



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Pharmakologisch purinerge Modulation des Sauerstoffverbrauchs
von Hep-G2 Zellen**

Autor: Helene Weigl
Institut / Klinik: Klinik für Anästhesie, Operative Intensivmedizin und
Schmerzmedizin
Doktorvater: Prof. Dr. M. Thiel

Hypometabolismus kann bei vielen Erkrankungen hypoxieinduzierte Organschäden reduzieren. Als Maß zur Einschätzung eines Hypometabolismus gilt der Sauerstoffverbrauch.

Die vorliegende experimentelle Arbeit an Hep-G2-Zellen beschäftigt sich mit der Beeinflussung des Sauerstoffverbrauchs durch purinerge Substanzen.

Dabei wurde versucht folgende Fragen zu beantworten:

Welche Methode eignet sich zur Messung des Sauerstoffverbrauchs von Zellen?

Welche Auswirkungen zeigen sich durch die Gabe purinerner Substanzen?

Über welchen Adenosinrezeptor-Subtyp wird eine Senkung des Sauerstoffverbrauchs vermittelt?

Wie wirkt sich die Beeinflussung der Adenosinkinase aus?

Es haben sich folgende Ergebnisse gezeigt:

Die Messung von Sauerstoffkonzentrationen beziehungsweise des Sauerstoffverbrauchs in Echtzeit ist äußerst komplex und fehleranfällig. Mittels der Oxoplate-Farbsensoren sowie dem Seahorse Analyzer lassen sich jedoch gut reproduzierbare Messungen durchführen. Diese Messmethoden könnten bei zukünftigen Versuchen als Standardmethode gelten.

Die bekannten Wirkungen von Adenosin und AMP ließen sich nicht beziehungsweise nur zum Teil reproduzieren. So führte Adenosin zu einer Steigerung des Sauerstoffverbrauchs, AMP in niedrigeren Konzentrationen zu einer Steigerung und in höheren Konzentrationen zu einer Reduktion des Verbrauchs an Sauerstoff.

Eine deutliche Senkung des Sauerstoffverbrauchs zeigte sich bei den Substanzen CPA (A1-Adenosinrezeptor-Agonist) sowie bei ZM-241385 (hochselektiver A2a-Adenosinrezeptor-Antagonist). Dies legt die Schlussfolgerung nahe, dass endogen gebildetes Adenosin den Sauerstoffverbrauch von Hep-G2-Zellen über den A1-Adenosinrezeptor senkt und über den A2a-Adenosinrezeptor steigert.

Die Hemmung der Adenosinkinase führt zu einem bidirektionalen dosisabhängigen Effekt auf den Sauerstoffverbrauch bei Hep-G2-Zellen. Insbesondere niedrige Konzentrationen von A-134974 senken den Sauerstoffverbrauch der Zellen. Höhere Konzentrationen von A-134974 erhöhen ihn. Für die Reduktion des Sauerstoffverbrauchs durch die niedrige Konzentration des Adenosinkinaseinhibitors erscheint als wahrscheinlichste Ursache eine Hemmung des Elektronentransportes in der Atmungskette zu sein, nachdem unter Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung durch FCCP mit maximaler Stimulation der mitochondrialen respiratorischen Aktivität diese durch die niedrige Konzentration von A-134974 (0,5 nM) stark gehemmt werden kann.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass durch selektive Beeinflussung von Adenosinrezeptor-Subtypen (Agonismus am A1-Adenosinrezeptor und Antagonismus am A2a-Adenosinrezeptor) eine Senkung des Sauerstoffverbrauchs und damit ein Hypometabolismus erreicht werden kann. Eine Hemmung der Adenosinkinase mit dem Inhibitor A-134974 in der getesteten niedrigsten Konzentration bewirkt ebenfalls eine Reduktion des Sauerstoffverbrauchs. Hierbei spielt die Hemmung der Elektronentransportkette eine signifikante Rolle, da die erhebliche Steigerung des mitochondrialen Sauerstoffverbrauchs durch FCCP, einem Entkoppler der Atmungskette, um 70% gehemmt wurde.

Die in der vorliegenden Arbeit aufgezeigten Hauptergebnisse stehen somit in Einklang mit der im Mausmodell über den A1-Adenosinrezeptor und durch die Hemmung der Adenosinkinase vermittelte Auslösung des Torpors und könnten im Falle der Induktion durch den Adenosinkinaseinhibitor auf einer Hemmung des Elektronentransport in der Atmungskette beruhen.