

Genetik des Alterns



Einleitung:

Biologische Systeme und Prozesse, so auch der Prozess des Alterns, hängen im Wesentlichen von zwei Faktoren ab: von der **Umwelt**, in der sich ein biologisches System entwickelt und von der **Genetik**, die das biologische System determiniert. Bis zu einem bestimmten Grad - mal mehr - mal weniger - beeinflussen sich diese beiden Faktoren gegenseitig und bestimmen so, was aus einem biologischen System oder Prozess wird. Welche Bedeutung hat in diesem Zusammenspiel der Faktor „Genetik“ beim Alterungsprozess?

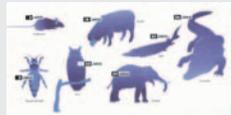


Abb. 1: Maximale Lebenserwartung verschiedener Tierarten

Gibt es eine genetische „Lebensuhr“?

Lebewesen besitzen nicht alle die gleiche Lebensspanne. Die hier aufgeführten Tierarten zeigen große Unterschiede in ihrer maximalen Lebenserwartung, so, als besäße jede Art eine eigene „innere Lebensuhr“, also ein genetisches Programm, das ihre Lebenszeit festlegt.

Beim Menschen hat sich zwar innerhalb der letzten Jahrhunderte und vor allem der letzten Jahrzehnte die **durchschnittliche Lebenserwartung** deutlich erhöht, nicht jedoch die **maximale Lebenszeit** von etwa 120 bis 130 Jahren; schon vor vielen tausend Jahren war von extrem alten Menschen die Rede (Bibel). Tatsächlich gibt es Erklärungsmodelle für genetische Programme, die die Lebensspanne von Zellen, Organen und ganzen Systemen, also individuellen Lebewesen und Arten, determinieren.

Das Klon-Schaf „Dolly“ war bei seiner Geburt fünf Jahre alt (Die Telomer-Hypothese):

Vor jeder Zellteilung muss sich die gesamte Erbinformation einer Zelle verdoppeln (Replikation), damit sie identisch auf die Tochterzellen verteilt werden kann. Die Erbinformation liegt in den Genen und diese sind linear auf den Chromosomen aufgereiht. **Abbildung 2a** zeigt, dass Chromosomen an ihren Enden durch Strukturen geschützt sind, die **Telomere** genannt wird. Telomere bestehen aus den gleichen Bausteinen wie die Erbinformation, aus DNA. Jedoch enthalten Telomere selbst keine Erbinformationen. In **Abbildung 2b** wird deutlich, dass sich zu Beginn jeder Replikation ein „Primer“ an das Ende der DNA legen muss, damit das Enzym „DNA-Polymerase“ mit der Replikation beginnen kann. Nach der Replikation wird der DNA-Bereich des Telomers, an dem der Primer gebunden hat, in normalen Körperzellen nicht wieder aufgefüllt. Auf diese Weise schrumpft die schützende Telomerhülle nach jeder Zellteilung **Abbildung 2c** bis sie schließlich ganz abgebaut ist - die Zelle stirbt. Es gibt aber auch Zelltypen, bei denen ein Enzym, die „Telomerase“, dieser Telomerverkürzung entgegenwirkt, indem es die entstandene Lücke nach jeder Zellteilung wieder mit DNA auffüllt **Abbildung 2d**.

Zelltypen des Menschen, in denen eine solche Telomereparatur stattfindet, sind die Keimzellen- und Krebszellen. Als ein Beleg für den Alterungsprozess durch Telomerabbau kann das berühmte Klon-Schaf „Dolly“ gelten. Dolly entstand aus der Zelle eines fünfjährigen Spender-Schafs, dessen Telomere bereits durch viele Zellteilungen verkürzt waren. Kürzlich starb Dolly - nicht nur viel zu früh für ein durchschnittliches Schafslieben, sondern auch nach einem viel zu früh einsetzenden und schnellen Alterungsprozess.

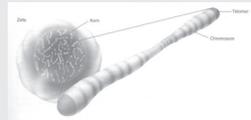
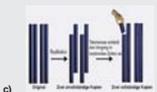
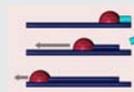


Abb. 2: a) Schema eines Zellkerns mit Chromosomen; ein Chromosom ist herausvergrößert, um die Telomere besser darzustellen.
 b) Ein „Primer“ ermöglicht der Polymerase den Start der Replikation. Nach der Replikation löst sich der Primer und hinterlässt eine Lücke.
 c) Nach jeder Zellteilung verkürzt sich so die Telomer-DNA.
 d) Das Enzym „Telomerase“ kann diese Lücke bei einigen Zelltypen (Keimzellen, Krebszellen) wieder auffüllen.



Andere genetische Ursachen der Alterung

Die Telomer-Hypothese ist nur ein Erklärungsmodell und keinesfalls der Beweis für das genetische Alterungs-Programm. So sind einige seltene genetisch bedingte Erkrankungen mit dem Erscheinungsbild einer frühen Vergreisung bekannt, die als **Progeria** bezeichnet werden und auf anderen genetischen Veränderungen beruhen als auf der Telomerverkürzung. Beim Hutchinson-Gilford-Syndrom **Abbildung 3a** beginnt die Vergreisung bereits im Kindesalter. Die Mutation nur eines Gens bedingt in diesem Fall eine Veränderung der Zellkern-Membran, in deren Folge die Zellen früh altern und schließlich absterben. Das Werner-Syndrom **Abbildung 3b** ist eine Progeria-Form des frühen Erwachsenen-Alters. Hier führt eine Mutation zur Veränderung des Enzyms „Helicase“, dessen Funktion zur sorgfältigen Entflechtung der spiralig gedrehten DNA (bei der Replikation oder bei der DNA-Reparatur) dann beeinträchtigt ist und Zellen früher altern beziehungsweise absterben lässt.



Abb. 3 a) Zwei Jugendliche mit Hutchinson-Gilford-Syndrom
 b) Etwa vierzigjährige Frau mit Werner-Syndrom

Aber nicht nur diese seltenen Beispiele zeigen, dass der genetische Anteil am Alterungsprozess sehr viel komplexer ist, als dass man ihn durch eine einzige Hypothese erklären könnte. Alle Zellen unterliegen im Laufe der Zeit einem Verschleiß, vor allem aufgrund von Stoffwechselprodukten, die zellschädigende Sauerstoffverbindungen freisetzen. Beim Menschen können genetisch gesteuerte Reparatur-mechanismen solche Schäden bis zum etwa vierzigsten Lebensjahr kompensieren. Danach beginnt offenbar die so genannte „oxidative Seneszenz“, also die Zellalterung durch unaufhaltsame Schädigungen, die auf eben diese reaktiven Sauerstoffverbindungen, aber auch auf andere Stoffwechselprodukte und Ablagerungen zurückzuführen sind.

In verschiedenen Tierexperimenten konnte tatsächlich gezeigt werden, dass ein verringerter Stoffwechsel, zum Beispiel durch Fasten, die Lebenszeit verlängert. Auch in diesem Zusammenhang spielen wieder genetische Faktoren eine entscheidende Rolle.

Dies belegt ein sehr einfach gebautes Tier, trotzdem ein „Superstar“ unter den Alterforschern: der kleine Fadenwurm „Caenorhabditis elegans“ **Abbildung 4**. Bei ihm finden sich zwei Arten von Genen, die mit dem Altern im Zusammenhang stehen - die so genannten age-Gene und clock-Gene. Bereits 1993 entdeckten US-Forscher bei C. elegans das am Alterungsprozess beteiligte Gen *daf-2*. Sie schalteten es aus und die Würmer lebten doppelt so lang. Im Jahr 1999 stellten Forscher der New Yorker Columbia-Universität eine Mutante von C. elegans vor, die bis zu vier Mal länger lebt als die Artgenossen. Die genetisch veränderten Würmer stellten große Mengen eines Enzyms her, das die Zellen vor oxidativen Prozessen schützt und so den Alterungsprozess verlangsamt.

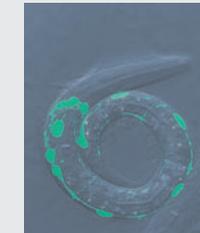


Abb. 4: Der Fadenwurm „Caenorhabditis elegans“

„Anti-Aging“ in der Genetik?

Auch wenn bei C. elegans und einigen anderen Tierarten eine Lebensverlängerung durch Genmanipulation möglich erscheint, sind entsprechende Ansätze beim Menschen schon wegen der großen Wahrscheinlichkeit induzierter Krebsentstehung kaum denkbar. Ihm bleiben nur die beschränkten Möglichkeiten einer stringenten Lebensführung und die verschiedenen kommerziellen oder nicht - kommerziellen „anti-aging“-Angebote - und die Hoffnung, dass sie den Alterungsprozess damit tatsächlich erfolgreich aufhalten können.

“You can live to be a hundred if you give up all the things that make you want to live to be a hundred”.

(“Du kannst hundert Jahre alt werden - wenn Du alle Dinge aufgibst, die Dich wünschen ließen, hundert zu werden”.)

Woody Allen

