

Zusammenfassung

HCN-Kanäle (*hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated channels*) werden durch Hyperpolarisation der Zellmembran aktiviert und durch zyklische Nukleotide reguliert. In Säugetieren sind vier HCN-Isoformen bekannt (HCN1-HCN4). Jede der vier HCN-Isoformen besitzt ein charakteristisches Expressionsmuster im Gehirn, wobei die Expression der einzelnen Isoformen in vielen Hirnregionen überlappt. Die Aufgaben, die HCN-Kanäle im Gehirn erfüllen, sind vielfältig. HCN-Kanäle steuern beispielsweise die Ausbildung rhythmischer Aktivität in Neuronen. Die physiologische Bedeutung von HCN-Kanälen wird deutlich, wenn man ihre Funktion *in vivo* ausschaltet: Im Mausmodell beeinträchtigt der Verlust von HCN1-Kanälen das Erlernen motorischer Aufgaben, der Verlust von HCN2-Kanälen führt dagegen zu Ataxie und „Absence“-Epilepsie. Die Eigenschaften der HCN-Ströme im Gehirn unterscheiden sich von den Eigenschaften heterolog exprimierter, homomerer (d.h. aus einer Isoform zusammengesetzter) HCN-Kanäle. Eine mögliche Erklärung hierfür ist das Vorkommen heteromerer HCN-Kanäle, die aus unterschiedlichen HCN-Isoformen zusammengesetzt sind. Heteromere HCN-Kanäle sind bisher nur in wenigen Studien und überwiegend in heterologen Expressionssystemen untersucht worden.

Im Rahmen meiner Doktorarbeit habe ich die heteromere Zusammensetzung von HCN-Kanälen im heterologen Expressionssystem und in verschiedenen Hirnregionen (olfaktorischer Bulbus, Hippocampus, Cerebellum und Ventral-/Mittelhirn) untersucht. Ich konnte zeigen, dass HCN-Kanäle *in vitro* und *in vivo* als Heteromere vorliegen. Im Gehirn treten alle möglichen Kombinationen aus zwei unterschiedlichen HCN-Isoformen auf. Das Auftreten der verschiedenen Isoformkombinationen ist gewebespezifisch. Zudem weisen elektrophysiologische Messungen darauf hin, dass die Bildung von Heteromeren die Eigenschaften der HCN-Ströme verändert: Bei der Ko-Expression von HCN1 und HCN3 in HEK293-Zellen entstehen Kanäle, die cAMP-sensitiver sind und schneller Öffnen als homomere HCN1- oder HCN3-Kanäle.

Abstract

Hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated (HCN) channels are activated by hyperpolarization of the membrane and are regulated by cyclic nucleotides. In mammals, four HCN isoforms have been identified (HCN1-HCN4). Each of the four HCN isoforms shows a distinct expression pattern in the brain with considerable overlap between the different isoforms in many regions of the brain. HCN channels fulfill numerous tasks in the brain. For example, HCN channels control the rhythmic activity of neurons. The physiological role of HCN channels becomes evident when their function is abolished *in vivo*: The learning of motor tasks is severely impaired in HCN1 knock-out mice, while HCN2 knock-out mice show ataxia and suffer from absence epilepsy. The properties of native HCN currents differ from those of heterologously expressed, homomeric (i.e. composed of one isoform) HCN channels. This could be explained by the occurrence of heteromeric HCN channels, which are composed of different HCN isoforms. Heteromeric HCN channels have only been investigated in a few studies, most of which used heterologous expression systems.

In my PhD thesis, I investigated the composition of heteromeric HCN channels in a heterologous expression system and in different brain regions (olfactory bulb, hippocampus, cerebellum and ventral/midbrain). My data show that HCN channels form heteromers *in vitro* and *in vivo*. In the brain, all possible combinations of two different HCN isoforms can be found, and the occurrence of the different isoform combinations is tissue-specific. Electrophysiological measurements indicate that heteromerization changes the properties of HCN currents: Co-expression of HCN1 and HCN3 in HEK293 cells leads to the formation of channels that seem to be more sensitive to cAMP and open faster than homomeric HCN1 or HCN3 channels.