

Till Volker Hornung

Dr. med.

Regulation der mitochondrialen Biogenese durch Störungen der zellulären Energieversorgung

Geboren am 17.08.1971 in Bad Soden

Reifeprüfung am 25.05.1991 in Braunschweig

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991/92 bis WS 1998/1999 an der Universität Heidelberg

Physikum am 18.08.1993 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Mannheim

Staatsexamen am 23.11.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. rer. Nat. R. J. Wiesner

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob Muskelzellen Störungen des Energiestatus, einerseits verursacht durch Verminderung des Sauerstoffangebots, andererseits durch Hemmung des intrazellulären Transfers von energiereichen Phosphaten durch den Phosphokreatin-Zyklus, durch eine Proliferation von Mitochondrien kompensieren.

Sowohl in Ventrikeln von Ratten, die 6 Wochen mit dem Kreatin-Analogon β -Guanidino Propionsäure gefüttert worden waren, als auch im Soleus von Ratten, die einer 10tägigen Hypoxie in der Atemluft ausgesetzt waren, waren Transkripte für mitochondriale Proteine, sowohl vom Kern als auch von der mitochondrialen DNA kodiert, signifikant erhöht. Sowohl der Gehalt an mitochondrialer DNA selbst als auch das Cytochrom C Oxidase Protein waren allerdings unverändert. Dies wurde auch in Biopsieproben aus dem Quadriceps von Patienten mit Chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) sowie schwerer Schlafapnoe bestätigt. Die elektronenmikroskopische Analyse der Ventrikelproben zeigte aber, daß nach Hemmung des Phosphokreatin-Zyklus die Organellendichte um ca. 75% angestiegen war.

Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, daß Störungen des Energiestatus durch Inhibition der Energieversorgung von ATP-verbrauchenden Prozessen zu einer kompensatorischen Stimulation von Genen für mitochondriale Proteine führen. In den

untersuchten Ventrikeln führte dies zu einer signifikanten Proliferation von Mitochondrien, die offensichtlich nicht notwendigerweise mit einer Zunahme der Kopienzahl an mitochondrialer DNA verbunden ist und bei der die Gesamtkapazität zum Sauerstoffverbrauch konstant bleibt. Im Sinne einer Adaptation kann dieses Ergebnis dahingehend interpretiert werden, daß es hier lediglich zu einer Verkürzung von Diffusionsstrecken gekommen ist.

Die signifikante Erhöhung der mRNA für den kernkodierte mitochondrialen Transkriptionsfaktor A (mtTFA) läßt auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Expression dieses Gens und der mitochondrialen DNA schließen. Das mtTFA Gen könnte daher ein Ziel für die noch unbekanntes intrazellulären Signale sein, die letztendlich zu einer Mitochondrienproliferation führen.