

**Warum altern wir? Zur
Rolle Freier Radikale bei
der Begrenzung der
Lebenszeit**

Rensing L, Gosslau A

Blickpunkt der Mann 2004; 2 (3)

7-12

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

**Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Warum altern wir? Zur Rolle Freier Radikale bei der Begrenzung der Lebenszeit

L. Rensing¹, A. Gosslau²

Oxidativer Stress verursacht Schäden in Zellen, Geweben und Organen und führt so zu Zelltod, degenerativen Erkrankungen und Altern. Oxidativer Stress entsteht hauptsächlich durch die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) durch Elektronen-Leckage aus der mitochondrialen Atmungskette (oxidative Phosphorylierung). Verschiedene Enzyme (Oxidasen) tragen zur Produktion von ROS bei, die zum Teil als intrazelluläre Signale fungieren. Stickstoffmonoxid (NO) und andere reaktive Stickstoffspezies (RNS) spielen ebenfalls eine wichtige Rolle als intrazelluläre Signale und oxidative Stressoren. Schließlich wird oxidativer Stress auch durch externe Faktoren wie Strahlung oder Entzündungszytokine erzeugt. Zahlreiche präventive und reaktive Abwehrmechanismen sind von Zellen im Laufe der Evolution entwickelt worden. Die präventiven Abwehrmechanismen stören die Entstehung von ROS/RNS oder fangen sie ein, während reaktive Abwehrmechanismen auf oxidative Schäden reagieren, diese reparieren, die präventive Abwehr verstärken, geschädigte Moleküle abbauen oder dysfunktionale Zellen durch programmierten Zelltod (Apoptose) zerstören. Die Produktionsrate von ROS korreliert negativ mit der durchschnittlichen Lebensdauer von Arten. Die Akkumulation von dysfunktionalen Molekülen und Mutationen wird als eine Art Sanduhrmechanismus verstanden, der die maximale Lebensdauer bestimmt. Diese Akkumulation von Defekten findet vor allem in postmitotischen Zellen (Neurone, quergestreifte Muskelzellen) statt und führt teilweise zu Apoptose. Neurone im Gehirn sind besonders empfindlich gegen oxidativen Stress, was zu neuronalen Dysfunktionen wie Alzheimer und Parkinson führen kann. Verringerung der Nahrungsaufnahme (caloric restriction) verlängert die Lebenszeit in einer Reihe von Studien an Tieren. Wichtig ist, daß die Nahrung genügend Antioxidantien enthält oder diese zugefügt werden.

*Oxidative stress causes damage of cells, tissues and organs which eventually results in cell death, aging and degenerative diseases. Oxidative stress arises primarily from the generation of reactive oxygen species (ROS) by means of electron leakage during mitochondrial oxidative phosphorylation. Various enzymes (oxidases) contribute to the generation of ROS, part of which apparently serve as intracellular signals. Nitric oxide and other reactive nitrogen species (RNS) also act as signals and oxidative stressors. In addition, external factors such as radiation or proinflammatory cytokines increase the level of oxidative stress. Several preventive as well as reactive defense strategies against oxidative stress have evolved in the cell. The preventive defense mechanisms interfere with the generation of ROS/RNS or scavenge them, while the reactive defense mechanisms respond to the damage by repair, by strengthening the preventive defense, degradation of damaged macromolecules or removal of dysfunctional cells by apoptosis. The production rate of ROS negatively correlates with the life span of species. Accumulation of dysfunctional molecules and mutations is thus assumed to act as hour glass clock determining the maximum life span. The mitochondrial defects in addition cause programmed cell death (apoptosis) especially in postmitotic tissues such as neurons and muscle cells. The neurons of the brain are particularly vulnerable to oxidative stressors which may result in several neuronal disorders such as Alzheimer's and Parkinson's disease. Caloric restriction increases maximal life span in numerous animal studies. In many cases, food containing antioxidants and/or their supplementation with antioxidants was shown to be effective against oxidative damage. **Blickpunkt DER MANN 2004; 2 (3): 7–12.***

Warum altern und sterben wir ebenso wie alle vielzelligen Organismen? Hat das einen evolutiven Sinn, damit nicht zu viele Individuen einer Art sich um Ressourcen streiten müssen oder ist das mit der arbeitsteiligen Organisation und der entsprechenden Differenzierung (und Teilungsunfähigkeit) von Zellen und mit den sich in diesen Zellen anhäufenden Schäden notwendig verbunden? Ist auch die Teilungsfähigkeit von Zellen in vielzelligen Organismen (vor allem bei Tieren) begrenzt und damit eine Altersgrenze vorgegeben? Das sind einige der schon lange in Biologie und Medizin existierenden Fragen, die zwar noch nicht klar beantwortet werden können, auf die es aber zunehmend Teilantworten gibt.

In dieser Übersicht werden eine Anzahl von zellulären und organismischen Schäden dargestellt, die von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies (ROS/RNS) verursacht sind und die eine wichtige Rolle beim Altern unserer Zellen und damit unseres gesamten Organismus spielen. Reaktive Sauerstoffspezies werden von Stoffwechselprozessen, vor allem dem Energiestoffwechsel in den Mitochondrien erzeugt, wie man heute weiß – und lange vermutet hatte. Schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts gab es zahlreiche Untersuchungen über dem Zusammenhang von Lebensdauer und Sauerstoffverbrauch [1]: einerseits an der Tauffliege

Drosophila, aber auch an Säugern. Dabei haben die kleineren Säuger meist eine kürzere Lebenszeit und einen höheren O₂-Verbrauch pro g Körpergewicht, während die größeren Arten länger leben und einen niedrigeren Sauerstoffverbrauch aufweisen.

Nachdem die oxidative Phosphorylierung in Mitochondrien und die dabei entstehenden Freien Radikale Mitte des vergangenen Jahrhunderts genauer bekannt wurden, formulierte Harman [2, 3] die „Freie Radikal-Theorie des Alterns“. Danach besteht eine inverse Korrelation zwischen der Menge an intrazellulär produzierten Radikalen und der Lebensdauer. Nach dieser Theorie akkumulieren die durch die Radikale entstehenden Schäden vor allem an DNA und Proteinen wie Sand in einem Stundenglas und führen zu Dysfunktionen und zum Tod der Zelle sowie Krankheit und Tod auch des vielzelligen Organismus. Diese Theorie hat sich in vielen Aspekten bestätigt [4–6]. Einige wichtige Aspekte der Theorie haben wir daher hier zusammengefaßt.

Es gibt jedoch noch eine weitere wichtige Alterstheorie, die von einer Begrenzung der Proliferationskapazität von prinzipiell teilungsfähigen Zellen ausgeht [7]. Diese Begrenzung ist anscheinend in der Telomerlänge der Chromosomen begründet. Telomere befinden sich an den Enden der Chromosomen, sind informationsleer, aber notwendig für die Verdopplung der DNA. Bei jeder Verdopplung werden sie etwas verkürzt – solange, bis bei einer bestimmten Länge ein Seneszenz-Prozeß in der Zelle einsetzt und danach die Stabilität des Genoms verloren geht. Auch diese Altersuhr würde also wie eine Sanduhr funktionieren [8],

Aus dem ¹Institut für Zellbiologie, Biochemie und Biotechnologie, Universität Bremen, und ²Department of Chemistry, Rutgers University, New Jersey, USA

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Ludger Rensing, Institut für Zellbiologie, Biochemie und Biotechnologie, Universität Bremen, Postfach 33 04 40, D-28334 Bremen, E-mail rensing@uni-bremen.de

was allerdings immer noch umstritten ist [9]. Jedenfalls ist die Telomer-Uhr nicht unabhängig von oxidativen Schäden [10].

Da einige Zellen (Keim-, Stamm- und Krebszellen) in der Lage sind, die Telomere mit Hilfe der Telomerase zu verlängern, einem Enzym, das in den meisten Körperzellen nicht mehr aktiv ist, kann man vermuten, daß der Tod von Zellen und damit des Organismus eine positive Rolle in der Evolution gespielt hat. Das gilt entsprechend auch für die weiter oben genannte Akkumulation von oxidativen Zellschäden, denn bei Keimzellen und einzelligen Organismen gibt es Repa-

raturssysteme, die diese Schäden nicht akkumulieren lassen.

Was sind Freie Radikale und wo entstehen sie?

Freie Radikale sind Moleküle, die ein ungepaartes Elektron in der äußeren Schale aufweisen und die daher sehr reaktiv mit anderen Molekülen interagieren. Sie entreißen ihnen ein Elektron und oxidieren diese Moleküle, d. h. sie erzeugen in der Zelle den sogenannten „oxidativen Stress“.

Beispiele für Sauerstoff-Radikale sind das Superoxid-Anion $\bullet\text{O}_2^-$ und das Hydroxyl-Radikal $\bullet\text{OH}$, ein Beispiel für Stickstoff-Radikale das Stickstoffmonoxid $\bullet\text{NO}$ (das auch als ^+NO oder ^-NO vorkommen kann). Die Sauerstoffradikale werden zusammen mit dem nicht-radikalischen Wasserstoffperoxid (H_2O_2) als reaktive Sauer-

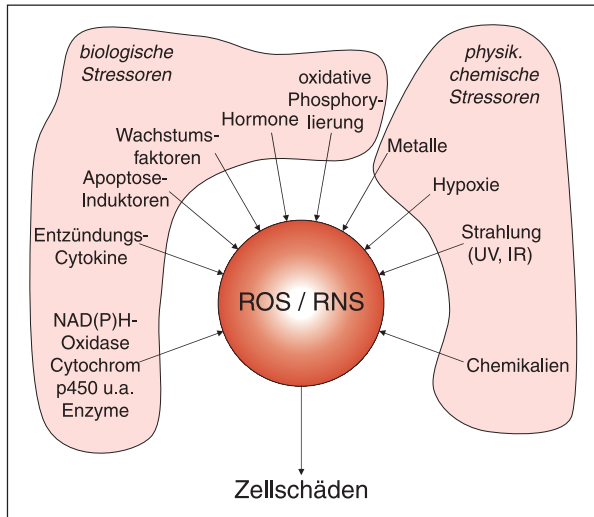


Abbildung 1: Von außen auf die Zelle einwirkende physikalisch-chemische Stressoren und biologische Signale sowie intrazelluläre Prozesse, wie die oxidative Phosphorylierung in der inneren Mitochondrienmembran und verschiedene Oxidasen und NO-Synthasen, erzeugen reaktive Sauerstoffspezies (ROS) bzw. Stickstoffspezies (RNS). Beide verursachen oxidative Schäden in der Zelle. Die Wirkungsmechanismen der extrazellulären und intrazellulären Signale/Prozesse sind dabei oft vernetzt: Wachstumsfaktoren, Hormone und Zytokine wirken z. B. zu einem Teil über Aktivierung von Oxidasen.

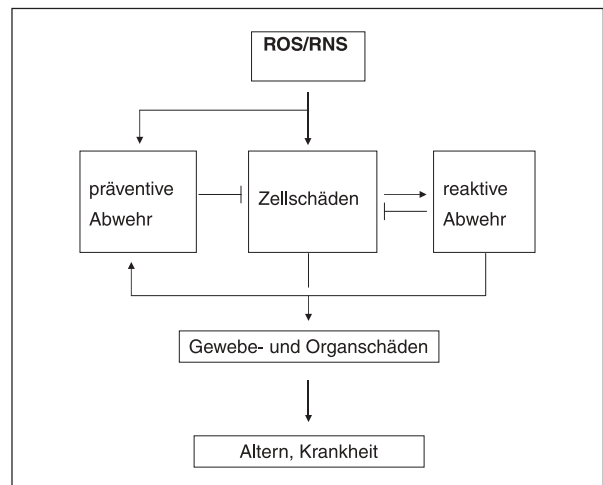


Abbildung 2: Beziehungsschema für oxidative Stressoren (ROS/RNS): Akkumulation von Zellschäden, präventive und reaktive Schutzmechanismen und daraus folgende Alters- und Krankheitsprozesse.

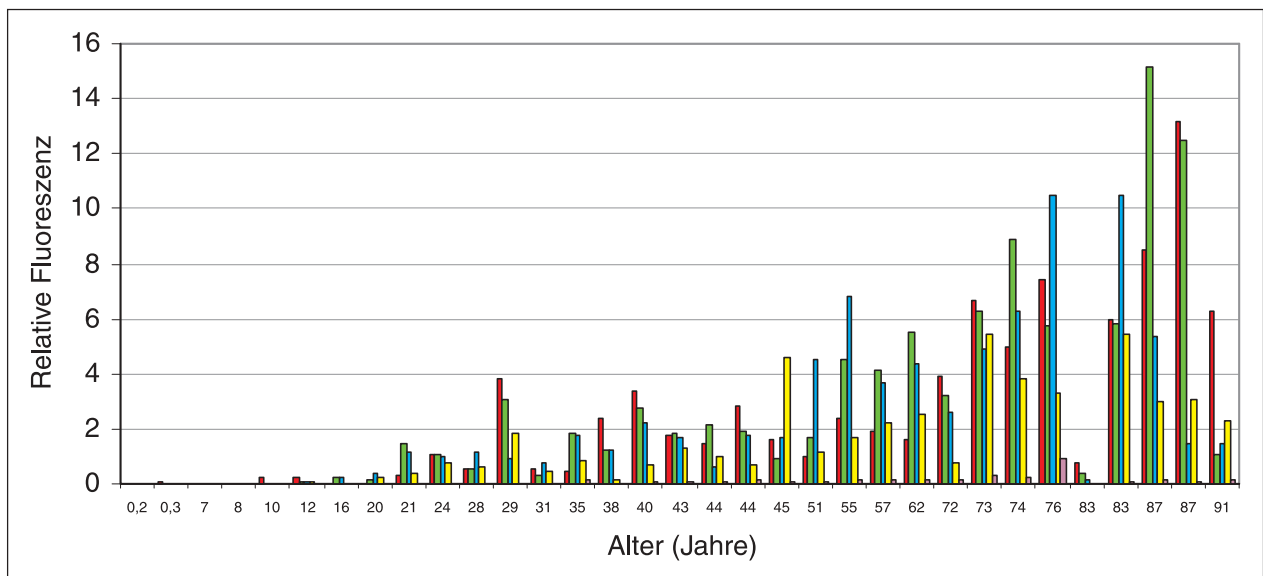


Abbildung 3: Altersabhängige Akkumulation der 4977bp Deletion in fünf verschiedenen Hirnregionen des Menschen. Häufigkeit der 4977 bp Deletion in verschiedenen Hirnregionen. Ordinate: relative Fluoreszenz des DNA-Fragments, das durch zwei Primer produziert wird, die vor dem Anfang und Ende der „common deletion“ ansetzen und nur dann ein DNA-Fragment erzeugen, wenn eine Deletion erfolgt ist. Abzisse: Alter der hirngesunden Personen (33) zum Zeitpunkt des Todes. Rot: Substantia nigra, grün: Putamen, blau: Nucleus caudatus, gelb: Großhirn, rosa: Kleinhirn (aus der Dissertation von Salahedin Mohamed, Institut für Gerichtsmedizin der Universität Lübeck, mit freundlicher Genehmigung).

stoffspezies (ROS) bezeichnet, ebenso wie Stickstoffradikale und das nicht-radikale Peroxynitrit (ONOO⁻) als reaktive Stickstoffspezies (RNS) zusammengefaßt werden [11].

Wo und wie entstehen diese reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies in der Zelle? Die größte Quelle für ROS ist die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien, d. h. der Prozeß, der für den überwiegenden Teil der Energiegewinnung in Form der ATP-Synthese zuständig ist [12]. Ein gewisser Anteil (schätzungsweise 1–3 %) des Elektronenflusses in der inneren Mitochondrienmembran „leckt“ sozusagen aus der Membran heraus, wobei ein Elektron auf ein Sauerstoffmolekül übertragen wird und so ein Superoxid-Anion erzeugt. Durch Dismutation wird daraus das Wasserstoffperoxid, das stabiler als die Radikale ist, aber durch die katalytische Wirkung von Eisen²⁺ oder anderen Metallen in das äußerst reaktive, aber kurzlebige Hydroxylradikal umgewandelt werden kann (Fenton-Reaktion). Die Menge von ROS in der Zelle hängt daher (a) von ihrer Stoffwechselintensität ab, die sich im Elektronenfluß und der entsprechenden Elektronen-Leckage manifestiert, (b) von dem Ausmaß der Leckage, das offenbar artspezifisch verschieden ist und (c) von der Anwesenheit von Fenton-reaktiven Metallen. Diese Faktoren beeinflussen daher auch das Ausmaß an Schäden, die die reaktiven Sauerstoffspezies anrichten, und damit die Geschwindigkeit des Alterns. Einige Vogelarten und Primaten haben anscheinend die Elektronen-Leckage vermindern und damit das Leben verlängern können [13].

Als weitere Quellen von ROS kommen Enzyme hinzu, Oxidasen, die in vielfachen Formen in der Zelle vorkommen und – wie die NAD(P)H-Oxidase – ebenfalls Elektronen auf Sauerstoffmoleküle übertragen. Die entstehenden ROS können dann auch als Signale dienen [14], was insbesondere für das Stickstoffmonoxid gilt, das eine wichtige Rolle bei der Entspannung der glatten Gefäßmuskulatur – und damit bei der Kontrolle der Gefäßweite und des Blutdrucks – spielt. Reaktive Sauerstoffspezies entstehen aber auch unter dem Einfluß von zahlreichen äußeren physikalisch-chemischen Stressoren, wie UV- und ionisierende Strahlung, Metalle, die teilweise über die Katalyse der Fenton-Reaktion wirken, Hypoxie, Chemikalien, aber auch unter dem Einfluß biologischer Faktoren, etwa von Hormonen, Makrophagen, Cytokinen, Apoptose-Induktoren u. a. (Abb. 1). Auch diese extrazellulären Faktoren tragen daher zu Zellschäden und Altern bei.

ROS/RNS-induzierte Zellschäden betreffen alle wichtigen Biomolekülklassen

ROS/RNS verursachen oxidative Veränderungen und damit Schädigungen aller wichtigen Biomoleküle: Nucleinsäuren (DNA und RNA), Proteine, Lipide und Kohlenhydrate. Die DNA-Schäden sind dabei die gravierendsten, weil sie den Informationsträger und damit die permanenten Funktionen der Zellen betreffen. Es kommt dabei zur Bildung von 8-Hydroxyguanin und anderen Basenmodifikationen, die ein verändertes Basenpaarungsverhalten zeigen, es entstehen Einzel- oder Doppelstrangbrüche oder DNA-Addukte, die allesamt – wenn sie nicht repariert werden – zu bleibenden somatischen Mutationen und damit zu Dysfunk-

tionen der Zelle führen. Vor allem die DNA der Mitochondrien ist von diesen ROS-induzierten Schäden betroffen, weil sie direkt an der Quelle der ROS-Entstehung, der Mitochondrienmembran, lokalisiert ist. Solche DNA-Schäden (Mutationen) akkumulieren mit dem Alter und sind ein Grund für zunehmende Dysfunktionen und Zelltod, aber auch Krebsentwicklung von Zellen.

Bei den Proteinen stellen vor allem die Thiolgruppen der Cysteinreste eine Achillesferse gegenüber reaktiven Sauerstoffverbindungen dar, die die Bildung von intra- und intermolekularen Disulfidbrücken fördern. Proteinaggregate können sich außerdem über Tyrosinreste bilden; ROS-sensitive Aminosäuren sind darüber hinaus Histidin, Prolin, Arginin und Lysin. Ein Addukt aus ROS-geschädigten Proteinen und Lipiden ist das Lipofuscin, ein Alterspigment, das zusammen mit oxidierten Proteinen in postmitotischen Zellen akkumuliert.

Die Lipidschäden durch ROS können ebenfalls erheblich sein, weil oft eine Kaskade der Lipidperoxidation entsteht, bei der eine Anzahl von Membranlipiden ihre Eigenschaften und somit beispielsweise die Permeabilität der Membran verändert. Auch Lipidproteinpartikel im Blut, besonders die „low density lipoprotein-“ (LDL-) Partikel, werden oxidiert (oxLDL) und von Makrophagen in der Gefäßwand aufgenommen, was einen Schritt zur Arteriosklerose darstellt [15].

Wie schützt sich unser Organismus gegen diese oxidativen Schäden?

Da Organismen schon seit der Entstehung der Sauerstoffatmosphäre auf der Erde vor etwa 1,5 Milliarden Jahren mit diesem gefährlichen Molekül Umgang hatten, haben sie gegen seine zytotoxischen Wirkungen eine große Anzahl von Schutzmechanismen entwickelt. Zellen zeigen sowohl zahlreiche präventive Schutzvorkehrungen, d. h. Mechanismen, die die Radikale möglichst schnell entschärfen oder ihre Entstehung verhindern, wie auch zahlreiche reaktive Maßnahmen, d. h. Mechanismen, die die eingetretenen Schäden möglichst schnell beseitigen oder stark geschädigte Zellen durch programmierten Zelltod (Apoptose) eliminieren (Abb. 2) [5].

Präventive Schutzmechanismen existieren auf mehreren Ebenen (Tab. 1):

Tabelle 1: Verschiedene Komponenten der präventiven Abwehr

A. Antioxidantien	
Tocopherol (Vitamin E)	Ubichinon
L-Ascorbat (Vitamin C)	Dihydroliponsäure
β-Carotin (Vitamin A)	Thioredoxin
Vitamin K	Melatonin
Biliverdin, Bilirubin	Glutathion
Thiol-Gruppen von Proteinen	Cholesterol
Metallothionein	Harnsäure
Flavonoide	Zink
B. Antioxidative Enzyme	
Superoxid-Dismutase (SOD)	GSSG-Reduktase
Mn, Cu/Zn, Ni abhängig	Thioredoxin-Reduktase
Katalase	Hämoxigenase
Glutathionperoxidase	
C. Bindende und oxidierende Proteine	
Metallothionein	Transferrin
Coeruloplasmin	Ferritin

- Antioxidantien sind eine Gruppe von Substanzen, die leicht Elektronen abgeben und so Radikale „entschärfen“. Einer der wichtigsten zellulären Antioxidantien ist Glutathion (GSH), ein Tripeptid, das in der Zelle hergestellt und in großer Menge zur Verfügung steht und durch die Wechselwirkung mit Radikalen zu GSSG oxidiert wird. Das Recycling zur reduzierten Form wird durch einen Enzym-gesteuerten Prozeß geleistet. Neben weiteren zellulären Antioxidantien gibt es die mit der Nahrung aufzunehmenden Substanzen, wie die Vitamine A, C und E, wobei Vitamin E vor allem Lipide vor der Peroxidation durch Radikale schützt und Vitamin C besonders an dem Recycling von zellulären Antioxidantien mitwirkt. Über den Nutzen dieser Substanzen und Vitamine in bezug auf das Altern gibt es eine große Anzahl zum Teil widersprüchlicher Studien (s. weiter unten).
- Antioxidative Enzyme reduzieren reaktive Sauerstoffspezies und wandeln sie so in weniger oder nicht reaktive Moleküle um. Ein wichtiges Enzym dieser Art ist die Superoxiddismutase (SOD), die das Superoxid-Anion-Radikal in das Wasserstoffperoxid umwandelt, das keine Radikal-Eigenschaften aufweist. Von den verschiedenen Metall-abhängigen Formen dieses Enzyms ist vor allem das Mangan-abhängige (MnSOD) Enzym in den Mitochondrien von großer Bedeutung für das Überleben: Knockout-Mäuse mit einem defekten MnSOD-Gen sterben kurz nach der Geburt [16], während eine Überexpression des Gens bei Drosophila zur Lebensverlängerung führte [17]. In der medizinischen Forschung sucht man daher nach Substanzen, die als Katalysatoren ähnliche Wirkungen wie MnSOD haben und daher ebenfalls die oxidativen Schäden verringern könnten. Ein weiteres, sehr wichtiges, antioxidatives Enzym ist die Selen-abhängige Glutathionperoxidase (GPO), die mit Hilfe von GSH Wasserstoffperoxid zu Wasser und Sauerstoff umsetzt, was auch von der Eisen-abhängigen Katalase geleistet wird.
- Metall-bindende oder -oxidierende Proteine binden unter anderem Eisen und Kupfer, die katalytisch an der Entstehung von Hydroxylradikalen aus Wasserstoffperoxid beteiligt sind oder oxidieren sie, so daß dieser Weg gehemmt oder blockiert wird. Das wichtigste Metall-bindende Protein ist das Metallothionein, das auch wegen seiner zahlreichen SH-Gruppen antioxidante Eigenschaften zeigt. Coeruloplasmin ist dagegen eine Eisenoxidase, die Fe^{2+} in Fe^{3+} umwandelt, das die Fenton-Reaktion nicht mehr katalysieren kann [18].

Reaktive Schutzmechanismen sind ebenfalls auf mehreren Ebenen vertreten:

- Einer der wichtigsten Schutzmechanismen ist die Reparatur von DNA-Schäden: Reparatur-Enzym-Komplexe entfernen und ersetzen veränderte Basen oder Nukleotide und beseitigen Einzel- und Doppelstrangbrüche – letztere auf Kosten von bleibenden Deletionen und Chromosomentranslokationen. Diese Reparaturkomplexe sind konstitutiv vorhanden, da ständig, z. B. durch UV-Strahlung, durch ROS/RNS oder Fehler bei der Replikation Reparaturen anfallen. Sie werden aber reaktiv verstärkt, wenn eine größere Anzahl von Schäden auftritt. Mutative Defekte in den Reparaturmechanismen, wie beispielsweise in der Xeroderma pigmentosum-Gruppe von Genen (XPD), die eine DNA-Helikase codieren, die bei der Reparatur eine wichtige Rolle spielt, führen zu frühem Altern und höherer Empfindlichkeit gegenüber oxidativem Stress. Um dem Reparaturmechanismus Zeit zu geben, die Reparatur vor der DNA-Verdopplung in der S-Phase durchzuführen, wird der Zellzyklus angehalten. Dazu wird über einen komplizierten Mechanismus – ausgehend von den DNA-Schäden – ein Transkriptionsfaktor (p53) aktiviert, der dafür sorgt, daß vermehrt Proteine wie p21 synthetisiert werden, die den Zellzyklus blockieren [19]. Bei höheren Stress-Intensitäten und DNA-Schäden initiiert p53 den programmierten Zelltod durch erhöhte Expression von proapoptischen Genen.
- Reparatursysteme reparieren außerdem oxidierte Proteine durch deren Reduktion, während nicht renaturierbare Proteine abgebaut werden. Ebenso werden Lipidhydroperoxide entweder durch Phospholipasen gespalten und durch eine intakte Fettsäure regeneriert oder über eine Glutathion-Peroxidase in den Membranen direkt reduziert.
- Die weiter oben genannten antioxidativen Enzyme werden bei Einwirkung zahlreicher Stressoren, die oft mit der Erzeugung von ROS/RNS einhergehen, zu vermehrter Synthese induziert. Das geschieht u. a. durch die Aktivierung eines Transkriptionsfaktors, des „nuclear factor kappa B“ (NFκB), der die Expression des Gens für MnSOD aktiviert.
- Eine große Gruppe von Proteinen, die generell Schutzfunktionen für Proteine haben und an deren korrekter Faltung und Transport in Zell-Kompartimente beteiligt sind, ist die Gruppe der Chaperone (Gouvernanten genannt, weil sie Proteine schützen und begleiten). Diese sind auch konstitutiv, d. h. ohne Stress-Induktion, gut vertreten, einige Isoformen werden aber nach Einwirkung zahlreicher zellulärer Stressoren vermehrt gebildet und daher als Stressproteine oder Hitzeschockproteine (HSP) bezeichnet. Diese Gruppe repariert falsch gefaltete oder aggregierte Proteine [20, 21], stabilisiert die Proliferation von Zellen [22] und hemmt den programmierten Zelltod (Apoptose), der oft nach oxidativen Schäden eingeleitet wird.
- Der programmierte Zelltod (Apoptose) ist insofern eine Schutzmaßnahme, als er nicht mehr richtig funktionierende Zellen, die sich unter Umständen zu Krebszellen entwickeln könnten, eliminiert. Auf die komplizierten Auslösemechanismen der Apoptose, die bei Vorhandensein einer Mehrheit von proapoptischen Faktoren gegenüber antiapoptischen Faktoren in Gang gesetzt wird, können wir hier nicht weiter eingehen. Die Schädigung von Mitochondrien durch ROS ist dabei ein wichtiger Ausgangspunkt für die Apoptose [12]. Eine altersabhängige Zunahme von Apoptose, vor allem von geschädigten Neuronen, Muskelzellen und Zellen der Gefäßwand, ist ein Grund für altersabhängige Dysfunktionen und Erkrankungen.

Altersabhängige Akkumulation von Schäden in Zellen und Geweben

Eine altersabhängige Akkumulation von DNA-Schäden ist vor allem in der mitochondrialen, aber auch in der Kern-DNA beobachtet worden: beispielsweise in der Menge an modifizierten Basen (8-Hydroxy-Guanin) [23]. Eine solche Akkumulation ist besonders gut in postmitotischen Zellen, wie Neuronen und Muskelzellen, zu erkennen. In Abbildung 3 ist die Altersabhängigkeit des Auftretens einer großen (4977bp) Deletion im mitochondrialen Genom dargestellt, die auch als „common deletion“ bezeichnet wird und die deutlich in verschiedenen Bereichen des menschlichen Gehirns und im Muskelgewebe zunimmt. Inwieweit diese Deletion eine direkte Wirkung von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies auf die Entstehung von Replikationsfehlern ist, muß noch geklärt werden. Ebenso ist die Frage noch nicht beantwortet, ab welchem Schädigungsgrad der Mitochondrien, die ja in größerer Zahl (bis zu 1.000) oder als Netzwerke (Retikulum) in fast allen Zellen vorhanden sind, eine Dysfunktion der Zelle eintritt und der programmierte Zelltod ausgelöst wird.

Weitere altersabhängige Schäden der Zellen bestehen aus DNA-Protein-Addukten und aggregierten oxidierten Proteinschäden, wie sie in Neuronen von Alzheimer-Patienten auftreten. Überhaupt gibt es zahlreiche Erkrankungen und Dysfunktionen, deren Häufigkeit mit dem Alter zunimmt und an denen ROS/RNS beteiligt sind; beispielsweise die Parkinson-Krankheit, eine der häufigsten neurodegenerativen Bewegungsstörungen, die bei etwa 0,1% der Bevölkerung über 40 Jahre auftritt. Sporadischer Parkinson beruht offenbar auf einer Störung im Komplex I in der inneren Mitochondrienmembran von dopaminergen Neuronen und der dadurch erhöhten Produktion von ROS. Das führt offenbar zur Aggregation eines Proteins (α -Synuclein), das wiederum den Abbau von Proteinen durch Proteasomen hemmt und so die Apoptose dieser Neurone auslöst. Die Störung im Komplex I wird u. a. durch Pestizide oder Herbizide (z. B. Paraquat) hervorgerufen. Durch diese Störung wird außerdem weniger Adenosintriphosphat (ATP) gebildet, was zur Depolarisation der Neurone, zur Aktivierung der NMDA-Rezeptoren und dadurch bedingt zu mehr NO und ONOO⁻ führt, was die Schädigung durch RNS erhöht [24]. Zu den durch ROS mitverursachten Dysfunktionen gehört auch die Arteriosklerose, bei der die Gefäßwand sog. „Plaques“ bildet, in denen Monozyten/Makrophagen akkumulieren, oxidierte LDL-Partikel aufnehmen und ROS sowie Entzündungszytokine abgeben. Auch Scherstress bei erhöhtem Druck, NO und andere Signalmoleküle erzeugen ROS/RNS, die die Endothelzellen und glatten Muskelzellen schädigen [15].

Eine weitere große Gruppe innerhalb der altersabhängigen Krankheiten ist Krebs. Allgemein nimmt man an, daß die Altersabhängigkeit wesentlich darauf beruht, daß eine Anzahl von Mutationen akkumulieren muß, um das Krebswachstum der Zelle zu etablieren. Einen Beitrag zur Akkumulation von Mutationen leisten ROS/RNS, sowohl in der Kern- wie auch in der mitochondrialen DNA [25].

Was kann man gegen oxidativen Stress tun?

Einerseits ist es hilfreich, Stressoren zu meiden, die von außen ROS/RNS erzeugen, wie UV-Strahlung, Metall- oder Herbizid-/Pestizid-kontaminierte Nahrungsmittel u. a. (s. Abb. 1). Zum anderen sollte die Nahrung Bestandteile von antioxidativen Enzymen, wie Mangan, Selen, Zink oder Antioxidantien wie Vitamin A, C und E, Flavonoide u. a. (s. Tabelle 1) enthalten. Wie stark eine Nahrungsergänzung durch Vitamine, Zink, Selen u. a. erfolgen sollte, ist umstritten, zumal eine zu hohe Dosierung von Vitamin C einen prooxidativen Effekt haben kann. In einer größeren Anzahl von Studien hat zusätzliches Vitamin E in der Regel eine protektive Wirkung [6, 26].

Vor allem bei Ratten hat man in vielen Studien eine Verlängerung der Lebenszeit durch Verringerung der Nahrungskalorien („caloric restriction“) gefunden. Inwieweit das für Primaten und den Menschen zutrifft, ist noch nicht klar. Ebenso ist noch nicht klar, welcher Mechanismus für diese Wirkung verantwortlich ist. Zur Zeit wird darüber diskutiert, ob das verringerte Nahrungsangebot über den Insulin- bzw. „Insulin-like growth factor-1“ (IGF-1) Rezeptor wirkt, zumal Defekte des IGF-Rezeptors (Knockout-Mäuse mit heterozygoten *Igf-1r* (+/-) Genen) zur Lebensverlängerung beitragen [27]. Die Verringerung der IGF-Rezeptor-Aktivität scheint die Stress-Resistenz der Zellen zu erhöhen und so zur Stabilisierung der Zellen beizutragen.

Auch eine erhöhte Produktion von Stressproteinen und von antioxidativen Enzymen hat sich im Tierexperiment als lebensverlängernd herausgestellt.

Wie sich eine mögliche Manipulation solcher Gene, die den Alterungsprozeß verlangsamen, beim Menschen auswirken würde, ist noch nicht vorhersehbar, während die soziologischen Probleme, die mit der allgemeinen Verlängerung der Lebenserwartung einhergehen, schon jetzt offenkundig sind.

Literatur:

1. Pearl R. The Rate of Living. University of London Press, London, 1928.
2. Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956; 11: 298–300.
3. Harman D. The biological clock: The mitochondria? *J Am Geriatr Soc* 1972; 20: 145–7.
4. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993; 90: 7915–22.
5. Davies KJ. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB Life* 2000; 50: 279–89.
6. Gossau A, Rensing L. Oxidativer Stress, altersabhängige Zellschädigungen und antioxidative Mechanismen. *Z Gerontol Geriat* 2001; 34: 1–12.
7. Hayflick L. The cell biology of human aging. *Sci Am* 1986; 242: 58–65.
8. Cech TR. Leben am Ende der Chromosomen: Telomere and Telomerase. *Angew Chemie* 2000; 112: 34–44.
9. Mathon NF, Lloyd AC. Cell senescence and cancer. *Nature Reviews Cancer* 2001; 1: 203–13.
10. Von Zglinicki T, Petrie J, Kirkwood TBL. Telomere-driven replicative senescence is a stress response. *Nature Biotechnology* 2003; 21: 229–30.
11. Alfassi ZB (ed). General Aspects of the Chemistry of Radicals. J. Wiley, Cichester, 1999.
12. Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 1999; 283: 1482–8.

13. Barja G. Mitochondrial free radical production and aging in mammals and birds. *Ann NY Acad Sci* 1998; 20: 224–38.
14. Gamaley IA, Klyubin JV. Roles of reactive oxygen species: Signaling and regulation of cellular functions. *Intern Review Cytol* 1999; 188: 203–55.
15. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868–74.
16. Melov S. Animal models of oxidative stress; aging, and therapeutic antioxidant interventions. *Intern J Biochem Cell Biol* 2002; 34: 1395–400.
17. Orr WC, Sohal RS. Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science* 1994; 263: 1128–30.
18. Viarengo A, Burlando B, Ceratto N, Panfoli I. Antioxidant role of metallothioneins: a comparative overview. *Cell Mol Biol* 2000; 46: 407–17.
19. Vousden KH, Lu X. Live or let die: the cell's response to p53. *Nature Reviews Cancer* 2002; 2: 594–604.
20. Fracella F, Rensing L. Stressproteine: Ihre wachsende Bedeutung in der Medizin. *Naturwiss* 1996; 82: H1609–1615.
21. Frydman J. Folding of newly translated proteins *in vivo*: The role of molecular chaperones. *Annu Rev Biochem* 2001; 70: 603–49.
22. Kühl NM, Rensing L. Heat shock effects on cell cycle progression. *CMLS Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 450–64.
23. Ozawa T. Mitochondrial DNA mutations and age. *Ann NY Acad Sci* 1998; 854: 128–54.
24. Dawson TM, Dawson VL. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science* 2003; 302: 819–22.
25. Penta JS, Johnson FM, Wachsmann JT, Copeland WC. Mitochondrial DNA in human malignancy. *Mutation Res* 2001; 488: 119–33.
26. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 2002; 18: 872–9.
27. Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, Leneuve P, Geloën A, Even PC, Cervera P, LeBouc Y. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature* 2003; 421: 182–7.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)