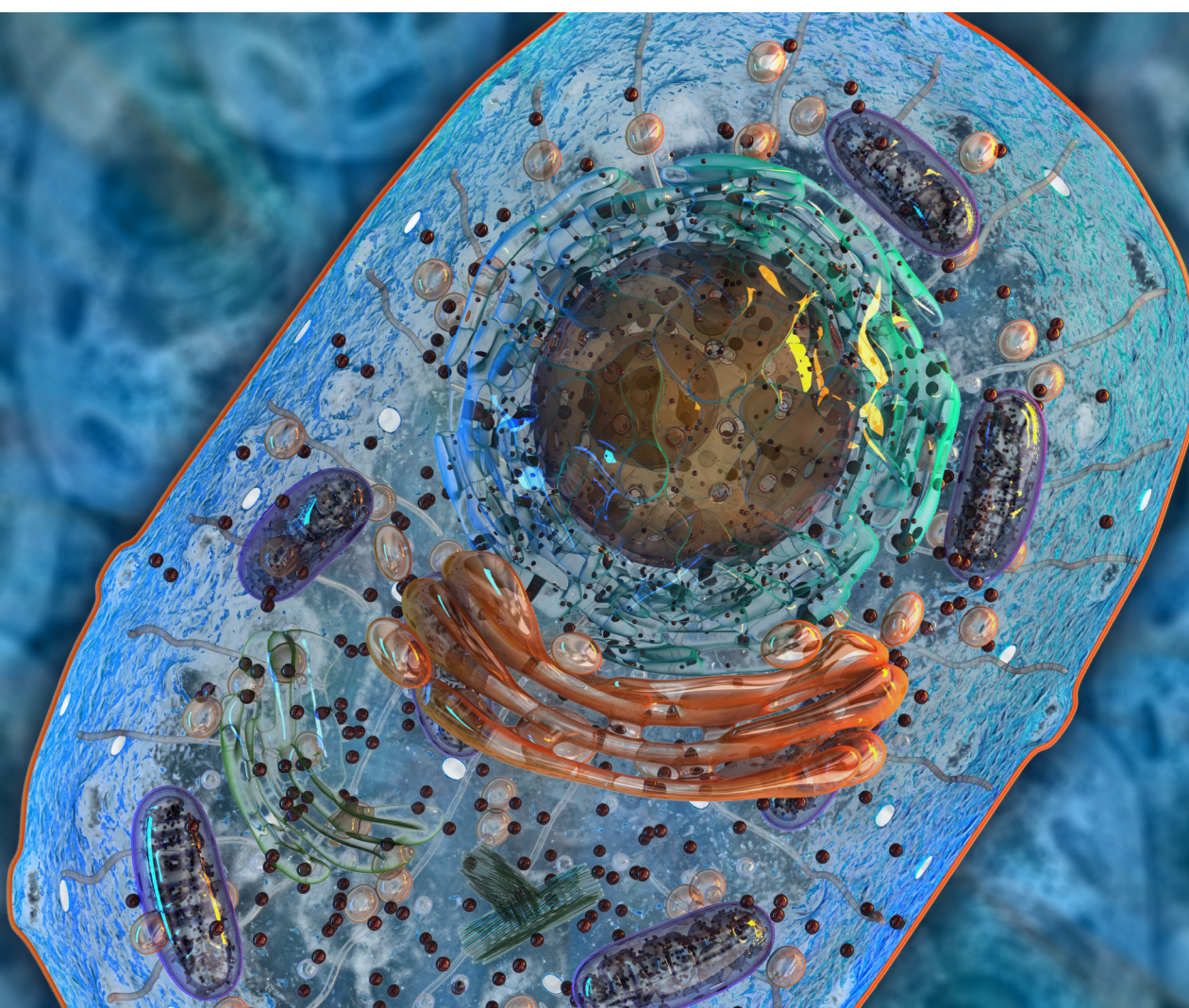


# Mitochondriale diagnostiek



Nieuwe mogelijkheden voor de bepaling van mitochondriale disfunctie

# Mitochondriale diagnostiek

Nieuwe mogelijkheden voor de bepaling van mitochondriale disfunctie





◦ **Mitochondria** zijn de energiecentrales van alle levende wezens. Maar mitochondria vervullen daarnaast ook andere, zeer essentiële functies voor de cel. De omvang van de taken van deze organellen vraagt om een net zo gevarieerd aanbod aan onderzoeksmogelijkheden om tot een juiste diagnostiek en een passende therapie te komen.

## Nieuwe mogelijkheden voor het beoordelen van mitochondriale disfuncties

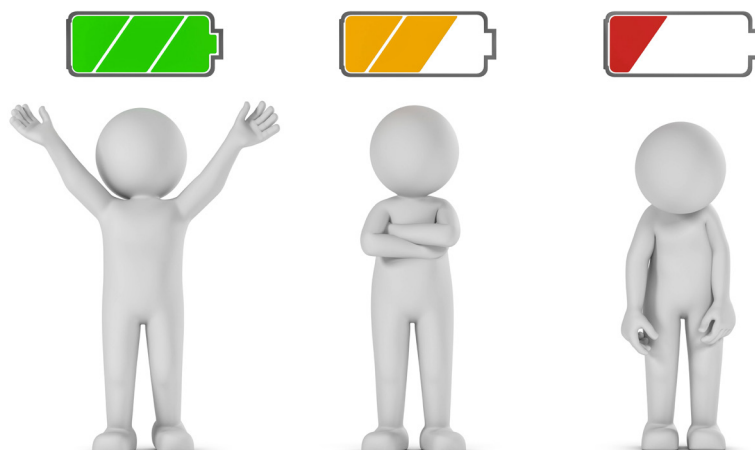
Neurologische, metabole, hart- en oncologische aandoeningen worden in toenemende mate geassocieerd met mitochondriale disfunctie. Met name de sterk energieafhankelijke weefsels, zoals het zenuwstelsel, het hart en de spieren, vertrouwen op een adequate energievoorziening uit de mitochondriën.

Mitochondriaal metabolisme is niet alleen verantwoordelijk voor het schakelen tussen het gebruik van koolhydraten en vet, maar is ook betrokken bij de afbouw en bij de synthese van steroïde hormonen. Bovendien zorgen mitochondriën via het ketonmetabolisme ervoor dat een tekort aan energie in de hersenen wordt voorkomen in tijden van glucosetekort.

Al deze taken maken duidelijk dat de functionele en structurele eigenschappen van mitochondriën een centrale rol spelen bij de ontwikkeling en therapie van veel ziekten.

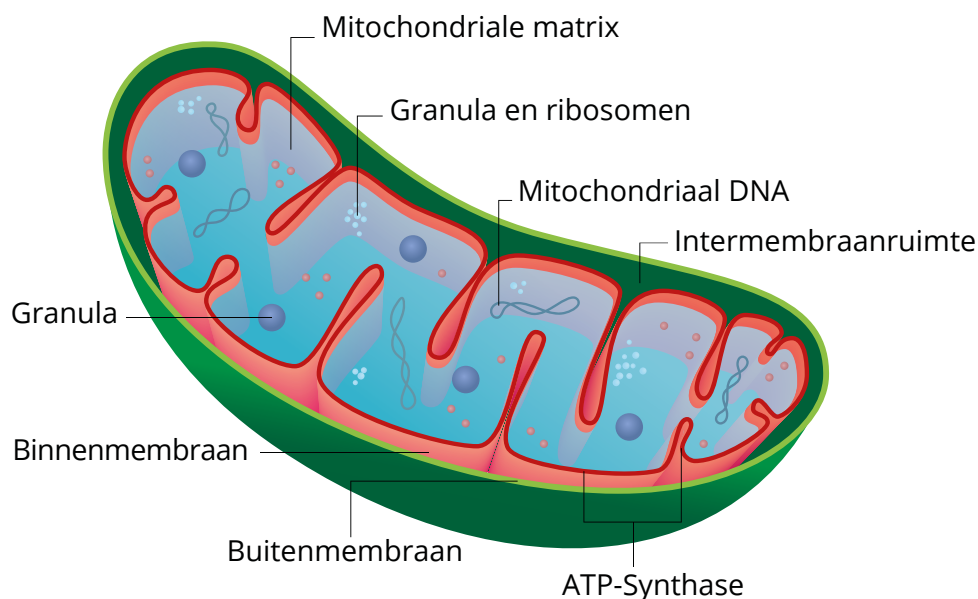
Maar vóór elke succesvolle therapie is er altijd een juiste diagnose nodig. Voor de diagnose van mitochondriale disfunctie worden moderne, solide en vooral functionele mitochondriale analyses gebruikt, die gebaseerd zijn op de voortdurende verdere ontwikkeling van onderzoek.

Met onze nieuwe mitochondriale parameters leert u een nieuwe generatie onderzoeksmethoden kennen waarmee niet alleen de conditie en functie van de mitochondriën betrouwbaar kunnen worden aangetoond, maar ook aandoeningen kunnen worden opgespoord en oorzaken kunnen worden gevonden. Hiermee completeren ze onze bestaande mitochondriale diagnose, die enerzijds concrete ondersteuning biedt voor gerichte en effectieve therapie en anderzijds een betere controle over het verloop van de therapie.



### **Afb. 1 prestatiedaling**

Hoe meer de mitochondriën beschadigd zijn, hoe lager de energieproductie



**Afb. 2**

Bouwtekening van een mitochondrium

## Zonder mitochondriën - geen energie - geen leven

Mitochondria zijn de energiecentrales van alle levende wezens. Het zijn ongeveer 1-5  $\mu\text{m}$  grote celorganellen, die in verschillende dichtheden in bijna elke lichaamscel voorkomen, afhankelijk van de energiebehoefte. Terwijl hart-, lever- en hersencellen elk tussen de 2000 en 10.000 mitochondriën kunnen bevatten, zijn erythrocyten de enige cellen die er géén hebben.

Mitochondria hebben een buiten- en binnenmembraan (= dubbele membraan), die enorm verschillen in eigenschappen en functies.

In het buitenste gladde membraan zijn er kanalen gemaakt van eiwitten die de selectieve uitwisseling van moleculen en ionen tussen het cytosol en de intermembraanruimte mogelijk maken.

Het binnenmembraan is sterk uitgevouwen en uitgewaaid, waardoor het een extreem groot oppervlak biedt voor talloze biochemische processen. Hier wordt energie geproduceerd tijdens een complex proces. Dit wordt bereikt met de ademhalingsketen, die uit vier grote eiwitcomplexen (I-IV) bestaat, en nog een complex V, de ATP synthase.

Met behulp van elektronen en protonen genereert de ATP-synthase, onder verbruik van zuurstof, ADP naar ATP. ATP (adenosinetriphosfaat) werkt als een energiebron in cellen en is essentieel voor het uitvoeren van alle vitale processen in het lichaam.

Als dit systeem niet meer werkt, kan het lichaam niet meer voldoende energie opwekken en neemt de prestatie af. Gemiddeld zet een gezonde volwassene ADP 3000 keer per dag om in ATP. In kilogram komt dit overeen met ongeveer 70 kg - evenveel als uw eigen lichaamsgewicht!

## De gevolgen van ROS en RNS op mitochondriën

Over het algemeen creëren verschillende metabole processen reactieve zuurstofspecies (ROS) en reactieve stikstofspecies (RNS). Ze moduleren verschillende fysiologische processen in lage, "normale", concentraties.

Het wordt pas problematisch als de ROS- of RNS-productie ofwel te hoog is en / of de antioxidant-ontgiftingscapaciteit te laag is. Redenen voor verhoogde radicaalvorming kunnen zijn: hoge blootstelling aan milieutoxines en zware metalen, onder meer medicatie, chronische ontstekingen en chronische stress.

Radicalen zijn uiterst reactieve verbindingen of oxidanten die de vorming van giftige tussenproducten kunnen bevorderen (bijv. waterstofperoxide, peroxydriet, enz.).

Een te hoge radicaalvorming brengt vooral een hoog risico op beschadiging van het mitochondriaal DNA (mtDNA) met zich mee. Het ringvormige mtDNA zit in de mitochondriale matrix en is zeer vatbaar voor schadelijke reagentia. Bovendien remt de toename van radicalen de enzymactiviteit (vooral in het geval van de ademhalingsketen) en verhoogt het de permeabiliteit van het binnenste mitochondriale membraan. Een verhoogde permeabiliteit van het binnenmembraan bevordert op zijn beurt de afgifte van cytochroom-C in het cytosol, een cytotoxische stof die uiteindelijk apoptose veroorzaakt. Als gevolg hiervan is het mitochondrium of de cel niet langer beschikbaar voor ATP-productie.

Dit energieverlies leidt tot tal van symptomen die vaak samenhangen met fysieke uitputting, vermoeidheid en lusteloosheid. Deze zogenaamde mitochondriopathieën kunnen zowel een oorzaak als een begeleidend symptoom zijn van de volgende ziektebeelden:

- Chronisch vermoeidheidssyndroom (chronic fatigue syndrome, CFS)
- Burn-out
- Depressieve gevoelens
- Neurodegeneratieve ziekten (Alzheimer, Parkinson)
- Concentratie problemen
- Metabool syndroom (diabetes, hypertonie, adipositas)
- Hart- en vaatziekten

## Bio-energetische gezondheidsindex (BHI)

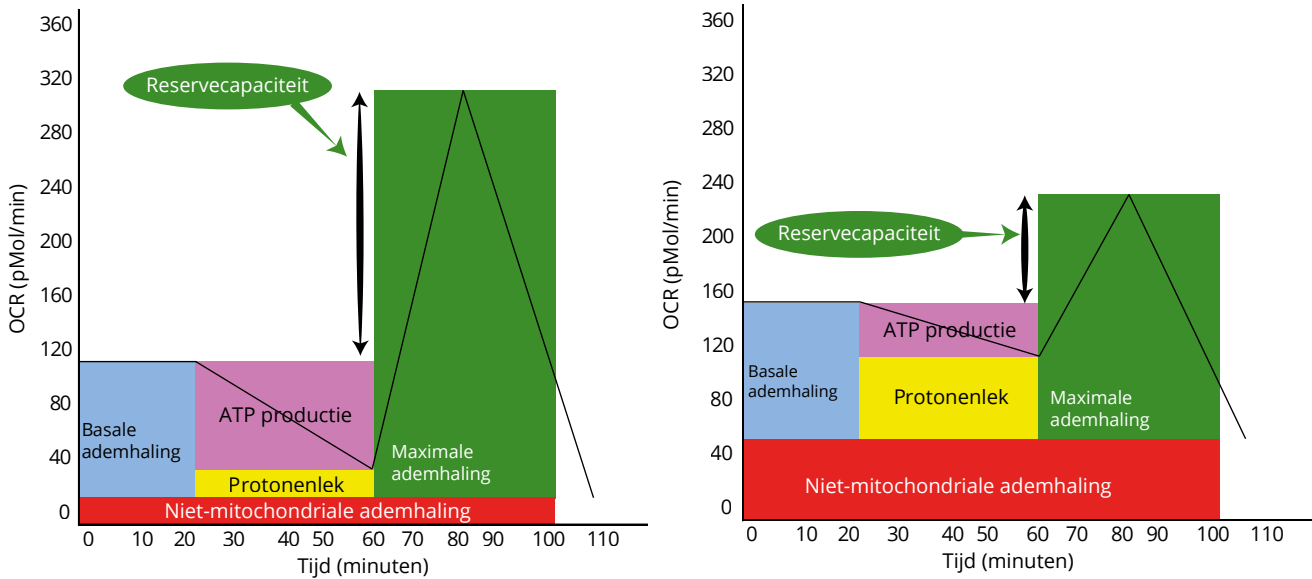
Complexe en chronische ziekten die geassocieerd zijn met mitochondriale disfunctie vormen een groeiend gezondheidsprobleem. Het consumeren van calorierijk voedsel, de moderne, zittende leefstijl, toenemende stress en/of chronische subklinische ontstekingen bevorderen de ontwikkeling van chronische ziekten en zorgen voor voortdurende comorbiditeit.

De bepaling van de mitochondriale of bio-energetische gezondheidsindex (BHI) is daarom van bijzonder belang. Het principe van het bio-energetische profiel is gebaseerd op het meten van het mitochondriale zuurstofverbruik (Oxygen Consumption Rate, OCR) in PBMC's (lymfocyten en monocytten uit perifere bloed) onder invloed van verschillende additieven zoals b.v. inhibitoren.

Een voordeel van deze test is dat verschillende parameters (basale ademhaling, ATP-productie, protonenlek, maximale ademhaling, reservecapaciteit, niet-mitochondriale ademhaling, zie afbeelding 3A en B) worden bepaald, die tezamen een prognostisch beeld kunnen geven van de gezondheid van mitochondria.

De BHI zelf wordt berekend op basis van de gemeten snelheid van zuurstofverbruik van de ATP-productie, de reservecapaciteit, het protonenlek en de niet-mitochondriale ademhaling. De meting geeft een overzicht van:

- de huidige "gezondheidsstatus" van de cellen
- de bio-energetische of mitochondriale status van de cellen
- de oxidatieve en/of nitrosatieve toestand van de cellen
- het zuurstofverbruik van de cellen en andere zuurstof verbruikende processen (zoals ontsteking, lekkende darm of belasting door zware metalen)
- de efficiëntie van de mitochondriën
- de beschikbaarheid van de mitochondriale reservecapaciteit voor de aanmaak van energie



### Afb. 3 A + B van de BHI, bestaande uit zes parameters

Voor de BHI worden de parameters "basale ademhaling, ATP-productie, protonenlek, maximale ademhaling, reservecapaciteit en niet-mitochondriale ademhaling" bepaald. Afhankelijk van de toestand van het mitochondrium, worden veranderingen in de relatie van de parameters tot elkaar duidelijk zichtbaar.

Afb. 3 A: De BHI is optimaal. De ATP-productie en reservecapaciteit zijn voldoende. Protonenlek en niet-mitochondriale ademhalingswaarden zijn laag. Er kan worden uitgegaan van gezonde mitochondriën.

Afb. 3 B: De BHI is verlaagd. Er is een tekort aan ATP-productie en reservecapaciteit. Protonenlek en niet-mitochondriale ademhalingswaarden zijn verhoogd. Er is bewijs van mitochondriale disfunctie.

Het eerste zuurstofverbruik dat wordt gemeten is de **basale ademhaling**. Het is een maat voor de hoeveelheid energie die nodig is om in de **basisfuncties** van de cel te voorzien. Basale ademhaling bestaat uit het zuurstofverbruik voor mitochondriale ATP-productie en dat van het protonenlek.

De cellen worden vervolgens blootgesteld aan oligomycine om te bepalen hoe groot **het protonenlek** is. Oligomycine werkt als een remmer van de ATP-synthase, die de productie van ATP, die uitsluitend onder O<sub>2</sub>-verbruik plaatsvindt, afremt.

Het zuurstofverbruik neemt dienovereenkomstig af. Aan de hand van deze daling wordt de **mitochondriale ATP-productie** bepaald. ATP-gekoppelde ademhaling is een maat voor het vermogen van de cel om te voldoen aan zijn actieve energiebehoefte. De resterende waarde geeft het protonenlek aan.

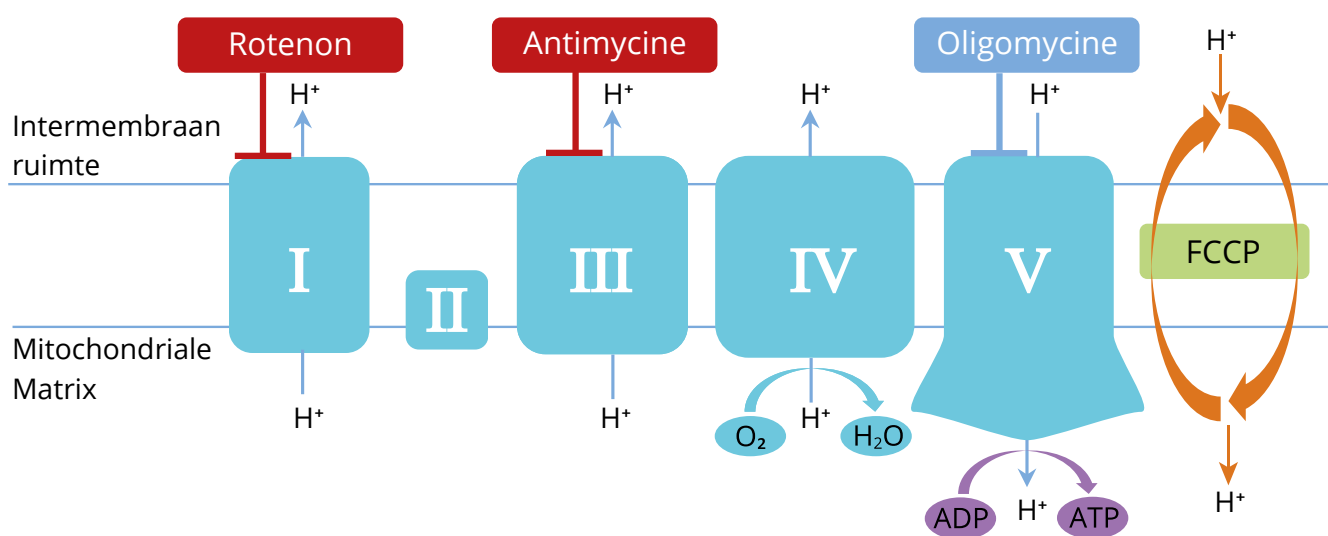
Het laat zien in hoeverre het binnenste mitochondriale membraan permeabel is voor protonen, die dan uit de intermembraanruimte naar de matrix terug kunnen diffunderen en niet beschikbaar zijn voor ATP-synthese. Een protonenlek vermindert daarom de mitochondriale effectiviteit met betrekking tot het genereren van ATP.



Vervolgens wordt **FCCP** (trifluorcarbonylcyanide fenylhydrazone) toegevoegd. Dit is een ontkoppelaar (protonofoor) van de ademhalingsketen, waardoor de **maximaal mogelijke ademhaling** kan worden gemeten.

Het verschil in zuurstofverbruik (OCR) tussen maximale ademhalingscapaciteit en basale ademhaling wordt de **reserve ademhalingscapaciteit** genoemd. Het laat zien of en in hoeverre de mitochondriën het vermogen hebben om meer zuurstof te verwerken voor ATP-productie om in de energiebehoefte van de cel te voorzien wanneer de vraag toeneemt. Dit zorgt voor voldoende aanvoer en voorkomt normaliter een ATP-crisis.

Ten slotte worden remmers zoals **Rotenon** en **Antimycine A** toegevoegd, die de complexen van de ademhalingsketen volledig remmen. Het enige dat overblijft zijn zuurstof verbruikende processen die plaatsvinden buiten het mitochondrium. Deze **niet-mitochondriale** ademhaling zijn pro-oxidatieve processen die ontstaan door de activering van pro-oxidatieve en pro-inflammatoire enzymen en kunnen mitochondriën vernietigen. De BHI wordt negatief beïnvloed.



#### Afb. 4 Toevoeging van remmers en ontkoppelaars om de BHI te bepalen

Na meting van het basale zuurstofverbruik van de PBMC's wordt de ademhalingsketen met Oligomycine (op complex V) geblokkeerd. Aan de hand van het resterende zuurstofverbruik kan de grootte van het protonenlek worden bepaald. De mitochondriale ATP-productie wordt berekend op basis van het verschil tussen de basale celademhaling en het protonenlek. Vervolgens wordt de optimale ademhaling bepaald door FCCP toe te dienen. Het verschil tussen deze waarde en de basale celademhaling geeft de reserve ademhalingscapaciteit weer. Om tenslotte onderscheid te kunnen maken tussen het zuurstofverbruik binnen en buiten de mitochondriën, wordt de ademhalingsketen volledig stil gelegd met Rotenone (op complex I) en Antimycine (op complex III). Zo wordt duidelijk wat het zuurstofverbruik is buiten de mitochondriën (niet-mitochondriale ademhaling).

## Interpretatie van een verminderde BHI

Zoals eerder vermeld, maakt de mitochondriale of bio-energetische gezondheidsindex een prognostische verklaring mogelijk over de gezondheid van de mitochondriën.

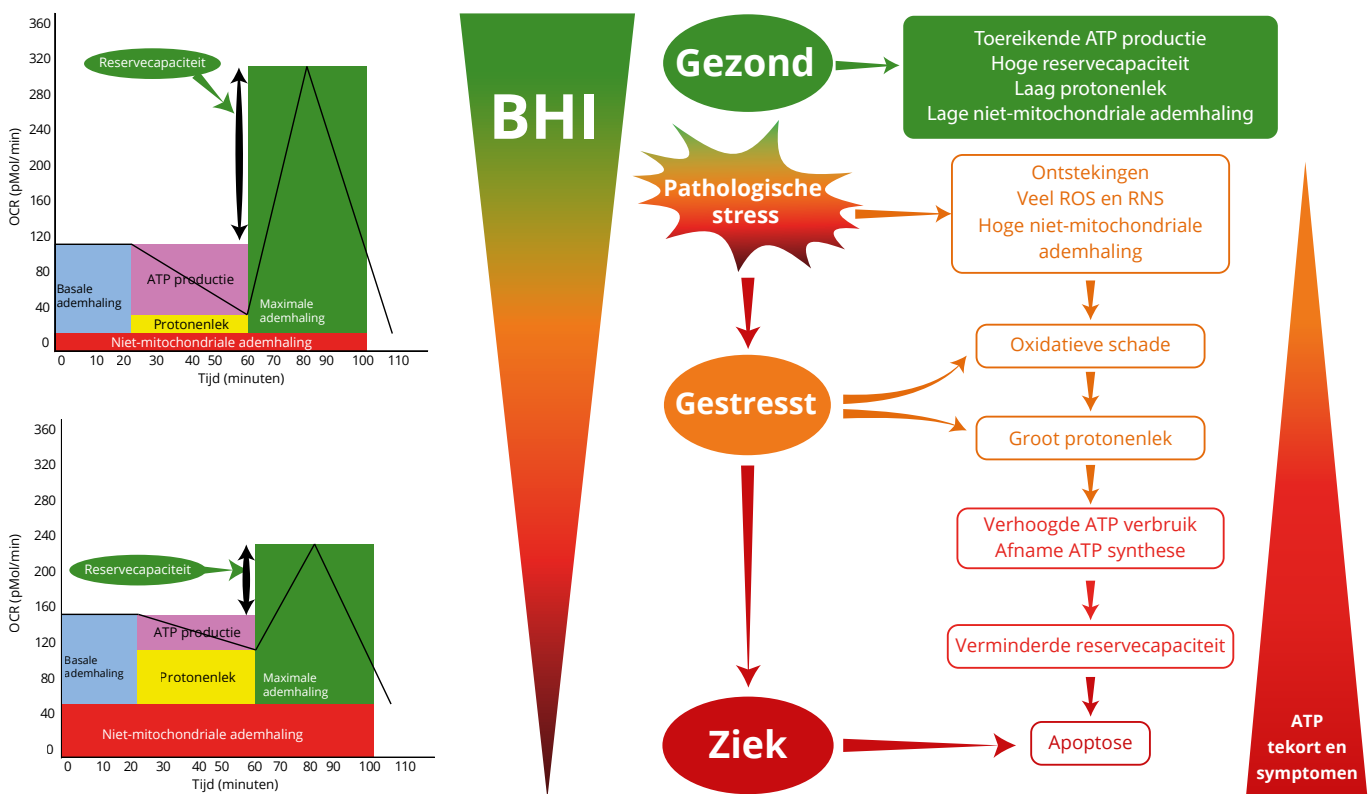
Dit omvat enerzijds een beoordeling van de efficiëntie van de mitochondriën voor het genereren van ATP. Aan de andere kant kan het vermogen van de mitochondriën om energie te leveren wanneer er een verhoogde behoefte aan ATP is, worden beoordeeld. Dit maakt het mogelijk om te bepalen of mitochondriale disfunctie aanwezig is en, indien dit het geval is, welke therapie / therapieduur nodig is.

Het volgende diagram (5) laat zien hoe de BHI-index verandert afhankelijk van het zuurstofverbruik van de respectievelijke parameters. Als ATP-productie en reservecapaciteit voldoende zijn en de waarden voor protonenlek en niet-mitochondriale ademhaling laag zijn, spreekt dit voor een optimale BHI. Er kan worden uitgegaan van functionele mitochondriale ademhaling (groen gebied).

Aan de andere kant, als er een tekort is aan ATP-productie en reservecapaciteit, evenals verhoogde waarden voor protonenlek en niet-mitochondriale ademhaling, is er sprake van een disfunctie van de mitochondriën (rood gebied). Ontsteking of oxidatieve stress in de vorm van hoge ROS en RNS concentraties leiden tot oxidatieve schade, wat resulteert in een groot protonenlek. Bovendien neemt de niet-mitochondriale ademhaling toe. ATP-synthese en de reserve ademhalingscapaciteit nemen af, wat betekent dat de cellen steeds meer energie missen. De mitochondriën worden uiteindelijk "ziek" en apoptose treedt op.

Een voorspelling van de therapieduur kan worden gedaan aan de hand van het niveau van de BHI. Bij een matig verminderde BHI zijn interventies van 3 maanden meestal voldoende, bij een sterk verminderde BHI-waarde zijn de benodigde therapieën vaak erg lang (meer dan 1 jaar).

Een voldoende ATP-toevoer is ook mogelijk met verminderde of verhoogde parameters, zolang de andere parameters worden gecompenseerd. ATP-synthese is echter minder efficiënt. Ook hier maakt de BHI een prognose mogelijk.



**Afb. 5 De ontwikkeling van de BHI afhankelijk van de bio-energetische status van de cel**  
Gewijzigd naar Chacko et al. 2014. Een afnemende BHI wordt geassocieerd met oxidatieve schade, een verhoogd protonenlek, een verhoogd ATP-verbruik en een verminderde reserve ademhalingscapaciteit. De BHI is negatief gecorreleerd met de toename van ATP-deficiëntie en eindigt in het ergste geval met celapoptose.

Er zijn ook nog andere aanvullende **mitochondriale biomarkers beschikbaar** om de best mogelijke therapie te bepalen.

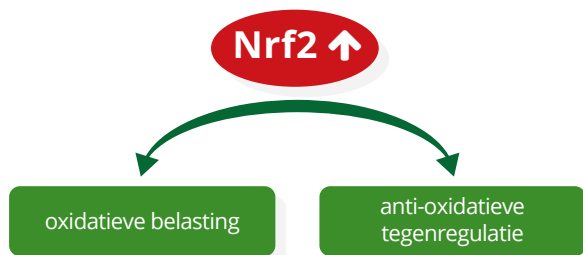
## mtDNA/nDNA Ratio

De **mtDNA/nDNA ratio** (verhouding van mitochondriaal tot nucleair DNA) maakt het mogelijk conclusies te trekken over het aantal mitochondriën per cel. Verschillende metabole of neurodegeneratieve ziekten gaan gepaard met een verminderde hoeveelheid van mitochondriën, wat de oorzaak kan zijn van ATP-tekorten.

## Nrf 2

**Nrf 2** (nucleaire factor erythroïde 2-gerelateerde factor 2) is een transcriptiefactor en vertegenwoordigt een marker voor de mitochondriale en cellulaire verdediging tegen ROS. Het is daarom raadzaam om het vooral te controleren in het geval van een opvallend protonenlek.

Een verhoogde Nrf2-waarde kan echter zowel voor oxidatieve stress als voor anti-oxidatieve tegenregulatie spreken. Om deze reden moeten lipideperoxidatie (perOx) en mogelijk 8-OH-deoxyguanosine (8OH-DG) indien nodig parallel worden gemeten om een duidelijke differentiatie te garanderen (zie tabel 1).



**Afb. 6** Redenen voor een verhoogde Nrf2-waarde

	Optimale toestand	Bescherming, antioxidatieve capaciteit van Nrf2	Beschermend, maar voorzichtigheid is geboden	Oxidatieve stress
perOx	-	-	↑↑	↑↑
Nrf2	-	↑↑	↑↑	- / ↑
8OH-DG	-	-	-	↑↑

**Tabel 1** Differentiatie van Nrf2 in combinatie met perOx en 8OH-DG

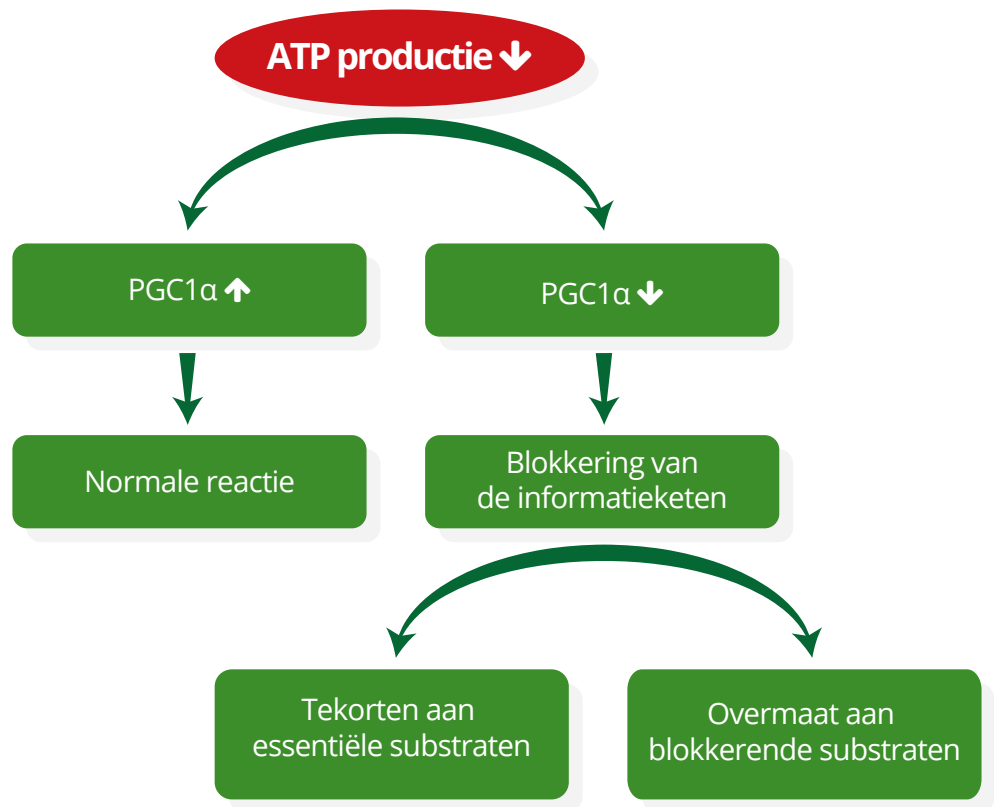
Een verhoogde Nrf2-waarde kan zowel voor oxidatieve stress als voor anti-oxidatieve tegenregulatie spreken. In combinatie met lipideperoxidatie (perOx) en 8-OH-deoxyguanosine (8OH-DG) is een zeer specifieke gradatie mogelijk.

## PGC-1α

(Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator-1alpha) is een transcriptionele coactivator die leidt tot inductie van mitochondriale biogenese en ademhaling. Door de expressie van talrijke ROS-ontgiftende enzymen (waaronder SOD2 en GPX1) te reguleren, is hij bovendien behulpzaam bij het neutraliseren van ROS. In dit geval is een hoge PGC1α-waarde een fysiologische reactie en moet daarom als positief worden beoordeeld.

Een verlaagde PGC1 $\alpha$ -waarde spreekt voor een blokkering van de informatiecascade, wat kan komen door een gebrek aan noodzakelijke substraten of door een overmaat aan proces blokkerende stoffen (zie Afb. 7).

Door de PGC1 $\alpha$  te verhogen, kan het aantal mitochondriën en dus de ATP-productie worden verhoogd, al naar gelang de energiebehoefte van de cel.



**Afb. 7** PGC-1 $\alpha$  als mogelijke oorzaak van lage ATP productie

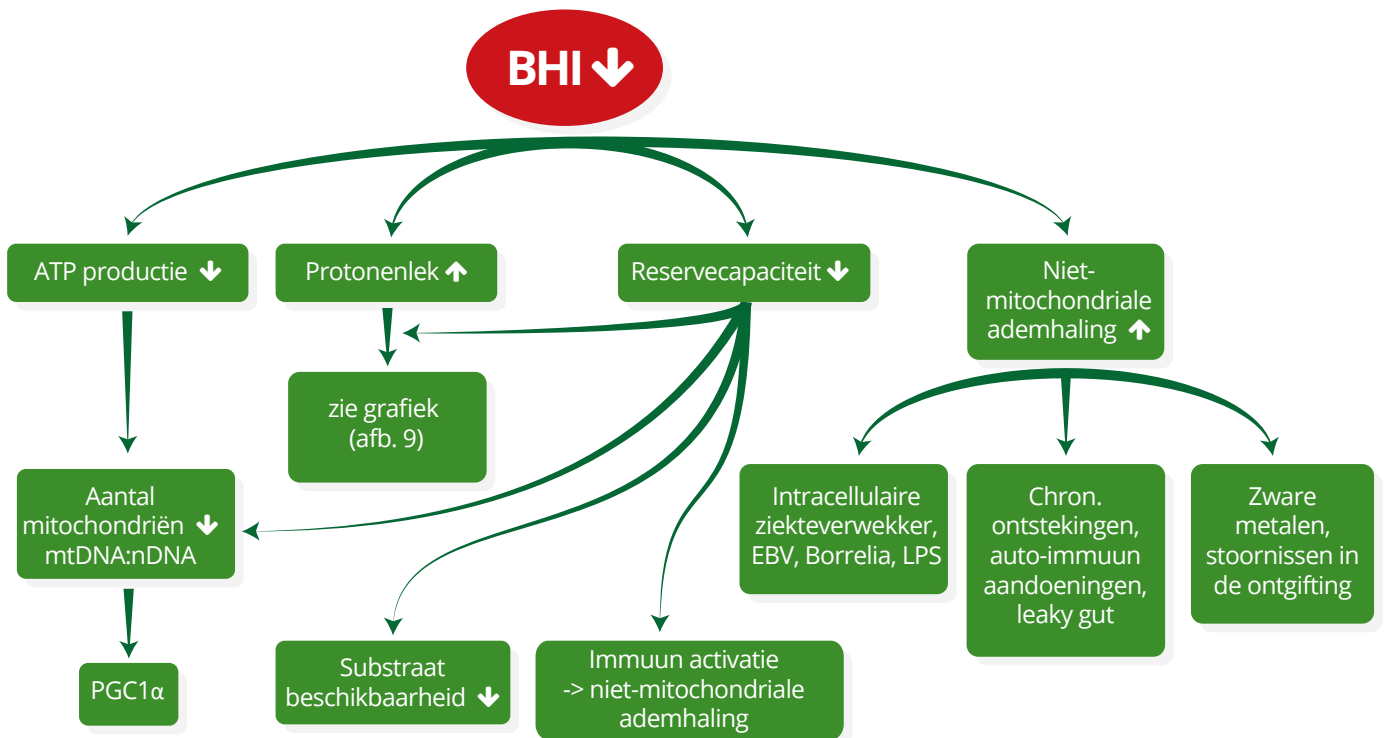
## Rhodanase

Rhodanase, ook bekend als thiosulfaat-zwaveltransferase of zwaveltransferase, is een mitochondriaal enzym dat zwavelgroepen, zogenaamde thiogroepen, overdraagt. Met name in het derde complex van de ademhalingsketen speelt rhodanase een belangrijke rol als zwaveldonor bij de vorming van ijzer-zwavelclusters. Dit zijn meervoudige complexen bestaand uit ijzer en zwavel die een belangrijke rol spelen als cofactoren in enzymatische reacties. Deze omvatten enzymen uit de citroenzuurcyclus en de oxidatieve fosforilering (aconitase, NADH-dehydrogenase, succinaatdehydrogenase en cytochroom-C-reductase).

Rhodanase-activiteit is een centrale marker voor **mitochondriale ontgiftig** en moet daarom worden gecontroleerd bij een verhoogd protonenlek.

## Het opstellen van een therapieplan op basis van de oorzaken

Er zijn verschillende mogelijke oorzaken voor een lage BHI, die allemaal anders moeten worden behandeld. Het volgende diagram (afb. 8) dient als eerste richtlijn.



**Afb. 8** Vereenvoudigde presentatie van mogelijke oorzaken van een verminderde BHI

De oorzaken van een verlaagde BHI-index kunnen een verandering zijn in de ATP-productie en reservecapaciteit, een verhoogd protonenlek of verhoogde niet-mitochondriale ademhaling. Vaak komt echter een combinatie van de verschillende oorzaken voor.

In wezen bestaat de therapie uit het verbeteren van de kwantiteit of kwaliteit van de mitochondriën en het verminderen van de niet-mitochondriale ademhaling tot een zo laag mogelijk niveau. Dit wordt bereikt door de biogenese van de mitochondriën, bijvoorbeeld via PGC-1 $\alpha$ , te bevorderen, hun activiteit en oxidatieve afweercapaciteit, bijvoorbeeld via Nrf2, te verhogen en het celmembraan te stabiliseren. De daarvoor benodigde therapeutische interventies zijn samengevat in tabel 2.

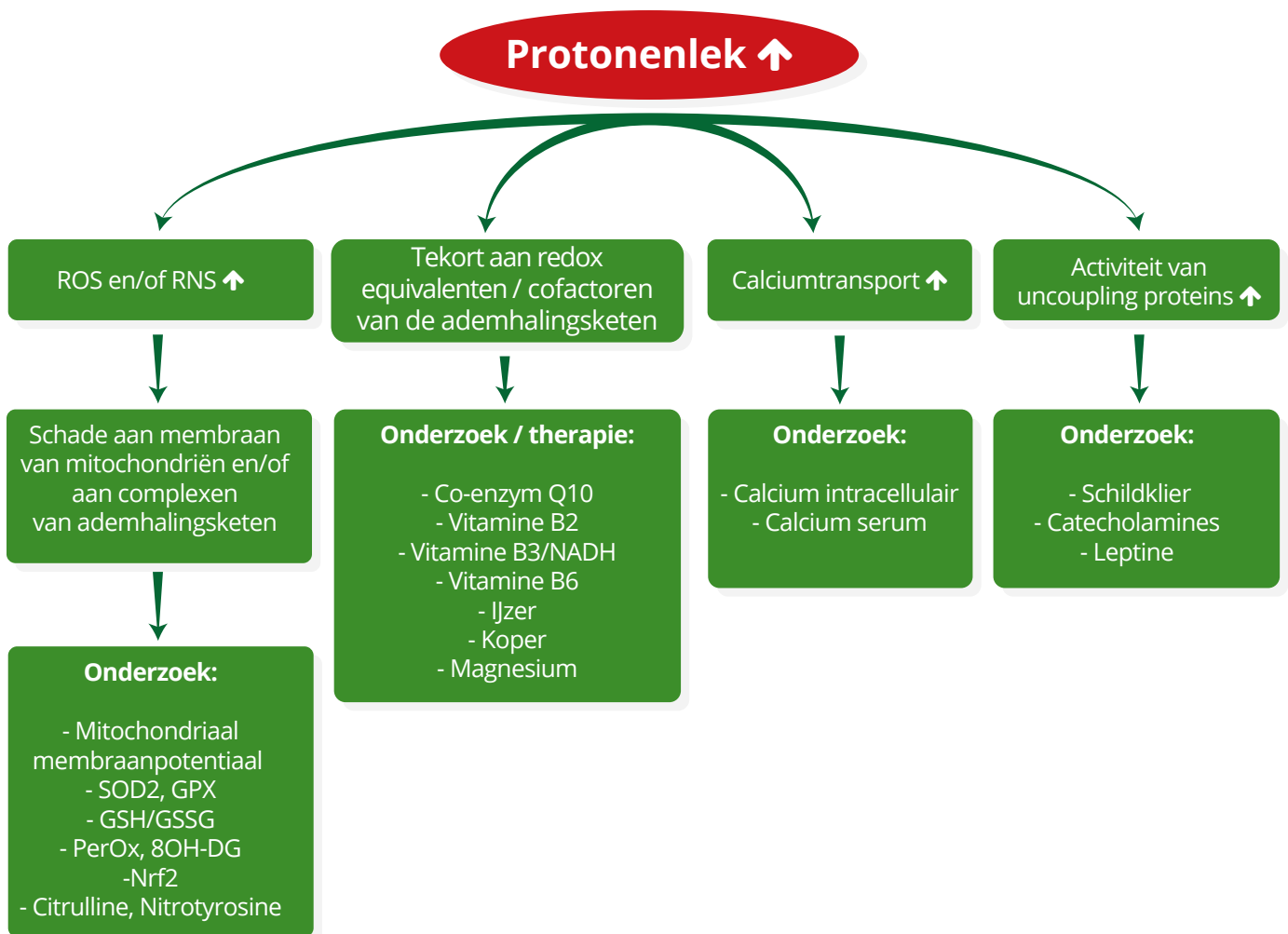
De volgende therapeutische interventies zijn onder andere mogelijk:

<b>Activeren mitochondriën</b>	<b>Mito. oxidatieve afweer versterken</b>	<b>Energieproductie bevorderen</b>
Creatine	Curcumine	CoenzymQ10
CoenzymQ10	Selenium	Vitamine B1
Vitamine B2	CoenzymQ10	Vitamine B2
Vitamine B3	Vitamine B5	NADH
Vitamine B6	Vitamine B12	Vitamine B3
Vitamine B12	Vitamine C	Vitamine C
Magnesium	Vitamine D	Magnesium
	Vitamine E - gemengde Tocoferolen	Melatonine
	NAC of Glutathion	Alfa-Liponzuur
		Glutamine
		Taurine
<b>Mitochondriale biogenese bevorderen</b>		
Ijzer en zwavel (indien tekort)		
PQQ	<b>Nrf2 activatie</b>	
L-Arginine	Curcumine	
Leucine	Groene thee-extract	<b>Celmembraan stabiliseren</b>
Duurtraining	Resveratrol	Vitamine E - gemengde Tocoferolen
Resveratrol	OPC	L- Carnitine
KH-reductie		EPA en DHA
Intermittend vasten	<b>PGC1 alpha verhogen</b>	Fosfolipide
Koude-training	Duurtraining	
	KH-reductie	

**Tabel 2** Mogelijke therapeutische interventies bij verschillende indicaties

Bovendien geeft het resultaat van niet-mitochondriale ademhaling een indicatie van het type stress. Met een licht verhoogde niet-mitochondriale ademhaling kunnen intracellulaire pathogenen, EBV- en Borrelia-infecties en andere lipopolysacchariden (LPS) worden vermoed. Aanzienlijk verhoogde waarden kunnen worden veroorzaakt door chronische ontstekingen, auto-immuunziekten of ook door een leaky gut.

Een protonenlek kan verschillende oorzaken hebben. Meestal is er echter schade aan het binnenste mitochondriale membraan en/of de ademhalingsketencomplexen. De resulterende ROS of RNS kan lipiden, eiwitten en mitochondriaal DNA beschadigen. Minder vaak kan een verhoogd calciumtransport of een verhoogde activiteit van uncoupling proteins leiden tot een toename van het protonenlek (zie Afb. 9).



**Afb. 9** Mogelijke oorzaken van een verhoogd protonenlek



## Overzicht mitochondriale diagnostiek:

<b>E328</b>	Bio-energetische Gezondheidsindex BHI	EXP CPDA
<b>E336</b>	mtDNA/nDNA-Ratio	EXP CPDA
<b>E337</b>	PGC1 $\alpha$	EXP CPDA
<b>E338</b>	Nrf2	EXP CPDA
<b>E339</b>	Rhodanase	EXP CPDA
<b>E330</b>	Activiteit (membraanpotentiaal)	EXP CPDA
<b>E380</b>	LDH en LDH-Isoënzymen	S

## Aanvullende onderzoeken

### Nitrosatieve stress

<b>E350</b>	Citrulline	Tweede ochtendurine
<b>E340</b>	Nitrotyrosine	EXP EDTA
<b>E400</b>	Nitrofenylazijnzuur	Tweede ochtendurine

### Oxidatieve Stress

<b>E240</b>	Lipidenperoxidatie (perOx)	S
<b>E260</b>	8-OH-Desoxyguanosine (8-OH-DG)	U
<b>E230</b>	Profiel Glutathionstofwisseling (GSH/GSSG)	EXP CPDA
<b>E290</b>	Glutathionperoxidase (GPX)	EDTA
<b>E301</b>	Superoxidismutase 2 (SOD 2)	S
<b>E255</b>	Thiol-Status	S



## Literatuurlijst

Chacko, B. K. (2. May 2014). The Bioenergetic Health Index: a new concept in mitochondrial translational research. *Clinical Science*, S. 367-373.

Chacko, B. K. (24. Dec. 2015). The Bioenergetic Health Index is a sensitive measure of oxidative stress in human monocytes. *Redox Biology*, S. 43-50.

Chacko, B. K. (25. March 2013). Methods for defining distinct bioenergetic profiles in platelets, lymphocytes, monocytes, and neutrophils, and the oxidative burst from human blood. *Laboratory Investigation*, S. 690-700.

Rousset, S. e. (Feb. 2004). The Biology of Mitochondrial Uncoupling Proteins. *DIABETES*, S. 130-135.

Nguyen, T. e. (15. May 2009). The Nrf2-Antioxidant Response Element Signaling Pathway and Its Activation by Oxidative Stress. *Journal of biological chemistry*, S. 13291-13295.

Austin, S. e. (2012). PGC1a and mitochondrial metabolism – emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders. *Journal of Cell Science*, S. 4963-4971.

St-Pierre, J. e. (20. Oct 2006). Suppression of Reactive Oxygen Species and Neurodegeneration by the PGC-1 Transcriptional Coactivators. *Cell Press*, S. 397-408.

Guo, W. e. (1. Jul. 2010). DNA Extraction Procedures Meaningfully Influence qPCR-Based mtDNA Copy Number Determination. *Mitochondrion*, S. 261-265.

Bordo, D. e. (3. Jun. 2002). The rhodanese/Cdc25 phosphatase superfamily. *EMBO reports*, S. 741-746.

Gliubich, F. e. (30. Aug. 1996). Active Site Structural Features for Chemically Modified Forms of Rhodanese. *The Journal of biological chemistry*, S. 21054–21061.

Hildebrandt, T. e. (29. Apr. 2008). Three enzymatic activities catalyze the oxidation of sulfide to thiosulfate in mammalian and invertebrate mitochondria. *The FEBS journal*, S. 3352-3361.

**Heeft u nog vragen?**

**Bel gerust, we staan u graag te woord!**

**Tel. NL: 088 - 10 10 880**

**info@biovis.de**

## Illustratieverantwoording:

- © Mopic - stock.adobe.com
- © fotomek - stock.adobe.com
- © Wire\_man - stock.adobe.com
- © L.Darin - stock.adobe.com
- © biovis' Diagnostik MVZ GmbH

***biovis'***

**Diagnostik MVZ GmbH**

Justus-Staudt-Straße 2

65555 Limburg

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de