



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

Die Interaktion von K_v7 -Kaliumkanälen und der Na^+ - K^+ - ATPase in arteriellen glatten Muskelzellen

Autor: Simon Lux
Institut / Klinik: Centrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim (CBTM)-
Kardiovaskuläre Physiologie
Doktorvater: Prof. Dr. R. Schubert

Das Herz-Kreislauf-System dient der Versorgung aller Gewebe und transportiert Stoffwechselabbauprodukte ab. An wechselnden Bedarf angepasst wird dieser Prozess u.a. durch die Steuerung des Blutflusses. Dieser hängt entscheidend vom peripheren Gefäßwiderstand ab und kann durch den Gefäßdurchmesser beeinflusst werden. Verschiedene Arten von Kaliumkanälen, darunter auch die Familie der spannungsgesteuerten Kaliumkanäle (K_v), sowie die Na^+ - K^+ - ATPase spielen eine essenzielle Rolle in der Regulation des Ruhemembranpotentials von glatten Gefäßmuskelzellen und somit auch in der Regulation des Gefäßdurchmessers. Von besonderem Interesse ist hierbei die Kanalunterfamilie der K_v7 - oder auch KCNQ-Kanäle, deren Mutationen direkt mit menschlichen Krankheiten assoziiert sind. Ob sich die Familie der K_v7 -Kanäle und die Na^+ - K^+ - ATPase als Schlüsselstrukturen des Kontraktilitätsmechanismus von arteriellen Gefäßen gegenseitig beeinflussen, ist ungewiss. Daher wurde die Hypothese untersucht, dass K_v7 -Kaliumkanäle und die Na^+ - K^+ - ATPase funktionell miteinander interagieren.

Hierzu wurde die Kontraktilität von mesenterialen Gefäßabschnitten von männlichen Wistar-Ratten unter Verwendung der isometrischen Myographie untersucht.

Die selektive Inhibition des K_v7 -Kanals durch Verwendung von $3 \cdot 10^{-6}$ M XE991 führte zu einer Verstärkung von Methoxamin-induzierten Kontraktionen. Die Inhibition der Na^+ - K^+ - ATPase durch Ouabain führte konzentrationsabhängig ($> 3 \cdot 10^{-5}$ M) und in Abhängigkeit von der Ouabain-Inkubationsdauer zu einer Abschwächung Agonisten-induzierter Kontraktionen. Die Effekte konnten sowohl bei der Einwirkung von Methoxamin als auch bei der Einwirkung von Serotonin und Noradrenalin gezeigt werden. Daneben beeinflussen sich, in Abhängigkeit von der Ouabain-Konzentration ($> 3 \cdot 10^{-5}$ M), nicht jedoch von der Inkubationszeit, XE991 und Ouabain gegenseitig in ihrer Wirkung. Ouabain schwächte die kontraktile Wirkung von XE991, während XE991 die antikontraktile Wirkung von Ouabain verstärkte. Im Gegensatz dazu führte 10^{-5} M Ouabain während seiner kurzfristigen Wirkung, in Anwesenheit von 10^{-7} M des BK-Kanalblockers Iberiotoxin, zu einer Verstärkung der Methoxamin-induzierten Kontraktion.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass K_v7 -Kanäle eine wichtige Rolle in der negativen Feedbackregulation im kontraktile Mechanismus von arteriellen Gefäßen spielen. Die multiplen Effekte von Ouabain unterstreichen, dass die Na^+ - K^+ - ATPase mehr als nur eine Ionenpumpe ist und in diversen Abläufen der Regulation des kontraktile Apparats involviert ist. Diese Effekte sollten in Zukunft weiter untersucht werden, da nach derzeitigem Forschungsstand fehlende Übereinstimmung über den genauen Wirkmechanismus von Ouabain herrscht. Weniger eine direkte Interaktion zwischen der Na^+ - K^+ - ATPase und dem K_v7 -Kanal, vielmehr die deutliche Verringerung der Ca^{2+} -Sensitivität durch Ouabain wirkt sich auf die relative Wirkstärke von XE991 aus, wodurch sich die gegenseitige Wirkbeeinflussung erklärt. Somit konnte die Arbeitshypothese bestätigt werden, dass eine funktionelle Wechselwirkung zwischen dem K_v7 -Kanal und der Na^+ - K^+ - ATPase einen Einfluss auf die Regulation des Gefäßdurchmessers in mesenterialen Gefäßmuskelzellen hat, wenn auch eher indirekt.