

1. Zusammenfassung

Das zweiwertige Calciumion ist von zentraler Bedeutung für die neuronale Signalverarbeitung, da es als sekundärer Botenstoff eine Reihe von zellulären Prozessen, von der Aktivierung verschiedener Enzymkaskaden, über die synaptische Transmission, bis hin zur Gentranskription regulieren kann. Die Übersetzung von Calciumsignalen in physiologische Antworten erfolgt oftmals durch calciumbindende Proteine. Mitglieder einer solchen Familie von Calciumbindungsproteinen sind die neuronalen Calciumsensor (NCS)-Proteine, die zur großen Gruppe der EF-Hand-Proteine gehören und über vier potentielle EF-Hand-Calciumbindungsdomänen und eine Konsensussequenz für N-terminale Myristoylierung verfügen. Für einige NCS-Proteine wurde bereits gezeigt, dass sie an calciumabhängigen Signaltransduktionsprozessen im Nervensystem beteiligt sind. So konnte für das hier untersuchte VILIP-1 in verschiedenen Zellsystemen ein Einfluss auf die Produktion zyklischer Nukleotide durch die Modulation von Cyclasen gezeigt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten Mechanismen und Relevanz einer Interaktion von VILIP-1 mit der membranständigen Guanylatcyclase B, die bereits als Interaktionspartner in neuronalen Zelllinien, sowie cerebellären Körnerzellen identifiziert wurde, in hippocampalen Neuronen untersucht werden. Darüberhinaus sollten neue Erkenntnisse über eine Beteiligung von VILIP-1 an Prozessen hippocampaler synaptischer Plastizität und den zugrundeliegenden Signaltransduktionsmechanismen gewonnen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass VILIP-1 die Produktion des sekundären Botenstoffs cGMP durch das membranständige Enzym Guanylatcyclase B in hippocampalen Neuronen beeinflusst. Dies geschieht durch eine verminderte Dephosphorylierung der Guanylatcyclase B nach deren Aktivierung, sowie durch eine erhöhte Zelloberflächenexpression des Enzyms. Da VILIP-1 auch die Zelloberflächenexpression der nikotinischen $\alpha 4$ -Azetylcholinrezeptor Untereinheit und die subzelluläre Verteilung von Clathrin beeinflusst, scheint VILIP-1 ebenfalls Membrantransportprozesse zu beeinflussen und so eine verstärkte Aktivierbarkeit von Membranrezeptoren zu bewirken.

Eine verstärkte Aktivierung der Guanylatcyclase B führt zu einer erhöhten Langzeitpotenzierung im Subikulum der Ratte *in vitro*. Damit wurden zum ersten Mal direkte Hinweise für eine Beteiligung der Guanylatcyclase B an Plastizitätsmechanismen gefunden. Zusätzlich zeigt VILIP-1 nach Plastizitätsinduktion mittels verschiedener Stimuli eine verstärkte Proteinexpression. Aus diesen Resultaten läßt sich die Hypothese ableiten, dass die plastizitätsabhängige Regulation der VILIP-1 Proteinexpression zu einer langanhaltenden Veränderung in der synaptischen Transmission der Neurone führen, da diese z.B. durch eine erhöhte Zelloberflächenpräsentation von Rezeptoren, wie Guanylatcyclase B und nikotinischen $\alpha 4$ -Azetylcholinrezeptor, für nachfolgende Stimuli sensibilisiert werden und somit verstärkte neuronale Plastizität zeigen.