

5 Zusammenfassung

Die Transformation eines mechanischen Stimulus in einen Nervenimpuls in sensorischen Neuronen geschieht durch das Aktivieren von Transduktionsionkanälen in der Zellmembran von Nervenendungen in der Haut. Dieser Prozess wird Mechanotransduktion genannt. Er spielt eine wichtige Rolle für den Tastsinn und bei der Entstehung von Schmerz. In den letzten Jahren wurde durch genetische und electrophysiologische Untersuchungen am *Caenorhabditis elegans* (*C.elegans*) Wurm festgestellt dass die Ionenkanaluntereinheiten (MEC-4 und MEC-10) der Degenerinen/Epithelialen Natriumkanäle (DEG/ENaC) und die akzessorischen Ionenkanaluntereinheiten (MEC-2 und MEC-6) einen sensorischen Transduktionkanal bzw. einen mechanosensitiven Ionenkanal formen. Dieser mechanosensitive Ionenkanal ist mit Proteinen aus der extrazellulären Matrix und dem intrazellulären Cytoskelett verbunden. In Säugetieren sind diese molekulare Grundlagen der Mechanotransduktion bisher nicht bekannt. Diese Dissertation untersucht, ob orthologe Moleküle in Säugetieren eine ähnliche Rolle bei der Mechanotransduktion spielen, wie die Mechanotransduktionsproteine in *C. elegans*. Ein orthologes Molekül ist die Ionenkanaluntereinheit „acid-sensing ion channel (ASIC3)“ der DEG/ENaC Ionenkanäle in Säugern, denn sie ist mit den Ionenkanal MEC-4 der *C. elegans* verwandt. Deshalb ist anzunehmen, dass ASIC3 eine ähnliche Funktion bei der Mechanotransduktion hat, wie MEC-4. Hinzu kommt, dass ähnlich MEC-4 auch ASIC3 in Nervenzellen sowie deren peripheren Nervenendungen hochexpressiert ist und für eine normale Mechanotransduktion in Mäusen erforderlich ist.

MEC-2 Proteine, die eine Stomatindomäne beinhalten, interagieren und modulieren die Aktivität des MEC-4 Ionenkanals. Aufgrund der Homologie von MEC-2 und stomatinähnlichen Proteinen könnten diese ebenfalls eine solche Rolle spielen. In der vorliegenden Arbeit wird die Rolle von ASIC3 und stomatinähnlichen Proteinen (SLP) bei der Mechanotransduktion in Mäusen untersucht. Es wird gezeigt, dass eine physikalische Interaktion zwischen ASIC3 und Stomatin sowie ASIC3 und dem stomatinähnlichen Protein 3 (SLP3) in einem heterologen System vorliegt. Um zu testen, ob diese Interaktion für die Mechanotransduktion in sensorischen Neuronen wichtig ist, wurde die *in vitro* Haut-Nerv Preparation, in der die Einzelfasermehanosensitivität analysiert wird, angewendet. Die Mechanosensitivität der verschiedenen Haut-mechanorezeptoren von normalen Wildtypmäusen wird mit Mäusen verglichen, denen ASIC3 sowie ASIC3 und Stomatin fehlt. Der Verlust von ASIC3 in Mäusen führt zu einer Zunahme der Mechanosensitivität von schnelladaptierenden Mechanorezeptoren (RAM) und zu einer Abnahme der Mechanosensitivität von A-Mechanonociceptoren (AM) und

C-Fasern. Im Vergleich dazu hat der zusätzliche Verlust von Stomatin keinen Effekt an der Zunahme der Mechanosensitivität in RAM allerdings wird deren Antwort auf mechanische Reize etwas verlangsamt. Weiterhin ist die Mechanosensitivität von den AM und C-Fasern in ASIC3/Stomatin-Mutanten Mäuse vermindert. Diese Verminderung ist jedoch nicht Signifikant im Vergleich zu ASIC3-Mutaten Mäuse. Andererseits zeigen polymodale Nociceptoren (C-MH) in ASIC3/Stomatin-Mutanten Mäuse unter starkem mechanischem Stimulus eine signifikante Verminderung der Mechanosensitivität im Vergleich zu C-MH in *ASIC3*-Mutanten. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass ASIC3 für eine normale Mechanorezeptorenfunktion in Mäusen notwendig ist. Die Analyse von Mechanorezeptoren in *ASIC3/Stomatin*-Mutanten zeigte eine schwache funktionelle Interaktion zwischen ASIC3 und Stomatin.