


Seit über 20 Jahren untersucht Prof. Dr. Heinz D. Osiewacz molekulare Mechanismen des Alterns am Modellsystem des Pilzes *Podospora anserina*, dessen rascher Alterungsprozess in der Kultur auch für das bloße Auge sichtbar ist. Im Fluoreszenzmikroskop lassen sich Veränderungen der Mitochondrien, die eine wichtige Rolle bei der Alterung spielen, beobachten. Diese bilden in jungen Pilzen ein verzweigtes Netzwerk, das mit zunehmendem Alter in kleinere, elliptische Einheiten zerfällt.



Molekulare Netzwerke der Langlebigkeit

Untersuchungen an Modellorganismen

von Heinz D. Osiewacz

In den hoch entwickelten Industriestaaten wird seit längerem eine dramatische Veränderung der Bevölkerungsstruktur beobachtet. Bei einer Erhöhung der Lebenserwartung und einer gleichzeitigen Abnahme der Geburtenrate verschiebt sich das Verhältnis von jungen zu alten Individuen immer mehr hin zu den Älteren.  Längst wird von einem »Ergrauen« oder gar einer »Vergreisung« Europas gesprochen. Hieraus ergeben sich bereits heute schwerwiegende Probleme für die bestehenden Sozial- und Gesundheitssysteme. Diese drohen sich in der Zukunft dramatisch zu verschärfen. Eine Entlastung wird sicher nur dann erreicht werden können, wenn es gelingt, das Auftreten gesundheitlicher Beeinträchtigungen und Erkrankungen nachhaltig zu verhindern oder zumindest zu verzögern und damit eine Verbesserung der Lebensqualität in fortgeschrittenen Lebensabschnitten zu gewährleisten. Entscheidende Voraussetzung zum Erreichen dieser Ziele ist ein grundlegendes Verständnis der Mechanismen biologischen Alterns.

Genetische Kontrolle der Lebensspanne

Die Eigenschaften aller biologischen Systeme, vom einfachen Einzeller bis hin zum komplex aufgebauten Menschen, werden maßgeblich durch die Informationen im Erbgut gesteuert. Diese Eigenschaften werden von Generation zu Generation weitervererbt. Dies gilt auch für die Lebensspanne. Eine Maus bringt immer wieder Mäuse mit einer maximalen Lebensspanne von vier Jahren zur Welt. Die maximale Lebensspanne von Schildkröten liegt bei 250 Jahren, die des Menschen bei 120 bis 130 Jahren. Veränderungen des Erbguts (Mutationen) und die daraus hervorgehenden Eigenschaften können weitervererbt werden. So führen beim Menschen eine Reihe von Mutationen etwa zur Ausbildung von Krankheitsbildern, sogenannten Progerien, bei denen die Betroffenen vorzeitig altern. Das bekannteste und wohl am besten untersuchte Beispiel ist hier das »Werner Syndrom«. **2** Die Mutation in einem Gen, das im Normalfall für die korrekte Umsetzung der Erbinformation mitverantwortlich ist, führt zu einer Beschleunigung des Alternsprozesses mit Schwund des Fettpolsters, Sklerosierung (Verhärtung) der Haut und zu einer Trübung der Augenlinse (grauem Star). Werner Patienten sterben in der Regel um das fünfzigste Lebensjahr.

Aber auch eine Verlängerung der Lebensspanne hat eine genetische Basis. Diese wird etwa darin sichtbar, dass die Nachkommen in Familien mit sehr alten Individuen statistisch älter werden als solche aus Vergleichsfa-

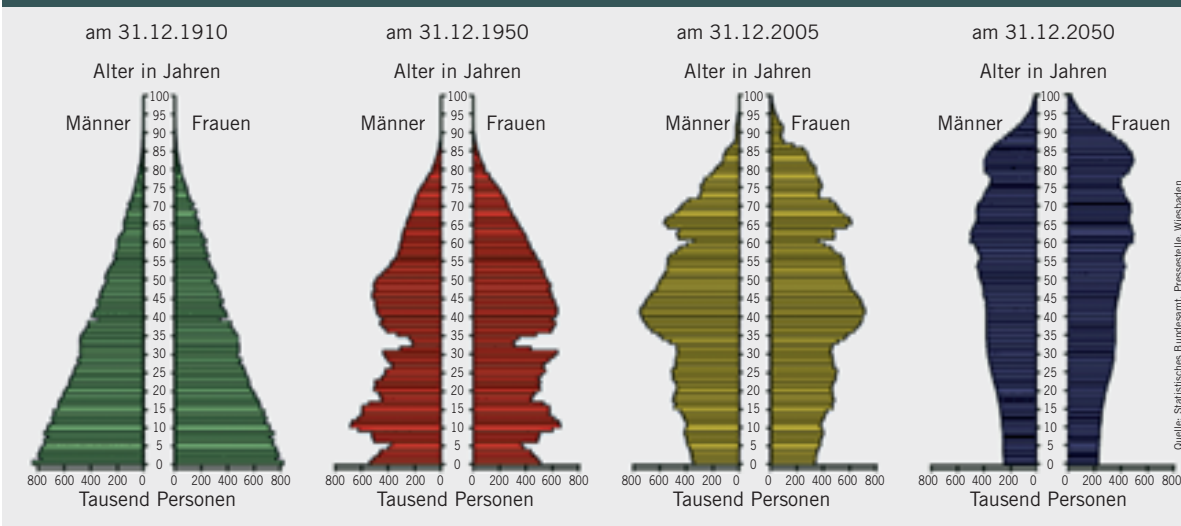
sen. Allerdings sind die hier gewonnenen Daten nur vergleichender, korrelativer Natur und können durch experimentelle Eingriffe unter anderem aufgrund ethischer Beschränkungen nicht tiefer gehend überprüft werden. Dies ist einer der Gründe dafür, dass die experimentelle Altersforschung sich nicht auf Untersuchungen beim Menschen beschränkt, sondern Modellorganismen zur Aufklärung der zugrunde liegenden Mechanismen untersucht. **4** Eine Hoffnung besteht darin, dass Ergebnisse von genetisch manipulierbaren Systemen letztendlich auch beim Menschen relevante Mechanismen enthüllen und so gesicherte Grundlagen für gezielte Eingriffe in Alterungsvorgänge liefern.

Modellorganismen der experimentellen Altersforschung

Im Gegensatz zum Menschen sind diese Systeme für experimentelle Untersuchungen meist sehr gut zugänglich und lassen sich leicht in großer Zahl handhaben. In der Regel sind sie kurzlebig, was erlaubt, gezielte Manipulationen auf ihren Effekt in kürzester Zeit auf ihren Effekt zu überprüfen. Darüber hinaus waren in einigen Organismen, wie *Podospira anserina* **3**, bereits in den 1970er Jahren eine Reihe von Stämmen beschrieben, die aufgrund einer Mutation deutlich langlebiger waren als der Wildstamm.

Dies galt allerdings nicht für alle der heute gut untersuchten Altersmodelle. Damals kannte man bei dem

Verlängerung der Lebensspanne in Deutschland seit 1910



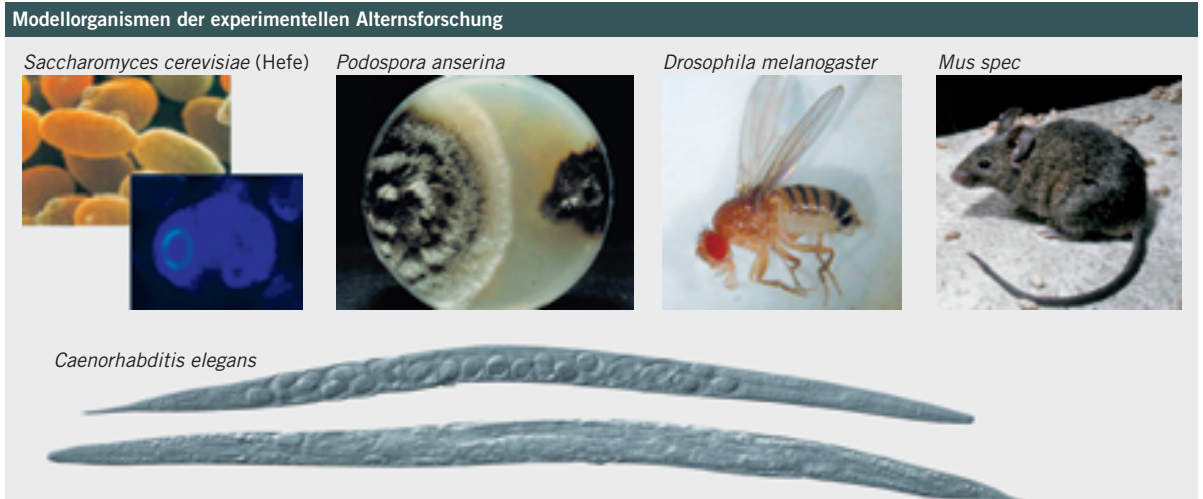
2 Entwicklung der Bevölkerung in Deutschland in den angegebenen Jahren, getrennt für Männer und Frauen. Die Alterspyramide von 1910 mit vielen Jungen und wenig Alten existiert schon lange nicht mehr.

3 Das Werner Syndrom, eine Form der vorzeitigen Alterung (Progerie), geht auf eine einzige Mutation im *WRN-Gen* zurück.

milien mit kürzerer Lebensspanne. Da der Mensch ein sehr komplexes biologisches System mit vielen verschiedenen Organen, Geweben und Zellen darstellt und da neben der genetischen Ausstattung auch die Umwelt und der individuelle Lebensstil einen gewichtigen Einfluss auf das tatsächlich erreichte Lebensalter ausüben, sind die genetischen Grundlagen und die beteiligten Mechanismen gerade beim Menschen bisher nur unzureichend geklärt. Größere internationale Forschungsprojekte beschäftigen sich derzeit intensiv damit, hier Einblick zu gewinnen. So wird etwa in einem Projekt der Europäischen Union durch Vergleich von mehreren Tausend Blutproben von »Normalalten« und von »Hundertjährigen« nach den genetischen Grundlagen gefahndet, die die letztere Gruppe so erfolgreich altern las-



4 Modellorganismen der experimentellen Altersforschung. Die beiden Pilze *Podospora anserina* und die *Saccharomyces cerevisiae* (Hefe), der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* und die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* sind experimentell gut bearbeitbare Modellorganismen, die durch eine kurze Lebensspanne von wenigen Wochen charakterisiert sind. Auch Nagetiere wie Mäuse und Ratten werden in der Altersforschung mittlerweile intensiv bearbeitet.



heute intensiv bearbeiteten Altersmodell *Caenorhabditis elegans*, einem Rundwurm, und der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* nur wenige oder überhaupt keine langlebigen Mutanten. Bei *C. elegans* war nur die Mutante age-1 bekannt. Bei *D. melanogaster* nahm man gar an, dass Mutanten überhaupt nicht identifiziert werden könnten. In der Zwischenzeit hat sich die Situation gründlich geändert, und auch bei diesen Altersmodellen steht eine ganze Reihe von Mutanten, die nun gezielt durch gentechnische Experimente generiert werden können, zur Verfügung. Die dadurch identifizierte Zahl an Genen mit einem Einfluss auf die Lebensspanne macht klar, dass die noch vor 30 Jahren vorherrschende Meinung nicht zutreffend ist, wonach Alterungsprozesse nur auf einen oder sehr wenige molekulare Pfade zurückzuführen sind, die von nur einer kleinen Zahl von Genen kontrolliert werden. Heute ist klar, dass biologisches Altern durch verschiedene komplex miteinander vernetzte Pfade kontrolliert wird. Ebenso besteht Konsens darüber, dass sehr grundlegende Mechanismen

existieren, die bei der stammesgeschichtlichen Entwicklung von einfachen zu komplexen Arten hin erhalten geblieben sind. Diese konservierten Mechanismen finden sich sowohl in einfachen Systemen als auch in höheren Systemen bis hin zum Menschen wieder. Darüber hinaus verfügt jedes biologische System über eigene, spezifische, nicht konservierte Mechanismen und molekulare Pfade des Alterns.^{1/1} Die Untersuchung konservierter Mechanismen in einfachen Modellsystemen verspricht, wichtige sehr grundlegende Erkenntnisse auch für Teilaspekte des Alterns beim Menschen zu liefern.

Alterungsprozesse bei *Podospora anserina*

P. anserina ist ein filamentöser Pilz, der zu den Schlauchpilzen gehört. **5** Im Verlaufe der Entwicklung werden als Produkte der geschlechtlichen Fortpflanzung charakteristische »Schläuche« (lateinisch: Asci) gebildet. Daher die Bezeichnung »Schlauchpilze« oder wissenschaftlich »Ascomyceten.«^{2, 3/} Die haploiden Ascosporen keimen aus und bilden einen aus vielen sich verzweigenden und an den Spitzen wachsenden Zellen bestehenden Vegetationskörper, das Myzel. Dieses Myzel stellt das Individuum dar, das durch eine spezifische Lebensspanne charakterisiert ist. Nach einer genetisch festgelegten und durch Umweltbedingungen (wie zum Beispiel die Temperatur) modulierten Phase aktiven Wachstums stellt es an den Spitzen sein Wachstum ein und verändert sein Aussehen.^{4/} Äußerliche Zeichen des Alterns sind insbesondere die dunkle Pigmentierung und die unregelmäßigen Ränder (Seneszenzsyndrom). Ganz am Ende der Lebensspanne sterben die fädigen Zellen an den Spitzen des Myzels durch Auflösung ab.

Mitochondriale DNA-Instabilitäten

Bereits in den 1970er Jahren war aufgrund genetischer Untersuchungen bekannt, dass die Lebensspanne sowohl durch Umweltbedingungen, wie Anzuchttemperatur und Nährstoffgehalt im Wachstumsmedium, aber auch durch genetische Faktoren bedingt ist. Dabei wurde klar, dass neben einzelnen Genen in den Chromosomen des Zellkerns auch die in den Mitochondrien befindlichen genetischen Faktoren eine wichtige Rolle spielen. 1978 wurde erkannt, dass sich in alten Myzelien ein zirkuläres genetisches Element anhäuft, das aus

Langlebige Mutanten von <i>Podospora anserina</i>		
Mutante	Molekulare Pfade	Lebensverlängerung
Mitochondriale DNA		
AL2-1	Atmungskette	1360%
ex1	Atmungskette	unsterblich
ex2	Atmungskette	unsterblich
mex1	Atmungskette	unsterblich
mex5	Atmungskette	unsterblich
mex7	Atmungskette	unsterblich
mex16	Atmungskette	unsterblich
mid26	Atmungskette	100%
Wa32-LL	Atmungskette	>750%
Kerngene		
PaAmid1	Apoptose	59%
PaCox5	Atmungskette, Komplex IV Assemblierung	3000%
PaCox17	Atmungskette, Komplex IV Assemblierung	1180%
PaCyc1	Atmungskette	2200%
PaDnm1	Mitochondrien Teilung	900%
PaEF1a	Proteinbiosynthese, Translation	218%
PaGrisea	Kupferhomöostase, Komplex IV Assemblierung, Atmungskette	160%
PaMca1	Apoptose	148%
PaMca2	Apoptose	78%
PaMth1	unbekannt, Schutz vor oxidativem Stress	115%
PaTom1	Proteintransport in Mitochondrien	>2700%

5 Auswahl langlebiger Mutanten von *Podospora anserina*. Die vererblichen Veränderungen betreffen entweder die Erbinformation in den Mitochondrien oder die spezifischen Gene im Zellkern. Viele der Mutationen betreffen, zum Teil indirekt, die Atmungskette in den Mitochondrien. Eine Reihe von Mutationen scheint zur Unsterblichkeit der Stämme zu führen. Diese leben zum Teil seit Jahrzehnten, ohne zu altern.

jungen Kulturen nicht isoliert werden konnte.^{15/} Dieses Element wurde aufgrund seiner zu bakteriellen Plasmiden ähnlichen Struktur als pDNA («plasmid-ähnliche DNA») bezeichnet. Später zeigte sich, dass die pDNA aus der in jungen Kulturen größeren mitochondrialen DNA (mtDNA) hervorgeht. Während des Alterns wird sie freigesetzt und häuft sich als autonomes genetisches Element in alternden Zellen an.^{16/} Gleichzeitig wird die mtDNA stark reorganisiert, und größere, für wichtige Proteine der Atmungskette kodierende Bereiche gehen dabei verloren.

Oxidativer mitochondrialer Stress

Für *P. anserina* und alle sonstigen obligat sauerstoffabhängigen Organismen – dazu gehört auch der Mensch – liegt eine der entscheidenden Funktionen der Mitochondrien in der effizienten Transformation von Energie, die aus der Nahrung stammt, in Adenosintriphosphat (ATP) **7**. Bei diesem Prozess kommt es als Nebenprodukt zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), die nach der »Freien Radikaltheorie des Alterns«^{17/} zu Schädigungen von Proteinen, Lipiden und Nukleinsäuren in der Umgebung führen (siehe Ulrich Brandt und Jürgen Bereiter-Hahn »Störfall im Kraftwerk der Zelle«, Seite 82). Diese Form von sogenanntem oxidativem Stress wird dann gefährlich, wenn Zellen nicht mehr in der Lage sind, die geschädigten Komponenten durch ungeschädigte zu ersetzen **8**. Eine solche Remodellierung geht bei Proteinen nur dann, wenn die für sie kodierenden Gene verfügbar sind und exprimiert werden. Und genau dies ist in seneszenten (alten) Kulturen von *P. anserina* nicht mehr möglich, da die entsprechenden Abschnitte der mtDNA verloren gegangen sind. Mutanten, bei denen die mtDNA stabil bleibt, sind entsprechend langlebig und zum Teil sogar unsterblich.

Die Bedeutung von ROS für Alterung bei *P. anserina* wird durch einige Mutanten belegt, die aufgrund einer alternativen Atmung, bei der die Elektronen über eine alternative Oxidase (AOX) **7** auf Sauerstoff übertragen

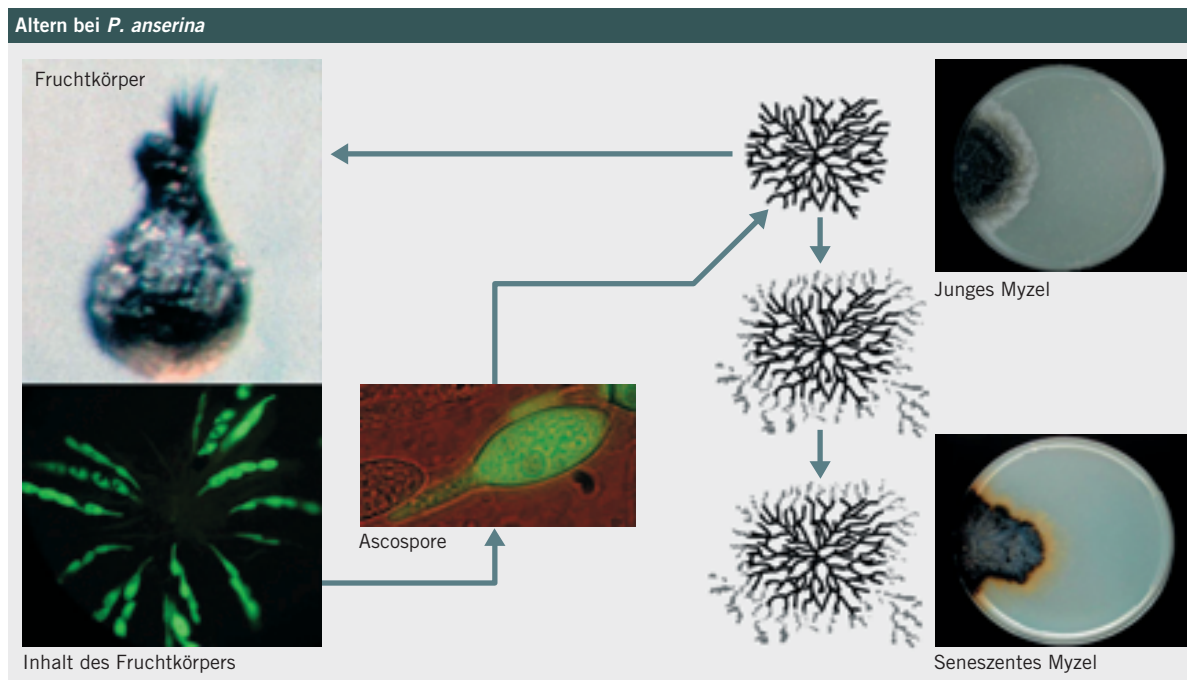
werden, langlebig sind. Der Grund für die Langlebigkeit ist dabei die geringere Bildung von schädlichen ROS. Voraussetzung hierfür ist die Expression der im Wildstamm normalerweise stillen Kopie des Gens für die AOX im Zellkern. Dies setzt wiederum einen bestimmten Signalweg voraus, die »retrograde« Antwort. Neben der verminderten Bildung von ROS kann eine lebensverlängernde Wirkung aber auch durch die Stärkung der Abwehr von ROS erzielt werden. Dies ist in mehreren Stämmen zu beobachten, die in erhöhtem Maße über verschiedene Formen der Superoxiddismutase verfügen. Diese Enzyme führen zur Entgiftung des Superoxidation-Radikals.

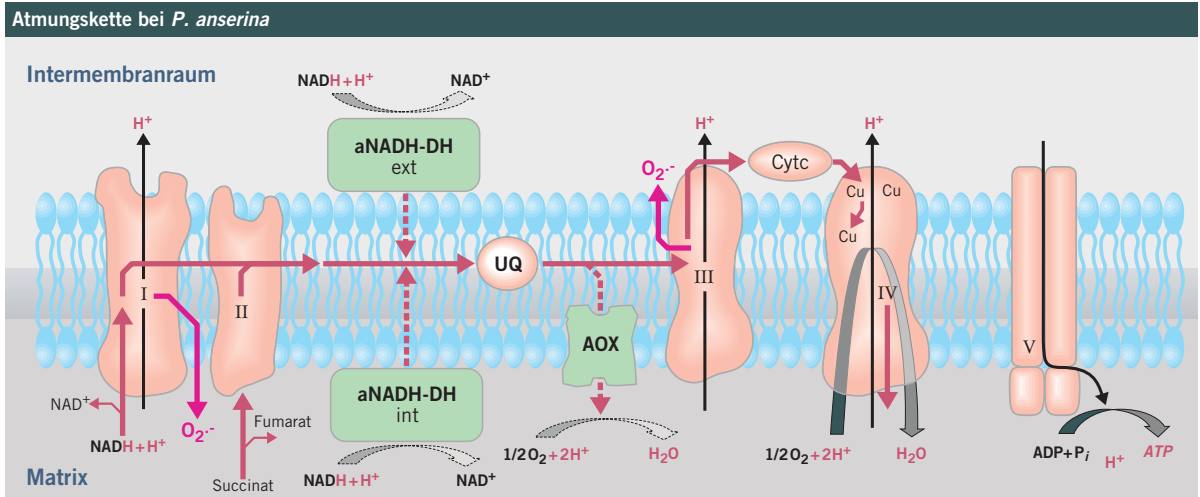
Weitere molekulare Pfade

Durch unsere Untersuchungen an *P. anserina* haben wir weitere molekulare Pfade aufgedeckt **9**, die Teil des komplexen molekularen Netzwerkes von Interaktionen mit Einfluss auf die Lebensspanne sind. Hierzu gehören verschiedene Komponenten eines mitochondrialen Qualitätskontrollsystems – zum Beispiel die LON. Dabei handelt es sich um Proteasen, die geschädigte Proteine abbauen und deren Bausteine der zellulären Synthesemaschinerie zurückführen.

Darüber hinaus scheint auch ein System zur Reparatur von geschädigter mtDNA, deren Funktion durch Mutationen eingeschränkt oder vollständig ausgefallen ist, eine wichtige Rolle zu spielen. Als besonders interessante Erkenntnis hat sich in den letzten Jahren ergeben, dass auch die Dynamik der Mitochondrien, die sich in steter Teilung und Fusion befinden, einen molekularen Pfad zur Gewährleistung einer Population ungeschädigter Mitochondrien darstellt. Durch gentechnische Manipulation gelang uns kürzlich die Generierung eines langlebigen Stammes, bei dem der Prozess der Mitochondrienteilung unterbunden ist. Dadurch verlängert sich die Lebensdauer dieses Stammes von üblicherweise 25 Tagen auf 244 Tage – also fast das Zehnfache. Der langlebige Stamm enthält über sehr lange Phasen seines Lebens lang gestreckte Mitochondrien und setzt erst

8 Altern bei *P. anserina*. Ausgehend von einer einzelligen Ascospore, die im Zuge der sexuellen Fortpflanzung neben vielen weiteren Sporen (hier grün gefärbt) in einem Fruchtkörper gebildet wird, entsteht ein junges Individuum. Dieses besteht aus sich verzweigenden, an den Spitzen wachsenden, länglichen Zellen, den Hyphen. Das gesamte Individuum wird als Myzel bezeichnet. Im Verlaufe des Wachstums ändert sich das Aussehen des Myzels. Ein senescentes Myzel wächst nicht mehr weiter, ist stärker pigmentiert und enthält eine unregelmäßige Begrenzung.





7 Atmungskette bei *P. anserina*. Die standardmäßig genutzte Atmungskette aus vier großen Multiproteinkomplexen (I–IV) transportiert Elektronen, die aus Nährstoffen stammen, hin zu Sauerstoff an Komplex IV. Gleichzeitig werden Protonen über die innere Membran der Mitochondrien transportiert. Der entstehende elektrochemische Gradient ist die treibende Kraft für die Synthese von ATP an Komplex V. Während des Elektronentransportes wird an Komplex I und III als Nebenprodukt das Superoxidradikal gebildet, das weiter reagiert und zu Schädigungen zellulärer Bausteine führt. Diese Schädigungen akkumulieren während des Alterns und werden als eine wesentliche Ursache degenerativer Prozesse gesehen. Bei *P. anserina* können alternative Wege, nach Induktion der alternativen Proteinkomponenten (zum Beispiel AOX) des Elektronentransportes, eingeschlagen werden. Bei diesen wird Komplex III umgangen und weniger Superoxidradikal gebildet. Dies führt zu einer Verlängerung der Lebensspanne der entsprechenden Mutanten.

sehr viel später als der Wildstamm eine bestimmte Form von ROS frei. Im Gegensatz zu vielen der anderen langlebigen Mutanten von *P. anserina* zeigt diese Mutante keine Einschränkungen ihrer »Fitness.« Der Stamm wächst gleich schnell wie der Wildstamm und ist auch in seiner Fortpflanzungsfähigkeit unbeeinträchtigt. Er stellt damit ein gutes Beispiel für »gesundes« Altern dar. Bei ihm ist die Zeit der »gesunden« Phase im Leben, im Englischen als »Healthspan« bezeichnet, verlängert.^{18/} Und genau dies ist das Ziel der sich mit dem Altern des Menschen beschäftigenden Altersforscher, denen es auch um die Verlängerung der »Healthspan« geht.

Schließlich wissen wir seit kurzer Zeit, dass am Ende des Lebens von *P. anserina* die Induktion einer Form des programmierten Zelltodes (Apoptose) steht. Wir sehen auch hier, dass bei diesem Prozess die Mitochondrien, offenbar durch Freisetzung verschiedener Faktoren, eine wichtige Rolle spielen. Darüber hinaus konnten wir kürzlich die Bedeutung von zwei Proteasen, den Metacaspasen, demonstrieren. Die gentechnische Ausschaltung der sie kodierenden Gene führt bei *P. anserina*

zur Lebensverlängerung.^{19/} Untersuchungen an anderen Modellorganismen haben gezeigt, dass weitere molekulare Pfade einen Einfluss auf die Alterung ausüben. Hierzu gehören etwa Pfade, die über die Messung bestimmter Metabolite des Stoffwechsels zur chemischen Modifikation von DNA-Abschnitten und auf diese Weise zu einer Stabilisierung der entsprechenden Abschnitte oder zu Änderungen der Genexpression führen. Hier sind bestimmte Proteine, die zur Klasse der Sirtuine gehören, von Bedeutung (siehe Roland Prinzinger »Natürlicher Verschleiß oder genetisches Programm?«, Seite 16). Der Insulin-ähnliche Pfad, der erstmals im Wurm *C. elegans* als für Alterungsprozesse relevant erkannt wurde, ist auch bei anderen Tieren und dem Menschen wirksam. Auf diesem Pfad **9** wird die Stoffwechselaktivität der Zelle gemessen, indem Insulin und Insulin-ähnliche Moleküle an einen Rezeptor in der Plasmamembran binden. Der Pfad führt über eine Kaskade von molekularen Interaktionen zur Aktivierung verschiedener Gene, die derzeit noch nicht alle bekannt sind. Aber zumindest einige kontrollieren die zel-

Der Autor

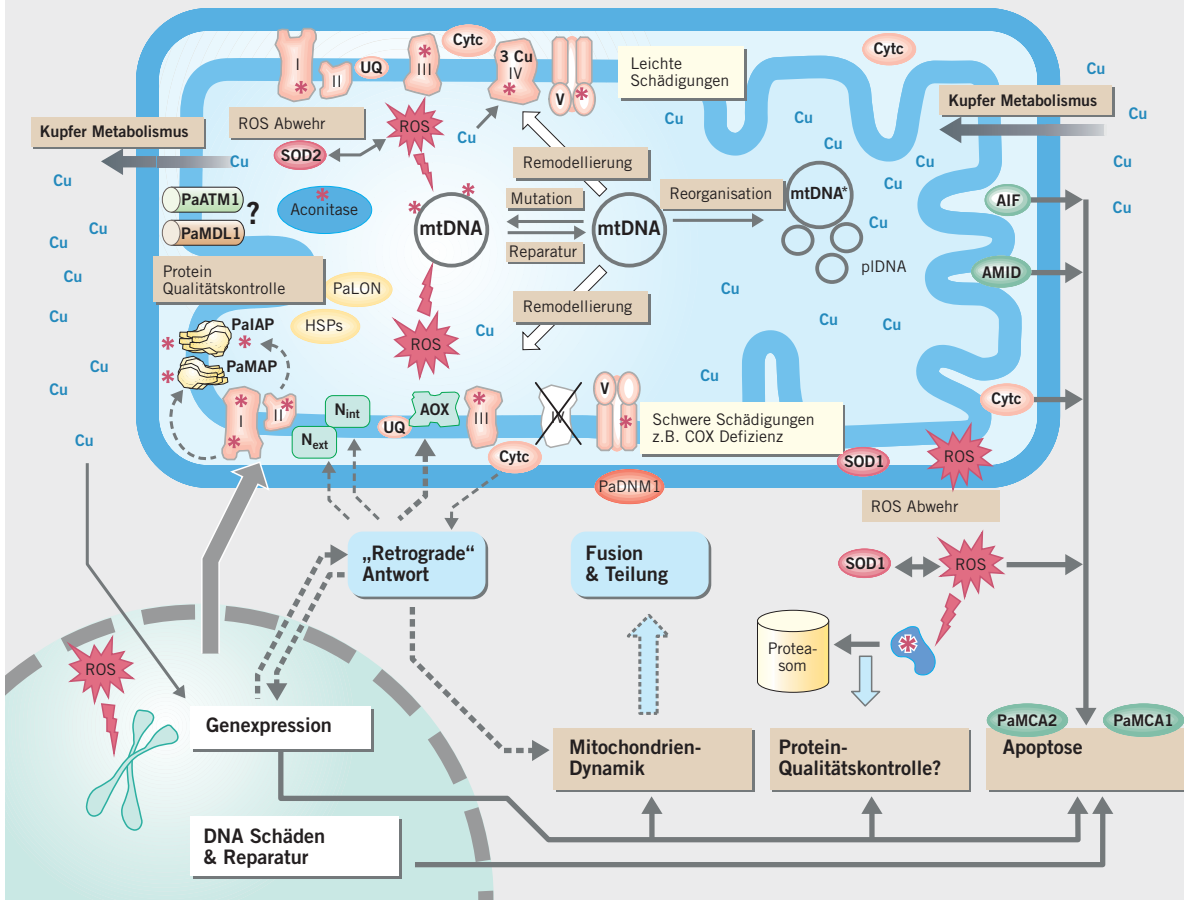


Prof. Dr. Heinz D. Osiewacz, 51, studierte Biologie an der Ruhr-Universität Bochum. Nach dem Diplom im Jahre 1980 wandte er sich in seiner Doktorarbeit seinem heutigen Forschungsschwerpunkt zu, der Untersuchung der molekularen Grundlagen der Alterung. Er promovierte 1984 an der Fakultät für Biologie der Universität Bochum. Von 1984 bis

1985 verbrachte er einen Forschungsaufenthalt an der Michigan State University in East Lansing, Michigan, im Labor von Prof. Dr. L. McIntosh. Hier beschäftigte er sich mit Untersuchungen zu den molekularen Grundlagen der Photosynthese bei Cyanobakterien. Nach seiner Rückkehr nach Bo-

chum führte er seine Untersuchungen zu Alterungsprozessen als Hochschuldozent fort. 1990 wechselte er an das Deutsche Krebsforschungszentrum nach Heidelberg, wo er die Abteilung Molekularbiologie des Alterns leitete. Er habilitierte sich 1993 an der Fakultät für Biologie der Universität und wurde 1994 auf die Professur Molekulare Entwicklungsbiologie im Fachbereich Biowissenschaften der Universität Frankfurt berufen. Er ist Herausgeber mehrerer Bücher. Seine Untersuchungen zu den Grundlagen des Alterns wurden 1995 mit dem Sandoz-Preis für Gerontologie und 2001 mit dem René-Schubert-Preis ausgezeichnet. Seine Forschungsprojekte an dem Modellsystem *Podospora anserina* werden in zwei durch die Europäische Kommission geförderten internationalen Forschungsverbundprojekten unterstützt. Osiewacz ist Koordinator eines dieser beiden Projekte mit dem Akronym MiMage – Role of Mitochondria in Conserved Mechanisms of Ageing (www.mimage.uni-frankfurt.de). Mehrere Einzelprojekte werden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert.

Netzwerk molekularer, altersrelevante Pfade bei *P. anserina*



3 Vereinfachtes molekulares Netzwerk von Pfaden, die einen Einfluss auf die Lebensspanne von *P. anserina* ausüben. Von zentraler Bedeutung sind die Mitochondrien, die Kraftwerke der Zelle. In ihnen wird ein großer Teil des für Lebensprozesse benötigten ATPs an der Atmungskette gebildet (Einzelheiten siehe Text).

luläre Stressabwehr. Wird dieser Reaktionsweg nicht aktiviert, etwa in Hungersituationen oder durch Ausschalten einzelner Bausteine dieses Pfades, kommt es zu einer Veränderung der Genexpression und zur Lebensverlängerung.

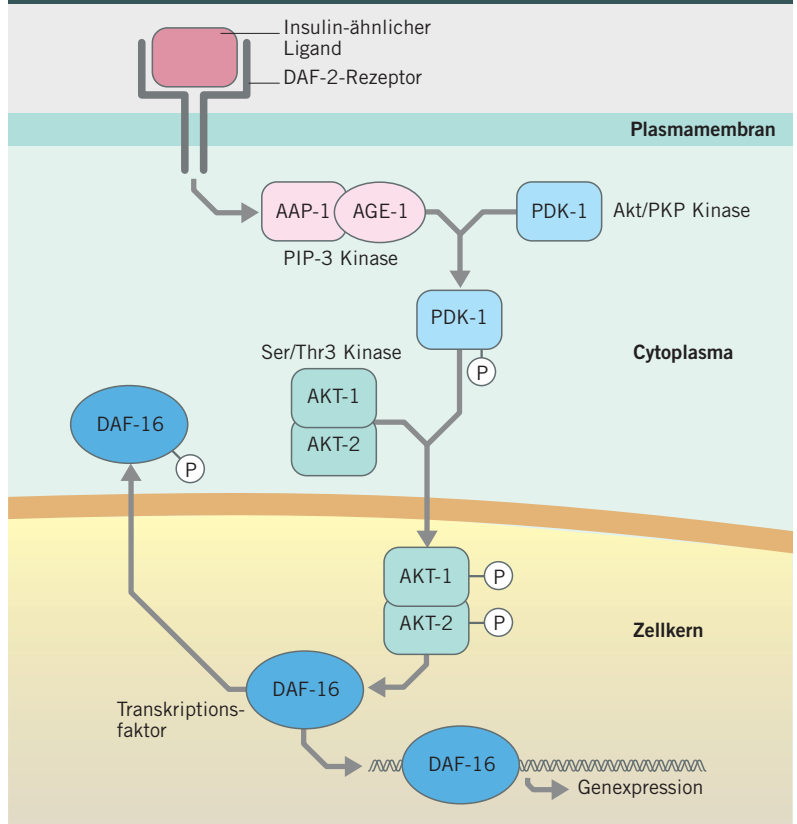
Übertragbarkeit von Erkenntnissen

Natürlich sind in einem biologischen System gefundene molekulare Pfade nicht in jedem anderen System auch in exakt gleicher Weise wirksam. So verfügt *P. anserina* offenbar nicht über einen solchen Insulin-abhängigen Reaktionspfad. Zumindest findet man die entsprechenden Gene hierfür nicht im Genom. Anders sieht dies bei den Genen aus, die für Sirtuine kodieren. Hier existieren sieben verschiedene potenzielle Gene. Ihre Rolle bei der Alterung ist bei *P. anserina* bisher nicht entschlüsselt.

Mit der Fokussierung unserer Untersuchungen auf die Rolle der Mitochondrien für Alterungsprozesse, ein

9 Bei *C. elegans* und anderen Organismen wird die Stoffwechselaktivität über die Bindung eines Insulin-ähnlichen Liganden an einen dazu passenden Rezeptor in der Plasmamembran gemessen. Nach erfolgter Bindung führen eine Reihe Reaktionen, die in die Phosphorylierung des DAF-16 Transkriptionsfaktors münden, dazu, dass dieser aus dem Zellkern ins Cytoplasma transloziert wird. Dadurch kommt es zu einer Veränderung der Genexpression. Die Ausschaltung einzelner Komponenten (zum Beispiel AGE-1) dieses Systems führt zu einer Lebensverlängerung des Wurmes.

Insulin-ähnlicher Regulationsweg bei *C. elegans*



zentrales Anliegen des von der Johann Wolfgang Goethe-Universität koordinierten EU-Forschungsverbundprojektes mit dem Akronym MiMage (www.mimage.uni-frankfurt.de), arbeiten wir an Mechanismen des Alterns, die in wohl allen biologischen Systemen konserviert sind, da die Energietransduktion eine fundamentale Anforderung an alle diese Systeme darstellt. Trotzdem muss betont werden, dass eine 1:1-Übertragung von Erkenntnissen aus einem System auf ein anderes nicht zu erwarten ist. Dies wird durch frühere Untersuchungen deutlich. So hat in der Vergangenheit die Suche nach Umorganisationen der mtDNA, wie sie bei *P. anserina* in so auffälliger Form vorkommen, beim Menschen nicht zur Auffindung identischer Mechanismen geführt. Aber trotzdem zeigte sich, dass die altersassoziierte Zunahme von Punktmutationen und der Verlust von Teilen der mtDNA (Deletionen) eine wichtige Rolle bei der

Alterung und der Ätiologie verschiedener Krankheiten spielen.^{110/} Neuesten Daten nach scheint ein bestimmter, auf einer Mutation beruhender mtDNA Typ (Haplotyp J) in »Hundertjährigen« gehäuft vorzukommen.

Die von uns erstmalig gefundene Verlängerung der gesunden Lebensphase in *P. anserina* Stämmen, in denen die Teilung von Mitochondrien gentechnisch unterbunden wurde, zeigte bei einem anderen Alternsmodell, der Bäckerhefe, einen vergleichbaren Effekt^{18/}. Hier bleibt nun zu klären, welchen Einfluss die Mitochondriendynamik bei der Alterung des Menschen spielt. Wir sind zuversichtlich, dass wir insbesondere im Rahmen der beiden EU-Verbundforschungsprojekte, die sich mit experimentellen Manipulationen des komplexen Netzwerkes der molekularen Pfade beschäftigen, wichtige grundlegende Erkenntnisse über die Grundlagen biologischen Alterns erarbeiten werden. ♦

Literatur

^{11/}Martin, G. M., Austad, S. N., and Johnson, T. E., (1996), *Nat. Genet.* 13, S. 25–34.

^{12/}Osiewacz, H. D., (2002), *Ageing Res. Rev.* 28, S. 1–18.

^{13/}Osiewacz, H. D., (2007), *Biologie in unserer Zeit* 37, S. 164–172.

^{14/}Rizet, G., (1953), *C. R. Acad. Sci. Paris* 237, S. 838–855.

^{15/}Stahl, U., Lemke, P. A., Tudzynski, P., Kück, U., and Esser, K., (1978), *Mol. Gen. Genet.* 162, S. 341–343.

^{16/}Kück, U., Stahl, U., and Esser, K.,

(1981), *Curr. Genet.* 3, S. 151–156.

^{17/}Harman, D., (1956), *J. Gerontol.* 11, S. 298–300.

^{18/}Scheckhuber, C. Q., Erjavec, N., Ti-

nazli, A., Hamann, A., Nyström, T., and Osiewacz, H. D., (2007), *Nat. Cell. Biol.* 9, S. 99–105.

^{19/}Hamann, A., Brust, D., and Osiewacz, H. D., (2007), *Mol. Microbiol.* 65, S. 948–958).

^{110/}Wallace, D. C., (1993), *Trends Genet.* 9, S. 128–133.

Anzeige

mindconcepts 

Ideen entstehen in der Birne.

Der Wettlauf um die Spitze beginnt immer vor dem Start. Denn schon in der Idee trennt sich die Spreu vom Weizen. In der Forschung wie im Unternehmen. Ideen sind der Anfang des Neuen. Der Rohstoff für Innovation und Fortschritt. Und in ihrer Entstehung nicht zu kopieren.

Mit kreativer Kommunikation gibt mindconcepts Ihren Ideen den richtigen Schriff. Damit Ihre Kunden verstehen, worum es geht und darauf vertrauen, was in Ihrem Unternehmen steckt.

Lassen Sie uns über Ihre Ideen in Sachen Kommunikation sprechen.

Marketing
Werbung
Neue Medien
Direkt Marketing