

Patrick Brück
Dr. med.

Mitochondrienbiogenese unter dem Einfluß von Steroidhormonen

Geboren am: 18.09.1971 in Crailsheim
Reifeprüfung am: 11.06.1991 in Freudenstadt
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1993 bis WS 1999/2000
Physikum am 28.03.1995 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Monterrey / Mexiko und Heidelberg
Staatsexamen am 01.12.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie
Doktorvater: Herr Prof. Dr. rer. nat. R. J. Wiesner

Der Gesamtorganismus und die einzelne Zelle reagieren auf eine Stimulation mit Glucocorticoiden auf vielfältige Weise. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß auch die Mitochondrienbiogenese durch Steroide beeinflusst wird.

Die mitochondriale Genexpression in dedifferenzierten HeLa-Zellen oder stabil mit einem Glucocorticoid-Rezeptor transfizierten Cor III-Zellen wird durch Glucocorticoide teilweise inhibiert. Der Energiebedarf und vor allem die Möglichkeit diesen zu decken sind in vivo und in vitro unterschiedlich. Auch die Wege der Energiegewinnung sind verschieden. So wird in vitro der Energiebedarf hauptsächlich über die Glykolyse gedeckt, während dies in vivo meist über die hauptsächlich in Mitochondrien stattfindende oxidative Phosphorylierung erfolgt. Durch die fehlende oder deutlich eingeschränkte Rolle der Mitochondrien zur Energiegewinnung in Zellkulturen kann die beobachtete Inhibition der mitochondrialen Transkripte erklärt werden.

In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, daß Glucocorticoide in Abhängigkeit vom untersuchten Gewebe und der Behandlungsdauer unterschiedliche Effekte haben. Bei nicht verändertem Gehalt an mitochondrialer DNA werden in kurzfristig behandelten Tieren Abfälle der mitochondrialen Transkripte in der Leber, Niere und im Colon nachgewiesen. Dieses Ergebnis zeigt sich weniger ausgeprägt auch noch in langfristig behandelten Tieren. Im linken Ventrikel ergaben sich widersprüchliche Ergebnisse.

In Skelettmuskeln zeigte sich im allgemeinen ein Anstieg der mitochondrialen Transkripte, so daß der beobachtete, dreizehnprozentige Anstieg des Ruheumsatzes

über den gezeigten Anstieg mitochondrialer Transkripte in Skelettmuskeln erbracht werden kann, wenn gleich der Mechanismus des Energieverbrauchs nicht eindeutig geklärt ist.

Beim Menschen zeigt sich im langfristig mit Glucocorticoiden behandelten, allerdings histopathologisch veränderten und somit in seiner Funktion beeinträchtigten Colon ein Anstieg der mitochondrial kodierten Cytochrom C Oxidase–Untereinheit II und des mitochondrialen Transkriptionsfaktor A (mtTFA). Das pathophysiologisch veränderte Environment (Elektrolythaushalt, Entzündungsreaktion) läßt Rückschlüsse auf den Einfluß der Glucocorticoide auf die mitochondrialen Transkripte nur bedingt zu.

Glucocorticoide stimulieren demnach die mitochondriale Biogenese spezifisch in der Skelettmuskulatur und wahrscheinlich auch im Colonepithel.

Die bekannte gewebespezifische Verteilung der Glucocorticoidrezeptoren und seiner Subtypen und andere autokrine und merokrine Faktoren erklären teilweise die beobachteten Unterschiede zwischen den untersuchten Geweben und Zellen.

Die Regulation der mitochondrialen Gentranskripte durch Glucocorticoide scheint nicht direkt über den mitochondrialen Transkriptionsfaktor A zu erfolgen, da ein Anstieg der mtTFA–Proteins nicht beobachtet werden konnte. Viel mehr konnte Sekeris zeigen, daß ein mitochondrialer Glucocorticoidrezeptor existiert und es auf der mitochondrialen DNA mögliche Bindungsstellen für diesen gibt. Allerdings wurde die Funktionalität dieses mitochondrialen Glucocorticoidrezeptors noch nicht eindeutig demonstriert.

Hohe zirkulierende Glucocorticoidspiegel führen demzufolge in einigen, wenigen Gewebearten, hier vor allem in der Skelettmuskulatur, zur verstärkten mitochondrialen Genexpression. Bei gleichbleibendem mitochondrialen DNA–Gehalt scheint ein Anstieg der Transkription der mitochondrialen DNA ausreichend zu sein, um die mitochondriale Funktion (Erhöhung der Cytochrom C Oxidase–Aktivität) zu steigern und die gesamte mitochondriale Biogenese zu beschleunigen.

Der genaue Regulationsmechanismus, über welchen Glucocorticoide die beobachteten Effekte auslösen, sind noch nicht geklärt, es scheint aber klar zu sein,

daß die Regulation hauptsächlich nicht über den mitochondrialen Transkriptionsfaktor A erfolgt.