

# Störfall im Kraftwerk der Zelle

## Oxidativer Stress und Altern

Was passiert auf molekularer Ebene, wenn der Körper altert? Eine Antwort darauf lautet: Es häufen sich irreparable Schäden an Zellen, an Zellbestandteilen wie den Organellen, der DNA oder Eiweißen und anderen Molekülen. Dass

chondrien die Lebensspanne der Organismen häufig beeinflussen. Sicherlich ist dieser Mechanismus nicht der einzige Faktor, der die Lebenszeit bestimmt, jedoch ein sehr wichtiger. Aus diesem Grunde konzentrieren wir uns in diesem Bei-

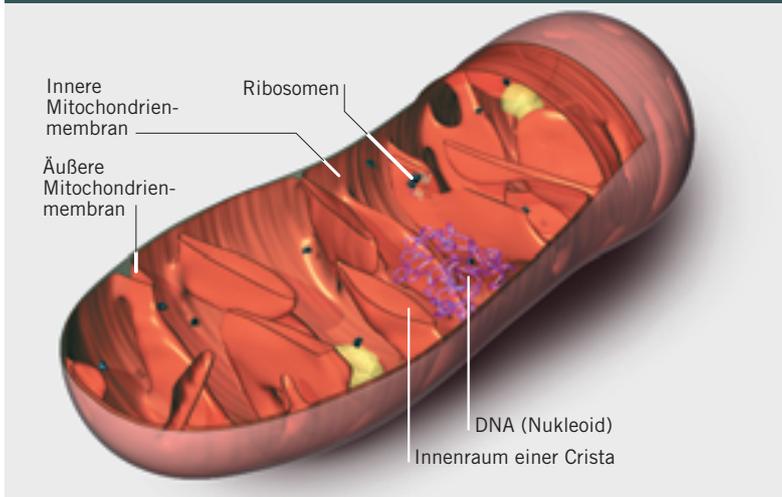
biochemischer Reaktionen von spezialisierten Kompartimenten, den Organellen, erledigt wird. Diese sind von Membranen umgeben, so dass kleine, abgeschlossene Reaktionsräume entstehen. Mitochondrien haben beispielsweise eine stark gefaltete innere Membran, die von einer äußeren Hüllmembran umgeben wird **1**. Um diese beiden Membranen sehen zu können, benötigt man ein Elektronenmikroskop. **2** Zuvor muss die gesamte Zelle fixiert, in Kunststoff eingebettet und in sehr feine Scheiben geschnitten werden.

Eine der wichtigsten Funktionen der Mitochondrien ist die Synthese einer universell im Körper verwendbaren energiereichen Verbindung, dem ATP (Adenosintriphosphat). Um seinen energetischen Grundumsatz zu decken, muss der Mensch jeden Tag eine Menge ATP umsetzen, die in etwa seinem Körpergewicht entspricht. Gewonnen wird diese Energie, indem Zucker, Aminosäuren und Fette, die mit der Nahrung aufgenommen werden, in den Mitochondrien zu Kohlendioxid und Wasser »verbrannt« werden. Die dabei frei werdende elektrochemische Energie dient zur Synthese von ATP.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Zellorganellen enthalten

**1** Die Außenmembran des Mitochondriums ist farblos, die Innenmembran wurde im Hinblick auf die Cytochrome in dieser Membran braunrot eingefärbt.

Schematische Darstellung eines Mitochondriums



Fehler passieren, ist unvermeidlich, denn jeder Stoffwechselfvorgang birgt eine gewisse Störanfälligkeit in sich. Ein junger Organismus ist dank ausgefeilter Reparatursysteme in der Lage, Fehler zu korrigieren. Nimmt diese Fähigkeit mit dem Altern ab, so treten zwei Arten von Problemen mit besonders weitreichenden Folgen auf: Fehler bei der Replikation (dem Kopieren) der DNA und molekulare Schäden, die freie Radikale anrichten. So können Defekte der DNA einerseits die Entstehung von Tumoren verursachen, andererseits aber auch Alterungsprozesse beschleunigen.

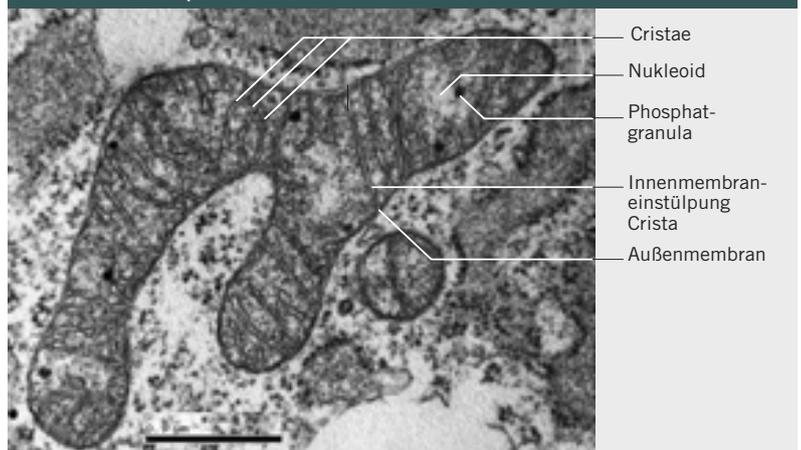
Freie Radikale entstehen bei Elektronentransportreaktionen in bestimmten Organellen der Zellen, den Mitochondrien und Peroxisomen. Insbesondere bei der mitochondrialen Zellatmung entstehen freie Sauerstoffradikale. Nach einer alten, aber immer noch überzeugenden Theorie von Denham Harman (1972) verursachen freie Sauerstoffradikale Schäden auf molekularer Ebene, die für Alterungsprozesse verantwortlich sind. Gestützt wird diese Hypothese etwa durch die Beobachtung, dass genetische Veränderungen an den Mito-

trag auf Struktur, Dynamik und Funktionsweise von Mitochondrien und ihre Rolle bei Alterungsvorgängen.

### Mitochondrien – Kraftwerke der Zelle

Zellen gleichen äußerst vielseitigen Fabriken, in denen eine große Zahl

Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Mitochondriums



**2** Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Mitochondriums aus einer Bindegewebszelle des Hühnchens. Zur Verdeutlichung der Formenvielfalt wurde ein Mitochondrium ausgewählt, das eine komplexe, verzweigte Struktur aufweist. Zu sehen sind die Einfaltungen der Innenmembran (Cristae), die äußere mitochondriale Membran, der Zwischenraum zwischen Innen- und Außenmembran, der Raum innerhalb der Cristae und der Innenraum der Mitochondrien (Matrix). An manchen Stellen berühren sich Innen- und Außenmembran. (Aufn. V. Strecker).

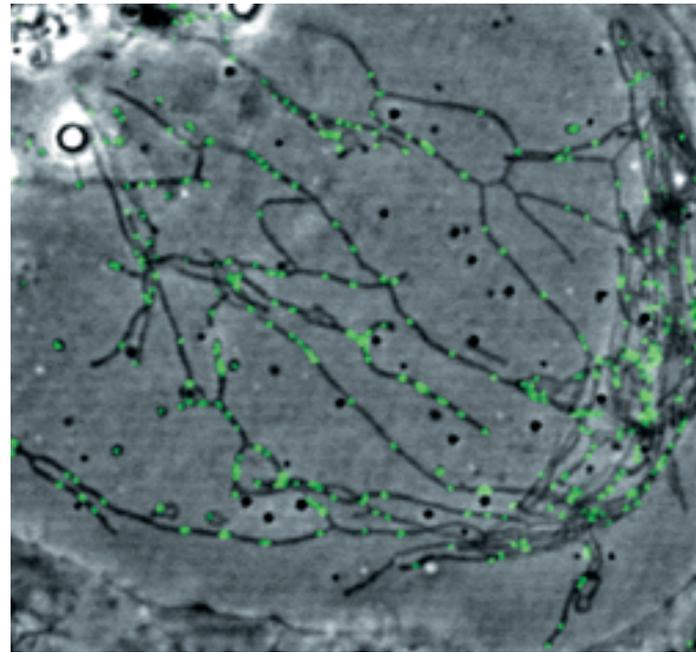
Mitochondrien eine eigene DNA **3** und können auch selbst Proteine synthetisieren. Diese Besonderheit ist ein entscheidender Hinweis auf ihren Ursprung. Man vermutet, dass die Mitochondrien vor etwa 1,5 Milliarden Jahren als Zellen, die unseren heutigen Bakterien ähnlich waren, in das Plasma anderer Zellen aufgenommen wurden. Die ursprünglich getrennten Organismen gingen eine Symbiose ein, in deren Verlauf die meisten Funktionen und Gene in den Bakterien verloren gingen oder an den Zellkern abgegeben wurden, so dass aus den Symbionten Organellen wurden, die nicht mehr außerhalb von Zellen lebensfähig sind. Die Erbsubstanz der Mitochondrien ist ringförmig geschlossen und bei Tierzellen etwa fünf Mikrometer lang, bei Hefen zirka 25 Mikrometer und bei Pflanzenzellen sogar 190 Mikrometer. Die Unterschiede in der Länge sagen jedoch nichts über den Informationsgehalt aus. Mitochondrien können nur ein bis zwei Prozent der Proteine, die sie benötigen, selbst synthetisieren.

**Sauerstoffradikale  
schädigen Mitochondrien**

Die »Verbrennung« der Nahrungsstoffe in den Mitochondrien erfolgt in drei Stufen. Zunächst wird das Kohlenstoffgerüst der organischen Moleküle aus der Nahrung voll-

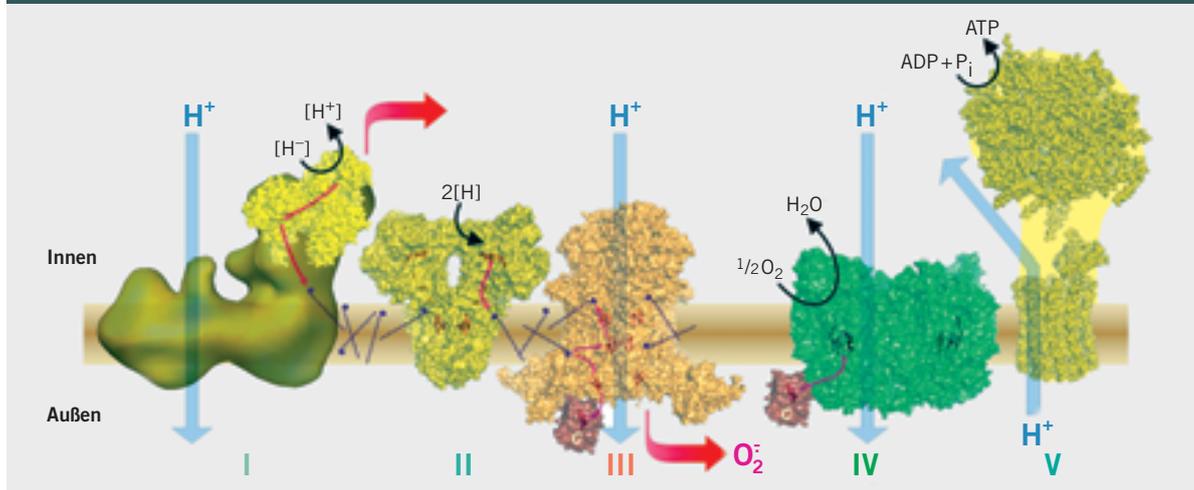
ständig oxidiert, indem ihm aller Wasserstoff entzogen wird. In gebundener Form wird der Wasserstoff in eine Elektronentransportkette eingeschleust, an deren Ende Sauerstoff zu Wasser reduziert wird. Die Orte, an denen diese Vorgänge der mitochondrialen Atmungskette ablaufen, sind vier große Eiweißkomplexe (I–IV), die mehr als 60 Prozent der Masse der mitochondrialen Innenmembran ausmachen. **4** Zur Aufklärung von Struktur und Funktion dieser Atmungskettenkomplexe sind an der Universität Frankfurt in Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für Biophysik in den vergangenen Jahren entscheidende Beiträge geleistet worden.

Mitochondrien sind also die Hauptverbraucher des eingeatmeten Sauerstoffs. Damit die Elektronen innerhalb der Atmungskettenkomplexe gut fließen können, enthalten diese eisen- und kupferhaltige Gruppen, die ihre Reaktionszentren wie Drähte verbinden. Zusätzlich gibt es zwei kleine mobile Elektronenüberträger, das Coenzym Q<sub>10</sub> und das Cytochrom c, die Elektronen von einem Komplex zum nächsten transportieren. Durch die gerichtete Wanderung der Elektronen wird – ähnlich wie in einer Brennstoffzelle – eine elektrochemische Spannung über die innere Mitochondrienmembran



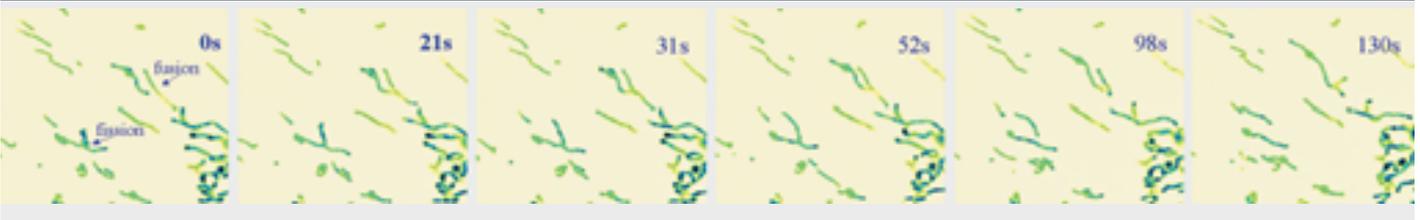
**3** Ausschnitt aus einer seneszenten Endothelzelle mit einem ausgeprägten mitochondrialen Netzwerk (dunkelgraue Linien). Die mitochondriale DNA wurde durch Färbung mit einem Fluoreszenzfarbstoff (Picogreen) dargestellt (gelbgrüne Punkte). Die DNA ist nicht homogen in Mitochondrien verteilt, sondern liegt in Form kleiner Klümpchen, den Nukleoiden, vor. Diese Nukleotide sind von unterschiedlicher Größe und Fluoreszenzintensität. Das größte Nukleoid enthält etwa 40 Mal mehr DNA als das kleinste. Dies zeigt, dass die Nukleotide aus zahlreichen Kopien der mitochondrialen DNA gebildet werden (Aufn. M. Voeth).

**Atmungskomplexe in der inneren Membran der Mitochondrien**



**4** Schematische Darstellung der Atmungskettenkomplexe in der inneren Mitochondrienmembran (braun schattierter Balken). Soweit bekannt, sind die Strukturen der fünf membranständigen Komplexe der Atmungskette in ihrer funktionellen Reihenfolge dargestellt. Komplex I speist durch Oxidation von gebundenen Hydridionen ([H<sup>-</sup>]) und Komplex II durch Oxidation von gebundenem Wasserstoff ([H]) Elektronen in die Kette ein. Von dort werden die Elektronen über Coenzym Q<sub>10</sub> (gezackte Symbole) zunächst auf Komplex III und dann weiter über Cytochrom c (hellrot) auf Komplex IV übertragen, der schließlich Sauerstoff zu Wasser reduziert. Die Komplexe I, III und IV pumpen Protonen (H<sup>+</sup>) von innen nach außen über die Membran (blaue Pfeile). Der so entstandene Protonengradient wird vom Komplex V, der ATP-Synthase, zur Synthese der zellulären »Energiewährung« ATP genutzt. Vorwiegend an zwei Stellen der Elektronentransportkette (rote Pfeile) können Superoxidanionen (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) entstehen, die als zelluläres Signal dienen, aber auch zelluläre Strukturen beschädigen können.

Die Dynamik von Mitochondrien



**5** Bildserie zur Veranschaulichung der Dynamik von Mitochondrien. Mit hoher Vergrößerung werden die Mitochondrien in einer lebenden, humanen Endothelzelle nach Markierung mit einem fluoreszierenden Protein sichtbar gemacht, ihre Formveränderungen, Teilungen und Fusionen. Die Zahlen geben die Zeit in Sekunden an, die seit dem ersten Bild vergangen ist.

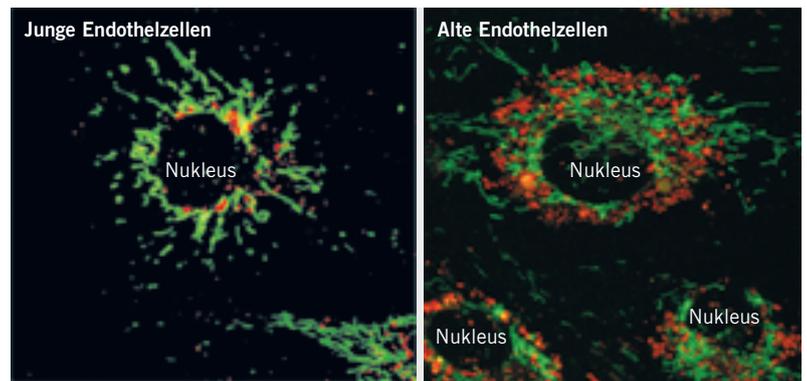
aufgebaut. Der entstandene Protonengradient wird vom Komplex V dazu genutzt, ATP herzustellen.

Unerwünschte Nebenreaktionen können in der Atmungskette an zwei Stellen auftreten. Sowohl bei der Übernahme des Wasserstoffs an Komplex I als auch im Zusammenhang mit der Oxidation des Coenzyms Q<sub>10</sub> am Komplex III können die frei werdenden Elektronen wesentlich auf molekularen Sauerstoff übertragen werden. Wie an diesen Stellen die Bildung von hochreaktivem Superoxid O<sub>2</sub><sup>-</sup> funktioniert, konnten wir am Zentrum der Biologischen Chemie in jüngster Zeit aufklären. Superoxid wird als weitgehend unerwünschtes Nebenprodukt zum größten Teil durch die Superoxiddismutasen der Mitochondrien abgebaut. Das entstehende Wasserstoffperoxid wird in der Regel durch das Enzym Katalase zu Wasser und molekularem Sauerstoff »entgiftet.« Jedoch können Störungen des molekularen Reparaturmechanismus dazu führen, dass Wasserstoffperoxid weiter zum noch aggressiveren Hydroxylradikal und anderen radikalischen Sauerstoffverbindungen umgesetzt wird. Dies kann zum Beispiel bei der Wieder-Durchblutung des Herzmuskels nach einer Herzoperation passieren oder bei einer erblichen Vorschädigung der Atmungskomplexe. Infolgedessen nimmt die Produktion von Sauerstoffradikalen durch die Atmungskette stark zu, und es kommt zu erheblichen Schädigungen der zellulären Strukturen.

Da die Lebensdauer der Sauerstoffradikale wegen ihrer hohen Reaktivität nur kurz ist, sind es vor allem die Mitochondrien selbst, deren Proteine, Lipide und genetisches Material Schäden erleiden.

Und damit beginnt ein Teufelskreis, denn insbesondere über die Schädigung des mitochondrialen Genoms wird die erhöhte Radikalproduktion durch die Atmungskette weiter verstärkt. Das liegt daran, dass das mitochondriale Genom beim Menschen für nicht weniger als 13 Proteine kodiert, die sämtlich zentrale Komponenten der Atmungsketten-

den sich ab, verzweigen sich, verschmelzen miteinander oder spalten Teile ab. Weiterhin können sie ihre Position innerhalb der Zelle verändern. In Nervenzellen konnte gezeigt werden, dass diese Wanderungen über Motormoleküle, an der Außenmembran von Mitochondrien entlang, von Mikrotubuli getrieben werden. Die Formver-



**6** Vergleich einer jugendlichen (a) mit einer gealterten (b) Endothelzelle in der Kultur. Die Mitochondrien wurden mit einem Farbstoff (gelbgrün) gefärbt, dessen Intensität ein Maß für das Membranpotenzial der Mitochondrien darstellt. Die Fluoreszenzintensität in (a) ist deutlich stärker als in (b). Seneszente Zellen sind auch größer als jugendliche. Die Orange-Färbung stellt zelluläre Abbau-Vesikel dar. Sie sind in alten Zellen viel zahlreicher als in jungen. Auf ihrem übermäßigen Vorhandensein beruht die als »Alterspigment« bekannte Erscheinung.

komplexe sind. Die Folge der Schädigung dieser Gene ist daher eine immer schlechtere Energieversorgung der betroffenen Zellen.

Junge Mitochondrien sind aktiver

Mitochondrien können auch in lebenden Zellen mit verschiedenen mikroskopischen Verfahren beobachtet werden. Die derzeit am intensivsten genutzte Methode ist die Fluoreszenzmikroskopie. Fluoreszenzfarbstoffe können selektiv von Mitochondrien aufgenommen werden und sind bei Bestrahlung mit Licht noch in sehr geringen Mengen durch das von ihnen abgestrahlte Fluoreszenzlicht nachweisbar. **5** In lebenden Zellen offenbart sich eine außerordentlich hohe Dynamik in Formveränderungen: die Mitochondrien strecken sich, run-

änderungen hingegen erfordern die Umorganisation der Cristae der Innenmembran, oft in Bruchteilen von Sekunden. In Anbetracht der im Elektronenmikroskop doch recht starr und komplex erscheinenden Organisation der Mitochondrien erstaunt diese Dynamik.

Was kann man daraus über Alterungsprozesse auf molekularer Ebene lernen? Hinweise auf die funktionelle Bedeutung mitochondrialer Mobilität ergeben sich aus dem Vergleich zwischen jungen Zellen, die frisch aus dem Gewebe entnommen wurden, und in der Kultur gealterten, seneszenten Zellen. In jungen Zellen sind alle Formen der Mobilität wohl ausgeprägt, während die Mitochondrien in seneszenten Zellen Bewegungen und Formveränderungen weitgehend eingestellt haben, selbst wenn sie

gegenüber jungen Zellen unverändert erscheinen. Eng verbunden mit diesem Verlust ist das Fehlen von Verschmelzungen und Teilungen der Mitochondrien. In den meisten alten Zellen von Säugern und Vögeln in der Zellkultur nehmen die Mitochondrien an Länge zu, sie können große Netze bilden **3** und verändern über längere Zeit (im Bereich von Stunden) weder Form noch Position.

### Netzwerke stabilisieren die Funktion

Der Aktivitätsverlust von Mitochondrien in gealterten Zellen lässt sich auch in der Zellkultur zeigen, zum Beispiel bei menschlichen Gefäßendothelzellen. Dies lässt sich mit Hilfe eines Fluoreszenzfarbstoffes (DASPMI) nachweisen, dessen Fluoreszenzintensität ein Maß für die Höhe des Protonengradienten über die Mitochondrienmembran ist. Mitochondrien in jugendlichen Zellen färbt dieser Farbstoff weit stärker als solche in seneszenten Zellen **6**, was bedeutet, dass die Fähigkeit, ATP zu synthetisieren, mit dem Alter abnimmt.

Hier stellt sich die Frage, welche Bedeutung die Teilung und Fusion von Mitochondrien hat und warum in seneszenten Zellen häufig besonders lange Mitochondrien und mitochondriale Netze (wie zum Beispiel in **3**) gefunden werden. Die Antwort: Durch die fortwährenden Fusions- und Teilungsprozesse fin-

det eine kontinuierliche Durchmischung der Moleküle statt, aus denen die Mitochondrien aufgebaut sind. Das bedeutet, dass die Eigenschaften des einzelnen Mitochondriums gegen die Fähigkeiten der Gesamtheit der Mitochondrien, des Chondrioms, zurücktreten. Ist also zum Beispiel in einem Mitochondrium ein Proteinkomplex defekt, so kann über eine Fusion ein funktionstüchtiger Komplex aus einem anderen Mitochondrium die Funktion des defekten übernehmen, und die Leistungsfähigkeit des Gesamtsystems bleibt so länger erhalten. Erst wenn Schäden sich sehr akkumuliert haben, lässt die Fähigkeit nach, das Cytoplasma mit dem Energie spendenden ATP zu versorgen.

Gleichzeitig werden immer mehr schädliche freie Radikale produziert. Wir konnten an Zellkulturen zeigen, dass die Proteine der Innenmembranen sämtlicher Mitochondrien sich innerhalb weniger Stunden (2 bis 5 Stunden) durchmischt haben (Busch et al. 2006). Lange Mitochondrien oder mitochondriale Netzwerke stellen bereits eine große Funktionseinheit dar, sie behindern jedoch die Fortbewegung und Teilung von Zellen und sind daher erst in nicht mehr teilungsaktiven Zellen von Vorteil.

Somit ist der Verlust der mitochondrialen Dynamik im alternden Organismus gleichzeitig Ergebnis und Ursache einer sich beschleunig-

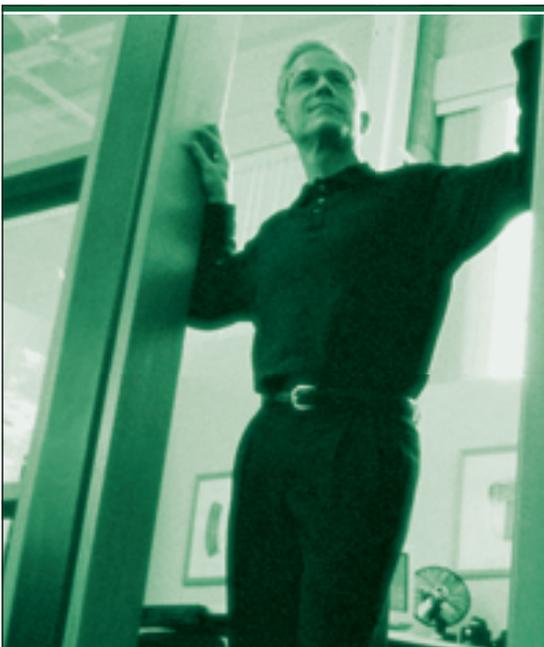
enden Schädigung der zellulären Energieversorgung durch die mitochondriale Atmungskette. Ergebnis, weil die Zelle durch ein mitochondriales Netzwerk Störungen in einzelnen Mitochondrien auszugleichen versucht, Ursache, da sie dies nur um den Preis einer stagnierenden Zellteilung und Erneuerung erreichen kann. ♦

Die Autoren:

**Prof. Dr. Jürgen Bereiter-Hahn**, 66, Professor für Zellbiologie am Institut für Zellbiologie und Neurowissenschaften, studierte Biologie, Biochemie und Philosophie in Frankfurt. Gastforscheraufenthalte führten ihn an die Johnson Foundation zu Britton Chance (Untersuchung des mitochondrialen Membranpotenzials), an das Papanicolaou Cancer Res. Institute zu Prof. Eli Kohen (Fluorometrische Charakterisierung von Tumorzellen) und die Karolinska Institutet, Stockholm, zu Prof. Bo Thorell (Durchflußzytometrie). Er arbeitet vorwiegend mit Zellen in Kultur zur Dynamik von Mitochondrien, zur Lokomotion und zu den mechanischen Eigenschaften von Zellen und Geweben sowie zu deren Bedeutung für die Zellvermehrung. Er war maßgeblich an der Entwicklung akustischer Mikroskopie beteiligt. Mit klinischen Gruppen bestehen enge Kooperationen zur Entwicklung von zellbasierten Nieren- und Hautmodellen.

**Prof. Dr. Ulrich Brandt**, 46, Professor für Biochemie am Zentrum der Biologischen Chemie, studierte Biochemie in Tübingen und promovierte in München. Gastforschungsaufenthalte führten ihn an das Glynn Research Institute zu Peter Mitchell (Untersuchungen zur Funktion der Cytochrom Oxidase) und die Dartmouth Medical School zu Bernard L. Trumpower (Hefegenetische Untersuchungen am Cytochrom bc1 Komplex). Seine aktuellen Arbeitsgebiete umfassen Untersuchungen zur Biochemie und Pathobiochemie der Mitochondrien. Schwerpunkte sind dabei die molekularen Mechanismen der mitochondrialen Sauerstoffradikalproduktion und die Struktur und Funktion des mitochondrialen Komplex I. Bei der Untersuchung dieses bei Weitem größten und kompliziertesten Atmungskettenkomplexes konnten durch die Etablierung von *Yarrowia lipolytica* als speziellem hefegenetischem Modellsystem wesentliche Fortschritte erreicht werden.

Anzeige



## SIE SUCHEN PERSONAL?

Im Career Center der Universität Frankfurt finden Sie professionelle Ansprechpartner bei allen Fragen zur Personalrekrutierung von Studierenden und Absolventen/-innen.

Wir bringen Sie mit motivierten, interessierten und gut ausgebildeten jungen Menschen für die Besetzung von Teilzeit- und Vollzeitstellen zusammen. Unsere Datenbank umfasst zahlreiche aktuelle Profile von Studierenden und Absol-

venten/-innen und unsere Mitarbeiter/-innen im Career Center stehen Ihnen gerne zur gezielten Personalsuche über Personalvermittlung und Zeitarbeit zur Verfügung.

### SIE MÖCHTEN MEHR WISSEN? KONTAKTIEREN SIE UNS!

Andrea Stephan M.A., Personalberaterin  
*Career Center der Johann Wolfgang  
 Goethe-Universität Frankfurt am Main*  
 Mertonstr. 17 (Fach 267), 60325 Frankfurt/Main

Telefon: +49 (0) 69 / 798 251 66  
 Telefax: +49 (0) 69 / 798 251 69  
 E-mail: [ast@uni-frankfurt.campuservice.de](mailto:ast@uni-frankfurt.campuservice.de)  
[www.uni-frankfurt.campuservice.de](http://www.uni-frankfurt.campuservice.de)

