

Energie der Zelle gewonnen wird. Diese haben eine eigene DNA, die ebenfalls geschädigt werden kann und repariert werden muss.

Diese Alterstheorie besagt, dass sich im Laufe der Zeit DNA-Schäden häufen und die Reparaturmechanismen irgendwann ermüden, wodurch die Funktionsfähigkeit von Zellen und Organen vermindert wird. Irreparabel geschädigte Zellen sterben durch den »programmierten Zelltod« (Apoptose) und werden abgebaut und entfernt. Es kann aber auch sein, dass sich solche Zellen in Krebszellen verwandeln (und sich ständig teilen) oder in einen Zustand der »zellulären Seneszenz« übergehen, in dem sie defekt bestehen bleiben und sich nicht weiter teilen.

Das Genom wird also im Laufe des Alters »instabiler«, die davon abhängigen physiologischen Prozesse und auch Stoffwechselffade können gestört werden, es kommt zu Funktionseinschränkungen, die sich in Altersveränderungen und schließlich Krankheiten äußern können. Die Anhäufung von DNA-Schäden im Lauf des Lebens führt so zu einer Verminderung intakter Zellen und dem alterstypischen Funktionsverlust.

Der Zusammenhang zwischen DNA-Schädigungen und Altern wurde bei Untersuchungen am Menschen entdeckt, als man nach den Ursachen von frühzeitigen Alterungs-Syndromen (Progerien), wie dem »Werner-Syndrom«, gesucht hat. Diese Erkrankung wurde erstmals 1904 vom deutschen Arzt C. W. Otto Werner (1879–1936) beschrieben. Sie ist vererbbar (autosomal rezessiv), und Betroffene entwickeln sich bis zur Pubertät ganz normal; dann setzt jedoch der typische Wachstumsschub nicht ein, die Betroffenen bleiben klein und altern schon früh, meist als junge Erwachsene. Ursache der Erkrankung sind über 70 Mutationen in der DNA. Diese führen zu vorzeitigem Ergrauen und Ausfallen der Haare und typischen Alterserkrankungen wie Grauem Star, Altersdiabetes, Verkalkungen der Achillessehne und Osteoporose (Lessel et al. 2012). Die Erforschung von frühzeitigen Alterungssyndromen war der Auslöser für diese Alterstheorie und für unzählige nachfolgende Untersuchungen an Tieren und Menschen, die heute den Zusammenhang zwischen DNA-Schäden und Alterungsprozessen belegen.

## 2. Telomerverschleiß

Als Telomere werden die Enden von Chromosomen bezeichnet, die aus aufgefalteter DNA bestehen und die Chromosomen stabilisieren: Wenn sich eine Zelle teilt, wird die DNA in Form von Chromosomen erst verdoppelt und dann auf zwei Zellen aufgeteilt, die somit identisches Erbgut besitzen. Die Telomere sind dabei besonders gestresst, sodass bei jeder Zellteilung ein kleiner Abschnitt der dortigen DNA nicht kopiert werden kann oder verloren geht. In Zellen, die sich beständig teilen, werden diese Verluste mithilfe eines besonderen Enzyms wieder repariert, sodass im Idealfall in beiden Tochterzellen wieder ein intaktes Genom vorliegt. Dieses Enzym, die sogenannte Telomerase, besteht aus einer Kombination aus Proteinen und RNA. Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass die Lebensdauer eines Organismus mit der Aktivität seiner Telomerase einhergeht (Behl und Ziegler 2016).

Langlebige Organismen sind in der Lage, durch die Reparaturarbeiten der Telomerase das Genom über viele Zellteilungen hin stabil zu halten. Überschreitet der Verlust an DNA in den Telomeren jedoch eine kritische Menge, geht die Zelle entweder in einen Ruhezustand (Seneszenz) über, oder sie stirbt und wird vom Organismus abgebaut.

Die Länge der Telomere in weißen Blutkörperchen (Leukozyten) wird heute als ein Marker für das biologische Altern und das Sterblichkeitsrisiko angesehen (Boonekamp et al. 2013). So wurde in Studien beobachtet, dass bei Menschen mit gesundem Lebensstil (vernünftige Ernährung, ausreichend Sport und Bewegung) die Länge der Telomere deutlich höher ist (Kameda et al. 2021).

Ein großer Teil der Daten, die man für Antiaging-Maßnahmen wie Sport und Ernährung herangezogen hat, wurde auf der Basis der Messung von Telomer-Längen erhoben. Jetzt könnte man denken, dass eine hohe Telomerase-Aktivität eine Bedingung für langes Leben sei. Ganz so einfach ist es leider nicht, denn das Reparaturenzym Telomerase hat auch eine Schattenseite: Es ist nämlich in Krebszellen verstärkt aktiv und bewirkt, dass diese sich immer weiter teilen und so Tumoren entstehen und wachsen.

In den 1960er-Jahren entdeckte der amerikanische Altersforscher Leonard Hayflick, dass sich menschliche Zellen im Reagenzglas nur etwa 50-mal teilen können und dann absterben. Dieses Phänomen wurde später als die »Hayflick-Grenze« bezeichnet. Ursache dafür ist der »programmierte Zelltod«, die sogenannte Apoptose; sie tritt auf, wenn die Telomere eine kritische Länge erreicht haben. Dann wird das Zelltod-Programm eingeleitet, die Zelle stirbt ab. Es gibt aber im Organismus Zellen, für die die Hayflick-Grenze nicht gilt: Stammzellen, aus denen spezialisierte Zellen hervorgehen, haben von Natur aus eine so hohe Telomerase-Aktivität, dass sie sich immer weiter vermehren können.

### 3. Epigenetische Veränderungen

Im Zentrum der Epigenetik steht die Frage, wie stark wir durch unseren genetischen Code »programmiert« sind und wie stark die Auseinandersetzung mit der Umwelt uns prägt und verändert.

Unsere Körperzellen haben im Zellkern identische Erbsubstanz (DNA), dennoch wird diese in unterschiedlich spezialisierten Zelltypen unterschiedlich ausgelesen und übersetzt. Als »Epigenetik« werden Regulationsprozesse beschrieben, die nicht in der DNA selbst kodiert sind. Sie beruhen auf spezifischen Änderungen an Chromosomen, auf spezifischen Proteinen und auf der Methylierung der DNA. Die epigenetischen Prozesse regulieren das Auslesen der DNA und bedingen, dass bestimmte Gene stärker oder schwächer ausgelesen werden.

Epigenetische Informationen sind nach heutigem Wissen erstaunlicherweise vererbbar und werden nach der Zellteilung auf Tochterzellen weitergegeben. Auch Krankheiten und Persönlichkeitseigenschaften können epigenetisch weitervererbt

werden. Durch epigenetische Prozesse vermag die Zelle, auf Umwelteinflüsse zu reagieren und sich veränderten Bedingungen anzupassen. Durch kleine Veränderungen in epigenetischen Markern kann es zu großen Veränderungen in der Ablesung unserer Gene kommen.

Bei der DNA-Methylierung werden Methylgruppen an bestimmte Abschnitte der Nukleotide der DNA gekoppelt, dadurch können sie die Ablesung dieser Region »ausschalten«. Methylgruppen bestehen aus einem Kohlenstoffatom und drei Wasserstoffatomen. Sie sind wichtig für die Genregulation. Auf diese Weise können aus Stammzellen unterschiedlich spezialisierte Tochterzellen entstehen.

Im Alter kommt es zu einem Verlust epigenetischer Steuerungsmechanismen. So ändert sich die Methylierung der DNA; manche Abschnitte verlieren Methylgruppen, andere werden stärker methyliert und können so zu einer »Erschöpfung« der Stammzellen führen (López-Otin et al. 2013, Behl und Ziegler 2016).

Eine wichtige Rolle beim Altern wird auch den sogenannten Histonen zugeschrieben: Histone sind Proteine (Eiweiße) mit positiver elektrostatischer Ladung, die die (negativ geladene) DNA umwickeln, verpacken und falten. Durch diese Art der Verpackung und Faltung wird die Ablesung von einzelnen DNA-Abschnitten ermöglicht oder verhindert. Daher nehmen Histone eine wichtige Funktion in der epigenetischen Regulation ein.

Auch die Histone werden in ihrem Verhalten durch die Koppelung mit Methylgruppen verändert, was die DNA-Verpackung und -Ablesung beeinflusst. Die Veränderung von Histonen wird durch die Enzymgruppe der Sirtuine reguliert, die in den vergangenen Jahren intensiv wissenschaftlich untersucht wurden, da man bei Hefezellen bei verstärkter Sirtuin-Aktivität (SIRT1) eine verlängerte Lebensdauer der untersuchten Organismen festgestellt hat. Das Sirtuin SIRT1 stabilisiert das Genom und kann auch eine positive Wirkung auf den Stoffwechsel haben. Bei Säugetieren spielen auch SIRT3 und SIRT6 eine wichtige Rolle. Diese Entdeckungen hatten die Hoffnung bestärkt, dass man eine spezifische Antiaging-Substanz finden könnte, die über Sirtuine positiv auf die Gesundheit wirkt; das heißt, man sah in den Sirtuinen eine Art Schalter für eine verlängerte Lebensdauer. Ein Hoffnungsträger war beispielsweise Resveratrol, das im Rotwein enthalten ist. Die Forschungsergebnisse hierzu werden allerdings unterschiedlich beurteilt, sodass Resveratrol und vor allem der Rotwein als Antiaging-Substanzen heute wissenschaftlich als nicht gesichert gelten.

Ein weiterer epigenetischer Prozess, der im Alter auftritt, umfasst Veränderungen in der Boten-RNA (mRNA) und die übermäßige Bildung von veränderter mRNA, die einen Einfluss auf Entzündungsprozesse und Stoffwechselprozesse hat. mRNA enthält die Informationen zum Aufbau von Proteinen. Bei Fadenwürmern und Drosophila-Fliegen gelang es, die Lebensdauer der Tiere durch die Stimulierung spezieller mRNA zu erhöhen. Die Bedeutung für den Menschen ist aber unklar.

Die Erforschung epigenetischer Mechanismen und die Suche nach therapeutischen Möglichkeiten zur Regulation der Epigenetik ist derzeit eines der interessantesten Gebiete in der Altersforschung.

## 4. Verlust der Protein-Homöostase

Unter Protein-Homöostase (oder auch Proteostase) wird das Gleichgewicht zwischen Aufbau und Abbau von Eiweißen (Proteinen) und Enzymen in der Zelle und im Organismus verstanden. Es handelt sich um die Gesamtheit der chemischen und biologischen Prozesse, die die zellulären Aktivitäten von Proteinen in Raum und Zeit kontrollieren. Das Gleichgewicht der Proteine in der Zelle zu erhalten – das wird auch »Proteinqualitätskontrolle« genannt – ist lebensnotwendig für die Funktion der Zelle und des gesamten Organismus.

Im Alter kommt es vermehrt zu fehlerhaften Bildungen und Faltungen von Proteinen (Koga 2011, Behl und Ziegler 2016). Chaperone sind Proteine, die in Zellen für die richtige Faltung von Proteinen zuständig sind. Sie haben eine sehr wichtige Funktion für die Proteinqualitätskontrolle. Sie werden bei »Zellstress« aktiviert, wenn die Eiweiße einer Zelle geschädigt werden, und sind für Reparaturen zuständig. Im Alter wird die Funktion dieser Chaperone zunehmend eingeschränkt, sodass fehlerhafte Proteine entstehen und sich in der Zelle ablagern.

Dieser Proteinabfall wird von einer gesunden Zelle durch den Prozess der »Autophagie« abgebaut. Autophagie ist aus dem griechischen autophagos abgeleitet, das »sich selbst verzehrend« bedeutet. Der Proteinabfall wird dabei von Hüllen (Membranen) umgeben, durch unterschiedliche Enzyme und Mechanismen zerlegt und aufgelöst.

Fällt im Alter vermehrt Proteinabfall durch fehlerhaften Proteinaufbau oder durch verminderten Abbau an, verklumpen die Proteinreste in der Zelle miteinander und bewirken auf diese Weise Funktionsstörungen der Zellen. Solche Proteinablagerungen findet man in den meisten Zellen gealterter Lebewesen: Beim Menschen besonders bekannt sind die Proteinablagerungen in Zellen bei der Alzheimer- oder der Parkinson-Erkrankung oder auch beim grauen Star (Katarakt).

Bei Fliegen, Würmern, Hefen und Mäusen hat man experimentell durch den pharmakologischen Wirkstoff Rapamycin, einem Produkt aus der Bakteriengruppe der Streptomyzeten, die Auflösung von Proteinresten in der Zelle gefördert und dadurch die Lebensdauer der Organismen verlängert. Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf den Menschen ist bislang so allerdings nicht möglich und wird von Wissenschaftlern sehr kontrovers diskutiert.

## 5. Deregulierte Wahrnehmung von Nährstoffen

Der Einfluss von Stoffwechselprozessen auf das Altern wird derzeit wissenschaftlich verstärkt erforscht. Ausgangspunkt dieser Alterstheorie waren Erkenntnisse über die kalorische Restriktion.

Unter der kalorischen Restriktion versteht man, dass Organismen länger leben, wenn sie weniger Nahrung zu sich nehmen: länger gesund leben durch weniger essen. Schon 1933 publizierte der US-amerikanische Biochemiker und Gerontologe Clive McCay

die Ergebnisse von Tierversuchen zur kalorischen Restriktion. Die wichtigste Erkenntnis war, dass Tiere, die 30 % weniger Nahrung zu sich nahmen, ihre Lebensdauer deutlich erhöhen konnten im Vergleich zu Tieren, die unbegrenzt Nahrung zu sich nahmen.

In einem viel beachteten Übersichtsartikel zum Thema (»Extending healthy lifespan – from yeast to humans«, 2010) im Magazin Science von 2010 stellten die Forscher Luigi Fontana, Linda Partridge und Valter Longo den Forschungsstand zur kalorischen Restriktion heute dar. So ließ sich im Experiment die Lebensdauer von Hefen verdreifachen, von Würmern verdoppeln bis verdreifachen und von Mäusen um 30 bis 50 % steigern, wenn die Nahrungszufuhr reduziert wurde.

Bei Menschen ist bisher nicht wissenschaftlich ausreichend untersucht worden, ob eine Nahrungsreduktion die Lebensspanne deutlich verlängert. Es ist derzeit aber klar, dass Nahrungsreduktion positive gesundheitliche Auswirkungen hat und das Risiko für typische Alterserkrankungen wie Übergewicht, Diabetes, Bluthochdruck, Krebs und Herz-Kreislauf-Krankheiten deutlich vermindert (Most et al. 2017).

Der Mechanismus, über den die Reduktion der Nahrungszufuhr auf die Gesundheit und Lebensdauer wirkt, besteht darin, Signale und Signalwege, die Nährstoffe im Organismus verstoffwechseln, auszuschalten oder herunterzuregulieren. Bei Säugetieren sind es vor allem Stoffwechselwege, die als Signale den Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) oder das mTOR-Protein nutzen. IGF-1 ist ein Polypeptid, das als Wachstumshormon das Wachstum von Zellen anregt; das mTOR-Protein ist ein Signalgeber, der Wachstum und Überleben von Zellen steuert.

Der biologische Sinn hinter diesen Erkenntnissen: Wenn der Organismus in eine Hungerphase übergeht, werden Stoffwechselsysteme gebremst, und Zellen gehen in einen Ruhezustand über, um Hungerphasen möglichst gut zu überstehen (Fontana et al. 2010). Nahrungskarenz mit zellulärer Ruhephase bewirkt bei sehr vielen Lebewesen einen Antiaging-Effekt. Mehr Informationen zur kalorischen Restriktion beim Menschen sind im Kapitel über die Ernährung (siehe Kapitel »Ernährung«) zu finden.

## 6. Mitochondriale Dysfunktion

Mitochondrien werden häufig als »Kraftwerke« der Zellen beschrieben. Sie kommen in den Zellen von Tieren, Pflanzen und Pilzen vor, sind von einer eigenen Hülle (Membran) umschlossen und besitzen auch eine eigene DNA.

Eine der wichtigsten Funktionen der Mitochondrien ist es, durch den oxidativen Abbau von Nährstoffen Energie bereitzustellen. Bei der Energiegewinnung durch die sogenannte Atmungskette in den Mitochondrien wird ein Protonengradient über den Membranen aufgebaut.

In der Atmungskette werden auch freie Sauerstoffradikale gebildet, wie das Superoxidradikal  $O_2^-$ , die über ein zusätzliches Elektron verfügen. Die Sauerstoffradikale sind sehr reaktiv und können mit anderen Strukturen in der Zelle chemisch reagieren. Proteine, Lipide und auch die DNA können auf diese Weise durch