Sind Mutationen zufällig?

Eine Mutation ist eine dauerhafte Veränderung des Erbguts in einer Zelle oder eines gesamten Organismus.

Die Frage, die sich immer wieder stellt ist, ob Mutationen zufällig auftreten oder nicht? Denn es mehren sich Hinweise, dass nicht alle Abschnitte des Genoms gleich stark mutieren, es gibt also einen sogenannten "mutation bias". Zum einen scheinen besonders jene Gene, die essentiell für das Überleben eines Organismus sind, weniger zu mutieren, während zum anderen gerade jene Gene, bei denen Mutationen nützlich sind häufiger zu mutieren scheinen. Durch solche Befunde wird der "Zufallscharakter" von Mutationen für die Evolution hinterfragt und es hat den Anschein, dass Mutationen zielgerichtet und adaptiv sind, so als ob ein Organismus irgendwie "weiß", wann es mutieren soll und wann nicht. Böse Zungen behaupten dann, dass dahinter keine evolutionären Prozesse stecken, sondern ein intelligenter Designer, also eine Gottheit. Dieser habe die Organismen bzw. ihr Genom so intelligent geschaffen, dass ein Lebewesen aktiv für zukünftige Umweltverändern vorbereitet sein kann. Diese kreationistischen Unterstellungen finden sich natürlich nicht in wissenschaftlichen Kreisen und in diesem Beitrag werden sie auch nicht weiter erwähnt. Ich habe schon an mehreren Stellen aufgezeigt warum die Idee eines intelligenten Schöpfers nicht wissenschaftlich überprüfbar ist und daher keinen Wert hat.

Es gibt aber andere kritische und durchaus vernünftige Stimmen, die eine andere, wissenschaftliche, Erklärung jenseits der Darwinschen Evolutionstheorie suchen. Dabei reaktivieren sie einen anderen Evolutionstheoretiker, der gerne als Gegenpol zu Darwins Evolutionstheorie hergehalten wird: Jean Baptiste de Lamarck.

Nach Lamarck haben Organismen einen Vervollkommnungstrieb, wollen sich also "verbessern", sich an die Umwelt anpassen. Durch Gebrauch oder nicht-Gebrauch ihrer Organe, verändern sie diese (wir haben somatische, also körperliche, Veränderungen). Diese erworbenen Eigenschaften werden dann an die Nachkommen vererbt.

Wenn also Mutationen nicht zufällig, sondern, adaptiv, instruiert und zielgerichtet, auf die Umweltsituation angepasst sind und Organismen irgendwie "wissen" bzw. "bemerken" wann und an welchen Stellen des Genoms sie mutieren sollen, klingt das sehr nach Lamarcks Vorstellungen der Vererbung erworbener Eigenschaften.

Aber trifft das überhaupt zu? Hat Lamarck recht und Darwin unrecht? Oder liegt die Wahrheit irgendwo dazwischen? In diesem Beitrag werden wir es erfahren!

Was versteht die Moderne Darwinsche Synthese unter zufälligen Mutationen?

Die Moderne Synthese, auch synthetische Evolutionstheorie und manchmal fälschlicherweise Neodarwinismus genannt, ist die Erweiterung der klassischen darwinschen Evolutionstheorie durch vereinte Erkenntnisse der Populationsbiologie, Paläontologie, Zoologie, Botanik und Systematik. Insbesondere die Erkenntnisse der Genetik und damit auch Mutationen spielen bei der Modernen Synthese eine wichtige Rolle. Etabliert wurde die Synthetische Evolutionstheorie 1937 erstmals von Theodosius Dobzhansky und 1942 durch Ernst Mayr und Julian Huxley (Dobzhansky 1937, Mayr 1942, Huxley 1942). Die Synthetische Theorie der biologischen Evolution wird durch neue Forschungsergebnisse ständig ergänzt. Schon vor der Modernen Synthese hatte der deutsche Biologe August Weismann Ende des 19 Jh. die Theorien Darwins erweitert und z. B. die lamarckistischen Vorstellungen zur Eigenschaften, ablehnend Vererbung erworbener denen Darwin nicht gegenüberstand, widerlegt.

Aber was meinen nun Vertreter der Modernen Synthese mit zufälligen Mutationen? Lassen wir dazu einige bedeutende Vertreter zu Wort kommen:

Die Quellen der genetischen Variation gelten als unvorhersehbare Phänomene, was den Zeitpunkt ihres Auftretens, die betroffenen Gene und die einzelnen Organismen betrifft (Dobzhansky 1951 [1937], S: 45; Simpson 1984 [1944], S: 86; Dobzhansky 1970, S: 92).

Der Evolutionsbiologe Theodosius Dobzhansky erklärte 1977:

"Mutationen sind zufällige Veränderungen, denn sie treten unabhängig davon auf, ob sie nützlich oder schädlich sind, und sind daher ein Prozess der Unordnung." (Dobzhansky et al. 1977: S. 66).

Original:

"Mutations are random changes because they occur independently of whether they are beneficial or harmful, and therefore they are a disordering process" (**Dobzhansky** et al. 1977: S. 66).

1951 schrieb er:

"Ideal wäre es, wenn der Organismus auf die Herausforderungen der sich verändernden Umwelt reagieren würde, indem er nur vorteilhafte Mutationen hervorbringt, wo und wann es nötig ist. Aber die Natur war nicht so freundlich, die Schöpfung mit einer solchen Fähigkeit auszustatten." (Dobzhansky 1951 [1937], 51, 74)

Original:

"An ideal situation would be if the organism were to respond to the challenge of the changing environment by producing only beneficial mutations where and when needed. But nature has not been kind enough to endow creations with such a providential ability." (Dobzhansky 1951 [1937], 51, 74)

George Gaylord Simpson, der, ebenso wie Dobzhansky und Ernst Mayr, zur Modernen Synthese beitrug, schrieb 1953:

"Mutationen sind nicht zufällig im vollen und üblichen Sinne des Wortes oder in der Weise, wie einige frühe Darwinisten die für die natürliche Selektion verfügbare Variation unrealistischerweise als völlig zufällig betrachteten. [...]

Einerseits gibt es eine Zufälligkeit in Bezug auf den Ort und den Zeitpunkt des Auftretens einer Mutation: Mutationen können als "statistisch zufällig" bezeichnet werden, auch wenn ihre Quelle nicht eine völlig zufällige Reaktion ist [...]

Andererseits bezieht sich der Begriff "Zufälligkeit" im Zusammenhang mit Mutationen häufig auf die fehlende Übereinstimmung der phänotypischen Wirkung mit dem Stimulus und mit der tatsächlichen oder adaptiven Richtung der Evolution. Hitzebedingte Mutationen führen nicht zu einer phänotypischen Veränderung in Bezug auf die Hitzetoleranz." (Simpson 1953, 86-87).

"Mutations are not random in the full and usual sense of the word or in the way some early Darwinists unrealistically considered as fully random the variation available for natural selection. [...] There is, on the one hand, a randomness as to where and when a mutation will occur": mutations can be said to be "statistically random", even if their source is not "a wholly random reaction [...]

On the other hand, the term 'randomness' as applied to mutation often refers to the lack of correspondence of phenotypic effect with the stimulus and with the actual or the adaptive direction of evolution. Heat-induced mutations do not produce phenotypic change related to heat tolerance." (Simpson 1953, 86-87).

D. h. es besteht keine spezifische Beziehung zwischen Ursache und Wirkung zwischen dem adaptiven Nutzen einer Mutation und ihrem Auftreten in einer bestimmten Umgebung.

Um dies mit einem Beispiel zu demonstrieren:

Nehmen wir z. B. eine Population von Bakterien und bringen diese unter Umweltbedingungen, die zu heiß sind, versetzen sie also unter Hitzestress. Unter diesen Bedingungen werden sie mehr Mutationen aufweisen, als unter "normalen" Bedingungen. Sie mutieren aber nicht, um gegen Hitze resistent zu werden, sondern sie mutieren, weil die veränderten Umweltbedingungen dazu führen, dass Mutationen leichter auftreten, weil die Hitze einen Stressfaktor darstellt, welches auch die Stabilität des Genoms beeinflusst. Die Mutationen, die auftreten, sind also zufällig, in dem Sinne, dass sie nicht extra mutieren, um gegen Hitze beständiger zu sein. Natürlich kann es passieren, dass eine dieser Mutationen dazu führen kann gegen Hitze

resistenter zu sein. Doch das passiert nicht, weil die Bakterien irgendwie "wissen", welche Mutationen sie dafür brauchen.

Mutationen sind also nicht dem "Willen" des Organismus unterworfen. Sie mutieren nicht absichtlich, um zum richtigen Zeitpunkt, die richtigen Mutationen zu entwickeln, um sich an veränderte Umweltbedingungen besser anzupassen.

Alle Mutationen sind "evolutionäre Zufallsmutationen", da es sich nicht um genetische Veränderungen handelt, die als Reaktion auf eine bestimmte Umweltherausforderung (ausschließlich) in vorteilhafter Weise entstehen (**Merlin 2010**).

Jedoch gibt es mittlerweile eine Reihe von Arbeiten, die möglicherweise diese Zufälligkeit der Mutationen in Frage stellen und die Möglichkeit bestehe, dass einige Mutationen durchaus gerichtet, also adaptiv für die betreffende Umweltveränderung sein können.

Hypermutationen beim Leucin-Operon

Wir wollen dies anhand des folgenden Beispiels näher untersuchen: die induzierte und lokale Hypermutabilität, die bei *E. coli*-Bakterien bei Leucinmangel beobachtet wird (Wright et al. 1999, Wright 2000; siehe auch Jablonka & Lamb 2005).

Für das tiefere Verständnis der Grundlagen der Genregulation bei Bakterien verweise ich nochmal auf meinen Beitrag zur Genregulation, und dort gesondert auf das Operon-Modell (**Kubi 2021**). Dies sind spezielle Funktionseinheiten im Genom der Bakterien zur Genregulation. Ein Operon-Modell besteht aus dem Promotor als Bindungsstelle für die RNA-Polymerase zum Ablesen der Gene, dem Operator als Bindungsstelle für Regulatorproteine und den Strukturgenen, z. B. Enzymen.

In ihrer Studie verwendeten Wright und ihre Kollegen das Bakterium *E. coli* K12 LeuB, einen Stamm, der aufgrund einer Mutation im LeuB-Gen des Leu-Operons nicht in der Lage ist, die Aminosäure Leucin zu produzieren. Sie setzten diesen Bakterienstamm unter Leucinmangel ein: Wie erwartet, beobachteten sie eine Reihe spezifischer Stoffwechselaktivitäten zur Aktivierung des Leu-Operons und die Erhöhung seiner Transkriptionsrate. Sie beobachteten auch einen Anstieg der Mutationsrate, die auf das Leu-Operon einschließlich des Gens LeuB abzielte. Mit anderen Worten, Wright und ihre Kollegen stellten fest, dass die Mutationsrate auf der Ebene des Leu-Operons, das an der Produktion von Leucin beteiligt ist, unter Leucinmangel höher ist als unter normalen Umweltbedingungen (d. h. in einem leucinreichen Milieu). Dieses spezifische molekulare Phänomen erhöht die Wahrscheinlichkeit von Mutationen, die das Leu-Operon betreffen. Noch wichtiger ist jedoch, dass es auch die Wahrscheinlichkeit der vorteilhaften Mutation von LeuB- zu LeuB+ erhöht, die dem Bakterium die Fähigkeit verleihen würde, Leucin zu

produzieren und dadurch unter ungünstigen Umweltbedingungen zu überleben und sich zu vermehren.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse schlugen Wright und ihre Kollegen vor, dass die induzierte und lokale Hypermutabilität ein adaptives Ergebnis der Evolution durch natürliche Selektion ist, d. h. eine adaptive Reaktion auf ungünstige Umweltbedingungen, genauer gesagt auf Aminosäuremangel.

Stellt dies aber den Zufallscharakter der Mutationen, wie oben beschrieben, in Frage?

Rückkehr zu Lamarck?

Jablonka & Lamb (2005) interpretieren in ihrem Buch "Evolution in four dimension" die Ergebnisse anders. Sie behaupten, dass diese Mutationen als Reaktion auf einen Stressreiz auftreten - d. h. als Reaktion auf die selektiven Kräfte, die im Spiel sind - und auf die genomische Stelle abzielen, an der Mutationen angesichts der ungünstigen Umweltbedingungen für den Organismus von Vorteil wären. Mit anderen Worten: Laut Jablonka und Lamb treten Mutationen aufgrund induzierter und lokaler Mutationsmechanismen dann und dort auf, wo sie von Organismen benötigt werden, um in ihrer Umwelt zu überleben und sich zu vermehren. Diese Mutationen seien also "nicht zufällig", "wahrscheinlich adaptiv", "sowohl erworben als auch erforderlich". Aus diesen Gründen kommen Jablonka und Lamb zu dem Schluss, dass wir lamarckistische (instruktive) Prozesse in die darwinsche (selektive) Evolution einbeziehen sollten, um sie zu erklären (Jablonka und Lamb 2005, S: 97, 101-102).

In ihrem Buch definieren sie die klassische Auffassung vom Ursprung der Mutationen als "völlig zufällige" oder "blinde" Mutation und stellen ihr die Lamarcksche Idee der "weichen Vererbung" oder der "Vererbung erworbener Eigenschaften" entgegen.

Ihre Behauptung ist also, dass die Biologen der Modernen Synthese Mutationen als Fehler bei der DNA-Replikation betrachteten, die nichts mit der individuellen Geschichte der betreffenden Organismen zu tun haben. Die Vorstellung von Mutationen, die als Reaktion auf die Anpassungsbedürfnisse von Organismen entstehen, sei der Modernen Synthese fremd (siehe **Jablonka und Lamb 2005**, S: 7, 29, 33-34, 99, 87).

Jablonka und Lamb behaupten dann, sich der Konsensansicht der Modernen Synthese entgegenzustellen, indem sie die Idee der "Vererbung von durch Umweltfaktoren induzierten genomischen Veränderungen" einführen, die ihrer Meinung nach dem Lamarck'schen Begriff der "weichen Vererbung" entspricht (siehe Jablonka und Lamb 2005 S: 7).

Diese beiden Behauptungen bedürfen einiger Anmerkungen (siehe auch Merlin 2010).

Die Art und Weise, wie Jablonka und Lamb die Konsensansicht der Modernen Synthese darstellen, ist zwar nicht falsch, aber unvollständig und nicht ausreichend analytisch. In ihrer Darstellung wird die Fülle dessen, was die Biologen der Modernen Synthese über genetische Mutationen wussten, nicht gewürdigt. Vielmehr bieten Jablonka und Lamb eine, "naive", vereinfachte Interpretation des Paradigmas der Modernen Synthese (**Merlin 2009**), die auf der vereinfachten und idealisierten Darstellung des Mutationsprozesses in genetischen Populationsmodellen beruht und z. B. die "Mutation bias", die Biologen der Modernen Synthese bereitwillig zugaben, nicht berücksichtigt. Was "Mutation bias" sind wird noch im Folgenden geklärt werden.

Jablonka und Lamb liefern auch eine zweideutige Definition der "Vererbung erworbener Eigenschaften", die nicht im Widerspruch zu den grundlegenden Ideen der Modernen Synthese steht. Ihr Verständnis von "Vererbung erworbener Eigenschaften" unterscheidet sich nicht nur von demjenigen, das August Weismann so scharf kritisiert hat (**Weismann 1883, 1886, 1892**), sondern auch von Lamarcks eigener Auffassung über den Ursprung und den Charakter der vererbten Variation.

Wie z. B. schon **David Haig (2006)** bereits hervorgehoben hat, könnte Jablonkas und Lambs Definition der "Vererbung erworbener Eigenschaften" auch für genetische Mutationen gelten, die durch mutagene Agenzien (z. B. UV-Strahlung) verursacht werden.

Noch wichtiger ist, dass Jablonka und Lamb auch behaupten, dass Lamarck'sche Prozesse notwendig sind, um hochgradig verzerrte, durch die Umwelt induzierte erbliche Veränderungen zu erklären, unabhängig von ihrem adaptiven Wert, da die moderne Darwin'sche Synthese angeblich nicht in der Lage sei, solche Veränderungen zu erklären. Das, was Jablonka und Lamb kontrovers als "Vererbung erworbener Eigenschaften" bezeichnen, steht jedoch keineswegs im Widerspruch zur Auffassung der Modernen Synthese.

Darüber hinaus ist die Verwendung des Begriffs "Vererbung erworbener Eigenschaften" durch Jablonka und Lamb historisch unzutreffend. Der Begriff, den Weismann im 19. Jahrhundert angriff, bezog sich auf die Vererbung von adaptiven somatischen, also körperlichen, Veränderungen, die im Laufe des Lebens eines Organismus erworben wurden und die nicht mit einer Veränderung auf der Ebene des genetischen Erbmaterials einhergingen. Weismann hat aber nie bestritten, dass die äußeren Umweltbedingungen Veränderungen des Erbmaterials (des Keimplasmas) bewirken können, und er war der Ansicht, dass "die eigentliche Quelle der Variation immer die Wirkung äußerer Einflüsse ist" (Weismann, 1892, S: 463).

Wir erinnern uns:

Nach Lamarcks Auffassung vom Ursprung der vererbbaren Variation und der Anpassung verändern sich die einzelnen Organismen unter Umwelteinflüssen in adaptiver Weise, d. h. um mit ihrem Milieu zurechtzukommen. Organismen haben also einen Vervollkommnungstrieb, um sich besser an die Umwelt anzupassen und diese erworbenen Eigenschaften werden durch den verstärkten Gebrauch oder nicht-

Gebrauch der Organe an die Nachkommen vererbt. Um es einfach darzustellen: der Bodybuilder, der seine Muskeln trainiert, wird Kinder bekommen, die mehr Muskeln haben, nur weil der Bodybuilder durch das Training muskulöser wurde.

Das hat aber nichts mit den Gen-Umwelt-Wechselbeziehungen, die aus den Erkenntnissen der Genregulation, Epigenetik, phänotypischer Plastizität und evolutionärer Entwicklungsbiologie gewonnen wurden, zu tun und die Moderne Synthese auch niemals abgestritten hat.

Es ist also leicht zu erkennen, dass die Definition der "Vererbung erworbener Merkmale" von Jablonka und Lamb als "Vererbung genomischer Veränderungen durch Umweltfaktoren" weder eine moderne Neuformulierung dessen ist, was Weismann angegriffen hat, noch eine moderne Neuformulierung von Lamarcks Konzept der vererbbaren Variation und Anpassung.

Hypermutabilität und Mutation Bias

Kehren wir zu der von Wright und ihren Kollegen untersuchten induzierten und lokalen Hypermutabilität in *E. coli* Bakterien zurück und prüfen wir den "evolutionären Zufallscharakter" der beobachteten Mutationen. Es sei daran erinnert, dass dieser Fall eine der umstrittensten Arten von Mutationsmechanismen ist und nach Ansicht von Jablonka und Lamb den Konsens der Modernen Synthese über den Zufallscharakter genetischer Mutationen in Frage stellt.

Die auf das Leucin-Operon gerichtete Hypermutabilität wurde beobachtet, wenn Bakterien, die aufgrund einer Mutation des LeuB-Gens kein Leucin produzieren können, in einen Zustand des Leucinmangels versetzt werden. Wright und ihre Kollegen beobachteten, dass die Rate der umgekehrten vorteilhaften Mutation (von LeuB- zu LeuB+), die es diesen Bakterien ermöglicht, Leucin zu produzieren und zu überleben und sich zu vermehren, höher ist als unter normalen, leucinreichen Umweltbedingungen.

Wird die Mutation von LeuB- zu LeuB+, die es den Bakterien ermöglicht bei Bedarf Leucin zu produzieren, spezifisch und ausschließlich adaptiv als Reaktion auf Leucinmangel verursacht oder nicht?

Tatsächlich ist die erhöhte Mutationsrate von LeuB- zu LeuB+ ein Ergebnis des physikalisch-chemischen Zustands dieser Stelle entlang der DNA-Sequenz. Es scheint nämlich plausibler, dass die erhöhte Mutationsrate auf der Ebene des Leu-Operons ein einfaches Nebenprodukt seiner Derepression und der Aktivierung der Genexpression an dieser Stelle ist. Was bedeutet das?

Die in LeuB- Stämmen der Coli-Bakterien beobachtete Reaktion auf Leucinmangel kann wie folgt beschrieben werden (**Merlin 2009, 2010**).

Der Umweltstress (Leucinmangel) löst die Derepression des Leucin-Operons aus und aktiviert dessen Expression. Die Struktur des DNA-Moleküls auf der Ebene des Leucin-Operons ändert sich daraufhin: Die Derepression provoziert die Bildung der Transkriptionsblase, legt einzelne nicht transkribierte DNA-Stränge frei und löst die Bildung einiger Sekundärstrukturen aus, die durch Basenfehlpaarungen gekennzeichnet sind. All diese Veränderungen auf der Ebene des Leucin-Operons machen diese Stelle anfällig für Mutationen. Daher steigt die Mutationsrate lokal an, wenn die Bakterien unter Leucinmangel leiden.

Dieser physikalisch-chemische Zustand des Leucin-Operons ist also auf seine Derepression und die Aktivierung seiner Transkription als Reaktion auf Leucinmangel zurückzuführen. Die günstige Mutation, die es den Bakterien ermöglicht, Leucin zu produzieren, wird also einerseits durch einen physikalisch-chemischen Prozess als Reaktion auf einen stressigen Umweltreiz hervorgerufen, andererseits wird sie auch spezifisch im Rahmen einer lokalen Erhöhung der Mutationsrate erzeugt, die auf das Leucin-Operon abzielt.

Die Mutation von LeuB- zu LeuB+ ist in einer Umgebung, in der die Bakterien an Leucinmangel leiden, wahrscheinlicher als in einer Umgebung, in der die Mutation neutral oder schädlich ist (z. B. in einem leucinreichen Milieu). Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Mutationsrate, die auf das Leucin-Operon abzielt, als Reaktion auf den Leucin-Entzug ansteigt. Die Wahrscheinlichkeit, dass diese vorteilhafte Rückmutation auftritt, ist jedoch nicht höher als bei anderen neutralen oder schädlichen Mutationen in der gleichen Umgebung mit Leucinmangel. Tatsächlich beobachteten Wright und ihre Kollegen, dass diese erhöhte Mutationsrate nicht nur auf das LeuB- Gen abzielt, wo eine Mutation den Bakterien das Überleben und die Vermehrung ermöglichen könnte, sondern auch auf alle anderen Gene des Leucin-Operons. Daher können die umgekehrten vorteilhaften Mutationen auf der Ebene des LeuB- Gens "gezielt" erscheinen, einfach weil sie leichter zu entdecken sind als Mutationen, die in diesen anderen Genen auftreten, die entweder langsamer wachsen oder negativ selektiert werden können. Da also Bakterien, die die umgekehrte vorteilhafte Mutation von LeuB- zu LeuB+ tragen, positiv selektiert werden und zur nächsten Generation beitragen, können sie leichter entdeckt und quantifiziert werden als Bakterien mit anderen, ungünstigen Mutationen.

In der Fachwelt ist übrigens seit langem bekannt, dass nicht alle DNA-Abschnitte gleich häufig von Mutationen betroffen sind. So ist zum Beispiel die Mutationsrate in Regionen des Erbguts, in denen sich die DNA-Basenabfolge "Cytosin-Guanin" häufig wiederholt (so genannte CG-Inseln), höher als in den übrigen. Zudem sind nicht alle Punktmutationen gleich wahrscheinlich: DNA-Basen werden häufiger gegen strukturverwandte Basen ausgetauscht als gegen solche, mit denen sich der chemische Charakter der Base ändert: Eine Purinbase (Adenin, Guanin) wird bevorzugt durch die andere Purinbase ersetzt; analoges gilt für die Pyrimidinbasen Thymin und Cytosin.

Das Phänomen, dass unter dem Einfluss physikalisch-chemischer Prozesse bestimmte Genmutationen häufiger auftreten und manche Erbgutabschnitte rascher mutieren als andere, bezeichnen Genetiker als mutation bias (von englisch "bias": Verzerrung, Abweichung von der Gleichverteilung). Gelehrt wird das seit Jahrzehnten (Neukamm 2022).

Solche "Mutations Hotsports" sind übrigens keineswegs eine Seltenheit. 2004 erschien z. B. eine Studie, die zeigte, dass die Mutationsrate in menschlichen Chromosomen variiert (Chuang & Li 2004). Sie wiesen nach, dass Kategorien von funktionell verwandten Genen bevorzugt in mutationsheißen oder -kalten Regionen liegen. Gene in "heißen, mutationsreichen Regionen" sind eher für die extrazelluläre Kommunikation zuständig (Oberflächenrezeptoren, Zelladhäsion, Immunantwort usw.), während Gene in "kalten, mutationsarmen Regionen" eher für wesentliche zelluläre Prozesse zuständig sind (Genregulation, RNA-Prozessierung, Proteinmodifikation usw.). Aus selektiver Sicht könnte diese Organisation von Genen die Mutationslast für Gene, die konserviert werden müssen, minimieren und eine schnelle Evolution für Gene, die sich häufig anpassen müssen, ermöglichen. Insgesamt zeigen ihre Ergebnisse, dass Gene in Bezug auf heiße und kalte Regionen nicht zufällig angeordnet sind, was die Möglichkeit eröffnet, dass die Selektion auf der Ebene der Genorte im menschlichen Genom wirkt.

Wie ist es möglich, dass durch natürliche Selektion gewisse Stellen im Genom eher mutieren können, als in anderen? Eine mögliche Ursache kann im DNA-Reparatur-System liegen, wie eine wissenschaftliche Arbeit von **Martincorena & Luscombe** (2010) zeigt. Die Enzyme des Reparatursystem scannen die DNA und suchen nach Fehlern, also Mutationen, die während der Replikation, also der Verdoppelung des Genoms entstehen.

Mit dem zunehmenden Verständnis dieser Reparaturmechanismen wurde klar, dass die Rate der Spontanmutationen von mehreren Faktoren beeinflusst wird, die entlang eines Genoms variieren können, darunter die Sequenzzusammensetzung, die Proteinbindung, die Nähe zu einer Replikationsstartstelle, die lokale Rekombinationsrate und die Reparaturaktivität.

In funktionell wichtigen Regionen des Genoms, die z. B. für essentielle Gene kodieren oder häufiger gebraucht werden als andere, kann die Anpassungsfähigkeit der Organismen verbessert werden, wenn diese Faktoren nicht zufällig über das Genom verteilt sind, diese Gene also einen besseren Zugang zum Reparatursystem haben als die anderen, nicht so wichtigen Gene. Daran könnte die natürliche Selektion anknüpfen und eine geringere Mutationsrate bei essentiellen Genen und eine höhere bei anderen Genen begünstigen.

adaptive mutation bias: Die Mutationsrate steht im Zusammenhang mit der Funktion der Gene

Eine kürzlich erschienene Arbeit bringt weiteres Licht in den Bereich des Zufalls von Mutationen und des Mutation Bias. Die Mutationshäufigkeiten variieren demnach tatsächlich in Abhängigkeit von den durch Mutationen zu erwartenden Schäden und Vorteilen.

So lieferte die Auswertung von tausenden Veränderungen im Genom der Pflanze Arabidopsis thaliana (Acker-Schmalwand), einem Modellorganismus der genetischen Forschung, einen unerwarteten Befund: Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Mutation ist dort höher, wo sie statistisch nützlicher ist. Das liegt daran, dass Gene, die für schädliche Mutationen besonders anfällig sind, seltener mutieren als andere DNA-Bereiche. Umgekehrt ist die Mutationsrate an Stellen des Erbguts höher, wo eine größere Chance auf nützliche Veränderungen besteht. Die in der Zeitschrift Nature veröffentlichten Ergebnisse haben interessante Konsequenzen für die Evolution. Denn die Mutationshäufigkeiten variieren in Abhängigkeit von den durch Mutationen zu erwartenden Schäden und Vorteilen.

Diese Erkenntnis hatte die Moderne Synthese nicht auf dem Schirm. Ihr kamen Wissenschaftler vom Max-Planck-Institut für Biologie von der Universität Tübingen und der University of California auf die Spur. Die Forschergruppe um Grey Monroe, züchtete hunderte von Exemplaren von *Arabidopsis thaliana* unter Bedingungen, die es zuließen, dass sich auch Pflanzen mit schädlichen Mutationen vermehrten (**Monroe et al. 2022**). So konnten die Wissenschaftler tausende von Mutationen nachweisen, die normalerweise unter dem Einfluss reinigender Selektion rasch wieder verschwinden würden.

Mithilfe statistischer Verfahren konnten die Autoren nachweisen, dass die Mutationen nicht unabhängig von der Funktion der jeweiligen Gene über das Genom verstreut waren. Gene, bei denen schädliche Veränderungen katastrophale Auswirkungen auf die Pflanze haben, waren kaum von Mutationen betroffen. Andere Genombereiche, wie etwa wie regulatorische DNA-Sequenzen, wo eine größere Chance auf nützliche Veränderungen besteht, zeigten sich dagegen "mutationsfreudiger".

Grund für die funktionsabhängige Variabilität der Mutationsraten sind epigenetische Veränderungen an bestimmten Erbgutabschnitten oder Stützproteinen der DNA. Sie steigern oder vermindern die Effektivität der Reparatur von DNA-Schäden.

Das Forscherteam fand zum Beispiel in häufig mutierten Bereichen des Erbguts höhere Anteile an Cytosin, das mit Methylgruppen versehen ist. Solche chemisch veränderten Cytosin-Bausteine begünstigen Genveränderungen. Des Weiteren finden sich an regulatorischen Regionen häufig DNA-Strukturen, die Reparaturenzyme behindern, was die Mutationsrate ebenfalls steigert. Lebensnotwendige Gene

wiederum sind oft mit epigenetisch veränderten Histonen assoziiert, welche die Effektivität der DNA-Reparatur verbessern und dadurch die Mutationsrate drosseln.

Die Stabilisierung für das Überleben wichtiger Gene ist ein einleuchtender Überlebensvorteil. Sie verringert die genetische Bürde ("mutational load"), also die Gesamtheit der im Genom oder im Genpool einer Population "mitgeschleppten" schädlichen Gene. Die Steigerung der Mutationsrate in anderen Erbgutbereichen wiederum bringt den Evolutionsvorteil einer rascheren Anpassungsfähigkeit mit sich.

MONROE und Kollegen sprechen von "adaptive mutation bias". Sie meinen damit, dass die Selektion Veränderungen im Epigenom bevorzugt, die über eine verbesserte DNA-Reparatur lebensnotwendige Gene vor schädlichen Mutationen schützen und durch erhöhte Mutabilität in regulatorischen Bereichen die Anpassungschancen steigern.

Theoretisch könnte dies dazu führen, dass die Mutationsrate genspezifisch evolviert. Die Sache hat nur einen Haken: Der Selektionsdruck ist so schwach, dass dies nur in Organismen mit riesigen Populationen zu adaptiver Evolution führen würde. Ob das funktioniert, hängt auch von der Länge des Abschnitts ab, für den die Mutationsrate gesenkt werden soll. Da die betreffenden Gene über 200.000 Basenpaare (200 kB) lang sein müssten, wurde bislang davon ausgegangen, dass die Mutationsraten nicht genspezifisch evolvieren können. So lang sind normalerweise nämlich keine Gene.

Das Autorenteam präsentiert nun einen Mechanismus, mit dem Organismen auch bei kleiner effektiver Populationsgröße ihre Mutationsraten genspezifisch anpassen können: Im Zentrum ihrer Überlegungen stehen bestimmte Marker-Proteine, die sensitiv für Expressionsraten sind. Das heißt, diese Proteine "markieren" essenzielle Gene, indem sie an hoch exprimierte Sequenzen binden, also an stark abgelesene DNA-Abschnitte. Diese Marker rekrutieren (binden) wiederum DNA-Reparatur-Enzyme, wodurch dort die Mutationsrate sinkt. Tritt nun eine Mutation ein, die diese Rekrutierung verstärkt, beeinflusst dies dutzende Gene gleichzeitig, sodass die erwähnte Mindestlänge der Gene von 200 kB keine Rolle mehr spielt.

Für die Evolutionstheorie sind die Erkenntnisse der neuen Studie in zweierlei Hinsicht bedeutsam: Zum einen zeigt sich, dass schädliche Mutationen nicht allein durch Selektion auf der Ebene des Phänotyps (stabilisierende Selektion) aus dem Gen-Pool einer Population entfernt werden. Vielmehr weist das Genom selbst Anpassungen auf, die den Anteil negativer Mutationen an der allgemeinen Mutationsrate verringern. Dieser "Filter" ist gleichsam der stabilisierenden Selektion vorgeschaltet.

Zum anderen senkt der optimierte "Outcome" die relative Häufigkeit schädlicher Mutationen in vulnerablen Bereichen. Damit sind vorteilhafte Mutationen im Gesamtgenom proportional häufiger als bei einer funktionsunabhängigen Gleichverteilung der Mutationen. So können evolutionäre Anpassungen rascher entstehen als dies ohne "mutation bias" der Fall wäre.

CRISPR – oder hat Lamarck doch recht?

Sind Mutationen zufällig? Ja sie sind zufällig in dem Sinne, dass Mutationen nicht mit Absicht, also bewusst oder gewollt, passieren. Wie Geogre Gaylord Simpson es ausdrückte: Hitzebedingte Mutationen führen nicht zu einer phänotypischen Veränderung in Bezug auf die Hitzetoleranz.

Aber nicht alle DNA-Abschnitte sind gleich häufig von Genmutationen betroffen, es gibt einen "Mutation bias" und Gene, die für schädliche Mutationen besonders anfällig sind, mutieren seltener als andere DNA-Bereiche, ein Aspekt, welches durch die natürliche Selektion zu Nutze gemacht wurde.

Es kann aber tatsächlich sein, dass es eine Ausnahme von der Regel gibt. Diese Ausnahme könnte das CRISPR-Cas System sein. CRISPR steht für "Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats" und sind Abschnitte sich wiederholender DNA (repeats), die im Erbgut vieler Bakterien auftreten. Sie sind Teil des Immunsystem-Äquivalents der Bakterien und können Resistenz gegen das Eindringen fremden Erbguts von Viren verschaffen (**Max Planck Gesellschaft**).

Das CRISPR-Cas System codiert für Enzyme, die dafür spezifisch sind, an eine gewisse Gensequenz zu binden, die sich nicht im Genom des Bakteriums befinden, sondern im Genom des eindringenden Virus, genauer gesagt Bakteriophagen. Dadurch bindet das Enzym an die Phagen-DNA, schneidet einen großen Teil heraus und tötet damit den Phagen. Aber dieses herausgeschnittene Stück der Phagen-DNA wird dann in das Genom des Bakteriums eingebaut. Das dient ihnen als eine Art "Gedächtnis". Und dieses neue Stück DNA kann das Bakterium dafür verwenden bei einem erneuten Eindringen desselben Phagen dieses zu erkennen und unschädlich zu machen. Es ist also eine Form der adaptiven Immunität. Dieses System verursacht eine spezifische Mutation im Bakterium als Reaktion auf einen spezifischen Angriff eines Phagen, indem es eine spezifische Sequenz des Phagen-Genoms ins eigene Genom einbaut. Durch den CRISPR/Cas-Mechanismus können Bakterien Immunität gegen bestimmte Phagen erwerben und die so erworbene Immunität weitervererben. Aus diesem Grund wurde auch die provokante These geäußert, dass es sich beim CRISPR-Cas-System wirklich um den ersten lamarckistischen Vererbungsmechanismus handele (Kooni & Wolf 2009). In wie weit diese Schlussfolgerung tatsächlich zutrifft, darüber wird in der Fachwelt diskutiert und ich erlaube mir hier kein abschließendes Urteil.

Nach bisherigem Kenntnisstand sind solche Systeme wie das CRISPR/Cas-System eher die Ausnahme. Die meisten Mutationen passieren eher nach dem oben beschriebenen Aspekt der Zufälligkeit. In wieweit andere Systeme ähnlich wie das CRISPR/Cas-System funktionieren, wird die zukünftige Forschung zeigen.

Literatur

Chuang, J. H., Li, H. (2004) Functional bias and spatial organization of genes in mutational hot and cold regions in the human genome. PLoS Biol.;2(2):E29. doi: 10.1371/journal.pbio.0020029.

Dobzhansky, T. (1951 [1937]): Genetics and the Origin of Species. Columbia University Press, New York

Dobzhansky, T. (1970): Genetics of the Evolutionary Process. New York: Columbia University Press

Dobzhansky, T., Ayala, F.J., Stebbins, G.L., Valentine, J. W. (1977): Evolution. San Francisco: WH Freeman & Company

Haig, D. (2006): Weismann rules! Epigenetics and Lamarckian temptation. Biology and Philosophy 22: 415-428.

Huxley, J. (1942): Evolution – The Modern Synthesis. The Definitive Edition, with a Foreword by Massimo Pigliucci and Gerd B. Müller

Jablonka, E., Lamb, M. (2005): Evolution in Four Dimensions. Genetic, Epigenetic, Behavioral, and Symbolic Variation in the History of Life. Cambridge: MIT Press.

Kooni, E. V., Wolf, Y. I. (2009): Is evolution Darwinian or/and Lamarckian? In: Biology Direct. Band 4

Kubi, M. (2021): Molekularbiologie der Zelle Teil 11: Genregulation und Epigenetik https://internet-evoluzzer.de/genregulation-und-epigenetik/

Martincorena, I., Luscombe, N. M. (2012): Non-random mutation: The evolution of targeted hypermutation and hypomutation. BioEssays, 35(2), 123–130. doi:10.1002/bies.201200150

Max-Planck-Gesellschaft: Natural functions of CRISPR-Cas https://www.mpg.de/11823901/crispr-cas-functions

Mayr, E. (1942): Systematics and the Origin of Species from a Viewpoint of a Zoologist. Harvard University Press, Cambridge

Merlin, F. (2009): Le hasard et les sources de la variation biologique: analyse critique d'une notion multiple. Doctoral dissertation. University of Paris 1 Panthéon-Sorbonne.

Merlin, F. (2010): Evolutionary Chance Mutation: A Defense of the Modern Synthesis' Consensus View. Philosophy & Theory in Biology, 2

Monroe, J. G., Srikant, T., Carbonell-Bejerano, P. et al. (2022): Mutation bias reflects natural selection in Arabidopsis thaliana. Nature https://doi.org/10.1038/s41586-021-04269-6.

Neukamm, M. (2022): Mutationen sind nicht so zufällig verteilt wie angenommen https://www.ag-evolutionsbiologie.net/html/2022/mutationen-sind-nicht-zufaellig.html

Simpson, G. G. (1984 [1944]): Tempo and Mode in Evolution. New York: Columbia University Press.

Simpson, G. G. (1953): The Major Features of Evolution. New York: Columbia University Press.

Weismann, A. (1883): Über die Vererbung. Fischer, Jena

Weismann, A. (1886): Zur Frage nach der Vererbung erworbener Eigenschaften. In: Biologisches Centralblatt. Band 6, Nr. 2

Weismann, A. 1893 [1892]. Das Keimplasma. Eine Theorie der Vererbung. Jena: Gustav Fischer.

Wright, B. E. (2000): A biochemical mechanism for nonrandom mutations and evolution. Journal of Bacteriology 182: 2993-3001.

Wright, B. E., Longacre, A., Reimers; J. M. (1999): Hypermutation in derepressed operons of Escherichia coli K12. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 96: 5098-5094.