

Gesund altern, aber wie?

Molekulare Grundlagen biologischer Alterungsprozesse

Biologische Systeme – sowohl Lebewesen als auch isolierte Zellen in Zellkultur – altern. Im Verlaufe dieses grundlegenden Prozesses nimmt die Leistungsfähigkeit der Systeme ab, bis der Organismus stirbt. Beim Menschen geht diese Leistungsabnahme zumeist einher mit zunehmenden leichten körperlichen und psychischen Beeinträchtigungen **1** bis hin zu schwersten Erkrankungen, wie der Alzheimer-Demenz. Bei einem zumindest in den hochentwickelten Industriestaaten zu beobachtenden rasanten Anstieg der Lebenserwartung bei gleichzeitigem Geburtenrückgang kommt es zu einer Verschiebung der Gesellschaftsstruktur hin zu immer mehr Älteren. Als Folge dieses »Ergrauen« der Gesellschaft **2** befinden sich die Gesundheits- und Sozialsysteme in den betroffenen Ländern bereits heute an den Grenzen ihrer Belastbarkeit und ein »Krieg der Generationen« um die

begrenzten Ressourcen scheint unausweichlich. Ein Ausweg aus dieser Situation ist nur durch gut koordinierte, interdisziplinäre Ansätze zu finden. Hierzu gehören politische Entscheidungen mit dem Ziel, unsere Gesundheits- und Sozialsysteme effektiv umzugestalten. Langfristig werden aber nur substanzielle Fortschritte bei der Erforschung der Mechanismen biologischen Alterns wirkliche Entlastung bringen können. Sie sind Voraussetzung für die Entwicklung wirkungsvoller Strategien zur Prävention und Therapie von Alterskrankheiten und damit zur Steigerung der Lebensqualität des Einzelnen im fortgeschrittenen Alter sowie zur nachhaltigen Entlastung der Gesundheits- und Sozialsysteme (siehe auch Interview mit Gisela Zenz »Altersforschung – eine junge Wissenschaft mit Zukunft?«, Seite 64).

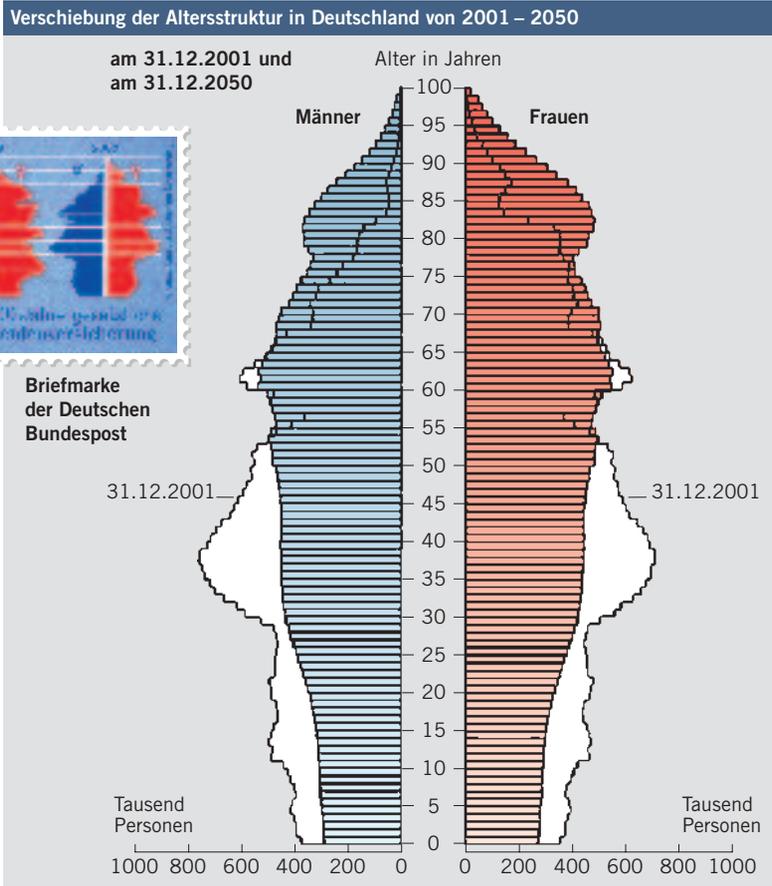
Trotz intensiver Bemühungen der biomedizinischen Grund-

lagenforschung sind die den Alterungsprozessen zugrunde liegenden Mechanismen auch heute bei keinem biologischen System ausreichend definiert. Dies liegt insbesondere an der Komplexität der Prozesse und der im Vergleich zu den großen Forschungsförderungsmaßnahmen – zum Verständnis einzelner Krankheiten wie Krebs-erkrankungen, AIDS und Alzheimer-Demenz – nur bescheidenen Förderung in diesem Bereich der Lebenswissenschaften. Eine Strategie zur Erarbeitung der grundlegenden Mechanismen des Alterns liegt daher in der Verwendung von Systemen, die im Vergleich zum Menschen weniger komplex sind.

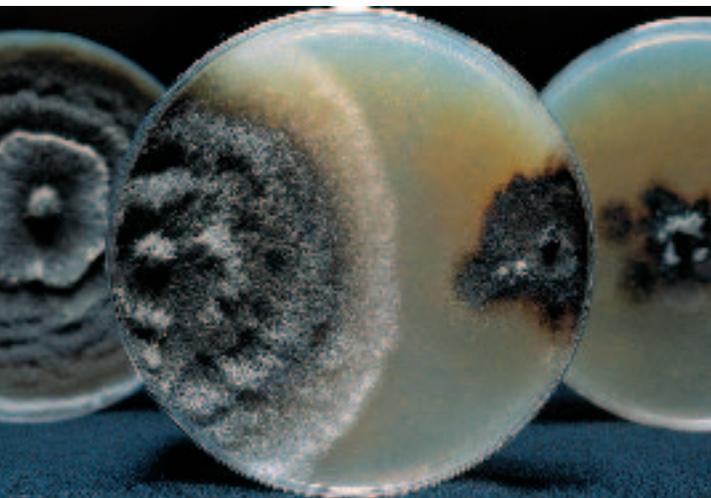
Dies sind einerseits einfache Lebewesen, wie die Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* oder der Schlauchpilz *Podospora anserina* **3**, oder aber Zellen *in vitro*, die losgelöst aus dem Gesamtorganismus in Zellkultur vorliegen. Solche Al-

1 Die späten Abschnitte im Leben des Menschen – Altern im engeren Sinne – sind geprägt durch den Rückgang von Körperfunktionen, wie Sehen und Bewegung, und enden mit dem Tod.





2 Links die Briefmarke der Deutschen Bundespost, auf der die Bevölkerungsstruktur in Deutschland getrennt für Männer (blau) und Frauen (rot) in den Jahren 1889, 1989 und 2000 gezeigt wird. Stellten 1889 die Kinder den größten Teil der Population dar, so hat in der Zeit danach eine deutliche Verschiebung zu den Älteren bei gleichzeitigem Geburtenrückgang stattgefunden. Diese Entwicklung wird sich nach Vorhersagen des Statistischen Bundesamtes in Wiesbaden in den kommenden Jahrzehnten (hier für 2050 prognostiziert) noch verschärfen. Schwerwiegende Probleme für die Rentenversicherungen werden die Folge sein.



3 *Podospora anserina*, ein Modell der experimentellen Altersforschung. Auf einer Schale mit Nährmedium wurden eine junge (links) und eine alte Kultur (rechts) zum gleichen Zeitpunkt angeimpft und über mehrere Tage kultiviert. Die beiden Kulturen unterscheiden sich sichtbar voneinander. Die alte Kultur hat ihr Wachstum eingestellt und ist abgestorben.

ternsmodelle, zu denen auch komplexere Systeme wie der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* und verschiedene Fliegenarten, aber auch Säugetiere wie Maus, Ratte und einige Affenarten gehören, bieten die Möglichkeit zur Durchführung gezielter Experimente. Einige dieser Modelle sind dabei durch vergleichsweise kurze Lebensspannen (Tage oder wenige Wochen) anstelle von vielen Jahren) charakterisiert, so dass die Auswirkungen experimenteller Veränderungen auf die Lebensspanne in praktikablen Zeitabschnitten untersucht werden können.

Trotz dieser Vereinfachungen sind Untersuchungen an Modellen dabei aussagekräftig. Der Grund dafür ist, dass zumindest grundlegende Mechanismen des Alterns über die Evolution hinweg erhalten wurden. Diese konservierten Mechanismen (»public mechanisms«) stehen dabei den Mechanismen gegenüber,

die nur auf einzelne Arten beschränkt sind (»private mechanisms«).

Altern wird durch komplexe molekulare Netzwerke kontrolliert

In den zurückliegenden Jahrzehnten intensiver Altersforschung haben sich die Vorstellungen zu den Grundlagen von Alterungsprozessen tiefgreifend verändert. Anfang der 1980er Jahre wurde eine monokausale Ätiologie favorisiert, wonach Altern auf einen Hauptgrund zurückgeht. Heute ist dagegen klar, dass komplexe molekulare Netzwerke ineinander greifen. Je gründlicher Untersuchungen durchgeführt werden, um so klarer wird aber auch, dass Einzelbefunde aus verschiedenen Studien und Systemen zusammengefasst und eine Anzahl der über 300 Alternshypothesen und -theorien zusammengeführt werden können. Ein gutes Beispiel bieten hier die mittlerweile über 50-jährigen Untersuchungen an dem Schlauchpilz *Podospora anserina*.

Mitochondrienfunktion und Instabilitäten der mitochondrialen DNA

Bereits sehr frühzeitig war bei diesem gut im Labor handhabbaren Mikroorganismus klar, dass die Lebensspanne verschiedener aus der Natur isolierter Wildtypstämme durch genetische Faktoren, aber auch durch Umweltfaktoren wie Nährmedien und Anzuchttemperatur, kontrolliert wird. Dabei zeigten klassisch genetische Untersuchungen, dass sowohl Gene im Zellkern als auch genetische Faktoren außerhalb des Zellkerns maßgeblich beteiligt sind. Diese Faktoren befinden sich dabei in den Mitochondrien, den »Kraftwerken« der Zelle, die über eine eigene Erbinformation verfügen. Die mitochondriale DNA (mtDNA) ist bei *P. anserina* sehr instabil und »zerfällt« während der Alterung. Damit geht die Information verloren, die an einem Teil der Energieumwandlung und der Generierung von Adenosintriphosphat (ATP), der »Energiewährung« der Zelle, beteiligt ist. So sind Mitochondrien alter Kulturen nicht mehr in der Lage, die im Verlaufe der Alterung geschädigten Proteine der Atmungskette, die für die ATP-Synthese essenziell sind, zu ersetzen. Die dadurch verursachte Be-

einträchtigung des Energiestoffwechsels führt zum Absterben der Kulturen.

Freie Radikale – Unerwünschte Nebenprodukte des Energiestoffwechsels

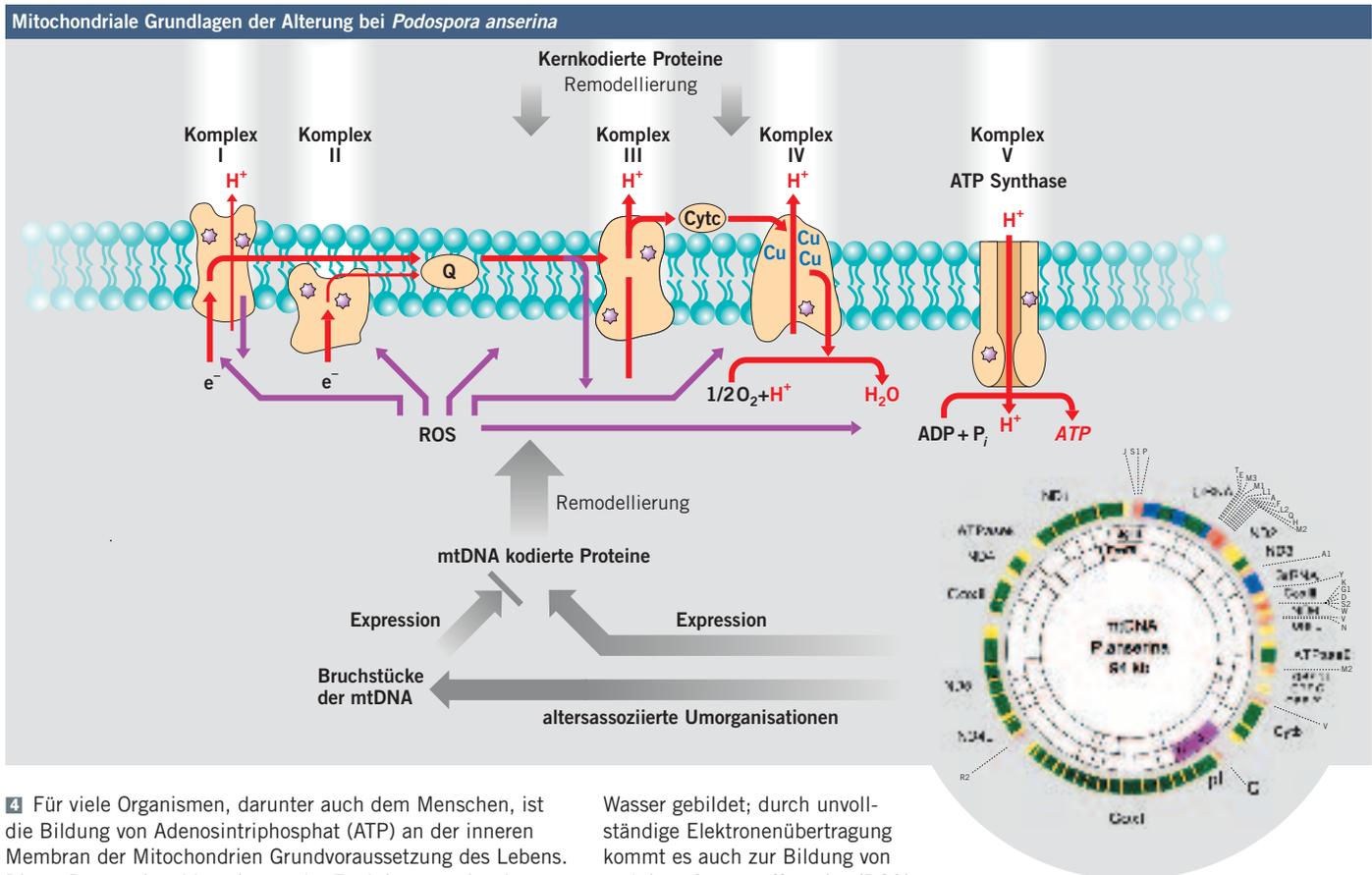
Im Verlauf der ATP-Bildung an der inneren mitochondrialen Membran werden Elektronen, die aus energiereichen Nährstoffen stammen, auf Sauerstoff übertragen. Zum größten Teil entsteht dabei unschädliches Wasser. Allerdings findet die Übertragung von Elektronen bei zirka ein bis drei Prozent des Sauerstoffs unvollständig statt, wobei anstelle von Wasser zunächst das Superoxid-

anion, eine Sauerstoffverbindung mit einem ungepaarten Elektron, entsteht. Solche als »freie Radikale« oder, aufgrund ihrer Reaktivität, allgemeiner auch als ROS (englisch für »reactive oxygen species«) bezeichnete Verbindungen sind schädlich für die Zelle, da sie versuchen, »fehlende« Elektronen von anderen Verbindungen abzuziehen. Dies setzt eine Kettenreaktion in Gang, wobei auch wichtige Biomoleküle, wie Proteine, Lipide oder Nukleinsäuren, geschädigt werden. Betrifft die Schädigung schließlich die Proteine der Atmungskette, nimmt die Effizienz ab, mit der ATP gebildet wird, während die ROS-Bildung, zunächst

konkret die des Superoxidanions, ansteigt. Die Folge: Schädigungen immer größeren Ausmaßes 4.

Wehrhaft – Enzyme gegen Radikale

Biologische Systeme sind derartigen Schädigungen allerdings nicht hilflos ausgeliefert. Enzyme wie die Superoxiddismutase, die das Superoxidanion in Wasserstoffperoxid umsetzt, sind in der Lage, die zelluläre Belastung mit »freien Radikalen« zunächst in Grenzen zu halten. Diese Enzyme werden durch Gene im Zellkern kodiert; damit steht das zelluläre Schutzsystem gegen »freie Radikale« (oder allge-



4 Für viele Organismen, darunter auch dem Menschen, ist die Bildung von Adenosintriphosphat (ATP) an der inneren Membran der Mitochondrien Grundvoraussetzung des Lebens. Dieser Prozess ist abhängig von der Funktion von einzelnen Proteinen, wie zum Beispiel Cytochrom c (cytc) oder Ubichinon (Q) sowie großen Proteinkomplexen, die aus verschiedenen Untereinheiten bestehen (Komplexe I, II, III und IV, ATP-Synthase). Die einzelnen Proteine werden zum größten Teil vom Zellkern kodiert, im Cytoplasma synthetisiert und in die Mitochondrien importiert, wo sie sich mit einigen wenigen durch die mitochondriale DNA (mtDNA) kodierten Proteinen zu den Komplexen zusammenlagern. Im Verlaufe der ATP-Bildung werden aus energiereichen Verbindungen, zum Beispiel Zuckern, stammende Elektronen über die Proteinkomplexe dieser Atmungskette transportiert und auf Sauerstoff (O₂) übertragen. Hierbei entsteht Wasser. Gleichzeitig werden Protonen (H⁺) an den Komplexen I, III und IV aus dem Inneren des Mitochondriums in den so genannten Intermembranraum transportiert. Dieser Prozess führt zu einer Energetisierung der inneren Membran, die beim Rücktransport von H⁺ durch die ATP-Synthase zur Bildung von ATP genutzt wird. Nicht immer jedoch wird im Verlaufe des Elektronentransports

Wasser gebildet; durch unvollständige Elektronenübertragung kommt es auch zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). Diese reaktiven Verbindungen schädigen alle in ihrer Nähe befindlichen Biomoleküle, darunter auch die Proteine der Atmungskettenkomplexe. Die Folge ist eine erhöhte Bildung von ROS, die wiederum zu Schädigungen führen. Geschädigte Proteine – durch violette Sterne angedeutet – können prinzipiell durch neu in der Zelle gebildete Proteine ersetzt werden. Dazu ist es notwendig, dass die diese kodierende DNA (DNA im Zellkern und mtDNA) funktionsfähig vorliegt. Bei *P. anserina* ist dies nur im jungen Zustand der Fall. Während des Alterns »zerfällt« die mtDNA und es bleiben nur Bruchstücke von ihr erhalten. Diese reichen nicht, die benötigten Proteine zu synthetisieren. Dadurch sind die im Verlaufe der Alterung sich anhäufenden Schäden in der mitochondrialen Atmungskette nicht »reparierbar«. Letztendlich kommt es durch diese Beeinträchtigung von »Remodellierungsvorgängen« zu einer Abnahme der ATP-Bildung und schließlich zum Tod der entsprechenden alternen Kulturen.

meiner: gegen »oxidativen Stress«) unter genetischer Kontrolle. Die Zelle kann, zumindest in begrenztem Maß, zum einen geschädigte zelluläre Einheiten, wie etwa die Atmungskomplexe in der mitochondrialen inneren Membran, durch zelluläre »Reparaturvorgänge« funktionsfähig halten und zum anderen schädliche ROS »entschärfen«; damit ist die Zelle offensichtlich zumindest halbwegs gegen die Folgen von oxidativem Stress gerüstet. Verschiebungen dieses Gleichgewichts führen allerdings zu nicht-reversiblen Schädigungen, Funktionsverlusten und letztlich dem Tod der Systeme. Ein Verständnis der molekularen Grundlagen, die diesen Verschiebungen zugrunde liegen, sind der Schlüssel für das Verständnis von Alterungsprozessen.

Das hier dargestellte Szenario wird durch eine Reihe genetisch veränderter *P. anserina*-Stämme gestützt, in denen genetische Veränderungen zu einer Verlängerung der Lebensspanne führen. So wird zum Beispiel in einigen Mutanten, in denen Teile der normalen mitochondrialen DNA (mtDNA) fehlen, der Rest der mtDNA stabilisiert. Der

normalerweise während des Alterns stattfindende Zerfall der mtDNA ist hier unterbunden. Die mtDNA steht damit für die Synthese von Komponenten der Atmungskette, als Ausgleich für Bestandteilen, die durch ROS geschädigt wurden, dauerhaft zur Verfügung. Die entsprechenden Mutanten scheinen unsterblich zu sein. Anstelle von 25 Tagen (mittlere Lebensspanne des Wildstamms) lebt zum Beispiel einer dieser Stämme seit nunmehr rund 20 Jahren.

Ein anderer Grund der Lebensverlängerung liegt in Stämmen vor, die aufgrund spezifischer Mutationen oder gezielter gentechnischer Manipulationen nicht mehr zur »Standardatmung«, die zur Bildung von vergleichsweise viel ROS führt, fähig sind. So führt etwa die Ausschaltung eines Transportsystems für Kupfer, ein Metall, das als Kofaktor der Cytochrom-Oxidase für die »Standardatmung« benötigt wird, zur Initiierung einer »alternativen Atmung« durch eine weitere Atmungskette. Diese ist verkürzt und bildet weniger ROS. Die entsprechenden Stämme sind zwar langlebig, bilden aber erheblich weniger ATP und wachsen deshalb deutlich langsamer.

Mitochondrien als Komponenten konservierter Alternsmechanismen

Nachdem bereits in den späten 1970er Jahren erste Befunde zur Bedeutung der Mitochondrien für Alterungsprozesse bei *P. anserina* beschrieben wurden, konnten mtDNA-Instabilitäten bei anderen, nahe mit *Podospora anserina* verwandten, Pilzen in Zusammenhang mit Alterungsprozessen gebracht werden. Auch bei Säugetieren, einschließlich dem Menschen, sind Instabilitäten der mtDNA, wenn auch nicht in dem Ausmaß wie bei *P. anserina*, während des Alterns zu beobachten. Darüber hinaus sind eine Reihe neuromuskulärer Erkrankungen durch umfangreichere mtDNA-Umorganisationen gekennzeichnet. Untersuchungen an Modellsystemen wie der Hefe *Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans* und *Drosophila melanogaster* – Systemen, in denen Mitochondrien ursprünglich weniger oder überhaupt nicht in Zusammenhang mit Alterungsprozessen gebracht wurden – haben in der letzten Zeit

deutlich gemacht, dass diese Zellorganellen offensichtlich eine bedeutende Rolle in den meisten, wenn nicht allen eukaryontischen Lebewesen spielen. Sie sind wichtige zelluläre Bausteine konservierter Alterungsmechanismen (»public mechanisms«).

Gerade diese Befunde eröffnen aber auch neue Fragen, denn in diesen Modellsystemen sind in den zurückliegenden Jahren verschiedene andere molekulare Netzwerke entdeckt worden, die bei Alterungsprozessen stärker im Vordergrund stehen. Dazu gehören zum Beispiel Signalwandlungswege wie der Insulin-ähnliche Weg, deren Komponenten durch eine Reihe von Genen kontrolliert werden. Mutieren diese, entstehen langlebige *Caenorhabditis*- und *Drosophila*-Stämme. Darüber hinaus gibt es Reaktionswege, deren »Lebensdauer« ernährungsbedingt ist: Bei einer ausgewogenen Ernährung und reduzierter Kalorienaufnahme leben verschiedene Organismen deutlich länger. Wie stehen diese Netzwerke mit den angesprochenen mitochondrialen Netzwerken in Verbindung? Zur Beantwortung dieser Fragen, die die Komplexität der bisher als vermeintlich einfach angesehenen Alternsmodelle beträchtlich erhöhen, sind erweiterte Forschungsaktivitäten erforderlich.

Ein entsprechendes Programm wird seit dem 1. Januar von der Johann Wolfgang Goethe-Universität in einem Forschungsprojekt im 6. Rahmenprogramm der Europäischen Kommission koordiniert. In diesem Projekt arbeiten elf Forscherteams aus sieben europäischen Ländern und einem Team aus Kanada zusammen. Ziel des Programms, das von Prof. Dr. Heinz Osiewacz koordiniert wird, ist es, die Rolle der Mitochondrien in konservierten Mechanismen des Alterns an verschiedenen Alternsmodellen experimentell zu untersuchen. Zwei Teilprojekte werden dabei an der Universität Frankfurt bearbeitet. Im Arbeitskreis von Prof. Dr. Heinz Osiewacz steht das Alternsmodell *Podospora anserina* im Vordergrund der Untersuchungen. Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Jürgen Bereiter-Hahn vom Zoologischen Institut bearbeitet das Teilungs- und Fusionsverhalten der Mitochondrien in Säugetierzellkulturen im Verlauf der Alterung. ◆

Der Autor

Prof. Dr. Heinz D. Osiewacz, 49, studierte Biologie an der Ruhr-Universität Bochum, wo er 1984 über die molekularen Grundlagen der Alterung beim Pilz *Podospora anserina* promovierte. 1984 und 1985 arbeitete er im Labor von Prof. Dr. Lee McIntosh, Plant Research Laboratory, Michigan State University, East Lansing (USA), als Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Nach seiner Rückkehr an die Ruhr-Universität beschäftigte er sich erneut mit der Alternsforschung und wechselte 1990 an das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg. Hier leitete er die Abteilung *Molekularbiologie der Alterungsprozesse*. Er habilitierte sich 1992 an der Ruhr-Universität Bochum und erhielt im gleichen Jahr den Ruf auf eine Professur für Botanik an die Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt. Hauptarbeitsgebiet sind seither molekulargenetische Untersuchungen von degenerativen Prozessen bei Pilzen. Seit dem 1. Januar koordiniert er im Rahmen des 6. Rahmenprogramms der Europäischen Kommission ein Forschungskonsortium zur Untersuchung der Rolle der Mitochondrien in konservierten Mechanismen der Alterung. Seine Arbeiten wurden 1984 mit dem Sandoz-Preis für Gerontologie und 2001 mit dem René-Schubert-Preis ausgezeichnet.