

Wechsel von Fasten und Essen wichtig für gesundes Altern: Genetischer Kniff rettet alte Fische aus der Dauerfastenfalle

Fastenkuren, bei denen sich Fasten und Essen abwechseln, gelten als gesundheitsfördernd. Doch bei alten Tieren funktioniert das nicht mehr so gut. Am Beispiel des kurzlebigen Killifisches haben Forschende des Max-Planck-Instituts für Biologie des Alterns in Köln gezeigt, dass ältere Fische nicht mehr auf den Wechsel von Fasten und Fressen reagieren können. Stattdessen befinden sie sich in einem dauerhaften Fastenzustand, auch wenn sie Nahrung aufnehmen. Durch die genetische Aktivierung einer bestimmten Untereinheit der AMP-Kinase, eines wichtigen zellulären Energiesensors, kann der positive Effekt der Nahrungsaufnahme nach dem Fasten bei alten Killifischen jedoch wiederhergestellt werden.

In vielen Modellorganismen wurde bereits gezeigt, dass eine reduzierte Nahrungsaufnahme, entweder durch Kalorienrestriktion oder durch Fastenperioden, einen positiven Effekt auf die Gesundheit hat. Für den Menschen ist es jedoch schwierig, sein Leben lang weniger zu essen. Um herauszufinden, wann der beste Zeitpunkt zum Fasten ist, haben die Kölner Forschenden schnell alternden Killifischen in verschiedenen Altersstufen Fastenperioden verordnet. Sie stellten fest, dass das viszerale Fettgewebe älterer Fische weniger auf Fütterung reagierte und Fasten im Alter nicht so vorteilhaft war wie bei Jungtieren. „Es ist bekannt, dass das Fettgewebe am stärksten auf Schwankungen in der Nahrungsaufnahme reagiert und eine wichtige Rolle im Stoffwechsel spielt. Deshalb haben wir es genauer untersucht“, erklärt Roberto Ripa, Erstautor der Studie.

Wechsel zwischen Fasten und Essen entscheidend

Die Forschenden fanden heraus, dass das Fettgewebe der alten Fische in einen dauerhaften Fastenzustand versetzt wird und es deswegen nicht mehr auf die Nahrungsaufnahme reagieren kann: Der Energiestoffwechsel wird heruntergefahren, die Proteinproduktion reduziert und das Gewebe nicht erneuert. „Wir hatten angenommen, dass alte Fische nicht in der Lage sind, nach der Fütterung auf Fasten umzuschalten. Überraschenderweise war das Gegenteil der Fall: Die alten Fische befanden sich in einem dauerhaften Fastenzustand, auch wenn sie Nahrung zu sich nahmen“, sagt Adam Antebi, Direktor am Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns und Leiter der Studie.

Fettgewebe im Dauerfastenzustand

Als die Wissenschaftler genauer untersuchten, wie sich das Fettgewebe der alten Fische von dem der jungen unterscheidet, stießen sie auf ein bestimmtes Protein namens AMP-Kinase. Diese Kinase ist ein zellulärer Energiesensor und besteht aus verschiedenen Untereinheiten, wobei die Aktivität der Untereinheit $\gamma 1$ mit zunehmendem Alter abnimmt.

Wurde die Aktivität dieser Untereinheit durch einen gentechnischen Eingriff erhöht, konnten die alten Fische dem dauerhaften Fastenzustand entkommen, waren gesünder und lebten sogar länger.

Menschliches Altern

Interessanterweise wurde auch ein Zusammenhang zwischen der $\gamma 1$ -Untereinheit und dem menschlichen Altern gefunden. In Proben von älteren Patienten wurden deutlich niedrigere Werte

der Untereinheit gemessen. Außerdem konnte in den menschlichen Proben gezeigt werden: Je weniger gebrechlich ein Mensch im Alter ist, desto höher ist der Spiegel der γ 1-Untereinheit.

„Natürlich wissen wir noch nicht, ob die γ 1-Untereinheit beim Menschen tatsächlich für ein gesünderes Altern verantwortlich ist. Im nächsten Schritt werden wir versuchen, Moleküle zu finden, die genau diese Untereinheit aktivieren und untersuchen, ob wir damit das Altern positiv beeinflussen können“, erklärt Adam Antebi.

Die Forschung für diese Studie wurde am Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns durchgeführt und vom CECAD Exzellenzcluster für Alternsforschung an der Universität Köln co-finanziert.

Originalpublikation:

Roberto Ripa, Eugene Ballhysa, Joachim D. Steiner, Raymond Laboy, Andrea Annibal, Nadine Hochhard, Christian Latza, Luca Dolfi, Chiara Calabrese, Anna M. Meyer, Maria Cristina Polidori, Roman-Ulrich Müller, Adam Antebi

Refeeding-associated AMPK γ 1 complex activity is a hallmark of health and longevity

Nature Aging, 10 November 2023

<https://www.nature.com/articles/s43587-023-00521-y>