

## Oxidativer Stress: Mechanismus des Zelltods aufgeklärt



Dr. Marcus Conrad

**Neuherberg/München, 3. September. Dr. Marcus Conrad vom Institut für Klinische Molekularbiologie und Tumorgenetik am Helmholtz Zentrum München hat die molekularen Mechanismen entschlüsselt, die bei oxidativem Stress den Zelltod auslösen. Diese Erkenntnisse bieten neue Ansätze für die Therapierbarkeit von Alterungsprozessen und degenerativen Erkrankungen.**

Lebensprozesse in Zellen erfordern ein reduzierendes Milieu, das mit Hilfe einer Vielzahl antioxidativer Enzyme aufrechterhalten werden muss. Das Phänomen ist aus dem täglichen Leben bekannt. So ändert ein aufgeschnittener Apfel oder ein Stück Fleisch rasch die Farbe. Die Lebensmittel verderben mittelfristig, weil der Luftsauerstoff chemische Reaktionen im Gewebe auslöst. Dadurch werden etwa Biomoleküle oxidiert.

Verschiebt sich im Organismus das Gleichgewicht zu Gunsten von oxidativen Prozessen, so spricht man von oxidativem Stress. Oxidativer Stress wird unter anderem mit der Alterung von Körperzellen in Verbindung gebracht. Weiterhin gilt eine starke Anreicherung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) bei gleichzeitigem Abfall der Konzentration des körpereigenen Antioxidans Glutathion als bekannte Ursache für akute und chronische degenerative Erkrankungen wie Schlaganfall, Arteriosklerose, Diabetes, Alzheimer und Parkinson.

Dass oxidativer Stress ein Auslöser von Zelltod ist, gilt als gängiges Modell. Bis jetzt waren jedoch Quelle und Natur der reaktiven Sauerstoffspezies sowie Fragen zum Mechanismus des Zelltods offen.

„Um die molekulare Funktion des zellulären Reduktionsmittels Glutathion im Stoffwechselweg des Zelltods, der durch oxidativen Stress ausgelöst wird, zu hinterfragen, wurden Mäuse und Zellen gezüchtet, denen spezifisch die Glutathion-Peroxidase 4 (GPx4) fehlte“, erklärt Marcus Conrad vom Helmholtz Zentrum München. Bei der GPx4 handelt es sich um eines der wichtigsten Glutathion-abhängigen Enzyme. Die induzierte Inaktivierung von GPx4 führte zu massiver Oxidation von Lipiden und letztlich zum Zelltod. Dies konnte auch beobachtet werden, wenn in Wildtypzellen das intrazelluläre Glutathion entzogen wird.

Interessanterweise konnte der Zelltod durch Vitamin E vollständig verhindert werden, nicht aber mit wasserlöslichen Antioxidanzien. Da die Oxidation von Fettsäuren in diesem Signalweg, der schlussendlich zum Zelltod führt, von zentraler Bedeutung war, unternahmen die Wissenschaftler zahlreiche Versuche, um die Entstehung der Lipidperoxide detaillierter zu beschreiben.

Pharmakologische und genetische Analysen zeigten schließlich, dass Lipidperoxide nicht zufällig als Folge der GPx4-Ausschaltung entstehen, sondern von einem spezifischen Enzym des Arachidonsäure-Stoffwechsels, der 12/15-Lipoxygenase, erzeugt werden. Die darauf folgende Aktivierung des Apoptose-induzierenden Faktors (AIF), erkennbar durch dessen Änderung der Lokalisation von Mitochondrien in den Zellkern, stellt ein weiteres wichtiges Ereignis in der Signalkette dar.

Marcus Conrad: „Bisher ging man von der Vorstellung aus, dass oxidativer Stress eine unspezifische Oxidation von vielen essenziellen Biomolekülen wie Proteinen und Lipiden verursacht. Wir waren deshalb überrascht zu finden, dass offensichtlich in Zellen durch Glutathion- oder Glutathion-Peroxidase-Mangel ganz spezifisch ein Signalweg angeschaltet wird, der zum Absterben der Zellen führt. Die Daten stellen die erste molekulare Analyse eines Redox-regulierten Signalweges dar und zeigen, wie oxidativer Stress im Körper erkannt wird und im Zelltod endet“.

Da diese Zelltod-Kaskade mit Hilfe von Pharmaka an jedem beliebigen einzelnen Schritt unterbrochen werden kann, eröffnen sich vielversprechende Ansatzpunkte, um den schädlichen Effekt des oxidativen Stresses in stressbedingten Krankheiten des Menschen zu lindern.

## Publikation

Alexander Seiler, Manuela Schneider, Heidi Förster, Stephan Roth, Eva K. Wirth, Carsten Culmsee, Nikolaus Plesnila, Elisabeth Kremmer, Olof Rådmark, Wolfgang Wurst, Georg W. Bornkamm, Ulrich Schweizer, and Marcus Conrad: Glutathione Peroxidase 4 Senses and Translates Oxidative Stress into 12/15-Lipoxygenase Dependent- and AIF-Mediated Cell Death. Cell Metabolism 2008 8: 237-248