

Schlüssel zur Langlebigkeit

Diesen Artikel können Sie als Audiodatei beziehen, siehe: www.spektrum.de/audio

Eine Hand voll Gene, die ganz verschiedenartigen Organismen über harte Zeiten hilft, kann zugleich deren Gesundheit und Lebensdauer insgesamt enorm steigern. Ihre Funktionsweise liefert vielleicht die Schlüssel, Alterskrankheiten zu bannen und auch unsere Lebensspanne auszudehnen.

Von David A. Sinclair und Lenny Guarente

Baujahr und Kilometerstand veraten recht viel über den Zustand eines Gebrauchtwagens. Der Zahn der Zeit und der Verschleiß hinterlassen unvermeidlich ihre Spuren. Mit dem Altern von Menschen erscheint es ähnlich, doch der Vergleich

hinkt. Denn es besteht ein entscheidender Unterschied: Anders als Maschinen können biologische Systeme ihrem eigenen Verfall entgegenwirken – indem sie auf äußere Belastungen reagieren und unter Energieaufwand sich schützen und Schäden reparieren.

In der wechselvollen Geschichte der zahlreichen Theorien zum Altern gab es einst die These, das Ganze sei weniger

ein Verfall als vielmehr eine aktive Fortsetzung der genetisch programmierten Entwicklung eines Lebewesens. Sobald dieses seine Geschlechtsreife erreicht habe, begännen »Alterungsgene« seine Schritte langsam, aber sicher bergab in Richtung Grab zu lenken. Nach heute gängiger Vorstellung ist Altern hingegen wirklich bloßer Verfall – verursacht dadurch, dass natürliche Mechanismen zur

► Der typische Lebensbogen neigt sich wieder, wenn Wachstum und Vitalität dem Niedergang des Alterns weichen. Ließe sich die Macht von Langlebigkeitsgenen als Bremse nutzen, würde man sich vielleicht einmal auch jenseits der 70, 90 oder gar 100 noch so jugendlich fühlen wie mit 50.



Wartung und Reparatur des Körpers schlichtweg allmählich erlahmen. Aus evolutiver Sicht besteht eben kein Grund, so die Argumentation, sie über die reproduktive Phase eines Individuums hinaus am Laufen zu halten, wenn sie nicht mehr zum Fortpflanzungserfolg beitragen.

Wie wir und andere Forscher herausgefunden haben, besitzt eine Familie von Genen dennoch die Macht, die Stärke zelleigener Abwehr- und Reparaturaktivitäten zu erhalten, unabhängig vom Alter. Eigentlich haben diese Gene mit der Fähigkeit eines Lebewesens zu tun, zeitweise widrigen Bedingungen wie Hitze, Wasser- und Nährstoffmangel zu trotzen. Sie steigern seine Chancen, solche Krisen zu überstehen, indem sie den Funktionsmodus des Körpers bestmöglich auf Überleben ausrichten. Sofern diese Gene nur lange genug aktiviert bleiben, können sie auch Gesundheit und Lebensspanne dramatisch steigern. Kurzum: Sie verkörpern das Gegenteil von »Alterungsgenen« – nämlich Langlebigkeitsgene.

Mit den Forschungen hierzu begannen wir im letzten Jahrzehnt. Unsere Überlegung damals war, dass die Evolu-

tion ein universelles Steuerungssystem hervorgebracht haben sollte, das die bereits gut untersuchten Reaktionen auf Umweltstress koordiniert. Wir hofften, eines oder mehrere übergeordnete Gene zu identifizieren, die dabei als Schaltzentrale dienen – und somit auch als Hauptregulator der Lebensspanne. Gelänge uns das, ließen sich diese natürlichen Schutzmechanismen vielleicht in Waffen gegen die Krankheiten und Verfallsprozesse umschmieden, die inzwischen offenbar synonym für menschliches Altern stehen.

Hefe als Modell

Unter den in jüngerer Zeit entdeckten Genen befinden sich tatsächlich viele, die Stressresistenz und Lebensspanne von Labororganismen beeinflussen – und daher Komponenten eines grundlegenden Mechanismus sein könnten, der widrige Bedingungen überstehen hilft (siehe Kasten S. 38). Unsere beiden Forschungslabors befassen sich aber in erster Linie mit einem speziellen Gen namens *SIR2*, das in vergleichbaren Formen bei allen bisher untersuchten Lebewesen vorkommt, einschließlich des Menschen. Zusätzlich eingebaute Kopien machen so

unterschiedliche Organismen wie Hefen, Fadenwürmer und Taufiegen langlebiger. (Ob das auch bei größeren Tieren wie Mäusen funktioniert, untersuchen wir gerade.) Als eines der zuerst erkannten Langlebigkeitsgene ist *SIR2* zugleich das bestuntersuchte. An seiner Arbeitsweise lässt sich zeigen, wie ein genetisch regulierter Überlebensmechanismus auch einen positiven Einfluss auf Gesundheit und Lebensspanne haben kann. Das ist nicht der einzige Grund, warum wir uns hier auf dieses Beispiel beschränken. Die Hinweise verdichten sich, dass *SIR2* dabei sogar der Schlüssel, der Hauptregler sein könnte.

Dass dieses Gen etwas mit Langlebigkeit zu tun hat, erkannten wir erstmals an der Bäckerhefe. Die Idee, die Ursachen für die begrenzte Lebensspanne eines solch vergleichsweise einfachen, einzelligen Organismus würde uns irgendetwas über das menschliche Altern verraten, hielten viele Wissenschaftler damals für abwegig. Doch wir ließen uns nicht beirren.

Die Bäckerhefe teilt sich asymmetrisch: Die Mutterzelle schnürt eine kleinere, aus ihr herausknospende Tochterzelle ab. Nach typischerweise etwa 20 ▷



FOTOS: CARY WOLINSKY; BEARBETUNG: JEN CHRISTIANSEN

▷ Teilungen stirbt die alternde Mutterzelle schließlich. Wie oft sie sich teilen konnte, dient als Maß für ihre so genannte replikative Lebensspanne und damit auch für Langlebigkeit.

Als einer von uns (Guarente) vor fast 15 Jahren Hefekolonien auf außergewöhnlich langlebige Zellen hin durchmusterte, um dafür verantwortliche Erbfaktoren zu finden, stieß er auf eine Mutation in einem Gen mit der Bezeichnung *SIR4*. Es trägt die Bauanweisung für eine Komponente in einem Proteinkomplex, in dem auch das Produkt von *SIR2* vorkommt. Die Mutation hatte letztlich zur Folge, dass sich das Protein von *SIR2* vermehrt an einem Abschnitt des Genoms ansammelte, der so genannte ribosomale DNA (rDNA) umfasst.

Dort reihen sich in zigfacher Wiederholung Gen-Einheiten aneinander, die für spezielle Bestandteile der zelleigenen Proteinfabriken, der Ribosomen, codieren. Mit durchschnittlich mehr als 100 dieser rDNA-Wiederholungseinheiten handelt es sich um den höchstrepitiven Abschnitt im Erbgut einer Hefezelle. Er wird leicht instabil. Repetitive Sequenzen neigen nämlich dazu, zu rekombinieren. Beim Menschen können sich dadurch beispielsweise »Stottersequenzen« in einem bestimmten Protein-Gen so weit verlängern, dass dies zur Huntington-Krankheit führt (siehe SdW 1/2004, S. 60). Auch zahlreiche andere Erkrankungen gehen auf solche Effekte zurück.

Unsere an der Hefe gewonnenen Ergebnisse legten somit nahe, dass das Altern der Mutterzellen durch irgendeine Form von rDNA-Instabilität verursacht wurde, die sich durch das Produkt des *SIR2*-Gens abmildern ließ. Tatsächlich beobachteten wir eine überraschende Form: Nach mehreren Teilungen gliedern sich Extrakopien von rDNA als Ringe aus dem Genom aus. Diese werden wie

die Chromosomen vor jeder Teilung der Mutterzelle repliziert, verbleiben jedoch danach vorzugsweise in deren Zellkern. Die sich immer mehr anhäufenden Ringe werden ihr schließlich zum Verhängnis: Vermutlich beansprucht ihr Vervielfältigen so viele Ressourcen, dass die Zelle es nicht mehr schafft, ihr eigenes Genom zu verdoppeln.

Schweigen ist Gold

Bekamen Hefezellen indes ein zusätzliches Exemplar ihres *SIR2*-Gens eingeschleust, so wurde die Bildung der rDNA-Ringe zurückgedrängt und die Lebensspanne um etwa 30 Prozent verlängert. Wie wir wenig später zu unserer Verblüffung feststellten, kam auch der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* durch Zusatzexemplare seines *SIR2*-Pendants in den Genuss eines verlängerten Lebens – hier sogar um die Hälfte. Überraschend war ein solch gleichsinniger Effekt nicht nur, weil es sich um zwei evolutionär weit getrennte Organismen handelte, sondern auch, weil sich bei diesem Wurm die Körperzellen nach dem Larvenstadium gar nicht mehr teilen. Somit musste sich sein Alterungsprozess von dem der Hefe unterscheiden. Jetzt wollten wir genau wissen, welche Aufgabe *SIR2* erfüllte.

Wie wir bald herausfanden, codierte das Gen für ein Enzym, das auf völlig neuartige Weise aktiviert wurde. Damals war bereits bekannt, dass Proteine von SIR-Genen am Stilllegen anderer Gene mitwirken. Tatsächlich steht das Kürzel für *silent information regulator*, was wörtlich »Regler stummer Information« bedeutet. Im Zellkern ist die DNA eines Chromosoms um spulenartige Komplexe aus Verpackungsmolekülen gewickelt (siehe Kasten rechts). Diese Proteine, die Histone, tragen chemische Markierungen, darunter Acetylgruppen, welche

die Packungsdichte bestimmen. Durch Entfernen von Acetylgruppen wird das Ganze kompakter, was im Fall der Hefe schließlich den kritischen DNA-Abschnitt unzugänglich macht für jene Enzyme, die sonst für den Austritt von rDNA-Ringen sorgen. Entacetylierte Bereiche von Chromosomen werden als still oder stumm bezeichnet, weil die enge Verpackung alle hier liegenden Gene auch an ihrer Ausprägung hindert.

Sir2, das Protein von *SIR2*, ist zwar nur eines von mehreren Enzymen, die Acetylgruppen von Histonen entfernen. Aber es zeichnet sich, wie wir entdeckten, durch eine Besonderheit aus: Um aktiv zu werden, benötigte es unbedingt NAD (genauer NAD⁺). Nicotinamid-adenin-dinucleotid, so der volle Name, spielt eine zentrale Rolle im Stoffwechsel jeder Zelle. Diese Beziehung elektrisierte uns. Denn dadurch war die Aktivität des Enzyms an Stoffwechselprozesse gekoppelt. Sollte hier womöglich ein Zusammenhang zu den positiven Auswirkungen einer strikt kalorienarmen Ernährung auf das Altern bestehen?

Auf Schmalkost gesetzte Tiere leben länger. Das wurde bereits vor über siebenzig Jahren entdeckt. Bis heute ist sie die berühmteste und einzige Maßnahme, die erwiesenermaßen sicher funktioniert. Allerdings muss dazu die Kalorienmenge im typischen Fall um 30 bis 40 Prozent reduziert werden, ohne dass es zu einer unausgewogenen Ernährung kommt. Ratten, Mäuse und Hunde, möglicherweise aber auch Primaten, leben dann nicht nur länger, sondern bleiben dabei auch weitaus gesünder. Die meisten mit dem Alter zunehmenden Krankheiten, darunter Krebs, Diabetes und selbst neurodegenerative Erkrankungen, treten seltener auf. Der Organismus scheint geradezu auf Überleben getrimmt zu sein. Der einzige offenkundige Nachteil dabei: Manche Lebewesen werden steril.

Seit Jahrzehnten bemühen sich Wissenschaftler, die Wirkweise der Extremdiät zu ergründen, um dieses Wissen zum Wohl unserer Gesundheit auszunutzen (siehe »Der steinige Weg zur Anti-Aging-Pille«, SdW 7/2003, S. 58). Lange wurde der günstige Effekt schlicht einer Verlangsamung des Stoffwechsels zugeschrieben – bei einer mangels »Treibstoff« gedrosselten zellulären Energieproduktion fielen auch weniger ihrer schädlichen Nebenprodukte an. Doch diese Ansicht erscheint inzwischen über-

IN KÜRZE

- ▶ Widrige Bedingungen wie **Nahrungsmangel** bedeuten Stress für den Organismus. Kontrollgene verursachen dann Veränderungen im gesamten Körper, die ihn vorübergehend ganz auf Überleben einstellen.
- ▶ Bleibt diese **Stressreaktion** langfristig aktiviert, wirkt sie bei völlig verschiedenartigen Lebewesen lebensverlängernd und zugleich krankheitsvorbeugend.
- ▶ Als übergeordnete Regulatoren dieses Überlebensmechanismus fungieren möglicherweise Gene für so genannte **Sirtuine**.
- ▶ Ein besseres Verständnis, wie sie ihren positiven Effekt auf Gesundheit und Langlebigkeit ausüben, könnte zunächst zu **Therapien gegen menschliche Alterskrankheiten** führen und schließlich allgemein zu einem längeren vitalen Leben.

holt. Denn eine beschränkte Kalorienzufuhr verlangsamt den Stoffwechsel zumindest bei Säugetieren nicht, berücksichtigt man die sich reduzierende Körpermasse. Bei Hefen und Würmern

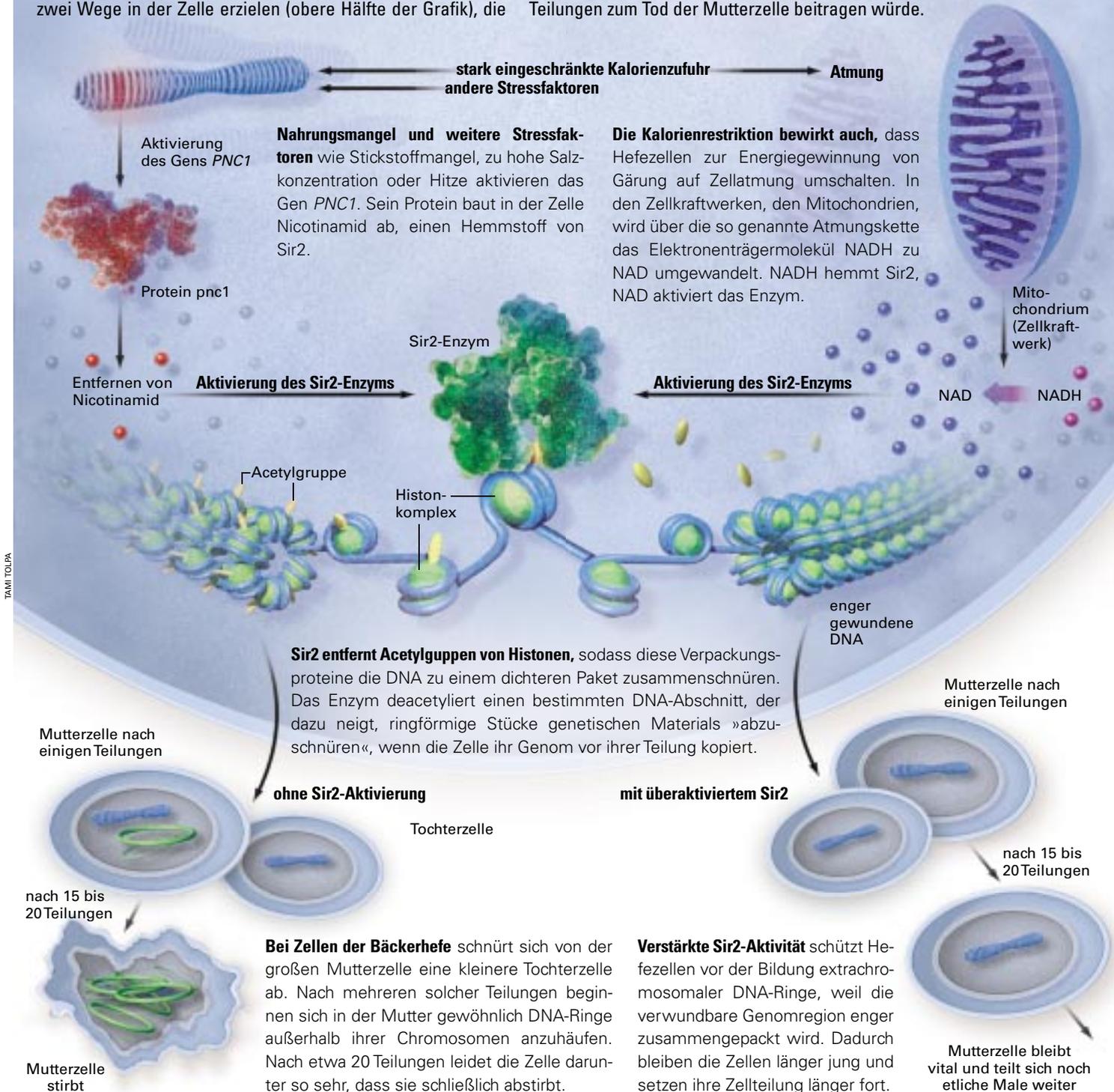
wird er sogar beschleunigt und auch verändert. Wir glauben vielmehr, dass der Kalorienmangel Stress auf den betroffenen Organismus ausübt. Ähnlich wie natürliche Nahrungsknappheit löst er

physiologische Gegenmaßnahmen aus, welche die Überlebenschancen stark verbessern. Dazu gehören bei Säugetieren Veränderungen im Bereich Energieproduktion, Zellschutz und Reparatur sowie

Wie Sir2 Hefe vor Stress schützt

Mäßiger Stress verlängert die normale Lebensspanne von Hefen um ungefähr 30 Prozent durch verstärkte Aktivierung des Enzyms Sir2. Stressfaktoren können diesen Effekt über zwei Wege in der Zelle erzielen (obere Hälfte der Grafik), die

beide zur Unterdrückung eines jeweils anderen Hemmstoffs von Sir2 führen. Das überaktivierte Enzym verhindert wiederum eine Form von Genom-Instabilität, die sonst nach rund 20 Teilungen zum Tod der Mutterzelle beitragen würde.



▷ bei der Aktivierung des zellulären Selbstmordprogramms, der Apoptose.

Um herauszufinden, welchen Part das Sir2-Enzym dabei spielen könnte, konzentrierten wir uns zunächst auf einfach aufgebaute Organismen. Wie wir feststellten, beeinflusst Nahrungsknappheit bei der Hefe die enzymatische Aktivität von Sir2 auf zwei Wegen:

► zum einen durch Anschalten eines Gens mit der Bezeichnung *PNC1*. Das von ihm codierte Enzym baut in den Zellen Nicotinamid ab – dieses dem Vitamin B3 ähnelnde Molekül hemmt das Sir2-Protein. Im Einklang mit der Vorstellung, eine Kalorienreduktion wirke als so genannter Stressor, der in den Zellen eine Überlebensantwort aktiviert, springt das *PNC1*-Gen auch bei anderen milden Stressfaktoren an wie zu warmer

oder zu salzhaltiger Umgebung. Beide Bedingungen verlängern bekanntermaßen ebenfalls die reproduktive Lebensspanne von Hefen.

► zum anderen durch Anregung der Zellatmung. Bei dieser Form der Energieproduktion entsteht nebenbei NAD (die oxidierte Form) unter Verbrauch von NADH (der reduzierten Form von NAD). Während NAD Sir2 aktiviert, hemmt NADH das Enzym. Verschiebt sich das Verhältnis der beiden in der Zelle, so wirkt sich dies somit grundlegend auf die Aktivität von Sir2 aus.

Doch ist das Protein für den lebensverlängernden Effekt auch wirklich notwendig? Eindeutig ja, wie beispielsweise ein künstliches Ausschalten seines Gens zeigte. Denn bei immerhin schon so komplexen Organismen wie der Taufflie-

ge verlängerte sich die Lebensspanne bei Nahrungsmangel nur, wenn das zugehörige Gen vorhanden war. Und weil eine erwachsene Tauffliege aus zahlreichen Geweben und Organen besteht, die denen von Säugetieren analog sind, vermuten wir, dass wahrscheinlich auch bei ihnen das entsprechende Gen erforderlich ist, damit Schmalkost diesen Effekt erzielt.

Für Menschen freilich wäre eine solche Radikaldiät keine vernünftige Option, um die Vorteile begrenzter Kalorienzufuhr zu nutzen. Erforderlich sind Wirkstoffe, welche die Aktivität von Sirtuinen – so lautet der Sammelbegriff für Sir2-artige Enzyme – in der gewünschten Weise modulieren (die Silbe »tu« steht für das gesprochene *two*, englisch zwei). Als besonders viel versprechende sirtuinaktivierende Substanz – abgekürzt

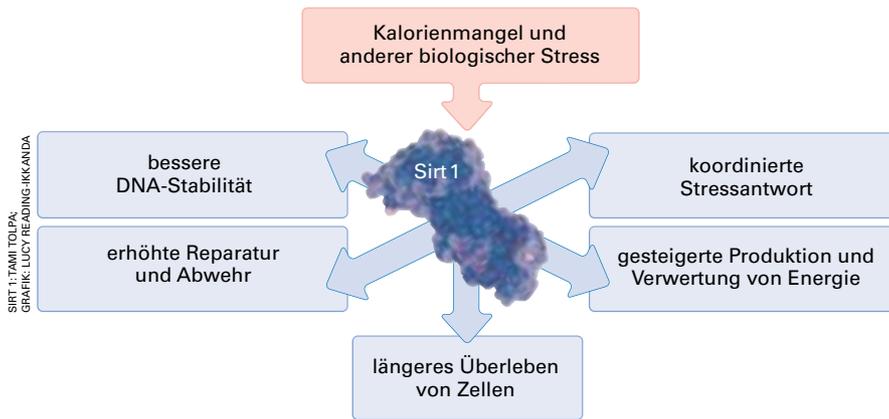
Wege zur Lebensverlängerung

Inzwischen ist ein ganzes Sortiment an Genen identifiziert, die bei verschiedenen Organismen die Lebensdauer positiv oder negativ beeinflussen können. Einige davon – darunter das Gen *SIR2* und seine Verwandten – fördern die Langlebigkeit, wenn sie in mehreren Kopien vorhanden sind oder wenn die Aktivität des Proteins, für das sie codieren, verstärkt wird. Viele andere Gene des Sortiments und ihre Proteine haben dagegen einen negativen Effekt auf die Lebensdauer, sodass hier eine Drosselung ihrer Aktivität günstig wirkt. Ein Beispiel bietet das Gen für Zellrezeptoren, an die Insulin und der insulinähnliche Wachstumsfaktor 1 (IGF-1) andocken. Es trägt bei Würmern die Bezeichnung *daf-2*. Seine Unterdrückung in ausgewachsenen Würmern greift

in die Signalwege von Insulin und IGF-1 ein und verlängert die Lebensspanne um immerhin 100 Prozent. Die Unterdrückung mehrerer anderer dieser Gene, die mit Wachstum zusammenhängen, oder ein Eingriff in die Signalkaskade, die sie in Gang setzen, fördert ebenfalls Langlebigkeit.

Einige der unten aufgelisteten Gene und ihre Proteine regulieren bei begrenzter Kalorienzufuhr Enzyme der Sir2-Familie (Sirtuine) oder werden umgekehrt von diesen gesteuert. Sie könnten daher zu einem übergeordneten regulatorischen Netzwerk für das Altern gehören. Die Autoren halten das *SIR2*-Gen und seine Verwandten für die möglichen Dirigenten dieses Netzwerks.

Gen oder Signalweg (Entsprechung beim Menschen)	Spezies und erreichte Lebensverlängerung	ist mehr oder weniger günstiger?	hauptsächlich beeinflusste Prozesse	mögliche Nebenwirkungen einer Manipulation
<i>Sir2 (Sirt1)</i>	Hefe, Wurm, Fliege / 30 Prozent	mehr	Überleben von Zellen, Metabolismus und Stressantworten	unbekannt
<i>TOR (TOR)</i>	Hefe, Wurm, Fliege / 30 bis 250 Prozent	weniger	Zellwachstum und Nährstoffeffassung	vermehrte Infektionen und Krebs
Daf-/FoxO-Proteine (Insulin, IGF-1)	Wurm, Fliege, Maus / 100 Prozent	weniger	Wachstum und Glucosestoffwechsel	Zwergwuchs, Unfruchtbarkeit, kognitive Einbußen, Gewebedegeneration
<i>Clock</i> -Gene (<i>CoQ</i> -Gene)	Wurm / 30 Prozent	weniger	Synthese von Co-Enzym Q	unbekannt
<i>Amp-1 (AMPK)</i>	Wurm / 10 Prozent	mehr	Stoffwechsel und Stressantworten	unbekannt
Wachstumshormon (Wachstumshormon)	Maus, Ratte / 7 bis 150 Prozent	weniger	Regulation der Körpergröße	Zwergwuchs
<i>p66Shc (p66Shc)</i>	Maus / 27 Prozent	weniger	Produktion freier Radikale	unbekannt
<i>Katalase</i> -Gen (<i>CAT</i>)	Maus / 15 Prozent	mehr	Entgiftung von Wasserstoffperoxid	unbekannt
<i>Prop1, pit1 (Pou1F1)</i>	Maus / 42 Prozent	weniger	Aktivität der Hypophyse	Zwergwuchs, Sterilität, Hypothyroidismus
<i>Klotho (Klotho)</i>	Maus / 18 bis 31 Prozent	mehr	Insulin, IGF-1 und Regulation von Vitamin D	Insulinresistenz
<i>Methuselah (CD97)</i>	Fliege / 35 Prozent	weniger	Stressresistenz und Kommunikation von Nervenzellen	unbekannt



Bei Säugetieren scheint das Enzym Sirt1 – es entspricht Sir2 in der Hefe – für den gesundheitsfördernden und lebensverlängernden Effekt einer begrenzten Kalorienzufuhr verantwortlich zu sein. Nahrungsmangel und andere biologische Stressfaktoren steigern seine Aktivität, was wiederum Veränderungen in den Zellen bewirkt. Über eine vermehrte Produktion bestimmter Signalmoleküle, wie etwa Insulin, koordiniert Sirt1 möglicherweise die Stressantwort im ganzen Körper.

STAC, nach dem englischen Begriff dafür – hat sich Resveratrol erwiesen. Dieses kleine Molekül wird von vielen Pflanzen unter Stressbedingungen hergestellt und ist auch in Rotwein enthalten. Pflanzen erzeugen nach derzeitigem Stand noch mindestens 18 weitere Substanzen mit einer solchen Eigenschaft – möglicherweise regulieren sie damit ihre eigenen Sir2-Enzyme.

Längeres Leben dank Rotweinsubstanz

Wird Resveratrol der Nahrung von Heften, Würmern oder Fliegen zugesetzt, so verlängert sich ihre Lebensspanne wie bei Schmalkost um etwa ein Drittel, aber wiederum nur, wenn diese Organismen ein funktionsfähiges *SIR2*-Gen besitzen. Umgekehrt lässt sich bei veränderten Taufliegen, die auf Grund einer Überproduktion des Proteins bereits langlebiger sind, die Grenze weder durch Resveratrol noch durch Kalorienrestriktion weiter hinausschieben. Die einfachste Erklärung dafür ist, dass jede Maßnahme für sich lebensverlängernd wirkt, indem sie das Enzym bei Fliegen aktiviert.

Erhalten normale Fliegen Resveratrol, können sie fressen, so viel sie wollen, und leben trotzdem länger als sonst. Zudem leiden sie nicht an verminderter Fruchtbarkeit, die oft Folge der Extremdiät ist. Das sind gute Neuigkeiten für jene Forscher, die Medikamente, die an Sirtuinen ansetzen, gegen menschliche Krankheiten entwickeln möchten. Doch zunächst gilt es, die Funktion dieser Enzyme bei Säugetieren besser zu verstehen.

Dem *SIR2*-Gen der Hefe entspricht bei Säugetieren das Gen *SIRT1*, fachlich ausgedrückt: Es ist ihm homolog. Sein Protein – Sirt1 – entfernt ebenfalls Acetylgruppen, allerdings von einer größeren Bandbreite von Proteinen, und das nicht nur im Zellkern, sondern auch außerhalb im Zellplasma. Mehrere der bislang iden-

tifizierten Zielproteine steuern wichtige Prozesse, darunter Apoptose, Zellabwehr und Stoffwechsel (siehe Kasten auf S. 40). Die *SIR2*-Genfamilie hat also anscheinend auch bei Säugetieren ihre Rolle als möglicher Lebensverlängerer behalten. Doch wie es bei größeren und komplexer aufgebauten Organismen nicht überrascht, sind dort die Signalwege, über die Sirtuine ihre Wirkung entfalten, erheblich verwickelter.

Bei Mäusen und Ratten lässt mehr Sirt1 beispielsweise manche Zellen noch Stress überleben, bei dem sie sonst schon ihr Selbstmordprogramm eingeleitet hätten. Das Enzym reguliert unter anderem die Aktivität weiterer Schlüsselproteine, darunter p53, FoxO und Ku70, die entweder die Selbstmordschwelle beeinflussen oder die Zellreparatur anstoßen (siehe Kasten S. 40). Dadurch erkaufte es mehr Zeit für eine zugleich wirksamere Behebung der Schäden.

Über die gesamte Lebensdauer gesehen könnte Zellverlust durch Apoptose ein bedeutender Faktor des Alterns sein, insbesondere von nicht erneuerbaren Geweben wie in Herz und Gehirn. Ein Verlangsamten des Schwunds mag einer der Wege sein, wie Sirtuine ihre positive Wirkung auf Gesundheit und Lebensspanne entfalten. Ein eindrucksvolles Beispiel bei Säugetieren bietet die Wallersche Mausmutante. Bei diesen Tieren sind durch Verdopplung eines einzigen Gens die Nervenzellen hochresistent gegen Stress, sodass sie bei Schlaganfällen, Chemotherapien und neurodegenerativen Erkrankungen nicht so leicht absterben.

Im Jahr 2004 zeigte Jeff Milbrandt von der Washington-Universität in St. Louis mit seinen Kollegen, dass infolge der Wallerschen Genmutation die Aktivität eines Enzyms steigt, das an der Synthese von NAD beteiligt ist. Offensichtlich schützt das überschüssige NAD Neuronen, indem es seinerseits das

Sirt1-Protein aktiviert. Mit STACs wie Resveratrol ließ sich, wie das Team dann feststellte, ein ganz ähnlicher Schutz bei Neuronen normaler Mäuse erzielen.

Wie eine noch jüngere Studie von Christian Néri vom französischen Nationalinstitut für Gesundheit und Medizinische Forschung in Paris ergab, beugen Resveratrol und Fisetin (ein weiteres STAC) sogar dem Absterben von Nervenzellen genmanipulierter Würmer und Mäuse vor, die als Modellorganismen für die menschliche Huntington-Krankheit dienen. Wieder funktionierte der Schutz nur in Gegenwart funktionsfähiger Sirtuin-Gene.

Fett und Fasten

Doch zurück zur Kalorienrestriktion und ihren günstigen Auswirkungen: Wenn Sirtuine und ihre Gene wirklich die Vermittlerrolle spielen – wie kann dann die Ernährung nicht nur deren Aktivität in der Zelle, sondern damit zugleich die Alterungsprozesse im ganzen Tier steuern? Wie Pere Puigserver von der Johns-Hopkins-Universität in Baltimore (Maryland) mit seinen Kollegen feststellte, erhöht sich beim Fasten der NAD-Gehalt in Leberzellen, was erwartungsgemäß das Enzym Sirt1 stärker aktiviert. Zu den Proteinen, die es von Acetylgruppen befreit, gehört auch PGC-1 α . Über diesen wichtigen Regulator (einem Co-Aktivatoren für die Transkription, das Abschreiben von Genen) werden schließlich Änderungen im zellulären Glucosestoffwechsel herbeigeführt. Sirt1 fungiert somit als Sensor, der auf die Verfügbarkeit von Nährstoffen reagiert und zugleich die Reaktion der Leber darauf regelt.

Ähnliche Befunde sprechen für ein Modell, wonach das Enzym als ein zentraler Stoffwechselregulator in Leber- wie auch in Muskel- und Fettzellen dient, indem es hier Schwankungen der Nährstoffzufuhr über das veränderte NAD/

▷ NADH-Verhältnis erfasst und das Muster der Genaktivität in diesen Geweben weithin beeinflusst. Dieses Modell würde auch erklären, wie Sirt1 viele der Gene und Signalwege einbeziehen könnte, die sich auf die Langlebigkeit auswirken (beschrieben im Kasten S. 38).

Seine körperweiten Aktivitäten vermittelt das Enzym jedoch möglicherweise über mehrere Mechanismen. So geht eine andere bestechende Hypothese davon aus, dass Säugetiere über die im Körperfett gespeicherten Energievorräte registrieren, wie gut sie mit Nahrung versorgt sind. Abhängig von den Reserven an diesem Hauptbrennstoff senden Fettzellen unterschiedliche hormonelle Signale an Zellen anderer Gewebe. Da Schmalkost Depots abbaut, sorgt sie möglicherweise für ein hormonelles Muster, das Knappheit signalisiert, was wiederum Abwehrmechanismen der Zellen aktiviert. Gestützt wird diese Idee durch bestimmte gentechnisch veränderte Mäuse, die extrem mager bleiben, egal wie viel sie fressen: Auch sie leben gewöhnlich länger.

Angesichts dieser Hypothese fragten wir uns, ob Sirt1 vielleicht im Gegenzug

auch die Fettspeicherung regelt. Tatsächlich wird das Enzym in Fettzellen bei eingeschränkter Nahrungszufuhr aktiver, worauf Brennstoff aus den Depots in den Blutstrom übertritt, damit andere Gewebe daraus Energie gewinnen können. Sirt1 registriert die Ernährungssituation – so nun unsere Annahme – und legt dann fest, wie viel Fett in den Zellen gespeichert, und damit auch, welches Hormonmuster von ihnen erzeugt wird. Dieser Effekt würde wiederum bestimmen, wie schnell ein Organismus altert – und damit Sirt1 zu einem Schlüsselregulator für die durch Kalorienrestriktion herbeigeführte Langlebigkeit bei Säugetieren machen.

Dadurch ergäbe sich auch ein enger Zusammenhang zwischen Altern und durch Übergewicht geförderten Stoffwechselerkrankungen wie Typ2-Diabetes. Gelänge es, pharmakologisch in die Sirt1-Signalkaskade von Fettzellen einzugreifen, ließe sich möglicherweise nicht nur der Alterungsprozess verlangsamen, sondern auch bestimmten Krankheiten vorbeugen. Das Enzym beeinflusst überdies einen weiteren kritischen

Prozess: Entzündungen. Sie spielen unter anderem bei Krebs, Arthritis, Asthma, Herzleiden und neurodegenerativen Erkrankungen eine Rolle. Nach neueren Untersuchungen von Wissenschaftlern um Martin Mayo an der Universität von Virginia in Charlottesville hemmt Sirt1 den entzündungsfördernden Proteinkomplex NF-κB. Der Sirt1-Aktivatoren Resveratrol erzielt den gleichen Effekt. Dies ist in zweierlei Hinsicht ermutigend: Denn zum einen ist die Suche nach NF-κB-Inhibitoren ein sehr aktives Gebiet der Pharmaforschung, zum anderen ist bereits wohlbekannt, dass eine beschränkte Kalorienzufuhr exzessive Entzündungsreaktionen unterdrückt.

Wenn das SIR2-Gen in seinen Versionen wirklich das übergeordnete Steuerungselement eines stressaktivierten regulatorischen Systems für das Altern ist, so zieht es die Fäden möglicherweise als Dirigent eines Orchesters, das sich aus hormonellen Netzwerken, intrazellulären regulatorischen Proteinen und verschiedenen Genen zusammensetzt, die mit Langlebigkeit assoziiert sind. So war

Sirtuine in der Zelle

Das Sirt1-Enzym ist das bestuntersuchte, aber nicht das einzige Sirtuin von Säugetieren. Es entfernt Acetylgruppen von anderen Proteinen im Zellkern wie auch im Zellplasma und verändert dadurch ihr Verhalten. Viele seiner Zielmoleküle sind entweder so genannte Transkriptionsfaktoren, die Gene direkt aktivieren, oder regulatorische Proteine, die diese Faktoren beeinflussen (siehe Beispiele rechts unten). Auf diese Weise kann Sirt1 eine große Bandbreite wichtiger Zellfunktionen kontrollieren.

Ob seine Verwandten, die in unterschiedlichen Bereichen der Zellen vorkommen, ebenfalls die Lebensdauer beeinflussen, wird ebenso wie ihre genaue Rolle noch untersucht. Sirt2 beispielsweise modifiziert Tubulin, einen Bestandteil des Zellerüsts, und beeinflusst möglicherweise die Zellteilung. Sirt3 ist in den Kraftwerken der Zelle, den Mitochondrien, aktiv und scheint auch an der Regulation der Körpertemperatur beteiligt zu sein. Mutationen im Gen, das für Sirt6 codiert, werden mit vorzeitiger Alterung in Verbindung gebracht.



Einige Zielproteine von Sirt1

Fox01, Fox03 und Fox04: Transkriptionsfaktoren für Gene, die am Zellschutz und Glucosestoffwechsel beteiligt sind
Histone H3, H4 und H1: kontrollieren die Packungsdichte der DNA in den Chromosomen
Ku70: Transkriptionsfaktor, der die DNA-Reparatur und das Überleben der Zelle fördert
MyoD: Transkriptionsfaktor, der Muskelentwicklung und Gewebsreparatur fördert
NcoR: Regulator, der zahlreiche Gene beeinflusst, darunter solche, die am Fettstoffwechsel und an Entzündungsprozessen beteiligt sind sowie am

Funktionieren anderer Regulatoren, etwa des Proteins PGC-1α
NF-κB: Transkriptionsfaktor, der Entzündungen, das Überleben von Zellen und das Zellwachstum steuert
P300: Regulator, der für das Anheften von Acetylgruppen an Histone sorgt
p53: Transkriptionsfaktor, der den programmierten Tod geschädigter Zellen einleitet
PGC-1α: Regulator, der die Zellatmung kontrolliert und anscheinend eine zentrale Rolle bei der Muskelentwicklung spielt



eine der bemerkenswerten Entdeckungen der letzten Jahre, dass das Sirt1-Enzym auch die Bildung von Insulin und dem insulinähnlichen Wachstumsfaktor 1 (IGF-1) reguliert und dass diese beiden wichtigen Signalmoleküle wiederum innerhalb einer komplexen Rückkopplungsschleife die Produktion von Sirt1 zu regeln scheinen. Mit dieser faszinierenden Beziehung ließe sich erklären, wie die Sirt1-Aktivität eines Gewebes anderen Zellen im Körper übermittelt werden könnte. Außerdem bestimmt der Gehalt an diesen beiden Substanzen im Blut bekanntermaßen die Lebensspanne von Würmern, Fliegen und Mäusen – möglicherweise auch die von uns Menschen.

Zu früh geboren

Seit jeher ist es ein Traum der Menschheit, das Altern zu verlangsamen. Für manche unter uns scheint daher kaum vorstellbar, dass dies durch »Herumschrauben« an einer Hand voll Gene gelingen könnte. Doch nachweislich lässt sich das Altern von anderen Säugetieren durch eine einfache Umstellung der Ernährung hinauszögern – auf eine strikt kalorienbegrenzte Kost. Und wie wir gezeigt haben, kontrollieren Sirtuin-Gene viele derselben molekularen Signalketten, die von der Umstellung beeinflusst werden. Ohne genau die mutmaßlich unzähligen Ursachen des Alterns mit seinen Gebrechen zu kennen, haben wir ferner bereits bei verschiedenen Lebewesen nachgewiesen, dass es sich auch ohne Dauerfasten hinauszögern lässt. Wir brauchen nur ein paar Regulatoren zu manipulieren – und sie verhelfen diesen Organismen von selbst zu besserer Gesundheit.

Wir wissen auch, dass die SIR2-Genfamilie evolutionär sehr alt ist. Denn deren Vertreter und ihre Proteine finden sich heute bei so verschiedenen Organismen wie Bäckerhefe, *Leishmania*-Parasiten, Fadenwürmern, Fliegen und Menschen. Sirtuine bestimmen bei allen die Länge des Lebens – nur beim Menschen ist das bisher noch nicht untersucht. Allein schon auf Grund dieser evolutionären Basis sind wir zuversichtlich, dass in menschlichen Sirtuin-Genen wohl auch der Schlüssel für unsere Gesundheit und Lebensdauer liegt.

Unsere beiden Arbeitsgruppen führen gerade sorgfältig kontrollierte Experimente an Mäusen durch, die uns schon bald erste Antworten liefern werden, ob das Sirt1-Gen bei Säugern diese Funktion erfüllt. Bis wir allerdings wissen, ob und wie Sirtuin-Gene die Lebensspanne von Menschen festlegen, werden wir uns sicher noch Jahrzehnte gedulden müssen. Wer hofft, eine Pille zu schlucken und 130 zu werden, ist möglicherweise ein Jahrhundert zu früh geboren. Aber immerhin kann er vielleicht noch zu Lebzeiten einmal von Medikamenten profitieren, welche die Aktivität von Sirtuin-Enzymen modulieren, um bestimmte Leiden wie Alzheimer, Krebs, Diabetes und Herzerkrankungen zu behandeln. Für mehrere Wirkstoffe, die zur Therapie von Diabetes, Herpes und neurodegenerativen Krankheiten bestimmt sind, hat zumindest bereits die klinische Erprobung begonnen.

Langfristig hoffen wir, dass die Entschlüsselung der Geheimnisse von Langlebigkeitsgenen mehr erlauben wird, als altersbedingte Erkrankungen bloß zu behandeln. Denn besser wäre, sie zu ver-

hindern. Wie wird aber eine Gesellschaft aussehen, in der sich die Menschen bis weit in ihre Neunziger jugendlich fühlen und relativ frei von heute üblichen Krankheiten sind? Einige Besorgte mögen sich fragen, ob es überhaupt gut ist, an unserer Lebensspanne herumzuschrauben. Doch zu Beginn des 20. Jahrhunderts betrug die Lebenserwartung eines Neugeborenen nur etwa 45 Jahre. Seitdem ist sie auf ungefähr 75 gestiegen, hauptsächlich dank dem Aufkommen von Antibiotika und Fortschritten im Gesundheitswesen, wodurch früher oft tödliche Infektionen behandelt oder vermieden werden können.

Dem dramatischen Anstieg der Lebenserwartung hat sich die Gesellschaft angepasst. Sicher sehnen sich nur wenige nach einem Leben ohne diese medizinischen Errungenschaften zurück. Bestimmt werden künftige Generationen, die einmal gewohnt sind, älter als 100 Jahre zu werden, auch unsere gegenwärtigen Bemühungen um bessere Gesundheit als primitive Ansätze einer vergangenen Ära werten. ◀



David A. Sinclair kam 1995 als Postdoc zu **Leonard P. Guarente** am Massachusetts Institute of Technology in Cambridge. Er ist inzwischen Direktor der Paul-F.-Glenn-Laboratorien zur Aufklärung der biologischen Mechanismen des Alterns an der Harvard Medical School sowie Beigeordneter des Broad-Instituts für Systembiologie in Cambridge. Guarente, Novartis-Profil für Biologie, gehört seit 25 Jahren der Fakultät des M.I.T. an. Beide Wissenschaftler haben jeweils eine eigene Biotechnologiefirma gegründet, um sirtuinaktivierende Moleküle für den pharmazeutischen Einsatz zu entwickeln.



Das Wunder der über 120-Jährigen. Von Shino Nemoto und Toren Finkel in: *SdW*, November 2004, S. 70

Toward a unified theory of caloric restriction and longevity regulation. Von David A. Sinclair in: *Mechanisms of Aging and Development*, Bd. 126, Nr. 9, S. 987, September 2005

Caloric restriction, Sirt1 and metabolism: understanding longevity. Von Laura Bordone und Leonard Guarente in: *Nature Reviews Molecular and Cell Biology*, Bd. 6, S. 298, April 2005

The secrets of aging. Von Sophie L. Rovner in: *Chemical & Engineering News*, Bd. 82, Nr. 34, S. 30, 2004

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei www.spektrum.de unter »Inhaltsverzeichnis«.