



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Die organotypische Expression und antikontraktile Funktion des Kv7.1-Kanals in kleinen Arterien der Ratte**

Autor: Angela Marianne Katharina Bachmann  
Institut / Klinik: European Center for Angioscience (ECAS) - Cardiovascular Physiology  
Doktorvater: Prof. Dr. R. Schubert

Die Kaliumkanäle der Zellmembran glatter Gefäßmuskelzellen sind von essentieller Bedeutung für die Regulation des Membranpotentials dieser Zellen und somit für die Kontraktilitätskontrolle der glatten Gefäßmuskulatur. Der zur Gruppe der spannungsabhängigen Kaliumkanäle zählende Kv7.1-Kanal zeigt keine Beteiligung am Ruhemembranpotential der glatten Gefäßmuskulatur, scheint jedoch in einigen wenigen Gefäßen funktionell aktiv zu sein und einen vasodilatatorischen Effekt zu zeigen. Ob diese selektive funktionelle Relevanz des Kv7.1-Kanals auf eine von Organ zu Organ unterschiedliche Expression des Kanals beruht, ist unbekannt.

Diese Arbeit untersucht die Hypothese, dass die Expressionsstärke des Kv7.1-Kanals in der glatten Gefäßmuskulatur unterschiedlicher Organe (organotypische Expression) die funktionelle Verfügbarkeit des Kanals bestimmt.

Zur Prüfung der genannten Hypothese wurden Mesenterial-, Nieren-, Septal- und rechte Koronararterie männlicher WISTAR Ratten mittels quantitativer Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (qPCR) zur Bestimmung des Expressionsmusters der Kv7-Kanäle (KCNQ) sowie der regulatorischen KCNE1- und KCNE4-Untereinheiten untersucht. Mit Hilfe von isometrischer Myographie wurde unter Nutzung der Kv7.1-Kanal spezifischen Aktivatoren R-L3 und ML277 und der Kv7.1-Kanal spezifischen Inhibitoren HMR1556 und JNJ303 die funktionelle Rolle des Kv7.1-Kanals untersucht.

Diese Studie zeigte in allen untersuchten Gefäßen eine starke Expression der KCNQ1- und KCNQ4-Kanaluntereinheiten sowie der inhibierenden KCNE4-Untereinheit auf mRNA Ebene.

Die funktionelle Untersuchung des Kv7.1-Kanals konnte die Effektivität der zwei unterschiedlichen funktionellen KCNQ1-Kanal-Aktivatoren R-L3 und ML277 in allen untersuchten Gefäßen nachweisen. Jedoch war HMR1556 nur in Nieren- und Mesenterialgefäßen der Ratte in der Lage, die Effekte der beiden Aktivatoren zu beeinflussen. Folglich können aktivierte Kv7.1-Kanäle in diesen Gefäßen funktionell wirksam sein.

In den Koronararterien zeigte HMR1556 keine Wirkung auf die mit den Aktivatoren behandelten Gefäße. Damit sind die Kv7.1-Kanäle in diesen Gefäßen pharmakologisch nicht zu aktivieren. JNJ303, ein Blocker von Kv7.1-KCNE1-Kanalkomplexen war in Nieren- und Mesenterialarterien wirkungslos. Daher ist in Übereinstimmung mit dem nachgewiesenen Expressionsmuster dieser Kanäle anzunehmen, dass der Kv7.1-Kanal in diesen Gefäßen nicht als heteromere Kv7.1-KCNE1-Kanalkomplex vorliegt.

Die differenzierte Prüfung der Hypothese der vorliegenden Arbeit an verschiedenen Arterien der Ratte ergab somit deutliche organotypische, funktionelle Unterschiede in der Beteiligung des Kv7.1-Kanals an der Regulation des Gefäßtonus, welche jedoch nicht allein mit Unterschieden im organotypischen Expressionsmuster des Kv7.1-Kanals erklärt werden können.

Die Interaktion des Kv7.1-Kanals mit anderen KCNQ- und KCNE-Untereinheiten ist, zum Teil auf Grund fehlender Werkzeuge, weiterhin ungeklärt, stellt aber einen essentiellen Ansatzpunkt für das genaue Verständnis der Funktion des Kv7.1-Kanals dar. Zukünftige funktionelle und elektrophysiologische Studien kombiniert mit gentechnischen Untersuchungen werden nötig sein, um die genaue Funktion des Kv7.1-Kanals zu klären.