

Zusammenfassung

Deletionen der mitochondrialen DNA (mtDNA) akkumulieren in einzelnen Zellen vieler Gewebe, während des Alterungsprozesses, aber auch bei altersbedingten Erkrankungen. Ein prominentes Beispiel sind dopaminerge Neurone (DA-N) der substantia nigra pars compacta (SNc), welche mtDNA Deletionen bis zu Gehalten anreichern, die ihr Überleben gefährden. Da der Verlust dieser Neuronenpopulation eines der pathologischen Hauptmerkmale der Parkinson-Krankheit (PD) ist und erhöhte Gehalte an mtDNA Deletionen in der SNc von PD Patienten festgestellt wurden, wurde eine kausale Rolle dieser Deletionen für die PD Pathologie postuliert. Es ist nicht klar, warum andere DA-N, z. B. im ventralen tegmentalen Areal (VTA), vom neuronalen Tod verschont bleiben. Des Weiteren sind die molekularen Abläufe bei der Generierung und/oder Expansion von mtDNA Deletionen fern davon verstanden zu sein.

Mit einer Kombination von *in vivo* und *in vitro* Ansätzen und durch Entwicklung von neuen Nachweisverfahren für mtDNA Deletionen, konnte der Dopaminstoffwechsel als eine Hauptkomponente für die erhöhte Anreicherung von mtDNA Deletionen in DA-N identifiziert werden. Wie beim Menschen konnte in der SNc von Mäusen eine verstärkte, altersbedingte Akkumulation von mtDNA Deletionen festgestellt werden. Diese wurde noch von Nebennierengewebe übertroffen, welches ebenfalls Dopamin synthetisiert. Neuromelanin, viel diskutiert im Zusammenhang mit dem spezifischen Tod von SNc Neuronen, kann als verursachender Faktor ausgeschlossen werden, da dieses schwarze Pigment in Mäusen nicht vorkommt. *In vitro* Experimente unterstützten die Beobachtung eines schädlichen Einflusses von Dopamin auf die mtDNA Integrität. Dopamin selbst oder erhöhter Dopaminstoffwechsel durch Überexpression von Schlüsselenzymen induzierte mtDNA Deletionen in terminal differenzierten menschlichen SH-SY5Y Neuroblastom-Zellen, nicht aber in proliferierenden Zellen. So erzeugte mtDNA Deletionen verteilten sich über die gesamte mtDNA, mit Ausnahme von OriL, das unabdingbar für eine erfolgreiche Replikation der mtDNA ist. Hemmung der Dopaminaufnahme führte dagegen zu einer geringeren mtDNA Deletionslast. Weiterhin deuteten *southern blot* Analysen darauf hin, dass Dopamin Strangbrüche innerhalb der mtDNA erzeugt. Der selektive Tod von SNc Neuronen ist aber nicht allein durch die Präsenz von mtDNA Deletionen zu erklären, da diese in vergleichbaren Mengen auch in einzelnen Neuronen der VTA Region gefunden wurden.

Die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse zeigen, dass der Dopaminstoffwechsel mtDNA Deletionen erzeugt, wahrscheinlich in Folge der Reparatur von Doppelstrangbrüchen. Auch wenn ihre genauen Auswirkungen auf die selektive Neurodegeneration bei PD noch geklärt werden müssen, deutet vieles auf ein Zusammenspiel von mtDNA Deletionen und weiteren, zellspezifischen Faktoren hin, die final zum Zelltod führen.