

Ingo Helbig

Dr. med.

## Markierung elektrischer Synapsen im transgenen Mausmodell

geboren am 16.02.1977 in Aachen

Staatsexamen am 02.05.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie (Klinische Neurobiologie)

Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. Hannah Monyer

Nervenzellen besitzen verschiedene Möglichkeiten, untereinander Informationen auszutauschen. Der offensichtlichen Funktion chemischer Synapsen steht dabei die subtile Funktion elektrischer Synapsen gegenüber, deren Vorhandensein und Funktion in höheren Säugetieren erst in den letzten Jahren wahrgenommen wurde. Elektrische Synapsen sind direkte Verbindungen zwischen Nervenzellen, welche hauptsächlich zwischen GABAergen Interneuronen im adulten Nervensystem bestehen. Diese Zellpopulation besitzt im Zentralen Nervensystem trotz ihrer zahlenmäßigen Unterlegenheit eine Taktgeberfunktion sowie eine große funktionelle als auch histologische Heterogenität. Connexin 36 (Cx36), ein Mitglied der für Wirbeltiere spezifische Proteinfamilie der Connexine, bildet das molekulare Korrelat der elektrischen Synapsen. In Studien mit Tieren, bei denen das Cx36 ausgeschaltet wurde, konnten erste Einblicke in die Funktion dieser direkten Zell-Zell-Verbindungen gewonnen werden.

Viele Fragen zur Funktion und Wirkungsweise elektrischer Synapsen sind bis heute unbeantwortet. Dies ist zum Teil auch der schlechten Auffindbarkeit elektrischer Synapsen im Zentralen Nervensystem zuzuschreiben, da nur eine Minderheit der Nervenzellen im adulten ZNS überhaupt elektrisch gekoppelt ist.

Um Abhilfe zu schaffen und um einen besseren Einblick in die Welt der elektrischen Synapsen gewinnen zu können, wurde in dieser Arbeit ein transgenes Mausmodell entwickelt, bei dem elektrische Synapsen *in vivo* mit einem Fluoreszenzprotein markiert sind. Mit Hilfe eines bakteriellen artifiziellen Chromosoms (BAC) wurde ein Fusionsprotein bestehend aus Cx36 und dem grün fluoreszierenden Protein EGFP als Transgen exprimiert.

Diese Arbeit beschreibt die Klonierung des Fusionsproteins und dessen Analyse sowie die Konstruktion des Transgens mit der Methode der Modifikation von bakteriellen artifiziellen Chromosomen durch homologe Rekombination in *E. coli*. Die Analyse der transgenen Tiere zeigt eine korrekte Expression des Fusionsproteins. Bei insgesamt eher schwacher Fluoreszenz können in einigen Hirnregionen wie dem Bulbus olfactorius auch *in vivo* fluoreszierende Zellen beobachtet werden.

Mit Hilfe dieses Tiermodelles soll es nun möglich werden, Cx36-exprimierende Zellen bei elektrophysiologischen Untersuchung direkt aufzufinden und anzugehen. Weiterhin erlaubt dieses transgene Tiermodell Zellkulturstudien zur Bildung und Plastizität von elektrischen Synapsen.