

6 ZUSAMMENFASSUNG

Charakterisierung eines nicht selektiven Kationenkanals in Epithelzellen des Pansens von Schafen

Bedeutung für die Osmoregulation der Pansenflüssigkeit

Fütterungsabhängig ergeben sich charakteristische Veränderungen in der Pansenflüssigkeit der Wiederkäuer. Der Anstieg der Konzentration der SCFA und die Absenkung des pH-Wertes und deren mögliche pathologische Auswirkungen auf Transport- und Barrierefunktion des Pansenepithels sind seit vielen Jahren bekannt und intensiv untersucht worden. Die fütterungsabhängigen Veränderungen des osmotischen Druckes verursachen eine Reduzierung der Futteraufnahme, verringerte Speichelproduktion, eine Abnahme der Fermentation und eine Schädigung der Epithelfunktionen. Während die pH-Wert regulierenden Mechanismen vielfältig untersucht worden sind, beschränken sich die Untersuchungen über die den osmotischen Druck beeinflussenden Faktoren weitgehend auf deskriptive Datenerhebung.

Es war die Absicht der vorliegenden Arbeit, einen Mechanismus der Osmoregulation der Pansenflüssigkeit näher zu charakterisieren. Es ist seit vielen Jahren bekannt, dass es bei Erhöhung der ruminalen Kaliumkonzentrationen zu einer adäquaten Osmoregulation infolge einer erhöhten Natriumabsorption kommt, die vermutlich durch die Öffnung eines nicht selektiven Kationenkanals in der luminalen Membran des Pansenepithels ermöglicht wird. Dieser einzigartige Mechanismus führt dazu, dass die Summe der Kationen Natrium plus Kalium in der Pansenflüssigkeit weitgehend konstant bleibt. Die durchgeführten Versuche verfolgten daher die Absicht, diesen Kationenkanal mit Hilfe der Patch-Clamp-Technik näher zu charakterisieren.

Verschiedene Studien deuteten zudem darauf hin, dass die Regulation der Natriumresorption – in Analogie zur Niere – einer komplexen hormonellen Steuerung unterliegt. Die endogene Produktion von Prostaglandinen ist gut dokumentiert. Sichere Erkenntnisse über die Wirkung von Prostaglandinen auf die elektrogene Natriumresorption lagen bislang jedoch nicht vor.

Die Untersuchungen mit isolierten Pansenepithelzellen erbrachten folgende Ergebnisse:

- Die elektrogene Natriumleitfähigkeit ließ sich durch Erhöhung von zytosolischem cAMP in Anwesenheit von physiologischen Mengen an Calcium und Magnesium in der NaCl-Perfusionslösung erhöhen. Dabei stieg der Einwärtsstrom der mit CholinCl gefüllten Zellen von $100 \pm 7 \%$ auf $236 \pm 26 \%$ ($p < 0,001$) mit deutlicher Depolarisation von $10 \pm 2 \text{ mV}$ auf $28 \pm 3 \text{ mV}$ ($p < 0,001$, CholinCl ohne cAMP: $n = 23$; CholinCl + cAMP: $n = 19$).
- Die pharmakologische Erhöhung von zytosolischem cAMP durch PGE_2 und Forskolin hatte vergleichbare Effekte wie die direkte Applikation von cAMP mit der Pipettenlösung. Theophyllin hatte vermutlich aufgrund der fehlenden Prostaglandinsynthese der isolierten Zellen keinen signifikanten Effekt.
- Die Stimulation der elektrogenen Natriumleitfähigkeit mit dem hohen Anstieg des Umkehrpotentials fand dabei nur in Anwesenheit von zytosolischem Magnesium statt und kann somit vermutlich nicht allein durch den Abfall der zytosolischen Magnesiumkonzentration durch Stimulation des $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ -Austauschers erklärt werden.
- Die elektrogene Kationenleitfähigkeit der Membran war unspezifisch. Anhand der Umkehrpotentiale wurde die Leitfähigkeitssequenz $\text{K}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Na}^+$ errechnet, welche einer Eisenmann-Sequenz III oder IV entspricht. Somit dürften die Ionen nur nach Verlust ihrer Hydrathülle den Kanal passieren.
- Die durch Entfernung divalenter Kationen stimulierbare elektrogene Natriumleitfähigkeit war durch Verapamil hemmbar. Dagegen hatte Amilorid keinen Effekt.
- Durch Erhöhung der extrazellulären Magnesiumkonzentration auf 65 mM konnte kein Nachweis einer Leitfähigkeit für dieses Ion erbracht werden.
- Eine erhebliche elektrogene Leitfähigkeit für Chlorid wurde ebenfalls nachgewiesen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die elektrogene Natriumresorption über einen nicht selektiven Kationenkanal ermöglicht wird, dessen Leitfähigkeit durch Prostaglandine gesteigert wird. Dabei wirkt intrazelluläres cAMP offenbar direkt auf den Kanal.

Schlagworte:

Osmoregulation, Kationen, Kationenkanäle, Ionentransport, Natrium, Pansen, Schaf