

## Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Mitglieder der IgSF mit unterschiedlichen Fragestellungen untersucht. Der erste Teil der Arbeit beschäftigte sich mit der Analyse humanpathogener *missense* Mutationen des L1CAMs. Träger dieser Mutationen entwickeln zum Teil schwere neurologische Krankheitsbilder, die unter dem Akronym CRASH-Syndrom zusammengefasst wurden. Zur Aufklärung molekularer Mechanismen, die zu einer Ausbildung des CRASH-Syndroms führen, wurden in dieser Arbeit verschiedene *in vitro* Modelle angewandt. Dabei wurde die Zelloberflächenexpression mutanter L1-Proteine, sowie deren Einfluss auf das homophil vermittelte Neuritenwachstum untersucht. Die Analyse 25 humanpathogener *missense* Mutationen ergab zum Teil dramatische Effekte auf die Zelloberflächenexpression mutanter L1-Proteine in CHO Zellen. Dabei scheinen Mutationen für die eine starke Beeinträchtigung der Struktur einzelner Domänen angenommen wird, einen stärkeren Einfluss auf die intrazelluläre Prozessierung und/oder Ligandenbindung aufzuweisen, als solche, die an der Oberfläche des Proteins exponierte Strukturen beeinflussen. Weiterhin wurden verschiedene L1-Mutanten in primären Neuronen überexprimiert und deren Effekt auf das homophil vermittelte Neuritenwachstum untersucht. Dabei wurde ein funktioneller Zusammenhang zwischen der Zelloberflächenexpression von L1-Mutanten in CHO Zellen und deren Effekt auf das Neuritenwachstum hergestellt.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde das Mausortholog zu Neurotractin, einem zuletzt beschriebenen neuen Mitglied der IgSF charakterisiert. Hierzu wurden die cDNA von Maus Neurotractin (mNTRA) kloniert und spezifische Antikörper generiert. Die Analyse der zeitlichen und räumlichen Verteilung von mNTRA, zeigte einen entwicklungsabhängigen Anstieg der Expression in verschiedenen Hirnregionen. Immunhistologische Untersuchungen identifizierten mNTRA auf Subpopulationen von Neuronen im Cerebellum, Riechkolben, Kortex und im Hippokampus. Des weiteren wurde die subzelluläre Verteilung von mNTRA immunzytologisch in primären hippocampalen Neuronen und biochemisch im Hirngewebe adulter Mäuse untersucht. Die Ergebnisse weisen auf eine präsynaptische Lokalisation hin. Die Funktion von mNTRA wurde hinsichtlich seines Einflusses auf das Neuritenwachstum mit unterschiedlichen Testsystemen *in vitro* untersucht. Dabei wurde ein permissiver Effekt auf das Neuritenwachstum hippocampaler Neuronen und eine deutliche Auswachspräferenz hippocampaler Explantate für mNTRA-haltige Substrate beobachtet. Diese Ergebnisse deuten für mNTRA auf eine Funktion als attraktives Leitmolekül für das Neuritenwachstum hippocampaler Neuronen hin.

Um eine potentielle plastizitäts-abhängige Regulation von mNTRA zu untersuchen, wurden entorhinale Kortexläsionen mit Mäusen durchgeführt. Immunhistologische Untersuchungen zeigten eine Hochregulation von mNTRA im deafferenzierten Hippokampus und, von besonderem Interesse, auf reaktiven Astrozyten in der äußeren Molekularschicht des Gyrus dentatus. Die zeitliche und räumliche Regulation von mNTRA korrespondiert dabei mit der regenerativen Aussprossung von Axonen. In Anbetracht der attraktiven Wirkung von mNTRA *in vitro*, weist die Regulation von mNTRA nach entorhinaler Kortexläsion auf eine *in vivo* Funktion bei der Regeneration axonaler Verbindungen hin.

Letztlich wurde eine für mNTRA defiziente Mauslinie generiert, die als Ausgangspunkt für eine detaillierte Analyse der *in vivo* Funktion von mNTRA dienen soll.