



Das mitochondriale Genom und die maximale Lebensdauer der Spezies

von Prof. Dr. Bernd Moosmann,
Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

1. Die Unterschiedlichkeit der maximalen Lebensspannen

Eine der ältesten Fragen der Biologie ist die nach den Ursachen für die so unterschiedlichen Lebensspannen der Spezies. Unter allen phylogenetischen Gruppen, seien es Säugetiere, Reptilien oder Insekten, finden sich Spezies sehr kurzer wie auch sehr langer maximaler Lebensspanne, eine Beobachtung, die im Widerspruch mit der sonstigen biologischen, biochemischen und anatomischen Ähnlichkeit innerhalb der einzelnen phylogenetischen Gruppen steht. Ein Beispiel: Eine Maus erreicht ein Maximalalter von etwa 4 Jahren, ein Mensch kann im Prinzip deutlich über 100 Jahre alt werden, günstige Umweltbedingungen in beiden Fällen vorausgesetzt. Dennoch sind sich Maus und Mensch in globaler genetischer Hinsicht und in ihrer Chemie so ähnlich, daß die Maus beispielsweise als hinreichendes Modell für fast alle Fragen der Medikamentenentwicklung für die Humanmedizin gilt. In weiten Zweigen der Wissenschaft, zum Beispiel der Immunologie oder der Entwicklungsgenetik, wird Resultaten aus der Maus oft instantan Gültigkeit auch für die menschliche Situation zugeschrieben, begründet auf dem Wissen, daß für grob 99% der Gene der Maus Verwandte im Menschen gefunden werden, und dies in 96% der Fälle auch noch in ähnlicher Lokalisation auf dem Erbmolekül, der DNA, die in Form der Chromosomen organisiert ist und im Zellkern residiert. Dennoch: Im Alter von 2,5 Jahren sind die meisten Mäuse im Labor an altersbedingten Tumoren erkrankt, die sie so in ihrer Fitneß einschränken, daß sie in freier Wildbahn keine Überlebenschance mehr hätten, in einem Alter also, in welchem beim Menschen noch nicht einmal die elementare Gehirnentwicklung abgeschlossen ist.

Auch bei den Reptilien und Schildkröten sind ähnliche Divergenzen bekannt. Viele kleine Arten haben maximale Lebensdauern von weniger als 10 Jahren, doch bei den Riesenschildkröten scheinen 150 Jahre und mehr keine Seltenheit zu sein. Eine umfassende Datenbank über die beobachteten maximalen Lebensdauern der Spezies wird von João Pedro de Magalhães von der Harvard University geführt; sie enthält zur Zeit auch 122 Schildkröten-Lebensspannen unter ihren über 4000 Einträgen:

<http://genomics.senescence.info/species/>

Was ist eigentlich die maximale Lebensspanne? Hierbei gibt es eine Reihe zuerst unbedeutend erscheinender, in Wahrheit jedoch außerordentlich wichtiger Unterscheidungen zu treffen. Zuerst gilt, daß für ein Individuum eine maximale Lebensspanne nicht vorhersagbar oder bestimmbar ist. Jedes einzelne Lebewesen, also auch jeder Mensch kann im Laufe seines Lebens einer Fülle potentiell lebensverkürzender Einflüsse ausgesetzt sein, wobei man hierbei Mangelernährung in der Kindheit ebenso aufzählen könnte wie das Rauchen als Erwachsener. Prinzipiell kann jeder Unfall das Leben beenden, so wie prinzipiell fast jede einzelne Genmutation, die ein Mensch zufälligerweise von seinen Eltern geerbt hat, beispielsweise eine genetische Fehlfunktion des Stoffwechsels, einen negativen Einfluß auf die individuelle Lebenserwartung haben kann. All diese Effekte sind scharf von dem Begriff der Maximallebensdauer einer Spezies zu trennen, wobei letzterer Wert diejenige Lebensdauer ist, die Vertreter dieser Art unter hypothetischen, idealen Umweltbedingungen und unter Annahme des völligen Fehlens krankmachender, lebensverkürzender Genmutationen erreichen könnte. Wie man an letzterer Definition erkennt, ist die Maximallebensdauer einer Art ein theoretischer Wert, welchen man nicht ohne weiteres als Zahl identifizieren kann, indem man nur das real erreichte Alter von einigen wenigen Vertretern dieser Art bestimmt; man nähert sich aber diesem Wert durch Beobachtung möglichst vieler Individuen an, in der statistischen Erwartung, dabei ein oder mehrere Individuen zu finden, welche in ihrem Leben nur wenig Mangel und Krankheit erlitten haben und auch nur wenige lebensdauerabträgliche Genmutationen tragen. Ein Beispiel: Betrachtet man nur 100 beliebige Menschen aus einem Dorf, so wird der Langlebigste vielleicht 95 Jahre alt werden; betrachtet man 1 Million Menschen, so wird der Langlebigste möglicherweise 110 Jahre alt geworden sein. Als Rekord-Langlebigkeit aller jemals dokumentierten Menschen wird zur Zeit jedoch der Wert von 122 Jahren angesehen. Man weiß also, daß die maximale Lebensspanne des Menschen bei mindestens 122 Jahren liegt, sie aber auch etwas höher sein könnte.

2. Die Erforschung der maximalen Lebensspannen

In der Praxis läßt man nun oft die Unterscheidung zwischen dem hypothetischen Maximalwert und dem real beobachteten Maximalwert des langlebigsten Einzelvertreters unter den Tisch fallen und setzt für den Menschen 122 Jahre an. Wichtig ist jedoch festzuhalten, daß es eine genetische Eigenschaft einer biologischen Art ist, ein maximales Lebensalter aufzuweisen, und daß sich dieses nur im Zuge der evolutiven Artveränderung ändert, also in sehr langen Zeiträumen in der Größenordnung von Jahrtausenden, wenn man höhere Tiere betrachtet. Diese unter Naturwissenschaftlern unbestrittene und sich aus der biologischen Artdefinition ergebende Tatsache wurde nun gelegentlich von Demographen übersehen, die beispielsweise einen kontinuierlichen Anstieg der durchschnittlichen Lebenserwartung während der letzten 200 Jahre beobachtet und geschlußfolgert haben, ein Lebensspannenmaximum existiere nicht. Aus solchen in biologischer Hinsicht winzigen Beobachtungszeiträumen läßt sich jedoch nichts über den Menschen als Art aussagen; es läßt sich nur nachvollziehbar feststellen, daß Kriege, Mangelernährung und andere negative Umwelteinflüsse den Durchschnittsmenschen noch vor 200 Jahren eines Großteils seines Lebensdauerpotentials beraubt haben, bevor er es im letzten Jahrhundert wieder auf den

vermuteten Durchschnittswert der bessergestellten Kasten des Altertums gebracht hat. Die maximale Lebensspanne des Menschen hat sich hingegen im Zeitrahmen der modernen Geschichte nicht verändert und lag mithin immer bei etwa 120 Jahren oder marginal darüber. Die Strategie der Gleichsetzung des hypothetischen Maximalwerts mit dem real beobachteten Maximalwert des langlebigsten Einzelvertreters hilft nun sehr bei der praktischen Arbeit, bringt aber ein bereits angesprochenes Problem mit sich: Je größer die Zahl der beobachteten Einzelvertreter pro Tierart, desto höher der erhaltene Wert. Untersucht man dabei Tiere in freier Wildbahn, so kann man deren Alter meist nur abschätzen; behilft man sich mit Tieren in zoologischen Gärten, so sind die Zahlen der Einzelvertreter in der Regel sehr klein. Glücklicherweise ist es nun aber für viele Analysen nicht von allzu großem Belang, ob eine bestimmte Art genau 38, 40 oder 42 Jahre maximale Lebensdauer aufweist; das Faszinierende und heuristisch Interessante an der Biologie der Lebensspannen sind die großen Divergenzen, aus welchen man hofft, fundamentale Prinzipien des Alterns ableiten zu können. Und diese großen Divergenzen sind es, die sich in irgendeiner Weise mit Unterschieden im Erbgut korrelieren und erklären lassen müssen; wäre dem nicht so und wäre die maximale Lebensspanne umweltbedingt und somit artunabhängig, müßte man nur ein paar Mäuse in eine wie auch immer geartete „ideale“ Umwelt setzen, und sie sollten eine zumindest doppelte oder dreifache Lebensdauer erreichen; dem ist aber nicht so. Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß durch Veränderungen der Umwelt zwar häufig Lebensdaueränderungen im Einzelindividuum und im Populationsdurchschnitt erreichbar sind, leichter nach unten (Streß und schlechte Nahrung), schwieriger nach oben (medizinische Versorgung und gute Nahrung), die maximale Lebensspanne aber ein von diesen Faktoren unabhängiger Idealwert ist. Aus diesem Grunde ist auch die maximale Lebensdauer, nicht das aktuell in einer Gruppe von Tieren erreichte Durchschnittsalter, für die vergleichende biologische Altersforschung von so besonderer Relevanz. Es sei aber erwähnt, daß für die öffentliche Alterns- und Gesundheitsforschung, also alle angewandte Forschung mit Bezug auf die heute lebenden Menschen, das Durchschnittsalter der relevantere Faktor ist, weil sich dieser auch in kurzen historischen Zeiträumen gewinnbringend modulieren läßt, wie beispielsweise durch verbesserte Hygiene oder medizinische Versorgung. Mithin wären die sehr langlebigen großen Schildkröten ohne jede Frage ein ganz ungeheuer interessantes Forschungsobjekt für die biologische Altersforschung. Bedauerlicherweise ist jedoch das genetische Material gerade dieser Spezies nicht untersucht, im Gegensatz zu einer Vielzahl von kurzlebigen, tendenziell eher kleinen Schildkröten. Es sei an dieser Stelle angemerkt, daß für die basale Erforschung und Charakterisierung des genetischen Materials einer Art prinzipiell ein einziger Vertreter ausreicht, und daß dieser eine Vertreter auch nur eine verschmerzbar Menge seines Gewebes, beispielsweise 10 ml Blut oder ein halbes Gramm Biopsiematerial, zu „spenden“ hätte; es würde somit auch einer seltenen Riesenschildkröte bei der Sequenzierung ihrer Gene kein Leid angetan.

3. Das Genom, die Alterung und die maximale Lebensspanne

Das genetische Material aller Tiere besteht prinzipiell aus zwei Teilen: Zum einen den Chromosomen im Zellkern, welche mit Abstand die meisten Gene beinhalten, zum anderen dem mitochondrialen Genom, welches sich in besonderen Organellen jeder Zelle, den Mitochondrien, befindet. Der Mensch besitzt etwa 35000 chromosomale Gene sowie 13 mitochondriale Gene, wenn man sich bei der Zählung auf diejenigen Gene, welche für Proteine als Funktionsträger kodieren, beschränkt, was klassischem Usus entspricht. Die Ursache für separate Vererbung von nur 13 proteinkodierenden Genen in den Mitochondrien ist unbekannt, es gibt jedoch einige recht plausible Theorien, die darauf hinauslaufen, daß die Produkte jener 13 Gene in so großen Mengen vor Ort in den Mitochondrien benötigt werden, daß es unökonomisch wäre, sie quer durch die ganze Zelle vom Zellkern zu den Mitochondrien zu transportieren. Diese These wird unter anderem dadurch gestützt, daß jedes

chromosomale Gen pro Zelle nur zweimal, jedes mitochondriale Gen aber etwa 100 bis 1000 Mal vorhanden ist.

Auf Grund der Tatsache, daß das mitochondriale Genom wesentlich kleiner ist und in größerer Kopienzahl pro Zelle vorkommt, läßt es sich auch wesentlich leichter analysieren und sequenzieren. Eine Auflistung aller Spezies, für die zumindest das mitochondriale Genom vollständig sequenziert wurde, wird vom US-National Center for Biotechnology Information (NCBI) geführt; gegenwärtig sind in dieser kostenlosen Datenbank 1243 Tierarten mit all ihren bekannten DNA-Sequenzen abgedeckt, darunter 19 Schildkröten:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/ORGANELLES/33208.html>

Vor einigen Jahren haben wir uns am Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz auf die Suche nach möglichen Korrelaten der maximalen Lebensspanne der Tiere im chromosomalen und im mitochondrialen Genom gemacht, also nach in irgendeiner Weise meßbaren Zahlenwerten, die die maximale Lebensspanne einer Tierart vorhersagen sollten. Die Problematik bestand dabei zum einen in der relativ geringen Zahl an Tierarten, für die vollständige chromosomal-genomische Information vorhanden war, sowie und in der prinzipiell fast unbeschränkten Zahl an Möglichkeiten, wie Langlebigkeit in diesen Genomen kodiert sein könnte. Es war eine reduktionistische Strategie, die Beschränkung auf das Lesbare, die letztendlich im Jahre 2007 zu einem ersten Erfolg geführt hat.

Prinzipiell beschreibt der Begriff Alterung auf biochemischer Ebene den Verlust von Fähigkeiten, die für die Aufrechterhaltung der Körpers, seiner Organe, und letztendlich seiner Zellen notwendig sind. Dieser altersbedingte Verlust läßt sich zum einen direkt messen, so läßt beispielsweise die Entgiftungskapazität der Leber im Alter stark nach; zum anderen beobachtet man in alten Zellen die Akkumulation von nicht mehr funktionsfähigem Zellmaterial, welches auch offenkundig nicht mehr abgebaut und für neue Biosynthesen wiederverwertet werden kann. Die Geschwindigkeit der Akkumulation solchen Materials, sogenannten Lipofusins, ist aber sehr gering im Verhältnis zur Syntheserate neuen Materials, auch noch im hohen Alter. Dies bedeutet, daß im Alter die kumulierte Fehlerhaftigkeit des Systems „Synthese neuen Materials und Abbau alten Materials“ im Körper ansteigt, und zwar von etwa Null auf ein kleines bißchen über Null. Dabei beobachtet man faszinierenderweise, daß diese Fehlerhaftigkeit in jeder Tierspezies umgekehrt proportional zur maximalen Lebensspanne verläuft: Unter dem Mikroskop oder in der biochemischen Analytik sehen alte Zellen, also Zellen aus Tieren im jeweiligen Greisenalter, immer gleichartig verändert aus. Ein Neuron einer vielleicht drei Jahre alten Maus sieht genauso aus wie ein Neuron eines vielleicht 80-jährigen Menschen, beide Zellen sehen aber fundamental anders aus als junge Neuronen aus beiden Spezies. Zelluläre Alterung stellt sich somit zumindest auf den ersten Blick in allen Tieren gleich dar und scheint somit ein universelles Phänomen zu sein. In welcher Weise könnte nun die Fehlerhaftigkeit des für die Alterung essentiellen Systems des Abbaus und Wiederaufbaus genetisch kontrolliert sein? Zwei verschiedene Schulen der biologischen Altersforschung liefern hier recht unterschiedlichen Antworten, die aber letztendlich möglicherweise beide ihre Berechtigung haben. Die derzeit dominierende Schule geht davon aus, daß sich prinzipiell alles biologische Material ersetzen läßt und man nur die natürliche Reparaturfähigkeit wie beispielsweise die Wundheilungsfähigkeit zu stimulieren hätte, um zumindest theoretisch zu ewigem Leben zu gelangen. Diese Schule stützt sich hauptsächlich auf Ergebnisse in extrem kurzlebigen Würmern, deren maximale Lebensspanne sich mit solchen Strategien von zwei Wochen auf acht Wochen und mehr verlängern läßt. Das Problem besteht hierbei aber darin, daß man Ähnliches, also eine Vervielfachung der Lebensspanne, in von Natur aus längerlebigen Mäusen trotz intensivster Versuche noch nie erreicht hat. Es scheint gegenwärtig eher so auszusehen, daß man mit gleichen Interventionen in allen Spezies eine gleichartige additive Verlängerung des Lebens erreicht, also sechs

Wochen im Wurm, sechs Wochen in der Maus, und hypothetisch sechs Wochen im Menschen. Die zweite Schule postuliert, daß nicht die Fähigkeit zur Reparatur, sondern die Stabilität der Biomoleküle selbst entscheidend sei, so daß bei hinreichend stabilen Strukturen gar keine Reparatur mehr vonnöten sei oder daß dieser bei stabilen Strukturen zumindest deutlich weniger Bedeutung zukomme.

4. Die Vorhersage der maximale Lebensspanne aus dem Genom

Wir haben uns in unseren genetischen Analysen auf letztere Hypothese fokussiert, weil es mit heutigen Mitteln der Interpretation von Gensequenzen so gut wie unmöglich ist, die Fähigkeit einer Spezies zur Reparatur zu erkennen, es jedoch aus Gensequenzen manchmal relativ klar ableitbar ist, ob eine von einem bestimmten Gen kodierte Struktur chemisch und biochemisch stabil sein wird oder nicht. Was wir fanden, hat ohne Frage auch uns selbst überrascht.

Wir entdeckten in langlebigen Tieren eine spezifische Anpassung in einigen wenigen verschiedenen, aber dafür in hoher Zahl und räumlich konzentriert vorkommenden Proteinen in Mitochondrien, die deren Anfälligkeit für eine bestimmte Form der Zerstörung, nämlich die Oxidation durch Sauerstoff, stark herabsetzte. Es waren im wesentlichen genau diejenigen 13 Proteine, die vom bereits beschriebenen mitochondrialen Genom kodiert werden. Die spezifische Anpassung bestand dabei darin, daß die besagten 13 Proteine auf einen ansonsten üblichen und weitverbreiteten Bestandteil, die Aminosäure Cystein, verzichteten, wobei das Ausmaß des Verzichts parallel zur maximalen Lebensspanne des jeweiligen Tieres verlief. In besonders langlebigen Spezies wie dem Menschen fanden wir so gut wie kein Cystein mehr vor.

Proteine sind ganz generell aus Aminosäuren aufgebaut, wobei die Natur in allen Lebewesen die gleichen 20 Aminosäuren einsetzt. Cystein ist unter ihnen die biochemisch wohl empfindlichste Aminosäure; sie wird leicht von Sauerstoff und seinen aggressiven chemischen Verwandten, den sogenannten freien Radikalen, zerstört. Um zu untersuchen, ob der beobachtete Verzicht auf Cystein in der Tat etwas mit Sauerstoff zu tun haben könnte, haben wir unsere Analysen auch auf anaerobe Tiere ausgedehnt, also Tiere, die zur Energiegewinnung keinen Sauerstoff atmen müssen. Prinzipiell gelten alle freilebenden Tiere als aerob, wohingegen aber parasitische Würmer wie beispielsweise Schweinebandwürmer oder Trichinen fast ihr ganzes Leben lang auf Atmung verzichten und somit anaerob leben. Sie können sich dies deswegen erlauben, weil sie in anderen Lebewesen hausen und von diesen unfreiwillig mit ausreichend Nahrungsstoffen für die Energiegewinnung durch Gärung versorgt werden. In genau letzteren, anaerob lebenden Spezies war die zuvor beobachtete Cystein-Lebensdauer-Korrelation nun in der Tat außer Kraft gesetzt. Offenkundig macht der Verzicht auf Cystein also nur dann evolutionär Sinn, wenn Sauerstoff vorhanden ist und zur Energiegewinnung benutzt wird, was darauf hinweist, daß die oxidative Zerstörung der Aminosäure Cystein durch Sauerstoff in der Tat ein kritisches Problem auf dem Weg zur Langlebigkeit darstellt.

Warum scheinen nun nur mitochondriale Proteine im Sinne einer höheren Stabilität optimiert zu werden? Die bereits erwähnten Freien Radikale, die sich chemisch von Sauerstoff ableiten, haben ein noch weitaus höheres zerstörerisches Potential als Sauerstoff selbst. Sie entstehen in den Zellen in der Regel genau dort, wo Sauerstoff zur Energiegewinnung genutzt wird. Und dieser Ort ist fast ausschließlich das Mitochondrium, in welchem über 90% des eingeatmeten Sauerstoffs umgesetzt werden. In der Tat haben wir beobachtet, daß nur solche Proteine vom Verzicht auf Cystein betroffen sind, welche direkt in die Veratmung des Sauerstoffs im Mitochondrium involviert sind und sich also in der Zelle an demjenigen mikroskopischen Ort befinden, an welchem die mit Abstand meisten freien Radikale entstehen. Die Bedeutung der Cystein-Oxidation allein ist dabei offenbar so groß, daß man ihren Effekt auch vor dem Hintergrund des potentiellen Einflusses aller anderen 35000 Gene leicht zu erkennen vermag. Interessanterweise scheint die Cystein-Lebensdauer-Korrelation für alle Tiere universell zu

gelten, wobei der Speziestyp, Atmung einmal vorausgesetzt, irrelevant ist. Man könnte also möglicherweise auch für eine schon seit langem ausgestorbene Tierart deren maximale Lebensspanne abschätzen, wenn man nur ein hinreichend großes Stück der mitochondrialen DNA in Händen hätte. Und man müßte nicht einmal wissen, ob es sich wohl um ein Insekt, einen Fisch oder eine Schildkröte gehandelt haben mag, die Größenordnung der Lebensspanne wäre dennoch abzulesen.

5. Zusammenfassung

Aus den beschriebenen Beobachtungen der biochemischen Besonderheiten langlebiger Tiere kann man einige recht interessante Schlußfolgerungen ziehen. Erstens, es kommt auch in der Natur beim evolutiven Streben nach Langlebigkeit auf die Stabilität der Bausteine an, nicht nur auf deren permanenten Ersatz oder die prinzipielle Möglichkeit zur Reparatur. Jeder Techniker und Ingenieur, der langlebige technische Komponenten herstellt, würde hier wohl beipflichten. Zweitens, freie Radikale sind offenkundig Spezies, die das Leben verkürzen, indem sie das Zellmaterial zerstören. Leider aber muß angemerkt werden, daß durch diese Feststellung nicht notwendigerweise ausgesagt wird, daß Oxidationsverhinderer, also beispielsweise in Tablettenform eingenommene Antioxidantien wie Vitamin E, das Leben verlängern. Die Natur hat im Menschen und in anderen langlebigen Tieren unter offenbar großem Aufwand verschiedene Atmungsproteine einzeln und an jeweils vielen Stellen optimiert. Hätte sie dasselbe Ziel auch durch mehr oder bessere Antioxidantien erreichen können, hätte sie wohl eher diesen einfacheren Weg beschritten. Mangel an Vitamin E kann also zwar das Leben des einzelnen Menschen verkürzen, ein Überfluß an Vitamin E kann aber höchstwahrscheinlich nicht die maximale Lebensspanne des Menschen als Art verlängern. So wie fast alle wissenschaftlichen Erkenntnisse ziehen auch unsere Beobachtungen neue Fragen nach sich, von denen nur zwei kurz angedeutet seien. Der Mensch besitzt in den genannten 13 Atmungsproteinen fast kein Cystein mehr. Dieser Stabilitätsaspekt ist also final optimiert. Doch was kommt als nächstes? Welche Anpassungen haben noch längerlebige Spezies erfunden, um ihr noch höheres Maximalalter erreichen zu können? Würde man noch weitergehende Veränderungen in Riesenschildkröten finden, oder haben diese dann doch eher ihre Reparaturkapazität erhöht, eine Eigenschaft, die aus dem Genom bis heute leider noch nicht ablesbar wäre. Zweitens, was begrenzt denn nun in anaeroben Würmern, von denen viele etwa 10-30 Jahre alt werden, die Lebensspanne, wenn freie Radikale in diesen nur minimal auftreten? Ist es einfach nur die Kombination von sehr labilen Proteinen mit sehr wenigen, gerade noch meßbaren freien Radikalen? Oder könnte man in diesen Parasiten andere Faktoren der Lebenszeitbegrenzung identifizieren, die in aeroben Tieren zwar auch auftreten, aber dort im Meer der Oxidation fatalerweise übersehen werden?

