

Frank Steigerwald  
Dr. med.

## **Rolle des C-Terminus von NR2A-Untereinheiten bei der synaptischen Lokalisation von NMDA-Rezeptoren**

Geboren am 30.10.1970 in Aschaffenburg  
Reifeprüfung am 29.09.1990 in Aschaffenburg  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990/91 bis SS 1997  
Physikum am 22.09.1992 an der Universität Würzburg  
Klinisches Studium in Würzburg  
Praktisches Jahr in Aschaffenburg  
Staatsexamen am 17.04.1997 an der Universität Würzburg

Promotionsfach: Neurologie  
Doktorvater: Frau Prof. Dr. med. Hannah Monyer

Ziel der vorgelegten Arbeit war die Bedeutung des intrazellulären C-Terminus von NR2A-Untereinheiten für die Lokalisation von NMDAR in hippokampalen Pyramidenzellen zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden 2- bis 4-Wochen alte Mausmutanten analysiert, die durch Einfügen eines Stop-Codons in ihre Gensequenz NR2A-Untereinheiten ohne intrazellulären C-Terminus exprimieren. Westernblots von Vorderhirnhomogenisaten zeigten eine geringere Konzentration des NR2A-Proteins in den Mausmutanten als in Wildtyp-Mäusen. Zusätzlich konnte gezeigt werden, daß die für das Wildtyp-Protein typische Anreicherung in der postsynaptischen Dichte vom gekürzten NR2ADC-Protein nur unzureichend erreicht wurde. Immunzytochemische Untersuchungen an kultivierten Pyramidalzellen des Hippokampus wiesen weniger NR2A-positive Cluster entlang der Dendriten auf. Zudem war das NR2A-Signal gegenüber dem präsynaptischen Marker Synapsin deutlich verschoben. Die elektrophysiologischen Experimente bewiesen, daß NR2A-Untereinheiten trotz fehlender C-Termini auch in vivo als funktionelle NMDAR in der Zellmembran zu finden sind. Somatische NMDA-Ströme von CA1-Pyramidenzellen unterschieden sich dabei weder in ihrer Größe, Pharmakologie und Aktivierungs- oder Deaktivierungskinetik von Wildtyp-Mäusen. Dagegen wiesen evozierte synaptische NMDA-Ströme in Mausmutanten kleinere Amplituden und verlangsamte Kinetiken auf. Experimente mit einem NR2B-spezifischen Antagonisten zeigten, daß nur ein Teil der langsameren Deaktivierungskinetik auf eine vermehrte Aktivierung von NMDAR mit NR2B-Untereinheiten zurückzuführen war. Synaptische NMDA-Ströme zeigten in den Mausmutanten auch deshalb langsamere Kinetiken, da die Anzahl der NMDAR besonders in der subsynaptischen Membran, also nahe der präsynaptischen Freisetzungsstelle, vermindert war. Entsprechend zeigte die Messung von spontanen mEPSC, bei denen nur die subsynaptisch lokalisierten NMDAR aktiviert werden, daß die Ströme dieser NMDA-Rezeptorpopulation mit einer Abnahme von 70% am stärksten reduziert waren. Insgesamt sprechen die Daten für eine Reduktion und Umverteilung der verbliebenen NMDAR mit NR2ADC-Untereinheiten zugunsten extrasynaptischer Membranabschnitte in CA1-Pyramidenzellen und unterstreichen damit die wichtige Rolle des C-terminalen Endes der NR2A-Untereinheit für die exakte synaptische Lokalisation von NMDAR in Neuronen.