
5. Zusammenfassung

Glatte Gefäßmuskelzellen sind aufgrund ihrer Kontraktionsfähigkeit wesentlich an der Regulation des Blutdrucks und der Blutzirkulation beteiligt. Im Gegensatz zu Skelett- und Herzmuskelzellen sind sie jedoch nicht terminal differenziert und können durch verschiedene Stimuli zur phänotypischen Modulation angeregt werden. Diese Veränderung des Phänotyps ist eine wesentliche Voraussetzung zur Entwicklung von Atherosklerose. Im Rahmen dieser Prozesse kommt es zu einer Erhöhung der Proliferationsrate glatter Gefäßmuskelzellen. Parallel dazu kommt es zu einer verminderten Expression kontraktile Proteine, wie z.B. SM-MHC, die typisch für differenzierte glatte Gefäßmuskelzellen sind. Von therapeutischem Interesse ist es daher diesen Vorgang der Dedifferenzierung zu inhibieren und eine Differenzierung glatter Gefäßmuskelzellen zu induzieren. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Signaltransduktionsmechanismen zu identifizieren und zu charakterisieren, die *in vitro* an der phänotypischen Modulation neonataler glatter Gefäßmuskelzellen beteiligt sind. Um dieser Fragestellung nachzugehen wurde die Thrombin-induzierte Steigerung der SM-MHC-Promotor-Aktivität in neonatalen glatten Gefäßmuskelzellen der Ratte untersucht. Thrombin führt dabei über die Aktivierung eines Proteinase aktivierten Rezeptors zu einer Aktivierung des G_i-Proteins. Eine Beteiligung an der Signalkaskade durch andere G-Proteine, die an den Proteinase aktivierten Rezeptor koppeln, konnte ausgeschlossen werden. Außerdem konnte die G_iβγ-Untereinheit des G_i-Proteins als die Untereinheit identifiziert werden, über die das Signal vermittelt wird. Als weiterer Bestandteil der Signalkaskade konnte eine intrazelluläre Ca⁺⁺-Konzentrationserhöhung nachgewiesen werden. Weiterhin führt das Signal über die Kinase MEK zu einer biphasischen Kinetik der ERK1/2-Phosphorylierung. Diese biphasische Kinetik bewirkt eine Aktivierung des SM-MHC Promotors und somit einer Expression von SM-MHC.