

Myriam Günth-Merker, geb. Günth
Dr. med.

Alpha_{1A}-adrenerge Regulation der kardialen einwärts gleichrichtenden Kaliumkanaluntereinheiten Kir2.1, Kir2.2 und Kir2.3

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Ch. A. Karle

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem kardialen einwärts gleichrichtenden Kaliumstrom I_{K1} . Dessen genaue molekulare Grundlage ist derzeit noch Thema wissenschaftlicher Diskussion, allerdings mehrten sich die Hinweise auf eine heterotetramere Zusammenlagerung von Kir2.1-, Kir2.2- und zu einem gewissen Anteil auch Kir2.3-Kanälen.

I_{K1} trägt entscheidend zur Aufrechterhaltung und Stabilisierung des Membranpotentials bei. Neben seinem Vorkommen in Kardiomyozyten kann er auch in anderen erregbaren Geweben nachgewiesen werden, wie zum Beispiel in Endothelzellen, glatten Muskelzellen der Gefäßwand und in Teilen des Zentralen Nervensystems. Das quantitative Vorkommen und die qualitative Zusammensetzung aus den einzelnen Untereinheiten differiert, sowohl zwischen den einzelnen Geweben, als auch zwischen verschiedenen Spezies.

In Kardiomyozyten ist er aufgrund seiner elektrophysiologischen Eigenschaften maßgeblich an der Phase der terminalen Repolarisation beteiligt.

Hieraus ergeben sich auch pathophysiologische Aspekte. Insbesondere am Herzen zeigen sowohl eine Abnahme der Stromdichte, sowie eine Zunahme der Stromdichte arrhythmogenes Potential. So führen zum Beispiel Mutationen im kodierenden Gen des Kir2.1-Kanals zur Ausbildung des sogenannten LQTS 7, der kardialen Manifestation der Multisystemerkrankung Andersen-Tawali-Syndrom. Hierbei kommt es aufgrund einer gestörten Repolarisation und eines destabilisierten Ruhemembranpotentials zur Ausbildung von Reentrykreisläufen, die zum Beispiel zu ventrikulären Tachykardien führen können. Beinahe spiegelbildlich dazu zeigt sich in dem erst kürzlich entdeckten SQTS 3 aufgrund einer Zunahme der Stromdichte des bereits erwähnten Kir2.1-Kanals ebenfalls ein hohes arrhythmogenes Potential mit ebenfalls Ausbildung von ventrikulären Arrhythmien bis hin zum plötzlichen Herztod. Auch im Rahmen von Vorhofflimmern konnte eine Beeinflussbarkeit durch die Aktivität des I_{K1} -Stromes gezeigt werden, hierbei auf der Grundlage einer Stromdichtenzunahme und möglicherweise ebenfalls über die Ausbildung von Reentrymechanismen. Auch im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz und der dabei entstehenden Remodellingvorgänge ist eine bestehende Prädisposition für ventrikuläre Arrhythmien möglicherweise auch auf die beobachtete Abnahme der Stromdichte des I_{K1} -Stromes zurückzuführen.

Bekannt ist bereits, dass die Aktivität des I_{K1} -Stromes durch adrenerge Signaltransduktion beeinflusst wird, zum Beispiel im Sinne einer α -adrenergen Inhibition dieses Stromes.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, auf welchen Mechanismen die Signaltransduktion beruht, die der α -adrenergen Inhibition des I_{K1} -Stromes zugrunde liegt. Hierzu wurden im Xenopusoozyten-Expressionssystem homotetramere und heterotetramere Kanäle bestehend aus Kir2.1, Kir2.2 und Kir2.3 zusammen mit α_{1A} -adrenergen Rezeptoren koexprimiert. Unter Stimulation mit Phenylephrin konnte für homotetramere Kir-2.2- und Kir2.3-Kanäle, sowie für heterotetramere Kir2.1/2.2-Kanäle eine α -adrenerg vermittelte Inhibition der resultierenden Stromdichte nachvollzogen werden. Homomere Kir2.1-Kanäle

zeigten sich gegenüber einer α -adrenergen Signaltransduktion in diesem Versuchsaufbau allerdings insensitiv. In weiteren Experimenten zeigten sich bezüglich der einzelnen Kir2.x-Kanäle Unterschiede in der zugrunde liegenden Signaltransduktion. So konnte für homomere Kir2.2-Kanäle eine Beeinflussung durch die Proteinkinasen A und C weitestgehend ausgeschlossen werden. Zum einen geschah dies durch Einsatz verschiedener, unterschiedlich spezifischer Proteinkinaseinhibitoren. Zum anderen wurden auch Kir2.2-Mutanten getestet, denen entweder potentielle Phosphorylierungsstellen für die PKA, die PKC, oder auch beiden Proteinkinasen fehlten. Es zeigte sich jedoch eine Beeinflussbarkeit der α -adrenerg vermittelten Signaltransduktion durch den Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren, hierbei insbesondere durch den Einsatz von src-Tyrosinkinaseinhibitoren. Von besonderer Bedeutung erscheint in diesem Zusammenhang, dass es zu einer wesentlichen Beeinflussbarkeit, nämlich einer Abschwächung, der α -adrenerg vermittelten Inhibition der gemessenen Stromdichte der heterotetrameren Kir2.1/Kir2.2-Kanäle kam. Da diese Heterotetramere zunehmend als molekulares Korrelat des humanen kardialen I_{K1} -Stromes angesehen werden, ist diese Beeinflussbarkeit, auch in Hinblick auf mögliche pathophysiologische Konsequenzen von besonderem Interesse. Für homomere Kir2.3-Kanäle zeigte sich die Proteinkinase C als wahrscheinlich beteiligt an der Signaltransduktion, die der durch α_{1A} -Adrenorezeptoren vermittelten Inhibition des resultierenden Stromes zugrunde liegt. Durch den Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren konnte hierbei keine Beeinflussbarkeit verzeichnet werden.

Die vorliegende Arbeit bietet somit einen ersten interessanten Einblick in die zugrunde liegenden Signaltransduktionsmechanismen α_{1A} -adrenerg vermittelter Inhibition des kardial einwärts gleichrichtenden Kaliumkanals I_{K1} . Durch dessen elektrophysiologische Eigenschaften ergeben sich daraus mögliche Ansätze zum Verständnis bestimmter ventrikulärer und supraventrikulärer Arrhythmien. In weiteren Studien könnte die Zielsetzung auf der Findung möglicher pharmakologischer Zielstrukturen zu deren Beeinflussung liegen.