

Berichte aus der Biologie

**Matthias Ley**

**Funktionelle und molekulare Analyse  
des Innenohrs von Thyroidhormonrezeptor  
knock-out Mausmutanten**

D 21 (Diss. Universität Tübingen)

Shaker Verlag  
Aachen 2003

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

*Ley, Matthias:*

Funktionelle und molekulare Analyse des Innenohrs von  
Thyroidhormonrezeptorknock-out Mausmutanten/Matthias Ley.

Aachen : Shaker, 2003

(Berichte aus der Biologie)

Zugl.: Tübingen, Univ., Diss.,

ISBN 3-8322-1055-5

Copyright Shaker Verlag 2003

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen  
oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungs-  
anlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 3-8322-1055-5

ISSN 0945-0688

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: [www.shaker.de](http://www.shaker.de) • eMail: [info@shaker.de](mailto:info@shaker.de)

## Kapitel 5

## Zusammenfassung

Seit Dekaden ist bekannt, dass die Abwesenheit von Thyroidhormon während der Entwicklung zu mentalen Störungen und Taubheit führen kann. Der molekulare Mechanismus, wie Thyroidhormonmangel Taubheit induziert, ist nach wie vor weitgehend unverstanden.

Thyroidhormon wirkt als Transkriptionsfaktor über die Aktivierung der Thyroidhormonrezeptoren (TR)  $\alpha$  und  $\beta$ . Während TR  $\alpha$ -gendetelierte Mausmutanten normal hören, sind TR  $\beta$ -Gen-Deletionsmutanten taub. Mit dem Ziel, mehr Einblick in das Zusammenwirken der beiden Rezeptorsubtypen und deren individuelle Wirkungsweise zu gewinnen, wurden in der vorliegenden Arbeit solche funktionellen, strukturellen, neuronalen und molekularen Prozesse des Innenohres in TR gendetelierten Mausmutanten untersucht, von denen bekannt ist, dass sie in Abwesenheit von Thyroidhormon geschädigt sind. Es zeigte sich, dass TR  $\beta$  sowohl für den dokumentierten Effekt von Thyroidhormon auf einen aktiven cochleären Verstärkerprozess als auch für den Thyroidhormon-Effekt auf die Reizleitungsgeschwindigkeit verantwortlich ist. Dabei wird die aktive Cochleamechanik durch TR  $\beta$  über die Kontrolle der beta-Tectorin-Expression in der Tektorialmembran beeinflusst. TR  $\alpha$  und TR  $\beta$  gemeinsam scheinen die morphogenetische Umgestaltung der Cochlea, die neuronale Reifung und die Myelinisierung zu kontrollieren.

Bis auf die Expression der Myelogene zeigten TR  $\beta$  (-/-) Mausmutanten in allen untersuchten Prozessen eine signifikante zeitliche Entwicklungsverzögerung, die über die kritische Entwicklungsperiode hinausging. Das heißt, die Ursache der Taubheit der TR  $\beta$  (-/-) Mäuse könnte allein in der Verzögerung multipler Entwicklungsschritte über die kritische Entwicklungsperiode hinaus liegen. Dabei scheint die generelle Funktion von TR  $\beta$  im Zusammenspiel mit TR  $\alpha$  allein auf die restriktive Koordination des korrekten Zeitpunkts distinkter Gene beschränkt zu sein. In TR  $\alpha 1$  (-/-)/ $\beta$  (-/-) Mausmutanten konnte ein in fast allen Parametern nahezu identischer cochleärer Phänotyp dokumentiert werden wie in komplett hypothyroiden Tieren.