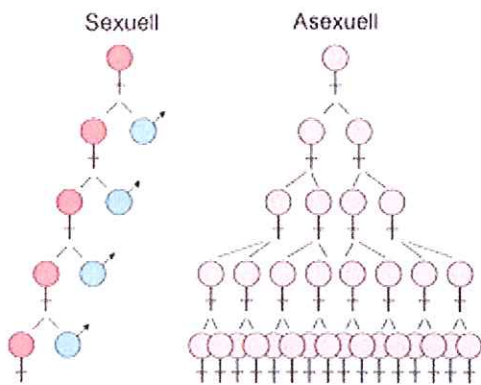




Die Optimierung des Immunsystems durch natürliche und sexuelle Selektion

Eines der großen Rätsel der Evolutionsbiologie ist noch immer die weite Verbreitung von sexueller Fortpflanzung. Eine Schlüsselrolle bei der Entstehung und Erhaltung der sexuellen Fortpflanzung wird in der dynamischen Ko-Evolution von Parasiten und ihren Wirten vermutet. Mit Hilfe von Labor- und Freilandversuchen am dreistachligen Stichling können Schlüsse auf die Bedeutung von parasitenbedingter natürlicher und sexueller Selektion auf Reproduktionserfolg und somit auf die Darwin'sche Fitness gezogen werden und folglich die Evolution von sexueller Fortpflanzung besser verstanden werden.

Das Phänomen der sexuellen Fortpflanzung



Quantitativer Unterschied zwischen sexueller und asexueller Fortpflanzung.

© Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie/Milinski

Eines der großen Rätsel der Evolutionsbiologie ist immer noch die weite Verbreitung von sexueller Fortpflanzung im Tier- und Pflanzenreich [1]. Während asexuelle Individuen ihr komplettes Genmaterial an ihre Nachkommen weitergeben, verwerfen sexuelle Organismen jeweils die Hälfte ihrer eigenen Gene und leisten sich darüber hinaus auch noch ein unproduktives männliches Geschlecht (**Abb. 1**). Die Erforschung dieses Phänomens ist ein Teilgebiet der Evolutionsökologie, die sich sowohl mit Mechanismen der natürlichen als auch der sexuellen Selektion beschäftigt. Eine Schlüsselrolle bei der Entstehung und Erhaltung der sexuellen Fortpflanzung wird in der dynamischen Ko-Evolution von (Wirts-)Organismen und Parasiten vermutet. Parasiten sind darauf angewiesen, ihre Wirte erfolgreich zu infizieren, während Wirtsorganismen im Gegensatz ihre Fitness durch erhöhte Parasitenresistenz verbessern. Diese gegensätzlichen Ziele führen zu einem konstanten „Wettrüsten“ zwischen Parasiten und Wirten und könnten der selektive Faktor sein, der der Erzeugung von neuen Genkombinationen (und damit neuen Infektionswegen bzw. Resistenzmechanismen) durch sexuelle Fortpflanzung einen höheren Stellenwert einräumt als der Erhaltung des kompletten, aber „alten“ Genoms durch asexuelle Vervielfältigung. Durch Partnerwahl kann dieser Mechanismus noch verstärkt werden, da hier im Gegensatz zur zufälligen Verpaarung die gezielte Kombination von erfolgreichen Genvarianten ermöglicht wird [2].

Der Modellorganismus



Dreistachliger Stichling (*Gasterosteus aculeatus*), laichberechtigtes Weibchen und Männchen in Balzfärbung.
© Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie/Milinski

Der dreistachlige Stichling (*Gasterosteus aculeatus*) ist ein hervorragend geeigneter Modellorganismus für die Erforschung von sexueller Fortpflanzung und Partnerwahl (**Abb. 2**). Schon Nikolaas Tinbergen bediente sich des Stichlings für seine Verhaltensversuche und hat unter anderem hierfür den Nobelpreis erhalten. In Laborversuchen wird das Verhalten der Stichlinge normalerweise in stereotype Sequenzen und Verhaltensschritte unterteilt, was die genaue Analyse der einzelnen stimulierenden Reize (z. B. Brutfärbung, olfaktorische Signale) zulässt, auf die Männchen und Weibchen reagieren. Die Interaktionen dieser verschiedenen Parameter sind jedoch schwierig zu entschlüsseln und viele zusätzliche Faktoren, die unter Laborbedingungen nicht vorkommen, können für den reproduktiven Erfolg in der Natur von großer Bedeutung sein. Um die Lücke zwischen experimentellen Laborversuchen und einfachen Beobachtungsstudien im Feld zu schließen, hat die Abteilung um Manfred Milinski am Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie ein Freilandversuchssystem entwickelt, das aus sechs großen, in einem natürlichen Stichlingsbrutareal im Großen Plöner See verankerten Käfigen besteht (**Abb. 3**). Dieser Versuchsansatz erlaubt nicht nur die Untersuchung weiblicher Partnerwahl und männlicher intrasexueller Konkurrenz, sondern auch das Studium von sogenannten Life-history-Merkmalen wie Reproduktionserfolg oder Parasitenresistenz unter quasi-natürlichen Bedingungen. Die Käfige werden zur natürlichen Paarungszeit im Frühsommer mit vorher bestimmten Gruppen von Stichlingen besetzt. Entsprechend der Fragestellung kann Gruppengröße, Geschlechterverhältnis oder immungenetische Ausstattung (Haupthistokompatibilitätskomplex – MHC IIB) der Fische variiert werden. Nachdem über die gesamte Fortpflanzungsperiode hinweg alle Fischeier gesammelt und mithilfe von genetischen Markern (Mikrosatelliten) für jedes dieser Eier beide Elterntiere bestimmt wurden, kann aus diesen Daten auf Partnerwahl und individuellen Fortpflanzungserfolg geschlossen werden. Außerdem können diese gewonnenen Parameter mit weiteren Life-history-Parametern wie Körperkondition und Parasitenbelastung, aber auch genetischen Daten wie immungenetischer Ausstattung korreliert werden. Hierdurch kann die Bedeutung und die immungenetische Basis natürlicher und sexueller Selektion auf die Fortpflanzungsfähigkeit und somit auf die Darwin-Fitness abgeschätzt werden.



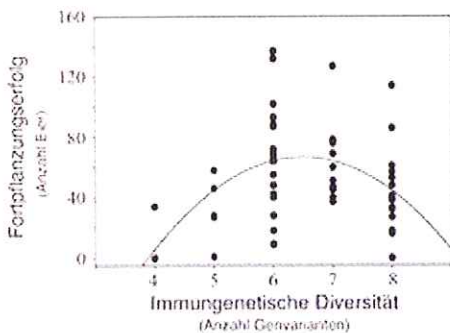
Freilandlabor im Großen Plöner See: In sechs Käfigen im flachen Uferbereich, inmitten eines natürlichen Stichlingsbrutreviers, können sich die Versuchsfische genauso fortpflanzen wie ihre „wildern“ Artgenossen um die Käfige herum. Der Unterschied ist nur, dass in den Käfigen die Auswahl der Paarungspartner und ihrer Immungene experimentell festgelegt wird. Außerdem werden in den Käfigen regelmäßig alle Gelege eingesammelt, um mit genetischen Markern den Fortpflanzungserfolg jedes einzelnen Fisches bestimmen zu können.

© Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie/Kalbe

Fortpflanzungserfolg und Partnerwahl im Freiland

Für das erste Experiment mit dieser Versuchsanordnung im Jahr 2005, das auf die Untersuchung von individueller Fitness im Freiland abzielte, wurden Stichlinge mit unterschiedlicher Diversität in ihren Immungenen gezüchtet und zunächst im Labor jeweils mit einer definierten Anzahl verschiedener Parasiten infiziert. Nach einer kompletten Fortpflanzungsperiode in den Käfigen zeigte sich, dass Stichlinge mit mittlerer Immungendiversität den höchsten Fortpflanzungserfolg hatten (**Abb. 4**) und somit am erfolgreichsten darin waren, ihre Gene an die nächste Generation weiterzugeben [3]. Diese Ergebnisse bestätigten

Vorhersagen, die sich aus der Kombination von vorangegangenen Laborstudien zur Partnerwahl [4] und zur Parasitenresistenz [5] ergaben. Im folgenden Jahr wurden die Käfige mit Stichlingen aus dem Freiland besetzt, um die Partnerwahl bei möglichst vielen verschiedenen Immun-Genotypen unter Freilandbedingungen zu untersuchen. Dieses Experiment bestätigte, dass Stichlingsweibchen sich bevorzugt mit Männchen verpaaren, die weder zu ähnlich noch zu unterschiedlich zu ihrer eigenen immungenetischen Ausstattung waren [6]. Diese Partnerwahl zielt darauf ab, eine mittlere Immungendiversität der Nachkommen zu erreichen [7]. Zusätzlich zeigten Weibchen eine erhöhte Präferenz für Männchen mit einer ganz bestimmten Variante eines Immungens (MHC-IIb Allel). Deren Träger zeigten gleichzeitig eine größere Körperlänge, eine geringere Belastung durch einen dominanten Parasiten (*Gyrodactylus* sp.) und, möglicherweise damit zusammenhängend, einen erhöhten Fortpflanzungserfolg [6]. Ein weiterer Versuch im Folgejahr zielte wiederum darauf ab, den Anteil der additiven und komplementären Effekte einzelner Immungensvarianten bei der Partnerwahl aufzuschlüsseln. Hierfür wurden Stichlinge mit bestimmten immungenetischen Ausstattungen (MHC-Genotypen) auf die Käfige verteilt und erneut deren Eier gesammelt und auf Elternschaft untersucht. Dieser Versuch konnte zeigen, dass die Präferenz für mittlere immungenetische Verwandtschaft nicht nur auf Allel-Ebene, sondern auch auf Ebene der genetischen Sequenz zu beobachten ist: Stichlingsweibchen zogen es vor, sich mit Männchen zu verpaaren, deren Immungensvarianten eine mittlere Divergenz zu ihren eigenen aufwiesen [8]. Weiterhin schnitten Männchen, die eine im Vorjahr noch vorteilhafte Immungensvariante trugen, in diesem Jahr bei der Fortpflanzung nicht mehr überdurchschnittlich ab. Möglicherweise ist dies auf eine in diesem Jahr deutlich niedrigere Verbreitung des im Vorjahr noch sehr dominanten Parasiten *Gyrodactylus* sp. zurückzuführen. Die fehlende oder zumindest reduzierte Selektion durch diesen Parasiten kann auch zu einer Abschwächung der weiblichen Präferenz für diese Immungensvariante geführt haben, da diese keinen Vorteil mehr für die Nachkommen versprach.



Lebenszeit-Fortpflanzungserfolg von Stichlingen unter natürlichen Bedingungen in Abhängigkeit ihrer immungenetischen Diversität: Fische mit einer mittleren Anzahl verschiedener Genvarianten haben die meisten Nachkommen in der gesamten Fortpflanzungsperiode. Das bedeutet, die Gene dieser Fische sind in der nächsten Generation am häufigsten vertreten, sie haben also die größte Fitness im Sinne Darwins. Abgewandelt nach [3].

© Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie/Kalbe

Bedeutung der immungenetischen Anpassung durch Partnerwahl

Die beschriebenen Ergebnisse aus den Freilandversuchen, welche wiederum vorherige Versuchsergebnisse aus dem Labor bestätigen, zeigen, wie Partnerwahl dazu führen kann, dass die nächste Generation optimal an die lokal herrschenden Selektionsdrücke (hier Parasiten) angepasst ist. Sie zeigen auch, wie die Partnerwahl als wichtiger Bestandteil der sexuellen Fortpflanzung eine Kombination der am besten angepassten Genvarianten ermöglicht, und geben somit Hinweise darauf, warum die, oberflächlich gesehen, so ineffiziente sexuelle Fortpflanzung trotzdem so weit verbreitet ist.

Ein weiterer spannender Aspekt der Partnerwahl ist ihre Rolle in der reproduktiven Isolation von Populationen, Unterarten und Arten. Die hier beschriebene Bevorzugung von vorteilhaften, also lokal angepassten Immungensvarianten kann möglicherweise dazu führen, dass sich Populationen einer Art durch verminderte Verpaarung untereinander genetisch voneinander entfernen und letztendlich zwei neue Arten bilden. Dies könnte zum Beispiel passieren, wenn Individuen einer Art in zwei leicht unterschiedlichen ökologischen Nischen leben, die sich aber durch unterschiedliche Parasitengemeinschaften voneinander unterscheiden. Parasitenbedingte Selektion würde so für die Präferenz von lokal unterschiedlichen parasitenspezifischen Immungensvarianten sorgen und diese letztlich dazu führen, dass Individuen aus den beiden Nischen sich nicht mehr miteinander verpaaren, weil ihre Nachkommen sonst die „falschen“ Genvarianten tragen würden [9]. Dieser Mechanismus würde letztlich zur Entstehung von neuen Arten ohne geographische Barrieren (sympatrische Artbildung) führen.

Originalveröffentlichungen

J. Maynard Smith:

The evolution of sex.

Cambridge, UK: Cambridge University Press (1978).

M. Milinski:

The major histocompatibility complex, sexual selection, and mate choice.

Annual Review of Ecology Evolution and Systematics 37(1), 159-186 (2006).

M. Kalbe, C. Eizaguirre, I. Dankert, T. B. H. Reusch, R. D. Sommerfeld, K. M. Wegner, M. Milinski:

Lifetime reproductive success is maximized with optimal major histocompatibility complex diversity.

Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences 276(1658), 925-934 (2009).

T. B. H. Reusch, M. A. Haberli, P. B. Aeschlimann, M. Milinski:

Female sticklebacks count alleles in a strategy of sexual selection explaining MHC polymorphism.

Nature 414(6861), 300-302 (2001).

K. M. Wegner, M. Kalbe, J. Kurtz, T. B. H. Reusch, M. Milinski:

Parasite selection for immunogenetic optimality.

Science 301(5638), 1343-1343 (2003).

C. Eizaguirre, S. Yeates, T. L. Lenz, M. Kalbe, M. Milinski:

MHC-based mate choice combines good genes and maintenance of MHC polymorphism.

Molecular Ecology 18(15), 3316 - 3329 (2009).

M. Milinski, S. Griffiths, K. M. Wegner, T. B. H. Reusch, A. Haas-Assenbaum, T. Boehm:

Mate choice decisions of stickleback females predictably modified by MHC peptide ligands.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 102(12), 4414-4418 (2005).

T. L. Lenz, C. Eizaguirre, J. P. Scharsack, M. Kalbe, M. Milinski:

Disentangling the role of MHC-dependent 'good genes' and 'compatible genes' in mate choice decisions of three-spined sticklebacks under semi natural conditions.

Journal of Fish Biology 75(8), 2122 - 2142 (2009).

C. Eizaguirre, T. L. Lenz, A. Traulsen, M. Milinski:

Speciation accelerated and stabilized by pleiotropic major histocompatibility complex immunogenes.

Ecology Letters 12(1), 5-12 (2009).