

Mechanismen und Auswirkungen natürlicher Selektion

Natürliche Selektion bezeichnet das Phänomen der genotypabhängigen Reproduktivität. Selektion stellt somit einen evolutionären Mechanismus dar, bei dem die Variabilität funktionell relevanter Regionen im Genom einer Spezies durch Wechselwirkungen einzelner Organismen mit ihrer Umwelt geprägt wird. Neue Techniken zur gleichzeitigen Analyse hunderttausender genetischer Marker in Kombination mit neuen Ansätzen zur Datenauswertung erlauben die genomweite Suche von Genen, die innerhalb der jüngeren Menschheitsgeschichte Selektionsprozessen ausgesetzt waren. Im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses steht dabei die Frage: Was macht den Menschen zum Menschen? Die Identifikation von selektierten Genen, insbesondere solchen, die negativer oder balancierender Selektion (s. unten) unterworfen waren oder sind, könnte aber auch wichtig für das Verständnis genetisch bedingter Erkrankungen sein.

Biologisch betrachtet ist die Spezies Mensch ein ideales System, um die Auswirkungen natürlicher Selektion auf die Variabilität eines Genoms zu studieren. *Homo sapiens* ist eine relativ junge Art; der anatomisch moderne Mensch hat sich erst im Laufe der letzten 100.000–150.000 Jahre ausgehend von einer relativ kleinen Population in (Ost-)Afrika über die Welt verbreitet [6]. Diese rezente und rasche Ausbreitung hatte 2 wichtige Auswirkungen auf die genetische Diversität des Menschen: Zum einen sind die autosomalen Unterschiede zwischen einzelnen Individuen relativ gering, und nur ein kleiner Teil der weltweiten genetischen Vari-

abilität lässt sich durch eine unterschiedliche geografische Herkunft erklären [14]. Dessen ungeachtet hat sich der Mensch in den verschiedenen geografischen Regionen an unterschiedliche Umweltfaktoren angepasst, was zu punktuellen genetischen Unterschieden zwischen Populationen führte. Derartige genetische Unterschiede existieren allein in solchen Regionen des humanen Genoms, welche für Merkmale (Phänotypen) kodieren, die in die Umweltpassung involviert waren/sind. Da der Exodus der Menschheit aus Afrika noch nicht sehr lange zurückliegt, kann man erwarten, dass diese Anpassungsprozesse im Genom des Menschen immer noch nachweisbar sind. Mit den modernen molekulargenetischen und biostatistischen Techniken ist es heute erstmals möglich, die Auswirkung von Selektion genomweit zu untersuchen und dadurch Erkenntnisse über das Entstehen derjenigen Eigenschaften (inklusive der Prädisposition für Erkrankungen) zu erlangen, welche erst im Lauf der jüngeren Menschheitsgeschichte über Umweltwechselwirkungen geprägt wurden.

Evolution und genetische Diversität

Mutationen, d. h. genetische Veränderungen, ereignen sich mehr oder weniger zufällig und ungerichtet in jeder kernhaltigen Zelle lebender Organismen. Allerdings gibt es Faktoren, z. B. bestimmte Basenabfolgen in der DNA, die die Mutationsrate in die eine oder andere Richtung beeinflussen können. In der überwiegenden Zahl der Fälle werden Muta-

tionen von Enzymkomplexen wieder repariert, in einigen seltenen Fällen aber nicht oder fehlerhaft. Findet dies in einer Keimzelle statt, können genetische Veränderungen an die nächste Generation weitergegeben werden. Anschließend ist die Häufigkeit, die eine Mutation in einer Population erreicht, abhängig von zufälligen und nichtzufälligen Faktoren.

Zufälligkeiten kommen dadurch zustande, dass reale Populationen nur eine endliche Größe haben und somit auch nur eine endliche Anzahl von Gameten an die nächste Generation weitergegeben wird. Dies hat zur Folge, dass die Häufigkeit genetischer Varianten von einer Generation zur nächsten so lange zufälligen Schwankungen unterliegt, bis eine der Varianten an dem entsprechenden Locus fixiert ist (d. h. 100% Häufigkeit erlangt hat) oder wieder aus der Population verschwunden ist. Von diesen stochastischen Vorgängen sind alle genetischen Varianten eines Genoms in gleicher Weise betroffen. Das Ausmaß der zufälligen Schwankungen ist abhängig von der Anzahl der Individuen aus der Population, die am Reproduktionsprozess teilnehmen. Der Einfluss des Zufalls ist in kleinen Populationen am größten. Daneben wird die Diversität des Genoms in ebenfalls variationsunabhängiger Weise auch von demografischen Prozessen beeinflusst, z. B. von Migrationen, Expansionen und Kontraktionen der Population.

Deterministische (nichtzufällige) Prozesse wie die natürliche Selektion beeinflussen hingegen einzig die Häufigkeit funktionell relevanter Mutationen (oder von Varianten, die mit solchen gekoppelt/

assoziiert sind). Als Voraussetzung für die Wirksamkeit von Selektion muss die betreffende Mutation an der Ausprägung eines oder mehrerer Phänotypen beteiligt sein (oder an mindestens eine solche Mutation gekoppelt sein), die die Reproduktionswahrscheinlichkeit des Trägers z. B. über Wechselwirkungen mit der Umwelt erhöhen oder reduzieren. D. h. nur Mutationen, die während der reproduktiven Phase ihrer Träger derartige Phänotypen beeinflussen, können selektivem Druck ausgesetzt sein.

Natürliche Selektion

Funktionelle Klassifikation

Mit Blick auf eine bestimmte Mutation unterscheiden Evolutions- und Populationsgenetiker zwischen 3 Arten natürlicher Selektion: positiv, negativ und balancierend. Eine Mutation unterliegt positiver Selektion, wenn sich ihre Träger mit höherer Wahrscheinlichkeit (oder mit einer höheren Rate) fortpflanzen als Nichtträger. Man spricht in diesem Fall von einer höheren „reproduktiven Fitness“ der Träger. Ist die Erhöhung der reproduktiven Fitness stark ausgeprägt, werden nach einer geringen Anzahl von Generationen sämtliche Individuen einer Population (und letztendlich der gesamten Art) eine der positiv selektierten Genotypkonstellationen aufweisen. Im Gegensatz dazu unterliegt eine Mutation negativer Selektion, wenn ihre Träger eine geringere reproduktive Fitness haben als Nichtträger. Negativ selektierte Mutationen verschwinden irgendwann aus einer Population. Balancierende Selektion (Heterozygotenvorteil) liegt vor, wenn eine Mutation die reproduktive Fitness der Träger nur im heterozygoten Zustand erhöht, im homozygoten Zustand jedoch gegenüber Nichtträgern verringert. Mutationen, die balancierender Selektion unterworfen sind, erreichen in der Population eine bestimmte Gleichgewichtshäufigkeit, die erhalten bleibt, so lange der selektive Druck fortbesteht. Während positive und negative Selektion die genetische Diversität einer Population verringern, indem Mutationen entweder fixiert oder eliminiert werden, erhöht balancierende Selektion die Diversität.

Zusammenfassung · Abstract

medgen 2008 · 20:308–314 DOI 10.1007/s11825-008-0122-y
© Springer Medizin Verlag 2008

O. Lao · M. Kayser

Mechanismen und Auswirkungen natürlicher Selektion

Zusammenfassung

Natürliche Selektion bezeichnet das Phänomen der genotypabhängigen Reproduktivität. Selektion stellt somit einen evolutionären Mechanismus dar, bei dem die Variabilität funktioneller Regionen im Genom einer Spezies durch Wechselwirkungen einzelner Organismen mit ihrer Umwelt geprägt wird. Die Weitergabe genetischer Varianten von einer Generation an die nächste kann durch natürliche Selektion begünstigt (positive Selektion), erschwert (negative Selektion) oder, in Abhängigkeit davon, ob eine Mutation rein- oder mischerbig vorliegt, begünstigt oder erschwert (balancierende Selektion) werden.

Positive und negative Selektion verringern die Diversität funktioneller Bereiche und damit assoziierter Abschnitte des Genoms, balancierende Selektion erhöht diese. Das Studium natürlicher Selektion dient hauptsächlich dem evolutionären Verständnis, es kann jedoch auch medizinisch relevante Informationen liefern.

Schlüsselwörter

Evolution · Selektion · Genotypabhängige Reproduktivität · Humanevolution · „Selective sweep“

Mechanisms and effects of natural selection

Abstract

Natural selection refers to the phenomenon of genotype-dependent reproduction rates. Selection therefore constitutes an evolutionary process by which the diversity of functional genomic regions is shaped via interactions between single organisms and their environment. The rate at which genetic variants are passed on to the next generation can be modified via natural selection in a positive (positive selection), negative (negative selection), or, depending on whether a mutation exists in the heterozygote or homozygote state, positive-or-negative (balancing selection) way. Both positive and negative selection decrease the diversity of functional and function-associated regions of the genome, whereas balancing selection increases such diversity. Studying natural selection is not only important for improving our evolutionary understanding but can also yield information relevant for human health.

tion) way. Both positive and negative selection decrease the diversity of functional and function-associated regions of the genome, whereas balancing selection increases such diversity. Studying natural selection is not only important for improving our evolutionary understanding but can also yield information relevant for human health.

Keywords

Evolution · Selection · Genotype-dependent reproduction rates · Human evolution · Selective sweep

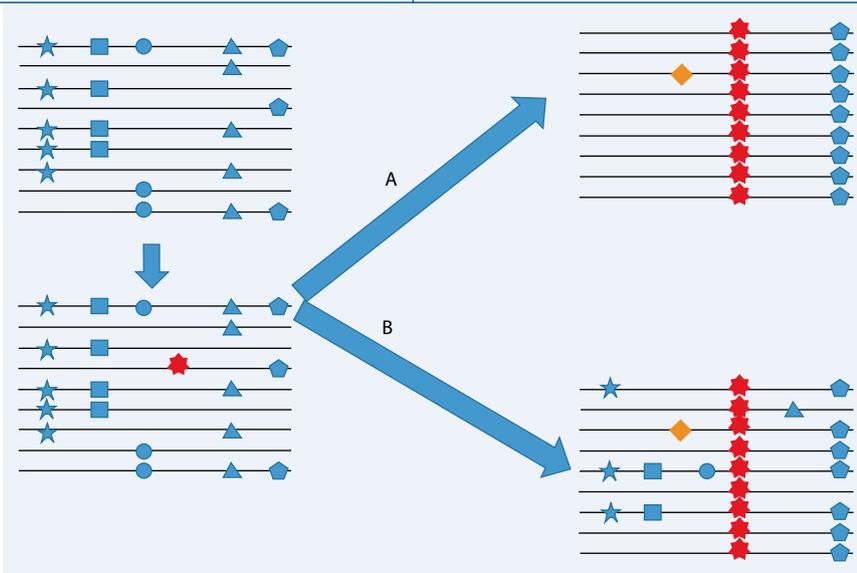


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung des Einflusses einer positiv selektierten Mutation (roter Stern) auf die lokale genetische Diversität („selective sweep“), A vollständige Abwesenheit von homologer Rekombination: mit Zunahme der Häufigkeit der positiv selektierten Mutation auch Zunahme der Häufigkeit aller zu Beginn des Selektionsvorgangs auf demselben Chromosom lokalisierten Mutationen (blaues Pentagon), Diversität nur durch neue, sich nach dem „sweep“ ereignende Mutationen (gelber Rhombus) möglich, B Anwesenheit homologer Rekombination: mit zunehmender Entfernung von der positiv selektierten Mutation bleibt zunehmend mehr der ursprünglich vorhandenen genetischen Diversität der chromosomalen Region erhalten, weitere Erläuterungen s. Text

In der Realität treten die 3 Arten natürlicher Selektion mit unterschiedlicher Häufigkeit und Intensität auf. Der Neutralitätstheorie folgend (s. auch [5], in diesem Heft), unterliegen die meisten Mutationen auch innerhalb funktionell relevanter Bereiche des Genoms keiner Selektion, d. h. sie sind evolutionär betrachtet neutral. Selbst eine exonische Mutation hat nicht in jedem Fall funktionelle Konsequenzen, z. B. ist sie nicht funktionell relevant, wenn die kodierte Aminosäure nicht verändert wird (synonyme Mutation, s. unten) oder wenn ihr funktioneller Effekt durch andere biologische Mechanismen kompensiert wird. Von den wenigen funktionellen Mutationen ist zu erwarten, dass sie weitaus häufiger negative als positive Auswirkungen auf die reproduktive Fitness haben. Es ist viel wahrscheinlicher, dass ein Protein mutationsbedingt in seiner biologischen Funktion beeinträchtigt wird als dass eine Mutation die Funktion des Proteins zum Nutzen des Trägers verbessert. Funktionelle Motive in Proteinen zeigen im Allgemeinen ein hohes Maß an evolutionärer Konservierung, was darauf hinweist, dass Mutationen in den entsprechenden DNA-Regionen nur selten toleriert wurden.

Nachweis im Genom

Der Nachweis natürlicher Selektion im Genom einer Spezies erfolgt im Wesentlichen durch die Aufdeckung charakteristischer Muster in der lokalen genetischen Diversität. Diese Muster können durch verschiedene Methoden erkannt werden, deren Aussagekraft von der Zeit seit Beginn des Selektionsprozesses sowie von der Art der zur Verfügung stehenden genetischen Daten und des angenommenen Selektionsmodells abhängt [13, 16]. Zum einen lässt sich die Wirkung natürlicher Selektion an einem verschobenen Verhältnis zwischen nichtsynonymen (d. h. Aminosäure ändernden) und synonymen (d. h. die Aminosäure nicht ändernden) Mutationen erkennen [16]. Die Anzahl synonymen Mutationen (d_s oder K_s) in einem Gen ist zufällig und nicht der Selektion unterworfen, da Mutationen, die keine Aminosäure ändern, auch keine Auswirkungen auf den Phänotyp haben (regulatorische Mutationen ausgenommen). Die Anzahl nichtsynonymer Mutationen (d_N oder K_a) kann von Selektionsprozessen bestimmt sein, da Aminosäure ändernde Mutationen Auswirkungen auf den Phänotyp haben können. Insofern kann das Verhältnis von nichtsyno-

nymen zu synonymen Mutationen (d_N/d_s oder K_a/K_s) in einem Gen Auskunft über ein Selektionsgeschehen unter Beteiligung dieses Gens geben: Werden deutlich mehr synonyme Mutationen beobachtet als erwartet ($d_N/d_s \ll 1$ oder $K_a/K_s \ll 1$), kann eine negative Selektion des entsprechenden Gens angenommen werden, wohingegen ein stark erhöhter Anteil nichtsynonymer Mutationen ($d_N/d_s \gg 1$ oder $K_a/K_s \gg 1$) einen Hinweis auf positive Selektion liefert. Die statistische Signifikanz solcher Verschiebungen kann z. B. mit Hilfe des McDonald-Kreitman-Tests bewertet werden [16]. Da jedoch für eine hinreichende statistische Aussagekraft eine große Anzahl Mutationen erforderlich ist, kann diese Methode nur lange evolutionäre Zeiträume abdecken und somit nur für den Nachweis natürlicher Selektion zwischen verschiedenen Arten angewandt werden. Ein extremes Beispiel für natürliche Selektion, die sich durch eine erkennbare Verschiebung im Verhältnis synonymen zu nichtsynonymen Mutationen im Vergleich zwischen Mensch und Schimpanse äußert, liefert das menschliche Protamin-1-Gen (*PRM1*-Gen), welches anerkanntermaßen in der hominiden Linie positiver Selektion unterlag [19].

Der Nachweis natürlicher Selektion innerhalb einer Spezies kann auch anhand so genannter „selective sweeps“ erfolgen (■ **Abb. 1**). Unter „selective sweep“ versteht man die Reduktion oder den Verlust genetischer Diversität in der lokalen chromosomalen Umgebung positiv selektierter Mutationen. Ohne meiotische Rekombination würde jedes Chromosom mit seiner gesamten allelischen Ausstattung en bloc an die nächstfolgende Generation weiter vererbt werden („genetic hitchhiking“). In diesem Fall wäre das evolutionäre Schicksal jeder einzelnen Mutation auf einem Chromosom vom selektiven Druck auf alle anderen Mutationen desselben Chromosoms abhängig. Selbst wenn eine Mutation keinen Einfluss auf einen fitnessrelevanten Phänotyp hätte, würde sie bei Fehlen homologer Rekombination entweder fixiert oder eliminiert werden, sobald eine Mutation auf demselben Chromosom unter dem Einfluss starker positiver Selektion geraten würde. Am Ende des Selektionsvorgangs weisen alle Träger der positiv selektierten Mutationen denselben Phänotyp auf.

tierten Mutation (*roter Stern* in **Abb. 1**) den gleichen Haplotyp auf, nämlich den, auf welchem sich die selektierte Mutation ereignet hat. Nach dem „selective sweep“ entstandene Mutationen wären in Abhängigkeit ihres Alters hingegen relativ selten. Einige Tests zum Nachweis natürlicher Selektion, z. B. der Tajimas-D-Test, basieren daher auf dem Verhältnis von seltenen und häufigen DNA-Sequenz-Polymorphismen. Ein statistisch signifikanter negativer D-Wert weist auf positive Selektion hin. Dies wurde z. B. für das Kell-Blutgruppenantigen bei Europäern beobachtet [1]. Mit Ausnahme des Großteils des humanen Y-Chromosoms kann homologe Rekombination realistischerweise nicht ignoriert werden. Berücksichtigt man Rekombination, spielt die relative Lokalisation von Mutationen zueinander eine entscheidende Rolle für die Relevanz des „genetic hitchhiking“. Mutationen in der Nähe einer unter positiver Selektion stehenden Mutation haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, gemeinsam mit dieser fixiert zu werden, als weiter von ihr entfernt liegende Mutationen (**Abb. 1**). Daher sind haplotypbasierte Tests wie der LRH („long range haplotype“) oder der iHS-Test („integrated haplotype score“) [17] u. U. besser geeignet, Spuren positiver Selektion in Form lokaler „selective sweeps“ nachzuweisen als globale Tests wie etwa der Tajimas-D-Test.

Allerdings sollten die mit all diesen Verfahren erzielten Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, da demografische Vorgänge wie rezente „Flaschenhälse“ einer Population („population bottlenecks“) ähnliche Auswirkungen auf die genetische Diversität haben können wie „selective sweeps“. Da sich demografische Prozesse jedoch auf alle Teile des Genoms in gleichem Maß auswirken, selektive Prozesse aber nur auf die funktionell relevanten Regionen, lassen sich die beiden ursächlichen Szenarien gut voneinander unterscheiden. Hierzu vergleicht man die genetische Diversität in einer Region unter vermeintlicher positiver Selektion mit der genetischen Diversität in einer großen Anzahl nicht kodierender Bereiche des Genoms oder man bewertet die vorliegenden Daten mit Hilfe simulierter demografischer Modelle. Eine statistisch signifikante Abweichung der Daten von

den Beobachtungen in selektiv neutralen Regionen oder von den Ergebnissen der Simulationen lässt auf positive Selektion in der entsprechenden Region schließen.

Spuren positiver Selektion im Humangenom

Das internationale HapMap-Projekt, welches die genetische Diversität von Millionen genetischer Polymorphismen in (zugegebenermaßen kleinen) Populationsstichproben aus Afrika, Ostasien und Europa beschreibt, lieferte neben der genomweiten Charakterisierung von Haplotypblöcken und Rekombinationsbruchpunkten auch wertvolle Informationen zur jüngeren Evolutionsgeschichte des Menschen [17, 18]. Diese Daten zeigen Spuren positiver Selektion in Genen, die für Fertilität und Reproduktion (Asiaten: *RSBN1*, *SPAG4*; Afrikaner: *RSBN1*, *CPEB2*; Europäer *SPAG4*, *ACVR1*, *CRISP*, *NR0B1*), Pigmentierung (Europäer: *OCA2*, *TYRP1*, *MYO5A*, *DTNBP1*, *SLC24A5*, *SLC45A2*), Haarstruktur (Afrikaner: *FZD6*), Keratincluster (Asiaten: *EDAR*, *EDAR2*), Skelettentwicklung (Europäer: *BMP3*, *BMPP2*, *GDF5*; Asiaten: *BMP5*, *GDF5*), Nahrungsverwertung (Asiaten: *ADH*, *MAN2A1*, *SI*, *SLC25A20*, *LEPR*; Afrikaner: *MAN2A1*, *NCOA1*; Europäer: *LCT* – s. auch **Abb. 2** – *PPARD*, *SLC27A4*), Gehirnentwicklung (Europäer und Asiaten: *CENPF*; Afrikaner: *CDK5RAP2*) und die Immunantwort (Afrikaner: *LARGE*, *DMD*) sowie viele andere Phänotypen relevant sind [17, 18]. **Abb. 2** zeigt als Beispiel die iHS-Analyse von Chromosom 2 auf der Grundlage von HapMap-Phase-2-Daten. Ein deutliches Signal positiver Selektion findet sich bei den Europäern (nicht jedoch bei den Asiaten und Afrikanern) in der Region des Laktasegens (*LCT*, s. **Abb. 2**). Durch derartige Analysen wurde auch eine Vielzahl von Genen identifiziert, die zwar eindeutige Hinweise auf positive Selektion zeigen, deren Funktion jedoch bisher unbekannt ist [17, 18].

Weiterhin kann der Nachweis starker genetischer Unterschiede zwischen Populationen einer Spezies auf genomische Regionen oder einzelne Gene unter positiver Selektion hindeuten [2], z. B. in der Form ungewöhnlich erhöhter F_{ST} -Werte (F_{ST} beschreibt den Anteil der gene-

tischer Variabilität zwischen Individuen, der durch eine unterschiedliche Populationszugehörigkeit erklärbar ist) [9, 10, 11]. Regional können starke genetische Unterschiede zwischen Populationen allerdings auch zufällig entstehen. Insofern haben derartige Befunde eher Hypothesen generierenden Charakter und bedürfen der systematischen Verifikation.

Der genetische Vergleich von Mensch und Schimpanse ergab ebenfalls eine Vielzahl positiv selektierter Gene, z. B. solcher, die in die Aufrechterhaltung von Artbarrieren involviert sind (z. B. durch die Gametogenese) [4], oder anderer, die an der Ausprägung humanspezifischer Phänotypen beteiligt sind wie *FOXP2* als putativer Faktor des menschlichen Sprachvermögens [7].

Medizinische Relevanz

Klassische Beispiele für negative Selektion beim Menschen liefern diejenigen monogenen Erkrankungen, die unmittelbar die Reproduktionsfähigkeit einschränken oder zum Tod vor oder während der reproduktiven Phase führen. Die meisten dieser Krankheiten folgen einem rezessiven Erbgang und sind demgemäß relativ selten. Einige wenige monogene Erkrankungen treten jedoch geografisch gehäuft auf. Beispiele hierfür sind zystische Fibrose (*CFTR*) und Phenylketonurie (*PAH*) in Europa, Sichelzellanämie in Afrika und bestimmte Formen der Thalassämie in Ozeanien. Tritt eine monogene Erkrankung in verschiedenen Populationen häufig auf, kann dies auf den Einfluss balancierender Selektion hinweisen. Ein Beispiel dafür ist eine Form der hämolytischen Anämie (Favismus oder Fabismus), die in verschiedenen afrikanischen Populationen, aber auch im Mittelmeerraum häufig ist. Sie wird durch Mutationen im Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Gen (*G6PD*) auf dem X-Chromosom hervorgerufen und verleiht eine gewisse Resistenz gegenüber Malariainfektionen. Allerdings tritt diese Resistenz allein bei für diese Mutationen heterozygoten Frauen auf, wohingegen homozygote Frauen und hemizygoten Männer eine Anämie entwickeln. Ein ähnlicher Mechanismus wird für die erhöhte Inzidenz von Thalassämien in Regionen mit

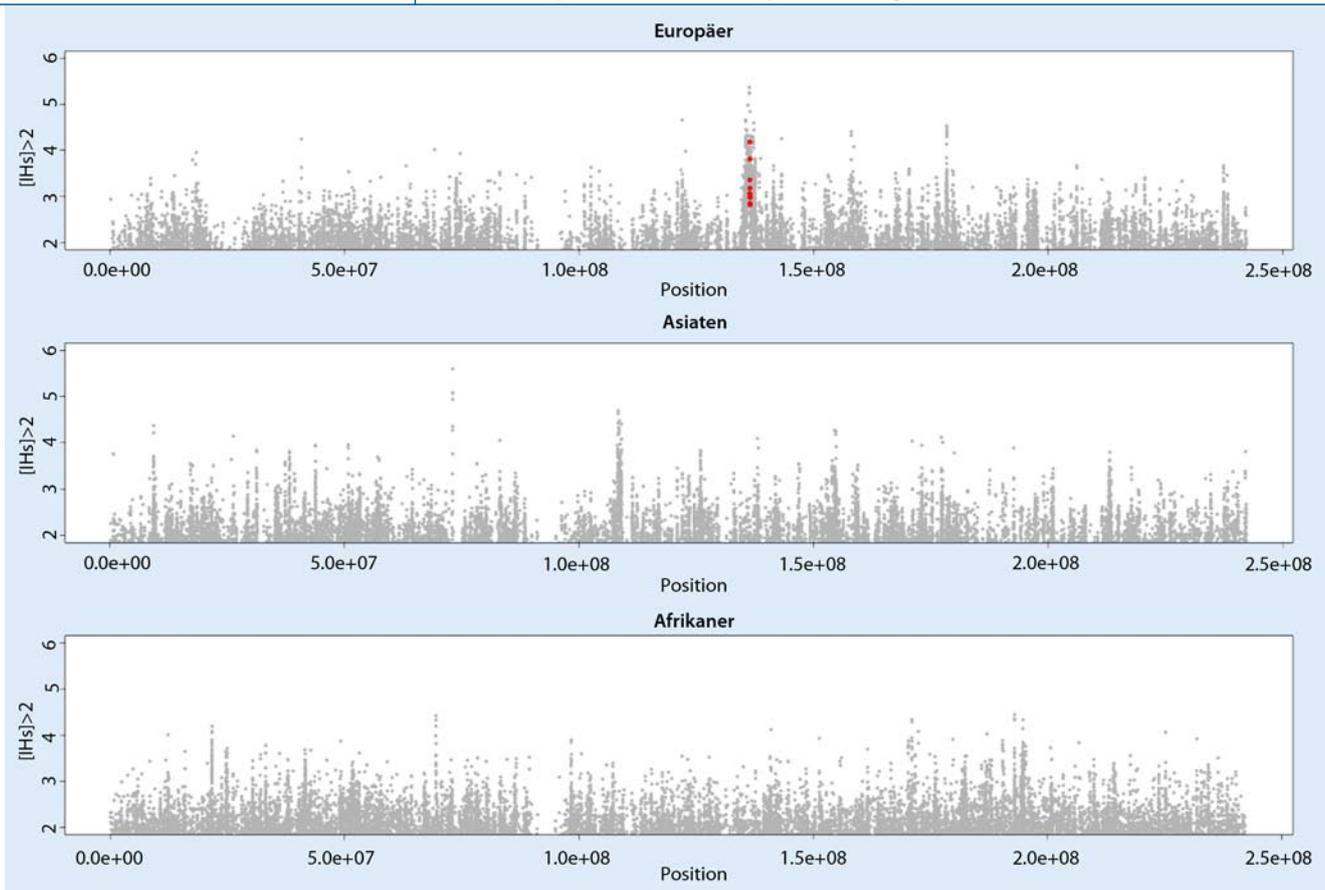


Abb. 2 ▲ Haplotypbasierter Test zum Nachweis lokaler „selective sweeps“, iHS-Werte (mit $|iHS| > 2$) für Chromosom 2 in Europäern, Asiaten und Afrikanern aus internationalem HapMap-Projekt, Werteberechnung nach [18], jedoch für Daten aus HapMap Phase 2, *graue Punkte* iHS-Werte einzelner SNP („single nucleotide polymorphisms“), *rote Punkte* iHS-Werte von SNP im Laktasegen. Nur bei HapMap-Europäern zeigt der iHS-Test Hinweise auf positive Selektion im Laktasegen, als Folge des in Europa seit Jahrtausenden weit verbreiteten Milchkonsums insbesondere in Nord- und Westeuropa (der Herkunft der HapMap-Europäer), weitere Erläuterungen s. Text

aktueller oder vergangener Malariabelastung angenommen. Allerdings ist die Erklärung regionaler Häufigkeiten von monogenen Erkrankungen durch balancierende Selektion auch kritisch zu sehen. Derzeit ist noch zu wenig über die evolutionären Prozesse bekannt, die der genetischen Diversität von Genen unterliegen, die in monogene Erkrankungen involviert sind (s. *CFTR* und Resistenz gegenüber bestimmter Magenerkrankungen oder *PAH* und Resistenz gegenüber Pilzinfektionen). Einige monogene Erkrankungen treten sogar in einzelnen Populationen in gehäufte Form auf, z. B. die Aspartylglukosaminurie bei Finnen, die Nethalose bei den Amish in der nordamerikanischen Amish-Bevölkerung oder die Tyrosinämie Typ I bei Quebec-Kanadiern. Derartige populationspezifische monogene Erkrankungen lassen sich durch das Eintragen von Grün-

dermutationen („founder mutations“) in kleine oder isoliert lebende Populationen erklären oder durch das zufällige Durchschlüpfen solcher Mutationen durch „population bottlenecks“. Genetische Vergleiche von Mensch und Schimpanse ergaben einen etwa 3-mal höheren Anteil negativ vs. positiv selektierter Gene in der hominiden Linie und dass Gene unter negativer Selektion überdurchschnittlich häufig mit monogenen Krankheiten assoziiert sind [4].

Für einige wenige der positiv selektierte Gene existieren plausible Hypothesen für die dahinter stehenden Anpassungsvorgänge, welche auch medizinische Relevanz besitzen. Hierzu gehört u. a. das bereits erwähnte Wechselspiel zwischen Malariaresistenz und Anämie. Ein bislang weniger gut verstandenes Beispiel liefert eine bestimmte Mutation im *CCR5*-Gen (*CCR5-Δ32*), die im homozygoten

Zustand vor der Immunschwächeerkrankung Aids („acquired immune deficiency syndrome“) schützt. Das exklusive Auftreten von *CCR5-Δ32* in Europäern wurde bis vor kurzem durch positive Selektion erklärt, wobei allerdings die menschliche Konfrontation mit dem HIV („human immunodeficiency virus“) zu kurz für ein an HIV geknüpfted initiales Anpassungsphänomen gewesen wäre. Angesichts der Häufigkeit der Mutation und ihres berechneten Alters müsste der angenommene selektive Druck von einem Krankheitserreger herrühren, der in einer weiter zurückliegenden Epoche einen starken Einfluss auf die europäische Demografie ausgeübt hat, z. B. in Form der Pestepidemien im Mittelalter. Eine detaillierte Studie ergab jedoch, dass *CCR5-Δ32* womöglich bereits vor mehreren 1000 Jahren entstanden sei und dass sich die Haplotypdi-

versität der *CCR5-A32*-Region durch neutrale Evolution erklären ließe [15].

Neben Infektionen können auch bestimmte Nahrungsbestandteile eine genetische Anpassung bewirken, insbesondere wenn eine Population neue Nahrungsmittel nutzt, zu denen sie lange zuvor keinen Zugang hatte. Ein Beispiel hierfür ist die Laktosetoleranz im Erwachsenenalter, die sich als genetische Anpassung an den Konsum roher Milch (Kuh, Schaf, Kamel usw.) durch Mutationen im Laktasegen entwickelt hat. Das Enzym Laktase spaltet den Milchzucker Laktose im Dünndarm und erlaubt damit die problemfreie Verdauung von Milch und Milchprodukten. Die genetische Anpassung an Laktose im Erwachsenenalter erfolgte nur in solchen Populationen, die auf eine lange Geschichte der Milchviehhaltung und Milchernährung zurückblicken [3]. Der ursprüngliche Zustand der Spezies *Homo sapiens* war die Laktoseintoleranz im Erwachsenenalter (das Laktasegen wird normalerweise nach dem Säuglingsalter in seiner Funktion abgeschaltet), da der Mensch als Jäger und Sammler ursprünglich über das Säuglingsalter hinaus keinen Zugang zu Milch hatte. Wie in **Abb. 2** dargestellt, zeigt *LCT* bei Europäern, insbesondere bei Nord- und Westeuropäern (die HapMap-Europäer stammen aus Nord- und Westeuropa), starke Hinweise auf positive Selektion. Als evolutionäre Vorteile von Milchkonsum gelten insbesondere der hohe Kalziumgehalt und die Bedeutung von Kalzium für die Skelettentwicklung, aber auch der hohe Nährwert von Milch und Milchprodukten. Zusätzlich diente Milch auch als Flüssigkeitsquelle, was insbesondere für einige ebenfalls laktosetolerante afrikanische Populationen als zusätzlicher zugrunde liegender selektiver Vorteil diskutiert wird. Menschen aus Populationen ohne eine lange Geschichte von Milchviehhaltung und Milchkonsum sind laktoseintolerant und reagieren auf Milchkonsum mit gesundheitlichen Problemen.

Die so genannte Thrifty-Gene-Hypothese besagt, dass Übergewicht und (einige) daraus resultierende Stoffwechselerkrankungen das Ergebnis positiver Selektion von Genen sind, die ursprünglich für eine optimale Nahrungsverwertung verantwortlich waren, deren positiver

Einfluss sich aber in den heutigen Überflussgesellschaften ins Gegenteil verkehrt hat. Danach könnten die entsprechenden Mutationen in längeren Perioden der Nahrungsknappheit als genetische Anpassung an Mangelernährung positiv selektiert worden sein. Wurde längere Nahrungsknappheit von einer Periode des Nahrungsüberflusses abgelöst, führten die gleichen Mutationen zu Übergewicht und dessen Folgeerkrankungen. Diese Hypothese könnte die starke Häufigkeit von Übergewicht und Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes Typ 2 in Polynesien erklären [11]. Polynesien, die Inselwelt im Pazifischen Ozean, wurde ausgehend von Ostasien und Melanesien vor 800–1800 Jahren über lange Bootsreisen besiedelt. Diese Reisen werden mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer ausgeprägten Nahrungsknappheit begleitet gewesen sein, seit einigen Generationen dominiert jedoch Nahrungsüberfluss das Leben vieler Polynesier.

Für einige Erkrankungen gibt es Hinweise, dass sie in Selektionsprozesse involviert waren, ohne jedoch selbst die eigentliche Quelle des Selektionsdrucks auszumachen. Die Variation der menschlichen Hautfarbe zeigt global eine Abhängigkeit vom Breitengrad, nicht jedoch vom Längengrad des Lebensraums ihrer Träger. Derartige Verteilungen phänotypischer Variabilität können ihre Ursache in positiver Selektion haben. Im Fall der Hautfarbe beruht eine der Hypothesen zu ihrer Entstehung auf der Notwendigkeit, in Abhängigkeit von ultraviolettem Licht (UV-Licht) hinreichend viel Vitamin D aus Provitamin D zu synthetisieren. Die Vitamin-D-Synthese ist bei dunkelhäutigen Menschen, die in äquatorfernen UV-armen Regionen leben, unzureichend. Infolgedessen kommt es zu einer zunehmenden Häufigkeit von Rachitis, die wiederum bei weiblichen Individuen negative Auswirkungen auf die Reproduktion haben kann [8]. Die ostafrikanische Herkunft des modernen Menschen, mit ursprünglich großer Nähe zum Äquator und starker UV-Einstrahlung, lässt für *Homo sapiens* eine ursprünglich dunkle Pigmentierung als Schutz vor UV-Licht erwarten. Diese Hypothese wird auch durch genetische Daten gestützt [10]. Folglich wird die Variabilität der Pigmentierung der

menschlichen Haut als Ergebnis positiver Selektion während der Auswanderung in äquatorferne Regionen in Europa und Asien verstanden. Die geringere UV-Einstrahlung in äquatorfernen Regionen könnte den Selektionsdruck zur Aufrechterhaltung der ursprünglichen dunklen Hautfarbe aufgehoben haben mit dem zusätzlichen Effekt, dass eine unzureichende Vitamin-D-Synthese nicht länger über die Nahrungsaufnahme kompensiert werden musste. Dieses Wechselspiel würde die Aufhellung der Hautfarbe bei Europäern und Asiaten schlüssig erklären. In der Tat zeigen eine Reihe von Genen, die in die Ausprägung der menschlichen Hautfarbe involviert sind (*OCA2*, *DCT*, *KITLG*, *TYRP1*, *EGFR*, *DRD2*, *SLC24A5*, *SLC45A2*, *MYO5A*, *DTNBP1*), deutliche Spuren positiver Selektion in nichtafrikanischen Populationen [10, 12, 17, 18]. Darüber hinaus ergaben genetische Studien Hinweise auf eine Unabhängigkeit der evolutionären Hautaufhellung in Europa und in Asien [10]. Allerdings ist eine helle Hautfarbe auch ein wichtiger Risikofaktor für Hauterkrankungen, insbesondere Hautkrebs. Dieses Risiko ist besonders hoch bei Menschen mit heller Hautfarbe, die sich in äquatornahen Gebieten längere Zeit ungeschützt der Sonne aussetzen, also in Gebieten, wo ursprünglich einzig und allein Menschen mit angepasster dunkler Hautfarbe lebten. Dass Hautkrebs selbst einen direkten selektiven Druck ausgeübt hat, ist unwahrscheinlich, da Todesfälle im Allgemeinen erst jenseits des reproduktiven Alters eintreten. So schließt sich also an dieser Stelle hinter den einstmaligen aus Afrika ausgewanderten Vertretern unserer Spezies die Tür der Selektion, was einmal mehr unterstreicht, dass Vorteil und Nachteil einer bestimmten genetischen Ausstattung maßgeblich von den Umweltbedingungen abhängen, in der sie sich auf phänotypischer Ebene entfalten muss.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Kayser

Department of Forensic Molecular Biology,
Erasmus University Medical Center Rotterdam,
P. O. Box 2040,
3000 Rotterdam, Niederlande
m.kayser@erasmusmc.nl

Danksagung. Wir danken Michael Krawczak für wertvolle Hinweise zum Manuskript.

Interessenskonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Akey JM, Eberle MA, Rieder MJ et al. (2004) Population history and natural selection shape patterns of genetic variation in 132 genes. *PLoS Biol* 2: e286
2. Barreiro LB, Laval G, Quach H et al. (2008) Natural selection has driven population differentiation in modern humans. *Nat Genet* 40: 340–345
3. Beja-Pereira A, Luikart G, England PR et al. (2003) Gene-culture coevolution between cattle milk protein genes and human lactase genes. *Nat Genet* 35: 311–313
4. Bustamante CD, Fledel-Alon A, Williamson S et al. (2005) Natural selection on protein-coding genes in the human genome. *Nature* 437: 1153–1157
5. Caliebe A (2008) Mathematische Modelle in der Populationsgenetik. *Med Genet*
6. Cavalli-Sforza LL, Feldman MW (2003) The application of molecular genetic approaches to the study of human evolution. *Nat Genet [Suppl]* 33: 266–275
7. Enard W, Przeworski M, Fisher SE et al. (2002) Molecular evolution of *FOXP2*, a gene involved in speech and language. *Nature* 418: 869–872
8. Jablonski NG (2004) The evolution of human skin and skin color. *Annu Rev Anthropol* 33: 585–623
9. Kayser M, Brauer S, Stoneking M (2003) A genome scan to detect candidate regions influenced by local natural selection in human populations. *Mol Biol Evol* 20: 893–900
10. Lao Q, De Grijter JM, Van Duijn K et al. (2007) Signatures of positive selection in genes associated with human skin pigmentation as revealed from analyses of single nucleotide polymorphisms. *Ann Hum Genet* 71: 354–369
11. Myles S, Hradetzky E, Engelken J et al. (2007) Identification of a candidate genetic variant for the high prevalence of type II diabetes in Polynesians. *Eur J Hum Genet* 15: 584–589
12. Myles S, Tang K, Somel M et al. (2008) Identification and analysis of genomic regions with large between-population differentiation in humans. *Ann Hum Genet* 72: 99–110
13. Nielsen R, Hellmann I, Hubisz M et al. (2007) Recent and ongoing selection in the human genome. *Nat Rev Genet* 8: 857–868
14. Rosenberg NA, Pritchard JK, Weber JL et al. (2002) Genetic structure of human populations. *Science* 298: 2381–2385
15. Sabeti PC, Walsh E, Schaffner SF et al. (2005) The case for selection at *CCRS5-Δ32*. *PLoS Biol* 3: 1963–1969
16. Sabeti PC, Schaffner SF, Fry B et al. (2006) Positive natural selection in the human lineage. *Science* 312: 1614–1620
17. Sabeti PC, Varilly P, Fry B et al. (2007) Genome-wide detection and characterization of positive selection in human populations. *Nature* 449: 913–919
18. Voight BF, Kudaravalli S, Wen X et al. (2006) A map of recent positive selection in the human genome. *PLoS Biol* 4: 446–458
19. Wyckoff GJ, Wang W, Wu C-I (2000) Rapid evolution of male reproductive genes in the descent of man. *Nature* 403: 304–309



CME.springer.de
Zertifizierte Fortbildung für Ärzte



Abonnenten sammeln kostenlos CME-Punkte

Die Zeitschrift *medizinische genetik* bietet Ihnen in zwei bis drei von vier Ausgaben pro Jahr einen CME-Fortbildungsbeitrag, der von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung mit je 3 CME-Punkten zertifiziert ist. Als Einführungsangebot war die Teilnahme an CME-Beiträgen aus *medizinische genetik* bislang kostenfrei. Ab Ausgabe 03/2008 ist die Teilnahme an CME-Einheiten auf CME.springer.de ein exklusives Serviceangebot für Abonnenten. Um als Abonnent auch weiterhin kostenfrei an Fortbildungseinheiten aus *medizinische genetik* teilnehmen zu können, müssen Sie Ihre Abonnementnummer auf CME.springer.de hinterlegen. Für Nicht-Abonnenten ist die CME-Teilnahme über CME-Tickets möglich. Diese können zum Preis von € 17,50 auf CME.springer.de erworben werden.

So einfach geht's:

➤ **1. Registrieren/Abonnementnummer hinterlegen**
Bei der ersten Teilnahme registrieren Sie sich bitte auf CME.springer.de mit Ihrer Abonnementnummer. Sie finden diese auf Ihrem gelben Adressetikett oben rechts.

➤ **3. Fragen beantworten**
Zu jedem Beitrag gehört ein Fragebogen mit 10 CME-Fragen. Mit mindestens 7 richtigen Antworten haben Sie bestanden!

➤ **2. Beitrag auswählen**
Entscheiden Sie, mit welchem Beitrag Sie als nächstes CME-Punkte sammeln möchten.

➤ **4. CME-Punkte sammeln**
Sie erhalten sofort per E-Mail eine Teilnahmebestätigung mit 3 CME-Punkten. Abonnenten haben zudem die Möglichkeit durch Angabe Ihrer EFN (Einheitliche Fortbildungsnummer) die CME-Punkte direkt an die jeweilige Landesärztekammer übermitteln zu lassen.

Bei Fragen und Anmerkungen zur zertifizierten Fortbildung steht Ihnen unser CME-Helpdesk gerne zur Verfügung:
Tel.: +49 (0)6221/487-8926,
Email: CME@springer.com

CME.springer.de

