

$\alpha 2\delta$ -Untereinheiten spannungsgesteuerter Kalziumkanäle bestimmen die erregende und hemmende Konnektivität in neuronalen Netzwerken

Martin Heine, Arthur Bikbaev, RG „Molekulare Physiologie“, Leibniz Institut für Neurobiologie, Brenneckestraße 6, 39118 Magdeburg

Die Aktivität und Informationsverarbeitung in neuronalen Netzwerken ist entscheidend durch ihre synaptische Konnektivität geprägt. Die Entwicklung synaptischer Kontakte ist ein komplexer Prozess, welcher durch die spontane Aktivität von Nervenzellen und die damit verbundene Änderung intrazellulärer Kalziumsignale initiiert wird. Die in diesem Projekt im Mittelpunkt stehenden akzessorischen $\alpha 2\delta$ -Untereinheiten von spannungsabhängigen Kalziumkanälen sind zum einen für die Expression von Kalziumkanälen wichtig. Andererseits wurden sie auch als synaptogene Moleküle beschrieben und interagieren hier mit anderen extrazellulären Molekülen. Genetische Untersuchungen von entwicklungsbedingten neurologischen Krankheiten, wie Autismus, haben bestätigt, dass veränderte Expressionsmuster dieser $\alpha 2\delta$ -Untereinheiten an der Entstehung neurologischer Krankheiten beteiligt sind.

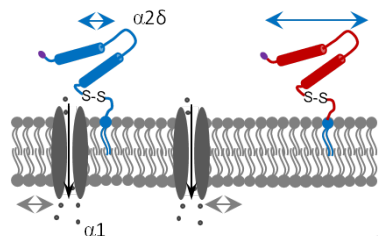
Ergebnisse unserer derzeitigen Forschung weisen darauf hin, daß die Assoziation von $\alpha 2\delta$ -Untereinheiten mit dem Kalziumkanal sehr dynamisch ist und verschiedene Isoformen der $\alpha 2\delta$ -Untereinheiten eine spezifische Rolle in der Synaptogenese spielen. Eine Verstärkung der Oberflächenexpression von $\alpha 2\delta 3$ -Untereinheiten in der frühen Entwicklungsphase von Nervenzellen führt zu einer verstärkten Genese GABAerger Synapsen, welche nicht durch die Expression von $\alpha 2\delta 1$ -Untereinheiten unterstützt wird. Eine verstärkte Expression von $\alpha 2\delta 1$ -Untereinheiten in der späteren Entwicklung von Neuronen verstärkt die Entwicklung glutamaterger Synapsen. Beide $\alpha 2\delta$ -Untereinheiten unterscheiden sich deutlich in der Struktur der $\alpha 2$ -Untereinheit. Innerhalb des Projektes werden wir durch die Anwendung von lokalisationsmikroskopischen Methoden testen, in wieweit diese strukturellen Unterschiede der $\alpha 2\delta$ -Untereinheiten relevant für die Assoziation mit verschiedenen Kalziumkanälen sind und deren Funktion und Expression in Synapsen beeinflussen. Des Weiteren werden wir untersuchen, ob $\alpha 2\delta$ -Untereinheiten mit synaptischen Adhensionsmolekülen interagieren, welche für die Etablierung und Reifung GABAerger und glutamaterger Synapsen relevant sind.

Bezugnehmend auf die klinische Relevanz des Verhältnisses von erregenden und hemmenden Synapsen stellt sich die Frage, inwieweit die Informationsverarbeitung innerhalb neuronaler Netzwerke durch die Expression von $\alpha 2\delta$ -Untereinheiten beeinflusst wird. Eine unausgewogene Entwicklung GABAerger und glutamaterger Synapsen in neuronalen Netzwerken ist ursächlich für die Entstehung von Autismus und epileptischen Aktivitätsmustern. Das Antiepileptika Gabapentin ist bekannt spezifisch an die $\alpha 2\delta 1$ -Untereinheit zu binden und die Oberflächenexpression von Kalziumkanälen zu beeinflussen. Mit der Analyse der Informationsverarbeitung in neuronalen Netzwerken wollen wir erforschen, ob die synaptogene Wirkung von $\alpha 2\delta$ -Untereinheiten spezifischen Populationen von

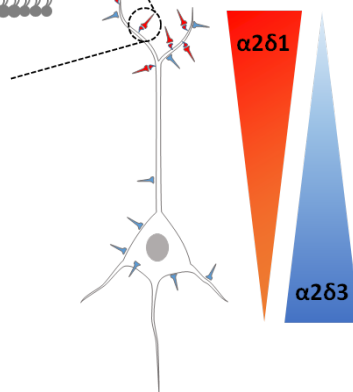
Kalziumkanälen zuzuordnen ist und die synaptische Verschaltung neuronaler Netzwerke in verschiedenen Entwicklungsperioden dominiert.

Experiment

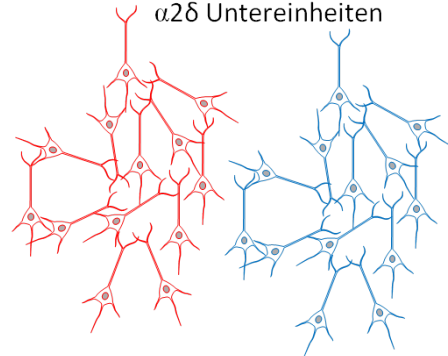
Assoziation von $\alpha\delta$ -Untereinheiten mit $\alpha 1$ -Untereinheiten



Synaptogene Funktion von $\alpha 2\delta 1$ und $\alpha 2\delta 3$ Untereinheiten



Analyse neuronaler Netzwerke mit dominanter Expression von $\alpha 2\delta$ Untereinheiten



Der Beitrag von $\alpha 2\delta$ -Untereinheiten in Bezug auf die Organisation von Kalziumkanälen und Kommunikation in neuronalen Netzwerken.