

Daniela Jud  
Medizinische Universität Graz  
Institut für Medizinische Biologie und Humangenetik

Stellung am Institut: Dissertantin

## **Funktionelle Studien zur Expression und Lokalisation von Seipin**

Jud Daniela, Thomas Schwarzbraun, Lisa Ofner, Erwin Petek, Klaus Wagner, Christian Windpassinger

Die beiden hereditären Neuropathien dHMN-V (OMIM #600794) und Silver-Syndrom (OMIM #270685) werden durch zwei definierte missense-Mutationen im *BSCL2*-Gen verursacht. Beide Basensubstitutionen befinden sich im Exon 3 des *BSCL2*-Gens und zerstören durch den Aminosäureaustausch (N88S und S90L) die Funktion der einzigen N-Glykosylierungsstelle des Genprodukts Seipin. Es ist bereits in mehreren Arbeiten an anderen Proteinen nachgewiesen worden, dass sich fehlende Glykosylierung negativ auf die korrekte Faltung des Proteins auswirken und oft zu einer veränderten dreidimensionalen Konformation des Proteins führen.

Experimente mit transient transfektierten AtT20 Zellkulturen haben ergeben, dass die Expression der mutierten Formen von Seipin zu stabilen Proteinaggregaten führen, welche besonders im Bereich der Zellpole angeordnet sind. Im Gegensatz zur Definition von Aggresomen konnten wir zeigen, dass die Aggregate von überexprimiertem Seipin nicht von einem Vimentin-Netzwerk umschlossen sind und außerdem wurde mit einem Antikörper gegen  $\gamma$ -Tubulin eine Co-Lokalisation mit diesem Centrosomen-Marker ausgeschlossen. Veränderungen der subzellulären Verteilung von  $\beta$ -Tubulin, Hsp70, Proteasom 19 S Untereinheit und Ubiquitin wurden durch Antikörper-Färbungen an stabil transfektierten AtT20-Zellkulturen untersucht.

Unsere Ergebnisse sind ein wichtiger Beitrag zum besseren Verständnis im Bezug auf die Beteiligung des mutierten Seipins in der Pathophysiologie des Silver-Syndroms und bei dHMN-V .