

Alderdomsbiologi

– det næste skridt

Hvorfor bliver vi gamle – og hvad bestemmer et menneskes maksimale levetid? Det kan forskningen i biogerontologi endnu ikke give os et entydigt svar på. Det er dog noget, der tyder på, at visse "aldersdomsgener" - såkaldte gerontogener - har indflydelse på aldringsprocessen.



Foto: C.R. Kjaer

Af Suresh I. S. Rattan
og Marie Kveiborg

■ Hvis der populært sagt er en ting, der er sikkert ved livet, så er det døden. Den menneskelige krop ældes, og aldring kan i korthed beskrives som en manglende opretholdelse og reparation af organismen. Når organismens evne til at reparere fejl overskrides, skal der ikke meget til, før end hele systemet bryder sammen – med døden til følge. Men menneskets krop er imidlertid ikke en maskine, som passivt bliver gammel til en given tid. Fænomenet aldring har nemlig mange aspekter. Individuelt set er der ingen væv, organer eller systemer – selv ikke i meget gamle organismer – hvis specifikke funktion går i stå. Det er derimod deres kombinerede vekselvirkning og indbyrdes afhængighed, der bestemmer helhedens formåen.

I mere end 40 år har forskere studeret alders-relaterede ændringer i en række forskellige typer af celler, organer, væv og organismer. Ud fra disse studier kan man drage nogle generelle konklusioner om aldring. I tabel 1 vises nogle af disse generelle observationer om aldring og heraf ses det, at der hverken

findes en enkelt måde at definere aldring på eller findes en enkelt årsag til aldring.

Aldring og levetid

Enhver organisme gennemgår i sin livshistorie en udvikling fra undfangelse til fuldt udvikset individ. Og denne udvikling er en programmeret og velkoordineret proces. Det samme gælder imidlertid ikke aldring, som er en langt mere uforudsigelig proces.

I naturen bliver organismer sjældent gamle, for naturen er faktisk et meget fjendtligt sted at opholde sig. De fleste organismer vil enten blive spist af andre organismer eller gå til grunde af andre årsager, inden de når en høj alder. Derfor er aldring ifølge evolutionære teorier et fænomen, der viser sig i beskyttede miljøer, og som primært opstår pga. en organismes manglende evne til at undgå det. I naturen lever en bananflue f.eks. kun ca. seks dage, mens den i det trygge laboratorium kan blive op til tre mdr. gammel. Aldringsprocessen er med andre ord noget, vi mennesker har stiftet et nøje kend-

skab med, fordi vi lever i et meget beskyttet miljø.

Man mener ikke, at der findes gener, som så at sige programmerer organismen til at ældes. Men dette betyder ikke, at gener ikke har indflydelse på aldringsprocessen. De gener, som faktisk har en indflydelse på aldring og levetid er – i en evolutionær forstand – bare ikke blevet "udvalgt" til dette formål.

Ifølge Darwins teorier er formålet med livet en succesfuld reproduktion og bevarelse af arten. Enhver organisme gennemgår en periode med vækst, udvikling, modning og reproduktion, og den optimale tid, der kræves for at gennemgå en sådan periode kaldes på engelsk for *essential life span* (ELS), hvilket kan oversættes med *Den essentielle livslængde*. Den essentielle livslængde for en bestemt art er i overensstemmelse med dens evolutionære historie. For eksempel har arter, der modnes hurtigt, reproduceres hurtigt og som har et stort reproduktivt potentiale – som f.eks. mus – generelt en kort ELS. I mod-

sætning hertil har arter med langsom modning, sen reproduktion og et lille reproduktivt potentiale, som f.eks. elefanten, en lang ELS. Hvor lang tid en organisme måtte leve ud over den essentielle livslængde er – i evolutionær forstand – uden den store betydning.

Gener, der påvirker en given arts levetid, er derfor opstået overensstemmelse med denne arts livshistorie for at sikre, at arten kan gennemleve den essentielle livslængde. Sådanne gener kalder man for *vitagener* (eller levetids-garanterende gener).

Man antager, at komplekse netværk af vitagener udgør en række vigtige systemer til opretholdelse og reparation af organismen. Det kan f.eks. være systemer, såsom antioxidativt forsvar – dvs. forsvar mod de såkaldte "frie radikaler", som er giftige og meget reaktive stoffer, som vores krop naturligt producerer under stofskiftet. Det kan også være systemer til reparation af DNA, systemer til nøjagtig overførsel af genetisk information samt systemer, der reagerer på skadelige

biologiske, kemiske eller fysiske påvirkninger, ved at danne nye proteiner.

Gerontogener

Når man generelt taler om *gerontogener* (alderdomsgener), bruger man denne betegnelse om alle de genetiske elementer, som er involveret i reguleringen af aldring og levetid. Betegnelsen dækker altså både gener, hvis ændrede aktivitet har indflydelse på aldring og levetid, og de genetisk regulerede bioke-miske processer, der er involveret i aldring.

Effekter af gerontogener kan opdeles i to typer:

Den ene type omfatter effekten af ændringer i gener (mutationer), der virker sent i udviklingsforløbet, men som allerede er tilstede ved undfangelse og fødsel. Virkningen af disse mutationer ses først efter endt vækstperiode, udvikling og modning.

Den anden kategori involverer de gener, der har en nyttig virkning i den tidlige udvikling, men som senere hen i livet, når organismen har overstået sin reproduktive fase, viser sig at have skadelig effekt. Et eksempel herpå er de gener, der sørger for omsætningen af kolesterol.

For begge typer af gener gælder, at de i evolutionær forstand ikke er blevet "udvalgt" på grund af deres virkning på aldrings-processen. Men deres effekt på organismen gør, at de alligevel manifesterer sig som gerontogener.

Der er beskrevet adskillige ek-



"Alderdomsbiologi" har udviklet sig til en anerkendt videnskab - bl.a. takket være Suresh I. S. Rattan.

sempler på mulige gerontogener i forskellige organismer og aldrings-systemer – inklusiv gær, rundorme, insekter og pattedyr. Det er bemærkelsesværdigt, at de molekylære systemer, der reguleres af disse kun har svag eller slet ingen lighed mellem de forskellige organismer.

Mangfoldigheden af gener, som har indflydelse på aldring og levetid hos forskellige organismer tyder på, at selvom gener involveret i reparations- og bevarelses-systemer er vigtige "fælles" gener fra et evolutionært synspunkt, kan hver art

derudover have ekstra "private" gerontogen-netværk, der påvirker netop deres måde at ældes på.

Cellens slutpunkt

Når forskere skal identificere gener, som har betydning for aldringen, er den normale fremgangsmåde at tage udgangspunkt i studier af cellulær aldring i reagensglas. Man har på denne måde fundet ud af, at normale diploide celler (dvs. celler med to sæt kromosomer opstået ved befrugtning) af forskellig slags og fra forskellige arter har en begrænset levetid i kultur. Efter et vist antal celledelinger opstår der en permanent blokering i cellecyklus, så cellen ikke deles yderligere. De fleste studier, der har forsøgt at identificere alderdomsgener, har fokuseret på dette slutpunkt. På baggrund af sådanne studier har man afsløret adskillige gener, som virker som en aktiv regulator af cellecyklus og cellens for omtalte slutpunkt. Når celler bliver "uoddelige" – dvs. fortsætter med ukontrolleret celledeling på ubestemt tid, som det ses ved cancer, ses dette næsten altid i sammenhæng

med en deregulering af disse gener.

Ved studier af cellulær aldring er det påvist, at et højt niveau af stress (især oxidativt stress, som f.eks. kan fremkaldes af UV lys, hvor produktionen af frie iltradikaler forøges) fremprovokerer cellens slutpunkt som følge af skader på proteiner, DNA eller andre molekyler i cellen. Dette resulterer i opregulering af de gener, som specifikt har betydning for cellens slutpunkt. Selvom sådanne eksperimentelle studier kan lette forståelsen af, hvordan reguleringen og interaktionen mellem de forskellige gener involveret i cellecyklus foregår, så har den kun en ringe værdi i identifikationen af de gerontogener, som påvirker den basale aldringsproces.

Grunden hertil er, at de ændringer i aldringsmønstret, som kraftig stress fremkalder, kan ske både med og uden involvering af vigtige reparations og bevarelses systemer. Derfor kræves andre eksperimentelle strategier for at identificere alderdomsgener, der påvirker den basale aldrings proces.

Observationer om aldring

- ❖ Forskellige arter ældes på forskellig måde
- ❖ Forskellige individer inden for en art ældes på forskellig måde
- ❖ Forskellige organer, systemer og væv inden for et individ ældes på forskellig måde;
- ❖ Forskellige celler inden for et organ ældes på forskellig måde;
- ❖ Forskellige organeller inden for en celle ældes på forskellig måde
- ❖ Forskellige makromolekyler ældes på forskellig måde.

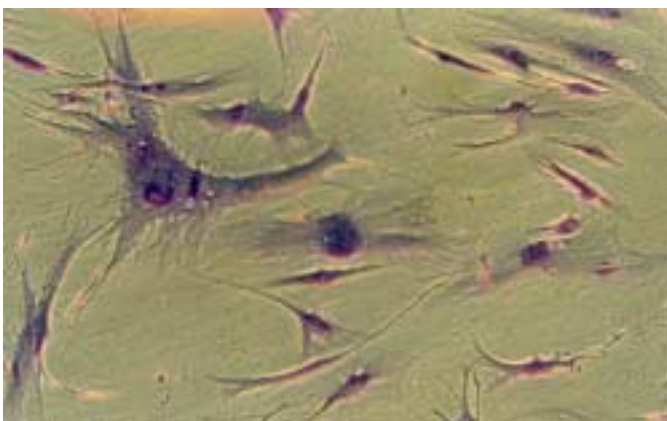
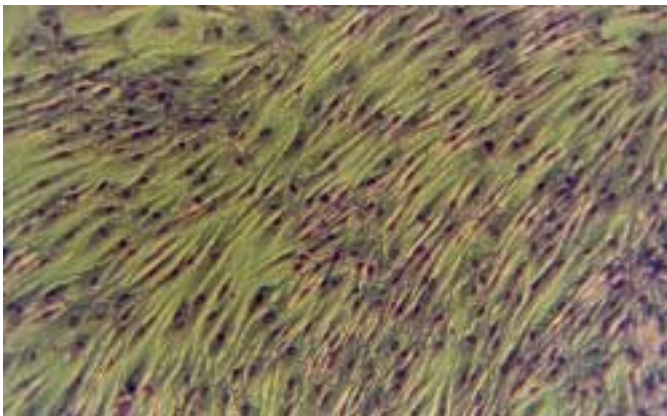


Foto:

Celler får en mindre veldefineret struktur desto ældre de bliver. Øverst: Unge celler, skala 80 my nederst: meget gamle celler, skala 100 my.

Hormesis

Hvis celler og organismer udsættes for korte perioder af stress, kan dette have en effekt, der modvirker aldring og fremmer levetiden. Effekten af en sådan påvirkning betyder, at cellens *stress respons* bliver opreguleret og de reparations- og bevarelses-systemer, som har tilknytning dertil bliver stimuleret. Sådanne fænomener, hvor respons til lave doser af ellers skadelige påvirkninger forbedrer sundheden og øger levetiden, kaldes *hormesis*. Faktisk er sådanne hormesis-effekter af varmepåvirkning blevet observeret hos bananfluer, rundorme og gær. Man har desuden vist, at en mild stress-påvirkning i form af øget tyngdekraft sinker aldring, fremmer levetiden og øger resistensen mod høje temperaturer hos bananfluer. Ligeledes har lave doser af ioniserende stråling vist sig at øge levetiden hos mus, og kan muligvis også have gavnlige effekter på den humane sundhedstil-

stand, specielt i forbindelse med forebyggelse og behandling af sygdomme, som skyldes degenerering af nerveceller (f.eks. Parkinsons syge) samt cancer.

Det er blevet foreslået, at den gavnlige effekt af fysisk træning, der stimulerer produktionen af reaktive oxygen specier virker via hormesis. Og det samme gælder den livsforlængende effekt af slankekure, man har observeret hos mus og rotter. Hvad angår cellulær aldring, er det i reagensglasforsøg blevet påvist, at gentagne lave doser af gamma- og røntgenstråling forøger cellens levetid. Endelig har vi påvist antialdrings effekter af gentagne milde varmechok på bananfluer og på humane hudceller.

Fremtidige forskningsstrategier

Fænomenet hormesis kan bruges som forskningsstrategi til at identificere gener, som er vigtige for aldring og levetid. For eksempel, hvis behandling med gentagne

milde varmechok har en livsforlængende og antialdrings effekt i celler og organismer, er det sandsynligt, at også det genetiske netværk for varmechok-respons er forbundet med bestemmelse af levetiden.

På samme måde kan andre kemiske, fysiske og biologiske behandlinger bruges til at belyse de forskellige reparations- og vedligeholdelses systemer, som ved deres aktivitet forbedrer den fysiologiske formåen og overlevelsen af celler og organismer. Dette vil hjælpe os til en bedre forståelse af de mekanistiske aspekter af aldringsprocessen. Hvis man kunne udnytte denne viden om aldringsprocessen til at bevare effektiviteten af reparations-processerne i organismen, vil man derigennem kunne forebygge en række aldersrelaterede sygdomme.

De biokemiske processer, som i første omgang kunne tænkes at være mulige at ændre gennem hormesis er:

- ✿ Tilstedeværelse og akkumulering af unormale og ødelagte proteiner, der fører til for eksempel Alzheimer's sygdom.
- ✿ Modifikationer af proteiner, som fører til grå stær og åreforkalkning.
- ✿ reaktive oxygen specier, der fremprovokerer defekter i mitokondrierne, som fører til Parkinsons og Huntingtons syge.
- ✿ skader i DNA, som fører til kræft.

Gradvist forøger vi vores forståelse for fænomenet hormesis og dets betydning for diagnostikeringen og behandlingen af en række sygdomme, inklusiv leddegigt, sklerose og visse former for cancer og (auto)immun sygdomme. Og hvad angår aldersdomsforskning, kan hormesis være en brugbar tilgangsvinkel til at identificere aldersdomsgener. På nuværende tidspunkt er der dog kun udført ganske få studier, der anvender mild stress som en regulator af aldring og levetid. Yderligere studier af dette fænomen vil derfor være et naturligt næste skridt. ☺

Om forfatterne



Suresh I.S. Rattan er forskningslektor, ph.d og Dr. scient. på Dansk Center for Molekylær Gerontologi, Institut for Molekylær og Strukturel Biologi, Aarhus Universitet, Gustav Wieds Vej 10C 8000 Århus C

Tlf.: 8942 5034

Fax: 8612 3178

E-mail: rattan@imsb.au.dk



Marie Kveiborg er ph.d. Yale Medical School Dept. of Orthopaedics 333 Cedar Street, IE-34 New Haven, 06510 CT USA

Phone: 203-785-5732

Fax: 203-785-2744

e-mail: marie.kveiborg@yale.edu

Videre læsning

Rattan, SIS Ankensen, L. *Hvad er gerontogener? Gerontologi og Samfund* 1993; 9: 24-5.

Rattan, SIS. *Gerontogenes: real or virtual? FASEB J.* 1995; 9: 284-6

Jazwinski, SM. *Longevity, genes, and aging: a view provided by a genetic model system. Exp. Gerontol.* 1999; 34: 1-6

Rattan, SIS Kveiborg, M. *Aldring i reagensglas: hvilken relevans? Gerontologi og Samfund* 1996; 12: 15-6