

5. Zusammenfassung

Die Diadenosinpolyphosphate Ap3A und Ap4A induzieren im Gegensatz zu den Diadenosinpolyphosphaten Ap5A und Ap6A in neonatalen glatten Gefäßmuskelzellen der Ratte proliferative Wirkungen. Die Vermittlung des mitogenen Signals erfolgt dabei über einen Signalweg, der mit einer Aktivierung purinerger G-Protein gekoppelter P2Y-Rezeptoren beginnt und mit der Phosphorylierung der MAP-Kinasen ERK1/2 endet, die wiederum, transloziert in den Zellkern, nukleäre Transkriptionsfaktoren regulieren, um proliferative Signale zu übermitteln. Dabei enthält dieser Signaltransduktionsweg essentielle Komponenten wie der PLC β , die einerseits über die α -Untereinheit der Pertussistoxin-insensitiven G $_q$ -Familie und andererseits über den $\beta\gamma$ -Komplex der durch Pertussistoxin inhibierbaren G $_i$ -Familie aktiviert werden kann. Die PLC β generiert über die Hydrolyse des Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat IP3, das zu einer Sekretion des im endoplasmatischen Retikulum gespeicherten Kalziums führt, und DAG, das über die Aktivierung der PKC die Ras/Raf/MEK/ERK-Kaskade induziert. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass bei der Aktivierung dieser Kaskade auch der EGF-Rezeptor beteiligt ist, der über eine durch den $\beta\gamma$ -Komplex des G $_i$ -Proteins modulierte Transaktivierung induziert wird.

Eine Kopplung der G-Proteine der G $_{12}$ -Familie an P2Y-Rezeptoren, die durch die in dieser Arbeit untersuchten Diadenosinpolyphosphate aktiviert werden, konnte nicht gezeigt werden. Auch konnte kein Hinweis darauf gefunden werden, dass die untersuchten Diadenosinpolyphosphate neben der mitogenen Wirkung differenzierende Eigenschaften besitzen.

Die unterschiedlichen Eigenschaften der einzelnen Diadenosinpolyphosphate werden darauf zurückgeführt, dass sie abhängig sind von der Expression der entsprechenden Rezeptoren auf den Zellen, von den differenzierten Affinitäten der einzelnen Diadenosinpolyphosphate zu den exprimierten Rezeptorsubtypen und von dem Vorhandensein von Enzymen, die die Diadenosinpolyphosphate zu weiteren aktiven Metaboliten abbauen, die wiederum eigenständige Wirkungen entfalten.