

Heike Garstka
Dr. sc. hum.

Regulation der mitochondrialen Transkription durch den
mitochondrialen Transkriptionsfaktor A

Promotionsfach: Physiologie

Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. rer. nat. R. Wiesner

Säugetier-Mitochondrien besitzen ein eigenes kleines Genom, das 13 essentielle Untereinheiten der Atmungskettenkomplexe, sowie alle rRNAs und tRNAs für die organelleigene Proteinsynthesemaschinerie kodiert. Die Mitochondrienbiogenese wird vor allem in der Entwicklung und Differenzierung bei der Embryogenese, aber auch während verschiedener physiologischer Anpassungsprozesse, wie z.B. Ausdauertraining, reguliert. Dabei scheint die Regulation der Transkriptionsrate der mitochondrialen DNA (mtDNA) ein wichtiger, wenn nicht essentieller Schritt zu sein.

In vitro ist die mitochondriale RNA-Polymerase und ein einziges weiteres Protein, der mitochondriale Transkriptionsfaktor A (mtTFA) notwendig und hinreichend für eine effiziente und korrekte Initiation der mitochondrialen Transkription an den mtDNA-Promotoren. Ausgehend von der Hypothese, daß es eine Kausalitätsbeziehung zwischen mtTFA-Genexpression, der zellulären mtTFA-Konzentration und der mitochondrialen Transkription in vivo gibt, wurde der Einfluß von mtTFA auf die mitochondriale Transkription in zwei verschiedenen Ansätzen untersucht. MtTFA wurde 1.) in HeLa-Zellen transient überexprimiert, und 2.) in vitro im Kaninchen-Retikulozyten-Lysat synthetisiert und in isolierte Rattenlebermitochondrien importiert. Es konnte gezeigt werden, daß es nach Überexpression zum Anstieg der mtTFA-Konzentration kam. Gleichzeitig wurde in der frühen Phase nach Transfektion (5 Stunden) eine Erhöhung, in der späten Phase (15 Stunden) hingegen eine Erniedrigung der Gehalte der mitochondrialen Transkripte CO I-mRNA und 12S rRNA beobachtet. Nach Import des in vitro synthetisierten mtTFA in isolierte Mitochondrien kam es zu einer um den Faktor 2 erhöhten Einbaurate von Radioaktivität in alle mitochondrialen Transkripte. Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, daß mtTFA in Abhängigkeit von seiner intramitochondrialen Konzentration die Transkriptionsrate reguliert, sowohl in vivo, als auch in organello. MtTFA scheint somit eine Schlüsselfunktion bei der Aufrechterhaltung und der Regulation der oxidativen Phosphorylierungs-Kapazität (OXPHOS) von Zellen zuzukommen. Das mtTFA-Gen könnte also das Ziel der physiologischen Signale sein, die zu einer Erhöhung der mtDNA-Transkription und einem Anstieg der OXPHOS-Kapazität führen.