

Zusammenfassung

Lebenswichtige Prozesse wie die Atmung und der Herzschlag, aber auch die Ausschüttung von Hormonen oder der Schlaf-Wachzyklus werden durch rhythmische Aktivitäten einzelner Zellen oder zellulärer Netzwerke bestimmt. Die Ausbildung rhythmischer Zellaktivität ist abhängig von dem komplexen Zusammenspiel verschiedener Ionenkanäle. Im Herzen und im Gehirn spielen so genannte „Schrittmacherkanäle“ eine wichtige Rolle. Sie werden durch Hyperpolarisation aktiviert und durch zyklische Nukleotide moduliert (*hyperpolarization activated, cyclic nucleotide-gated*). Man bezeichnet sie daher als HCN-Kanäle. Die Kanäle leiten einen depolarisierenden Einwärtsstrom, der im Herzen I_f und im Gehirn I_h genannt wird. In Säugetieren wurden vier HCN-Kanalgene kloniert (HCN1-4). Bis heute ist nicht vollständig geklärt, welche Aufgabe die einzelnen Isoformen im Organismus erfüllen.

In dieser Arbeit wurde die physiologische Bedeutung von HCN4 in der Maus untersucht. Es wurde eine Mauslinie hergestellt, in der die Bindung von zyklischen Nukleotiden an die HCN4-Kanaluntereinheit durch einen einzigen Aminosäureaustausch unterbunden wird. Mäuse, die auf beiden Allelen den Austausch tragen, sterben vor der Geburt. Die Ursache hierfür ist vermutlich eine Fehlfunktion des Herzens. Ich konnte zeigen, dass HCN4 nur mit cAMP als Schrittmacher im embryonalen Herzen fungiert und dass HCN4 das wichtigste Zielprotein für die cAMP-vermittelte Erhöhung der Herzschlagfrequenz während der Embryonalentwicklung ist.