

# **Untersuchung der Inaktivierung des humanen Kv4.2-Kanals und der Effekte von Kv-Kanal-interagierenden Proteinen (KChIPs)**

## **Zusammenfassung**

Manuel Gebauer

Kv4-Kanäle spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation der Membranspannung erregbarer Zellen. Sie vermitteln in Herzmuskelzellen den transienten  $K^+$ -Auswärtsstrom ( $I_{to}$ ) und in Neuronen den somatodendritischen A-Typ-Strom. In dieser Arbeit wurden die Steuerungseigenschaften von humanen Kv4.2-Kanälen und deren Modulation durch Varianten einer akzessorischen Untereinheit ( $K^+$ -Kanal interagierendes Protein, KChIP) untersucht. Dazu wurden funktionelle Kanäle mit und ohne KChIP-Varianten in humanen, embryonalen Nierenzellen (HEK 293) und in Ovarienzellen des chinesischen Zwerghamsters (CHO) transient exprimiert und Kv-Kanal vermittelte  $K^+$ -Ströme mit der Patch-Clamp Technik in der Whole-Cell- und Inside-Out-Konfiguration gemessen. Die Analyse der Steuerungseigenschaften von Kv4.2-Kanälen in HEK 293-Zellen zeigte, dass der Kv4.2-Inaktivierung zwei Prozesse zugrunde liegen: eine Inaktivierung des geschlossenen Zustands und eine Inaktivierung des offenen Zustands. Beide Prozesse tragen zum schnellen Abfall der Ströme während der Inaktivierung bei. Zum Ende eines depolarisierenden Puls akkumulieren die Kanäle jedoch in dem geschlossen-inaktivierten Zustand. Die Untersuchung einer N-terminalen Deletionsmutante (Kv4.2 $\Delta$ 2-40) sowie einer Kanal-Chimäre (Kv2.1(4.2NT)), in welcher der cytoplasmatische N-Terminus des Kv2.1-Kanals durch den entsprechenden Bereich des Kv4.2-Kanals ersetzt wurde, führte zu der Schlussfolgerung, dass es sich bei der Inaktivierung des offenen Zustands von Kv4.2-Kanälen um die Blockierung des Kanals durch eine N-terminale Inaktivierungsdomäne handelt. Es wurden dreizehn KChIP-Varianten untersucht (KChIP1.1, KChIP2.1 - 2.6, KChIP3.1 - 3.2 und KChIP4.1-4.4), die nach ihren Effekten in drei Gruppen eingeteilt werden konnten: (1) Varianten ohne deutliche Effekte auf Kv4.2-Ströme, (2) Varianten, die sowohl die Kv4.2-Expression erhöhten, als auch die Inaktivierung des Kv4.2-Kanals modulierten und (3) eine einzelne Variante (KChIP4.4), durch welche die Inaktivierung von Kv4.2 besonders stark verlangsamt wurde. Die Effekte von typischen Varianten der 2. Gruppe (KChIP2.1 bzw. KChIP2.2) auf die Steuerungseigenschaften von Kv4.2 konnten auf eine Behinderung der Inaktivierung des offenen Zustands, die Beschleunigung des Schließens der Kanäle und die Verringerung der Energieschwelle für die Inaktivierung im geschlossenen Zustand zurückgeführt werden.