Spannungsabhängige Kalziumkanäle: Neue Einblicke mit Hilfe transgener Mausmodelle

Norbert Klugbauer, Verena Specht & Andrea Welling

Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Technische Universität München

Spannungsabhängige Kalziumkanäle spielen für die Regulation der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration eine zentrale Rolle und tragen somit zur Signalverarbeitung in zahlreichen Zellen bei. Die Öffnung der Kalziumkanäle wird primär durch das Membranpotential bestimmt, wird aber auch durch Hormone, Proteinkinasen, Phosphatasen, Toxine und Medikamente beeinflusst. Kalziumkanäle sind heterooligomere Proteinkomplexe, die aus bis zu 5 Untereinheiten gebildet werden. Die wichtigste ist die porenbildende α_1 Untereinheit. Die übrigen Untereinheiten besitzen modulatorische Funktionen und werden als β, $\alpha_2\delta$ und γ Hilfsuntereinheiten bezeichnet. Aufgrund elektrophysiologischer Messungen lassen sich L-, N-, P-, Q-, R- und T-Typ Kanäle unterscheiden. Diese Vielfalt spiegelt sich auch anhand der Zahl der Kalziumkanalgene wieder. Zur Aufklärung der zahlreichen physiologischen Funktionen an denen Kalziumkanäle beteiligt sind, werden natürlich vorkommende Mausmutanten und zunehmend transgene Mausmodelle verwendet. Dieser Artikel gibt einen Überblick zu den vorhandenen Mausmodellen und verdeutlicht am Beispiel der gewebespezifischen Deletion eines L-Typ Kalziumkanals das Potential transgener Ansätze.

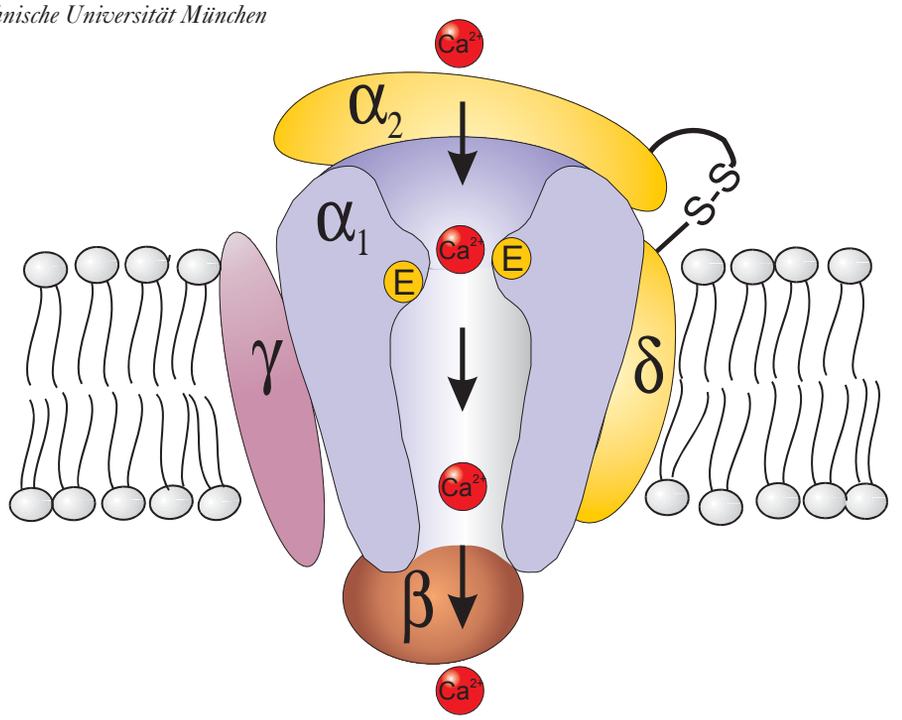

Abb. 1: Aufbau des Kalziumkanalkomplexes. Spannungsabhängige Kalziumkanäle sind heterooligomere Komplexe, die aus bis zu fünf Untereinheiten gebildet werden. Die α_1 Untereinheit bildet die Pore, beinhaltet den Selektivitätsfilter, Spannungssensor und die Bindungsstellen der Kalziumkanalblocker. Die anderen Untereinheiten können die biophysikalischen Eigenschaften des Kanals verändern und sind teilweise auch für die Membranlokalisation des Kanals verantwortlich.

Aufbau und genetische Vielfalt von Kalziumkanälen

▶ Spannungsabhängige Kalziumkanäle bestehen aus einer porenbildenden α_1 Untereinheit und den β, $\alpha_2\delta$ und γ Hilfsuntereinheiten (*Abb. 1*) (HOFMANN *et al.*, *1999*). Es gibt 10 Gene die für α_1 Untereinheiten codieren, 4 für β, 4 für $\alpha_2\delta$ und 8 für γ. Aufgrund ihrer elektrophysiologischen Eigenschaften, aber auch aufgrund von Sequenzvergleichen werden Kalziumkanäle in drei Gruppen, Ca_v1 bis Ca_v3 eingeteilt (*Abb. 2*) (ERTEL *et al. 2000*). Ca_v1 und Ca_v2 bilden zusammen die Familie der high voltage aktivierten (HVA) Kalziumkanäle und unterscheiden sich grundlegend von den low voltage aktivierten (LVA) Kalziumkanälen.

Die Ca_v1 bzw. L-Typ Kalziumkanäle werden von den klassischen Kalziumkanalblockern wie den Dihydropyridinen (z.B. Nifedipin), Phenylalkylaminen (z.B. Verapamil) und Benzothiazepinen (z.B. Diltiazem) gehemmt. Ca_v2 Kalziumkanäle werden mit Hilfe spezifischer Toxine unterschieden. Ca_v3 Kanäle werden durch Kurtoxin inhibiert.

Der Aufbau einer HVA α_1 Untereinheit und eine Beschreibung deren funktioneller Domänen ist in *Abbildung 3* dargestellt.

Physiologische Funktionen von Kalziumkanälen: Genetische Modelle

Sowohl die Etablierung transgener Mausmodelle, als auch die Identifizierung und Charakterisierung von natürlich auftretenden Mutationen ermöglichen neue Einblicke in die physiologischen Funktionen von Kalziumkanälen. *Tabelle 1* gibt einen Überblick über die heute bekannten Mutationen in Genen der α_1 Untereinheiten. Weiterhin existieren auch zahlreiche Modelle zur Funktion der Hilfsuntereinheiten (siehe hierzu HOFMANN *et al.*, *1999;* MUTH *et al.*, *2001*).

Untereinheit	Gewebe	Spezies	GE/KO	Phänotyp	Art der Mutation bzw. Cre-Linie	Literatur
$Ca_v1.1$	Skelettmuskel	Maus	GE	Letal (elektromechanische Kopplung beeinträchtigt)	missense (IVS6 Deletion)	a
		Mensch	GE	Familiäre hypokaliämische periodische Paralyse Maligne Hyperthermie	missense in IIS4 bzw. IVS4 missense R1086H	b, c
$Ca_v1.2$	Herz, glatter M., ZNS	Maus	KO	Embryonal letal (<14.5 p.c.)		d
	Glatter Muskel		gKO	Reduzierte Darmperistaltik, Dilatation der Gefäße, reduzierter Blasentonus	Induzierbare glattmuskel- spezifische Cre (SM22)	e
	Hippocampus		gKO	Lernen und Gedächtnis beeinträchtigt	NEX Cre	e
	β-Zellen des Pankreas		gKO	Erste Phase der Insulinfreisetzung stark reduziert	RIP Cre	e
$Ca_v1.3$	ZNS, Cochlea, Herz, Drüsen, glatter M.	Maus	KO	Taubheit, Arrhythmie, Bradykardie		f
$Ca_v1.4$	Retina	Mensch	GE	Angeborene Nachtblindheit	mindestens 20 verschiedene	g, h
$Ca_v2.1$	ZNS	Maus	KO	Fortschreitende Bewegungsstörung, veränderte synaptische Transmission, Defekte im Kleinhirn, Dystonie		i, j
		Mensch	GE	Rückenmark- und Kleinhirnschädigung Wiederkehrende Bewegungsstörungen Angeborene Migräne mit Halbseitenlähmung	Insertion von poly(Gln) Poly(Gln), missense, Stop 8 verschiedene missense	k l k
$Ca_v2.2$	ZNS	Maus	KO	Verminderte sympathische Effekte, erhöhte Herzfrequenz, erhöhter Blutdruck, verminderte neuropathische Schmerzen		m, n
$Ca_v2.3$	ZNS, Herz, Drüsen	Maus	KO	Reduzierte somatische inflammatorische Schmerzantwort, veränderte Glucosehomöostase		o, p
$Ca_v3.1$	ZNS	Maus	KO	Fehlen spontaner Aktivität in thalamokortikalen Neuronen, Resistenz gegenüber bestimmten Formen von Epilepsie		q

a) Chaudhari 1992; b) Ptacek et al., 1994; c) Jurkatt-Rott et al., 1994; d) Seisenberger et al., 2000; e) Specht et al., unveröffentlicht; f) Platzer et al., 2000; g) Strom et al., 1998; h) Boycott et al., 2001; i) Jun et al., 1999; j) Fletcher et al., 2001; k) Ishikawa et al., 1999; l) Ophoff et al., 1996; m) Ino et al., 2001; n) Saegusa et al., 2001; o) Saegusa et al., 2000; p) Pereverzev et al., 2002; q) Kim et al., 2001

Tab. 1: Die Tabelle gibt einen Überblick über konventionelle und gewebespezifische knock-out Mausmodelle sowie über Erkrankungen, die auf Mutationen in Kalziumkanalgenen zurückzuführen sind. KO = knock-out; gKO = gewebespezifischer knock-out; GE = genetische Erkrankung.

Punktmutationen im Spannungssensor des $Ca_v1.1$ Kalziumkanal führen zu hypokaliämischer periodischer Paralyse, einer autosomal dominanten Form einer Skelettmuskelerkrankung. Die Deletion des Gens von $Ca_v1.1$ führt zum Verlust der elektromechanischen Kopplung im Muskelgewebe.

Auch die Deletion des $Ca_v1.2$ Kalziumkanals ist letal. Um dennoch die physiologischen Funktionen dieses Kanals untersuchen zu können, wurde in unserem Labor das $Ca_v1.2$ Gen konditional inaktiviert. Mit Hilfe des Cre/loxP-Systems ist es möglich das $Ca_v1.2$ Gen gewebespezifisch zu deletieren (*Abb. 4*). Hierzu wurden die Exons 14 und 15 mittels „gene targeting" mit loxP Sequenzen flankiert. Durch Einkreuzung von Mäusen, die die Cre Rekombinase unter Kontrolle gewebespezifischer Promotoren exprimieren, kann der $Ca_v1.2$ Kalziumkanal gezielt inaktiviert werden.

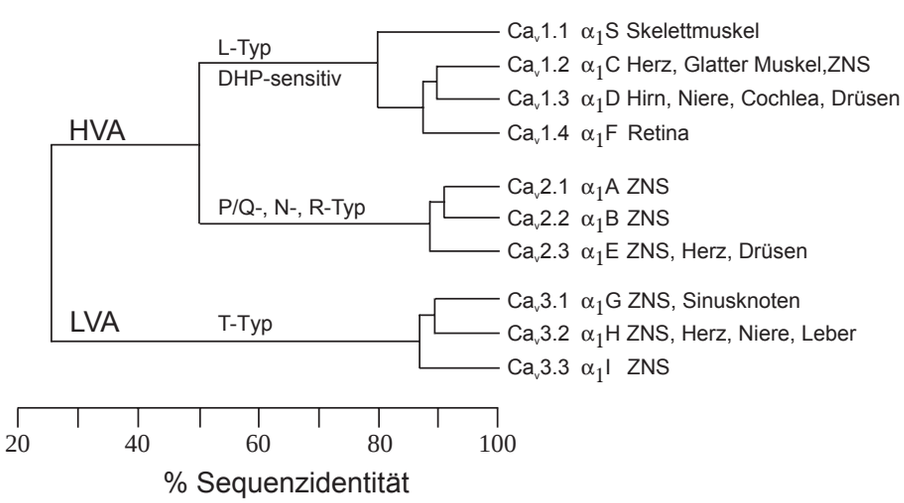

Abb. 2: Genetische Vielfalt der α_1 Untereinheiten. Der phylogenetische Vergleich der α_1 Untereinheiten dient als Grundlage für die Klassifizierung der Kalziumkanäle in drei Gruppen. Ca_v1 und Ca_v2 werden als high voltage-activated (HVA) Kalziumkanäle zusammengefasst. Ca_v3 Kalziumkanäle werden auch als low voltage-activated (LVA) Kanäle bezeichnet. Neben der aktuellen Ca_v Nomenklatur sind noch die früheren α_1 Bezeichnungen und die Gewebeverteilung aufgeführt.

Erste Untersuchungen haben ergeben, dass die spezifische Deletion von $Ca_v1.2$ im Hippocampus zu einer Beeinträchtigung von Lernen und Gedächtnis führt. Die Deletion von $Ca_v1.2$ in den β-Zellen des Pankreas führt zu einer Reduktion der ersten Phase der Insulinfreisetzung. Zur Deletion von $Ca_v1.2$ im glatten Muskel wurde eine induzierbare Cre Linie erzeugt (Kühbandner *et al., 2000*). Nach Applikation des Liganden Tamoxifen wird Cre aktiviert und führt zur Rekombination. Etwa zwei bis drei Wochen nach Tamoxifengabe erkranken die transgenen Tiere an einem paralytischen Ileus und sterben vermutlich an einer Durchwanderungsperitonitis. Die Analyse dieser Tiere zeigt, dass der Darm weitgestellt ist, die Gefäße dilatiert sind und der Blasentonus reduziert ist.

Die Deletion des Gens von $Ca_v1.3$ in der Maus führt zu Taubheit und zur Veränderung der Aktionspotentiale im Sinusknoten. Sekundär werden auch morphologische Veränderungen wie die Degeneration von Haarzellen beobachtet.

Die Entdeckung von $Ca_v1.4$ war erst durch die Charakterisierung von Mutationen, die zu X-chromosomal-gekoppelter Nachtblindheit führen, möglich. Diese Mutationen führen zur Reduktion der Neuro-

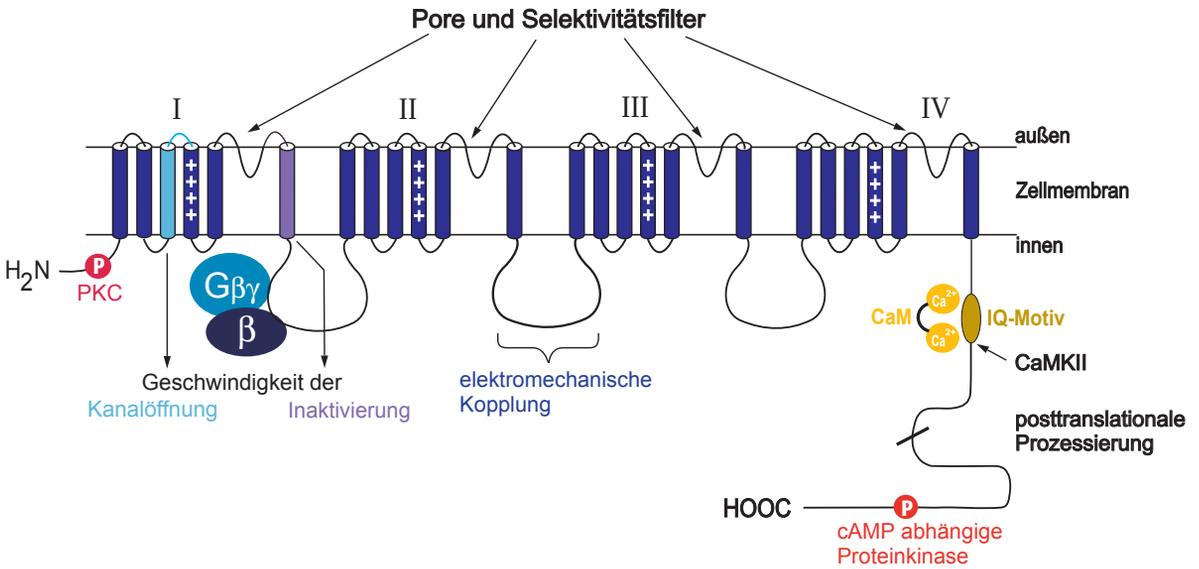

Abb. 3: Struktur einer HVA α_1 Untereinheit. Die α_1 Untereinheit ist aus vier homologen Domänen (I-IV) aufgebaut. Jede Domäne wiederum besteht aus sechs Transmembransegmenten (S1–S6), von denen das vierte (S4) den Spannungssensor des Kanals bildet. Der Bereich zwischen S5 und S6 ist für die Ausbildung der Pore verantwortlich. Die kurze Schleife zwischen S5 und S6 bildet den Selektivitätsfilter. Das IS3 Segment ist für die Geschwindigkeit der Kanalöffnung, das IS6 Segment für die der Inaktivierung wichtig. In der Schleife zwischen Domäne I und II ist die Bindungsstelle für die β Untereinheit und – im Falle der Ca_v2 Kalziumkanäle – die der G-Protein βγ Untereinheiten lokalisiert. Die Interaktion mit dem Ryanodinrezeptor wird durch die intrazelluläre Schleife zwischen Domäne II und III von $Ca_v1.1$ vermittelt. Die Ca^{2+} abhängige Inaktivierung wird durch Bindung von Ca^{2+}-Calmodulin an ein IQ-Motiv im C-terminus der α_1 Untereinheit unterstützt. Eine Phosphorylierung kardialer Ca_v1 Kanäle durch cAMP abhängige Proteinkinasen erfolgt am C-Terminus des Kanals (Ser1928). Weitere Phosphorylierungen sind durch Proteinkinase C oder CaMKII vermittelt.

transmitterfreisetzung in den Photorezeptoren.

Der $Ca_v2.1$ Kanal wird in hoher Dichte im Cerebellum und Hippocampus exprimiert und spielt eine zentrale Rolle für die Freisetzung von Neurotransmittern. $Ca_v2.1$ knock-out Tiere zeigen etwa ab dem zehnten Lebenstag Ataxien. Mit zunehmendem Alter werden die Ataxien immer ausgeprägter und die Tiere sterben nach etwa 4 Wochen. Beim Menschen sind drei Erkrankungen bekannt, die mit Mutationen im $Ca_v2.1$ Gen einhergehen. Punktmutationen (z.B. in IS4, IIS6, IVS6) führen zu angeborener Migräne mit Halbseitenlähmung, Kalziumkanalmutanten mit vorzeitigem Stopcodon oder der Einbau von multiplen CAG Wiederholungen bedingen wiederkehrende Bewegungsstörungen.

$Ca_v2.2$ knock-out Tiere besitzen eine normale Lebenserwartung. Nach beidseitigem Carotisverschluss ist bei diesen Tieren der Barorezeptorreflex stark vermindert. Weiterhin konnte an isolierten linken Vorhöfen das Fehlen positiv inotroper Effekte nach Stimulation des Sympathikus gezeigt werden.

$Ca_v2.3$ knock-out Mäuse zeigen eine verminderte somatische inflammatorische Schmerzantwort. $Ca_v2.3$ ist demzufolge ein essentieller Faktor für die Kontrolle von Schmerzverhalten und stellt damit ein mögliches Zielmolekül zur Blockade der Nociception dar.

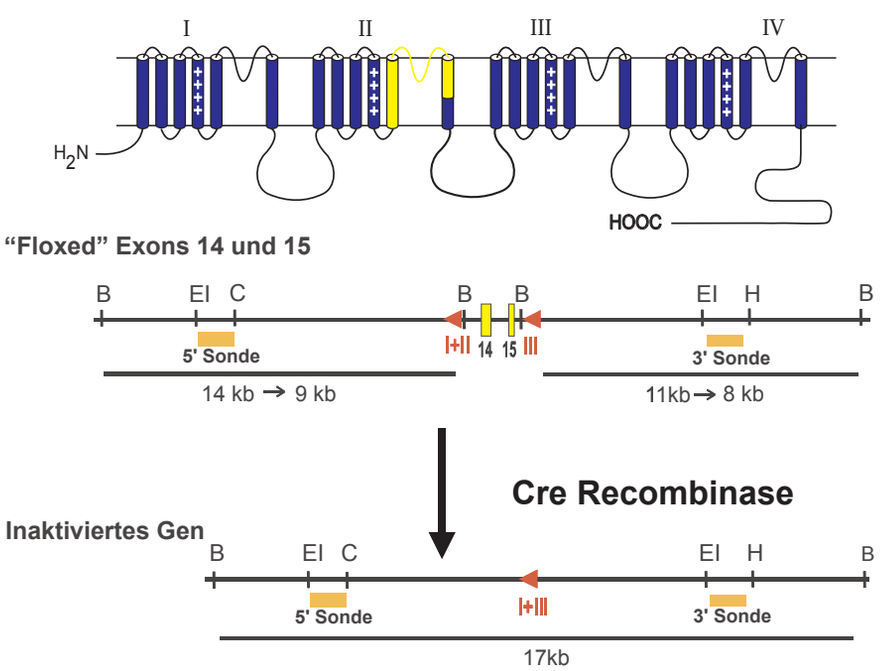

Abb. 4: Beispiel für die gewebespezifische Deletion von $Ca_v1.2$. Zur gewebespezifischen Deletion von $Ca_v1.2$ wurden in dessen Gen 5´- und 3´-terminal der Exons 14 und 15 mit Hilfe homologer Rekombination loxP Sequenzen (rote Dreiecke) eingefügt. Die Cre Rekombinase führt zu einer Deletion dieser Exons, zu einer Leserahmenverschiebung im Exon 16 und somit zur Entstehung eines verkürzten funktionslosen Kalziumkanals. Mäuse, die die Cre Rekombinase unter der Kontrolle gewebespezifischer Promotoren exprimieren, werden in die „gefloxte" $Ca_v1.2$ Linie eingekreuzt. Zum Nachweis der Rekombination wurden Southern-Blot Hybridisierungen durchgeführt. Abkürzungen: B = BamHI, C = ClaI, EI = EcoRI, H = HindIII. I+II, diese loxP Sequenz ist durch eine vorausgegangene Rekombination entstanden, bei der eine Neomycin-Resistenzkassette entfernt wurde.

LVA Kanäle werden in hoher Dichte im Thalamus exprimiert und sollen hier für die Generierung von synchronen „spike and wave“ Entladungen wichtig sein. Dieser Zusammenhang konnte kürzlich anhand von $Ca_v3.1$ knock-out Tieren bestätigt werden.

Ausblick

Die Verwendung transgener Tiere hat sich zur Analyse der physiologischen Funktionen von spannungsabhängigen Kalziumkanälen als außerordentlich wichtig herausgestellt. Von zunehmender Bedeutung wird sicherlich die Möglichkeit der gewebespezifischen und induzierbaren Deletion von Kalziumkanälen sein. Gerade bei letalen Gendeletionen hat man keine Alternative um deren Funktion im Tiermodell untersuchen zu können. Induzierbare knock-out Systeme haben zudem den Vorteil, dass man potenzielle Folgen der Gendeletion während der Embryonalentwicklung ausschließen kann. Die heute verfügbaren Techniken Gene gewebespezifisch und sogar zeitspezifisch zu inaktivieren eröffnen neue Wege zur Analyse der physiologischen Funktionen spannungsabhängiger Kalziumkanäle.

Literatur

Boycott, K.M., Maybaum, T.A., Naylor, M.J., Weleber, R.G., Robitaille, J., Miyake, Y., Bergen, A.A., Pierpont, M.E., Pearce, W.G., Bech-Hansen, N.T. *(2001)* A summary of 20 CACNA1F mutations identified in 36 families with incomplete X-linked congenital stationary night blindness, and characterization of splice variants. *Hum Genet. 108:91–97*

Chaudhari N. *(1992)*: A single nucleotide deletion in the skeletal muscle-specific calcium channel transcript of muscular dysgenesis (mdg) mice. *J. Biol. Chem. 267: 25636–25639*

Ertel, E.A., Campbell, K.P., Harpold, M.M., Hofmann, F., Mori, Y., Perez-Reyes, E., Schwartz, A., Snutch, T.P., Tanabe, T., Birnbaumer, L., Tsien, R.W., Catterall, W.A. *(2000)*: Nomenclature of voltage-dependent calcium channels. *Neuron 25: 533–535*

Fletcher, C.F., Tottene, A., Lennon, V.A., Wilson, S.M., Dubel, S.J., Paylor, R., Hosford, D.A., Tessarollo, L., McEnery, M.W., Pietrobon, D., Copeland, N.G., Jenkins, N.A. *(2001)*: Dystonia and cerebellar atrophy in Cacna1a null mice lacking P/Q calcium channel activity. *FASEB J. 15: 1288–1290*

Hofmann, F., Lacinova, L., Klugbauer, N. *(1999)*: Voltage-dependent calcium channels: From structure to function. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 13:*, 33–87

Ino, M., Yoshinaga, T., Wakamori, M., Miyamoto, N., Takahashi, E., Sonoda, J., Kagaya, T., Oki, T., Nagasu, T., Nishizawa, Y., Tanaka, I., Imoto, K., Aizawa, S., Koch, S., Schwartz, A., Niidome, T., Sawada, K., Mori, Y. *(2001)*: Functional disorders of the sympathetic nervous system in mice lacking the a1B subunit (Cav2.2) of N-type calcium channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. 98: 5323–5328*

Ishikawa, K., Fujigasaki, H., Saegusa, H., Ohwada, K., Fujita, T., Iwamoto, H., Komatsuzaki, Y., Toru, S., Toriyama, H., Watanabe, M., Ohkoshi, N., Shoji, S., Kanazawa, I., Tanabe, T., Mizusawa, H. *(1999)*: Abundant expression and cytoplasmic aggregations of α_{1A} voltage-dependent calcium channel protein associated with neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 6. *Hum. Mol. Genet. 8: 1185–1193*

Jun, K., Piedras-Renteria, E.S., Smith, S.M., Wheeler, D.B., Lee, S.B., Lee, T.G., Chin, H., Adams, M.E., Scheller, R.H., Tsien, R.W., Shin, H.-S. *(1999)*: Ablation of P/Q-type Ca^{2+} channel currents, altered synaptic transmission, and progressive ataxia in mice lacking the α_{1A} subunit. *Proc. Natl. Acad. Sci. 96: 15245–15250*

Jurkatt-Rott, K., Lehmann-Horn, F., Elbaz, A., Heine, R., Gregg, R.G., Hogan, K., Powers, P.A., Lapie, P., Vale-Santos, J.E., Weissenbach, J., Fontaine, B. *(1994)*: A calcium channel mutation causing hypokalemic periodic paralysis. *Hum. Mol. Gen. 3: 1415–1419*

Kim, D., Song, I., Keum, S., Lee, T., Jeong, M.-J., Kim, S.-S., McEnery, M.W., Shin, H.-S. *(2001)*: Lack of burst firing of thalamocortical relay neurons and resistance to absence seizures in mice lacking α_{1G} T-type Ca^{2+} channels. *Neuron 31: 35–45*

Kühbandner, S., Brummer, S., Metzger, D., Chambon, P., Hofmann, F., Feil, R. *(2000)*: Temporally controlled somatic mutagenesis in smooth muscle. *Genesis 28: 15–22*

Muth, J.N., Varadi, G., Schwartz, A. *(2001)*: Use of transgenic mice to study voltage-dependent Ca2+ channels. *TIPS 22: 526–532*

Ophoff, R.A., Terwindt, G.M., Vergouwe, M.N., Eijk, R.V., Oefner, P.J., Hoffman S.M.G., Lamerdin, J.E., Mohrenweiser, H.W., Bulman, D.E., Ferrari, M., Haan, J., Lindhout, D., Ommen, G.-J.B.V., Hofker, M.H., Ferrari, M.D., Frants, R.R. *(1996)*: Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca^{2+} channel gene Cacnl1a4. *Cell 87: 543–552*

Pereverzev, A., Mikhna, M., Vajna, R., Gissel, C., Henry, M., Weiergräber, M., Hescheler, J., Smyth, N., Schneider, T. *(2002)*: Disturbances in glucose-tolerance, insulin, release, and stress-induced hyperglycemia upon disruption of the $Ca_v2.3$ (α_{1E}) subunit of voltage-gated Ca^{2+} channels. *Mol. Endocrinol. 16*: 884–895

Platzer, J., Engel, J., Schrott-Fischer, A., Stephan, K., Bova, S., Chen, H., Zheng, H., Striessnig, J. *(2000)*: Congenital deafness and sinoatrial node dysfunction in mice lacking class D L-type Ca^{2+} channels. *Cell 102, 89–97*

Ptacek, L.J., Tawil, R., Griggs, R.C., Engel, A.G., Layzer, R.B., Kwiecinski, H., McManis, P.G., Santiago, L., Moore, M., Fouad, G., Bradley, P., Leppert, M.F. *(1994)*: Dihydropyridine receptor mutations cause hypokalemic periodic paralysis. *Cell 77: 863–868*

Saegusa, H., Kurihara, T., Zong, S., Minowa, O., Kazuno, A., Han, W., Matsuda, Y., Yamanaka H., Osanai, M., Noda, T., Tanabe, T. *(2000)*: Altered pain responses in mice lacking α_{1E} subunit of the voltage-dependent Ca2+ channel. *Proc. Natl. Acad. Sci. 97: 6132–6137*

Saegusa, H., Kurihara, T., Zong, S., Kazuno, A., Matsuda, Y., Nonaka, T., Han, W., Toriyama, H., Tanabe, T. *(2001)*: Suppression of inflammatory and neuropathic pain symptoms in mice lacking the N-type Ca^{2+} channel. *EMBO J. 20: 2349–2356*

Seisenberger, C., Specht, V., Welling, A., Platzer, J., Pfeifer, A., Kühbandner, S., Striessnig, J., Klugbauer, N., Feil, R., Hofmann, F. *(2000)*: Functional embryonic cardiomyocytes after disruption of the L-type α_{1C} ($Ca_v1.2$) calcium channel gene in the mouse. *J. Biol. Chem. 275: 39193–39199*

Strom, T.M., Nyakatura, G., Apfelstedt-Sylla, E., Hellebrand, H., Lorenz, B., Weber, B.H., Wutz, K., Gutwillinger, N., Ruther, K., Drescher, B., Sauer, C., Zrenner, E., Meitinger, T., Rosenthal, A., Meindl, A. *(1998)*: An L-type calcium channel gene mutated in incomplete X-linked congenital stationary night blindness. *Nature Genet. 19: 260–263*

Norbert Klugbauer

Geboren **1962**; **1983–1989** Studium der Biologie an der Technischen Universität München; **1989** Diplomarbeit am Lehrstuhl für Mikrobiologie bei Prof. Dr. K.H. Schleifer; **1989–1992** Promotion am Lehrstuhl für Mikrobiologie der TU München und am Max-Planck-Institut für Biochemie Martinsried; **1992–1998** Wissenschaftlicher Assistent am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der TU München bei Prof. Dr. F. Hofmann; **1998** Habilitation; **1999** Lehrbefugnis für Pharmakologie und Toxikologie; **seit 1999** Wissenschaftlicher Oberassistent

Verena Specht

Geboren **1970**, **1990–1996** Biologiestudium an der Technischen Universität München; **2000** Promotion am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der TU bei Prof. Hofmann über Generierung konventioneller und konditionaler $Ca_v1.2$ Mausmutanten. Seitdem wissenschaftl. Assistentin mit dem Schwerpunkt Analyse konditionaler $Ca_v1.2$ Mausmutanten.

Andrea Welling

Geboren **1962**, **1981–1987**, Biologiestudium (Diplom) an der Universität Kaiserslautern, Promotion **1991** am II. Physiologischen Institut der Universität des Saarlandes, **seit 1991** wissenschaftliche Assistentin bei Prof. Dr. F. Hofmann am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der TU München, **1992** PostDoc bei Prof. R.S. Kass an der University of Rochester, NY, USA, **2001** Habilitationsstipendium der TU München, Arbeitsschwerpunkt ist die elektrophysiologische und pharmakologische Charakterisierung von nativen und rekombinanten L-Typ Kalziumkanälen.

Korrespondenzadresse:

Norbert Klugbauer
Biedersteiner Str. 29
D-80802 München, Germany
Tel.: 089-4140 3256
Fax: 089-4140 3261
klugbauer@ipt.med.tu-muenchen.de