

Zusammenfassung

der von Diplom-Chemiker Marco Landwehr eingereichten Dissertation mit dem Titel:

Caldendrin – Funktionelle Charakterisierung eines neuronalen Ca^{2+} -Sensor-Proteins

Calcium ist ein wichtiger sekundärer Botenstoff der neuronalen Signalverarbeitung. Calcium-bindende Proteine dekodieren die vielfältigen Calcium-Signale in spezifische physiologische Reaktionen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der funktionellen Charakterisierung des neuronalen Calcium-Bindungsproteins Caldendrin. Caldendrin ist mit seinen vier C-terminalen EF-Hand-Motiven der engste neuronale Verwandte des ubiquitären Calcium-Sensors Calmodulin (CaM) und das erste Mitglied einer neuen Familie neuronaler Calcium-Sensor-Proteine, den CaBPs. Caldendrin besitzt einzigartige strukturelle, biochemische sowie zelluläre Eigenschaften. Zu letzteren zählen seine prominente somato-dendritische Lokalisation größtenteils in Prinzipalneuronen von Hirnregionen mit einem laminaren Aufbau (Retina, cerebraler Cortex und Hippocampus), seine starke Assoziation mit dem Zytoskelett und seine Anreicherung in der postsynaptischen Dichte. In dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass Caldendrin als einziges Mitglied der CaBP-Familie abundant in Neuronen exprimiert wird. Zusätzlich konnten zwei N-terminal verkürzte Caldendrin-Spleißisoformen Caldendrin-S1 und -S2 kloniert werden. Ihre Charakterisierung zeigte, dass sie im Gegensatz zu Caldendrin in Axonen des Hypothalamus sowie in der Hypophyse exprimiert sind. Die Assoziation mit sekretorischen Granula der Hypophyse legt eine Beteiligung an sekretorischen Prozessen nahe.

Zu den auffälligsten Merkmalen der Caldendrin-Proteinstruktur zählen sein bipartärer Aufbau mit der N-terminalen Hälfte, die keine Ähnlichkeit zu anderen Proteinen aufweist, und die CaM-ähnliche zweite Hälfte. Im Vergleich zu CaM ist die zweite EF-Hand kryptisch, und es befindet sich zwischen den beiden EF-Hand-Paaren eine verlängerte α -Helix. Einerseits können auf Grund der strukturellen Unterschiede zwischen Caldendrin und CaM unterschiedliche Bindungspartner postuliert werden. Andererseits legt die prinzipielle Ähnlichkeit beider Proteine die potentielle Interaktion von Caldendrin mit CaM-Bindungspartnern nahe. So konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die neuronale Stickstoffmonoxid-Synthase ein exklusiver CaM-Bindungspartner ist, hingegen das Mikrotubuli-assoziierte Protein LC3 sowie das neue Protein Jacob nur an Caldendrin binden können. Weiterhin konnte in dieser Arbeit die Interaktion von Caldendrin an Esau, einem bis dahin unbekannten Protein, und an die CaM-Bindungsstelle von SAP90/PSD-95, wichtigen Adaptorproteinen der postsynaptischen Dichte, mit Caldendrin gezeigt werden. Esau bindet ebenfalls an CaM, zeigt aber eine unterschiedliche Affinität zu beiden Proteinen sowie eine andere Ca^{2+} -Abhängigkeit der Interaktion. Diese zeigt, dass in Abhängigkeit von spezifisch regulierten, intrazellulären Ca^{2+} -Konzentrationen Caldendrin trotz des ubiquitär vorliegenden CaM in einem physiologischen Zusammenhang Interaktionen eingehen kann. Die erstmalige Primärcharakterisierung von Esau in dieser Arbeit ergab, dass es eine mit Caldendrin korrespondierende räumliche und zeitliche Expression sowie eine überlappende subzelluläre Lokalisation besitzt.

Zusammenfassend zeigt sich, dass mit Caldendrin ein neuronales Ca^{2+} -Sensor-Protein in der Evolution des Tel- und Dienzephalon entstanden ist, welches auf Grund seiner Eigenschaften und Protein-Protein-Interaktionen mit keinem anderen Calcium-Bindungsprotein der EF-Hand-Familie zu vergleichen ist. Diese Arbeit konnte wichtige funktionelle Aspekte von Caldendrin aufzeigen, die zu einem besseren Verständnis der Bedeutung von Caldendrin in der neuronalen Signalverarbeitung beitragen können.