

## Zusammenfassung

der von Frau Diplom-Biologin Regina Dahlhaus eingereichten Dissertation mit dem Titel:

### **Identifizierung und Charakterisierung von neuronalen Interaktionspartnern der Syndapine, Modulatorproteinen an der Schnittstelle von Aktin-Cytoskelett und Endocytose**

Von zentraler Bedeutung für die kognitiven Leistungen des Gehirns ist die korrekte Funktion der Signalübertragung an der chemischen Synapse. Hierzu dienen die präsynaptische Cytomatrix der aktiven Zone (CAZ) und die postsynaptische Dichte (PSD), proteindichte Strukturen, welche nicht nur die morphologische Integrität der Synapse bestimmen, sondern auch verschiedene Prozesse und Strukturen wie Signalkaskaden oder die clathrinvermittelte Endocytose und das Aktin-Cytoskelett verknüpfen und damit zur Plastizität der Synapse beitragen.

Im Rahmen dieser Arbeit galt es, neue Bindungspartner einer Protein-Familie zu ermitteln, welche an der Schnittstelle von Endocytose und Aktin-Cytoskelett identifiziert worden war, der Syndapine. Die Verifizierung und funktionelle Charakterisierung der Interaktion potentieller Bindungspartner sollte zu einer Erweiterung und Vertiefung unseres Verständnisses synaptischer Prozesse beitragen.

Mit Hilfe des Hefe-zwei-Hybrid-Systems konnten eine Reihe putativer Interaktionspartner identifiziert werden. So ist das Protein EHD3 ein gehirntypischer Vertreter der Familie der EHD-Proteine, welche für die Rezyklierung von Membranproteinen von Bedeutung sind. Durch Copräzipitationsprüfungen und Colokalisationsstudien konnte demonstriert werden, daß es sich bei den Angehörigen dieser Protein-Familie um differenzielle Interaktionspartner der NPF-Motive der Syndapin-Isoformen I und II handelt. Damit sind Syndapine in die verschiedenen Schritte der Membrantransportprozesse involviert und können sowohl in der Endocytose als auch in der Rezyklierung von beispielsweise AMPA-Rezeptoren fungieren. Ein weiterer Interaktionspartner ist Rhotekin 2. Rhotekine sind in der Signalübertragung durch G-Proteine und Rho-GTPasen von Bedeutung. Copräzipitationsprüfungen ergaben, daß ein C-terminales PxxP-Motiv mit der SH3-Domäne der Syndapine interagiert und daß die Interaktion direkt ist. In Solubilisationsanalysen konnte Rhotekin 2 als integrales Membranprotein charakterisiert werden, doch zeigten Lokalisationsstudien in hippocampalen Neuronen, daß Rhotekin 2 außerdem in den Zellkern translozieren kann. Damit könnte Rhotekin 2 als eine reversible Membranverknüpfung für Syndapine dienen. Das neue Protein Synbape schließlich interagiert ebenfalls über ein C-terminales PxxP-Motiv direkt mit der SH3-Domäne der Syndapine. Es ist exklusiv in Gehirn und Testis exprimiert und zeigt in endogenen Copräzipitationen, in *in-vivo*-Proteinkomplex-Rekonstruktionen und in Colokalisationsanalysen eine Interaktion mit Syndapin. Syndapin und Synbape modulierten in Überexpressionsexperimenten außerdem die Morphologie dendritischer Dornfortsätze in synergistischer Weise. Stimulationsexperimente zeigten ferner eine aktivitätsabhängige Translokation des endogenen Proteins in den Nukleus, wo es speziell in Nukleoli nachgewiesen werden konnte. Zusammengefasst legen die Daten für Synbape eine Rolle als Signal in der synaptischen Transmission nahe und deuten auf eine Funktion der Interaktion von Synbape und Syndapin in der Dornenmorphologie und damit auch in der Plastizität von Synapsen hin.