

## Chemische Aspekte der Evolution

Peter Schuster, Institut für Theoretische Chemie der Universität Wien und Santa Fe Institute, USA

Zwei geflügelte Sätze über das Wesen der Biologie stelle ich an den Beginn meines Vortrags. Theodosius Dobzhansky prägte den berühmten Satz: *“Nothing in Biology Makes Sense except in the Light of Evolution”* (Nichts in der Biologie macht Sinn außer im Licht der Evolution)<sup>1</sup> Unter anderem ist dieser Satz der Titel eines Essays über die Theorie der Evolution und jene Fakten, die sie höchst plausibel machen. Darüber hinaus begründet dieser einfache Satz präzise und prägnant die Notwendigkeit einer historischen Dimension der Biologie. Der zweite Satz, *„Alles Leben ist Chemie“*, war der Titel einer vom Polymerchemiker Hermann Mark 1978 präsentierten, von Hellmut Andics geschriebenen und vom ORF produzierten 10-teiligen Fernsehserie. *„Alles Leben ist Chemie“*. Er ist Ausdruck für die neue, molekular orientierte Biologie, welche rasch nach dem korrekten Strukturvorschlag für die Desoxyribonukleinsäure (DNA) – das genetisch wirksame Molekül aller zellulären Organismen – entstand.<sup>2</sup> Die „Eroberung der Biologie durch die Chemie“ war eine wahre wissenschaftliche Revolution, wie dies Horace Freeland Judson der Verfasser des Buches: *„The Eighth Day of Creation. Makers of the Revolution in Biology“*, zum Ausdruck bringt. Die Vereinigung der beiden Sätze führt uns unvermittelt zur Beziehung zwischen Chemie und Evolution: Die Chemie der Lebensvorgänge umfasst auch die biologische Evolution und im Vortrag werden Evolutionsprozesse durch der Brille des Chemikers betrachtet werden.

### Der historische Weg zur Evolutionstheorie<sup>3,4</sup>

Vermehrung ist die grundlegende Eigenschaft, welche alle überlebenden biologischen Arten auszeichnet. Mathematische Modelle zur Vermehrung sind sehr alt. Als ein gut ausgearbeitetes Beispiel aus dem Mittelalter sei das Kaninchen Modell erwähnt, das Leonardo Pisano in seinem *Liber Abaci*<sup>5</sup> 1202 beschrieben hat. Die „Fibonacci-Reihe“ war aber auch schon in der frühen indischen Mathematik und in der Antike bekannt.<sup>6</sup> Fibonacci,<sup>7</sup> wie Leonardo Pisano häufig genannt wird, zeigt in seinem Modell, dass Vermehrung zu einer enormen Populationszunahme führt. Die sozio-ökonomischen Konsequenzen von unkontrollierter Vermehrung wurden an der Wende vom 18. zum 19. Jahrhundert von Thomas Malthus in seinem Essay on the *Principle of Populations* klar aufgezeigt.<sup>8</sup> Tiere und Menschen vermehren sich nach einer geometrischen Reihe<sup>1</sup> – 2,4,8,16,32,64,128,... – und erschöpfen dabei alle erreichbaren Vorräte. Um Wohlstand zu ermöglichen, muss das Bevölkerungswachstum kontrolliert werden. Das einschlägige Zitat aus dem Buch in Übersetzung lautet:

„Das Vermögen des Bevölkerungswachstums ist viel größer als die Fähigkeiten der Erde, Nahrungsmittel für die Menschen zu produzieren. Das ungehinderte Bevölkerungswachstum nimmt in geometrischer, die Nahrungsmittelproduktion in arithmetischer Rate zu. ...“

Übersetzt aus dem englischen Originaltext:

---

<sup>1</sup> Der Ansatz einer geometrischen Reihe setzt streng getrennte Generationen voraus. Heute verwendet man eine Exponentialfunktion  $e^t$  als allgemeinere Wachstumsfunktion. Die Eulersche Zahl „e“ wurde von Leonhard Euler erstmals 1731 in einem Brief an Christian Goldbach verwendet. Sie ist in Eulers Büchern in den Jahren 1736 und 1748 enthalten und war zur Zeit des Erscheinens von Malthus Populationstheorie bereits fünfzig Jahre bekannt.

“Population, when unchecked, increases in a geometrical ratio. Subsistence increases only in an arithmetical ratio. A slight acquaintance with numbers will shew the immensity of the first power in comparison of the second. ...”

Die Malthusianische These von der Verelendung der Gesellschaften ohne Regelung des Bevölkerungswachstums wurde von einigen Ökonomen insbesondere von der Marxistischen Schule heftig kritisiert.<sup>9</sup> Wir wollen auf diese Gesichtspunkte hier nicht eingehen und beschränken uns auf die Bedeutung von Malthus für die Entwicklung der Evolutionsvorstellungen.

Ein mathematisches Modell für die Bevölkerungsentwicklung bei beschränkten Ressourcen hatte Malthus noch nicht. Es dauerte noch vierzig Jahre bis der belgische Mathematiker Pierre-François Verhulst beeinflusst von Malthus Buch ein solches entwickelte.<sup>10</sup> In dem Verhulstschen Modell mit endlichen Vorräten nimmt das Wachstum mit steigender Bevölkerungsdichte ab und erreicht an der Kapazitätsgrenze  $N$  des Ökosystems den Wert null: Dann werden gleich viele Individuen geboren wie sterben. In anderen Worten: Es wird eine Population  $II(t)$  betrachtet deren Größe mit der Zeit anwächst,  $N(t)$ . Warten wir lange genug, dann wird die Populationsgröße konstant, da sie den Maximalwert  $N$  erreicht hat, der Kapazität des Ökosystems entspricht:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = N \text{ und } \lim_{t \rightarrow \infty} II(t) = \Pi.$$

Von diesem Modell ist es nur ein kleiner Schritt zu einem einfachen Modell für *natürliche Auslese* oder *Selektion* im Sinne von Charles Robert Darwin<sup>11</sup> und Alfred Russel Wallace (siehe unterhalb).<sup>12</sup> Es genügt die Annahme, dass es in der Population verschiedene Varianten oder Subspezies gibt, die sich in ihrer Fertilität unterscheiden. In den zukünftigen Generationen gibt es einen immer größer werdenden Anteil der Variante mit den meisten Nachkommen bis schließlich nur diese fruchtbarste Variante übrig bleibt.<sup>13</sup> Obwohl alle mathematischen Voraussetzungen schon zwanzig Jahre vor dem Erscheinen von Darwins „*Origin of Species*“ gegeben waren, hat erstaunlicher Weise niemand im 19. Jahrhundert eine mathematische Theorie der Selektion formuliert. Nichtsdestoweniger betonen sowohl Darwin als auch Wallace, dass sie bei der Entwicklung ihrer Konzepte der Selektion durch die Malthusianischen Gedankengänge angeregt wurden.

Darwin und Wallace schöpften das Material für ihre Vorstellungen fast ausschließlich aus Naturbeobachtungen. Eine Ausnahme bei Darwin bieten die Züchtungen von Pflanzen und domestizierten Tieren durch künstliche Auslese. Das große Verdienst von Darwin, Wallace und anderen war es, aus einer ungeheuren Fülle von einzelnen Beobachtungen die richtigen Schlüsse zu ziehen und eine Theorie der Evolution basierend auf natürlicher Selektion zu entwickeln. Ulrich Kutschera<sup>14</sup> zählt fünf Thesen in Darwins Theorie auf:

1. **Evolution** verstanden als Abstammung mit Modifikation ist ein realhistorischer Prozess, der stattgefunden hat und andauert,
2. **gemeinsame Abstammung** aller Organismen auf der Erde,
3. Gradualismus, das Konzept des sich in kleinen Schritten vollziehenden Artenwandels,
4. **Diversifizierung der Lebensformen** im Verlaufe von Generationen und
5. **natürliche Selektion.**

Alle fünf Thesen wurden mittlerweile vielfach bestätigt. Bei dritten Punkt gibt es aber auch gut dokumentierte Ausnahmen von raschen Evolutionsprozessen in großen Sprüngen. Die Vorstellungen Darwins zur Vererbung gingen von der Vererbung erworbener Eigenschaften aus und waren falsch.

Im Folgenden wird sich die natürliche Auslese als die, für die hier angestellten Betrachtungen wichtigste These herausstellen und es sei deshalb etwas näher auf sie eingegangen. Natürliche Selektion oder, wie es manchmal formuliert wird, das *Überleben der Tüchtigsten* – *survival of the fittest* – ist ein Prozess auf Populationsniveau. Wir betrachten eine heterogene Population mit verschiedenen Subspezies,  $\Pi = \{X_1, X_2, \dots, X_n\}$ , die sich in der Vermehrungsrate, *Fitness* genannt und mit  $f$  bezeichnet, unterscheiden. Mathematisch formuliert bedeutet dies eine Population in einer Momentaufnahme zum Zeitpunkt  $t$  bestehend aus

$$N_1(t) \text{ Individuen } X_1, N_2(t) \text{ Individuen } X_2, \dots, N_n(t) \text{ Individuen } X_n.$$

Mit den Vermehrungsraten  $f_1$  für  $X_1$ ,  $f_2$  für  $X_2$ , ... beziehungsweise  $f_n$  für  $X_n$ . Nehmen wir an, die Population bestünde nur aus zwei Subspezies,  $X_1$  und  $X_2$ , und  $f_2$  wäre größer als  $f_1$ , dann wird es in der nächsten Generation mehr Individuen vom Typ  $X_2$  geben. Da aber die Populationsgröße nach Erreichen der Kapazität des Ökosystems konstant ist,  $N_1(t) + N_2(t) = N$ , muss  $N_1(t)$  abnehmen, wenn  $N_2(t)$  zunimmt. Setzt sich dieser Prozess über hinreichend viele Generationen fort, bleibt nur  $X_2$  über. Verallgemeinert man auf  $n$  Subspezies, erhält man

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \Pi(t) = \{X_1, X_2, \dots, X_n\} = \Pi = \{X_m\} \text{ mit } f_m = \max \{f_j, j = 1, 2, \dots, n\}.$$

Die Population ist homogen geworden und enthält ausschließlich die Subspezies mit der größten Fitness: *Survival of the fittest* ist das Ergebnis des Selektionsprozesses.

Den Evolutionsvorstellungen des beginnenden 20. Jahrhunderts fehlten noch zwei wichtigen Erkenntnisse: (i) Der Mechanismus der Vermehrung und Vererbung bei höheren Lebewesen – Pflanzen, Tieren und Menschen – und (ii) die Aufteilung der Zelllinien in Keimbahn und Körper oder *Soma*. Die Gesetzmäßigkeiten bei der Vererbung wurden durch die Versuche des Augustinermönchs Gregor Johann Mendel bereits um 1860 entdeckt<sup>15</sup> aber erst um die Jahrhundertwende von der wissenschaftlichen Öffentlichkeit zur Kenntnis genommen. August Weismann<sup>16</sup> leistete einen fundamentalen Beitrag zum Verstehen der Biologie höheren Organismen, indem er die Auftrennung der Zellen in potentiell unsterbliche Keimzellen und Zellen des Körpers im engeren Sinne entdeckte. Er lieferte damit auch die Erklärung für die zahlreichen fehlgeschlagenen Versuche im Laufe des Lebens erworbene Eigenschaften an die Nachkommen weiterzugeben. Mit Alfred Wallace zusammen wird er als Begründer der Neodarwinschen Evolutionstheorie<sup>17</sup> gesehen, welche zwei wichtige Fehler in Darwins Theorie korrigiert: (i) Eine Vererbung erworbener Eigenschaften, so wie sie von Lamarck und Darwin postuliert wurde, kann durch die Theorie ausgeschlossen und durch Experimente widerlegt werden.<sup>11</sup> (ii) Die Ursache der Variabilität in Tier- und Pflanzenpopulationen ist die sexuelle Vermehrung, welche zu Unterschieden in den Merkmalen von Eltern und Nachkommen führt. Der Mendelsche Mechanismus der Vererbung war den Evolutionsbiologen, wie gesagt, noch weitestgehend unbekannt und die aufstrebende Genetik erschien den Biologen fürs erste noch unvereinbar mit der natürlichen Selektion.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts standen sich die Neodarwinsche Evolutionstheorie und die *wiederentdeckte* Mendelsche Vererbungslehre, insbesondere die Biometrie und die Genetik als scheinbar unvereinbar gegenüber.<sup>18</sup> Die Biometrie befasst sich mit der Statistik von quantitativ erfassbaren und im Sinne des Gradualismus kontinuierlich variierenden Merkmalen, wogegen die Mendelschen Regeln eine Vererbung in Form von diskontinuierlichen Erbguteinheiten, die später

---

<sup>11</sup> Die verschiedenen epigenetischen Mechanismen wirken anders. Sie sind teilweise auf molekularer Ebene gut verstanden und werden noch diskutiert werden.

Gene genannt wurden, annimmt. Hugo de Vries<sup>19</sup> war einer der „Wiederentdecker“ der Mendelschen Gesetze und Begründer der Mutationstheorie, welche davon ausgeht, dass die bei der Artenbildung wichtigen Veränderungen größeren Sprüngen in den Eigenschaften entsprechen und nicht verschwindend klein sind, wie dies von Darwins Gradualismus gefordert wird. Mutanten, die Träger von Mutationen, werden experimentell durch Mutagene – Strahlung, hohe Temperatur, Chemikalien, etc – erzeugt. Allgemein ging man davon aus, dass Mutationen seltene Ereignisse darstellen und daher Mutanten in stationären Populationen keine Rolle spielen. Einen großen Fortschritt in Richtung auf die heutige Genetik brachten die Arbeiten von Thomas Hunt Morgan.<sup>20</sup> Er studierte Vererbung am Beispiel der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*, identifizierte die Chromosomen als Träger der Gene, erzeugte Mutationen und studierte ihre phänotypischen Ausprägungen. Eine Vorstellung, wie Mutationen entstehen, hatte Morgan noch nicht. Schließlich kam es in den folgenden Jahren bis etwa 1950 zur Vereinigung von neodarwinischer Evolutionstheorie und Mendelscher Genetik in der synthetischen Evolutionstheorie. Prominente Vertreter dieser Entwicklung sind unter anderen Theodosius Dobzhansky<sup>21</sup> und Ernst Mayr.<sup>22</sup>

Die mathematische Synthese von natürlicher Selektion und Vererbungsregeln – Darwin und Mendel – wurde indessen schon früher von den drei berühmten Vätern der Populationsgenetik, Ronald Aylmer Fisher,<sup>23</sup> John Burdon Sanderson Haldane,<sup>24</sup> und Sewall Wright<sup>25</sup> vollzogen. Sie ist sehr einfach erklärt: Für die natürliche Auslese ist Fitness die maßgebliche Größe und die Aufgabe besteht darin, Fitness mit den Mendelschen Gesetzen in Verbindung zu bringen. Träger der Fitness sind die Gene. Ein sich sexuell vermehrender *diploider* Organismus hat auf den somatischen Chromosomen oder Autosomen,<sup>III</sup> die im Allgemeinen in zwei Exemplaren vorliegen, zwei Formen jedes Gens die als Allele bezeichnet werden. Sind die beiden Allele gleich sprechen wir von einem für das betreffende Gen homozygoten Organismus, sind sie verschieden haben wir es mit einem heterozygoten Organismus zu tun. Charakterisiert wird *Genotyp* eines Organismus durch Angabe der beiden Allele für jeden Genort. Kommt beispielsweise das Gen **A** in den Formen  $\{A_1, A_2\}$  vor, so sind die möglichen lokalen Genotypen  $(A_1 A_1)$ ,  $(A_1 A_2)$ ,  $(A_2 A_1)$ ,  $(A_2 A_2)$ , und hätten die Fitnessbeiträge  $f_{11}, f_{12}, f_{21}, f_{22}$ . Als ein bestens untersuchtes Beispiel betrachten wir das für den Phänotyp der Blutgruppen verantwortliche Gen. Es kommt in drei verschiedenen Allelen vor, die mit *A*, *B*, und *O* bezeichnet werden.<sup>IV</sup> Aus den drei Allelen können wir neun verschiedene Genotypen bilden, von denen aber je zwei Heterozygoten denselben Phänotyp ausbilden, da es im Allgemeinen keine Rolle spielt, welches Allel von der Mutter und welches vom Vater kommt, und daher die Genotypen  $A_i A_j$  und  $A_j A_i$  ununterscheidbar sind:

$$AA, AB = BA, AO = OA, BB, BO = OB, OO.$$

Von den sechs Genotypen werden vier verschiedenen Phänotypen ausgebildet, die sich zum Beispiel hinsichtlich der Verträglichkeit von Spenderblut als Erythrozytenkonzentrat unterscheiden: Phänotyp **A** wird von den Genotypen *AA* und *AO = OA* und verträgt Blut von **A** und **O**, **B** von *BB* und *BO = OB* und verträgt **B** und **O**, **AB** von *AB = BA* und verträgt alle vier Bluttypen, und schließlich **O** nur von *OO* und verträgt nur **O**. Bei einer Spende von Blutplasma ergeben sich hingegen andere Verträglichkeiten: **A** verträgt nur Plasma von **A** und **AB**, **B** nur von **B** und **AB**, **AB** nur von **AB** und **O** schließlich von allen

<sup>III</sup> Man unterscheidet Autosomen und Geschlechtschromosomen oder Gonosomen. Der menschliche Genotyp hat beispielsweise 22 Autosomen-Paare und 2 Geschlechtschromosomen die beim männlichen Genotyp unterschiedlich, **XY**, und beim weiblichen Genotyp, **XX**, gleich sind.

<sup>IV</sup> Tatsächlich gibt es auch noch feinere Unterschiede in den Allelen der Klasse *A* und *O*, die mit  $A_1, A_2, O_1, O_2$ , etc., bezeichnet werden.

vieren. Dieses etwas komplex anmutende Verträglichkeitsschema findet auf der chemisch-molekularen Ebene einfache Erklärungen.

Zur Fitness eines Organismus tragen alle Gene bei und, wie wir heute wissen in Form eines komplexen Regulations- und Produktionsnetzwerkes. In der Frühzeit der Genetik nahm man öfters einfache Modelle an, in welchen Gene weitestgehend unabhängig über ihnen zugeordnete Einzelmerkmale zur Fitness beitragen. Übliche Ansätze dieser Art sind additive und multiplikative Fitnessfunktionen. Wechselwirkungen zwischen einzelnen Genen und die Wirkungen von einzelnen Genen auf mehr als ein Merkmal werden nach der Art von zumeist gering vermutenden Störungen als *Epistasien* und *Pleiotropien* in Rechnung gestellt. Heute wissen wir an Hand von zahllosen Beispielen, dass solche Wechselwirkungen dominieren können und zusammen mit epigenetischen Phänomenen die ungeheure Vielfalt der Zusammenhänge zwischen Genotyp und Phänotyp ausmachen. In der Tat macht die Genotyp-Phänotyp-Beziehung einen guten Teil der biologischen Komplexität aus.

### **Molekülstruktur in Chemie und Biologie**

Vor der Entwicklung der Quantenphysik stützte sich die Lehre der chemischen Strukturen ausschließlich auf empirische Befunde und die Strukturmodelle verwendeten für die chemische Bindung verschiedene Haken, Ösen oder Federn. Dessen ungeachtet war sie sehr erfolgreich und konnte insbesondere das Auftreten von Struktur- oder Konstitutionsisomeren und Stereoisomeren, eingeteilt in Struktur- oder Konfigurationsisomere und Konformationsisomere zufriedenstellend erklären.<sup>v</sup> Auf die räumliche Verknüpfung der Atome im Molekül wurde im 19. Jahrhundert im wesentlichen durch die Eigenschaften der Moleküle und den chemischen Abbau geschlossen. Eine zufriedenstellende Theorie der dreidimensionalen Molekülstrukturen importierte die Chemie in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts in Form der Quantenchemie aus der Physik. Unter anderen verbreiteten die beiden Physiker Linus Pauling<sup>26</sup> und Charles Coulson<sup>27</sup> die Quantenchemie und ihre Anwendungen auf molekulare Strukturfragen unter den Chemikern. Ihre spektakulären Erfolge waren letztlich die Basis für die beiden bekannten Aussprüche:

„Die fundamentalen Gesetze, welche für die mathematische Behandlung großer Teile der Physik und der Chemie in ihrer Gesamtheit erforderlich sind, sind daher vollständig bekannt. Die Schwierigkeit liegt ausschließlich in der Tatsache, dass die Anwendung der Gesetze auf Gleichungen führt, die zu komplex sind, um gelöst zu werden.“

Übersetzt aus dem englischen Originaltext:

“The fundamental laws necessary for the mathematical treatment of a large part of physics and the whole of chemistry are thus completely known, and the difficulty lies only in the fact that application of these laws leads to equations that are too complex to be solved.” von Paul Dirac,<sup>28</sup> und

---

<sup>v</sup> Strukturisomere Moleküle haben dieselbe chemische Bruttoformel und unterscheiden sich hinsichtlich der Verknüpfung der Atome. Als Beispiel seien Moleküle mit der Formel C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O genannt: Dimethyläther, CH<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, und Ethanol oder Ethylalkohol, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH, sind zwei strukturisomere Moleküle mit ganz verschiedenen Eigenschaften. Konfigurationsisomerie tritt bei Molekülen mit derselben Verknüpfung der Atome aber verschiedenen räumlichen Strukturen auf. Man unterscheidet Enantiomere die Bild und Spiegelbild darstellen von Diastereomeren, bei denen das nicht der Fall ist. Konformationsisomerie betrifft nur Rotationen um (C-C)-Einfachbindungen. Zum Unterschied von allen anderen Isomeren können Konformere ohne Bruch einer Bindung ineinander übergeführt werden.

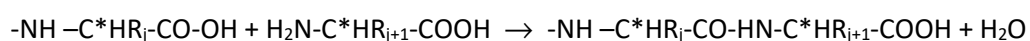
“Es gibt keinen Zweifel, dass die Schrödingergleichung die theoretische Basis der Chemie bildet.“

Übersetzt aus dem englischen Originaltext:

“There is no doubt that the Schrödinger equation provides the theoretical basis of chemistry.” by Linus Pauling.<sup>29</sup>

Die Natur der chemischen Bindung war als quantenmechanische Eigenschaft verstanden. Da die Chemiker Reaktivitäten und andere Funktionen von Molekülen aus den Strukturen ableiten, wurden und werden viele und kräftige Anstrengungen unternommen, Molekülstrukturen möglichst genau zu bestimmen. Von den bis zur Perfektion entwickelten Verfahren der Strukturanalyse sind vor allem in Hinblick auf Anwendungen in der Biologie die Röntgenbeugung an Kristallen, die Massenspektrometrie und die Kernresonanzspektroskopie zu nennen. Die hochaufgelöste Röntgenbeugung ist die „Königsdisziplin“ für die Strukturbestimmung von Biopolymermolekülen. Der Analyse der Beugungsaufnahmen an Kristallen ist die zumeist gut erfüllte Annahme zugrunde gelegt, dass die Struktur im Kristall der Struktur in Lösung weitestgehend entspricht. Von allen Biomolekülen sind Proteine und Nukleinsäuren im Zentrum des Interesses und sie erwiesen sich auch als die wichtigsten Zellbestandteile für ein Verstehen des evolutionären Geschehens.

Die historische Entwicklung des Proteinbegriffs erstreckt sich über 200 Jahre und erreichte erst in den 30iger Jahren des 20. Jahrhunderts die heute gültige Ausprägung.<sup>30</sup> Desoxyriboukleinsäure (DNA) wurde 1869 von Friedrich Miescher erstmals beschrieben und in der Folge von Abrecht Kossel untersucht. Er identifizierte die vier Nucleobasen, Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin, zusammen mit Phosphorsäure und einem Kohlehydrat als Bausteine der Nucleinsäure.<sup>31</sup> Phoebus Aaron Theodore Levene konnte schließlich den Kohlehydratanteil der Nucleinsäure als 2-Desoxyribose aufklären.<sup>32</sup> Es ist bemerkenswert, dass die Strukturformeln sowohl von Proteinen als auch jene von Nucleinsäuren erst um 1930 fertiggestellt wurden. Beide Klassen von Biomolekülen sind kettenförmige, lineare, das heißt unverzweigte, Polymere mit einem regelmäßigen, periodischen Grundgerüst, an dem verschiedene Typen von Seitenketten – 20 bei Proteinen und 4 bei Nucleinsäuren –hängen. Die Proteine sind Polykondensationsprodukte<sup>VI</sup> aus L- $\alpha$ -Aminosäuren;<sup>VII</sup>

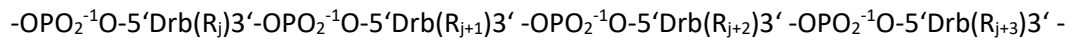


In den Anfängen der Strukturbiologie wurden die bekannten Strukturen kleiner Einheiten durch molekulare Modellierung kombiniert und zu einer Struktur des Biomoleküls zusammengefügt. Paulings Strukturen für die  $\alpha$ -Helix und das  $\beta$ -Faltblatt für Proteine waren der erste Triumph einer Strukturvorhersage durch Modellbildung.<sup>33</sup> Das Prinzip dieser Art von Modellbildung ist die Suche nach Strukturen, welche die Wechselwirkungen zwischen nicht gebundenen Atomen im Molekül durch energetisch vorteilhafte *Wasserstoffbrücken* optimieren. Auch im Fall der Nucleinsäuren waren die Strukturformeln bekannt. Das Grundgerüst der DNA besteht aus einer Kette von abwechselnd Desoxyriboseeinheiten und Phosphatresten:

---

<sup>VI</sup> Die Polykondensation ist ein Verfahren zur Herstellung von Polymermolekülen, bei dem beim Verlängern der Polymerkette um ein Monomeres ein kleines Molekül, zumeist Wasser abgespalten wird.

<sup>VII</sup>  $\alpha$  gibt an, dass die Aminogruppe am selben C-Atom positioniert ist wie die Säuregruppe:  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}^*\text{HR}-\text{COOH}$ ; bei einer  $\beta$ -Aminosäure wäre die Aminogruppe ein C-Atom weiter weg:  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}^*\text{HR}_2-\text{C}^*\text{HR}_1-\text{COOH}$ . „L“ und „D“ kennzeichnen die enantiomeren Formen – Bild und Spiegelbild – des Moleküls. Die mit einem Stern „\*“ gekennzeichneten Kohlenstoffatome sind als „chirale Asymmetriezentren“ Ursache für das Auftreten von Enantiomeren.



„Drb“ steht hier für 2'-Desoxyribose, die Verknüpfung am Kohlehydratrest ist 3' nach 5' für die Phosphatgruppe, und „R“ ist eine vier Nukleobasen A, G, T oder C, welche mit dem 1'-C-Atom der Desoxyribose verbunden ist. Die einflussreichste und spektakulärste Vorhersage einer Biopolymerstruktur aus Röntgenbeugungsaufnahmen von Fasern ist der Strukturvorschlag der DNA durch James Watson und Francis Crick.<sup>34</sup> Der doppelhelikale Aufbau mit den ins Innere der Helix zeigenden Nukleotidbasen lässt aus Gründen der Geometrie der Wechselwirkung mittels Wasserstoffbrücken nur vier Kombinationen oder Basenpaare zu: A=T, G≡C, T=A und C≡G. Die Struktur der DNA bestehend aus zwei in der Basensequenz komplementären und in die beiden verschiedenen Richtungen, 5'→3' und 3'←5', verlaufenden Strängen legt mögliche Mechanismen für zwei biologische Schlüsselprozesse nahe: (i) für die Verdopplung des genetischen Materials wie es durch den berühmt gewordenen Satz,

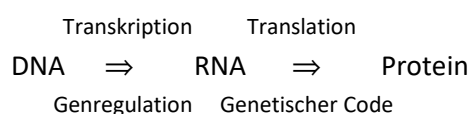
„Es ist unserer Aufmerksamkeit nicht entgangen, dass die spezifische Paarung, die wir postuliert haben sofort einen Kopiermechanismus für das genetische Material nahelegt.“

Übersetzt aus dem englischen Originaltext:

„It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggest a possible copying mechanism for the genetic material.“ Watson, Crick.<sup>32</sup>

ausgedrückt wird, und (ii) für die einfachste Klasse von Mutationen, Punktmutationen genannt, welche in dem Austausch eines einzigen Nukleotidbuchstaben besteht. Die Vorstellung eines Kopiervorganges geht von einem Einzelstrangmolekül aus, vervollständigt dieses zum Doppelstrang, spaltet den Doppelstrang in zwei Einzelstränge auf und setzt den Zyklus mit der Vervollständigung der beiden Einzelstränge fort. Untersucht man den Kopierprozess eines Oligo- oder Polynukleotids als einfache chemische Reaktion ohne Enzymkatalyse experimentell, so muss man feststellen, dass der Prozess verglichen mit dem durch eine Polymerase katalysierten Gegenstück sehr ungenau und nur wenig effizient ist.<sup>35</sup> Das zweite Problem besteht darin, dass der Doppelstrang zu stabil ist und nicht spontan in zwei Einzelstränge zerfällt. Mit Hilfe einer thermostabilen DNA-Polymerase, die aus dem Bakterium *Thermus aquaticus* (Taq) isoliert werden kann, und einem Temperaturprogramm, das bei niedriger Temperatur polymerisiert und bei der höheren Temperatur die Doppelstränge aufspaltet, wird bei der Polymerase-Kettenreaktion Technik (PCR) genau dieser Prozess Enzym katalysiert im Laborexperiment realisiert.<sup>36</sup> Virale Replikasen, beispielsweise Qβ-Replikase, können Polynukleotide auch bei einer einzigen Temperatur kopieren und vermehren.<sup>37,38</sup>

Mit dem experimentell untermauerten Strukturvorschlag für die DNA-Doppelhelix durch Watson und Crick begann die *chemische Revolution* in der Biologie.<sup>2</sup> In kurzer Zeit wurden die Schlüsselprozesse in der Zelle aufgeklärt, insbesondere waren dies die Rolle der Ribonukleinsäuren (RNA) als „Arbeitskopie“ der genetischen Information, die zelluläre Maschinerie der Proteinsynthese und die Regulation der Genaktivitäten bei Bakterien. Man erkannte den Fluss der kodierten genetischen Information in der Zelle:



Crick prägte für diesen Informationsfluss den Ausdruck „zentrales Dogma der Molekularbiologie“.

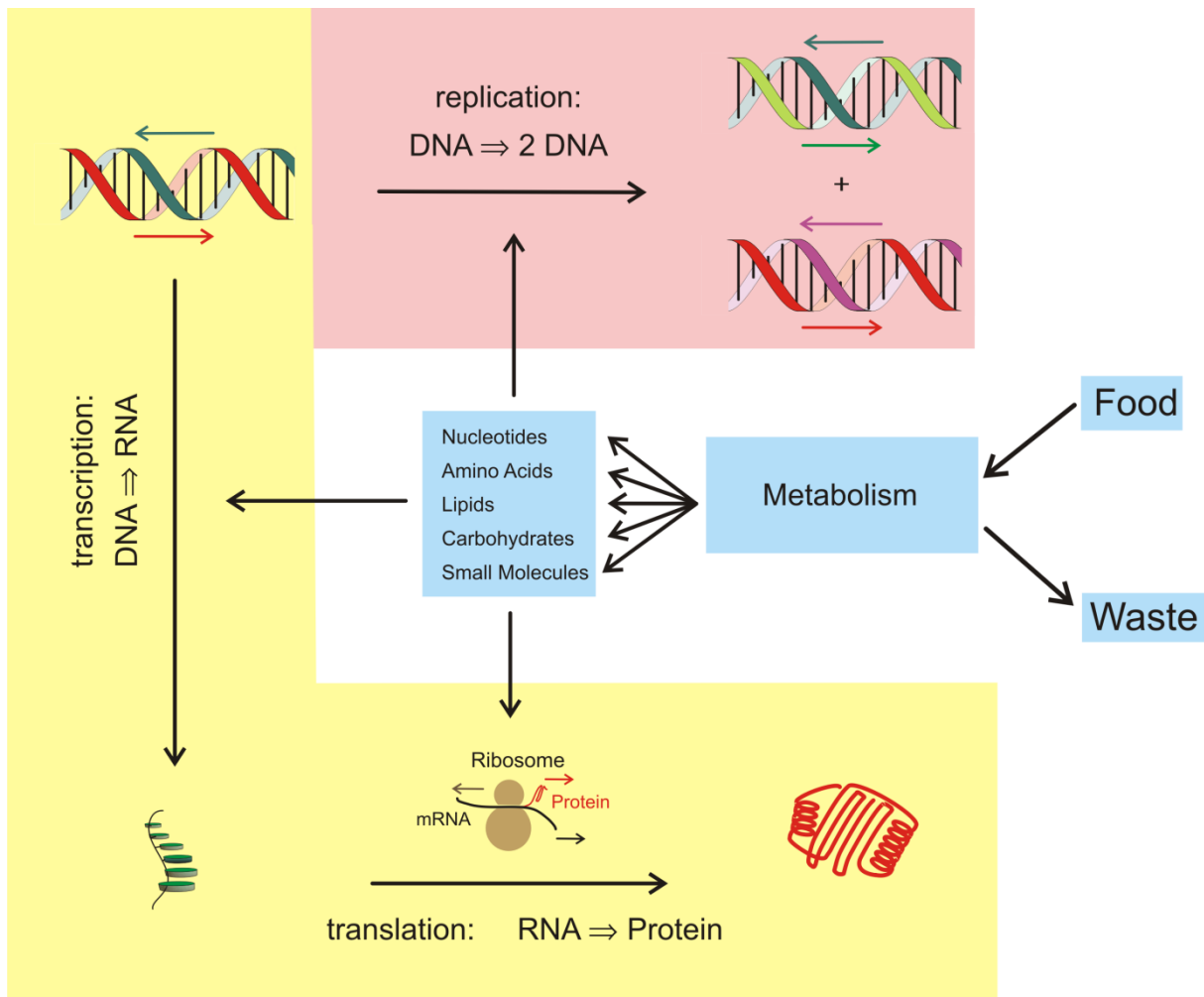


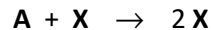
Figure: **A sketch of the core process in the cell.** Three different tasks of the living cell are distinguished: (i) multiplication of the genetic material (pink), (ii) synthesis of protein molecules (yellow), and (iii) metabolism (blue). Practically all cellular reactions are catalyzed by enzyme molecules, RNA-Molecules or complexes built from protein or protein and RNA. Prokaryotic DNA replication, for example, is a highly complex process involving at least nine proteins with different functions. Cellular protein synthesis occurs in two groups of processes: (i) Transcription produces a complementary RNA copy of a stretch of nucleotides on one or the other strand of the DNA and (ii) translation synthesizes a protein from the RNA-template at the ribosome making use of the genetic code. Regulation of gene activity may occur at both levels, transcription or translation. Metabolism provides the various building blocks for the synthesis of biopolymers. The cellular machinery is transmitted in encoded form in the reproduction process and therefore an intact cell is required for multiplication.



Der Aufbau von Nucleinsäuren und Proteinen aus einem periodischen Grundgerüst mit Seitenketten hat zur Konsequenz, dass eine Angabe der Reihenfolge oder Sequenz der Seitenketten die chemische Strukturformel des Moleküls vollständig bestimmt. Man bezeichnet deshalb auch die Sequenz als *Primärstruktur* und unterscheidet sie von der *Sekundär-* und der *Tertiärstruktur*. Die letztere ist die dreidimensionale Struktur des Moleküls. Sekundärstrukturen sind vor allem bei RNA-Molekülen wichtig und können dort am besten als Listen von Basenpaaren interpretiert werden. Die Watson-Cricksche Struktur der B-DNA wurde durch Röntgenstrukturen von Kristallen aus komplementären Desoxyribo-oligo-nukleotiden bestätigt, ergänzt und um einiger Strukturvarianten erweitert.<sup>39,40</sup> Etwa gleichzeitig mit dem DNA-Strukturvorschlag wurden die ersten vollständigen Röntgenstrukturen von Proteinen in molekularer Auflösung publiziert.<sup>41,42</sup> Sie bestätigten die Paulingsche  $\alpha$ -Helix als eine häufige Unter- oder Sekundärstruktur von globulären Proteinen wie Myoglobin oder Hämoglobin. Die Anfänge der Molekularbiologie sind eng verknüpft mit der Entwicklung der Röntgenstrukturanalyse von Biomolekülen. Der rasche technische Fortschritt bei der Bestimmung von Kristallstrukturen und insbesondere der beginnende Einsatz von elektronischen Rechnern für die umfangreichen Berechnungen der Fouriersynthese von Beugungsmustern führte dazu, dass bald die Züchtung von hinreichend großen und reinen Kristallen zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Strukturbestimmung von Proteinen wurde.

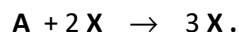
### **Autokatalyse und Vermehrung von Molekülen**

Vermehrung von Molekülen kennt der Chemiker als Autokatalyse: Ein Reaktionsprodukt tritt bei der Reaktion als Katalysator auf. Die einfachste autokatalytische Reaktion dieser Art mit **X** als Autokatalysator wird durch die Reaktionsgleichung



beschrieben. Man kann diesen Prozess auch als eine pauschalierte, direkte Vermehrungsreaktion betrachten, wenn man **A** als die bei der Vermehrung benötigte Ressource und **X** als den zu vermehrenden Organismus interpretiert. Vermehrung im Fall verschiedener Varianten  $\mathbf{X}_j$  ( $j=1,2,\dots,n$ ) führt unmittelbar zu natürlicher Selektion im Sinne von Darwin und Wallace. Allerdings gibt es keine so einfachen Realbeispiele, denn sowohl die biologische Vermehrung als auch die chemische Autokatalyse folgt im Allgemeinen komplexen Mehrstufenmechanismen.

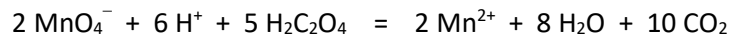
Autokatalyse kommt auch als ein Prozess höherer Ordnung vor, zum Beispiel als Autokatalyse zweiter Ordnung beschrieben durch die Reaktionsgleichung



Ebenso wie bei der Autokatalyse erster Ordnung gibt es keine Experimentalbeispiele für eine derartige Reaktion in einem einzigen Schritt und dies hat bei der Autokatalyse zweiter Ordnung zwei Gründe: (i) Wie bei der Autokatalyse erster Ordnung ist es – bis jetzt – nicht gelungen, einen Prozess ohne Zwischenstufen zu finden, der durch eines seiner Endprodukte katalysiert wird, und (ii) die gezeigte Reaktion involviert drei molekulare Partner und wird im Allgemeinen als chemischer Elementarschritt ausgeschlossen, da ein Zusammentreffen von drei Molekülen in einem Stoßkomplex extrem unwahrscheinlich ist. Autokatalyse zweiter und höherer Ordnung ist aber von Interesse, da sie zum Auftreten sogenannter „nichtlinearer“ komplexer dynamischer Phänomene wie Oszillationen und deterministisches Chaos in homogener Lösung sowie zum spontanen Auftreten von räumlichen Mustern oder Turing-Pattern<sup>43</sup> und anderen, komplexeren Raum-Zeit-Mustern führt.<sup>44</sup> Gut

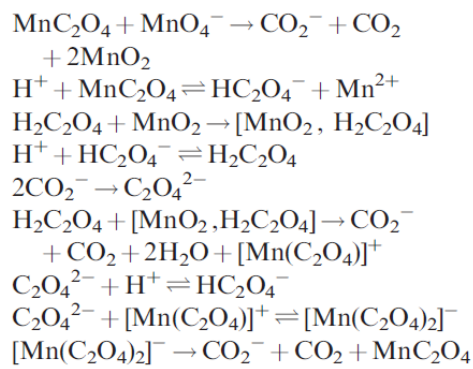
untersuchte Experimentalbeispiele sind Oszillationen und Chaos<sup>45</sup> sowie dissipativen Strukturen der Belousov-Zhabotinsky-Reaktion.<sup>46</sup>

Um die Komplexität autokatalytischer Mechanismen zu illustrieren betrachten wir je ein Beispiel aus Chemie und Biologie. Die ausgewählte chemische Reaktion ist die insbesondere in der Analytik viel verwendete und gut untersuchte Oxidation von Oxalsäure durch Permanganat mit der Brutto-Reaktionsgleichung:

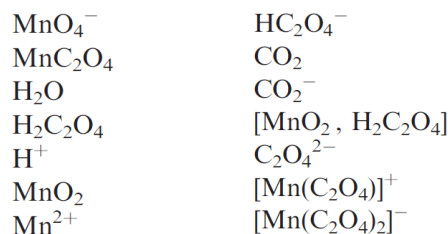


Die Autokatalyse kommt dadurch zustande, dass die Reaktion durch ihr Produkt  $\text{Mn}^{2+}$ -Ionen katalysiert wird. Durch eine computerbasierte Zerlegung wurde die Gesamtreaktion in Elementarschritte aufgelöst.<sup>47</sup> Die Bruttogleichung resultiert aus neun Reaktionen, die insgesamt vierzehn molekulare Spezies involvieren:

#### Reaktionen:



#### Molekulare Spezies, Komplexe<sup>48, VIII</sup>



Die große Zahl von vierzehn Reaktionskomplexen und neun Elementarschritten kommt durch die vielen Oxidationsstufen des Mangans und die Redox-Gleichgewichte zwischen den einzelnen Komplexen zustande. Bei den schwereren Halogenen, Chlor, Brom und Iod, ergibt sich ein ganz ähnliches Bild: Die gleichfalls autokatalytische Belousov-Zhabotinsky-Reaktion setzt sich aus zwanzig einzelnen Elementarschritten zusammen.<sup>49</sup> Es gelingt in diesem Fall die Reaktion durch fünf chemisch akzeptable Schritte mit dem sogenannten Oregonator-Modell zu beschreiben.<sup>50</sup>

<sup>VIII</sup> Die angegebenen molekularen Spezies sind Reaktionskomplexe im Sinne von Martin Feinbergs Theorie der chemischen Reaktionsnetzwerke.<sup>40</sup> Braunstein ( $\text{MnO}_2$ ) und Oxalsäure ( $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ ) treten in den Reaktionsgleichungen immer gemeinsam auf und bilden daher einen Komplex  $[\text{MnO}_2, \text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4]$ .

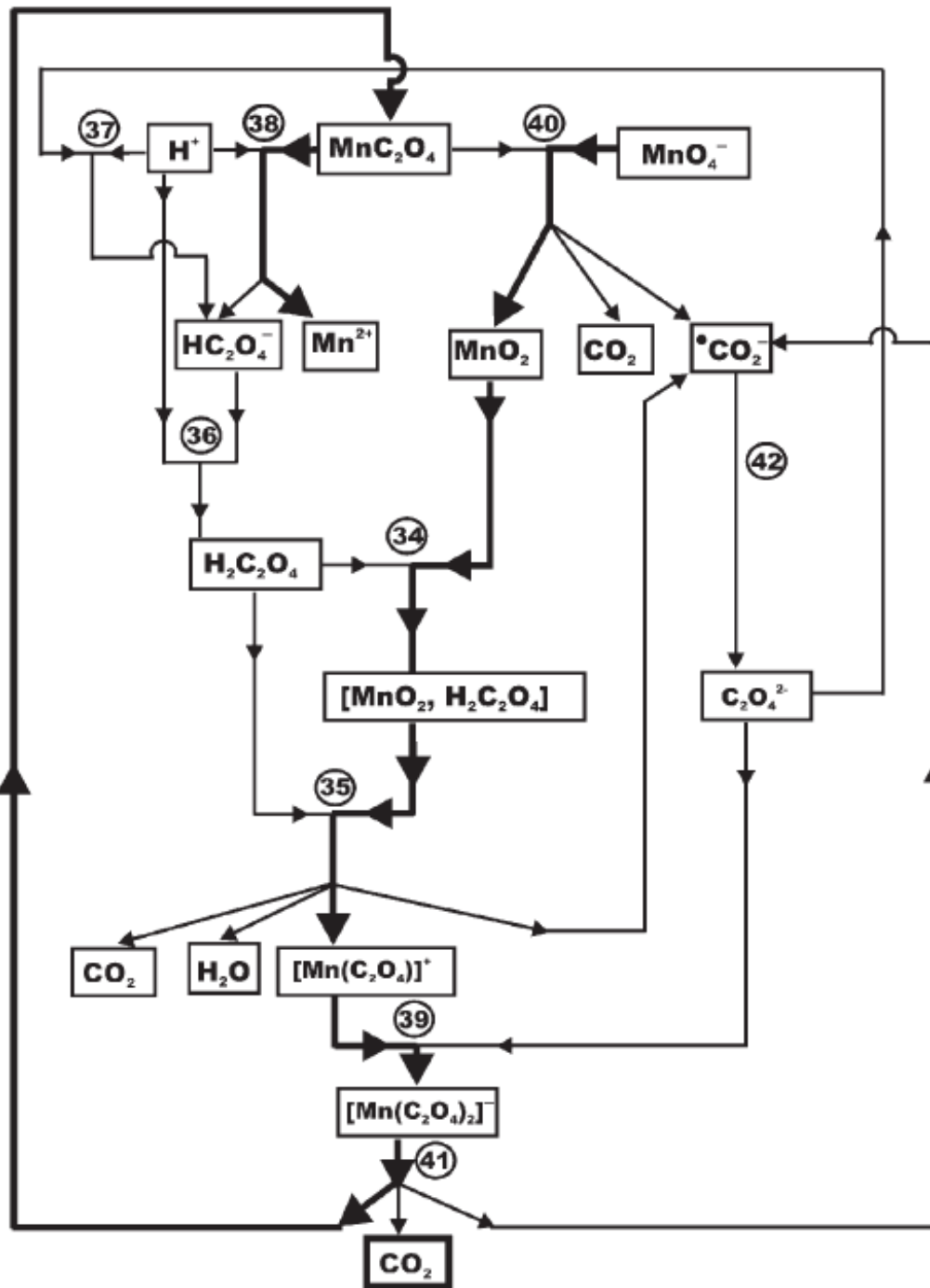
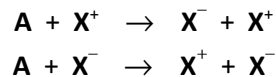


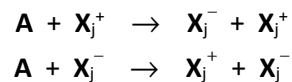
Fig. 1 Reaction pathway of reaction (1) decomposed into elementary steps (34)–(42). The thick line shows the reduction route of manganese. Reaction steps are numbered as above.

Quelle: Kovács, Vizvári, Riedel, Tóth: Ref.40.

Das biologische Beispiel ist die Replikation von RNA Molekülen mit Hilfe eines aus infizierten *Escherichia coli* Bakterien isolierten Enzyms. Das bestuntersuchte Assay verwendet Bakteriophagen der Spezies Q $\beta$ . Ausgangspunkt der Vervielfältigung sind einsträngige RNA-Moleküle  $X^+$ , an denen komplementäre  $X^-$  Moleküle synthetisiert werden, welche dann als Vorlagen für die Synthese von  $X^+$  Molekülen dienen. Man spricht von komplementärer Replikation:



Beide Teilschritte zusammen ergeben die Autokatalyse:  $2 A + X^+ + X^- \rightarrow 2 (X^+ + X^-)$ . Dabei muss, wie schon gesagt, verhindert werden, dass sich der nicht mehr weiter replikationsfähigen Doppelstrang  $XX^\pm$  bildet, oder erreicht werden, dass Dissoziation,  $XX^\pm \rightarrow X^+ + X^-$ , eintritt. Bezeichnet man die Syntheseratenparameter mit den beiden komplementären Stränge als Vorlagen mit  $f^+$  und  $f^-$ , dann ergibt sich die Fitness des Plus-Minus-Ensembles als geometrisches Mittel,  $f^\pm = \sqrt{f^+ f^-}$ . Liegen mehrere Sequenzvarianten vor



mit  $j=1,2,\dots,n$ , so tritt wie im Fall der einfachen Replikation Selektion des Paares mit der höchsten Fitness ein:  $f_m^\pm = \max\{f_j^\pm, j=1,2,\dots,n\}$ . Im Fall eines „stationären“ Wachstums sind die beiden Stränge im Verhältnis  $[X_j^+]/[X_j^-] = f_j^- / f_j^+$  oder mit anderen Worten, von der Matrize, an der die Synthese langsamer läuft ist mehr vorhanden, um den Unterschied in den Syntheseratenparametern auszugleichen. Es bleibt noch wichtig, darauf hinzuweisen, dass ein einziger Strang, Plus oder Minus, genügt, um die Vermehrung zu starten.

Ebenso wie die Bruttoreaktionsgleichung im Fall der Permanganatoxidation keine Aussage über die einzelnen Elementarschritte des Prozesses macht, ist eine Detailuntersuchung der Polymerisationskinetik erforderlich, um die komplementäre Einzelstrangsynthese verstehen zu können. Christof Biebricher hat eine solche Studie bei Manfred Eigen in Göttingen durchgeführt.<sup>51</sup> Das Bild zeigt den vollständigen Mechanismus der Komplettierung eines Einzelstranges zu einem Doppelstrang aufgelöst in 2004 Elementarschritte für ein Molekül von einer Länge von 1000 Nukleotiden. Trotz der vielen Elementarschritte hat die enzymkatalysierte komplementäre RNA-Replikation eine sehr einfache Pauschalkinetik, welche drei Phasen erkennen lässt:

(i) Bei geringen RNA-Konzentrationen – Replikase und Aufbaustoffe, ATP, GTP, UTP und CTP – im Überschuss folgt die Replikation einem **exponentiellen Wachstumsgesetz**:  $x(t) = x(0) \exp(ft)$ . Jedes neu synthetisierte RNA-Molekül bindet sofort an ein Enzymmolekül und alle RNAs sind in den Syntheseprozess eingebunden.

(ii) Bei RNA-Konzentrationen größer als die Enzymkonzentration sind alle Enzymmoleküle im Syntheseprozess und die Zuwachsrate der RNA ist konstant und daher beobachtet man **lineares Wachstum**:  $x(t) \propto kt$ .

(iii) Bei hohen RNA-Konzentrationen tritt Produktinhibierung ein, die fertig synthetisierten RNA-Moleküle bleiben am Enzym gebunden, die Syntheserate geht gegen null und die RNA-Konzentration wird konstant:  $x(t) = x(0) / (\alpha + (1 - \alpha) \exp(-\kappa t))$ .

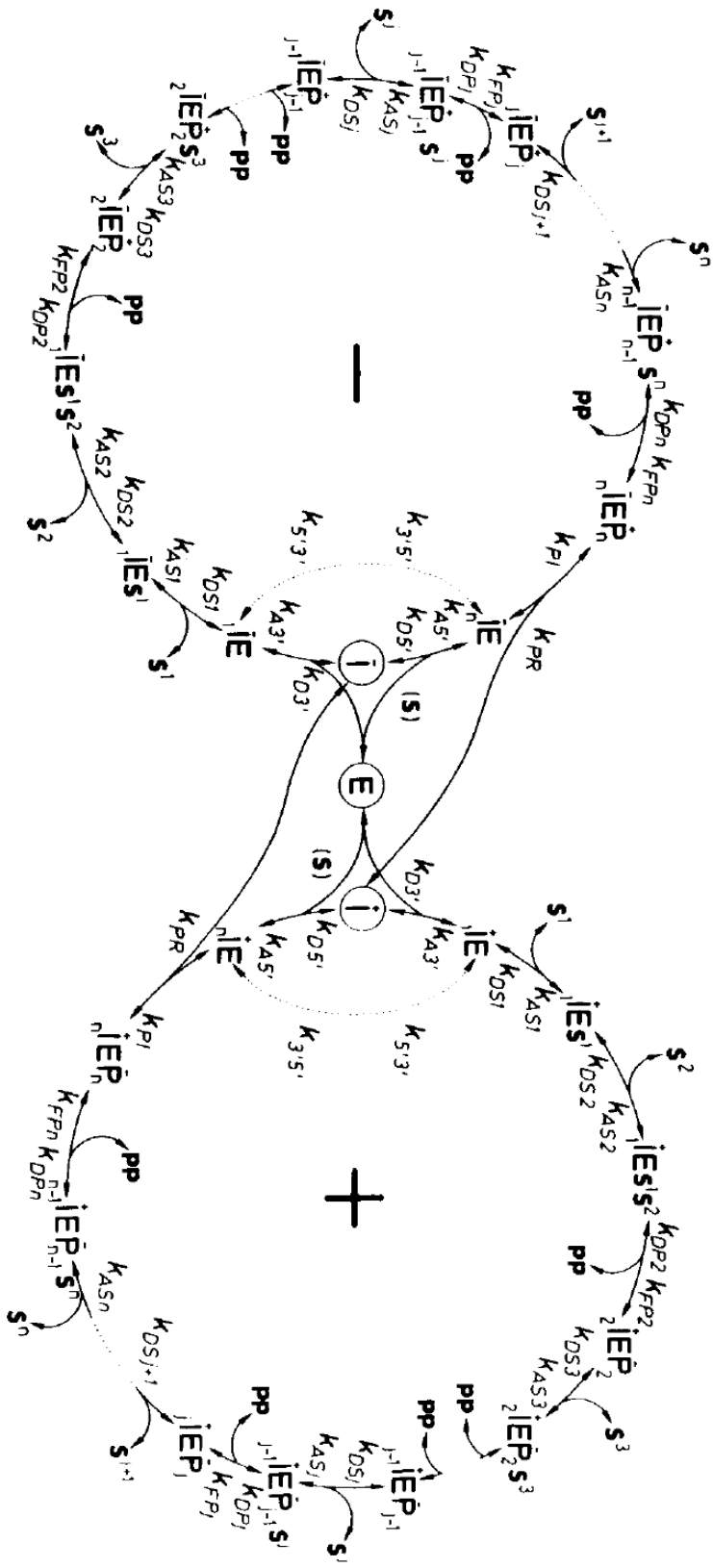


FIGURE 4: Complete replication mechanism, combining the initiation, elongation, and termination steps of both cross-catalytic cycles (cf. Figures 1–3). The indices + and – of the rate constants have been omitted for clarity, but corresponding steps of the two cycles may have different rates. The species and rate constant symbols are explained in Table I.

Offen ist noch die Frage, wie es die RNA-Replikase schafft, die Vereinigung von Plus- und Minusstrang zu einer thermodynamisch stabileren Doppelhelix zu verhindern. Ein an das Enzym gebundenes, doppelhelikales Stück RNA ist für das „Andocken“ des Nukleotids bei der Ergänzung zum Basenpaar unumgänglich, aber dann entlässt das Protein den neugebildeten Strang in eine andere Richtung als die Vorlage. Dadurch wird die Ausbildung der Sekundärstruktur des neuen Stranges ermöglicht und diese verhindert dann eine Paarung zum Plus-Minus-Duplex. Charles Weismann hat dies in einer Arbeit über den Lebenszyklus von RNA-Bakteriophagen illustriert.<sup>52</sup>

Die Plus-Minus-Replikation ist bei den meisten Viren und in Laborexperimenten realisiert. Sie stellt die einfachste Form der Vervielfältigung genetischen Materials dar. Wie bereits erwähnt, arbeitet die im molekularbiologischen Labor weit verbreitete „Polymerase-Kettenreaktion“-Technik (PCR) zur Vervielfältigung von DNA-Molekülen gleichfalls nach dem Prinzip der komplementären Replikation. Die mittlere Genauigkeit, mit welcher die Replikase die einzelnen Nukleotide in den zu synthetisierenden Strang einbaut, ist erstaunlich: Die Fehlerraten liegen für verschiedene thermostabile DNA-Polymerasen zwischen  $10^{-4} > p > 2 \times 10^{-6}$  [nt<sup>-1</sup>].<sup>ix</sup> Zum Vergleich liegt die Genauigkeit der Q $\beta$ -Replikase im unteren Bereich und beträgt etwa  $p = 10^{-4}$  [nt<sup>-1</sup>]. Die Genauigkeit schon der einfachen Polynukleotidreplikation mit einem einzigen Enzym ist beeindruckend: Sie entspricht einem Fehler auf 100 000 Zeichen, das ist etwa ein Fehler auf 30 Buchseiten.

Der bei den meisten Organismen realisierte Mechanismus der DNA Vermehrung ist hingegen viel komplexer und verwendet etwa zwanzig verschiedene Proteine, zehn davon bilden die wichtigsten DNA-Replikationsenzyme, die zu einer Replikationsmaschinerie zusammengefasst sind:<sup>53,54</sup> DNA-Helikase, 2 DNA-Polymerasen, DNA-Klammer, DNA Einzelstrangbindungsprotein, Topoisomerase, DNA-Gyrase, DNA-Ligase, Primase und Telomerase. Die DNA wird bei der Replikation in Form einer zweizinkigen Gabel aufgespalten und die zwei Einzelstränge werden zu Doppelsträngen ergänzt. Alle DNA Polymerasen synthetisieren den neuen Strang vom 5'- zum 3'-Ende. Da die beiden Stränge der Doppelhelix in verschiedene Richtungen laufen kann nur ein Strang, der *Leitstrang* oder *leading strand* in einem Stück in Richtung des Fortschreitens der Gabel gebildet werden. Der andere Strang, der *Folgestrang* oder *lagging strand* wird in kleinen Stücken, den sogenannten Okazaki-Fragmenten in die Gegenrichtung synthetisiert und diese Stücke werden dann durch eine Ligase aneinandergebunden. Wir werden bei der Erwähnung des „evolutionären Bastelns“ noch auf diesen Umstand zurückkommen. Die Genauigkeit der DNA-Synthesemaschinerie ist überwältigend: Die ursprüngliche Genauigkeit der Polymerase,  $1/10^5$ , wird durch die Fehlerkorrektur der 3'-5'-Exonuklease um einen Faktor 100 und durch strangspezifische Korrektur von Nichtübereinstimmungen von Nukleotiden in den Basenpaaren um einen Faktor 1000 erhöht, sodass letztendes eine Fehlerrate von  $p = 10^{-10}$  [nt<sup>-1</sup>] resultiert.<sup>55</sup> Um diese Genauigkeit zu illustrieren, vergleichen wir wieder mit Texten:  $10^{-10}$  bedeutet ein falscher Buchstabe in einer Bibliothek mit 10 000 Bänden zu je 300 Seiten.

Die zelluläre Proteinsynthese wird am Ribosom durchgeführt, dessen Struktur in molekularer Auflösung bekannt ist.<sup>56,57</sup> Interessanterweise wird die katalytische Aktivität nicht von einem Proteinmolekül, sondern von einer RNA-Untereinheit des Ribosoms ausgeübt.<sup>58</sup> Die ribosomalen Proteine sorgen für die präzise Anordnung der an der Proteinsynthese beteiligte Partner: messenger-RNA, transfer-RNA und wachsende Polypeptidkette. Nicht alle Gene des Organismus können gleichzeitig aktiv sein und daher kommt der Regulation der Transkriptions- und Translationsaktivität

---

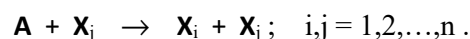
<sup>ix</sup> Die Abkürzung „nt“ bedeutet „Nukleotid“ und dementsprechend steht die Einheit [nt<sup>-1</sup>] für „1 pro Nukleotid“.

besondere Bedeutung zu. Diese Regulation erfolgt bei Viren und Bakterien durch spezielle Proteine, die an die in der Nähe des Gens an die DNA binden und eine Transkription blockieren. Der Mechanismus der Repression von Genexpression wurde erstmals von François Jacob und Jacques Monod aufgeklärt und beschrieben.<sup>59</sup> Die Entdeckung der Regulation der Transkription vollendete ein grobes aber in sich konsistentes Bild eines einfachen Organismus. Präziser ausgedrückt: eines prokaryotischen Organismus – Virus oder Bakterium – wie wir noch später diskutieren werden.

### Chemische Reaktionskinetik und Evolution von Molekülen

Evolution in Sinne von Darwin und Wallace setzt die Erfüllung von drei unterschiedlichen Vorbedingungen voraus: (i) die Fähigkeit zur Vermehrung, (ii) die Fähigkeit zur Variation, Rekombination und Mutation oder nur Mutation und (iii) Ressourcen, die in einer endlichen Welt zwangsweise begrenzt sind. Alle drei Bedingungen können mit Polynukleotiden im Laborexperiment erfüllt werden. Es ist damit möglich, ein chemisches Laborexperiment zu designen, welches natürliche Selektion und Evolution im Reagenzglas zu studieren gestattet. Um das Experiment über einen längeren Zeitraum erstrecken und unter möglichst einfachen äußeren Bedingungen durchführen zu können, sind nach dem im ersten Abschnitt Gesagten zwei Maßnahmen erforderlich: (i) Die verbrauchten Ressourcen müssen ergänzt und (ii) die überschüssigen Polynukleotidmoleküle müssen entfernt werden. Die ersten Experimente zur Zell freien Evolution wurden von Sol Spiegelman und Mitarbeitern mit viralen RNA-Molekülen durchgeführt.<sup>60</sup> Heute, etwa fünfzig Jahre später hat sich die In vitro-Evolution zu einem eigenständigen Fachgebiet entwickelt<sup>61</sup> und baut eine Brücke von der Chemie zur Evolutionsbiologie.

Im Jahre 1971 veröffentlichte Manfred Eigen eine Theorie zur Evolution von Molekülen, welche die chemische Reaktionskinetik und das Wissen der Molekularbiologie auf Evolutionsvorgänge anwendet.<sup>62</sup> Ausgangspunkt ist die Reaktionsgleichung für die einfache Autokatalyse oder Replikation, welche um Mutationsvorgänge erweitert wird:



Zum Unterschied von der Populationsgenetik wird keine Annahme gemacht, dass Mutationen seltene Ereignisse sind. Die Publikation Eigens initiierte eine große Zahl von umfangreichen theoretischen und experimentellen Arbeiten und bildet die Grundlage für zwei neuartige Konzepte, für (i) die „Quasispezies“<sup>63,64</sup> und (ii) den „Hyperzyklus“.<sup>65,66</sup> Für die Beziehung zwischen Chemie und Evolutionsbiologie ist vor allem der Begriff der Quasispezies von Bedeutung, weshalb wir uns in diesem Referat darauf konzentrieren wollen.

Die Quasispezies ist die **stationäre** Mutantenverteilung einer sich asexuell vermehrenden Art. Je nach der mittleren Mutationsrate der Replikation,  $p$ , besteht eine Quasispezies aus der Subspezies größter Fitness  $\mathbf{X}_m$  und einer mehr oder minder breiten Verteilung von Mutanten derselben:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \Pi(t) = \{\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \dots, \mathbf{X}_n\} = \Pi = \{\Xi_m\} \quad \text{mit} \quad \Xi_m = \sum_{i=1}^n \gamma_i \mathbf{X}_i.$$

Mit anderen Worten ausgedrückt: Nach hinreichend langer Zeit entsteht eine ausgezeichnete Mutantenverteilung mit festen Koeffizienten  $\gamma_i(p)$ , die von der mittleren Mutationsrate abhängen. Für fehlerfreie Mutation,  $p = 0$ , besteht die Quasispezies nur aus der Subspezies  $\mathbf{X}_m$ , die wir Mastersequenz bezeichnen, und die festen Koeffizienten sind  $\gamma_m(0) = 1$  und  $\gamma_j(0) = 0$  für  $j=1,2,\dots,n$  und  $j \neq m$ . Wie erwartet, beobachten wir *survival of the fittest* im Darwinschen Sinne. Für  $p > 0$  erhalten wir  $\gamma_m(p) < 1$  und  $\gamma_j(p) > 0$ . Je größer der Zahlenwert von  $p$  ist, umso kleiner wird  $\gamma_m(p)$  und

umso größer werden die anderen Koeffizienten  $\gamma_j(p)$ ,  $j \neq m$ . Bei einer kritischen Mutationsrate  $p_{\text{crit}}$ , die als *Fehlerschwelle* bezeichnet wird und in der Größenordnung von einem Fehler pro Replikationsereignis

$$p \times l \leq \ln \sigma \approx 1 \quad \Rightarrow \quad p_{\text{crit}} \times l = 1$$

liegt, wobei  $l$  die (konstante) Kettenlänge der Polynukleotide darstellt, verschwindet der Koeffizient für die Mastersequenz und die gesamte Quasispezies bricht zusammen. Das Phänomen der Fehlerschwelle bei konstanter Kettenlänge  $l$ , lässt sich leicht veranschaulichen: Ist die Mutationsrate zu groß, werden zu wenige fehlerfreie Sequenzen synthetisiert, um eine stationäre Mutantenverteilung ausbilden zu können.

Die Anzahl der Fehler beim Kopieren der genetischen Information der DNA nimmt linear mit der Sequenzlänge zu. Der kritischen Fehlerrate bei konstanter Kettenlänge,  $p_{\text{crit}}$ , entspricht eine kritische Kettenlänge  $l_{\text{crit}}$  bei konstanter Fehlerrate. Die Fehlerrate ist eine Eigenschaft der zellulären Kopiermaschine und wir haben gesehen, dass die Fehlerraten von  $p = 10^{-5}$  für einfache Polymerasen bis zu  $p = 10^{-10}$  für die DNA-Synthesemaschinerie der höheren Organismen abnehmen. Je genauer die Kopiermaschine arbeitet, desto längere Genome sind möglich. In der Tat besteht eine gute Übereinstimmung von maximaler Kettenlänge und reziproker Mutationsrate.

Die Definition eines abstrakten *Sequenz-* oder *Genotypraumes* erweist sich als sehr nützlich für die Visualisierung von molekularen Evolutionsvorgängen: Jeder Sequenz entspricht ein Punkt im Sequenzraum und der Abstand zwischen zwei Punkten ist gegeben durch die minimale Zahl der Punktmutationen, die erforderlich sind, um eine Sequenz in die andere überzuführen. Die bereits definierten Koeffizienten  $\gamma_j$  bestimmen die Häufigkeit der einzelnen Varianten und damit die Gestalt der Quasispezies im Sequenzraum. Die Verteilung der Fitnesswerte für die einzelnen Sequenzen im Sequenzraum wird als *Fitnesslandschaft* bezeichnet. Die oben angegebenen Beziehungen wurden mit dem sehr einfachen Fitnessmodell der Single-Peak-Landschaft erhalten, sind aber auch für sehr viel kompliziertere Landschaften gültig.<sup>67</sup> Fitnesslandschaften sind auch einer experimentellen Messung und Analyse zugänglich, Als Beispiel sei eine umfangreiche Studie mit dem HIV-1 Virus genannt.<sup>68</sup>

Ebenso wie der Genpool einer Spezies im engeren Sinne, bildet die Quasispezies das genetische Reservoir bei der asexuellen Vermehrung. Der Genpool entsteht durch die Einwirkung der natürlichen Auslese auf die verschiedenen Kombinationen von Allelen und die Quasispezies ist das Produkt von Selektion unter den möglichen Genomen. In allen Fällen sind die Zahlen der Realisierungsmöglichkeiten, auf welche die Selektion im Prinzip wirken könnte, enorm. Sequenzräume sind riesig im Vergleich zu den maximal erzielbaren Populationsgrößen: Die im Vergleich zu Viren und Bakterien winzigen Viroide mit Sequenzlängen von rund 300 können im Prinzip  $4^{300} \approx 10^{181}$ , selbst RNA-Moleküle mit einer Kettenlänge von 30 bilden  $4^{30} \approx 10^{18}$  verschiedene Sequenzen. Im letzteren Fall stehen den  $10^{18}$  Sequenzen maximal  $10^{15}$  Molekülen in Selektionsexperimenten gegenüber. Bei der Rekombination ist das Verhältnis noch drastischer: Im Fall der menschlichen Bevölkerung mit 20 000 Genen und zwei Allelen pro Gen haben wir es mit  $2^{20000} \approx 10^{6021}$  möglichen Allelkombinationen oder Genomen zu tun. Dem gegenüber hat die gesamte Weltbevölkerung nur die „verschwindende Größe“ von  $7.8 \times 10^9$ . Diese riesigen Zahlen entziehen sich jeder Vorstellung, das einzige Adjektiv, das treffend erscheint ist „unermesslich groß“: Für die gesamte Biologie gilt, dass Zahl der prinzipiellen Möglichkeiten ungeheuerlich viel größer ist als die Zahl der tatsächlichen Realisierungen.



Es sei noch kurz erwähnt, dass die Beschreibung natürlicher Populationen, die zahlenmäßig klein sein können, mit den gängigen deterministischen Methoden der chemischen Reaktionskinetik nicht zufriedenstellend gelingt. Die technisch viel aufwendigeren Simulationsverfahren der stochastischen Kinetik lassen sich mit Erfolg anwenden. Ebenso sind verschiedene statistische Methoden zur Auswertung von Resultaten, die von zufälligen Schwankungen überlagert sind, unumgänglich. Bei Evolutionsexperimenten oder bei Viren und Bakterien können die Populationen mitunter recht groß sein: Die größten Populationsgrößen liegen wie gesagt bei etwa  $10^{15}$  Molekülen. Dessen ungeachtet ist zu berücksichtigen, dass auch bei großen Populationen jede Mutante mit einem einzigen Exemplar beginnt.

### **Molekulare Information als eine Domäne der Biologie**

In der Chemie wird der Informationsbegriff oft in einer sehr weitreichenden Art und Weise benützt. Man sagt zum Beispiel, die Bindungspartner in einem zwischenmolekularen Komplex besäßen wechselseitig Information über einander, um in die molekulare Struktur des Komplexes passen zu können. In der Evolutions-theorie ist es besser den Informationsbegriff enger zu fassen und für kodierte Information im Sinne von Claude Shannon und Warren Weaver zu beschränken.<sup>69</sup>

Ein bemerkenswerter Unterschied zwischen Chemie und Biologie besteht darin, dass in der DNA eine Form von Digitalisierung der molekularen Information stattfindet. In Isolation unterscheiden sich die beiden Nukleotidbasenpaare A=T und G≡C stark hinsichtlich ihrer zwischenmolekularen Wechselwirkung. Die Bindungskonstanten sind um etwa eine Größenordnung verschieden: A=T ist schwächer, da es nur zwei Wasserstoffbrücken ausbildet, G≡C aber drei. Nichtsdestoweniger erscheinen die beiden Basenpaare in der Doppelhelix mehr oder weniger äquivalent. Augenscheinlich verwendet die Natur einen Trick, der die Unterschiede in den Bindungsstärken ausgleicht.<sup>70</sup> Die Rolle der Wasserstoffbrücken besteht im Fixieren der Geometrie der Basenpaare, sodass sie in die Doppelhelix hineinpassen. Die Tatsache, dass die Wasserstoffbrücken nur wenig zur Stabilität der DNA Doppelhelix beitragen, ist unschwer zu erklären: Wichtig für die Stabilität ist die Differenz der freien Energien zwischen dem gebundenen und dem ungebundenen Zustand, in welchem die Nukleotide Wasserstoffbrücken zum Lösungsmittel Wasser ausbilden, und daher macht die Differenz zwischen zwei und drei Brücken nur einen kleinen Unterschied in der freien Energie aus

Ein Ausgleich in den Differenzen zwischen Bindungsstärken tritt noch deutlicher bei der ribosomalen Proteinsynthese<sup>71,72</sup> in Erscheinung: Bei der Codon-Anticodon-Wechselwirkung zwischen Messenger- und Transfer-RNAs sind drei benachbarte Nukleotidbasenpaare involviert und G,C-reiche Triplets sind außerhalb des Ribosoms sehr viel stärker gebunden als ihre A,T-reichen Gegenstücke aber im Prozessieren der Messenger-RNA gibt es praktisch keine Unterschiede hinsichtlich Effizienz und Geschwindigkeit der Translation von G,C- und A,T-reichen Abschnitten der RNA. Die Evolution hat eine molekulare Umgebung geschaffen, in welchem die beiden, thermodynamisch unterschiedlich starken Basenpaare praktisch äquivalent sind. Das breite Spektrum der fast kontinuierlichen Wechselwirkungsstärken in der Chemie wird durch „ja-oder-nein“ Entscheidungen ersetzt – zwei Nukleotide bilden entweder ein Basenpaar in der DNA oder sie bilden keines.

Die Tatsache, dass der Einfluss der zwischenmolekularen Bindungsstärke in der Doppelhelix und am Ribosom „ausgetrickst“ wird, kann man mit Recht als „Digitalisierung der Chemie“ bezeichnen. Die Prozessierung der genetischen Information in der Zelle hat eine Menge gemein mit der Nachrichtenübertragung in der Shannonschen Theorie. Für die Verarbeitung der genetischen Information wird

die Chemie in der Tat „digitalisiert“. In anderen Worten die Zelle schafft eine Umgebung, welche ein Auslesen von Nukleotidsequenzen ermöglicht, so als ob sie in einer Sprache mit gleichwertigen Buchstaben geschrieben wären.

### **Sequenzanalyse und Darwins „Baum des Lebens“**

Aus der chemischen Strukturanalyse hat sich das für die Evolutionsbiologie unentbehrliche Teilgebiet der Sequenzanalyse abgespalten und zu einer selbstständigen, ungeheuer leistungsfähigen Disziplin weiterentwickelt. Am Anfang stand die Bestimmung der Aminosäuresequenzen von Oligopeptiden und Proteinen. Im Jahre 1955 gelang Frederick Sanger die vollständige Strukturaufklärung von Insulin:<sup>73</sup> Das Molekül besteht aus zwei Polypeptidketten A und B aus 21 beziehungsweise 30 Aminosäureresten, die durch zwei Disulfidbrücken verbunden sind. Eine dritte Disulfidbrücke verbindet zwei Reste der A-Kette. Die beiden Ketten waren schon früher sequenziert und publiziert worden und zwar die B-Kette im Jahre 1951 unter österreichischer Mitwirkung von Hans Tuppy<sup>74</sup> und die A-Kette etwas später.<sup>75</sup>

Ein kleines Protein, Cytochrom C, das nur 104 Aminosäurereste lang ist<sup>76</sup> und sich in fast allen Organismen findet, wurde schon sehr früh aus verschiedenen Arten isoliert und sequenziert. Die einzelnen homologen Formen unterscheiden sich durch verschiedene Mutationsfolgen im Laufe der stammesgeschichtlichen Entwicklung. Je weiter zwei Spezies im Stammbaum voneinander entfernt sind, umso mehr unterscheiden sich die Sequenzen ihrer Cytochrom C Moleküle. Der Abstand in der Zahl der Punktmutationen gemessen ist ein Maß für die stammesgeschichtliche Distanz. Es ist daher möglich aus den Sequenzdifferenzen einen Stammbaum zu rekonstruieren.<sup>77</sup> Darwins zweite These wurde durch die molekulare Evolution in Form der phylogenetischen Bäume glänzend bestätigt. Natürlich hat die sequenzbasierte Phylogenie auch ihre Grenzen und Probleme zum Beispiel durch genetische Rekombination, durch sogenannten *horizontalen Gentransfer* – Gentransfer zwischen den Arten, durch Hybridbildung zwischen weiter entfernten Spezies, durch konservierte Sequenzen oder durch konvergente Evolution.

Beginnend in den 1970er Jahren wurden neue Methoden zur Sequenzierung von DNA-Molekülen entwickelt.<sup>78</sup> Der entscheidende Durchbruch bei der DNA-Sequenzierung geht zurück auf Frederick Sanger<sup>79,80</sup> und Walter Gilbert.<sup>81</sup> Die Sequenzierung der DNA ganzer Genome ist zur Routine geworden. Die Analyse und Verwaltung der in der Folge durch DNA-Sequenzierung entstehenden enormen Datenmengen in Datenbanken erfordern neue Computermethoden und hatten letztlich die Entstehung der neuen Fachrichtung Bioinformatik zur Folge.<sup>82</sup> Zur Verwaltung der nicht viel geringeren Datenmengen aus der Strukturanalyse von Proteinen und anderen Biomolekülen stehen die Methoden der Strukturbioinformatik zur Verfügung.

### **Evolutionäres Basteln und die Komplexität der Biologie**

François Jacob war vermutlich der erste der darauf hingewiesen hat, dass sich der Designprozess des Menschen von dem der natürlichen Evolution stark unterscheidet:

„Die Evolution gestaltet nicht mit den Augen eines Ingenieurs, die Evolution arbeitet wie ein Bastler.“

Übersetzt aus dem englischen Originaltext:

„Evolution does not design with the eyes of an engineer, evolution works like a tinkerer.“ François Jacob.<sup>83,84</sup>

Während ein guter Ingenieur seine neuen Objekte auf dem Reißbrett entwirft und neuartige Materialien und Formen verwenden kann, muss die Natur aus dem gerade Vorhandenen schöpfen. Es fehlt nicht an Beispielen des „Umfunktionierens“ von Biomolekülen, die ursprünglich durch natürliche Auslese für eine andere Aufgabe optimiert wurden als ihrer heutigen Funktion entspricht. Andere Beispiele betreffen den Körperbau – Vögel können keine weiteren Gliedmaßen entwickeln, obwohl sie nach der Umwidmung der Hände zu Flügeln ein weiteres Paar Hände dringend gebrauchen könnten. Die Kreuzung von Luftweg und Speise/Getränkeweg im Kehlkopf erscheint suboptimal. Ein weiteres Beispiel bietet die schon erwähnte DNA-Replikationsgabel. Die Tatsache, dass der Folgestrang aus kleinen Stücken, die in die „falsche“ Richtung synthetisiert werden, zusammengebastelt werden muss, mutet linde gesagt nicht sehr elegant an. Die Evolution hat so viele Katalysatoren für die unterschiedlichsten Zwecke kreiert. Es hätte doch auch möglich sein müssen, eine DNA-Polymerase zu entwickeln, die den neuen Strang in der 3'-5'-Richtung synthetisiert. Die DNA-Replikationsmaschine ist ein, für die Biologie nicht untypisches Beispiel: Sie ist gleichzeitig eine eindrucksvolle und höchst effiziente molekulare Maschine und ein typisches Bastelprodukt.

Biologische Objekte erweisen sich neben ihrer Effizienz und Bewunderung hervorrufenden Anpasstheit an ihre Aufgaben als ungeheuer komplex, denn evolutionäres Basteln hat, wie schon gesagt, kein Auge für Einfachheit oder Eleganz. Darüber hinaus gibt es aber noch eine ganze Reihe anderer Ursachen für die biologische Komplexität. Naheliegende Faktoren sind schlicht und einfach Netzwerkstruktur und Größe: Es ist eben ein Unterschied ein Netzwerk von 100 oder 20000 Genen zu regulieren. Phil Anderson hat dies schon 1971 in einem Artikel mit dem Titel *More is Different* prägnant formuliert.<sup>85</sup> Verlässliche Regulation erfordert einen regulatorischen „Overhead“ der bei wachsender Größe des zu regulierenden Objektes neue Strategien erfordert. Im nächsten Abschnitt werden wir bei der Regulation natürlicher Genaktivitätsnetzwerke ein eindrucksvolles Beispiel kennenlernen.

Evolutionäre Optimierung als einzige Triebkraft des evolutionären Geschehens hat sich als nicht haltbar erwiesen. Nichtadaptive und nicht nachteilige, sogenannte neutrale Mutationen führen zu einer durch den Zufall getriebenen Wanderung von Populationen im Sequenzraum, die als *Zufalls-drift* bezeichnet wird. Darüber hinaus gibt es eine ganze Reihe anderer Faktoren die neue Formen gestalten. Insbesondere bewirkt die embryologische Morphogenese, dass nur bestimmte Muster realisiert werden können.

### **Molekularbiologie im 21. Jahrhundert**

Die zweite Hälfte des vorigen Jahrhunderts war geprägt durch die Erfolge der Molekularbiologie. Die Chemie hat mit ihrer molekularen Sichtweise Erklärungen für die grundlegenden zellulären Prozesse bereitgestellt. Mancher Wissenschaftler gewann den Eindruck, dass damit auch der Großteil der Biologie verstanden wäre. Die bevorzugten Untersuchungsobjekte der Molekularbiologie des 20. Jahrhunderts waren überwiegend Prokaryoten, Viren und Bakterien. Es ist daher auch nicht falsch anzunehmen, dass die Biologie dieser einfachen Organismen im Wesentlichen bekannt und durchschaut ist. Man konnte versucht sein, aus der Tatsache, dass auch alle höheren Organismen denselben genetischen Code benützen und ganz ähnliche Ribosomen verwenden, zu schließen, dass auch die übrigen Prozesse in der Eukaryotenzelle denen der Bakterien entsprechen würden. Die Genomsequenzierungen brachten dann aber große Überraschungen und zeigten, dass Pflanzen und Tiere sowie Menschen auch hinsichtlich ihrer Genetik keine Riesenbakterien sind.

Eine einfache quantitative Überlegung weist auf grundlegende regulatorische Differenzen zwischen Viren-, Prokaryoten- und Eukaryotengenetik hin.<sup>86</sup> Wir vergleichen die Zahl der Protein kodierenden Gene (#Genes) mit einer maximalen Zahl der auf dem Genom Platz findenden möglichen Proteine (#GMax), wobei eine mittlere Genlänge von 1000 Nukleotiden angenommen wird (Tabelle).

Tabelle: Zahl der Protein kodierenden Proteine verglichen mit der Zahl der kodierbaren Proteine.<sup>84</sup>

Organismus	Protein kodierende Gene	Protein kodierbare Gene <sup>x</sup>	Quotient #Genes/#GMax
HIV	9	10	0.9
Bakteriophage $\lambda$	66	49	1.4
Epstein-Barr-Virus	80	170	0.47
<b>Thermotoga maritima</b>	1 900	1 900	<b>1.0</b>
<b>Staphylococcus aureus</b>	2 700	2 900	<b>0.93</b>
<b>Vibrio cholerae</b>	3 900	4 000	<b>0.98</b>
<b>Escherichia coli</b>	4 300	4 600	<b>0.93</b>
Saccharomyces cerevisiae	6600	12 000	0.55
Caenorhabditis elegans	20 000	100 000	0.5
Arabidopsis thaliana	27 000	140 000	0.19
Zea mays	33 000	2 300 000	0.014
Mus musculus	20 000	2 800 000	0.0075
Homo sapiens	21 000	3 200 000	0.0065

Die Tabelle vergleicht die Zahlen der Gene für Viren, Prokaryoten und Eukaryoten. Der Quotient aus den beiden Zahlen, #Genes/#GMax, ist einsichtigerweise kleiner als eins. Eine Ausnahme bilden nur der Bakteriophage  $\lambda$ , welcher überlappenden Gene aufweist. Dies bedeutet das einzelne DNA-Stücke gleichzeitig für zwei (oder mehrere) Proteine kodieren. Dieser Quotient ist bei Viren recht variabel bei Prokaryoten sehr nahe an eins und bei Eukaryoten kleiner als eins, wobei ein klarer Trend zu erkennen ist, dass der Quotient mit der Komplexität der Organismus abnimmt.

John Mattick untersuchte auch die Zahl der Gene, die in Prokaryoten für Regulatorproteine kodieren und fand, dass diese Zahl mit dem Quadrat der Gesamtzahl der Gene ansteigt. In anderen Worten heißt dies, dass der Prozentsatz der Gene, welche für die Regulation benötigt werden, mit steigender Genomlänge immer größer wird. Er zieht daraus die Schlussfolgerung, dass Bakterien eine bestimmte Genomgröße im Bereich von  $10 \times 10^6$  entsprechend 10 000 Genen nicht überschreiten können, da sonst die Regulation der Genaktivitäten zu aufwendig wird.

In ausgestreckter Form ist die DNA viel länger als der Durchmesser der Zelle, in welcher sie sich befindet. Durch Supercoil wird die DNA in eine kompaktere Form überführt. Supercoil ist die Methode der Kompaktifizierung der DNA bei Prokaryoten.<sup>87</sup> Für die bei höheren Organismen sehr

<sup>x</sup> Abgeschätzt als Genomlänge/1000 entsprechend einer mittleren Genlänge von 1000 Nukleotiden oder 333 Aminosäureresten.

viel größeren eukaryotischen Genome reicht jedoch der Supercoil bei weitem nicht aus, um eine kompakte, in die Zelle passende Form zu erzeugen. In der Tat umfasst der Prozess von der DNA bis zum fertigen Chromosom mehrere Schritte, in welcher die DNA auf Histonen aufgewickelt, zum Chromation und weiter zu Nukleosomen gepackt, und schließlich in mehreren Schritten zu einem Chromosom kondensiert wird.<sup>88</sup> Es ist einsichtig, dass die Expression eines Gens durch diese Packung sehr viel komplizierter wird und viele Schritte umfassen muss.

Seit der Entdeckung, dass nicht nur Proteine sondern auch RNA-Moleküle als Katalysatoren wirken können,<sup>89,90,91</sup> wurde schrittweise erkannt, dass die RNA im zellulären Geschehen eine viel wichtigere Rolle spielt als ursprünglich angenommen. In der Tat kodiert nur ein verschwindend kleiner Teil des menschlichen Genoms, nach dem heutigen Wissensstand 1.5 %, für Proteine aber vom Rest werden über 90 % auch transkribiert. Welche Aufgaben die transkribierten RNA-Moleküle erfüllen ist nur zu einem geringen Teil bekannt. Man kann jedoch davon ausgehen, dass nicht kodierende RNA wichtige Funktionen hat und für molekulare Überraschungen durch Entdeckungen ist in diesem Zusammenhang gesorgt.<sup>92</sup> Schon bekannt und einigermaßen gut untersucht sind einige Mechanismen der epigenetischen Vererbung. Der Begriff der Epigenetik ist noch nicht sehr präzise aber eine gute Arbeitshypothese könnte die folgende Definition darstellen:

„Der Begriff *Epigenetik* definiert alle meiotisch und mitotisch vererbaren Veränderungen der Genexpression, die nicht in der DNA-Sequenz selbst codiert sind.“

Übersetzt aus dem englischen Originaltext:

„The term *epigenetic* defines all meiotically and mitotically heritable changes in gene expression that are not coded in the DNA sequence itself.“ Egger, Liang, Aparicio, Jones<sup>93</sup>

Die Epigenetik wirkt auf die Genexpression und das Expressionsmuster kann teilweise von einer Generation an die Folgegenerationen weitergegeben werden. Drei Mechanismen der vererbaren Abschaltung von Genen sind (i) RNA-Interferenz, (ii) Histon Modifikation und (iii) DNA-Methylierung. Zum Unterschied von Veränderungen an der Nukleotidsequenz der DNA verblasst das „epigenetische Gedächtnis“ zumeist nach einigen wenigen Generationen<sup>94</sup>. Die erblichen epigenetischen Modifikationen werden unabhängig von der DNA-Replikation in das Transkriptions-Translationssystem der Zelle eingeführt und können daher zu allen Lebzeiten auftreten. Es wird daher auch möglich, dass Lebensstil und Umwelteinflüsse durch ein sogenanntes „epigenetisches Gedächtnis“ an die Nachfahren weitergegeben werden. In diesem Sinne tritt über das Genaktivitätsmuster eine epigenetische Vererbung erworbener Eigenschaften ein.

Die schon lang bekannte und nunmehr durch chemisches und molekularbiologisches Wissen untermauerte Möglichkeit einer Vererbung erworbener Eigenschaften wurde vor allem in der populär- und pseudowissenschaftlichen Literatur als „Neo-Lamarckismus“ gefeiert<sup>95,96</sup> und sogar ideologisch missbraucht.<sup>97</sup> In der seriösen Wissenschaft bietet die Epigenetik eine entscheidende Bereicherung der genetischen Vererbung.<sup>98</sup> Durch die Möglichkeit, dass Teile der Lebenserfahrungen direkt an die Nachkommen weitergegeben werden können, wird der evolutionäre Anpassungsprozess schneller und unmittelbarer als die konventionelle Genetik, die mit ungerichteten Mutationen arbeiten muss. Die Evolution der höheren Lebewesen, insbesondere die der Pflanzen und Tiere, verwaltet und verarbeitet nicht nur größere Genome, sie kann sich auch eines erweiterten Repertoires der Vererbung bedienen. In den zusätzlichen Prozessen spielt die RNA eine tragende Rolle. Typisch für die Entwicklung einer dynamischen Wissenschaft wie der mit der Chemie

vereinigten Biologie ist, dass die meisten Regeln ihre Gültigkeit verlieren und durch neue ersetzt werden müssen.<sup>92</sup> Gerade diese Tatsache macht die Molekularbiologie der Zukunft so faszinierend.

---

**Literaturzitate:**

- <sup>1</sup> Theodosius Dobzhansky. 1973. Nothing in Biology Makes Sense except in the Light of Evolution. The American Biology Teacher **35**(3):125-129
- <sup>2</sup> Horace Freeland Judson. 1979. The Eighth Day of Creation. Makers of the Revolution in Biology. Jonathan Cape: London.
- <sup>3</sup> Peter J. Bowler. 2003. Evolution: The History of an Idea, 3<sup>rd</sup> ed. University of California Press: Berkeley, CA.
- <sup>4</sup> Edward John Larson. 2004. Evolution: The Remarkable History of a Scientific Idea. The Modern Library, New York
- <sup>5</sup> Laurence E. Sigler. 2002. Fibonacci's Liber Abaci: A Translation into Modern English of Leonardo Pisano's Book of Calculation. Springer-Verlag: Berlin.
- <sup>6</sup> Parmanand Singh. 1985. The So-Called Fibonacci Numbers in Ancient and Medieval India. Historia Mathematica **12**:229-244.
- <sup>7</sup> Keith J. Devlin. 2011. The Man of the Numbers. Fibonacci's Arithmetic Revolution. New York: Walker & Co.
- <sup>8</sup> Thomas Robert Malthus. 1798. An Essay on the Principle of Populations. John Murray: London.
- <sup>9</sup> Ronald L. Meek, Ed. 1973. Marx and Engels on the Population Bomb. The Ramparts Press: Palo Alto, CA.
- <sup>10</sup> Pierre-François Verhulst. 1838. Notice sur la loi que la population poursuit dans son accroissement. Corresp.Math.Phys. **10**:113-121.
- <sup>11</sup> Charles Robert Darwin. 1859. On the origin of species by means of natural selection or the preservation of favoured races in the struggle for life. John Murray: London.
- <sup>12</sup> Alfred Russel Wallace. 1870. Contributions to the Theory of Natural Selection. 2<sup>nd</sup> edition. Macmillan & Co: London.
- <sup>13</sup> Peter Schuster. 2011. Mathematical modeling of evolution. Solved and open problems. Theory Biosciences **130**:71-89.
- <sup>14</sup> Ulrich Kutschera. 2009. Tatsache Evolution. Was Darwin nicht wissen konnte. Deutsche Taschenbuchverlag: München.
- <sup>15</sup> Gregor Mendel. 1866. Versuche über Pflanzen-Hybriden, Verhandlungen des naturforschenden Vereins in Brünn. Vol.IV:3-47.
- <sup>16</sup> August Weismann. 1892. Das Keimplasma. Eine Theorie der Vererbung, G.Fischer Verlag, Jena.
- <sup>17</sup> Alfred Russel Wallace. 1889. Darwinism: An Exposition of the Theory of Natural Selection with Some of its Applications. MacMillan & Co: London.
- <sup>18</sup> Ref.3, pp.251-273.
- <sup>19</sup> Werner Sohn. 2001. Hugo de Vries. In: Ilse Jahn, Michael Schmitt (Eds.). Darwin Co. Eine Geschichte der Biologie in Portraits. Beck Verlag, München, DE.
- <sup>20</sup> Garland E. Allen. 1978. Thomas Hunt Morgan: The Man and His Science. Princeton University Press: Princeton, NJ.
- <sup>21</sup> Theodosius Dobzhansky. 1937. Genetics and the Origin of Species. Columbia University Press: New York.
- <sup>22</sup> Ernst Mayr. 1942. Systematics and the Origin of Species from the Viewpoint of a Zoologist. Columbia University Press: New York.
- <sup>23</sup> Ronald Aymer Fisher. 1930. The Genetical Theory of Natural Selection. Oxford University Press, Oxford, UK.
- <sup>24</sup> John Burdon Sanderson Haldane. 1932. The Causes of Evolution. Longmans, Green & Co.: London.
- <sup>25</sup> Sewall Wright. 1931. Evolution in Mendelian Populations. Genetics **16**:97-159.
- <sup>26</sup> Linus. Pauling. 1939. The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals. An Introduction to Modern Structural Chemistry. Cornell University Press: Ithaca, New York.

- 
- <sup>27</sup> Charles Alfred Coulson. 1952. Valence. Oxford at the Clarendon Press: Oxford, UK.
- <sup>28</sup> Paul Adrian Maurice Dirac. 1929. Quantum Mechanics of Many-Electron Systems. Proc. Roy. Soc. London A 123:714-733.
- <sup>29</sup> Linus Pauling. 1987. Schrödinger's Contribution to Chemistry and Biology. In: C.W. Kilmister. Schrödinger. Centenary Celebration of a Polymath. Cambridge University Press., New York, chap.18, pp. 225-233.
- <sup>30</sup> Dieter Schwenke. 2007. Vom Eiweiß zum Protein: Zur Geschichte eines Begriffes. Mitteilungen der Gesellschaft Deutscher Chemiker / Fachgruppe Geschichte der Chemie. Bd.19:25-49.
- <sup>31</sup> Albrecht Kossel. 1911. Über die chemische Beschaffenheit des Zellkerns. Nobelvortrag am 12. Oktober 1910 in Stockholm. Münchner Medizinische Wochenschrift 58:65-69.
- <sup>32</sup> Phoebus A.T. Levene, E.S. London 1929. The Structure of Thymonucleic Acid. J. Biol. Chem. 83(3):793-802.
- <sup>33</sup> Linus. Pauling, Robert .B. Corey, Herman R. Branson. 1951. The Structure of Proteins: Two Hydrogen-Bonded Helical Configurations of the Polypeptide Chain. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 37(4):205-211.
- <sup>34</sup> James D. Watson, Francis H.C. Crick. 1953. A Structure for Deoxyribonucleic Acid. Nature 171(4356):737-738.
- <sup>35</sup> Marilynne Sosson, Clemens Richert. 2018. Enzyme-Free Genetic Copying of DNA or RNA Sequences.
- <sup>36</sup> Jochen Wilhelm. 2005. PCR: Die biologische Kopiermaschine. BIOSpektrum 11(2);216-220.
- <sup>37</sup> I. Haruna. Sol Spiegelman. 1965. Autocatalytic Synthesis of a Viral RNA *in vitro*. Science 150(3698):884-886.
- <sup>38</sup> David Brown, Larry Gold. 1996. RNA Replication by Q $\beta$  Replicase: A Working Model. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(Oct):11558-11562.
- <sup>39</sup> M.A. Viswamitra, Olga Kennard, Peter G. Jones, George M. Sheldrick, Stephen Salisbury, Larry Falvello, Z. Shakked. 1978. DNA Double Helical Fragment at Atomic Resolution. Nature 273(5664):687-688.
- <sup>40</sup> Nicola G.A. Abrescia, Lucy Malinina, Luzimar G. Fernandez, Tam Huynh-Dinh, Stephen Neidle, Juan A. Subirana. 1999. Structure of the Oligonucleotide d(CGTATATAACG) as a Site Specific Complex with Nickel Ions. Nucleic Acids Research 27(7):1593-1599.
- <sup>41</sup> John C. Kendrew, G. Bodo, H.M. Dintzis, R.G. Parrish, H. Wyckoff, D.C. Phillips. 1958. A three-dimensional model of the myoglobin molecule obtained by X-ray analysis. Nature 181(4610):662-666.
- <sup>42</sup> Max F. Perutz, M.G. Rossmann, A.F. Cullis, H. Muirhead, G. Will, A.C.T. North. 1960. Structure of hemoglobin: A three-dimensional Fourier synthesis at 5.5 Å resolution, obtained by X-ray analysis. Nature 185(4711):416-422.
- <sup>43</sup> Alan M. Turing. 1952. The Chemical Basis of Morphogenesis. Phil. Trans. Roy. Soc. London B 237(641):37-72.
- <sup>44</sup> Francesc Sagués, Irving R. Epstein. 2003. Nonlinear Chemical Dynamics. J. Chem. Soc. Dalton Trans. 2003(7):1201-1217.
- <sup>45</sup> Anatol M. Zhabotinsky. 1991. A History of Chemical Oscillations and Waves. Chaos 1(4):379-386.
- <sup>46</sup> V. Castets, E. Dulos, J. Boissonade, P. De Kepper. 1990. Experimental Evidence of a Sustained Standing Turing-Type Nonequilibrium Chemical Pattern. Phys. Rev. Letters 64:2953-2956.
- <sup>47</sup> Krisztián Kovács, Béla Vizvári, Miklós Riedel, János Tóth. 2004. Decomposition of the Permanganate/Oxalic Acid Reaction to Elementary Steps Based on Integer Programming Theory. Phys. Chem. Chem. Phys. 6(6):1236-1242
- <sup>48</sup> Martin Feinberg. 1977. Mathematical Aspects of Mass Action Kinetics. In: Leon Lapidus, Neal R. Amundson. Chemical Reactor Theory – A Review. Prentice Hall: Englewood Cliffs, NJ, pp.1-78.
- <sup>49</sup> D. Edelson, Robert J. Field, Robert M. Noyes. 1975. Mechanistic Details of the Belousov-Zhabotinskii Oscillations. Internat. J. Chem. Kinetics 7:417-432.
- <sup>50</sup> Richard J. Field, Endre Körös, Richard M. Noyes. 1972. Oscillations in Chemical Systems. II. Thorough Analysis of Temporal Oscillations in the Bromate-Cerium-Malonic Acid System. J. Am. Chem. Soc. 94(25):8649-8664.
- <sup>51</sup> Christof K. Biebricher, Manfred Eigen, William C. Gardiner, Jr. 1983. Kinetics of RNA Replication. Biochemistry 22(10):2544-2559.
- <sup>52</sup> C. Weissmann. 1974. The Making of a Phage. FEBS Letters 40(S1):S10-S18.
- <sup>53</sup> Leslie A. Pray. 2008. Major Molecular Events of DNA Replication. Nature Education 1(1):99.

- 
- <sup>54</sup> A.J.F. Griffiths, S.R. Wessler, R.C. Lewontin, S.B. Carroll. 2008. Introduction to Genetic Analysis. W.H. Freeman and Company: San Francisco, CA. Chapter 7: DNA Structure and Replication, pp.283-290.
- <sup>55</sup> Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, David Morgan, Martin Raff, Keith Roberts, Peter Walter. 2015. Molecular Biology of the Cell, Sixth Ed. Garland Science, Taylor & Francis: New York. Chapter 5: DNA Replication, Repair and Recombination, pp.237-255.
- <sup>56</sup> N. Ban, P. Nissen, J. Hansen, P.B. Moore, T.A. Steitz. 2000. The Complete Atomic Structure of the Large Ribosomal Subunit at 2.4 Å Resolution. *Science* 289(5481):905-920.
- <sup>57</sup> P. Nissen, J. Hansen, N. Ban, P.B. Moore, T.A. Steitz. 2000. The Structural Basis of Ribosome Activity in Peptide Bond Synthesis. *Science* 289(5481):920-930.
- <sup>58</sup> T.R. Cech. 2000. The Ribosome is a Ribozyme. *Science* 289(5481):878-879.
- <sup>59</sup> F. Jacob, J. Monod. 1961. Genetic Regulatory Mechanisms in the Synthesis of Proteins. *J.Mol.Biol.* 3(3):318-356.
- <sup>60</sup> Sol Spiegelman. 1971. An Approach to the Experimental Analysis of Pre-cellular Evolution. *Quart.Rev.Biophysics* 4:213-253.
- <sup>61</sup> Gerald F. Joyce. 2007. Forty years of *in vitro* evolution. *Angew.Chem.Internat.Ed.* 46(34):6420-6436.
- <sup>62</sup> Manfred Eigen. 1971. Selforganization of Matter and the Evolution of Biological Macromolecules. *Die Naturwissenschaften* 58(10):465-523.
- <sup>63</sup> Manfred Eigen, Peter Schuster. 1977. The Hypercycle: A Principle of Natural Self-Organization. Part A: Emergence of the Hypercycle. *Die Naturwissenschaften* 64(11):541-565,.
- <sup>64</sup> Manfred Eigen, John McCaskill, Peter Schuster. 1989. Molecular Quasispecies. *J.Phys.Chem.* 92(24):6881-6891.
- <sup>65</sup> M. Eigen, P. Schuster. 1978. The Hypercycle: A Principle of Natural Self-Organization. Part B: The Abstract Hypercycle. *Die Naturwissenschaften* 65(1):7-41.
- <sup>66</sup> M. Eigen, P. Schuster. 1978. The Hypercycle: A Principle of Natural Self-Organization. Part C: The Realistic Hypercycle. *Die Naturwissenschaften* 65(7):341-369.
- <sup>67</sup> Peter Schuster. 2016. Quasispecies on Fitness Landscapes. In: Esteban Domingo, Peter Schuster, Eds. *Quasispecies: From Theory to Experimental Systems. Current Topics in Microbiology and Immunology*, Vol.392. Springer-Verlag: Berlin. Chapter 4, 61-120.
- <sup>68</sup> Roger D. Kouyos, Gabriel E. Leventhal, Trevor Hinkley, Mojgan Haddad, Janette M. Whitcomb, Christos J. Petropoulos, Sebastian Bonhoeffer. 2012. Exploring the Complexity of the HIV-1 Fitness Landscape. *PLoS Genetics* 8:e1002551.
- <sup>69</sup> Claude E. Shannon, Warren Weaver. 1949. *The Mathematical Theory of Communication*. University of Illinois Press: Urbana-Champaign.
- <sup>70</sup> P. Yakovchuk, E. Protozanova, M.D. Frank-Kamenetskii. 2006. Base stacking and base-pairing contributions into thermal stability of the DNA double helix. *Nucleic Acids Research* 34(2):564-574.
- <sup>71</sup> N. Ban, P. Nissen, J. Hansen, P.B. Moore, T.A. Steitz. 2000. The complete atomic structure of the large ribosomal subunit at 2.4 Å resolution. *Science* 289(5481):905-920.
- <sup>72</sup> P. Nissen, J. Hansen, N. Ban, P.B. Moore, T.A. Steitz. 2000. The structural basis of ribosome activity in peptide bond synthesis. *Science* 289(5481):920-930.
- <sup>73</sup> A.P. Ryle, Frederick. Sanger, L.F. Smith, Ruth Kitai. 1955. The Disulfide Bonds of Insulin. *Biochem. J.* 60(4):541-556.
- <sup>74</sup> Frederick Sanger und Hans Tuppy. 1951. The Amino-Acid Sequence in the Phenylalanyl Chain of Insulin. 2. The Investigation of Peptides from Enzymic Hydrolysates. *Biochem. J.* 49(4):481-490.
- <sup>75</sup> Frederick Sanger, E.O.P. Thompson. 1953. The Amino-Acid Sequence in the Glycyl Chain of Insulin. 2. The Investigation of Peptides from Enzymic Hydrolysates. *Biochem. J.* 53(3):366-374.
- <sup>76</sup> E. Margoliash, Emil L. Smith, G. Kreil, H. Tuppy. 1961. The Complete Amino Acid Sequence. *Nature* 192(4808):1125-1127.
- <sup>77</sup> Kulkarni Keya, Sundarajan Priya. 2016. A Study of Phylogenetic Relationships and Homology of Cytochrome C using Bioinformatics. *Int. Res. J. Science & Engineering* 4(3-4):65-75.



- 
- <sup>78</sup> Jill U. Adams. 2008. DNA Sequencing Technologies. *Nature Education* 1(1):193.
- <sup>79</sup> Frederick Sanger, A. R. Coulson. 1975. A Rapid Method for Determining Sequences in DNA by Primed Synthesis with DNA Polymerase. *J. Mol. Biol.* 94(3):441-448.
- <sup>80</sup> Frederick Sanger, S. Nicklen, A. R. Coulson. 1977. DNA Sequencing with Chain-Terminating Inhibitors. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 74(12):5463-5467.
- <sup>81</sup> Alan M. Maxam, Walter Gilbert. 1977. A New Method of Sequencing DNA. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 74(2):560-564.
- <sup>82</sup> Cynthia Gibbs, Per Jambeck. 2002. Einführung in die praktische Bioinformatik. O'Reilly: Sebastopol, CA.
- <sup>83</sup> François Jacob. 1977. Evolution and tinkering. *Science* 196(4295):1161-1166.
- <sup>84</sup> D. Duboule, A.S. Wilkins. 1998. The evolution of 'bricolage'. *Trends in Genetics* 14(2):54-59.
- <sup>85</sup> P.W. Anderson. 1972. More is Different. Broken Symmetry and the Nature of the Hierarchical Structure of Science. *Science* 177(4047):393-396.
- <sup>86</sup> Ron Milo, Rob Phillips. 2016. *Cell Biology by the Numbers*. Garland Science, Taylor & Francis: New York.
- <sup>87</sup> Ann Griswold. 2008. Genome Packaging in Prokaryotes: The Circular Chromosome of *E. coli*. *Nature Education* 1(1):e57.
- <sup>88</sup> An Jansen, Kevin J. Verstrepen. 2011. Nucleosome Positioning in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 75(2):301-320.
- <sup>89</sup> T.R.Cech, A.J. Zaig, P.J. Grabowski. 1981. *In vitro* Splicing of the Ribosomal RNA precursor of Tetrahymena: Involvement of a Guanosine Nucleotide in the Excision of the Intervening sequence. *Cell* 27:487-496.
- <sup>90</sup> R. Cech. 1990. Self-splicing of group I introns. *Annu.Rev.Biochemistry* 59:543-568.
- <sup>91</sup> C. Guerrier-Takada, K. Gardiner, T. March, N. Pace, S. Altman. 1983. The RNA moiety of ribonuclease P is the catalytic subunit of the enzyme. *Cell* 35:849-857.
- <sup>92</sup> Thomas R. Cech, Joan A. Steitz, 2014. The Noncoding RNA Revolution – Trashing Old Rules to Forge New Ones. *Cell* 157(1):77-94.
- <sup>93</sup> Gerda Egger, Gangning Liang, Ana Aparicio, Peter A. Lones. 2004. Epigenetics in Human Disease and Prospects for Epigenetic Therapy. *Nature* 429(6990):457-463.
- <sup>94</sup> Agustina D'Urso, Jason H. Bricker. 2017. Epigenetic Transcriptional Memory. *Curr.Genetics* 63(3):435-439.
- <sup>95</sup> Vorarlberger Bildungsserver. 2007. <http://www.bio.vobs.at/gen-mol/g-epigenetik.php>. Retrieved 29.02.2020.
- <sup>96</sup> Vorarlberger Bildungsserver. 2007. [http://www.bio.vobs.at/evolution/e06-lamarckismus\\_epigenetik.php](http://www.bio.vobs.at/evolution/e06-lamarckismus_epigenetik.php). Retrieved 29.02.2020.
- <sup>97</sup> Edouard I. Kolchinsky, Ulrich Kutschera, Uwe Hossfeld, Georgy S. Lewit. 2017. Russia's New Lysenkoism. *Curr.Biology* 27(19):R1042.
- <sup>98</sup> Étienne Danchin, Arnaud Pocheville, Phillipe Huneman. 2018. Early in Life Effects and Heredity: Reconciling Neo-Darwinism with Neo-Lamarckism under the Banner of the Inclusive Evolutionary Synthesis. 2018. *Phil.Trans.Roy.Soc.B* 374:e20180113.