

# Mitochondriale Dysfunktion

## Ursache chronischer Erkrankungen

### Mitochondrien – Die Kraftwerke unserer Zellen

In den Mitochondrien wird die Energie für sämtliche Stoffwechselfvorgänge in Form von ATP erzeugt. Mitochondrien sind daher die Kraftwerke unserer Zellen. Sie finden sich in allen Körperzellen mit Ausnahme der reifen Erythrozyten. Die Anzahl der Mitochondrien pro Zelle ist abhängig vom Energiebedarf der jeweiligen Zelle. Normale Körperzellen enthalten wenige hundert bis ca. 2000 Mitochondrien. Die höchste Mitochondriendichte weisen Zellen der Skelettmuskulatur, des Herzmuskels, sowie von Leber und Gehirn auf, da diese einen sehr hohen Energieumsatz haben.



**D**er mitochondrialen Dysfunktion liegt innerhalb der Zelle ein Ungleichgewicht zwischen der Bildung von Energie und von ROS (Reactive Oxygen Species) zugrunde. Dadurch kommt es zu einem Energiemangel und bzw. oder einer erhöhten oxidativen Belastung des betroffenen Gewebes mit der Folge vielfältiger Gesundheitsstörungen.



Die mitochondriale Dysfunktion ist charakterisiert durch eine Dysbalance zwischen ATP-Synthese, also Energieproduktion einerseits und ROS (Reactive Oxygen Species)-Bildung, also oxidativer Belastung andererseits. Die Ursachen dafür sind vielfältig und reichen von angeborenen Störungen, z. B. bei den Enzymkomplexen der Elektronentransportkette (ETC) wie beim Down-Syndrom, bis zu neurotoxischen Schädigungen z. B. durch Quecksilber. Es resultiert ein Energiedefizit und/oder eine erhöhte oxidative Belastung in dem betroffenen Gewebe mit vielfältigen Folgeerscheinungen. Die durch mitochondriale Dysfunktion ausgelösten Gesundheitsstörungen reichen dabei von A wie Arteriosklerose bis Z wie zerebrale Insuffizienz.



## Mitochondrialer Energiestoffwechsel

Über die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien wird mehr als 90% der Zellenergie produziert. Dies erfolgt durch das enge Zusammenwirken der beiden mitochondrialen Stoffwechselprozesse Citratzyklus und ETC.

### Citratzyklus

Das v. a. aus der Metabolisierung von Kohlenhydraten und einigen Aminosäuren gewonnene Pyruvat wird aktiv vom Zytosol in die Mitochondrien transportiert. Das aus der Glukoseverstoffwechslung (über Pyruvat) durch die PDH-Reaktion sowie aus der  $\beta$ -Oxidation der Fettsäuren stammende Acetyl-CoA versorgt den Citratzyklus mit den wichtigen Acetylresten, die der Ausgangspunkt für die stufenweise Oxidation der energiereichen Substrate sind. Die dabei freiwerdenden Elektronen werden auf  $\text{NAD}^+$ , FAD und z. T. Coenzym Q10 übertragen und in die ETC eingeschleust. Dort wird im Rahmen der oxidativen Phosphorylierung ATP erzeugt. Aus einem Acetylrest, der über Acetyl-CoA in den Citratzyklus gelangt, können acht energiereiche Elektronen gewonnen und über  $\text{NADH}$  und  $\text{FADH}_2$  in die ETC eingebracht werden [→ Abb. 1].

Folgende Verbindungen sind wichtige Cofaktoren des Citratzyklus: Alpha-Liponsäure, Coenzym Q10, Glutathion, L-Carnitin, Vitamine  $\text{B}_1$ ,  $\text{B}_2$ , Niacin, Pantothensäure und Magnesium.

### Oxidative Phosphorylierung

Der grundlegende Mechanismus der oxidativen Phosphorylierung beruht auf der Koppelung von Elektronenfluss durch die Enzyme der ETC und Verlagerung von Protonen ( $\text{H}^+$ ) aus der Matrix in den intermembranösen Zwischenraum. Dadurch entsteht neben einem Protonengradienten auch ein Membranpotenzial (Matrix negativ) und ein pH-Gradient (Matrix alkalisch). Die Elektronen gelangen über die Elektronen-Carrier  $\text{NADH}$  und  $\text{FADH}_2$  aus dem Citratzyklus in die ETC. In den Enzymkomplexen 1 (NADH-Dehydrogenase) und 3 (Ubichinol-Cytochrom-C-Reduktase) werden für jeweils zwei durchfließende Elektronen vier Protonen in den Zwischenraum verschoben, im Enzymkomplex 4 (Cytochrom-C-Oxidase) sind es pro zwei Elektronen zwei Protonen. Der Rückfluss der Protonen aus dem Zwischenraum in die Matrix erfolgt durch die ATP-Synthase und stellt die Energie zur Bildung von ATP zur Verfügung. Das neu synthetisierte ATP wird durch die ANT (Adenin-Nukleotid-Translokase) im Austausch gegen ADP zur erneuten ATP-Synthese von der Matrix ins Cytosol (intermembranöser Zwischenraum) befördert.

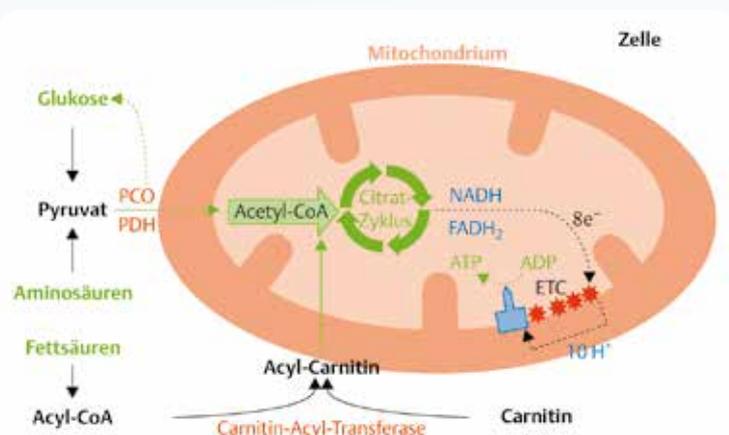


Abb. 1 Mitochondrialer Energiestoffwechsel

## Regulation der ATP-Synthese

Pro Tag werden in den Mitochondrien des menschlichen Körpers über 60 kg ATP gebildet, dafür stehen im Organismus aber nur wenige Gramm (ca. 3–4 g) Adeninnukleotide wie AMP oder ADP zur Verfügung. Es muss das aus der Verstoffwechslung von ATP entstehende ADP also pro Tag mehrere tausend Mal zu ATP phosphoryliert werden. Daher ist eine bedarfsgerechte Kontrolle der ATP-Synthese unausweichlich. Sie kann über verschiedene Mechanismen erfolgen.

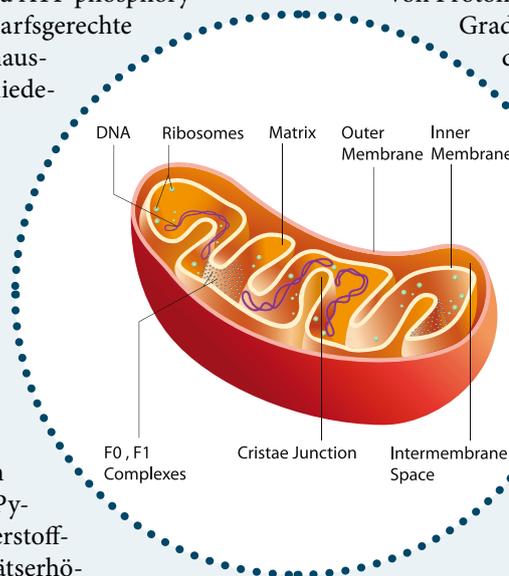
Die in die Mitochondrien eingeschleuste Menge an Acetyl-CoA aus Pyruvat wird in Abhängigkeit vom jeweiligen Energiebedarf (ATP/ADP-Ratio) v. a. durch die Enzyme PCO (Pyruvatcarboxylase) und PDH (Pyruvatdehydrogenasekomplex) gesteuert. Bei ausreichendem ATP-Bestand in der Zelle wird das angebotene Pyruvat nicht zu Energie (ATP) verstoffwechselt, sondern über Aktivitätserhöhung der PCO der Glukoneogenese zugeführt. Bei Energiebedarf der Zelle wird Pyruvat über Erhöhung der PDH-Aktivität als Acetyl-CoA zur Energiegewinnung in den Citratzyklus eingeschleust. Durch diese Substratkontrolle kann die ATP-Synthese dem Bedarf angepasst und die ROS-Produktion kontrolliert werden.

**Wichtige Nährstoffe für diesen Pyruvat-PCO-PDH-Regulationsprozess, die in ausreichender Menge zur Verfügung stehen müssen, sind Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, Niacin, Pantothensäure sowie Alpha-Liponsäure.**

Die Kontrolle der ATP-Synthese erfolgt auch durch Hemmung verschiedener Enzyme des Citratzyklus:

- Hemmung der Pyruvatdehydrogenase sowie der Isocitratdehydrogenase durch hohe Spiegel von ATP, NADH+H<sup>+</sup> oder niedrige Spiegel von NAD<sup>+</sup>;
- Hemmung der Ketoglutarat-Dehydrogenase durch hohe Spiegel von Succinyl-CoA, ATP, NADH+H<sup>+</sup> oder niedrige Spiegel von NAD<sup>+</sup>.

Auch die Aktivierung von UCP (Entkoppelungsproteine), die an der inneren Membran lokalisiert sind, kontrolliert die ATP-Synthese sowie die ROS-Bildung in der ETC. Der durch UCP ausgelöste Rückstrom von Protonen aus dem Zwischenraum in die Matrix führt zu einem Absinken von Protonengradient, Membranpotenzial, pH-Gradient und damit Protonenfluss durch die ATP-Synthase (Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung).



**Weitere wichtige Nährstoffe für den mitochondrialen Energiestoffwechsel sind v. a. Carnitin (Fettsäurentransport), Coenzym Q10 (Elektronentransport und Protonentransfer), Eisen und Kupfer (Elektronentransportkette), Mangan (Superoxiddismutase), Selen (Glutathionperoxidase) und Glutathion.**



## Mitochondriale DNA

Mitochondrien enthalten im Gegensatz zu anderen Zellstrukturen – außer dem Zellkern – eine eigene DNA, die mtDNA. Diese besitzt im Gegensatz zur nukleären DNA deutlich weniger effektive Repairmechanismen und ist deshalb weniger geschützt gegen oxidative Schädigung.

Im Gegensatz zur nukleären DNA kann mtDNA sich unabhängig vom Zellzyklus replizieren. Dadurch kann die Zelle auf erhöhte Energieanforderung durch Replikation der mtDNA die Syntheserate für Proteine der ETC erhöhen und eine Erhöhung der ATP-Synthese sichern. Im Gegensatz zur nukleären DNA liegt die mtDNA in jeder Zelle in verschiedenen Kopien vor, d. h. neben der intakten Wildform liegen gleichzeitig auch Kopien mit verschiedenen Mutationen in der Zelle vor (Punktmutationen, Deletion, Duplikation). Dabei sind die primären Mutationen von den sekundären zu unterscheiden. Die primären Mutationen sind vererbt und betreffen die mtDNA in unterschiedlichen Zelltypen. Sie zeigen sich phänotypisch in Form verschiedener erbter Mitochondrienerkrankungen [→ Übersicht 1].

Die sekundären mtDNA-Mutationen entwickeln sich im Verlauf des Lebens. Sie entstehen z. B. mit zunehmendem Alter durch oxidative Schädigung.

### ÜBERSICHT 1: Beispiele angeborener Gesundheitsstörungen durch mitochondriale Dysfunktion

- angeborene Optikusneuropathie mit frühzeitigem Visusverlust
- Enzephalomyopathie mit TIA, Schlaganfall, kognitiven Defiziten, Demenz
- Sklerosierende Enzephalopathie mit Anfällen, Bewusstseinsstörungen, Atemstörungen, Demenz
- myoklonale Epilepsie
- Neuropathie, Ataxie
- Down-Syndrom (?)



Das Verhältnis mutierte mtDNA zu intakter Wildtyp-mtDNA entscheidet über die Funktionsfähigkeit der betroffenen Zelle. Mit zunehmendem Alter verändert sich dieses Verhältnis zu Ungunsten der Wildtyp-mtDNA, da sich immer mehr mutierte mtDNA in der Zelle ansammelt. Ursache für diese zunehmende Schädigung der mtDNA ist die unmittelbare Nähe zur Stätte der oxidativen Phosphorylierung an der inneren Mitochondrienmembran, bei der v. a. mit zunehmendem Alter große Mengen von ROS (Reactive oxygen species) freigesetzt werden. Das mitochondriale Genom kodiert 37 Gene: 13 Polypeptide der Atemkette sowie 22 tRNAs und zwei rRNAs für die mitochondriale Proteinsynthese. Von den mehr als 100 Polypeptiden der mitochondrialen Atemkette werden also 13 von der mitochondrialen DNA und die übrigen von der nukleären DNA kodiert. Voraussetzung für

eine fehlerfreie Enzymsynthese ist daher das ungestörte Zusammenspiel von nukleärer und mitochondrialer Kodierung. Dies betrifft insbesondere die Enzymkomplexe 1 und 4, da diese von mtDNA kodiert werden, und deutlich weniger den Komplex 3 der ETC.

Allein sieben der 13 an der Polypeptidkodierung beteiligten mtDNA-Gene sind für die Synthese von Enzymkomplex 1 (NADH-Dehydrogenase) verantwortlich. Daneben wird einer von elf Subunits von Komplex 3, drei von 13 Subunits von Komplex 4 und zwei der 16 Subunits der ATP-Synthase von mtDNA kodiert. Enzymkomplex 2 wird von Kern-DNA kodiert und ist bei einer Störung der Enzymkomplexaktivität aufgrund mutierter mtDNA nicht betroffen.

Die Voraussetzungen für Störungen und Schädigungen der mtDNA sind nahezu optimal:

- Lebenslange Replikation,
- insuffiziente Reparaturmechanismen und
- hohe oxidative Belastung.

Die im Alter abnehmende respiratorische Aktivität der Zellen (Abnahme der ATP-Synthese) ist also nicht in erster Linie bedingt durch eine Abnahme der Mitochondrienzahl, sondern durch eine Störung der ETC aufgrund gestörter Enzymkomplexe, die durch mtDNA kodiert werden.



Freisteller folgt



## Mitochondriale ROS-Produktion und antioxidative Schutzfaktoren

Mitochondrien verbrauchen für die ATP-Synthese durch oxidative Phosphorylierung mehr als 85% des zellulären Sauerstoffs. Zwischen 0,5% und über 5% (mit dem Alter ansteigend) dieses Sauerstoffs werden dabei in hochreaktive Superoxidanionradikale umgewandelt. Daher sind die Mitochondrien der Ort, an dem große Mengen von Sauerstoffradikalen entstehen. Die weitaus größte Gefahr für Funktion und Integrität der Mitochondrien geht also von deren eigenem Stoffwechsel (oxidative Phosphorylierung) aus.

ROS entstehen innerhalb der *Enzymkomplexe der ETC*, insbesondere in Komplex 1 (NADH-Dehydrogenase oder auch Coenzym Q Reduktase) und in Komplex 3 (Ubichinol-Cytochrom-C-Reduktase). Dabei bilden sich interessanterweise im Ruhestadium mit hohem NADH/NAD<sup>+</sup>-Verhältnis, geringem Elektronenfluss, niedrigen ADP-Spiegeln, geringer ATP-Synthese und geringem Sauerstoffumsatz mehr Sauerstoffradikale als im Aktivstadium mit erniedrigtem NADH/NAD<sup>+</sup>-Ver-

hältnis, erhöhtem Elektronenfluss und verstärkter ATP-Synthese. Dies widerlegt die These, dass erhöhter Sauerstoffumsatz die wesentliche Ursache für erhöhte mitochondriale ROS-Bildung darstellt (Entwarnung für Sportler – zumindest teilweise).

An Komplex 1 (Fe-Schwefel-Komplex oder das Flavinmolekül) werden sowohl bei reduzierter ATP-Synthese als auch bei hoher ATP-Synthese ROS freigesetzt. Komplex 1 ist daher wohl die wichtigste ROS-Quelle.

An Komplex 3 (Ubisemichinon = Ubichinonradikal) wird bei reduzierter ATP-Synthese vermehrt ROS freigesetzt, bei starker ATP-Synthese jedoch nur wenig.

Die an die Matrix abgegebenen Superoxidradikale werden unter physiologischen Bedingungen durch die manganabhängige *Superoxiddismutase* (SOD) zum deutlich weniger

Das im Vergleich zur Kern-DNA deutlich höhere Ausmaß der oxidativen Schädigung der mtDNA zeigt sich auch an einem deutlich höheren Gehalt an 8-OH-Deoxyguanosin, einem Oxidationsprodukt der DNA in den Mitochondrien. Auch das Verhältnis GSSG/GSH (oxidiertes zu reduziertem Glutathion) zeigt eine direkte Korrelation zum Ausmaß der mtDNA-Schädigung. Erhöhte mtDNA-Mutationsraten (v. a. Deletion) finden sich z. B. in den Zellen von stark sonnenexponierter Haut, der Lunge von Rauchern, der Leber von Alkoholikern oder den Gefäßen von Patienten mit Arteriosklerose.

Entgegen früherer Annahmen verfügt auch die mtDNA über gewisse Repairmechanismen wie BER (Base Excision Repair System), welches z. B. 8-OHdG aus der mtDNA beseitigt.

Die Aktivitäten der mtDNA-Repairmechanismen verhalten sich mit zunehmendem Alter unterschiedlich:

- Sie nehmen ab (Endonuklease G),
- bleiben unverändert (Uracil-Glykosylase) oder
- nehmen zu (verschiedene Endonukleasen).

Da der mtDNA-Repairerfolg von dem ungestörten Zusammenspiel verschiedener Repairmechanismen abhängt, diese sich mit zunehmendem Alter aber unterschiedlich entwickeln, ist die Effektivität der mtDNA-Reparatur deutlich geringer als bei der Kern-DNA. Bei vielen chronischen Gesundheitsstörungen ist die mitochondriale Schädigung ursächlich beteiligt [-> Übersicht 2].

### ÜBERSICHT 2: Beispiele erworbener Gesundheitsstörungen durch mitochondriale Dysfunktion

- Morbus Alzheimer
- Morbus Parkinson
- Schizophrenie
- Angststörungen
- Diabetes mellitus
- kardiovaskuläre Störungen
- Arteriosklerose
- Herzinsuffizienz
- nichtalkoholische Hepatitis
- chronische Müdigkeit
- Fibromyalgie
- bösartige Tumoren



aktiven  $H_2O_2$  und anschließend sofort durch die Glutathionperoxidase (GPX) zu Wasser umgewandelt [→ Abb. 2]. Im intermembranösen Zwischenraum werden die dort erscheinenden Sauerstoffradikale zunächst durch eine Cu/Zn-abhängige SOD in  $H_2O_2$  und dann ebenfalls durch GPX zu Wasser umgesetzt. Diese Neutralisation der Superoxidradikale ist abhängig von dem ungestörten Zusammenspiel der beiden wichtigen antioxidativen Enzyme Superoxiddismutase (Cofaktoren: Mangan bzw. Zink und Kupfer) und Glutathionperoxidase (Cofaktoren: reduziertes Glutathion und Selen). Bei einer reduzierten GPX-Aktivität, z. B. durch Glutathionmangel, fällt aus dem SOD-Stoffwechsel vermehrt  $H_2O_2$  an, aus dem das hochreaktive Hydroxylradikal entsteht (z. B. Fenton-Reaktion). Die Mitochondrien der Herzmuskelzellen verfügen im Gegensatz zu denen anderer Zelltypen neben der GPX auch über nennenswerte Mengen an Katalase und können so über einen zweiten Weg das aus der SOD Reaktion entstehende  $H_2O_2$  zu Wasser umwandeln und so die Bildung des hochtoxischen Hydroxylradikals verhindern.

auch *Lipidperoxide*. Mit zunehmendem Alter erhöht sich nicht nur das Elektronenleakage aus den Enzymkomplexen, es ändert sich auch die Fettsäurezusammensetzung der Mitochondrienmembran hin zu einem höheren Anteil an langkettigeren und damit oxidationssensitiveren Fettsäuren (Docosahexaensäure) und einem geringeren Anteil an Linolsäure.

Diese Veränderung der Fettsäurezusammensetzung konnte in verschiedenen Tier- und Zellstudien mit einem verstärkten Protonenleck und daraus resultierender Störung der oxidativen Phosphorylierung korreliert werden.

### Coenzym Q10 ist ein wichtiger Protektor der ungesättigten Fettsäuren in der Mitochondrienmembran.

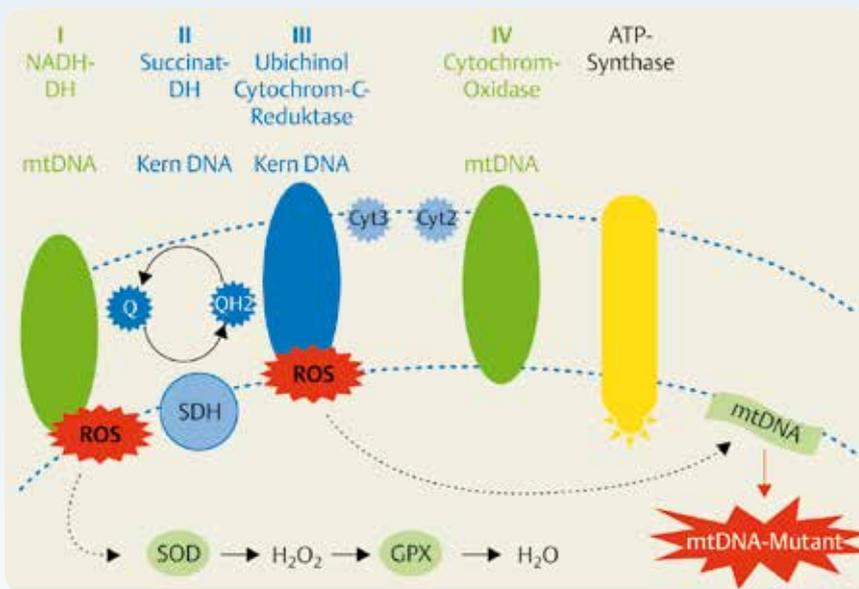


Abb. 2 Elektronentransportkette, ROS-Bildung, mtDNA-Mutation

Das in den Mitochondrien durch die mtNOS (mitochondriale NO-Synthase) produzierte *Stickstoffmonoxid* (NO) ist an der Regulation des Sauerstoffumsatzes beteiligt (Kontrolle durch reversible Hemmung der Cytochrom-C-Oxidase-Aktivität). Es kann bei Störungen im Ablauf der ETC und vermehrter Bildung von Sauerstoffradikalen mit diesen reagieren und das hochtoxische Peroxynitrit bilden.

Die innere Mitochondrienmembran ist besonders reich an ungesättigten Fettsäuren, die wiederum sehr vulnerabel gegenüber oxidativer Schädigung durch ROS sind. Zusätzlich entstehen daher durch die ROS aus dem Elektronenleakage der Enzymkomplexe an der inneren Mitochondrienmembran durch Oxidation der Fettsäuren

Die aus der Oxidation von membranständigen Fettsäuren entstehenden Lipidperoxide werden durch eine weitere spezielle Glutathionperoxidase (Phospholipid-Hydroperoxid-Glutathionperoxidase) reduziert.

Weitere wichtige antioxidative Systeme in den Mitochondrien sind z. B. Coenzym Q10 (Ubichinon / Ubichinol-Redoxsystem der inneren Membran), Cytochrom C und Vitamin E an der inneren Membran.

*Cardiolipin* ist ein Phospholipid, das fast ausschließlich in den Membranen von Mitochondrien vorkommt und dort ein wichtiger Faktor für die optimale Funktion der ETC-Enzymkomplexe sowie der ANT (Adenin-Nukleotid-Translokase) ist.

Aufgrund seines Gehalts an ungesättigten Fettsäuren ist es sehr oxidationsempfindlich. Die Cardiolipinoxidation führt zur Funktionsstörungen v. a. von Komplex 1 und zu Cytochrom-C-Verlust.

Auch externe Einflüsse können die ROS-Bildung in den Mitochondrien erhöhen: Zahlreiche *Chemikalien* können den regelrechten Elektronenflow der Elektronentransportkette stören und so eine verstärkte Bildung von Superoxidanionradikalen induzieren. Dieser Mechanismus wird z. B. im Zusammenhang mit der Parkinsonerkrankung diskutiert (Chemikalie → Blockade des Elektronenflows durch Enzymkomplex 1 → verstärktes Elektronenleakage aus Komplex 1 → verstärkte ROS-Bildung Zelluntergang).

TNF- $\alpha$  (z. B. bei Adipositas aus dem Fettgewebe) kann die Aktivität von Enzymkomplex 3 innerhalb der ETC hemmen und so zur Entkoppelung mit verringerter ATP-Bildung und vermehrter Radikalbildung führen. Die Freisetzung von TNF- $\alpha$  wird u. a. durch die Aktivierung des proinflammatorischen Transferfaktors NF- $\kappa$  induziert und reguliert.

Daher könnten sich auch NF- $\kappa$ B-Regulatoren wie Curcumin als sinnvolle Therapieoption bei mitochondrialer Dysfunktion erweisen.

Eine besondere Bedeutung kommt dem fettlöslichen *Coenzym Q10* zu, dass sich aufgrund seiner Molekülstruktur in der Phospholipidschicht der Membranen verankern kann und daher sowohl am Elektronentransport in der ETC als auch am Protonenshift im Enzymkomplex 3 beteiligt ist. Coenzym Q10 wird schnell ins Blut aufgenommen, wo es hauptsächlich an Cholesterin, insbesondere LDL gebunden transportiert wird. Dieser Aspekt könnte im Zusammenhang mit der empfohlenen maximalen Absenkung von LDL-Cholesterin durch die Gabe von Statinen interessant sein, zumal einige Studien zeigen, dass Coenzym Q10 stärker an LDL als an HDL gebunden transportiert wird.

### ÜBERSICHT 3: Die ROS-Bildung in den Mitochondrien kann durch verschiedene Mechanismen beeinflusst werden, z. B. durch

- Integrität und Effizienz der ETC und ihrer Enzymkomplexe,
- Sauerstoffdruck,
- NADH und FADH<sub>2</sub>,
- Antioxidanzienstatus,
- Aktivierung von Entkopplungsproteinen und
- Hemmung des Elektronenflusses durch Chemikalien.



## Mitochondriale Erkrankungen

Die erste Erkrankung durch mitochondriale Dysfunktion wurde 1962 von Luft und Kollegen im *Journal of Clinical Investigation* beschrieben: Es handelte sich um eine euthyreote 35-jährige Frau mit Myopathie, ausgeprägter Wärmetoleranz, Polydipsie und Polyurie und einem auf fast das Doppelte (180%) erhöhten Grundumsatz. Diese Patientin zeigte eine Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien mit einer deutlichen Reduktion der ATP-Generation bei unveränderter bzw. erhöhter Wärmeproduktion und zusätzlich erhöhtem oxidativen Stress, wobei Letzteres zu jener Zeit noch nicht erkannt wurde. In den vorgenommenen Muskelbiopsien zeigte sich eine deutlich erhöhte Anzahl von zudem kompensatorisch vergrößerten Mitochondrien.

Seit dieser Zeit hat das Interesse an der Funktion der Mitochondrien dramatisch zugenommen und zwischenzeitlich konnten sehr viele Funktionsstörungen und Krankheitserscheinungen mit einer mitochondrialen Dysfunktion in Zusammenhang gebracht werden.

Lesen Sie in der Rubrik „Anti-Aging“, zu welchen Erkrankungen die mitochondriale Dysfunktion im Alter führen kann. Dort finden Sie auch das Literaturverzeichnis zu diesem Thema.



Weitere Informationen finden Sie über den QR-Code oder unter: [www.supplementa.com](http://www.supplementa.com)