

Reiner Fritz

Dr. med.

Untersuchungen zur peroxisomalen Kompartimentierung von H_2O_2 : Leberperoxisomen als obligate intrazelluläre H_2O_2 -Quelle

Geboren am 03.02.1976 in Stuttgart

Staatsexamen am 12.05.2004 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv. Doz. Dr. med. Sebastian Mueller

Peroxisomen (PO) sind essentielle und ubiquitäre Zellorganellen, die verschiedene H_2O_2 generierende Flavooxidasen enthalten. In der Leber spielt peroxisomaler oxidativer Stress bei der epidemiologisch bedeutsamen nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis beim Menschen (NASH), aber auch bei der Pathogenese von Lebertumoren in Tiermodellen eine große Rolle. Aufgrund methodischer Einschränkungen ist allerdings bisher wenig über den peroxisomalen H_2O_2 -Metabolismus, insbesondere seine Freisetzung und intraperoxisomale Verteilung, bekannt. In der vorliegenden Arbeit wird eine neue Methode zur Bestimmung von H_2O_2 in Echtzeit an intakten PO von Rattenlebern angewandt und optimiert. Es kann gezeigt werden, dass intakte PO trotz der hohen intraperoxisomalen Menge an Katalase extraperoxisomales H_2O_2 nur sehr langsam entfernen und somit auch H_2O_2 in die Umgebung freisetzen können. Darüber hinaus können wir am Beispiel der Uratoxidase zeigen, dass PO über bestimmte Strukturen H_2O_2 direkt ins Zytosol freisetzen können. Im Unterschied dazu wird H_2O_2 , welches von Matrixoxidasen gebildet wird, effizienter durch Katalase abgebaut. Zusätzlich gelingt erstmalig der direkte funktionelle Nachweis, dass unter den Bedingungen einer PO-Proliferation (Fibratbehandlung in Ratten) vermehrt H_2O_2 über die peroxisomale β -Oxidation freigesetzt wird. Die Arbeit leistet einen wichtigen Beitrag zum subzellulären Metabolismus von H_2O_2 und unterstreicht, dass Peroxisomen im Vergleich zu Mitochondrien als obligate H_2O_2 -Quelle zu betrachten sind und daher größere Aufmerksamkeit bei der Pathogenese von Lebererkrankungen verdienen sollten.