

Charakterisierung eines Bindungspartners von CHL1 und Analyse der Morphologie und des Verhaltens bei CHL1-defizienten, NrCAM-defizienten und CHL1/NrCAM-doppeldefizienten Mäusen

Neurale Zellerkennungsmoleküle vermitteln zelluläre Kontakte während der Entwicklung und im ausgereiften Nervensystem. Die L1-Familie der Zellerkennungsmoleküle ist eine Subfamilie der Immunoglobulin-Superfamilie und umfasst vier transmembrane Mitglieder bei Säugetieren: L1, CHL1, NrCAM und Neurofascin. Diese Moleküle modulieren zelluläre Vorgänge wie Migration, axonale Wegfindung und synaptische Plastizität und nehmen dadurch Einfluss auf Lernen und Gedächtnisbildung. Mutationen der Gene der L1-Familie sind mit schwerwiegenden neuropsychiatrischen Erkrankungen assoziiert.

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die Funktionen von CHL1 und NrCAM auf verschiedenen Ebenen. Die Ligandenbindungen des zuletzt identifizierten transmembranen Mitglieds der L1-Familie, CHL1, sind bisher noch wenig untersucht. Daher ist in dieser Arbeit der einzige identifizierte Bindungspartner von CHL1 weiter charakterisiert worden. Da wesentliche Eigenschaften dieses Bindungspartners wie die vollständige Genstruktur und cDNA Sequenz nicht gezeigt werden konnten, besteht die Notwendigkeit weiterer Experimente.

Um spezifische Funktion von CHL1 und NrCAM *in vivo* zu untersuchen, erfolgte ein direkter Vergleich von CHL1-defizienten, NrCAM-defizienten und CHL1/NrCAM-doppeldefizienten Mäusen. Die Projektionen hippocampaler Moosfasern und der olfaktorischen sensorischen Axone sind im Zusammenhang mit der Proteinexpression dieser Moleküle untersucht worden. Zusätzlich wurde die Grössenausprägung des ventrikulären Systems und des cerebellaren Vermis untersucht. Auf der Verhaltensebene erfolgte ein Vergleich der Einzel- und Doppelmutanten bezüglich der Motorkoordination und der akustischen Reizfilterung.

Im Gegensatz zu CHL1-defizienten Mäusen weisen NrCAM-defiziente Mäuse keine Fehlprojektionen hippocampaler Moosfasern auf, zeigen aber, ähnlich wie CHL1-defiziente Mäuse, Fehlprojektionen der olfaktorischen Axone. Die axonalen Fehlprojektionen der Doppelmutanten spiegelten die Abweichungen der Einzelmutanten wieder. Die Proteinexpression der beiden Moleküle lässt vermuten, dass CHL1 als Rezeptor auf den einwachsenden olfaktorischen Axonen die Wegfindung dieser Fasern steuert, während NrCAM möglicherweise durch seine repulsive Wirkung die Wegfindung dieser Axone optimiert. CHL1-defiziente Mäusen zeigen eine Vergrößerung der lateralen und des dritten Ventrikels, während NrCAM-defiziente Mäuse eine Verkleinerung dieser Ventrikel und eine Erweiterung des vierten Ventrikels aufweisen. Die Grössen der lateralen und des dritten Ventrikels der Doppelmutanten waren mit den Wildtypmäusen vergleichbar. Die Erweiterung des vierten Ventrikels blieb bei den Doppelmutanten erhalten und korrelierte mit einer Verkleinerung des cerebellaren Vermis bei den NrCAM-defizienten Mäusen und den Doppelmutanten. Zusätzlich zeigten alle Mutanten ein spezifisches Muster an Grössenveränderungen einzelner cerebellarer Lobuli des Vermis mit partiell gegenläufigen Auswirkungen der Mutationen von CHL1 und NrCAM bei den Doppelmutanten. Der Rota-Rod Test zur Messung der Motorkoordination und die Präpuls-Inhibition zur Erfassung der akustischer Reizfilterung liess keine Abweichungen bei den Einzel- und Doppelmutanten erkennen.

Zusammenfassend zeigt die Untersuchung der mutanten Mäuse sowohl überlappende als auch spezifische Funktionen von CHL1 und NrCAM bei der axonalen Wegfindung und der Grössenausprägung morphologischer Strukturen ohne eine Verstärkung der Phänotypen bei den Doppelmutanten. Grössenveränderungen des ventrikulären Systems und des cerebellaren Vermis der Doppelmutanten weisen auf teilweise gegenläufige Funktionen dieser Moleküle hin. Die Motorkoordination und die Reizfilterung war bei den mutanten Mäusen nicht verändert.