

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Das Maus Vas Deferens Protein ist ein Mitglied der Aldo-Keto-Reduktasen-Superfamilie und wird mit detoxifizierenden Prozessen in Verbindung gebracht. Seine Expressionsorte sind das *Vas deferens*, die *Zona fasciculata* der Nebenniere und das *Ovar*. Während die Expression im Samenleiter und der Nebenniere persistierend verläuft, existiert eine auffallende Regulation des Proteins im *Ovar*. Substrate des Enzyms sind die zytotoxischen Verbindungen 4-HNE und Isocaproaldehyd, deren Metabolisierung für die Zelle essentiell ist. Das Expressionsmuster und die Substratspezifität des Proteins gaben Anlass zur Vermutung, dass das Protein wesentliche Funktionen bei Steroidsynthese- und Reproduktionsprozessen erfüllt.

Zur weiteren Charakterisierung des Proteins und zur Überprüfung dieser These *in vivo* sollten im Zuge der vorliegenden Arbeit MVDP-Knockout-Mäuse generiert und deren Phänotyp analysiert werden. Anhand des konventionellen Maus-Modells konnte gezeigt werden, dass das Fehlen dieses Proteins im *Ovar* und *Vas deferens* nicht wie erwartet zu Fehlfunktionen der Reproduktionsvorgänge, insbesondere der Ovulation und der Spermienqualität führt. Die Hypothese der essentiellen Bedeutung von MVDP für Reproduktionsvorgänge wurde somit widerlegt. Die Deletion des Gens in der Nebenniere scheint hingegen für eine Reihe auffallend geschlechtsspezifisch ausgeprägter Erscheinungsbilder verantwortlich zu sein. Die Konzentrationsbestimmung verschiedener Steroidhormone ergab signifikante Erhöhungen von Corticosteron bei männlichen Knockout-Tieren und von Progesteron bei weiblichen Knockout-Mäusen. Weibliche Tiere weisen darüber hinaus Verbreiterungen des adrenalen Cortex und höhere Körpergewichte auf und reagieren auf exogene Stimuli inflammatorischer Reaktionen mit verstärkter Apotoseneigung im Nebennieren-Cortex. Bei männlichen Knockout-Tieren konnte dagegen eine Reduktion der Gewichtsentwicklung und eine erhöhte Mortalitätsrate beobachtet werden, die nicht mit akuten Stresssituationen, eventuell aber mit chronischen Belastungen in Verbindung steht.

Daher unterscheiden sich im MVDP-Knockout-Modell sowohl morphologische Parameter der Nebenniere als auch die Körpergewichte, die Steroidhormonkonzentrationen, die Reaktion auf exogene Stimuli und die Mortalitätsrate jeweils geschlechtsspezifisch. Verpaarungen zwischen adäquaten Cre-transgenen Mäusen und dem generierten geflochten Mausmodell werden zukünftig gewebsspezifische Deletionen und damit weitere Einblicke in die Proteinfunktion ermöglichen.