

Schlacken des Körpers: Utopie oder Versagen der Müllabfuhr?

Ein Hochgesang auf den Spargel?

Em.Prof. Dr. Erich F. Elstner

Alles neu macht der Mai?

Der Begriff „Entschlackung“ polarisiert die Heilkunde: die einen wissen, dass die Wege von Unrat aus unserem Körper durch Darm, Blase, Haut und Atem klar vorgezeichnet sind, andere dagegen scheinen geheimnisvolle Pfade zu erkennen, auf denen „Schlacken und Gifte ausgeleitet“ werden müssen. Sicher ist, dass Trennung und Ausscheidung zellulärer Rückstände unserem Körperhaushalt mehr biochemische Zauberkunst abverlangen, als Aufnahme und Umsatz der Ausgangsprodukte. Der Zauberlehrling seufzt: „Die ich rief die Geister...“, die Wissenschaft hält dagegen mit den Zaubernamen: „Chaperone, Proteasome und Autophagie“. Die Wunder selbst sollen wiederum Schwefelverbindungen (Dithiolane) anstoßen, dabei allen Unbill bereinigen und sich auch noch um Schönheit und Gesundheit kümmern. Dabei haben sie einen Teil der Probleme selbst verursacht, z. B. mit Problemolekülen wie Homocystein, welches ebenfalls Schwefel enthält.

Im Kurzdurchlauf: Chaperone sorgen für den richtigen Bau von Proteinen, Proteasome und Autophagie sind zuständig für Entsorgung von funktionslosem Restmüll. In der Summe ein kooperativer Kundendienst, Altes raus – Neues rein (Abb. 2).

Schwefel und Zink: Initiatoren der Entsorgung?

Mi-Kyoung Kwak und Kollegen von der University in Bloomberg (USA) und der University in Tsukuba (Japan) stellten fest, dass die Expression der Untereinheiten von Proteasomen nach Dithiolan-Behandlung erhöht ist. Das Studium von Alterungsprozessen zeigte, dass die Regulation dieser Untereinheiten des Proteasom – Zylinders (Abb. 3) ein kritischer Schritt ist, denn seine Ausschaltung durch spezifische Inhibitoren verursacht eine verfrühte Seneszenz junger Zellen [*Aging Cell* 7, 717–732, 2008] und ihre genetische Überexpression aktiviert das Proteasom, begleitet von erhöhter zellulärer Vitalität nach oxidativem Angriff. Zusammenfassung neuerer Daten [*E. Gonos in Adv. Exp. Med. and Biol.* Vol. 821; 2014: „Proteasome Activation Delays Aging and Protects Against Proteotoxicity in Neurodegenerative Disease“]. Die neuen Erkenntnisse lassen vermuten, dass Proteasomaktivierung ein evolutionärer Grundprozess zellulärer Jungerhaltung ist.

Marie-Sophie Meisinger (DSM Nutritional Products Europe Ltd) berichtete 2014 auf dem Haut - Kongress

in Barcelona unter dem Titel: „Stimulation of cellular autophagy leads to an overall skin rejuvenation effect“, dass ein Extrakt aus weißem Spargel die Autophagie steigern konnte. In vitro verlangsamte diese Steigerung die Alterung von Zellen eines älteren Spenders und in-vivo hatte der gleiche Extrakt einen positiven Effekt auf unsere „Außenschale“, denn Kollagedichte und Gesamtstärke der Haut wurden merklich erhöht. Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung des „Navarra Asparagus Extracts“ für einen umfassenden Verjüngungseffekt der Haut. Sagt die Autorin.

M. Arslan et al [*Biogerontology* 7, 5–6:383–9, 2006] berichteten über „Protein homeostasis and molecular chaperones in aging“ und finden, dass Zink die Chaperone bei der Regulation von Proteinfunktionen in der alternden Zelle unterstützt, insbesondere bei neurodegenerativen Prozessen. Es gibt also von verschiedenen Seiten Hinweise darauf, dass die Dithiolan-Thioiktsäure-Verwandtschaft bei dieser Entsorgungskampagne, gemeinsam mit Zinkionen, eine tragende Rolle spielt. Auf der anderen Seite ist es aber auch das Schwefelmolekül Homocystein (-Thiolacton), welches über „Stress im Endoplasmatischen Retikulum“ zur Missfaltung neu gebildeter Proteine führt (siehe: „Dach-Liga Homocystein“).

Komplexe Wirkstoffmischung

Ein US-Patent von 2008 [*Cosmetic use of skin cell autophagy activators; US 20110243983 A1*] geht in ähnliche Richtung und betrifft die kosmetische Verwendung pflanzlicher Aktivatoren der Autophagie um überalterte Hautzellen zu entsorgen und das Altern der Haut zu verzögern. Verwendung finden dazu Extrakte aus der Alge Lithothamnium calcareum oder einer Vielzahl Höherer Pflanzen wie Melilotus officinalis oder Hefen. Hauptwirkstoffe sind Cumarin, Melilotin, Kaffeesäure, Ferulasäure, Monoterpene, Triterpensaponine und Flavonoide. Das riecht nach Heubad oder – von jedem Dorf ein Hund? Aber erinnern wir uns: Vielleicht wirkt hier eine Quervernetzung analoger, biochemischer Aktivitäten, nach dem kooperativen Wunder $2 + 3 = 7$, wie so oft in der Regulationsbiologie.

Stabile zelluläre Schlacken: Wohl doch nur im Alter?

Molekulare Müllhalden in zellulären Bereichen im Sinne neapolitanischer Abfall-Ansammlungen waren

lange nur in Pflanzenvakuolen bekannt. Dass die Verweilzeiten vieler Metaboliten in verschiedenen Geweben kurz bis hartnäckig sein können, wissen wir: Knochen, Horn und Fett erweisen sich als schwer mobilisierbare Dauerspeicher, die wässrige Blut-Plasma-Phase und die gasförmigen Phasen sind (leider?) recht instabil, oft im unteren bis mittleren Minuten- bis Stundenbereich angesiedelt. Unser biphasisch-chemisches Exkretionssystem arbeitet (meist) sehr gewissenhaft: Unerwünschte oder schwer wasserlösliche Substanzen werden zuerst einmal „wassergängig“ gemacht, d.h. in der Phase I durch das mikrosomale Hämeisenpigment „P-450“ hydroxyliert, in der Phase II an Zucker oder Sulfatreste gebunden und – ab in den Urin. Körpereigene Syntheseprodukte wie Haut oder Muskeln unterliegen einem Daueraustausch. Für unsere Haut dauert dieser Prozess etwa einen Monat, dann ist, ausgehend vom sog. „Follikelapparat“, die Runderneuerung der oberen Hautschichten einmal durchlaufen.

Nahrungsstoffwechsel und Körpersubstanzstoffwechsel sind individuell unterschiedlich aktiv – man denke nur an die Fettspeicher. Wie sieht es jedoch bei der Alterung und den Altersproteinen und -pigmenten (Lipofuscinen) aus? Wie man allein schon von den „Fehlproteinen“ (Prionen) bei Parkinson, Alzheimer und ALS weiß, sind es auch fehlerhafte Kontrollmechanismen im Alter, die eine fatale „Selbstorganisation“ von Proteinen zulassen, welche dann tödlich verlaufende Erkrankungen zur Folge haben können.

Arbeiten Chaperone nur in der Jugend verlässlich?

Die „Anstandsdamen „oder „Gouvernanten“ der Proteinchemie passen auf, dass sich frisch synthetisierte Proteine korrekt falten und damit nicht, wie bei den oben erwähnten Erkrankungen, zu „Fehlklumpen“ ballen. Offensichtlich schwächeln sie aber im Alter.

Die korrekte Proteinfaltung

Metabolisch aktive Proteine sind komplex gefaltet. Am Ribosom entsteht zunächst eine einfach-lineare Primärstruktur, welche sich spontan in diverse Aggregationszustände umlagern kann. Nur kleinere Proteine (wie z. B. die Ribonuklease) falten sich spontan in gewünschter Weise, größere dagegen benötigen Chaperone als Hilfsmittel zur korrekten Faltung. Ein typisches Chaperon ähnelt einem Topf mit Klappen an Ober- und Unterseite, an dessen Innenwand hydrophobe Strukturen (wie Methylgruppen) lokalisiert sind, die mit solchen im ungefalteten Protein stabilisierend interagieren. Sobald das Protein die „gewünschte“ Konformation erreicht hat, sind die hydrophoben Bereiche im Protein selbst abgesättigt. ATP-abhängig öffnet sich die Klappe und das korrekt gefaltete Produkt wird frei. Es gibt mehrere Familien von Chape-

ronen, die bekanntesten sind die Hitzeschock-(HSP)-proteine [doi:10.1002/ciuz.201290021].

Der Modellfall ALS

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine fatal-degenerative Erkrankung des motorischen Nervensystems und scheint u.a. mit einer falschen Faltung der Cu-Zn-Superoxiddismutase (SOD-1) zusammen zu hängen. Forscher an der Oregon State Univ. (USA) und der Univ. Melbourne (Australien) fanden, dass der Kupferkomplex CuATSM (Abb. 1) im genetisch konstruierten „SODG93AxCCS“-Mausmodell die Überlebensspanne um das 30-fache steigert, indem er über in das Rückenmark eindringt, dort Kupfer durch das endogene CCS Protein (copper-chaperon) in die SOD einbaut und damit das „misfolding“ der SOD unterbindet; die genetische und die sporadische ALS wird dadurch verhindert. CuATSM als Kupfer-Transporter und gleichzeitig Chaperon-Booster?

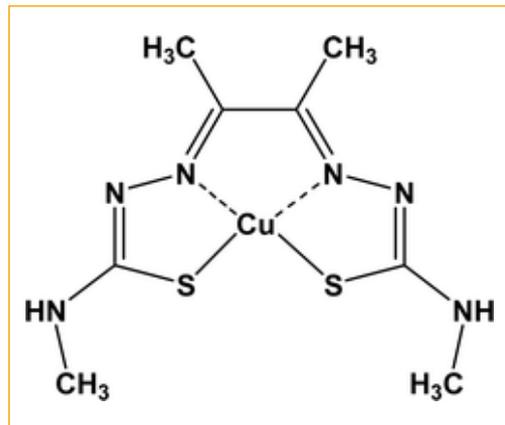


Abb. 1 CuATSM

CuATSM wurde bereits am Menschen als „Sauerstoffsensoren“ für hypoxisches Gewebe verwendet und gilt als „sicher“ [doi: 10.1523/JNEUROSCI.4196-13.2014]. Klinische Tests bei ALS am Menschen sollten im April 2016 anlaufen.

Wenn Chaperone schlampfen: Rettung durch die Müllabfuhr?

Die „Runderneuerungsfrequenz“ nimmt mit dem Alter rapide ab. Was aber limitiert im Alter die stetige Erneuerung von Geweben? Eine Begrenzung heißt Autophagie, das „Selbstauffressen“ von Ausschussware.

Autophagie: Proteasom und Lysosom arbeiten kooperativ

Proteasome als Nanomaschinen bauen Eiweißkörper zu Aminosäuren ab. Diese werden dann entweder zur Proteinneusynthese wiederverwendet, oder zu Ketosäuren und Ammoniak (NH₃) gespalten. Giftiger Ammoniak wird „ausgeleitet“ (Urin) und die Ketosäu-

ren werden unter Energiegewinn in den Mitochondrien oxidiert: der Löwe lebt fast ausschließlich davon. Bleiben wir aber bei der Alterung, die ja (nach dem Pianisten Josef Bulva) „eine Strafe für den nicht frühzeitig erfolgten Todesfall“ ist. Der Ab- und Umbau von Proteinen und anderer struktureller Bausteine unterliegt strengster Kontrolle und Autophagie beschreibt den enzymatischen Abbau und die Morphologie des Abtransports von geschädigten oder nicht mehr brauchbaren Eiweißstoffen, wobei die Erkennung von „geschädigt“ oder „nicht mehr brauchbar“ ein Hauptkriterium darstellt.

Die verläuft im Prinzip so: Unbrauchbare Proteine mit unkorrekter, funktionshindernder Faltung werden von Chaperonen („Funktionskontrolle“) entdeckt und korrigiert. Das wäre in der Abfallwirtschaft die „Mülltrennung“. Falls die Korrektur nicht geschieht, werden Fehlproteine vom Ubiquitinsystem („Abschleppwagen“) markiert und anschließend von den Proteasomen („Grob-Schredder“) in Polypeptide zur Wiederverwendung zerlegt und meist in den Lysosomen („Müllwagen mit Häcksler“) zu dieser Endverwertung abtransportiert. Ein endogener, genetischer Faktor, DOR genannt, leitet die Bildung von Autophagosomen ein und es werden Strukturen gebildet, welche die Anfertigung einer Hülle und das „Einfangen“ und den Transport zu den Lysosomen bewerkstelligen. DOR ist ursächlich ein Diabetes- und Fettsucht-regulierendes Gen und findet sich überall in metabolisch sehr aktiven Geweben wie in Muskeln [doi:10.1038/embor.2009.242].

Bei Autophagie werden auch funktionsschwache Organellen oder Teile des Zytosols durch die Lysosomenenzyme zerlegt und wiederverwertet. Auf diese

Weise erneuert sich die Zelle mit Hilfe der Lysosomen selbst. In Leberzellen werden in einer Woche 50 % aller Makromoleküle auf diese Weise zerlegt. Dieser Abbau funktionsloser Strukturen verläuft strukturgebunden und strengstens reguliert.

Biochemische Mechanismen im Nano-Wertstoffhof

Der Ubiquitin-Proteasom Reaktionspfad (UPP) ist die vorherrschende, zytosolische Maschinerie für selektiven Abbau geschädigter Proteine. Deshalb sind Ubiquitin und Proteasom Partner bei der kommunalen Müllentsorgung unseres Körpers. Es gibt aber auch Arbeiten die zeigen, dass es daneben auch einen Ubiquitin-unabhängigen Weg gibt. Für die „Entdeckung des Todeskusses für Proteine“ in den 1980er Jahren erhielten 2004 A. Ciechanover, A. Hershko und I. Rose den Nobelpreis für Chemie.

Das Proteasom, ein hochmolekularer Proteinkomplex (MG = 1.700 kDa), ist formal eine Protease und baut die vormarkierten Proteine, vor allem solche, die oxidative-geschädigte Aminosäuren enthalten, im Cytoplasma und im Zellkern zu kleinen Peptiden ab. Es besteht aus zwei Untereinheiten mit einem Umfang von 17×11 Nanometern und hat die Form eines hohlen Zylinders, der aus vier Ringen besteht, die ihrerseits wiederum aus jeweils sieben „kugelförmigen“ Untereinheiten zusammengesetzt sind. Die von den Aussenringen des Zylinders (Abb. 3, „lid“, rechts im Bild) erkannten Proteine, die abgebaut werden sollen (Kontrolle am Wertstoffhof!), werden zuerst in einem mehrstufigen, energieabhängigen (ATP) Prozess mit einer Polyubiquitin-Kette enzymatisch (E1, E2, E3) markiert. Ubiquitin ist ein kleines Protein, besteht aus 76 Aminosäuren mit einer Molekülmasse von 8,5 kDa. Das Polyubiquitin wird beim Abbau in einzelne Ubiquitin-Moleküle zerlegt und wieder verwendet.

Man kann sich das Proteasom als winzigen Zerkleinerungszyylinder vorstellen im Sinne eines Fleischwolfs: das vormarkierte Substrat wird am Einlass erkannt und fixiert, durch den Kanal gezogen, geschreddert und durch H_2O -Einlagerung hydrolysiert, ähnlich wie durch langes Kochen. Die entlassenen Peptide werden dann durch weitere Enzyme, die Peptidasen, in die wieder verwendbaren Aminosäuren zerlegt.

Das Proteasom hat aber auch Regulationsfunktion: Eine niedrig-dosierte, medikamentöse Hemmung des Proteasoms induzierte zahlreiche antioxidativ wirkende Enzyme wie Katalase, Superoxiddismutase oder Hämoxigenase-1, was gleichbedeutend ist mit dem Schutz vor weiterem oxidativem Stress.

Die Bedeutung der Autophagie: einer Hungerphase ähnlich?

Autophagie spielt eine zentrale Rolle in jedem Organismus, denn wenn sie fehlerhaft abläuft können die

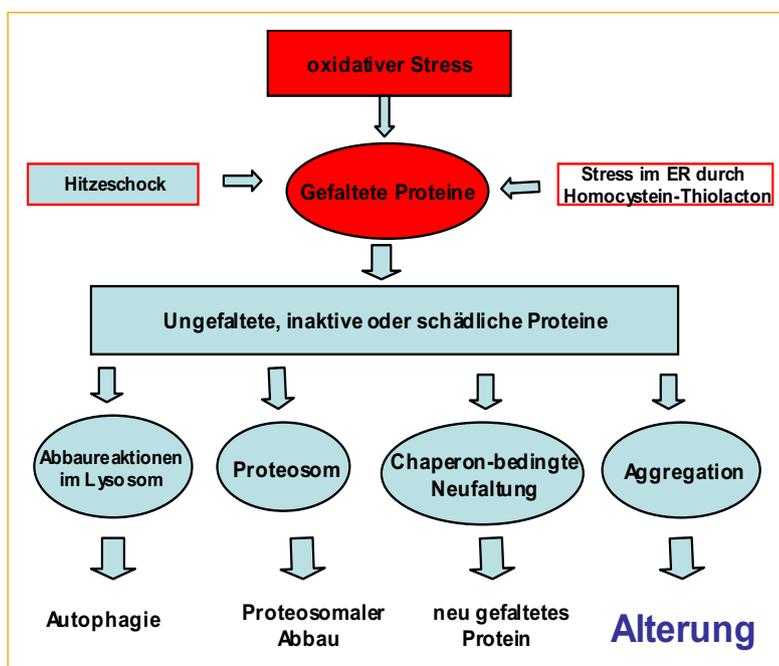
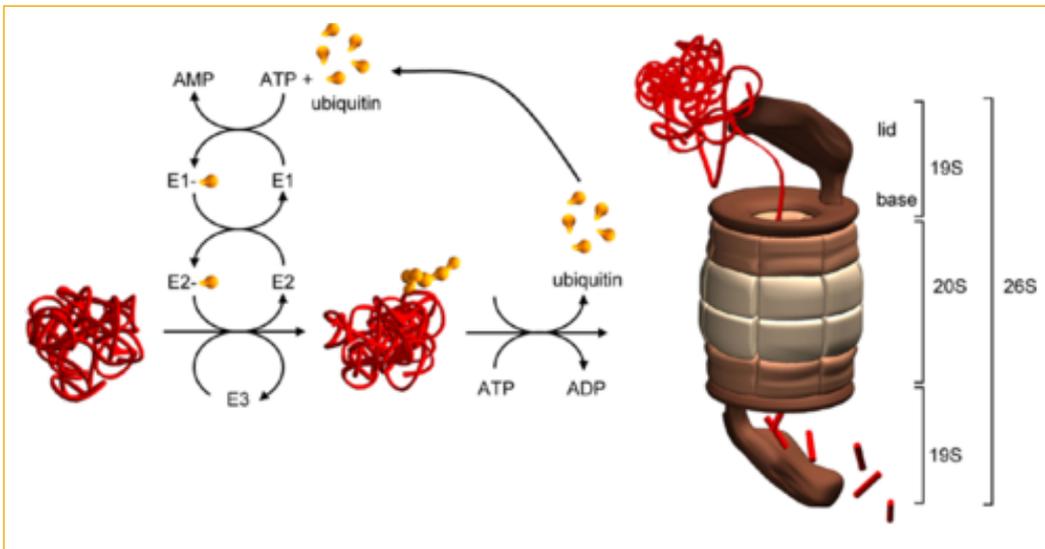


Abb. 2 Kooperative Funktionserhaltung und -Entsorgung von Proteinen



© Charité-Berlin

Abb. 3 Abbildung 3: Funktionen von Ubiquitin (links) und Proteasom (rechts)

Zellen ihre Aufgabe nicht mehr richtig erfüllen und es folgt ein Alterungsprozess. Jörn Dengjel vom Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA) der Universität Freiburg und seine Mitarbeiter „versuchen, durch die Deregulation von Autophagie etwas über die Pathologie bestimmter Krankheiten zu erfahren.“ Das Team arbeitet eng mit der Hautklinik Freiburg zusammen, um Veränderungen bei Hauterkrankungen und bei Alzheimer oder Parkinson die Rolle ineffizienter Autophagie zu erforschen. Strahlen- oder Chemotherapie kann in Krebszellen überdurchschnittlich intensive Autophagie auslösen, die wiederum dazu führen kann, dass die Zellen diesen Stress überstehen und sich hinterher selbst reparieren. Eine reduzierte Nahrungsversorgung (eingeleitet z. B. durch „Sirtuine“, was auch durch den „Rotweinfaktor Resveratrol“ bewirkt wird), könnte dadurch einen lebensverlängernden Effekt haben, indem die Autophagie in den Zellen hochgefahren wird und der ständige Aufräumprozess auf hohem Niveau gehalten und damit auch eine Anhäufung fehlerhafter Proteine vermieden wird.

(UPP) jedoch gibt es eine Selbstregulation, indem das „antioxidative Abwehrsystem“, besonders das des Schwefel-abhängigen Glutathionsystems, hochreguliert wird. Diese Abläufe wurden besonders von den Forschern der „Stangl-Gruppe“ an der Charitee in Berlin erarbeitet [Abb. 3 und Bieler S et al, *Proteomics*. 2009,9 (12):3257–67].

Mit Sicherheit ergeben sich hier Ansätze für eine neuartige Prophylaxe; endlich sogar „echte“ Verjüngungs- und Schönheitskuren und damit ernsthafte Konkurrenz für Botox?

Em.Prof. Dr. Erich F. Elstner
82194 Gröbenzell | Deutschland
e.f.elstner@gmx.net

Fazit: Was passiert bei der Alterung der Haut?

Autophagie ist also die Fähigkeit von Zellen Funktionsverluste von Proteinen und Organellen wie Mitochondrien auszugleichen, gleichzeitig aber den antioxidativen Schutz zu erhöhen und dadurch die Alterung verzögern. Bei Alterungsprozessen wurde ein Verlust dieser autophagischen Aktivität festgestellt. Umgekehrt hat man auch bei einer Ausschaltung der autophagischen Aktivität durch Hemmstoffe eine Beschleunigung von Alterungsprozessen beobachtet. Bei nur teilweiser Blockierung des Ubiquitin-Proteasome Reaktionspfads