

Aufgelesen...

April 2016

Neues von den Mitochondrien

Mitochondriale Dysfunktionen beeinträchtigen den Energiestoffwechsel und davon abhängige Funktionen, an denen auch Mikronährstoffe beteiligt sind. Noch sind viele Abläufe dabei nicht oder wenig bekannt. Einige neue Studien geben Einblicke in die Funktionen der Mitochondrien, den Kraftwerken der Zellen, wie z.B. beim Altern, bei Nierenschäden und der Balance von B-Vitaminen.

Mitochondrien beeinflussen die Zellalterung

Bisher ist unklar, wie und in welchem Ausmaß die Mitochondrien an der Alterung der Zellen beteiligt sind. Eine neue Studie zeigt, dass sie essenziell für deren Altersprozesse sind.

Menschen altern, wenn die Zellen stoppen, sich zu teilen. Die Lebenserwartung ließe sich steigern, wenn verbrauchte Zellen zuverlässig vom Immunsystem eliminiert würden. In einem gealterten Immunsystem sammeln sich jedoch seneszente Zellen an und setzen schädlich wirkende SASP-Substanzen (senescence-associated secretory phenotype) frei, die im Übermaß entzündliche und prooxidative Signale geben. Dazu gehören Matrix-Metalloproteinasen, Enzyme, die die extrazelluläre Substanz angreifen, und Signalsubstanzen, die Entzündungsreaktionen fördern. In der Folge entstehen typische Alterskrankheiten, z.B. Diabetes (Typ 2), Nierenschwächen und Krebskrankheiten.

Molekularbiologen der Mayo-Clinic führten eine Reihe von genetischen Experimenten durch, darunter auch an im Labor gezüchteten menschlichen Zellen. Sie eliminierten die Mehrzahl, wenn nicht alle Mitochondrien aus alternden Zellen. Normalerweise können Zellen fehlerhafte Mitochondrien mit der Mitophagie (Autophagozytose) entfernen. Den Forschern gelang es mit einem Trick ebenfalls, die Mitochondrien aus alternden Zellen zu beseitigen.

Zu ihrer Überraschung zeigten die Zellen nach dem Verlust der Mitochondrien Charakteristika von jüngeren Zellen. Die Werte von entzündlichen Molekülen, freien Radikalen und die Bildung von Genen, die zu Markern der Zellalterung gehören, fielen auf ein Niveau, das man bei jüngeren Zellen erwartet. Zusätzlich wurde ein weiterer Mechanismus entdeckt. Wenn die Zelle altert, ist die mitochondriale Biogenese, der komplexe Prozess, durch den die Mitochondrien sich selbst replizieren, ein Hauptfaktor bei der Zellalterung. Die Forscher hoffen, mit diesen Ergebnissen der Entwicklung von neuen Therapien einen wichtigen Schritt näher gekommen zu sein, die sich auf die Mitochondrien richten, um der Zellalterung entgegen zu wirken.

Von unserer Seite sei der Zusatz erlaubt: Für orthomolekulare Therapeuten dürfte seit Langem klar sein, dass dabei die Mikronährstoffe eine besondere Rolle spielen werden.

Quelle

Clara Coreia-Melo et al., Mitochondria are required for pro-aging features of the senescent phenotype. In: The EMBO Journal Vol. 35, Nr. 3, 2016, S. 237-370.

Mitochondrien und akute Nierenschäden

PGC1 alpha ist ein mitochondrialer Biogenese-Regulator, der die Erholung nach Nierenschäden entscheidend beeinflusst. Er reguliert die Biosynthese von NAD, das vor Stressbelastungen schützen kann, und damit spielt auch Niacinamid als Präkursor eine Rolle.

Bei einer Therapie in Krankenhäusern können die Nieren stark belastet werden. Man schätzt, dass 3 % aller hospitalisierten Patienten eine akute Schädigung der Nierenfunktionen erleiden. In der Folge verlängert sich der Krankenhausaufenthalt der Patienten, sie benötigen mehr Therapien, und ihr Sterblichkeitsrisiko steigt signifikant an. Zu solchen Nierenschäden tragen u.a. Operationen, Chemotherapie oder ein Schock bei. Bisher war nicht genau bekannt, warum die Nieren so anfällig für diese und andere Stressfaktoren sind. Jetzt entdeckte ein Team israelischer Forscher, dass die Mitochondrien essenziell für die Gesundheit der Nieren (und vermutlich auch anderer Organe) sind. Ihre Studie zeigt, dass das Gen PGC1 alpha die Nieren schützen kann. Dies geschieht mit Hilfe von NAD

(Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid), ein Molekül, das am Stoffwechsel beteiligt ist und ein Schlüssel für Altersprozesse zu sein scheint - daher bezeichnet man es auch als „Alters-Molekül“.

Vermutlich spielen geschädigte Mitochondrien und die NAD-Defizienz bei der Entwicklung von Nierenschäden eine Schlüsselrolle. Möglicherweise könnte dies auch zu den Ursachen anderer Organschäden gehören, einschließlich derer, die zu Schlag- oder Herzinfällen führen.

Die Forscher untersuchten, welche Faktoren die Nieren für Stressbelastungen anfällig machen, darunter Toxine und ein geringer Blutfluss. Die Nieren sind ein stark metabolisches Organ, in dem ATP

(Adenosintriphosphat) generiert wird. Mit dessen Hilfe können die Nieren das Blut filtern und Toxine entfernen. Die Forscher stellten die Hypothese auf, dass die Mitochondrien ein essenzielles und frühes Ziel für verschiedene Risikofaktoren sind, die zu Nierenschäden führen können.

Bei der Untersuchung des mitochondrialen Stoffwechsels mit verschiedenen Methoden zeigte sich tatsächlich, dass die Mitochondrien früh gestört werden können und Nierenschäden dann häufiger auftreten. Die Forscher nutzten dafür Mausmodelle, die genetisch defizient an PGC1 alpha und den Enzymen waren, die mitochondriale Funktionen schützen können. Ihre Vermutung bestätigte sich, da diese Mausmodelle für Nierenschäden anfälliger waren. Im Gegensatz dazu waren Mäuse, die PGC1 alpha verstärkt bildeten, besonders widerstandsfähig gegenüber verschiedensten Stressfaktoren. Sie erholten sich auch sehr viel schneller von Schäden als Tiere mit normalen regenerativen Fähigkeiten.

Eine der stärksten Reaktionen wurde bei der lokalen Defizienz von Niacinamid in den geschädigten Nieren beobachtet. Vitamin B3 fungiert als Präkursor für das Coenzym NAD, das für die Herzfunktionen und den Energiestoffwechsel wichtig ist. Neuere Studien lassen vermuten, dass sich die NAD-Werte mit zunehmendem Alter oder auch bei Diabetes verringern, beides sind wichtige Risikofak-

toren für Nierenschäden. Die Forscher untersuchten, ob erhöhte NAD-Werte die Erholung von Nierenschäden forcieren können.

Sie gaben den genetisch veränderten Mäusen sehr hohe Dosen von Vitamin B3 als Nahrungsergänzungen, die beim Menschen Hunderte von Tabletten entsprechen würden. Nach der B3-Ergänzung waren die Nieren in der Lage, sowohl toxischen als auch ischämischen Stressbelastungen zu widerstehen. Normale Dosen von Nahrungsergänzungen reichen vermutlich nicht aus, um Nierenschäden zu heilen. Immerhin zeigte sich, dass die metabolische Beeinflussung von NAD neue Wege für die Entwicklung künftiger Therapien eröffnen kann. Wenn sich die NAD-Werte wirklich im Alter verringern, könnten die Nieren ein Anlass sein, generell über Altersprozesse nachzudenken. Sie könnten den Fokus weg von akuten Verletzungen und hin zu den Bedingungen lenken, wie der Körper Zeit seines Lebens mit umweltbedingten Stressfaktoren umgeht. Dabei könnten die Beeinflussung von PGC1 alpha ebenso wie Nikotinamid und NAD Schlüsselfaktoren (nicht nur) bei Nierenschäden sein.

Quelle

Mei T. Tran et al., PGC1 β drives NAD biosynthesis linking oxidative metabolism to renal protection. Nature, 2016; DOI: 10.1038/nature17184.

Mitochondrien-Dysfunktionen belasten B-Vitamin-Balance

Erstmals zeigten finnische Forscher, dass ein energie-metabolischer Defekt in den Zellen die B-Vitamin-Balance beeinträchtigen und zu genetischen Schäden führen kann.

Linus Pauling vermutete, dass die metabolische Unausgeglichenheit in einer Zelle eine metabolische Dysbalance bei Vitaminen verursachen kann. Das konnte seiner Ansicht nach unabhängig von der Aufnahme von Nährstoffen geschehen und zur Progression von Krankheiten beitragen. Diese Hypothese wurde zu seiner Zeit stark kritisiert. Jetzt unterstützen neue Forschungsergebnisse Paulings Idee. In einer Studie der Universität Helsinki wurde ein Mechanismus entdeckt, der mitochondrialen Krankheiten, einer ersten Hirnkrankheit von Kindern und einer Muskelkrankheit bei Erwachsenen, zugrunde liegt. Erstmals wurde gezeigt, dass ein metabolischer Energiedefekt in der Zelle die B-Vitamin-Balance beeinträchtigen und zu genetischen Veränderungen führen kann.

Die Funktionen der Mitochondrien sind in ihrer Beziehung zu den B-Vitaminen bisher kaum bekannt. Ist die Versorgung mit Mikronährstoffen gut, dann regt Folsäure die Mitochondrien an, die Zellbildung zu fördern. Mit dieser Hilfe bilden die Mitochondrien Substanzen, die für die Genom-Replikation und -Reparatur, die Erneuerung der Zellmembranen und die Synthese von Antioxi-

dantien notwendig sind. Dieser Mechanismus schließt auch andere B-Vitamine ein.

Die Forscher zeigten, dass die PEO-Krankheit (Progressive externe Ophthalmoplegie) und die infantile spinocerebelläre Ataxie durch Dysfunktionen der Mitochondrien verursacht werden. Ungeachtet von der Nährstoffaufnahme wird dadurch der Folat-Stoffwechsel beeinträchtigt. Es entsteht ein Ungleichgewicht in den Substanzen, die für die DNA-Synthese erforderlich sind. In der Folge kommt es zu genetischen Schäden und/oder zu verringerten mitochondrialen Genom-Mengen. Diese Erkenntnisse eröffnen neue Wege bei der Suche nach Therapien, besonders in Bezug auf spezifische Formen von B-Vitaminen, die bei gestörten metabolischen Prozessen in den Mitochondrien positiv beeinflussende Faktoren sein könnten.

Quelle

Joni Nikkanen et al., Mitochondrial DNA Replication Defects Disturb Cellular dNTP Pools and Remodel One-Carbon-Metabolism. In: Cell Metabolism, Online-Veröffentlichung vom 25.2.2016.