

Weiping Zhang

Dr. sc. hum.

Anoctamin Calcium-activated Chloride Channels in the Mouse Brain

Fach/Einrichtung: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas Draguhn

Obwohl bereits bekannt ist, dass Anoctamin 1 (ANO1 alias TMEM16A) und Anoctamin 2 (ANO2 alias TMEM16B) als Ca^{2+} - aktivierte Cl^- - Kanäle verschiedene Rollen innerhalb von Epithelien, glatten Muskeln und Neuronen übernehmen, weiß man nur wenig über ihre Funktionen im Gehirn. Ich zeige in meiner Arbeit eine Übersicht über die Expression von ANO1 und ANO2 im Gehirn. Überraschenderweise scheint ANO1 im gesamten Gehirn weitverbreitet zu sein, insbesondere in Interneuron-Populationen aber auch in einigen Projektionsneuronen. ANO2 konnte dagegen nur im Riechkolben, im Hippocampus und im Cerebellum nachgewiesen werden. Um mit Untersuchungen zur ANO2-Funktion im Gehirn zu beginnen, habe ich die Rolle dieses Kanals bei der Regulation der GABAergen Hemmung im Kleinhirn untersucht. Dieser Ansatz wurde gewählt, weil (1) schon ein Funktionsmodell für Ca^{2+} -aktivierte Cl^- -Kanäle im Cerebellum vorlag; (2) eine ANO2-knockout-Mauslinie zur Verfügung stand, um Effekte dieser Kanäle im Cerebellum zu identifizieren; (3) ein selektiver Kanalblocker für die pharmakologische Charakterisierung von ANO2 verfügbar war.

Postsynaptische Chloridströme in GABAergen Synapsen des Kleinhirns können durch unterschiedliche Prozesse moduliert werden. Zu diesen Prozessen gehört *DDI* (*depolarization-induced depression of inhibition*), ein calciumabhängiger Anstieg der postsynaptischen Chloridkonzentration an GABAergen Synapsen auf Purkinje-Zellen. In meiner Arbeit zeige ich, dass der Ca^{2+} - aktivierte Cl^- - Kanal ANO2 zum Zustandekommen von *DDI* beiträgt. Durch immunhistochemische Färbungen konnte ich zeigen, dass ANO2 gezielt im Dendritenbaum von Purkinje-Zellen exprimiert wird. Ganzzellableitungen von Purkinje-Zellen zeigten, dass GABAerge postsynaptische Ströme durch den ANO2-Inhibitor *T16inh-A01* systematisch verändert wurden. Zudem wurden beim Öffnen der ANO2-Kanäle, durch das lokale Anheben der Ca^{2+} -Konzentration bei Aktivierung von Kletterfasern, die GABAergen postsynaptischen Ströme reduziert. Meine Ergebnisse passen zu der Hypothese,

dass ANO2-Kanäle Chlorideinstrom in die Dendriten leiten und dadurch die intrazelluläre Chloridkonzentration anheben. Dieser Anstieg des postsynaptischen Chlorids reduziert den GABAergen Chlorideinstrom und damit den inhibitorischen Input der Purkinje-Zelle. Die zentrale Rolle von ANO2 bei diesem Prozess wurde dadurch deutlich, dass der GABAerge postsynaptische Chlorideinstrom bei $Ano2^{-/-}$ -Mäusen gegen Kletterfaseraktivierung resistent war. Im Rahmen des *DDI*-Konzepts weisen meine Daten darauf hin, dass ANO2-Kanäle *DDI* vermitteln und dadurch die Purkinje-Zellen vor übermäßiger Inhibition durch GABA schützen.