

Jeanette Schultz

Dr. med.

## **Mitochondrien-Biosynthese bei zwei unterschiedlichen *in vivo*-Stimulationsmodellen des oxidativen Stoffwechsels**

Geboren am 24.06.1973 in Karlsruhe

Reifeprüfung am 19.05.1992 in Pfinztal-Berghausen

Studienfach der Fachrichtung Medizin vom SS 1993 bis SS 2000

Physikum am 28.03.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 18.05.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie und Pathophysiologie

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

Zellen besitzen die Möglichkeit, sich unterschiedlichen Energiebedürfnissen anzupassen. Dazu wird die Kapazität zur Bereitstellung von ATP erhöht. Dieses ATP entstammt dem oxidativen Stoffwechsel durch vermehrte Synthese der an der Atmungskette beteiligten Enzyme und Hämoproteine. Diese Enzymkomplexe werden sowohl vom mitochondrialen, als auch nukleären Genom kodiert. Ziel dieser Arbeit war es, die Veränderungen der mitochondrialen und nukleären Genexpression am Beispiel des Enzyms Cytochrom c Oxidase zu untersuchen, sowie den Expressionsnachweis und die Quantifizierung des Regulatorproteins mtTFA (mitochondrialer Transkriptionsfaktor A) an zwei *in vivo*-Untersuchungsmodellen zu erbringen, die auf unterschiedliche Weise zu einer Steigerung des oxidativen Stoffwechsels führen:

Zum einen wurde die mitochondriale Biogenese im Lebergewebe von Ratten durch die Gabe des Schilddrüsenhormons Triiodothyronin gesteigert (Modell 1). Zum anderen wurde in einem hormonunabhängigen Modell durch Ausdauertraining des Skelettmuskels am Kaninchen mittels elektrischer Langzeitstimulation eine Kapazitätssteigerung des oxidativen Stoffwechsels erzeugt (Modell 2). Dabei zeigten Hybridisierungsuntersuchungen bei Modell 1 einen vergleichbaren Anstieg der mitochondrialen sowie nukleären Transkripte in den

Rattenlebern. Dagegen konnte unter elektrischer Langzeitstimulation im Kaninchenskelettmuskel (Modell 2) ein signifikanter Anstieg nur von mitochondrialen mRNAs für Untereinheiten der Cytochrom c Oxidase nachgewiesen werden, nukleäre mRNAs zeigten keine Mengenveränderungen. Demzufolge findet in diesem hormonunabhängigen Stimulationsmodell die Koordination von mitochondrialer und nukleärer Genexpression nicht auf Transkriptionsebene statt.

In beiden in vivo-Stimulationsmodellen wurde das in der Literatur für die Transkriptionsinitiation als Regulatorprotein diskutierte mtTFA durch Immunoblotting nachgewiesen und Mengenveränderung dieses Proteins im Verlauf der Stimulationsserien quantifiziert. Der Gehalt an mtTFA nahm im Modell der induzierten Hyperthyreose zu, dagegen im Modell der chronisch-elektrischen Muskelstimulation ab. Die Kopienanzahl des mitochondrialen Genoms zeigte in beiden Modellen gleichgerichtete Veränderungen: eine Schilddrüsenhormongabe führte zu einer Erhöhung, eine elektrische Dauerstimulation am Skelettmuskel hingegen zu einer Abnahme der mitochondrialen Genmenge. Diese Beobachtungen unterstreichen die Annahme, daß Veränderungen des mtTFA-Gehaltes mit Blick auf seine hochaffinen, multiplen Bindungsstellen an mitochondriale DNA interpretiert werden müssen.