

Gernot Liebich
Dr. med.

Selektive Substrate für nicht-neuronale Monoamin-Transporter

Geboren am 16.02.1973 in Bühl
Reifeprüfung am 26.05.1992 in Bühl
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994 bis SS 2001
Physikum am 10.09.1996 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Ludwigsburg
Staatsexamen am 09.05.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. E. Schömig

Die in den letzten Jahren identifizierten Transportproteine OCT1, OCT2 (Transporter für organische Kationen Typ 1 und Typ 2) und EMT (Extraneuronaler Monoamin-Transporter) transportieren die Katecholamine Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin sowie 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) und Tyramin. Diese drei Transporter sind somit am extraneuronalen Monoamin-Transport beteiligt und bilden innerhalb der ASF-Familie (amphiphilic solute facilitator, Gensymbol SLC22) die strukturell und funktionell distinkte Gruppe der nicht-neuronalen Monoamin-Transporter.

In der vorliegenden Arbeit konnten selektive Substrate gefunden werden, die eine funktionelle Unterscheidung dieser Transporter ermöglichen. Mit stabil transfizierten 293-Zelllinien - jede Zelllinie exprimiert nur einen der drei Transporter - stand ein etabliertes Versuchsmodell zur Verfügung, um in parallelen Ansätzen einen Vergleich der Transporteffizienzen der Transporter für ihre jeweiligen Substrate darzustellen. Das Modellsubstrat MPP⁺ wird von OCT1, OCT2 und EMT mit hoher Effizienz und etwa gleicher Affinität transportiert und diente deshalb als Bezugspunkt für die Aufnahme der radioaktiv-markierten Substrate.

Cholin wurde ausschließlich von OCT1 mit einem Faktor von etwa 0.5 relativ zur MPP⁺-Aufnahme transportiert. Histamin ist mit einem Faktor von etwa 0.6 relativ zur MPP⁺-Aufnahme ein gutes Substrat für OCT2 und EMT, wird aber von OCT1 nicht transportiert. Das organische Kation Guanidin ist ein ausgezeichnetes Substrat für OCT2 mit einer dem Modellsubstrat MPP⁺ vergleichbaren Aktivität. Hingegen wird Guanidin von OCT1 nur wenig und von EMT nicht transportiert. Das gleiche Muster der Substraterkennung wie für Guanidin zeigte sich auch für dessen Derivate Cimetidin und Creatinin. Trotz etwa gleicher Transporteffizienz wie MPP⁺ hat Guanidin eine etwa 80-fach schwächere Affinität zu OCT2 (K_m -Wert = 730 μ M) als MPP⁺ (K_m -Wert = 9.4 μ M). Die daraus zu folgernde hohe Wechselzahl von Guanidin für OCT2 konnte ein *trans*-Stimulationsversuch bestätigen, bei dem Guanidin die MPP⁺-Aufnahme in 293-OCT2 deutlich stärker *trans*-stimulierte als MPP⁺. Insgesamt zeigen diese Ergebnisse klare funktionelle Unterschiede der nicht-neuronalen Monoamin-Transporter OCT1, OCT2 und EMT in Substraterkennung und -transport und stellen das Konzept der "polyspezifischen" Transporter für organische Kationen in Frage. Anhand des Substratprofils konnte gezeigt werden, dass EMT vorrangig kein Transporter für organische Kationen, sondern ein Monoamin-Transporter ist.