

## Zusammenfassung

Olfaktorische Rezeptorneurone (ORN) vermitteln einem Lebewesen Informationen über die Düfte in dessen Umgebung. In Säugetieren und Insekten exprimieren einzelne ORN meist einen einzigen olfaktorischen Rezeptor (OR). ORNs, welche das gleiche OR Gen exprimieren, bilden Subpopulationen, die auf einen Glomerulus bzw. wenige räumlich konstante Glomeruli konvergieren. Glomeruli sind sphärische Untereinheiten des olfaktorischen Bulbus (Vertebraten) oder des Antennallobus (AL, Insekten), die jeweils die erste olfaktorische Verschaltstelle im Gehirn bilden. Innerhalb eines Glomerulus bilden ORN synaptische Kontakte mit inhibitorischen GABAergen lokalen Neuronen und mit Projektionsneuronen, welche die olfaktorische Information an höhere Gehirnzentren weiterleiten. Grundlage für das Verständnis der olfaktorischen Kodierung ist die Kenntnis der Eingangsinformation in das olfaktorische System. Um den Eingang in das olfaktorische System beschreiben zu können, müssen wir die Düfte kennen, welche alle ORN Subpopulationen aktivieren oder inaktivieren. Diese Düfte werden als der ‚molecular receptive range‘ (MRR) der ORN Subpopulationen bezeichnet.

Aus diesem Grund habe ich den MRR einer exemplarischen ORN Subpopulation sehr detailliert im Modellorganismus *Drosophila melanogaster* beschrieben. Mit Hilfe des UAS-Gal4-Systems habe ich Cameleon2.1, einen calciumsensitiven Fluoreszenzfarbstoff, unter Kontrolle des OR Genpromotors Or22a exprimiert. Dadurch war ich in der Lage, selektiv die duftevozierten Antworten der ORN, die diesen OR exprimieren, *in vivo* mit Hilfe der ‚optical imaging‘ Methode zu messen. Ich habe ein Set von 104 Düften aus verschiedenen chemischen Klassen getestet. Duftevozierte Antworten wurden an den Dendriten und Somata der ORN auf der Antenne, und an den axonalen Endigungen im Glomerulus des Antennallobus gemessen. Die Ergebnisse zeigten abgestufte Antworten auf 39 Stimuli, von denen ich im Weiteren die Dosis-Antwort-Kurven bestimmte. Die wirksamsten Düfte waren Ethyl- und Methyl-Hexanoat. Diese Duftmoleküle lösten Antworten bei einer Verdünnung von eins zu 100 Millionen aus, was zeigte, dass Or22a zwar ein breites aber dennoch selektives Antwortspektrum hat. Aufgrund dieses Ergebnisses könnte man die Unterscheidung von ORN in Generalisten und Spezialisten in Fragen stellen.

Im Folgenden testete ich systematisch 15 weitere strukturell sehr ähnliche Düfte wodurch ich in der Lage war, einige molekulare Determinanten des MRR zu bestimmen. Meine Beobachtungen wurden durch eine Modellierung bestätigt, welche ich in Zusammenarbeit mit Daniel Baum vom Konrad-Zuse-Institut durchführte. Daniel Baum hat einen Algorithmus entwickelt, welcher die semiflexible Überlagerung dreidimensionaler Molekülstrukturen ermöglicht.

Der Vergleich des in den Dendriten und Somata der Antenne bestimmten MRR mit dem in den axonalen Endigungen im Antennallobus gemessenen MRR zeigte, dass beide identisch waren. Dieses Ergebnis bekräftigt die Auffassung, dass der MRR eines Glomerulus die Duftspezifität des OR widerspiegelt, welcher in den diesen Glomerulus innervierenden ORN exprimiert wird. Eine genauere Analyse der Antwortkinetiken in Antenne und AL zeigte jedoch Unterschiede zwischen beiden, z.B. in der Abfallzeit der Antworten und in der Antwortdauer. Um zu überprüfen, ob diese zeitlichen Unterschiede auf eine Beeinflussung durch inhibitorische AL Interneurone zurückzuführen waren, applizierte ich den ionotropischen GABA Agonisten Muscimol und den Chloridkanalblocker Picrotoxin. Ich fand Hinweise auf präsynaptische Inhibition der ORN Antworten. Während die präsynaptische Inhibition die Amplitude der Antworten duftspezifisch veränderte, blieben die Abfallzeiten der Antworten und die Antwortdauer unverändert. Von daher können die Unterschiede in den Kinetiken der antennalen und der AL Antworten eher auf die verschiedenen Calciumquellen, welche zum jeweiligen Signal beitragen, zurückgeführt werden.

Schließlich habe ich mit der Charakterisierung der Or47b exprimierenden ORN begonnen. Dieser OR ist in vielerlei Hinsicht unterschiedlich zu Or22a und von besonderem Interesse, da bis heute nur sehr wenig über die Physiologie der ORN, die Or47b exprimieren, bekannt ist. Ich identifizierte mehrere Liganden, von denen die meisten inaktivierend waren. Diese Ergebnisse zeigen die Komplexität der Kodierung innerhalb des olfaktorischen Systems bereits auf Ebene der ORN.

Die vorliegende Studie ist ein weiterer Schritt zu unserem Verständnis der Duftkodierung in der Peripherie des olfaktorischen Systems von *Drosophila*. Darüber hinaus bildet sie eine solide Grundlage für die weitere Erforschung der funktionellen Bedeutung des Antennallobusnetzwerks.