

Koevolution und die Rote Königin

Paul Schmid-Hempel, Zürich

Zusammenfassung

Was ist dafür verantwortlich, dass genetische Variation in natürlichen Populationen aufrechterhalten wird? Neuere Ergebnisse zeigen, dass die schnell ablaufende Koevolution zwischen Wirten und ihren Parasiten ein wichtiger derartiger evolutiver Prozess ist. Dabei interagieren die Genotypen von Wirten und Parasiten in enger Weise und so, dass negativ-frequenzabhängige Selektion entsteht. Dieser Prozess ist vermutlich auch eine der Ursachen für die Evolution und Aufrechterhaltung sexueller Fortpflanzung.

Coevolution and the Red Queen

What is responsible for the maintenance of genetic variation in natural populations? Recent results suggest that the rapidly progressing coevolution between hosts and their parasites is one such important evolutionary process. The genotypes of hosts and parasites thereby interact closely and such that negative frequency-dependent selection emerges. This process is presumably also one of the reasons for the evolution and maintenance of sexual reproduction.

Key words: Wirt-Parasit-Interaktion – Selektion – Genotyp – sexuelle Fortpflanzung

«... *It is much easier for a mouse to get a set of genes which enable it to resist Bacillus typhimurium than a set which enable it to resist cats...*» (HALDANE, 1949, p. 70).

1 SELEKTION UND VARIATION

Der bedeutende englische Evolutionsbiologe J.B.S. Haldane war der erste, welcher im Jahre 1949 mit einer einfachen Bemerkung ein altes Problem der Biologie einer Lösung näher rückte (HALDANE, 1949). Doch was ist das Problem und welche Antworten gibt es darauf?

Eine der wichtigsten Eigenschaften biologischer Systeme ist die Vielfalt der Erscheinungen. Man denke nur an die Vielzahl der Insekten- oder Vogelarten, welche unseren Planeten bewohnen. Im Sinne von Haldane ist aber nicht diese Vielfalt gemeint, sondern die Unterschiede zwischen Individuen innerhalb einer Population. Zu sehen sind diese Unterschiede etwa in den Körperfärbungen oder Körpergrössen von Individuen, die zu derselben Population gehören. Man spricht hier von der Variation in einem bestimmten Merkmal, speziell von der phänotypischen Variation (d. h. der Variation in den Erscheinungen). Weitere bekannte Beispiele sind die Zahl und Anordnung der Punkte auf den Flügeldecken von Marienkäfern, die individuelle Zeichnung auf der Schwanzflosse von Walen oder unterschiedliche Farbvarianten von Blüten innerhalb der gleichen Orchideenpopulation.

Für diese Variation gibt es verschiedene Ursachen, doch es war der grosse Geniestreich von Charles Darwin, die grundlegende Bedeutung von Variation für die biologische Evolution erkannt zu haben. Nur wenn die natürliche Selektion überhaupt zwischen verschiedenen Varianten auslesen kann, ist eine evolutive Veränderung möglich. Beispielsweise können grosse Individuen bessere Chancen haben, eine Periode der Trockenheit zu überleben, da sie relativ zu ihrem Körpergewicht mehr Fettvorräte einlagern können. Als Resultat der Selektion durch den Umweltfaktor «Dürre» kann die durchschnittliche Körpergrösse in der Population ansteigen. Hier setzt nun Darwin's zweites Postulat ein: Nur wenn zumindest ein Teil der Variation in der Körpergrösse auch erblich ist, führt die Wirkung der natürlichen Selektion zur biologischen Evolution in diesem Merkmal. Anders gesagt, nur wenn überdurchschnittlich grosse Eltern auch überdurchschnittlich grosse Nachkommen haben, das Merkmal «Körpergrösse» also erblich ist, führt die Selektion auch zu einer Verschiebung in den dafür verantwortlichen Faktoren. Solche Faktoren sind die Gene, welche für das Merkmal «Körpergrösse» zuständig sind. Genauer gesagt, gibt es in einer Population in der Regel mehrere Varianten des gleichen Gens, die so genannten Allele. Allele kodieren also für das gleiche Merkmal jedoch in unterschiedlicher Ausprägung. Ein Allel *A* würde beispielsweise zu einer grossen Körpergrösse führen, ein anderes Allel *B* zu einer kleinen Körpergrösse. Die Gesamtheit der entsprechenden

Allele in einer Population repräsentieren die genotypische Variation für ein bestimmtes Merkmal. Der soeben beschriebene Selektionsprozess führt dazu, dass sich die relativen Häufigkeiten der Allele *A* und *B* zugunsten von *A* (grosse Körpergrösse) verschieben. Auf dieser Ebene ist also Evolution gleichbedeutend mit einer Verschiebung in den Häufigkeiten von Genen (Allelen) innerhalb einer Population.

Das Vorhandensein alternativer Gene in einer Population, also die genotypische Variation, die ihre Entsprechung in der phänotypischen Variation eines Merkmals hat, ist die Basis für das Evolutionsgeschehen, da dies gleichzeitig das Rohmaterial für die Selektion wie auch die Kontinuität der genetischen Information durch Vererbung ermöglicht. Es sei hier angemerkt, dass der Weg von der genetischen Information, wie sie als Sequenz der Nukleotide auf der DNA festgehalten ist, zum eigentlichen Merkmal wie Körpergrösse wesentlich komplizierter ist, als hier skizziert. Insbesondere wird das Merkmal auch nicht ausschliesslich durch die Gene, sondern ebenso durch die Umweltbedingungen bestimmt. Individuen, die mit einer guten Nahrungsversorgung aufwachsen, werden grösser sein als solche, die unter Nahrungsmangel leiden. Für die vorliegende Diskussion ändern diese Komplikationen jedoch wenig an der zentralen Argumentation, weshalb wir uns auf die simplifizierte Formel «ein Gen – ein Merkmal» beschränken können. Der englische Genetiker R.A. Fisher konnte in den 1930er Jahren anhand theoretischer Überlegungen überdies zeigen, dass die Geschwindigkeit der evolutiven Veränderung eines Merkmals unter der Wirkung von Selektion direkt proportional der genetischen Variation ist (FISHER, 1930). Ist die Variation gross, kann sich das Merkmal rasch verändern, ist die Variation klein, ist auch die Rate der Veränderung klein.

Doch wo liegt nun das Problem? Der eben beschriebene Prozess der Selektion gegen kleine Individuen führt dazu, dass nach einer ersten Runde nur ein Teil der möglichen Typen, nämlich die grösseren, überleben. Dies ist ein Vorgang der Anpassung oder Adaptation, wie ihn Darwin beschrieb. Auf der genetischen Ebene hat sich durch den Selektionsvorgang die zur Verfügung stehende Variation aber ebenfalls verkleinert, da ja angenommen wurde, dass das entsprechende Merkmal eine gewisse Erblichkeit aufweist. Schreibt man diesen Prozess nun in die Zukunft fort, so wird sofort ersichtlich, dass Evolution durch natürliche Selektion dazu führen müsste, dass die verfügbare Variation, speziell die verfügbare genetische Variation, langsam aber sicher kleiner wird. Selektion führt also per Definition zu einer Erosion der genetischen Variation und – *ceteris paribus* – schliesslich zu einer so kleinen Restvariation, dass nach Fisher's fundamentalem Prinzip das Evolutionsgeschehen selber zum Stillstand kommen müsste. Es wä-

ren dann nur noch die optimal angepassten Typen übrig geblieben.

Dieser simplen Erwartung widersprechen zwei augenfällige Tatsachen. Einerseits hat über fast vier Milliarden Jahre kein nennenswerter Stillstand der Evolution stattgefunden und andererseits weiss man heute, dank moderner Methoden, dass natürliche Populationen in der Regel eine erstaunlich hohe genetische Variation aufweisen. Haldane's Problem liegt also darin zu verstehen, welche Prozesse dafür sorgen, dass genetische Variation in Populationen gegen die erodierende Wirkung der natürlichen Selektion aufrechterhalten wird.

2 ERHALTUNG VON VARIATION

Eine offensichtliche Quelle, welche für «Nachschub» an genetischer Variation sorgt, ist die Mutation. Durch Mutation kann ein Allel in ein anderes mutieren (d. h., eine genetische Variante durch eine andere ersetzt werden), oder es kann ein ganz neues Allel entstehen, das noch nie vorhanden war. Mutation ist in der Tat der Urquell aller neuer Variation in natürlichen Populationen, doch gegenüber der Selektion ist sie eine eher schwache Kraft im Evolutionsgeschehen. Nur etwa eine aus einer Million Zellteilungen führt zu einer Gamete, die für ein bestimmtes Merkmal ein abgeändertes Allel trägt (d. h., ein mutantes Ei oder Spermium; HARTL und CLARK, 1989). Solch seltene Ereignisse können eine wichtige Rolle spielen bei Organismen, die sehr grosse Populationen bilden, z. B. bei Viren oder Bakterien. Bei Organismen wie Säugetieren oder Vögeln ist der Effekt allerdings eher bescheiden. Zwar ist es möglich, dass ein gewisses Merkmal durch die Balance zwischen Mutation (welche das Merkmal in jeder Generation neu erzeugt) und Selektion (welche das Merkmal in jeder Generation wieder eliminiert) erhalten bleibt, doch geschieht dies auf tiefem Niveau. Beispielsweise kann die Mutations-Selektions-Balance eine Erbkrankheit wie die Zystische Fibrose theoretisch auf einem permanenten, aber sehr tiefen Niveau von 0,5 Prozent in der menschlichen Bevölkerung aufrechterhalten. Haldane's Bemerkung war aber auf die vorhandene grosse genetische Variation gemünzt, vor allem in den Allelen, welche die biochemischen Prozesse eines Organismus steuern. Dieses Ausmass an Variation lässt sich schlecht durch einen simplen Prozess wie die Mutations-Selektions-Balance erklären. Welche Alternativen gibt es?

Falls sich in unserem Modellbeispiel das Selektionsregime eines Tages ändert, so dass statt grosse nun die kleinen Individuen bessere Überlebenschancen aufweisen, wird der Evolutionsvorgang entsprechend umgekehrt. Die durchschnittliche Körpergrösse in der Population nimmt nun wieder ab, und die

entsprechenden Allele, welche Kleinwuchs verursachen, werden zulasten derjenigen, welche Grosswuchs verursachen, wieder häufiger werden. Das kann zum Beispiel dann geschehen, wenn nach einer Reihe von Trockenjahren eine Reihe von Jahren mit vielen Niederschlägen folgt. Etwas später könnten wiederum einige Dürrejahre zu erwarten sein, und schon kehrt sich die Richtung der Evolution erneut um. Als Resultat einer solchen periodischen Änderung der Selektionsrichtung würde die genetische Variation für das Merkmal «Körpergrösse» im Hin und Her der Umweltbedingungen über längere Zeit aufrechterhalten, nämlich dadurch, dass keines der beiden alternativen Allele je verschwindet. In der Tat lässt sich theoretisch zeigen, dass ein solches Szenario in der Lage ist, genetische Variation gegenüber der Wirkung der natürlichen Selektion zu erhalten. Allerdings sind die dafür notwendigen Bedingungen relativ streng. Auch ist die relative Geschwindigkeit, mit der einerseits die Selektion jede Variation eliminiert und andererseits die Häufigkeit, mit der die entsprechenden Umweltänderungen auftreten, entscheidend.

3 SELEKTION DURCH KOEVOLUIERENDE PARASITEN

An dieser Stelle ist nun Haldane's Bemerkung fruchtbar geworden. Er erkannte, dass es eine bestimmte Kategorie von Wechselwirkungen gibt, welche die geforderte Häufigkeit und Stärke gegensätzlicher Selektionsrichtungen mit Leichtigkeit bewerkstelligt. Gemeint ist die Interaktion und die daraus resultierende Koevolution von Wirten und ihren Parasiten. In diesem koevolutiven Geschehen passt sich der Parasit laufend auf die Abwehr des Wirtes an, und der Wirt versucht, diesem Anpassungsprozess zu entfliehen.

Ein eindrückliches Beispiel liefert die Antibiotika-Resistenz von Krankheitserregern. Viele Stämme der Tuberkulose sind resistent gegen ein bestimmtes Antibiotikum. Diese Stämme sind in der Lage, ein entsprechendes Antibiotikum durch ihre biochemischen Waffen zu neutralisieren. Zeigen sich Resistenzen solcher Art, wird der Wirt – hier vertreten durch den Hausarzt – zu einem anderen Antibiotikum greifen, in der Hoffnung, dass der entsprechende Stamm nicht resistent ist gegen dieses andere Mittel. Dies funktioniert meistens, jedoch nur bis der Stamm sich an den durch das neue Medikament verursachten Selektionsdruck angepasst hat und gegen das neue Mittel resistent geworden ist. Schneller geht es, wenn ein anderer Stamm, welcher diese Resistenz schon hat, sich ausbreitet und der Arzt wiederum Resistenz feststellt und neuerdings das Mittel wechseln muss. Was im vorherigen Beispiel die Dürre- und nassen Jahre waren, ist nun hier die abwech-

selnde Anwendung verschiedener spezifischer Antibiotika. In der Population der Krankheitserreger führt dies zu einer Aufrechterhaltung der genetischen Variation, also der Stämme, die unterschiedlich resistent sind. Nebenbei sei erwähnt, dass sich heute einige Stämme des Tuberkuloseerregers (das Bakterium *Mycobacterium tuberculosis*) an alle verfügbaren Antibiotika gleichzeitig angepasst haben (sog. mehrfach-resistente Stämme) und deshalb ausserordentlich schwer zu bekämpfen sind.

4 DER «RED QUEEN»-PROZESS

Wichtiger für unsere Diskussion ist nun die Tatsache, dass eine derartige Koevolution zwischen Wirt und Parasit spiegelbildlich auch zu einer Aufrechterhaltung der Variation beim Wirt führt. Im Beispiel der Tuberkulose ist die Variation das Repertoire der verfügbaren Antibiotika. Menschen unterscheiden sich aber auch in ihrer natürlichen Widerstandskraft gegen bestimmte Typen von Erregern. In dieser Hinsicht verhalten sich menschliche Populationen genau gleich wie natürliche Populationen von Insekten oder Schnecken. In der Tat kennt man natürliche Variation gegen Parasiten von fast allen Fällen, in denen dies untersucht wurde (Abb. 1). Ausserdem ist bekannt, dass diese Variation zu einem sehr grossen Teil auf genetischer Variation beruht, und zwar sowohl auf seiten des Parasiten wie auch des Wirtes.

Der Prozess, der gerade beschrieben wurde, ist auch als «Red Queen»-Prozess bekannt geworden. Basierend auf der ursprünglichen Idee von J.B.S. Haldane wurde das Konzept in den späten 1970er und 1980er Jahren genauer formuliert. Massgebend beteiligt daran waren Evolutionsbiologen und Genetiker wie J. Jaenike, D. A. Levin, B. C. Clarke, G. Bell (BELL, 1982) und vor allem W.D. Hamilton, der Entdecker des Prinzips der Verwandtschafts-Selektion (HAMILTON, 1975; SCHMID-HEMPEL, 2001). Das Konzept kann visualisiert werden durch eine Anzahl von Allelen in der Parasitenpopulation und eine entsprechende Anzahl von Allelen in der Wirtspopulation. Die Entsprechung liegt darin, dass ein bestimmtes Allel a des Parasiten in der Lage ist, Wirte mit dem entsprechenden Allel A zu infizieren und damit die Überlebens- und Reproduktionschancen des Wirtes zu reduzieren. Entsprechend würden die Allele b und B , c und C usw. aufeinander «passen». Eine unausweichliche Folge dieser Situation ist, dass häufige Wirtstypen einen überproportionalen Nachteil haben, da sie von den entsprechenden, viel zahlreicheren Parasiten leicht gefunden und infiziert werden können. Umgekehrt haben seltene Wirtstypen einen überproportionalen Vorteil, da ihre Seltenheit vor Infektionen schützt. Ein solches Selektionsregime wird als negativ-frequenzabhängige Selektion bezeichnet, d. h., die Fit-

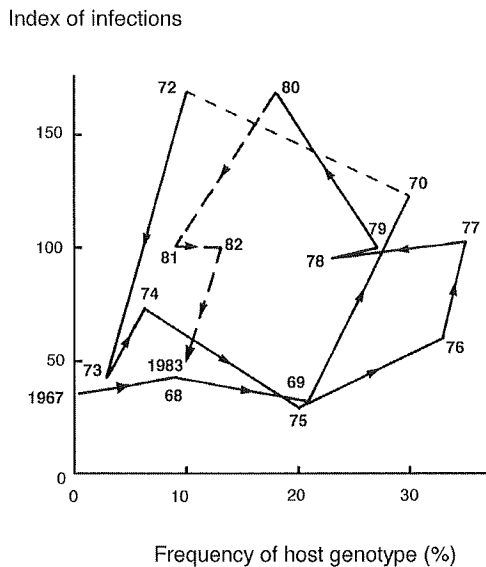


Abb. 1. Der evolutive Zyklus von Gerste und dessen Pilzparasiten (Mehltau). Die Grafik zeigt auf der horizontalen Achse den Anteil der Ackerfläche in England, welche mit einer bestimmten Gerstensorte (*Mla12*) bepflanzt wurde. Die vertikale Achse stellt einen Index des Befalls durch Mehltau dar. Über die Jahre 1968 bis 1983 ergibt sich ein evolutiver Zyklus, so dass eine Zunahme in der Häufigkeit der Gerstensorte in wenigen Jahren zu einem zunehmenden Befall durch den entsprechenden Mehltau führt. Als Folge davon verliert diese Gerstensorte ihren Ertragswert, und die Bauern stellen auf eine andere resistente Sorte um. Als Folge sinkt der Anteil der bebauten Fläche von *Mla12*, um nach einigen Jahren, wenn der entsprechende Mehltau wieder abgenommen hat, wieder zuzunehmen. Dieser Zyklus entspricht den Erwartungen des «Red Queen»-Prozesses, obwohl hier die Entscheide der Bauern die Häufigkeit der Wirte bestimmen.

Fig. 1. The evolutionary cycle of barley and mildew its fungal parasite. The horizontal axis shows the proportion of available farmland in England that was planted with a given barley variety (*Mla12*). The vertical axis is an index of infection by mildew. Between 1968 and 1983 an evolutive cycle emerges, such that an increase in the frequency of barley is followed by an increase in the levels of infection within a few years. As a consequence, this barley variety loses its economic value and is replaced by a different, resistant variety. The proportion on *Mla12* decreases only to increase again after a few years when the corresponding mildew has decreased. This cycle corresponds to expectations from the Red Queen process, although here the farmers' decisions determine the frequency of the host. Reprinted from BARRETT (1988) (Fig. 2), with permission.

ness eines Typs steigt an, je seltener dieser Typ in der Population ist. Es ist die Koevolution mit Parasiten, welche ein solches paradoxes Selektionsregime über unbestimmte Zeit aufrechterhalten kann.

Um dies zu sehen, müssen wir uns nur ansehen, was von Generation zu Generation passiert. Sind in der ersten Generation *A*-Wirte häufig und *a*-Parasiten selten, so werden sich *a*-Pa-

rasiten vermehren, weil sie viele *A*-Wirte finden. Einige Generationen später sind *a*-Parasiten so häufig geworden, dass es nun ein Nachteil ist, ein *A*-Wirt zu sein. Als Folge wird die Häufigkeit der *A*-Wirte in der Population abnehmen. *B*-Wirte dagegen (welche von den *A*-Wirten zunächst verdrängt wurden) nehmen zu, da die *b*-Parasiten ihrerseits in der Zwischenzeit von den *a*-Parasiten verdrängt wurden. Solange die *B*-Wirte selten waren, war ihnen ein Vorteil gewiss. Jetzt nehmen sie zu in ihrer Häufigkeit und werden damit wieder ein leichtes Ziel für die *b*-Parasiten. Als Resultat werden die *B*-Wirte wieder abnehmen und die *A*-Wirte kommen wieder hoch. Dieses Spiel wiederholt sich über weitere Generationen, wobei die Parasiten stets hinter den Wirten hereilen, die entsprechenden Typen (*A* und *a*, *B* und *b* usw.) mit einer gewissen Zeitverzögerung denselben Zyklus aufweisen.

Obwohl hier durch Mutation keine neuen Typen entstehen (es bleibt immer bei den *A*-, *B*-, *a*- und *b*-Typen), läuft hier Evolution ab – die relativen Häufigkeiten der Typen verschieben sich über die Generationen (genauso wie Dürrejahre die Population nach grösseren Körpergrößen verschiebt und Nassjahre das Umgekehrte tun). Die Tatsache, dass nach einiger Zeit die Population wieder gleich zusammengesetzt ist wie am Anfang, also die Allele *A* und *B* wieder gleich häufig sind, spielt dabei keine Rolle. Im Gegensatz zu einem Wettrüsten, etwa zwischen der zunehmenden Schalendicke von Muscheln und den immer grösseren Scheren der räuberischen Krabben, führt der «Red Queen»-Prozess nicht unbedingt zu einem echten Fortschritt im Evolutionsgeschehen. Stattdessen drehen sich Wirt- und Parasitenpopulation im Kreise. Jeder ändert sich so schnell er kann, dennoch bleiben beide Populationen sozusagen «an Ort».

Genau dieses Bild ist es auch, welches dem Prozess den Namen gegeben hat. Die «Red Queen» oder Rote Königin ist eine Figur aus der Traumwelt von Lewis Carroll's Alice und ihrem Wunderland (*Through the Looking Glass*). Im tiefen Wald trifft Alice auf die Rote Königin, welche sie bei der Hand nimmt. In immer schnellerem Tempo bewegen sich beide durch den Wald, bis Alice erstaunt feststellt, dass trotz ihres horrenden Tempos die Bäume sich nicht bewegen. Die Rote Königin: «...Now, here [in this country], you see it takes all the running you can do, to keep in the same place...» (*Through the Looking Glass*, p. 42). Genauso «rennen» Wirt und Parasit im Laufe ihrer Koevolution voneinander davon und kommen dabei doch nicht vom Fleck. Es reicht gerade 'mal, um nicht eingeholt zu werden. Ein wichtiger Nebeneffekt des Prozesses ist jedoch, dass weder die *A*- noch die *B*-Wirte je ganz verschwinden. Jedesmal, wenn sie selten werden, erhalten sie wiederum einen Vorteil (durch die negativ-frequenzabhängige Selekti-

on) und können sich wieder erholen. Die (genetische) Variati-
on wird so durch Koevolution aufrechterhalten.

5 DAS RÄTSEL DER SEXUELLEN FORTPFLANZUNG

W. D. Hamilton war einer der ersten, der erkannte, dass der «Red Queen»-Prozess noch ein anderes, bis heute schlecht verstandenes biologisches Phänomen erklären könnte. Die Rede ist von der geschlechtlichen Fortpflanzung (sexuelle Reproduktion). Gemessen an der Anzahl der Arten und der Verbreitung dieses Phänomens in verschiedenen Tier- und Pflanzengruppen ist die sexuelle Reproduktion ganz offensichtlich eine äusserst erfolgreiche Erfindung der Natur. Dabei ist auch die ungeschlechtliche asexuelle (parthenogenetische) Fortpflanzung keineswegs selten. Viele Organismen pflanzen sich asexuell fort und bilden klonale Populationen. Beispiele finden sich sowohl bei den Einzellern bis hin zu Baumarten des Hochgebirges und zu Eidechsen (BELL, 1982).

Aus evolutionsbiologischer Sicht ist sexuelle Reproduktion, verglichen mit der alternativen asexuellen Reproduktion, eine sehr ineffiziente Strategie. Dafür gibt es mindestens zwei Gründe. Einerseits benötigen sexuelle Organismen pro Nachkommen jeweils zwei Eltern statt nur einen Elter. Anders gesagt, damit im statistischen Durchschnitt eine Mutter eine Tochter hat, muss sie zwei Nachkommen hochziehen, nämlich einen zusätzlichen Sohn. In diesem Sinne sind Männchen ein überflüssiger Ballast, dem nur die Rolle zufällt, die Eier der nächsten Generation zu befruchten. J. Maynard Smith hat dies als die zweifachen Kosten der sexuellen Reproduktion bezeichnet.

In der Tat ist dieser zweifache Nachteil sehr gravierend. Nach nur einer Generation sollte eine asexuelle Mutter doppelt soviele Töchter hinterlassen haben wie eine sexuell sich fortpflanzende Mutter (welche immer noch Söhne mitproduziert). Nach zwei Generationen ist das Verhältnis auf das Vierfache gestiegen, nach drei Generationen auf das Achtfache und so weiter. Es ist leicht zu sehen, dass schon nach einigen wenigen Generationen die sexuellen Varianten gegenüber den asexuellen Typen zur völligen Bedeutungslosigkeit degradiert würden. Aber es kommt noch schlimmer.

Sexuelle Reproduktion ist unmittelbar mit dem Vorgang der genetischen Rekombination verknüpft (Abb. 2). Im Laufe der Entwicklung der Gameten (Spermien und Eier) wird in der Meiose der diploide (doppelte) Gensatz der elterlichen Zellen auf den haploiden (einfachen) Satz der Gamete reduziert. Damit entsteht aus der Fusion zweier haploider Gameten wiederum eine diploide Zygote, aus der sich ein normaler diploider Nachkomme entwickelt. Nicht genug damit, dass diese Re-

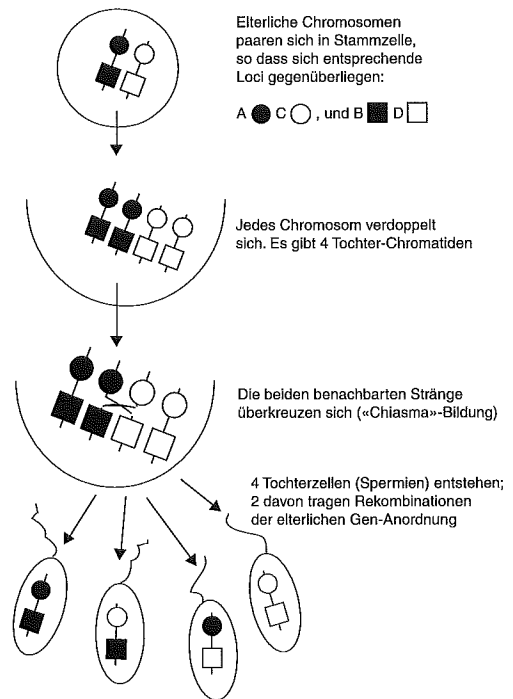


Abb. 2. Das Prinzip der Rekombination. Kreise und Quadrate symbolisieren Allele an zwei verschiedenen Genorten.

Fig. 2. The principle of recombination. Circles and squares represent alleles at two different loci.

duktion in der Meiose erfolgt, dabei werden auch die (Gross-) elterlichen Gene noch übers Kreuz miteinander rekombiniert. Dabei wird zum Beispiel ein Gen, welches der Elter von seiner Mutter geerbt hat, mit dem entsprechenden Gen, das vom Vater stammt, ausgetauscht. Die entstehende Gamete erhält also nicht nur eine simple Kopie des väterlichen oder mütterlichen Erbes des Elter, sondern eine Kombination von verschiedenen Genen aus beiden Elternteilen. Sind diese Gene in ihrer Funktion unterschiedlich (d. h., sind es echte Allele), so wird die Gamete eine neue Kombination von Möglichkeiten in die nächste Generation weitertragen. Als Resultat wird auch die Zygote mit einiger Wahrscheinlichkeit neuartige Kombinationen von Genen tragen, die im Nachkommen zu anderen Eigenschaften führen, als diese in den Eltern zu finden waren.

Widerspricht dies nicht dem Prinzip der Erbllichkeit? Nein, denn es stimmt nach wie vor, dass ein Nachkomme mit 50%iger Wahrscheinlichkeit ein bestimmtes Gen vom Vater bzw. von der Mutter erbt. Dies ist eine mathematische Folge der Reduktion des diploiden auf den haploiden Gensatz während der Meiose. Allerdings, und das ist hier entscheidend, ist die Kombination von Genen, welche der Nachkomme erhält, mit grosser Wahrscheinlichkeit nicht mehr dieselbe, welche die Eltern tragen.

Die Macht der Rekombination ist in der Tat ungeheuerlich. Betrachten wir zwei verschiedene Genorte (Loci), die im diploiden Elter je zwei Allele tragen. Zum Beispiel könnte der erste Genort die Allele für «grosse» und «kleine» Körpergrösse tragen. Der zweite Genort könnte für «helle» oder «dunkle» Körperfarbe verantwortlich sein. Rekombinieren die Allele an beiden Genorten, so sind vier unterschiedliche Varianten für die daraus resultierenden Gameten denkbar (gross-hell, gross-dunkel, klein-hell, klein-dunkel). Dieses Beispiel lässt sich leicht verallgemeinern. Mit drei Genorten und je zwei Allelen pro Ort sind $2^3 = 8$ Kombinationen denkbar, mit vier Genorten $2^4 = 16$. Schon mit einer bescheidenen Zahl von 10 Genorten und je 2 Allelen pro Ort gibt es $2^{10} = 1024$ Kombinationen. Schliesslich sind es mit 1000 Orten und je 2 Allelen rund 10^{301} Kombinationen – eine wahrhaft astronomische Zahl. Das menschliche Genom umfasst wahrscheinlich rund 30 000 – 40 000 solcher Genorte, für die es in der Population typischerweise jeweils mehr als ein Allel gibt. Es gibt in natürlichen Populationen schlicht nicht genügend Gameten, um alle diese Kombinations-Möglichkeiten auszuschöpfen. In gewissem Sinne ist also jedes sexuell entstandene Individuum ein genetisches Unikat.

Rekombination macht den Sinn der sexuellen Fortpflanzung noch rätselhafter, als es die zweifachen Kosten der Sexualität alleine schon tun. Der Grund ist, dass Rekombination scheinbar einem simplen Prinzip von Darwin's Evolution durch natürliche Selektion widerspricht. Erfolgreiche Eltern sollten nämlich möglichst ähnliche Nachkommen haben, da dieser Typus ja schliesslich den Reproduktionserfolg begründet hat. Stattdessen wird der elterliche Genotyp durch die Rekombination auseinandergebrochen und neu zusammengesetzt (ausserdem erhält jeder Nachkomme nur die Hälfte der Gene, die andere Hälfte kommt vom Geschlechtspartner). Statt also ein erfolgreiches Modell zu kopieren, wird dieses zerstört und wieder neu zusammengewürfelt. Das Bild des Würfels ist dabei durchaus richtig, denn Rekombinationsergebnisse finden, soweit heute bekannt, mehr oder weniger zufällig statt. Angesichts des offensichtlichen Erfolgs der Strategie der sexuellen Fortpflanzung besteht deshalb ein Erklärungsnotstand hinsichtlich des Anpassungswerts dieser Strategie im Vergleich zur alternativen asexuellen Fortpflanzung.

Dabei fällt besonders eine Tatsache ins Auge. Zwar sind die Nachkommen mit 50%-iger Wahrscheinlichkeit mit einem ihrer Eltern verwandt, doch die spezifische Kombination der elterlichen Gene, welche die Nachkommen tragen, ist durch die Rekombination fast stets verschieden von den Kombinationen, welche die Eltern tragen. Der gesuchte Fitnessvorteil durch sexuelle Fortpflanzung muss also irgendwie mit der

Kombination von Genen zusammenhängen. In der Genetik sind entsprechende Effekte als Epistase bekannt. Gemeint ist damit die kombinierte Wirkung von Genen auf die Fitness des Trägers. Zum Beispiel kann ein Gen *A* am Genort Nr. 1 einen Fitnessvorteil von 2 (willkürlich definierten) Einheiten bieten. Ein Gen *B* am Genort Nr. 2 bietet einen Vorteil von 3 Einheiten. Liegt Epistase vor, ist im Beispiel die kombinierte Wirkung 6 Einheiten statt die einfache Summe von 5 Einheiten. Weil die Kombination besser ist als die Summe der Effekte der einzelnen Genorte, spricht man von positiver Epistase. Umgekehrt liegt negative Epistase vor, falls die Kombination schlechter ist als die Summe der Teile (z. B. Gen *B* an Ort Nr. 2 trägt 4 Einheiten bei, aber die Kombination *A-C* würde nur 3 Einheiten bringen).

Epistase führt dazu, dass im Verlaufe der Generationen die Gene an zwei Orten miteinander gekoppelt werden. Im obigen Beispiel hat die Kombination *A-B* einen Fitnessvorteil von 6 Einheiten, während die Kombination *A-C* nur 3 Einheiten aufweist. Durch die Wirkung epistatischer Selektion wird also die Kombination *A-B* häufiger und die Kombination *A-C* seltener in der Population, obwohl das Gen *C* für sich alleine genommen (4 Einheiten) besser wäre als das Gen *B* (3 Einheiten). Man spricht von Kopplungs-Ungleichgewicht zwischen den Genen *A* und *B*, wenn diese Kombination häufiger auftritt, als es nach den Häufigkeiten der Gene *A* und *B* alleine zu erwarten wäre. Dies ist eine Folge der Epistase, welche *A-B* bevorzugt. Doch welche Faktoren könnten eine derartige epistatische Wirkung verursachen?

Wiederum stehen hier die Parasiten im Verdacht, eine wesentliche Rolle zu spielen. Es ist zwar in den meisten Fällen nicht genau bekannt, wie die verschiedenen Gene an den verschiedenen Genorten von Wirt und Parasit miteinander auf der physiologischen und molekularen Ebene interagieren. Doch ist davon auszugehen, dass mehr als ein Genort an dieser Interaktion beteiligt ist. Möglicherweise dürfte die Interaktion dem Schlüssel-Schloss-Prinzip ähneln. Um im Bild zu bleiben, die richtige Kombination von Ziffern öffnet ein Schloss, und der Parasit kann eindringen. Wirte, die eine gute oder seltene Kombination von Ziffern tragen, sind durch die Parasiten dementsprechend schwer zu befallen. Wirte mit diesen Zahlenkombinationen werden deshalb zunehmen, bis ihr Code durch die ko-evolvierenden Parasiten «geknackt» wird und die Wirte nun infiziert werden können. Es entsteht das gleiche Spiel wie im oben dargestellten Fall des «Red Queen»-Prozesses, nur dass sich hier die Kombinationen von Genen im Verlaufe von Generationen abwechseln.

Modelle zeigen, dass genetische Rekombination der asexuellen klonalen Fortpflanzung unter diesen Umständen überle-

gen ist, gerade weil Rekombination für die Nachkommen neue Varianten des Zahlencodes erzeugt, welche von den Parasiten erst noch «geknackt» werden müssen (PETERS and LIVELY, 1999). Der vermeintlich absurde Vorgang der sexuellen Fortpflanzung entpuppt sich damit als adaptiv in einer Welt voller Parasiten, welche mit ihren Wirten koevolvieren. Konkret ist die Voraussetzung für den Erfolg der sexuellen Fortpflanzung das Vorhandensein eines Kopplungs-Ungleichgewichts und, mindestens zeitweise, genügend starke negative Epistase. In unserem Fall kann es dann zu so genannter fluktuierender Epistase durch antagonistische Selektion kommen. Gemeint ist damit, dass die Antagonisten (d. h. die Parasiten) eine bestimmte Kombination von Genen im Wirt über eine Anzahl Generationen bevorzugen (positive Epistase, falls diese Kombination selten ist) und bald wieder benachteiligen (negative Epistase, falls diese Kombination häufig ist), das Vorzeichen der epistatischen Wirkung fluktuert also. Die Modelle zeigen auch, dass die Periode dieser Fluktuationen nur wenige Generationen (3–5 Generationen) umfasst. Mit anderen Worten, das durch die koevolvierenden Parasiten verursachte Hin und Her in den Genfrequenzen ihrer Wirte verläuft sehr schnell. Diese schnelle Dynamik wird durch die erwähnten Resistenzbildungen von Krankheitserregern auch eindrücklich belegt. Wichtig ist dabei auch die Tatsache, dass Eltern, die rekombinante Nachkommen haben, schon über wenige Generationen einen Vorteil erlangen, nämlich dann, wenn sie Rekombinanten produzieren, die im Moment von den Parasiten nicht infiziert werden können. Ein solcher Vorteil dauert nur wenige Generationen, danach wechselt die Wirkung der Epistase wieder, und es beginnt ein neuer Zyklus der Anpassung. Diese Sicht der Dinge steht diametral der älteren Sicht von R.A. Fisher, A. Weismann oder H. Müller gegenüber (BURT, 2000). Diese hatten vorgeschlagen, dass der Vorteil genetischer Rekombination darin liegt, die Population mit mehr genetischer Variation zu versorgen und damit, gemäss Fisher's Prinzip, eine schnellere Anpassung der Art zu ermöglichen. Der damit implizierte Vorgang der Evolution zum Wohle der Art ist allerdings heute weitgehend als irrtümlich erkannt worden. Der Grund liegt darin, dass Evolution weitgehend durch die Geschehnisse innerhalb von Populationen angetrieben wird, insbesondere durch die Konkurrenz zwischen alternativen Strategien. Langfristige Vorteile haben dagegen eher schwache Wirkungen, auch wenn diese zum Vorteil der Art wären (HAMILTON, 1975).

6 SÜSSWASSERSCHNECKEN ALS TESTFALL

Noch ist aber unklar, ob der skizzierte Prozess, obwohl gut abgesichert in der Theorie, auch in der Natur weit verbreitet ist.

Das liegt vor allem daran, dass die Idee noch jung und die Untersuchung dieser Vorgänge in der Natur äusserst aufwendig ist. Das bis heute am besten untersuchte Beispiel ist die Süsswasserschnecke, *Potamopyrgus antipodarum*, welche in vielen Seen Neuseelands vorkommt (Abb. 3). *Potamopyrgus*

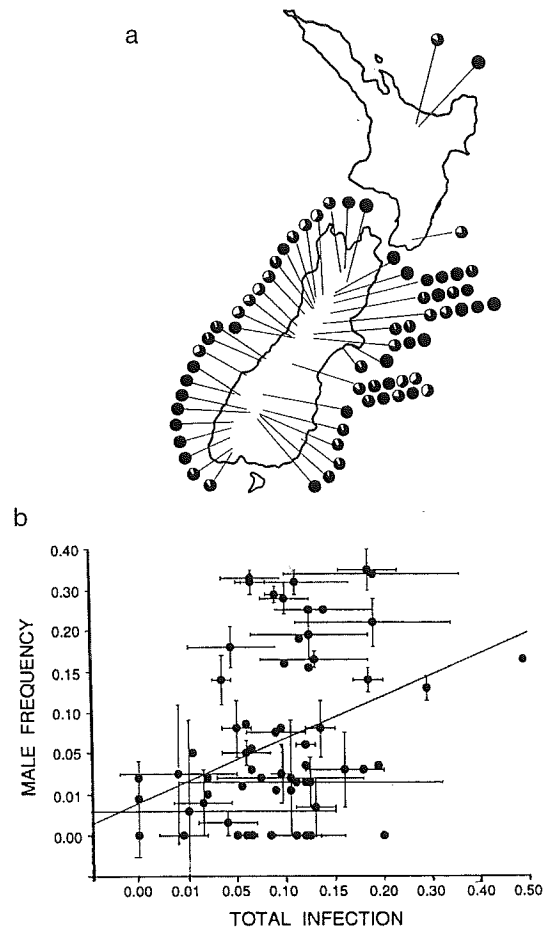


Abb. 3. (a) Die Häufigkeit sexueller Fortpflanzung (Anteil schwarzer Fläche pro Kreis) in Populationen der Süsswasserschnecke, *Potamopyrgus antipodarum*, in verschiedenen Seen Neuseelands. (b) Der Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Infektion und dem Anteil sexueller Formen in verschiedenen Seen. Jeder Punkt entspricht dem Durchschnitt (Standardabweichung) einer Population. Die vertikale Achse zeigt die relative Häufigkeit von Männchen in der Population, ein Mass für den Anteil sexueller Formen.

Fig. 3. (a) The frequency of sexual reproduction (black area in circles) in populations of the freshwater snail, *Potamopyrgus antipodarum*, in different New Zealand lakes. (b) The relationship of average infection and frequency of sexual forms in different lakes. Each dot represents the average (standard deviation) for a population. The vertical axis shows the relative frequency of males in the population, which is a measure of the proportion of sexual forms. Higher infections correlate with more males (reprinted from LIVELY (1992) with permission).

kommt in zwei Fortpflanzungs-Varianten vor. Die sexuelle Form vermehrt sich geschlechtlich mit männlicher und weiblicher Funktion. Die asexuelle Form dagegen vermehrt sich parthenogenetisch, d. h., sie bildet Klone. In einem bestimmten See und sogar an einer bestimmten Stelle desselben Sees kommen beide Formen nebeneinander vor. Ausserdem variiert die relative Häufigkeit der sexuellen Form von See zu See; in einigen ist diese sehr häufig, in anderen Seen gibt es praktisch nur asexuelle Formen.

Dieses System wurde seit fast zehn Jahren eingehend untersucht. Es zeigt sich, dass das Vorkommen der sexuellen Form mit dem Vorkommen von Parasiten korreliert (LIVELY, 1987). Die wichtigsten Parasiten sind Trematoden, welche die Schnecken als Zwischenwirte benutzen und diese vollständig kastrieren, also ihre Fitness auf Null reduzieren. Die Endwirte sind Fische, Enten oder Seevögel, welche die Seen bewohnen. In Seen mit vielen Parasiten ist die sexuelle Form sehr häufig, was mit den Erwartungen aus der Theorie übereinstimmt, wonach Rekombination einen Vorteil gegenüber koevoluierenden Parasiten darstellt. Ausserdem haben genetische Untersuchungen gezeigt, dass die Häufigkeit klonaler Linien der asexuellen Form von *Potamopyrgus* über die Jahre fluktuiert und in Bezug auf die Anfälligkeit gegenüber Parasiten genau das Muster zeigt, welches man aus der Theorie erwarten würde. Speziell sind lokal häufige Wirtstypen überproportional häufiger infiziert als lokal seltene Typen (LIVELY and DYBDAHL, 2000).

7 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die exakten Bedingungen, unter denen Rekombination und sexuelle Fortpflanzung evolvieren kann, sind äusserst komplex und können nur in komplizierten Modellen erfasst werden (BARTON, 1995). Ungeachtet der technischen Komplexität des Problems ist das Grundprinzip intuitiv gut erfassbar. Stets spielt dabei die enge genetische Interaktion zwischen Wirt und Parasit eine grosse Rolle. Dies ist genau, was J.B.S. Haldane mit seinem Zitat im Sinn hatte (HALDANE, 1949). Eine wichtige Ursache für dieses Muster ist die andauernde enge Koevolution zwischen Wirt und Parasit, welche die verschiedenen Typen aufrechterhält. Tatsächlich ist Koevolution vermutlich eine der wichtigsten, wenn nicht die wichtigste Kraft im Evolutionsgeschehen. Die Umwelt eines Organismus wird ja nicht nur von physikalisch-chemischen Faktoren bestimmt, sondern in ganz wesentlichen Teilen von der Präsenz und der Wirkung anderer Organismen. Parasiten spielen dabei eine besonders

wichtige Rolle, vor allem auch weil sie zahlreich sind und in der Regel kurze Generationszeiten haben, was eine schnelle Anpassung an den Wirt ermöglicht. Der Wirt seinerseits wahrt seinen Vorsprung durch die kombinatorische Macht der genetischen Rekombination, welche sexuelle Fortpflanzung voraussetzt. J.B.S. Haldane's simple Bemerkung hat die Büchse der Pandora geöffnet, und wir sehen heute einen unendlich vielfältigen und dynamischen Prozess am Werk, welcher noch vor wenigen Jahrzehnten völlig unbemerkt geblieben war.

8 VERDANKUNG

Eric Kubli sei herzlich für die Organisation der Ringvorlesung und die Zusammenstellung dieser Beiträge gedankt.

9 LITERATUR

- BARRETT, J.A., 1988. Frequency-dependent selection in plant-fungal interactions. – *Phil. Trans. of the Roy. Soc. London B* 319, 473–483.
- BARTON, N., 1995. A general model for the evolution of recombination. – *Gen. Res.* 65, 123–144.
- BELL, G., 1982. *The Masterpiece of Nature*. – University of California Press, Berkeley.
- BURT, A., 2000. Perspective: Sex, recombination, and the efficacy of selection – Was Weismann right? – *Evolution* 54, 337–351.
- FISHER, R.A., 1930. *The Genetical Theory of Natural Selection*. – Dover Publications, New York.
- HALDANE, J.B.S., 1949. Disease and evolution. – *Ricer. Sci.* 19, *Suppl.*, 68–76.
- HAMILTON, W.D., 1975. Gamblers since life began: barnacles, aphids, elms. – *Quart. Rev. Biol.* 50, 175–180.
- HARTL, D.L., CLARK, A.G., 1989. *Principles of Population Genetics*. – Sinauer, Sunderland Mass.
- LIVELY, C.M., 1987. Evidence from a New Zealand snail for the maintenance of sex by parasitism. – *Nature* 328, 519–521.
- LIVELY, C.M., 1992. Parthenogenesis in a freshwater snail: reproductive assurance versus parasitic release. – *Evolution* 46, 907–913.
- LIVELY, C.M., DYBDAHL, M.F., 2000. Parasite adaptation to locally common host genotypes. – *Nature* 405, 679–681.
- PETERS, A.D., LIVELY, C.M., 1999. The Red Queen and fluctuating epistasis: A population genetic analysis of antagonistic coevolution. – *Am. Nat.* 154, 393–405.
- SCHMID-HEMPEL, P., 2001. Wondering about sex. W.D. Hamilton's contribution to explaining nature's masterpiece. – *Beh. Ecol.* 12, 256–263.