

Oxidativer Stress bremst das Gehirn – Doch die Bremse kann wieder gelöst werden

Forschende am Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena haben herausgefunden, dass oxidativer Stress im alternden Gehirn die Aktivität von Deubiquitylasen hemmt - Enzyme, die für die Regulation des Proteinabbaus essenziell sind. Dadurch werden Ubiquitin-Markierungen an Proteinen nicht mehr effizient entfernt. Dies beeinträchtigt die Funktion des Proteasoms, der zentralen proteolytischen Abbaumaschinerie der Zelle. Bemerkenswert ist, dass dieser Effekt reversibel ist: Die Enzymaktivität kann *in vivo* durch Antioxidantien wiederhergestellt werden. Die in „Nature Communications“ veröffentlichte Studie zeigt somit, dass die durch oxidativen Stress vermittelte Proteinoxidation ein reversibler chemischer Prozess im alternden Gehirn ist.

Jena/Potsdam. Mit zunehmendem Alter verändert sich auf verschiedene Weise das Gehirn. Die Funktion der Nervenzellen lässt nach, und wichtige Regulationssysteme innerhalb der Zellen geraten aus dem Gleichgewicht. Besonders betroffen ist die Qualitätskontrolle der Proteine, die dafür sorgt, dass Proteine ordnungsgemäß verarbeitet, recycelt oder abgebaut werden.

Vor diesem Hintergrund untersuchten Forschende des Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) und der Medizinischen Universität Potsdam gemeinsam mit weiteren Partnern aus Italien und Deutschland, wie sich oxidativer Stress – verursacht durch die Anreicherung reaktiver Sauerstoffspezies – auf die Proteinoxidation auswirkt und dadurch Prozesse im alternden Gehirn beeinflusst. Ziel war es, festzustellen, inwieweit dieser Stress die molekularen Kontrollsysteme der Zellen stört und welche Folgen das für das Proteingleichgewicht, auch Proteinhomöostase genannt, hat.

Im Mittelpunkt stand dabei, wie oxidativer Stress die Funktion von Deubiquitylasen (DUBs) beeinflusst. Das sind Enzyme, die Ubiquitin-Markierungen von Proteinen entfernen und so deren Abbau oder die Weiterverarbeitung regulieren. Mit zunehmendem Alter kommt es in den Zellen jedoch zu einer Art „molekularer Rostbildung“, also zur Anhäufung von oxidativen Schäden, die diese empfindlichen Enzyme besonders beeinträchtigen.

Die nun in „Nature Communications“ veröffentlichte Studie zeigt, dass oxidativer Stress und Proteinoxidation gezielt die Aktivität von Deubiquitylasen verringern, ohne jedoch deren Menge zu verändern. Dies wird durch chemische Veränderungen an den empfindlichen Cystein-Resten der Enzyme verursacht, die deren Funktion einschränken. „Wir sehen, dass oxidativer Stress eine regulierende Wirkung hat und wie eine Bremse wirkt, um die zentralen Enzymfunktionen gezielt zu verlangsamen“, erklärt Dr. Alessandro Ori, ehemaliger Gruppenleiter am FLI und Erstautor der Studie.

Proteinhomöostase im Gehirn gerät aus dem Gleichgewicht

Die Folgen reichen über einzelne Proteine hinaus und betreffen ganze zelluläre Netzwerke, insbesondere das Ubiquitin-Proteasom-System, das für den Proteinabbau verantwortlich ist. Dadurch gerät die Proteinhomöostase im alternden Gehirn aus dem Gleichgewicht.

„Besonders auffällig ist, dass diese Veränderungen sehr früh im Alternsprozess auftreten, noch bevor andere Teile des Proteinabbausystems beeinträchtigt sind,“ ergänzt Amit Kumar Sahu, Doktorand am FLI und Erstautor der Studie.

Hemmung von Deubiquitylasen ist reversibel

Trotz der beobachteten funktionellen Beeinträchtigung ist dieser Effekt nicht dauerhaft. Die Forschenden konnten in weiterführenden Experimenten zeigen, dass die Hemmung der Enzyme durch das Antioxidans NACET (*N*-Acetylcysteinethylester) rückgängig gemacht werden kann. Dabei handelt es sich um ein kleines, antioxidativ wirkendes Molekül, das im Körper als Vorstufe der wichtigen Aminosäure Cystein dient, die unter anderem für die Bildung des körpereigenen Antioxidans Glutathion benötigt wird.

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Nachlassen der DUB-Aktivität aufgrund der Cystein-Oxidation kein irreversibler Schaden ist, sondern vielmehr eine pharmakologisch reversible Einschränkung der Enzymfunktion“, erklärt Thorsten Pfirrmann, Professor für Biochemie an der Medizinischen Hochschule Potsdam und Mitautor der Studie.

Damit wird deutlich, dass die Enzyme durch die Hemmung nicht ihre strukturelle Integrität, also ihre grundlegende räumliche Struktur und Zusammensetzung, verlieren, sondern diese beibehalten. Vielmehr wird ihre Aktivität durch redoxabhängige Prozesse, also chemische Bedingungen innerhalb der Zelle, temporär reduziert.

Schlüsselprozesse der Hirnalterung möglicherweise reversibel

Die Forschungsergebnisse lassen vermuten, dass oxidativer Stress nicht nur eine Begleiterscheinung des Alterns ist, sondern wichtige Regulationsprozesse im Gehirn aktiv beeinflusst. Gleichzeitig bietet die NACET-Behandlung jedoch einen möglichen Ansatz, diese Prozesse gezielt zu modulieren.

„Wir haben ein mögliches frühes Ziel im molekularen Alternsprozess des Gehirns identifiziert“, so die Forschenden, „das für die Stabilität der zellulären Qualitätskontrolle wichtig scheint“. Langfristig könnten diese Erkenntnisse so helfen, die Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson besser zu verstehen, da bei ihnen Störungen im Proteinabbau eine zentrale Rolle spielen.

Zukünftige Studien müssen nun zeigen, ob die Wiederherstellung der Enzymaktivität auch Auswirkungen auf die Gehirnfunktion hat, wie etwa auf das Gedächtnis oder andere kognitive Fähigkeiten im Alter. Damit stellt sich die Frage, ob man altersbedingte Veränderungen im Gehirn nicht nur verlangsamen, sondern auch teilweise rückgängig machen könnte.

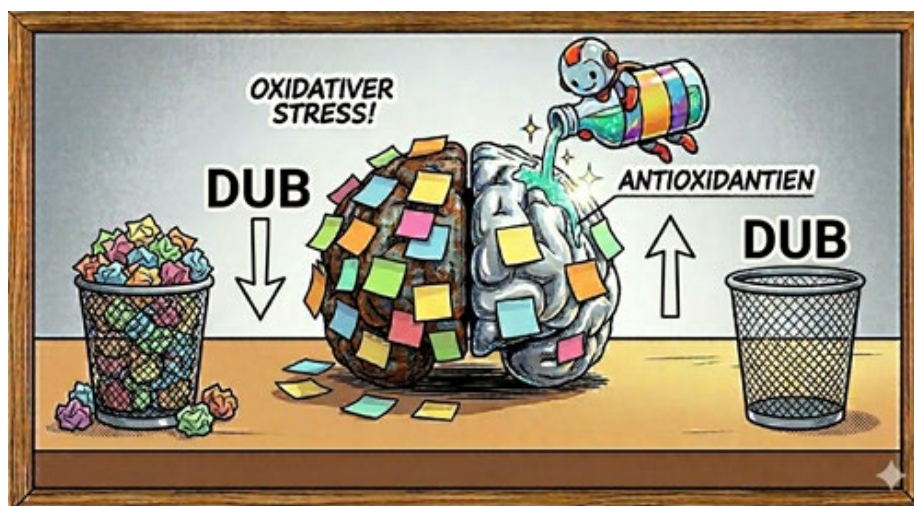
Um festzustellen, ob sich diese experimentellen Befunde bei alternden Mäusen und Killifischen auch auf den Menschen übertragen lassen, sind jedoch weitere Studien erforderlich. Die Studie liefert jedoch erste wichtige Hinweise darauf, dass Schlüsselprozesse der Gehirnalterung möglicherweise reversibel sind.

Publikation

Oxidative stress causes a reversible decrease of deubiquitylases activity in old vertebrate brains. Sahu AK, Minetti A, Di Fraia D, Marino A, Winterhalter PR, Giustarini D, Rossi R, Simm A, Neri F, Galvagni F, Gerhardt C, Pffirmann T, Ori A. Nat Commun. 2026 Apr 21;17(1):3653. doi: 10.1038/s41467-026-71921-y.

<https://www.nature.com/articles/s41467-026-71921-y>

Abbildung



Im alternden Gehirn hemmt oxidativer Stress die Aktivität von Deubiquitylasen, die für die Regulierung des Proteinabbaus wichtig sind. Das führt dazu, dass Ubiquitin-Markierungen an Proteinen nicht mehr effizient entfernt werden. Dies kann indirekt die Funktion des Proteasoms beeinträchtigen, der zentrale proteolytische Abbauapparat der Zelle. Das Gute daran ist, dass dieser Effekt reversibel ist: Die Enzymaktivität lässt sich *in vivo* durch Antioxidantien wiederherstellen. (Bild: FLI / Kerstin Wagner; KI-generiert mit Google Gemini)

Kontakt

Dr. Kerstin Wagner
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 03641-656378, E-Mail: presse@leibniz-fli.de

Hintergrundinformation

Das **Leibniz-Institut für Alternsforschung - Fritz-Lipmann-Institut e.V. (FLI)** in Jena ist eine von Bund und dem Freistaat Thüringen gemeinsam finanzierte Forschungseinrichtung in der Leibniz-Gemeinschaft. Am FLI wird international sichtbare Spitzenforschung zur Biologie des Alterns auf molekularer, zellulärer und systemischer Ebene betrieben. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus rund 40 Ländern erforschen die Mechanismen des Alterns, um dessen Ursachen besser zu verstehen und Grundlagen für Strategien zu schaffen, die gesundes Altern fördern. Weitere Informationen: <https://www.leibniz-flj.de/de/>

Die **Leibniz-Gemeinschaft** verbindet 96 eigenständige Forschungseinrichtungen. Ihre Ausrichtung reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Raum- und Sozialwissenschaften bis zu den Geisteswissenschaften.

Leibniz-Institute widmen sich gesellschaftlich, ökonomisch und ökologisch relevanten Fragen. Sie betreiben erkenntnis- und anwendungsorientierte Forschung, auch in den übergreifenden Leibniz-Forschungsverbänden, sind oder unterhalten wissenschaftliche Infrastrukturen und bieten forschungsbasierte Dienstleistungen an. Die Leibniz-Gemeinschaft setzt Schwerpunkte im Wissenstransfer, vor allem mit den Leibniz-Forschungsmuseen. Sie berät und informiert Politik, Wissenschaft, Wirtschaft und Öffentlichkeit.

Leibniz-Einrichtungen pflegen enge Kooperationen mit den Hochschulen - in Form der Leibniz-WissenschaftsCampi, mit der Industrie und anderen Partnern im In- und Ausland. Die Leibniz-Institute unterliegen einem transparenten und unabhängigen Begutachtungsverfahren. Aufgrund ihrer gesamtstaatlichen Bedeutung fördern Bund und Länder die Institute der Leibniz-Gemeinschaft gemeinsam. Die Leibniz-Institute beschäftigen rund 21.400 Personen, darunter 12.170 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei 2,3 Milliarden Euro. (www.leibniz-gemeinschaft.de).