

Peter Walde, Franta Kraus (Hrsg.): **An den Grenzen des Wissens.**
Vdf Hochschulverlag an der ETH Zürich, Zürich 2007.

Peter Schuster, Institut für Theoretische Chemie der Universität Wien,
Währingerstraße 17, A-1090 Wien, Österreich

Ursprung des Lebens aus der Sicht der Chemie

In diesem Kapitel wird ein Versuch unternommen, die Merkmale des Lebens herauszuarbeiten und die Grundlagen für die Entwicklung der Biosphäre aus der Sicht der molekularen Biologie zu umreißen. Besondere Bedeutung kommt dem Darwinschen Evolutionsmechanismus zu. Es ist aber auch festzuhalten, dass es Phasen der biologischen Evolution gegeben hat, während derer andere Evolutionsmechanismen wirksam waren. Die Ergebnisse der molekularbiologischen Forschung haben es auch möglich gemacht, Evolutionsexperimente im Reagenzglas durchzuführen und das Darwinsche Prinzip für die Herstellung von maßgeschneiderten Molekülen anzuwenden.

1. Was ist Leben?

Niemand hat Schwierigkeiten einen Frosch als lebend zu erkennen und einen Stein als unbelebt. Aber dennoch haben wiederholte Versuche, Leben zu definieren, kein allgemein befriedigendes Resultat gebracht und wurden von Teilen der wissenschaftlichen ‚Community‘ so heftig abgelehnt, dass wir hier anders vorgehen wollen. Anstelle einer Definition soll eine Liste von Kriterien des Lebens aufgestellt werden. Zweifelsfälle wie Viren, Erythrozyten oder Computerviren erfüllen einige aber eben nicht alle Kriterien und können an Hand dieser Kriterien problemlos klassifiziert werden.

Sieben Kriterien sind in Tabelle 1 angeführt und nach dem Komplexitätsgrad der Voraussetzungen geordnet:

Das erste Kriterium ist Autokatalyse oder die Befähigung zur Reproduktion: Bei Erfüllung einiger Bedingungen tritt Vermehrung ein. Im Fall von Molekülen und unbegrenzt zur Verfügung stehenden Aufbaustoffen führt molekulares Kopieren zum exponentiellem Anwachsen der Teilchenzahlen, bei zellulären Systemen beobachten wir Wachstum von Kolonien.

Das zweite Kriterium betrifft die Fähigkeit, die zur Herstellung einer Kopie benötigte Information zu kodieren. Wir kennen zurzeit nur eine Klasse von Molekülen, welche diese Eigenschaft besitzen, die Nukleinsäuren (Vergleiche den Abschnitt „Musterbildung und kodierte biologischen Information“).¹ Viren besitzen diese Eigenschaft und ebenso

¹ Zwei Klassen von Nukleinsäuren kommen in der Natur vor: (i) **Desoxyribonukleinsäuren (DNA)** und (ii) **Ribonukleinsäuren (RNA)**. Sie unterscheiden sich nur in Details ihrer molekularen Strukturen. DNA-Moleküle sind die Träger der genetischen Information aller Organismen. RNA-Moleküle können bei Viren auch genetische Information speichern. In den Zellen übernehmen sie eine ganze Reihe verschiedener regulatorischer und katalytischer Funktionen (Abb.2). In ihren thermodynamischen Eigenschaften sind DNA-Moleküle stabiler als RNA-Moleküle.

alle vermehrungsfähigen Zellen. Auch Computerviren enthalten kodierte Information, welche es ihnen erlaubt sich in anderen Computern zu vervielfältigen. Erythrozyten aus Säugetierblut enthalten keinen Zellkern und besitzen daher diese Eigenschaft nicht, obwohl sie einen eigenen Metabolismus haben und daher Kriterium 5 erfüllen.

Das dritte Kriterium besteht aus drei Teilen: (i) das Auftreten von Fehlern beim Kopiervorgang und (ii) die Fähigkeit der fehlerhaften Kopien, vermehrt zu werden, und (iii) das Auftreten eines hinreichenden großen Anteils an Fehlkopien, welche trotz der Änderung funktionstüchtig sind. Die erste Eigenschaft (i) ist in allen realen Systemen trivialerweise gegeben, denn kein Prozess kann mit beliebiger Genauigkeit erfolgen. Die zweite Eigenschaft (ii) ist sehr viel schwieriger zu erfüllen. Betrachten wir beispielsweise die autokatalytische Reduplikation oder Replikation von Oligopeptiden [1,2]: Tauschen wir in diesen Molekülen einen einzigen Aminosäurerest durch einen anderen aus, so verlieren sie die Eigenschaft der Autokatalyse [3]. Das einzige bekannte molekulare System, welches bei allen möglichen Sequenzveränderungen prinzipiell kopierbar bleibt sind die Nukleinsäuren. Sie sind *obligate Autokatalysatoren*. Die beste Illustration für das Fehlen der dritten Komponente des Kriteriums (iii) bildet der Binärcode eines lauffähigen Computerprogramms. Es ist höchst unwahrscheinlich, dass ein Programm, welches durch ändern eines Bits (0→1 oder 1→0) gebildet wird, auch ein funktionsfähiges Programm darstellt. Nur durch das Erfüllen aller drei Teilkriterien wird Optimierung durch Variation und Selektion möglich. Ein Beispiel für Formen unvollständigen Lebens bilden Viren und Viroide: Sie erfüllen die Kriterien 1-3, sie besitzen nur zum Teil zur Individualisierung führende Kompartments (Kriterium 4) und haben keinen eigenen Metabolismus (Kriterium 5).

Das vierte Kriterium umfasst die Strukturierung des Raumes durch Ausbildung von Kompartments. Die Natur löst dieses Problem durch die Ausbildung von Zellen, welche von biologischen Membranen begrenzt sind. Kompartimentierung hat zwei Funktionen, welche unterschiedliche Ansprüche an das System stellen: (i) In wässrigem Milieu verhindern Kompartments eine zu große Ausdünnung der für Vermehrung und Metabolismus erforderlichen Substanzen und (ii) der Einschluss des genetischen Materials in einem Kompartiment führt zur Isolation der genetischen Informationsträger von anderen Molekülen in der Umgebung und schafft damit Individuen, die ihren eigenen Weg in der Evolution gehen können. Die erste Funktion ist nicht viel mehr als eine effektive Barriere für die Diffusion, welche zu einer (notwendigen) Konzentrierung von Substanzen führt und hat keine unmittelbaren Einflüsse auf den Evolutionsmechanismus. Die Ausbildung von zellenartigen Kompartments in Sinne von (ii) hat hingegen fundamentale Konsequenzen: In Zellen gibt es kein ‚*Sharing*‘ der Funktionen, welche von den Eigenschaften aller genetischen Informationsträger der Population abgeleitet sind. Evolution und Selektion operieren daher direkt auf der Ebene der Zellen: Vermehrung bedeutet Zellteilung. Damit keine molekulare Information verloren geht, müssen die Prozesse im Kompartiment und die Teilung des Kompartments synchronisiert werden. Eine solche Synchronisation von Replikation der genetischen Information und Zellteilung erfordert aber bereits eine ziemlich komplexe molekulare Maschinerie.

Das fünfte Kriterium betrifft Stoffwechsel und Selbsterhalt. Der Stoffwechsel hat die Aufgabe, die für die Vermehrung benötigten Moleküle aus einfachen Vorstufen zu synthetisieren, welche in der Umgebung enthalten sind. Man unterscheidet autotrophe und heterotrophe Organismen: Die Ersteren benötigen zum Aufbau ihrer körpereigenen

Substanzen nur anorganische Materialien und meistens auch Sonnenlicht, wogegen Heterotrophie bedeutet, dass auch andere Organismen als Nahrungsquelle dienen. Selbsterhalt ist die Konsequenz eines erfolgreichen Stoffwechsels, der es in vielen Fällen schafft, die Konzentrationen und andere Parameter unabhängig von Schwankungen in der Umwelt konstant zu halten. Man spricht dann von *Homeostase*.

Das sechste Kriterium beschreibt die Arbeitsteilung inner halb von Zellen und wird von höheren Organismen, sogenannten Eukaryoten erfüllt. Zellorganellen übernehmen einzelne Aufgaben des zellulären Metabolismus wie beispielsweise Chloroplasten die Photosynthese und Mitochondrien die oxydative Synthese von Adenosintrophosphat, dem Energiespeicher der Zellen. Die gängige Vorstellung vom Zustandekommen der beschriebenen Arbeitsteilung ist der Prozess der *Endosymbiose*: Einfache Zellen (Prokaryoten), welche die genannten Aufgaben (Photosynthese oder oxydative Phosphorylierung) bereits zu leisten vermögen, werden inkorporiert und eine komplexere Form von Zellen mit Organellen entsteht [4; 5, Kap.6].

Das siebente und letzte hier genannte Kriterium betrifft den Vielzellerorganismus. Eine bereits sehr komplexe Regulation der organismischen Entwicklung führt zur Trennung von Keimbahnzellen und somatischen Zellen. Die Fähigkeit zur Vermehrung und die prinzipielle Unsterblichkeit der einfachen Zellen² wird für alle Zellen außer jenen in der Keimbahn aufgegeben. Alle somatischen Zellen erfahren entweder einen programmierten Tod oder ein Ende durch Abnützung. Der Gewinn aus dieser Trennung ist für alle höheren Organismen die evolutionär überaus erfolgreiche Aufgabenteilung zwischen den verschiedenen Zellen und Organen. Heute wird niemand Schwierigkeiten haben, Bakterien als belebt anzusehen, obwohl sie die Kriterien 6 und 7 nicht erfüllen. Das war nicht immer so: Bis in die Mitte des neunzehnten Jahrhunderts dachte man, dass niedriges Leben durch Urzeugung aus Schmutz aller Arten entstehen könnte.

Zusammenfassend halten wir fest, dass eine Erfüllung der Kriterien 1 bis 3 in diesem Beitrag als eine notwendige Voraussetzung für Evolution im Sinne Darwins diskutiert wird, da sie die Bedingungen für das Einsetzen von Optimierung und Anpassung an Umweltbedingungen darstellen. Für die gängige Vorstellung von Leben müssen im allgemeinen auch die Kriterien 4 und 5 erfüllt sein. Leslie Orgel [7] hat für Evolution in zellfreien Systemen den Begriff „unnatürliche Selektion“ zum Unterschied von natürlicher Selektion in der Biologie geprägt.

2. Die chemische Evolution

Bevor wir uns der Diskussion präbiotischer Szenarien zuwenden werden, sei noch eine grundsätzliche Bemerkung zur Untersuchung von Evolutionsvorgängen gemacht. Das Studium der Evolution hat immer eine mechanistische und eine historische Komponente. Die mechanistischen Aspekte können durch Evolutionsexperimente, mathematische Analysen oder Computersimulation untersucht werden. Ziel solcher Arbeiten ist die Konstruktion von dynamischen Modellen, welche in der Lage sind, Beobachtungen zu

² Prokaryotische Zellen und einfache Eukaryoten (Protisten) sind im Prinzip unsterblich in dem Sinn, dass sie keinem programmierten Zelltod unterliegen. Ihr Ende wird nur durch einen Unfalltod (gefressen werden, austrocknen, verbrennen, etc.) verursacht. Arbeiten aus den letzten Jahren zeigen allerdings, dass auch Bakterienzellen altern und damit einem Abnützungstod zum Opfer fallen können [6].

reproduzieren und für Sachverhalte plausible Erklärungen zu liefern. Die historische Komponente der biologischen Evolutionstheorie stützt sich in erster Linie auf Fossilien, deren Alter durch unabhängige Messmethoden, beispielsweise durch radioaktiven Zerfall instabiler Atomkerne oder die Verteilung stabiler Isotope ermittelt wird. Je weiter wir in die Vergangenheit der Zeitalter der Erde zurückgehen, umso seltener werden Gesteine die keine Metamorphosen erfahren haben, welche etwaige Fossilien zerstört hätten. Die ältesten Hinweise auf organisches Leben sind etwa 3.4×10^9 Jahre alt [8].³ Es könnte sich dabei um Bakterien gehandelt haben, welche wie die heutigen Cyanobakterien oder Blaualgen zur Photosynthese befähigt waren. Wie können wir Überlegungen zur Lebensentstehung in der Zeit vor diesen ersten dokumentierten Fossilien anstellen? Für die frühe Entwicklung, die in der Zeit von den ersten Organismen stattfand, stehen weniger als 1×10^9 Jahre zur Verfügung.⁴ Da es für diese Zeit keinerlei Rückstände gibt, sind wir auf Plausibilitätsbetrachtungen auf Basis von experimentell überprüfbareren Szenarien und Analogieschlüssen zu heutigen Lebensformen angewiesen. „Plausibilität“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die, für die Experimente gewählten Bedingungen den gegenwärtigen Vorstellungen der Umwelt auf einer frühen Erde entsprechen.

Die Phase vor der Existenz von molekularen Systemen, welche in der Lage sind, sich durch Optimierung und Anpassung im Sinne des Darwinschen Mechanismus von Variation und Selektion weiter zu entwickeln, wird allgemein als chemische Evolution bezeichnet. Ein Sketch plausibler Szenarien, welche von kleinen Molekülen bis zu den heute in der Biologie vorkommenden Molekülen führen, ist in Abb.1 dargestellt. Die Reihenfolge der Vorgänge, die von den kleinen Molekülen in der Gasphase zu Biopolymeren führt, die zur Replikation befähigt sind, kann in drei logische Schritte eingeteilt werden: (i) die Bildung der Bausteine oder Monomeren der heutigen Biomoleküle aus kleinen Molekülen, die in präbiotischen Szenarien häufig vorkommen, (ii) die nicht instruierte Bildung von Polymermolekülen aus den Bausteinen, und (iii) die durch molekulare Vorlagen instruierte Synthese von Biopolymeren.⁵ In der Natur kommen zwei Arten von instruierten Biopolymeren vor: Nukleinsäuren und Proteine.

³ Es sei erwähnt, dass die in Westaustralien gefundenen Fossilien, welche Ähnlichkeit mit den heutigen von Blaualgen gebildeten Stromatoliten aufweisen, in Hinblick auf ihre Authentizität als Beweis für erste Lebensformen in Frage gestellt worden sind. Der heutige Stand des Wissens bestärkt die ursprüngliche Interpretation als Überreste früher Organismen [9].

⁴ Als frühe Erde wollen wir hier den Planeten Erde vor der Entwicklung einer dominanten Biosphäre verstehen. Es gibt, beispielsweise, keine nennenswerten Konzentrationen freien Sauerstoffs in der Atmosphäre. Im Konkreten ist der Zeitraum von der Kondensation interstellarer Materie bei der Bildung des Planeten bis zum Auftreten der ersten autotrophen Organismen verstanden. Dies der Zeitraum von der Entstehung der Erde um etwa 4.6×10^9 Jahren vor unserer Zeitrechnung bis zu 3.4×10^9 Jahre gemeint. In diese Zeit werden die in Westaustralien gefundenen Fossilien datiert, welche Ähnlichkeit mit den heutigen von Blaualgen gebildeten Stromatoliten aufweisen [9]. Ziehen wir von der Differenz von 1.2×10^9 Jahren noch die Zeit für die Abkühlung der Erde ab, so bleibt ein Zeitraum von weniger als 1×10^9 Jahre übrig.

⁵ Unter Instruktion der Polymersynthese verstehen wir einen Prozess, bei welchem die Reihenfolge der Bausteine im synthetisierten Molekül durch ein anderes Molekül, das als Vorlage oder *Template* dient, bestimmt wird. Das Template ist ein Katalysator besonderer Art für die Synthese des Makromoleküls: Die Reihenfolge der Bausteine, Sequenz genannt, ist im Template direkt oder in kodierter Form festgelegt. Sind Template und zu synthetisierendes Molekül identisch, dann handelt es sich um eine besondere Form der Autokatalyse. Die Synthese entspricht dann einem Kopiervorgang, den wir als Replikation, Reproduktion oder (molekulare) Vermehrung bezeichnen.

Nukleinsäuren instruieren oder *kodieren* sowohl die Synthese von Nukleinsäuren als auch jene der Proteine. Andere Biopolymere, wie beispielsweise die Kohlehydrate werden ohne Instruktion aber durch spezifische Proteinkatalyse synthetisiert. Am Ende der drei Schritte steht ein molekulares System, welches die Kriterien 1 bis 3 erfüllt und zur Evolution im Sinne Darwins befähigt ist. Die Aufteilung in drei logische Schritte bedeutet nicht, dass dem auch eine zeitliche Trennung entsprechen muss. Beispielsweise können die Bildung der Monomeren und ihre Polymerisation zu nicht instruierten Polymeren auch gleichzeitig, das heißt als parallele Reaktionen, oder sogar in einem einzigen Prozess ablaufen. Dies ist beispielsweise möglich, wenn die Monomeren in einer aktiven Form gebildet werden, welche sich spontan polymerisieren lässt. Eine andere Möglichkeit besteht darin, dass Template und zu synthetisierendes Polymeres zwei verschiedenen molekularen Klassen angehören.⁶ Eine derartige von einer anderen Substanzklasse kodierte Biopolymersynthese kann aber prinzipiell nicht autokatalytisch sein und es wird daher noch ein weiterer Schritt zur Entstehung eines auf Selbstinstruktion oder Replikation basierenden Systems notwendig.

Für die Bildung der Bausteine der natürlichen Biopolymeren wurden seit einem halben Jahrhundert verschiedene Szenarien vorgeschlagen und durch Simulationsexperimente plausibel gemacht. Diese Szenarien lassen sich im wesentlichen in drei Gruppen einteilen [12]: (i) organische Moleküle, die aus dem Weltraum durch Meteoriten oder Kometen auf die Erde gelangen, (ii) organische Moleküle, die durch Prozesse in einer reduzierenden präbiotischen Atmosphäre gebildet werden [13] und (iii) organische Moleküle, die im Rahmen eines primitiven Metabolismus auf Eisen-Schwefelbasis in der Umgebung von Tiefseevulkanen synthetisiert werden [14,15]. Die Entwicklung solcher Szenarien ist vermutlich noch nicht abgeschlossen und es werden in Zukunft weitere Szenarien hinzukommen. Dessen ungeachtet können wir festhalten, dass es viele präbiotische Wege zu den Bausteinen der heutigen Biomoleküle gibt. Ähnliches gilt auch für die Vorschläge von Synthesewegen, welche zu den autokatalytisch wirksamen Polymermolekülen und weiter zu Protozellen führen sollen. In einer Reihe von Monographien sind die teilweise kontroversen Hypothesen und Resultate ausführlich beschrieben (Beispiele finden sich in [16-21]). Anstelle einer wiederholenden Aufzählung skizzieren wir hier eine Abfolge plausibler Szenarien in Form eines Ablaufdiagramms (Abb.1). Das Diagramm führt zu einem RNA basierten dynamisch organisierten Ensemble von Molekülen, welches allgemein RNA-Welt genannt wird [22]. Allerdings ist RNA als Molekül bereits so kompliziert, dass die Mehrzahl der einschlägig tätigen Wissenschaftler andere einfachere Templates in Prä-RNA-Welten postulieren [23,24]. Es sei hier auch erwähnt, dass es beim heutigen Wissensstand für einige Schritte der Lebensentstehung im Sinne des Fließdiagramms in Abb.1 noch keine plausiblen Detailmodelle gibt. Ein derartiges Problem sei beispielhaft für andere erwähnt: Die Synthese der ersten Templates erfordert Ausgangsmaterialien von einem so hohen Reinheitsgrad, wie er in den Mischungen unter präbiotischen Reaktionsbedingungen nur schwerlich erreicht werden kann. Auch bei Template induzierten Reaktionen ist es notwendig zu verhindern, dass Moleküle mit falscher Stereochemie eingebaut werden. Dies gilt sowohl für stellungsisomere Moleküle – das sind Moleküle mit gleicher chemischer Bruttoformel aber anderer Anordnung der

⁶ Ein Beispiel dafür wäre die Polymerisation von aktivierten Monomeren an mineralischen Oberflächen. Solche Szenarien wurden vor einiger Zeit intensiv diskutiert und waren sehr umstritten [10]. In neuerer Zeit wurden sie auf eine solide wissenschaftliche Basis gestellt und werden zurzeit intensiv untersucht [11].

funktionellen Gruppen – als auch für optische Antipoden.⁷ Die Entstehung von optisch reinen Substanzen ist von großer Bedeutung für die präbiotische Chemie, da in der heutigen Biosphäre fast immer nur einer der beiden Antipoden von chiralen Molekülen vorkommt beziehungsweise der andere eine ganz untergeordnete Rolle spielt (beispielsweise L-Aminosäuren oder D-Ribose). Eine viel diskutierte Frage betrifft daher den Ursprung der **Chiralität** – zu deutsch Händigkeit – in der Natur.⁷

Am Ende der chemischen Evolution steht ein als **Ribonukleinsäurewelt** (RNA-Welt) bekannt gewordenen Szenario, welches bereits alle Voraussetzungen für das Einsetzen von evolutionärer Optimierung im Sinne des Darwinschen Prinzips erfüllt (siehe auch Abschnitt 4). In einer solchen Vorläuferwelt unserer heutigen Biochemie werden die Rollen, welche heute DNA, RNA und Proteinen zufallen, ausschließlich von RNA-Molekülen gespielt. Dies ist grundsätzlich möglich, da RNA-Moleküle die Rolle von Proteinen als Katalysatoren in biochemischen Reaktionen übernehmen können, wie durch die Untersuchungen von Thomas Cech und Sidney Altman um 1980 herum gezeigt wurde [25,26]. Derartige Katalysatoren auf RNA-Basis werden als **Ribozyme**⁸ bezeichnet. In der Tat wurden zahlreiche Ribozyme in der Natur gefunden und eine noch größere Zahl von RNA-Katalysatoren wurden künstlich durch Selektionsverfahren „gezüchtet“ [27,28]. Unter ihnen gibt es auch Moleküle, welche die RNA-Synthese katalysieren. Allerdings ist es bis jetzt noch nicht gelungen, ein RNA-Molekül zu erzeugen, welches im Sinne eines Autokatalysators vermag, seine eigene Synthese zu katalysieren. Die Schwierigkeit besteht in erster Linie darin, dass die bis jetzt erzeugten, die RNA-Synthese katalysierenden Ribozyme größere Kettenlängen aufweisen als die längsten Templatmoleküle, welche sie kopieren können. Abgesehen von diesen Schwierigkeiten ist es vor allem auch die komplizierte Struktur der RNA Moleküle, welche einige einschlägig tätige Wissenschaftler veranlasst, „Welten“ von einer RNA-Welt zu postulieren, in welchen Darwinsche Optimierung mit einfacheren Molekülstrukturen möglich ist [29,30].

Von einer solchen RNA-Welt sind noch sehr viele einzelne Schritte notwendigen um zu einem Vorläuferorganismus allen heutigen Lebens zu kommen.⁹ Ein wichtiger Schritt ist

⁷ Viele Moleküle ändern bei einer fiktiven Spiegelung ihre räumliche Struktur nicht, andere Moleküle kommen in Paaren vor, welche sich wie rechte und linke Hände, wie Bild und Spiegelbild zueinander verhalten. Solche Moleküle werden als **chiral** (altgriechisch „händig“ als Überbegriff für rechtshändig und linkshändig) bezeichnet. Moleküle, welche mit ihrem Spiegelbild identisch sind, werden **achiral** genannt. Unterscheiden sich zwei Moleküle wie Bild und Spiegelbild, so spricht man von Enantiomeren oder optischen Antipoden. Enantiomere Molekülpaare entstehen aus achiralen Vorstufen fast immer als 50:50 Gemische. Vor einigen Jahren wurde vom japanischen Chemiker Kenso Soai eine Reaktion entdeckt [23], durch welche in Folge autokatalytischer Anreicherung eines der beiden Antipoden aus einer (nahezu) vollständig achiralen Anfangssituation hochgradig reine chirale Substanzen gebildet werden. Diese Reaktion ist ein Beispiel für einen von Frederick Charles Frank schon im Jahre 1953 vorhergesagten autokatalytischen Prozess [24], welcher auch für die präbiotische Synthese optisch reiner chiraler Substanzen in Frage kommt.

⁸ Das Wort Ribozyme ist eine Kurzform für **Ribonukleinsäure-Enzym**.

⁹ Ein solcher Vorläuferorganismus wurde schon vom Großvater Charles Darwins, Erasmus Darwin (1731-1802), postuliert. Heute erhält diese Vorstellung durch die molekulargenetische Rekonstruktion von Stammbäumen einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit: Die genetische Sprache der Organismen ist dieselbe. Wäre das nicht so, dann könnten menschliche Proteine nicht in Bakterien gentechnisch hergestellt werden. Für den Urahn alles Lebens wurde die Bezeichnung „latest universal common ancestor“ (**LUCA**) geprägt [31].

Ausbildung von Membranen als Grenzen der Kompartments, welche den heutigen Zellen entsprechen. Der Metabolismus des Systems muss soweit entwickelt sein, dass für jeden Baustein entweder alle notwendigen Synthesereaktionen innerhalb der Zelle ablaufen oder dass ein spezifischer Importmechanismus für die entsprechende Substanz vorhanden ist. Die ältesten, aller Wahrscheinlichkeit auf Lebewesen zurückgehenden Fossilien sind etwa 3.4 Milliarden Jahre alt. Nach den heute gängigen Vorstellungen stammen sie von Bakterien, welche bereits zur Photosynthese befähigt waren [8,9]. Die Basis dieser Interpretation sind versteinerte Überreste, welche den heute von Blaualgen – korrekter als Cyanobakterien bezeichnet – gebildet werden und *Stromatoliten* genannt werden.¹⁰

3. Musterbildung und kodierte biologische Information

Autokatalyse tritt auch in der unbelebten Natur auf und kann die Ursache einer ganzen Reihe von spontanen Ordnungsprozessen sein. Derartige Muster können sowohl stationär als auch zeitabhängig sein und umfassen: (i) räumliche Muster in Form von Streifen, schachbrettartige oder Bienenwaben ähnliche Muster, (ii) Oszillationen, die durch Farben sichtbar gemacht werden können, und (iii) Muster in Raum und Zeit wie beispielsweise sich bewegende Spiralen. Die Muster können auch ganz unregelmäßig werden und man spricht dann von deterministischem Chaos. Alle diese Phänomene haben eines gemeinsam: Sie verdanken ihre Entstehung einem Energie- oder Materialfluss,¹¹ welcher verhindert, dass das System den thermodynamischen Gleichgewichtszustand erreicht. Die genannten Muster verdanken ihre Entstehung und Existenz der Dissipation von Energie und werden deshalb auch als dissipative Strukturen charakterisiert [33]. Die Notwendigkeit einer hinreichenden Entfernung vom thermodynamischen Gleichgewicht – und andere Eigenschaften mehr – teilt die anorganische Musterbildung mit allen Lebewesen. Alles höhere Leben wird ausgelöscht, wenn die Organismen lange genug nicht auf Energie- und Nahrungsquellen zurückgreifen können. Musterbildung spielt beispielsweise eine fundamentale Rolle in der embryologischen *Morphogenese*, dem Prozess, welcher aus einer befruchteten Eizelle einen Organismus entstehen lässt. In der Tat hat Alan Turing, in einer weit vorausblickenden Arbeit ein autokatalytisches chemisches Modell als Beispiel für Musterbildung in der Entwicklungsbiologie vorgeschlagen [34], welches in Modelle der embryologischen Morphogenese Eingang fand [35]. Wie wir heute wissen, ist die Morphogenese ein sehr viel komplexerer Vorgang als eine chemische Musterbildung vermuten lässt. Kürzlich wurde aber auch eindeutig gezeigt, dass Turingsche Musterbildung eine wesentliche Rolle dabei spielt [36]. Es ist nahe liegend, die biologische Evolution ebenfalls als eine Art von Musterbildung aufzufassen, obwohl wir noch keinen Anhaltspunkt dafür haben, wo und wie dieser Vorgang erkennbar, beschreibbar und modellierbar ist.

¹⁰ Die Interpretation der aufgefundenen Strukturen durch William Schopf [8] wurde vor ein paar Jahren in Frage gestellt [32]. Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Resultate scheint die frühere Interpretation doch korrekt zu sein [9].

¹¹ „Materialfluss“ bedeutet hier einen Zufluss von Substanzen, die in chemischen Reaktionen konsumiert werden, und einen Abfluss von Material, welches durch die Reaktionen im System gebildet wird. Für Lebewesen beinhaltet der Materialfluss die Aufnahme von Nahrung und die Ausscheidung von Abfallprodukten. Ein physikalisch einfaches System, in welchem Energie- und Materialfluss präzise kontrolliert werden können, stellt der im Abschnitt 4 beschriebene Flussreaktor dar (Abb.8).

Es stellt sich vorerst die Frage, worin sich chemische Musterbildung und biologische Evolution unterscheiden. Autokatalyse manifestiert sich in der Vermehrung (Kriterium 1 in Tabelle 1), die wir als eine Grundlage allen Lebens ansehen. Dissipative Strukturen in Physik und Chemie verschwinden spurlos, wenn das System das Gleichgewicht erreicht hat, und sie sind dann bei einer Wiederholung des Experiments nur in großen Zügen aber nicht in den Details rekonstruierbar. Alle Lebewesen tragen in jeder Zelle auch noch die Information zur Rekonstruktion des Organismus in kodierter Form als Reihenfolge oder Sequenz der Bausteine eines Nukleinsäuremoleküls (Kriterium 2 in Tabelle 1). Diese Information benötigt zur Dekodierung jedenfalls die molekulare Maschinerie einer Zelle (Abb. 2), im Fall von Vielzellern muss es eine Eizelle sein, welche die Voraussetzung zur Entwicklung eines Organismus mitbringt. Alle wesentlichen Module dieser Maschinerie sind bis auf kleine Details universell, das heißt alle Lebewesen benutzen denselben Code und genetische Information ist auch in fremden Zellen lesbar. Diese Tatsache macht man sich bei der gentechnischen Synthese menschlicher Proteine in Bakterienzellen zunutze. Zum Beispiel wird bei der Erzeugung von Humaninsulin ein Stück menschlicher DNA in Bakterienzellen in RNA umgeschrieben – *transkribiert* – und in Protein übersetzt – *translatiert* (Abbildungen 2 und 7). In Form der DNA trägt also jeder Organismus ein Molekül in sich, welches es möglich macht ihn in der durch eine geeignete Zelle gegebenen Umwelt zu rekonstruieren. Tatsächlich können Viroide, Viren aber auch einfache Lebensformen lange Zeiträume als Dauerformen, allgemein *Sporen* genannt, überstehen, um dann in geeigneter Umgebung wieder zum wirklichen Leben zu erwachen. Die Fähigkeit, vollständige Organismen aus ihrer kodierten genetischen Information zu rekonstruieren, ist die Basis des *Klonens*. Bis jetzt wurden etwa zwanzig verschiedene Wirbeltierarten erfolgreich geklont. Im Prinzip könnte es auch gelingen, Individuen von Arten zu erzeugen, welche vor kurzer Zeit ausgestorbenen sind.

Für unsere Zwecke halten wir hier nochmals fest, dass sich anorganische und biologische Musterbildung durch die in den Zellen vorhandene genetische Information unterscheiden, welche es gestattet, einmal vorhanden gewesene Muster wieder (und im Sinne der Vererbung von Generation zu Generation immer wieder) zu rekonstruieren.

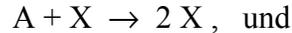
4. Die molekulare Basis von Replikation und Variation

Die Aufklärung der molekularen Struktur von DNA-Molekülen durch James Watson und Francis Crick [37] revolutionierte die Einsicht in das biologische Geschehen und brachte einfache molekulare Erklärungen für die Grundlagen der Evolutionsvorgänge. Nukleinsäuren und Proteine sind unverzweigte Kettenmoleküle, welche aus vier beziehungsweise 20 Bausteinen aufgebaut werden (Abb. 3). Wie in Abb. 4 schematisch angedeutet vereinigen sich zwei Nukleinsäurestränge mit *invers komplementären* Sequenzen¹² aus den vier Bausteinen (**A**, **C**, **G** und **T**) zu einem Komplex, in welchem jedem Nukleinsäurebaustein ein anderer gegenübersteht. Die dreidimensionale Struktur der DNA ist eine Doppelhelix mit genau definierter Geometrie. Diese räumliche Beschränkung hat zur Folge, dass von allen möglichen Bausteinkombinationen nur vier

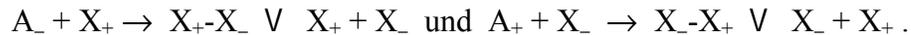
¹² In der Doppelhelix verlaufen die beiden DNA-Stränge in entgegengesetzter Richtung und dies hat zur Konsequenz, dass der Komplementärstrang eine invertierte Sequenz ergänzen muss. Mit einem Strang der Sequenz **GAUCGC** bildet der Strang **GCGAUC** eine Doppelhelix und nicht CUAGCG.

in der Doppelhelix vorkommen können: **A=T, C≡G, G≡C** und **T=A**. Aus diesem Grund kann jeder DNA-Einzelstrang *eindeutig* zu einer Doppelhelix ergänzt werden und dies ist die Basis aller Vermehrungsvorgänge in der Natur. Auch die molekularen Strukturen einsträngiger Nukleinsäuremoleküle verdanken ihre Existenz der Ausbildung von doppelhelikalen Molekülteilen.

Replikation ist Autokatalyse durch Selbstinstruktion oder Kopieren von (kodierter) genetischer Information. In der Natur sind zwei Replikationsmechanismen bekannt: (i) die direkte Replikation



(ii) die komplementäre Replikation



In beiden (brutto) Reaktionsgleichungen stehen „A“ beziehungsweise „A₊“ und „A₋“ für die Gesamtheit der aktivierten Ausgangsmaterialien. Mit den Symbolen „→“ und „∨“ werden irreversible und reversible Reaktionsschritte angedeutet.¹³ „Komplementarität“ bezieht sich auf die beiden Polymermoleküle X₊ (Plus-Strang) und X₋ (Minus-Strang), welche zueinander im gleichen Verhältnis stehen wie das Positive und das Negative einer Photographie. Die molekulare Basis beider Prozesse ist in Abb.5 schematisch dargestellt.

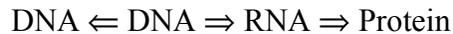
Die direkte DNA-Replikation bildet in der Natur die Grundlage der Vermehrung aller Organismen und geht jeder Form von Zellteilung voraus. Sie erzeugt aus einem doppelhelikalen DNA-Molekül zwei Moleküle beobachtet und verläuft wie in Abb.5 angedeutet über ein gabelförmiges Replikationszentrum. Im molekularen Detail ist die direkte Replikation sehr viel komplizierter als die komplementäre Replikation und benötigt eine Maschinerie von etwa zwanzig verschiedenen Proteinen. Die Komplexität der DNA-Replikation ist so groß, dass wir davon ausgehen können, dass sie in der frühen Phase der präbiotischen Evolution keine Rolle gespielt hat.

Bei der komplementären Replikation entsteht bei der Synthese der Kopie an einer Vorlage, wie oben angedeutet, zu ein Komplex X₊-X₋ bestehend aus Plus- und Minus-Strang. Um effizient kopieren zu können, muss dieser Komplex leicht in seine Bestandteile zerfallen, was einem Gleichgewicht entspricht, das ganz auf der Seite der Produkte liegt. Die ist im allgemeinen nicht erfüllt und deshalb stößt die Replikation im Laborexperiment ohne Proteinkatalyse auf sehr große Schwierigkeiten [38]. Der von der Natur angewendete Trick besteht darin, dass die enzymatischen Katalysatoren eine Trennung des X₊-X₋ Komplexes schon während der Synthese bewerkstelligen. Die Enzyme werden im Allgemeinen „Replikasen“ genannt. Die komplementäre Replikation tritt in der Natur bei RNA-Viren auf und benötigt im wesentlichen nur ein einziges Enzym.

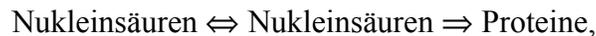
¹³ Der Unterschied zwischen den reversiblen (umkehrbaren) und den irreversiblen (nicht umkehrbaren) Reaktionsschritten besteht darin, dass die ersteren nach ausreichend langen Zeiten einem Gleichgewichtszustand zustreben, in welchem sowohl Ausgangsmaterial als auch Reaktionsprodukte in bestimmten Mengen vorliegen, wogegen bei den letzteren die Ausgangsmaterialien vollständig umgesetzt werden.

Die Ursachen für die Variation der Eigenschaften von Organismen sind Mutationen und Rekombination.¹⁴ Wir beschränken uns hier auf Mutationen, die als Kopierfehler interpretiert werden können (Abb.6). Fehlerfreie Replikation und Mutationen sind wie in Abb.6 gezeigt parallele chemische Reaktionen, die mit verschiedenen Reaktionshäufigkeiten erfolgen. Um Vererbung zu gewährleisten, muss der korrekte Kopierprozess hinreichend genau erfolgen. Bei den höheren Organismen erreicht die Natur Genauigkeiten von einem Fehler in 10^{10} Nukleotiden. Dies entspricht einem Fehler in einer Bibliothek von zehntausend Bänden mit je einer Million Buchstaben. In der Tat kann die biologische Evolution auch als ein Ringen um immer größere Genauigkeiten bei der Replikation von DNA angesehen werden. Drei Arten von Kopierfehlern sind in Abb.6 gegenübergestellt: (i) Die Punktmutation oder die Fehlzuordnung eines einzigen Nukleotidbuchstaben, (ii) die Deletion oder das Auslassen von Buchstaben und (iii) die Insertion oder das Mehrfachabschreiben von Sequenzteilen. Insertionen können ungemein umfangreich sein. Es gibt zahlreiche Beispiele von Verdopplungen der gesamten genetischen Information von Organismen im Laufe der Evolution. Die Fehlerfortpflanzung durch die fortgesetzte Vererbung der Mutationen gestattet eine Rekonstruktion der Evolution durch Ermittlung von phylogenetischen Bäumen [39].

Alle drei Schlüsselprozesse der Biologie sind durch einen gerichteten Transfer der genetischen Information gekennzeichnet: (i) die Replikation durch den Informationsfluss $DNA \Rightarrow DNA$, (ii) die Transkription durch $DNA \Rightarrow RNA$ und (iii) die Translation durch $RNA \Rightarrow Protein$. Zusammengenommen ergibt dies das sogenannte zentrale Dogma des Flusses der genetischen Information in der Molekularbiologie (Abb.7):



Obwohl diese Vorstellung bereits in den ersten Jahren der Molekularbiologie entwickelt wurde [40], hat sie bis heute nicht an Gültigkeit verloren. Sie wurde lediglich erweitert um zwei weitere Prozesse mit dem Informationsflüssen $RNA \Rightarrow RNA$ und $RNA \Rightarrow DNA$, welche bei Viren und Viroiden in der Natur aufgefunden wurden, sowie die im Laborexperiment gelungene direkte Translation von DNA, $DNA \Rightarrow Protein$ [41,42]. Damit lässt sich ein erweitertes zentrales Dogma auf die einfache Formel,



bringen: Genetische Information wird zwischen Nukleinsäuren und von Nukleinsäuren zu Proteinen übertragen.

5. Darwinsche Evolution in molekularer Beschreibung

Die Erfüllung der drei ersten Kriterien in Tabelle 1, Vermehrung, Vererbung und Variationsmöglichkeit, ist ausreichend für das Eintreten von Evolutionsvorgängen im

¹⁴ Genetische Rekombination in engerem Sinn tritt erst zusammen mit der sexuellen Vermehrung auf und benötigt die komplexe Maschinerie der Reifeteilung oder *Meiose* von Zellen. Rekombination in der allgemeinsten Form kombiniert genetisches Erbgut von verschiedenen Individuen und umfasst daher auch alle Formen von *horizontalem Gentransfer*. Horizontal wird hier in Hinblick auf die (vertikal) gedachte Zeitachse verstanden. Horizontaler Transfer erfolgt zwischen gleichzeitig lebenden Organismen, vertikaler Gentransfer ist Vererbung.

Sinne des Darwinschen Prinzips von Optimierung durch Replikation, Variation und Selektion. Alle drei Kriterien werden von Nukleinsäuremolekülen unter Bedingungen erfüllt, welche hinreichend für das Eintreten von Replikation sind. Liegen keine Nebenbedingungen vor, so werden jene molekularen Varianten selektiert, welche sich am Raschesten replizieren.¹⁵ In der Tat wurden bereits in den Sechzigerjahren des vorigen Jahrhunderts von Sol Spiegelman und Mitarbeitern Experimente durchgeführt [43], welche zeigten, dass bei der Replikation von RNA-Molekülen im Reagenzglas die RNA-Syntheserate tatsächlich optimiert wird. Diese Untersuchungen verwenden eine einfache Überimpfungstechnik, um die verbrauchten Materialien zu ersetzen und damit den im Abschnitt 3 erwähnten Fluss durch Zuführen von Vorratslösung aufrecht zu erhalten (Abschnitt 6). Ein Flussreaktor, welcher es gestattet, diese Zufuhr verbrauchten Materials kontinuierlich zu gestalten, ist in Abb.8 gezeigt.

Replikation und Mutation wurden von Manfred Eigen und Mitarbeitern mit Hilfe einer „over-all“ Kinetik modelliert [44-47]. Zu diesem Zweck werden die kinetischen Differentialgleichungen für Replikation und Mutation durch mathematische Methoden gelöst oder numerisch integriert. Der in Abb.8 gezeigte Flussreaktor eignet sich besonders gut für die kinetische Modellierung und die Durchführung von Experimenten, da er die Einstellung von konstanten oder programmierbaren Umweltbedingungen gestattet. Eine Evolutionstheorie, welche auf die chemischen Prozesse und Bedingungen in einem solchen Reaktor aufbaut, ermöglicht es, das Wissen aus der Molekularbiologie zwanglos in die konventionelle Populationsdynamik einzubeziehen. Dies betrifft insbesondere die Berücksichtigung von Mutationen im evolutionären Geschehen. Da korrekte Replikation und Mutation als parallele chemische Prozesse betrachtet werden, ist das kinetische Modell in gleicher Weise für niedrige wie hohe Mutationshäufigkeiten gültig und kann daher auf Moleküle in einer RNA-Welt ebenso angewendet werden wie auf Viroide und Viren oder zelluläre Organismen. Populationen, deren Individuen durch Replikation und Mutation evolvieren, werden durch das *Quasispeziesmodell* beschrieben [46]. Unter einer Quasispezies versteht man eine stationäre, das heißt eine von der Zeit unabhängige, Verteilung von Mutanten, welche durch häufige und überlebensfähige die Mutationen aus der Mastersequenz gebildet werden. Ein wichtiges Ergebnis der Theorie ist die Ableitung einer Fehlerschranke für den Evolutionsprozess: Wird die Replikation zu ungenau, dann kann oberhalb einer bestimmten kritischen Fehlerrate keine stationäre Verteilung der Mutanten ausgebildet werden. Die Population ist wegen zu vieler Abschreibfehler nicht mehr in der Lage, die genetische Information korrekt weiterzugeben und die Vererbung bricht zusammen. Der Übergang von einer geordneten Quasispezies zu einer ungeordnet driftenden Population ist in den meisten Fällen ein

¹⁵ In der Populationsbiologie wird die mittlere Zahl der vermehrungsfähigen Nachkommen einer Variante als *Fitness* bezeichnet. Bei der Evolution von Molekülen im Reagenzglasversuch entspricht der Fitness die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante der Replikation. Worauf es bei der Selektion ankommt, ist die differentielle Fitness, das ist der Unterschied in der mittleren Zahl der Nachkommen zwischen einer Variante und dem Durchschnitt der Population. Ist die differentielle Fitness positiv, so nimmt der Anteil der Variante in den zukünftigen Generationen zu. Negative differentielle Fitness führt zur Abnahme und schließlich zum Aussterben der Formen mit geringerem Fortpflanzungserfolg. Falls keine neuen Varianten gebildet werden, bleibt nach hinreichend langen Zeiträumen nur die Form mit der höchsten Vermehrungsrate übrig. Diese Variante wird als *Mastersequenz* oder *Masterspezies* charakterisiert.

überaus scharfer.¹⁶ Es stellt sich weiters heraus, dass der maximalen Gesamtfehlerrate der Replikation im Fall einer konstanten Fehlerwahrscheinlichkeit pro Nukleotid, p , eine maximale Sequenzlänge, n_{\max} , entspricht, oberhalb welcher keine Vererbung möglich ist. Der Zusammenhang zwischen Fehlerwahrscheinlichkeit und maximaler Länge ist sehr einfach:

$$n_{\max} = \ln \sigma / p .$$

In dieser Gleichung bedeutet σ die Superiorität der Mastersequenz, welche als Quotient zwischen dem Fitnesswert der Mastersequenz und der durchschnittlichen Fitness aller Mutanten berechnet wird. Der Wert von σ muss definitionsgemäß größer als 1 sein und $\ln \sigma$ ist daher positiv. Der Ausdruck bedeutet, dass die maximale Kettenlänge indirekt proportional zu Fehlerrate anwächst. Wir können jetzt auch unschwierig verstehen, warum die Fehlerrate bei höheren Organismen so niedrig sein muss.¹⁷ Bei einfachen RNA-Viren mit Genomlängen von einigen Tausend genügt $p=10^{-5}$ und dies ist auch tatsächlich die Fehlerrate, welche man diesen Viren beobachtet. Bakterien haben typische Genomlängen zwischen einer Million und zehn Millionen, ihre Fehlerhäufigkeit liegt bei $p=10^{-8}$. Wirbeltiere einschließlich des Menschen haben schließlich Genome von über 10^9 Nukleotiden und hier beobachten wir die schon erwähnten Werte $p \leq 10^{-10}$.

Das Auftreten einer maximalen tolerierbaren Fehlerhäufigkeit und der damit verbundenen maximalen Kettenlänge hat eine wichtig Konsequenz: Da die Fehlerhäufigkeit der unkatalysierten Replikation in der Größenordnung von einem Fehler pro hundert Nukleotiden liegt, können Polynukleotide nur bis zu einer Kettenlänge von etwa einhundert korrekt repliziert werden. Diese Kettenlänge dürfte aber bei unserem heutigen Wissenstand nicht ausreichen, um ein als Replikase wirksames Ribozym ausbilden zu können, welches mit höherer Genauigkeit repliziert als die unkatalysierte Reaktion. Für das Auftreten katalysierter Replikation in der RNA-Welt wird daher die in zwei oder mehreren RNA-Molekülen gespeicherte Information simultan benötigt. Ein Mechanismus, welcher zur Kooperation von Konkurrenten im Sinne der Darwinschen Evolution führen kann, wird im Abschnitt 7 besprochen werden. Ein weitere Konsequenz der Fehlerschranke hat interessante Auswirkungen für antivirale Therapien. Wird die Fehlerhäufigkeit durch Zugabe von chemischen Wirkstoffen erhöht, so kann es gelingen, die Verbreitung von Viren im den Zellen des Wirtsorganismus dadurch zu unterbinden, dass die Vermehrung der Viren wegen der großen Zahlen von Mutationen nur mehr zu nicht infektiösen Viruspartikeln führt [48-50].

Um die Erzeugung von Information durch Darwinsche Evolution besser beschreiben zu können, betrachtet wir die Ausbildung einer Quasispezies als Musterbildung in einem abstrakten Raum, der *Sequenzraum* genannt wird. Wir ordnen jeder Sequenz einen Punkt in diesem Raum zu. Der Abstand zwischen zwei Punkten ist durch die Hamming-Distanz,

¹⁶ Die Schärfe des Überganges hängt von der Struktur der *Fitnesslandschaft* ab. Eine Fitnesslandschaft entsteht dadurch, dass man jeder einzelnen Nukleotidsequenz einen Fitnesswert zuordnet, das heißt in anderen Worten man trägt die Fitness als Funktion der Sequenzen im Sequenzraum auf. In der Tat hat der Übergang von der Quasispezies zur ungeordneten Population für die meisten Fitnesslandschaften den Charakter eines Phasenüberganges.

¹⁷ Der Einfachheit halber setzen wir $\ln \sigma \approx 1$ entsprechend einer Superiorität von $\sigma = e \approx 2.718$. Da die Logarithmusfunktion sehr viel schwächer variiert als ihr Argument werden wir dadurch keinen sehr starken Fehler machen.

d_H , gegeben. Die Hamming-Distanz zwischen zwei Sequenzen zählt die Positionen, in welchen sich die beiden Sequenzen unterscheiden, zum Beispiel haben die beiden Sequenzen

GCAUUCAGUGGAUGCCGUAAG und
GCAUACAGUGGAUGCCGUAUG

eine Hamming-Distanz von $d_H=3$. Nachbarn im Sequenzraum haben die Hamming-Distanz $d_H=1$ und unterscheiden sich durch genau eine Punktmutation. Die Häufigkeit der Mutanten in der Quasispezies wird im Wesentlichen durch zwei Parameter bestimmt: Fitness und Hamming-Distanz von der Mastersequenz. Eine bestimmte Mutante ist umso häufiger, je kleiner ihr Fitnessunterschied zur Mastersequenz ist und je näher sie an dieser im Sequenzraum positioniert ist. Die Quasispezies bildet daher in gewisser Weise die Struktur der Fitnesslandschaft in der Umgebung der Mastersequenz im Sequenzraum ab. Fitnesswerte sind ihrerseits von Umweltbedingungen abhängig und daher enthält die Quasispezies auch Information über die Umwelt. Während der Ausbildung einer Quasispezies aus einer Anfangsverteilung entsteht daher Information über die Umwelt in Form der Verteilung der Mutanten.

Die Ausbildung der Strukturen aus den Sequenzen von RNA-Molekülen lässt sich in vereinfachter Form durch Computerprogramme berechnen [51,52]. Diese Möglichkeit kann man sich zu Nutzen machen, um einen gesamten evolutionären Anpassungsprozess zu simulieren. In eine Modellierung mit Hilfe kinetischer Differentialgleichungen gehen die Fitnesswerte der einzelnen Sequenzen als Parameter ein, welche gegebenenfalls empirisch bestimmt werden können. Zum Unterschied davon werden bei den beschriebenen Simulationen die Fitnesswerte aus den gebildeten Strukturen berechnet. Im konkreten Beispiel ergeben sich umso höhere Fitnesswerte, je weniger sich die Strukturen von einer vorgegebenen Zielstruktur unterscheiden. Der Verlauf eines solchen Optimierungsprozesses durch Mutation und Selektion in einer Population von RNA-Molekülen ist in Abb.9 gezeigt. Trotz einer relativ geringen Populationsgröße von einigen Tausend Individuen wird das vorgegebene Ziel der Optimierung erreicht. Der Prozess verläuft interessanterweise in klar ausgeprägten Stufen: Kurzen Abschnitten, in denen der mittlere Abstand der Population von Ziel verhältnismäßig rasch abnimmt, stehen lange Phasen gegenüber, während welcher sich nur die Sequenzen verändern und die Strukturen gleich weit entfernt vom Ziel bleiben. Diese quasistationären Epochen des Anpassungsprozesses werden auch als neutrale Evolution bezeichnet [53].

6. Evolutionsexperimente

Evolution direkt zu beobachten, ist im Allgemeinen nicht möglich, da die Zeiten zwischen aufeinanderfolgenden Generationen zu lang sind. Ausnahmen bilden nur Bakterien, Viren und RNA-Moleküle. Sie können derart rasch vermehrt werden, dass die für Experimente zur Verfügung stehenden Zeiträume ausreichen, um Selektion und evolutionäre Anpassungen verfolgen zu können. Die Wahl einfacher und konstanter Umweltbedingungen ermöglicht eine klare Trennung von Evolutionsdynamik in der Population und Umwelteinflüssen. Im Laborexperiment ist es möglich, zu jedem Zeitpunkt Proben zu nehmen, und daher können wir eine lückenlose Aufzeichnung des Evolutionsablaufs erhalten. Wir erwähnen hier nur ein paar typische Beispiele.

Evolution in Bakterienkulturen: Richard Lenski begann im Jahre 1988 ein bis heute andauerndes Langzeitexperiment mit Bakterien vom Typ *Escherichia coli*, welche er unter konstanten Bedingungen evolvieren lässt [54]. Die Bakterien werden in Petrischalen gezüchtet. Durch tägliches Überimpfen einer kleinen Probe des Bakterienrasens in eine mit frischem Nährmedium gefüllten Petrischale wachsen die Bakterienpopulationen unter konstanten Bedingungen auf. Natürliche Stämme passen sich an die Bedingungen des Nährmediums an, welches ihnen eine raschere Vermehrung als in der Natur erlaubt. Bis heute hat er mehr als 40000 Generationen isoliert und analysiert. Die drei wichtigsten Befunde dieses Evolutionsexperiment unter konstanten Bedingungen sind: (i) Die Bakterien entwickeln sich in Klonen die miteinander näher verwandt sind als mit dem Rest der Population und bilden stammbaumartige Entwicklungslinien aus, (ii) die Zahl der Mutationen auf der DNA-Ebene ist proportional zur verstrichenen Zeit und kann in verschiedenen Stämmen von Bakterien sehr unterschiedlich sein und (iii) trotz dieser kontinuierlichen Änderungen der genetischen Sequenzen erfolgen äußerlich beobachtbare Anpassungen an Bedingungen der künstlichen Umwelt des Laborexperiments in stufenförmigen Schritten.

Evolutionsexperimente mit Viren: Von den zahlreichen Evolutionsstudien an Viren und insbesondere Phagen¹⁸ erwähnen wir hier nur jene, welche von James Bull an der University of Texas in Austin durchgeführt wurde [55]. Das Studienobjekt war der Bakteriophage ϕ X174, der Bakterien vom Typ *Escherichia coli* als bevorzugten Wirt befällt. Seine DNA ist nur 5386 Nukleotide lang und damit hat er nur wenig mehr als ein Tausendstel der genetischen Information seines Wirtes. Sein Überleben verdankt er der Tatsache, dass er die genetische Maschinerie des Bakteriums benutzt und diese für seine Vermehrung umprogrammiert. Laborexperiment James Bull und Holy Wichman ließen in einem eine Phagenpopulation in einer Suspension von Bakterien 180 Tage lang wachsen. Dieser Zeitspanne entsprechen etwa 13000 Phagengenerationen. Neben einer sorgfältigen Analyse der aufgetretenen Mutationen und ihrer Auswirkungen auf die Virulenz der Phagen fanden die Autoren Evidenz dafür, dass die Bakterien und ihre Parasiten sich im Sinne von ‚Wettrüsten‘ fort während aneinander anpassen. Die Umwelt der Phagen ist nur oberflächlich betrachtet eine konstante. Tatsächlich tritt Koevolution ein und diese ist, wie auch in der Natur, ohne ersichtliches Ende, es sei denn einer der beiden Partner würde seine Anpassungsfähigkeit verlieren.

Evolutionsexperimente mit RNA-Molekülen: Die bereits im Abschnitt 5 erwähnten Experimente wurden in den Sechzigerjahren des vorigen Jahrhunderts von Sol Spiegelman durchgeführt [43]. Er brachte die von dem RNA-Phagen Q β stammende RNA in ein Medium, welches zur Replikation der Phagen RNA geeignet war und ließ sie sich dort vermehren. Ein solches Medium enthält alle für die Synthese der Phagen RNA nötigen Bausteine und ein Enzym, welches die Replikation katalysiert. Nach einiger Zeit, als das Medium durch den Verbrauch an Materialien erschöpft war, überimpfte er eine kleine Probe in ein Reagenzglas mit frischem Replikationsmedium und wiederholte diese Prozedur etwa einhundert Mal. Die Vorgangsweise, die nicht unähnlich der Durchführung der Experimente mit Bakterien ist, wird als ‚Serial-Transfer-Methode‘

¹⁸ Phagen, präzise Bakteriophagen genannt, sind Viren, welche Bakterien als Wirte befallen. Wegen ihrer relativen Einfachheit waren Phagen in den frühen Jahren der Molekularbiologie das wichtigste System für systematische Untersuchungen.

bezeichnet. Das Ergebnis der Versuchsreihe waren RNA-Moleküle, die sich viel rascher vermehrten als die anfänglichen Moleküle. Durch Konkurrenz innerhalb der Population von Molekülen wurden jene Varianten herausselektiert, welche sich unter den gegebenen Bedingungen am Raschesten vermehrten. Die Spiegelmannschen Experimente mit RNA-Molekülen wurden von Manfred Eigen und Christof Biebricher mit den Methoden der chemischen Reaktionskinetik analysiert und im Detail untersucht [47]. Wir wissen heute über die Evolution im Reagenzglas ebenso gut Bescheid wie über die meisten anderen gängigen chemischen Prozesse. Evolution im Sinne Darwins ist ein universelles Phänomen und nicht an die Existenz zellulären Lebens gebunden, und dies wurde als an Hand eines biochemischen Reaktionsbeispiels demonstriert.

Künstliche Selektion von maßgeschneiderten Molekülen: Evolution von RNA-Molekülen im Laborsystemen wurde auch nach künstlichen Selektionskriterien im Sinne von Tier- oder Pflanzenzüchtungen durchgeführt. Dabei gelang es Moleküle maßgeschneidert für vorbestimmte Funktionen zu „züchten“. Zwei Arten von Selektionskriterien wurden dabei besonders oft angewandt [27,56]: (i) die Selektion von RNA-Molekülen, welche besonders fest an vorgegebene Strukturen binden, oder *Aptameren* nach dem SELEX-Verfahren¹⁹ und (ii) die Selektion von Ribozymen, welche vorgegebene Reaktionen katalysieren. Das Spektrum der Bindungspartner, für welche Aptamere hergestellt wurden ist ungeheuer groß. Die größten erzielten Bindungsstärken und Bindungsspezifitäten stehen den Eigenschaften von Bindungspartnern in der Natur in nichts nach. Erstaunlich ist auch die Fülle von chemischen Reaktionen, für welche Katalysatoren auf RNA-Basis erzeugt wurden. Es befinden sich sogar organisch-chemische Reaktionen wie die Diels-Alder-Reaktion darunter, welche in der Natur unbekannt sind. Eines der wichtigsten Resultate dieser Arbeiten besteht darin, dass sich mit den einfachen auf dem Darwinschen Prinzip aufbauenden Methoden Moleküle züchten lassen, welche hinsichtlich ihrer Eigenschaften und ihrer Vielfalt den natürlichen Biopolymermolekülen entsprechen.

Der Erzeugung von Biomolekülen durch evolutionäre Optimierung steht das rationale Design gegenüber. Dieses besteht darin, die gegenwärtigen Kenntnisse über Strukturen und Eigenschaften von Nukleinsäuren und Proteinen zu nutzen, um neue Moleküle quasi am Reißbrett zu entwerfen und dann zu synthetisieren. Der Erfolg dieser Vorgangsweise steht und fällt mit der Fähigkeit, die Eigenschaften von Biomolekülen aus ihren Sequenzen vorherzusagen. Trotz gewaltiger Fortschritte in den beiden letzten Jahrzehnten reichen die Kenntnisse der Strukturbiologen heute noch nicht aus, um Moleküle *de novo* konstruieren zu können. Gute Erfolge hat das rationale Design hingegen bei kleinen Sequenzänderungen von bekannten Molekülen zu verzeichnen.

¹⁹ SELEX bedeutet „Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment“. Das Zielmolekül wird durch feste chemische Bindungen auf einer Chromatographiersäule fixiert. Liganden, welche in einer Lösung durch die Säule strömen, werden an den Zielmolekülen gebunden, wenn ihre Affinität oder Bindungskonstante hinreichend groß ist. Durch die Wahl des Lösungsmittels kann die Bindung an das Ziel gesteuert werden. Durch Replikation, Mutation und Selektion in Zyklen mit zunehmend härteren Kriterien für die Bindung werden stark bindende Liganden, sogenannte Aptamere hergestellt [56].

7. Evolutionsmechanismen

Die Darwinsche Optimierung von Molekülen durch Variation und Selektion ist als biochemischer Prozess ebenso gut verstanden wie die meisten anderen chemischen und biochemischen Reaktionen. Gut untersucht sind insbesondere die Eigenschaften und Funktionen von RNA-Molekülen, die weit über ihre Eignung zur evolutionären Optimierung hinausgehen. Abgesehen von den im Abschnitt 2 in Detail ausgeführten Schwierigkeiten, ein plausibles präbiotisches Entstehungsszenario für RNA-Moleküle zu finden, ist die Existenz einer RNA-Welt vor unserer heutigen DNA-Protein-Welt ist daher nicht auszuschließen [22]. Mit einer solchen Vorwelt im Einklang stehen auch eine Reihe von Merkmalen des heutigen zellulären Stoffwechsels: (i) RNA-Katalyse tritt auch heute noch bei Prozessen auf, welche eine Schlüsselrolle in der Translation der genetischen Information spielen. Beispielweise hat die Strukturanalyse der Ribosomen²⁰ gezeigt, dass die RNA-Moleküle die katalytisch wirksame Untereinheit bilden. In einigen Organismen wird die von der DNA abgeschriebene messenger-RNA von Ribozymen und nicht von Proteinen bearbeitet. (ii) Die metabolische Synthese der Bausteine der DNA steht an der Peripherie des Stoffwechsels, wogegen jene der RNA-Bestandteile im Zentrum liegt. In einer RNA-Welt sind alle Voraussetzungen für den Beginn von Evolution durch Mutation und Selektion gegeben und seit dieser Phase der Lebensentstehung sind Optimierung im Sinne Darwins möglich.

Der Darwinsche Evolutionsmechanismus kann Optimierung und Anpassung an eine Umwelt erklären. Auch Koevolution im Sinne von ‚Wettrüsten‘ kann als Anpassung interpretiert werden, wenn die jeweils andere Spezies als Teil der Umwelt aufgefasst wird. Finden die Anpassungsprozesse der beiden Spezies in gleichen Zeiträumen statt, dann ist es oft einfacher einen spieltheoretischen Ansatz zu betrachten. Jede der beiden Arten hat ein Repertoire von möglichen Strategien und wählte eine davon aus. Das Ergebnis des Wettbewerbs besteht dann in einer Auszahlung an die beiden Spieler, hier die koevolvierenden Arten. Beide Spieler versuchen ihre Auszahlung zu maximieren. Ein Strategienpaar von dem aus keiner der beiden Spieler seine Auszahlung verbessern kann, wenn der andere seine Strategie nicht ändert, heißt **Nash-Gleichgewicht**. Ein sich entwickelndes System wird sich solange verändern bis es in einem Nash-Gleichgewicht gelandet ist. Die Spieltheorie wurde auch mit Erfolg auf die Konkurrenz von Varianten innerhalb einer Spezies angewendet und führte dort zur Entwicklung des Begriffes einer evolutionär stabilen Strategie (ESS) [57]. Eine solche Strategie ist dadurch ausgezeichnet, dass sie gegenüber anderen im System vorhandenen Strategien stabil ist, oder mit anderen Worten ausgedrückt, dass sie von keiner anderen Strategie unterwandert und verdrängt werden kann. Der Grundgedanke bei der Anwendung der Spieltheorie in der Soziobiologie auf Verhaltensmuster in tierischen Gesellschaften besteht darin, dass Verhalten eine genetische Komponente hat, welche in Sinne von Variation und Selektion evolviert werden kann.

²⁰ Das Ribosom des Bakteriums *Escherichia coli* ist ein aus drei RNA-Molekülen und 54 Proteinmolekülen bestehender Komplex, an welchem die von einem Gen auf der DNA transkribierte messenger-RNA in die Aminosäuresequenz eines Proteins übersetzt wird. Im präbiotischen Szenario fallen der Ursprung der Translation und des genetischen Codes und die Entstehung des Ribosoms in die Zeitspanne zwischen RNA-Welt und DNA-Protein-Welt.

In einigen Entwicklungsphasen des irdischen Lebens mussten auch andere Mechanismen wirksam gewesen sein. In Tabelle 2 sind die acht wichtigsten großen Schritte aufgezählt [58-60]. Diesen acht Schritten ist gemeinsam, dass durch Ausnutzen einer im System bereits vorhandenen Eigenschaft der auf Konkurrenz und Selektion aufbauende Darwinsche Mechanismus außer Kraft gesetzt wird. Einige vormals unabhängige Elemente werden zu einer neuen Einheit zusammengeschlossen und dadurch wird der Übergang auf eine hierarchisch höhere Komplexitätsebene möglich. Auf der höheren Ebene werden frühere Konkurrenten zu einer neuen organisierten Einheit vereinigt. Ein Modell für die Ausbildung von Funktionseinheiten durch Zusammenschluss von Konkurrenten wurde schon in den Siebzigerjahren des vorigen Jahrhunderts vorgeschlagen [46]. Das wesentliche Element dieses als Hyperzyklus bezeichneten Modells ist die bereits vorhandene Fähigkeit der Konkurrenten, sich durch Kooperationen zu vernetzen. Ein präbiotisches Beispiel für die Möglichkeit und Notwendigkeit eines solchen Zusammenschlusses betrifft die Ausbildung eines Replikationsassays aus mehreren RNA-Molekülen, da wegen der geringen Replikationsgenauigkeit des unkatalysierten Prozesses ein einzelnes RNA-Molekül nicht zu einem Replikase-Ribozym evolvieren kann. Ein anderes Beispiel aus der RNA-Welt bildet die Entwicklung eines Translationsassays mit einem (primitiven) genetischen Code, an welchem gleichfalls mehrere RNA-Moleküle mitwirken müssen [46]. Die angedeutete und zur Ausbildung eines kooperativen Ensembles aus RNA-Molekülen notwendige Fähigkeit ist gegenseitige RNA-Katalyse, welche sich als Replikationsvorteil manifestiert. In der Tat können RNA-Moleküle eine Vielzahl verschiedener chemischer Reaktionen effizient katalysieren [27]. Besonders effizient sind Ribozyme, welche Spaltung oder Verknüpfung von anderen RNA-Molekülen katalysieren. Andere in Tabelle 2 gezeigte Formen der Kooperation äußern sich durch Symbiosen von ganzen Organismen zum gegenseitigen Nutzen der Partner oder durch Kooperation von Individuen in tierischen oder menschlichen Gesellschaften.

Für eine Vorstellung der Entstehung solcher kooperativen Vereinigungen können wir nur ein spekulatives Modell anbieten. In Abb.10 ist die Ausbildung höherer hierarchischer Einheiten in vier Schritten illustriert: (i) Konkurrenten schließen sich durch Kooperation zu einem Netzwerk gegenseitiger Abhängigkeiten zusammen, (ii) aus diesem Netz entsteht eine geordnete funktionelle Einheit, welche alle an der Katalyse beteiligten Individuen einschließt, (iii) die neue Einheit entwickelt eine Grenze gegenüber der Umwelt – Membran, Haut, verbandspezifische Wiedererkennung durch Pheromone,²¹ Rituale oder Sprachen – zur Abwehr von Parasiten und (iv) Wiedereinsetzen des Darwinschen Mechanismus auf der Ebene der höheren hierarchischen Einheiten. Diesem mathematisch analysierten und durch Computersimulation bestätigten Modell fehlt gegenwärtig noch ein einfach handhabbares Experimentalsystem, wie wir es an Hand der RNA-Replikation für den einfachen Darwinschen Mechanismus kennen gelernt haben.

Für die Entstehung der Zellen höherer Organismen liegt in Form der Endosymbiontentheorie ein sehr plausibles Modell für die Entstehung einer zusammengesetzten Einheit aus einfachen Organismen vor. Es handelt sich dabei um den Übergang von der einfachen

²¹ Pheromone sind chemische Substanzen, die in höchster Verdünnung wahrgenommen werden können und hochspezifische Reaktionen auslösen. Besonders gut bekannte und chemisch untersuchte Formen von Pheromonen sind die Sexuallockstoffe.

prokaryotischen Zelle ohne Zellkern zur eukaryotischen Zelle mit hochstrukturiertem Zellaufbau bestehend aus Zellkern und Zellorganellen.²² Viele Befunde sprechen heute für die Ausbildung der ersten eukaryotischen Zellen durch Endosymbiose, einem Integrationsprozess, welcher mehrere früher selbständige Organismen zu einer einzigen Zelle vereinigte (Für weitere Informationen zur Endosymbiontentheorie der Entstehung der eukaryotischen Zellen siehe beispielsweise [5, pp.149 ff.]).

Allen Kooperationen von früheren Konkurrenten ist gemeinsam, dass es immer wieder Einzelindividuen gibt, welche versuchen zum eigenen Vorteil aus dem Verband auszubrechen. Die Gemeinschaft muss Kontrollmaßnahmen entwickeln, um dies zu verhindern. In Abb.10 sind diese nicht kooperierenden Individuen als Parasiten apostrophiert. Parasiten müssen nicht nur, wie dort angedeutet, bei der Ausbildung des kooperativen Verbandes ausgeschlossen werden, sie müssen auch im Fall ihrer Entstehung innerhalb des Verbandes unschädlich gemacht werden. Dieser Kampf gegen Individuen, die in ein unabhängiges, parasitisches Dasein zurückfallen, durchzieht die gesamte biologische Evolution: DNA-Stücke, welche sich unabhängig vom Rest der DNA als sogenannte eigennützige Gene („selfish genes“) vermehren, müssen unter Kontrolle gebracht werden. Transformierte Zellen, die sich der Kontrolle entziehen und als Tumoren unkontrolliert vermehren, müssen vom Immunsystem erkannt und eliminiert werden, um den Tod des Organismus durch eine Krebserkrankung zu vermeiden, und kriminelle Elemente einer menschlichen Gesellschaft müssen in Gefängnissen unter Quarantäne gestellt werden, um einen Zerfall der Gesellschaft zu verhindern. In diesem Sinne verursacht der Zusammenschluss der Individuen zu einem hierarchisch höheren und komplexeren Verband Kosten, um die Kooperation aufrecht erhalten zu können. Die Vorteile durch Synergien und neue Fähigkeiten müssen aber höher sein als diese Kosten, damit die neue funktionelle Einheit nicht wieder zerfällt.

Eine Reihe von Gemeinsamkeiten bei den in Tabelle 2 dargestellten großen Schritten der Evolution legt die Vermutung nahe, dass auch ein gemeinsamer Mechanismus hinter all den Übergängen steht. Beim gegenwärtigen Stand unseres Wissens ist dies weder auszuschließen noch kann ein starker Hinweis dafür gefunden werden. Als sicher gelten kann aber, dass der Darwinsche Mechanismus allein nicht ausreicht, die Fülle der Prozesse bei der Entwicklung des Lebens in seiner Vielfalt zu erklären. Zum Abschluss sei noch darauf hingewiesen, dass alle Formen der Musterbildung aus Chemie und Physik auch in der Biologie auftreten. Sie reichen in ihrer wunderbaren Fülle von Oszillationen bei den circadianen Rhythmen über den unwahrscheinlichen Reichtum an Formen aller Arten bis zu den eindrucksvollen Mustern auf Blumenblüten, Schalen von Molusken und Tierkörpern.

²² Zellorganellen der tierischen Zellen sind die Mitochondrien, welche die Gewinnung chemischer Energie durch Oxidation mit Luftsauerstoff bewerkstelligen. In den Zellen der Pflanzen gibt es zusätzlich noch die Chloroplasten, welche die Photosynthese durchführen.

Literaturhinweise:

- [1] D.H. Lee, J.R. Granja, J.A. Martinez, K. Severin, M.R. Ghadiri. A self-replicating peptide. *Nature* **382**:525-528, 1996.
- [2] A. Saghatelian, Y. Yokobayashi, K. Doltani, M.R. Ghadiri. A chiroselective peptide replicator. *Nature* **409**:797-801, 2001.
- [3] K. Severin, D.H. Lee, J.A. Martinez, M.R. Ghadiri. Peptide self-replication via template directed ligation. *Chemistry – A European Journal* **3**:1017-1024, 1997.
- [4] L. Margulis. Symbiosis in cell evolution. Life and its environment on the early Earth. W.H. Freeman & Co. San Francisco, CA, 1981.
- [5] U. Kutschera. Evolutionsbiologie, 2.Auflage. Verlag Eugen Ulmer. Stuttgart, DE, 2006.
- [6] E.J. Stewart, R. Madden, G. Paul, F. Taddei. Aging and death in an Organism that reproduces by morphologically symmetric division. *PLoS Biology* **3**(2):e45, 2005.
- [7] L.E. Orgel. Unnatural selection in chemical systems. *Acc.Chem.Res.* **28**:109-118, 1995.
- [8] J.W. Schopf, M.R. Walter. Archean microfossils: New evidence of ancient microbes. In J.W. Schopf, ed. Earth's earliest biosphere, pp.214-239. Princeton University Press. Princeton, NJ, 1983.
- [9] J.W. Schopf. Fossil evidence of Archean life. *Phil.Trans.Roy.Soc.Lond.B* **361**:869-885, 2006.
- [10] A.G. Cairns-Smith. Genetic takeover and the mineral origins of life. Cambridge University Press. Cambridge, UK, 1982.
- [11] J.P. Ferris. Mineral catalysis and prebiotic synthesis: Montmorillonite-catalyzed formation of RNA. *Elements* **1**:145-150, 2005.
- [12] L.E. Orgel. The origin of life – A review of facts and speculations. *TIBS* **23**:491-495, 1998.
- [13] S.L. Miller, L.E. Orgel. The origins of life on the Earth. Prentice-Hall, Inc. Englewood Cliffs, NJ, 1974.
- [14] G. Wächtershäuser. Before enzymes and templates: Theory of surface metabolism. *Microbiol.Rev.* **52**:452-484, 1988.
- [15] G. Wächtershäuser. Groundworks for an evolutionary biochemistry: The iron-sulphur world. *Prog.Biophys.Molec.Biol.* **58**:85-201, 1992.
- [16] C. de Duve. Blueprint for a cell. The nature and origin of life. N.Patterson Publishers. Burlington, NC, 1991.
- [17] D. Barton, K. Nakanishi, O. Meth-Cohn, Eds. Comprehensive natural products chemistry. Vol.6: Prebiotic chemistry, molecular fossils, nucleosides, and RNA. Elsevier Science Ltd., Amsterdam, 1999.
- [18] R. Popa. Between necessity and probability: Searching for the definition and origin of life. Springer-Verlag. Berlin 2004.
- [19] P. Walde, Ed. Prebiotic chemistry. From simple amphiphiles to protocell models. *Topics in Current Chemistry*, Vol.**259**. Springer-Verlag, Berlin 2005.
- [20] P.L. Luisi. The emergence of life. From chemical origins to synthetic biology. Cambridge University Press. Cambridge, UK, 2006.
- [21] S. Leach, I. Smith, C. Cockell, eds. Conditions for the emergence of life on the early earth. *Phil.Trans.Roy.Soc.Lond.B* **361**:1673-1894, 2006.
- [22] R.F. Gesteland, T.R. Cech, J.F. Atkins. The RNA World. Second Ed. Cold Spring Harbor University Press. Cold Spring Harbor, NY, 1999.

- [23] K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji. Asymmetric autocatalysis and amplification of enantiomeric excess of a chiral molecule. *Nature* **378**:767-768, 1995.
- [24] F.C. Frank. On spontaneous asymmetric synthesis. *Biochim.Biophys.Acta* **11**:459-463, 1953.
- [25] K. Kruger, P.J. Grabowski, A.J. Zaugg, J. Sands, D.E. Gottschling, T.R. Cech. Self-splicing RNA – Auto-excision and auto-cyclization of the ribosomal RNA intervening sequence of tetrahymena. *Cell* **31**:147-157, 1982.
- [26] C. Guerrier-Takada, K. Gardiner, T. Marsh, N. Pace, S. Altman. The RNA moiety of ribonuclease-P is the catalytic subunit of the enzyme. *Cell* **35**:849-857, 1983.
- [27] J.A. Doudna, J.R. Lorsch. Ribozyme catalysis: Not different, just worse. *Nature Struct&Mol.Biol.* **12**:395-402, 2005.
- [28] G.F. Joyce. Directed evolution of nucleic acid enzymes. *Annu.Rev.Biochem.* **73**:791-836, 2004.
- [29] A. Lazcano, S.L. Miller, The origin and early evolution of life: Prebiotic chemistry, the pre-RNA world, and time. *Cell* **85**:793-798, 1996.
- [30] L.E. Orgel. Some consequences of the RNA world hypothesis. *Origins of Life and Evolution of the Biosphere* **33**:211-218, 2003.
- [31] A. Lazcano, P. Forterre, eds. The molecular search for the last common ancestor. *J.Mol.Evol.* **49**:411-508, 1999.
- [32] M.D. Brazier, O.R. Green, A.P. Jephcoat, A.K. Kleppe, M.J. Van Kranendonk, J.F. Lindsay, A. Steele, N.V. Grassineau. Questioning the Earth's oldest fossils. *Nature* **416**:76-81, 2002.
- [33] G. Nicolis, I. Prigogine. Self-organization in nonequilibrium systems. From dissipative structures to order through fluctuations. John Wiley & Sons. New York, 1977.
- [34] A.M. Turing. The chemical basis of morphogenesis. *Phil.Trans.Roy.Soc.Lond.B* **237**:37-72, 1952.
- [35] H. Meinhardt. Models of biological pattern formation. Academic Press. London, 1982.
- [36] A. Kicheva, P. Pantazis, T. Bollenbach, Y. Kalaidzidis, T. Bittig, F. Jülicher, M. González-Gaitán. Kinetics of morphogen gradient formation. *Science* **315**:521-525, 2007.
- [37] J.D. Watson, F.H.C. Crick. Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* **171**:737-738, 1953.
- [38] L.E. Orgel. Molecular replication. *Nature* **358**:203-209, 1992.
- [39] M. Nei, S. Kumar. Molecular evolution and phylogenetics. Oxford University Press. New York, 2000.
- [40] F.H.C. Crick. Central dogma of molecular biology. *Nature* **227**:561-562, 1970.
- [41] R.D. Ricker, A. Kaji. Use of single-stranded DNA oligonucleotides in programming ribosomes for translation. *Nucleic Acids Res.* **19**:6573-6578, 1991.
- [42] T. Uzawa, A. Yamagishi, T. Oshima. Continuous cell-free protein synthesis directed by messenger DNA and catalyzed by extract of *Thermus thermophilus* HB27. *Biosci.Biotechnol.Biochem.* **67**:639-642, 2003.
- [43] S. Spiegelman. An approach to the experimental analysis of precellular evolution. *Quart.Rev.Biophys.* **4**:213-253, 1971.
- [44] M. Eigen, R. Winkler, Das Spiel. Piper-Verlag, München 1975
- [45] M. Eigen, W.C. Gardiner, P. Schuster, R. Winkler-Oswatitsch. Der Ursprung der genetischen Information. *Spektrum der Wissenschaften* **6**:37-56, 1981.
- [46] M. Eigen, P. Schuster. The hypercycle – A principle of natural self-organization. Springer-Verlag. Berlin, 1979.

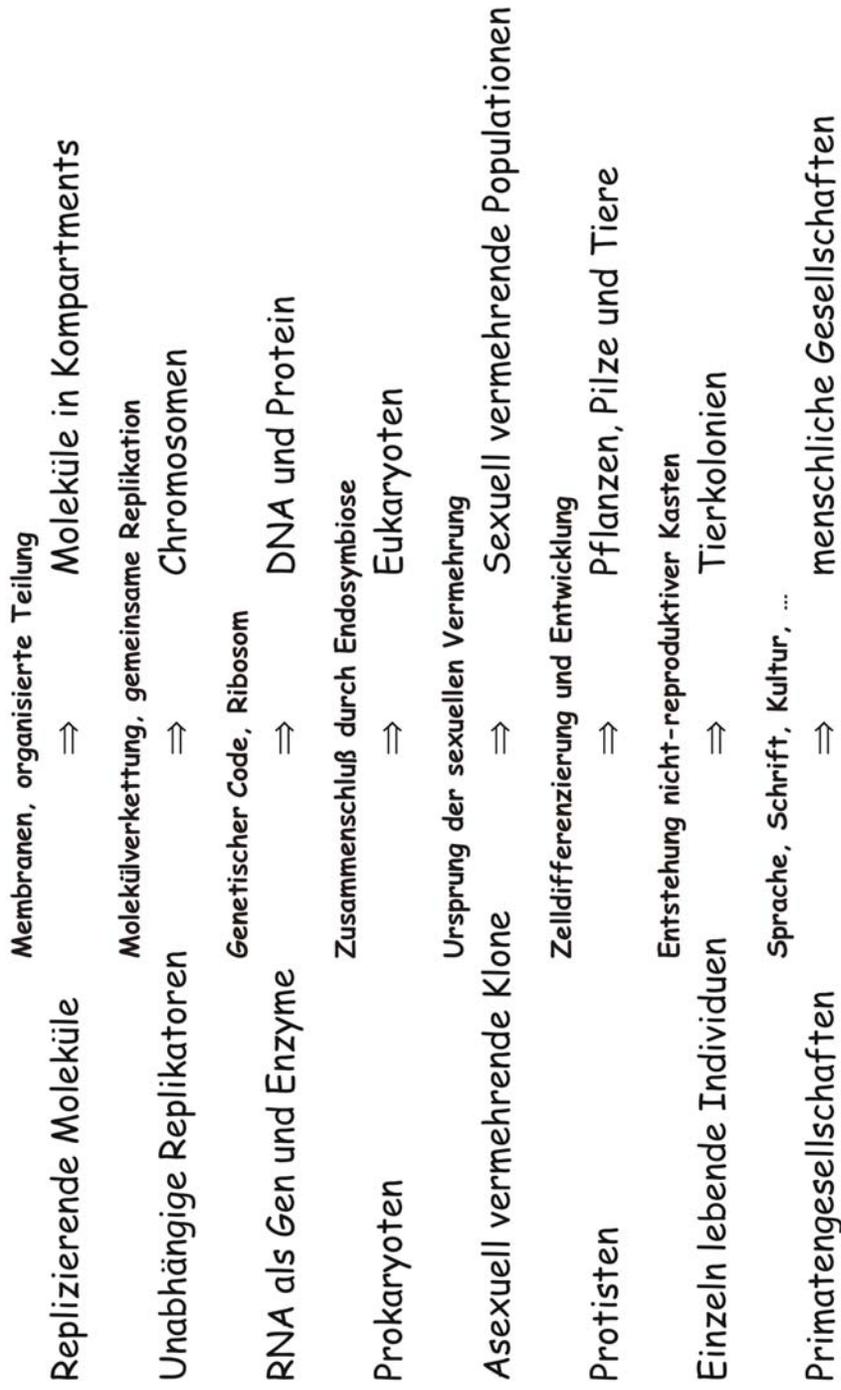
- [47] C.K. Biebricher, M. Eigen. Kinetics of RNA replication by Q β replicase. In: E. Domingo, J.J. Holland, P. Ahlquist, eds. RNA Genetics. Vol.1: RNA directed Virus replication, pp.1-21. CRC Press. Boca Raton, FL, 1988.
- [48] M. Vignuzzi, J.K. Stone, J.J. Arnold, C.E. Cameron, R. Andino. Quasispecies diversity determines pathogenesis through cooperative interactions in a viral population. *Nature* **439**:344-348, 2006.
- [49] S. Crotty, C.E. Cameron, R. Andino. RNA virus error catastrophe: Direct molecular test by using ribavirin. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* **98**:6895-6900, 2001.
- [50] A. Grande-Pérez, S. Sierra, M.G. Castro, E. Domingo, P.R. Lowenstein, Molecular indetermination in the transition to error catastrophe: Systematic elimination of *lymphocytic choriomeningitis* virus though mutagenesis does not correlate linearly with large increases in mutant spectrum complexity. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* **99**:12983-12943, 2002.
- [51] I.L. Hofacker, W. Fontana, P.F. Stadler, L.S. Bonhoeffer, M. Tacker, P. Schuster. Fast folding and comparison of RNA secondary structures. *Mh.Chemie* **125**:167-188, 1994.
- [52] W. Fontana and P. Schuster. Continuity in evolution. On the nature of transitions. *Science* **280**:1451-1455, 1998.
- [53] M. Kimura. The neutral theory of evolution. Cambridge University Press. Cambridge, UK, 1983.
- [54] R.E. Lenski, M. Travisano. Dynamics of adaptation and diversification – A 10,000-generation experiment with bacterial populations. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* **91**:6808-6814, 1994.
- [55] H.A. Wichman, J. Wichman, J.J. Bull. Adaptive molecular evolution for 13,000 phage generations: A possible arms race. *Genetics* **170**:19-31, 2005.
- [56] S. Klussmann. The aptamer handbook. Functional oligonucleotides and their applications. Wiley-VCH-Verlag. Weinheim, DE, 2006.
- [57] J. Maynard Smith. Evolution and the theory of games. Cambridge University Press. Cambridge, UK, 1982.
- [58] M. Eigen and P. Schuster. Stages of emerging life - Five principles of early organization. *J.Mol.Evol.*, **19**:47-61, 1982.
- [59] P. Schuster. How does complexity arise in evolution. Nature's recipe for mastering scarcity, abundance, and unpredictability. *Complexity* **2**(1):22-30, 1996.
- [60] J. Maynard Smith, E. Szathmáry. The major transitions in evolution. W.H. Freeman – Spektrum. Oxford, UK, 1995.

Tabellen:

Tabelle 1: Kriterien zur Unterscheidung von belebter und unbelebter Materie

	Fähigkeit	Merkmal	Eigenschaft
1	Autokatalyse	Vermehrung	Wachstum von Kolonien
2	Kodierung von Information	Vererbung	Selektion in Populationen
3	Kopierfehler	Variabilität	Evolutionäre Adaptation
4	Räumliche Abgrenzung	Zelluläre Struktur	Individualität
5	Selbsterhalt (Autopoiese)	Stoffwechsel	Autonomie
6	Endosymbiose	Zellorganellen	Arbeitsteilung
7	Organismische Kontrolle	Zelldifferenzierung	Soma

Tabelle 2: Die großen Schritte der biologischen Evolution. Die neuen Eigenschaften, welche den Übergang zu einer komplexeren Lebensform ermöglichten, sind oberhalb der Pfeile angegeben.



Abbildungsunterschriften und Abbildungen:

Abb.1: Eine hypothetisches Modell der präbiotischen Evolution bis zur Entstehung der ersten Organismen. Eine Zwischenstufe in der Entwicklung der ersten Organismen ist die RNA-Welt [21], in welcher Darwinsche Optimierung bereits möglich war.

Abb.2: Die Prozessierung der genetischen Information in Zellen. Die zelluläre DNA muss vor jeder Zellteilung repliziert werden. Zur Synthese der Proteine wird DNA stückweise in RNA umgeschrieben oder transkribiert. Dabei wird wie bei der Replikation die Komplementarität der Nukleotide in den Watson-Crick Basenpaaren – $A=U(T)$ und $G\equiv C$, in der RNA hat die Nukleobase Uracil dieselbe Funktion wie Thymin in der DNA – benutzt, um eine eindeutige Kopie erstellen zu können. Bei der Translation einer Nukleotidsequenz in eine Proteinsequenz kommt der genetische Code (Abb.7) zur Anwendung: drei Nukleotidbasen entsprechen einem Aminosäurerest. Die Transkription wird von hochspezifischen Enzymen, sogenannten RNA-Polymerasen, durchgeführt, für die Translation besitzt die Zelle hochkomplexe kleine Partikel, die Ribosomen, welche im allgemeinen aus drei RNA-Molekülen und 54 Proteinmolekülen gebildet werden.

Abb.3: Nukleinsäuren und Proteine. Beide Klassen von Biomolekülen sind Polymerketten, die aus Monomeren gebildet werden. In der DNA sind dies vier Klasse von Nukleotidbasen, im Fall der Proteine die 20 natürlichen Aminosäuren. Die Reihenfolge oder Sequenz der Monomeren charakterisiert ein bestimmtes Molekül eindeutig, da in beiden Klassen von Polymermolekülen die beiden Enden (rechts und links in der Skizze) chemisch verschieden sind.

Abb.4: Die DNA-Doppelhelix. In der Doppelhelix laufen die beiden komplementären Stränge in umgekehrte Richtungen. Die vier möglichen Basenpaare – $A=T$, $C\equiv G$, $G\equiv C$ und $T=A$ – passen genau in die Geometrie der Doppelhelix. Bei der in der Natur am häufigsten vorkommenden Form der DNA, der B-DNA fallen auf eine vollständige Umdrehung 10 Basenpaare.

Abb.5: Replikation von Nukleinsäuren. In der Natur und im Laborexperiment unterscheidet man zwei Formen der Replikation: (i) die direkte Replikation und (ii) die komplementäre Replikation. Die direkte Replikation der DNA geht in allen Zellen der Zellteilung voraus, sie ist ein sehr komplizierter Prozess und benötigt etwa 20 verschiedene Enzyme. Die beiden Tochtermoleküle enthalten je einen Strang des elterlichen Moleküls – man bezeichnet deshalb die direkte Replikation auch als einen semikonservativen Vorgang. Bei der komplementären Replikation, welche in der Natur die Vermehrung bei zahlreichen RNA-Viren einleitet, wird von einem Plus-Strang ein (invers) komplementärer Negativstrang gebildet, welcher dann als Template für die Synthese von Plus-Strängen dient. Der kritische Schritt bei der komplementären Replikation ist die Dissoziation des doppelhelikalen Plus-Minus-Komplexes. In der Natur und im Laborexperiment wird er von dem replizierenden Enzym, der Replikase bewerkstelligt: Plus- und Minus-Strang werden schon während der Synthese getrennt, sodass jeder der beiden Stränge seine Einzelstrangstruktur ausbilden kann, ohne dass der lange Doppelstrang jemals gebildet wird.

Abb.6: Replikation und Mutation. Im oberen Teil der Abbildung sind die korrekte Replikation und die Mutationen als chemische Parallelreaktionen dargestellt. Die Einzelreaktionen sind durch zwei Parameter bestimmt: (i) die Fitness des Templatemoleküls, f_j , und (ii) die Wahrscheinlichkeit, Q_{ij} , für das Eintreten korrekten Kopierens (Q_{ij}) oder eines Kopierfehlers. Im unteren Teil sind die drei Formen von Mutationen gezeigt, wie sie in der Natur vorkommen: (i) Punktmutation, (ii) Deletion und (iii) Insertion.

- Abb.7: Prozessierung der genetischen Information in Zellen.** Die drei hauptsächlichen Vorgänge entsprechen dem zentralen Dogmas der Molekularbiologie. Die zelluläre DNA wird entweder als ganzes repliziert oder stückweise in RNA umgeschrieben oder transkribiert. Dabei wird Komplementarität der Nukleotide in den Watson-Crick Basen zur Eindeutigkeit benutzt: A=U(T) und G≡C benützt – in der RNA hat die Nukleobase Uracil dieselbe Funktion wie Thymin in der DNA. Bei der Translation einer Nukleotidsequenz in eine Proteinsequenz kommt der genetische Code zur Anwendung: drei Nukleotidbasen der Messenger-RNA entsprechen einem Aminosäurerest. Die Transkription wird von hochspezifischen Enzymen, sogenannten RNA-Polymerasen, durchgeführt, für die Translation besitzt die Zelle hochkomplexe kleine Partikel, die Ribosomen, welche bei Bakterien im allgemeinen aus drei RNA-Molekülen und 54 Proteinmolekülen gebildet werden. Eukaryotische Ribosomen sind etwas größer und enthalten ein wenig mehr Moleküle.
- Abb.8: Ein Flussreaktor zum Studium evolutionärer Optimierung von Molekülen unter konstanten Bedingungen.** Ein gut durchmisches Gefäß wird von einem Zufluss an Vorratslösung gespeist, die alle erforderlichen Materialien für die Reaktionen im Reaktor enthält. Reaktionsmischung fließt aus dem Reaktor heraus, wobei sich Zufluss und Abfluss hinsichtlich ihres Volumens genau kompensieren müssen.
- Abb.9: Computersimulation einer Optimierung nach dem Darwinschen Mechanismus.** Die blaue Kurve beschreibt den mittleren Abstand einer Population von 3000 Molekülen von der zu findenden Zielstruktur. In der Umgebung der Positionen, die mit rot punktierten Strichen gekennzeichnet sind, gibt es rasche Optimierungsfortschritte, während auf den langen Plateaus dazwischen keine augenscheinlichen Verbesserungen stattfinden. Ungeachtet dessen akkumuliert die Population sogenannte neutrale Mutanten [53], welche zwar keinen Fortschritt in Hinblick auf die Annäherung an das Ziel bringen, aber zu Varianten führen, von denen aus weitere Optimierung möglich ist.
- Abb.10: Ein Modell für große Evolutionsschritte.** Vier logische Schritte führen von einer Komplexitätsebene auf die nächst höhere: (i) Ausschalten der Konkurrenz durch gegenseitige Unterstützung in Form von Katalyse oder Symbiose, (ii) Ausbilden eine funktionellen Einheit durch zyklische Katalyse, (iii) Abgrenzung gegenüber der Umgebung, um Parasiten von der Ausbeutung der neu gebildeten Einheit abhalten zu können, und (iv) Wiedereinführung Darwinscher Optimierung durch Mutation und Selektion auf einem hierarchisch höheren Niveau.

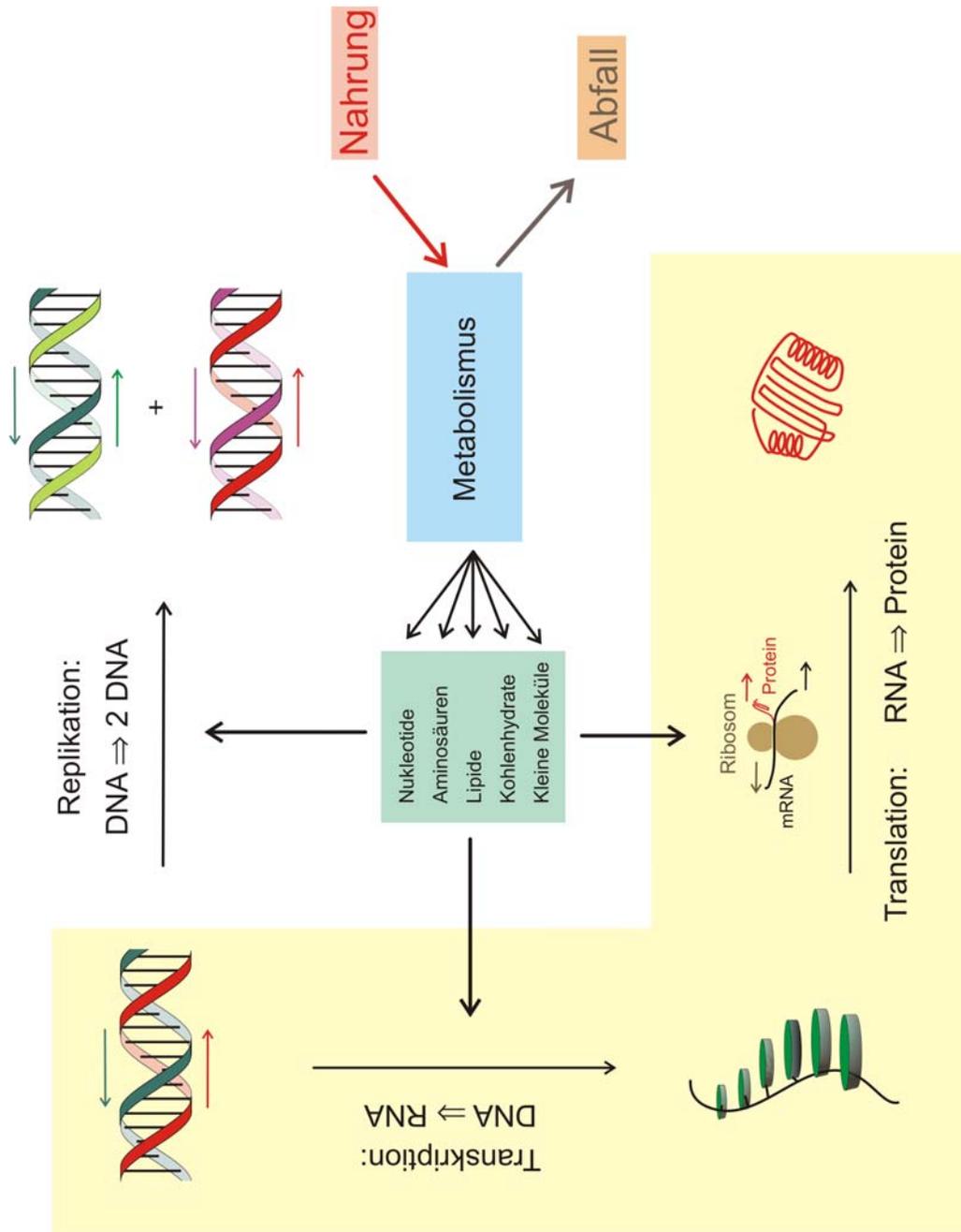


Abbildung 2

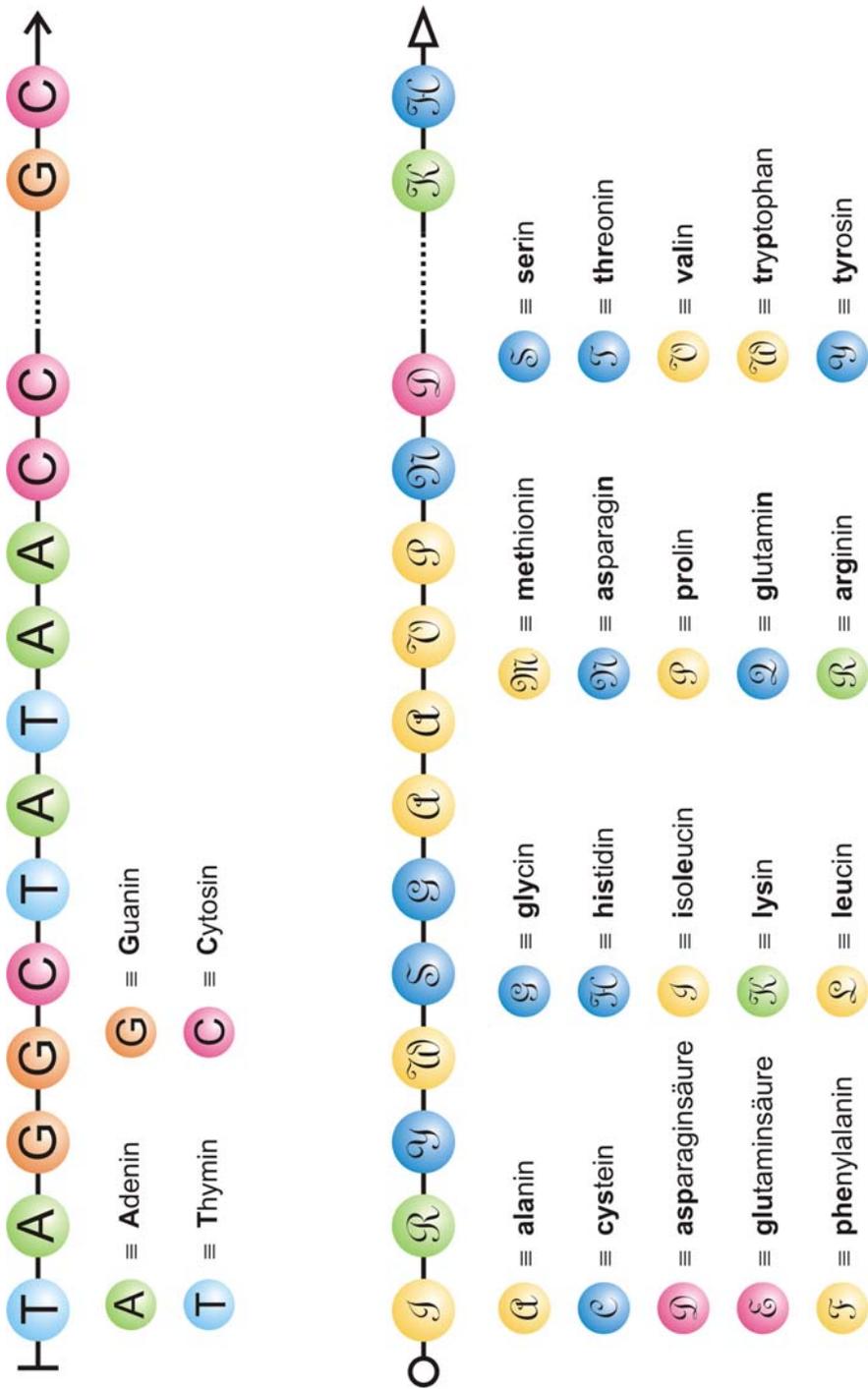


Abbildung 3

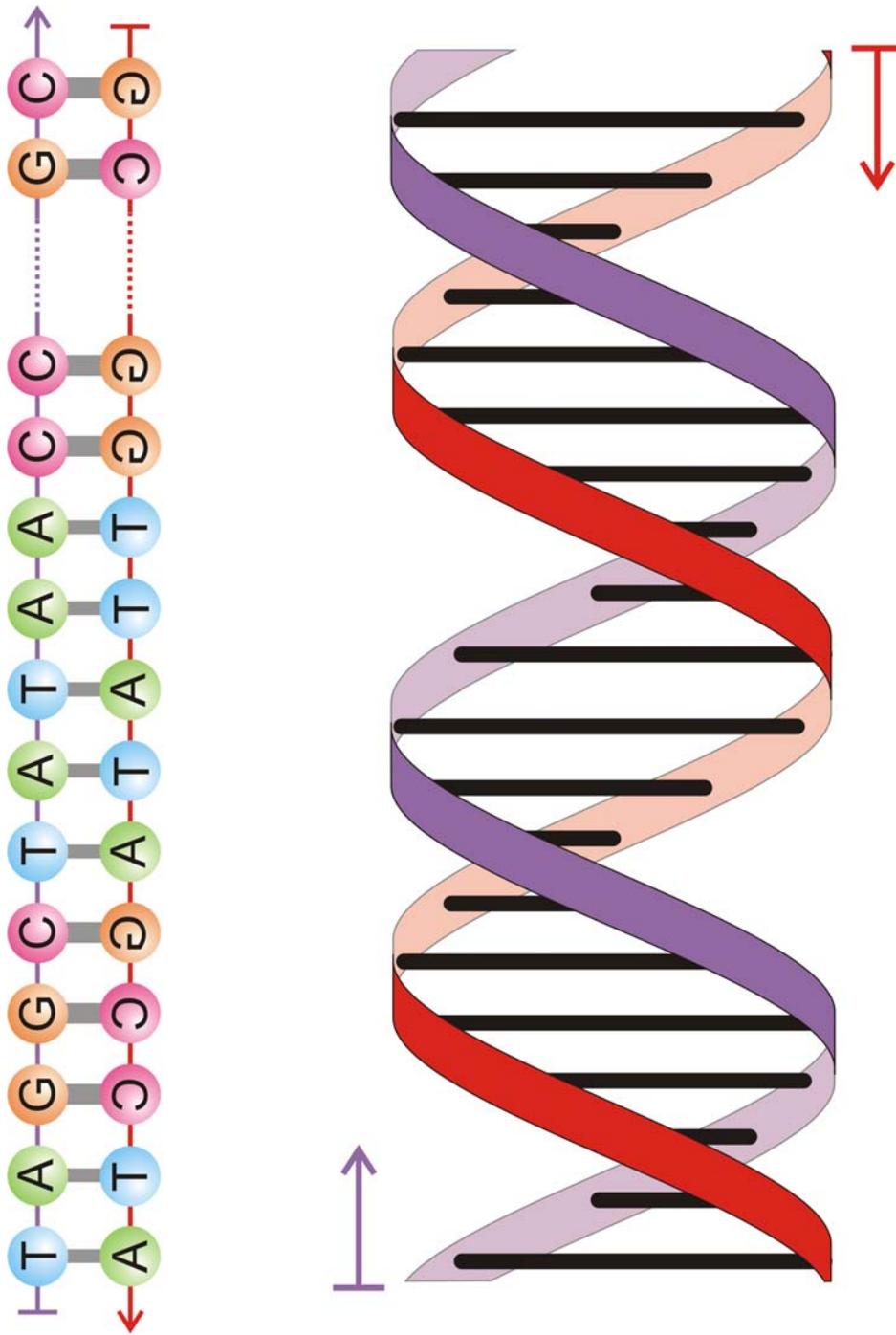
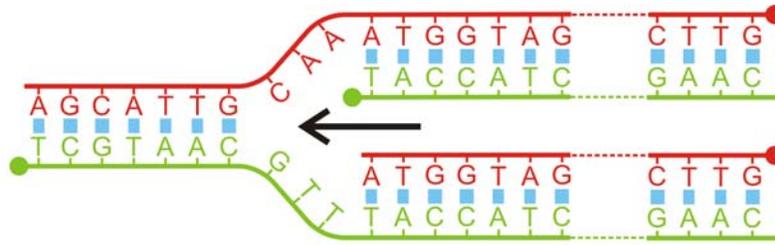
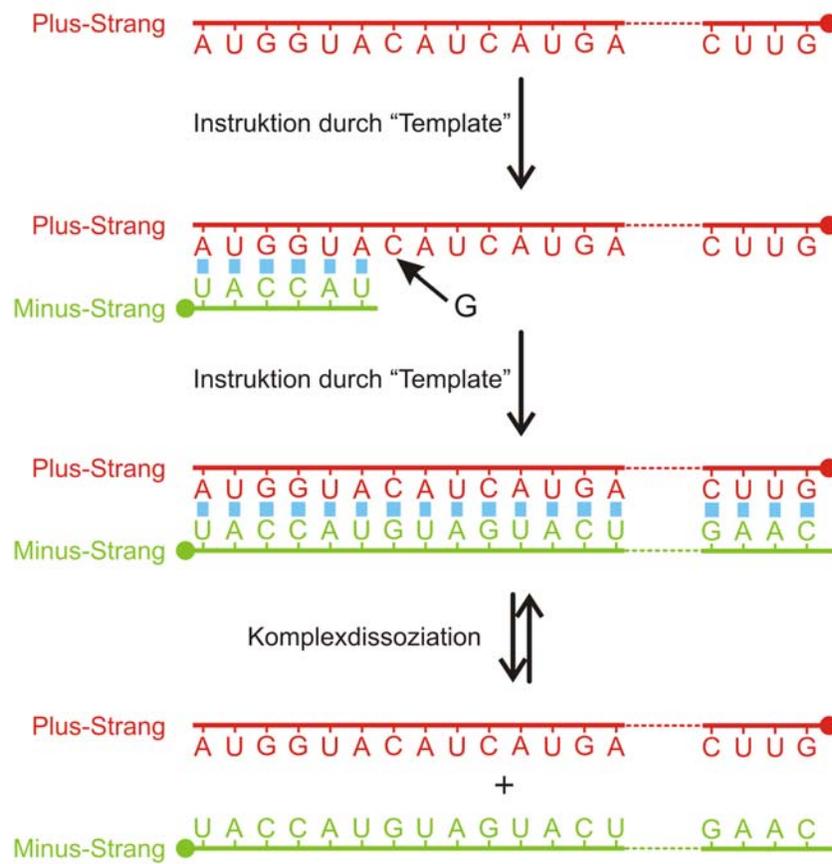


Abbildung 4



“Replikationsgabel” bei der direkten Replikation



Einzelne logische Schritte bei der komplementären Replikation

Abbildung 5

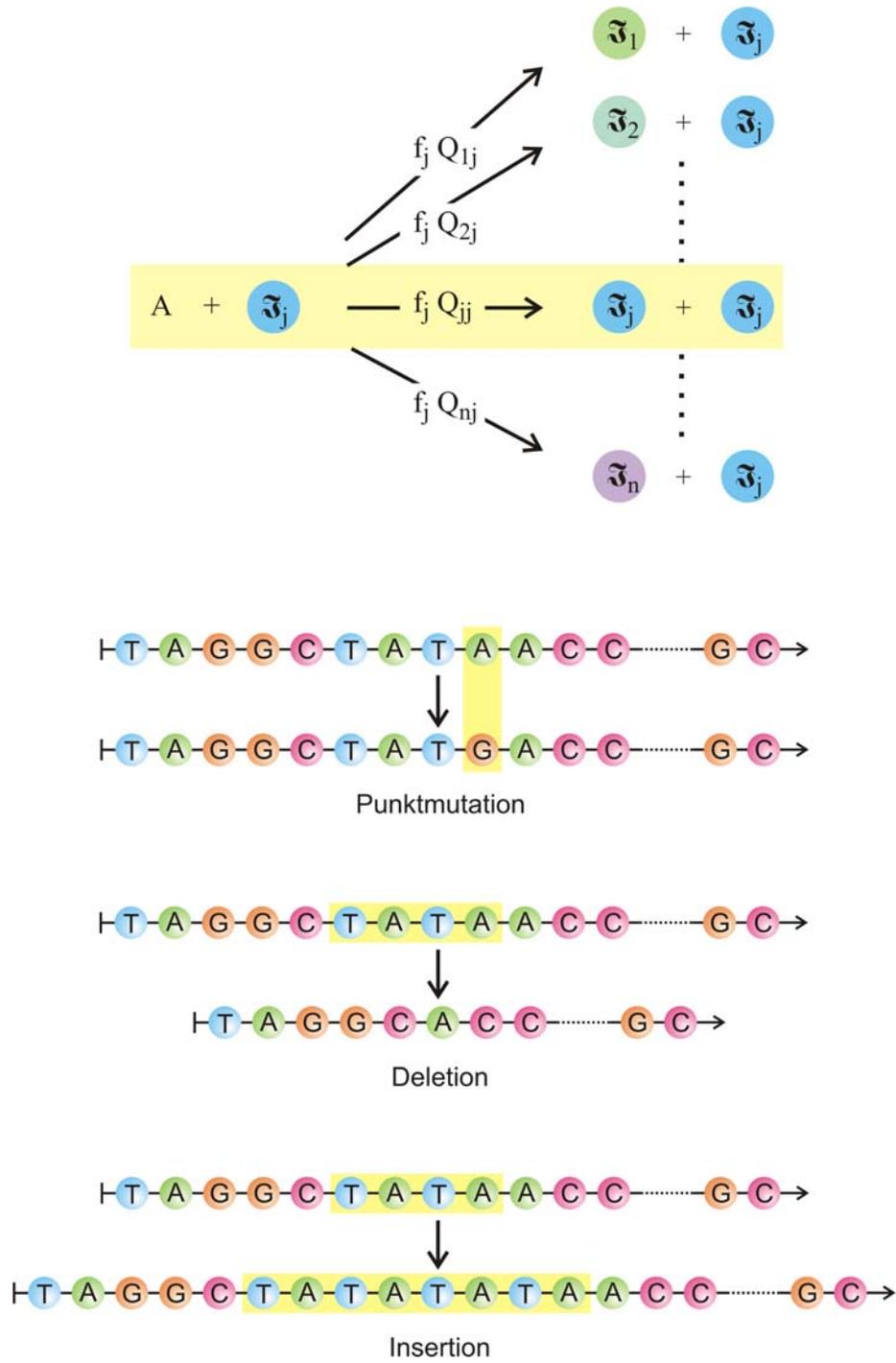
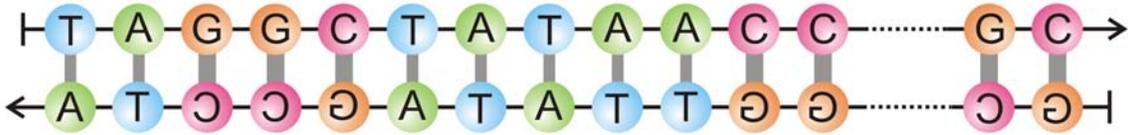


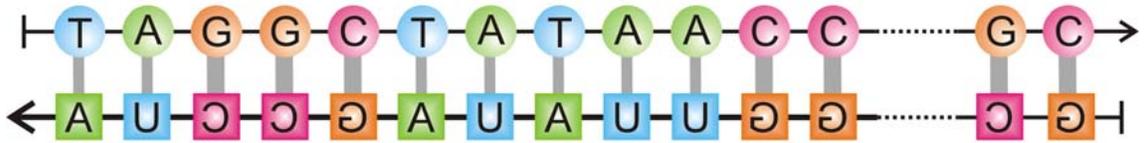
Abbildung 6



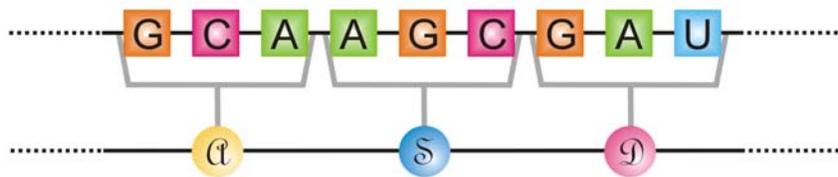
DNA-Sequenz



Replikation: DNA \Rightarrow 2 DNA



Transkription: DNA \Rightarrow RNA



Translation: RNA \Rightarrow Protein

Abbildung 7

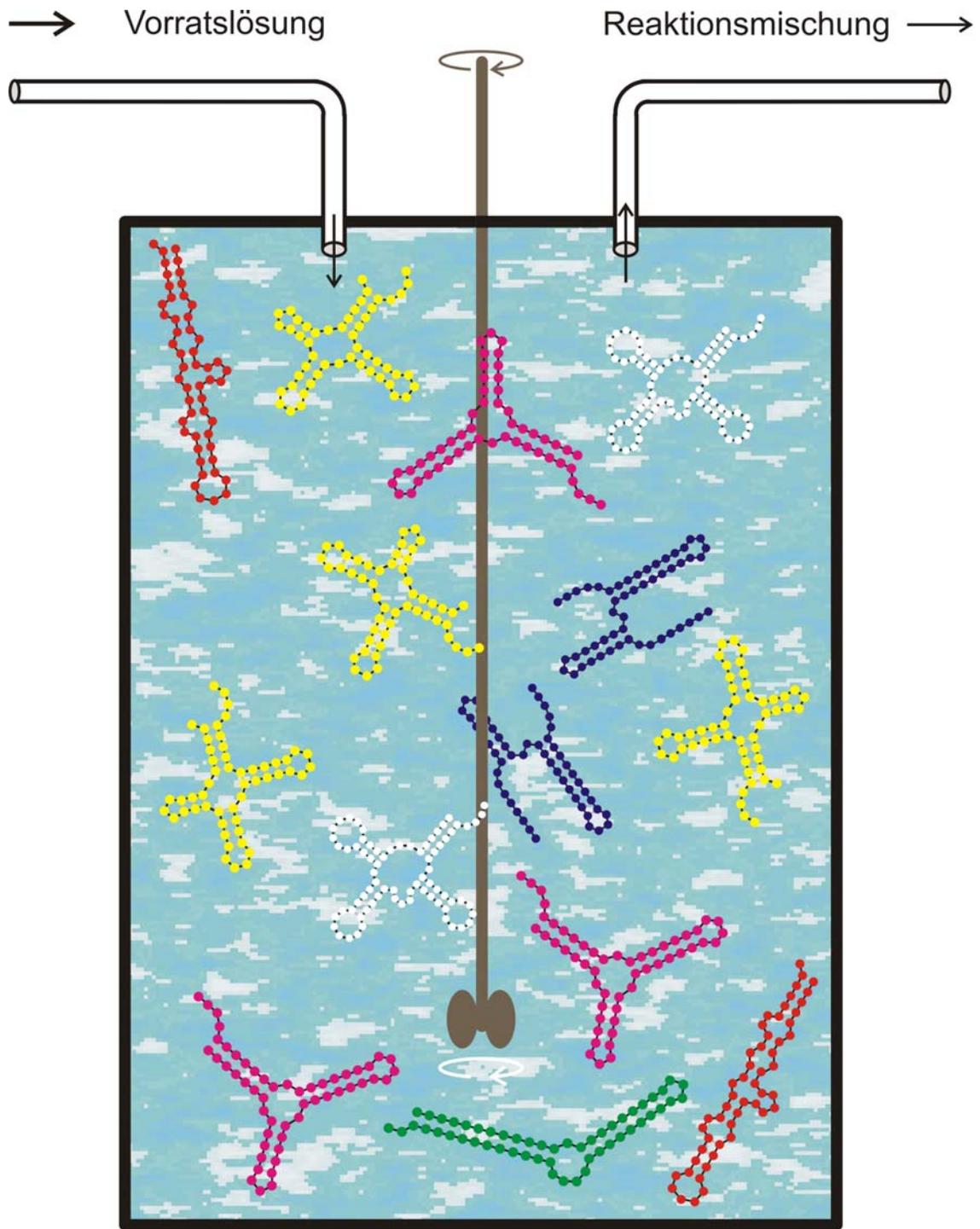


Abbildung 8

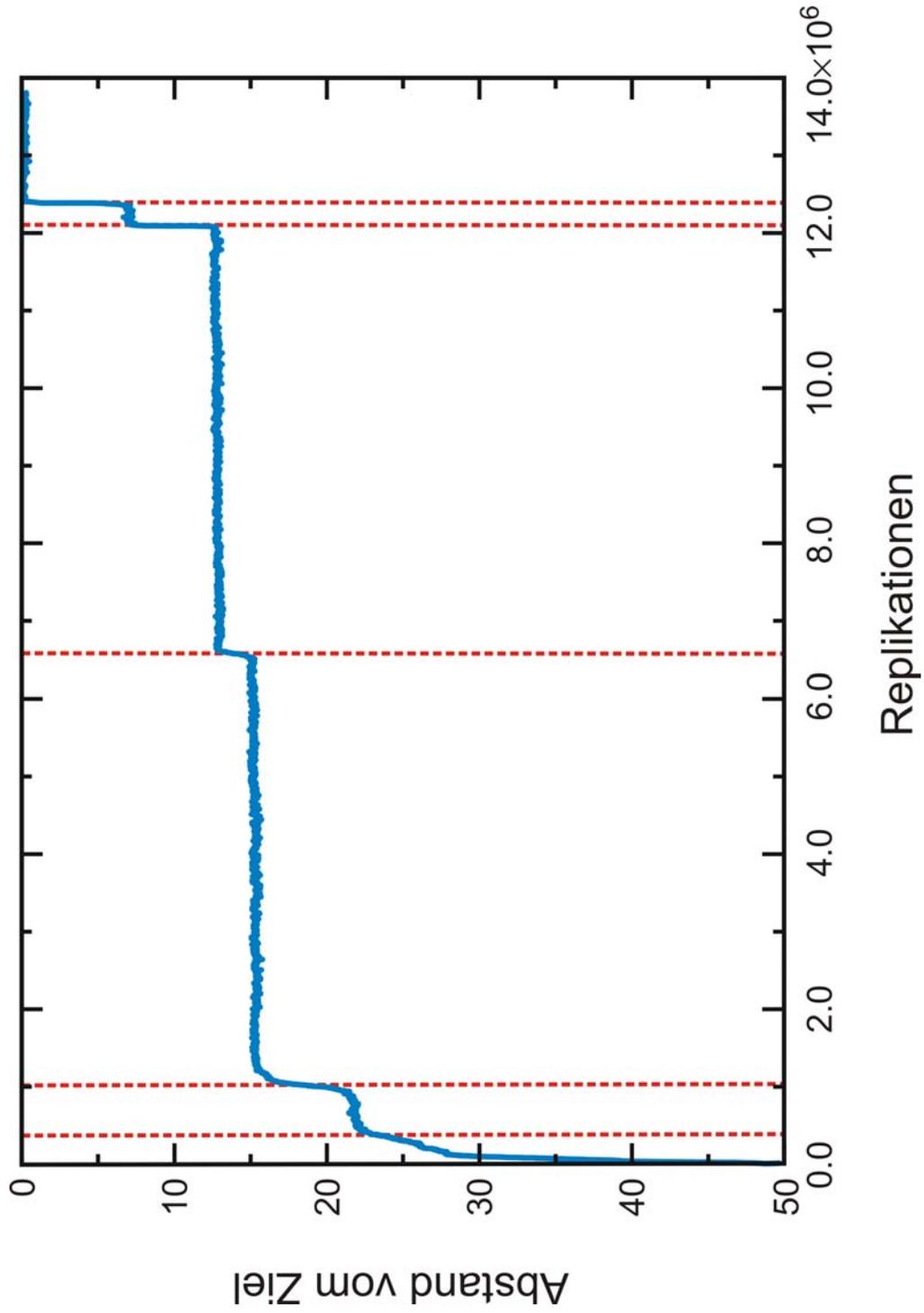
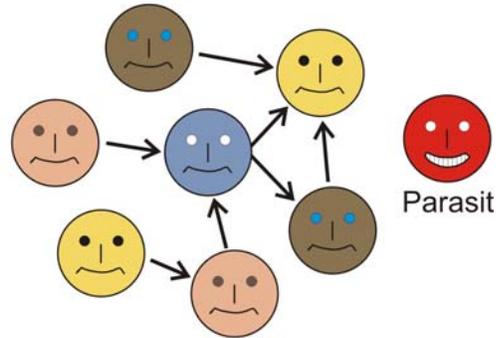


Abbildung 9

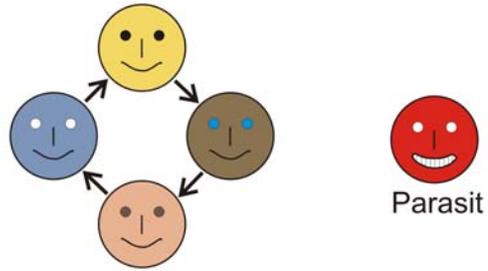
Stufe I:
Unabhängige Replikatoren
in Konkurrenz



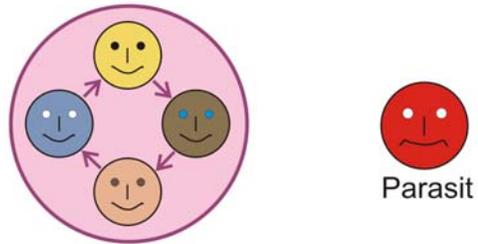
Stufe II:
Katalyse und Konkurrenz
bei der Replikation



Stufe III:
Funktionell verknüpfte
Replikatoren



Stufe IV:
Neue Einheit der
Selektion



Stufe V:
Unabhängige Einheiten
in Konkurrenz



Abbildung 10