

Lidia Gaal  
Dr. med.

## **Veränderungen der K48-Polyubiquitinierung nach pathologischer Remodellierung muriner Herzen**

Fach/Einrichtung: Physiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Markus Hecker

Eine suffiziente Herzfunktion ist nicht nur zum Überleben essentiell; auch die Lebensqualität selbst ist maßgeblich von der Leistungsfähigkeit des Herzmuskels abhängig. Während der pathologischen Remodellierung des Herzens von der Hypertrophie bis zur Herzinsuffizienz kommt es zu auffallenden Veränderungen im Ubiquitin-Proteasom-System. Eine verringerte Abundanz ubiquitiniertes Proteine in den frühen Phasen der Remodellierung konnte primär in Tierversuchen gezeigt werden und eine vermehrte in den späten Phasen wurde bereits für Menschen beschrieben. Ziel dieser Dissertation ist die genauere Untersuchung dieses Übergangs, die Herstellung eines direkteren Bezuges zum proteasomalen Abbau und die Beschreibung dieser Veränderungen. Dazu dient die Betrachtung der speziellen Polyubiquitinierung von Proteinen durch das Lysin an Position 48 verketteten Ubiquitin-Molekülen (K48-Polyubiquitinierung) als wichtiges Signal für eine zügige proteasomale Prozessierung. Darüber hinaus soll eine Evaluierung der Strainbildung als früher Indikator einer kardialen Dysfunktion im Rahmen einer pathologischen Remodellierung muriner Herzen durch Isoprenalin erfolgen.

Durch eine kontinuierliche, rein  $\beta$ -adrenerge Stimulation für vier, sieben und vierzehn Tage wurde eine pathologische Remodellierung des Herzens in Mäusen hervorgerufen. Echokardiographisch zeigte sich in den Versuchstieren eine Hypertrophie mit ersten funktionellen Einschränkungen bezüglich der Parameter des Strains nach vierzehntägiger Behandlung. Die Gruppe der siebentägig behandelten Tiere zeigte eine signifikante, um 22% verringerte K48-Polyubiquitinierung in einem kapillärem Western-Immunoassay im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies unterstützt die Erkenntnis, dass es im Remodellierungsprozess zunächst zu einem vermehrten proteasomalen Abbau entsprechend markierter Proteine kommt. Der Effekt blieb jedoch nicht dauerhaft erhalten. Nach weiteren sieben Tagen glich sich die Abundanz der K48-Polyubiquitinierung wieder der Kontrollgruppe an. Somit wurde erstmalig eine mögliche Umkehrung des Prozesses im frühen Verlauf der pathologischen Remodellierung beobachtet. Zudem zeigten sich bandenspezifische Unterschiede in den Versuchstieren mit Hypertrophieinduktion. Im Allgemeinen waren die Banden bei 47, 57 und 63 kDa im Hypertrophiemodell um durchschnittlich 23% stärker ausgeprägt. Interessanterweise trat diese höhere Abundanz bereits in der Phase mit verringerter Gesamt-K48-Polyubiquitinierung auf. Dies könnte darauf deuten, dass die entsprechenden Proteine vermehrter Ubiquitinierung oder unzureichendem proteasomalen Abbau unterliegen.

Zusammenfassend scheint eine Umkehrung der Dynamik des proteasomalen Abbaus von der Hypertrophie mit einer vermehrten Aktivität zur Herzinsuffizienz mit einer verminderten Aktivität stattzufinden. Dies geht gleichzeitig mit einer Akkumulation K48-polyubiquitiniertes Proteinen bestimmter Größen einher.