

## **6. Zusammenfassung**

Im Rahmen dieser Arbeit, konnte an isolierten adulten Meerschweinchenkardiomyozyten mittels Doppel-Zell-Voltage-Clamp-Technik eine reversible, signifikante Leitfähigkeitszunahme an den Gap Junctions, unter dem Antiarrhythmischen Peptid 10 (AAP10, 50nM), festgestellt werden. Der Effekt beruht im wesentlichen auf einer Proteinkinase C-abhängigen verstärkten Phosphorylierung der Gap Junctions. Der Proteinkinase C (PKC) gehören 12 Isoformen an. Durch Einsatz isoformspezifischer PKC-Inhibitoren, wie HBDDE (blockiert die PKC $\alpha$  und die PKC $\gamma$ ) und CGP54345 (blockiert die PKC $\alpha$ ), konnte ein signifikanter Rückgang der unter AAP10 gesehenen Leitfähigkeitszunahme registriert werden. Außerdem konnte ebenfalls durch Monensin (blockiert den Transport vom Golgi-Apparat zur Plasmamembran) der AAP10-Effekt signifikant gehemmt werden. Weil CGP54345 isoformspezifisch selektiv die PKC $\alpha$  hemmt, kann geschlußfolgert werden, daß die PKC $\alpha$  am Signaltransduktionsweg des AAP10 involviert ist. Ob noch weitere PKC-Isoformen beteiligt sind, kann durch diese Arbeit weder bestätigt, noch vollständig ausgeschlossen werden. Die signifikante Hemmung des AAP10-Effektes unter Monensin steht im Einklang mit der These, daß auch die Connexine im Golgi-Apparat durch AAP10 vermehrt phosphoryliert werden, und es so zu einem verstärkten Connexineinbau in die Membran kommt.

Die Abbildung 26 gibt eine zusammenfassende Darstellung der vermuteten Wirkungsweise antiarrhythmischer Peptide.

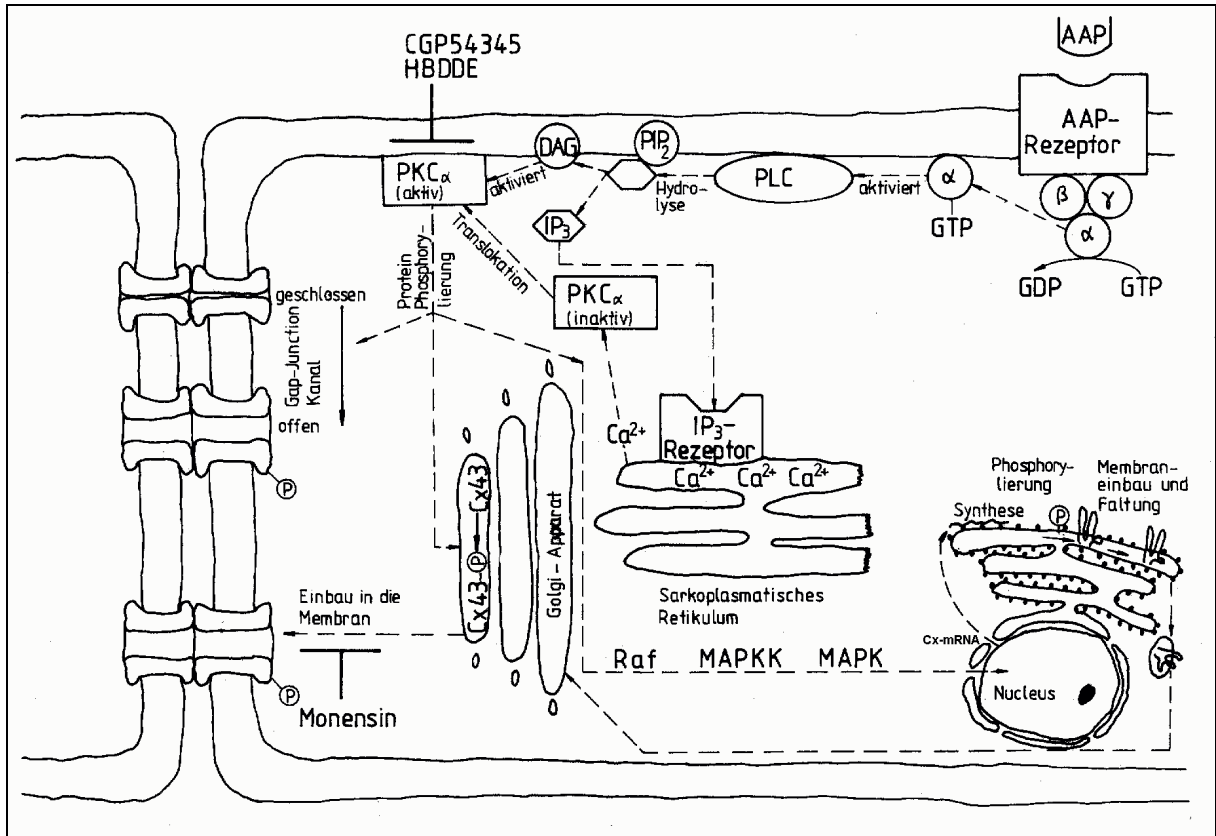


Abb. 26: Vermutete Wirkungsweise antiarrhythmischer Peptide (AAP) über die Proteinkinase  $C\alpha$  ( $PKC\alpha$ ), modifiziert nach Abbildungen von Jalili et al. [1999] und Dhein [1998c]. Die Bindung des AAP führt zu einer Konformationsänderung des AAP-Rezeptors. Daraufhin wird ein G-Proteins aktiviert, welches seinerseits die Phospholipase C (PLC) aktiviert. Die aktivierte PLC hydrolysiert Phosphatidylinositolbiphosphat ( $PIP_2$ ) zu Diacylglycerin (DAG) und Inositoltriphosphat ( $IP_3$ ). Die Freisetzung von  $IP_3$  und deren Bindung an den  $IP_3$ -Rezeptor des Sarkoplasmatischen Retikulums setzt  $Ca^{2+}$  aus den sarkoplasmatischen Speichern in das Cytosol frei. Eine erhöhte intrazelluläre  $Ca^{2+}$ -Konzentration führt zur Translokation der zytosolischen inaktiven  $PKC\alpha$  zur Plasmamembran, wo sie durch DAG aktiviert wird. Die aktivierte  $PKC\alpha$  phosphoryliert dann Zielproteine wie Connexone in der Membran, Connexine (z.B. Cx43) im Golgi-Apparat, und Zielproteine im Kern. Durch vermehrte Phosphorylierung der Connexone kommt es zu einer erhöhten Gesamtleitfähigkeit der Gap-Junction-Kanäle. Das konnte durch eine Blockierung der  $PKC\alpha$ , durch HBDDE (blockiert  $PKC\alpha, \gamma$ ) und CGP54345 (blockiert  $PKC\alpha$ ) inhibiert werden. Durch Monensin konnte der Einbau von Connexinen in die Membran gestoppt werden.