

Thomas Michael Mundel
Dr. med.

GM2-Aktivator Protein und Vesikeltransport in den Schaltzellen des Sammelrohrs

Geboren am 11. 05. 1968 in Neckarsulm
Reifeprüfung am 27. 05. 1987 in Neckarsulm
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1988 bis WS 1994
Physikum am 20. 03. 1990 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg und der Schweiz
Staatsexamen am 05. 05. 1994 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie
Doktorvater: Prof. Dr. med. W. Kriz

In der vorliegenden Arbeit konnte die molekulare Identität eines Antigens der Schaltzellen der Niere als Gangliosid GM2-Aktivator Protein (GM2AP) aufgeklärt werden. GM2AP wurde durch einen humanen Antikörper definiert, der im Rahmen eines Routinescreenings bei einer Patientin mit habituellen Aborten aufgefallen war. Dieser Autoantikörper zeigte eine starke Immunreaktion in den Schaltzellen des Sammelrohrsystems. Mittels differenzierender morphologischer Untersuchungen konnte auf zell- und subzellulärer Ebene nachgewiesen werden, daß die Expression von GM2AP in der Niere streng auf das Sammelrohr und dort auf die Schaltzellen beschränkt war. Darüberhinaus konnte nachgewiesen werden, daß GM2AP in allen Schaltzell-Subtypen exprimiert wurde, i. e. dem protonensezernierenden A-Typ, dem bikarbonatsezernierenden B-Typ und dem intermediären γ -Typ. Ultrastrukturell war GM2AP eng mit den "studs (Hufnägeln)" assoziiert, die auf der zytoplasmatischen Seite sowohl der Zellmembran als auch der tubulovesikulären Profilen zu finden sind und die zytoplasmatische Domäne der vakuolären H^+ -ATPase (V-ATPase) darstellen. Die V-ATPase ist einem Recycling durch Endo- und Exozytose unterworfen, wobei sie - abhängig von der Stoffwechsellage - zwischen der Zellmembran und ihren intrazellulären Speichern (den tubulovesikulären Profilen) transportiert - "geschuttelt" - werden kann. Die Mechanismen, die in das Shuttling und die Endo- respektive Exozytose involviert sind, liegen weitgehend im Unklaren. Sicher scheint allein die Beteiligung der Mikrotubuli zu sein. Aufgrund der engen und ausschließlichen Assoziation von GM2AP mit der transportierbaren Form der Protonenpumpe in der Schaltzelle schien eine Rolle bei diesen Mechanismen naheliegend. Biochemische Untersuchungen hatten bereits den Nachweis erbracht, daß GM2AP kein Teil des Protonenpumpenkomplexes war. GM2AP wurde bislang niemals in Zusammenhang mit einer Nierenfunktion gebracht. Dies ist umso erstaunlicher, insofern die höchsten Mengen GM2AP bezogen auf das Organgewicht in der Niere vorkommen. Während die H^+ -ATPase sowohl in anderen Nephronabschnitten als auch in diversen extrarenalen Organen vorkommt, findet man deren "shuttling" bzw. Recycling ausschließlich in den Schaltzellen. Wir möchten deshalb eine neue Rolle für das Gangliosid GM2-Aktivator Protein als Bestandteil der Transportmaschinerie der Protonenpumpe in den Schaltzellen vorschlagen. Folgende Möglichkeiten zur Funktionsweise von GM2AP sind denkbar: (i) GM2AP könnte die Verbindung der Mikrotubuli mit den zytoplasmatischen Domänen der Protonenpumpe vermitteln. Dieser Mechanismus wäre in Analogie zu sehen mit der Funktion von Clathrin in Assoziation mit Adaptin bei der Endozytose von AQP2 in den Hauptzellen des Sammelrohrs. (ii) GM2AP könnte polar orientierte Sphingolipide der Zellmembran binden und somit am Targeting der Vesikel und damit der V-ATPase zur Zellmembran beteiligt sein. Somit könnte

GM2AP einer der postulierten Mediatoren des Vesikeltransports bzw. des "targeting" der Protonenpumpe in den Schaltzellen sein.