

Zusammenfassung

Eukaryotisches Leben hängt entscheidend mit der Entwicklung von Mitochondrien, abstammend von α -Proteobakterien, als zelluläre Organelle zusammen. Die meisten mitochondrialen Proteine sind in der ZellkernDNA kodiert und werden nach zytosolischer Translation zu Mitochondrien transportiert. Mitochondrien enthalten mehrfache Kopien ihrer mitochondrialen DNA (mtDNA). Diese mtDNA kodiert neben Transfer-RNAs (tRNAs) und ribosomalen RNAs (rRNAs) auch für essentielle Proteine des oxidativen Phosphorylierungssystems (OXPHOS). Die Replikation und Erhaltung von mtDNA benötigt beträchtliche Ressourcen der Zellen, hierdurch wird sichergestellt, dass stets mtDNA für die mitochondriale Genexpression und die Übertragung des Mitochondrien Genoms zur Verfügung steht. Ein Gleichgewicht von Synthese und Abbau reguliert die mtDNA Kopienzahl, jedoch ist wenig bekannt über die zu Grunde liegenden zellulären Mechanismen für diese Regulation von mtDNA-Kopienzahl oder auch für molekulare Faktoren involviert in mtDNA-Replikation.

In dieser Studie habe Ich herausgefunden, dass POLG (mitochondriale DNA-Polymerase-gamma) die mtDNA-Kopienzahl reguliert, indem es auf zwei entgegengesetzte Weisen arbeitet. Entweder synthetisiert POLG neue mtDNA oder baut sie während akuten Stickstoffstoffmangels ab. Dieses Regulationsgleichgewicht hängt unter anderem vom Umsatz der zellulären Nukleotide durch Autophagie ab. In autophagie-defizienten Hefezellen beeinträchtigt eine Kombination aus oxidativem Stress und Nukleotidinsuffizienz die mtDNA-Synthese und verschiebt POLG Aktivität zu mtDNA Abbau durch POLG 3'-5'-Exonuklease-Aktivität. Dieser mtDNA Abbau durch POLG führt zu einer stetigen mtDNA-Abreicherung und zu einem irreversiblen respiratorischen Defekt. Darüber hinaus ist Autophagie nicht nur für die mtDNA-Synthese und -Stabilität erforderlich, sondern auch für die Integrität des Zellkerngenoms. Zellen, welche Defizient für Autophagie sind, akkumulieren nukleäre DNA-Schäden und erreichen Seneszenz während kontinuierlichem Stickstoffstoffmangel. Interessanterweise führt zum anderen auch das Fehlen von mtDNA in autophagie-defizienten Zellen zu weiter erhöhten nukleären DNA-Schäden.

Dies unterstützt ein Modell indem sowohl mtDNA als auch Autophagie für die Stabilität des Kerngenoms erforderlich sind.