

Zusammenfassung

Alterung ist ein komplexer Prozess, der durch viele Faktoren und Signalwege reguliert wird, wobei die bekanntesten die Nährstoff-Signalwege sind. Da die Anzahl an Menschen, welche an alterungsbedingten Krankheiten leiden, zunimmt, ist die Identifizierung von Substanzen und genetischen Faktoren, die das Altern verzögern und dadurch vielversprechende Ansätze für die Entwicklung von Anti-Aging-Mitteln darstellen, von besonderem Interesse.

In dieser Arbeit wurde eine neue High-Throughput-Methode entwickelt, um nach Substanzen zu suchen, welche die chronologische Lebensspanne (CLS) der Spaltheife *Schizosaccharomyces pombe* verlängern. Acht der finalen 20 lebensverlängernden Kandidaten wurden näher untersucht. Wir fanden heraus, dass ihr lebensverlängernder Effekt weder von der kalorischen Restriktion noch vom TOR-Signalweg abhängig war. Des Weiteren führten sechs Substanzen zu einer erhöhten Resistenz gegenüber oxidativem Stress. Einzelanalysen ergaben, dass der lebensverlängernde Effekt von Prostaglandin J₂ sowohl von dem an der mitochondrialen Spaltung beteiligten Protein Dnm1 als auch von Komponenten des Git3/PKA-Signalweges abhängig war. Im Gegensatz dazu benötigten Monensin und Nigericin die Aktivität der V-ATPase zur Lebensverlängerung. Allerdings sind die molekularen Ziele der anderen Substanzen weiterhin nicht bekannt.

Darüber hinaus haben wir den etablierten High-Throughput-Assay verwendet, um eine *S. pombe*-Deletionsbank nach lebensverlängernden Gendeletionen zu durchsuchen. Allerdings fanden wir in späteren Experimenten heraus, dass die beobachtete Verlängerung der CLS eher auf einem unbekanntem Faktor im Stammhintergrund der Deletionsbank als auf die angegebenen Gendeletionen zurück zu führen war.

In einem weiteren Ansatz verwendeten wir eine neue High-Throughput-Methode, welche im Rahmen dieser Arbeit etabliert wurde, um ca. 19.000 Substanzen auf ihren Einfluss auf das telomerische Silencing der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* hin zu testen, da dieses bereits mit der replikativen Alterung in Verbindung gebracht worden war. Wir fanden heraus, dass Nikotin das Silencing an allen drei heterochromatischen Bereichen in der Bäckerhefe, sprich den Telomeren, dem rDNA-Lokus und den *HM*-Loki, verbesserte. *In vitro*-Experimente deuteten darauf hin, dass Nikotin über die Aktivierung von Sir2 wirken könnte. Diese Hypothese wurde durch die Erkenntnis gestützt, dass Nikotin die CLS von *S. pombe* Sir2-abhängig verlängerte.