

5. Zusammenfassung

Lebende Organismen haben eine Vielzahl von Warn- und Reparaturmechanismen, um ihre Stoffwechselprozesse, zelluläre Integrität und ihre Funktionalität auch unter zytotoxischen Bedingungen aufrecht zu erhalten.

Eine dieser Schutzeinrichtungen ist das System der Hitze-Schock-Proteine. Hitze-Schock-Proteine sind in allen pro- und eukaryotischen Zellen konstitutionell vorhanden und werden nach Exposition mit verschiedenen Stressoren vermehrt *de novo* synthetisiert. Unter physiologischen Bedingungen agieren sie als molekulare Chaperone, indem sie die Tertiär- und Quartärstruktur von Proteinen gewährleisten, deren Transport über intrazelluläre Membranen ermöglichen und somit ihre Funktionalität sichern.

Kommt es bei gesteigerter Produktion missgefalteter Proteine, durch z.B. anhaltend hyperthermen Stress, so resultiert dieses in einer Polyubiquitinierung der Proteine mit folgendem Abbau über den Multienzymkomplex Proteasom. Der Ubiquitin-Proteasom-Komplex ist der entscheidende und potenteste zelluläre Protein-Abbaumechanismus und bildet, zusammen mit den molekularen Chaperone, eine essentielle Voraussetzung für das Zellüberleben.

In der vorliegenden Arbeit wurden in neonatalen Rattenkardiomyozyten zentrale Protease-Funktionen des Proteasoms mit dem Proteasom-Inhibitor MG132 blockiert. Folgend konnte im Rahmen einer Hitze-Schock-Antwort eine sowohl dosis- als auch zeitabhängige Steigerung der mRNA- wie auch Proteinsynthese verschiedener Hitze-Schock-Proteine, insbesondere des Hsp 70, mittels RT-PCR und Western Blot nachgewiesen werden. Im folgenden, potentiell letalen, hyperthermischem oder oxidativem Stress zeigte sich für die Kardiomyozyten in denen zuvor eine Hitze-Schock-Antwort induziert wurde, ein deutlich verbessertes Überleben im Vergleich zu den Kontrollgruppen.

Zusammenfassend konnte erstmalig eine, durch den Proteasom-Inhibitor MG132 vermittelte, Hitze-Schock-Antwort mit konsekutiver Zytoprotektion gegenüber letaler Hyperthermie und oxidativem Stress in neonatalen Rattenkardiomyozyten nachgewiesen und etabliert werden.