

Sonja Althausen: Untersuchungen des Reaktionsmusters von Neutronen auf eine gestörte Funktion des endoplasmatischen Retikulums. 2001

Die Bedeutung einer Störung der Funktion des endoplasmatischen Retikulums für die Entstehung von neuronalen Zellschäden ist noch weitgehend unbekannt. Zur Charakterisierung eines möglichen Zusammenhangs wurden *in vitro*-Modelle zur gezielten, isolierten Aktivierung der Streßantwort des ER untersucht. Desweiteren wurden die Streßantwort und die molekularen Grundlagen der Regulation der Proteinsynthese nach einer transienten Ischämie *in vivo* und einer Entleerung der Calciumspeicher des ER *in vitro* verglichen.

Die *in-vitro*-Untersuchungen zur Auswirkung einer oxidativen Schädigung auf das ER dokumentieren, daß dieses neben den bekannten Zielen radikalischen Zellschadens, den Mitochondrien und dem Zytoplasma, bevorzugt durch einen oxidativen Zellstreß in seiner Funktion beeinträchtigt wird. Eine Entleerung der Calciumspeicher des ER und eine Hemmung der Proteinsynthese wurden beobachtet, bevor eine Störung der Mitochondrienfunktion und zytoplasmatische Schäden zu erkennen waren. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen vermuten, daß die spezifische Streßantwort des ER weitgehend unabhängig von der zytoplasmatischen Streßantwort reguliert wird, wobei allerdings eine isolierte Aktivierung der ER-Streßantwort nicht möglich war.

Die Untersuchungen der Proteinsynthese weisen darauf hin, daß direkt im Anschluß an einen Streß die Hemmung der Proteinsynthese vorwiegend durch Phosphorylierung des Initiationsfaktors eIF-2a bewirkt wird, während nach längeren Erholungszeiten offensichtlich andere, hier nicht identifizierte, Faktoren beteiligt sind. Während die oben beschriebenen Beobachtungen aufzeigen, daß die Streßantwort von Neuronen auf eine transiente Ischämie *in vivo* und eine isolierte Störung der ER-Funktion *in vitro* weitgehend ähnlich verläuft, weisen die unterschiedlichen Translokationen der Calcium/Calmodulin-abhängigen Proteinkinase II darauf hin, daß die durch eine transiente Ischämie des Gehirns bewirkten Schäden über eine Störung der ER-Funktion hinausgehen.

The importance of endoplasmic reticulum dysfunction for the development of neuronal cell injury is not well understood to date. In order to characterize a possible relationship, *in-vitro*-models for an isolated activation of ER stress response were studied in this thesis. Furthermore, the stress response and the molecular basis of protein synthesis regulation after transient focal ischemia *in vivo* and after depletion of ER calcium stores *in vitro* were compared.

In-vitro-studies on the effect of oxidative damage indicate that beside the well-known targets, cytoplasm and mitochondriae, the ER is also a primary target of oxidative cell stress. Depletion of ER calcium stores and suppression of protein synthesis occurred prior to disturbances of the mitochondrial energy producing system and a cytoplasmic rise in hsp70 mRNA levels. The results of the present study suggest that the ER specific stress response is regulated largely independently of cytoplasmic stress response. However, an isolated activation of ER stress response seems to be impossible.

The analysis of global protein synthesis indicates an inhibition of protein synthesis by phosphorylation of initiation factor eIF-2a immediately after the cell stress. After longer recovery times additional factors contribute to the regulation of protein synthesis, which have not yet been characterized. These investigations of protein synthesis reveals a similar mechanism of stress response in neurons after a transient focal ischemia *in vivo* and after an isolated disturbance of ER-function *in vitro*. In contrast, the different translocations of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II indicate a complex pathophysiology of neuronal injury caused by transient cerebral ischemia beyond disturbance of ER function.