

6. Zusammenfassung

K_{ATP} -Kanäle gehören zur Proteinfamilie der Kaliumkanäle und kommen in zahlreichen Geweben vor. Sie zeichnen sich durch eine hohe Sensitivität gegenüber ATP aus und erfüllen gewebeabhängig unterschiedlichste Funktionen wie zum Beispiel die Regulation der Insulinfreisetzung in den β -Zellen des Pankreas oder die Protektion von Neuronen und Herzmuskelzellen während ischämischer Zustände. Unter anderem sichern K_{ATP} -Kanäle somit in Krisensituationen für bestimmte Zeit das Überleben des gesamten Organismus. Ermöglicht wird diese Funktionsvielfalt durch Kombination verschiedener Subtypen von K_{ATP} -Kanal-Untereinheiten. K_{ATP} -Kanäle sind prinzipiell aus vier porenbildenden K_{IR6} -Untereinheiten sowie vier umgebenden, regulatorischen SUR-Untereinheiten aufgebaut. Bislang sind bei den Säugetieren zwei K_{IR6} - ($K_{IR6.1}$ und $K_{IR6.2}$) und drei SUR-Untereinheiten (SUR1, SUR2A und SUR2B) identifiziert und in unterschiedlichen Kombinationen beschrieben worden.

In der vorliegenden Arbeit konnte mithilfe hochspezifischer Antikörper gegen die Untereinheiten $K_{IR6.1}$ und SUR2A eine bislang in der Natur nicht bekannte Kombination von K_{ATP} -Kanal-Untereinheiten vorgestellt werden. Sowohl $K_{IR6.1}$ als auch SUR2A zeigten in immunhistologischen Untersuchungen von gastrointestinalen und renalen Epithelien des Menschen und verschiedener anderer Säugetierspezies eine perfekte Colokalisation mit den Arealen der Tight Junctions. Interessanterweise konnte dieser neue $K_{IR6.1}$ /SUR2A-Komplex ausschließlich an regulierten Tight Junctions nachgewiesen werden, nicht jedoch an impermeablen Tight Junctions, wie denen des Urothels der Harnblase oder dem Epithel renaler Sammelrohre.

Ausgehend von diesen Beobachtungen wurde ein neues Modellsystem am Dünndarm der Ratte entwickelt, um eine bislang nicht bekannte Funktion eines K_{IR6} /SUR-Proteinkomplexes zu untersuchen, die Regulation der parazellulären Nährstoffaufnahme des Dünndarmepithels. Es wurden hierfür morphologisch definierte Dünndarmsegmente der Ratte entnommen und mit unterschiedlichen Inkubationslösungen befüllt. Hierbei kam ein 1987 erstmals beschriebenes Phänomen zur Anwendung, bei welchem intraluminal erhöhte Konzentrationen von D-Glucose eine Steigerung der parazellulären Permeabilität des Dünndarmepithels bewirken. Durch Zusatz der Pharmaka Tolbutamid und Diazoxid, spezifische Regulatoren von K_{ATP} -Kanälen, gelang es

diese D-Glucose-induzierte Steigerung der parazellulären Permeabilität signifikant zu beeinflussen. Tolbutamid erhöhte die parazelluläre Permeabilität, Diazoxid senkte sie. Der $K_{IR6.1}/SUR2A$ -Komplex scheint hierbei nicht klassisch als ein K^+ -leitender Ionenkanal zu funktionieren, sondern interagiert vermutlich rein physikalisch mittels einer durch ATP-Hydrolyse bedingten Konformationsänderung mit weiteren Proteinen der Tight Junction.

Die Daten dieser Arbeit deuten somit darauf hin, dass K_{IR6}/SUR -Komplexe neben der bislang vornehmlich bekannten Ausbildung von ionenleitenden K_{ATP} -Kanälen auch auf andere Weise nachweisbare Funktionen ausüben können. Überraschenderweise dient die hier erstmalig beschriebene Funktion, die Regulation der parazellulären Permeabilität, ebenso wie die bekannten protektiven Mechanismen für Herz und Gehirn, dem Organismus zur Anpassung seiner biologischen Aktivität an das Angebot verfügbarer Ressourcen. Diese Beobachtungen deuten somit auf ein übergeordnetes Prinzip der Funktionsweise von K_{IR}/SUR -Komplexen, welches sich im Verlaufe der Evolution dieser Proteinfamilie herausgebildet hat.