

Seminar 9 – Mitochondrien-DNA, Altern und Krankheit

Lit.: Spektrum der Wissenschaft 10/1997, Seite 70- 80

am 23.04.2001 von Joachim Seegers

Mitochondrien

liefern 90% der vom Organismus benötigten *Energie*. Schwerwiegende Schäden am M. führen zu einem Energiedefizit und haben schwere Auswirkungen auf die Zelle (auch Zelltod). Dieses Defizit kann *Krankheitssymptome* auslösen. Am empfindlichsten reagiert das ZNS auf einen Energiemangel, dann der Herzmuskel, Skelettmuskel, es folgen die Nieren und dann die Hormondrüsen.

Proteine und Enzyme des Mitochondriums

stammen teilweise aus dem Cytosol (codiert von Kern-DNA), 37 Proteine codiert die mitoch. DNA.

13 davon gehören zu sog. energieerzeugenden Komplexen (*Komplex I, III und IV* – sie transportieren im wesentlichen H^+ -Ionen durch die innere Mitochondrienmembran – sowie die *ATP-Synthase*), die restlichen 24 gehören zum mitoch. Transkriptions- und Translationsapparat.

Schäden an der mitoch. DNA, die für diese 13 Proteine codiert, führen zur mangelhaften Ausbildung der energieerzeugenden Komplexe und somit zur Beeinträchtigung der „Energiegewinnung“ (bzw. ATP-Synthese).

Aufbau und Vererbung der mitochondrialen DNA

Die mitoch. DNA liegt als *Plasmid* (Doppelring) vor und ist sehr haltbar (→ Nutzen in der Rechtsmedizin, wenn die empfindlichere Kern-DNA nicht mehr verwendbar ist; auch die Ausbreitung des Menschen auf der Erde will man anhand der mitoch. DNA nachgewiesen haben). Sie wird *ausschließlich maternal* vererbt.

Bei der Zellteilung wird die mitoch. DNA jedoch anders weitergegeben als die Kern-DNA:

In jeder Zelle gibt es mehrere hundert Mitochondrien. Bei Zellteilung verdoppeln die M. ihre DNA und vermehren sich durch simple Querteilung (die Tochterzellen haben dann jeweils so viele M. wie die Mutterzelle).

Die *Aufteilung der M. auf die Tochterzellen* ist zufällig.

Angenommen, eine *heteroplasmatische Zelle* (Heteroplasmie = in der Zelle sind nebeneinander M. mit mutierter und mit normaler DNA vorhanden) teilt sich, dann ist es unwahrscheinlich (!), daß die Tochterzellen genau gleich viele Mitochondrien mit mutierter DNA erhalten, sondern die eine wird etwas mehr „gesunde“, die andere etwas mehr „kranke“ DNA erhalten. Das hat zur Folge, daß nach einigen Zellteilungen neben heteroplasmatischen Tochterzellen auch solche entstehen, die entweder nur „gesunde“ M. oder umgekehrt beinhalten (also homoplasmatisch sind).

Bei Zellteilung zeigen die Zellen (aufgrund der Wahrscheinlichkeitsgesetzgebung) *eine Tendenz zur Homoplasmie*.

Eerbt und zufällige somatische Mutationen

Eerbt Mutationen beeinflussen den Organismus offenbar nur gering (Symptome erst nach Jahren/Jahrzehnten), bei starker Beeinflussung kommen Kinder erst gar nicht zur Welt. Die Symptome treten dann auf, wenn eine Reihe von Mutationen im Laufe des Lebens hinzukommen. Mutationen werden u. a. ausgelöst durch *freie Radikale* (z. B. Superoxidradikal O_2^-). O_2^- entsteht, wenn Elektronen an „undichten Stellen“ die Atmungskette verlassen und fälschlicherweise auf molekularen O_2 übergehen. Das passiert v. a. dann, wenn der Elektronenabfluß gestört ist (ausgelöst durch Mutationen der DNA, die für energieerzeugende Komplexe codiert; *Teufelskreis*).

Auswirkungen

Schon *punktueller Mutationen* können das **Leigh-Syndrom** (Verfall Basalganglien, z. T. schon im Kindesalter tödlich; tritt bereits bei Heteroplasmie auf und betrifft die ATP-Synthase), das **Lebersche Syndrom** (Opticus-Schädigung mit tw. oder totaler Erblindung; tritt erst bei Homoplasmie auf), eine **mitochondriale Myopathie** (Degeneration von Muskelfasern, die abnorme gestaltete Mitochondrien enthalten) oder die späte Form der **Alzheimer-Krankheit** (Verlust d. kognitiven Fähigkeiten durch Schaden an Gen, das eine Glutamin-tragende t-RNA codiert) auslösen.

Umfangreiche Veränderungen (Deletionen oder Verdoppelungen von Abschnitten auf der mitoch. DNA) sind verantwortlich für **chronisch progressive externe Ophthalmoplegie** (Lähmung der Augenmuskulatur, Auftreten nach 20. Lebensjahr) oder das **Pearson-Syndrom** (Unfähigkeit, Blutkörperchen zu bilden → Transfusionen von Kindheit an). Die allmähliche Verschlimmerung beruht darauf, das ausgerechnet mutierte mitoch. DNA bevorzugt vermehrt wird.

Man nimmt an, daß Mutationen für frühzeitiges Auftreten von Alterskrankheiten verantwortlich sind. Es wird untersucht, ob die („physiologische“) Zell-ATP-Abnahme mit zunehmendem Alter zusammenhängt mit Alterserkrankungen wie **Altersdiabetes**, **Taubheit**, **Herzleiden**, **Muskelschwäche**, **Bewegungsstörungen** und **Demenz**. (D. h. bei jemandem, der schon ein paar Mutationen geerbt hat, treten diese Krankheiten zeitlich früher auf). Wenn diese Annahme stimmt, könnte man den Alterungsprozess durch „Radikalfänger“ (Antioxidantien wie Vitamin C, E und Coenzym Q) hinauszögern (Tierversuche scheinen dies zu bestätigen). Ebenfalls wird erforscht, ob man die bevorzugte Vermehrung mutierter DNA verhindern kann.