

Elektronische Prüfungsarbeiten

**Titel der Arbeit:**

Spannungsaktivierte Natriumkanäle
im Corpus luteum des Primaten und
ihre Rolle bei der Regulation von
Steroidproduktion und Luteolyse

Übersetzter Titel:

Voltage-activated sodium channels in
the corpus luteum of the primate and
their role for regulation of steroid
production and luteolysis

Autor:

Bulling, Andreas

Jahr:

2001

Dokumenttyp:

Dissertation

Institution:

Fakultät für Chemie

Betreuer:

Bacher, Adelbert (Prof. Dr. Dr.)

Gutachter:

Gratzl, Manfred (Prof. Dr.); Gierl,
Alfons (Prof. Dr.)

Format:

Text

Sprache:

de

Fachgebiet:

CHE Chemie

Stichworte:

Luteolyse, Corpus luteum,
Natriumkanäle, Granulosazellen

Übersetzte Stichworte:

Luteolysis, Corpus luteum, Sodium
channels, Granulosa cells

Kurzfassung:

Im Ovar des Menschen und im
Corpus Luteum des Rhesusaffen
konnte die mRNA für einen bislang
nur im peripheren Nervensystem und
in neuroendokrinen Zellen
gefundenen spannungsaktivierten
Natriumkanal (eNaK, SCN9A)
nachgewiesen werden. In kultivierten
humanen Granulosaluteinzellen
wurden sowohl die Transkriptmenge,

als auch die durch depolarisierende Spannungspulse ausgelösten, TTX-sensitiven transienten Ströme durch hCG negativ reguliert. Trotz des gleichzeitigen Vorkommens spannungsaktivierter Kaliumkanäle sind die Granulosazellen jedoch nicht erregbar, was u.a. an einer intensiven Kopplung benachbarter Zellen durch Gap junctions liegt. Diese werden möglicherweise durch hCG geöffnet, wie sich durch Messungen der Membrankapazität zeigte, und sorgen in vivo vermutlich für eine Synchronisierung der Zellen, u.a. auch ihrer internen Na⁺-Konzentration. Die Aufgabe der eNaK liegt sehr wahrscheinlich in der Vermittlung eines persistierenden Natriumeinstroms in die Granulosazellen, der im Verlauf der Entwicklung des CL zunimmt und für ein zunehmendes Energiedefizit sorgt. Dies legt die kontinuierlich ansteigende Transkriptmenge von eNaK im älter werdenden CL des Affen nahe. Gleichzeitig zeigen die älteren Lutealzellen morphologische Eigenschaften, wie sie in vitro durch die pharmakologische Aktivierung von eNaK mit Veratridin innerhalb weniger Tage ausgelöst werden: Eine starke Zunahme sekundärer Lysosomen durch Autophagozytose, jedoch keine Anzeichen von Apoptose. Es handelt sich dabei um eine besondere Form der Regression im CL der Primaten, was durch Indizien in anderen Arbeiten bestätigt wird. Die Aktivierung der eNaK führt zu einer verminderten Produktion von Progesteron durch die Granulosazellen, ihre Hemmung durch TTX zeigt dagegen keine Wirkung. Daraus, und aus der hemmenden Funktion von LH/hCG folgt, daß in vivo nur eine geringe Aktivität von eNaK in der frühen Lutealphase vorhanden ist. Erst gegen Ende der Lutealphase kann es durch die verringerte Verfügbarkeit von LH und die ansteigende Expression von eNaK zu einem massiven Na⁺-Einstrom kommen, der zu einer schnellen funktionellen Inaktivierung der Lutealzellen und fallenden Progesteronwerten führt. Die regulierte Expression und Funktion der Natriumkanäle in Granulosazellen stellt somit einen bislang unbekanntem Weg dar, dem die Luteolyse auf zellulärer Ebene im CL der Primaten folgt. Die Ergebnisse dieser Arbeit könnten sich auch auf das Verständnis der Physiologie bestimmter menschlicher Erkrankungen auswirken. Natriumkanäle sind das Ziel für verschiedene Medikamente, u.a. Lokalanästhetika und systemisch applizierte Antiarrhythmika, sowie antiepileptisch wirkende Substanzen wie Phenytoin. Es stellt sich daher die Frage, ob Änderungen der Funktion des CL eine mögliche Konsequenz der Behandlung von Frauen mit solchen Substanzen sein könnten.

Übersetzte Kurzfassung:

The mRNA for a voltage-activated sodium channel (eNaCh, SCN9A) so far found only in the peripheral nervous system and neuroendocrine cells, was shown to be present in the human ovary and the corpus luteum (CL) of the rhesus monkey. In cultivated human granulosa luteal cells, the amount of transcript as well as the transient, TTX-sensitive membrane currents elicited by step depolarisations, were negatively regulated by hCG. Probably due to coupling of neighbouring cells via gap junctions, granulosa cells are not excitable, although they possess voltage-activated potassium channels. Measurements of cell capacitance show opening of gap junctions after hCG application, which should lead to synchronisation of the cells including their internal sodium concentration. The eNaCh seem to mediate a persistent sodium influx that increases with the developing CL, leading to increased energetic stress. This correlates with the continuously rising levels of eNaCh mRNA in the aging CL of the monkey. Furthermore, luteal cells in the late luteal phase show morphological features similar to human cells in vitro that were incubated with veratridine for 1-2 days to stimulate eNaCh activity: A strong increase of secondary lysosomes due to autophagy but no signs of apoptosis. This resembles a special form of regression in the CL of primates that was described in other studies. The activation of eNaCh leads to reduced production of progesterone by granulosa cells, where inhibition by TTX has no effect. Thus, together with the inhibiting effect of LH/hCG, only little activity of eNaCh in the early luteal phase is to be expected. A massive influx of sodium is only possible in the late luteal phase, due to the reduced availability of LH and the increasing expression of eNaCh, resulting in fast functional inactivation of luteal cells and decreasing progesterone levels. The regulated expression and function of these sodium channels in granulosa luteal cells presents a as yet unknown way by which luteolysis takes place on the cellular level in the CL of primates. The results of this study could have implications on understanding the physiology of certain human diseases. Sodium channels are targets for several drugs, e.g. local anesthetics, systemic antiarrhythmics and antiepileptic drugs such as phenytoin. Potentially, changes in CL function may be a consequence of the treatment with such substances.

Veröffentlichung:

Universitätsbibliothek der TU München

WWW:

<http://mediatum.ub.tum.de/?id=601149>

Abgegeben am:

06.06.2001

Mündliche Prüfung:

13.07.2001

Dateigröße:

6264554 bytes

Seiten:

88

Urn:

<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn:nbn:de:bvb:91-diss2001071306289>

Letzte Änderung:

25.03.2008

Occurrences:

- Elektronische Prüfungsarbeiten > Fachgebiet > Chemie
- Einrichtungen > Fakultäten > Fakultät für Chemie > Prüfungsarbeiten > Dissertationen
- Elektronische Prüfungsarbeiten > Fachgebiet
- Elektronische Prüfungsarbeiten > Fakultät > Fakultät für Chemie

Entries: