

6 Zusammenfassung

Der universelle *second messenger* cAMP spielt in der komplexen Signaltransduktion des Säugerorganismus eine zentrale Rolle. Er steuert lebenswichtige Prozesse wie Zellwachstum, Differentiation bis hin zur Transkriptionskontrolle und Apoptose. Voraussetzung für eine zell- und gewebs-spezifische Abstimmung der cAMP-vermittelten Vorgänge ist die präzise Regulation der für die cAMP-Synthese verantwortlichen Enzyme, der Adenylylcyclasen (AC). Es sind heute neun membranständige Säuger-ACs (ACI-ACIX) bekannt. Neben der allen gemeinsamen Stimulierbarkeit durch $G\alpha_s$ weisen die neun Isoformen individuelle Regulationsmuster gegenüber G-Proteinen, Calcium und Kinasen auf. Mit ihrer Fähigkeit, als Coinzidenzdetektoren mehrere regulatorische Signale zu integrieren, ermöglichen die ACs den *cross-talk* verschiedener Signalwege. Die genaue Kenntnis der *hot spots*, über die eine Umsetzung der regulatorischen Signale auf den ACs erfolgt, würde es ermöglichen, bestimmte Signalkaskaden gezielt zu modulieren, ohne das gesamte Rezeptor-getriggerte Signalnetzwerk zu beeinflussen. Auf molekularer Ebene ist bislang jedoch wenig bezüglich der isoform-spezifischen AC-Regulationen bekannt.

In der vorliegenden Arbeit wurden Regulationsmotive der Isoformen ACI und ACII im Hinblick auf ihren spezifischen Aktivator Calcium/Calmodulin (Ca/CaM) und $G\beta\gamma$ untersucht.

Es ist gelungen, die ersten Motive auf einer AC zu identifizieren, die nachweislich für die Vermittlung des $G\beta\gamma$ -Signals notwendig sind:

- (1) das PFAHL-Motiv auf der variablen C1b-Domäne der ACII,
- (2) die KF-Schleife auf der katalytischen C2a-Domäne der ACII.

Im Rahmen der $G\beta\gamma$ -Studie wurde neben den die Isoform ACII betreffenden Daten eine bislang unbekannte Regulation einer anderen AC-Isoform aufgedeckt: Die Isoform ACIII wird *in vitro* direkt durch $G\beta\gamma$ inhibiert.

Bezüglich der ACI-Stimulation durch Ca/CaM war bereits ein Regulationsmotiv, die AC28-Region, bekannt. Es ist in der variablen C1b-Domäne lokalisiert. In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass:

- (1) die C1b-Domäne der ACI mit dem AC28-Motiv nicht hinreichend für die ACI-Stimulation durch Ca/CaM ist,
- (2) die katalytische C2a-Domäne der ACI ebenfalls essentiell für die ACI-Stimulation durch Ca/CaM ist. Sie besitzt das VLG-Motiv, von dem eine direkte Interaktion mit Ca/CaM nachgewiesen werden konnte.

Die vorgestellten Daten machen deutlich, dass in beiden Fällen nicht nur eine einzige Schnittstelle zwischen Regulator und AC existiert, sondern dass mehrere strukturell getrennte AC-Regionen für die Umsetzung des regulatorischen Signals von elementarer Bedeutung sind. Eine Funktionsaufteilung der verschiedenen Regulationsmotive in reine Bindungs- und in Signaltransfer-Regionen wird diskutiert.