

5. Zusammenfassung

Neurotransmitter spielen eine zentrale Rolle in der Reizübertragung. Sie werden durch einen spezifischen Transporter erst in das Zytosol und dann in synaptischen Vesikeln aufgenommen um dann, ausgelöst durch ein Aktionspotential, in den synaptischen Spalt freigegeben zu werden und so die Signalweiterleitung zu ermöglichen. Die Menge des freigegebenen Neurotransmitters pro Vesikel, die nicht immer zu einer Sättigung aller postsynaptischer Rezeptoren führt, bestimmt unter anderem die postsynaptische Antwort. Des Weiteren spielen die Wahrscheinlichkeit exozytotischer Ereignisse und die Sensitivität und Anzahl der an der Postsynapse gelegenen Rezeptoren eine wichtige Rolle.

Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit die Speicherung von Serotonin durch den VMAT2 in Vesikel genauer betrachtet. Hauptspeicherorte für Serotonin sind neben dem ZNS die Thrombozyten. Heterotrimere G-Proteine sind in der Regulation der Monoaminaufnahme involviert. Der vesikuläre Monoamintransporter 2 wird in den genannten Zelltypen entweder durch $G_{\alpha_{O2}}$ (ZNS) oder G_{α_q} (Thrombozyten) reguliert.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde VMAT2 im Hinblick auf seine Abhängigkeit von dem elektrochemischen Gradienten ($\Delta\mu H^+$) untersucht. Es zeigte kein Unterschied in der Aktivität des vesikulären Monoamintransporters 2 zwischen Wildtyp- und $G_{\alpha_{O2}}^{-/-}$ Mäusen.

Des Weiteren konnte durch Ermittlung der Aktivität bzw. relativen Menge an synthetisierenden und abbauenden Enzymen und der vermehrten Expression von VMAT2 in den $G_{\alpha_{O2}}$ -Deletionsmutanten eine enge Regulation der extra- und intravesikulären Serotoninkonzentration nachgewiesen werden.

Im zweiten Teil der Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Aktivität des vesikulären Monoamintransporters auch im Hinblick auf die nachgeschalteten Signaltransduktionswege sehr komplex reguliert wird. So konnte erstmals eine unterschiedliche Regulation im Hinblick auf die sekundären Botenstoffe cAMP und cGMP zwischen Vesikeln des Gehirns und Thrombozyten gezeigt werden.

Abschließend konnte trotz der herausgestellten unterschiedlichen Regulation des vesikulären Monoamintransporters 2 in den Vesikeln des ZNS und in den Thrombozyten ein mögliches Bindeglied, die Phospholipase C, aufgezeigt werden.

Eine Modulation der Aktivität des vesikulären Monoamintransporters durch heterotrimere G-Proteine auf Vesikeln dient der schnellen Wiederaufnahme der zytosolisch toxischen Monoamine in das Vesikel und stellt so ein essentielles Bindeglied zwischen der regulierten Reizweiterleitung und der Sicherheit für die Zelle dar.