

Zelluläre Mechanismen des Alterns

- 2.1 Übersicht über wichtige Alterstheorien – 17**
- 2.2 Akkumulation von DNA-Schäden – 18**
- 2.3 Akkumulation von mitochondrialen Schäden – 19**
- 2.4 Akkumulation von Störungen des Proteingleichgewichts (Proteostase) – 23**
- 2.5 Akkumulation von oxidativ veränderten Lipidmolekülen – 26**
- 2.6 Woher stammen die schädigenden Radikale in der Zelle und was verursachen sie? – 28**
 - 2.6.1 Oxidative Stressoren werden von der Atmungskette und von Oxidasen erzeugt – 28
 - 2.6.2 Oxidativer Stress induziert den programmierten Zelltod (Apoptose) – 32
 - 2.6.3 Oxidativer Stress verursacht Hirnschäden – 34
 - 2.6.4 Altern und Krankheiten sind oft Folgen der durch oxidativen Stress entstandenen Schäden – 34
- 2.7 Die antioxidativen Abwehrmechanismen in der Zelle sind zahlreich, vernetzt und wirken präventiv und reaktiv – 35**
 - 2.7.1 Proteine binden oder oxidieren Fenton-reaktive Metallionen – 36
 - 2.7.2 Antioxidantien reagieren direkt mit ROS – 36
 - 2.7.3 Antioxidante Enzyme reduzieren reaktive Sauerstoffspezies (ROS) – 38
 - 2.7.4 Induktion von antioxidanten Enzymen verstärkt die Präventivabwehr – 38
 - 2.7.5 Die Lipidreparatur ersetzt oder reduziert peroxidierte Fettsäuren – 39
- 2.8 Präventive Maßnahmen gegen oxidativen Stress – 39**

2.9 Die Bedeutung von Kalorienrestriktion (CR) und des Insulin/*Insulin-like growth factor* 1 (IGF-1)-Signalsystems (IIS) für das Altern – 39

2.9.1 Der Insulin/IGF-1-Signalweg – 40

2.9.2 Der Transkriptionsfaktor FOXO begünstigt ein Quieszenz-Stadium und verlängert die replikative Seneszenz – 41

2.10 Die Rolle der Telomerverkürzung für das Altern – 42

2.11 Die Rolle von Genen bei Alterungsprozessen und der Bestimmung der Lebensdauer – 45

2.11.1 Gene, die Alterskrankheiten beeinflussen – 46

2.11.2 Die antagonistische Theorie des Alterns – 46

2.11.3 Die Rolle von epigenetischen Faktoren – 47

2.12 Zusammenfassung – 47

Literatur – 48

2.1 Übersicht über wichtige Alterstheorien

Nach den Überlegungen, warum wir und alle anderen vielzelligen Organismen altern (► Kap. 1), steht nun die Frage im Zentrum, wie das geschieht. Der Mechanismus des Alterns ist ein immer mehr in den Vordergrund der wissenschaftlichen Forschung rückendes Thema, das aber schon viele Biologen seit Beginn des letzten Jahrhunderts beschäftigt hat (Rubner 1908). Eine der früh vertretenen Thesen war, dass die Stoffwechselrate, *the rate of living*, eine wesentliche Ursache für den Alterungsprozess ist: Versuche an *Drosophila* hatten in den 20er-Jahren des letzten Jahrhunderts gezeigt, dass deren Lebensdauer sich invers zu Temperaturveränderungen verhält, d. h., dass bei höheren Temperaturen – und damit einer erhöhten Stoffwechselrate – die Lebensdauer deutlich verringert ist (Pearl 1928). Dieses *rate of living*-Konzept ist auch heute in vielen Fällen innerhalb einer Spezies gültig, im Vergleich zwischen Arten mit unterschiedlichen Stoffwechselraten jedoch nur zum Teil zutreffend.

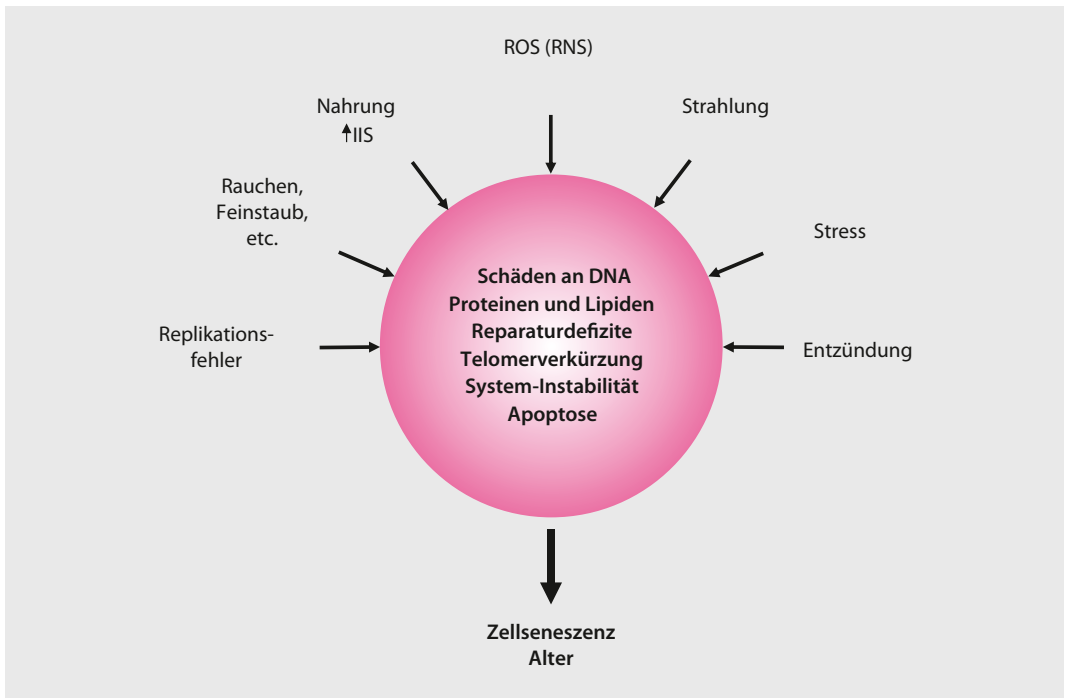
Später fand man, dass eine erhöhte Stoffwechselrate mit einer erhöhten Produktion von Radikalen, meist Sauerstoffradikalen gekoppelt ist, die allesamt Zellkomponenten schädigen. Die Produktion von Radikalen und ihre schädigenden Wirkungen wurden seitdem als wesentliche Ursache des Alterns angesehen und als »Radikaltheorie des Alterns« (Harman 1956, 1972) bezeichnet. Häufen sich **radikalinduzierte und andere Schäden**, wie Replikations- oder Translationsfehler, sowie durch Strahlung oder toxische Substanzen erzeugte Veränderungen, könnte dies die Seneszenz der Zelle oder ihren **programmierten Zelltod** bewirken. Damit wäre auch die Funktionsminderung bzw. der Leistungsabfall von Geweben und Organen zu erklären. Eine solche Akkumulation von Schäden findet man in der Tat vor allem in postreplikativen Zellen wie Nerven- und Muskelzellen, deren Reparaturkapazität geringer ist als die von proliferierenden Zellen.

Weitere Faktoren, die den Alterungsprozess beeinflussen, sind Menge und Art der Nahrung: Eine Reduktion der Kalorienzahl (**Calorie restriction**) oder bestimmter Nahrungsbestandteile verlängerten bei vielen Modellorganismen die Lebensdauer.

Daran beteiligt sind Signalketten, die von Insulin und dem *Insulin-like growth factor 1* (IGF-1) ausgehen.

Ende des letzten Jahrhunderts wurde ein weiterer Faktor des Alterungsprozesses entdeckt: die allmähliche **Verkürzung der Chromosomenenden (Telomere)** in proliferierenden Zellen. Diese Verkürzung kommt dadurch zustande, dass bei jeder Replikationsrunde die Enden der DNA-Stränge aus mechanischen Gründen nicht komplett verdoppelt werden können. Um zu verhindern, dass dadurch Gene beschädigt werden, haben die Zellen sog. Telomere, d. h. **informationslose Chromosomenenden** entwickelt, die aber mit der Zahl der Replikationszyklen und zunehmendem Alter kürzer werden, bis schließlich auch die informationshaltigen Teile des DNA-Strangs geschädigt oder die **Stabilität der Chromosomen** beeinträchtigt wird. Das geschieht hauptsächlich bei proliferierenden Gewebezellen, während Keimbahn-, Stamm- und Krebszellen ein Enzym, die **Telomerase**, produzieren, das die Telomere nach jeder Replikationsrunde wieder verlängert. Auch dieser Faktor, die Telomerverkürzung, funktioniert – ähnlich wie die Schadenakkumulation – wie eine Sanduhr, die bestimmte mittlere Lebensdauern festlegt (Rensing et al. 2001).

In den letzten Jahren rücken außerdem zahlreiche **Gene und deren Proteine** in den Vordergrund der Altersforschung. Über- und Unterfunktion dieser Gene beeinflussen den Alterungsprozess und damit die Lebensdauer. Sie haben mit **Stressresistenz** zu tun, mit der **Reparatur von DNA-Schäden**, mit Transportfunktionen oder **antioxidativen Wirkungen**. Daraus leitet sich die These ab, dass Altern ein programmierter art- und zellspezifischer Prozess ist, was auch aus den vorangehenden Überlegungen (► Kap. 1) hervorgeht. Zudem gibt es zahlreiche Gene, deren Mutation die Funktion bestimmter Zellen und Organe und so die Koordination von Funktionen im Organismus beeinträchtigen. Die resultierenden Dysfunktionen tragen zu einer Verringerung der Lebensdauer bei und werden oft als entscheidender Faktor für einen altersabhängigen Verlust der Organ- oder Zellhomöostase angesehen. Darüber hinaus verfrühen oder verzögern Gene den Beginn von Alterskrankheiten wie Arteriosklerose, Demenz oder Diabetes. Die ge-



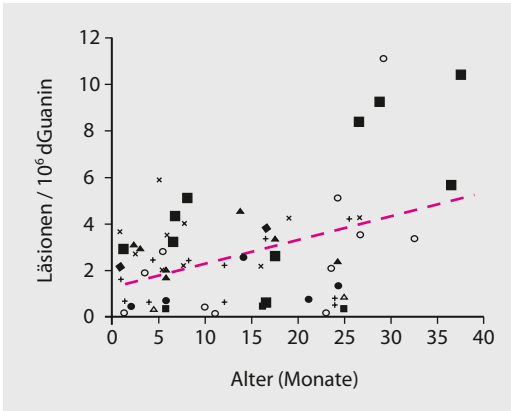
■ **Abb. 2.1** Faktoren, die den Alterungsprozess beeinflussen. IIS – Insulin/*Insulin-like growth factor*-Signalkette, RNS – reaktive Stickstoffspezies, ROS – reaktive Sauerstoffspezies

nannten Konzepte und weitere Alterungstheorien (Schulz-Aellen 1997) wurden oft als ausschließliche Erklärungen des Alterns angesehen, während man sie heute meist als **zusammenwirkende Mechanismen** in einem komplexen Alterungsprozess ansieht (■ Abb. 2.1).

Der Alterungsprozess von Organismen ist in mancher Hinsicht mit den Alterungsprozessen z. B. von Gebrauchsgegenständen wie einem Kraftfahrzeug vergleichbar: Je nach Intensität der Nutzung akkumulieren Schäden am Lack durch Straßensplitt, durch Metallabrieb in den Zylindern, durch Rost am Auspuff, Abnahme der Batteriekapazität, Verschleiß der Polster etc. (Akkumulation von Schäden). Durch geeignete Maßnahmen – Besprühen der Oberflächen, Ölwechsel, Ersatz von korrodierten Teilen – kann diese Korrosion zum großen Teil verhindert oder verzögert werden (Reparaturmechanismen). Zudem sind die Autoproduzenten durch die Wahl von korrosionsfesten Materialien, Lieferung von Ersatzteilen u. a. wesentlich an der Lebensdauer des Fahrzeugs beteiligt (programmierte Lebensdauer).

2.2 Akkumulation von DNA-Schäden

Als Grund für zelluläres Altern steht die Akkumulation von DNA-Schäden vor allem durch reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies, ROS und RNS, schon lange im Fokus der Forschung (Harman 1956; Marnett 2002). Dabei kommt es zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen, Bildung von DNA-DNA-, DNA-Protein- und DNA-Lipid-Addukten und auch zur Entstehung von Basenmodifikationen. Die Strangbrüche kommen u. a. durch Oxidation der Desoxyribose zustande, während es mehr als 100 verschiedene oxidative Basenmodifikationen gibt, am häufigsten 8-Hydroxyguanin, 5-Hydroxymethyluracil und Thyminglykol. Schätzungsweise finden in der Zelle zwischen 10^4 und 10^5 ROS-induzierte Reaktionen pro Tag in der DNA statt, die nicht immer vollständig durch DNA-Reparatursysteme beseitigt werden können, sodass es bei **postmitotischen Zellen**, d. h. bei Zellen, die sich nicht mehr teilen können, altersabhängig zu einer Akkumulation von DNA-Schäden kommt.



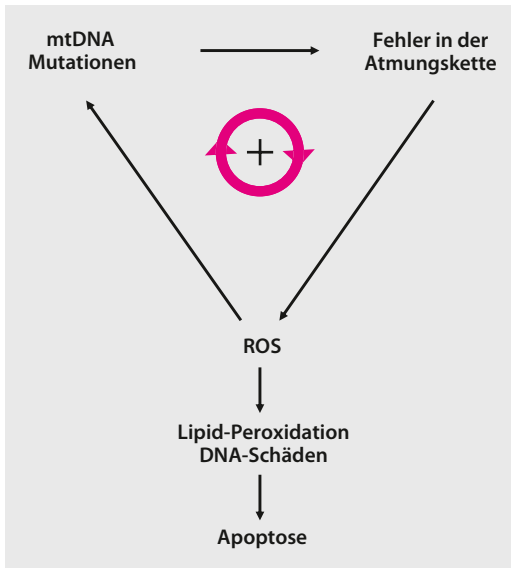
■ **Abb. 2.2** Lineare Beziehung zwischen Alter (in Monaten) und Ausmaß von oxidativ geschädigter DNA (Lesionen/ 10^6 dGuanin in Organen von Nagern). Dabei gibt es einen signifikanten Alterseffekt ($p=0,001$). Die Symbole kennzeichnen unterschiedliche Gewebe. (Nach Möller et al. 2010)

Die experimentellen Befunde über solche Schäden waren bislang widersprüchlich: Es zeigten sich sowohl mit dem Alter zunehmende DNA-Veränderungen als auch gleichbleibende Werte. Eine aktuelle Metastudie, in der 69 Studien an unterschiedlichen Geweben von Nagern (Maus, Ratte) ausgewertet wurden, ergab jedoch eindeutige Ergebnisse hinsichtlich der Akkumulation von oxidativen DNA-Schäden in bestimmten Geweben (Möller et al. 2010): Vor allem in Organen mit **begrenzter Proliferation** wie Gehirn, Herz, Muskel, Leber, Niere und Pankreas zeigte sich ein signifikanter Trend zur altersabhängigen Akkumulation von oxidativ geschädigter DNA – gemessen vor allem an der Menge von 8-Oxo-7,8-dihydroguanin (■ Abb. 2.2). Im Gegensatz dazu treten solche Veränderungen selten oder gar nicht in stark proliferierenden Geweben auf wie Darm, Milz und Hoden. In den untersuchten Geweben von Nagern ist die Varianz der Messwerte verschiedener Studien aufgrund zahlreicher Einflussgrößen sehr ausgeprägt, trotzdem gibt es eine hoch signifikante Assoziation zwischen Alter und oxidativ geschädigter DNA ($p<0,001$) in gering proliferierenden Geweben. Dass die oxidative Schadenakkumulation in proliferierenden Geweben geringer oder nicht ausgeprägt ist, kann daran liegen, dass diese Gewebe eine höhere Reparaturkapazität aufweisen oder dass die

aus Stammzellen differenzierenden Zellen nur kurze Zeit dem oxidativen Stress ausgesetzt sind. Die gefundene altersabhängige Akkumulation verläuft weitgehend linear (■ Abb. 2.2), auch wenn im hohen Alter eine exponentielle Zunahme gemessen wurde.

2.3 Akkumulation von mitochondrialen Schäden

Mitochondrien werden besonders stark geschädigt: Da die genannten reaktiven Sauerstoffspezies, insbesondere die Superoxid- und Hydroxylradikale, hauptsächlich in der Nähe der **inneren Mitochondrienmembran** entstehen (s. weiter unten), sind in deren Umgebung auch die stärksten Schäden zu beobachten. Das Superoxidanionradikal wird an der inneren Mitochondrienmembran gebildet, weil schon bei physiologischer Stoffwechselaktivität stets ein kleiner Anteil von Elektronen (1–3 %) entweicht und jeweils als einzelnes Elektron auf das Sauerstoffmolekül übertragen wird. Das Radikal verursacht eine oxidative Schädigung der **mitochondrialen DNA**, die sich in engem Kontakt mit der Atmungskette an der inneren Mitochondrienmembran befindet. Durch diese Schädigungen (Punktmutationen, Strangbrüche, Deletionen von Genen) sind auch Gene betroffen, die für Proteine der Atmungskettenkomplexe codieren und die dadurch defekt werden. Das führt zu einer erhöhten Elektronenleckage und somit zu vermehrter ROS-Erzeugung, wodurch ein »Teufelskreis« mitochondrialer Zerstörung entsteht (■ Abb. 2.3). Diese »Autokatalyse« oder **positive Rückkopplung** der ROS-Schäden erklärt vermutlich einen Teil der exponentiellen Zunahme der Schäden mit der Zeit. Der oxidative Stress führt außerdem zu einer Lipidperoxidation, da die mitochondrialen Innenmembranen bei vielen Spezies einen hohen Anteil an ungesättigten Fettsäuren aufweisen (s. weiter unten). Dadurch kommt es zu einer Permeabilitätssteigerung der Mitochondrienmembranen auch für Calcium, die zu Apoptose und Nekrose führen kann. Interessanterweise zeigen Mitochondrien langlebiger Organismen eine starke Resistenz gegenüber Lipidperoxidation, was auf einer Verringerung des Anteils an mehrfach ungesättigten Fettsäuren in den Membranen beruhen könnte.



■ **Abb. 2.3** Teufelskreis. Die durch ROS verursachten Mutationen in der mitochondrialen (mt)DNA bedingen Dysfunktionen in der Atmungskette, die wiederum die Elektronenleckage und damit die ROS-Produktion erhöhen. Diese Beziehungen stellen eine positive Rückkopplungsschleife bzw. autokatalytische Verstärkung oder einen »Teufelskreis« dar, der zu einer exponentiellen Erhöhung der ROS-Schäden – etwa bei der Lipidperoxidation und Apoptosehäufigkeit – führen kann (aus Rensing et al. 2006)

Auch eine Erhöhung der Mitochondrienzahl könnte zu einer Reduzierung von mtDNA-Deletionen pro Zelle führen und damit vielleicht erklären, warum eine mitochondriale Proliferation nach mitogenen Stimuli und oxidativem Stress beobachtet wird. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass in den Zellen oft ein verzweigtes **mitochondriales Retikulum** vorliegt und nicht ellipsoide Einzelmitochondrien, wie sie oft auf elektronenoptischen Bildern erscheinen. Ob ein derartig verzweigtes Mitochondrienkompartiment zu einem progressiven Fortschreiten oxidativer mtDNA-Schädigungen führt oder den Prozess eher verlangsamt, ist noch unklar.

Schäden an Mitochondrien spielen bei Alterungsprozessen – vor allem in postmitotischen Geweben – eine wichtige Rolle. Das hat mehrere Gründe: Zum einen ist die Produktion von ATP in den Mitochondrien ein essenzieller Prozess für die Zelle, zum anderen führen Schäden an Mitochon-

drien oft zu Apoptose. Zudem sind Mitochondrien direkt den an der Atmungskette entstehenden Radikalen ausgesetzt, was zu Schäden an der DNA, Proteinen und Lipiden führt. Erhöht werden die DNA-Schäden dadurch, dass in Mitochondrien anscheinend nur ein Teil der Kern-DNA-Reparaturmechanismen existiert, wie z. B. die **Basen-Exzisions-Reparatur (BER)** und die **Mismatch-Reparatur**. Hinzu kommt, dass in der mtDNA schützende **Histone** fehlen. Die dadurch schließlich dysfunktional werdenden Mitochondrien können im Alter oft nicht mehr durch **Autophagie (Mitophagie)**, d. h. durch Abbau entsorgt werden – was zum seneszenten Zustand der Zelle beiträgt.

Mit dem Alter zunehmende Schäden in der mtDNA wurden in verschiedenen Geweben und Organismen gemessen (Übersicht: Gredilla et al. 2010). So ist z. B. das Altern des Pilzes *Podospora anserina* anscheinend mit einer Verringerung der mtDNA-Reparatur und zunehmender Instabilität der mtDNA verbunden (Soerensen et al. 2009). Bei Säugetieren waren die oxidativen Schäden von Mitochondrien in Herz- und Nervengewebe invers mit der maximalen Lebensdauer korreliert (Barja und Herrero 2000). Mäuse mit einer defekten mitochondrialen **DNA-Polymerase**, die kein *proof reading* mehr zeigte, alterten frühzeitig. Beim Menschen wurden u. a. altersabhängige DNA-Schäden an Mitochondrien verschiedener Gewebe analysiert. Einer dieser Schäden ist eine große Deletion eines Teils des ringförmigen Chromosoms (■ Abb. 2.4a), deren Häufigkeit im Herzmuskel (und Gehirn) deutlich zunimmt (■ Abb. 2.4b). Ob es sich bei diesen Deletionen um oxidative Schäden handelt oder um Fehler bei der Replikation, ist noch unklar.

Wenn man davon ausgeht, dass die Evidenz für eine altersabhängige Akkumulation von DNA-Schäden signifikant ist, folgt daraus noch nicht unbedingt, dass es eine kausale Ursache, also eine Wirkungsbeziehung zwischen der Zahl der DNA-Schäden und dem Alterungsprozess gibt. In den letzten Jahrzehnten haben sich jedoch die Hinweise für einen solchen Zusammenhang deutlich vermehrt. Einer dieser Hinweise liegt in der Tatsache begründet, dass fast alle genetisch bedingten Erkrankungen, die mit vorzeitigen Alterserscheinungen und verkürzter Lebensdauer

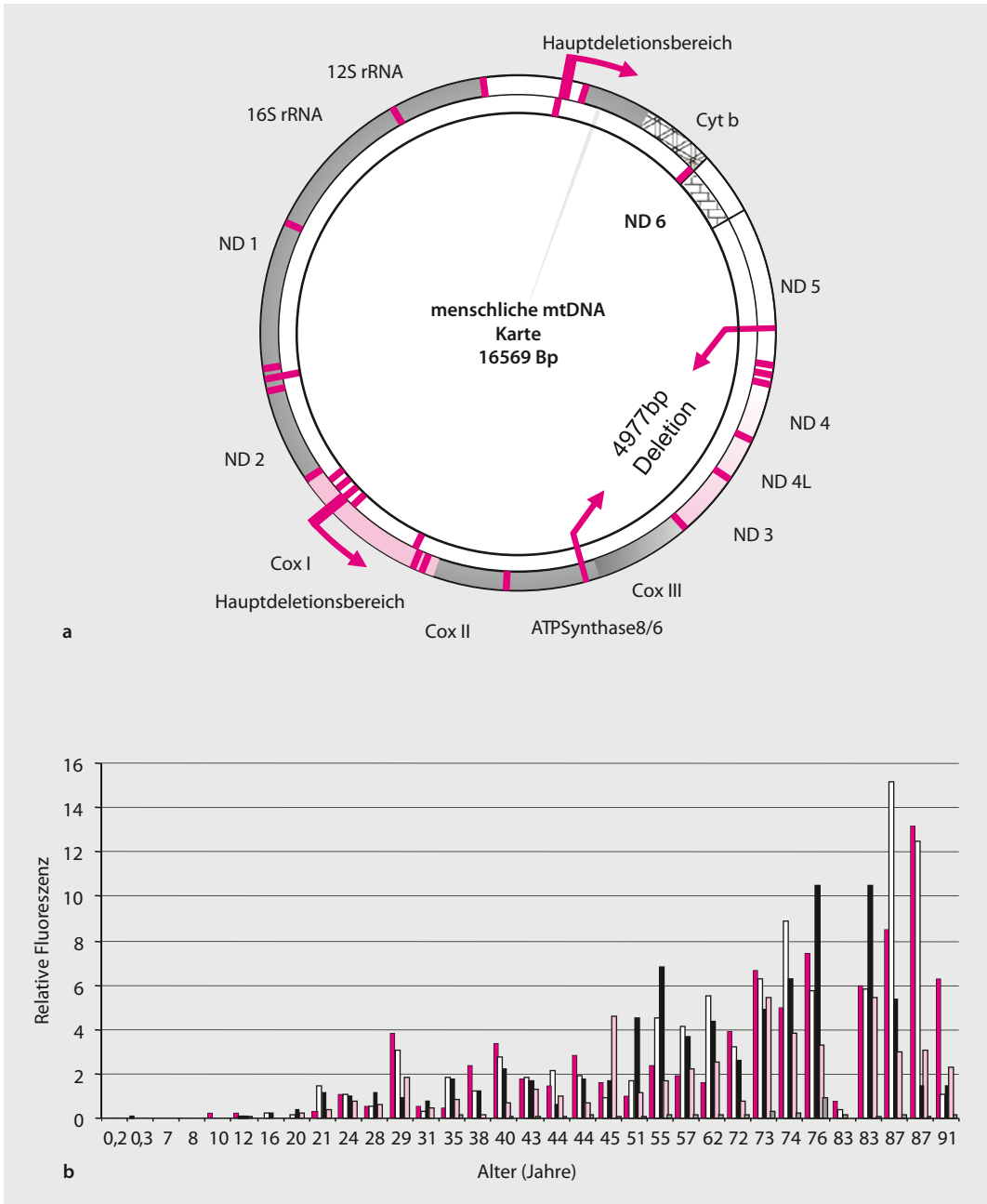


Abb. 2.4 Mitochondriales Genom des Menschen und altersabhängige Akkumulation der 4977-Bp-Deletion. **a** Mitochondriales Genom des Menschen. Das zirkuläre menschliche Genom der Mitochondrien enthält Gene für die ATP-Synthase (ATPase), den Komplex-I, die Transfer-RNA (tRNA), Cytochrom *b* und die ribosomale RNA (rRNA). Der Komplex I enthält Gene für Untereinheiten der NADH-Dehydrogenase (ND-1-5), der Komplex IV Untereinheiten der Cytochrom-Oxidase. Pfeile bezeichnen die Hauptdeletionszone der DNA sowie die »Große Deletion« von 4977 Basenpaaren (aus Rensing et al. 2006). **b** Altersabhängige Akkumulation der 4977-Bp-Deletion (*common deletion*) der mtDNA in fünf verschiedenen Hirnarealen (Substantia nigra, Putamen, Nucleus caudatus, Großhirn, Kleinhirn) von 33 hirngesund gestorbenen Personen. Ordinate: relative Fluoreszenz eines DNA-Fragments, das durch zwei Primer *rechts* und *links* von der *common deletion* durch PCR produziert wird und das Auftreten der *common deletion* anzeigt (nach Salah Mohamed in Rensing und Gossiau 2004)

■ **Tab. 2.1** Die wichtigsten Progerieerkrankungen und ihre Symptome und Auswirkungen auf die DNA-Reparatursysteme (nach Schumacher et al. 2008)

Syndrom	Progeroide Symptome	Betroffene Prozesse
Cockayne-Syndrom (CS)	Kachexie, neuronale Degeneration Verlust von Retinazellen	TC-NER
Trichothiodystrophie (TD)	Kachexie, neuronale Degeneration brüchige Haare und Nägel	TC-NER
Xeroderma pigmentosum (XP) mit CS	CS-Symptome, Überempfindlichkeit gegen Sonnenlicht mit resultierenden prämaligen Symptomen, Pigmentveränderungen, extrem hohe Inzidenz von Hautkrebs	NER
XP + DeSanctis-Cacchione-Syndrom (DSC)	Neurologische Störungen und XP-Symptome, Osteoporose, Gewichtsverlust, Sarkopenie, Bluthochdruck, Leber- und Nierendysfunktion	NER-Interstrang-Cross-link(JCL)-Reparatur
Fanconi-Anämie (FA)	Zellverluste, Krebsrisiko, Nierendysfunktion, anormale Pigmentierung, Knochenmarksdysfunktion	JCL
Ataxia telangiectasia (AT)	Fortschreitende Cerebellumdegeneration, starke Ataxie, erweiterte Blutgefäße, Immundefekte, Krebs	Doppelstrangbruch-Reaktion
Nijmegen-Breakage-Syndrom (NBS)	Immundefekte, erhöhtes Krebsrisiko, Wachstums- hemmung	Doppelstrangbruch-Reparatur und -Reaktion Telomerstabilität
Bloom-Syndrom (BLM)	Wachstumshemmung, Immundefekte, Genominstabilität, Krebs	Mitotische Rekombination
Werner-Syndrom (WRN)	Hautatrophie, dünnes graues Haar, Osteoporose, Typ-II-Diabetes, Arteriosklerose, Katarakt, Krebs	Telomerstabilität, DNA-Rekombination und -Reparatur, Helicase
Rothmund-Thomson-Syndrom (RTS)-	Wachstumsdefizit, graues Haar, jugendlicher Katarakt, Haut- und Skelettanomalien, Osteosarkome, Hautkrebs	Reparatur von oxidativen DNA-Schäden
Dyskeratosis congenita	Wachstumshemmung, Mikrocephali, geistige Behinderung, fortschreitende Immundysfunktionen, aplastische Anämie	Telomerstabilität
Hutchison-Gilford-Progerie-Syndrom	Glatzköpfigkeit, Arteriosklerose, hervortretende Kopfvenen, Defekte in der Anlage von Fettgewebe, hohe Stimme	Kernhüllen-(Lamina)funktion
Atypisches Werner-Syndrom	Atypische Symptome von WR	Kernhüllen-(Lamina)funktion
Abkürzungen s. Text.		

(oft auch mit erhöhtem Krebsrisiko) einhergehen, sogenannte **Progerien**, Mutationen in Genen aufweisen, die für die DNA-Reparatur zuständig sind (Schumacher et al. 2008).

In ■ Tab. 2.1 sind bekannte menschliche Progerien aufgelistet, deren unterschiedliche Sympto-

me sowie die zugrunde liegenden Gendefekte und Folgen für die verschiedenen DNA-Reparaturprozesse. Für die meisten dieser Erkrankungen gibt es inzwischen Mausmodelle, die entsprechende Alterserscheinungen aufweisen (Schumacher et al. 2008). Mehrere dieser Erkrankungen sind durch

einen bestimmten Reparaturmechanismus bedingt, die **nucleotide excision repair** (NER), von denen es zwei Varianten gibt, die **global genome NER** (GG-NER), die das gesamte Genom nach strangverändernden Läsionen absucht, und die **transcription-coupled repair** (TC-NER), die die DNA von aktiven Genen kontrolliert. Defekte in den Genen für diese Reparaturmechanismen finden sich z. B. beim Cockayne-Syndrom (CS), Trichodystrophie (TTD), Xeroderma pigmentosum (XP) und XP + DeSanctis-Cacchione-Syndrom (DSC). Weitere Erkrankungen wie **Ataxia telangiectasia** (AT) und das **Nijmegen-Breakage-Syndrom** (NBS) zeigen Defekte in der Reparatur von Doppelstrangbrüchen, während beim **Werner-Syndrom** und bei der **Dyskeratosis congenita** (DKC1, TERC1) der Erhalt der Telomere betroffen ist. Auch eine veränderte Funktion der Kernlamina kann Reparaturprozesse (NER) beeinflussen (**Hutchison-Gilford-Progerie-Syndrom** (HGPS)). Im Falle von Xeroderma pigmentosum ist besonders das Risiko von sonneninduziertem Hautkrebs um mehr als den Faktor 100 erhöht. Dass die Gendefekte von Reparaturmechanismen sich oft nur in speziellen Geweben bemerkbar machen, spricht nicht gegen die allgemeine Schädigung der DNA beim Alterungsprozess. Die jeweils betroffenen Gewebe weisen wahrscheinlich besondere Bedingungen auf, die dort den Defekt stärker zur Geltung kommen lassen. Ein interessanter Zusammenhang besteht anscheinend zwischen Defekten der DNA-Reparatur und einer Hemmung der somatotrophen Achse (IGF-1-Akt, ► Kap. 11).

Zusammenfassend kann man feststellen, dass ein wichtiger Teilprozess des Alterns aus einer Anhäufung von DNA-Schäden besteht. Begründet ist diese Feststellung durch:

- die beobachtete Akkumulation von DNA-Schäden in gering oder nicht proliferierenden Geweben,
- die alterungsfördernde und lebensverkürzende Wirkung von Progerieerkrankungen, d. h. von Mutationen in Genen, die für Reparaturkomplexe codieren,
- die Verminderung von Alterserscheinungen und Verlängerung der Lebenszeit durch Reduktion der ROS-induzierten DNA-Schäden.

2.4 Akkumulation von Störungen des Proteingleichgewichts (Proteostase)

Das **Proteom** der Zelle, d. h. die Gesamtheit der Proteine, funktioniert oft in Form von Netzwerken, deren altersbedingte Störungen zum Leistungsabfall von Zellen und Organen beitragen (Koga et al. 2011). Bei den Proteinen stellen vor allem die **Thiolgruppen** der **Cysteinreste** eine Achillesferse gegenüber reaktiven Sauerstoffverbindungen dar, die die Bildung von **intra- und intermolekularen Disulfidbrücken** verursachen. Zusätzlich zu diesen intermolekularen Bindungen können reaktive Sauerstoffspezies Proteinaggregate über Tyrosinreste erzeugen. Besonders ROS-sensitive Aminosäuren sind außer Cystein Histidin, Prolin, Arginin, Lysin und Methionin. Methionin wird besonders häufig durch ROS zu **Methioninsulfoxid** (Met(O)) oxidiert, was oft zu einer Beeinträchtigung der Proteinfunktion führt. Zwei Methioninsulfoxid-Reduktasen (MsrA und MsrB) arbeiten dagegen, indem sie die Reduktion von Met(O) in Proteinen zu Met katalysieren. Das **Msr-System** ist daher wichtig für die Reparatur der geschädigten Proteine, darüber hinaus wirken Methioningruppen als Radikalfänger – wenn sie durch Msr reduziert worden sind (Zhang und Weißbach 2008). Fragmentierungen von Proteinen entstehen durch Oxidation der Peptidbindung, die dann über die Bildung von **Peroxyintermediaten** gespalten wird. Diese Schäden führen zu Funktionsstörungen von Proteinen und so zu einer Beeinträchtigung von Synthese-, Abbau- und Reparaturprozessen und einer Veränderung zahlreicher Strukturproteine wie etwa von Mikrofilamenten. Als Messparameter für die Proteinoxidation wird oft die Menge an **Proteincarbonyl** und **Protein-3-Nitrotyrosin** benutzt.

Stärkere Veränderungen in diesem Netzwerk (**protein conformational disorders**) können zu schweren Erkrankungen wie neurodegenerativen Erkrankungen, Stoffwechselstörungen, Myopathien, Lebererkrankungen und Amyloidose führen (Morimoto 2008). Diese Störungen werden durch falsche Proteinfaltung, falsche Aufspaltung und veränderte posttranslationale Modifikationen verursacht, die oft zu toxischen oligomeren Strukturen, zu Proteinaggregaten und anderen Protein-

defekten führen, die den Abbau dieser Proteine behindern. Dadurch kommt es im Alter zu einer Akkumulation solcher Moleküle, die die gesamte Zellfunktion behindern. Ursachen für diese Entwicklung sind einerseits die altersbedingten Veränderungen von **Proteinüberwachungssystemen (Chaperonen)**, andererseits die ebenfalls altersbedingt geschädigten **Entsorgungssysteme** (Proteasen, Proteasomen, Lysosomen) sowie die Schädigung von Proteinen durch oxidativen Stress (ROS) und externe Faktoren (Hitze, Infekte u. a.).

Es gibt mehrere Familien von **Chaperonen** oder **Stress(Hitzeschock-)proteinen (HSP)**, die die neusynthetisierten Proteine bei der korrekten Faltung und beim gerichteten Transport in die Organellen (ER, Mitochondrien) unterstützen, aber auch den nicht mehr reparablen Proteinen zum Abbau verhelfen. HSP können darüber hinaus auch die **Apoptose** hemmen. Insgesamt sind viele dieser Chaperone in Stresssituationen (oxidativer Stress, Hitze u. a.) der Zelle gefragt, sodass eine gute Ausstattung mit HSP die Zelle stressresistenter macht und die Proteostase stabil hält. Ein Beispiel dafür ist das ER, das bei einer gestörten Proteinfaltung mit einer **unfolding protein response (UPR, Reaktion auf ungefaltete Proteine)** reagiert, die daraufhin die Chaperonmenge erhöht und die Menge der neusynthetisierten Proteine erniedrigt.

Nach ihrem Molekulargewicht werden Chaperone als HSP100, HSP90, HSP70, HSP60 und kleinere HSP von 12–42 kDa unterschieden. Chaperone spielen eine wichtige Rolle beim Altern und für die Lebensdauer. Die stressinduzierte Synthese von Chaperonen ist im Alter beeinträchtigt, aber bei hundertjährigen Menschen relativ hoch (Marini et al. 2004). Eine erhöhte Synthese von HSP hat sowohl bei ein- als auch bei vielzelligen Organismen eine längere Lebenszeit zur Folge, wie auch das Beispiel von *C. elegans* zeigt, bei dem in einem genetisch gleichen Satz von Tieren zufällige Unterschiede im Gehalt an HSP16 auftraten: Diejenigen mit der höchsten Expressionsrate zeigten die längste Lebenszeit (Abb. 2.5).

Überexpression von **Mortalin**, einem mitochondrialen HSP70 oder von HSP22 erhöht ebenfalls die Lebensdauer – in diesem Fall von *Drosophila*. Die verringerte Synthese von HSP70 im Alter hängt anscheinend mit Modifikationen des **Hitze-**

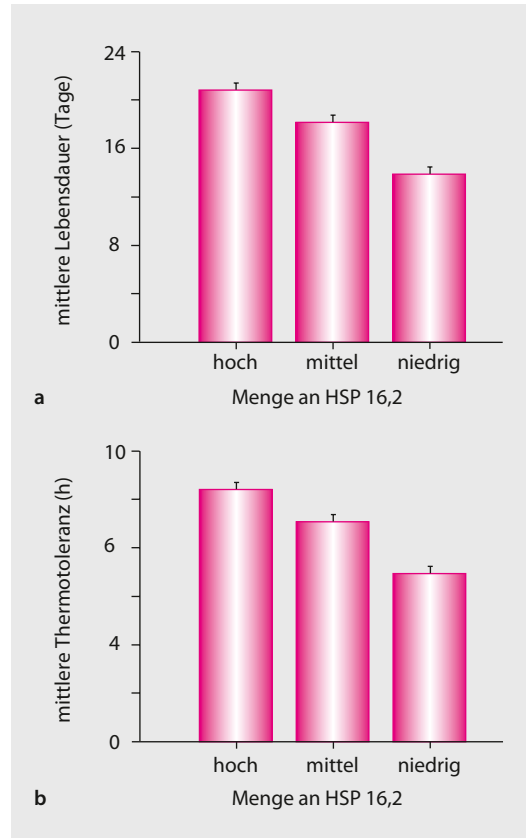


Abb. 2.5 Lebensdauer und Thermotoleranz von *C. elegans*. Eingeteilt wurde beides nach dem unterschiedlichen HSP16,2-Gehalt (gemessen mittels *green fluorescent protein* (GFP) nach einem zweistündigen Hitzeschock). **a** mittlere verbleibende Lebenszeit in Tagen, **b** mittlere Thermotoleranz (Überleben bei 35 °C in Stunden) (nach Rea et al. 2005)

schocktranskriptionsfaktors (HSF) zusammen. So wird HSF durch **Histondeacetylasen** (z. B. **Sirt1**) aktiviert, deren Aktivität sich möglicherweise mit dem Alter verändert (Westerheide et al. 2009). Zusammenfassend spricht vieles dafür, dass veränderte Proteine die Proteostase im Alter stören und die verringerte Chaperonmenge nicht mehr in der Lage ist, die Proteostase zu stabilisieren (Ben-Zevi et al. 2009).

Eine weitere wichtige Rolle in der Proteostase spielen die Abbausysteme, vor allem die **Ubiquitin/Proteasomen-Systeme (UPS)** und **Lysosomen**, deren Effizienz mit dem Alter abnimmt. Bei UPS hat man verschiedene Defekte in unterschiedlichen

Altern

Zelluläre und molekulare Grundlagen, körperliche
Veränderungen und Erkrankungen, Therapieansätze

Rensing, L.; Rippe, V.

2014, XXVI, 305 S. 150 Abb., 100 Abb. in Farbe.,

Hardcover

ISBN: 978-3-642-37732-7