

Das Resistenz-Allel CCR5 Δ 32 – Selektion durch die HIV-Pandemie?

Das Gen für den Co-Rezeptor CCR5 liegt auf dem dritten menschlichen Chromosomenpaar. Da es sich um zwei Chromosomen handelt, gibt es 2 Genorte und damit zwei Allele für jedes Gen. Trägt eine Person zwei gleiche Allele, ist sie homozygot für das Allel, bestehen jedoch Unterschiede zwischen den Allelen, wird die Person als heterozygot für die Allele bezeichnet. Ist eine Person homozygot für das „normale Allel“ CCR5 (CCR5/CCR5), besitzt sie keine Resistenz gegen HIV, sind die Allele heterozygot, liegt also ein normales Allel CCR5 und ein mutiertes Allel CCR5 Δ 32 (CCR5/CCR5 Δ 32) vor, so wird der Krankheitsverlauf stark verzögert. Nur diejenigen Personen, welche homozygot für das mutierte Allel sind (CCR5 Δ 32/ CCR5 Δ 32), sind tatsächlich resistent gegen eine Infektion mit HIV.

Um herauszufinden, wie verbreitet das mutierte Allel CCR5 Δ 32 in der Weltbevölkerung ist (unabhängig davon, ob homozygot oder heterozygot), verglichen die Forscher verschiedene DNA-Proben einer großen Zahl von Probanden nord-europäischer, japanischer und afrikanischer Herkunft und berechneten die Häufigkeit des normalen und des mutierten Allels in der Bevölkerung.

Es zeigte sich folgendes Verbreitungsmuster des mutierten Allels:

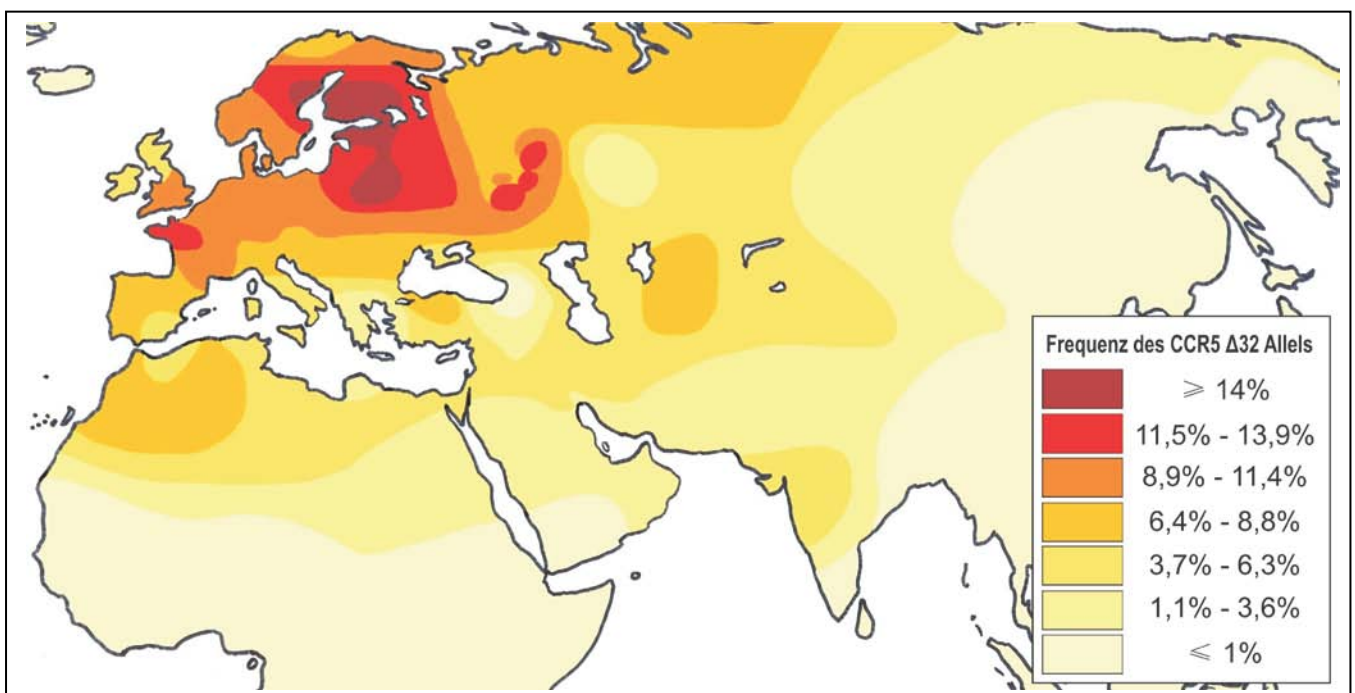


Abb.1: Frequenz des mutierten Allels (CCR5 Δ 32) in Europa, Asien und N-Afrika. Der Prozentuale Anteil der Bevölkerung ist farblich markiert. (vgl. Limborska et al., 2002)

Aufgaben

1. Beschreiben Sie die Häufigkeit des mutierten Allels CCR5 Δ 32 in Europa, Asien und Afrika (siehe Karte in Abb. 1). Wo liegt die größte Verbreitung, wo tritt das Allel gar nicht auf?
2. Welche Erwartungen haben Sie bezüglich der Verbreitung der HIV-Infektionen, wenn Sie diese Häufigkeiten betrachten?
3. Vergleichen Sie die Häufigkeiten des HIV-„Resistenz-Allels“ (Abb. 1) mit der Verbreitung der HIV-Infektionen auf der Welt (Abb. 2), insbesondere in Europa und in Afrika. Was fällt auf? Entspricht diese Beobachtung Ihren Erwartungen?

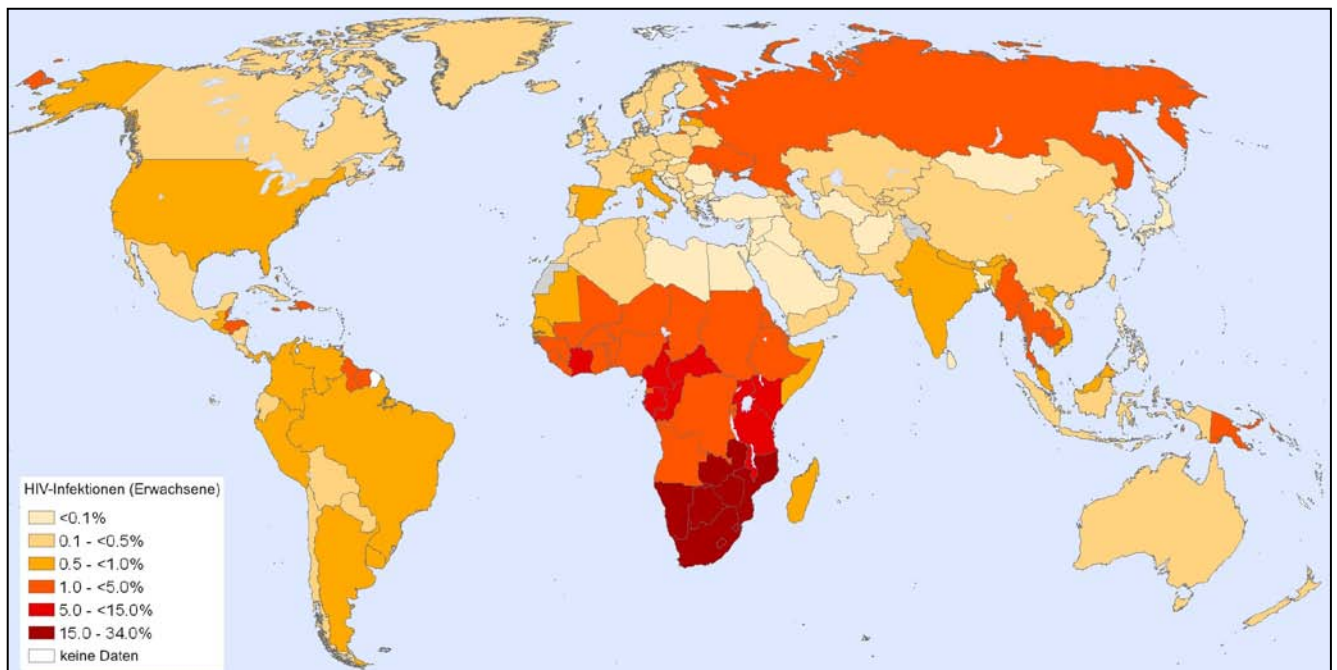


Abb.2: Geographische Verbreitung der HIV-Infektionen. Der prozentuale Anteil der HIV-infizierten Personen (ca. 39,5 Mio., Stand 2006) an der Gesamtbevölkerung ist farblich markiert (WHO) © WHO 2009, all rights reserved.

4. Die Wissenschaftler nehmen nicht an, dass es sich um das Ergebnis einer Anpassung an die herrschende HIV-Pandemie handelt. Warum wäre eine solche Annahme auch unwahrscheinlich?

Wenn nicht HIV – was dann?

Einige Wissenschaftler führen das Auftreten und die starke Verbreitung des mutierten Allels auf ein anderes, verheerendes Ereignis zurück, z.B. eine Epidemie mit einem Krankheitserreger, der eine ähnliche Eintrittspforte wie HIV in die menschlichen Zellen nutzte: das intakte CCR5-Protein. Mutationen in diesem Gen und das daraus resultierende defekte Protein könnte einige Menschen vor einer Infektion geschützt und ihnen einen erheblichen Überlebensvorteil verschafft haben, so dass sich das mutierte Allel in der Folge regional stark hätte ausbreiten können. Manche Hypothesen beschreiben, dass diese Erreger sowohl die Pest (*Yersinia pestis*) als auch die Pocken (*Variola major*) gewesen sein könnten. Duncan et al. (2005) argumentieren vehement gegen diese Ideen und vertreten eine andere Hypothese. In Anlehnung an Galvani & Slatkin (2003) gehen sie in ihren Simulationen davon aus, dass für die Zeit um 1300 eine Ausgangs-Frequenz des mutierten Allels CCR5 Δ 32 von 5×10^{-5} angenommen werden kann. Heute ist das Allel in Europa bei ca. 10% der Bevölkerung vertreten.

- Der Schwarze Tod, von dem man annimmt, dass es sich um die Beulenpest handelte, tötete in den Jahren 1347 bis 1350 ca. 40% der Bevölkerung. Diese einmalige Pandemie hätte diese Frequenz des mutierten Allels jedoch „nur“ auf ca. 10^{-4} erhöht. Dies ist der Fall, weil sich der Anteil der resistenten, geschützten Individuen verdoppelt, wenn die Hälfte der Bevölkerung stirbt. Die Hypothese einiger Wissenschaftler, dass Beulenpest-Epidemien über einen Zeitraum von 400 Jahren etwa alle 10 Jahre immer wieder auftraten und Teile der Bevölkerung töteten, konnte durch mathematische Modelle widerlegt werden. Außerdem ist es inzwischen bekannt, dass das Bakterium *Yersinia pestis*, der Erreger der Beulenpest, nicht den Rezeptor CCR5 als Eintrittspforte in die Zellen nutzt und somit als Selektionsfaktor ausgeschlossen werden kann.
- Die Hypothese anderer Wissenschaftler, dass Pocken-Epidemien, die zwischen 1347 und 1970 alle 5 Jahre ihren Höhepunkt gehabt haben sollen, für die starke Erhöhung der Allelfrequenz verantwortlich sind, ist nach Duncan et al. (2005) ebenfalls nicht zutreffend: Eine tödliche Form der Pocken trat in England erst ab ca. 1628 auf, vorher waren die Pocken keine ernst zu nehmende tödliche Krankheit. Bereits 1800 begann man, gegen das Pockenvirus zu impfen und schon um 1900 waren die Pocken aus Europa verschwunden. Sie können also keinen so deutlichen Effekt auf den Anstieg

Evolution im Zeitraffer – Selektion der Resistenz gegen HIV (Aufgaben)

der Allelfrequenz ausgeübt haben, obwohl dieses Virus ebenfalls CCR5 als Eintrittspforte nutzt.

Duncan et al. (2005) gehen ihrerseits davon aus, dass es sich bei dem Erreger, der den Schwarzen Tod (1347) und die regelmäßig wiederkehrenden Seuchen (1347-1670) ausgelöst hat, nicht um das Bakterium *Yersinia pestis* handelte, sondern um ein unbekanntes Virus, das hämorrhagisches Fieber auslöst und direkt von Mensch zu Mensch übertragen werden kann – eine Viruserkrankung, deren bekannteste heutige Form das Ebola-Fieber ist und dessen Mortalität bei 100% liegt. Ein solches Virus, das wie das Pockenvirus oder HIV CCR5 als Eintrittspforte in die Zellen des menschlichen Immunsystems nutzt, könnte nach Duncan und seinen Kollegen für die regelmäßigen Epidemien des Mittelalters in Europa gesorgt haben, so dass die Frequenz der Mutation in den entsprechenden Regionen außerhalb Afrikas so stark zunahm (siehe Abb. 3). Duncan bezeichnet diese Erkrankung als ‚hämorrhagische Pest‘.

5. Beschreiben Sie die simulierte Entwicklung der Allel-Frequenz in Abbildung 3.

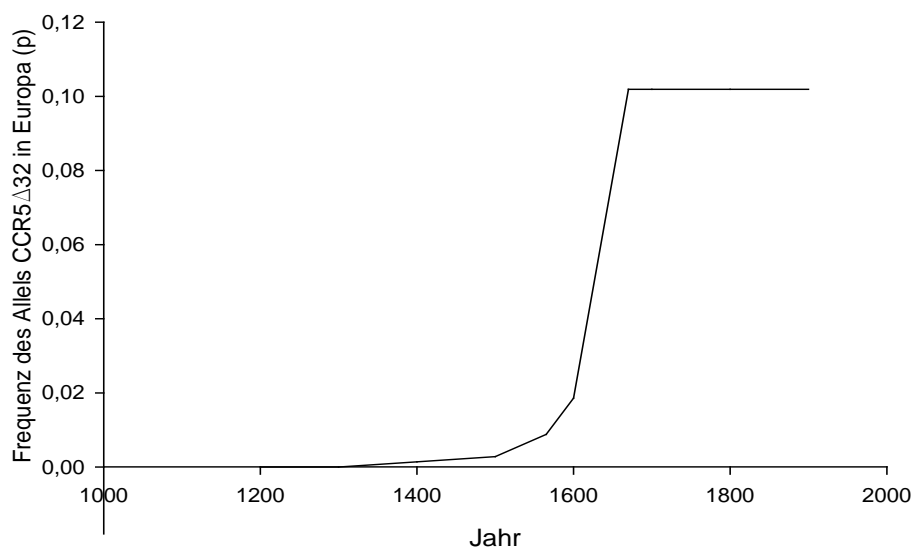


Abb. 3: Computer-Simulation der Frequenzentwicklung des mutierten Allels CCR5 Δ 32 in Europa (vgl. Duncan et al., 2005).

6. Über ca. 320 Jahre (1347-1670) hinweg herrschte ein konstanter Selektionsdruck auf das mutierte Allel CCR5 Δ 32 des Rezeptors durch die hämorrhagische Pest. Seit 1670 tritt die hämorrhagische Pest in Europa nicht mehr auf. In Skandinavien, Polen und Russland traten jedoch bis ca. 1800 weiterhin Epidemien auf.

a. Treffen Sie eine begründete Vorhersage über die Häufigkeit des mutierten Allels, wenn der Selektionsdruck durch die hämorrhagische Pest wegfällt.

- b. Warum ist die Frequenz des mutierten Allels ab 1670 in Europa etwa konstant geblieben (siehe Abb. 3)?
- c. In welchen Regionen der Weltkarte (Abb.1) ist die Frequenz besonders hoch?
Wie ist das im Vergleich zur Frequenz im restlichen Europa zu erklären?

Literatur:

Duncan, S. R., S. Scott, et al. (2005). "Reappraisal of the historical selective pressures for the CCR5- Δ 32 mutation." *Journal of Medical Genetics* 42(3): 205-208.

Limborska, S. A., O. P. Balanovsky, et al. (2002). "Analysis of CCR5 Δ 32 Geographic Distribution and Its Correlation with Some Climatic and Geographic Factors." *Human Heredity* 53: 49-54.

World Health Organization (2009):
http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_HIVprevalence_2007.png

Lösungsvorschläge:**Aufgabe 1:**

Nord-Süd-Gefälle sowie West-Ost-Gefälle

Schwerpunkt der Verbreitung in Nordeuropa (bis zu 14% der Bevölkerung), während das Allel in afrikanischen Ländern und im ost-asiatischen Raum nahezu gar nicht auftritt.

Aufgabe 2:

Da Afrika das Ursprungsland für HIV ist, existiert der Virus hier am längsten und durch den starken Selektionsdruck durch die HIV-Infektionen wäre hier ein Schwerpunkt der Allelfrequenz zu erwarten (als Anpassung auf den Selektionsdruck).

Aufgabe 3:

Das „Resistenz“-Allel tritt in den Regionen am stärksten auf, in denen die HIV-Infektionen am geringsten sind. Da das mutierte Allel in der afrikanischen Bevölkerung nicht auftaucht, vermutet man, dass die Mutation und ihre Verbreitung erst aufgetreten sind, nachdem der Mensch von Afrika aus den europäischen Kontinent und weitere Teile der Erde besiedelt hatte. Diese Migration fand vor ca. 200.000 bis 130.000 Jahren statt.

Aufgabe 4:

Zu kurze Zeitspanne für eine Anpassung an die HIV-Pandemie – das Virus existiert erst seit etwa Anfang des 20. Jahrhunderts. Da die Evolutionsrate des Menschen aber gering und die Generationsdauer lang ist, dauert es länger als ca. 100 Jahre, bis sich eine Anpassung an einen herrschenden Selektionsdruck manifestiert.

Aufgabe 6a:

Genetische Drift

Man würde erwarten, dass die Frequenz des mutierten Allels langsam wieder abnimmt, da kein Selektionsdruck mehr auf diesem Merkmal liegt. Der Besitz dieses Merkmals wäre nicht länger von Vorteil, daher würde genetische Drift auf Dauer zu einer Abnahme der Frequenz führen.

Aufgabe 6b:

Die Pocken wurden erst im 17. Und 18. Jahrhundert zu einer tödlichen Krankheit und es ist zu vermuten, dass sie nach dem Verschwinden der hämorrhagischen Pest in Europa weiterhin einen leichten Selektionsdruck auf das mutierte Allel ausübten, so dass die Frequenz etwa konstant blieb.

Aufgabe 6c:

In Skandinavien, Russland und Polen herrschte wesentlich länger, nämlich bis ins 19. Jahrhundert, ein starker positiver Selektionsdruck auf das mutierte Allel, da die hämorrhagische Pest in diesen Gebieten länger existierte und das mutierte Allel durch diesen Selektionsdruck länger begünstigt wurde.