



**IRIA SUPPIGER** (24)  
Publizistik-Studentin

*«Als 10-Jährige bei uns zu Hause im Garten.»*

# DER COUNTDOWN DES LEBENS

Weshalb altern wir? Können wir etwas dagegen tun? Sind wir potenziell unsterblich? Mit solchen Fragen beschäftigen sich die Molekularbiologen Michael Hengartner und Jean-Claude Perriard. Von Carole Enz

Unter Progerie leidet eines unter vier Millionen Kindern. Der Name der Krankheit bedeutet «frühes Alter». Betroffene Kinder sehen tatsächlich aus wie Greise. Schon beim Säugling beginnen Haarausfall, Hautalterung, Arterienverkalkung, Osteoporose und Rheuma. Die Kinder sterben mit rund zwölf Jahren an Organversagen, Herzinfarkt oder Hirnschlag – an Krankheiten also, die üblicherweise erst im fortgeschrittenen Alter auftreten. 2003 konnten französische und amerikanische Wissenschaftler die Ursache für die Krankheit finden. In einem einzigen Gen soll lediglich ein einzelner Buchstabe des Erbguts falsch sein. Dadurch fehlt ein Protein, das die genetische Information im Zellkern stabilisiert. Ist Altern etwa in unseren Genen festgeschrieben? Haben wir einen inneren Countdown? Könnten wir ewig jung bleiben, wenn wir diesen ausschalten? Nach genau diesem Schalter suchen Forschende auf der ganzen Welt. Ein Wurm hat dabei tüchtig mitgemischt: *Caenorhabditis elegans*. Dieser Fadenwurm ist in den letzten Jahrzehnten zu einem beliebten Modellorganismus geworden, weil er sich einfach vermehren lässt und an ihm gesammeltes Wissen auch auf den Menschen übertragbar ist.

## HUNGERN UND LÄNGER LEBEN

Michael Hengartner, Professor am Institut für Molekularbiologie an der Universität Zürich, erforscht den programmierten Zelltod und kennt *C. elegans* wie seine Westentasche: «Diese Würmer sind nach drei Tagen erwachsen und sterben nach zwei bis drei Wochen. Allerdings gibt es langlebige Mutanten. Ist lediglich ein Gen von der Mutation betroffen, können die Würmer bis zu 50 Prozent länger leben. Wenn aber zwei ganz bestimmte Gene mutiert sind, ist die Lebensspanne der Tiere sogar vier Mal so lang wie die von normalen Würmern.» Die mu-

tierten Gene gehören zu einer stammesgeschichtlich sehr alten Signalübermittlungskette, die auch bei uns Menschen erhalten geblieben ist. Dank der Mutationen können die Würmer einen Schutzmechanismus in den Zellen aktivieren, der sie vor Hitze oder UV-Strahlung schützt. Dieser Schutz wird bei Nicht-Mutierten nur dann eingeschaltet, wenn die Würmer hungern. Dann verwandeln sie sich in Dauerlarven, die mehrere Monate überleben können. Wenn die Nahrungsbedingungen wieder besser sind, verwandeln sie sich wieder zurück, um sich fortzupflanzen. Laut Hengartner gibt es noch andere Gene, die dem Schutz der Zellen dienen. Gibt es also nicht nur einen Alterungsschalter? Hengartner spricht von einer ganzen

Zeigersubstanz für das Alter einer Zelle hinzugezogen werden – je mehr davon, desto älter die Zelle.»

Die Ansammlung von Müll ist nur eine Theorie, die den Verschleiss erklärt. Durchforstet man die Literatur, rollt eine Lawine an Hypothesen heran: UV-Strahlen und freie Radikale zerstören die Moleküle der Zellen, Fehler akkumulieren sich, Gewebe und Zellen büssen an Funktionsfähigkeit ein. Die Liste ist beliebig erweiterbar, und auch die genetischen Ursachen des Alterns sollen zahlreich sein: ein genetisches Programm liegt vor, Genmutationen sind Schuld, Schutz- und Reparaturmechanismen sind ausgeschaltet, Zellen können sich nur begrenzt teilen und sterben dann, gewisse Organe besitzen eine limitierte Lebensspanne – ja sogar von Todeshormonen ist die Rede. Doch die Natur widerlegt manche Hypothese: Von Einzellern dachte man lange, dass sie

---

*«Eine Zelle kann ihren Müll nicht in einen Zürisack stecken – der Abfall bleibt in der Zelle und wird akkumuliert.»* Michael Hengartner, Molekularbiologe

---

Fülle von Faktoren und fasst die Alterungsprozesse mit dem Sprichwort «Steter Tropfen höhlt den Stein» zusammen.

Somit scheint die Krankheit Progerie ein Sonderfall zu sein. Beim natürlichen Altern summieren sich verschiedene genetische Faktoren und Verschleiss. Zum Verständnis der Verschleisserscheinungen fügt Hengartner ein Alltagsbeispiel an: «Eine Zelle kann ihren Müll nicht in einen Zürisack stecken und ihn an den Strassenrand stellen – der Abfall bleibt in der Zelle und wird akkumuliert. Mit dem Alter nimmt etwa die Menge an Lipofuscin zu – das ist eine Ansammlung oxydierter Fette, die nicht abgebaut oder weiterverwertet werden können. Zudem entstehen Modifikationen an Proteinen – diese sogenannten AGE (advanced glycosylation endproducts) beeinträchtigen die Funktion der Proteine. Lipofuscin wie AGE können als

unsterblich seien. Die Hefe *Saccharomyces cerevisia* belehrt uns eines Besseren. Sie kann Tochterzellen bilden, dabei bleibt eine Narbe an der Mutterzelle zurück. Nach rund fünfzig Tochterzellen ist Schluss, die Hefe stirbt. Vermöglichen etwa zu viele Narben weitere Zellteilungen? Die Forschung auf diesem Gebiet läuft weltweit auf Hochtouren.

Wie sieht es aber bei uns Menschen aus? Dass wir eine genetische Komponente des Alterns haben, ist naheliegend, da in gewissen Familien eine geringere durchschnittliche Lebenserwartung als in anderen erkennbar ist. Der Verschleiss spielt aber eine ebenso entscheidende Rolle. «Den Verschleiss der Zellen wird man wohl kaum stoppen können, nur verlangsamen. Dafür wird man weitere Gene finden, die Schutzmechanismen in den Zellen steuern», fasst Hengartner zusammen. Dass es

diese Schutzmechanismen tatsächlich gibt, zeigt das Beispiel der Mitochondrien, die als Kraftwerke der Zellen eine zentrale Rolle spielen. In ausdifferenzierten Haut- oder Muskelzellen werden die Mitochondrien durch freie Radikale so weit beeinträchtigt, dass der Zelle buchstäblich die Energie ausgeht. Nicht so bei Keimzellen und Stammzellen – beide verfügen über schlagkräftige Schutzmechanismen, die die Mitochondrien gesund erhalten. Wäre das nicht der Fall, würden ganze Populationen aussterben, denn Mitochondrien werden über die Keimzellen der Mütter an die Kinder vererbt. Rein theoretisch sind sie unsterblich. Warum aber opfern die Zellen ihre Unsterblichkeit, sobald sie sich beispielsweise in Haut- oder Muskelzellen verwandeln?

#### WENIGER ESSEN, LÄNGER LEBEN

Hengartner sieht eine Erklärung in der anerkannten Kosten-Nutzen-Theorie: «Stellen wir uns vor, ein Land würde die gesamte Armee stets kampfbereit halten. Das würde eine Unmenge Geld verschlingen, das für andere Aufgaben fehlt. Genauso würde unsterblichen Würmern die Energie fehlen, um rasch zu wachsen und sich stark fortzupflanzen.» Für die Natur zählt nicht das Individuum, sondern das Überleben der Population. Guppys aus Wildbeständen etwa altern rascher als solche aus Aquarien-Populationen. «Vielleicht ist es einfach der Stress der freien Wildbahn, der die Tiere schneller alt aussehen lässt. Es kann aber auch sein, dass sie sich unter dem Druck der Fressfeinde schneller vermehren und alle Energie in die rasche Fortpflanzung stecken müssen», folgert Hengartner und kehrt gedanklich sofort zu seinen Würmern zurück, die unter Futtermangel länger leben. Weshalb jener Stress zu einem längeren Leben führt, lässt sich ebenfalls mit der Kosten-Nutzen-Theorie erklären: Jeder Organismus schaltet auf Überleben, wenn die Nahrung knapp wird, um nicht durch einen vorzeitigen Tod seine Fortpflanzungs-Chancen zu verspielen. Dass Futtermangel lebensverlängernd wirken kann, ist auch bei Ratten bewiesen worden. Hungernde Ratten leben 30 Prozent länger und sind gesünder als vollgefressene. Bei Affen wird dies noch untersucht. Einige der beteiligten Forscher sind der-

massen von dieser Theorie überzeugt, dass sie selber wenig essen. Nicht nur Stress und Nahrungsmangel beeinflussen die Zellen. Auch deren Funktion ist ausschlaggebend. Während Hautzellen keine vierzehn Tage alt werden, bleiben uns die meisten Herz- und Hirnzellen zeitlebens erhalten. «Je älter eine Zelle wird, desto besser muss ihre Abwehr funktionieren. Bei Zellen, die rasch verbraucht sind, ist keine so grosse Investition in den Schutz nötig», erklärt Hengartner. Im Bereich Herzzellen forscht Jean-Claude Perriard, Lehrbeauftragter an der Universität Zürich und Professor für Zellbiologie an der ETH: «Während Hautkrebs recht häufig ist, entsteht im Herzmuskel fast nie Krebs. Er kann sich einfach keine Krankheit leisten.» Es stellt sich die Frage, weshalb nicht alle Organe so gute Schutzmechanismen aufweisen. Hier kommt erneut die Kosten-Nutzen-Theorie ins Spiel, denn ursprünglich starben unsere Vorfahren vor dem fünfzigsten Lebensjahr. Die heutigen Zivilisationskrankheiten – Krebs-, Haut- oder Gefässerkrankungen etwa – erklärt Perriard mit der Tatsache, dass wir älter werden als von der Natur vorgesehen. Krebs

Leonard Hayflick: Zellen haben ein Lebenslimit. Nach rund fünfzig Zellteilungen soll Schluss sein. Was wir als Altern erleben, bedeutet, dass sich gewisse Zellen nicht mehr teilen können. Die sogenannte Senescence, der Alterungsprozess auf Zellebene, hat folgende Ursache: Unsere Erbinformation ist eine lineare Struktur, an deren Enden sogenannte Telomere sitzen – DNA-Teile, die als Pufferzone agieren und keine Gene enthalten. Bei jeder Zellteilung werden die Enden der DNA leicht gekürzt, bis alle Telomere weg sind. Es gibt ein Programm, das erkennt, wann die Telomere zu kurz sind, und sagt: «Jetzt ist Schluss! Keine weiteren Zellteilungen!» Nur die unsterblichen Keimzellen und Stammzellen können ein Reparatur-Enzym produzieren – die Telomerase stockt die Telomer-Enden der DNA wieder auf. Daher sind diese beiden Zelltypen theoretisch unsterblich. Ausdifferenzierte Zellen schalten die Gene aus, die diesen Reparaturmechanismus steuern.

In uns tickt also tatsächlich ein Countdown. Ob durch ausgeschaltete Reparatur- und Schutzmechanismen oder durch Verschleiss an-

---

*«Wir haben in den meisten Geweben Stammzellen, die unsterblich sind, doch nicht überall.» Jean-Claude Perriard, Molekularbiologe*

---

etwa entwickelt sich dann, wenn Zellen während langer Zeit schwer geschädigt werden und schliesslich Amok laufen. Die Zelle beginnt sich zu teilen und ist gleichzeitig taub für Stoppsignale. Hier kommt Hengartner seinem Forschungsschwerpunkt wieder näher: «Eine Krebszelle muss unsterblich werden: sie muss sich rasch teilen, um ihren Abfall auf viele Zellen zu verteilen, alle Schutzmechanismen aktivieren und gleichzeitig den programmierten Zelltod ausschalten.» Der letztgenannte Mechanismus führt nämlich im Normalfall dazu, dass ramponierte Zellen Selbstmord begehen.

#### DAS HAYFLICK-LIMIT

Wenn eine Körperzelle stirbt, sind aber nicht nur Verschleiss und ausgeschaltete Schutzmechanismen die Ursache. Das zeigen die Ergebnisse aus den 1960er-Jahren von US-Forscher

getrieben, das Altern lässt sich nur dann verhindern, wenn alle Zellen immer gesund bleiben oder jede abgestorbene Zelle wieder ersetzt wird. «Das ist beim Menschen praktisch unmöglich. Wir haben zwar in den meisten Geweben Stammzellen, die unsterblich sind, doch eben nicht überall», meint Perriard. Auch Hengartner nimmt an, dass der Mensch nicht einmal dann unsterblich sein werde, wenn alle Stolpersteine aus dem Weg geräumt würden: «In den nächsten 20 bis 30 Jahren wird es jedoch möglich sein, das Altern hinauszuzögern und das Leben zu verlängern.» Der Fadenwurm *C. elegans* hat uns gezeigt, wie es geht.

KONTAKT Prof. Michael Hengartner, michael.hengartner@molbio.unizh.ch; Prof. Jean-Claude Perriard, jean-claude.perriard@cell.biol.ethz.ch