

## 5. Zusammenfassung

Zahlreiche Publikation der letzten Jahre haben die Aktivierung der sGC durch NO und CO gezeigt. Dem von der sGC produzierten cGMP werden wichtige Funktionen als second messenger bei der Signaltransduktion zugeschrieben. Bisher gab es wenig systematische Untersuchungen zur Koexpression der für diese Signaltransduktionswege unerläßlichen Enzyme NOS, HO und sGC. Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit die konstitutive, nicht stimulierte Signaltransduktion untersucht, an der NOS-1, NOS-3, HO-2, HO-3 und sGC beteiligt sind. Die bis auf wenige Ausnahmen nur unter pathologischen Bedingungen exprimierten NOS-2 und HO-1 wurden daher nicht berücksichtigt. Zunächst wurden in zahlreichen Organensystemen die **Koexpression** der Enzyme in Immunblots untersucht. Zur Differenzierung der hochhomologen Moleküle HO-2 und HO-3 wurden neue Antikörper hergestellt.

Danach wurde die **Kolokalisation** der Enzyme in der Skelettmuskulatur mit immunhistochemischen und katalytisch-histochemischen Methoden untersucht.

In Immunblots war die sGC im Kardiopulmonal-, Gastrointestinal- und Zentralnervensystem sowie in der Skelettmuskulatur von Ratten und in Skelettmuskel des Hamsters nachweisbar. Die NOS-1 kam bei Ratten in ZNS und Skelettmuskeln, die NOS-3 mit Ausnahme der Skelettmuskeln in allen Organensystem und die HO-2 mit den neu hergestellten Antikörpern mit Ausnahme des Herzens ebenfalls in allen Organsystemen vor. Mit dem anti-HO-3-Antikörper fand sich in allen verwendeten Rattenorganen und in Skelettmuskeln von Hamstern ein Protein, das nicht dem erwarteten Mr von 34 kDa entsprach sondern, eines von ca. 50 kDa aufweist. Nur in der Rattenniere kam ein zweites Protein mit dem erwarteten Mr vor. In der Muskulatur von C 57-Mäusen wird dieses Protein nicht exprimiert, während es in der von homozygoten NOS-1-KO-Mäusen nachweisbar ist. Die HO-3' weist eine Oligomerisierung auf. Die Sequenzierung ist noch nicht gelungen.

In der Skelettmuskulatur von Ratte und Hamster zeigt die sGC eine duale Lokalisation und kommt im Sarkoplasma und im Sarkolemm-Bereich vor, wo das Enzym mit der NOS-1 und HO-2 kolokalisiert ist. Diese Kolokalisation deutet für Skelettmuskelfasern auf einen vollständigen Signaltransduktionsweg im Sarkolemm hin, an dem NOS-1, HO-2 und sGC beteiligt sind.

Die aus Kaninchen gewonnenen anti-HO-2- und anti-HO-3-Antikörper sind zwar für den

Immunblot, jedoch nicht für die Immunhistochemie geeignet. Die immunhistochemische Lokalisation der HO-2 ist mit einem kommerziellen Antikörper möglich, während über die Lokalisation der HO-3' bisher keine Aussage getroffen werden kann. Hier sind weitere Untersuchungen zur Sequenz des Proteins und zur Lokalisation nötig.