

Stephanie Wallenwein  
Dr. med.

## **The Influence of GSG1L on AMPA Receptor Function**

Fach/Einrichtung: DKFZ

Doktorvater: Prof. Dr. med. Jakob von Engelhardt

Im zentralen Nervensystem läuft ein Großteil der schnellen erregenden synaptischen Reizübertragung über AMPA Rezeptoren für Glutamat ab, die darüber hinaus eine Schlüsselrolle in synaptischer Kurz- und Langzeitplastizität übernehmen. Wesentliche Bestandteile des Rezeptorkomplexes sind neben vier porenbildenden Untereinheiten außerdem die mit AMPA Rezeptoren interagierenden auxiliären Proteine. Als feste Komponenten des Rezeptors beeinflussen sie sowohl seinen Transport als auch seine kinetischen Eigenschaften. Neben TARPs, CNIHs und CKAMP44, anerkannten Mitgliedern dieser Proteinfamilie, gibt es einige Kandidaten, die als auxiliäre Untereinheiten von AMPA Rezeptoren in Frage kommen, aber noch nicht näher charakterisiert sind. Vielversprechend ist hier das Protein GSG1L, das erst kürzlich in den Mittelpunkt der aktuellen Forschung rückte. Im Zuge meiner Doktorarbeit habe ich mich daher damit beschäftigt, GSG1L als mögliches Mitglied der Gruppe auxiliärer Proteine näher zu beschreiben.

Dabei konnte ich neue Erkenntnisse über die Verteilung des Proteins sowie dessen Interaktionsmuster gewinnen. Zum einen weist GSG1L im Gehirn ein spezifisches räumlich-zeitliches Expressionsmuster auf, das von keinem anderen auxiliären Protein geteilt wird. Zum anderen interagiert GSG1L in heterologen Systemen mit den Untereinheiten des AMPA Rezeptors, indem es zum vermehrten Transport von GluA1 an die Zelloberfläche führte und neben Deaktivierungs- und Desensitisierungskinetik des Rezeptors auch dessen Erholungskinetik nach Desensitierung verlangsamte. Elektrophysiologische Untersuchungen in akuten Hirnschnitten zeigten, dass der virusvermittelte Knock-down von GSG1L die kinetischen Eigenschaften von AMPA Rezeptoren weder im Gyrus dentatus, im Kortex noch im Striatum veränderte.

Gemeinsam mit mehreren kürzlich veröffentlichten Studien tragen diese Ergebnisse zu einer umfassenden Charakterisierung der auxiliären Untereinheit GSG1L bei. Ergänzt durch zukünftige Untersuchungen über das Zusammenspiel verschiedener auxiliärer Proteine können diese Kenntnisse dazu beitragen, unser Wissen über die glutamaterge Synapse zu erweitern und so ihre Rolle im Kontext funktionaler wie auch dysfunktionaler kognitiver Prozesse besser einschätzen zu können.