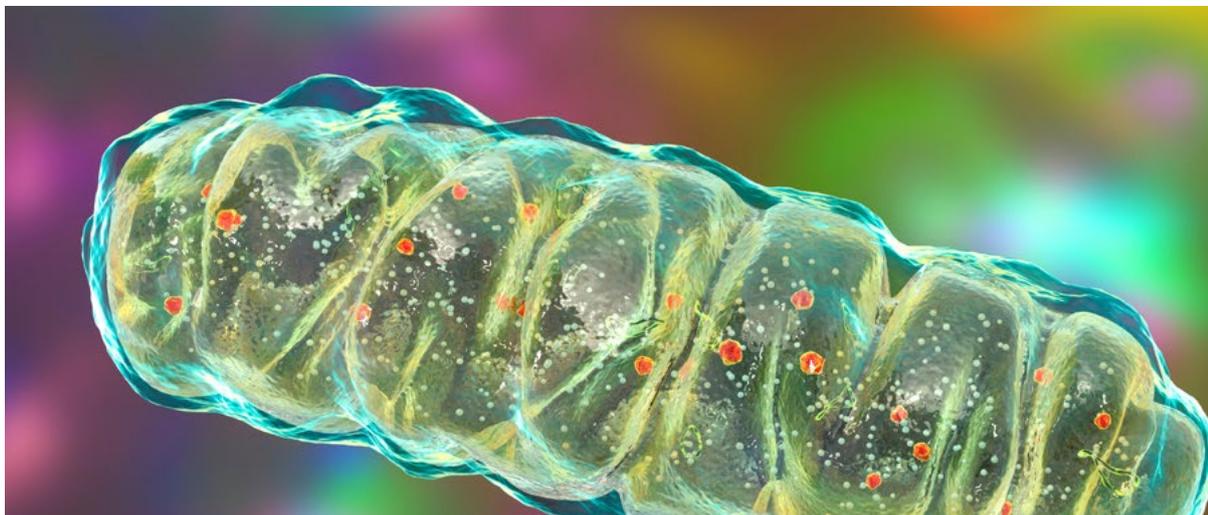


# Genetik der oxidativen Stressbelastung der Mitochondrien

Disposition zu verstärktem oxidativen Stress in den Mitochondrien



**Mitochondrien** sind der Ort, an dem reaktive Sauerstoff-Metabolite (**Reactive Oxygen Species**, ROS) gebildet werden. Die ROS können mitochondriale Strukturbestandteile wie Proteine, Lipide und Nucleinsäuren schädigen. Die oxidative Umwandlung der **Guanin-Base** in der mitochondrialen DNA in **8-Oxoguanin** ist ein häufiger und folgenreicher Schaden. Die ROS werden in drei Schritten durch die Enzyme **Superoxid-Dismutase (SOD)**, **Katalase (CAT)** und **Glutathion-Peroxidase (GPx)** abgebaut. Das durch oxidative Schädigung in der mitochondrialen DNA gebildete 8-Oxoguanin wird durch das Enzym **8-Oxoguanin-Glykosylase 1 (hMMH-OGG1; kurz: OGG1)** wieder zu **Guanin** repariert.

## Genetische Varianten mit verminderter Enzymfunktion

Die Bildung reaktiver Sauerstoff-Metabolite ist ein natürlicher und unausweichlicher Prozess in den Mitochondrien. Sie ist das Ergebnis von Elektronen-Leckagen im Elektronentransport der Atmungskette. Dabei werden aus der Atmungskette ‚abirrende‘ Elektronen auf molekularen Sauerstoff übertragen und es entsteht das Superoxid-Anion ( $O_2^-$ , syn. Hyperoxid-Anion), ein reaktiver Sauerstoff-Metabolit (ROS). Wenn die Enzyme, die Superoxid abbauen, durch genetische Variationen nur eine verminderte Funktion haben, ist die ‚Superoxid-Entgiftung‘ beeinträchtigt, und weitere hochreaktive Sauerstoff- und Stickstoff-Metabolite werden vermehrt gebildet.

Diese Enzyme mit verminderter Funktion prädisponieren für verstärkten oxidativen Stress und die damit verbundene Schädigung der Mitochondrien. Die daraus resultierenden Funktionsstörungen der Mitochondrien werden als Ursache für eine verminderte zelluläre Leistungsfähigkeit (‚Fitness‘) und Zellerterung angesehen. **Das Profil ‚Genetik der oxidativen Stressbelastung der Mitochondrien‘ bestimmt funktionell relevante Varianten der Enzyme SOD2, CAT, GPx und OGG1 und die damit verbundene individuelle Disposition zum vermehrten Anfall oxidativer Schäden in den Mitochondrien und insbesondere in der mitochondrialen DNA (mtDNA).** Es werden komplementärmedizinische Interventionsoptionen empfohlen.

## Der Unterschied zwischen primären und sekundären Mitochondriopathien

**Primäre Mitochondriopathien** sind Erbkrankheiten, die durch Keimbahn-Mutationen entweder in der mitochondrialen DNA (mtDNA) oder in der nukleären DNA (nDNA), die für mitochondriale Proteine kodiert, verursacht werden. Es handelt sich um eher seltene Krankheitsbilder, die durch das gemeinsame Auftreten bestimmter charakteristischer Symptome gekennzeichnet sind („Syndrome“; z. B. Barth-Syndrom) und einer humangenetischen Abklärung bedürfen. **Sie sind nicht Gegenstand dieser Fachinformation!**

Bei den **sekundären Mitochondriopathien** handelt es sich um (im Laufe des Lebens) erworbene Störungen der mitochondrialen Funktion; hauptsächlich werden diese bewirkt durch ROS-induzierte Schäden an mitochondrialen Strukturen, wie Proteinen, Lipiden, und nicht zuletzt an der mitochondrialen DNA. Dabei stellt man sich zwei

Verknüpfungen mit den Symptomen und Erkrankungen vor:

1. dass eine Erkrankung (z. B. die diabetische Stoffwechsellage), ein Lebensstilelement (z. B. Rauchen) oder ein anderer exogener Faktor (z. B. Toxineinfluss) die Mitochondrien beschädigt und dadurch deren Aktivität beeinträchtigt und/oder
2. dass eine verminderte mitochondriale Aktivität Krankheitsmanifestationen oder Beschwerden befördert (z. B. CFS, chronische virale Infektionen, Medikamentennebenwirkungen).

In diesen Fällen beeinflusst die genetische Konstellation der ROS-abbauenden Enzyme und des Reparaturenzym hMMH-OGG1 (kurz: OGG1) die individuelle Disposition zur Krankheitsmanifestation und Ausprägung der Symptome. Und in beiden Fällen trägt die verminderte mitochondriale Aktivität dazu bei, dass sich die Erkrankung bei dem Patienten manifestiert. Maßnahmen, die die Mitochondrienfunktion unterstützen, sind in beiden Fällen indiziert. [1]

### Der vermutete Einfluss oxidativer Schädigung der Mitochondrien auf pathogene Prozesse

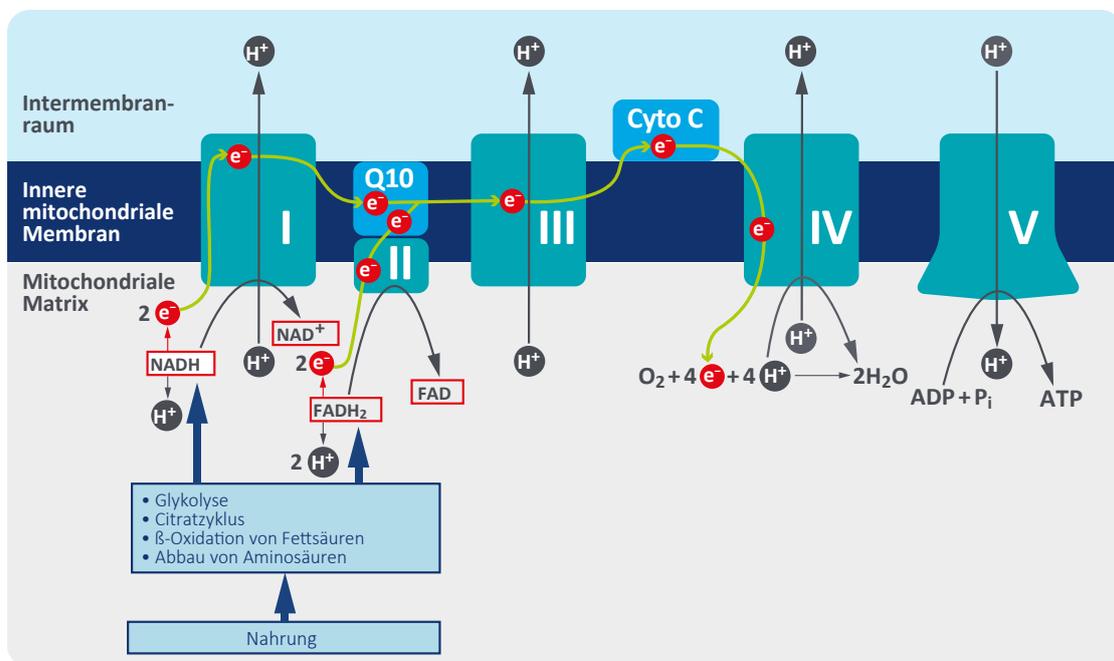
<b>Antriebsverlust</b>	Chronisches Müdigkeitssyndrom (Chronic Fatigue Syndrom, CFS), Burnout, Erkrankungen aus dem depressiven Formenkreis
<b>Insulinresistenz</b>	Metabolisches Syndrom mit Diabetes, Hypertonie, Adipositas, Fettstoffwechselstörungen
<b>Kardiovaskuläre Erkrankungen</b>	insbesondere Herzinsuffizienz
<b>Neurodegenerative Erkrankungen</b>	M. Alzheimer, M. Parkinson, Chorea Huntington
<b>Funktionsstörung zentralnervöser Neurone</b>	Kognitive Störungen, Konzentrationsschwäche, insbesondere im Alter
<b>Störung antiviraler Abwehrmechanismen</b>	verschiedene Viruserkrankungen, u. a. herpesvirale Erkrankungen (EBV, CMV etc.), HIV und SARS-CoV2
<b>Autoimmunerkrankungen</b>	z. B. Systemischer Lupus erythematodes
<b>Ischämie-/Reperfusionsschäden</b>	z. B. bei Apoplex und Myokard-Infarkt, komplexe Reaktion der Mitochondrien bei Wiederherstellung der Sauerstoffversorgung nach einem Sauerstoffmangel mit verstärkter ROS-Bildung, Zelltod und Entzündung
<b>Tumorentstehung und -progression</b>	komplexe und vielschichtige Rolle einer gestörten Mitochondrienfunktion: ‚Warburg-Effekt‘, verminderte Apoptosefähigkeit etc.

## Die Atmungskette

Die Atmungskette in den Mitochondrien ist die effektivste molekulare Maschinerie für die Energieversorgung der Körperzellen. Die Atmungskette, auch als Elektronentransportkette (ETC) bezeichnet, besteht aus fünf Molekülkomplexen (I-V) und zwei Transportmolekülen (Coenzym Q10 [syn. Ubichinon/Ubichinol] und Cytochrom c), die in und an der inneren Membran der Mitochondrien lokalisiert sind. Bei dem Prozess werden Elektronen zwischen den Reaktionspartnern übergeben, dabei ist die jeweilige Abgabe von Elektronen in chemischer Hinsicht eine ‚Oxidation‘. Am Ende wird durch Komplex V Adenosindiphosphat (ADP) phosphoryliert und in das energiereiche Adenosintriphosphat (ATP) umgewandelt. **Aus diesem Grund wird der Prozess auch als ‚oxidative Phosphorylierung‘ bezeichnet.** Mit anderen Worten: Die oxidative Phosphorylierung ist der Prozess, durch den Zellen Energie in Form von ATP erzeugen, indem sie die Energie nutzen, die durch den

Transport von Elektronen durch eine Reihe von Protein-komplexen in der inneren Mitochondrienmembran freigesetzt wird. Die oxidative Phosphorylierung ist für die meisten aerob lebenden Organismen die hauptsächliche und universelle Energiequelle für zelluläre Aktivitäten – ATP ist quasi das ‚Kleingeld‘ der zellulären Energieversorgung.

**NADH und FADH<sub>2</sub> tragen Elektronen und Protonen an die Atmungskette heran.** Die Elektronen, die durch die Atmungskette transportiert werden, stammen aus den Stoffwechselfvorgängen, bei denen energiereiche Nahrungsmittel abgebaut („metabolisiert“) werden. Zu nennen sind die Glykolyse, der Citratzyklus, die  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren und der Abbau von Proteinen. Dabei spielen NADH (Nicotinamidadenindinukleotid) und FADH<sub>2</sub> (Flavinadenindinukleotid) eine wichtige Rolle. Diese Koenzyme nehmen bei den o.g. Stoffwechselprozessen Elektronen und Protonen auf (Abb. 1) und tragen sie in den Mitochondrien an die Atmungskette heran.



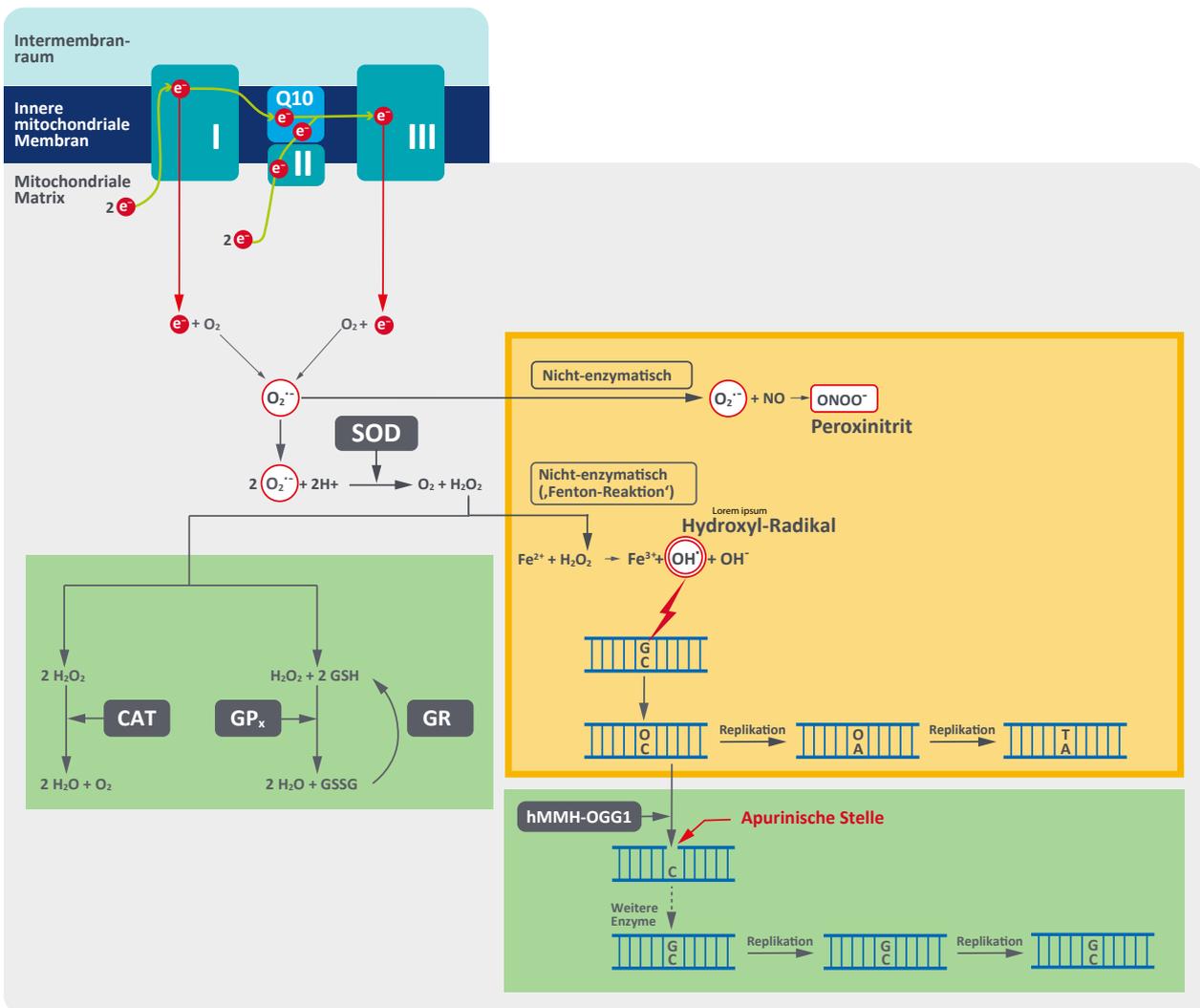
**Abb.1** Bildung von ATP, dem unverzichtbaren Kleingeld der zellulären Energieversorgung im menschlichen Organismus, durch die Mitochondrien. Elektronen werden durch NAD und FAD an die in der inneren mitochondrialen Membran lokalisierte sog. ‚Elektronentransportkette‘ herangetragen und durchlaufen diese bis zum Komplex IV. Dabei wird ein Protonengradient an der inneren mitochondrialen Membran – also zwischen Intermembranraum und mitochondrialer Matrix – aufgebaut. Die Kraft des Protonengradienten wird durch Komplex V genutzt, um ATP zu synthetisieren. **Die einzelnen Reaktionsschritte werden im Text beschrieben und im ‚Graphical Abstract‘ Schritt für Schritt erklärt.**

Dort werden die Elektronen an die Komplexe I bzw. II abgegeben. Die Protonen werden in die mitochondriale Matrix freigesetzt. Die von NADH und FADH<sub>2</sub> an Komplex I bzw. Komplex II abgelieferten Elektronen fließen unter Mithilfe von Coenzym Q10 (Ubichinon/Ubichinol) und Cytochrom c über den Komplex III zu Komplex IV.

**An der inneren mitochondrialen Membran wird durch die Energie des Elektronenflusses ein Protonengradient aufgebaut.** Der von den Coenzymen Q10 (Ubichinon/Ubichinol) und Cytochrom c unterstützte Transport der Elektronen durch die Komplexe I–IV liefert Energie, um die Protonenpumpen der Komplexe I, III und IV anzutreiben, die Protonen aus der mitochondrialen Matrix in den Intermembranraum pumpen. Durch die Anreicherung von Protonen im Intermembranraum entsteht ein sog. ‚elektrochemischer Gradient‘ (Protonengradient) an der inneren mitochondrialen Membran (zwischen Intermembranraum und mitochondrialer Matrix). An Komplex IV nimmt Sauerstoff die Elektronen auf. Mit anderen Worten: Sauerstoff ist der finale Elektronenakzeptor, nachdem die Elektronen die Elektronentransportkette bis zum Komplex IV durchlaufen haben. Bei dieser sauerstoffabhängigen Reaktion an Komplex IV werden Elektronen und Protonen durch die Bildung von Wasser eliminiert: Das hilft den Protonengradienten aufrechtzuerhalten, der letztlich die Kraft bereitstellt für die Erzeugung von ATP.

**Nota bene: Ohne Sauerstoff würde der Elektronenfluss in der ETC zum Stillstand kommen, da kein finaler Akzeptor für die Elektronen vorhanden wäre.** Dies ließe den Protonengradienten zusammenbrechen, und die ATP-Produktion würde stoppen. Deshalb ist Sauerstoff essenziell für die aerobe Atmung und die effiziente Energiegewinnung in Zellen. In der Tat überlebt der menschliche Organismus die Abwesenheit von Sauerstoff nur für wenige Minuten.

**Die ‚protonenmotorische Kraft‘ des Protonengradienten an der inneren mitochondrialen Membran liefert die Energie für die Synthese von ATP durch Komplex V.** Der letzte Schritt der oxidativen Phosphorylierung nutzt die Kraft des Protonengradienten (die ‚protonenmotorische Kraft‘), der durch die Elektronentransportkette über die innere Mitochondrienmembran erzeugt wird. Der Rückfluss der Protonen aus dem Intermembranraum in die mitochondriale Matrix durch den Komplex V ermöglicht die Synthese von ATP aus ADP und anorganischem Phosphat (P<sub>i</sub>), weshalb der Komplex V auch als ‚ATP-Synthase‘ bezeichnet wird. Konkret treibt die Energie aus dem Rückfluss der Protonen die ATP-Synthase an, die aus einem F<sub>0</sub>-Teil, der den Protonenkanal bildet, und einem F<sub>1</sub>-Teil besteht, der das katalytische Zentrum enthält. Die Bewegung der Protonen durch den F<sub>0</sub>-Teil verursacht eine Rotation des F<sub>1</sub>-Teils. Die Rotationsenergie wird genutzt, um chemische Bindungen zwischen ADP und P<sub>i</sub> zu knüpfen, was zur Bildung von ATP – dem ‚Kleingeld der Energieversorgung‘ – führt. Mit anderen Worten: Komplex V der Atmungskette funktioniert wie ein molekulares Turbinenrad, das sich dreht, wenn Protonen durch sie hindurchfließen, und so ATP synthetisiert. Dies ist ein faszinierendes Beispiel für eine ‚molekulare Maschine‘, durch die mechanische Bewegung in chemische Energie umgewandelt wird. Der Prozess ist essenziell für die Lebensenergie fast aller aeroben Organismen. Die Wissenschaftler Paul D. Boyer, John E. Walker und Jens C. Skou wurden für die Aufklärung dieses Mechanismus 1997 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet. [2] [3] [4] [5] [6]



**Abb. 2** Entstehung und Weiterverarbeitung des reaktiven Sauerstoff-Metaboliten Superoxid-Anion in der mitochondrialen Matrix. Das Superoxid-Anion entsteht dadurch, dass der Elektronentransport zur Energiegewinnung nicht ganz reibungslos funktioniert: Elektronen, die ‚fälschlicherweise vorzeitig‘ aus Komplex I oder II der Atmungskette in die mitochondriale Matrix ‚entweichen‘, treffen auf molekularen Sauerstoff (Dioxygen) und bilden das Superoxid-Anion. Der linke grüne Bereich zeigt den positiven Reaktionsweg, also die Verarbeitung des Superoxid-Anions über  $H_2O_2$  zu den unschädlichen Metaboliten Wasser und Sauerstoff. GR ist die Glutathion-Reduktase, die Glutathiondisulfid (GSSG) zu Glutathion (GSH) reduziert und damit auch antioxidativ wirkt.

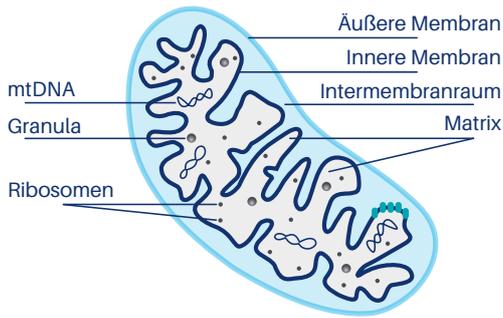
Der orange gefärbte Bereich zeigt den negativen Reaktionsweg, also die Weiterverarbeitung des Superoxid-Anions direkt oder indirekt über Wasserstoff-Peroxid zu schädlichen Metaboliten, dem Peroxynitrit und dem Hydroxyl-Radikal. Diese reaktiven Metabolite können zelluläre Strukturen schädigen, insbesondere führt das Hydroxyl-Radikal zur oxidativen Schädigung der DNA mit der Bildung von 8-Oxoguanin und nachfolgenden Punktmutationen. Dabei ist die mitochondriale DNA aufgrund ihrer räumlichen Nähe (Kokalisation) in der mitochondrialen Matrix besonders betroffen.

Der grüne Bereich rechts unten zeigt den positiven Reaktionsweg zur Reparatur des 8-Oxoguanins: Das Enzym 8-Oxoguanin-DNA-Glycosylase 1 (hMMH-OGG1 oder kurz OGG1) ist Schrittmacher für die Reparatur von 8-Oxoguanin zurück zu Guanin und verhindert dadurch die Anhäufung von Punktmutationen im mitochondrialen Genom.

**Die einzelnen Reaktionsschritte werden im Text beschrieben und im ‚Graphical Abstract‘ Schritt für Schritt erklärt.**

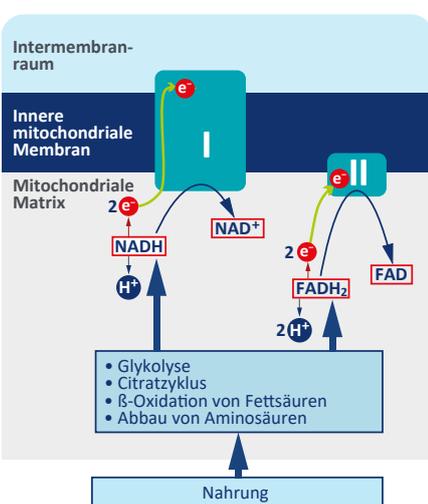
# Graphical Abstract

## Mitochondrium

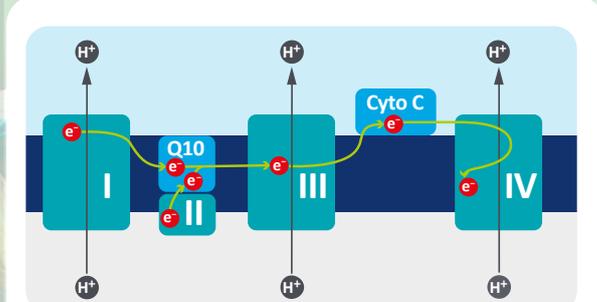


**1** Eine äußere Membran umgibt das gesamte Mitochondrium und ist die Barriere zum Zytoplasma der Zelle. Sie enthält Proteine, die den Transport von Molekülen in das Mitochondrium hinein und aus ihm heraus regeln. Die innere Membran enthält die für die ATP-Synthese notwendigen Enzyme („Atmungskette“). Als ‚Intermembranraum‘ bezeichnet man den Raum zwischen der äußeren und der inneren mitochondrialen Membran. Innerhalb der inneren Membran liegt die mitochondriale ‚Matrix‘; sie enthält die eigene DNA der Mitochondrien (mitochondriale DNA; mtDNA) sowie Ribosomen und Enzymsysteme, die an der Energiebereitstellung beteiligt sind, insbesondere sind dort der Zitronensäurezyklus und Teile der Fettsäureoxidation lokalisiert. Dieser Aufbau ermöglicht es den Mitochondrien, effizient ATP zu produzieren, was für die Energieversorgung des Organismus essenziell ist.

**2** Die im Rahmen für die ATP-Produktion maßgebliche sog. ‚Atmungskette‘ ist Bestandteil der inneren mitochondrialen Membran und besteht aus fünf Molekülkomplexen und zwei Transportmolekülen (Coenzym Q10 [syn.: Ubichinon/Ubichinol] und Cytochrom c).



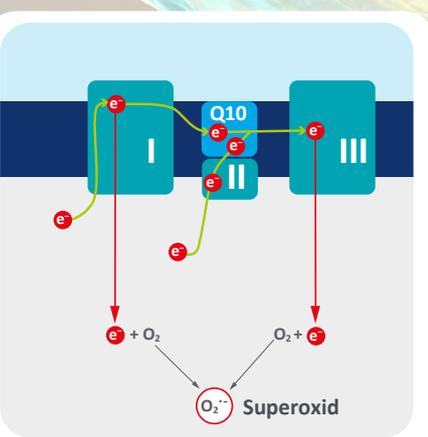
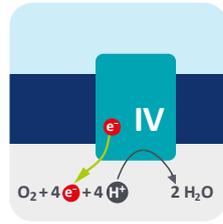
**3** Durch NADH und FADH<sub>2</sub> werden Elektronen aus dem Stoffwechsel und damit letztlich aus den energiereichen Substraten der Nahrung an die Atmungskette angeliefert. NADH bringt Elektronen an den Komplex I der Atmungskette und FADH<sub>2</sub> Elektronen an Komplex II.



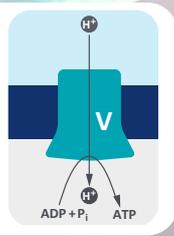
**4** Die von NADH und FADH<sub>2</sub> an Komplex I bzw. Komplex II gelieferten Elektronen fließen unter Mithilfe von Coenzym Q10 (Ubichinon/Ubichinol) und Cytochrom c über den Komplex III zu Komplex IV. Deshalb wird die Atmungskette auch als ‚Elektronentransportkette‘ (‚Electron Transport Chain‘; ETC) bezeichnet.

Bei diesem Elektronenfluss wird Energie frei, die von den Komplexen I, III und IV (‚Protonenpumpen‘) genutzt wird, um Protonen aus der mitochondrialen Matrix im Intermembranraum anzureichern und dadurch einen sog. ‚elektrochemischen Gradienten‘ an der inneren mitochondrialen Membran zu erzeugen.

**5** An Komplex IV endet der geordnete Weg der Elektronen: Zusammen mit Sauerstoff und Proteinen bilden diese Wasser. Mit anderen Worten: An Komplex V fungiert Sauerstoff als der finale Elektronenakzeptor. Ohne Sauerstoff kommt die Elektronentransportkette zum Stillstand, da kein finaler Akzeptor für die Elektronen vorhanden ist. Ergo: Sauerstoff als Grundlage der sog. ‚aeroben Atmung‘ ist essenziell für die Ausbildung des Protonengradienten.

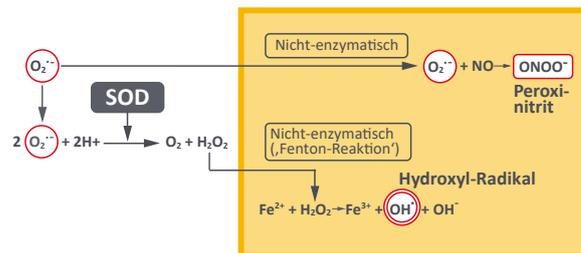
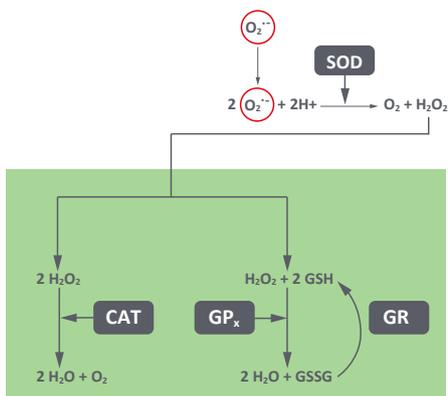


**6** Schließlich nutzt Komplex V (die ‚ATP-Synthase‘) die Kraft des Protonengradienten (auch ‚protonenmotorische Kraft‘), um ATP aus ADP und anorganischem Phosphat (P<sub>i</sub>) zu synthetisieren. Protonen fließen über Komplex V zurück in die mitochondriale Matrix; dabei wird ATP synthetisiert. ATP ist das überlebensnotwendige ‚Kleingeld‘ für die Energieversorgung des Körpers.

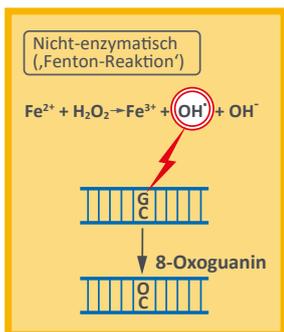


**7** Der Prozess des Elektronentransports zur Energiegewinnung funktioniert jedoch nicht ganz reibungslos: Elektronen die ‚fälschlicherweise vorzeitig‘ aus Komplex I oder II in die mitochondriale Matrix ‚entweichen‘ und dort auf molekularen Sauerstoff treffen, bilden die reaktive Sauerstoffspezies ‚Superoxid‘. Im Übermaß produziertes Superoxid und bestimmte Folgeprodukte haben eine zellschädigende Wirkung (‚oxidativer Stress‘).

**8** Durch die koordinierte Aktion der sog. ‚anti-oxidativen Enzyme‘ Superoxid-Dismutase (SOD), Katalase (CAT) und Glutathion-Peroxidase (GPx) wird Superoxid in weniger reaktive (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) bzw. nicht-reaktive (H<sub>2</sub>O) Substanzen umgewandelt: Oxidative Schäden durch Superoxid und dessen Folgeprodukte werden begrenzt.

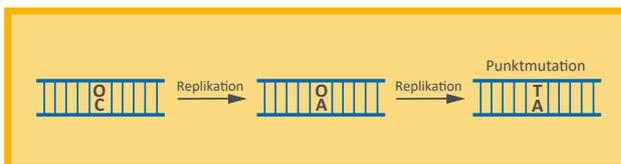


**10** Die durch das Hydroxyl-Radikal vermittelte Oxidation von DNA an der Guanin-Base und dadurch die Bildung von 8-Oxoguanin ist einer der häufigsten DNA-Schäden. Die mitochondriale DNA ist besonders betroffen aufgrund ihrer räumlichen Nähe (Kokalisation) zur Hydroxyl-Radikal-Bildung in der mitochondrialen Matrix.

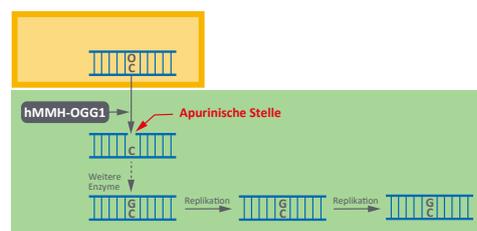


**9** Wenn die Reaktionswege zum Abbau von Superoxid und Wasserstoff-Peroxid nicht optimal funktionieren, z. B. aufgrund genetischer Varianten der Enzyme Superoxid-Dismutase, Katalase und/oder Glutathion-Peroxidase mit verminderter Funktion, werden hochreaktive Substanzen mit zellschädigender Wirkung verstärkt gebildet: Superoxid bildet mit Stickstoff-Monoxid den reaktiven Stickstoff-Metaboliten Peroxynitrit; aus Wasserstoffperoxid wird über die eisenabhängige ‚Fenton-Reaktion‘ das höchstreaktive Hydroxyl-Radikal gebildet.

**11** Guanin paart sich normalerweise mit Cytosin, aber 8-Oxoguanin hat eine höhere Affinität zu Adenin. Wenn bei der Replikation (also der Neusynthese des DNA-Strangs) 8-Oxoguanin im Vorlagen-Strang („Template“) der DNA vorhanden ist, wird die DNA-Polymerase gegenüber von 8-Oxoguanin Adenin anstelle des korrekten Cytosins einbauen. In der nachfolgenden Replikationsrunde wird das Adenin als korrekte Base betrachtet und paart sich mit Thymin. Dies führt zu einem dauerhaften Basenaustausch in der DNA-Sequenz; aus einem GC-Paar wird über ein OA-Paar letztlich ein TA-Paar: eine Punktmutation.



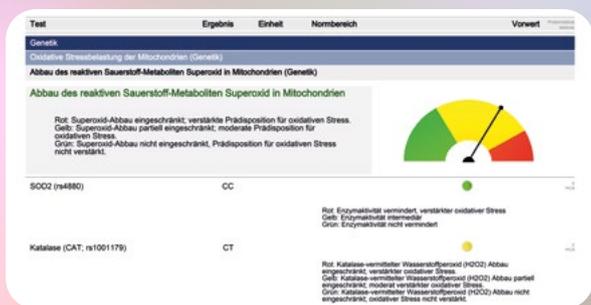
**12** Das Enzym 8-Oxoguanin-DNA-Glycosylase 1 (hMMH-OGG1; oder kurz OGG1) ist Schrittmacher für die Reparatur von 8-Oxoguanin zurück zu Guanin und verhindert dadurch die Anhäufung von Punktmutationen im mitochondrialen Genom. Varianten des hMMH-OGG1-Enzyms mit genetisch bedingt verminderter Funktion führen tendenziell zur Anhäufung von Punktmutationen in der mitochondrialen DNA.



**Funktion von SOD, Katalase, Glutathion-Peroxidase, der 8-Oxoguanin-Glykosylase 1**

**oxidative Schädigung, insbesondere der mitochondrialen DNA**

**Mitochondrienfunktion**



Im Profil ‚Genetik der oxidativen Stressbelastung der Mitochondrien‘ werden funktionell relevante genetische Polymorphismen der SOD2, der Katalase, der Glutathion-Peroxidase und der 8-Oxoguanin-Glykosylase 1 bestimmt. Die Ergebnisse werden übersichtlich dargestellt und durch eine Interpretation und Interventionsempfehlungen ergänzt.

## Pathogene Prozesse und Enzymsysteme zur Gegenregulation

**Die Übertragung der Elektronen in der Atmungskette erfolgt nicht fehlerfrei: Die Bildung des Superoxid-Anions ist die Folge.** Die Atmungskette ist so konzipiert, dass Elektronen in einer kontrollierten Weise von einem Enzymkomplex zum nächsten weitergereicht werden, um am Ende in Komplex IV anzukommen, wo die Elektronen unter Verwendung von Protonen ‚geordnet‘ auf Sauerstoff übertragen werden, um ‚harmloses‘ Wasser zu bilden. **Wenn Elektronen insbesondere aus den Komplexen I und III ‚fälschlicherweise vorzeitig‘ in die mitochondriale Matrix, entweichen‘** und dort auf molekularen Sauerstoff treffen, also bevor sie das Ende der Atmungskette (Komplex IV) erreichen, **führt dies zur Bildung der reaktiven Sauerstoffspezies ‚Superoxid‘ (auch ‚Hyperoxid‘)**. Superoxid und bestimmte Folgeprodukte haben eine zellschädigende Wirkung, was man als ‚oxidativen Stress‘ bezeichnet. Die Körperzellen haben jedoch Abwehrmechanismen, um Superoxid in harmlose Produkte umzuwandeln und damit oxidativen Stress zu minimieren und die daraus resultierenden Schäden zu begrenzen.

**Das Superoxid-Anion wird durch die koordinierte Aktion der Enzyme Superoxid-Dismutase, Katalase und Glutathionperoxidase in unschädliche Metabolite umgewandelt.** Das Superoxid-Anion wird im Idealfall durch die koordinierte Aktion mehrerer sog. ‚antioxidativer Enzyme‘ in weniger reaktive bzw. nichtreaktive Substanzen umgewandelt. In einem ersten Schritt katalysiert das Enzym Superoxid-Dismutase (SOD) die Umwandlung von zwei Superoxid-Anionen in molekularen Sauerstoff ( $O_2$ ) und das weniger reaktive Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ). [7] [8] Katalase (CAT) wandelt Wasserstoffperoxid in die unschädlichen Substanzen Wasser und molekularen Sauerstoff um. [9] [10] [11] [12] [13] Alternativ wird das Wasserstoffperoxid durch die Glutathionperoxidase (GPx) unter

Mitwirkung von Glutathion (GSH) in Wasser umgewandelt. [14] [15] **Durch die koordinierte Aktivität dieser drei Enzyme wird das schädliche Potenzial von Superoxid-Anionen und Wasserstoffperoxid begrenzt, wodurch oxidative Schäden an Zellen vermindert werden.**

**Weitere Sauerstoff- und Stickstoff-Moleküle mit zellschädigender Wirkung werden jedoch gebildet, wenn das Superoxid-Anion nicht optimal weiter abgebaut wird.** Wenn die o. g. Umwandlung des Superoxid-Anions in weniger reaktive bzw. nichtreaktive Substanzen nicht optimal funktioniert, werden verstärkt hochreaktive Substanzen mit zellschädigender Wirkung gebildet. Zum einen das stark zellschädigende Peroxynitrit durch die nichtenzymatische Reaktion des Superoxids mit Stickstoffmonoxid (NO). Peroxynitrit ist eine sog. ‚reaktive Stickstoffspezies‘ (RNS), ein starkes Oxidations- und Nitrierungsmittel, das Proteine, Lipide und Nukleinsäuren schädigt. Wegen seiner hohen Reaktivität und der Fähigkeit, signifikante zelluläre Schäden zu verursachen, verfügt der Körper über Mechanismen, um sowohl die Bildung von Peroxynitrit zu minimieren als auch entstandenes Peroxynitrit schnell zu neutralisieren. Die Betrachtung dieser Mechanismen ist nicht Gegenstand der vorliegenden Fachinformation.

Eine weitere gefährliche nichtenzymatische Reaktion mit zellschädigender Wirkung ist die Bildung des hochreaktiven **Hydroxyl-Radikals ( $OH^\cdot$ )** aus Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ), die in Anwesenheit von Eisen oder Kupfer stattfindet: die sog. ‚Fenton-Reaktion‘. Das Hydroxyl-Radikal ist eines der stärksten freien Radikale, da es nahezu mit jeder organischen Molekülart reagieren und **dabei über die Oxidation von Lipiden, Proteinen und DNA schwere zelluläre Schäden anrichten kann.** Einer der häufigsten DNA-Schäden durch das Hydroxyl-Radikal ist dabei die Oxidation von DNA an der Guanin-Base mit der Bildung von 8-Oxoguanin. Durch das Hydroxyl-Radikal wird das Guanin (G) oxidiert, und es wird

8-Oxoguanin gebildet. Dies führt zu einer veränderten Basenpaarungseigenschaft des Guanins, wodurch es sich fälschlicherweise mit Adenin (A) statt mit Cytosin (C) paart. Weil sich Adenin üblicherweise mit Thymin (T) paart, ist nach der zweiten DNA-Verdopplung (der Replikation) die CG-Basenpaarung durch eine AT-Basenpaarung ersetzt (eine ‚Punktmutation‘). Die Akkumulation solcher Läsionen in der mitochondrialen DNA, die ja in der mitochondrialen Matrix in unmittelbarer Nachbarschaft zu dem Ort der Fenton-Reaktion lokalisiert ist, wird als Ursache für relevante Störungen der Mitochondrienfunktion angesehen.

**Wenn die DNA durch die Bildung von 8-Oxoguanin geschädigt wurde, kann das Enzym 8-Oxoguanin-Glykosylase 1 (hMMH-OGG1; kurz OGG1) die Reparatur einleiten.** Mit dem Enzym 8-Oxoguanin-Glykosylase 1 (OGG1) verfügt der menschliche Organismus über ein Enzym, das die ‚Reparatur‘ von 8-Oxoguanin einleitet. OGG1 erkennt und bindet an 8-Oxoguanin in der DNA. Danach entfernt OGG1 das 8-Oxoguanin und hinterlässt eine Lücke im DNA-Strang (‚apurinische Stelle‘). Die Lücke wird von weiteren Enzymen erkannt, die an dieser Stelle dann wieder eine Guanin-Base einfügen und die ‚Reparatur‘ beenden. Durch diesen als ‚Base Excision/Repair‘ (BER) bezeichneten Prozess hilft OGG1, die Mutationsrate in dem mitochondrialen Genom niedrig zu halten und dessen Integrität zu erhalten, was letztlich dazu beiträgt, die normale mitochondriale Funktion aufrechtzuerhalten und zellulären Störungen (s. Tabelle auf Seite 2) vorzubeugen, die durch oxidative DNA-Schäden verursacht werden können.

**Eine genetisch bedingte verminderte Funktion der OGG1 wird als Ursache für die Akkumulation oxidativer Schäden an der mitochondrialen DNA angesehen.**

Da die mitochondriale DNA ja auch für Strukturkomponenten der Komplexe I-V der Atmungskette kodiert, können Mutationen der mitochondrialen DNA schließlich

auch mit Fehlfunktionen der Atmungskette selbst verbunden sein, u. a. mit Störungen des korrekten Elektronenflusses und dem vermehrten vorzeitigen Entweichen von Elektronen aus defekten Molekülkomplexen I und III (s. o.). Im Sinne eines ‚Circulus vitiosus‘ führt dies zur weiteren Verstärkung der oxidativen und nitrosativen Stressbelastung der Mitochondrien. [16]

Reaktive Sauerstoff-Metabolite in den Mitochondrien werden durch eine Zusammenarbeit der Enzyme SOD, CAT und GPx abgebaut. **Genetische Varianten dieser Enzyme mit verminderter Funktion führen dazu, dass in den Mitochondrien vermehrt reaktive Sauerstoff-Metabolite anfallen; man spricht von verstärktem ‚oxidativen Stress‘.**

OGG1 steuert die ‚Reparatur‘ der durch oxidativen Stress an der mitochondrialen DNA induzierten Schäden. **Liegen in der Zelle genetische Varianten der OGG1 mit verminderter Funktion vor, so wird die betreffende Zelle verstärkt vulnerabel für oxidativen Stress.** Oxidative Schäden in der mitochondrialen DNA reichern sich an, und die Funktion der Mitochondrien, so auch die ATP-Produktion durch die Atmungskette, wird negativ beeinflusst.

## Therapieansätze

Es ist der Medizin noch nicht möglich, genetische Varianten gleichsam zu reparieren, so dass die Enzyme wieder voll funktionsfähig wären. Jedoch kann man die Enzyme, die reaktive Sauerstoff-Metabolite abbauen oder die die oxidativen Schäden der mitochondrialen DNA reparieren, durch die Gabe von Kofaktoren in ihrer Funktion unterstützen und optimieren. Auch kann man die eigentliche Mitochondrienfunktion – also die ATP-Produktion – durch eine Lebensstiländerung sowie durch die Gabe von Mikronährstoffen unterstützen. [17] [18] [19] [20] [21]

## Verstärkung antioxidativer Mechanismen

### Unterstützung der ROS-abbauenden Enzyme

Superoxid-Dismutase 2	Mangan
Katalase	Eisen
Glutathion-Peroxidase	Selen, N-Acetylcystein

### Antioxidative Nahrungsergänzung

Vitamin E, Vitamin C, Alpha-Liponsäure

### Mitochondrien-gerichtete Antioxidanzien

MitoQ

### Antioxidative Ernährung

Beeren, grüner Tee, Kurkuma, dunkle Schokolade und Kakao, Nüsse, Rotwein, Tomaten, Spinat und andere grüne Blattgemüse, Brokkoli und andere Kreuzblütler, Zitrusfrüchte, Granatapfel, Knoblauch, Ingwer, Linsen und Bohnen

Zusammengefasst gilt eine ausgewogene Ernährung mit einem hohen Anteil an Obst, Gemüse, Vollkornprodukten, Nüssen und Samen als protektiv gegen oxidativen Stress.

### Unterstützung des Reparatur-Enzyms 8-Oxoguanin

OGG1	Magnesium
------	-----------

## Unterstützung und Optimierung der Mitochondrien-Funktion und damit indirekte Verminderung der oxidativen Belastung der Mitochondrien

### Pharmakologische Ansätze

Metformin

### Nahrungsergänzung (Supplemente)

Vitamin B2, syn. Riboflavin, Vitamin B3, syn. Niacin, Vitamin B5, syn. Pantothensäure, Vitamin B6, Vitamin B12, syn. Cobalamin, Vitamin D, Selen, Magnesium, Eisen, Omega-3-Fettsäuren, Carnitin, Coenzym Q10, NADH, syn. Coenzym 1, Kreatin, Melatonin, Aminosäuren, insbesondere Arginin, Leucin und Glutamin, Taurin, Grüntee-Extrakt, Oligomere Proanthocyanidine (OPC), Curcumin, Resveratrol, Pyrrolchinolinchinon (PQQ), Nrf2.0 (Kombinationspräparat)

## Lebensstiländerungen

Kalorienbeschränkung, Kohlenhydrat-Restriktion, Bewegungs-/Ausdauertraining, Krafttraining, Kältetraining (Kältetherapie), Schlafhygiene/gute Schlafqualität, Vermeidung von Toxinen (auch Genussgiften!)

Eine ausführliche Darstellung der therapeutischen Optionen findet sich in der Langfassung dieser Fachinformation, die auf der biovis-Webseite zum Download angeboten wird.

## Literaturverzeichnis

- [1] Kornblum C. et al., Mitochondriale Erkrankungen, S1-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 26.08.2024).
- [2] Heinrich PC et al. Löffler/Petrides, Biochemie und Pathobiochemie, 10., vollständig überarbeitete Auflage, Springer Verlag, Berlin 2022, 307–327. 329–335.
- [3] Müller-Esterl W. Biochemie. Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler, 3., korrigierte Auflage, Springer Verlag, Berlin 2018, 581–596.
- [4] Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2006 Oct 19;443(7113):787-95. doi: 10.1038/nature05292. PMID: 17051205.
- [5] Subramaniam SR, Chesselet MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2013 Jul-Aug;106-107:17-32. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.04.004. Epub 2013 Apr 30. PMID: 23643800; PMCID: PMC3742021.
- [6] Winter JM, Yadav T, Rutter J. Stressed to death: Mitochondrial stress responses connect respiration and apoptosis in cancer. *Mol Cell*. 2022 Sep 15;82(18):3321-3332. doi: 10.1016/j.molcel.2022.07.012. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35961309; PMCID: PMC9481690.
- [7] Broz M, Furlan V, Lešnik S, Jukić M, Bren U. The Effect of the Ala16Val Mutation on the Secondary Structure of the Manganese Superoxide Dismutase Mitochondrial Targeting Sequence. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Nov 27;11(12):2348. doi: 10.3390/antiox11122348. PMID: 36552556; PMCID: PMC9774195.
- [8] Sutton A, Imbert A, Igoudjil A, Descatoire V, Cazanave S, Pessayre D, Degoul F. The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates both mitochondrial import and mRNA stability. *Pharmacogenet Genomics*. 2005 May;15(5):311-9. doi: 10.1097/01213011-200505000-00006. PMID: 15864132.
- [9] Bašić J, Vojinović J, Jevtović-Stoimenov T, Despotović M, Cvetković T, Lazarević D, Sušić G, Milošević V, Cvetković M, Pavlović D. The association of CAT-262C/T polymorphism with catalase activity and treatment response in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2019 Mar;39(3):551-559. doi: 10.1007/s00296-019-04246-3. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30680511.
- [10] McCullough LE, Santella RM, Cleveland RJ, Bradshaw PT, Millikan RC, North KE, Olshan AF, Eng SM, Ambrosone CB, Ahn J, Steck SE, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Polymorphisms in oxidative stress genes, physical activity, and breast cancer risk. *Cancer Causes Control*. 2012 Dec;23(12):1949-58. doi: 10.1007/s10552-012-0072-1. Epub 2012 Sep 29. PMID: 23053794; PMCID: PMC3796339.
- [11] Ren C, Park SK, Vokonas PS, Sparrow D, Wilker E, Baccarelli A, Suh HH, Tucker KL, Wright RO, Schwartz J. Air pollution and homocysteine: more evidence that oxidative stress-related genes modify effects of particulate air pollution. *Epidemiology*. 2010 Mar;21(2):198-206. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181cc8bfc. PMID: 20110814; PMCID: PMC3939788.
- [12] Saify K, Saadat I, Saadat M. Influence of A-21T and C-262T genetic polymorphisms at the promoter region of the catalase (CAT) on gene expression. *Environ Health Prev Med*. 2016 Sep;21(5):382-386. doi: 10.1007/s12199-016-0540-4. Epub 2016 May 25. PMID: 27225276; PMCID: PMC5305992.
- [13] Sousa VC, Carmo RF, Vasconcelos LR, Aroucha DC, Pereira LM, Moura P, Cavalcanti MS. Association of Catalase and Glutathione Peroxidase 1 Polymorphisms with Chronic Hepatitis C Outcome. *Ann Hum Genet*. 2016 May;80(3):145-53. doi: 10.1111/ahg.12152. Epub 2016 Mar 18. PMID: 26990426.
- [14] Lee CH, Lee KY, Choe KH, Hong YC, Noh SJ, Eom SY, Ko YJ, Zhang YW, Yim DH, Kang JW, Kim H, Kim YD. [Effects of oxidative DNA damage and genetic polymorphism of the glutathione peroxidase 1 (GPx1) and 8-oxoguanine glycosylase 1 (hOGG1) on lung cancer]. *J Prev Med Public Health*. 2006 Mar;39(2):130-4. Korean. PMID: 16615267.
- [15] Wang C, Zhang R, Chen N, Yang L, Wang Y, Sun Y, Huang L, Zhu M, Ji Y, Li W. Association between glutathione peroxidase-1 (GPx1) Rs1050450 polymorphisms and cancer risk. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017 Sep 1;10(9):9527-9540. PMID: 31966829; PMCID: PMC6965984.
- [16] David SS, O'Shea VL, Kundu S. Base-excision repair of oxidative DNA damage. *Nature*. 2007 Jun 21;447(7147):941-50. doi: 10.1038/nature05978. PMID: 17581577; PMCID: PMC2896554.
- [17] Garcia-García FJ, Monistrol-Mula A, Cardellach F, Garrabou G. Nutrition, Bioenergetics, and Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2020 Sep 11;12(9):2785. doi: 10.3390/nu12092785. PMID: 32933003; PMCID: PMC7551996.
- [18] Gröber U, Holick MF. The coronavirus disease (COVID-19). A supportive approach with selected micronutrients. *Int J Vitam Nutr Res*. 2022 Jan;92(1):13-34. doi: 10.1024/0300-9831/a000693. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33487035.
- [19] Qin X, Li H, Zhao H, Fang L, Wang X. Enhancing healthy aging with small molecules: A mitochondrial perspective. *Med Res Rev*. 2024 Jul;44(4):1904-1922. doi: 10.1002/med.22034. Epub 2024 Mar 14. PMID: 38483176.
- [20] Rodríguez-Cano AM, Calzada-Mendoza CC, Estrada-Gutierrez G, Mendoza-Ortega JA, Perichart-Perera O. Nutrients, Mitochondrial Function, and Perinatal Health. *Nutrients*. 2020 Jul 21;12(7):2166. doi: 10.3390/nu12072166. PMID: 32708345; PMCID: PMC7401276.
- [21] Weber-Stiehl S, Järke L, Castrillón-Betancur JC, Gilbert F, Sommer F. Mitochondrial Function and Microbial Metabolites as Central Regulators of Intestinal Immune Responses and Cancer. *Front Microbiol*. 2022 Jun 29;13:919424. doi: 10.3389/fmicb.2022.919424. PMID: 35847099; PMCID: PMC9277123.

**Bildnachweise:**

© Dr\_Microbe - stock.adobe.com

© biovis Diagnostik MVZ GmbH

**Haben Sie noch Fragen?  
Bitte rufen Sie uns an, wir freuen uns auf Sie!**

**Tel.: +49 6431 21248 0**

**E-Mail: [info@biovis.de](mailto:info@biovis.de)**

biovis Diagnostik MVZ GmbH  
Brüsseler Str. 18  
65552 Limburg-Eschhofen

