

Thomas Flatt¹

Die Evolution der Alterung

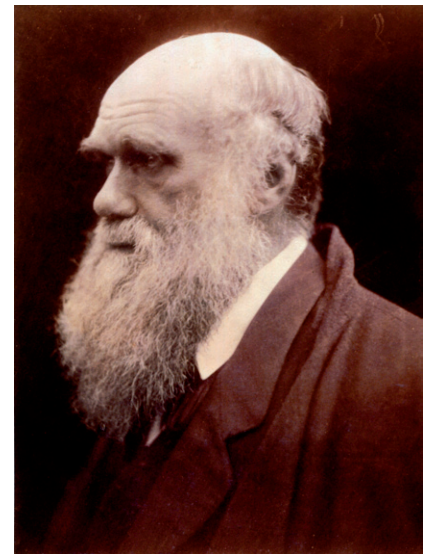
Die Frage, weshalb Organismen altern und sterben, stellt den Evolutionsbiologen vor ein Paradox: die natürliche Selektion maximiert den Fortpflanzungs- und Überlebenserfolg und produziert damit optimale Anpassungen von Organismen an ihre Umwelt, aber warum verhindert sie den nachteiligen Prozess der Alterung nicht?

Unter Alterung versteht der Biologe den Zerfall der physiologischen Funktionen mit zunehmendem Alter. Auf der Populationsebene manifestiert sie sich normalerweise als eine Abnahme der Fertilität und eine Zunahme der Mortalität. Die Alterung stellt uns vor ein Paradox: zum einen haben wir die Entwicklung von der befruchteten Eizelle zum fertigen Individuum, einen sehr komplizierten, stark regulierten Aufbauprozess; zum anderen haben wir den altersbedingten Zerfall der Körperfunktionen und den Tod. Wenn ein komplexer Entwicklungsprozess möglich ist, weshalb ist es dann

Prozessen spielen mehrere Faktoren eine Rolle, wie zum Beispiel Mutation, Rekombination, oder Zufallsänderungen in der Häufigkeit von Genvarianten. Der am besten bekannte Faktor ist jedoch – seit Darwin und Wallace – die natürliche Selektion. Die Selektion ist ein dynamischer Prozess, der immer dann in einer Population stattfindet, wenn sich Individuen aufgrund von erblichen Merkmalsunterschieden in ihren Überlebens- und Fortpflanzungsraten («Darwinian fitness») unterscheiden. Die Konsequenz ist, dass die Erbanlagen derjenigen Individuen, welche eine höhere «Fitness» haben, in der nächsten Generation mit einem grösseren Anteil vertreten sind. Die resultierende Veränderung der genetischen Zusammensetzung der Population geht mit einer Verschiebung in der Verteilung der äusserlichen Merkmale einher. Wenn zum Beispiel eine grössere Körpergrösse zu besserem Überleben und höherer Fortpflanzung führt, und falls es genügend erbliche Grössenunterschiede in der Population gibt, so wird die Grösse über die Generationen hinweg zunehmen. Das Prinzip der Selektion, welches unter gegebenen Bedingungen automatisch in Erscheinung tritt, ist die Haupttriebfeder für die oft komplexen Umweltanpassungen aller Organismen und für den Grossteil der biologischen Vielfalt in der Natur. Lässt sich auch die Existenz der Alterung im Rahmen der Evolutionsbiologie plausibel erklären?

Frühe Ideen zur Existenz der Alterung

Die Frage, weshalb die Alterung existiert, beschäftigt Philosophen, Denker und Wissenschaftler schon seit Jahrtausenden [1]. Einen der ersten Er-



Charles Darwin im Alter von 59 Jahren.
Foto: Julia Margaret Cameron

klärungsansätze lieferte der römische Dichter und Philosoph Lukrez (ca. 99–55 vor Christus), der postulierte, dass Alter und Tod deshalb existieren, weil sie Platz für die nächste Generation schaffen. Ähnlich argumentierte auch der deutsche Biologe August Weissmann noch im Jahre 1891: Möglicherweise fördert die natürliche Selektion die Evolution eines «Todesmechanismus», der sicherstellt, dass die Art überlebt, indem er Raum für die nächste, junge und fortpflanzungsfähige Generation schafft. Evolutionsbiologen nennen eine solche Erklärung «Gruppenselektion», d.h., es wird angenommen, dass Selektion stärker zwischen Gruppen als zwischen Individuen wirkt. Obwohl dies prinzipiell möglich ist, wissen wir heute, dass Selektion normalerweise viel stärker auf Unterschiede zwischen Individuen wirkt als auf Unterschiede zwischen Gruppen, unter anderem weil es oft viel mehr genetische und phänotypische

Wenn ein komplexer Entwicklungsprozess möglich ist, weshalb ist es dann nicht auch möglich, einen jungen Zustand auf ewig aufrechtzuerhalten?

nicht auch möglich, einen jungen, gesunden Zustand über das ganze Alter hinweg, wenn nicht gar auf ewig, aufrechtzuerhalten? Dem Evolutionsbiologen drängt sich somit die Frage auf, weshalb Organismen offenbar unausweichlich altern und sterben: Warum überhaupt gibt es die Alterung [1, 2]?

Evolution und natürliche Selektion

Evolution bezeichnet den Prozess der Veränderung der äusserlichen Merkmale («Phänotypen») und der genetischen Zusammensetzung einer Population von Lebewesen von Generation zu Generation. Bei evolutiven

¹ Prof. Dr. Thomas Flatt, SNF Förderungsprofessor, Department für Ökologie und Evolution, Universität Lausanne

sche Variation zwischen Individuen als zwischen Gruppen gibt. Lässt sich also eine bessere evolutionäre Erklärung für die Alterung, die auf dem plausibleren Mechanismus der Individual-Selektion basiert, finden? Wenn ja, wie und warum aber sollte die Selektion ein Merkmal fördern, das für das Individuum nachteilig ist und seine «Fitness» reduziert? Gelöst wurde dieses schwierige Problem, zumindest in seinen Grundzügen, in den 40er und 50er Jahren des letzten Jahrhunderts von J. B. S. Haldane, Peter B. Medawar und George C. Williams [1, 2, 3].

Die moderne, evolutionäre Erklärung der Alterung

Den Schlüssel zur Lösung des Problems fanden Haldane, Medawar und Williams in der Einsicht, dass die Stärke der natürlichen Selektion mit zunehmendem Alter abnimmt [1, 2]. Für viele Organismen in der Wildnis ist die Natur ein gefährlicher Ort: Überall lauern Fressfeinde, Konkurrenten, Pathogene, Krankheiten und Unfälle, die extrinsische Mortalitätsquellen darstellen. Die oft hohe extrinsische Mortalität führt dazu, dass bei vielen Arten die meisten Individuen bereits tot sind, bevor die Alterung überhaupt in Erscheinung treten kann: Die kumulative Wahrscheinlichkeit, dass ein Individuum in fortgeschrittenem Alter noch lebt und reproduktionsfähig ist, ist daher meist klein. Daraus ergibt sich auch, dass die Selektion mit zunehmendem Alter schwächer wird und nicht mehr effizient zwischen allfälligen Fitness-Unterschieden unter Individuen diskriminieren kann. Wenn also in der Population eine schädliche Mutation auftritt, deren schädliche Effekte erst spät im Alter auftreten (zu einem Zeitpunkt, wo die Träger der Mutation mit grosser Wahrscheinlichkeit schon tot sind), wird Selektion diese Mutation nicht «sehen» und eliminieren können. In einer Umwelt mit hoher extrinsischer Mortalität können sich solche Mutationen ungehindert ausbreiten und sich in der Population anhäufen. Diese Idee ist als Medawar's Mutationsakkumulations-Theorie bekannt. Williams hat diese Theorie im Jahre 1957 auf Mutationen

erweitert, die spät im Leben schädlich sind, die aber gleichzeitig früh im Leben die «Fitness» erhöhen: Solche Mutationen werden trotz der potentiellen Spätschäden, die sie verursachen (welche die meisten Individuen aber nie erleben, da sie bereits tot sind), durch die Selektion aufgrund ihrer Vorteile früh im Leben begünstigt (Williams' Theorie der «Antagonistischen Pleiotropie»). Eine verwandte Theorie, entwickelt von Tom Kirkwood, besagt, dass Selektion deshalb keine hohen (für unbegrenztes Leben notwendige) Investitionen in die Aufrechterhaltung der Körperfunktionen fördert, weil wegen der im Allgemeinen hohen extrinsischen Mortalität diese Investition nie amortisiert werden würde. Wenn jedoch die meisten Organismen in der Natur nicht altern, wie kommt dann die Alterung, mit der wir so gut aus unserem Leben vertraut sind, wieder ins Spiel? Die Alterung manifestiert sich, sobald die Umwelt sich ändert und die extrinsische Mortalität sich verringert (z.B. Abwesenheit von Räubern, oder bessere Hygiene und medizinische Versorgung beim Menschen): Da die Individuen nun länger leben können, bekommen sie die schädlichen Spätauswirkungen der obenerwähnten Mutationen zu spüren – sie altern [1, 2, 3].

Wie stimmig ist die evolutionäre Theorie der Alterung?

Die Gültigkeit der evolutionären Theorie der Alterung, die mathematisch von William D. Hamilton und Brian Charlesworth ausformuliert wurde, ist heute theoretisch wie auch experimentell sehr gut belegt [3]. Wir haben solide empirische Evidenz für die Existenz der Mutationsakkumulation sowie für den Mechanismus der «Antagonistischen Pleiotropie». Neuere Experimente und mathematische Modelle weisen sogar darauf hin, dass im Baum des Lebens die Alterung wohl universell auftritt, mitunter auch bei Bakterien und anderen Einzellern [4]. Was wir aber momentan noch nicht sehr gut erklären können, sind die grossen Unterschiede in der Schnelligkeit des Alterungsprozesses bei verschiedenen Arten [5]. Wie schon Aristoteles bekannt war, leben einige Arten sehr

Pourquoi vieillissons-nous ?

Le vieillissement signifie que l'état physiologique d'un sujet se détériore avec le temps. Ce phénomène nous confronte avec un paradoxe de la biologie de l'évolution: si la sélection naturelle garantit les meilleures capacités de survie et de reproduction, pourquoi ne s'oppose-t-elle pas au vieillissement et à la mort ? Cela fait des millénaires que les chercheurs et les philosophes, à commencer par Aristote, se penchent sur ce mystère. Nous savons aujourd'hui que dans le processus d'évolution, le vieillissement et la mort ne sont pas réglés de façon explicite – les biologistes Haldane, Medawar, Williams et Hamilton ont montré que le vieillissement n'est pas un mécanisme prévu dans la sélection pour améliorer les chances de «survie de l'espèce», et qu'il résulte de la diminution avec l'âge de l'effet de la sélection au sein d'un ensemble d'organismes qu'il s'agit de conserver dans un état de jeunesse, de bonne santé et de pleine capacité de reproduction. Plus tard les mathématiciens ont repris et élaboré cette théorie qui a également été confirmée du point de vue empirique. A l'heure qu'il est, nous sommes capables de saisir dans les grandes lignes les causes et effets du vieillissement et de les examiner en laboratoire expérimental, mais il nous reste du chemin à faire pour comprendre l'étonnante disparité des espèces en matière de longévité. Aristote lui aussi s'était déjà penché sur la question.

lange (z.B. gewisse Bäume, die Tausende von Jahren alt werden), während andere nur sehr kurz leben (wie die Eintagsfliege, die nach 30 Minuten stirbt). Bei manchen Arten scheinen Individuen also sehr langsam oder kaum zu altern, während bei anderen die Alterung viel schneller abläuft. Wir haben zwar einige qualitative Ideen dazu, weshalb das so sein könnte, aber noch keine allgemeingültige quantitative Theorie: Wie Aristoteles in seinem gleichnamigen Werk wundern wir uns immer noch über «De Longitudine et Brevitate Vitae» [3, 5].

Korrespondenz:
Thomas.Flatt@unil.ch

Referenzen

- 1 Rose, M.R. 1991. Evolutionary Biology of Aging. Oxford University Press, New York.
- 2 Fabian, D.K., Flatt, T. 2011. The Evolution of Aging. *Nature Education Knowledge* 3(3):9.
- 3 Flatt, T., Schmidt, P.S. 2009. Integrating evolutionary and molecular genetics of aging. *Biochimica et Biophysica Acta* 1790:951–962.
- 4 Ackermann, M., et al. 2007. On the evolutionary origin of aging. *Aging Cell* 6:235–244.
- 5 Jones, O.R., et al. 2013. Diversity of ageing across the tree of life. *Nature*, im Druck.