

5. Zusammenfassung

Organische Nitrate finden Einsatz in der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen wie z. B. der koronaren Herzkrankheit. Sie wirken über eine Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) gefäßrelaxierend, indem sie die endogene Bildung dieses Botenstoffes imitieren. Der für den vasodilatatorischen Effekt entscheidende NO-Rezeptor ist die lösliche Guanylyl-Cyclase, ein cytosolisches Enzym, bestehend aus einem α/β -Heterodimer und einer prosthetischen Hämgruppe. In der vorliegenden Arbeit wurden grundlegende Methoden zum Nachweis der Expression dieses Enzyms am Herz-Kreislaufsystem von Mensch und Ratte etabliert. Die mRNA der α_1 -, α_2 - und β_1 -Untereinheiten konnte dadurch mittels RT-PCR und RNase Protection Assay nachgewiesen werden. Außerdem konnte die β_1 -Untereinheit der Ratte mittels Westernblot auf Proteinebene nachgewiesen werden. Hinsichtlich der α_1 - und β_1 -Untereinheiten entsprechen die Ergebnisse dem in der Literatur beschriebenen ubiquitären Vorkommen der beiden Untereinheiten in den Organen von Mensch und Ratte. Zusätzlich wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit erstmals die mRNA der α_2 -Untereinheit in humanem Herzmuskelgewebe nachgewiesen. Die Menge war dabei der α_1 -mRNA vergleichbar, was die Ko-Existenz von α_1/β_1 - und α_2/β_1 -Heterodimeren nahelegt. Dieser Befund erweitert die herkömmliche Auffassung, nach welcher das Enzym am menschlichen Herzen nur in der α_1/β_1 -heterodimeren Form vorkommt. Die Expression der β_2 -Untereinheit lag im Myokard- und Aortengewebe der Ratte unterhalb der Nachweisgrenze des RNase Protection Assays, was darauf hinweist, daß die Bedeutung der β_2 -Untereinheit in diesen Organen wahrscheinlich von untergeordneter Bedeutung ist. Die hier an menschlichem Myokard-Cytosol unter Stimulation mit DEA/NO und Protoporphyrin IX gemessenen Aktivitäten der löslichen Guanylyl-Cyclase stehen im Einklang mit den aus humanem Plazentagewebe bekannten enzymatischen und pharmakologischen Eigenschaften der α_1/β_1 - und α_2/β_1 -Heterodimere. Die in der Literatur beschriebene Beobachtung erhöhter cGMP-Spiegel in hypertrophem Herzmuskelgewebe veranlaßte uns zu prüfen, ob die myokardiale Expression der löslichen Guanylyl-Cyclase im hypertrophen Herzen sich von derjenigen im gesunden Herzen unterscheidet. Anhand von RNase Protection Versuchen an Myokardproben kardial hypertrophierter und herzgesunder Ratten ließen sich jedoch keine Unterschiede nachweisen. Daher ist anzunehmen, daß die veränderten cGMP-Spiegel nicht mit der mRNA-Konzentration der löslichen Guanylyl-Cyclase zu erklären sind.