

Michal Becker
Dr. med.

Wirkung des Elongationsfaktors 1A auf die Morphologie inhibitorischer postsynaptischer Spezialisierungen

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Joachim Kirsch

Bei der Modulation der Informationsweiterleitung an chemischen Synapsen des Nervensystems spielen dynamische Strukturveränderungen der Postsynapsen eine wichtige Rolle. Während für exzitatorische Postsynapsen einige Regulationsprozesse dieser Dynamik bereits identifiziert wurden, sind entsprechende Zusammenhänge an inhibitorischen Postsynapsen noch weitgehend unbekannt.

Es wird angenommen, dass eine Regulation der Größe und der Dynamik postsynaptischer Protein-Cluster durch das Zytoskelett der Zelle erfolgt. Über welche Signalwege und Proteine das Zytoskelett dabei seinerseits reguliert wird, ist jedoch bislang unklar.

Der eukaryontische Elongationsfaktor 1A (eEF1A), ein wesentlicher Bestandteil der Proteinsynthesemaschinerie der Zelle, liegt in hohem Überschuss zu den anderen Komponenten der Proteinbiosynthese in der Zelle vor. Durch seine Eigenschaft Aktin zu binden und zu bündeln und auch mit Mikrotubuli zu interagieren, besitzt er eine Möglichkeit der Regulation des Zytoskeletts. Kürzlich zeigte sich, dass EF1A der Ratte neben seinem Vorkommen in der postsynaptischen Dichte exzitatorischer Synapsen auch mit dem juvenilen Glycin-Rezeptor interagiert. EF1A könnte so über die Interaktion mit Elementen des Zytoskeletts lokal Einfluss auf inhibitorische postsynaptische Spezialisierungen (Postsynapse) nehmen.

In der vorliegenden Arbeit konnte eine Kollokalisierung von eEF1A und filamentösem Aktin (F-Aktin) in hippocampalen Neuronen der Ratte entlang bandförmiger Strukturen gezeigt werden. Entlang filamentöser Aktinanreicherungen lokalisiert zeigten sich auch Akkumulationen von Gephyrin, einem wesentlichen Gerüstprotein inhibitorischer Postsynapsen, sodass immunzytochemisch eine mögliche funktionelle Verbindung von eEF1A und Gephyrin-Clustern über Elemente des Aktinzytoskeletts dargestellt werden konnte.

Durch Überexpressionsexperimente des Elongationsfaktors sollten Auswirkungen auf hippocampale Neurone, im speziellen auf die inhibitorischen Synapsen dieser Neurone untersucht werden. Bei Überexpression von EF1A in hippocampalen Neuronen zeigten sich keine drastischen morphologischen Auffälligkeiten der Zellen. In kultivierten Neuronen an DIV 21 war jedoch eine zwar geringe, aber dennoch signifikante Zunahme der Anzahl von Gephyrin-Clustern sowie deren Größe und Intensität feststellbar. Da eine positive Korrelation zwischen der Größe von Gephyrin-

Clustern und der Anzahl von Rezeptoren an der inhibitorischen Postsynapse postuliert wird, ist dies ein erster Hinweis auf eine mögliche Einflussnahme des Elongationsfaktor 1A auf inhibitorische Postsynapsen. Ob der beobachtete Effekt dabei über die Interaktion des Elongationsfaktors mit Elementen des Zytoskeletts hervorgerufen wurde, bleibt zu überprüfen.