

Genetisches Erbe aus der Steinzeit beeinflusst unsere Chance, lange zu leben

Forschende der Uni Kiel haben die Evolutionsgeschichte des Langlebigkeitsgens APOE untersucht. Dazu analysierten sie Daten, die aus bis zu 12.000 Jahre alten menschlichen Skeletten gewonnen wurden.

Einen sehr großen Einfluss auf die Lebenserwartung hat unser Lebensstil, also zum Beispiel, ob wir uns viel oder wenig bewegen, rauchen oder übergewichtig sind. Auch andere äußere Faktoren wie soziale Kontakte, Umweltbedingungen oder Bildung sind wichtig. Darüber hinaus bestimmen auch unsere Gene mit, wie lange wir leben. Langlebigkeit beim Menschen heißt, bei relativ guter Gesundheit 95 Jahre und älter zu werden. „Den höchsten genetischen Beitrag zur Langlebigkeit haben Variationen im APOE-Gen“, sagt Professorin Almut Nebel vom Institut für Klinische Molekularbiologie (IKMB) an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU).

Das APOE-Gen liefert den Bauplan für Apolipoprotein E (APOE), das als Bestandteil von Lipoproteinen eine wichtige Rolle im Fettstoffwechsel spielt. Relevant für die Langlebigkeit sind die drei Varianten $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$. APOE $\epsilon 4$ ist mit einem sehr hohen Risiko für die Alzheimer Erkrankung verbunden und kann folglich die Lebenserwartung verkürzen. APOE $\epsilon 2$ dagegen erhöht die Chance langlebig zu werden und $\epsilon 3$ gilt als neutral.

In Europa sind die drei Varianten recht ungleich verteilt, so nimmt die Häufigkeit der ungünstigen Variante $\epsilon 4$ von Norden (22 Prozent) nach Süden (6 Prozent) hin ab. Auch die $\epsilon 2$ und $\epsilon 3$ Frequenzen variieren geografisch stark, wobei $\epsilon 3$ in der Regel die häufigste (mindestens 70 Prozent) und $\epsilon 2$ die seltenste Variante in einer Bevölkerung ist (maximal 12 Prozent). Wie es zu dieser Verteilung kam, hat ein Forschungsteam um Professorin Nebel erstmals mittels der Paläogenetik untersucht. Die Ergebnisse veröffentlichten sie vor Kurzem in der Fachzeitschrift *Aging Cell*. „Wir konnten zeigen, dass die heutige Verteilung der Varianten in Europa vor allem durch zwei große Einwanderungen vor 7.500 Jahren und vor 4.800 Jahren und den anschließenden Vermischungen von Bevölkerungsgruppen entstanden ist“, berichtet Erstautor Daniel Kolbe aus Nebels Arbeitsgruppe. „Die Unterschiede zwischen Nord- und Südeuropa können im Großen und Ganzen durch diese beiden demografischen Prozesse erklärt werden“, sagt Kolbe, der im Graduiertenkolleg (GRK) Translationale Evolutionsforschung (TransEvo) an der CAU promoviert.

Diese Erkenntnis ist neu. Bisher wurden die verschiedenen Häufigkeiten der drei Genvarianten hauptsächlich auf natürliche Selektion zurückgeführt. Diese Vermutung beruhte auf genetischen Daten heute lebender Menschen. „In unserer Arbeit haben wir DNA-Sequenzen aus archäologisch gut datierten Skeletten einbezogen. Diese erlauben uns, eine Zeitreise zu unternehmen und damit den möglichen Einfluss von Ereignissen in der Vergangenheit direkt zu erforschen“, so Kolbe. In die Auswertung flossen über 358 Datensätze von Knochenproben ein, die bis zu 12.000 Jahre alt sind. Daraus wurden die Häufigkeiten der APOE-Varianten in verschiedenen prähistorischen und mittelalterlichen Populationen Europas berechnet. Überraschenderweise hatten, laut Kolbe, die mobilen Jäger und Sammler der Steinzeit eine hohe Frequenz der aus heutiger Sicht schädlichen $\epsilon 4$ Variante (etwa 40 Prozent), während $\epsilon 2$ nicht nachweisbar war. Die ersten sesshaften Bauern hingegen wiesen eine sehr niedrige $\epsilon 4$ -Frequenz (etwa 4 Prozent) auf und eine hohe $\epsilon 3$ -Frequenz (etwa 91 Prozent).

„Diese Unterschiede sind wahrscheinlich als Anpassungen an die spezifischen Ernährungs- und Lebensweisen der beiden Gruppen entstanden“, so Kolbe. Aus modernen Studien ist bekannt, dass körperliche Aktivität das Risiko von $\epsilon 4$ -Trägern für die Alzheimer Erkrankung verringern kann. „Ob die Jäger und Sammler aufgrund von $\epsilon 4$ auch an der Alzheimer Erkrankung litten, werden wir wohl nie wissen. Aber es könnte sein, dass sie der schlechten Variante im wahrsten Sinne des Wortes davongelaufen sind, da sie täglich lange Strecken zu Fuß zurückgelegt haben“, erklärt Kolbe. „Unsere Studie unterstützt damit die Empfehlung, dass sich ein aktiver Lebensstil auszahlt, vor allem für die rund 15 Prozent der Deutschen, welche die $\epsilon 4$ Variante haben“. Im Gegensatz dazu scheinen $\epsilon 2$ und $\epsilon 3$ einen Vorteil für die ersten bäuerlich lebenden Menschen dargestellt zu haben. APOE $\epsilon 2$ könnte zu einer besseren Verdauung von stärkereicher Ernährung beigetragen haben, die häufig auf dem Speiseplan der Menschen stand, die Landwirtschaft betrieben haben. APOE $\epsilon 3$ wiederum begünstigte wahrscheinlich die Speicherung von Kalorien in Form von Fett als Reserve für schlechte Zeiten. Diese spezifischen Anpassungen stehen wohl nicht im Zusammenhang mit Langlebigkeit, die möglicherweise ein modernes Phänomen ist.

Die Studie untermauert, wie wichtig evolutionsbiologische Forschungsansätze für viele Herausforderungen der Neuzeit sind: „Unsere Ergebnisse zeigen, wie eine ungünstige genetische Prädisposition durch einen angepassten Lebensstil kompensiert werden kann, in diesem Falle ist dies vor allem für die alternde Bevölkerung heutzutage relevant“, erklärt Letztautorin Nebel, die schon lange die molekularen Grundlagen der Langlebigkeit erforscht.

Über das GRK TransEvo

Das Graduiertenkolleg TransEvo ist ein von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Graduiertenkolleg GRK 2501) gefördertes Graduiertenkolleg an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU). Ziel ist es, die Relevanz evolutionärer Prinzipien für angewandte Probleme zu untersuchen und zu fördern. Unbeabsichtigte Folgen menschlicher Eingriffe resultieren oft aus Handlungen, die die natürliche Auslese beeinflussen, zum Beispiel der Einsatz von Antibiotika oder Krebsmedikamenten in der Medizin, von Pestiziden in der Landwirtschaft oder menschliche Eingriffe in die Ökosysteme der Erde. Überraschenderweise werden evolutionäre Konzepte nur selten genutzt, um unser Verständnis für diese angewandten Herausforderungen zu verbessern und neue nachhaltige Lösungen zu entwickeln. Das übergreifende Ziel des Graduiertenkollegs TransEvo ist es, bei Doktoranden zwei Hauptkompetenzen zu schulen: die Nutzung von Wissen und Konzepten aus der evolutionsbiologischen Grundlagenforschung, um unser Verständnis für aktuelle Herausforderungen in angewandten Bereichen zu verbessern, und die Nutzung der neu gewonnenen Erkenntnisse, um unser Verständnis der Evolution zu bereichern.

Originalpublikation:

Kolbe D, da Silva NA, Dose J, Torres GG, Caliebe A, Krause-Kyora B, Nebel A. Current allele distribution of the human longevity gene APOE in Europe can mainly be explained by ancient admixture. Aging Cell. 2023 Mar 23:e13819. <https://doi.org/10.1111/accel.13819>

Weitere Informationen:

<http://www.ikmb.uni-kiel.de/research/longevity-ancient-dna-research>
<https://transevo.de>
<http://www.kls.uni-kiel.de>

Internet: www.uni-kiel.de Twitter: www.twitter.com/kieluni

Facebook: www.facebook.com/kieluni Instagram: www.instagram.com/kieluni