

Zusammenfassung

Zu den komplexesten Entwicklungsprozessen im Organismus zählt die Etablierung des Nerven- und des Immunsystems. Zahlreiche Moleküle sind an frühen Prozessen wie Differenzierung und Reifung beteiligt, vermitteln Adhäsion und steuern die Migration der Zellen. Im Nervensystem sind nach der neuronalen Wegfindung und der Etablierung funktioneller Verknüpfungen die stabilisierenden Interaktionen und synaptischen Übertragungen von Bedeutung. Die Komplexität solcher Prozesse wird durch die vielen Modulationsmechanismen, die multiple Funktion und spatiotemporale Verteilung der Moleküle weiter erhöht.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei Transmembranproteine mit EGF (Epidermal Growth Factor)-ähnlichen Domänen charakterisiert, deren potentielle Beteiligung bei der Etablierung des Nervensystems untersucht werden sollte: Das neu identifizierte EGFL5 konnte als Protein mit fünf Laminin (LE)-Typ EGF-ähnlichen Domänen beschrieben werden. DNER hingegen war bereits als Transmembranprotein mit 10 EGF-ähnlichen Domänen bekannt, das homologe Abschnitte zu Notch-1 und dessen Liganden trägt. Wie für andere Signalmoleküle beschrieben, wurde das Vorkommen charakteristischer posttranslationaler Modifikationen bei EGFL5 und DNER gezeigt. Die spatiotemporalen Expressionsmuster wurden in embryonalem neuronalem Gewebe mit einem anfänglich breiten Verteilungsmuster detektiert, das im Laufe der Entwicklung eingegrenzt wird. Während DNER in neuronalen Zellen im zentralen (ZNS) und peripheren Nervensystem (PNS) vorhanden ist, wurde EGFL5 in Neuronen des ZNS, aber auch in assoziierten Gliazellen des ZNS und PNS nachgewiesen. EGFL5 mRNA wurde außerdem in nicht neuronalem Gewebe detektiert und die Proteinexpression in der Haut und dem gastrointestinalen Trakt beschrieben. Ein weiteres Expressionsgebiet beider Proteine stellt das Immunsystem dar. Sowohl EGFL5 als auch DNER wurden auf Subpopulationen von T-Zellen nachgewiesen.

Die Funktion von DNER wurde durch die Analyse DNER defizienter Tiere beschrieben. DNER scheint diesen Untersuchungen zufolge kein essentielles oder unersetzbares Signalmolekül bei der morphologischen Etablierung des Nervensystems darzustellen. Es ist jedoch an der Entstehung von Aktionspotentialen in Subtypen sensorischer Nervenfasern beteiligt, indem es als Modulator oder Teil eines Transduktionskanals fungieren könnte, der zur Veränderung der Ionenverteilung beiträgt. Im Immunsystem ist DNER an dessen Etablierung und/oder dessen Erhaltung beteiligt, da das Fehlen von DNER in den Deletionsmutanten eine stark herabgesetzte Anzahl von T-Zellen zur Folge hatte.