

Regionale und transregionale Heterogenität der Astrozytenmorphologie als funktionelle Determinante von synaptischen Astrozyt-Neuron-Interaktionen im Hippokampus

Antragsteller:

Professor Dr. Christian Henneberger
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Medizinische Fakultät
Institut für Zelluläre Neurowissenschaften

Dr. Karl Martin Schwarz, Ph.D.
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Medizinische Fakultät
Klinik für Epileptologie

Förderungszeitraum:

Förderung seit 2014

Projekt Beschreibung:

Die synaptische Übertragung und deren Plastizität werden durch den schnellen reziproken Signalaustausch zwischen Astrozyten und Neuronen auf synaptischer Ebene mitbestimmt. Dieser Signalaustausch erfolgt meist durch diffundible Botenstoffe. Es ist daher wahrscheinlich, dass die Effizienz des Signalaustauschs von der räumlichen Nähe zwischen neuronalen Strukturen und perisynaptischen Astrozytenfortsätzen und damit entscheidend von der Astrozytenmorphologie abhängt. Daher sollte die Variabilität der Astrozytenmorphologie einen wesentlichen Einfluss auf die Eigenschaften der synaptischen Übertragung haben. In der Tat konnten wir zeigen, dass die strukturelle Heterogenität von Astrozyten in der hippokampalen Region CA1 (stratum radiatum) des Nagers eine große Bedeutung für die präsynaptische Freisetzung von Neurotransmittern aus CA3-CA1-Synapsen hat. Durch die Kombination von Zweiphotonenanregung, Fluoreszenzmikroskopie und neuen elektrophysiologischen Verfahren konnten wir zeigen, dass die variable strukturelle Komplexität von Astrozyten die präsynaptische Kurzzeitplastizität über astrozytäre Glutamatrezeptoren bestimmt. Dabei spielt wahrscheinlich die Nähe von Astrozytenfortsätzen zu synaptischen Strukturen eine Rolle. In diesem Projekt wollen wir daher erstens untersuchen, inwieweit die regionale morphologische Heterogenität darüber bestimmt, wie stark lokale glutamaterge CA3-CA1 Synapsen und GABAerge Verbindungen von Astrozytenfortsätzen kontaktiert werden und somit deren Funktion beeinflussen können. Um dies zu untersuchen, haben wir die Technik der expansion microscopy etabliert. Mittels ExM können wir die räumlichen Beziehungen zwischen Synapsen und perisynaptischen Astrozytenfortsätzen auflösen, was mit beugungsbegrenzter Lichtmikroskopie ohne ExM nicht möglich ist. Zweitens werden wir unsere Untersuchungen auf benachbarte Gewebeschichten der CA1-Region ausdehnen, in welchen Astrozyten eine deutlich verschiedene Morphologie zeigen und andere dendritische Domänen der gleichen CA1-Pyramidenzellen und deren dortige Synapsen kontaktieren. Hier werden wir die Rolle der transregionalen Heterogenität und Spezialisierung der Astrozytenstruktur für die lokalen Eigenschaften von Synapsen entschlüsseln. Wir werden drittens herausarbeiten, ob und wie die Heterogenität der astrozytären Morphologie bestimmt, mit welcher Wahrscheinlichkeit und Amplitude Astrozytenfortsätze mit Ca²⁺-Transienten auf synaptische Stimuli antworten. Abschließend werden wir viertens offenlegen, welche Rolle die strukturelle Heterogenität von Astrozyten im menschlichen Hippokampus spielt. Hierfür werden die oben beschriebenen Techniken in nicht-sklerotischen menschlichen Hippokampi aus der Epilepsiechirurgie eingesetzt. Zusammen sollen diese Experimente die Rolle der regionalen und transregionalen Heterogenität von Astrozyten für die physiologisch bedeutsamen Astrozyt-Neuron-Interaktionen etablieren.

Quelle:

<https://gepris.dfg.de/gepris/projekt/254855223?language=de>