

Sebastian Fried

Dr. med.

## **Eigenschaften des Blocks von Kir2.1 und Kir2.3 durch Amiodaron sowie Verapamil und deren Interaktion an der Kanalporenregion und der PIP2-Interaktionsstelle**

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: apl. Prof. Dr. med. Edgar Zitron

In dieser Arbeit wurde die Eigenschaft der Blockade von Amiodaron und Verapamil auf Kir2 untersucht. Im Detail wurde die Wirkweise von Amiodaron auf Kir2.1 und Verapamil auf Kir2.3 studiert. Sie zeigten jeweils einen signifikanten inhibierenden Effekt auf diese dem IK1 zugrunde liegenden Kanäle.

Der kardiale Kir2.1 wurde durch Amiodaron potent inhibiert. Der Kir2.1 zeigte keine frequenzabhängige Inhibition. Unter Verapamil zeigte sich eine Inhibition der Kir2.x-Kanäle in der Reihenfolge Kir2.3 >> Kir2.1 > Kir2.2. Die Inhibition des Kir2.3 durch Verapamil war proportional abhängig zur Verapamil-Konzentration mit einer IC50 von  $63.33 \pm 4.71 \mu\text{M}$  (95-KI = 52.9 - 75.5  $\mu\text{M}$ ) bzw. einer pIC50 von 4.2. Die Inhibition trat innerhalb weniger Minuten ein und konnte teilweise ausgewaschen werden. Verapamil ist demnach ein partiell reversibler Antagonist am Kir2.3. Die Blockade war abhängig von der Spannung, jedoch nicht von der Frequenz.

Um die exakte Wirkung auf molekularer Ebene zu verstehen, wurden mittels Site-Directed Mutagenesis bekannte pharmakologische Interaktionsstellen von Kir2.1- bzw. Kir2.3-Kanälen verändert und pharmakologisch untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass Amiodaron seine Wirkung an Kir2.1 von cytoplasmatischer Seite durch direkte Interaktion an E224 in der Porenregion entfaltet, das dort aus den vier Untereinheiten des Kanals einen Ring aus negativ geladenen Glutamaten bildet. Die Wirkung von Verapamil auf Kir2.3 konnte ebenfalls in der Porenregion an den Stellen D251 und E291 verortet werden. Amiodaron und Verapamil zeigten zudem eine Modulation der Kanalaktivität durch Interferenz an der PIP2-Interaktionsstelle des Kir2.1 bzw. Kir2.3. Bei Kir2.1 war der PIP2-Effekt durch Amiodaron an der Stelle K182 festzustellen, bei Kir2.3 durch Verapamil an der Stelle I214.

Das verbesserte Verständnis der Grundlagen der pharmakologischen Funktionsweise von Amiodaron und Verapamil kann bei der Identifikation von Antiarrhythmika in der Medikamentenforschung zur gezielten Therapie von Herzrhythmusstörungen dienlich sein.