

4. Zusammenfassung

Die Signalverarbeitung im ZNS beruht auf einer räumlich und zeitlich kontrollierten Verschränkung von erregenden und hemmenden Signaleingängen an Nervenzellen. Störungen des Gleichgewichts zwischen Erregung und Hemmung im ZNS lösen schwerwiegende neuronale Erkrankungen aus. So äußern sich Fehlfunktionen des glyzineren/GABAergen Systems in neurologischen Hyperaktivitätserkrankungen, wie beispielsweise erhöhter Muskeltonus, starre Körperhaltung, Myoklonus bis hin zu epileptischen Anfällen. Eine detaillierte Kenntnis des Zusammenspiels der molekularen Bestandteile inhibitorischer Synapsen ist die Grundvoraussetzung für die Entwicklung von Therapieansätzen im Einsatz gegen ZNS-assoziierte Krankheiten. Ziel unserer Arbeit war und ist es deshalb, die Struktur-Funktion-Beziehungen an glyzineren/GABAergen Synapsen eingehender zu studieren.

Inhibitorische Synapsen befinden sich in einem dynamischen Äquilibriumzustand, in dem die Anzahl der postsynaptischen Rezeptoren, und damit die Effizienz der inhibitorischen Synapse, ständig fluktuiert. In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, daß Glyzin-Rezeptoren (GlyR) an zufälligen Stellen in die neuronale Plasmamembran eingefügt werden. Die laterale Diffusion dieser Rezeptoren in der Membran stellt die Grundvoraussetzung für postsynaptische Rezeptorfluktuationen dar. In der Postsynapse können GlyR nämlich entweder durch Bindung an Gephyrin verankert werden, oder aber weiterdiffundieren, je nachdem wie stark die Bindung an ein postsynaptisches Gephyrin-aggregat ist. Dieses Modell der postsynaptischen Rezeptorverankerung, welches in der vorliegenden Arbeit experimentelle Bestätigung fand, wurde als "*diffusion-trap*" Modell bezeichnet. Ferner wurde deutlich, daß die Regulierbarkeit der Bindung von GlyR und GABA_AR an Gephyrin eine weitere Grundlage für postsynaptische Rezeptorfluktuationen darstellt. Wir haben herausgefunden, daß bestimmte Gephyrin-Spleißvarianten die Bindung von GlyR an Gephyrin nachteilig beeinflussen. Auf diese Weise wird die funktionelle Entsprechung zwischen Prä- und Postsynapse hinsichtlich des freigesetzten Transmitters gewährleistet. Die GlyR-nicht-permissiven Gephyrin-Varianten werden nämlich vorwiegend in GABAergen postsynaptischen Domänen angetroffen. Die postsynaptische GABA_AR-Verankerung wird ebenfalls reguliert. In diesem Fall jedoch leistet die Phosphorylierung einer Spleißvariante, nämlich der GABA_AR- γ 2L-Untereinheit, einen wesentlichen Beitrag zur Kontrolle der Verankerung. Es konnte gezeigt werden, daß die GABA_AR- γ 2L-Untereinheit vorwiegend in postsynaptischen GABAergen Domänen anzutreffen ist. Dabei unterscheidet sich die GABA_AR- γ 2L- von der γ 2S-Untereinheit nur durch die Gegenwart einer kurzen phosphorylierbaren Aminosäuresequenz. Proteinkinasen werden dadurch zu entscheidenden Steuerungselementen hinsichtlich der postsynaptischen GABA_AR-Verankerung.

Zudem haben wir ein experimentelles Läsionsmodell etabliert und in der vorliegenden Arbeit diskutiert. Es eignet sich besonders gut zur Charakterisierung der vielseitigen Reorganisationsprozesse, die sich infolge einer Hirnschädigung ergeben. So konnten wir herausfinden, daß während der sogenannten *slice recovery* (zwei Stunden Inkubation in artifizieller zerebrospinaler Flüssigkeit) eine C-zu-U-Editierung der GlyR- α 3-mRNA stattfindet, die zu einer deutlichen Steigerung in der Effizienz der tonischen neuronalen Hemmung führt. Diese Entdeckung eröffnet vielversprechende Versuchsansätze zur Therapie und Prävention von Hypererregbarkeitserkrankungen. Zudem konnten wir feststellen, daß das neuronale Netzwerk mit einer Verdopplung der Anzahl inhibitorischer

Synapsen auf die Läsion reagiert. Diese Restrukturierungsprozesse sind auf erhöhte intrazelluläre Kalziumspiegel während der *slice recovery* zurückzuführen.

Schließlich haben wir die Rolle der Dendritengeometrie in der inhibitorischen Synaptogenese untersucht. Wir konnten feststellen, daß die Anzahl der Synapsen mit dem Grad der Dendritenverästelung korreliert und durch experimentelle Deaktivierung von TrkB-Rezeptoren hiervon entkoppelt werden kann. Insgesamt führten diese Untersuchungen zur Formulierung einer neuen Arbeitshypothese, in der die Synapsenneubildung im wesentlichen von zwei Faktoren abhängt. Einerseits leistet der Grad der Dendritenverästelung einen entscheidenden Beitrag zur Synaptogenese, indem er die Wahrscheinlichkeit der Kontaktaufnahme beeinflusst. Andererseits spielt die subzelluläre Verteilung der Zelladhäsionsmoleküle Neurexin, Neuroligin-1 und -2 eine große Rolle bei der räumlichen Zielsteuerung des Synapsenneubildungsprozesses.