

Kathrin Wieczorek
Dr. med.

Lokalanästhetika inhibieren die Signalübertragung G Protein-gekoppelter Rezeptoren durch Interaktion mit deren Gq Protein Funktion

Geboren am 22.04.1977 in Bayreuth
Staatsexamen am 06.05.2004 an der Universität Dresden

Promotionsfach: Anaesthesiologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. B. M. Graf

Neben der ausführlich untersuchten analgetischen Wirkung von Lokalanästhetika (LA) durch Inhibition von Na^+ -Kanälen werden zunehmend Effekte beschrieben, die sich nicht durch eine Blockade des Na^+ -Kanals erklären lassen. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass LA die Signalübertragung bestimmter G Protein-gekoppelter Rezeptoren (GPGR) inhibieren. In der vorliegenden Arbeit sollte a) die spezifische G Protein α -Untereinheitenkoppelung von vier GPGR charakterisiert und b) die Frage beantwortet werden, ob die Anwesenheit einer spezifischen G Protein α -Untereinheit Voraussetzung für den inhibitorischen Effekt von LA ist. Die untersuchten GPGR (LPA, m_1 muskarinerge Azetylcholin, Trypsin und AT_{1A} Angiotensin II (AT_{1A})) wurden endogen oder rekombinant in Oozyten von *Xenopus laevis* Fröschen exprimiert. Die in die jeweilige Signalübertragung involvierten G Protein α -Untereinheiten wurden identifiziert, indem gegen $\text{G}\alpha_q$, $\text{G}\alpha_{11}$, $\text{G}\alpha_{14}$ oder $\text{G}\alpha_0$ gerichtete Antisense DNA Oligonukleotidsequenzen intrazellulär appliziert und danach die Funktionstüchtigkeit der Rezeptoren mittels Zwei-Elektroden Voltage Clamping untersucht wurde. Dabei konnte gezeigt werden, dass $\text{G}\alpha_q$ jeweils in die Signalübertragung des LPA, m_1 muskarinerges Azetylcholin- und Trypsin Rezeptors involviert ist. Alle drei Rezeptoren werden auf ähnliche Weise durch intrazellulär appliziertes QX314 -ein nicht membranpermeables Lidocain Analogon- inhibiert, was die Hypothese nahe legte, dass das allen Rezeptoren gemeinsame $\text{G}\alpha_q$ ein Angriffsort für LA darstellt. Diese Hypothese wurde

bestätigt durch Experimente, in denen die $G\alpha_q$ Untereinheit von LPA-, m_1 - und Trypsin Rezeptor durch Injektion von Antisense DNA gegen $G\alpha_q$ ausgeschaltet wurde. Intrazellulär appliziertes QX314 konnte in $G\alpha_q$ -depletierten Oozyten keine inhibitorische Wirkung entfalten. Die Inhibition der aufgeführten GPGR durch LA scheint also an das Vorhandensein von $G\alpha_q$ gebunden.

Vom ebenfalls G Protein-gekoppelten AT_{1A} Rezeptor ist bekannt, dass er nicht durch LA inhibierbar ist, daher durfte er theoretisch auch nicht nennenswert an $G\alpha_q$ koppeln. Als in die Signalübertragung des AT_{1A} Rezeptors hauptsächlich involvierte G Protein α -Untereinheiten ergaben sich konform dazu nur $G\alpha_0$ und $G\alpha_{14}$.

Zusammenfassend wurde in dieser Studie gezeigt, dass $G\alpha_q$ an LPA-, muskarinerge m_1 Azetylcholin- und Trypsinrezeptoren koppelt und höchstwahrscheinlich den intrazellulären Wirkort für die Inhibition von GPGR durch LA darstellt.

Eine klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ergibt sich durch die Möglichkeit, durch LA G Protein-vermittelte pathologische Prozesse wie Hyperkoagulation und Inflammation spezifisch inhibieren zu können. Die Übertragung der *in vitro* oder am Tiermodell gefundenen Ergebnisse auf den Menschen bleiben allerdings Gegenstand weiterer Forschung.