

Nondini Chaudhuri  
Dr. med.

## **Mitochondriale Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies in Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck und der mitochondrialen Aktivität**

Geboren am 18.10.1979 in Göttingen  
3. Staatsexamen am 05.05.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Sportmedizin  
Doktorvater: Prof. Dr. phil. Heimo Mairbörl

Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) werden für eine ganze Reihe sowohl physiologischer als auch pathologischer Prozesse im Organismus verantwortlich gemacht. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Signaltransduktion, beim Pathomechanismus vieler Krankheiten und beim Alterungsprozess. Möglicherweise fungieren sie sogar als zellulärer O<sub>2</sub>-Sensor. Welche Rolle sie bei der Hypoxie-Antwort des Organismus wirklich spielen, wird derzeit noch viel diskutiert.

In diesem Zusammenhang wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, inwiefern die ROS-Produktion von der Sauerstoffverfügbarkeit und von der metabolischen Aktivität der Mitochondrien abhängt.

Es wurden der Sauerstoffverbrauch (JO<sub>2</sub>) sowie die Lucigenin-Chemilumineszenz (LC) als Maß für die ROS-Bildungsrate gemessen. Die Untersuchungen fanden an mit Digitonin permeabilisierten A549-Zellen statt. Die Messungen wurden in Hypoxie (12-15mmHg) und in Normoxie (80-100mmHg) durchgeführt. Als Substrate wurden Pyruvat für den Komplex I und Succinat für den Komplex II verwendet. Komplex I und II der Atmungskette wurden in Status 3 - und Status 4 - Atmung betrachtet, d.h. also mit und ohne optimale ADP-Konzentration.

Unsere Ergebnisse zeigen in Hypoxie bei Komplex I eine leichte Zunahme, bei Komplex II - Atmung eine Abnahme der Chemilumineszenz (LC). Durch Stimulation mit ADP lässt sich die Rate der ROS-Bildung in Komplex I nicht verändern, während sie in Komplex II abnimmt. Zugabe von ADP stimuliert den JO<sub>2</sub> bei Komplex I nur leicht, bei Komplex II - Atmung dagegen etwa um das Dreifache. Hypoxie hemmt den Sauerstoffverbrauch der Mitochondrien bei Komplex I - Atmung um 19%, bei Komplex II jedoch weniger. Demnach lässt sich eine direkte Abhängigkeit zwischen der Sauerstoffverfügbarkeit und dem mitochondrialen Sauerstoffverbrauch feststellen, also eine Abnahme des JO<sub>2</sub> in Hypoxie.

Die Daten weisen darauf hin, dass die Komplexe I und II in Bezug auf die ROS-Bildung unterschiedlich auf den verfügbaren Sauerstoff reagieren. Wir fanden bei Komplex I eine Zunahme und bei Komplex II eine Abnahme der ROS-Bildungsrate. Komplex I stellt möglicherweise eine Hauptquelle für ROS dar, die Regulation ist derzeit aber noch unklar. Bei Komplex II vermuten wir eine direkte Proportionalität zwischen der Verfügbarkeit von Sauerstoff und der ROS-Bildungsrate. Wir nehmen in der Folge an, dass die verminderte Bildung von ROS in Hypoxie nicht durch die Hypoxie bedingte Hemmung des JO<sub>2</sub> erklärt werden kann.