

Beatrice Ursina Beinbrech  
Dr. med.

**Zur Regulation von Glukosetransport in Kardiomyozyten: Untersuchung der insulin- und kalziuminduzierten Translokation des Glukosetransporters GLUT4 in permeabilisierten Kardiomyozyten mit einer neuen Immunpräzipitation**

Geboren am 02.06.1970 in Bochum  
Reifeprüfung am 21.7.1989 in Montezuma, New Mexico (U.S.A.)  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1990 bis WS 1996/97  
Physikum am 30.3.1992 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg und Belfast (Nord Irland)  
Praktisches Jahr in Heidelberg und Zürich (Schweiz)  
Staatsexamen am 27.5.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. J.C. Rüegg

In den letzten 15 Jahren wurde eine Familie eng verwandter Transportproteine für Glukose identifiziert und charakterisiert. Kardiomyozyten exprimieren hauptsächlich GLUT1 und GLUT4, den wichtigsten Transporter des regulierten Glukosetransportes. GLUT4 wird auf verschiedene Reize ( u.a. Insulin) aus intrazellulären Vesikeln an die Zellmembran transloziert. Der intrazelluläre Prozeß, der nach Stimulation der Zelle zur Translokation von GLUT4-haltigen Vesikeln führt, ist zu großen Teilen noch ungeklärt. Erste Bestandteile der durch Insulin ausgelösten Signalkaskade sind bekannt, der Wirkmechanismus verschiedener anderer Stimuli ist jedoch noch nicht identifiziert.

In Kardiomyozyten und Skelettmuskelzellen wird GLUT4-Translokation nicht nur durch Insulin, sondern insbesondere auch durch Muskelarbeit ausgelöst. Dieser Translokationsmechanismus wird bisher kontrovers diskutiert. Als Signalvermittler werden u.a. Metaboliten, pH-Veränderungen und Kalzium postuliert.

In dieser Arbeit wurde die Auswirkung von verschiedenen Faktoren auf GLUT4-Translokation mittels Immunpräzipitation an permeabilisierten Kardiomyozyten untersucht. Das intrazelluläre Milieu der Zellen lässt sich mit dieser Methode gezielt beeinflussen, und sowohl metabolitenbedingte Veränderungen als auch pH-Änderungen können ausgeschlossen werden. Nach Prüfung des Modells wurden Zellen mit Insulin und Kalzium stimuliert. Sowohl Kalzium als auch Insulin führen zur Erhöhung des plasmamembranständigen GLUT4. Da bei gleichzeitiger Stimulation durch Kalzium und Insulin eine additive Wirkung dieser Substanzen nachgewiesen werden konnte, wurden unterschiedliche Translokationsmechanismen vermutet. Bei der weiteren Untersuchung der Insulin- sowie der Kalziumwirkung ließ sich dieser Verdacht erhärten. Während die insulininduzierte GLUT4-Translokation durch Zugabe von 200  $\mu$ M GDP $\beta$ S gehemmt wurde, zeigte sich keine signifikante Hemmung der kalziuminduzierten GLUT4-Translokation.

In Kardiomyozyten scheinen zwei unterschiedliche Translokationsmechanismen zu existieren. Ein insulininduzierter Mechanismus, der G-Protein abhängig zu sein scheint, und ein Mechanismus, der durch erhöhte intrazelluläre Kalziumionenkonzentrationen ausgelöst werden kann und bei dem sich keine direkte Abhängigkeit von G-Proteinen nachweisen lässt.