

CH = CHF 8  
A = € 5  
D = € 5

Sonderdruck  
2009 | Nr. 129

# OM&Ernährung

Gesundheitsforum für Orthomolekulare Medizin

Fachorgan für den Arzt, Therapeuten, Apotheker und Patienten

## Genetik des oxidativen Stresses

Dr. rer. nat. Ramona Salazar, Prof. Dr. rer. nat. Wolfgang Höppner

Internationales Journal für orthomolekulare und verwandte Medizin  
International Journal of orthomolecular and related medicine  
Journal International de la médecine orthomoléculaire et analogue

Unabhängig • Independent • Indépendant

# Genetik des oxidativen Stresses

**Dr. rer. nat. Ramona Salazar**  
**Prof. Dr. rer. nat.**  
**Wolfgang Höppner**

Ein bisher stark unterschätzter Krankheitsauslöser ist oxidativer Stress. Für eine Vielzahl von chronischen Erkrankungen, zu denen neben neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson auch Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Diabetes mellitus, Herz-Kreislaufkrankungen, die Makuladegeneration des Auges oder Allergien gehören, ist eine Beteiligung von oxidativem Stress inzwischen erwiesen.

Oxidativer Stress ist keine Krankheit an sich sondern ein biochemischer Zustand, der vorliegt, wenn sich die Bildung und Entgiftung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) im Stoffwechsel nicht mehr die Waage halten und die Zelle mit aggressiven Sauerstoffradikalen überschwemmt wird. ROS besitzen in der Regel ungepaarte Elektronen und sind daher freie Radikale. Zu ihnen gehören Moleküle wie das Superoxid-Anion, das Hydroxyl-Radikal, das Stickstoffmonoxid und Lipid-Radikale. Andere ROS wie Wasserstoffperoxid, Peroxynitrit und hypochlorische Säure sind selbst keine freien Radikale, haben aber stark oxidierende Eigenschaften, wodurch sie zelluläre Strukturen und Stoffe schädigen und so ebenfalls zum oxidativen Stress beitragen.

Freie Radikale entstehen einerseits physiologisch im Organismus bei der Zellatmung, im Zellstoffwechsel und beim Sauerstofftransport, andererseits sind sie ein Produkt unseres Lebensstils:

- Tabak- und Alkoholkonsum
- vitaminarme, degenerierte Ernährung
- Übergewicht
- Umweltbelastung mit Pestiziden, Schwermetallen und Ozon
- Strahlenbelastung (Chemo- und Strahlentherapie, Sonne, UV-Licht, Computer, Mikrowelle, Mobilfunk)
- Medikamente (Antibiotika, Herz-Kreislaufmedikamente, orale Antidiabetika, Cytostatika)
- hohe körperliche und psychische Belastung, Dysstress

Die ersten Alarmsignale des Körpers wie chronische Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Antriebslosigkeit, Kopfschmerzen und Migräne, Infektanfälligkeit, Entzündungsneigung und Depressionen werden in unserem hektischen Alltag häufig überhört und meist nicht ernst genommen. Und so kommt es langfristig gesehen zu teils irreversiblen oxidativen Schäden an

Proteinen, DNA-Molekülen, Mitochondrien und Zellmembranen und letztlich zur Entstehung komplexer, chronischer Erkrankungen.

Unser Organismus verfügt über ein leistungsfähiges Abwehrsystem gegen oxidativen Stress. Neben einem nichtenzymatischem Schutzsystem, zu dem das Redoxsystem Glutathion, Vitamine, sekundäre Pflanzenstoffe, metallbindende Proteine, Mineralstoffe, aber auch Stoffwechselprodukte wie Harnsäure und Bilirubin gehören, verfügt unser Körper über ein leistungsstarkes Enzymsystem, das reaktive Sauerstoffspezies zu entgiften vermag.

Ca. 1–3% des in der Atmungskette benötigten Sauerstoffs wird in den Mitochondrien permanent zu Superoxid umgesetzt. Da die freien Radikale die empfindlichen Eisen-Schwefel-Proteine der Atmungskette irreversibel schädigen können, müssen sie möglichst schnell und vollständig entgiftet werden (Tab. 1).

Das erste und wichtigste Enzym in der Entgiftungskette des Superoxids ist die manganabhängige SOD2. Sie wandelt 2 Moleküle Superoxid in Wasserstoffperoxid um, welches frei durch die Mitochondrienmembran diffundieren kann. Im Cytoplasma entgiften die Enzyme Catalase und Peroxidase (Glutathionperoxidase) das anfallende Wasserstoffperoxid zu ungiftigen Endprodukten. Das Selenoprotein Glutathionperoxidase ist besonders für den antioxidativen Schutz des Erythrozyten zuständig, der durch den Sauerstofftransport zusätzlich dauerhaft oxidativen Prozessen ausgesetzt ist.

Oxidativer Stress und seine Folgen können also nur vermieden werden, wenn die enzymatische Abwehr voll funktionsfähig ist und Cofaktoren (Vitalstoffe) bedarfsgerecht zur Verfügung stehen.

Molekulargenetische Untersuchungen haben gezeigt, dass sich in unseren Erbanlagen genetische Varianten finden lassen, die zu einer verminderten Synthese der Enzymproteine führen oder zu einer verminderten Enzymaktivität, in bestimmten Fällen sogar zum kompletten Aktivitätsverlust führen.

## SOD2

Ein Basenaustausch (T→C) an DNA-Position -28 des SOD2-Gens führt in der Signalsequenz des Enzyms zu einem Aminosäureaustausch Val-9Ala. Da dieser Proteinabschnitt als Signalpeptid für die Translokation des SOD2-Enzyms ins Mitochondrium verantwortlich ist, führt die Genvariante C zu einer geringeren SOD2-

Enzym	Gen	Entgiftungs-funktion	Vorkommen	Cofaktoren	SNP-ID	Genetische Variante
Superoxiddismutase	SOD2	Superoxid	intrazellulär Mitochondrium	Mangan	rs4880	T-28C Signalpeptid
Superoxiddismutase	SOD3	Superoxid	extrazellulär membrangebunden	Kupfer, Zink	rs1799895	G760C Arg213Gly
Catalase	CAT	Wasserstoffperoxid	intrazellulär Peroxisomen	Eisen	rs1001179	C-262T Promotor
Glutathionperoxidase 1	GPX1	Wasserstoffperoxid	intrazellulär Cytoplasma	Selen, Glutathion	rs1050450	C593T Pro198Leu

**Tab. 1** Charakterisierung antioxidativer Enzyme zum Abbau von Superoxidradikal und Wasserstoffperoxid (SNP-ID internationale Nomenklatur für die Identifizierung von genetischen Polymorphismen)

Konzentration in den Mitochondrien. Durch den entstehenden Enzymmangel kann der Organismus die in der Atemkette entstehenden Superoxidradikale nicht vollständig entgiften, wodurch vorrangig die Mitochondrien selbst aber auch andere Zellstrukturen geschädigt werden können. Das C-Allel hat in unserer Bevölkerung eine Frequenz von 40%.

### SOD3

Das antioxidative Enzym bindet im Gefäßsystem über eine Heparan-Sulfat-Proteoglykan-Brücke an die Oberfläche von Endothelzellen und eliminiert hier vorrangig Sauerstoffradikale aus den neutrophilen Leukozyten. Eine genetische Variante G→C an Genposition 760 führt im Protein zum Aminosäureaustausch Arg213Gly, der zu einem Verlust der Heparinaffinität des Enzyms und somit zum Verlust von membrangebundener Enzymaktivität führt. Es wird weniger SOD3 an die Gefäßwand gebunden. Als Folge kann die SOD3-Konzentration im Plasma bis auf das 10fache ansteigen, wo aber die physiologische Wirkung nicht zum Tragen kommt. Das C-Allel hat in unserer Bevölkerung eine Frequenz von 3%.

### CAT

Das Häminenzym Catalase katalysiert die Umsetzung von Wasserstoffperoxid zu Wasser und Sauerstoff. Ein Genpolymorphismus (C→T) im Regulationsbereich des CAT-Gens an Position -262 führt zu einer gedrosselten Proteinsynthese und somit zu einer niedrigeren Katalasekonzentration. Das T-Allel hat in unserer Bevölkerung eine Frequenz von 26%. Liegt bei einem Probanden gleichzeitig der oben beschriebene SOD2-Polymorphismus und die Catalasevariante vor, besteht eine Schwächung in der oxidativen Abwehr, da bei einer Überflutung der Zelle mit Superoxid auch die verbleibende Catalaseaktivität inhibiert wird. Es entsteht vermehrt oxidativer und durch die Bildung von Nitritperoxid zusätzlich nitrosativer Stress.

### GPX1

Glutathion-Peroxidase baut Hydroperoxide (u.a. Wasserstoffperoxid und Lipidhydroperoxide) zu Wasser und Alkohol ab. Für eine optimale GPX1-Aktivität ist die Bereitstellung von Glutathion unerlässlich. GPX1 ist verantwortlich für die Aufrechterhaltung der Integrität aller Zellmembranen gegenüber Schädigungen durch oxidativen Stress. Ein C→T-Austausch an Position 593 führt im Protein im Codon 198 zu einem Aminosäureaustausch Pro→Leu, in dessen Folge eine Glutathionperoxidase mit verringerter Aktivität entsteht. Das T-Allel hat in unserer Bevölkerung eine Frequenz von ca. 30%.

Radikalverbindungen entstehen jedoch nicht nur durch den direkten Kontakt von Zellstrukturen mit Sauerstoffmolekülen bzw. ROS, sondern auch in Abbaureaktionen des Stoffwechsels sowohl von körpereigenen Stoffen als auch von Xenobiotika. Zu den Fremdstoffen gehören neben den mit der Nahrung aufgenommenen Stoffen auch Arzneimittel und Umweltgifte. Für die Entgiftung der Stoffwechselradikale, die nicht nur über die Nahrung sondern auch über die Atemwege und die Haut aufgenommen werden, steht dem Organismus ein effizientes körpereigenes Entgiftungssystem zur Verfügung. Im Zentrum der Entgiftungsfunktion steht die Leber. Die Biotransformation verläuft hier in zwei Phasen und dient dem Umbau von wasserunlöslichen, reaktionsträgen Stoffwechselprodukten in wasserlösliche Produkte, die so modifiziert aus dem Körper ausgeschieden werden können. In Phase I der Entgiftung werden u.a. durch Oxidationsreaktionen reaktionsfreudige und oft aggressive, kanzerogene Zwischenverbindungen geschaffen, die in den Enzymreaktionen der Phase 2 an wasserlösliche niedermolekulare Transfermoleküle und reaktive Gruppen (Glutathion, Glucuronsäure, Glycin, Glutamin, Methyl- Sulfat- und Acetyl-Gruppen) angekoppelt und dann ausgeschieden werden. Folglich kann der Entgiftungsprozess nur optimal arbeiten, wenn Phase I- und Phase II-Enzyme gleich effizient arbeiten und sich keine toxischen Zwischenverbindungen ansammeln und den Körper vergiften.

Enzym	Gen	Funktion	Vorkommen	Cofaktor	SNP-ID	Genetische Variante
Glutathion-S-Transferase M1	GSTM1	Glutathion Transfer	Leber, ubiquitär	Glutathion	-	komplette Gendeletion
Glutathion-S-Transferase M3	GSTM3	Glutathion Transfer	Gehirn, Herz Nervengewebe, Prostata, Lunge	Glutathion	rs1799735	AGG-Del
Glutathion-S-Transferase T1	GSTT1	Glutathion Transfer	u.a. Erythrozyten	Glutathion	-	komplette Gendeletion
Glutathion-S-Transferase P1	GSTP1	Glutathion Transfer	Nervengewebe, Prostata, Lunge, Brustdrüse	Glutathion	rs1695 rs1138272	Ile105Val Ala114Val

**Tab. 2** Charakterisierung ausgewählter Glutathion-S-Transferasen (SNP-ID internationale Nomenklatur für die Identifizierung von genetischen Polymorphismen)

Schwächen im körpereigenen Entgiftungsstoffwechsel sind ebenfalls häufig genetisch bedingt. Exemplarisch sollen Vertreter der Glutathion-S-Transferasen genannt werden, die zu den wichtigsten Phase-II-Enzymen gehören und u.a. reaktive kanzerogene Substanzen wie Epoxide, Nitrosamine und Umweltgifte wie Formaldehyd entgiften (Tab. 2).

### GSTM1

Die häufigste genetische Veränderung ist eine komplette Deletion des GSTM1-Gens. 30–60% der europäischen Bevölkerung weisen den Null-Genotyp der GSTM1 und somit keine Enzymaktivität auf. Anlage-träger können reaktive und karzinogene Metabolite von Umwelt- und Industriechemikalien nur unzureichend entgiften. Die Glutathion-S-Transferasen werden ebenfalls mit der Entgiftung von Schwermetallen in Verbindung gebracht. Die GSTT1 kann einen Teil der GSTM1-Substrate mit geringerer Effizienz umsetzen.

### GSTM3

Der GSTM3 Polymorphismus \*A/\*B beschreibt eine drei-Basen-Deletion (AGG) im Intron 6 des Gens. Diese Mutation (\*B-Allel) generiert eine Erkennungssequenz für einen negativen Transkriptionsfaktor. Die Transkriptionsrate des Gens wird gesenkt und es resultiert eine geringere Enzymmenge. Das GSTM3\*B-Allel kommt bei 15,8% der kaukasischen Bevölkerung vor.

### GSTT1

Circa 10% der kaukasischen Bevölkerung weisen das Null-Allel der Glutathion-S-Transferase T1 und somit keine Enzymaktivität auf. Das Enzym wirkt einer Chromosomenschädigung durch Ethylenoxid und durch Epoxide entgegen. Obwohl einige Substrate (z. B. Halomethane) durch GSTT1 bioaktiviert werden, d.h. in schädlichere Substanzen umgewandelt werden („Giftingsreaktion“), überwiegt die protektive Funktion des Enzyms. Es kommt unter anderem in Erythrozyten vor und konjugiert chlorierte Kohlenwasserstoffe bevor sie in kernhaltige Körperzellen gelangen und dort ihre DNA-schädigende Wirkung entfalten können.

### GSTP1

Die Genvarianten (Ile105Val und Ala114Val) führen zu Veränderungen im aktiven Zentrum des Enzyms und

somit zu einer verringerten Konjugationsfähigkeit der Transferase. Das Val105-Allel hat in unserer Bevölkerung eine Frequenz von 39%, die Val114-Variante eine Frequenz von 10%. Die beiden Genvarianten können einzeln oder in Kombination vorliegen. Der maximale Aktivitätsverlust kann bei einer Allelverteilung Val105Val und Val114Val bzw. Val105Val und Ala114Val bis zu 90% betragen.

### Fazit

Bei ungünstiger genetischer Disposition in mehreren Enzymen der oxidativen Abwehr und der Entgiftung kann auch schon bei geringen Belastungen mit ROS und Stoffwechselradikalen oxidativer Stress entstehen.

### Empfehlung

Bei Patienten mit Symptomen von oxidativem Stress sollte auch an eine schlechte genetische Ausstattung der Enzyme gedacht werden, die durch eine molekulargenetische Analyse überprüft werden kann. Ergänzend ist eine Kontrolle von Laborparametern, die auf oxidativen bzw. nitrosativen Stress hindeuten, zu empfehlen:

- Totale Antioxidative Kapazität
- Malondialdehyd
- 8-Hydroxy-2-Desoxyguanosin
- Nitrotyrosin und Citrullin
- Vitamin- und Mineralstoffstatus

Dem schädlichen Einfluss von oxidativem und nitrosativem Stress kann durch eine bewusste Ernährung in Kombination mit einer an die Genetik und die aktuelle Stoffwechsellage angepassten Versorgung mit orthomolekularen Vitalstoffen wirkungsvoll begegnet werden.

Bioglobe GmbH  
22529 Hamburg | Deutschland  
T +49 (0)40.42934612  
F +49 (0)40.42934610  
info@bioglobe.net  
www.bioglobe.net