

Ran Xu
Dr. med.

Bedeutung des PGC-1 α -vermittelten *Endurance Exercise*-Signalwegs während des physiologischen Winterschlafes von Dreizehnstreifenziegel (Spermophilus tridecemlineatus)

Promotionsfach: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. R. H. A. Fink

Der Erhalt von Muskelmasse ist besonders kritisch und relevant für klinische Situationen, die Inaktivität des Skelettmuskels begünstigen. Hierzu zählen unter anderem therapeutische Bettruhe, Immobilisation und Denervierungszustände. Darüber hinaus folgt der Schwerelosigkeit im Weltall auch ein atrophischer Effekt auf den Muskel. Des Weiteren können angeborene und erworbene neuromuskuläre Erkrankungen, Störungen des Stoffwechsels sowie physiologisches Altern von der Muskelatrophie begleitet sein.

Im Kontrast zum Immobilisations-bedingten Verlust von Muskelmasse beim Menschen bietet der Winterschlaf eine physiologische Überlebensstrategie, währenddessen eine natürliche Protektion gegen die Inaktivitätsatrophie und dessen funktionellen Konsequenzen gewährleistet ist. Trotz monatelanger Immobilisationsperioden und Mangel an Nahrungszufuhr, können Winterschläfer faszinierender Weise ihre Skelettmuskelmasse erhalten. Dies bietet die Möglichkeit eines Tiermodells, anhand dessen gewinnbringende Einblicke für das Verständnis von protektiven Mechanismen gegen die Muskelatrophie gewährt werden können.

Obwohl der Peroxisomen-proliferationsaktivierter Rezeptor- γ -Coaktivator (PPAR γ) 1 α (PGC-1 α) als ein essenzieller Mediator bei adaptiven Muskeltransformationen fungiert, bleibt seine Rolle für den Erhalt von Muskelmasse während der Hibernation unklar. Da PGC-1 α auch Muskelfaser-Transformationsvorgänge und mitochondriale Biogenese reguliert, wurde in der vorliegenden Studie der Skelettmuskel von hibernierenden Erdhörnchen phänotypisch exploriert. Zudem erfolgte eine Charakterisierung hinsichtlich der PGC-1 α -Signalkaskade sowie mitochondrialer Komponenten vom Skelettmuskel der Versuchstiere.

In dieser Arbeit wurde aufgezeigt, dass hibernierende Versuchstiere einen phänotypischen Muskelfaser-„Shift“ vorweisen, bei dem der Anteil der langsam zuckenden, oxidativen *Typ-I*-Muskelfasern von 6,6% auf 26,1% signifikant ansteigt und der Anteil schnell zuckender *Typ-II*B-Fasern von 69,2% auf 45,2% begleitend abnimmt. Diese Transformation der Muskelfaserkomposition ist durch eine

Aktivierung des PGC-1 α -vermittelten *Endurance Pathway* auf Transkriptions- sowie Proteinebene begleitet: Hibernierende Tiere exprimieren nicht nur höhere mRNA- und Proteinkonzentrationen von PGC-1 α , sondern auch erhöhte Proteinlevel der *Upstream Targets* p38 und AMPK sowie der *Downstream Targets* Nrf-1, Nrf-2 und GLUT4.

Ferner ist der Skelettmuskel während des Winterschlafes durch eine gesteigerte mitochondriale Dichte und Biogenese sowie eine Abnahme der apoptotischen Suszeptibilität charakterisiert. Des Weiteren ist eine erhöhte antioxidative Kapazität in isolierten Mitochondrien des hibernierenden Skelettmuskels zu beobachten; durch signifikant erhöhte Proteinmengen von Hauptregulatoren der antioxidativen Signalkaskade widergespiegelt. Hierunter zählen unter anderem die Mangan-Superoxid-Dismutase (MnSOD), die Katalase und die *Uncoupling Proteins* UCP-2 und UCP-3. Überraschenderweise waren diese Veränderungen nicht durch Zeichen oxidativen Stresses begleitet, wie durch unveränderte oxidierte mitochondriale Proteinlevel im Oxyblot dargestellt wurde.

Als mögliche Verknüpfung mitochondrialer Biogenese mit kalorischer Restriktion mit Kälteexposition wurden die Proteinlevel von Sirtuinen im Skelettmuskel exploriert. Bemerkenswerterweise lag eine 18-fache Erhöhung SIRT1 in Muskellysaten sowie eine 5-fache Erhöhung von SIRT3 in isolierten mitochondrialen Fraktionen vor. Da Sirtuine als Histon-Deacetylasen auch den PGC-1 α -assoziierten Metabolismus in Mitochondrien ankurbeln können, untermauern diese Ergebnisse nicht nur die Aktivierung des *Endurance Pathway* während der Hibernation, sondern weisen auch auf die potenzielle klinische Rolle für pharmakologische Sirtuin-Aktivatoren bei Inaktivitäts-induziertem Skelettmuskelverlust hin.

Die vorliegende Studie legt dar, dass trotz chronischer Immobilisation eine *in-vivo*-Aktivierung des *Endurance Exercise*-Signalwegs möglich ist. Diese Stimulation eines Signalwegs, der bei Menschen und anderen Nagetieren in der Regel nur während des Ausdauertrainings in Gang gesetzt wird, könnte einen wichtigen Mechanismus für den Erhalt der Skelettmuskulatur während der Hibernation bergen. Der PGC-1 α -regulierte Signalweg könnte ein potenzielles therapeutisches *Target* darstellen, das für die oxidative Homöostase im Skelettmuskel förderlich ist, um so den Verlust von Muskelmasse in einer Vielzahl an erblichen und erworbenen neuromuskulären Erkrankungen zu verhindern.