

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, worin die Ursache für die unterschiedlichen elektrophysiologischen Eigenschaften des erg-K^+ -Stroms in verschiedenen Expressionssystemen bestehen könnte.

Hintergrund und Vorarbeit dieser Untersuchungen war die Entdeckung einer neuen und bisher ungeklärten variablen Deaktivierungskinetik des mit E-4031 spezifisch pharmakologisch isolierten erg -Stroms in laktotropen Zellen der Ratte und in der MMQ-Hypophysenzelllinie (Schäfer *et al.*, 1999; Lecchi *et al.*, 2002). Der E-4031-sensitive Strom dieser Zellen besitzt eine langsam deaktivierende Komponente, die charakteristischerweise von Zelle zu Zelle unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Der E-4031-sensitive Strom in der GH_3/B_6 -Hypophysenzelllinie und der in der CHO-Zelllinie heterolog exprimierte erg1 -Strom verhalten sich anders: Auch hier gibt es diese langsam deaktivierende Stromkomponente, allerdings ist sie konstant klein. Die Hypothese war nun, dass es einen definierten Faktor geben könnte, der – expressionssystem-spezifisch – in der Lage wäre, die Deaktivierungskinetik (und eventuell auch weitere biophysikalische Eigenschaften) der erg -Kanäle zu beeinflussen.

Der erste Abschnitt dieser Arbeit beschreibt Experimente, die zu dem Ergebnis führten, dass es höchstwahrscheinlich einen membrangebundenen Faktor gibt, der in MMQ- und laktotropen Zellen vorkommt, in GH_3/B_6 - und CHO-Zellen jedoch nicht. Dieser Faktor scheint in unterschiedlichem Ausmaß funktionell aktiv zu sein und führt zu einer Verlangsamung der Deaktivierung des E-4031-sensitiven Stroms. Die Möglichkeit der Lokalisation des Faktors im Zytoplasma erscheint aufgrund der durchgeführten Experimente unwahrscheinlich.

Im zweiten Abschnitt dieser Arbeit sind die darauffolgenden Experimente gezeigt. Aus der Literatur ergaben sich klare Hinweise für die Möglichkeit, dass insbesondere die K^+ -Kanal β -Untereinheiten aus der KCNE-Familie einen Einfluss auf das Schaltverhalten der erg -Kanäle nehmen könnten (McDonald *et al.*, 1997; Abbott *et al.*, 1999; Schroeder *et al.*, 2000). Diese Vermutung hat sich insofern nicht bestätigt, als dass der erwartete Effekt auf die Aktivierungs- und Deaktivierungskinetik gänzlich ausblieb. Weder auf den erg1 -Kanal, noch auf die insbesondere im Nervensystem verbreiteten erg2 - und erg3 -Kanäle ergab sich ein klarer Effekt durch die Koexpression mit einer der KCNE1-3 β -Untereinheiten.

Als Positivkontrolle wurde der KCNQ1-Kanal verwendet, der mit den erg -Kanälen strukturell und funktionell eng verwandt ist (Brandts & Pott, 2000). Die für KCNQ1 beschriebenen In-

teraktionen mit den KCNE1-3 β -Untereinheiten (Tinel *et al.*, 2000B; Schroeder *et al.*, 2000) ließen sich anhand der durchgeführten Experimente vollständig reproduzieren.

Abschließend lässt sich feststellen, dass der Einfluss der KCNE β -Untereinheiten auf die Familie der erg K^+ -Kanäle nicht so groß zu sein scheint, wie bisher nach der Arbeit von Abbott *et al.* (1999) oftmals angenommen wurde. Auch für die Ausbildung der langsam deaktivierenden erg-Stromkomponente, wie sie in MMQ- und laktotropen Zellen vorkommt, sind sie höchstwahrscheinlich nicht verantwortlich.