



Vorstand

Prof. Dr. Peter Herrlich
Wissenschaftlicher Direktor

Dr. Daniele Barthel
Administrativer Vorstand

Pressekontakt

Dr. Kerstin Wagner
Tel.: +49 (0)3641 – 65-6378
Fax: +49 (0)3641 – 65-6335
Email: koordinator@fli-leibniz.de

**Genetik der Lebenserwartung –
Kreuzungsexperimente mit kurzlebigen Fisch liefern
wichtige Hinweise**

Lebewesen können unterschiedlich alt werden; die Lebenserwartung wird dabei in hohem Maße durch ihre Gene bestimmt. Doch welche Gene sind das genau? Forscher des Leibniz-Instituts für Altersforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena haben im Genom eines sehr kurzlebigen Fisches erstmals Bereiche ausfindig gemacht, wo die Information für die Lebensdauer verschlüsselt ist. Kreuzungsexperimente kurzlebiger und langlebigerer Stämme des in Afrika beheimateten *Nothobranchius furzeri* – neuer Modellorganismus in der Altersforschung - lieferten dazu wichtige Hinweise. In der renommierten Fachzeitschrift “Aging Cell“ sind diese Ergebnisse jetzt publiziert (DOI: 10.1111/j.1474-9726.2011.00780.x).

Die Lebensspanne eines jeden Lebewesens wird durch genetische und umweltbedingte Faktoren bestimmt und variiert von Art zu Art sehr stark. Galapagos-Riesenschildkröten können zum Beispiel mehr als 200 Jahre alt werden; auch der Mensch mit einer Lebenserwartung von etwa 80 Jahren ist als langlebig anzusehen. Demgegenüber sind der Fadenwurm mit einem Durchschnittsalter von wenigen Wochen oder die Fruchtfliege mit ca. 45 Tagen ausgesprochen kurzlebig.

Ebenfalls eine extrem kurze Lebensspanne zeigt der aus Ostafrika stammende Fisch *Nothobranchius furzeri* (Türkiser Prachtgrundkärpfling), der als neuer Modellorganismus für die Erforschung des Alterns am Leibniz-Institut für Altersforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena genutzt wird. Die Lebensdauer von *N. furzeri* ist perfekt an das afrikanische Habitat angepasst und variiert zwischen 3 (kurzlebige Populationen, Regenzeit ca. 3 Monate) und 8 Monaten (langlebiger Populationen, Regenzeit mindestens 8 Monate). Selbst unter optimalen Bedingungen im Laboraquarium, also bei

ständiger Verfügbarkeit von Wasser und bester Fütterung, lebt der Fisch ähnlich kurz wie in Afrika. Die Information über die extrem kurze Lebensdauer muss also irgendwo im Genom (Erbgut; Gesamtheit der vererbaren Information) gespeichert sein.

Auf der Suche nach Bereichen im Genom, die Informationen für die Lebenserwartung von Organismen tragen, sind die Wissenschaftler des Leibniz-Instituts für Altersforschung nun erstmals einen großen Schritt vorangekommen. Die Jenaer führten Kreuzungsexperimente mit dem Fisch *N. furzeri* durch und zeichneten die Lebensspanne der Nachkommen (Tochtergenerationen: F1 und F2) auf. In Zusammenarbeit mit Prof. Andre Franke von der Christian-Albrechts-Universität in Kiel bestimmten sie anschließend in deren Genom eine Vielzahl genetischer Marker (eindeutig identifizierbare, kurze DNA-Abschnitte, deren Ort im Genom bekannt ist). Kollegen der Humboldt-Universität zu Berlin um Prof. Gudrun A. Brockmann halfen bei der Analyse der Daten.

„Bei unseren Kreuzungsexperimenten verpaarten wir kurzlebige mit langlebigeren Laborstämmen“, berichtet Dr. Jeanette Kirschner, die die Untersuchungen während ihrer Doktorarbeit in der AG Genomanalyse durchführte. „Die mittlere Lebensspanne der kurzlebigen Fische betrug 11 Wochen und die der langlebigeren Fische etwa 30 Wochen“. Die Nachkommen in der ersten Generation (F1) wiesen im Vergleich zu den Eltern eine mittlere Lebensspanne von etwa 22 Wochen auf. „Für uns ein deutlicher Hinweis darauf, dass die Lebenserwartung genetisch festgelegt ist und dabei nicht nur ein Gen eine Rolle spielt“, unterstreicht Dr. Matthias Platzer, Leiter der AG Genomanalyse am FLI.

Im nächsten Schritt wurden die F1-Geschwister untereinander verpaart. Die umfassende Analyse der DNA der F2-Kreuzungstiere ergab, dass bestimmte genetische Marker bei kurzlebigen Fischen häufiger als bei langlebigeren Fischen auftraten und umgekehrt. „Durch die systematische, genomweite Analyse dieser Marker konnten wir auf vier verschiedenen Chromosomen des *N. furzeri* Bereiche identifizieren, in denen sich mit großer Wahrscheinlichkeit genetische Determinanten für die Lebenserwartung befinden“, sind sich die Forscher vom FLI sicher. „Der Fisch *Nothobranchius furzeri* ist - neben der Maus - damit das einzige Wirbeltier, in dem bisher durch Kreuzung die Identifizierung solcher Regionen, die für das Lebensalter entscheidend sind, gelungen ist.“

Die identifizierten Genombereiche sind allerdings recht groß. „Sie beinhalten hunderte Gene, so dass die Identifizierung der ursächlichen Faktoren nun eine neue große Herausforderung darstellt“, merkt Dr. Kathrin Reichwald, Projektleiterin am FLI, an. „Mit unseren Kreuzungsexperimenten konnten wir jedoch zeigen, dass etwa zehn Faktoren für die Lebenserwartung von *N. furzeri* eine Rolle spielen“, so Reichwald weiter. Um diesen auf die Spur zu kommen, werden derzeit in den gefundenen Regionen alle Gene systematisch untersucht und auch Vergleiche mit nahe verwandten Fischarten durchgeführt. Damit konnte die Größe der bedeutsamen Bereiche bereits um etwa 40 Prozent reduziert werden.

"Außerdem arbeiten wir intensiv an der Sequenzierung des Genoms von *N. furzeri*; eine wesentliche Voraussetzung für die systematische Suche nach genetischen Determinanten für die Lebensspanne", erklärt Dr. Matthias Platzer. „Denn der Genom-Vergleich von kurz- und langlebigeren Prachtgrundkärpflingen kann Aufschluss über kleinste Unterschiede in der DNA-Sequenz und ihrer Bedeutung für die Lebenserwartung und Alternsprozesse geben“. Parallel dazu werden die Kreuzungsexperimente bereits mit anderen *N. furzeri* Eltern-Tieren wiederholt, um die aktuellen Befunde zu bestätigen und relevante genomische Bereiche weiter einzuengen. Gelingt es, die zugrundeliegenden Gene zu identifizieren, kann man durch deren gezielte Veränderung ihren Einfluss auf die Lebensspanne genauer untersuchen. Da sowohl Fisch als auch Mensch zu den Wirbeltieren gehören, gehen die Forscher davon aus, dass für die meisten in *N. furzeri* gefundenen Gene auch ein menschliches Pendant identifiziert werden kann. Ob diese Gene dann auch eine Rolle bei der Lebenserwartung des Menschen spielen und ob sie in Regionen menschlicher Chromosomen liegen, die bereits mit Langlebigkeit in Verbindung gebracht wurden? - Wir werden es sehen.

Kontakt:

Dr. Kerstin Wagner
Leibniz-Institut für Altersforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI)
Beutenbergstr. 11, 07745 Jena
Tel.: 03641-656378, Fax: 03641-656335, E-Mail: koordinator@fli-leibniz.de

Originalpublikation:

Kirschner J, Weber D, Neuschl C, Franke A, Böttger M, Zielke L, Powalsky E, Groth M, Shagin D, Petzold A, Hartmann N, Englert C, Brockmann GA, Platzer M, Cellerino A, Reichwald K: Mapping of quantitative trait loci controlling lifespan in the short-lived fish *Nothobranchius furzeri* - a new vertebrate model for age research. *Aging Cell.* (2011), DOI: 10.1111/j.1474-9726.2011.00780.x.

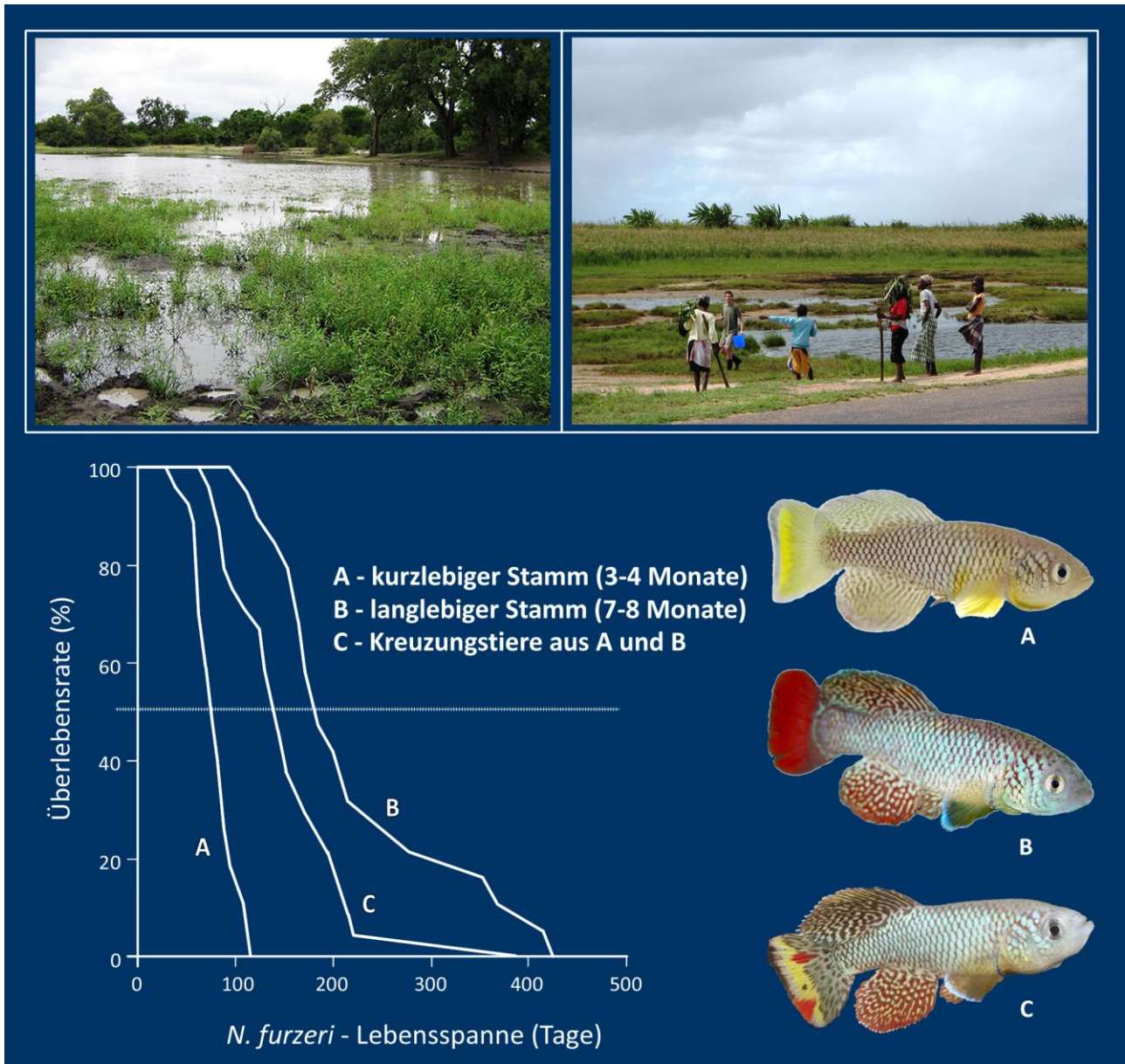


Bild:

Kreuzungsexperimente kurz- und langlebiger Stämme von *Nothobranchius furzeri* (Türkiser Prachtgrundkärpfling) – einem Fisch aus Ostafrika, der sich mit seiner Lebensdauer an die unterschiedlich langen Regenzeiten angepasst hat. Kurzlebige Fische kommen aus Simbabwe; langlebige Fische aus Mosambik. Selbst bei optimalen Bedingungen im Laboraquarium – bei ausreichend Wasser und bestem Futter - ändert sich die Lebensspanne der Fische nicht. (Grafik: K. Wagner / FLI; Foto: K. Reichwald / FLI)

Hintergrundinfo

Der Türkise Prachtgrundkärpfling (*Nothobranchius furzeri*), ein Fisch aus Ostafrika, lebt in saisonalen Gewässern und hat sich mit seiner Lebensdauer an die unterschiedlich langen Regenzeiten angepasst. Kurzlebige Fische kommen ursprünglich aus Simbabwe und haben eine Lebenserwartung von 3-4 Monaten; langlebigere Fische stammen aus Mosambik und leben etwa 7-8 Monate. Selbst unter optimalen Bedingungen im Laboraquarium ändert sich die Lebensspanne der Fische nicht.

Der *N. furzeri* dient den Wissenschaftlern am FLI als neuer Modellorganismus für die Erforschung des Alterns. Seine Kurzlebigkeit ermöglicht es, die biologischen Veränderungen beim Altern in kürzester Zeit zu beobachten. Im Gegensatz zu anderen kurzlebigen Modellorganismen, wie z.B. der Fruchtfliege (*Drosophila melanogaster*) oder dem Fadenwurm (*Caenorhabditis elegans*), steht *N. furzeri* dem Menschen evolutionär sehr viel näher.

Auch für pharmakologische Untersuchungen ist die kurze Lebensspanne von *N. furzeri* von Interesse, da man z.B. - im Gegensatz zur Maus - viel schneller feststellen kann, ob eine chemische Substanz Einfluss auf die Lebensdauer hat. Darüber hinaus ist es auch seit kurzem möglich, *N. furzeri* genetisch zu verändern; ein wichtiges Verfahren, um zu untersuchen, ob dadurch Alternsprozesse beschleunigt oder aufgehalten werden können.

Genetische Marker sind kurze, hochvariable Bereiche im Genom (Erbgut), die für jeden Fisch spezifisch sind. Informative Marker unterscheiden sich in kurz- und langlebigeren Fischen. Wenn die Lebensspanne genetisch festgelegt ist, kann man davon ausgehen, dass bestimmte Marker häufiger bei kurzlebigen Fischen und andere Marker häufiger bei langlebigeren Tieren auftreten.

Das Leibniz-Institut für Altersforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena ist das erste deutsche Forschungsinstitut, das sich seit 2004 der biomedizinischen Altersforschung widmet. Über 330 Mitarbeiter aus 25 Nationen forschen zu molekularen Mechanismen von Alterungsprozessen und altersbedingten Krankheiten. Näheres unter www.fli-leibniz.de.

Zur Leibniz-Gemeinschaft gehören zurzeit 86 Forschungsinstitute und Serviceeinrichtungen für die Forschung sowie drei assoziierte Mitglieder. Die Ausrichtung der Leibniz-Institute reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Sozial- und Raumwissenschaften bis hin zu den Geisteswissenschaften. Leibniz-Institute arbeiten strategisch und themenorientiert an Fragestellungen von gesamtgesellschaftlicher Bedeutung. Bund und Länder fördern die Institute der Leibniz-Gemeinschaft daher gemeinsam. Näheres unter www.leibniz-gemeinschaft.de.