

Wirkung des sekundären Pflanzenstoffs Harmalin auf die spannungsgesteuerten Na⁺-Kanäle Na_v1.4 und Na_v1.2

Qin, Lu

Institut für Pathophysiologie, Karlsburg

Hintergrund: Harmalin ist ein sekundärer Pflanzenstoff und ein psychoaktives Indol-Alkaloid. Es kommt unter anderem in der nordafrikanischen Steppenraute vor, wirkt oneirogen (traumverstärkend) und findet in der traditionellen Medizin als Schmerzmittel Verwendung. In 2016 konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass Harmalin den spannungsgesteuerten Na⁺-Kanal Na_v1.7 blockiert, welcher in nozizeptiven Neuronen vorkommt. Die aktuelle Frage bestand darin, ob die Harmalin-Wirkung spezifisch ist, oder ob auch andere Na⁺-Kanäle wie der Na_v1.4 (Skelettmuskulatur) oder Na_v1.2 (zentrales Nervensystem) beeinflusst werden.

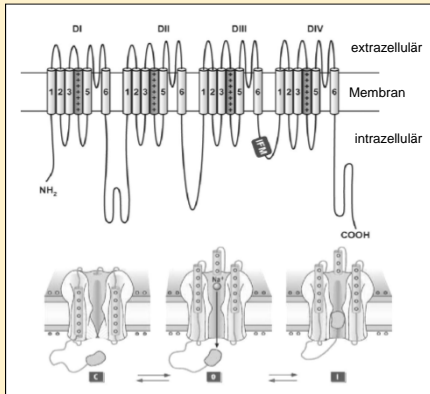


Abb. 1: Struktur eines spannungsgesteuerten Na⁺-Kanals (oben) und unten seine drei funktionellen Zustände (closed: c - geschlossen; o - offen; i - inaktiviert),

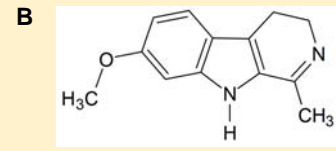


Abb. 2: A, Steppenraute (*Peganum harmala*) mit Blütenstand. B, Strukturformel von Harmalin.

Methoden: Es wurden Na_v1.4 und Na_v1.2 exprimierende HEK-293 Zellen mittels der Patch-Clamp-Methode (Abb. 3,4) untersucht (HEK: Human embryonic kidney). Dabei wurden die Messungen vor, während und nach der Applikation von 30 μM Harmalin-Lösung durchgeführt.

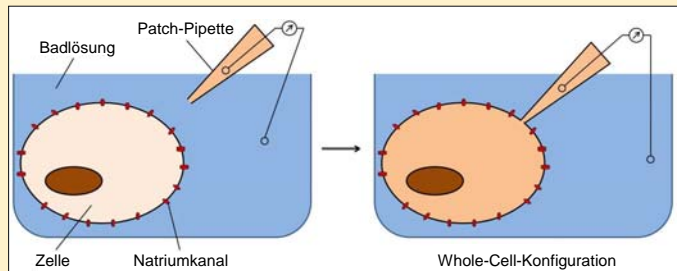


Abb. 3: Schematische Darstellung der Patch-Clamp-Methode. Es ist die Ausbildung der Whole-Cell-Konfiguration dargestellt. In dieser erfolgte die Messung der Na⁺-Einwärtsströme.



Abb. 4: Patch-Clamp-Stand in Karlsburg am Institut für Pathophysiologie.

Ergebnisse: Die Stromamplituden beider Zelltypen reduzierten sich in 30 μM Harmalin-Lösung deutlich (Abb. 5,6). Sie reduzierten sich im Falle des Na_v1.2 im Mittel um etwa 11% und im Falle des Na_v1.4 um etwa 18%. Die Harmalin-Wirkung war nach Auswaschen reversibel.

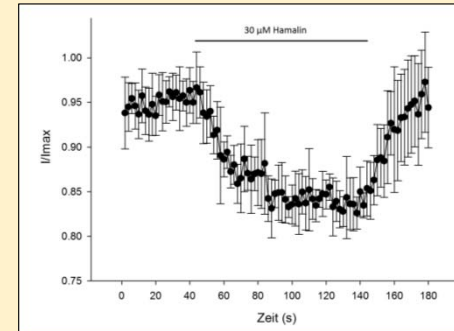


Abb. 5: Wirkung von Harmalin auf die Stromamplitude von Na_v1.2 exprimierenden HEK-Zellen.

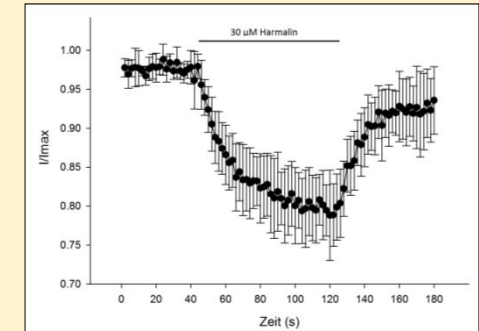


Abb. 6: Wirkung von Harmalin auf die Stromamplitude von Na_v1.4 exprimierenden HEK-Zellen.

Harmalin führte beim Na_v1.2 und besonders beim Na_v1.4 zu einer Verschiebung der Spannungsabhängigkeit der Inaktivierung der Na⁺-Ströme zu negativeren Potenzialen (Abb. 7,8).

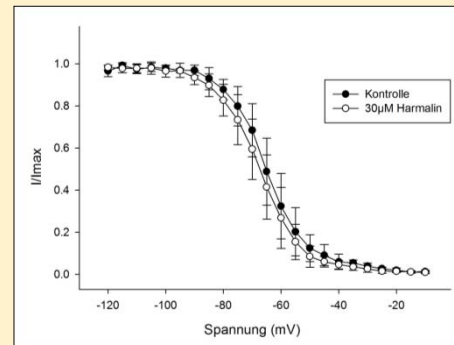


Abb. 7: Wirkung von Harmalin auf die Spannungsabhängigkeit der Inaktivierung der Na⁺-Ströme von Na_v1.2 exprimierenden HEK-Zellen.

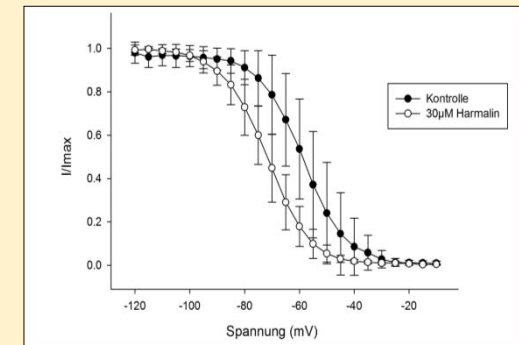


Abb. 8: Wirkung von Harmalin auf die Spannungsabhängigkeit der Inaktivierung von Na_v1.4 exprimierenden HEK-Zellen.

Schlussfolgerung: Harmalin blockiert die spannungsabhängigen Natriumkanäle Na_v1.2 und 1.4. Die Wirkung des Harmalins ist also nicht Na_v1.7-spezifisch. Allerdings fiel die Inhibition der Na_v1.7-Ströme wesentlich stärker aus (M. Schumacher, Bachelorarbeit, 2016) als die der hier gezeigten Hemmwirkungen auf den neuronalen Na_v1.2 und den skelettmuskulären Na_v1.4.