

Molekulare Plastizität inhibitorischer Synapsen im ZNS: Rezeptorverankerung und Synaptogenese

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach

Physiologie

vorgelegt der

Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Herrn

Dr. rer. nat. Jochen Meier

geboren am 14. Oktober 1970 in Neustadt a.d. Weinstraße, Rheinland-Pfalz

Dekan: Prof. Dr. Martin Paul

Eingereicht: März 2005

Gutachter: 1. Prof. Dr. Michael Frotscher
 2. Prof. Dr. Heiko J. Luhmann



Ausgestattet mit einer vertrauenerweckenden Mikroelektrode versucht Don Quixote die Geheimnisse des Neurons zu erfahren. Nach Kuffler, Exp. Cell Res. (Suppl.) 5:493-519 (1958)

Meiner besseren Hälfte Sabine
Meinen Eltern Ingrid und Horst

Danksagung

Ich danke Frau Prof. Dr. Rosemarie Grantyn für die wissenschaftliche Betreuung meiner Arbeiten, die ich in ihrem Labor verrichten durfte. Besonders dankbar bin ich für die unzähligen fruchtbaren wissenschaftlichen Diskussionen. Ferner haben mich ihr Optimismus sowie ihre Zielstrebigkeit ausgesprochen beeindruckt und nachhaltig geprägt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Uwe Heinemann in seiner Funktion als Institutsdirektor. Besonders dankbar bin ich für seine wissenschaftlichen und beruflichen Hilfestellungen, die er mir zuteil werden ließ.

Ich danke Herrn Dr. Antoine Triller (Paris) und Herrn Dr. Daniel Choquet (Bordeaux) für die ausgesprochen fruchtbare Betreuung meiner Doktorarbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Hans-Ulrich Schairer (Heidelberg) für seine Begeisterungsfähigkeit, die sich nicht zuletzt in der Durchführung meiner Doktorarbeit in Paris äußerte. In diesem Zusammenhang möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Heinrich Betz (Frankfurt/Main) danken. Sein persönliches Beratungsgespräch, zu dem ich aus verkehrstechnischen Gründen eine Stunde zu spät erschienen war, war richtungsweisend hinsichtlich der Durchführung meiner Doktorarbeit in Paris.

Besonders dankbar bin ich Herrn PD Dr. Volker Schmieden für die Verdeutlichung der Rolle des Zufalls in der Wissenschaft. Ohne ihn hätten wir die Editierung der Glyzin-Rezeptor- α 3-mRNA möglicherweise nie entdeckt.

Ebenso bin ich den Herren Doktoren Sergei Kirischuk, Christian Henneberger, René Jüttner und Thomas Rothe für ihre stete Diskussionsbereitschaft und Hilfsbereitschaft zu großem Dank verpflichtet.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Holger Scholz, Frau Inge Grätsch und Frau Angelika Richter für ihre stete Hilfsbereitschaft, die sich in der zur Verfügungstellung von Chemikalien und Geräten äußerte. Aus gleichem Grund bin ich Frau PD Dr. Angela Skalweit und Herrn Michael Fähling zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Dr. Hans-Joachim Müller (PerkinElmer) muß ich meinen ganz besonderen Dank aussprechen. Indem er meine Diplomarbeit am DKFZ (Heidelberg) betreute, stellte er die erste Kontaktperson zur besonderen Spezies Wissenschaftler dar. Für seine Freundschaft, die seither all die Jahre überdauerte, möchte ich ihm von ganzem Herzen danken.

Für die fruchtbaren wissenschaftlichen Kollaborationen möchte ich Herrn Prof. Dr. Fritz Rathjen und Herrn PD Dr. Günter Schwarz (Braunschweig) danken.

Dem wissenschaftlichen Nachwuchs, Frau Sonja Schmidt und Frau Bhumika Singh, den Herren Jan Akyeli, Jan Walter sowie Knut Kirmse möchte ich meinen ganz besonderen Dank für ihre wissenschaftliche Kommunikationsbereitschaft und ihren Tatendrang aussprechen.

Für ihre stete Hilfsbereitschaft und experimentelle Unterstützung möchte ich Frau Ulrike Neumann danken. Ihre Aufopferungsbereitschaft und ihre experimentelle Geschicklichkeit haben sie zu einem Schlüsselement meiner wissenschaftlichen Laufbahn gemacht.

Ebenso zu Dank verpflichtet bin ich Frau Karin Przewdziecki, Frau Kerstin Rückwardt und Frau Ivonne Strömel für ihre stete Hilfsbereitschaft und experimentelle Unterstützung.

Frau Andrea Schütz sowie Frau Claudine Nguyen (Paris) möchte ich für zahlreiche Hilfestellungen im administrativen Bereich danken.

Herrn Eberhard Storch möchte ich ganz besonders für sein Engagement im Physiologie-Praktikum danken. Nicht zuletzt sein freudiger Gesichtsausdruck in den frühen Morgenstunden der Praktikumstage haben das berufliche Leben lebenswerter gemacht. In diesem Zusammenhang möchte ich auch all den Medizinstudenten/innen des dritten und vierten vorklinischen Semesters für die Freude am Unterricht danken.

Frau Sabine Jörissen bin ich zu sehr großem Dank für ihren steten Zuspruch und all die wunderbaren gemeinsamen Jahre verpflichtet.

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	6
2.	Molekulare Plastizität inhibitorischer Synapsen: Rezeptorverankerung und Synaptogenese	10
2.1	Rezeptorclusterbildung <i>versus</i> Rezeptorverankerung	10
2.1.1	Rezeptorclusterbildung	10
2.1.2	Bestätigung des <i>diffusion-trap</i> -Modells	14
2.1.3	Rezeptorverankerung	19
2.1.3.1	Molekulare Vielfalt – Funktionelle Vielfalt, Gephyrin und Partner	21
2.1.3.2	Die GABA _A R- γ 2-Untereinheit und ihre Spleißvarianten	26
2.1.3.3	RNA- <i>editing</i> der GlyR- α 3-Untereinheit	29
2.2	Synaptogenese	31
2.2.1	Dendritenwachstum und Synaptogenese	33
2.2.2	Wechselwirkungen mit anderen Neurotransmittersystemen – das Kalzium-Interface	35
3.	Übergreifende Diskussion	39
3.1	Historischer Hintergrund	39
3.2	Die postsynaptische Rezeptorverankerung ist dynamisch und reversibel	40
3.3	Regulierung der postsynaptischen Rezeptorverankerung	41
3.4	Plastizität inhibitorischer Synapsen.....	43
3.5	RNA-Editierung und neuroprotektive Therapieansätze.....	45
4.	Zusammenfassung	47
5.	Abkürzungsverzeichnis	49
6.	Zitierte Literatur	50
6.1	Eidesstattlicher Erklärung gemäß Habilitationsordnung der Charité	60