

Das Wunder der über 120-Jährigen

Dem Altern liegen bei allen Lebewesen gewisse gemeinsame Prinzipien zu Grunde. Damit zeichnen sich Möglichkeiten ab, das menschliche Leben zu verlängern – falls dies denn wünschenswert ist.

Von Shino Nemoto und Toren Finkel

Die Französin Jeanne Calment wurde im August 1997 in einer schlichten Zeremonie beerdigt. Die Grabredner betonten einhellig, dass ihr Leben wenig Außergewöhnliches enthielt – wäre da nicht ihr Geburtsdatum: 21. Februar 1875. Fünf Jahre zuvor war Napoleon III. gestürzt und die dritte französische Republik ausgerufen worden. In ihrer Heimatstadt Arles begann der Impressionismus zu blühen. Jahrzehnte später erzählte die Greisin Besuchern, sie erinnere sich gut an Vincent van Gogh, der ihr »ungewaschen und schlecht gekleidet« erschien. Fragte man sie nach dem Geheimnis ihrer Langlebigkeit, meinte sie, sie habe immer große Mengen Olivenöl und Portwein konsumiert und das Rauchen rechtzeitig aufgegeben – dies allerdings erst im Alter von 119 Jahren.

Versicherungsgesellschaften interessieren sich seit jeher für die Lebenserwartung ihrer Klientel. Naturwissenschaftler hingegen haben diesem Themenkreis lange Zeit kaum Beachtung geschenkt. Zwar widmeten sie sich eingehend den Prozessen, die das Leben hervorbringen und ihm ein Ende setzen. Welche Faktoren aber bestimmen, wie schnell ein Organismus die Spanne dazwischen durchmisst, haben sie erstaunlich wenig untersucht. Altern galt als ein Prozess, der im

Gegensatz zu anderen biologischen Phänomenen nur schwer in experimentell bearbeitbare Teilaspekte zu zerlegen ist. In den letzten zehn Jahren haben jedoch einige beharrliche Forschungsgruppen diese Ansicht zum Bröckeln gebracht. Wenn auch ihre Arbeiten noch kein vollständiges Bild ergeben, zeichnet sich doch erstmals ab, welche molekularen Regelkreise die Lebensspanne eines Organismus determinieren.

Zu den Studienobjekten gehört die Hefe. Auf den ersten Blick erscheint sie kaum geeignet, etwas über das menschliche Altern zu erfahren. Den einzelligen Sprosspilzen, bekannt etwa als Bäcker- und Bierhefe, mangelt es augenscheinlich an Komplexität und höheren Funktionen, die wir mit Phänomenen wie dem Altern assoziieren. Tatsächlich hat sich aber die so genannte replikative Lebensspanne – gemessen wird hierfür, wie oft eine Hefemutterzelle Tochterzellen produzieren kann – als nützliches Mo-

dellsystem für Alterungsprozesse bei Säugetieren erwiesen. Die asymmetrische Teilung, bei der eine kleinere Tochterzelle abgeschnürt wird, erfolgt bei jungen Mutterzellen rasch und problemlos. Später, nach etlichen solcher »Knospungsrunden«, legt die Mutter an Umfang zu, während ihre Fähigkeit zur Reproduktion schwindet. Hefen wie Menschen sind also im mittleren Alter meist langsamer, schwerer und an der Fortpflanzung weniger interessiert. Dies bietet einen ersten, wenn auch recht allgemeinen Fingerzeig, dass sich bestimmte biologische Aspekte des Alterns – und damit vielleicht auch die zu Grunde liegenden Mechanismen – im Laufe der Evolution wenig verändert haben. Fachleute sprechen von konservierten Merkmalen.

Wovon also hängt es ab, wie oft sich eine Hefezelle teilen kann? Etliche milieu-



◀ Die Französin Jeanne Calment starb mit 122 Jahren. Das Rauchen hatte sie erst mit 119 aufgegeben.

Aus urheberrechtlichen Gründen können wir Ihnen die Bilder leider nicht online zeigen.

bedingte und genetische Faktoren sind inzwischen bekannt. Zu den Umweltfaktoren gehören einige Formen von nicht lebensbedrohlichen Belastungen, etwa die Reduktion des Traubenzuckergehalts im Nährmedium von zwei auf ein halbes Prozent. Eine solche stark kalorienreduzierte Diät kann die replikative Lebensspanne einer Hefezelle deutlich verlängern. Dass »weniger mehr ist«, wenn es um Kalorien und Langlebigkeit geht, haben Forscher bei den verschiedensten Organismen von Hefen bis Mäusen immer wieder beobachtet.

Die Verlängerung der Spanne durch knappe Glucosezufuhr wird bei Hefen über ein bestimmtes Gen vermittelt. Interessanterweise tritt der Effekt auch bei normal genährten Hefezellen auf, die ein gentechnischer Eingriff einfach nur veranlasst, übermäßig viel von dem zugehörigen Protein zu produzieren. Es trägt das Kürzel Sir2, für englisch *silent information regulator 2*. Seine zuerst entdeckte Aufgabe besteht darin, andere Gene durch Verändern des physikalischen Zustands der DNA gewissermaßen leiser zu stellen. Fachleute nennen dies Gen-Silencing. Inzwischen stützen die meisten Indizien die Vorstellung, dass das Protein Sir2 die Lebensspanne der Hefezellen verlängert, indem es andere Gene reguliert oder die DNA-Rekombination – den Austausch von DNA-Abschnitten zwischen verschiedenen Chromosomen – hemmt. Seine dafür relevanten Zielgene sind jedoch noch unbekannt.

Was aber hat eine Kalorienrestriktion mit dem Molekül zu tun? Der Eiweißstoff entfernt bestimmte Acetylgruppen von Histonen und anderen Proteinen, die der Verpackung der Erbsubstanz DNA dienen. (Dieses Abstreifen drosselt gewöhnlich die Aktivität benachbarter Gene.) Seine eigene Wirksamkeit wiederum hängt vom Angebot an einer Substanz namens Nicotinamid-adenin-dinucleotid ab. NAD – so die Abkürzung – und seine chemisch reduzierte Form NADH stellen eine Art Basiswährung im Energiehaushalt der Zellen dar. Eine stark verringerte Kalorienzufuhr könnte die Aktivität des Sir2-Proteins auf zweierlei Weise beeinflussen: indem sie entweder das Verhältnis von NAD zu NADH in der Zelle verändert oder die Konzentration an Nicotinamid, einem Baustein der beiden.

Bei der Taufiege *Drosophila melanogaster* dürfte Schmalke nicht nur die enzymatische Aktivität des Proteins steigern, sondern auch seine Konzentration. Beides würde dann die Genexpression und die DNA-Rekombination drosseln und damit – auf noch ungeklärte Weise – die Lebensspanne verlängern.

Auch dem winzigen Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* verhelfen Überdosen von Sir2 zu hohem Alter. Wie Hefe ist er ein wichtiger Modellorganismus der Altersforschung. Das hat mehrere Gründe:

► Junge und alte Würmer unterscheiden sich durch ihr Aussehen und Verhalten voneinander (siehe Abbildung S. 73),
► die normale Lebensspanne liegt mit 20 bis 25 Tagen in einem experimentell überschaubaren Rahmen,

► das Genom ist vollständig entziffert,
► in die Gene lassen sich ziemlich leicht Mutationen einbringen, um die Auswirkungen zu untersuchen,
► und schließlich kann die Ausprägung einzelner Gene einfach durch so genannte RNA-Interferenz beeinflusst werden.

Dabei handelt es sich um eine Technik, die den Schritt zwischen dem Ablesen der DNA-Information und der Herstellung des darin verschlüsselten Proteins unterbricht. Sie fängt die RNA-Abschriften der Gene ab.

Im letzten Jahrzehnt förderten Mutationsanalysen zahlreiche weitere Gene zu Tage, die für sich genommen die Lebensspanne des »eleganten« Würmchens beeinflussen. Viele davon scheinen in Stoffwechsellaspekte einzugreifen.

Genetisch auf Schmalke gesetzt
Einige der langlebigeren Fadenwurmmutanten haben beispielsweise Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme und sind daher schon genetisch auf Schmalke gesetzt. Eine andere langlebige Mutante namens *clk-1* vermag kein Coenzym Q zu erzeugen. Die organische Substanz ist Teil des Räderwerks zur Energiegewinnung in den Zellkraftwerken, den Mitochondrien.

Eine interessante Gruppe von Mutationen betrifft eine Signalkette, die von Molekülen wie dem Hormon Insulin oder dem insulinartigen Wachstumsfaktor 1 (IGF-1) angestoßen wird. Die gut untersuchte molekulare Kaskade kommt bei ganz verschiedenen Organismen vor, wo sie am Messen des Nährstoffangebots und an der Stoffwechselregulation mitwirkt. Der Weg des Signals von der Zelloberfläche bis zum Zellkern mündet in ein Protein, das die Expression – die Ausprägung von Genen – reguliert. Bei langlebigen Würmern, die Mutationen in Genen für Komponenten dieser Signalkette aufweisen, kann dieses Protein namens DAF-16 etwas stärker im Zellkern aktiv sein. Der Grund: Der Eiweißstoff wird schlechter im Zellplasma zurückgehalten ▶

IN KÜRZE

- In den letzten zehn Jahren konnten Forscher ein erstes Bild der molekularen Regelkreise erarbeiten, welche die **Lebensspanne von Organismen** bestimmen.
- Nach Ansicht der Autoren sind so genannte **freie Radikale**, die im Zellstoffwechsel als **Abfallprodukt** entstehen, ein Dreh- und Angelpunkt. Viele alterungsassoziierte Gene greifen letztlich in das Erzeugen oder umgekehrt in das Abfangen dieser Radikale ein.

▷ (siehe Diagramm S. 74). An der Identifikation seiner Zielgene wird gearbeitet. Zwei Forschergruppen stießen mit verschiedenen Methoden unter anderem auf Gene, die offenbar an der Regulation des Stoffwechsels und der Reaktion auf so genannten oxidativen Stress beteiligt sind. Bei Stoffwechselprozessen beispielsweise entstehen »freie Radikale« als Abfallprodukt in der Zelle. Sie schützt sich vor diesen reaktionsfreudigen Sauerstoffspezies oder Oxidantien mit eigenen Antioxidantien. Ein Zuviel an Radikalen oder ein Zuwenig an Radikalfängern bewirkt oxidativen Stress. Bei Säugetieren fördern die Pendanten zu DAF-16 das Ablesen ähnlicher Stressabwehrgene.

Mutationsstudien an einzelnen Erbfaktoren sind ein zwar effektiver, jedoch eng fokussierter Ansatz zur Untersuchung genetischer Zusammenhänge. Einen höheren Durchsatz erlaubt die RNA-Interferenz. Um ein möglichst breites Spektrum von Genen zu erfassen, die an der Regulation von Alterungsprozessen beteiligt sind, hat eine der Forschergruppen mit ihr mehr als 5000 Erbfaktoren des Fadenwurms jeweils geknabert. Dabei ergab sich ein bereits bekanntes Bild: Die größte Klasse an Genen und damit an Proteinen, deren praktisch verhinderte Produktion die Lebensspanne verlängerte, umfasst Regulatoren der Mitochondrienfunktion. Auch die Inaktivierung bestimmter Komponenten der mitochondrialen Elektronentransportkette, einer zentralen Schrittfolge des Energie liefernden

Stoffwechsels, verlängert das Leben – merkwürdigerweise jedoch nur, wenn die Funktion im Jungtier reduziert wird.

Nach vorläufigen Schätzungen auf Basis dieser Studien dürfte etwa eines von fünfzig beliebigen Genen die Lebensspanne verlängern – wenn man es inaktiviert. Umgekehrt heißt das: Normalerweise verkürzen solche Erbfaktoren das Leben. Doch weshalb sind sie dann in der Evolution des Fadenwurms – und vermutlich vieler anderer Tierarten – erhalten geblieben? Nach gängiger Vorstellung ist das einzige Selektionskriterium für ein Gen seine Fähigkeit, die Reproduktionsrate seines Trägers zu verbessern. Lebensverkürzende Gene müssten also jungen Tieren irgendeinen Fortpflanzungsvorteil bieten. Wie schon Darwin spekulierte, sind Individuen jenseits des fortpflanzungsfähigen Alters für eine Spezies ohnehin kaum noch von Nutzen, was übrigens besonders für Eltern von Teenagern keine neue Erkenntnis sein dürfte.

Gentechnisch »unsterblich« gemacht

Alterungsphänomene lassen sich auch an Zellkulturen studieren. Wie Hefezellen verlieren normale Körperzellen von Säugetieren gewöhnlich nach einer bestimmten Anzahl von Zyklen ihre Teilungsfähigkeit, wenn man sie in Kultur züchtet. Dieses Phänomen wird nach seinem Entdecker als Hayflick-Limit bezeichnet. Mit jeder Teilungsrunde steigt der Anteil der Zellen, die in das Stadium der so genannten Seneszenz eintreten und sich nicht mehr vermehren.

Doch welcher Mechanismus bestimmt die Hayflick-Grenze? Bei menschlichen Zellen zum Beispiel ist zu beobachten, dass sich die Telomere – Schutzkappen an beiden Enden der Chromosomen – bei jedem Teilungszyklus verkürzen. Sinkt die Telomerlänge unter einen bestimmten Schwellenwert, kann dies die Seneszenz einleiten. Gewöhnliche Körperzellen lassen sich »unsterblich«, also unbegrenzt teilungsfähig machen, wenn eine gentechnische Manipulation es ihnen ermöglicht, dauerhaft das Enzym Telomerase zu erzeugen. Desessen Funktion besteht darin, verkürzte Schutzkappen wiederherzustellen. Die Immortalität von Krebszellen sowie embryonaler und adulter Stammzellen dürfte damit zusammenhängen, dass sie das Enzym kontinuierlich fertigen. Eine erzwungene Produktion in den Körperzel-

len eines Erwachsenen könnte womöglich den alterungsbedingten Niedergang umkehren oder zumindest verlangsamen. Kritiker warnen jedoch, dies müsse vermutlich mit einer drastisch erhöhten Krebsrate erkauft werden – ein sicher inakzeptabler Preis.

Die Lebensspanne kultivierter Zellen lässt sich durch weitere Manipulationen beeinflussen. Zum Beispiel verzögert eine verringerte Sauerstoffkonzentration im Medium die Seneszenz. Umgekehrt fördert das so genannte RAS-Gen, das die replikative Lebensspanne von Hefen reguliert, auch bei Säugetieren die Seneszenz von Körperzellen. Es trägt die Bauanweisung für ein Schaltprotein. So genannte onkogene Mutationen darin sind eng mit einer Umwandlung bereits unsterblicher Säugerzellen in Tumorzellen verknüpft. Paradoxerweise wird in normalen Zellen im Falle derselben Mutationen letztlich die Teilung irreversibel blockiert. Dies stützt die These, dass die Seneszenz wie die Apoptose – ein Selbstmordprogramm, durch das sich beispielsweise geschädigte Zellen selbst eliminieren – als Schutzmechanismus gedacht ist.

Sowohl in Hefen als auch in Säugerzellen sorgt das RAS-Gen interessanterweise dafür, dass ein hoher Pegel an reaktiven Sauerstoffspezies in den Mitochondrien entsteht. Deren Gegenwart ist übrigens bei menschlichen kultivierten Zellen zur Induktion der Seneszenz erforderlich.

Über das Altern von Säugetieren ist zwar viel weniger bekannt, doch zeigen sich zahlreiche Parallelen zu einfachen Organismen und kultivierten Zellen. Zum Beispiel existieren mehrere genetisch unterschiedliche Stämme von langlebigen Mäusen, die sich durch einen Mangel an Hormonen wie dem Wachstumshormon und IGF-1 auszeichnen. Dieses Muster erinnert zumindest entfernt an die langlebigen Fadenwürmer mit reduzierter Signalübertragung an betreffender Stelle. Mäuse mit beispielsweise einem partiell inaktivierten IGF-Rezeptor haben eine um 20 Prozent längere Lebensspanne. Gleiches gilt, wenn ihr Insulinrezeptor nur in Fettzellen inaktiviert ist. Eine ähnliche Gewebespezifität zeigte sich auch bei *C. elegans*. Die Würmer profitieren schon, wenn nur in wenigen Geweben das DAF-16-Protein verstärkt agiert.

Ein weiterer Regulator der Langlebigkeit von Säugetieren trägt das Kürzel

Aus urheberrechtlichen Gründen können wir Ihnen die Bilder leider nicht online zeigen.

Bewegung erhöht die Lebenserwartung – künftige Medikamente sollen dies auch können.

p66^{shc}. Das Protein stellt eine wichtige Komponente in einer intrazellulären Signalkette dar. Entfernt man sein Gen bei Mäusen, verlängert sich ihre Lebensspanne um grob 30 Prozent. Wie viele der langlebigen Wurm-Mutanten sind auch diese Mäuse widerstandsfähiger gegen oxidativen Stress als ihre normalen Geschwister. Zudem enthalten ihre Zellen weniger freie Radikale.

Interessanterweise scheint das Protein die Aktivität eines anderen Eiweißstoffes zu regulieren, der wie das DAF-16-Protein des Fadenwurms zur so genannten Forkhead-Familie gehört und dieses in Säugern vertritt. Anfang des Jahres berichteten Forscher, dass Forkhead-Proteine von Säugern physikalisch und funktionell auch mit den Enzymen aus der Sir2-Familie interagieren, die Acetylgruppen abspalten und von NAD abhängen. Trotz ihrer evolutionären Distanz haben also Fadenwürmer und Säugertiere offenbar einige wesentliche Gemeinsamkeiten.

Eine weitere Möglichkeit, Alterungsprozesse zu ergründen, bieten DNA-Chips. Damit lässt sich analysieren, welche Gene in einem jungen und welche in einem gealterten Gewebe wie stark aktiv sind. Nur an ihnen entstehen Boten-RNA-Moleküle als mobile Bauanweisung für die Proteinfabriken. Die verschiedenen Boten-RNAs der Zellen lagern sich an passende DNA-Schnipsel an, die als feines Mikroraster auf dem Chip angeordnet sind.

Ersten Studien zufolge ähneln sich junges und altes Gewebe erstaunlich im Expressionsniveau: Nur etwa ein bis zwei Prozent der RNAs unterscheiden sich im Gehalt um mehr als das Doppelte, vergleicht man Muskelgewebe alter und junger Mäuse. Gleiches gilt für das Hirngewebe. Wer also einer zwangsweisen Versetzung in den Ruhestand entgehen möchte, könnte argumentieren, dass er auf zellulärer Ebene wohl noch mindestens 98 Prozent der Effektivität jüngerer Mitarbeiter besitzt. Allerdings fallen die wenigen Gene, deren Expression mit dem Alter variiert, vor allem in Funktionsklassen, die Reaktionen auf oxidativen Stress, Entzündungsreaktionen und allgemeine Stoffwechselprozesse regulieren. Diese Aktivitätsunterschiede traten bemerkenswerterweise nicht auf, wenn die Tiere auf Schmalkost gesetzt waren.

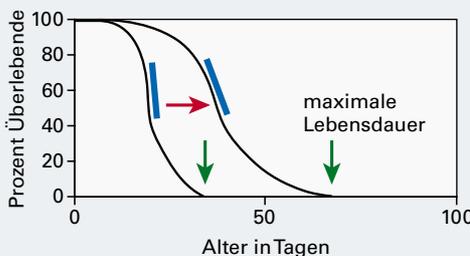
Ob Altern und Langlebigkeit bei Menschen durch eine langfristige stark

Leben und Sterben eines Wurms

Der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* ist ein beliebtes Studienobjekt der Altersforschung. Er wird im Schnitt rund drei Wochen alt. Die mikroskopischen Aufnahmen zeigen ihn als »Baby«, junges und erwachsenes Tier. Ihnen überlagert ist die zunehmende »Autofluoreszenz« des Wurms in den verschiedenen Lebensstadien. Hervorgerufen wird sie vermutlich durch oxidierte Zellbestandteile, die sich nach und nach anreichern.

Die Kurven zeigen, wie mit zunehmendem Alter der Anteil überlebender Individuen sinkt. Beide Populationen beginnen mit frisch geschlüpften Würmern. Das Gefälle der Kurven, angedeutet durch die blauen Balken, entspricht der jeweiligen Mortalitätsrate. Es gibt Gene, die nach Mutation oder Inaktivierung die maximale Lebensspanne verlängern und vermutlich dabei auch die Mortalitätsrate verändern. Dadurch verschiebt sich die Kurve nach rechts (roter Pfeil).

Typische Überlebenskurven



S. NEMOTO UND T. FINKEL, NATURE 429, 13.5.2004, S. 190



kalorienreduzierte Diät beeinflusst werden könnten, ist nicht bekannt. Verständlicherweise finden sich auch kaum Probanden für ein entsprechendes lebenslanges Experiment. Was das Altern angeht, lieferten erbliche Erkrankungen, die mit einer vorzeitigen Vergreisung einhergehen, weiteren Einblick. Am bekanntesten ist das Werner-Syndrom: Die Betroffenen bekommen schon früh beispielsweise Osteoporose, Arteriosklerose und Krebs, ihr Haar ergraut und wird schütter.

Gewebe altern verschieden schnell

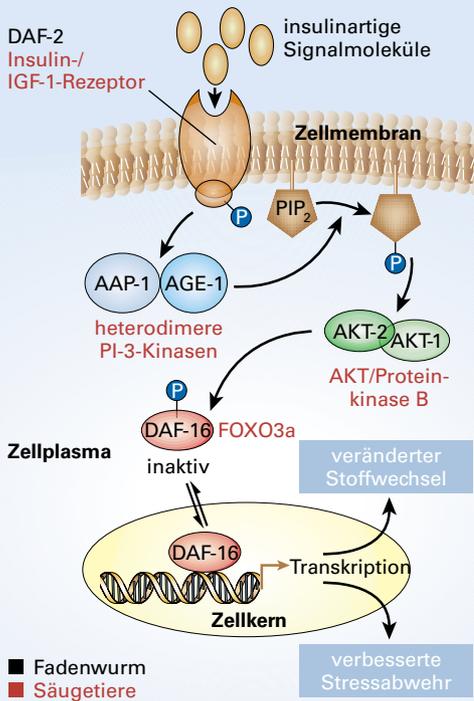
Das betreffende defekte Gen trägt die Bauanweisung für eine DNA-Helicase. Andere Mitglieder dieser Enzymfamilie stehen im Zusammenhang mit gewissen Krebsveranlagungen, wenn erblich bedingt ihre Funktion beeinträchtigt ist. Solche Enzyme spielen normalerweise of-

fenbar bei der Verdopplung, Reparatur und Rekombination der DNA eine Rolle.

Vorzeitiges Vergreisen wie beim Werner-Syndrom macht einen wesentlichen Unterschied zu einfacheren Organismen deutlich: Menschen sterben zumeist an definierten Erkrankungen und Ereignissen, während die Todesursachen niederer Organismen weniger klar zu benennen sind. Lehren uns die Erkenntnisse über biologische Signalwege, welche die Alterung regulieren, irgendetwas über die Mechanismen hinter altersbedingten Erkrankungen? Würde etwa ein Wundermittel, das den Alterungsprozess verlangsamt, zugleich die Häufigkeit von Erkrankungen wie Arteriosklerose und Krebs vermindern, die mit dem Alter so dramatisch steigt?

Im Zusammenhang mit Krebs gibt eine im letzten Jahr veröffentlichte Untersuchung am Erbgut von Hefezellen viel- ▶

Ein Protein im Visier



S. NEMOTO UND T. FINKEL, NATURE 429, 13.5.2004, S. 161

Die Lebensspanne des Fadenwurms wird unter anderem durch eine komplexe biochemische Signalkette reguliert, welche die Aktivität des Proteins DAF-16 beeinflusst. Es wirkt als Transkriptionsfaktor, steuert also andere Gene.

Der vereinfacht dargestellte Weg beginnt mit insulinartigen Molekülen, die an der Außenseite der Zellen ankommen. Wenn sie an einem Rezeptor namens DAF-2 andocken, aktiviert dies im Zellinneren ein Enzymkaskade: AAP-1-AGE-1 (violett/hellblaue Ovale) überträgt Phosphatgruppen (P) auf Phosphatidylinositol-4,5-diphosphat (PIP₂, braune Fünfecke), das wiederum AKT-1-AKT-2 (grün) aktiviert. Dieses Enzym phosphoryliert schließlich DAF-16, das dadurch nicht in den Zellkern gelangen kann.

Einige Mutationen, die mit einer Verlängerung der Lebensspanne einhergehen, erhöhen bei erwachsenen Würmern etwas die Zahl der im Kern lokalisierten DAF-16-Moleküle. Dadurch kann das Protein die Gene, die es reguliert, stärker ansprechen. Dabei handelt es sich um Gene, die insbesondere in den allgemeinen Stoffwechsel oder in die Stressadaptation involviert sind. Ein ähnlicher Signalweg findet sich bei Taufliegen. Die nächstverwandten Schlüssel-moleküle bei Säugern sind rot abgesetzt.

▷ leicht gewisse Fingerzeige: Nachkommen von älteren Mutterzellen sind genetisch hundertfach instabiler als solche von jüngeren Mutterzellen. Falls Ähnliches für menschliche Zellen gilt, sind die Krebsentstehung und die Mechanismen des Alterns möglicherweise untrennbar verbunden.

Was andere Erkrankungen angeht, so sinkt beim Menschen mit fortschreitendem Alter die Zahl im Blut zirkulierender Vorläuferzellen, die der Reparatur der innersten Wandschicht von Blutgefäßen dienen. Bei Mäusen wiederum ist zu beobachten, dass Vorläuferzellen der Skelettmuskulatur sich immer weniger teilen und immer schlechter geschädigte Areale reparieren können. Der Niedergang ist markant. Anscheinend altern verschiedene Gewebe unterschiedlich schnell. Die Erschöpfung oder Seneszenz von Vorläuferzellen (darunter auch Stammzellen) könnte sowohl zum altersbedingten Erkrankungsprozess als auch zu altersbedingten Erkrankungen beitragen. So betrachtet ließen sich Arteriosklerose, neurodegenerative und einige andere Erkrankungen als eine Art gewebespezifische vorzeitige Vergreisung auffassen.

Während des Wahlkampfes um die Präsidentschaft der Vereinigten Staaten 1992 bewegten die Wählerschaft vor allem ökonomische Themen. In ihrer Wahlkampfzentrale hatten die Unterstützer von Bill Clinton ein Banner mit dem inzwischen berühmten Satz aufgehängt: »It's the economy, stupid!« (Um die Wirtschaft geht's, Dummkopf!). Unserer Meinung nach ist das adäquate Banner für eine Zentrale der Altersforschung zurzeit: »Die freien Radikale sind's, Dummkopf!«

Gegen freie Radikale

Tatsächlich sind die zellulären Effekte freier Radikale die derzeit beste Erklärung für den Alterungsprozess bei einer Vielzahl von Spezies. Kurzgefasst besagt diese Vorstellung: Wenn die mitochondriale Stoffwechselrate mit steigendem Nährstoff- und Sauerstoffangebot zunimmt, entstehen als Nebenprodukte auch mehr reaktive Sauerstoffverbindungen – mit entsprechenden schädlichen Auswirkungen auf die Zellen.

Eine solche Theorie wurde zwar bereits vor fast fünfzig Jahren formuliert, das heutige Modell ist jedoch differenzierter (siehe Kasten rechts oben). Zum Beispiel zeichnet sich zunehmend ab,

dass die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies in der Zelle genauestens reguliert ist und dass die Effekte dieser Oxidantien nicht nur in zufällig verteilten Schäden an den Zellkomponenten, sondern auch in der direkten Regulation spezifischer Signalketten bestehen. Ferner korrelieren die Stoffwechselrate und die Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies zwar im Allgemeinen miteinander, jedoch kann ihre Beziehung komplex sein. Superoxidradikale etwa aktivieren in den Mitochondrien die Gruppe so genannter Entkopplungsproteine. Diese Eiweißstoffe können für einen Stoffwechselzustand sorgen, bei dem der Sauerstoffverbrauch steigt, aber der Gesamtgehalt an reaktiven Sauerstoffspezies fällt. Umgekehrtes passiert, wenn in Hefezellen ein Gen für ein RAS-Protein aktiviert wird.

Trotz dieser Komplexität lassen sich viele der bisher bekannten Regulationsfaktoren, welche die Lebensspanne positiv oder negativ beeinflussen, in ein vergleichsweise einfaches Schema einordnen. Ein Beispiel: Wird die Mitochondrienfunktion gehemmt – was anscheinend in vielen Fällen bei den RNA-Interferenz-Studien an Fadenwurmgenen geschah –, dann könnte der Organismus auf alternative Möglichkeiten der Energieproduktion umschalten. Diese Stoffwechselwege außerhalb der Mitochondrien sind zwar weniger effektiv, erzeugen jedoch auch weniger an reaktiven Sauerstoffspezies. Und das führte vielleicht zu der beobachteten längeren Lebensspanne.

Mutationen, die letztlich das Protein DAF-16 aktivieren, würden die Expression von Zielgenen fördern, die für die Produktion antioxidativ wirksamer Faktoren sorgen. Sie dürften auch den Stoffwechselstatus insgesamt im Körper verschieben. Eine eingeschränkte Kalorienzufuhr könnte schließlich viele Veränderungen herbeiführen, etwa einerseits die Aktivität der Insulin/IGF-1-Signalkette senken und andererseits die des Sir2-Proteins steigern. Die Folge des letzten Schritts wäre eine verminderte Genexpression und DNA-Rekombination. Unter dem Strich dürften dann weniger an reaktiven Sauerstoffspezies anfallen und zugleich freie Radikale besser abgefangen werden.

Wenn auch diese Theorie bislang die Flut experimenteller Daten am ehesten erklärt, bleiben doch störende Aspekte. Ein Beispiel: Wenn Altern so etwas wie

die Folge der »Schadstoffe« ist, die der »Verbrennungsmotor« der Mitochondrien ausstößt, dann sollten sich die Schäden durch Radikale zu einem gewissen Grad kumulieren. Hielt man jedoch Taufiegen auch nur zwei Tage bei Schmalkost, dann glich sich ihre Sterblichkeitsrate der von Fliegen an, die ihr ganzes Leben hungerten.

Länger gut leben?

Ein weiteres Beispiel: Zumindest bei Hefezellen verlängert ein reduziertes Zuckerangebot zwar die Lebensspanne, verdreifacht jedoch den Sauerstoffbedarf, weil die Zellen dann Glucose bevorzugt »verbrennen« statt vergären, was keinen Sauerstoff erfordert. Zwischen dessen Verbrauch und der Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies besteht zwar keine strenge Korrelation. Doch würde man erwarten, dass seine Verdreifachung die Konzentration freier Radikale eher erhöht als erniedrigt. Die Theorie der freien Radikale bietet also einen nützlichen, jedoch nicht widerspruchsfreien Orientierungsrahmen zum Verständnis auch unserer Alterungsprozesse. Unklar ist vor allem noch, ob erhöhte Konzentrationen an Sauerstoffradikalen die Alterung hervorrufen oder lediglich mit ihr korrelieren.

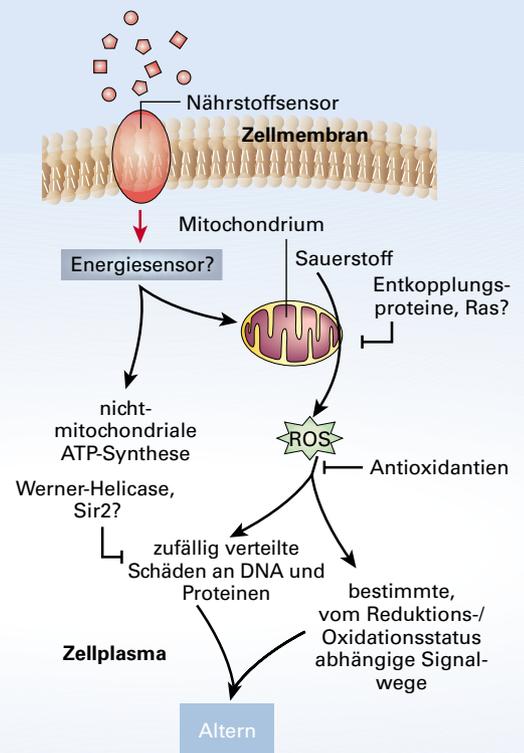
Die bisher entdeckten Gene, die bei einfach gebauten Organismen etwas mit der Regulation der Lebensspanne zu tun haben, gehören offenbar vorwiegend zu ein paar definierten Kategorien und Signalketten. Da Letztere wie auch die alterungsassoziierten Gene evolutionär konserviert sind, besteht Hoffnung, eines Tages auch beim Menschen Alterungsprozesse aufhalten und das Leben verlängern zu können – wenn dies denn wünschenswert ist. Die gesellschaftlichen Folgen solcher Eingriffe liegen auf der Hand, vor allem für die ohnehin überalterten Gesellschaften der westlichen Industrienationen.

Da eine eingeschränkte Kalorienzufuhr bei vielen Organismen zur Lebensverlängerung führt, arbeiten nicht wenige Wissenschaftler begeistert an Pharmaka, die entsprechende Effekte hervorrufen sollen. Bereits letztes Jahr wurden eine Reihe niedermolekularer, strukturell verwandter Wirkstoffe entwickelt, welche die Aktivität des Sir2-Proteins in Hefezellen steigern und so die Effekte der Kalorienrestriktion auf die Lebensdauer nachahmen. Die Hefezellen erreichten

Aktuelle Theorie der freien Radikale

Nach einer Theorie könnte Altern auf Schäden durch so genannte freie Radikale beruhen, reaktionsfreudige Sauerstoffverbindungen mit ungepaartem Elektron. Bei hohem Nährstoff- und Sauerstoffangebot steigt in den Zellkraftwerken, den Mitochondrien, die Stoffwechselrate. Dabei entstehen vermehrt solche reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) als Abfallprodukt. Ihre Konzentration dürfte die Alterungsgeschwindigkeit über zwei Mechanismen erhöhen: einerseits durch zufallsverteilte Oxidationsschäden an DNA und Proteinen, andererseits über spezielle Signalketten, die vom Reduktions-/Oxidationsstatus bestimmter Proteine abhängen. Andere Eiweißstoffe, darunter die Werner-DNA-Helicase sowie das Protein Sir2 und seine Verwandten, könnten die Lebensspanne durch Reparatur von DNA-Schäden oder Unterdrücken von Rekombinationen zwischen Chromosomen verlängern.

Zwar korreliert der Sauerstoffverbrauch mit den ROS-Konzentrationen, der Zusammenhang ist jedoch komplexer Natur. Eiweißstoffe wie Ras oder Proteine, deren Wirkung in einer Entkopplung der mitochondrialen Atmungskette besteht, verändern möglicherweise die Menge an Radikalen pro Molekül verbrauchten Sauerstoffs – durch geringeren Ausstoß oder besseres Abfangen dieser schädlichen Produkte. Eine Zelle erzeugt auch weniger an freien Radikalen, wenn sie auf nichtmitochondriale Wege ausweicht, die aber ineffizient sind. Wie sie Stoffe zwischen diesen und den mitochondrialen Stoffwechselwegen aufteilt, ist ebenfalls noch unklar.



damit selbst in einem nährstoffreichen Milieu ein höheres Alter. Für alle, die den kulinarischen Genüssen dieser Welt nicht entsagen wollen, gibt dies Anlass zu gewissem Optimismus.

Weitere viel versprechende Ansätze könnten etwa sein, die Insulin/IGF-1-Signalkette teilweise zu hemmen, das Eiweiß p66^{shc} zu blockieren oder Forkhead-Proteine moderat zu aktivieren. Selbst wenn diese Strategien beim Menschen tatsächlich das Leben verlängern würden – werden wir Mittel finden, zugleich die Lebensqualität zu wahren? Nach Auffassung einiger Wissenschaftler ist die Menagerie langlebiger Würmer, Taufiegen und Mäuse eigentlich schon erkennbar Beweis genug, dass solche Therapien zumindest funktionieren werden. Um sich jedoch klar zu machen, wie viele Rätsel es auf diesem Gebiet noch gibt, genügt ein Besuch auf einem kleinen Friedhof in Arles. Dort steht ein

Grabstein mit der schlichten Inschrift: Jeanne Calment, geboren 1875, gestorben 1997. ◁

© Nature Publishing Group



Shino Nemoto und **Tore Finkel**

arbeiten in der Abteilung für Herzkreislauf-Forschung des National Heart, Lung and Blood Institute an den US-amerikanischen Nationalen Gesundheitsinstituten in Bethesda (Maryland). Finkel leitet den molekularbiologischen Zweig. Ihr Artikel erschien erstmals unter dem Titel »Ageing and the Mystery of Arles« in Nature, Bd. 429, S.149, 2004. Er enthält die vollständige Liste der Fachliteratur.

Zensur in der Zelle. Von Nelson C. Lau und David P. Bartel, in: SdW 10/2004 S. 52

Der steinige Weg zur Anti-Aging-Pille. Von Mark A. Lane et al., in: SdW 7/2003, S. 58

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei www.spektrum.de unter »Inhaltsverzeichnis«.

AUTOREN UND LITERATURHINWEISE