

Summary

Actin remodeling is indispensable for dendritic spine development, morphology and density which signify learning, memory and motor skills.

The CAP family of proteins is highly conserved. CAPs maintain the F/G actin ratio by sequestering and severing actin. Two isoforms are present in higher eukaryotes, namely CAP1 and CAP2. We reported previously that CAP2 knockout mice develop dilated cardiomyopathy (Peché et al., 2013) and that it plays a role in skin repair during wound healing, whereas its ablation leads to changes in infiltration of inflammatory cells and contraction of wounds (Kosmas et al., 2015). Based on our analysis of *Cap2^{gt/gt}* mice brain, we propose a role of CAP2 in brain development. Our studies have revealed that CAP2 is expressed in virtually all regions of the brain. Dendritic spine density and neuronal dendritic length were altered in *Cap2^{gt/gt}*. Furthermore, mutant brain lysates exhibited increased F-actin content and in cultured *Cap2^{gt/gt}* neurons enhanced F-actin accumulation was evident. Using KCl induced depolarization; we show that *Cap2^{gt/gt}* synaptosomes exhibit an impaired F/G actin ratio. We show an interaction between CAP2 and n-cofilin which is presumably mediated through the C-terminal domain of CAP2 and is cofilin ser3 phosphorylation dependent. In vivo, the possible consequence of this interaction was altered phosphorylated cofilin levels and formation of cofilin aggregates in the neurons. Thus, our studies reveal a role of CAP2 in neuronal development and neuronal actin dynamics.

Zusammenfassung

Aktin-Remodellierung ist unverzichtbar für die Entwicklung, Morphologie und Dichte der dendritischen Dornenfortsätze und somit auch für Lernen, Gedächtnis und Motorik.

Die CAP-Proteine gehören zu einer sehr konservierten Proteinfamilie. CAPs halten das F/G Aktin-Verhältnis durch Anlagern und Abtrennen von Aktin aufrecht. In höheren Eukaryoten gibt es zwei Isoformen, CAP1 und CAP2. In vorhergehenden Studien konnten wir zeigen, dass CAP2-Knockout-Mäuse eine dilatative Kardiomyopathie entwickeln (Peche *et al.*, 2013). Weiterhin fanden wir heraus, dass CAP2 eine Rolle bei der Reparatur der Haut während der Wundheilung spielt. Es kommt zu Veränderungen der Infiltration inflammatorischer Zellen und zur Kontraktion der Wunden wenn Cap2 fehlt (Kosmas *et al.*, 2015). Basierend auf unserer Analyse der Gehirne der *Cap2^{gt/gt}* Mäuse nehmen wir an, dass CAP2 eine Rolle bei der Entwicklung des Gehirns spielt. Unsere Untersuchungen haben ergeben, dass CAP2 in so gut wie allen Hirnregionen exprimiert wird. Die Dichte der dendritischen Dornenfortsätze und die neuronale dendritische Länge waren in *Cap2^{gt/gt}* Mäusen verändert. Außerdem zeigten Lysate von Gehirnen mutanter Mäuse einen erhöhten F-Aktin Gehalt, und in kultivierten *Cap2^{gt/gt}* Neuronen war die Akkumulation von F-Aktin sehr deutlich. Durch KCl induzierte Depolarisation konnten wir zeigen, dass die *Cap2^{gt/gt}* Synaptosomen ein verändertes F/G-Aktin Verhältnis aufweisen. Zudem fanden wir eine Interaktion zwischen CAP2 und N-Cofilin, die vermutlich durch die C-terminale Domäne von CAP2 vermittelt wird und von der Phosphorylierung des Cofilins am Ser3 abhängig ist. Eine mögliche Folge dieser Interaktion in vivo wären veränderte Mengen von phosphoryliertem Cofilin und damit die Bildung von Cofilin Aggregaten in den Neuronen. Zusammenfassend zeigen unsere Studien, dass CAP2 eine Rolle in der neuronalen Entwicklung sowie der neuronalen Aktindynamik spielt.