

Abstract

Die Lokalisierung von mRNAs in definierte subzelluläre Kompartimente wird in Nervenzellen und in zahlreichen nicht-neuronalen Zellsystemen beobachtet. Der gerichtete RNA-Transport, verbunden mit lokaler Translation der Transkripte, ermöglicht die Ausbildung und den Erhalt der polaren Natur von Zellen. Er wird durch Sequenzen innerhalb der transportierten RNA, sogenannte *cis*-agierende Elemente, bestimmt. Diese treten in Wechselwirkungen mit Proteinen, *trans*-agierenden Faktoren genannt, unter Ausbildung von transportkompetenten Ribonukleoprotein-Komplexen.

Die mRNA für das Vasopressin (VP) Vorläuferprotein gehört zu einer Gruppe von Transkripten, die *in vivo*, in magnozellulären Neuronen des Hypothalamus der Ratte, in das Axon und in die Dendriten transportiert werden. In dieser Arbeit wurde ein Protein biochemisch gereinigt, identifiziert und charakterisiert, welches spezifisch an die dendritische Lokalisierungssequenz der VP mRNA (VP-DLS), das *cis*-agierende Element, das den dendritischen Transport in Neuronen vermittelt, bindet. Das Protein wurde als das multifunktionelle Poly(A)-Bindungsprotein der Ratte (rPABP) identifiziert. Das in der Evolution konservierte PABP beinhaltet N-terminal 4 RNA-Bindungsdomänen (RRM, *RNA recognition motif*) sowie einen C-Terminus, der an zahlreichen Protein/Protein-Wechselwirkungen beteiligt ist. PABP bindet mit hoher Affinität an den Poly(A)-Schwanz eukaryotischer mRNAs und fördert durch seine Interaktion mit Initiationsfaktoren am 5'-Ende des Transkriptes die Initiation der Translation. Zudem vermag es an nicht-Poly(A)-Sequenzen zu binden. Diese Interaktionen resultieren in unterschiedlichen Funktionen wie positive und negative Translationskontrolle sowie Stabilisierung/Destabilisierung definierter mRNAs. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass rPABP über seine Domänen RRM 3+4 an die VP-DLS, welche keine längeren Adenin-reichen Abschnitte aufweist, bindet. Für die spezifische Protein/RNA-Interaktion ist jedoch das gesamte PABP erforderlich. Vermutlich wird seine Bindungsspezifität an die VP-DLS durch weitere Proteine moduliert, deren Interaktionsabschnitte der Deletionsmutante RRM 3+4 fehlen. Für diese Annahme spricht auch die Tatsache, dass gereinigtes rPABP nur ineffizient an die VP-DLS bindet.

In dieser Arbeit wurden zudem erste Experimente durchgeführt, um die Funktion des rPABP im Metabolismus der VP mRNA zu analysieren. Die Expression des VP-Vorläuferproteins bei gleichzeitiger Überexpression des PABP in HEK 293-Zellen zeigte eine Reduktion der Konzentrationen des Vorläuferproteins und der VP mRNA. Dies Ergebnis weist auf einen möglichen Einfluss des PABP auf die Stabilität der VP mRNA hin.