

VII. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit beschreibe ich auf lichtmikroskopischer Ebene die Immunreaktivität spezifischer Antikörper gegen Visinin-like protein-1 (VILIP-1), ein neuronales Kalzium (Ca^{2+})-bindendes Protein, in peripherem Gewebe sowie in Hirngewebe der Ratte. VILIP-1 Antikörper markieren Neurone in der ganzen Hippokampusformation, beispielsweise die Prinzipalzellen der CA1- und CA3-Region des Ammonshorns und Nervenzellen des Gyrus Dentatus, jedoch keine Gliazellen. Desweiteren wurden in hippokampalen Schnitten der Ratte Immunfluoreszenz-Doppelfärbungen durchgeführt, um das Vorkommen von VILIP-1 in Interneuronen des Hippocampus genau zu analysieren. Dazu wurden der GABAerge neuronale Marker GAD67 (glutamic acid decarboxylase 67) und verschiedene gut charakterisierte neurochemische Marker für perisomatische inhibitorische Zellen (Parvalbumin, PV), für dendritische inhibitorische Zellen (Calbindin-D28k) und für Interneurone, die spezifische andere Interneurone innervieren (Calretinin, CR) eingesetzt. Weiterhin wurde die Kollokalisierung von VILIP-1 mit einem seiner Interaktionspartner, dem $\alpha_4\beta_2$ nikotinischen Azetylcholinrezeptor (nAChR), untersucht.

Der $\alpha_4\beta_2$ nAChR ist der häufigste Subtyp dieses Rezeptors im Gehirn mit einer hohen Affinität für Nikotin. Dieser Subtyp spielt eine wichtige Rolle bei der Nocizeption, bei der Nikotin-Abhängigkeit aber auch den positiven Effekten von Nikotin auf Kognition. VILIP-1, für das kürzlich gezeigt wurde, dass es den Clathrin-abhängige Rezeptortransport beeinflusst, interagiert mit der zytoplasmatischen Schleife der α_4 -Untereinheit des Rezeptors. Das Kalziumsensorprotein verstärkt das Reaktionsvermögen hippokampaler Neurone auf ACh wahrscheinlich über einen neuen Weg der funktionellen Hochregulierung des $\alpha_4\beta_2$ nAChR. In der Hippokampusformation ist VILIP-1 mit dem $\alpha_4\beta_2$ nAChR in einer neuronalen Subpopulation kollokalisiert, die insbesondere aus Interneuronen besteht. Die Verstärkung der Rezeptorantworten, die durch VILIP-1 ausgelöst wird, führt zu einer Verstärkung inhibitorischer postsynaptischer Ströme (IPSCs). Daher ist VILIP-1 in Verbindung mit dem $\alpha_4\beta_2$ nAChR ein möglicher Modulator hippokampaler Netzwerkaktivität und synaptischer Plastizität.

In diesem Zusammenhang ist interessant, dass die Induktion von Langzeitpotenzierung im Hippokampus mit einer erhöhten Expression von Kalziumsensorproteinen (NCS) korreliert. Wir haben mGluR- und zeitabhängige Veränderungen in der Expressionsstärke von zwei verschiedenen NCS-Proteinen untersucht. Als Resultat der Applikation von DHPG *in vivo* erhöhte sich die Expression von NCS-1 und VILIP-1 nach 8 und nach 24 Stunden signifikant. Zusätzlich wurden zur Analyse des physiologischen Effektes der erhöhten VILIP-1 Expression

elektrophysiologische Messungen („Patch-Clamp“-Ganzzelleableitungen) an hippocampalen Neuronen der Ratte *in vitro* durchgeführt, deren Ergebnisse auf einen Einfluss von VILIP-1 auf die neuronale Erregbarkeit hippocampaler Neurone hindeuten.