

## **„Genetic Load“ und andere Gründe, warum Leben nicht optimal sein kann.**

### **Prolog und Zusammenfassung**

Zwei Ansichten, ob unsere Welt eine bestmögliche oder eine zufällige und daher nicht zu bewertende wäre, stehen einander diametral gegenüber: (i) Die von Voltaire in seinem *Candide* karikierte Weltanschauung des Dr. Pangloss, daß unsere Welt die beste aller möglichen Welten sei und das Übel nur unserer mangelnden Einsicht entspringe, und (ii) die in extremster Form vom Sozialdarwinismus vertretene Anschauung, daß moralisch wertende Attribute keine Kategorien der biologischen Evolution darstellten, welche als Ergebnis allgegenwärtiger Selektionsprozesse ausschließlich durch das als Fitneß quantifizierte Durchsetzungsvermögen von Individuen in zukünftigen Generationen bestimmt würde. Die gegenwärtige Biologie zeigt, daß keine der beiden Ansichten im Lichte unseres Wissens haltbar ist. Evolution findet im allgemeinen und aus verschiedenen speziellen Gründen nicht die optimalen Lösungen für die von der Umwelt diktierten Probleme. Was angestrebt wird, sind vielmehr tragfähige Lösungen, welche in den zur Verfügung stehenden Zeiten erreicht werden können. Dr. Pangloss irrt daher: Unsere Welt ist eine funktionsfähige, aber nicht die bestmögliche. Ein hohes Maß an Neutralität gegenüber Selektion schafft Freiräume für Entwicklungen, welche bei gleicher Fitneß nicht dem Ausleseprinzip unterliegen. Genau in diesem Freiraum passieren aber auch die Innovationen, welche künftige Richtungen der Evolution bestimmen.

Die Thesen des obigen Abschnittes werden an Hand von Ergebnissen aus der molekularen Genetik und Evolution illustriert. Besonderes Augenmerk wird auf jene Vorgänge gerichtet, welche verhindern, daß Populationen optimale Lösungen erreichen. Hiezu gehört unter anderem die als „Genetic Load“ bekannte Anhäufung von nachteiligen Genvarianten, welche durch sexuelle Vermehrung nicht eliminiert werden können. Aber auch bei asexueller Vermehrung bildet sich zwangsläufig ein Mutantenreservoir aus, welches in gleicher Weise unvorteilhafte Varianten enthält und verhindert, daß die Populationen optimale Zustände erreichen. Mutanten bilden gleichzeitig auch die Basis für künftige Veränderungen. Die Entwicklung von höheren Lebensformen aus primitiveren Vorstufen benötigt neue Mechanismen der Kontrolle und Regulation. Beispiele sind der Zusammenschluß einzelner Gene zu Genomen, die Entstehung von Vielzellern mit Entwicklung und Zelldifferenzierung aus vollständig autonomen Einzellern und die Bildung von strukturierten Gesellschaften mit eigenen Verhaltensregeln aus unabhängigen Individuen. Bei jedem dieser Schritte werden neue Mechanismen der Kontrolle wirksam und es gibt auf jeder Stufe sogenannte „Outlaws“. Solche sind beispielsweise „Selfish Genes“ und Viren, die sich biochemisch aus den Genomen herauspalten, der Wachstumskontrolle entzogene transformierte Zellen oder Individuen, welche sich außerhalb der Regeln stellen. Jede Entwicklung komplexer Strukturen aus einfacheren Vorstufen mit autonomen Elementen schafft gleichzeitig die Basis für Außenseiter, welche die Gesetze der übergeordneten Organisationsform zum eigenen Vorteil mißachten. Für die Überstruktur bilden sie zweifellos eine Form des „Übels“.

## Einleitung

Voltaire karikiert in seiner berühmten Novelle *Candide* die Idee einer vollkommenen, harmonischen und optimalen Welt in Form der Person des Dr. Pangloss. Dieser läßt sich trotz augenscheinlichen Unrechts und Übels nicht von der Vorstellung abbringen, daß unsere Welt eine bestmögliche sei. Schließlich bleibt er auch angesichts des eigenen Todes durch Hinrichtung dabei, daß alle Schlechtigkeit nur scheinbar sei und Einsicht in die uns verborgenen Zusammenhänge, die volle Harmonie in einer von einem wohlwollenden Schöpfer erdachten und geschaffenen Welt wiederherstellen würde.

Der Weltsicht des Dr. Pangloss stelle ich als anderes Extrem die Vorstellung einer ausschließlich von Konkurrenz und Selektion determinierten Welt gegenüber, in welcher nur das Durchsetzungsvermögen von Individuen in Form ihrer Nachkommen in künftigen Generationen zählt. In der biologischen Evolution wird dieses Durchsetzungsvermögen in Form der Fitneß als Zahl der Nachkommen in der nächsten Generation quantifiziert. Optimiert wird dadurch, daß laufend neue Varianten entstehen und aus diesen jene selektiert werden, welche sich durch höhere Fitneß auszeichnen. Das Selektionsprinzip geht zurück auf Charles Darwin und wurde von ihm und vor allem von seinen Mitstreitern als „*Survival of the fittest*“ bezeichnet. Im Sozialdarwinismus wurde das Selektionsprinzip ziemlich unkritisch auf die menschliche Gesellschaft übertragen und dies führte zu der Ansicht, das moralisch wertende Attribute wie „gut“, „edel“, „hinterhältig“ oder „böse“ keine Kategorien in einer auf der biologischen Evolution aufbauenden Theorie der menschlichen Gesellschaften darstellen können.

Lassen Sie mich die Unterschiede der beiden Weltanschauungen zusammenfassen: (i) In der Welt des Dr. Pangloss ist alles *a priori* optimal konzipiert und es gibt deshalb von einzelnen Abläufen unabhängige Wertvorstellungen, welche im absolut Guten einer vollständig durch Harmonie stabilisierten Welt gipfeln. (ii) Ein allumfassendes und alles beherrschendes Selektionsprinzip führt zu optimalen Problemlösungen, die vom Weg, den der einzelne Ablauf genommen hat, abhängen. Ein solcher Prozeß kann wegen der ungeheuer großen Zahl der möglichen Welten niemals wiederholt werden. Daher gibt es auch keine allgemein gültigen oder Kontext freien Werte und weder das Gute noch das Übel. In meinem Referat möchte ich nunmehr nicht weiter auf die Frage der Werte eingehen, die den aus den geisteswissenschaftlichen und theologischen Disziplinen kommenden Wissenschaftlern vorbehalten bleiben muß. Was ich hingegen aufzeigen möchte, sind die Grenzen der Gültigkeit des Selektionsprinzips aus der Sicht des Molekularbiologen.

## Selektionsprinzip und Optimierungsheuristik

Die Formulierung und die mathematische Fassung des Selektionsprinzips sind einfach. Wir begnügen uns mit einer Illustration. Eine Population besteht aus zehntausend Individuen, welche im Mittel zehn Nachkommen haben. In dieser Population entsteht eine neue Variante, welche sich im wesentlichen nur in der Zahl der Nachkommen von der bestehenden unterscheidet: Sie produziert im Mittel elf anstelle von zehn Nachkommen. Da die beiden Varianten um exakt dieselben Ressourcen konkurrieren, setzt ein Verdrängungsprozeß ein. Nach nur etwa 100 Generationen hat die mit einem einzigen Individuum beginnende, fruchtbarere Variante die vorherrschend, weniger fruchtbare Variante völlig verdrängt. Mit mathematischer Analyse kann bewiesen werden, daß die mittlere Fitneß in einer Population mit asexueller Vermehrung bei verschwindend kleiner Mutationsrate einem Maximum zustrebt. Dieses Resultat gilt ganz allgemein und nicht nur für zwei, sondern auch für beliebig

viele Varianten. Der Mathematiker und Begründer der Populationsgenetik Ronald Fisher zeigte mit seinem „Selektionstheorem“, daß ein entsprechendes Optimierungskriterium auch für sexuelle Vermehrung gültig ist, wenn man sich auf zwei Varianten beschränkt. Während es im Fall der asexuellen Vermehrung stets nur eine, und zwar eine globale Lösung der Fitneßoptimierung gibt, können bei sexueller Vermehrung auch zwei oder mehrere lokale Fitneßmaxima auftreten. Welches Optimum dann von der Population erreicht wird, hängt von der Anfangszusammensetzung der Population ab. Trotzdem ist das Prinzip der Optimierung der mittleren Fitneß nicht allgemein gültig. Bei endlichen, das heißt nicht verschwindend kleinen, Mutationsraten gibt es Situationen, in welchen die mittlere Fitneß abnimmt oder sogar durch ein Minimum oder Maximum geht. Im Fall von mehr als zwei **Allelen**, wie die Varianten eines Gens in der Populationsbiologie genannt werden, oder bei als einem Gen gibt es leicht zu konstruierende Beispiele, bei welchen keine Optimierung der mittleren Fitneß eintritt. Dessen ungeachtet erweist sich das Selektionsprinzip als eine überaus nützliche Heuristik für das Verstehen des biologischen Geschehens. Darüber hinaus spielen die oben genannten Gründe, deretwegen die mittlere Fitneß nicht optimiert wird, unter normalen biologischen Bedingungen eine untergeordnete Rolle.

Das Selektionsprinzip war zu Darwins Zeiten ein richtig konzipierter und verstandener Mechanismus, welcher die meisten in der Biosphäre beobachteten Veränderungen von Arten erfolgreich beschrieb. Unerklärt blieben in Darwins Theorie die Mechanismen von Vererbung und Variation. Es ist eine Ironie der Geschichte, daß das korrekte Kernstück der Vererbung durch die Entdeckungen und die Theorie des Augustinermonches Gregor Mendel bereits bekannt war aber von den Evolutionsforschern ignoriert wurde. Erst um die Wende vom 19. zum 20. Jahrhundert wurden diese Studien in Form der Mendelschen Vererbungsgesetze neu in die Biologie aufgenommen und zur Basis eines neuen Wissenschaftszweiges, der Genetik, gemacht. Zu Anfang stand die Genetik im Widerspruch zur Evolutionsforschung. Beginnend um 1930 wurden Genetik und Evolutionstheorie vereinigt, zuerst mit formal mathematischen Mitteln in Form der Populationsgenetik und später von den Biologen in engerem Sinne als synthetische Theorie der Evolution. Die Vorstellung der oft Neodarwinismus genannten Evolutionstheorie geht davon aus, daß die Bausteine eines Organismus in Form von sie kodierenden Genen variiert werden. Die Bewertung der Varianten, allgemein Mutanten genannt, erfolgt im Lichte der Fitneß des Gesamtindividuums, welches allgemein als Phänotyp bezeichnet wird. Durch fortgesetzte Selektion von Varianten mit höherer Fitneß werden die Bausteine und ihre Interaktionen optimiert.

Eine Erklärung auf molekularer Basis, das heißt mit Hilfe von Fachbegriffen aus Physik und Chemie, erfuhren Genetik und Evolutionstheorie durch die Entwicklung der Molekularbiologie in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts. Im Jahr 2003 begehen wir das fünfzigjährige Jubiläum der Entdeckung der molekularen Struktur der Doppelhelix von Nukleinsäuren, des Materials aus dem die Gene gemacht sind. Die Gesamtheit der Gene eines Organismus wird als Genotyp oder Genom bezeichnet. In der frühen Phase der Molekularbiologie wurde einzelne Gene und einzelne Genprodukte, zumeist Proteine aber auch RNA-Moleküle, studiert. Um eine Vorstellung von den Größenordnungen der biologischen Komplexität zu geben, sei erwähnt, daß eine Zelle für ihren Metabolismus einige Tausend Gene benötigt, das menschliche Genom besteht aus etwa 3 Milliarden Buchstaben und der menschliche Organismus wird von ungefähr dreißig bis einhunderttausend Genen unterhalten, kontrolliert und gesteuert. Die Molekularbiologie nahm eine spektakuläre Entwicklung, welche in der vor kurzem fertig gestellten Entschlüsselung des gesamten menschlichen Genoms gipfelte. Dabei muß der Begriff ‚Entschlüsselung‘ kritisch gesehen werden: Was aufgeklärt wurde ist nicht mehr und nicht weniger als die chemische Formel des genetischen Materials einer Reihe von Organismen einschließlich des Menschen. Zur Zeit

versuchen Molekularbiologen und Bioinformatiker die Eigenschaften und Funktionen aller durch die genetische Information kodierte Moleküle und ihr korreliertes Zusammenspiel im Metabolismus der Zelle und der gesamten Organismen zu erforschen und zu verstehen. Trotz spektakulärer Erfolge ist dies ein noch nicht abgeschlossenes Unterfangen: Für nur zwei Wechselwirkungen pro Gen ergeben sich  $10^{10}$  zu studierende Interaktionen im Genom. Beschreibung und Analyse derartig großer Netze bedürfen neuer theoretischer Werkzeuge und experimenteller Techniken, nach denen zur Zeit sehr intensiv gesucht wird.

Für die Thematik dieser Tagung hat die Erforschung der molekularen Grundlagen drei wichtige Ergebnisse gebracht: (i) Vorteilhaft Variationen von Genen sind sehr selten und der ganz überwiegend Teil der Mutationen ist neutral gegenüber der Fitness des Organismus und unterliegt keinem Selektionskriterium. Die auf dieser Vorstellung aufbauende neutrale Theorie der Evolution beschreibt die Entwicklung von Populationen durch Zufallsdrift im Raum der möglichen Genotypen. Hauptaufgabe der Selektion ist die Eliminierung von nachteiligen Varianten. Wir werden sehen, daß sie aber dieser Aufgabe nur in beschränktem Ausmaß nachkommen kann. (ii) Die Kenntnis des Genoms und seiner Produkte ist nicht ausreichend um einen Organismus vollständig zu charakterisieren, zu beschreiben und zu verstehen, da das Umfeld des genetischen Materials in der Zelle und in dem Organismus, in welchem die neue Lebensform heranwächst, entscheidenden Einfluß auf die Entwicklung des Phänotyps nehmen. Diese als Epigenetik zusammengefaßte Beeinflussung verläuft, wie wir heute wissen, im wesentlichen über die Auswahl der Gene, welche in den Zellen tatsächlich aktiv sind, in der Fachsprache sagt man „exprimiert werden“. (iii) Evolutionsvorgänge im Sinne Darwins sind weder auf die Biologie noch auf zelluläres Leben beschränkt. Moleküle, im speziellen Nukleinsäuremoleküle können im Laborexperiment vermehrt und mutiert werden. Durch Variation und Selektion werden molekulare Eigenschaften optimiert. Ohne Eingriff des Experimentators ist dies stets die Vermehrungsgeschwindigkeit oder, wie der Biochemiker sagt, die „Replikationsrate“. Durch Eingriffe, welche denen eines Tier- oder Pflanzenzüchters vergleichbar sind, können auch beliebige andere Eigenschaften optimiert werden. Einige spektakuläre Erfolge wurden dadurch im Design von Molekülen durch Selektion und Darwinsche Evolution im Reagenzglas erzielt.

### **„Genetic Load“ und Erbkrankheiten**

Bei sexueller Vermehrung enthält der bei allen höheren Lebewesen diploide Phänotyp je zwei Kopien jedes Gens. Sehr oft ist ein einziges funktionstüchtiges Allel ausreichend, um das Überleben des Organismus zu sichern. In anderen Worten Organismen mit einem defekten Allel können überleben und Nachkommen in die Welt setzen. Diese Nachkommen können nun kein, ein oder zwei defekte Genvarianten besitzen. Die Nachkommen, welche zwei Defektallele besitzen, entwickeln dann die Erbkrankheit, welche durch epigenetische Effekte dann auch noch in verschiedener Schwere auftreten kann. Der Mechanismus der Selektion bei sexueller Vermehrung gestattet es dementsprechend nicht, die defekten Genvarianten aus der Population vollständig zu eliminieren. Die Gesamtheit der nachteiligen Allele in einer Population wird als „Genetic Load“ bezeichnet. In diesem Sinne ist das Auftreten von Erbkrankheiten eine unabdingbare Konsequenz der sexuellen Vermehrung. In der Tat gibt es in allen natürlichen Populationen nachteilige und defekte Allele, welche zum Auftreten von mehr oder minder schweren pathologischen Erscheinungen führen.

Genetiker schätzen, daß es in jeder Population etwa zwei bis fünf rezessive Allele pro Gen gibt, welche sich in den entsprechenden Homozygoten lethal auswirken. Homozygoten nennt man Individuen, die zwei gleiche Allele eines vorgegebenen Gens besitzen. Zum Unterschied

bezeichnet man Organismen, welche zwei unterschiedliche Allele für ein Gen in ihrem Genotyp tragen als Heterozygoten. Homozygot oder heterozygot ist ein Individuum stets in bezug auf ein bestimmtes Gen. Interessanterweise hat sich herausgestellt, daß die Schwere, mit welcher eine Erbkrankheit auftritt, auch davon abhängt, ob das Defektallel von der Mutter oder vom Vater stammt. Dies ist ein schönes Beispiel für die oberhalb angesprochenen epigenetischen Effekte. In der menschlichen Population dürfte es etwas mehr als 2500 verschiedene Erbkrankheiten geben. Die meisten werden von ziemlich seltenen Allelen verursacht und die Wahrscheinlichkeit, daß ein Defektallel für dasselbe Gen sowohl vom Vater als auch von der Mutter übertragen wird ist daher überaus gering. Dies ist nicht bei allen Populationen so. Hunde haben zum Beispiel, wenige aber viel häufigere Erbkrankheiten und dies ist wahrscheinlich ein ganz allgemeines Ergebnis der züchtungsbedingten hohen Inzuchtrate bei Haustieren.

Ein besonders eindrucksvolles Beispiel für große Häufigkeit eines Defektallels ist die gut untersuchte Sichelzellenanämie. Die Krankheit wird durch ein defektes Hämoglobinmolekül verursacht, welches zu Problemen beim Sauerstofftransport durch den Organismus führt. Die Homozygoten mit zwei Allelen für das modifizierte Hämoglobin sind im allgemeinen nicht lebensfähig und dies führt normalerweise zu einer sehr geringen Häufigkeit des defekten Allels in der Population. In Gegenden mit hoher Wahrscheinlichkeit von Malariainfektionen haben jedoch die Sichelzellanämie-Heterozygoten einen deutlichen Überlebensvorteil und dies kann dazu führen, daß in den Populationen eine Häufigkeit von bis zu 10% des lethalen Defektallels auftritt. Dies bedingt folglich, daß die Häufigkeit der lethalen Homozygoten bei etwa 1% zu liegen kommt. Ein Prozent Anteil eines Defektallels in der Population ist eine ungewöhnlich hohe „Genetic Load“.

### **Hierarchie, Komplexität und Defektverhalten**

Trotz der augenscheinlichen Erfolge bei der Interpretation der Ergebnisse der Optimierung durch Variation und Selektion vermag das Darwinsche Prinzip nicht, die Phänomene der biologischen Evolution vollständig zu erklären. Abgesehen von anderen Problemen sind es die sogenannten großen Evolutionssprünge, welche sich einer einsichtigen Interpretation durch Variation und Selektion entziehen. Als solche Sprünge versteht man heute:

- (i) den Übergang von einzelnen unabhängigen RNA-Genen zu einem Gesamtgenom,
- (ii) die Entwicklung des genetischen Codes als Voraussetzung für den Übergang von einer RNA-Welt zu einer DNA(+RNA)+Protein-Welt,
- (iii) die Ausbildung der Zelle mit Metabolismus und Kompartimentstruktur,
- (iv) die Ausbildung der komplexen eukaryotischen Zelle durch einen Endosymbiose genannten Zusammenschluß von prokaryotischen Vorläufern,
- (v) die Ausbildung von Symbiosen zwischen Arten,
- (vi) der Übergang vom Einzeller zum Vielzellerorganismus,
- (vii) der Übergang von solitären Individuen zu Tiergesellschaften,
- (viii) der Übergang von Tiergesellschaften zu menschlichen Gesellschaftsformen, und
- (ix) die Entwicklung der heutigen menschlichen Gesellschaften mit Sprachen und Schriften.

Bei allen diesen Übergängen tritt als gemeinsame Merkmale die Ausbildung einer neuen hierarchischen Stufe und eine deutliche Komplexitätszunahme auf. Im allgemeinen werden Konkurrenten auf der vorherigen Stufe in eine Form der Kooperation mit deutlichen Synergien integriert. Schon in den Siebzigerjahren des vorigen Jahrhunderts haben wir einen Mechanismus mit dem Namen Hyperzyklus für eine solche Integration vorgeschlagen, der mit

Abwandlungen bis heute das einzige Erklärungsmodell für den Übergang von einer niedrigeren auf eine höhere Komplexitätsebene darstellt.

Bei der Ausbildung eines Hyperzyklus werden Konkurrenten durch einen katalyseartigen Mechanismus voneinander abhängig. Schließt sich eine katalytische Kette zu einem Kreis, so erhält das Gesamtsystem neue Eigenschaften, welche neben der schon erwähnten Integration auch die Ausbildung neuer Fähigkeiten gestattet. Diese neuen Fähigkeiten des Gesamtsystems können aber auch von Unbeteiligten genutzt werden, welche sogar einen Selektionsvorteil bekommen, da sie nichts zum Gemeinwohl beitragen. Wir haben den Namen Parasiten für diese semiautonomen Individuen geprägt. Das Gemeinschaftssystem muß sich gegenüber dem Rest der Welt abgrenzen, um nicht durch Ausbeutung zugrunde zu gehen. Solche Abgrenzungen können räumlicher Natur sein, beispielsweise Membranen, Häute, Stadtmauern oder Staatsgrenzen, und erst Grenzen eröffnen die Möglichkeit zu kontrolliertem Austausch mit der Umgebung. Es gibt aber auch normative Abgrenzungen wie Codes, Zeichen, Verhalten, Konventionen, Sprachen und Schriften, welche es gestatten, das Gemeinschaftsmitglied zweifelsfrei von einem Fremden und möglichen Parasiten zu unterscheiden. Die Biologie lehrt uns, daß in der Entwicklung der heutigen Biosphäre bei jedem Evolutionssprung Kontrollmechanismen eingeführt werden mußten und daß es auf jeder Stufe Einzelindividuen gibt, welche die Gemeinschaft durch ihr Defektverhalten ausbeuten. Auf jeder Stufe mußten dementsprechend kostspielige Abwehrmechanismen erfunden werden, um Ausbeutung und Zerstörung des Gemeinwesens zu verhindern. Wir beschränken uns auf ein paar Beispiele.

Viren sind aus dem integrierten Genom ausgebrochene Gene oder Gengruppen, die sich im Wirtsorganismus vermehren, den Wirtsorganismus verlassen können und dann außerhalb des Wirtsorganismus auf die Gelegenheit der Infektion einer neuen Zelle warten. Sie vermehren sich unter Ausbeutung der Ressourcen ihrer Wirtszellen und diese müssen komplizierte Abwehrmechanismen entwickeln. „Selfish Genes“ sind den Viren verwandte DNA-Stücke, welche im Zellverband verbleiben aber durch eigenständige Vermehrung rascher proliferieren als der Rest der Zelle. Sie sind auch als „Jumping Genes“ bekannt geworden.

Transformierte Zellen verursachen das Wachstum bösartiger Tumoren und sind aus dem Kontrollsystem des Vielzellers ausgebrochene Einzelzellen, welche vom Organismus nicht mehr reguliert werden können. Eine Aufgabe des hochkomplexen Immunsystems der höheren Wirbeltiere ist die rechtzeitige Vernichtung von Tumorzellen, noch bevor diese durch Proliferation den Organismus gefährden und zerstören können.

Tiergruppen schützen sich gegen Ausbeuter durch diverse Signale als Basis für verschiedene Kontrollmechanismen, menschliche Gesellschaften durch Konventionen, Sprache und Schrift. Die hochkomplexen modernen Gesellschaften haben schließlich ein teures und umfassendes Kontrollsystem entwickelt, um sich von Ausbeutung durch asoziale Individuen zu schützen.

Aus biologischer Sicht könne wir in der Komplexität der biologischen Einheiten auch eine Quelle des „Übels“ sehen, welches uns dort in Form von aus der Gemeinschaft ausbrechenden Einzelindividuen begegnet. Diese Ausbrecher haben einen Selektionsvorteil gemeinsam: Ohne Ausnahme nutzen sie das Gemeinwesen, ohne eine Gegenleistung dafür zu erbringen. Sie erhalten dadurch einen Selektionsvorteil, der das kooperierende System zerstören würde, wenn dieses keine Abwehrmechanismen entwickelte. Da derartige Kontrollmechanismen gegen einen großen Selektionsvorteil der asozialen Individuen wirksam sein müssen, verursachen sie ohne Ausnahme große Kosten.

### **Hinweise auf weiterführende Literatur**

M. Eigen, P. Schuster. 1979. The Hypercycle – A Principle of Natural Self-Organization. Springer-Verlag, Berlin.

J. Maynard Smith, E. Szathmáry. 1995. The Major Transitions in Evolution. W.H.Freeman – Spektrum, Oxford, GB.

J.P. Crutchfield, P. Schuster. 2003. Evolutionary Dynamics – Exploring the Interplay of Selection, Accident, Neutrality, and Function. Oxford University Press, New York.