

1 Zusammenfassung

Neurotrophine sind Wachstumsfaktoren. In Säugern modulieren sie nicht nur weitreichende Aspekte der Entwicklung sondern auch Funktionen des erwachsenen Nervensystems. Die Signaltransduktion erfolgt einerseits über den Rezeptor p75^{NTR} andererseits über die Rezeptor-Tyrosinkinasen TrkA, TrkB und TrkC. Während die Signalkaskaden der Trk Rezeptoren weitgehend aufgeklärt wurden, entwickelte sich das Wissen über p75^{NTR} ebenso wie das über die verwandten Mitglieder der „Tumor Necrosis Factor Rezeptor“ (TNFR)-Superfamilie nur langsam. 10 Jahre nach der Klonierung sollten mit dieser Arbeit daher die intrazellulären Interaktoren von p75^{NTR} identifiziert werden. Ebenso wie zur Aufklärung der Signalwege anderer Mitglieder der TNFR-Superfamilie wurden biochemische Reinigungsansätze unternommen. Sowohl die Reinigung des p75^{NTR}-Interaktorkomplexes in Gegenwart extrazellulärer Liganden, als auch die Affinitätsreinigung über die intrazelluläre Domäne sowie die Anreicherung des p75^{NTR}-Interaktorkomplexes in charakterisierten subzellulären Fraktionen wurde vorgenommen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zudem neue Antiseren gegen p75^{NTR} hergestellt. Eines dieser Seren zeigte zusätzliche p75^{NTR}-ähnliche Westernblotsignale. Überraschenderweise konnten diese Signale auch in Gehirnhomogenaten des 1992 hergestellten p75^{NTR}-Teil-*Knockout* sowie in dem bis dahin nur in unserem Labor zugänglichen ersten vollständigen p75^{NTR}-*Knockout* detektiert werden. Die Expression der p75^{NTR}-ähnlichen Proteine war auf das Gehirn beschränkt, wurde postnatal stark herunterreguliert und zeigte in differenzieller Zentrifugation starke Kalziumabhängigkeit. Zusätzlich konnte in p75^{NTR}-*Knockout*-Tieren eine p75^{NTR}-ähnliche Bindungsstelle identifiziert werden. Die p75^{NTR}-ähnlichen Proteine wurden gereinigt, als N-Terminus von des Mikrotubuli Assoziierten Proteins 1B (MAP1B) identifiziert und die Homologie zu p75^{NTR} untersucht.