

# **The role of taurine in cellular redox-homeostasis and muscle development and function - studies in cultured cells and Atlantic salmon (*Salmon salar*)**

MSc Ulrike Seidel

1. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Rimbach

Taurin ( $\beta$ -Aminoethansulfonsäure) kommt in hohen Konzentrationen in tierischen Geweben vor und die postulierten biologischen Funktionen des Taurins sind vielfältig. In Säugern zählen retinale Degeneration und die Beeinträchtigung von Herz- und Muskelfunktionen zu den wichtigsten Symptomen eines Taurinmangels. Die zu Grunde liegenden zellulären und molekularen Mechanismen von Taurin sind dabei noch nicht vollständig geklärt. Im Rahmen der vorliegenden Dissertationsschrift wurden putativ zytoprotektive Eigenschaften des Taurins im Hinblick auf zelluläre Redox-Hömoostase untersucht. Des Weiteren wurde der Einfluss von Taurin auf Myogenese und mitochondriale Biogenese erforscht. Dazu wurden *in vitro* Untersuchungen an kultivierten Leber- (HepG2) und Muskelzellen (C2C12) sowie eine *in vivo* Studie mit Atlantischem Lachs (*Salmo salar*) durchgeführt:

In kultivierten HepG2 und C2C12 Zellen verringerte eine Taurinsupplementierung des Zellkulturmediums die Lipidperoxidation in beiden Zelllinien. Parallel dazu nahmen die zellulären Glutathion- (GSH) Gehalte ab. Die mRNA Spiegel von Genen, die für GSH synthetisierende Enzyme kodieren (CTH, GCL, GSS) waren nicht gleichgerichtet reguliert, lassen jedoch im Endergebnis eine verringerte GSH-Synthese in den mit Taurin behandelten Zellen vermuten. Die mRNA steady-state Spiegel der Glutathionperoxidase 1 (GPX1) und 4 (GPX4) wurden durch eine Taurinbehandlung nicht beeinflusst. Darüber hinaus wurden die mRNA Spiegel weiterer Gene die für anti-oxidative Enzyme kodieren (SOD1, SOD2, CAT, HMOX1) bestimmt. In beiden Zelllinien wurde lediglich eine Verringerung der Katalase (CAT) und Häm-Oxygenase 1 (HMOX1) Expression in Folge der Taurin-Supplementierung beobachtet. Unter den getesteten Versuchsbedingungen kann somit nicht von einer Induktion antioxidativer Enzyme durch Taurin ausgegangen werden. Ergebnisse aus dem TEAC- und dem FRAP-Assay deuten zudem darauf hin, dass Taurin nicht per se als "free radical scavenger" fungiert.

Weiterführende Untersuchungen in differenzierten C2C12 Zellen zeigten eine Taurin-induzierte Zunahme des zellulären Myoglobingehaltes sowie eine gesteigerte mRNA Expression der Myoglobin-regulierenden Transkriptionsfaktoren myocyte-specific enhancer factor 2c (MEF2c) and nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1 (NFATc1). Des Weiteren induzierte Taurin die Proteingehalte des mitochondrialen Transkriptionsfaktor A (TFAM) und damit einhergehend die Expression mitochondrial lokalisierter Proteine. Trotz einer potentiellen Steigerung der mitochondrialen Kapazität für die ATP Generierung, blieben zelluläre ATP-Spiegel infolge der Taurin-Supplementierung weitestgehend unbeeinflusst.

Für die *in vivo* Studie in Aquakultur wurden an Salzwasser angepasste Lachse in vier Gruppen eingeteilt, deren Diäten unterschiedliche Fischmehl- und Taurinkonzentrationen enthielten. Die Diäten waren wie folgt zusammengesetzt: 0FM (0 % Fischmehl + 0 % Taurin), 15FM (15 % Fischmehl + 0 % Taurin), 0FM+T (0 % Fischmehl + 0,09 % Taurin), 0FM+TT (0 % Fischmehl + 1 % Taurin). Es zeigte sich, dass die experimentellen Diäten nur einen relativ geringen Einfluss auf den Taurinmetabolismus und die Taurinkonzentrationen in den getesteten Geweben hatten. Lediglich die höchste diätetische Taurinkonzentration (1 %) spiegelte sich in erhöhten Plasma- und Lebertaurinkonzentrationen wieder. Taurinkonzentrationen im Muskel verhielten sich nicht responsiv zur Diät. Die experimentellen Diäten hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Lipidperoxidation in Plasma, Leber und Muskel. Während die fischmehlhaltige Diät (15FM) zu einer Reduktion der muskulären GSH-Gehalte führte, konnte kein gerichteter Einfluss auf die mRNA Spiegel GSH synthetisierender Enzyme gefunden werden. Darüber hinaus führten die verwendeten Diäten zu keiner Veränderung der mRNA-Spiegel getesteten anti-oxidativen Enzyme (SOD2, GPX4, CAT, HMOX1). Generell blieben Marker der Muskelzellendifferenzierung und des Energiemetabolismus von der diätetischen Taurin-Supplementierung unbeeinflusst. Desweiteren wirkte sich die diätetische Taurin nicht auf das Fettsäuremuster des Muskels aus.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass sich die beobachteten Taurin-vermittelten Effekte in kultivierten Zellen *in vitro* nicht direkt auf *in vivo* Ergebnisse im Atlantischen Lachs übertragen lassen. Da der Atlantische Lachs adäquate Mengen an Taurin endogen synthetisieren kann, sollten für zukünftige Studien Tiermodelle mit geringerer Taurin-Syntheseleistung herangezogen werden.