

URSPRUNG DES LEBENS UND EVOLUTION VON MOLEKÜLEN

Peter Schuster, Wien

Es mag verwunderlich erscheinen, daß ein Naturwissenschaftler einen Schriftsteller zu Wort kommen läßt, wenn es um eine Definition des Lebens geht, aber es gibt kaum eine bessere Einleitung für ein Essay über die Frage nach dem Ursprung des Lebens und der Natur der Evolutionsvorgänge als das bekannte Zitat aus dem epochalen Roman „Der Zauberberg“ von Thomas Mann:¹

„ ... Was war das Leben? ... Niemand kannte den natürlichen Punkt, an dem es entsprang und an dem es sich entzündete. ... Wenn sich etwas darüber aussagen ließ, so war es dies: es müsse von so hoch entwickelter Bauart sein, daß in der unbelebten Natur auch nicht entfernt seinesgleichen vorkomme. Zwischen der scheinfüßigen Amöbe und dem Wirbeltier war der Abstand geringfügig, unwesentlich im Vergleich mit dem zwischen der einfachsten Erscheinung des Lebens und jener Natur, die nicht einmal verdiente, tot genannt zu werden, weil sie unorganisch war. ... Aber obschon ohne logische Existenz mußte zuletzt dergleichen irgendwie wirklich sein, denn die Idee der Urzeugung, das hieß: der Entstehung des Lebens aus dem Nichtlebenden, war ja nicht von der Hand zu weisen, und jene Kluft, die man in den äußeren Natur vergebens zu schließen suchte, ... , mußte sich im organischen Inneren der Natur auf irgendeine Weise ausfüllen oder überbrücken. Irgendwann mußte die Teilung zu Einheiten führen, die, zwar zusammengesetzt, aber noch nicht organisiert, zwischen Leben und Nichtleben vermittelten, Molekülgruppen, den Übergang bildend zwischen Lebensordnung und bloßer Chemie. ...“

Obwohl vor etwa einem Dreivierteljahrhundert geschrieben, haben diese Sätze auch heute ihre Gültigkeit. Es gilt nach wie vor, jene „Molekülgruppen“ zu finden, von denen hier als Vermittler zwischen Chemie und Biologie die Rede ist, und wir werden in der Folge sehen, daß es in der Tat überzeugende Kandidaten für diese Rolle gibt.

EINE WELT DER RIBONUKLEINSÄUREN

Die genetische Information ist heute in den Desoxyribonukleinsäuremolekülen (DNA) aller zur Teilung befähigten Zellen gespeichert. Zu ihrer Umsetzung in funktionelle Biopolymere wird sie zuerst in Teilabschnitten, welche den Genen entsprechen in Ribonukleinsäuremoleküle (RNA) umgeschrieben. Die RNA stellt sozusagen die „Working Copy“ und die DNA die „Backup Copy“ der Information dar. Die letztere muß dementsprechend vor jeder Zellteilung kopiert werden und während der Teilung richtig aufgeteilt werden. Nach den Vorstellungen der einschlägigen Wissenschaftler kam vor der Welt der heutigen DNA-RNA-Protein-Biochemie ein einfacheres Vorläuferszenario, in welchem alle Funktionen von Vertretern einer einzigen Molekülklasse ausgeübt wurden. Als solche kommen nach unserem heutigen Wissensstand nur die RNA-Moleküle in Frage. Sie sind einerseits als Speichermoleküle der genetischen Information denkbar und können andererseits auch wie Proteine Reaktionen höchst spezifisch katalysieren.

Die Entdeckung der spezifischen Katalyse von Reaktionen durch RNA-Moleküle, sogenannte Ribozyme, ist ein Verdienst der beiden amerikanischen Biochemiker Thomas Cech und Sidney Altmann. Sie hat das Wissen über RNA auf eine neue Basis gestellt. Ribozyme katalysieren in der Natur die spezifische Spaltung von größeren RNA-Molekülen in kleinere. Sie kommen in gesunden Zellen vor und werden auch spezifisch nach Virusinfektionen von Zellen gebildet. In den beiden letzten Jahrzehnten ist es einigen amerikanischen Forschergruppen gelungen eine ganze Reihe von künstlichen Ribozymen mit neuen Eigenschaften zu „züchten“ (auf die Herstellung von RNA-Molekülen mit vorgebbaren Eigenschaften kommen wir später noch zurück). Einige von diesen Ribozymen katalysieren den spezifischen Zusammenbau von kleinen RNA-Molekülen zu größeren. Bis jetzt noch nicht aufgefunden oder erhalten wurden RNA-Moleküle, welche als Katalysatoren für das Kopieren von allgemeinen RNA-Molekülen wirken. Es gibt aber keinen ersichtlichen Grund,

¹ Mann Thomas, *Der Zauberberg*. Berlin 1924. Ausgabe Fischer Bücherei, Vol.800. Frankfurt am Main, DE, 1952, S. 290-301.

warum es keine „RNA-Replikasen“, wie diese RNA kopierenden Enzyme genannt werden, auf RNA-Basis geben sollte.

Populationen von Molekülen in einer als präbiotisches Szenario gedachten RNA-Welt würden alle Voraussetzungen für eine Evolution im Darwinschen Sinne erfüllen: (i) sie vermehren sich durch Replikation, (ii) sie erzeugen durch fehlerhafte Replikation zwangsläufig Diversität und (iii) sie „lernen“ als Folge des Ausscheidens der weniger geeigneten Varianten durch Selektion. Das Selektionskriterium ist durch das Prinzip der natürlichen Auslese vorgegeben: jene Varianten, welche mehr Nachkommen in den zukünftigen Generationen haben, setzen sich auf Kosten ihrer weniger fruchtbaren Konkurrenten durch. Es ist leicht vorstellbar, daß in einer solchen RNA-Welt unter dem Druck von Darwins Kriteriums zunehmend effizientere chemische Reaktionsnetzwerke für die RNA-Replikation und die Bereitstellung der dazu notwendigen Materialien aus einfach(er) zugänglichen Vorstufen entwickelt werden. Nichtsdestoweniger sind einem ausschließlich aus RNA aufgebauten Szenario Grenzen gesetzt. RNA-Moleküle sind im Vergleich zu DNA-Molekülen und den meisten Proteinen nur wenig stabile Moleküle.

Eine mögliche und beim heutigen Wissensstand nicht unplausible Reihenfolge von Einzelschritten, welche zu einer RNA-Welt führen, ist in Abb.1 gezeigt. Die einzelnen zu durchlaufenden Stufen sind: (i) die Erzeugung oder Bereitstellung der kleinen Moleküle, welche die Bausteine der Biopolymeren darstellen, (ii) die Bildung von Oligomeren und Polymeren² durch nichtinstruierte Synthesen, (iii) die Ausbildung von „kopierbaren“ Molekülen und (iv) der Schritt zur RNA als Träger der biologischen Information.

So überzeugend einerseits die Möglichkeit eines auf den biochemischen Reaktionen der RNA basierenden präbiotischen Szenarios einer RNA-Welt erscheint, so groß sind andererseits auch die Schwierigkeiten, einen plausiblen Weg für die Entstehung der ersten RNA-Moleküle in dem nach unserem heutigen Wissensstand zur Verfügung stehenden Zeitraum anzugeben. Dieser Zeitraum ist im wesentlichen durch zwei Ereignisse begrenzt: (i) durch das Ende des Bombardments der präbiotischen Erde durch Asteroiden und große Meteoriten, welches zur Zerstörung aller komplexerer Biomoleküle führte, und (ii) durch das Auftreten der ersten Fossilien, welche weitgehend eindeutig auf identifizierbare Lebensformen zurückgehen. Diese beiden Zeitpunkte sind nach dem heutigen Wissen zwischen 4.2 und 3.8×10^9 Jahren vor unserer Zeitrechnung für das „Bewohnbarwerden“ der Erde und zwischen 3.8 und 3.5×10^9 Jahren für die ersten Fossilienfunde anzusetzen. Der bekannte amerikanische Forscher Leslie Orgel drückt das gegenwärtige Unwissen über die Entstehung der RNA-Welt so aus:³

„ ... In the absence of any valid estimate, almost any statement of the form ‘On the basis of present knowledge, there is no reason to believe that the RNA world could not have got started in N years’ is true. Unfortunately, the claim that ‘On the basis of present knowledge, there is no reason to believe that the RNA world could have got started in N years’, is also true. There does not seem to be any rational justification for asserting one or the other. ...“

Ohne weitere experimentelle Daten über mögliche präbiotische Szenarien, welche zu den ersten kopierbefähigten Molekülen und schließlich zu einer RNA-Welt führen konnten, ist die Frage, ob die zur Verfügung stehende Zeit ausreichend war, nicht zu beantworten.

² Polymere und Oligomere sind Moleküle mit einem regelmäßigen, periodisch aufgebauten Molekülskelett oder „Rückgrat“, an dem verschiedene oder gleiche Seitenketten in einer bestimmten Reihenfolge, welche „Sequenz“ genannt wird, angebracht sind. Polymere und Oligomere unterscheiden sich nur in der Zahl der Monomeren, aus denen sie aufgebaut sind. Im allgemeinen wird die Grenze etwa bei fünfzig Bausteinen gezogen. Man unterscheidet instruierte und nicht-instruierte Synthesen von Oligomeren und Polymeren, je nachdem ob die Sequenz durch eine Vorgabe bestimmt wird oder nicht. Instruierte Synthesen sind das Kopieren von molekularen Vorlagen oder der programmierte Aufbau von Molekülen in Syntheseautomaten.

³ Leslie E. Orgel. The origin of life - How long did it take? In: *Origins of Life and Evolution of the Biosphere*. 28 (1998), S. 91-96. Als eine neue Übersicht der präbiotischen Szenarien sei ein jüngst erschienener Artikel empfohlen: Richard Monastersky. The rise of life on earth. In: *National Geographic* 193/3 (1998), S. 54-81.

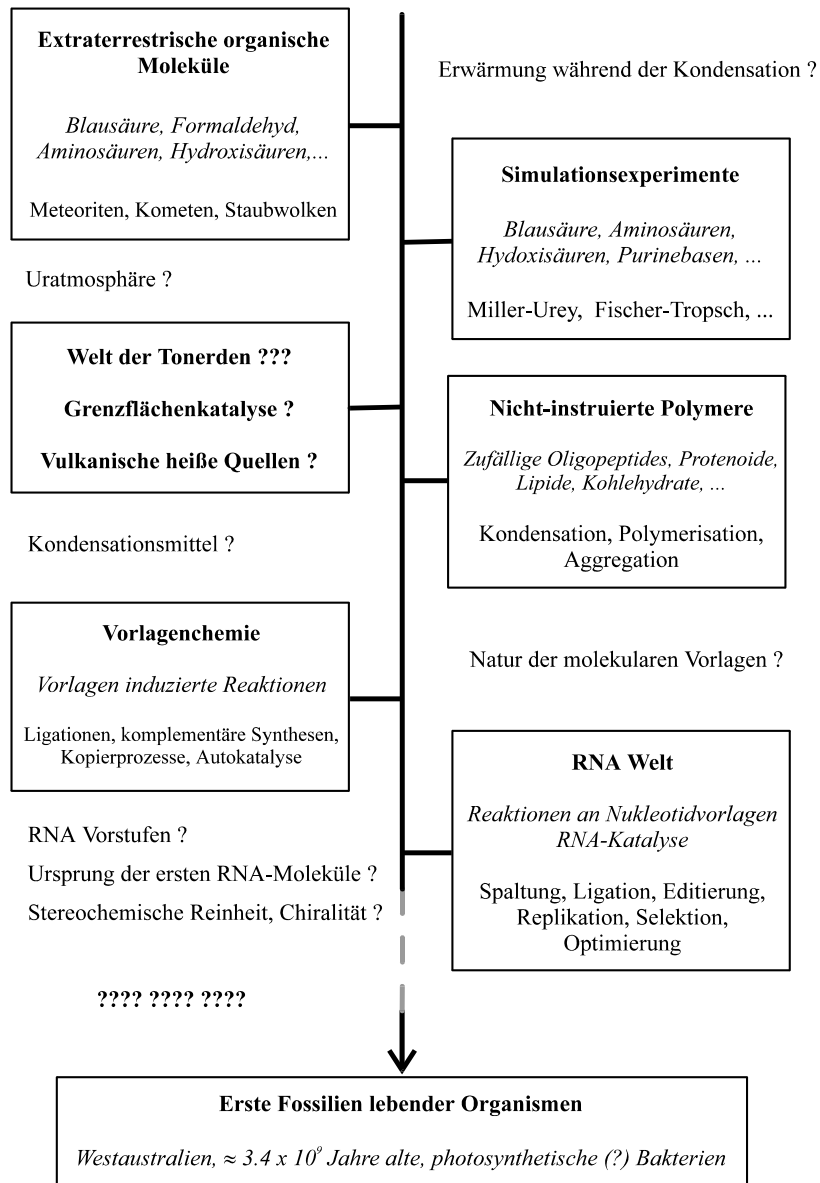


Abb.1: Eine Übersicht über die gegenwärtigen Vorstellungen der präbiotischen Phase der Entwicklung des Lebens auf der Erde.

Die weitere Entwicklung von der RNA-Welt bis zu den ersten Organismen, welche durch eindeutige Fossilien dokumentiert sind, erfordert noch viele einzelne Stufen. Die Erfolge bei der Erzeugung katalytischer RNA-Moleküle berechtigen jedoch zu der Vermutung, daß der Darwinsche Mechanismus, auf der Ebene der RNA-Moleküle, erstmals in Gang gekommen, in der Lage ist, Biomoleküle rasch zu optimieren. Allerdings sind auf dem Weg zu den einfachsten Urformen der Bakterien auch noch Schritte zu durchlaufen, welche nicht durch einfache Darwinsche Optimierung erklärt werden können (siehe den Abschnitt über „große Evolutionssprünge“). Nach der zur Zeit gängigen Vorstellung ist es höchst wahrscheinlich, daß diese Organismen unseren gegenwärtigen photosynthetischen Bakterien, Cyanobakterien oder Blaualgen genannt, sehr ähnlich waren.

MOLEKULARE EVOLUTION

Auf der Suche nach einem hinreichend einfachen Experimentalsystem, welches trotz seiner Einfachheit möglichst viele Merkmale von Evolutionsprozessen wiederzugeben vermag, kommt man zwangsläufig zu immer kleineren Objekten. Entscheidend ist dabei, daß durch die Reduktion der biologischen Komplexität nicht die wesentlichen Merkmale der Lebensvorgänge verloren gehen. Versuche mit Bakterienkulturen wurden im letzten Jahrzehnt von Richard Lenski und Mitarbeitern erfolgreich in speziellen Flußreaktoren, sogenannten Chemostaten, unter kontrollierten Wachstumsbedingungen durchgeführt.⁴ Unter optimalen Wachstumsbedingungen gelingt es dabei, die Generationszeit bis auf etwa zwanzig Minuten zu reduzieren. Bakterien sind aber zu komplex, um den Verlauf von Evolutionsexperimenten auf molekularer Ebene interpretieren zu können. In der Tat finden wir in Form kurzketziger Ribonukleinsäuremoleküle (RNA) noch einfachere Objekte, welche im Reagenzglasversuch, das heißt in einem zellfreien Milieu, wie Organismen vermehrt werden können.⁵ Der Reproduktionsvorgang ist wie jeder andere natürliche Vorgang nicht ohne Fehler möglich und daher werden nicht nur korrekte Kopien der Ausgangsmoleküle sondern auch fehlerhafte Varianten gebildet. Diese Varianten weisen im allgemeinen von ihren Vorgängern verschiedene Fitneßwerte auf. Sind diese geringer als jene ihrer Vorgänger, so haben sie keine Chance sich in der Population weiter auszubreiten. Im Fall der Entstehung einer Variante mit höherer Fitneß kann der jeweilige Vorgänger verdrängt werden.

Die Leistungsfähigkeit der Selektion einer vorteilhaften Variante kann exakt berechnet und sehr leicht illustriert werden. Die Anreicherung eines neuen Genotyps in der Population, ausgedrückt durch seinen Bruchteil $x(t)$ an der Gesamtpopulation, läßt sich etwas vereinfacht in einen mathematischen Ausdruck kleiden:⁶

$$x(t) = \frac{x_0}{x_0 + (1-x_0) \exp(-\Delta kt)}$$

Hierin bezeichnen wir den Anteil der Variante zur Zeit $t=0$ mit x_0 und die Differenz in den Replikationsgeschwindigkeitskonstanten der vorteilhaften Variante und des Vorgängers mit Δk .⁶ Angenommen, die neue Variante hätte einen Selektionsvorteil von 10% ($k=1.0$, $k'=1.1$, $\Delta k=0.1$) und die Population bestünde aus 1000 Individuen, dann werden im Mittel 200 Verdopplungen oder Generationen verstreichen, bevor die Variante ihren Vorgänger verdrängt hat. Wird der Selektionsvorteil auf nur 1% verringert, steigt die notwendige Zahl an Generationen um eine Zehnerpotenz auf etwa 2000. Da die Selektionsvorteile erfolgreicherer Varianten in bereits etablierten Arten nur gering sein können, werden die eingangs genannten zehn- bis hunderttausend Generationen benötigt, um eine neue Variante durchzusetzen. Bei den Experimenten mit RNA-Molekülen im Reagenzglas gelingt es die Generationszeiten für kleine reproduzierfähige Moleküle bis auf Bruchteile von Minuten zu verringern. Dadurch ist die Zeitfrage kein Problem mehr, denn zehntausend Generationen werden dann in weniger als einer Woche durchlaufen. Die *in vitro* Evolution der RNA-Moleküle spiegelt dementsprechend die Evolution in der großen Welt im Zeitraffer wider.

Die Spiegelmannschen Experimente (Abb.2) haben unter anderem gezeigt, daß RNA-Moleküle im Reagenzglas vermehrt werden können und daß Evolutionsphänomene im Darwinschen

⁴ S.F. Elena, V.S. Cooper, and R.E. Lenski. Punctuated equilibria caused by selection of rare beneficial mutants. *Science* 272 (1996), S. 1802-1804.

⁵ Sol Spiegelman. An approach to the experimental analysis of precellular evolution. *Quart. Rev. Biophys.* 4 (1971), S. 213-253.

⁶ Die Anreicherung einer vorteilhaften Variante in einer Population ist hier vereinfacht wiedergegeben. Da jede neue Variante ihren Ursprung von einer einzigen Kopie nimmt ist der Prozeß stochastischen Schwankungen unterworfen und der hier angegebene Ausdruck gilt daher nur im Mittel. Der Unterschied in den Vermehrungsgeschwindigkeiten von Variante und Vorgänger, $\Delta k=k'-k$, geht als Differenz der in der chemischen Kinetik verwendeten Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten ein. Die mittleren Verdopplungs- oder Generationszeiten betragen dann: $\ln 2/k'$ beziehungsweise $\ln 2/k$.

Sinne, wie Selektion und evolutionäre Anpassung an die Umwelt, beobachtet werden, wenn man die Versuchsdauer über hinreichend viele Generationen fortsetzt. Bei diesen Versuchen nimmt die Vermehrungsgeschwindigkeit der RNA-Moleküle um Zehnerpotenzen zu. Die Darwinsche Evolution ist, wie diese Experimente zeigen, nicht an das Vorhandensein zellulären Lebens gebunden. Es genügen Moleküle, die zu Vermehrung und Mutation befähigt sind, und ein geeignetes Reaktionsmilieu, welches „Nahrung“ für diese Moleküle bietet, die zur Erzeugung von Nachkommen umgesetzt werden kann. Umfangreiche Untersuchungen der bei der Evolution im Reagenzglas wirksamen Mechanismen im Sinne der chemischen Kinetik wurden von Christoph Biebricher durchgeführt.⁷

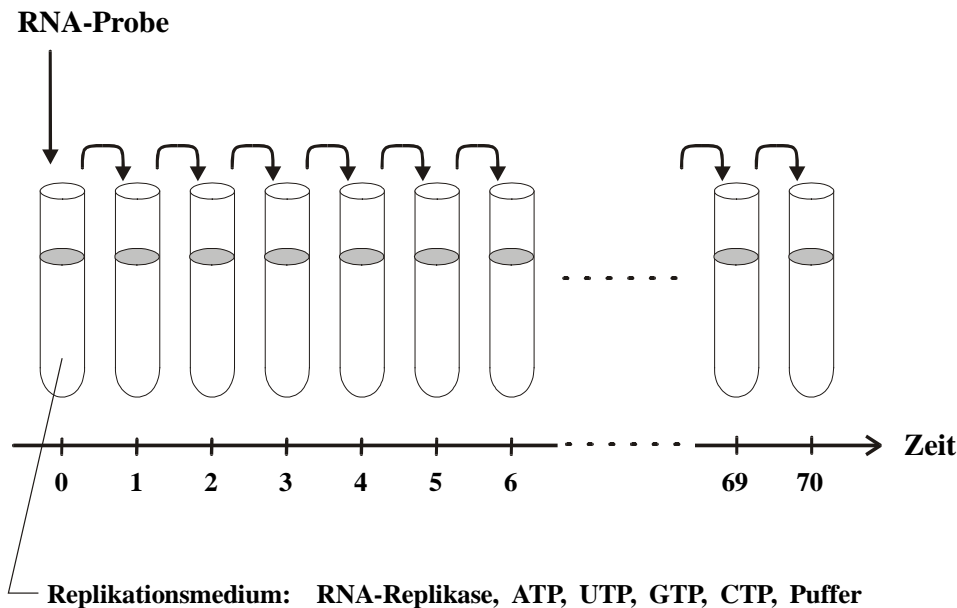


Abb.2: Evolution im Reagenzglas. In einer Serie von Reagenzgläsern wird eine Lösung vorbereitet, welche alles für die Vermehrung von RNA-Molekülen notwendige enthält: ein Protein, das die Vermehrung katalysiert (eine sogenannte RNA-Replikase), und die Bausteine für den Aufbau der neuen Moleküle. Wird ein von der Replikase spezifisch erkanntes RNA-Molekül in ein Reagenzglas mit dieser Lösung eingebracht, so setzt sofort RNA-Synthese ein. Nach Ablauf einer bestimmten Zeit wird eine kleine Probe in das nächste Reagenzglas mit frischer Lösung überimpft. Dieser Vorgang wird etwa einhundertmal wiederholt. Durch sukzessives Vermehren und Überimpfen von RNA-Molekülen werden jene Varianten ausgewählt, welche sich am raschesten replizieren. Es gelingt dabei Moleküle zu züchten, welche sich um Zehnerpotenzen rascher als ihre Vorfahren vermehren können.

Es genügt aber nicht, einen wenn auch noch so eleganten experimentellen Zugang zur Beschreibung eines Phänomens zu haben, man benötigt ebenso eine aussagekräftiges Theoriengebäude, denn, wie Peter Medawar so prägnant formulierte: „... *No (new) principle will declare itself from below a heap of facts.* ...“. Manfred Eigens Beitrag zur molekularen Evolution⁸ besteht in der Ausarbeitung einer Theorie, welche ihren Ausgang von der chemischen Reaktionskinetik nimmt. Diese Theorie der molekularen Evolution betrachtet Replikation und Mutation als parallele chemische Prozesse und konzentriert sich in der ursprünglichen Formulierung auf die quantitative Analyse von Selektionsvorgängen in Populationen mit asexueller Vermehrung (Ausweitungen der kinetischen Theorie auf diploide Organismen und die Berücksichtigung der bei sexueller Vermehrung obligaten Rekombination wurden erfolgreich durchgeführt). Entscheidend in diesem Konzept ist die

⁷ Christoph K. Biebricher. Darwinian selection of self-replicating RNA *Evolutionary Biology* 16 (1983), S. 1-52.

⁸ Manfred Eigen und Ruthild Winkler. *Das Spiel*. R.Piper & Co. Verlag, München 1975.

Darstellung der Replikations- und Mutationskinetik in einen abstrakten Raum der Nukleotidsequenzen, *Sequenzraum* genannt. Durch diese Formulierung wird, vorerst in formaler Hinsicht, der kombinatorischen Vielfalt der Nukleinsäuresequenzen Rechnung getragen. Stationäre Mutantenverteilungen in Populationen, *Quasispezies* genannt, bilden das genetische Reservoir bei der asexuellen Vermehrung.⁹

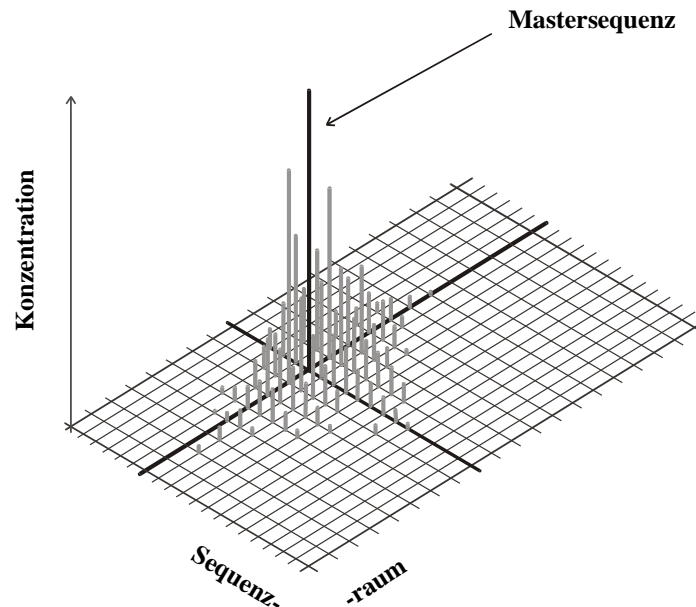


Abb.3: Die molekulare Quasispezies im Sequenzraum. Als Quasispezies wurde die stationäre Mutantenverteilung bezeichnet, welche im Sequenzraum um eine häufigste und zumeist auch fitteste *Mastersequenz* verteilt ist. Die Häufigkeit einzelner Mutanten in der Quasispezies wird ebenso durch ihre Fitneß bestimmt wie durch ihre Verwandtschaft zur Mastersequenz. Diese Verwandtschaft wird allgemein als Hammingabstand von der Mastersequenz ausgedrückt. Der Hammingabstand zweier Sequenzen zählt die Zahl der Positionen, in welchen sie sich unterscheiden, und ist gleichbedeutend mit der minimalen Zahl der Punktmutationen, welche benötigt werden, um eine Sequenz in die andere umzuwandeln. Ein Quasispezies besetzt einen Bereich im Sequenzraum, welcher als *Träger der Population* bezeichnet wird. Im nicht-stationären Fall wandert der Träger durch den Sequenzraum.

Ein wichtiges Verdienst dieser Theorie besteht unter anderem darin, gezeigt zu haben, daß die Mutationsrate nicht beliebig gesteigert werden kann, ohne daß die Stationarität der Mutantenverteilung verloren geht. Es gibt eine kritische Fehlerrate, oberhalb welcher der Vererbungsprozeß zusammenbricht. Oberhalb dieser *Fehlerschwelle* werden laufend so viele neue Mutanten gebildet, daß die Fitneß der besten, als *Mastersequenz* charakterisierten Variante nicht mehr ausreicht, um ihr „Überleben“ in den zukünftigen Generationen zu garantieren. Unter der vereinfachenden Annahme, daß die Genauigkeit der Replikation, ausgedrückt durch den Faktor q , welcher den statistischen Anteil an korrekt eingebauten Nukleotiden pro Position und Replikationereignis mißt und daher mit der Fehlerrate p im Zusammenhang $q=1-p$ steht, unabhängig von Nukleotid und Position in der Sequenz ist, kann die Fehlerschwelle durch einen einfachen Ausdruck für die minimale Genauigkeit, q_{\min} , beschrieben werden:

$$q_{\min} = \sqrt[n]{1/\sigma_m} .$$

⁹ Manfred Eigen und Peter Schuster. *The hypercycle. A principle of natural self-organization*. Springer-Verlag, Berlin 1979.

Die Größe σ_m , die sogenannte Superiorität der Mastersequenz, wird durch den gewichteten Quotienten der Fitneßwerte von Mastersequenz (k_m) und Rest der Population (\bar{k}) ausgedrückt: $\sigma_m = \frac{k_m}{\bar{k}}$. Je mehr die Mastersequenz den anderen Sequenzen in der

Population überlegen ist, umso mehr Fehler können toleriert werden. Im Grenzfall neutraler Evolution, in welchem alle Varianten gleiche Fitneß aufweisen und daher die Superiorität σ_m den Wert eins annimmt, kann eine stationäre Population nur toleriert werden, wenn keine Replikationsfehler vorkommen ($q=1$ oder $p=0$). Dies ist in der Wirklichkeit unmöglich und daher wandern sämtliche Populationen auf mehr oder minder zufälligen Pfaden durch den Sequenzraum.

Die Existenz der Fehlerschwelle wurde experimentell *in vivo* an Hand von RNA-Viren und *in vitro* am Beispiel der replizierenden RNA-Moleküle verifiziert. Im Fall der Viren ist es sehr schwierig zu entscheiden, ob sich Populationen tatsächlich in einem stationären Zustand befinden oder nicht. Der Begriff der Quasispezies wird deshalb zumeist für alle heterogenen Populationen angewendet, welche eine strukturierte Verteilung der Varianten um eine Mastersequenz herum erkennen lassen. Die Theorie der viralen Quasispezies zeigt unter anderem auch Wege zu neuen Strategien in der antiviralen Therapie auf.

LEBEN, KOMPLEXITÄT UND INFORMATION

Biologische Objekte sind durch Komplexität und Ordnung charakterisiert. Ihre Teile passen mit erstaunlicher Präzision zueinander. Beispiele für komplexe Objekte gibt es aber auch in der unbelebten Welt: etwa die atomar aufgelösten Strukturen einiger Festkörper wie Tonerden oder die als Supraleiter bei hohen Temperaturen bekannt gewordenen „keramikartigen“ Mischoxide. Es fehlt auch nicht an komplexen dynamischen Strukturen in der unbelebten Welt wie beispielsweise die periodischen Wolkenmuster in der Atmosphäre, die Konvektionsmuster beim einseitigen Erhitzen einer Flüssigkeit von unten, Bénard-Phänomen genannt, oder die sich spiralenförmig ausbreitenden Konzentrationswellen bei speziellen chemischen Prozessen wie der Belousov-Zhabotinskii Reaktion. Auch chaotische Dynamik und komplexe Raum-Zeit-Muster werden unter geeigneten Bedingungen beobachtet. Alle diese komplexen dynamischen Phänomene haben eine wichtige Eigenschaft mit Lebensvorgängen gemeinsam: sie sind sogenannte „dissipative Strukturen“ und daher von der Existenz eines Energieflusses abhängig. Eine nützliche Analogie bietet die Wassermühle, in welcher der Mahlvorgang oder die andere Arbeitsleistung der Mühle vom Fließen des Wassers abhängig sind. Versiegen die Quellen, dann kommt die Mühle zum Stillstand. Dem Höhenunterschied zwischen Zufluß und Abfluß am Mühlenrad entspricht dem Temperaturunterschied bei der Bildung von Wolkenmustern und beim Bénardphänomen oder der Unterschied in chemischer Energie bei der Belousov-Zhabotinskii Reaktion und bei den Lebensvorgängen.

Was zeichnet die Formen des Lebens vor den anderen komplexen Phänomenen aus? In erster Linie ist es die Reproduzierbarkeit im Detail eines jeden einmal erhaltenen Objektes. Noch so schöne Wolkenformationen oder die Spiralmuster in einer Petrischale können nach ihrem Verschwinden nicht mehr wiedererzeugt werden, denn mit der dissipativen Struktur ist auch ihre spezifische und individuelle Entstehungsgeschichte unwiederbringbar zerstört worden. Zum Unterschied von den unbelebten dissipativen Strukturen tragen alle Formen des Lebens eine in den Nukleinsäuren verschlüsselt aufgezeichnete Nachricht, aus welcher der betreffende Organismus unter geeigneten Bedingungen wiedererzeugt werden kann. In der Tat zieht sich diese immer wieder kopierte, modifizierte und umgestaltete Nachricht wie ein roter Faden von den ersten Anfängen des Lebens bis zu den heutigen lebenden Individuen. Die Gentechnik mit ihren heute gerade erahnbaren Möglichkeiten führt uns diese Reproduzierbarkeit der Lebensformen eindrucksvoll vor Augen: die Methode des „Klonens“ gestattet beispielsweise nicht nur die Synthese menschlicher Proteine in Bakterien sondern läßt auch die identische Reproduktion ganzer Organismen zu, wie das schottische Schaf

„Dolly“ belegt. Die Tatsache der Existenz verschlüsselter Botschaften, welche unter geeigneten Bedingungen wieder „zum Leben erweckt“ werden können, legt die Anwendung des ursprünglich in der Kommunikations- und Nachrichtentechnik entwickelten Begriffs der Information nahe. Ging es in der Nachrichtentechnik im wesentlichen um die Fehleranfälligkeit bei der Übermittlung verschlüsselter Botschaften, so tritt in der Biologie die Frage der Informationserzeugung als vordergründiges Thema neben die Analyse der Informationsverarbeitung.

Die biologische Information nimmt ihren Ausgang von der Eigenschaft der Nukleinsäuren auf molekularer Ebene „obligat kopierbar“ zu sein. Dadurch wird die maximal mögliche Komplexität in der Biologie durch die maximale Diversität der Nukleinsäuren begrenzt. Dies ist aber in der Realität keine wirkliche Einschränkung, denn die mögliche Vielfalt der Biopolymeren ist überastronomisch groß. Man berechnet leicht, daß es bereits mehr als 10^{300} verschiedene Polynukleotide der Kettenlänge 500 gibt. In der Natur und im Laborexperiment können jeweils nur ganz kleine Teile dieser großen Mengen an möglichen Sequenzen realisiert sein. Durch den Darwinschen Mechanismus werden unkorreliert Varianten erzeugt und aus der Fülle der Abwandlungen die günstigen ausgewählt. Populationen erkunden ihre Umwelt nach dem „Trial-and-error“ Prinzip und erzeugen dadurch Information über die Welt. Ein Hauptmerkmal der biologischen Evolution nach dem Darwinschen Prinzip ist die Dichotomie in Genotyp und Phänotyp: Alle Variationen erfolgen durch Mutation oder Rekombination der Genotypen, wogegen Selektion stets zwischen den einzelnen Phänotypen auswählt. Die Umsetzung der in den Genotypen in verschlüsselter Form kodierten Information zur Entwicklung der Phänotypen bildet daher die Basis des evolutionären Geschehens und eine Kenntnis der Beziehung zwischen Genotypen und Phänotypen ist unentbehrlich für jedes tiefergehende Verstehen der Biologie. Mit Ausnahme der einfachsten Fälle sind allerdings die Genotyp-Phänotyp-Beziehungen viel zu kompliziert, um beim heutigen Stand des Wissens analysiert werden zu können.

Bei den einfachen Organismen, den einzelligen Prokaryoten, ist in der Tat die Länge der Nukleinsäure im Genom ein geeignetes Maß für die Komplexität.¹⁰ In der Tat steigt die Länge der RNA oder DNA von den Evolutionsexperimenten im Reagenzglas von nicht einmal hundert bis zu einigen Millionen bei den Bakterien an. Die kleinsten zur Vermehrung befähigten RNA-Moleküle sind nur etwa 30 Nukleotide lang und besitzen als einzige Eigenschaft die Fähigkeit an die Replikase zu binden. Im Sinne des hier diskutierten Konzeptes halten wir fest, daß das Molekül „Information“ über das Enzymmolekül besitzt. Es ist auch zur Evolution im Darwinschen Sinne befähigt, vorausgesetzt, seine Umwelt enthält das ihm bekannte Protein. Viroide sind „nackte“ RNA-Moleküle, welche durch Schäden in der Zellwand in Pflanzenzellen eindringen und sich dort vermehren. Sie sind länger, im allgemeinen einige hundert Nukleotide lang, und haben eine kompliziertere Aufgabe zu lösen, da sie sich keiner spezifischen Replikase bedienen sondern die metabolische Maschinerie der Wirtszelle für ihre Reproduktion nützen. RNA-Viren haben Genomlängen von einigen Tausend bis zu einigen Zehntausend. Sie besitzen einige Gene, das heißt die genetische Information für ein paar Proteine mit spezifischen Aufgaben von der Ermöglichung des Eindringens der RNA in die Wirtszelle über die Replikation mit Hilfe einer spezifischen Replikase und der Synthese von Verpackungsproteinen bis zur Auflösung der Zelle unter Freilassung der Viruspartikel. Erst die Bakterien mit typischen Genomlängen von einigen Millionen Nukleotiden sind autonom in dem Sinne, daß ihre DNA die Information für einige Tausend Proteinmoleküle enthält, welche ihren Metabolismus einschließlich der für die Vermehrung notwendigen Zellteilung katalysieren und kontrollieren. Der weitere Weg zum Vielzellerorganismus ist durch zusätzliche Komplikationen gekennzeichnet. Wir erahnen heute erst und verstehen daher noch nicht im Detail, wie das genetische Programm der höheren Organismen die Phänotypen durch Differenzierung der Zellen und embryonale Entwicklung

¹⁰ Bei höheren Organismen ist die Genomlänge kein brauchbares Maß für die Komplexität und den Entwicklungsstand der Organismen. Wolfgang Wieser schlägt daher vor, sie beim Vielzeller durch die Zahl der differenzierten Zelltypen und bei den Wirbeltieren durch die als Anteil am Körpergewicht gemessene Gehirnmasse zu ersetzen. Wieser Wolfgang. A major transition in Dawinism. *TREE*. 12 (1997), S. 367-370.

hervorbringt. Von den einfachsten Systemen bis zum Vielzeller, Evolution, biologische Information und ihre Prozessierung sind und bleiben untrennbar miteinander verbunden.

MOLEKULARE EVOLUTION DER PHÄNOTYPEN

Seit der geglückten Vereinigung der Mendelschen Vererbungslehre mit dem Darwinschen Evolutionsprinzip in Populationsgenetik und „synthetischer Theorie“ wandte sich das Hauptinteresse der Evolutionsbiologen den Genen, der Verteilung ihrer Varianten, Allele genannt, und ihrer Kombination zu Genotypen oder Genomen zu. Die vergleichende Genomanalyse ermöglichte es den Stammbaum der biologischen Arten auf molekularer Basis und daher unabhängig von der Morphologie der Phänotypen rekonstruieren zu können. Besonders die in den letzten durch DNA-Sequenzanalyse in immer größeren Mengen erhaltenen Daten stellen die molekulare Phylogenie auf eine neue, noch besser fundierte Basis, da in zunehmenden Maße gesamte Genome miteinander verglichen werden können. Die Interpretation der Resultate der vergleichenden Genomanalyse zeigte, daß ein relativ großer Prozentsatz der Mutationen keine Auswirkungen auf die Selektion hat und daher als neutral charakterisiert wird. Motoo Kimura hat die Populationsgenetik um eine mathematische Beschreibung dieser neutralen Varianten erweitert. Er nannte seinen Ansatz „neutrale Theorie“ der Evolution und fand tatkräftige Unterstützung seines Modells durch die mit der Sequenzanalyse befaßten Molekularbiologen. Die Entdeckung von Zufallsdrift der Nukleotidsequenzen der DNA in Populationen wurde als „Non-Darwinian Evolution“ bezeichnet. Dieser Ausdruck wird im übrigen der tiefen Einsicht nicht gerecht, welche Charles Darwin in den Selektionsprozeß hatte:¹¹

„ ... This preservation of favourable individual differences and variations, and the destruction of those which are injurious, I have called Natural Selection, or the Survival of the Fittest. Variations neither useful nor injurious would not be affected by natural selection, and would be left either a fluctuating element, as perhaps we see in certain polymorphic species, or would ultimately become fixed, owing to the nature of the organism and the nature of the conditions. ...“

Dieser komplexe Sachverhalt läßt sich kaum präziser in einem einzigen Satz ausdrücken!

Wie schon im letzten Abschnitt angeklungen, fehlt der konventionellen Populationsgenetik ebenso wie der synthetischen Theorie ein adäquater Ansatz für die Rolle der Phänotypen und ihrer Entwicklung aus den durch Sequenzanalyse bekannten ihnen zugeordneten Genotypen. Um diesem Fehlbedarf Rechnung zu tragen wurde in den letzten Jahren ein Modell der Evolution entwickelt, welche die Beziehung von Genotyp und Phänotyp explizit berücksichtigt (Abb.4).

Beim gegenwärtigen Stand unseres Wissens kann ein derart umfassendes Evolutionsmodell nur in den allereinfachsten Fällen analysiert werden. Gerade von diesen Systemen können wir aber auch erwarten, daß sie uns gestatten, die grundlegendsten Merkmale des Lebens in vollem Detail zu untersuchen. Wir wollen daher die Evolution von Molekülen in zellfreien Laborsystemen genauer betrachten. Die Genotypen sind, wie in Abb.4 angeführt, die Sequenzen der RNA-Moleküle, die Phänotypen ihre räumlichen Strukturen. Der komplexe

¹¹ Charles R. Darwin. *The Origin of Species*. London 1859. Ausgabe Everyman's Library, Dent, Vol.811, London 1928, S. 81.

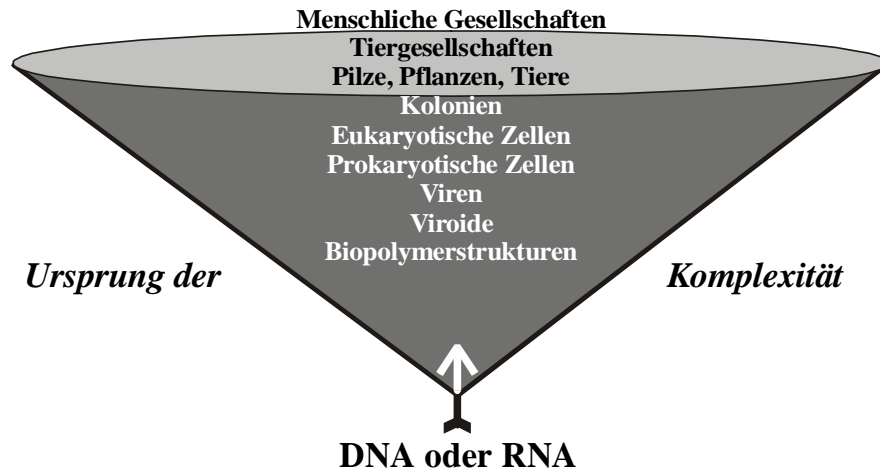
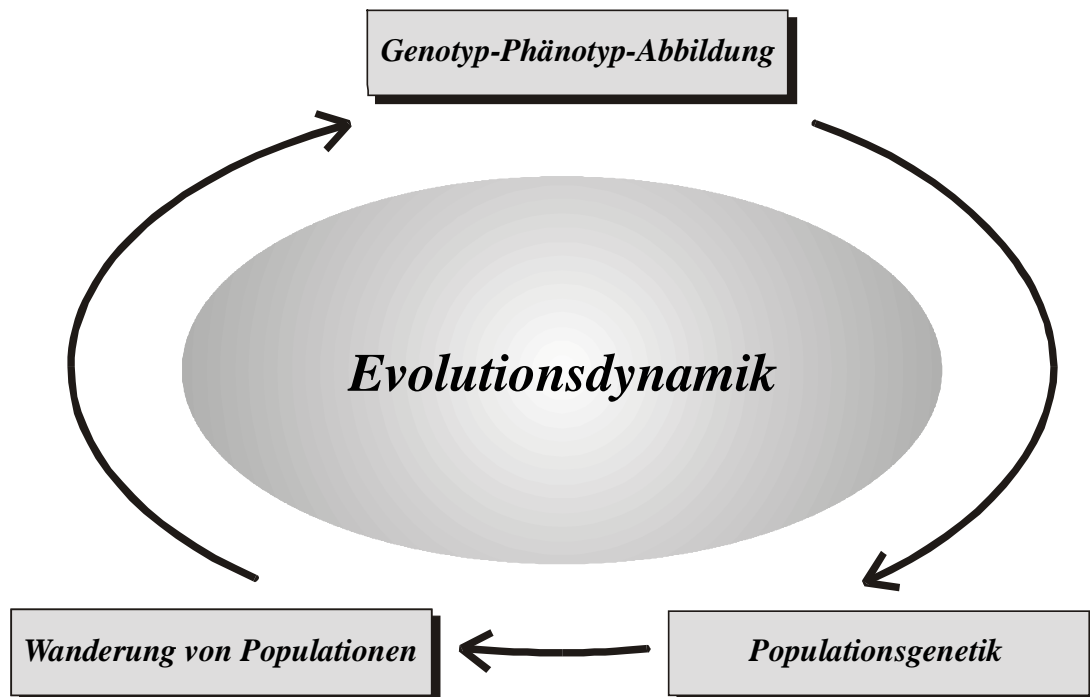
Phänotypen:**Genotypen:**

Abb.4: Ein Modell der biologischen Evolution. Der komplexe Vorgang wird gedanklich in drei einfachere Prozesse zerlegt. Die Abbildung der Genotypen auf die Phänotypen ist der Ursprung der biologischen Komplexität und bildet auch die Grundlage für die hierarchischen Strukturen der Organismen (Einzelheiten siehe Text).

Evolutionenprozess wird in drei einfachere Vorgänge zerlegt: die Ausbreitung von Genotypen in Populationen, die Wanderung von Populationen durch den Raum der Genotypen und die Entwicklung der Phänotypen aus den Genotypen, Genotyp-Phänotyp-Abbildung genannt. Die drei Pfeile beschreiben eine Form von zyklischer Kausalität in dem Sinn, daß jeder der drei Vorgänge die Eingabe für den nächsten im Zyklus bereitstellt. Durch die Entwicklung der

Phänotypen aus den Genotypen werden ihre Eigenschaften offenbar und diese bilden in Form der Fitneß die Parameter in den Gleichungen der Populationsgenetik. Die Populationsgenetik entscheidet über das Schicksal der den Phänotypen zugeordneten Genotypen und bestimmt auf diese Weise, präzise durch Entstehen und Aussterben von Varianten, die Wanderung der Populationen im Raum der Genotypen. Durch die Kenntnis der Wege, welche die Population zurücklegen, sind die Familien von Genotypen gegeben, welche die neuen Phänotypen entwickeln werden. Eine solche zyklische Kausalität, wie sie hier erkannt und beschrieben wurde, ist typisch für Selbstorganisationsprozesse.

Das Haupthindernis für ein tiefergehendes Verstehen der Evolutionsvorgänge bei höheren Organismen liegt eben gerade in der Komplexität der Beziehung zwischen Genotypen und Phänotypen. Diese nimmt, wie im vorigen Abschnitt erwähnt und später noch genauer besprochen, im Lauf der biologischen Evolution sprunghaft zu.¹² Nur im Fall der Optimierung von RNA-Molekülen kann die Genotyp-Phänotyp-Abbildung im molekularen Detail untersucht werden, da sie in diesem Fall auf die Beziehung zwischen RNA-Sequenzen und RNA-Strukturen reduziert wird. Trotz dieser drastischen Reduktion haben wir es aber immer noch mit einem sehr komplizierten Vorgang zu tun, denn die Voraussage der Faltung von Biopolymersequenzen zu dreidimensionalen Strukturen ist ein aktuelles und noch weitgehend ungelöstes Problem der Biophysik. Dessenungeachtet können aber vereinfachte Strukturmodelle zur Untersuchung von Sequenz-Struktur-Beziehungen herangezogen werden, welche einige wichtigen Merkmale der tatsächlichen Verhältnisse wiedergeben. Diese Merkmale sind: (i) Es gibt sehr viel mehr Sequenzen als Strukturen oder, mit anderen Worten ausgedrückt, die Abbildung der Genotypen auf die Phänotypen ist in hohem Maße redundant in dem Sinn, daß viele Genotypen denselben Phänotyp ausbilden. (ii) Verhältnismäßig wenige häufige Strukturen stehen vielen seltenen Strukturen gegenüber, die oft nur von einer oder einigen wenigen Sequenzen gebildet werden und daher in der Evolution keine Rolle spielen, da sie weder von der Natur noch im Evolutionsexperiment im Labor gefunden werden können. (iii) Um für jede häufige Struktur mindestens eine Sequenz zu finden, welche jene ausbildet, braucht nicht der gesamte Raum aller Sequenzen durchsucht zu werden; es genügt vielmehr eine kugelförmige Umgebung einer beliebigen Referenzsequenz zu betrachten, deren Radius sehr viel kleiner ist als der Radius des Sequenzraumes entsprechend der Länge der RNA-Moleküle.¹³ (iv) Sequenzen, welche in dieselbe Struktur falten, bilden neutrale Netze im Raum der Sequenzen aus. Neutrale Netze der häufigen Strukturen durchdringen den gesamten Sequenzraum. Die eben beschriebenen Regelmäßigkeiten in den Sequenz-Struktur-Beziehungen bilden die Grundlagen für die Optimierung von Biopolymeren durch evolutionäre Methoden. Ihre Konsequenzen für den gesamten Evolutionsprozeß können am besten durch Computermodelle studiert werden, da zur Zeit nur „Simulationsexperimente“ bis ins letzte molekulare Detail registriert und analysiert werden können.

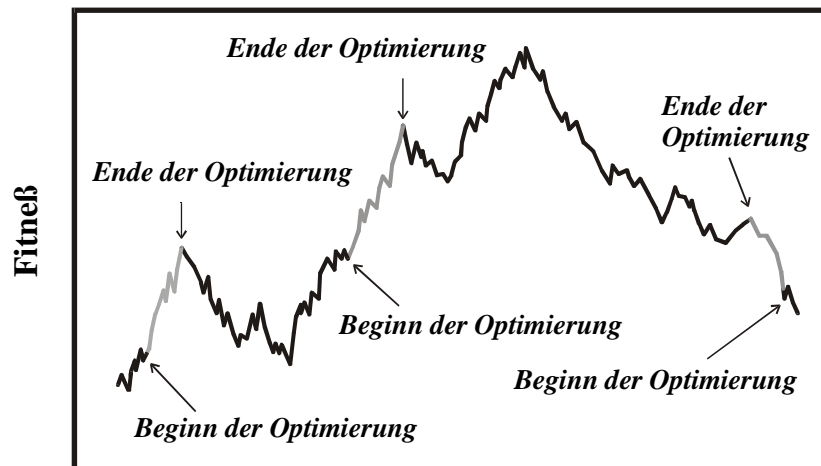
Im Fall der Optimierung von RNA-Molekülen kann das vollständige Modell der Evolutionsdynamik am Computer simuliert und analysiert werden. Diese „Computerexperimente“¹⁴ haben einige interessante Regularitäten an den Tag gebracht:

¹² Als Beispiele für ein detailliertes Studium dieses Themas nennen wir den Artikel, Peter Schuster. How does complexity arise in evolution. Nature's recipe for mastering scarcity, abundance, and unpredictability. In: *Complexity* 2/1 (1996), S. 22-30, und die Monographie, John Maynard Smith and Eörs Szathmáry. *The major transitions in evolution*. W.H. Freeman. Oxford, UK, 1995.

¹³ Abstände zwischen Sequenzen und auch der genannte Radius werden durch den „Hamming-Abstand“ ausgedrückt. Dies ist die Mindestzahl an Einzelnukleotidaustauschen oder „Punktmutationen“, welche erforderlich sind um eine Sequenz in eine andere umzuwandeln.

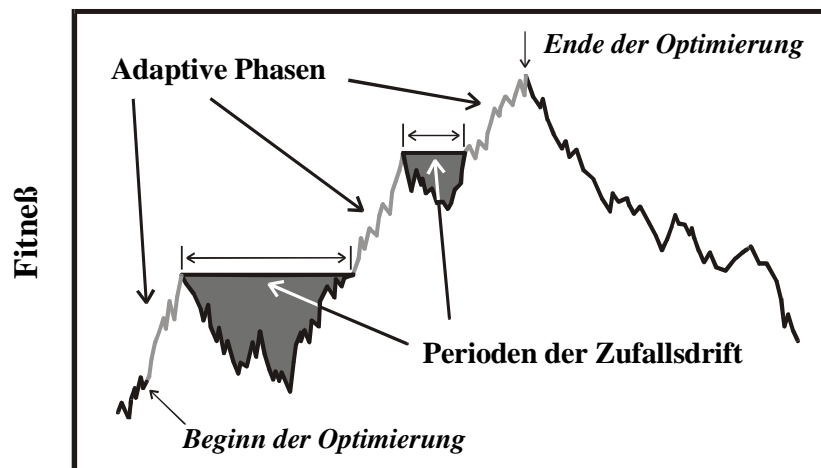
¹⁴ Ein Beispiel einer solchen aussagekräftigen Computersimulation der Evolution von RNA-Molekülen findet sich in der Originalarbeit, Walter Fontana und Peter Schuster. Continuity in evolution. On the nature of transitions. *Science* 280 (1998), S.1451-1455.

Optimierung in Abwesenheit selektiver Neutralität



Sequenzraum

Optimierung auf neutralen Netzwerken



Sequenzraum

Abb.5: Die Rolle neutraler Varianten bei der molekularen Evolution. Der Evolutionsvorgang wird als eine Wanderung von Populationen auf einer Fitneßlandschaft vorgestellt. Die Selektion verbietet Schritte mit abnehmender Fitneß. In Abwesenheit von neutralen Varianten kann die Population ganz kleine Täler überbrücken, da sie nicht aus einem einzigen Genotyp sondern aus einer „quasi-spezies“-artigen Verteilung nahe verwandter Varianten besteht. Die Optimierung endet daher stets auf dem nächsten höheren Fitneßgipfel. Im Fall ausgeprägter Neutralität ist jeder Fitneßgipfel Teil eines neutralen Netzwerkes, auf welchem sich die Population durch Zufallsdrift solange weiterbewegt bis sie in eine Gegend höher Fitneß gelangt ist, wo die nächste „Bergaufwanderung“ beginnt. Der Evolutionprozeß erscheint als eine Folge von raschen Phasen mit großem Optimierungserfolg, welche durch lange „quasi-stationäre“ Perioden konstanter mittlerer Fitneß unterbrochen sind. Unter günstigen Umständen kann die Population den höchsten Gipfel erreichen.

(i) Die Populationen bestehen nicht aus einem einzigen „besten“ Genotyp, sondern enthalten viele verschiedene Varianten, deren Häufigkeit im Sinne einer molekularen Quasi-Spezies¹⁵

¹⁵ Manfred Eigen, John S. McCaskill and Peter Schuster. The molecular quasi-species. *Advances in Chemical Physics* 75 (1989), S. 149-236.

sowohl durch ihre eigene Fitneß als auch ihren Verwandtschaftsgrad zum besten Genotyp bestimmt wird. Gibt es mehrere Genotypen höchster Fitneß, so tritt Zufallsdrift im Sinne der neutralen Evolution Motoo Kimura's auf.¹⁶ (ii) Der Fortschritt der Optimierung erfolgt auch unter perfekt kontrollierten Bedingungen nicht kontinuierlich sondern in Schritten. (iii) Der Optimierungsvorgang ist eine Folge von raschen Phasen mit großen Fortschritten, welche von langen quasi-stationären Perioden konstanter mittlerer Fitneß der Population unterbrochen sind. (iv) Die raschen Optimierungsphasen werden jeweils durch einen großen Schritt oder „diskontinuierlichen“ Übergang zwischen weit entfernten Phänotypen eingeleitet, auf den eine Kaskade von kleinen Schritten oder „kontinuierlichen“ Übergängen folgt. (v) Die quasi-stationären Phasen sind nur äußerlich statisch. Obwohl die mittlere Fitneß auf den Plateaus konstant bleibt, beobachten wir einen ständigen „Turnover“ der Genotypen beziehungsweise der Genotypen zusammen mit ihren Phänotypen gleicher Fitneß.

Die eben geschilderten Beobachtungen legen die folgende Interpretation nahe: Populationen erkunden rasch die in ihrer näheren Umgebung gelegenen Phänotypen durch „Trial-and-Error“ im Sinne des Darwinschen Mechanismus. Sind keine weiteren Verbesserungen durch kleine Schritte, „kontinuierliche“ Übergänge, mehr möglich, dann hängt die weitere Entwicklung vom Ausmaß der Neutralität im Raum der Sequenzen ab. In Abwesenheit neutraler Genotypen endet die Optimierung zumeist an einem lokalen Optimum der Fitneßlandschaft (Abb.5). Bei ausreichendem Neutralitätsgrad wandert die Population durch Zufallsdrift auf dem neutralen Netz weiter bis sie in einem anderen Bereich auf Phänotypen höherer Fitneß stößt. Dort setzt nach einem weiteren großen Schritt die nächste Kaskade kleiner Schritte im Sinne einer raschen Optimierungsphase ein. Unter günstigen Umständen kann die Population schließlich das globale Fitneßoptimum der Landschaft erreichen. Voraussetzung für den Erfolg der evolutionären Optimierung sind neben einer genügend großen Individuenzahl in der Population und einer geeigneten Mutationshäufigkeit ein ausreichend großer Neutralitätsgrad der Genotyp-Phänotyp-Beziehung. Die gegenwärtigen Kenntnisse über Proteine und RNA-Moleküle lassen ein hohes Maß an Struktur- und Fitneßneutralität in der Natur erkennen und wir können daher erwarten, daß die geschilderten Merkmale auch für die Evolution von Organismen gültig sind. Ein besonders eindrucksvolles Beispiel für Neutralität in der Natur bietet die auf einem Vergleich der Sequenzen funktionsidentischer Moleküle basierende Rekonstruktion des Stammbaumes der biologischen Arten.

LERNEN VON DER NATUR

Fast alle Prognosen über die Entwicklung von Technik, Medizin und Umwelttechnologie im nächsten Jahrhundert heben die Bedeutung von natürlichen oder künstlich abgewandelten Biomolekülen für Wirtschaft und Gesellschaft hervor, da diese effizienter, spezifischer und weniger umweltbelastend sind als die gegenwärtig hauptsächlich verwendeten Produkte der chemischen Industrie. Für den Chemiker und den Biotechnologen der Zukunft stellt daher die Synthese maßgeschneiderter neuer Wirk-, Wert- und Werkstoffe auf Biopolymerbasis eine der größten Herausforderungen dar. Naheliegend wäre es, geeignete Moleküle unter Ausnutzung des gegenwärtigen biophysikalischen Wissens um Strukturen und Eigenschaften von Molekülen zu konzipieren oder zu „designen“. Eine solche Methode des „rationalen Designs“ ist zumindest zur Zeit noch nicht erfolversprechend, da die heutigen Kenntnisse für diese Zwecke noch nicht ausreichen. Andererseits hat es die Natur offenbar geschafft, höchst effiziente Biomoleküle für hochspezifische Aufgaben zu entwickeln. Es ist daher

¹⁶ Motoo Kimura, The neutral theory of molecular evolution. Cambridge, UK, 1983, Cambridge University Press.

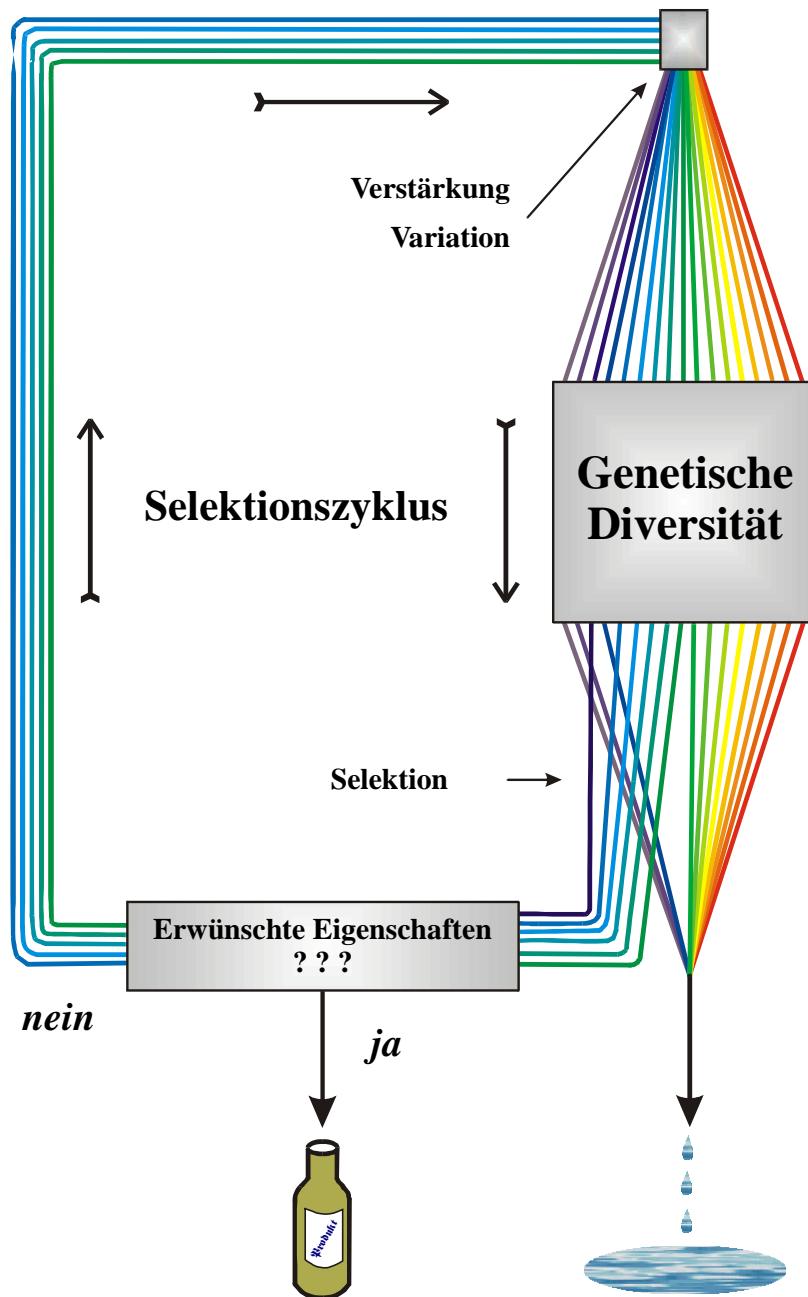


Abb.6: Die Methode der evolutionären Optimierung von zur Replikation befähigten Biopolymeren. Dieses Verfahren wurde und wird mit großen Erfolg zur Herstellung maßgeschneiderter RNA-Moleküle verwendet.

naheliegender, die Optimierungsmethode der Natur zu kopieren, um Moleküle mit vorgegebenen Eigenschaften zu erzeugen. Dabei bietet sich gleichzeitig die Möglichkeit, eines der wichtigsten Prinzipien des Lebens, die Optimierung von Molekülen, genauer zu erforschen.

Überläßt man RNA-Moleküle unter Replikationsbedingungen sich selbst, so bilden sie unter der Wirkung der natürlichen Auslese die sich am effizientesten vermehrenden Varianten. Für viele Zwecke, vor allem aber für den Einsatz der Moleküle in Technik und Medizin, sind optimale „Replikatoren“ nicht gerade die Wunschkandidaten. Um der Evolution andere Optimierungskriterien aufzuerlegen, muß die natürliche Auslese modifiziert werden. Dabei

bedient man sich im derselben Methode wie die Tier- und Pflanzenzüchter: durch Intervention wird nur eine durch Aussortieren beschränkte Auswahl der Nachkommen in die nächste Generation transferiert. In Abb.6 zeigen wir das Prinzip des „Designs“ und der Optimierung von Molekülen mit Hilfe evolutionärer Techniken. Es basiert auf der wiederholten Anwendung von Selektionszyklen. Ein Zyklus umfaßt die drei Phasen: Verstärkung, Variation und Selektion. Verstärkung von Nukleinsäuremolekülen durch Vermehrung ist heutzutage ein Routinevorgang. Es stehen verschiedene „Replikationsassays“ zur Verfügung, welche auch in Molekularbiologie und Gentechnik laufend verwendet werden. Diversifikation der Genotypen in den Populationen wird im wesentlichen durch zwei Methoden erzeugt: (i) Replikation mit künstlich erhöhten Fehlerraten und (ii) Zufallssynthese. Für die Zufallssynthese werden chemische Syntheseautomaten verwendet, welche in Abwesenheit einer programmierten Steuerung der Synthese die Nukleotide wahllos in die wachsende Kette einbauen. Populationsgrößen von bis zu 10^{15} Molekülen können problemlos gehandhabt werden. Dies hat zur Konsequenz, daß auch die Zahl der verschiedenen Genotypen in einer Population mit 10^{15} beschränkt ist. Der Selektionsschritt ist das eigentliche Problem der evolutionären Techniken. Hier sind Intuition und Experimentiergeschick gefragt. Als Beispiel nennen wir eine sehr erfolgreiche Methode zur Erzeugung von Molekülen, welche fest und hochspezifisch an vorgegebene Strukturen binden, die sogenannte SELEX Methode. Durch Verankern einer Zielstruktur an einer Chromatographiersäule gelingt es, die geeigneten Kandidaten aus der Lösung zu „fischen“, da sie auf Grund der erwünschten Bindungseigenschaften an der Säule hängen bleiben. Ablösung durch ein anderes Lösungsmittel gestattet das Einschleusen der best geeigneten Moleküle in die nächste Selektionsrunde. Wenn die erwünschten Eigenschaften erhalten wurden oder wenn keine weiteren Verbesserungen mehr möglich sind, ist das Optimierungsexperiment beendet.

Beeindruckende Erfolge wurden bis jetzt mit RNA-Molekülen erzielt. Für sehr viele und sehr verschiedene Zielstrukturen wurden optimal bindende RNAs, sogenannte „Aptamere“ gezüchtet. Durch andere Selektionstechniken, welche mit Hilfe von chemischen „Markern“ arbeiten, war es möglich, Ribozyme für eine große Zahl von chemischen Reaktionen herzustellen. Das auf diese Weise erkundete Repertoire von spezifischen Katalysatoren und ihre verhältnißmäßig einfache Zugänglichkeit durch Evolutionsprozesse läßt die Weiterentwicklung einer einmal entstandenen RNA-Welt als sehr plausibel erscheinen. Ferner ist es auch gelungen, RNA-Moleküle zu züchten, welche gegenüber der Spaltung durch spezifische Enzyme, sogenannte Ribonukleasen, resistent sind.

Die Erfolge der Züchtung von Molekülen und insbesondere die Leichtigkeit, mit welcher sich RNA-Moleküle für bestimmte vorgegebene Aufgaben erzeugen lassen, unterstreichen die Bedeutung der im vorigen Abschnitt diskutierten Eigenschaften der Genotyp-Phänotyp-Abbildung von RNA-Molekülen. Ohne die hohe Redundanz der Sequenz-Struktur-Relationen wären Populationen mit 10^{15} verschiedenen Molekülen viel zu klein um erfolgreiche Suchen im Raum der Genotypen durchführen zu können. Der Erfolg der Optimierung hängt nicht wesentlich vom Anfangsmolekül ab: Zufallssequenzen sind genau so gut geeignet wie natürliche Moleküle. Ohne ein hohes Maß an Neutralität, welche die Ausbildung ausgedehnter neutraler Netzwerke unterstützt, kann man sich eine erfolgreiche Optimierung von Eigenschaften auf den stark zerklüfteten Landschaften der Biopolymeren gar nicht vorstellen.

GROSSE EVOLUTIONSSPRÜNGE

Der Darwinsche Mechanismus vermag zwar Erklärungen für die in der Natur beobachteten vielfältigen und beeindruckenden feinen Anpassungen zu geben. Er hat jedoch keine Erklärung für die Natur der großen Evolutionssprünge bereit, welche maßgeblich für die Entwicklung der hierarchischen Strukturen der biologischen Objekte waren. John Maynard Smith stellt in seinem Buch sieben derartige große Sprünge zusammen, welche Meilensteine auf dem Weg der Biologie von der präbiotischen Welt bis zum Menschen markieren.¹² Wir fassen sie in der Tabelle zusammen. Mit Ausnahme des ersten großen Sprunges, den wir bereits im Abschnitt über die RNA-Welt behandelten, haben alle anderen großen Sprünge ein gemeinsames Merkmal: mehrere zur Replikation und Darwinschen Evolution befähigte Einheiten, Moleküle, Zellen oder Individuen, schließen sich zu einem neuen Ganzen auf der nächst höheren Ebene zusammen. Diese neuen Einheiten sind die aus sehr vielen Molekülsorten bestehende Zelle, die aus mehreren prokaryotischen Zellen bestehende Eukaryotenzelle, der Vielzellerorganismus beziehungsweise die tierische oder menschliche Gesellschaft. Alle großen Sprünge der Evolution haben daher auch ein Merkmal gemeinsam: eine Anzahl von sonst miteinander in Konkurrenz stehenden Elementen wird zu einer kooperierenden funktionellen Einheit vereinigt, wobei die einzelnen Elemente fürs erste und unter Umständen auch späterhin ihre Autonomie zum Teil behalten. Eine zumindest teilweise Aufgabe der Autonomie ist unverzichtbar, da sonst keine neuen komplexeren Einheiten entstehen können. Diese These kann man sehr leicht durch Fakten unterstützen: Wenn die Integration in ein größeres Ganzes durch einen Verzicht auf Teile der Autonomie zustande kommt, dann muß es auch Situationen geben, in denen aberrante Elemente ihre frühere, ihrem Wesen nach vollständige Autonomie erfolgreich zurückfordern. In der Tat gibt es diese „Abweichler“ auf allen Ebenen: „Jumping genes“, die sich in Form von „Selfish-DNA“ unabhängig vom Rest des Genoms vermehren, Viren, die den Zellverband verlassen, um sich auf eigene Faust und fast immer gegen die früher eigene Zelle, dem nunmehrigen Wirt durchzuschlagen, Zellen, die ihren Verband im Organ oder Gewebe verlassen, um sich als Tumoren ungehindert zu vermehren, und schließlich asoziale Individuen, die zu ihrem eigenen Vorteil aus den gesellschaftlichen Regeln ausbrechen. Die Frage, die uns nunmehr beschäftigen wird, zielt auf das Zustandekommen der großen Sprünge in der Evolution ab, welche eine neue hierarchische Ebene erschließen

Tabelle: Sieben große Evolutionssprünge

1. Der Ursprung der molekularen Replikation
2. Der Ursprung der Translation und des genetischen Codes
3. Der Ursprung der prokaryotischen Zellen
4. Der Ursprung der eukaryotischen Zellen
5. Der Ursprung multizellulären Lebens
6. Der Ursprung der Tiergesellschaften
7. Der Ursprung des Menschen und der menschlichen Gesellschaften

Schon vor etwa zwanzig Jahren wurde ein Mechanismus für derartige Übergänge beim Ursprung des Lebens, bei der Entwicklung höherer Organismen sowie bei der Entstehung organisierter Gesellschaften vorgeschlagen.^{12,17} Er durchläuft, wie in Abb.7 illustriert, vier

¹⁷ Eigen Manfred and Peter Schuster. *The hypercycle. A principle of natural self-organization*. Springer-Verlag Berlin 1979 und Eigen Manfred and Peter Schuster. Stages of emerging life. Five principles of early organization. *J. Mol. Evol.* 19 (1982), S. 47-61.

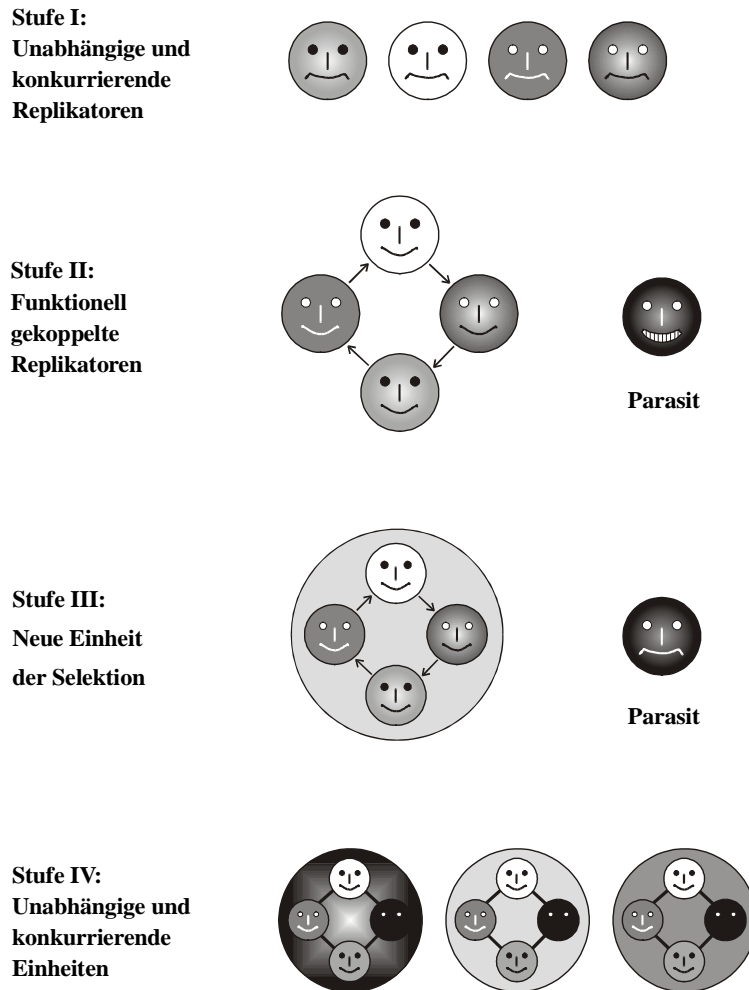


Abb.7: Ein einfaches Modell eines Mechanismus zur Erklärung der großen Evolutionssprünge. Unabhängige und in Konkurrenz stehende Elemente werden durch funktionelle Kopplung zu einer Einheit vereinigt, in welcher sie miteinander kooperieren. Durch Abgrenzung von der Umgebung entsteht ein neues replikationsbefähigtes System auf dem nächst höheren hierarchischen Niveau, welches durch den Darwinschen Mechanismus weiter optimiert wird.

einzelne Stufen: (i) Zu Beginn liegen eine Reihe von miteinander konkurrierenden Elementen vor, welche ihre Koexistenz beispielsweise dem gemeinsamen Ursprung aus einer stationären Mutantenverteilung vom Typ einer Quasi-Spezies verdanken. (ii) Die unabhängigen und in Konkurrenz stehenden Elemente werden durch Prozesse, welche sie untereinander verknüpfen, in gegenseitige Abhängigkeit und zur Kooperation gebracht. Ein möglichst einfacher Mechanismus, welcher dies bewerkstelligen kann, besteht in der Ausbildung eines „Hyperzyklus“⁹, in dem der Reproduktionserfolg jedes Kooperationspartners von seinem Vorgänger im Zyklus abhängt.¹⁸ Aus den vormalig unabhängigen Partnern ist eine neue funktionelle Einheit entstanden. (iii) Die funktionell miteinander verknüpften Elemente werden zu einer, von der Umwelt durch Barrieren getrennten neuen Einheit verbunden. Diese Barrieren können räumlicher Natur sein wie beispielweise Zellmembranen, Zellwände, Rinden oder Häute. Sie können aber auch Abgrenzungen sein, welche die Kommunikation

¹⁸ Der Hyperzyklus bietet ein anschauliches Beispiel zyklischer Kausalität. Jedes Element hängt funktionell von seinem Vorgänger in einer kreisförmigen Anordnung aller Elemente ab. Durch den Kreisschluß entsteht ein dynamisches System mit einer neuen Eigenschaft, welche darin besteht, daß die Partner nunmehr kooperieren und das vorher bestehende Konkurrenzverhalten völlig unterdrückt ist.

mit fremden Individuen limitieren oder verhindern, wie Konventions- oder Sprachbarrieren. (iv) Nach erfolgter Abgrenzung von der Umwelt können die neuen Einheiten wieder variiert und einem Selektionsdruck ausgesetzt werden. Der Darwinsche Mechanismus setzt wieder ein und führt zu Optimierung, aber nunmehr auf einer hierarchisch höheren Ebene.

Die kritische Phase in dem oben genannten Mechanismus ist Stufe (ii): Die Entwicklung der kooperierenden Einheit erfordert einen zusätzlichen Aufwand für alle Beteiligten. Dieser zusätzliche Aufwand geht auf Kosten der Ressourcen für die Reproduktion und dies bedeutet weniger Nachkommen für die Kooperationspartner. Bevor die neue Einheit vollständig ausgebildet ist, haben die kooperierenden Elemente noch keinen Vorteil wohl aber einen Selektionsnachteil gegenüber den unbeteiligten Konkurrenten. Die Situation verschlimmert sich noch dadurch, daß die nicht an der Kooperation beteiligten Elemente die Vorteile des eben entstehenden neuen Systems in der Art von Parasiten nutzen können, ohne ihren Beitrag zum Gelingen des Vorhabens zu leisten. Erst nach Ausbildung von Systemgrenzen in der Stufe (iii) wird es für die Parasiten schwieriger bis unmöglich, die entstandene Einheit auszubeuten. Die Bildung einer Abgrenzung ist daher ein unverzichtbarer Bestandteil des diskutierten Modells.

Wie kann es dann aber überhaupt zu großen Evolutionssprüngen kommen, wenn deren Start so große Schwierigkeiten bereitet? Die biologische Evolution weist in der Tat nur wenige solche Sprünge auf und diese waren vermutlich auch an das Zusammentreffen mehrerer günstiger Umstände gebunden.¹² Beispielsweise kann eine Periode des Überflusses an Energie oder stofflichen Ressourcen die Anfangsnachteile einer zusätzlichen Aufwendung für die Kooperation minimal gestalten und dadurch wird der Selektionsnachteil der Kooperationspartner gegenüber den unbeteiligten Elementen vernachlässigbar klein. Dessenungeachtet ist die Entstehung einer neuen Einheit aber auch an Voraussetzungen im Funktionsrepertoire der Elemente geknüpft, welche eine Kooperation erst ermöglichen. Solche Voraussetzungen sind beispielsweise die Befähigung zur biochemischen Katalyse in der molekularen Evolution bei der Entstehung des genetischen Codes und der Translationsmaschinerie, die Befähigung zum interzellulären Signalaustausch bei der Entwicklung der Vielzellerorganismen oder die Befähigung zur Kommunikation der Individuen bei der Entstehung von Gesellschaften. Zum Unterschied von der Darwinschen Evolution stehen wir aber bei der Erforschung des Mechanismus der großen Evolutionssprünge ganz am Anfang. Erst nach weiteren Fortschritten in Molekular-, Zell-, Entwicklungs- und Evolutionsbiologie wird es möglich sein, dieses fundamentale Kapitel der Lebensentstehung im erforderlichen Detail zu analysieren und zu verstehen.