

### 3 Einleitung

Interaktion und Anpassung an die Umgebung ist ein Grundzug des Lebens. In höheren Organismen vermitteln Nervenzellen zu weiten Teilen diese Vorgänge. Zur Ausbildung eines funktionellen Nervensystems müssen sich auch die einzelnen Nervenzellen vor allem während der Entwicklung stark verändern und anpassen. Neuritenwachstum, Identifikation des Zielgewebes, Kontaktaufnahme und schließlich Eliminieren von fehlerhaften Verbindungen sind hier essentielle Prozesse. Letzter Schritt der Ausdifferenzierung ist die Wahl eines dem Zielgewebe entsprechenden Transmittersystems. Die Veränderung und Anpassung hält auch im erwachsenen Organismus auf subzellulärem Level an. So können dort die synaptischen Vorgänge moduliert werden. Wie im folgenden beschrieben nehmen die Neurotrophine eine wichtige Rolle in der Modulation all dieser sehr unterschiedlichen Prozesse ein.

#### 3.1 Biologische Funktion der Neurotrophine

Bereits in den vierziger Jahren wurde festgestellt, dass Spinalganglien stark in transplantiertes Tumorgewebe einwachsen. Diese Nervenwachstumsaktivität konnte anschließend auch in anderen Geweben entdeckt werden und führte zur Identifikation des „Nerve Growth Factors“ (NGF) (Levi-Montalcini and Hamburger, 1953;Cohen, 1960). 20 Jahre später öffnete die biochemische Reinigung des Neurotrophins „Brain Derived Neurotrophic Factor“ (BDNF) den Weg zur Identifizierung der Familie der Neurotrophine (Barde et al., 1982;Leibrock et al., 1989;Hofer and Barde, 1988). In kurzer Folge wurden über Sequenzhomologie die Proteine Neurotrophin-3 (NT3) (Maisonpierre et al., 1990;Ernfors et al., 1990;Hohn et al., 1990), Neurotrophin-4/5 (NT4/5) (Berkemeier et al., 1991;Hallbook et al., 1991;Ip et al., 1992), Neurotrophin-6 (NT6) (Gotz et al., 1994) und später auch das Neurotrophin-7 (NT7) (Nilsson et al., 1998) identifiziert.

Die Funktion der Neurotrophine geht weit über den ursprünglichen trophischen Befund hinaus. So wirken sie nicht nur als Neuritenwachstumsfaktor sondern auch als Chemoattraktant. In Kultur wachsen sensorische Neuronen auf die Neurotrophinquelle hin (Gundersen and Barrett, 1979). Und auch *in vivo* konnte vor kurzem sogar zeitaufgelöst das Verlassen sensorischer Neuronen von ihrer normalen Bahn hin zu einer exogen eingeführten Neurotrophinquelle verfolgt werden (Tucker et al., 2001).

Im Zielgewebe angelangt zeigen die Neuronen eine starke Abhängigkeit von der Präsenz von Neurotrophinen. Ist nicht ausreichend Neurotrophin vorhanden, so stirbt

die Nervenzelle ab. Da das Zielgewebe allerdings nur limitierte Mengen sezerniert, kommt es zum Absterben eines großen Teils der Neuronen (Oppenheim, 1991). Auf diese Weise werden Gewebegröße und Axonenzahl in quantitative Relation gesetzt.

Das Überleben funktionell verschiedener Neuronen ist von unterschiedlichen Neurotrophinen abhängig. Dies konnte vielfach *in vitro* und *in vivo* z.B. durch die Blockade von Neurotrophinen mit Antisera gezeigt werden (Cohen, 1960; Johnson, Jr. et al., 1980; Rohrer et al., 1988; Gaese et al., 1994). Besonders anschaulich wurden die Ergebnisse in der somatosensorischen Innervierung von genetisch hergestellten Deletionsmutanten. Je nachdem, ob die Gene für NGF, BDNF, NT3 oder ihrer entsprechenden Rezeptor-Tyrosinkinasen in Mäusen zerstört wurden, fehlen die nozizeptiven, taktilen oder propriozeptiven Nerven (Snider, 1994; Klein, 1994).

Nicht nur das Überleben sondern auch das Ausbilden unterschiedlicher Funktionalität wird von Neurotrophinen beeinflusst. NGF abhängige sensorische Neuronen können in NGF-*Knockout*-Mäusen am Leben erhalten werden, wenn zusätzlich auch eine wesentliche Komponente des Apoptoseapparats der Zelle eliminiert wird. Doppel-*Knockout*-Mäuse, die einerseits NGF und andererseits das proapoptotische Protein BAX nicht exprimieren, zeigen daher überlebende sensorische Neuronen. Diese Neuronen erreichen aber nicht ihr eigentliches Zielgebiet und bilden zudem den ihnen typischen nozizeptiven Phänotyp nicht aus (Patel et al., 2000). Während hier noch weitere Faktoren einen Einfluss haben können, kann in sympathischen Neuronen ein direkter Einfluss von Neurotrophinen auf den Transmitterphänotyp gezeigt werden. So bildet sich in Gegenwart von NGF ein adrenerges, in Gegenwart von NT3 hingegen ein cholinerges Transmittersystem heraus. Interessanterweise können diese Kulturen erst den einen Phänotyp einnehmen und anschließend durch den Wechsel des Neurotrophins zum jeweils anderen Transmitterphänotyp überführt werden (Brodski et al., 2000). Während dieser Beobachtung eine veränderte Transkription zugrunde liegt, können auch transskriptionsunabhängige Transmitterwechsel gezeigt werden. So wird in Mischkulturen von sympathischen Neuronen mit glatten Muskelzellen von denselben Neuronen einerseits durch NGF Norepinephrin andererseits durch BDNF Acetylcholin ausgeschüttet, die jeweils komplementäres Verhalten der Muskelzellen hervorrufen (Slonimsky et al., 2001).

Aber nicht nur während der Entwicklung sondern auch im erwachsenen Organismus werden Neurone von Neurotrophinen geformt und verändert. Ihre Beteiligung in Prozessen der neuronalen Plastizität konnte gezeigt werden. So zeigen *bdnf*<sup>-/-</sup> Tiere

eine reduzierte Ausbildung des mit Lernen in Verbindung gebrachten Effekts der „Long Term Potentiation“ (LTP) (Korte et al., 1995). Die exogene Zugabe von BDNF zu Schnitten von Hippocampi dieser Mäuse führt hingegen wiederum zu nahezu vergleichbarer LTP wie in Schnitten von wildtyp Mäusen (Patterson et al., 1996). Eine Reduktion der LTP kann auch durch anti-BDNF oder anti-TrkB Antiseren hervorgerufen werden (Figurov et al., 1996; Kang et al., 1997; Chen et al., 1999). Darüber hinaus korreliert die Fähigkeit, LTP zu entwickeln, mit hoher endogener BDNF/TrkB-Expression. So ist LTP in Hippocampi von Tieren vor dem Postnataltag 15 kaum induzierbar. Wird BDNF jedoch schon zu einem früheren Zeitpunkt (P12-13) exogen zugegeben, so kann bereits zu diesen Zeitpunkten LTP beobachtet werden (Figurov et al., 1996). Darüber hinaus wird im Gehirn die Neurotrophinexpression aktivitätsabhängig reguliert (Lindholm et al., 1994). Auch die aktivitätsabhängige Sekretion von Neurotrophinen in hippocampalen Schnitten konnte beobachtet werden (Blochl and Thoenen, 1995). Aber auch im peripheren Nervensystem führen Neurotrophine zur Potenzierung vorhandener Signale. So kommt es zu gesteigertem Schmerzempfinden in nozizeptiven Neuronen in Gegenwart von NGF (Nicholas et al., 1999; Chuang et al., 2001).

Überraschenderweise konnte kurz vor Beginn meiner Arbeit in unserem Labor erstmals *in vivo* über die strukturbildende, trophische Rolle von Neurotrophinen hinaus auch ihre Apoptose induzierende Wirkung gezeigt werden. So bewirkt die Rezeptorbindung von NGF z.B. in der sich entwickelnden Retina nicht das Überleben sondern den Tod von neuronalen Zellen (Frade et al., 1996).

### 3.2 Struktur der Neurotrophine

Die Neurotrophine bilden eine kleine Familie von derzeit sechs Mitgliedern: NGF, BDNF, NT3, NT4/5, NT6 und NT7. Während NGF, BDNF, NT3 und NT4/5 in allen untersuchten Säugetieren gefunden wurden, konnten NT6 und NT7 nur in Fischen nachgewiesen werden.

Die Synthese erfolgt als 27-30 kD großes Präprotein. Der ca. 14 kD große N-Terminus ermöglicht die Faltung des restlichen Proteins im Endoplasmatischen Retikulum (Suter et al., 1991). Während die N-terminale Hälfte proteolytisch abgespalten wird, dimerisieren die fertigen Neurotrophinmoleküle über eine konservierte hydrophobe Oberflächenstruktur (McDonald et al., 1991). Heterodimersierung unterschiedlicher Neurotrophine ist *in vitro* (Arakawa et al., 1994; Radziejewski and

Robinson, 1993) und in überexprimierenden Systemen möglich (Jungbluth et al., 1994). *In vivo* konnte sie bisher nicht nachgewiesen werden. Nach sowohl konstitutiver als auch aktivitätsabhängiger Sekretion (Blochl and Thoenen, 1995) führen die Neurotrophindimere durch Bindung an ihre Rezeptoren zu deren Dimerisierung und Aktivierung (Jing et al., 1992).

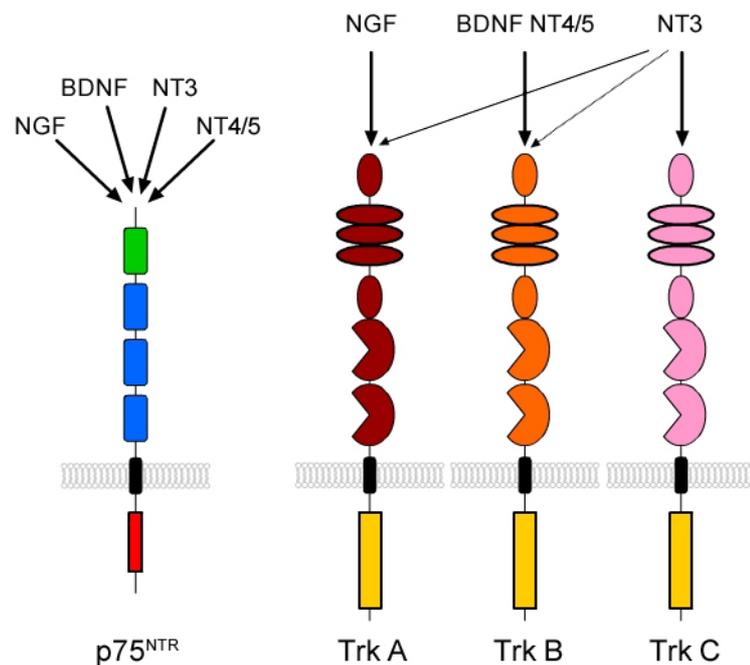
Aber nicht nur die abgespaltenen Neurotrophindimere sondern auch das unprozessierte Proprotein zeigt eigenständiges Verhalten. So konnte kürzlich gezeigt werden, dass das unprozessierte Proprotein eine stark veränderte Selektivität in der Bindung zu seinen Rezeptoren aufweist (Lee et al., 2001).

Zusätzlich zur Ähnlichkeit der Aminosäuresequenz (ca. 50%) zeigen die Neurotrophine eine starke strukturelle Verwandtschaft (McDonald and Chao, 1995). Drei Disulfidbrücken stabilisieren zwei Paare  $\beta$ -Faltblattstrukturen zu einem charakteristischen Knoten Motiv („cystein knot“). Dieses Motiv findet sich ebenfalls bei zwei weiteren Wachstumsfaktorfamilien: Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) und Platelet Derived Growth Factor (PDGF)-Familie (McDonald and Hendrickson, 1993). Während die strukturbildenden Aminosäuren stärker konserviert sind, zeigen die flexiblen Regionen eine größere Varianz (McDonald and Chao, 1995). Sie sind für die selektive Bindung der unterschiedlichen Neurotrophine an ihre jeweiligen Neurotrophinrezeptoren verantwortlich (Wiesmann et al., 1999; Banfield et al., 2001).

Die Neurotrophine sind stark basisch. Die Proteine der extrazellulären Matrix wie z.B. Proteoglykane weisen hingegen sauren Charakter auf. Es wird daher vermutet, dass durch die unspezifische Assoziation der Neurotrophine an diese Proteine eine Beschränkung der Neurotrophin Aktivität auf den Ort der Ausschüttung erreicht wird.

### 3.3 Die Rezeptoren der Neurotrophine

Die biologische Aktivität von Neurotrophinen wird über ein einzigartiges zweigeteiltes Rezeptorsystem vermittelt (Abbildung 1). Zwei strukturell vollständig verschiedene Rezeptortypen, p75<sup>NTR</sup> sowie die drei Rezeptoren TrkA, TrkB und TrkC, binden die Neurotrophine. Während die Trk Rezeptoren über eine intrazelluläre Tyrosinkinase Domäne verfügen, weist p75<sup>NTR</sup> keine enzymatische Aktivität auf (Kaplan and Miller, 2000). Alle Neurotrophine binden p75<sup>NTR</sup> mit vergleichbarer Affinität. Die Trk Rezeptoren hingegen zeigen starke Präferenz für einzelne Neurotrophine. So bindet TrkA NGF, TrkB sowohl BDNF als auch NT4/5 und TrkC NT3 (Abbildung 1).



**Abbildung 1: Die Neurotrophinrezeptoren**

$p75^{\text{NTR}}$  besteht aus 4 extrazellulären Cysteinmotiven (grünes und blaue Rechtecke), einer Transmembrandomäne (schwarzes Rechteck) und einer intrazellulären *Death*-Domäne (rotes Rechteck). Die Trk Rezeptoren hingegen enthalten 2 Cysteincluster (vertikal gestreckte Ovale), 3 Leucinreiche Domänen (horizontal gestreckte Ovale) und 2 IgG-ähnliche Domänen (eingekerbte Ovale), eine Transmembrandomäne (schwarzes Rechteck) und eine intrazelluläre Tyrosinkinase-Domäne (gelbes Rechteck). Während alle Neurotrophine mit ähnlicher Affinität an  $p75^{\text{NTR}}$  binden, bindet NGF an TrkA, BDNF und NT4/5 an TrkB und NT3 an TrkC. Mit schwächerer Affinität bindet NT3 zudem sowohl an TrkA als auch an TrkB.

Schwächere Affinitäten sind zusätzlich zwischen NT3 TrkA und NT3 TrkB festzustellen. Die Bindungsaffinität der Neurotrophine sowohl zu den Trk Rezeptoren als auch zu  $p75^{\text{NTR}}$  liegt bei ca.  $K_D=10^{-9}$  M. Sie ist allerdings stark vom zellulären Kontext abhängig und wird insbesondere durch die Koexpression von  $p75^{\text{NTR}}$  und Trk Rezeptoren moduliert (Esposito et al., 2001; Neet and Campenot, 2001).

### 3.3.1 Die Trk Rezeptoren

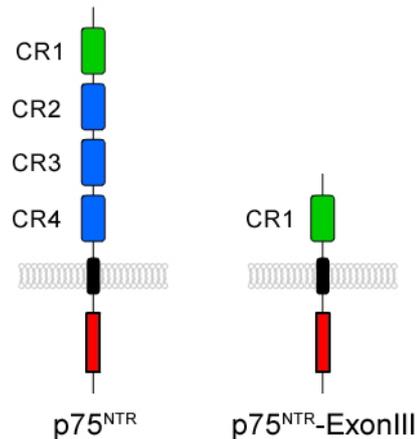
Die „Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen“ (Trk) Rezeptoren gehören zu der Familie der Rezeptor-Tyrosinkinasen. Sie wurden als Protooncogene kloniert und erst später als Rezeptoren der Neurotrophine identifiziert (Kaplan and Miller, 2000). Während die Funktion der ersten vier extrazellulären Domänen (Cysteincluster, leucinreiche Domäne, Cysteincluster, IgG-ähnliche Domäne) umstritten sind, ist die fünfte Domäne (eine IgG ähnliche Domäne) notwendig und ausreichend für die Ligandenbindung (Abbildung 1)(Wiesmann et al., 1999).

Die intrazelluläre Kinasedomäne ist hochgradig konserviert. Wie auch bei anderen Rezeptor-Tyrosinkinase führt die Ligandenbindung zur Dimerisierung und Autophosphorylierung der Rezeptoren. Aufbauend auf den Erkenntnissen zuvor identifizierter Tyrosinkinase-Rezeptoren (EGFR, Insulin Rezeptor, Ephrine-Rezeptoren) wurden die intrazellulären Interaktoren und die aktivierten Signalkaskaden identifiziert. Die wichtigsten Signalwege sind einerseits die Ras, Raf, MAP Kinase Kaskade, die zu Proliferation und Differenzierung von Neuronen führt. Andererseits die PI3K, Akt1,2 Aktivierung, die in Aktivierung von Überleben unterstützenden Proteinen und Deaktivierung von apoptotischen Proteinen mündet. Die Bindung an einem weiteren phosphorylierten Tyrosin führt zur Aktivierung von PLC $\gamma$ , zur Generation von DAG und IP $_3$  mit nachfolgendem Kalziumanstieg, PKC Aktivierung und Neuritenwachstum (Kaplan and Miller, 2000; Patapoutian and Reichardt, 2001).

Viele Komponenten dieser Signalkaskaden sind identifiziert worden. Wie jedoch TrkA, TrkB und TrkC diese Signalmoleküle unterschiedlich ansprechen und inwieweit molekularer und zellulärer Kontext die Kaskaden beeinflussen, ist bisher noch nicht tiefgreifend erkundet worden. Zudem sind viele dieser Erkenntnisse häufig in Zellkultursystemen immortalisierter Neuronenzelllinien gewonnen worden. Die Übertragbarkeit auf *in vivo* Situationen gilt es weitgehend noch in Zukunft zu zeigen.

### 3.3.2 Der Neurotrophinrezeptor p75<sup>NTR</sup>

P75<sup>NTR</sup> ist ein Typ 1 Transmembranprotein (Johnson et al., 1986; Radeke et al., 1987). Es besteht je nach Spezies aus rund 400 Aminosäuren. Der Rezeptor ist hochgradig glukosyliert, wodurch er im SDS-PAGE nicht als 45 kD sondern namensgebend als ca. 75 kD großes Protein erscheint. Zusätzlich wurde kürzlich eine verkürzte Splicevariante nachgewiesen (von Schack et al., 2001) (Abbildung 2). Während dort die intrazelluläre Domäne vollständig intakt ist, fehlen drei der vier extrazellulären Cysteindomänen und somit ein Großteil der extrazellulären Domäne. Ligandenbindung ist nicht mehr möglich. P75<sup>NTR</sup> ist das erste identifizierte Mitglied der TNFR -Superfamilie. Es konnte daher lange Zeit nicht wie bei den Trk Rezeptoren auf Erkenntnisse über verwandte Proteine zurückgegriffen werden. Zur Untersuchung seiner Signaltransduktionswege existiert zudem nach wie vor kein zuverlässiges zelluläres Assaysystem. Inzwischen besteht die TNFR-Superfamilie aus 26 Mitgliedern unter anderem CD40, TNFR1&2 und Fas (Locksley et al., 2001). Sie definiert sich über die konservierte Wiederholung von Cysteinen in der



**Abbildung 2: P75<sup>NTR</sup>-Splicevariante**

Die Cysteinmotive (CR1-4) definieren die TNFR-Superfamilie. Kürzlich wurde eine p75<sup>NTR</sup>-Splicevariante identifiziert, die das Exon 3 und damit die Motive CR2-4 fehlen. Ligandenbindung ist nicht mehr feststellbar. In dem 1992 hergestellten p75<sup>NTR</sup>-Knockout (p75<sup>NTR</sup>-/-<sup>ExonIII</sup>) ist diese Splicevariante nach wie vor exprimiert.

extrazellulären Domäne, die für die Stabilisierung der gestreckten extrazellulären Domäne und für die Ligandenbindung verantwortlich sind (Dobrowsky et al., 1995). Die Mitglieder der Familie besitzen keine endogene katalytische Aktivität. Häufig sind in der intrazellulären Domäne allerdings verschiedene Protein-Protein-Interaktionsdomänen vorhanden. Vielfach findet sich dort als herausragendes Strukturelement eine *Death*-Domäne, die die Bindung zytosomatischer Proteine mit einer eben solchen Domäne ermöglicht (Locksley et al., 2001). Wie der Name bereits suggeriert, sind Proteine mit dieser Domäne in Zelltod involviert.

P75<sup>NTR</sup> nimmt allerdings in der TNFR-Superfamilie eine Sonderrolle ein (Locksley et al., 2001). So sind TNF Rezeptoren involviert in Prozesse des erwachsenen Organismus, während p75<sup>NTR</sup> vor allem während der Entwicklung aktiv ist. Während die anderen inzwischen identifizierten 25 Rezeptoren der Familie vor allem in Zellen des Immunsystems exprimiert werden, findet sich p75<sup>NTR</sup> besonders in Zellen des Nervensystems. Während die TNF-Rezeptoren trimere Cytokine binden, interagiert p75<sup>NTR</sup> mit dimeren Neurotrophinen. Zwar besitzt p75<sup>NTR</sup> wie viele TNF Rezeptoren ebenfalls eine intrazelluläre *Death*-Domäne, sie zeigt jedoch eine eigene Tertiärstruktur (Liepinsh et al., 1997). Zudem zeigen sich Unterschiede der Intronverteilung auf genomischem Level. Offensichtlich hat sich p75<sup>NTR</sup> recht früh in der Evolution von der TNFR-Familie abgetrennt.

Acht Regionen bzw. Modifikationen erscheinen bei p75<sup>NTR</sup> insbesondere in funktioneller Hinsicht erwähnenswert:

1) P75<sup>NTR</sup> enthält vier der die Familie definierenden extrazellulären Cysteinmotive. Während der Verlust der inneren drei Cysteinmotive in der Splicevariante zum Verlust der Neurotrophinbindung führt, kommt dem äußeren Motiv in anderen Mitgliedern der Superfamilie die Funktion einer ligandenunabhängigen Oligomerisierungsdomäne zu (Chan et al., 2000).

2) Der membrannahe Bereich sowohl intra- als auch extrazellulär und die Transmembranregion ist hochgradig konserviert und zeigt keine Verwandtschaft zu weiteren Proteinen (Large et al., 1989). Seine Bedeutung war zum Zeitpunkt des Beginns dieser Arbeit ungeklärt. Inzwischen liegen Hinweise auf eine apoptotische Wirkung des intrazellulären membrannahen Bereichs vor (Coulson et al., 2000).

3) Eine intrazelluläre PEST Sequenz ist beschrieben (Large et al., 1989). Diese Domäne ist in anderen Proteinen für die kontrollierte Degradation von Proteinen verantwortlich (Rechsteiner and Rogers, 1996). Interessant aber bisher nicht untersucht ist daher, ob auch p75<sup>NTR</sup> in Abhängigkeit z.B. von Ligandenbindung internalisiert und degradiert wird. Darüber hinaus wurde die Funktion der PEST-Domäne in anderen Proteinen auch als Bindungsdomäne für die Protease Calpain gezeigt (Shumway et al., 1999). Ein Zusammenhang von Calpain und p75<sup>NTR</sup> ist bisher nicht hergestellt.

4) P75<sup>NTR</sup> ist palmitoyliert (Barker et al., 1994). Die Translokation zu sphingomyelinreichen Signalregionen der Zelle wie die Caveolae durch Palmitoylierung wurde für z.B. GFP gezeigt (Galbiati et al., 1999). Ob auch p75<sup>NTR</sup> in Abhängigkeit von dieser posttranslationalen Modifikation dort gesammelt wird, ist unbekannt.

5) Phosphorylierungen sind beschrieben (Grob et al., 1985; Taniuchi et al., 1986; Wang et al., 2000). Auch ihre Bedeutung und Regulation ist ungeklärt.

6) P75<sup>NTR</sup> besitzt eine *Death*-Domäne. Über diese Domäne interagieren proapoptische Proteine (Feinstein et al., 1995; Chapman, 1995). Allerdings findet sich in p75<sup>NTR</sup> eine räumlich veränderte Konformation. Zwei der sechs Helices, die sonst parallel angeordnet sind, kommen nahezu rechtwinklig zueinander zu liegen (Liepinsh et al., 1997). Eine Interaktion von p75<sup>NTR</sup> über diese Domäne ist nicht bekannt.

7) In der *Death*-Domäne findet sich eine Mastoparansequenz (Feinstein and Larhammar, 1990). Diese Peptid ist aus Wespengift als G-Protein aktivierende

---

Sequenz bekannt (Higashijima et al., 1990). Sie ruft in Körnerzellkulturen G-Protein-vermittelt Apoptose hervor (Yan et al., 1995). Eine Verbindung zwischen G-Proteinen und p75<sup>NTR</sup> konnte vor kurzem hergestellt werden. Offenbar nimmt p75<sup>NTR</sup> über das G-Protein RhoA Einfluß auf das Zytoskelett (Yamashita et al., 1999). Welche weiteren Proteine in diesen Vorgang involviert sind, gilt es zu klären.

8) Am äußersten C-Terminus von p75<sup>NTR</sup> findet sich abschließend eine PDZ-Bindungsdomäne. Diese Domäne vermittelt die Bindung an Proteine wie PSD95, die vor allem Transmembranproteine in Signalkomplexen sammeln (Craven and Bredt, 1998). Ob p75<sup>NTR</sup> tatsächlich z.B. in der Postsynapse lokalisiert ist, ist unbekannt.

Für die vorliegende Arbeit ist die Existenz eines p75<sup>NTR</sup>-Teil-*Knockout* und des erst kürzlich in unserem Labor hergestellten vollständigen p75<sup>NTR</sup>-*Knockout* von zentraler Bedeutung. Bereits 1992 wurde durch homologe Rekombination ein frühzeitiger Translationsabbruch in das Exon 3 des p75<sup>NTR</sup>-Genes in Mäusen eingeführt (Lee et al., 1992). In den genetisch veränderten Mäusen konnte zum damaligen Zeitpunkt kein p75<sup>NTR</sup> Protein nachgewiesen werden. Inzwischen ist in unserem Labor eine Splicevariante identifiziert worden, der das Exon 3 fehlt. Tatsächlich konnte das verkürzte Protein, dem der Großteil der extrazellulären Domäne und damit die Ligandenbindungsdomäne fehlt, auch in Westernblotextrakten der von Lee et al. hergestellten p75<sup>NTR</sup>-/- Tiere detektiert werden. In einem neuen Ansatz wurde daher von Georg Dechant das Exon 4 des Gens verändert, was zur vollständigen Eliminierung von p75<sup>NTR</sup> aus Mäusen führte (von Schack et al., 2001). Obwohl erst 2001 veröffentlicht standen beide Mauslinien bereits zu Beginn dieser Arbeit zur Verfügung. Beide Mauslinien werden in dieser Arbeit verwendet und ihrer Rekombinationsstrategie entsprechend als Teil-*Knockout* und p75<sup>NTR</sup>-/-<sup>ExonIII</sup> bzw. als vollständiger *Knockout* und p75<sup>NTR</sup>-/-<sup>ExonIV</sup> bezeichnet.

