

Molekular-Biologie des Alterns

Implikationen für die Altersmedizin (Geriatric)

Zelluläre Faktoren, Akkumulation von Zellschäden, DNA-Reparaturkomplexe, Antioxidante Enzyme, Hitzeschockproteine, Telomeraserosion, Tumorsuppressorgene, Signalwege, Quieszenz-Stadium, replikative Seneszenz, forkhead box Transkriptionsfaktor O, FOXO, IGF, silent information regulator SIR, SIR T1, Sirtuin, p53, p21, p 38, JNK, PHA-4, Akt/PKB, Resveratrol, Caenorhabidits elegans

DER TRANSKRIPTIONSFAKTOR FOXO BEGÜNSTIGT EIN QUIESZENZ-STADIUM UND VERZÖGERT DIE REPLIKATIVE SENESZENZ

FOXO wird aktiviert von einer Gruppe von relativ neu entdeckten Enzymen, den so genannten Sirtuinen (Sir – silent information regulator), die ihrerseits durch Kalorienrestriktion stimuliert werden. Diese Enzyme sind NAD⁺- abhängige Deacetylasen, die Proteine deacetylieren, wie FOXO, das dadurch aktiviert wird, während p53 und p21 – wichtige Faktoren der Seneszenz – gehemmt werden. Das Sirtuin SIR T1 wird seinerseits durch Kalorienrestriktion und oxidativen Stress stimuliert, wobei die Signalwege noch nicht klar sind. Sirtuine werden außerdem durch Substanzen wie Resveratrol (in geringen Mengen z.B. in Wein) aktiviert, das in höherer Konzentration bei Mäusen eine deutliche Verlängerung der Lebenszeit bewirkt. Ebenso können stressaktivierte Proteinkinasen (JNK und p38) den FOXO Transkriptionsfaktor stimulieren. Der aktivierte FOXO Transkriptionsfaktor bremsst auf der einen Seite die Proliferation (auch durch Hemmung von Akt/PKB) und führt daher zu einem Zustand, der als Quieszenz bezeichnet wird. Dabei scheint ein Inhibitor des Zellzyklus erhöht und ein anderer erniedrigt zu sein. Außerdem erhöht FOXO die Konzentration der antioxidanten Enzyme Fe/MnSOD und Katalase. Allerdings kann FOXO aber auch die Apoptose über eine Sensitivierung von verschiedenen apoptotischen Wegen in Gang setzen. Gegenwärtig werden Möglichkeiten einer pharmakologischen Beeinflussung der menschlichen Sirtuine diskutiert. Zudem ist ein weiterer Transkriptionsfaktor (PHA-4) bei *C. elegans* entdeckt worden, der nach Kalorienrestriktion die Lebensdauer verlängert. Diesen Faktor gibt es auch beim Menschen. PHA-4 stimuliert unter anderem die Gene für cytoplasmatische Cu/Zn-abhängige Superoxiddismutasen – was noch einmal die zentrale Rolle dieser Enzyme bei der Schadensverminderung deutlich macht.

Sirtuine werden nach einigen Stunden ohne Mahlzeit angeschaltet und aktivieren ihrerseits bestimmte Proteine: eine noch wenig verstandene Kaskade von Aktionen erhöht daraufhin Widerstandskraft und Vitalität der Zelle. Der biologische Sinn, bei hohem Nahrungsangebot Signale zur Erhöhung der Zellteilungsaktivität und gleichzeitig zur Verkürzung der Lebensdauer zu erzeugen, sie bei restriktivem Angebot dagegen zu drosseln und damit die Lebensdauer zu verlängern ist wohl evolutionär begründbar: erhöhtes Nahrungsangebot provoziert ein schnelleres Wachstum und eine früher erreichte Reproduktivität, während Nahrungsmangel zu einer verlängerten reproduktiven Lebenszeit führt.

[Die Grenzen der Lebensdauer](#)

Von welchen Zellulären Faktoren wird das Altern bestimmt?
Rensing L, Biol Unserer Zeit, 3, 2007, 190 - 199