

1	Einleitung	5
1.1	Grundlagen der Krebsentstehung	5
1.2	Identifizierung von Onkogenen	6
1.2.1	Zelluläre Äquivalente viraler Onkogene	6
1.2.2	Aktivierung zellulärer Gene	6
1.2.3	Klonierung von Bruchpunkten tumorspezifischer chromosomaler Anomalien	7
1.2.4	Identifikation von transformierenden Genen durch DNA- Transfektions-Assays	7
1.2.5	Isolierung amplifizierter Gene aus Tumorgewebe.....	8
1.2.6	Onkogene und Tumorsuppressorgene	9
1.3	Transport zwischen Zellkern und Zytoplasma.....	10
1.4	Transportmoleküle	12
1.5	Import- und Exportmechanismen durch den NPC	13
1.6	RanGTPase System.....	16
1.6.1	Voraussetzungen und Zielsetzung dieser Doktorarbeit.....	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Material	19
2.1.1	Chemikalien und Enzyme	19
2.1.2	Spezielle Reagenzien	19
2.1.3	Oligonukleotide	19
2.1.4	Plasmide.....	20
2.1.5	Bakterienstämme.....	20
2.1.6	Zelllinien.....	20
2.1.7	Kulturmedien	20
2.1.8	cDNA Bibliothek	21
2.1.9	Northern Blot	21
2.1.10	Radioisotope.....	21
2.2	DNA-Analysen und Klonierungstechniken	21
2.2.1	cDNA Bibliotheken Screening.....	21
2.2.2	Isolierung von positiven Kolonien.....	24
2.2.3	Phagenmaxilysat-Präparation	24
2.2.4	Restriktionsanalyse.....	25
2.2.5	DNA-Gelelektrophorese	26
2.2.6	Southern Blotting	26
2.2.7	DNA-Gel Extraktion	27
2.2.8	Klonierung in pT ₇ T ₃ - und pUC57-Vektor.....	27
2.2.9	Transformation von Bakterienzellen.....	28
2.2.10	DNA-Plasmidpräparation	30
2.2.11	DNA-Sequenzierung.....	30
2.2.12	Computer-unterstützte Evaluation neuermittelter cDNA- Fragmente	30
2.2.13	Polymerasekettenreaktion.....	31
2.3	RNA-Analysen.....	31
2.3.1	Isolierung von RNA aus eukaryontischen Zellen	31

2.3.2	RNA-Gelelektrophorese und Northern Blot	32
2.4	Proteinlokalisierung in eukaryotischen Zellen.....	33
2.4.1	pEGFP C1-/cDNA-Konstrukt.....	33
2.4.2	Transfektion mit Fugene TM	34
3	Ergebnisse	35
3.1	cDNA-Sequenz des murinen <i>ranbp17</i>	35
3.1.1	Klonierung und Sequenzierung der kompletten murinen <i>ranbp17</i> cDNA.....	35
3.1.2	Sequenzvergleiche	50
3.2	Expressionsanalysen	53
3.2.1	Northern Blot Analyse des murinen <i>ranbp17</i>	53
3.2.2	RNA-in-situ-Hybridisierung	54
3.3	Zelllokalisierung des murinen RANBP17 Proteins	55
4	Diskussion.....	58
4.1	RANBP17: Wirklich ein Zellkerntransport-rezeptor der Importin β -Superfamilie?	58
4.1.1	Hinweise aus dem evolutionären Stammbaum der Importin β - Superfamilie	59
4.1.2	Zellbiologische und biochemische Aspekte	60
4.2	Tumorigene Potenz von RanBP17	62
4.2.1	Ist RANBP17 an der Entstehung der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) durch t(5;14)(q34;q11) beteiligt?	62
4.2.2	Ist HOX11L2 an der Entstehung der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) durch t(5;14)(q34;q11) beteiligt?	65
4.3	Ausblick.....	66
5	Zusammenfassung.....	67
6	Literaturverzeichnis	68
7	Lebenslauf.....	76
8	Danksagung	77