



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Untersuchung zur zirkadianen Rhythmik des β -Adrenozeptor-Adenylylzyklase-Systems im Myokard normotensiver und spontan hypertensiver Ratten

Autor: Michael Vobig
Einrichtung: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. B. Lemmer

Das β -Adrenozeptor-Adenylylzyklase-System im Herzventrikel von spontan hypertensiven Ratten (SHR, n=42) im Vergleich zu normotensiven Wistar-Kyoto Ratten (WKY, n=42) wurde untersucht. Die Gewebe wurden zu sieben verschiedenen Tageszeiten entnommen (07, 11, 15, 19, 23, 03, 07 Uhr des folgenden Tages). Die Aktivität der myokardialen Adenylylzyklase (AC) *in vitro* wurde gemessen unter basalen Bedingungen und nach Stimulation über die verschiedenen Ebenen des Signalübertragungsweges (über die β -Adrenozeptoren mit Isoprenalin und GTP, über die G-Proteine mit GTP, direkte Stimulation der katalytischen Einheit mit Forskolin und Mn^{2+}). Zur Bestimmung der Anteile der β -Adrenozeptor-Subtypen und ihres Beitrags zur Stimulation der AC wurde der β_1 -selektive Rezeptorantagonist CGP 20712A eingesetzt.

Die basale und stimulierte Enzymaktivität war bei SHR signifikant höher als bei WKY, außer nach Hinzugabe von Mn^{2+} -Ionen, welche zur Entkopplung der G-Proteine von der katalytischen Einheit der AC führen. Die basale AC-Aktivität zeigte bei beiden Rattenstämmen eine signifikante 12-Stunden-Rhythmik mit Maxima zu den Zeitpunkten 07 und 19 Uhr, welche nach Stimulation auf allen Ebenen des Signalübertragungsweges verstärkt wurde. Lediglich durch Mn^{2+} -Ionen wurde die Rhythmik der Enzymaktivität bei beiden Rattenstämmen aufgehoben. Dies läßt darauf schließen, daß die zirkadiane Regulation der AC-Aktivität auf der Ebene der G-Proteine stattfindet, welche auch für die Stammesunterschiede verantwortlich zu sein scheinen.

Die tageszeitliche Veränderung der β -adrenergen Effekte wurde ausschließlich über den β_1 -Subtyp vermittelt.

Minima der zirkadianen Rhythmik der β_1 -Adrenozeptordichte, die in parallel durchgeführten Versuchen bestimmt wurden, gingen einher mit Maxima der AC-Aktivität. Dies läßt vermuten, daß die cAMP-vermittelte Phosphorylierung von β -Adrenozeptoren bei der zirkadianen Regulation der Rezeptordichte eine Rolle spielt.