

Theoretische Alternsmechanismen II

Einleitung

Strehler [1] definiert Altern eines Vielzellers folgendermaßen:

- a) Universalität: Alterungsprozesse treten ausnahmslos in allen Individuen einer Art in gleicher Gesetzmäßigkeit auf.
- b) Systemimmanenz: Altern ist Ausdruck einer Systemeigenschaft, also eine Erscheinungsform des Lebens selbst. Altern findet auch ohne Mitwirkung schädigender exogener Faktoren statt.
- c) Irreversibilität: Altern ist charakterisiert durch ein stetiges unidirektionales und damit auch irreversibles Fortschreiten von Veränderungen.

Zweifelsfrei ist Altern ein physiologisches Geschehen, das die Wahrscheinlichkeit eines multizellulären Organismus zu sterben erhöht. Die Gompertz-Funktion, die die Mortalitätsrate modelliert, zeigt exponentielles Verhalten.[2]

Der Alterungsprozess scheint tatsächlich durch exogene Faktoren kaum beeinflussbar. Die mittlere Lebenserwartung kann jedoch durch entsprechende Maßnahmen bis zu einem gewissen Grad verändert werden.[3],[4] Die einzige bekannte Methode die maximale Lebenserwartung mehrerer Arten zu verlängern ist eine Unterernährung ohne Fehlernährung . Unterernährung bewirkt eine Verschiebung der r-/K-Strategien, d.h. die Fortpflanzung ist zu Gunsten der Erhaltung reduziert.[5],[6]

Die Irreversibilität des Alterungsprozesses ist schwieriger zu beurteilen. Dies zeigt der folgende Fall:

Ein 81-jähriger Mann mit Prostatakarzinom und Metastasen wurde am Hinterkopf mit Elektronenstrahlen mit insgesamt 2400 cGy in 13 Fraktionen über 17 Tage radiotherapiert. Fünf Monate später war sein graues Haar in der bestrahlten Region schwarz wie in jungen Jahren geworden.[7] Die genetische Information „schwarz“ ging also während des Alterns nicht verloren, sie war nur unterdrückt.

Für das Schädlichkeitsprinzip gilt Ähnliches:

Das Gen Tyrosinase ist verantwortlich für die Pigmentierung bei Säugetieren. Es ist autosomal und liegt auf dem 7.Chromosom. Bei einer Mutantenmaus wurde es in das inaktive X-Chromosom gebracht und inaktiviert. Hierdurch wurde die Maus zu einem Albino. Während des chronologischen Alterns der Maus wurde das Gen aktiviert und das Haar pigmentierte sich.[8] Altern kann also für den Organismus lokal durch Rückkopplungen auch nützliche Eigenschaften erzeugen.

Einen intakten Organismus kann man sich als eine Gruppe von kooperierenden Zellen vorstellen. Durch den Zusammenschluss von Zellen wird aber ein endogener Stress erzeugt,[9], der über Wettbewerb und Selektion unter den Zellen die Merkmale des Organismus deterministisch verändert. Altern ist eine Abwehrstrategie von Zellen gegen den Organismus, die die altruistischen Merkmale des Systems Organismus bekämpft. Altern eines Vielzellers ist auf die Defektion von Zellen zurückzuführen. In einer Population von Individuen, die sich mit Hilfe eines Organismus fortpflanzen, ist nach der Fortpflanzung auf Grund der unvermeidlichen evolutionären Tendenzen des Wettbewerbs und der Selektion die Defektion die einzige stabile Strategie, da die Interaktionen der Zellen dann begrenzt sein kann.[10],[11] Hierbei soll unter Fortpflanzung die Erhaltung des Genoms einer Art in ihrer entsprechenden Nische verstanden werden. Der Zusammenschluss von ehemals freilebenden, „unsterblichen“ Individuen (Prokaryoten) erhöht kurzfristig die Stabilität der Individuen um das Ziel Fortpflanzung mit einer größeren Wahrscheinlichkeit zu erreichen. Das beste Beispiel hierzu sind einzellige Amöben (z.B. Dictyostelium discoideum). Ist genug Nahrung vorhanden, dann leben die Amöben relativ unabhängig von einander in Kolonien. Durch eine Nahrungsverknappung wird die anfänglich gleichmäßige Verteilung der Zellen gestört und die Zellen schließen sich zu einem Fruchtkörper zusammen, um sich dann über Sporen zu vermehren.[12] Der Fruchtkörper wird dabei von zwei verschiedenen differenzierten Zellsorten gebildet. Aus den Einzelgängern sind unter Zwang soziale Wesen geworden. Der Preis hierfür ist aber sehr hoch, denn die meisten Zellen sterben im Fruchtkörper ab.

1.Differenzierte Zellen und Organismus

Ein multizellulärer Organismus vereinigt zuvor sich selbständig vermehrende Zellen (Individuen) zu einer neuen Selektionseinheit. Die Vereinigung erhöht dadurch die Replikation des genetischen Materials der Zellen (Analogie: sterile Kasten, z.B. Termiten). Man kann heute davon ausgehen, dass eukaryotische Zellen durch die Symbiose mit Mitochondrien bzw. Chloroplasten, also freilebenden Prokaryoten entstanden sind. Hierzu sind mehrere Übergänge nötig: [13],[14]

- Chromosomen entstehen aus sich selbständig replizierenden Nucleinsäuremolekülen.
- Eukaryoten integrieren Mitochondrien und Chloroplasten von freilebenden Prokaryoten. Die Vermehrung hängt von den Wirtszellen ab.
- Mehrzellige Organismen stammen von Protisten ab, die jeder für sich überleben konnten.

Merkmale (im weitesten Sinn) eines Organismus sind durch Konkurrenz und Selektion auf der makroskopischen Ebene entstanden. Hierdurch wurde die mikroskopische Ebene versklavt, d.h. Zellen mussten sich differenzieren. Die Differenzierung ist der Preis für die vermehrte Replikation des genetischen Materials der Zelle.

In einem Organismus muss jede differenzierte Zelle (z.B. Muskelzellen, Leberzellen) eine bestimmte Aufgabe erfüllen. Die Differenzierung einer Zelle wird durch ein bestimmtes Muster der Gen-Aktivierung bestimmt. Der Proteingehalt einer Zelle charakterisiert also ihre Differenzierung,[15], und somit ihre Aufgabe. Durch die Differenzierung entstehen in den entsprechenden Zelltypen (beim Mensch mehr als 200) sogenannte „Luxus-Proteine“, z.B. das Hämoglobin in den roten Blutzellen, das Keratin in den Hautzellen. Die Herstellung dieser „Luxus-Proteine“ ist eine altruistische Leistung der Zelle. Die Differenzierung in den Zellen ist sehr stabil, aber nicht irreversibel. Das Muster der Gen-Aktivierung lässt sich zum Beispiel durch eine Zellfusion ändern.[15] Die „Haushaltsproteine“ wiederum sichern das Überleben der Zellen. Insbesondere sind die dazugehörigen "Haushalts-Gene" in allen Zelltypen aktiv.

Eine Zelle ist einer ungeheuren Zahl von Stressfaktoren ausgesetzt. An jedem Tage finden im Genom jeder einzelnen menschlichen Körperzelle alleine mehr als 55000 Einzelstrangbrüche, 12000 Basenverluste, 200 Desaminierungen und 10 Doppelstrangbrüche statt. Ohne Reparaturmechanismen wäre die dynamische Homöostase einer Zelle nicht aufrecht zu erhalten.

Eines der eindruckvollsten Merkmale der DNA-Replikation ist ihre Genauigkeit. Mit Hilfe verschiedener Korrekturmechanismen werden falsch eingebaute Aminosäuren entfernt. Die Fehlerquoten liegen ungefähr bei einer falsch eingebauten Aminosäure pro 10^4 polymerisierten Aminosäuren.

Dynamische Homöostase bedeutet, dass eine Zelle durch Regelvorgänge ihre Identität bewahrt. Jede Zelle besitzt definierende Relationen, die sich unablässig in Abhängigkeit voneinander und von anderen Relationen der Umgebung verändern. Eine Zelle kann nur überleben, wenn sie ihre Struktur reproduzieren kann. Insbesondere dürfen die Wertebereiche der Relationen nicht überschritten werden, ansonsten fällt das Relationengefüge nicht mehr in die Identitätsmenge und die Zelle verändert sich oder stirbt. Will eine Zelle also überleben, so muss sie sich nach dem Eigennutzprinzip richten,[16], d.h. egoistisch sein. Durch die Differenzierung steht einer Zelle nur eine verminderte Energie zu Verfügung, die stochastischen Fehler zu beheben. Aus evolutionärer Sicht,[6], ist das übergeordnete Ziel, nämlich die langfristige Fortpflanzung eines Organismus, wichtiger als die perfekte Reparatur einer einzelnen somatischen Zelle.[17] Hierdurch entsteht ein Interessenskonflikt zwischen einer einzelnen Zelle und dem Organismus (Verband aller Zellen)

Aus der „Sicht“ der Zelle ist es also „sinnvoll“ nach der Fortpflanzung des Organismus den Differenzierungszustand abzuwerfen bzw. zu vermindern.

Hierdurch wird die Zellstabilität und die Replikationsfähigkeit erhalten bzw. erhöht. Differenzierte Zellen besitzen *in vitro* nur ein sehr geringes Verdopplungspotential (ungefähr 50 Teilungen, Hayflick-Grenze), während embryonale Stammzellen (undifferenzierte Zellen) sich trotz Verkürzung der Telomere bis zu 480 mal teilen können.[18] Krebszellen, als extremste Form undifferenzierter Zellen, können sich trotz großer innerer Fehler beliebig häufig replizieren.

Struktur- und Merkmalsverluste fördern somit die Replikationsfähigkeit einer Zelle und damit das Überleben des individuellen Genoms. Fasst man einen Organismus als evolutionäres System,[19], auf, so werden sich diejenigen Zellen bei der Zellteilung durchsetzen, die die Tendenz haben unter Stress-Bedingungen die Differenzierung zu bekämpfen, sofern sie nicht durch das Gesamtsystem d.h. den Organismus daran gehindert werden. Unter Stress sollen hier alle Kräfte verstanden werden, die auf Zellen einwirken, also z.B. freie Radikale, Nahrungsmangel, Konkurrenz bezüglich anderen Zellen, oder auch mechanische Kräfte. Zellen können sich auf vielfältige Weise gegen Stress wehren.

Entstehen im Organismus zum Beispiel vermehrt Radikale, so werden auch vermehrt Radikalfänger (Superoxid Dismutase, Katalase, Glutathion) gebildet. Neben reinen Abwehrmaßnahmen reagiert die Zelle aber durch akute und chronische Entzündungen. Der Signalgeber hierbei ist das Regulationsprotein NF- κ B, das in allen Zelltypen vorkommt.[20],[21],[22] Bei Entzündung nimmt die Expression von Entzündungsproteinen wie IL-1, IL-6, IL-8 und TNF α zu. Diese haben in ihrem Promotor eine redox-sensitive NF- κ B Bindungsstelle. Aus evolutionärer Sicht ist ein entzündlicher Prozess eine Abwehrstrategie von Zellen gegen Feinde.

Mit Hilfe der Apoptose wiederum wehrt sich der Organismus,[23], gegen Zellen, deren Merkmale vom Durchschnitt abweichen. Die Apoptose ist eine Abwehrstrategie der Mehrheit der Zellen gegen einzelne Zellen. Die Fähigkeit zur Apoptose ist eine Grundvoraussetzung zur Bildung eines Organismus, die einer Abwehrstrategie gegen sich selbst entspricht.[24]

Eine Zelle geht in die Apoptose, wenn ihr positive Signale entzogen werden, die sie für ihr Überleben benötigt, oder ihr ein internes oder externes negatives Signal den Selbstmord befiehlt. Todessignale können z.B. durch den Entzug von Wachstumsfaktoren (Nervenwachstumsfaktor NGF, Interleukin-2), Zell-Zell-Kontakten, DNA-Schädigung, Stoffwechselstörung und erhöhte Spiegel von Oxidantien ausgelöst werden.

Die Kontrolle der Apoptose wird durch eine Reihe von Genen ausgeübt. Ganz entscheidend ist in Säugerzellen das Protein p53, das unter anderem die DNA überprüft; bei irreparablen Schäden veranlasst es den Zelltod durch Induktion der Synthese des apoptose-fördernden Bax-Proteins. Es schaltet veränderte Zellen aus. Bei embryonalen Zellen kommt das Todessignal von der Zelle selbst, bei adulten Zellen kommt das Signal von anderen Zellen.

Hat ein Todessignal eine Zelle getroffen, so wird dies durch die Proteine der

Bcl-2-Familie überprüft. Durch den Zusammenschluss der verschiedenen Mitglieder dieser Familie entstehen Dimere, die fördernd oder hemmend auf die Apoptose einwirken. Überwiegen Bcl-2 oder Bcl-xL, wird die Apoptose unterdrückt, überwiegen dagegen Bax, Bak, oder Bcl-xS, so wird sie ausgelöst. Das Protein-System ist also eine Art Messfühler, der über das Schicksal einer Zelle entscheidet.

Einige der Proteine sind an den Membranen des endoplasmatischen Retikulums, des Kerns und der Mitochondrien gebunden. Sie können Poren ausbilden und somit die Ionendurchlässigkeit der Membranen beeinflussen. Bcl-2 oder Bcl-xL-Dimere unterdrücken die Durchlässigkeit der Mitochondrienmembran für Wasserstoff- und Calciumionen und wirken so der Apoptose entgegen. Überwiegen die Dimere aus Bax oder Bak, so wird die Permeabilität der Mitochondrienmembranen für Wasserstoff- und Calciumionen erhöht. Hierdurch kommt es zum Zusammenbruch des Membranpotentials, mit der Folge, dass mitochondriale Proteine wie Cytochrom c in das Zytoplasma eintreten. Mit Proteasen und Endonukleasen werden dann die entscheidenden Strukturen der Zelle zerstört.

Krebszellen haben Strategien entwickelt, um der Apoptose zu entgehen. Manche produzieren große Mengen an Bcl-2, andere wiederum bilden das Protein E6, welche den Apoptose-Promotor von P53 bindet und inaktiviert.

Mäuse, die eine aktive und eine inaktive Kopie von P53 besitzen bekommen meist Krebs, wenn sie jedoch krebsfrei bleiben, dann leben sie viel länger als normale Mäuse. Eine verstärkte Expression von p53 führt wiederum zu einem schnelleren Altern, das durch degenerierte Zellen verursacht wird.[25]

Der Zusammenhang von Wachstum, Differenzierung und Apoptose wird besonders bei adulten Mesenchym-Stammzellen (AMSC) deutlich. AMSCs sind pluripotente Zellen, die sich insbesondere in knochenbildende Zellen differenzieren können. Im Mausmodell hängt die Osteoporose vom senilen Typ einerseits mit der Abnahme der AMSCs und andererseits mit der verminderten Antwort der AMSCs auf das Differenzierungs-Signal rhBMP-2 (recombinant human Bone Morphogenic Protein-2) zusammen. Das Peptid BMP-2 gehört zu der Familie der autokrinen Wachstumsfaktoren (TGF1), die für die Promotion von Proliferation und Differenzierung der AMSCs zu knochenbildenden Zellen verantwortlich ist. Bei einer verstärkten Zufuhr von rhBMP-2 nimmt sowohl die Differenzierung als auch die Proliferation der AMSCs zu, während die Apoptose abnimmt. Eine abnehmende Proliferation wiederum ist mit einer Zunahme der Apoptose verbunden.[26]

Eine weitere Möglichkeit, wenn gleich nicht so endgültig, Zellen mit beginnenden Merkmaländerungen zu kontrollieren ist der Proliferations-Stop. [27], [28], also die zelluläre Seneszenz. Der Proliferations-Stop ist keine Überlebensstrategie von Zellen sondern eine Vorstufe des Sterbens wie Untersuchungen zur Kultivierbarkeit von Escherichia Coli Zellen vermuten lassen.[29] Dieser Zelltyp reagiert weniger stark auf die Apoptose mit der Folge, dass er sich im Organismus anhäuft. Alternde Zellen erzeugen ferner Moleküle,

(Matrix-Metalloproteinasen, Cytokine und Wachstumsfaktoren),[30], die die Mikroumgebung von Zellen verändern. Diese Umgebung verschafft z.B. Krebszellen bessere Wachstumsbedingungen.

Zusammenfassend kann man also festhalten, dass zwischen Zellproliferation und -elimination ein dynamisches Gleichgewicht existiert, mit dessen Hilfe asoziale Zellen eliminiert werden. Altern ist daher ein Konflikt zwischen dem Individuum und der Gemeinschaft. Die Anpassung des Individuums an innere und äußere Kräfte werden hauptsächlich durch Seneszenz und Apoptose vom Gesamtsystem bekämpft. Altern ist somit ein antagonistischer pleiotroper Vorgang um bösartige Veränderungen in Zellen zu unterdrücken.[31]

2.Differenzierung, Adaption, Selektion und Seneszenz.

Verschieden differenzierte Zellen altern verschieden. Die Veränderungen während des Alterns (Proteinsynthese, Energieprozesse, Membranstatus Teilungsfähigkeit usw.) hängen von der Differenzierung einer Zelle ab.[32] Neu gebildete Zellen haben andere Merkmale, d.h. sie sind anders differenziert, da sie andere Proteine in ihrem Inneren besitzen. So erzeugt der Alternsprozess z.B. Zellen mit anderem Membranpotential, Lipidgehalt und Fluidität. Auch geht die Zahl der Mitochondrien zurück. Dieses nichtzufällige Muster der Veränderungen kann bei allen Säugetieren festgestellt werden. [2] Von besonderer Bedeutung sind die Änderungen im Isoenzym-Muster. Die Änderung dieser Muster sind Anpassungsreaktionen von Zellen an neue Bedingungen. Das Beispiel des Enzyms Laktat-Dehydrogenase macht dies besonders deutlich LDH katalysiert den letzten Schritt der Glykolyse durch Hydrierung von Pyruvat (Brenztraubensäure). LDH besitzt fünf Isoenzyme. Diese bestehen aus unterschiedlichen Verhältnissen der Untereinheiten H und M: H_4 , H_3M_1 , H_2M_2 , H_1M_3 , M_4 . Die Untereinheiten werden von zwei getrennten Genen kodiert. Das Muster der LDH Isoenzyme ist gewebe- und entwicklungspezifisch. Das Muster repräsentiert somit die Differenzierung der entsprechenden Zellen. Insbesondere bedeutet die Veränderung des Musters eine veränderte Genexpression. H_4 und H_3M_1 kommen in Geweben mit hohem Sauerstoffgehalt wie Gehirn und Herz vor. M_4 und H_1M_3 in anaeroben Geweben. Ein Säugetierembryo wächst vornehmlich in einer anaeroben Umgebung auf und besitzt daher ein M_4 , H_1M_3 -Muster. Gleiches gilt für in vitro Experimente.

Während des Alterns nimmt M_4 -LDH ab und H_4 -LDH zu. M_4 -LDH katalysiert Pyruvate schneller zu Laktat als H_4 -LDH mit der Folge, dass die Zelle ihre Energie hauptsächlich durch den energetisch effizienteren Zitrat-Zyklus gewinnt, d.h. das komplexere Merkmal „anaerobe Energiebereitstellung“ wird reduziert. Durch den aeroben Glykogenabbau ergeben sich dreizehnmal mehr ATP-Moleküle als durch den anaeroben.[33]

Durch die Verschiebung von M_4 -LDH zu H_4 -LDH kann sich der Organismus weniger gut an anaerobe Situationen anpassen. Die Zelle stellt die Energie zwar effizienter her, jedoch wird durch die Anhäufung von Pyruvat die S-Phase der Zellteilung signifikant verkürzt.[34] Die Wester-Blot Analyse zeigt, dass die Zell-Zyklus regulierenden Proteine p53, p21/waf1 und p16/INK4A vermehrt exprimiert werden. In Vitro-Experimente,[34],[35] zeigen, dass erhöhte Konzentration von Pyruvat in den Mitochondrien einen verstärkten oxidativen Stress induzieren, so dass Schäden an der Mitochondrienmembran entstehen. Die verstärkte Expression von p53 ist eine Abwehrreaktion des "Systems" Organismus auf veränderte (unsoziale!) Zellen, die zu einer Selektion in Richtung derjenigen Zellen führt, die weniger Energie für die Zelle produzieren. [36] Hierdurch kommt es zu einem Feedforward-Effekt, da die Zelle durch den Energiemangel die funktionsgeschwächten Mitochondrien zur Teilung anregen. Somit ist in die ursprüngliche Population der Mitochondrien eine andere Population von Mitochondrien eingedrungen, die die Zelle weniger schädigt, aber das makroskopische Merkmal "Energieproduktion" weniger stark besitzt. Altern eines Organismus ist der Verlust von Luxus-Eigenschaften von Zellen. Ausgelöst wird die De-Differenzierung durch das Eigennutzprinzip der Zellen unter Stressbedingungen. Die Adaptionfähigkeit von Zellen ist Grundvoraussetzung für das Altern von Zellen.

Adaption ist ein Prozess der progressiven Veränderung von Merkmalen von Zellen, der zu verbessertem Verhalten in Wechselwirkung mit einer Umwelt führt. Die Umwelt von Zellen in einem Organismus sind andere Zellen. Die Umwelt erzeugt Randbedingungen, die zur Selektion von Zellen führen.[37]

Systeme, bei denen elementare Ebenen (Zellen) schneller elvolvieren als das Gesamtsystem (Organismus) zerfallen. In stabilen Systemen gibt die höchste funktionelle Ebene das Entwicklungstempo vor.

Alle Zellen in Organismen stammen letztlich von Bakterien bzw. einzelligen Eukaryonten ab. Unter Stress wird in diesen ein Überlebens-Programm induziert und reguliert, das in vielen Teilen dem von mehrzelligen Eukaryonten entspricht (Hitzeschock-Proteine Gene, Telomerase Gene usw.).[38] Eine Zelle ist aber nur dann adaptiv, wenn folgendes gilt:

Ist I die differenziert Identität einer Zelle, v' die Verhaltensänderung und S der Stress (z.B. Fehler, Konkurrenz), der auf I einwirkt, dann gilt

$$v' = v'(v_0, I, S)$$

mit Anfangszustand v_0 .

Wegen

$$\frac{\partial I}{\partial S} \neq 0$$

ist eine Zelle nur adaptionsfähig, falls

$$\frac{\partial}{\partial v'} \left(\frac{\partial I}{\partial S} \right) < 0$$

gilt.

Die Adaption wird daher bei Eukaryonten auf Kosten der Luxusmerkmale gehen. Die entstehende veränderte Genexpression muss jedoch vom Organismus sehr genau überwacht werden

Eine Abwehrmaßnahme des „Systems Organismus“ ist das Töten von Zellen. Hierdurch wird das Eindringen von sehr stark (große Abweichung vom Mittelwert der entsprechenden Eigenschaft) veränderten Zellen in die ursprüngliche Zellpopulation verhindert. Die stochastische Fehler in Zellen werden zu systematischen Veränderungen im Organismus. Durch diesen Ansatz kann die stochastische und deterministische Theorie des Alterns zusammengefasst werden.

Das Verhalten von Zell-Populationen in einem Organismus ist also keine evolutionäre stabile Strategie (ESS). Eine Strategie heißt evolutionär stabil, falls folgendes gilt:

Ist $W(J, Q)$ die Fitness einer replizierenden Einheit vom Typ J in einer Population der Zusammensetzung Q . Ferner sei $xA + (1-x)J$ die gemischte Population, wobei x die Häufigkeit des A-Typs und $1-x$ die des J-Typs ist.

Eine Population vom J-Typ ist genau dann evolutionär stabil, falls für alle genügend kleinen $\varepsilon > 0$ und $A \neq J$

$$W(J, \varepsilon J + (1 - \varepsilon) A) < W(A, \varepsilon J + (1 - \varepsilon) A) \quad (2.1)$$

Geht man davon aus, dass geringe Mengenänderungen der „alten“ Zellen A nur einen geringen Einfluss auf die Fitness der „jungen“ Zellen J haben, d.h. $W(J, Q)$ ist in der zweiten Variablen stetig, dann folgt aus (2.1)

$$W(A, J) > W(J, J)$$

Die „alte“ Strategie kann in die „junge“ Strategie eindringen, weil die Zelle die Eingriffe des Systems Organismus (z.B. anaerobe Energiebereitstellung) abwehrt, um sich selbst zu stabilisieren, d.h. das Abwerfen differenzierter Merkmale hilft der Zelle sich dem permanenten Stress (Fehler, Konkurrenz) zu erwehren. Eine besondere Rolle spielt hierbei die Fähigkeit der Zelle sich an veränderte Gegebenheiten anzupassen. Die Zelle wird sich unter Stress neu konfigurieren und somit veränderte Proteine herstellen, d.h. sie hat eine veränderte Genexpression.[39], [40] Der Organismus wiederum wird mit Steuerungsproteinen (p53 usw.) der Adaption begegnen, Zellverluste sind die Folge z.B. Parkinson. Damit können aber auch Zellklone entstehen die der

Apoptose entgehen und in die ursprüngliche Population eindringen. Ein besonders schönes Beispiel ist das Prostatakarzinom. Das Standardverfahren ist der Entzug der testikulären Androgene, der bei den meist hormonabhängigen Tumorzellen die Apoptose auslöst. Nach einiger Zeit wächst der Tumor weiter, weil sich androgen- unabhängig wachsende Zellklone herausselektiert haben. [41] Entscheidend ist hierbei die Tatsache, dass die "Methode" androgen- unabhängig zu wachsen in der Zellpopulation als Adaptionsmechanismus schon vorhanden war. Ähnliches gilt für das Auftauchen von inaktiven und veränderten Enzymen während des Alterns.[8], [2], [42]

Wichtig sind hierbei sind auch hier zwei Tatsachen:

1. Geringe Mengen dieser Enzyme sind auch schon in jungen Jahren vorhanden.
2. Aus „jungen“ Enzymen kann man zum Beispiel durch kontrollierte chemische Oxidation, „alte“ herstellen und durch Denaturierung kann man das Gegenteil erreichen.

Die beiden Enzymkonfigurationen sind also die beiden Seiten derselben Medaille.

Ob ein Organismus überhaupt genügend Abwehrstrategien besitzt, um unsoziale Merkmale einer Zellen unter Kontrolle zu bringen ist sehr fraglich. Dies kann man an einem einfachen Modell erkennen.

Es seien S_i , $i = 1, \dots, n$ unsoziale Strategien einer Zelle den spezifischen Abwehrstrategien A_i , $i = 1, \dots, n$ eines Organismus zu entgehen. Es sei \bar{A} eine Abwehrstrategie (z.B. Wachstumsstillsand bei mitotischen Zellen) des Organismus die gleichzeitig mehrere Strategien S_i bekämpfen kann. Ferner besitze sowohl die Zelle als auch der Organismus eine globale Strategie S bzw. A (z.B. die Apoptose) allen Strategien zu begegnen. Unter einer Strategie verstehen wir in diesem Fall die Erzeugung von entsprechenden Proteinkonzentrationen. Da die einzelne Zelle Teil des Organismus ist, können Abwehrstrategien auch von der Zelle selbst kommen. (Teilungsunfähigkeit). Dies wird auch durch die Hayflick-Grenze bestätigt. Wir machen einen Ansatz wie er in der Immunologie üblich ist,[43], [44] d.h. wir fassen asoziale Strategien einer Zelle als eine Art pathogene Antigene und die Abwehrstrategien des Organismus als Antikörper auf.[45]

$$\frac{dS_i}{dt} = a_i - (k_i \bar{A} + l_i A_i) S_i \quad (2.2)$$

$$\frac{dA}{dt} = b - cA - KSA \quad (2.3)$$

$$\frac{dA_i}{dt} = LS_iA - KSA_i \quad (2.4)$$

$$\frac{d\bar{A}}{dt} = \bar{k}SA - K\bar{S}\bar{A} \quad (2.5)$$

Hierbei bezeichnen a_i und b die Zuwachsraten von S_i und A . Die Parameter k_i , l_i , \bar{k} , K und L sind die Wechselwirkungskonstanten. Der zweite Term in (2.2) beschreibt die Abwehr des Organismus gegen die asozialen Strategien S_i von Zellen. Der erste Term in (2.4) modelliert die Aufbaurrate der spezifischen Abwehrstrategien des Organismus, die durch die spezifische asoziale Strategie S_i und die globale Abwehr A induziert wird

Das nichtlineare System kann numerisch gelöst werden, die Lösung hängt jedoch von den Anfangsbedingungen ab.

Nimmt man im Modell näherungsweise an, dass die Zuwachsraten und Abbauraten alle gleich sind, d.h. $k_i = k$, $a_i = a$, usw., dann gilt

$$\frac{dS_i}{dt} \simeq (a - (k\bar{A} + lA_i)S_i) \quad (2.6)$$

Ein Organismus kann die unsozialen Strategien von Zellen nur dann unterdrücken, wenn $\frac{dS_i}{dt} < 0$ gilt, d.h.

$$lA_i > a - k\bar{A} > 0 \quad (2.7)$$

Das Gleichgewicht ergibt sich für $S'_i = 0$, d.h. $\frac{lA_i}{a - k\bar{A}} = 1$. Die Anzahl n der unsozialen Strategien einer Zelle darf den kritischen Wert

$$n_{kr} = \sum_i 1 = l \sum_i \frac{A_i}{a - k\bar{A}} \quad (2.8)$$

nicht überschreiten, wenn der Organismus zumindest für eine Zeit bestehen bleiben will.

Aus (2.8) erkennt man, dass die Induktion eines Wachstumsstillstands (\bar{A}) eine „einfache“ Möglichkeit ist, unsoziale Strategien einer Zelle zu unterdrücken. Wie bei der Apoptose wird die Zellproliferation und das Überschreiten der

beiden Barrieren M_1 und M_2 durch das Gen P53 kontrolliert.[46],[34] Hierdurch wird aber auch die Zellpopulation insgesamt inhomogener, mit weitreichenden Folgen für die Zellregulation und Interaktion. [47]

Die Annahme, dass alle Strategien S_i für einen Organismus gleich gefährlich ($a_i = a$) sind, ist eine starke Vereinfachung, denn Strategien, die vom Organismus als nicht als gefährlich erkannt werden, werden auch nicht bekämpft ($k_i = l_i = 0$). Hier liegt das eigentliche Dilemma eines Organismus. Als selbstorganisierendes System sind die Sollwerte des Systems keine fixen Größen, sondern hängen von den Mitgliedern (Zellen) des Systems selbst ab. [48],[49],[50]. Hierdurch wird die „Gefährlichkeit“ zu jedem Zeitpunkt neu definiert.

Berücksichtigt man noch die Konkurrenz unter den Zellen, so werden im Laufe des Alterns sich die Zellen mit denen am wenigsten sozialen Merkmalen durchsetzen, da gegen diese auf Grund der Selbstorganisation keine Abwehr existiert. Die Computersimulation des Modells zeigt dies ebenfalls, denn für große t wird n klein, d.h. Zellen operieren letztlich nur mit einer einzigen Strategie.

Interessanterweise verstärkt eine Unterernährung ohne Fehlernährung (Caloric Restriction, CR),[5],[51],[6], die Apoptose. Der Apoptose-Index im Darm ist bei jungen und ad-libitum ernährten alten Ratten niedrig, während er bei alten CR ernährten Ratten groß ist. Eine verstärkte Apoptose schützt den Darm vor veränderten Zellen.[52],[53] Da CR ein Warten auf bessere Fortpflanzungszeiten bedeutet,[6] müssen daher die Abwehrmaßnahmen bei CR verstärkt werden, wenn der Organismus sein eigentliches Ziel, nämlich die Fortpflanzung erreichen will.

Die Konvergenz von Merkmalseigenschaften von Zellen wird auch durch allometrische Überlegungen bezüglich der metabolischen Rate B von Säugetieren unterstützt.[54]

Für B gilt:

$$B=B(M, M_c, M_m, M_r) = \begin{cases} B_0 M^{\frac{3}{4}}, & M > \mu \\ \frac{B_0}{\mu^{\frac{1}{4}}} \cdot M, & M_c < M < \mu \end{cases} \quad (2.9)$$

wobei M, M_c, M_m, M_r , die Masse von Säugetier, Zelle, Mitochondrium und Atmungskomplex ist und $\mu \approx 1\text{g}$, also die Masse des kleinsten Säugetiers. (Spitzmaus)

Wegen des fraktalen Charakter von B konvergiert wegen (3.8) die metabolische Rate B_c einer Zelle, wenn sie vom Organismus getrennt ist, ganz gleich von welchem Säugetier sie stammt, gegen den invarianten Wert

$$B_c(M_c, M_m, M_r) = \frac{B_0}{\mu^{\frac{1}{4}}} \cdot M_c$$

Für die Mitochondrienzahl N_m^c einer Zelle gilt

$$N_m^c(M) = \left(\frac{M_c}{M_m} \right)^{\frac{3}{4}} \left(\frac{\mu}{M} \right)^{\frac{1}{4}} \quad (2.10)$$

Daher konvergiert die Mitochondrienzahl $N_m^c(M)$ für $M \rightarrow \mu$ einer vom Organismus (beliebiges Säugetier) getrennten Zelle in Gewebekultur gegen den invarianten Wert

$$N_I^c = \left(\frac{M_c}{M_m} \right)^{\frac{3}{4}} \quad (2.11)$$

Für ein 50 kg Säugetier schweres mit ungefähr 300 Mitochondrien ergibt sich $N_I^c \approx 5$.

Nach neuesten Untersuchungen,[55], stammt das erste Säugetier von Reptilien ab, war ungefähr ein Inch groß (0,0254m) und war einem Nagetier ähnlich. Nimmt man an, dass dieses Tier in der Größenordnung von einem Gramm wog ($\mu \approx 1g$), dann scheinen sich Zellen während des Alters gegen den sozialen Druck eines Organismus in diese Ur-Säugetier-Zellen zurückzuverwandeln zu wollen. Dieser These trägt auch die Tatsache Rechnung, dass eine durch den Co-Aktivatoren PGC-1 induzierte künstlich vergrößerte Anzahl von Mitochondrien in einer Zelle, zu einer verstärkten Alternsrate führt. (Marker: β -Galactosidase). [34].

Für eine Population mit großen adaptiven Fähigkeiten (z.B. Säugetiere) ist es daher sinnvoller zu altern und den Genpool durch neue Individuen zu sichern. [55] Dass es auch anders geht, sieht man an den Keimzellen, denn aus ihnen werden immer junge Lebewesen geboren. Bei der Oogenese können durch Abstoßung von Polkörperchen veränderte Strukturen abgestoßen werden, d.h. Keimzellen bestehen zu einem großen Teil aus "jungen" Strukturen. Die Keimzelle ist der Inbegriff einer sozialen Zelle, da sie nicht durch einen Körper zu sozialem Verhalten gezwungen werden muss. Sie hat aber auch gegenüber einer somatischen Zelle durch einen Organismus mehr Vorteile.[56]

Entscheidend für das Altern eines Organismus ist also die Seneszenz der einzelnen Zelle, die insbesondere durch den Wachstumsstillstand gekennzeichnet ist. Am Beispiel des Maus-Modells SAM (Senescent

Accelerated Mouse) wird die gute Korrelation zwischen Langlebigkeit, Proliferation und dem Überleben der nicht-teilungsfähigen Zellen deutlich.[57] Durch Konkurrenzmechanismen können sich Zellen mit anderen Merkmalen etablieren. Durch die veränderte Zusammensetzung der Zellpopulationen entstehen dann auch auf den höheren Ebenen des Organismus veränderte Merkmale. So kommt es z.B. zur Verschiebung im Spektrum der Myosinisoformen im Muskel, d.h. die schnellste MHCIIb-Isoform nimmt ab und die weniger schnelle MHCII d-Isoform nimmt zu.[58]

3. Seneszenz als Suche im Merkmalsraum

Eine Zelle kann als nicht-lineares, offenes System aufgefasst werden, das sich weit vom Gleichgewicht befindet und die Entropieproduktion $P = \frac{\partial iS}{\partial t}$ minimiert.[59],[60]. Auf Grund der Nichtlinearität durchläuft die Zelle mehrere Minima. In den jeweiligen Minima hat die Zelle veränderte Merkmale, das heißt, sie ist anders differenziert.[61],[62]. Mit Hilfe veränderter und neuer Proteine versucht sich die Zelle auf niedrigerem Niveau zu stabilisieren. Die entsprechenden Niveaus werden durch eine größere Anzahl von Fehlern in der Zelle, eine niedrigere freie Energie und eine verminderte interne Entropieproduktion charakterisiert. Auf jedem dieser Niveaus werden sich, über Konkurrenzmechanismen, diejenigen Zellen in der Population durchsetzen, die über eine entsprechende Genexpression solche Proteine erzeugen können, mit denen sie sich am besten anpassen und stabilisieren können. Dies kann auf zwei Arten geschehen.

- i) Die Proteine besitzen eine andere Aminosäuresequenz. (Primärstruktur)
- ii) Die Faltung der Proteine ist verändert. (Tertiärstruktur)

Im Alter ist die Fehlerquote bei der Transkription und Translation nicht wesentlich größer als in jungen Jahren, d.h. eine Fehlerkatastrophe ist nicht die Ursache für den Alterungsprozess.[42]

Im Alter ist vielmehr die Konformation (Faltung) von Proteinen verändert. Durch die Ausbildung der Tertiärstrukturen erhalten Proteine Furchungen in den Oberflächen, wie sie z.B. für die Bildung und Umsetzung von Substratmolekülen in den aktiven Zentren der Enzyme erforderlich sind.

Die entscheidende Frage lautet nun: Wie können Proteine mit gleicher Primärstruktur verschiedene Faltungen aufweisen?

Proteine sind keine einfachen Systeme wie Atome mit eindeutiger Energie und eindeutiger Struktur. Da Proteine fast vollständig verpackt sind, konkurrieren die verschiedenen Seitenketten um den selben Raum. Bei diesem Wettbewerb kann jedoch nur eine gewinnen. Auf Grund dieses Konkurrenzkampfes kann ein Protein keine eindeutig definierte Struktur besitzen.[63] Gefaltete Proteine

können daher in verschiedenen Konformationen existieren. Diese Konformations-Sub-Zustände (KSZ) entsprechen daher einem Punkt im Konformations-Raum der Dimension $3N$, falls N die Anzahl der Atome ist. Die KSZ entsprechen hierbei einer rauen Energielandschaft.[63],[64]

An Hand von Untersuchungen an Myoglobin konnte mit Hilfe der Photodissoziation gezeigt werden, dass verschiedene KSZ normalverteilte Barrieren besitzen. Die verschiedenen physikalischen und chemischen Eigenschaften eines Proteins können somit nicht durch scharfe Werte, sondern nur durch Verteilungen beschrieben werden. Die Merkmale einer Zelle können daher auch nur durch eine Verteilung charakterisiert werden. So lassen sich die Zykluszeiten genetisch identischer Zellen nur durch eine Wahrscheinlichkeitsverteilung beschreiben.[65]

Mit Hilfe dieser Variation passt sich die Zelle neuen Bedingungen an.

Um die Änderungen der Merkmale einer Zellpopulation mit einer bestimmten Grunddifferenzierung (z.B. Leberzellen) durch Zellteilung zu beschreiben, teilen wir die Zellen in Sorten ein und beschreiben die Merkmale der entsprechenden Sorte in einem n -dimensionalen reellen Raum, den Q -Raum oder Eigenschaftsraum mit den Koordinaten $\underline{q} = (q_1, \dots, q_n)$. [66],[67]

Nach Abschnitt zwei können wir davon ausgehen, dass alle von der Grunddifferenzierung abweichenden Sorten in der Zellpopulation zum Zeitpunkt $t = 0$ (Geburt) vorhanden sind. Daher kann man die Entstehung neuer in der Population noch nicht vorhandener Eigenschaften, d.h. Mutationsprozesse ausschließen. Altern ist kein zufälliger, sondern durch stochastische Ereignisse induzierter deterministischer Prozess, denn andernfalls könnten keine biochemischen Muster während des Alterns festgestellt werden.[32],[4],[2],[68],[69],[70],[71]

Es sei $x(\underline{q}, t)$ die Besetzungsdichte am Ort \underline{q} im Q -Raum. Die Zeitentwicklung des reinen Selektionsprozesses wird dann durch Wachstumsrate $w(\underline{q}, t, x(\underline{q}, t))$ bestimmt. Für die Besetzungsdichte gilt ganz allgemein.[66],[67]

$$\frac{\partial x(\underline{q}, t)}{\partial t} = w(\underline{q}, t, x(\underline{q}, t)) \cdot x(\underline{q}, t) \quad (3.1)$$

Die Abhängigkeit der Selbstproduktionsrate w ist dabei nicht nur von der Sorte und der Zeit abhängig, sondern auch von der Dichte selbst. Diese Abhängigkeit erzeugt somit einen Konkurrenzprozess, da die weitere Entwicklung einer Sorte \underline{q} dann vom Vorliegen anderer Sorten \underline{q}' in der Zellpopulation abhängt.

Wir wollen annehmen, dass eine natürliche Selektion vorliegt, so dass wir das Fischer-Eigen-Modell benutzen können.[67] Für die Wachstumsrate gilt dann

$$w(\underline{q}, t, x(\underline{q}, t)) = E(\underline{q}) - \frac{\int E(\underline{q})x(\underline{q}, t)d\underline{q}}{\int n(\underline{q})d\underline{q}} \quad (3.2)$$

Hierbei ist $E(q)$ die Fitnessfunktion der Sorte q .

Eine Sorte \underline{q} deren Fitness $E(\underline{q})$ größer ist als der soziale Durchschnitt $\langle E \rangle$, d.h. für die

$$E(\underline{q}) > \langle E \rangle = \frac{\int E(\underline{q})x(\underline{q}, t)d\underline{q}}{\int n(\underline{q})d\underline{q}} \quad (3.3)$$

gilt, wird heranwachsen und jede andere Sorte wird abnehmen.

Da die Grunddifferenzierung für alle Zellen in der betrachteten Population gilt, kann man nach dem oben Gesagten annehmen, dass das Merkmal \underline{q} in einer kleinen Umgebung um einen Mittelwert $\langle \underline{q} \rangle$ verteilt ist. Man kann daher eine Taylorentwicklung um $\langle \underline{q} \rangle$ machen und erhält

$$\frac{\partial \langle \underline{q} \rangle}{\partial t} = \sigma^2 \frac{\partial E(\langle \underline{q} \rangle)}{\partial \underline{q}} \quad (3.4)$$

Hierbei ist $\sigma^2 = \langle \underline{q} \cdot \underline{q} \rangle - \langle \underline{q} \rangle^2$ die symmetrische und positive definite Varianzmatrix.

Die Driftgeschwindigkeit des Merkmalzentrums $\langle q \rangle$ ist lokal dem Gradienten der Fitnessfunktion und der Streuung des Merkmals \underline{q} der konkurrierenden Sorten proportional. Die Diversität eines Merkmals beschleunigt daher seine Veränderung.

Ohne Zellverluste (z.B. durch Apoptose) ist die Populationsanzahl

$$N = \int x(\underline{q}, t)d\underline{q} \quad (3.5)$$

eine Konstante der Bewegung und die Verteilung $x(\underline{q}, t)$ wird sich im Laufe der Zeit durch die Zellteilung immer mehr um die Maxima der Fitnessfunktion $E(\underline{q})$ zusammenziehen, d.h.

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (x(\underline{q}, t)) = N \cdot \delta(\underline{q} - \underline{q}_{\max}) \quad (3.6)$$

mit $E(\underline{q}_{\max}) = \max_{\underline{q}, x(\underline{q}, t) > 0} E(\underline{q})$. Daher setzt sich diejenige Sorte von Zellen durch, die von allen in der Anfangsbedingung $x(\underline{q}, 0)$ enthaltenen Sorten die größte Fitness besaß. Es ist daher klar, dass durch die Zellteilung sich differenzierte Merkmale einer Zellpopulation während des Alterns immer weiter abschwächen. Der Organismus als Gesamtsystem (also auch die einzelne Zelle) verhindert dies durch einen Proliferations-Stop bzw. Apoptose.

4. Altern durch Konkurrenz im Merkmalsraum

Aus dem Fischer-Eigenmodell geht nicht hervor, in welcher Weise sich zuvor nicht dominante Merkmale mit der Zeit durchsetzen. Mit Hilfe von Gleichungen vom Typ Lotka-Volterra,[72],

$$\frac{dx}{dt} = rx\left(1 - \frac{x}{K}\right) \quad (4.1)$$

lässt sich dies verdeutlichen. Interpretiert man $x(t)$ als die Anzahl von Zellen in einer Population mit gegebener Grunddifferenzierung, dann eignet sich (4.1) besonders gut um das Wachstum der Population zu beschreiben. Es ist nämlich $\frac{dx}{dt} > 0$, falls $0 < x < K$ und $\frac{dx}{dt} < 0$, falls $x > K$. Das Wachstum ist durch autokatalytische Rückkopplung und den äußeren Faktor K begrenzt. Es seien $x_1(t)$, $x_2(t)$ die Anzahlen zweier Sorten einer gegebenen Population mit gegebener Grunddifferenzierung, deren Konkurrenzverhalten durch

$$\frac{dx_1}{dt} = r_1 x_1 \left(1 - \frac{x_1}{K_1} - \alpha_1 \frac{x_2}{K_1}\right) \quad (4.2)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = r_2 x_2 \left(1 - \frac{x_2}{K_2} - \alpha_2 \frac{x_1}{K_2}\right) \quad (4.3)$$

beschrieben wird. Solche Systeme werden auch in der theoretischen Ökologie benutzt.[73] Die beiden Parameter α_1 und α_2 bestimmen somit die Stärke der Konkurrenz der beiden Sorten. x_1 kann dann und nur dann in x_2 eindringen, falls

$$\frac{1}{x_1} \frac{dx_1}{dt} > 0 \text{ falls } x_1 \text{ klein und } x_2 = K_2 \quad (4.4)$$

Mit (4.2) ergibt sich

$$K_1 > \alpha_1 K_2 \quad (4.5)$$

Allgemein hat man daher die vier Fälle:

1. Koexistenz (Gleichgewicht)

$$\alpha_1 < \frac{K_1}{K_2}, \quad \alpha_2 < \frac{K_2}{K_1}, \quad (4.6)$$

2. x_1 eliminiert x_2

$$\alpha_1 < \frac{K_1}{K_2}, \quad \alpha_2 > \frac{K_2}{K_1}, \quad (4.7)$$

3. x_2 eliminiert x_1

$$\alpha_1 > \frac{K_1}{K_2}, \quad \alpha_2 < \frac{K_2}{K_1}, \quad (4.8)$$

4. Der Ausgang ist von den Anfangsbedingungen der Sorten abhängig.

$$\alpha_1 > \frac{K_1}{K_2}, \quad \alpha_2 > \frac{K_2}{K_1}, \quad (4.9)$$

Um die Wettbewerb-Parameter α_1 und α_2 in Abhängigkeit von den Merkmalen der Sorten berechnen zu können gehen wir wie folgt vor:

Wir nehmen nun an, dass das Wachstum der Sorten von der Differenzierung der Sorte abhängt. Hierbei bestimme $\underline{q} = (q_1, q_2, \dots, q_n)$ die Grunddifferenzierung und $a_{ij} \geq 0$ die spezielle Differenzierung der einzelnen Sorte d.h.

$$\frac{1}{x_i} \frac{dx_i}{dt} = \sum_j a_{ij} q_j, \quad i = 1, 2. \quad (4.10)$$

Da wir hier makroskopisch modellieren und nicht auf die biochemischen Einzelheiten eingehen wollen, (siehe Theoretische Alternsmechanismen Teil 3) nehmen wir für die Dynamik der q_j ein logistisches Wachstum an.

$$\frac{1}{q_j} \frac{dq_j}{dt} = \frac{s_j}{T_j} (T_j - q_j) - a_{1j} x_1 - a_{2j} x_2 \quad (4.11)$$

Für den Gleichgewichtszustand gilt somit

$$q_j = T_j - \frac{T_j}{s_j} a_{1j} x_1 - \frac{T_j}{s_j} a_{2j} x_2 \quad (4.12)$$

Setzt man (4.12) in den Gleichgewichtszustand aus (4.10) ein, so erhält man nach einigen Umformungen

$$\frac{\sum_j a_{ij} T_j}{\sum_j \frac{T_j}{s_j} a_{ij}^2} - \frac{\sum_j \frac{T_j}{s_j} a_{1j} a_{2j}}{\sum_j \frac{T_j}{s_j} a_{1j}^2} x_1 - x_2 = 0, \quad i=1,2. \quad (4.13)$$

Der Vergleich mit dem Gleichgewichtszustand von (4.2) und (4.3) ergibt

$$K_i = \frac{\sum_j a_{ij} T_j}{\sum_j \frac{T_j}{s_j} a_{ij}^2}, \quad i=1,2. \quad (4.14)$$

$$\alpha_i = \frac{\sum_j \frac{T_j}{s_j} a_{1j} a_{2j}}{\sum_j \frac{T_j}{s_j} a_{ij}^2}, \quad i=1,2. \quad (4.15)$$

Definiert man den "Nutzungsgrad" bezüglich dem Merkmal q_j für jede Zellsorte als

$$n_{ij} = a_{ij} \sqrt{\frac{T_j}{s_j}}, \quad i=1,2. \quad (4.16)$$

dann gilt für (4.15)

$$\alpha_i = \frac{\sum_j n_{1j} n_{2j}}{\sum_j n_{ij}^2}, \quad i=1,2. \quad (4.17)$$

Beim Übergang zu einem kontinuierlichen Modell können (4.16) und (4.17) folgendermaßen verallgemeinert werden.

Es sei $n_i(\underline{q}) = n_i(q_1, \dots, q_n)$ der Nutzungsgrad der Sorte i in Abhängigkeit von den Merkmalen q_j der Sorte i . Nehmen wir an, dass die Merkmale von einander unabhängig sind und einer Gaußverteilung genügen (siehe Abschnitt 3), dann gilt, [74],

$$n_i(\underline{q}) = n_i(q_1, \dots, q_n) = \frac{\det(\sigma_i^2)^{-1}}{(2\pi)^{\frac{n}{2}}} \exp\left(-\frac{(\underline{q} - \underline{q}_i)^T (\sigma_i^2)^{-1} (\underline{q} - \underline{q}_i)}{2}\right) \quad (4.18)$$

$i = 1, 2$.

Hierbei ist σ_i^2 die Kovarianz-Matrix und \underline{q}_i der Erwartungswert der i -ten Sorte

Da σ_i^2 eine Diagonalmatrix ist, gilt somit

$$n_i(q) = n_i(q_1, \dots, q_n) = \frac{n_i^0}{(2\pi)^{\frac{n}{2}} \prod_{j=1}^n \sigma_{ij}} \exp\left(-\frac{1}{2} \sum_{j=1}^n \frac{(q_j - q_{ij})^2}{\sigma_{ij}^2}\right) \quad (4.19)$$

mit

$$\sigma_i^2 = \begin{pmatrix} \sigma_{i1}^2 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \sigma_{in}^2 \end{pmatrix} \quad \text{und} \quad \underline{q}_i = (q_{i1}, \dots, q_{in})$$

Die Verallgemeinerung von (4.18) ist somit

$$\alpha_1 = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \dots \int_{-\infty}^{\infty} n_1(q_1, \dots, q_n) n_2(q_1, \dots, q_n) dq_1 dq_2 \dots dq_n}{\int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \dots \int_{-\infty}^{\infty} (n_1(q_1, \dots, q_n))^2 dq_1 dq_2 \dots dq_n} \quad (4.20)$$

$$\alpha_2 = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \dots \int_{-\infty}^{\infty} n_1(q_1, \dots, q_n) n_2(q_1, \dots, q_n) dq_1 dq_2 \dots dq_n}{\int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \dots \int_{-\infty}^{\infty} (n_2(q_1, \dots, q_n))^2 dq_1 dq_2 \dots dq_n} \quad (4.21)$$

Die Integration ergibt

$$\alpha_1 = \frac{n_2^0 2^{\frac{n}{2}} \prod_{j=1}^n \sigma_{1j}}{n_1^0 \sqrt{\prod_{j=1}^n (\sigma_{1j}^2 + \sigma_{2j}^2)}} \exp\left(-\sum_{j=1}^n \frac{|q_{1j} - q_{2j}|^2}{2(\sigma_{1j}^2 + \sigma_{2j}^2)}\right) \quad (4.22)$$

$$\alpha_2 = \frac{n_1^0 2^{\frac{n}{2}} \prod_{j=1}^n \sigma_{2j}}{n_2^0 \sqrt{\prod_{j=1}^n (\sigma_{1j}^2 + \sigma_{2j}^2)}} \exp\left(-\sum_{j=1}^n \frac{|q_{1j} - q_{2j}|^2}{2(\sigma_{1j}^2 + \sigma_{2j}^2)}\right) \quad (4.23)$$

Zur Veranschaulichung betrachten wir den Fall $n=2$, $\sigma_{11} = \sigma_{21} = \sigma_1$ und $\sigma_{12} = \sigma_{22} = \sigma_2$, dann eliminiert die Zellsorte 2 nach (4.8) die Zellsorte 1, falls

$$\frac{|q_{11} - q_{21}|^2}{4\sigma_1^2} + \frac{|q_{12} - q_{22}|^2}{4\sigma_2^2} < \ln\left(\frac{n_2^0 K_2}{n_1^0 K_1}\right) \quad (4.24)$$

und

$$\frac{|q_{11} - q_{21}|^2}{4\sigma_1^2} + \frac{|q_{12} - q_{22}|^2}{4\sigma_2^2} > \ln\left(\frac{n_1^0 K_1}{n_2^0 K_2}\right) \quad (4.25)$$

Die Ungleichungen (4.24) und (4.25) beschreiben eine Fläche im Merkmalsraum zwischen den Ellipsen

$$E_1: \frac{(q_{11} - q_{21})^2}{a_1^2} + \frac{(q_{12} - q_{22})^2}{b_1^2} = 1$$

mit den Halbachsen $a_1 = 2\sigma_1 \sqrt{\ln\left(\frac{n_2^0 K_2}{n_1^0 K_1}\right)}$ und $b_1 = 2\sigma_2 \sqrt{\ln\left(\frac{n_2^0 K_2}{n_1^0 K_1}\right)}$

und

$$E_2: \frac{(q_{11} - q_{21})^2}{a_2^2} + \frac{(q_{12} - q_{22})^2}{b_2^2} = 1$$

mit den Halbachsen $a_2 = 2\sigma_1 \sqrt{\ln\left(\frac{n_1^0 K_1}{n_2^0 K_2}\right)}$ und $b_2 = 2\sigma_2 \sqrt{\ln\left(\frac{n_1^0 K_1}{n_2^0 K_2}\right)}$

Das Verdrängen einer umfangreichen, etablierten Zellsorte (junge Zellen) durch eine Zellsorte kleinen Umfangs (alte Zellen) kann also an komplizierte Voraussetzungen gebunden sein. Aus (4.22) und (4.23) ergibt sich aber, dass der Wettbewerb unter den Zellensorten um so größer ist, je kleiner die Unterschiede der entsprechenden Merkmale der Zellensorten sind. Ohne Abwehrmaßnahmen des Organismus würden sich somit sofort ganz andersartig konfigurierte Zellen während des Alterns durchsetzen, was nicht der Fall ist.

Gilt (4.7), dann ist Altern ein schon bei der Geburt festgelegter deterministischer Prozess, der durch die Zellzusammensetzung festgelegt ist. Auf der anderen Seite kann auch das Gleichgewicht (4.6) durch die Berücksichtigung der räumlichen Ausdehnung der Zellen instabil werden.

Ergänzt man (4.2) und (4.3) durch einen Diffusionsterm, so ergibt sich

$$\frac{dx_1}{dt} = r_1 x_1 \left(1 - \frac{x_1}{K_1} - \alpha_1 \frac{x_2}{K_1}\right) + D_1 \nabla^2 x_1 \quad (4.26)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = r_2 x_2 \left(1 - \frac{x_2}{K_2} - \alpha_2 \frac{x_1}{K_2}\right) + D_2 \nabla^2 x_2 \quad (4.27)$$

mit den konstanten Diffusionskoeffizienten D_1 und D_2 .

Den räumlichen Gleichgewichtszustand (\bar{x}_1, \bar{x}_2) erhält man aus

$$\frac{\partial \bar{x}_i}{\partial t} = 0, \quad i = 1, 2 \quad (4.28)$$

und

$$\nabla^2 \bar{x}_i = 0, \quad i = 1, 2 \quad (4.29)$$

d.h.

$$\bar{x}_1 = \frac{K_1 - \alpha_1 K_2}{1 - \alpha_1 \alpha_2} \quad (4.30)$$

$$\bar{x}_2 = \frac{K_2 - \alpha_2 K_1}{1 - \alpha_1 \alpha_2} \quad (4.31)$$

wobei $\frac{K_1}{K_2} > \alpha_1$ und $\frac{K_2}{K_1} > \alpha_2$ und $1 > \alpha_1 \alpha_2$ ist.

Der Gleichgewichtszustand (\bar{x}_1, \bar{x}_2) ist asymptotisch stabil, denn für die Jacobi-Matrix

$$J = J(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = \begin{pmatrix} r_1 \left(1 - \frac{2\bar{x}_1}{K_1} - \frac{\alpha_1 \bar{x}_2}{K_1}\right) & \frac{-r_1 \alpha_1 \bar{x}_1}{K_1} \\ \frac{-r_2 \alpha_2 \bar{x}_2}{K_2} & r_2 \left(1 - \frac{2\bar{x}_2}{K_2} - \frac{\alpha_1 \bar{x}_1}{K_2}\right) \end{pmatrix} \quad (4.32)$$

$$=: \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix} \quad (4.33)$$

gilt:

$\text{Sp}J = a_{11} + a_{22} < 0$ genau dann, wenn

$$\frac{2\bar{x}_1}{K_1} + \frac{\alpha_1 \bar{x}_2}{K_1} > 1 \text{ und } \frac{2\bar{x}_2}{K_2} + \frac{\alpha_2 \bar{x}_1}{K_2} > 1 \Leftrightarrow \frac{K_1}{K_2} > \alpha_1, \frac{K_2}{K_1} > \alpha_2 \text{ und } 1 > \alpha_1 \alpha_2,$$

und $\det J > 0$ genau dann, wenn

$$K_1 K_2 + 4\bar{x}_1 \bar{x}_2 + 2\alpha_2 \bar{x}_1^2 + 2\alpha_1 \bar{x}_2^2 + (2K_2 + \alpha_2 K_1)\bar{x}_1 + (2K_1 + \alpha_1 K_2)\bar{x}_2 > 0$$

$$\Leftrightarrow K_1 K_2 (1 + \alpha_1 \alpha_2) > K_1^2 \alpha_2 + K_2^2 \alpha_1 \Leftrightarrow \frac{K_1}{K_2} > \alpha_1, \frac{K_2}{K_1} > \alpha_2 \text{ und } 1 > \alpha_1 \alpha_2$$

Daher hat J für $\frac{K_1}{K_2} > \alpha_1$ und $\frac{K_2}{K_1} > \alpha_2$ und $1 > \alpha_1 \alpha_2$ nur negative Eigenwerte.

Es stellt sich aber die Frage, ob eine kleine inhomogene Störung sich durch den Diffusionsterm verstärken kann. Hierzu betrachten wir eine kleine Störung

$$x_1'(x, y, z, t) = x_1(x, y, z, t) - \bar{x}_1 \quad (4.34)$$

$$x_2'(x, y, z, t) = x_2(x, y, z, t) - \bar{x}_2 \quad (4.35)$$

Linearisieren wir (4.34) und (4.35), so ergibt sich

$$\frac{\partial x_1'}{\partial t} = a_{11} x_1' + a_{12} x_2' + D_1 \nabla^2 x_1' \quad (4.36)$$

$$\frac{\partial x_2'}{\partial t} = a_{21} x_1' + a_{22} x_2' + D_2 \nabla^2 x_2' \quad (4.37)$$

Eine mögliche Lösung ist

$$x_i'(x, y, z, t) = \beta_i e^{\sigma t} \cos q_1 x \cdot \cos q_2 y \cdot \cos q_3 z \quad (4.38)$$

$i = 1, 2$.

Setzt man (4.38) in (4.36) und (4.37) ein, so zeigt sich, dass das Reaktion-Diffusion-System für

$$(a_{11} + a_{22} - D_2 Q^2 - D_1 Q^2) < 0, \quad (4.39)$$

und

$$[(a_{11} - D_1 Q^2)(a_{22} - D_2 Q^2) - a_{12} a_{21}] > 0 \quad (4.40)$$

stabil ist. Hierbei ist $Q^2 = q_1^2 + q_2^2 + q_3^2$.

(4.39) ist immer erfüllt. Wie man sofort nachrechnet ist wegen $a_{12} a_{21} > 0$ die Ungleichung (4.40) nicht erfüllt.

Existierende, beziehungsweise zufällige genetische Variationen bieten die Voraussetzung zur natürlichen Selektion von Zellen mit dem größten Überlebens- und Reproduktionsvorteil und damit eines bestimmten Genotyps. Durch klonale Expansion entstehen daher im Organismus andere Merkmale, die sein Überleben weniger gut sichern. Altern ist im Gegensatz zur Ontogenese (Entwicklung zu einem Lebewesen) ein nicht-kooperatives Verhalten.

Fazit: Altern ist der Preis für die Unterdrückung von entarteten Zellen. Wenn man also gegen das Altern etwas tun will, so muss das Genom gegen Stress geschützt werden. Der Einsatz von Radikalfängern kann daher nur eine Methode sein, um das Genom zu erhalten.

References

- [1] Strehler, B.L.: Time, Cells and Aging, NewYork Academic Press 1977.
- [2] Finch, C.E.: Longevity, Senescence, and the Genome, The University 1990 Chicago Press.
- [3] Prokop, L. Die Verhütung vorzeitiger Alterserscheinungen, Springer-Verlag 1996.
- [4] Schulz-Aellen, M-F. Aging and Human Longevity, Birkhäuser 1997.
- [5] Weindurch, R., Walford, R. The Retardation of Aging and Disease, Thomas

Springfield 1988.

- [6] Türk, J. Theoretische Alternsmechanismen 1, Preprint Nr. 290, Fachbereich Mathematik, 1997.
- [7] Br. Med. J. 311 ,1995.
- [8] Kanungo, M. S. Changes in Gene Expression during Aging of Mammals, CRC Press, Inc. 1995.
- [9] Csermely, P. (ed) Stress of Life, From Molecules to Man, Annals of the NewYork Academy of Sciences Vol.851.
- [10] Axelrod, R., Die Evolution der Kooperation, Scientia Nova, 1987.
- [11] Axelrod, R., The Complexity of Cooperation, Princeton University Press 1997.
- [12] Keller, E., Segel, The Initiation of Slime Mold Aggregation Viewed as an Instability, J.Theor. Biol., 26, 399-415.
- [13] Smith, J.M., Szathmary,E. Evolution, Spektrum Akademischer Verlag, 1996.
- [14] De Duve, C. Ursprung des Lebens, Spektrum Akademischer Verlag, 1994.
- [15] Wolpert, L., Principles of Development, Oxford University Press, 1998.
- [16] Wickler, W., Seibt, U. Das Eigennutzprinzip. Piper 1991.
- [17] Kirkwood, T.Rose, M. Evolution of Senescence: Late Survival Sacrificed for Reproduction, Phil. Trans. R. Lond. B (1991) 332.
- [18] Macieira-Coelho, A. Progress in Molekular and Subcellular Biology Vol.24 Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1999.
- [19] Michod, R, Darwinian Dynamics, Princeton University Press, 1999.
- [20] Yu, B., P., et.al. Molecular Inflammation Hypothesis of Aging Based on the Anti-Aging Mechanism of Calorie Restriction, Microscopy Reasearch and Technique 59:264-272 (2002).

- [21] Papacostantinou, J. Unifying Model of the Programmed (Intrinsic) and Stochastic (Extrinsic) Theories of Aging, in *The Aging Clock*, Annals of The New York Academy of Sciences, Vol. 719.
- [22] Dröge, W., Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function, *Physiol. Rev.* Vol. 82 47-95, 2002.
- [23] Miller, L., Marx, J.: Apoptosis, *Science*. 281,1301, 1998.
- [24] Ameisen, J.: The Evolutionary Origin and Role of Programmed Cell Death in Single Celled Organisms: A New View of Executioners, Mitochondria, Host-Pathogen Interactions and the Role of Death in the Process of Natural Selection. In: *When Cells Die*. Edited by Lockshin, R. Wiley-Liss. Inc 1998.
- [26] Turgeman, G. et. al. Systemically Administered rhBMP-2 Promotes MSC Activity and Reverses Bone and Cartilage Loss in Osteopenic Mice, *Journal of Cellular Biochemistry* 86: 461-474, (2002).
- [27] Macieira-Coelho, A., Nordenskjöld, B. *Cancer and Aging*, CRC Press 2000.
- [28] Hutchison, C. Glover, D. *Cell Cycle Control*, IRL Press 1995.
- [29] Nyström, T., Nonculturable Bacteria: Programmed Survival Forms or Cells at Death's Door?, *BioEssays* 25: 204-211, 2003.
- [30] Campisi, J.: Cellular Senescence and Apoptosis : How Cellular Response Might Influence Aging Phenotypes, *Experimental Gerontology*, Vol 38 Jan. 2003 5-11.
- [31] Pollack, M., Leeuwenburgh, C. Apoptose and Aging, *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 56: B475-B482 (2001).
- [32] Frolkis, V.V., Muradian, K.K., *Life Span Prolongation*, CRC Press 1991.
- [33] Markworth, P., *Sportmedizin, Bd. 1 Physiologische Grundlagen*, rororo, 1983.
- [34] Xu, D., Finkel, T. A Role for Mitochondria as Potential Regulators of Cellular Life Span. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 294 (2002) 245-248.

- [35] Bode,L, Too Much of a Good Thing, Trends Endocrinol. Metab. May 2002;
13(5): 139-40.
- [36] Shiizu, Y., Ishida,T. Somatic Mutations in the p53 Gene Account for the Extension of Replicative Life Span of Macaque C&ls, Biochemical and Biophysical Research Communications 295 (2002) 644-650.
- [37] Holland, J.H. Complex Adaptive Systems, in Daedalus , Band 121 Heft 1 1992, 17-30.
- [38] Isarel, L., Tumour Progression: Random Mutations or an Integrated Survival Response to Cellular Stress Conserved from Unicellular Organisms?, J.theor. Biol.(1996) 178.
- [39] Yoshid, Yashar, Hiriyanna, Swaroop. Microarray Analysis of Gene Expression in the Aging Human Retina. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. Aug. 2002; 43 (8)2554-60.
- [40] Pletcher, S.,D., Macdonald, S., J., Genome-Wild Transcript Profiles in Aging and Calorically Restricted Drosophila Melanogaster, Current Biology, Vol.12,712-723, 2002.
- [41] Medical Tribune 35. Jahrgang Nr.11 17. März 2000.
- [42] Rothstein, M. Detection of Altered Proteins, In :Adelman, and Roth, Altered Proteins and Aging. CRC Press Boca Raton, FL.
- [43] Marchuk, G., Mathematical Models in Immunology, Optimization Software, INC, 1 983.
- [44] Perelson, A. Theoretical Immunolgy Parts I and II, Addison Wesley 1988.
- [45] James, E., Green, D., Infection and the Origins of Apoptosis, Cell Death and Differentiation, Vol 9 Number 4, 2002.
- [46] Shimizu, Y., Ishida, T., Somatic Mutations in the P53 Gene Account for the Extension of Replicative Life Span of Macaque C&ls, Biochemical and Biophysical Research Communications, 295, 2002, 644-650.
- [47] Macierira-Coelho, A., The Implication of the "Hayflick Limit"for Aging of the Organism have been Misunderstood by Many Gerontologists. Gerontology, 41:94-97, 1995.

- [48] Maturana, H. Erkennen: Die Organisation und Verkörperung von Wirklichkeit, 19 Wissenschaftstheorie, Wissenschaft und Philosophie, Vieweg, 1982.
- [49] Schlosser, G. Einheit der Welt und Einheitswissenschaft, Grundlegung einer Allgemeinen Systemtheorie 37 Wissenschaftstheorie, Wissenschaft und Philosophie, Vieweg, 1990.
- [50] Hedrich, R. Komplexe und Fundamentale Strukturen, Grenzen des Reduktionismus, BI, Wissenschaftsverlag, 1990.
- [51] Roberts, S. Pi-Sunyer, X., Physiological Effects of Lowering Caloric Intake in Nonhuman Primates and Nonobese Humans, Journals of Gerontology Series A, 2001, Vol 56A 66-75.
- [52] Holt, Pr. Moss, Sf., Diet Restriction increases apoptosis in the gut of aging rats, Journals of Gerontology Series A: Vol. 53, 168-172, 1998.
- [53] Barnes, C.J., Covington, B.W., Lee, M., Effect of Aging and Dietary Restriction on Rat Testicular, Journals of Gerontology Series A: Vol. 54, 199-204, 1999.
- [54] West, G., Woodruff, W., Brown, H., Allometric Scaling of Metabolic Rate from Molecules and Mitochondria to Cells and Mammals, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. Vol. 99, Suppl. 1, 2473-2478, February 19, 2002.
- [55] Magalhães, J., Toussaint, O. The Evolution of Mammalian Aging, Experimental Gerontology, 37, (2002), 769-775.
- [56] Medvedev, Z.A. On the Immortality of the Germ Line: Genetic and Biochemical Mechanisms. Mech. Aging Dev. 17, 331-359.
- [57] Yegor, E. et al. Senescent Accelerated Mouse (SAM): A Modell that Binds In Vivo and In Vitro Aging, Journal of Anti -Aging Medicine. Vol. 4, Nummer 1, 2001.
- [58] Pette, P., Alter Muskel rostet nicht. UVK. 1998.
- [59] Nicolis, G., Prigogine I., Self-Organisation in Nonequilibrium Systems, John Wiley & Sons 1977.
- [60] Toussaint, O. Raes, M. Remacle, J. Aging as Multi-Step Process Characterized by a Lowering of Entropy Production Leading the Cell to a Sequence of Defined Stages, Mechanisms of Aeing and Development, 61

(1991) 45-64.

- [61] Bayreuther, K., Rodemann, H. P., Differentiation of Fibroblasts Stem Cells. J. Cell Sci.Suppl. 10 (1989) 1-15.
- [62] Bayreuther, K., Rodemann, H. P., Human Skin Fibroblasts in Vitro Differentiate along a terminal Cell Lineage. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85 (1988), 5112-5116.
- [63] Frauenfelder, H. The Complexity of Proteins in Flyvbjerg, H., Hertz, J. Physics of Biological Systems. Springer 1996.
- [64] Wolynes, G., P., Luthey-Schulten, Z. The Energy Landscape Theory of Protein Folding in Flyvbjerg, H., Hertz, J. Physics of Biological Systems, Springer 1996.
- [65] Alberts, B. Molekularbiologie der Zelle. VCH Verlagsgesellschaft, 1989.
- [66] Feistel, R., Ebeling,W., Evolution in Complex Systems, Boston/London, 1989.
- [67] Feistel, R., Ebeling,W., Models of Darwinian Processes and Evolutionary Principles, in Biosystems, 15., 291-299.
- [68] Blatt, D.,Biologie des Alterns, de Gruyter, 1991.
- [69] Mobbs, CH.V., Hof, P.R., Functional endocrinology of aging, Karger, 1998.
- [70] Kanungo, M.S., Biochemistry of Aging, Academic Press, New York, 1980.
- [71] Arking, R. Biology of Aging, Sinauer Associates, Inc Publishers, 1998.
- [72] Edelstein-Keshet, L. Mathematical Models in Biology, Birkenhäuser Mathematics Series 1987.
- [73] Gurney, W.,Nisbet,R. Ecological Dynamics, Oxford University Press, 1998.
- [74] Larson, H., Shubert, B., Probabilistic Models in Engineering Sciences, Volume I , John Wiley 1979.

Dr. J. Türk
Universität Kaiserslautern
Fachbereich Mathematik
Postfach
D-67653 Kaiserslautern
e-mail: jtuerk@mathematik.uni-kl.de