Nidogen 1, Nidogen 2 defizienten und Kontrollmäusen analysiert. Nidogen 1 defiziente Tiere zeigen eine Umverteilung von Nidogen 2, das Nidogen 1 in den Basalmembranen der Schwann Zellen ersetzt, und eine Reduktion von Laminin 211. Morphologische und Immunfluoreszenzanalysen zeigen, dass Nidogen 1 defiziente Ischiasnerven große Bereiche von nicht myelinisierten Axonen enthalten in Kontakt zu nicht-myelinisierenden Schwann Zellen. Ultrastrukturell sind in Abwesenheit von Nidogen 1 die Remak-Bündel ungleichmäßiger aufgebaut als bei Kontroll- und Nidogen 2 defizienten Mäusen. Daneben wurden Basalmembrandefekte in Nidogen 1 defizienten Tieren beobachtet. Um die Rolle von Nidogen 1 während der peripheren Nervenentwicklung zu untersuchen, wurden die axonale Aufgliederung und die Myelinisierung nach der Geburt analysiert. Nidogen 1 defiziente Tiere zeigen keinen axonale Aufgliederung Defekt. Jedoch zeigten morphometrische, Immunoblot- und Proteomanalysen, dass Nidogen 1 defiziente Mäuse Defekte während des Myelinisierungsprozesses im Vergleich zu Kontroll- und Nidogen 2 defizienten Tieren haben. Die Analyse von Transkriptionsfaktoren, die eine wichtige Rolle für die Myelinisierung spielen, ergab, dass Nidogen 1 defiziente Schwann Zellen im Gegensatz zu Kontroll- und Nidogen 2 defizienten Schwann Zellen Oct-6 weniger stark runterregulieren und Egr-2 nicht hochregulieren. Um den Beitrag von Nidogen 1 im Myelinisierungsprozess zu entschlüsseln, wurden das Integrinmuster und die MAP-Kinase Signalwege untersucht. Sechs Wochen alte Nidogen 1 defiziente Mäuse wiesen ein höheres Proteinniveau von $\beta 1$ Integrinen auf und erste Untersuchungen lassen Veränderungen von Akt und Erk1/2 Signalwegen während dieser Prozesse vermuten. *In vitro* Analysen dorsaler Wurzelganglienzellen zeigten in Nidogen 1 defizienten Zellen keine Reaktion auf Stimulierung mit Forskolin, was normalerweise die Myelinbildung induziert. Zudem haben *NID1*^{-/-} Zellen dorsaler Wurzelganglien im Vergleich zu Kontroll- und *NID2*^{-/-} Zellen nach Stimulierung mit Oncostatin M geringere Mengen von phospho-Erk1/2 und phospho-c-JUN. Interessanterweise zeigen Mäuse mit einer Mutation in der Laminin $\gamma 1$ Kette (*lamy1N802S*), was zum Verlust der Nidogen Bindungsaktivität führt, ähnliche wenn auch stärker ausgeprägte neurologische Phentypen wie Nidogen 1 defiziente Tiere. Dies weist auf eine spezifische Rolle der Laminin-Nidogen 1 Interaktion während der Entwicklung und Aufrecht-erhaltung des peripheren Nervensystems hin, die nicht durch Nidogen 2 kompensiert werden kann.