

Selbstorganisation molekularer Systeme und die Evolution des genetischen Apparats

Von Hans Kuhn^{[*][**]}

In dieser Arbeit wird versucht, Wege zur Selbstorganisation molekularer Systeme zu finden. Die Aufgabe besteht nicht darin, den erdgeschichtlichen Weg der Evolution zu rekonstruieren, sondern ein Modell zu beschreiben, dessen experimentelle Prüfung die für die Evolution wichtigen Prinzipien besser erkennen lassen sollte. Die Schwierigkeit, die Entstehung von Lebewesen als physikalisch-chemische Erscheinung anzuerkennen, die tief verwurzelte Vorstellung, ein System von der Komplexität des genetischen Apparats könne niemals das Produkt des Zufalls sein, hat das philosophische Denken stark beeinflusst. Die vorliegende Arbeit soll auch ein Versuch sein, dieses psychologische Problem dadurch zu überwinden, daß man einen Modellweg aus vielen leicht überschaubaren Schritten systematisch verfolgt. Dadurch wird ein Vorgang verständlich, den man nicht gesamthaft überblicken kann und der daher der gewohnten Vorstellung fremd ist.

1. Problemstellung

Es ist unklar, wie sich die ersten biologischen Systeme bilden konnten, aus denen im Verlauf der weiteren Evolution die Vielzahl der Organismen entstand^[1-6]. Solche Systeme mußten bereits die Eigenschaft haben, sich selbst zu reproduzieren, und das ist nur möglich, wenn sie schon eine beträchtliche Komplexität besaßen. Sie mußten bereits einen Mechanismus haben, der wie der genetische Apparat der heutigen Organismen mit raffinierter Strategie arbeitet. Wie konnten solche Systeme entstehen? Reichen die Gesetze der physikalischen Chemie aus, um diesen Vorgang zu verstehen, oder muß man noch unbekannte Prinzipien postulieren? Angenommen, die Entstehung des Lebens kann als physikalisch-chemischer Prozeß beschrieben werden: findet dieser Prozeß überall statt, wo geeignete Umweltbedingungen herrschen, oder handelt es sich um einen Prozeß von unbeschreiblich kleiner Wahrscheinlichkeit, der nun aber auf der Erde doch einmal aufgetreten ist?

Im folgenden wird von der Hypothese ausgegangen, daß die Entstehung des Lebens ein physikalisch-chemischer Prozeß ist, der unter geeigneten Bedingungen mit Notwendigkeit eintritt. Es sind dann zwei Probleme zu lösen: Erstens ist diese Hypothese zu begründen. Wenn sie richtig ist, dann ist das intuitive Widerstreben, sie anzuerkennen, eine psychologische Schwierigkeit, und es ist die zweite Aufgabe, diese Schwierigkeit zu überwinden.

Möglichkeiten zur Bildung selbstorganisierender Systeme sind von Mathematikern (*v. Neumann*^[7], *Turing*^[8], in neuer Zeit *Ulam*^[9]) betrachtet worden. Die Suche nach allgemeinen Prinzipien, die für die Entstehung selbstorganisierender Systeme wichtig sind, ist Gegenstand der Arbeiten von *Prigogine*^[10] und *Katchalsky*^[11] und insbesondere der umfassenden Theorie von *Eigen*^[12] über die Selbstorganisation der Materie und die Evolution von Makromolekülen.

Wir gehen auf eine etwas andere Weise vor: wir versuchen, einen Modellweg zu finden, auf dem man sich einen Mechanismus, wie den genetischen Apparat, entstanden denken kann. Der Modellweg besteht aus vielen kleinen Schritten. Jeder Schritt folgt aus dem vorangehenden, indem man die Frage stellt: welches Verhalten des Systems erscheint als das Naheliegendste. Man erfindet mögliche Wege, schätzt die notwendigen Zeiten ab und wählt die schnellste Möglichkeit als den jeweils nächsten Schritt (Abb. 1). Auf diese

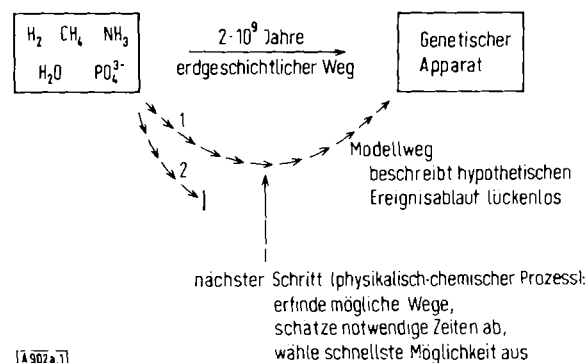


Abb. 1. Erdgeschichtlicher Weg der Evolution und Modellwege aus vielen physikalisch-chemischen Einzelschritten. Ein Modellweg muß den hypothetischen Ereignisablauf als lückenlose Kausalkette beschreiben. Sonst kann nicht beurteilt werden, ob der Weg einen sinnvollen Ansatz darstellt. Modellweg 1 führt zu einem System mit genetischem Apparat. Modellweg 2 in eine Sackgasse.

Weise tastet man sich durch spielerische Variationen zu sinnvoll erscheinenden Modellwegen vor und läßt sich überraschen, wohin dieses Verfahren führt und ob der Denkansatz fruchtbar sei.

Jeder Schritt ist ein üblicher physikalisch-chemischer Prozeß. Man versucht nicht, verallgemeinernde Konzeptionen für Selbstorganisation und Evolution zu finden. Man erwartet umgekehrt, am speziellen Fall des Modellsystems die entscheidenden Gesichtspunkte besonders deutlich zu erkennen. Man hofft, in der skizzierten Weise sozusagen blindlings und automatisch zu selbstorganisierenden und

[*] Prof. Dr. H. Kuhn
Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie
34 Göttingen-Nikolausberg, Postfach 968

[**] Erweiterte Fassung eines am 29. Januar 1971 vor dem Ortsverband Marburg der GDCh gehaltenen Vortrags. – Frau Dr. Jutta Peters danke ich für viele Literaturhinweise.

selbstreproduzierenden Systemen zu gelangen und zu verstehen, wie sich der bekannte genetische Apparat in der erdgeschichtlich verfügbaren Zeit von etwa $2 \cdot 10^9$ Jahren bilden konnte.

Unser Vorgehen ist analog zum Vorgehen in der Quantenchemie; dort versucht man durch Erfinden geeigneter Testfunktionen als Approximationen von Wellenfunktionen zu einem Verständnis der chemischen Bindung zu gelangen. In der Quantenchemie haben sich sehr spekulative Testfunktionen, wie sie z.B. dem Hückelschen Konzept der π -Elektronen zugrunde liegen, als außerordentlich fruchtbar erwiesen, und das ermutigt zur Diskussion spekulativer Modellwege für ein biologisches Problem.

Die psychologische Schwierigkeit, einen so genial arbeitenden Mechanismus wie den genetischen Apparat als Produkt des Zufalls anzuerkennen, hofft man durch systematisches Verfolgen der vielen Einzelschritte zu überwinden: Jeder Schritt ist für sich leicht überschaubar, und die psychologische Schwierigkeit ergibt sich dadurch, daß im Evolutionsprozeß wegen der Vielzahl der Schritte und der Vielzahl der Individuen die Vorgänge in ihrer kausalen Verkettung nicht mehr insgesamt überblickt werden können.

Der Selektionsprozeß (*Darwins survival of the fittest*) erscheint am physikalisch-chemischen Einzelschritt als Selbstverständlichkeit, und am einfachen Modell, wo man weit vom Gleichgewicht entfernt ist, sieht man unmittelbar, daß die häufig geäußerte Ansicht, ein System könne sich nicht von selbst organisieren, weil nach der Thermodynamik ein abgeschlossenes System dem Zustand größter Unordnung zustrebe, nicht richtig sein kann.

Es ist zu fordern, daß ein Modellweg den hypothetischen Ereignisablauf lückenlos beschreibt. Viele Annahmen über Einzelschritte, die auf den ersten Blick sinnvoll erscheinen, führen in Sackgassen (Abb. 1), die nur bei konsequenter Weiterführung der Kausalketten hypothetischer Schritte als solche erkannt und vermieden werden.

Man darf nicht erwarten, daß ein sinnvoll erscheinender Phantasieweg mit dem tatsächlichen, d.h. erdgeschichtlichen Weg übereinstimmt, aber durch Aufzeigen auch nur einer Folge kausal zusammenhängender hypothetischer Schritte, die zu einem System mit genetischem Apparat hinführt, ist im Prinzip gezeigt, daß die Entstehung biologischer Organismen auf physikalisch-chemischer Grundlage gedeutet werden kann. Durch die experimentelle Überprüfung der Schritte des Modells kann man hoffen, der tatsächlichen Entwicklung auf die Spur zu kommen.

Ein sinnvoller Modellweg muß zu einem Verständnis der Entstehung des genetischen Apparats führen, einem äußerst komplexen System, das auf folgendem beruht^[13]: Die Information für den Aufbau eines Organismus ist in der DNA-Doppelhelix als Sequenz von Nucleinbasen gespeichert. Die Doppelhelix repliziert, dadurch wird die Information vervielfacht, und aus einem Organismus können viele gebildet werden (Replikation, Abb. 2a). Die Information, die in irgendeinem Abschnitt der DNA enthalten ist, wird auf die Messenger-RNA umgeschrieben (Transkription, Abb. 2b), und an der Messenger-RNA erfolgt die Übersetzung der Information aus einer Schrift

aus vier Buchstaben (den vier Nucleinbasen A, U, G, C) in eine Schrift aus 20 Buchstaben, den Aminosäuren (Translation, Abb. 2c). Die Aminosäuremoleküle hängen an den für sie charakteristischen Transfer-RNA-Mole-

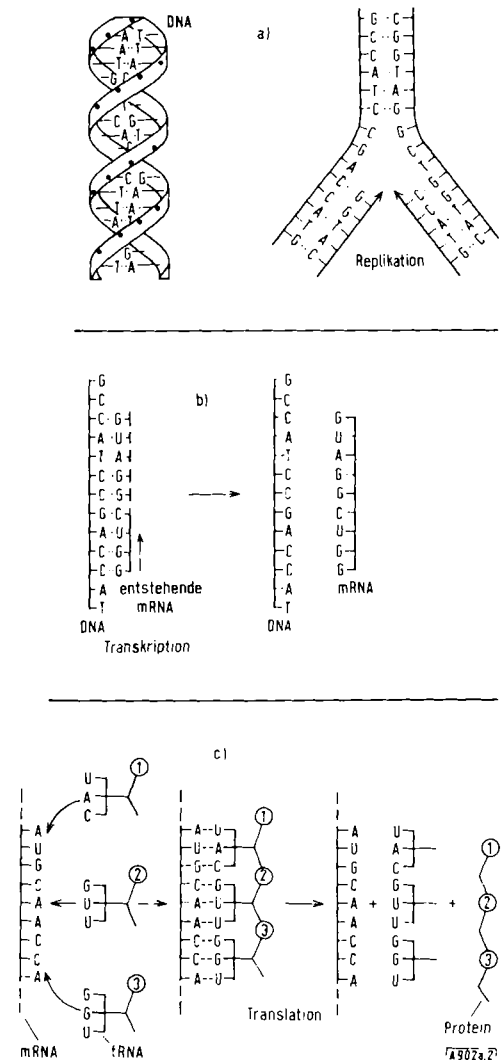


Abb. 2. Genetischer Apparat.

a) DNA-Doppelstrang (C = Cytosin, G = Guanin, T = Thymin, A = Adenin). Replikation eines DNA-Strangs durch Enzymsystem (Replikase). Komplementäre Basen sind T und A, sowie G und C.

b) Bildung der Messenger-RNA (mRNA) an der Matrize eines DNA-Strangs durch Enzymsystem (Transkriptase). In der Messenger-RNA ist die Base Thymin durch Uracil (U) ersetzt.

c) Proteinbiosynthese am Ribosom. Transfer-RNAs (tRNA) für Aminosäuren 1, 2, 3 mit Anticodontriplekt, das für die Aminosäure charakteristisch ist. Orientierung der Triplets an der Messenger-RNA, Synthese des Proteins. Freisetzung der tRNAs ohne Aminosäuren und der Messenger-RNA.

külen, die gleichzeitig das Anticodon-Triplett tragen, durch das die Information auf der Messenger-RNA abgelesen wird. Die Aminosäuren werden so am Ribosom zum Protein verknüpft, dessen Aminosäuresequenz durch die Basensequenz auf der Messenger-RNA gegeben ist. Die Proteine nehmen eine durch ihre Aminosäuresequenz bestimmte Tertiärstruktur ein und treten als Enzyme und strukturbildende Elemente zu einem organisierten Funktionsgefüge zusammen, das den Organismus bildet.

2. Modellannahmen zum Verhalten von RNA

Es wird davon ausgegangen, daß in der Modellumgebung eine enzymfreie Replikation von RNA möglich ist (Abb. 3a) und daß der Replikationsfehler pro Nucleinbase $W = 1/100$ beträgt, d.h. im Mittel wird eine von 100 Nucleinbasen falsch übertragen. Es ist also etwa eine von 100 Basen im neu synthetisierten Strang nicht komplementär zur zugehörigen Base im Matrizenstrang. Eine enzymfreie Replikation von RNA kann aufgrund experimenteller Ergebnisse^[14] angenommen werden, obgleich die Festlegung der erforderlichen Bedingungen zur Zeit noch nicht problem-

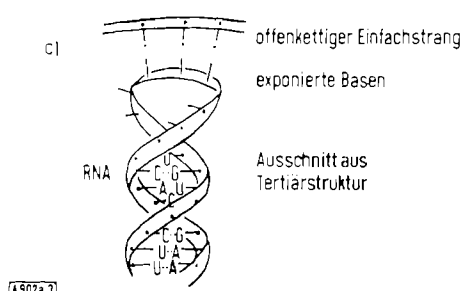
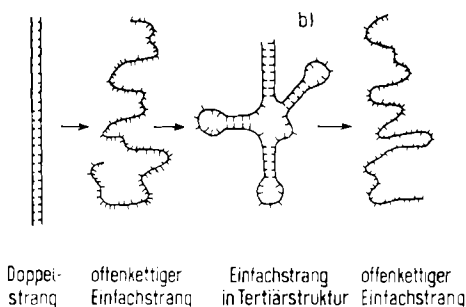
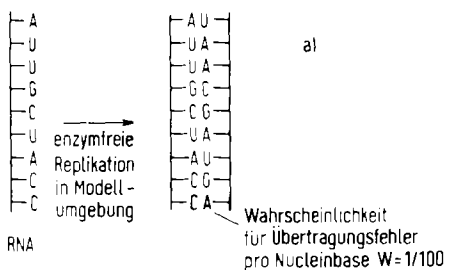


Abb. 3. Modellannahmen zum Verhalten von RNA.

a) RNA soll unter bestimmten Bedingungen enzymfrei replizieren: an der offenkettigen Form sollen sich energiereiche Mono- oder Oligonucleotide so anlagern, daß sich komplementäre Basen paaren, die dann kondensieren.

b) RNA soll bei geeigneter Veränderung der Umgebung von der Doppelstrangform in die einsträngige, offenkettige Form übergehen, von da bei geeigneter Basensequenz in eine Form mit Tertiärstruktur, und dann wieder in die offenkettige Form.

c) In den Intervallen, in denen Formen mit Tertiärstruktur auftreten, sollen schwache Bindungen zwischen den exponierten Basen dieser Formen und den offenkettigen Einfachsträngen möglich sein.

los ist. Ein Wert von etwa $W = 1/100$ folgt aus der sorgfältigen Analyse von Eigen^[12] und Mitarbeitern^[15].

Weiter soll angenommen werden, daß starke zeitliche Schwankungen von Zustandsgrößen auftreten. Solche

Schwankungen können durch Zyklen bedingt sein, die auf der Erde stets gegeben waren, beispielsweise durch den Tag- und Nacht-, Ebbe- und Flut- oder Sommer- und Winter-Rhythmus. Sie sollen Übergänge von der doppelsträngigen in die einsträngige offenkettige Form der RNA und von da in eine Form mit Tertiärstruktur ermöglichen. Die Form mit Tertiärstruktur kann bei geeigneten Schwankungen wieder in die offenkettige Form übergehen, die wiederum als Matrize für die Replikation dient (Abb. 3b). Übergänge dieser Art sind experimentell bekannt^[16].

Schließlich wird angenommen, daß unter den Modellbedingungen in den Zeitintervallen, in denen Moleküle mit Tertiärstruktur auftreten, lockere Verbände zwischen offenkettigen Formen und den nach außen stehenden Basen der Formen mit Tertiärstruktur auftreten können (Abb. 3c). Das entspricht wiederum experimentellen Befunden^[17].

3. Ausgangspunkt: Spontane Polymerisation energiereicher Nucleotide in Bildungsphasen, Hydrolyse der Polymere in Absterbephasen

In der Anfangsphase der Evolution kann nicht mit dem Vorhandensein von RNA-Molekülen gerechnet werden, wohl aber mit energiereichen Nucleotiden, die zur Polymerisation befähigt sind. Das ergibt sich aus den bekannten Experimenten^[1-5] zur Simulation von Bedingungen, wie sie auf der Erde einmal geherrscht haben können.

Da eine starke periodische Fluktuation der Umgebung angenommen wird, kann eine Lösung geeigneter Stoffe abwechselungsweise verdünnt werden, wieder austrocknen, sich erwärmen und abkühlen. Das kann zu hohen Stoffanreicherungen an einigen Stellen führen, oder auch dazu, daß periodisch energiereiche Verbindungen, die bei Gas-

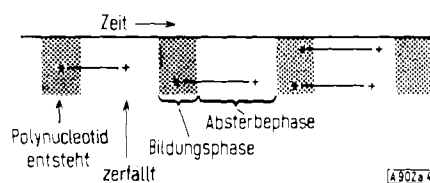


Abb. 4. Ausgangslage: Periodische Fluktuation in den Umgebungsbedingungen: Wechsel zwischen Bildungsphasen (Entstehung von Polymeren aus energiereichen Mono- oder Oligonucleotiden) und Absterbephase (Hydrolyse der Polymere).

entladungen oder Bestrahlung gebildet werden, auftreten und wieder verschwinden. Wir können abwechselungsweise Phasen annehmen, in denen Polymere von Phosphonucleosiden gebildet werden (z.B. beim Eintrocknen von Lösungen), und Phasen, in denen sie durch Hydrolyse allmählich wieder zerfallen (Abb. 4).

Die Nucleinsäuren enthalten Ribose. Man muß davon ausgehen, daß d- und l-Ribose in gleicher Häufigkeit vorliegen und mit gleicher Wahrscheinlichkeit in das Polymere eingebaut werden.

4. Bildung replizierender Formen von RNA. Entstehung von RNA-Molekülen einheitlicher Chiralität

Man kann sich vorstellen, daß durch Zufall einmal ein RNA-Molekül mit beispielsweise 21 Basen entsteht, das einheitlich d-Ribose-Moleküle enthält (Abb. 5). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines solchen Moleküls

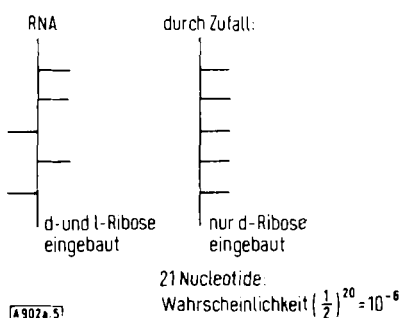


Abb. 5. Entstehung von RNA-Molekülen einheitlicher Chiralität. Zufällige Bildung eines Moleküls genügender Größe, das nur d-Ribose enthält. Das Molekül wirkt als Matrize für die Doppelhelixbildung. Den Molekülen, die d- und l-Ribose enthalten, fehlt diese Fähigkeit wegen der mangelnden Kooperativität. Die Doppelhelix ist durch kooperative Effekte stabilisiert, daher vermehrungsfähig und hat eine größere Lebensdauer.

ist $(1/2)^{20}$, falls für die Kondensation von d- mit d- und von d- mit l-Phosphonucleosiden gleiche Wahrscheinlichkeiten vorausgesetzt werden. Unter $2^{20} = 10^6$ Molekülen des Polymerisationsgrades 21 ist dann durchschnittlich eines vorhanden, das zufälligerweise nur d- oder nur l-Ribose enthält. Man kann damit rechnen, daß ein solches Molekül die folgenden drei Eigenschaften hat, die den anderen fehlen (Abb. 6):

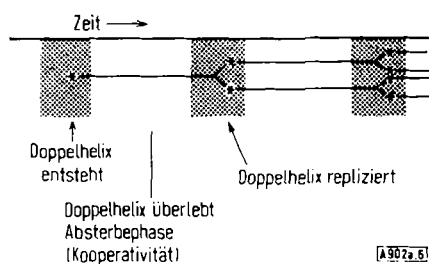


Abb. 6. Doppelhelix-Moleküle vermehren sich und verdrängen alle anderen. Die ursprünglich divergente Phase (Bildung von Polymeren mit vielen verschiedenen Sequenzen von d- und l-Ribose) ist damit in eine konvergente Phase übergegangen, in der selektiv d- (oder l-) Ribose eingebaut wird.

1. Das Molekül kann in einer Bildungsphase als Matrize für die Bildung einer Doppelhelix dienen, indem es energie-reiche Mono- oder Oligonucleotide anlagert, die in diesem Zustand kondensieren. Das ist bei anderen Polymermolekülen wegen der fehlenden Kooperativität nicht möglich.

Schon durch den Einbau eines Moleküls mit der falschen Chiralität wird die Schraubenwindung gestört.

2. Die Doppelhelix ist durch kooperative Effekte, durch welche die Molekülteile kompakt in der Schraube festgehalten werden, besonders hydrolysebeständig und überlebt die Absterbephase.

3. Bei Eintritt in die nächste Bildungsphase kann mit einer Replikation der Doppelhelix gerechnet werden, falls sich die Umgebung in geeigneter Weise verändert, was vorausgesetzt wird (Eintritt in eine Phase, in der die Doppelhelix in Einzelstränge zerfällt, gefolgt von einer Phase, in der die Einzelstränge als Matrizen für die Bildung neuer Doppelhelices dienen). Es werden sich dann in den folgenden Perioden mehr und mehr Doppelhelices bilden. Die energiereichen Phosphonucleoside werden aufgebraucht, und damit wird die Bildung von Polymeren, die keine einheitliche Chiralität aufweisen, unterdrückt.

Mit der zufälligen Bildung der ersten Doppelhelix ist die erste Phase, in der eine Selektion stattfindet, erreicht: Die anfängliche divergente Phase (spontane Entstehung zahlreicher Polymere mit allen möglichen Sequenzen von d- und l-Ribose) schlägt mit der zufälligen Entstehung eines Moleküls von genügendem Polymerisationsgrad, das nur d- (oder nur l-) Ribose enthält, in eine konvergente Phase um, in der selektiv Doppelhelices entstehen und die spontane Polymerisation unterdrückt wird.

Der Umschwung von der divergenten in die konvergente Phase ist zwar durch einen Zufall bedingt. Trotzdem tritt das Ereignis früher oder später zwingend auf, denn es ist beliebig unwahrscheinlich, daß sich bei genügend vielen Molekülen oder genügend langer Wartezeit *kein* Molekül bildet, das nur d- (oder nur l-) Ribose enthält. Der Umschwung ist also eine Notwendigkeit. Dieser Effekt ist für evolviere Systeme typisch: Bestimmend sind im Einzelfall sehr unwahrscheinliche, bei großen Populationen aber notwendigerweise auftretende Ereignisse.

Die Tatsache, daß in den heute bekannten Nucleinsäuren nur die d-Form der Ribose vorkommt, beruht nach diesem Modell auf dem Zufall, daß sich zuerst ein reproduktionsfähiges System aus d-Ribose durchsetzen konnte, d. h. daß sich die Formen mit d-Ribose zufälligerweise schneller entwickelt und daher die Formen mit l-Ribose früher oder später verdrängt haben.

Man kann sich vorstellen, daß an einer Stelle eine Evolution von Organismen mit l-Ribose eintritt, während an einer anderen Stelle Organismen mit d-Ribose entstehen. Sobald die beiden Populationen in eine Konkurrenzsituation kommen, kann sich nur diejenige halten, die zufälligerweise die fortgeschrittenere Phase der Evolution erreicht hat oder durch Zufall zuerst einen Weg findet, die andere Form hinreichend zu schädigen. Eine Konkurrenzsituation kann sehr bald oder auch erst nach Erreichen einer hohen Differenzierungsstufe eintreten, je nachdem, an welchem Stoff, der für den Aufbau nötig ist, ein Mangel entsteht.

Es erscheint sinnvoll, damit zu rechnen, daß der Polymerisationsgrad der selektionierenden Doppelhelices etwa 20 ist: Kooperative Bereiche dieser Größe werden bei Seifen- und Farbstoffmizellen häufig angetroffen, und das hat nach Debye^[18] energetische Gründe.

5. Entstehung eines Nebeneinanders von RNA-Molekülen mit verschiedenen Tertiärstrukturen

Es ist zu erwarten, daß identische Doppelhelices von Zeit zu Zeit so aneinanderkondensieren, wie es in Abb. 7a (unter Weglassung der helicalen Verschraubung der Stränge) ge-

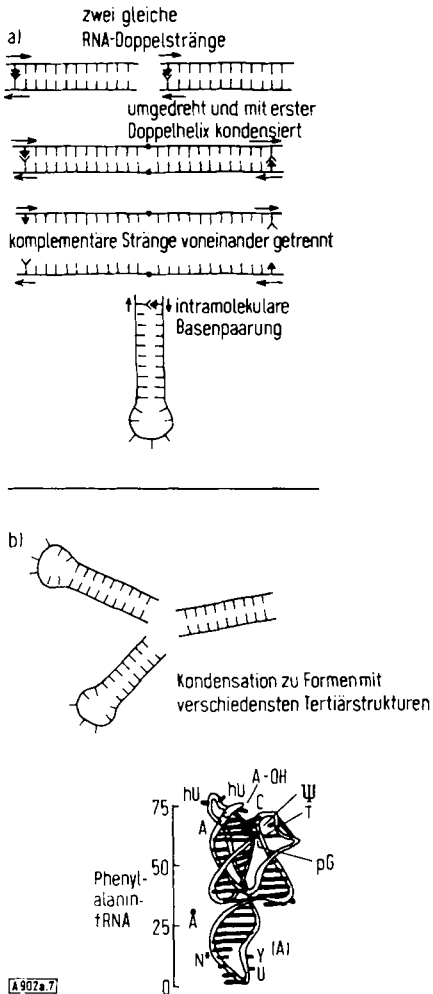


Abb. 7. Bildung von RNA-Molekülen mit intramolekularer Paarung komplementärer Basen durch gelegentliches Aneinanderkondensieren von Doppelhelices (ohne helicale Verschraubung der Stränge gezeichnet)

a) Bildung von Haarnadelmolekülen (von oben nach unten): gleiche Doppelstränge, Doppelstrang rechts um 180° gedreht und an den anderen Strang angedensiert, Stränge auseinander gelöst, Basen bilden intramolekulare Paare.

b) Kondensation von Haarnadelmolekülen und gegebenenfalls Doppelhelices (rechts) zu Transfer-RNA-ähnlichen Molekülen. Beispiel einer Transfer-RNA in der von Cramer vorgeschlagenen Tertiärstruktur.

zeigt ist. Dadurch entstehen Formen, die eine intramolekulare Paarung komplementärer Basen aufweisen. Durch weitere Kondensationen entstehen Formen mit Kleeblattstruktur, wie man sie von den Transfer-RNAs kennt (Beispiel: Transfer-RNA für Phenylalanin^[19], Abb. 7b).

Es ist zu erwarten, daß in dieser Weise Formen mit sehr verschiedenen Tertiärstrukturen entstehen. Man befindet sich also wieder in einer divergenten Phase der Evolution.

6. Selektion von Einzelmolekülen aufgrund der Hydrolysebeständigkeit ihrer Tertiärstrukturen wegen zu häufiger Reproduktionsfehler nicht möglich

Die RNA-Formen mit verschiedener Tertiärstruktur werden unterschiedliche Hydrolysebeständigkeiten besitzen. Kompakte Formen werden resistenter sein als andere und die Absterbephase mit größerer Wahrscheinlichkeit überleben. Es stellt sich daher die Frage, ob mit einer Selektion von Formen zu rechnen ist, die durch ihre Tertiärstruktur hydrolysebeständiger sind als die übrigen.

Um diese Frage zu beantworten, wollen wir zunächst vereinfachend annehmen, daß zu Beginn nur *eine* Form vorliegt und daß sie fehlerfrei repliziert wird. Während der Bildungsphase findet die Replikation statt, dann bildet sich die Tertiärstruktur, und im Verlauf der Absterbephase findet die Hydrolyse eines Teils der Moleküle statt, während die restlichen Moleküle in der nächsten Bildungsphase

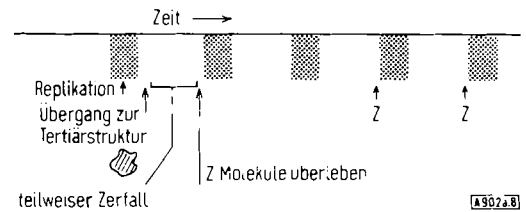


Abb. 8. Verhalten von Molekülen nach Abb. 7b unten in der Modellumgebung. Bildungsphasen: Replikation, Übergang in die Tertiärstruktur; Absterbephase: Hydrolyse eines Teils der Moleküle. Am Ende jeder Absterbephase sind nach Erreichen eines Sättigungszustandes etwa Z Moleküle vorhanden.

replizieren (Abb. 8). Die Zahl der Moleküle wird zunehmen, bis eine Sättigung erreicht und am Ende jeder Absterbephase die gleiche Zahl Z vorhanden ist (Abb. 8).

Es soll nun durch einen zufälligen Fehler bei der Replikation ein Molekül mit andersartiger Tertiärstruktur gebildet werden (Abb. 9). Die Mutante soll etwas resistenter

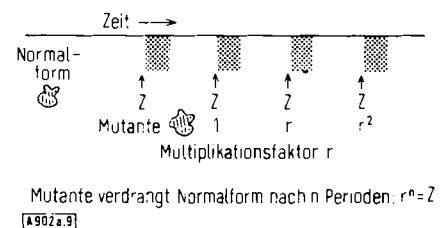


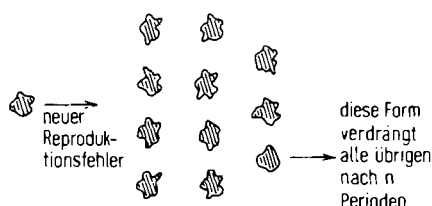
Abb. 9. Auftreten einer Mutante mit dem Vervielfältigungsfaktor r. Zahl n der Generationen, in denen die Mutante die Normalform verdrängt.

gegen Hydrolyse sein als die bisherige Form (= Normalform = häufigste Form in der jeweils vorliegenden Population). Der Vervielfältigungsfaktor r der Mutante ist dann etwas größer als 1. Der Vervielfältigungsfaktor r ist folgendermaßen definiert: liegt am Ende einer Absterbephase ein Exemplar der Mutante vor, so ist r die durchschnitt-

liche Zahl von Molekülen der Mutante am Ende der nächsten Absterbephase. Der Multiplikationsfaktor der Normalform ist 1, da bezüglich der Normalform Sättigung erreicht ist. Nach einer weiteren Periode sind im Durchschnitt r^2 Moleküle vorhanden usw. Die Mutante soll die Normalform nach etwa n Perioden verdrängt haben, also selber zur neuen Normalform werden. Es sind dann etwa Z Individuen der Mutante vorhanden, d.h. es ist $r^n = Z$ (Abb. 9).

Beispiel: Sind zu Beginn $Z = 10^6$ Moleküle der Normalform vorhanden, tritt also die vorteilhafte Mutante unter je 10^6 Molekülen der Normalform einmal spontan auf, und ist $r = 2$ (d.h. hat die Mutante eine doppelt so große Überlebenschance pro Absterbephase wie die Normalform), so ist $n = 20$. Ist $r = 1.01$, so folgt $n = 1400$.

Nach Ausselektionieren der Mutante soll in jedem Exemplar ein weiterer Basenübertragungsfehler auftreten (Abb. 10) usw. Auf diese Weise werden Mutanten mit sehr



Bedingung für Selektion: neuer Reproduktionsfehler nicht vor n Perioden ($1/300 \times 10^6$)

Abb. 10. Auftreten neuer Mutanten, nachdem sich die Mutante von Abb. 9 durchgesetzt hat: die meisten sind nachteilig, da es sehr unwahrscheinlich ist, daß sich eine schon bewährte Form durch zufälligen Reproduktionsfehler weiter verbessert. Die vorteilhafteste (hydrolysebeständigste) Mutante verdrängt alle anderen Formen nach n Perioden.

unterschiedlichen Formen entstehen. Weitaus die meisten werden weniger hydrolysebeständig sein als die vorher ausselektionierte Form, denn es ist äußerst unwahrscheinlich, daß eine Struktur, die sich bezüglich ihrer Hydrolysefestigkeit schon bewährt hat, durch einen zufälligen Fehler in dieser Eigenschaft weiter verbessert wird. Man kann sich vorstellen, daß die rundliche Mutante in Abb. 10 eine vorteilhafte Form ist und nach etwa n Perioden die übrigen Formen verdrängt hat.

Ein solches Ausselektionieren einer Form ist aber nur möglich, wenn der nächste Reproduktionsfehler nicht zu früh erscheint. Anderenfalls ist die Wahrscheinlichkeit zu groß, daß die vorteilhafte Mutante verschwindet, statt sich weiter zu verbessern. Bedingung für eine Selektion ist also, daß der nächste Reproduktionsfehler im Durchschnitt nicht früher als nach n Perioden auftritt, d.h. erst nachdem sich die vorteilhafte Mutante durchgesetzt hat und in vielen Exemplaren vorliegt (Abb. 10).

P sei die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Fehler bei der Reproduktion eines Individuum auftritt. Damit Selektion eintritt, darf nach n aufeinanderfolgenden Reproduktionen die Zahl der Reproduktionsfehler noch nicht größer als 1 sein, d.h. $P \cdot n \leq 1$ (Abb. 11). Eine Begründung dieser Zusammenhänge wird im Anhang 1 gegeben. Eine Illustra-

tion des Selektionsprozesses durch eine Computersimulation findet sich in der gleichzeitig erscheinenden Arbeit von Försterling, Kuhn und Tews^[20].

P = Wahrscheinlichkeit für Fehler bei Reproduktion eines Individuums

n = Zahl der Perioden

Bedingung für Selektion: $P \cdot n \leq 1$

N = Zahl der Basen

W = Fehlerwahrscheinlichkeit bei Übertragung einer Base

$P = N \cdot W$

Bedingung für Selektion

$N \cdot W \cdot n \leq 1$

$W \leq 1/(N \cdot n)$

Abb. 11. Selektionsbedingungen.

Bezeichnen wir mit N die Zahl der Nucleinbasen im RNA-Molekül und mit W wiederum die Wahrscheinlichkeit eines Replikationsfehlers pro Base, so ist $P = N \cdot W$ (falls P klein gegen 1 ist): der Fehler kann entweder an der ersten, oder an der zweiten usw. oder an der N -ten Base auftreten. Als Bedingung für die Selektion folgt damit (Abb. 11): $N \cdot W \cdot n \leq 1$ oder $W \leq 1/(N \cdot n)$.

Im betrachteten Fall kann mit etwa $N = 50$ und $n = 20$ gerechnet werden (Anhang 1). Es muß dann W kleiner als etwa $1/1000$ sein, damit Selektion eintritt. Wie wir sahen, ist aber $W \approx 1/100$. Daraus folgt, daß RNA-Moleküle mit besonders vorteilhafter Tertiärstruktur gar nicht ausselektionieren können. Jede vorteilhafte Form wird in viel kürzerer Zeit durch neue Reproduktionsfehler ungünstig verändert, als zu ihrem Ausselektionieren nötig wäre. Es muß also mit einer divergenten Evolution von RNA-Molekülen mit verschiedenen Tertiärstrukturen gerechnet werden.

7. Bildung von Aggregaten ineinanderpassender RNA-Moleküle

Es ist zu erwarten, daß unter der Vielzahl verschiedener RNA-Moleküle, die in der Lösung umherdiffundieren, ab und zu zwei Moleküle durch Zufall ineinanderpassende Tertiärstrukturen haben (Abb. 12a). Die sich dann bildenden Aggregate werden in den Vervielfältigungsphasen auseinanderfallen, und jedes Molekül repliziert. In der nächsten Phase geht jedes Molekül in seine charakteristische Tertiärstruktur über, die zusammenpassenden Moleküle diffundieren zusammen und bilden wieder Aggregate. Die Aggregatform vermehrt sich (Abb. 12a).

Während der Replikation kann ein Reproduktionsfehler auftreten. Ein fehlerhaft repliziertes Molekül geht in eine veränderte Tertiärstruktur über und kann sich nicht mehr in das Aggregat einpassen (Abb. 12b). Es wird wegdiffundiert.

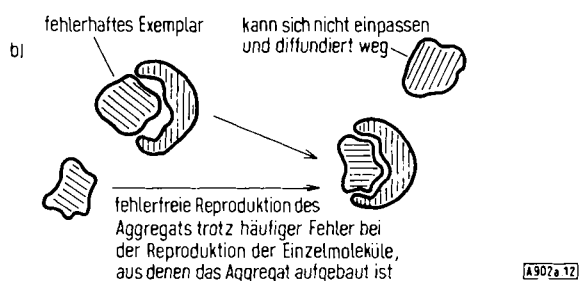
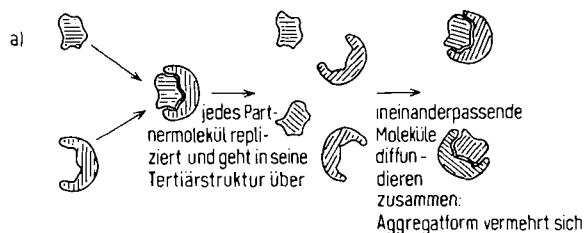


Abb. 12. a) Molekülformen, die zufälligerweise ineinandergewickelt sind, bilden Aggregate. In den Bildungsphasen trennen sich die Einzelmoleküle und replizieren. Danach vereinigen sie sich wieder zum Aggregat: Die Aggregatform vermehrt sich.

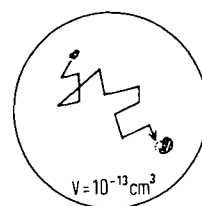
b) Fehlerhaft reproduziertes Molekül kann sich nicht einpassen und wird durch fehlerfrei reproduziertes Molekül ersetzt. Dadurch fehlerfreie Reproduktion des Aggregats. Bedingung für Selektion (Abb. 11) kann für Aggregate erreicht werden.

dieren und durch ein fehlerfrei repliziertes Molekül ersetzt werden. Durch diesen Effekt ergibt sich eine fehlerarme Reproduktion des Aggregats, obgleich die Einzelmoleküle häufig fehlerhaft reproduziert werden. Da sich nur die fehlerfrei reproduzierten Moleküle zum Aggregat zusammenfinden, kann für die Aggregate die Selektionsbedingung (Abb. 11) erfüllt sein, obwohl sie für die Molekülsorten, aus denen das Aggregat besteht, nicht erfüllt ist. Freilich setzt das voraus, daß sich die Aggregate rechtzeitig bilden und die Absterbephase genügend oft überleben. Anders ausgedrückt: die Selektionsbedingung (Abb. 11 oben) kann nur erfüllt werden, wenn n nicht zu groß ist, d.h. wenn nach Abb. 9 der Multiplikationsfaktor r einen kritischen Wert übersteigt.

8. Notwendigkeit einer Kompartimentierung, damit die Selektionsbedingung für die Aggregate erfüllt ist

Im Aggregat schützen sich die Moleküle gegenseitig vor der Hydrolyse. Man kann also damit rechnen, daß Aggregate die Absterbephase häufiger überleben als Einzelmoleküle. Damit sich die Aggregate genügend rasch bilden, müssen die Moleküle, die Bestandteile eines Aggregats sind, in einer Zeit zusammenfinden, die kurz ist gegen die Dauer der Absterbephase.

Das ist nur möglich, wenn vorausgesetzt wird, daß die Moleküle in einem Kompartiment eingeschlossen sind (Abb. 13). Das Kompartiment erleichtert das Zusammenfinden der Moleküle. Es kann für das Ausselektionieren der Aggregate außerdem dadurch wichtig sein, daß die Aggregate durch ihre Größe darin zurückgehalten werden, während die Einzelmoleküle, die sich nicht in Aggregate einbauen können, durch die Poren in der Umgrenzung des Kompartiments wie durch die Maschen eines Netzes entweichen. Die maximale Größe eines Kompartiments, das den Molekülen ein ausreichend schnelles Zusammenfinden durch blindes Herumdifundieren ermöglicht, berechnet sich, wie im Anhang 2 gezeigt wird, zu etwa 10^{-13} cm^3 , falls mit Absterbephase von der Länge eines Tages ge-



Kompartiment:
erleichtert das Zusammenfinden der RNA-Moleküle zum Aggregat

Abb. 13. Kompartimentierung: Aggregate müssen sich genügend rasch bilden, damit die Selektionsbedingung (Abb. 11) erreicht wird: Durch Kompartimentierung wird ein Auseinanderdiffundieren der ineinandergewickelten Moleküle verhindert.

rechnet wird. Das entspricht etwa dem Volumen eines Bakteriums. Hohlräume dieser Größe können leicht realisiert werden, beispielsweise durch die Räume zwischen Lehmplastikeln.

In solchen Kompartimenten muß also durch die Bildung von Aggregaten ineinandergewickelter RNA-Moleküle erneut der Umschwung in eine stark selektive, konvergente Evolutionsphase stattfinden, da durch die Aggregatbildung die Bedingung für die Selektion erreicht wird.

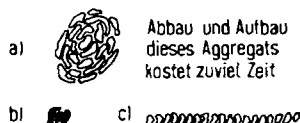
Wie der erste Übergang von einer divergenten in eine konvergente Phase (Einsetzen der Replikation), wird auch dieser zweite Übergang durch einen Zufall ausgelöst (zufälliges Zusammenstoßen herumdifundierender Moleküle, deren Tertiärstrukturen zufälligerweise ineinandergewickelt sind). Auch hier findet das im Einzelfall unwahrscheinliche Ereignis und damit der Eintritt in die konvergente Phase früher oder später zwangsläufig statt. Man sieht damit an einem einfachen Fall, was die weiteren Stufen der Selbstorganisation immer wieder beherrscht: Das Zufallsspiel im Kleinen (der Irrweg des ziellos diffundierenden Einzelmoleküls und der Zufall im Entstehen passender Molekülformen) führt zwangsläufig zum Aufbau eines zunehmend höher organisierten Struktur- und Funktionsverbandes.

Eigen^[12] ist wegen der großen Fehlerhäufigkeit bei der enzymfreien RNA-Replikation davon ausgegangen, daß Evolution eintritt durch das Zusammenwirken zwischen einem Nucleinsäuresystem und einem System, das aus einer sehr großen Zahl verschiedener Proteine besteht, die

sich gegenseitig ohne Nucleinsäurematrix in einem für sich allein sehr störanfälligen Reaktionszyklus synthetisieren. Im hier entwickelten Modell wird angenommen, daß zuerst ein selektionsfähiges Nucleinsäuresystem da war, da durch Aggregatbildung die Häufigkeit von Reproduktionsfehlern so weit abnehmen kann, daß eine Selektion von reinen RNA-Systemen möglich wird. Für unser Modell ist die Annahme einer starken periodischen Veränderung der Umgebung wichtig, die zu dem betrachteten Wechsel in den Molekülformen führt. Dieser Formenwechsel ist der entscheidende Selektionsfaktor. Die für das Modell wichtige Vorstellung, daß ineinanderpassende Moleküle von selbst organisierte Aggregate bilden, ist experimentell begründet: Am Beispiel von Viren und Ribosomen wurde gezeigt^[21], daß sich hochorganisierte Systeme durch einfaches Zusammengeben der molekularen Bestandteile in Lösung von selbst aufbauen. Das Ribosom besteht aus über 50 verschiedenen Makromolekülen.

9. Ausselektionierende RNA-Aggregattypen: Aggregierende Moleküle enthalten etwa 50 Nucleotide

Es stellt sich nun die Frage, welche Aggregattypen ausselektioniert werden. Das Aggregat a in Abb. 14 hat keine Aussicht sich durchzusetzen. Beim Eintritt in die Vervielfältigungsphase müssen sich die vielen Moleküle entwirren und nach der Replikation und Tertiärstrukturbildung wieder zusammenfinden. Das kostet zuviel Zeit.



Selektion von Aggregaten mit etwa 50 Basen:

genügend klein, um häufig fehlerfrei zu replizieren

genügend groß, um Tertiärstruktur mit spezifischer Kontaktregion zu bilden

[1972a14]

Abb. 14. Überlegungen zur Natur der ausselektionierenden RNA-Aggregattypen.

fältigungsphase müssen sich die vielen Moleküle entwirren und nach der Replikation und Tertiärstrukturbildung wieder zusammenfinden. Das kostet zuviel Zeit. Nur kleine isometrische Aggregate (b) und größere Aggregate (c), in denen die Moleküle in einer Kette aneinandergereiht sind, haben die Aussicht, selektioniert zu werden.

Man kann in einfacher Weise den Polymerisationsgrad der Moleküle abschätzen, die die anderen verdrängen werden: jedes ausselektionierende RNA-Molekül darf etwa 50 Basen enthalten. Ein solches Molekül ist genügend klein, um häufig fehlerfrei zu replizieren, denn ein Replikationsfehler tritt nach Abb. 3a erst bei etwa jeder hundertsten Base auf. Andererseits müssen Moleküle, die sich zu stabilen Aggregaten zusammenlagern, genügend groß sein, um eine spezifische Tertiärstruktur zu haben. Das ist für Moleküle mit etwa 50 Nucleotiden der Fall, wie die heute

bekannten Transfer-RNAs (Abb. 7b) zeigen. Nach der Modellbetrachtung müssen also Moleküle ausselektionieren, die gerade etwa die Größe von Transfer-RNAs haben.

Unter den Aggregaten mit kettenförmig angeordneten Molekülen müssen diejenigen große Selektionsvorteile haben, die aus einem Nucleationsmolekül und vielen gleichen aneinanderpassenden Anbaumolekülen bestehen, die sich also ähnlich einer Kristallnadel von einem Nucleationszentrum aus aufbauen (Abb. 15). Aggregate

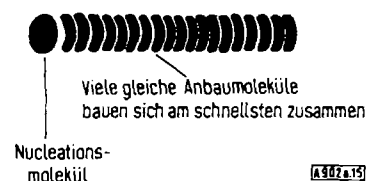


Abb. 15. Aggregate aus zwei Sorten RNA mit festgelegter Tertiärstruktur (Nucleationsmolekül und viele gleiche Anbaumoleküle). Dieser Aggregattyp hat Selektionsvorteile.

aus gleichen Molekülen bauen sich viel schneller zusammen als Aggregate aus verschiedenen Molekülen, bei denen es viel länger dauert, bis sich durch zufälliges Herumdifundieren die zusammenpassenden Moleküle gefunden haben. Auch bei nur gleichartigen Anbaumolekülen ist der Aufbau des Aggregats noch ein relativ langsamer Prozeß (siehe Anhang 2).

10. Aggregate aus Nucleationsmolekül mit Sammlerstrang und Anbaumolekülen

Betrachten wir nun ein Nucleationsmolekül, das wie im bisher beschriebenen Fall eine Tertiärstruktur besitzt, jedoch zusätzlich ein längeres Kettenende mit statistischer Sequenz hat, das in der offenkettigen Form ohne Tertiärstruktur vorliegt (Abb. 16a). An dieses Kettenende, den Sammlerstrang, können sich die Anbaumoleküle locker anlagern, am Strang hin- und herdiffundieren und sich vom Nucleationszentrum aus voranschreitend zum organisierten Assoziat aneinanderfügen (Abb. 16b). Man sieht, daß dieses zusätzliche Element die Ansammlung der Anbaumoleküle und die Organisation zum geordneten Aggregat vielfach beschleunigt (Anhang 2). An die Stelle der dreidimensionalen tritt die eindimensionale Diffusion. Störungen durch fehlerhaftes Verhaken der kompliziert geformten, ineinanderpassenden Teilchen werden durch diesen Mechanismus unterdrückt; durch den Sammlerstrang wird das Verkehrsproblem der Nachlieferung von Anbaumolekülen gelöst. Die Länge des Sammlerstrangs reguliert die Größe des Aggregats. Da Basenübertragungsfehler im Sammlerstrang dessen Wirkung nicht aufheben, ist die Länge des Strangs nicht an die Bedingung gebunden, etwa 50 Basen zu enthalten, die für Moleküle oder Molekülteile mit Tertiärstruktur gilt (Abb. 14).

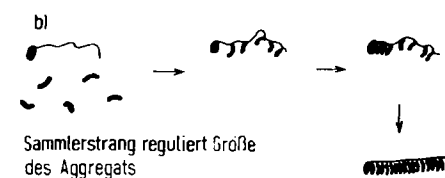


Abb. 16. Nucleationsmolekül (mit Tertiärstruktur) mit offenkettigem Strangende ohne Tertiärstruktur (Sammlerstrang) bringt dem Aggregat Selektionsvorteile: Durch den Sammlerstrang wird der Zusammenbau zum organisierten Aggregat erleichtert. Der Sammlerstrang setzt Störungen durch fehlerhaftes Verhaken der Anbaumoleküle herab und hilft dadurch Verkehrsprobleme beim Zusammenbau zu lösen.

11. Katalysatorwirkung der Oberflächen von RNA-Aggregaten

Man wird also damit rechnen können, daß kettenförmige Aggregate neben kleinen isometrischen Aggregaten ausselektionieren.

Die Moleküle, aus denen sich die Aggregate bilden, sind nur dort in ihrer Tertiärstruktur fixiert, wo sie ineinanderpassen müssen, um die Aggregate bilden zu können. In Regionen, die für den Zusammenbau nicht entscheidend sind, haben Basenübertragungsfehler keinen Einfluß auf die Replikation. Die Außenflächen der Aggregate werden sich daher in dieser Evolutionsphase dauernd verändern (Abb. 17a). Es werden verschiedene Formen nebenein-

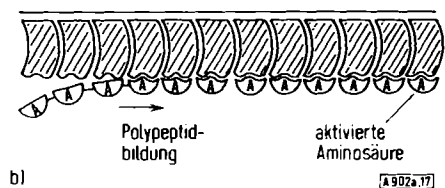
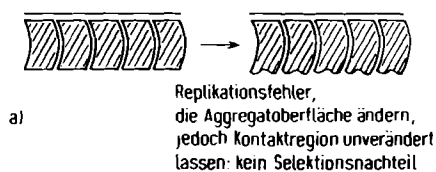


Abb. 17. Allmähliche Veränderung des Aggregats nach Abb. 16. Katalysatoreigenschaften, z.B. Polymerisation aktivierter Aminosäuren an der Aggregatoberfläche.

ander auftreten. Durch Zufall werden Strukturen entstehen, in die sich kleinere Moleküle einpassen, und man kann damit rechnen, daß diese Strukturen in der Lage sind, Reaktionen zu katalysieren.

Die katalytisch wirkenden Oberflächen werden durch erneute Basenübertragungsfehler zum Teil wieder verschwinden und sind dann für die weitere Evolution ohne Bedeutung. Sobald aber das Einpassen von Fremdmolekülen für den Zusammenbau des Aggregates mit entscheidend wird, stabilisiert sich das katalytische System über die weiteren Generationen hinweg. Wir treten also hier wiederum in eine divergente Phase der Evolution ein, in der viele Systeme, die verschiedene Prozesse katalysieren, etwa gleiche Überlebenschancen haben.

12. Polypeptidbildung an der Oberfläche eines Aggregates aus Nucleationsmolekül und Anbaumolekülen

Als eine unter den zahlreichen katalytischen Reaktionen, die an den Oberflächen der organisierten Assoziat auftreten werden, kann man sich die Bildung eines Polypeptids denken (Abb. 17b). Man darf annehmen, daß unter präbiotischen Bedingungen aktivierte Aminosäuren in genügenden Konzentrationen vorlagen. Das folgt aus den bekannten Versuchen von *Miller* und anderen, die bei Simulation solcher Bedingungen viele verschiedene Aminosäuren erhielten^[1-5]. Daß Polypeptide auf diese Weise entstehen können, ist wahrscheinlich: Nach Arbeiten von *Katchalsky* et al.^[22] wirken auch einige Sorten von Montmorillonit als Katalysatoren für die Bildung von Polypeptiden. Aktivierte Aminosäuren reagieren an der Oberfläche dieser Minerale miteinander.

Polypeptid synthetisierende Systeme hätten keine Bedeutung, wenn durch sie nicht eine besondere Situation entstünde: Es ist bekannt, daß aus Polypeptiden, die durch trockenes Erhitzen von Aminosäuren erhalten wurden, im Wasser kleine Kügelchen entstehen, die Polypeptidhüllen darstellen und einige μm Durchmesser haben. Diese von *Fox*^[23] beschriebenen Microspheres haben die Eigenschaften semipermeabler Membranen.

13. Wendepunkt: Systeme bilden Polypeptidhülle und sind dadurch unabhängig vom vorgegebenen Kompartiment

Man kann also davon ausgehen, daß sich die Polypeptid synthetisierenden Assoziat ihre eigenen Hüllen bilden. Die isometrischen Aggregate (Abb. 14b) können hier ins Spiel kommen und am Ort der Peptidverknüpfung mitwirken. Die Nucleationsmoleküle mit dem Sammlerstrang sind damit zu Ur-Messenger-RNAs geworden, die Anbaumoleküle zu Ur-Transfer-RNAs und die isometrischen Aggregate zu Ur-Ribosomen. Damit ergibt sich aber ein Wendepunkt: Die Systeme sind jetzt unabhängig vom vorgegebenen Kompartiment. Sie sind nicht mehr an Hohlräume zwischen Lehmteilchen gebunden und können sich überall vermehren, wo die nötigen periodischen Schwankungen auftreten.

Diese Entwicklung bringt wiederum den Übergang in eine konvergente Phase: Jedes System, das seine Hülle schneller fertigstellt, hat Selektionsvorteile. Es besteht jetzt also ein Selektionsdruck zugunsten von Systemen mit verbessertem Polypeptidsynthesapparat.

Das entscheidende Ereignis am Wendepunkt ist als Einzelprozeß wieder sehr unwahrscheinlich, erfolgt bei genügend großen Populationen aber zwingend. Die Mutante selektiert aus, weil ihr der Eintritt in neue Lebensräume möglich ist. Ohne die Bildung einer Hülle wäre das Erreichen einer höheren Evolutionsstufe nicht möglich. Auch hier erscheint also die generelle Richtung der Evolution logisch voraussehbar.

14. Schnellere Produktion des Hüllenpolypeptids durch präziseres Ineinandergreifen der Gruppen an der Stelle der Peptidverknüpfung: Evolution des Ur-Ribosoms

Jede auch kleine Veränderung, die zu einer Verbesserung in der Funktion des Polypeptidsynthese-Apparates führt, bringt Selektionsvorteile.

Es muß eine vielstufige Evolution des Ur-Ribosoms einsetzen. Das isometrische Aggregat muß sich allmählich in der Weise verändern, daß ein zunehmend präziseres Ineinandergreifen der Gruppen an der Stelle der Peptidverknüpfung erreicht wird und die Anlieferung der mit der Aminosäure beladenen tRNA-Moleküle zunehmend störungsfreier erfolgt. Dazu müssen die tRNA-Moleküle im Zeitpunkt der Peptidverknüpfung in ihrer Stellung wie durch eine Zange festgehalten werden, und das wird am einfachsten durch ein Ur-Ribosom zu erzielen sein, das aus zwei Teilen zusammengesetzt ist, die die reagierenden Moleküle umklammern. Man wird etwa damit rechnen können, daß für den Start der Polypeptidsynthese die beiden Teile des Ur-Ribosoms mit dem Nucleationszentrum und einem Ur-tRNA-Molekül einen Komplex genau ineinanderpassender Moleküle bilden, und daß sich in diesen Komplex ein zweites Ur-tRNA-Molekül in genau festgelegter Position einpaßt, so daß die Peptidbindung hergestellt werden kann. Es kann dann das zweite Ur-tRNA-Molekül den Platz des ersten und ein drittes den Platz des zweiten einnehmen und die Polymerisation in dieser Weise weiterlaufen.

15. Zuordnung von drei Basen der Ur-mRNA zu einem Basentriplett der Ur-tRNA

Die Polypeptidsynthese wird um so störungsfreier und damit schneller ablaufen, je besser die Aminosäure-Gruppen dort, wo die Peptidbindung geknüpft wird, eingepaßt werden. Das wird wesentlich davon abhängen, wie gut die Anbaumoleküle am Sammlerstrang in das Ur-Ribosom eingefädelt werden können. Die Entwicklung eines Mechanismus, der die Anbaumoleküle am Sammlerstrang in das Ur-Ribosom so einpaßt, daß die jeweils nächste tRNA störungsfrei an die Stelle der Peptidverknüpfung eingefahren wird, ergibt sich damit zwangsläufig, und man kann sich vorstellen, daß unter anderen ein Mechanismus entsteht, bei dem je drei Basen auf der Ur-Messenger-RNA (= Sammlerstrang) einem Basentriplett auf der Ur-Transfer-RNA (= Anbaumolekül) zugeordnet sind (Abb. 18a).

Wir wollen annehmen, daß zunächst nur für die mittleren Basen der Triplets die Bedingung der Komplementarität

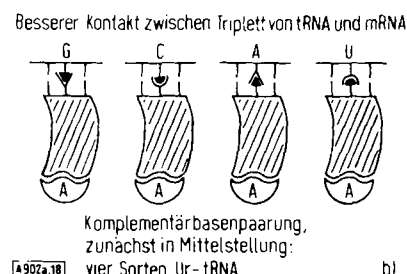
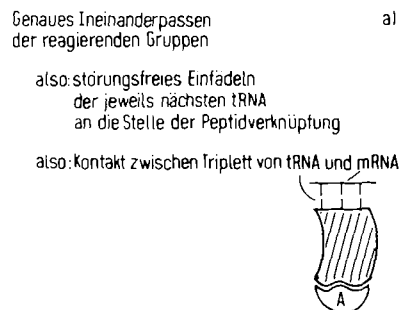


Abb. 18. Verbesserung des Polypeptidsyntheseapparates zur schnelleren Herstellung der Hüllen.

a) Verzahnung zwischen Triplett der tRNA und mRNA.

b) Komplementärbasenpaarung zwischen Mittelstellung im Triplett und entsprechender Stelle auf der mRNA.

erfüllt sein muß (Abb. 18b). Falls ein Ur-tRNA-Molekül andiffundiert, das in der Mittelstellung die falsche Base trägt, kann es im Ur-Ribosom keinen stabilen Komplex mit dem Sammlerstrang bilden und diffundiert wieder weg. Sobald ein Molekül der passenden Sorte herandiffundiert, baut es sich ein und bleibt haften. Falls mit vier Basen als Bausteinen der RNA-Moleküle gerechnet wird, sind im jetzigen Stadium vier Sorten Ur-tRNAs mit unterschiedlicher Base in der Mittelstellung des Triplets, aber noch fehlender Spezifität bezüglich der Aminosäuren zu unterscheiden (Abb. 18b).

Durch die saubere und schnelle Polypeptidsynthese haben die Systeme einen so großen Selektionsvorteil, daß der kleine Nachteil, den die Komplementärbasenpaarung mit sich bringt, bedeutungslos ist. Man kann den Zeitverlust abschätzen, der dadurch gegeben ist, daß erst das passende Anbaumolekül an die zu besetzende Stelle diffundieren muß, und findet, daß dieser Zeitverlust nicht ins Gewicht fällt (Anhang 2).

16. Systeme stellen Polypeptide mit bestimmter Sequenz her. Sequenz kann sich wegen zu häufiger Replikationsfehler nicht halten

Die betrachteten vier Sorten Ur-tRNA werden durch Basenübertragungsfehler in ihren Tertiärstrukturen allmählich etwas verändert. Eine Veränderung, die sich auch nur geringfügig vorteilhaft auswirkt, überträgt sich nach wenigen Generationen auf alle Moleküle derselben Sorte.

Das geschieht aus denselben Gründen, aus denen in den vorangehenden Phasen die Aggregate mit gleichartigen Anbauelementen ausselektierten. Durch die unterschiedlichen Tertiärstrukturen wird eine gewisse Spezifität in der Bindung von Aminosäuren erreicht, die kinetische oder thermodynamische Gründe haben kann. Das System produziert dann ein Polypeptid mit einer nicht mehr zufälligen Sequenz in den Aminosäuren, doch kann sich der Code nicht fixieren: Die Basensequenz der Ur-mRNA wird durch Basenübertragungsfehler verändert, bevor die Ausselektion stattgefunden hat.

Wie im Anhang 3 gezeigt wird, wäre für die Fixierung des Code eine Fehlerwahrscheinlichkeit bei der Basenübertragung von etwa $W = 1/1000$ nötig, während nur $W = 1/100$ erreicht wird. Man kommt also über die Schwierigkeit nicht hinweg, daß zwar der Code für bis zu vier Aminosäuren da ist, sich aber nicht konservieren kann.

Man befindet sich also wieder in einer divergenten Evolutionsphase: am Sammlerstrang können ohne Nachteil beliebige Basenübertragungsfehler auftreten, und es entstehen daher Systeme, die Polypeptide mit verschiedenen Aminosäuresequenzen produzieren. Eine Form, die zufälligerweise ein durch seine Aminosäuresequenz besonders nützliches Polypeptid bildet, kann nicht ausselektieren: wegen der zu häufigen Basenübertragungsfehler verlieren alle Nachkommen die Fähigkeit zur Produktion dieses Polypeptids.

17. System stellt Polypeptid her, das Häufigkeit von Replikationsfehlern herabsetzt: Code für vier Aminosäuren fixiert

Man kann nun damit rechnen, daß unter den vielen Polypeptiden in der Population auch einmal eines entsteht, das auf Grund seiner Aminosäuresequenz durch Zufall die Eigenschaft hat, als Enzym bei der RNA-Replikation zu wirken und dadurch die Fehlerwahrscheinlichkeit bei der Basenübertragung von $1/100$ auf $1/1000$ herabzusetzen. Gleichzeitig muß das System einen direkten Selektionsvorteil, also einen größeren Multiplikationsfaktor r haben. Durch die erste Eigenschaft wird die Information konserviert, die in der spezifischen Aminosäuresequenz liegt, durch die zweite Eigenschaft erhält das Individuum die Fähigkeit, die anderen Individuen zu verdrängen. Beide Eigenschaften können aneinander gekoppelt sein: Das Enzym, das die Fehlerhäufigkeit der Replikation herabsetzt, kann gleichzeitig die Replikationsgeschwindigkeit erhöhen. Der Code für vier Aminosäuren (oder vier Gruppen von Aminosäuren) wird dadurch allmählich fixiert.

Die divergente Phase geht damit wieder in eine konvergente über: Jetzt können Systeme ausselektieren, die Polypeptide mit vorgegebener Aminosäuresequenz produzieren. Es ist wieder ein Selektionsdruck vorhanden: Systeme, die durch Zufall Polypeptide mit den nützlicheren Eigenschaften herstellen, setzen sich durch.

Die genaue Reihenfolge der weiteren Schritte ist unwesentlich. Man kann damit rechnen, daß sich allmählich Aminoacyl-Synthetasen für die vier Ur-tRNAs bilden, die die

Spezifität der Bindung der Aminosäuren erhöhen, aber in welcher Folge die einzelnen Enzyme gebildet werden, ist nicht bedeutend, da auch sehr verschiedene Wege demselben Ziel zustreben. Sobald die Selektionsbedingung einmal erreicht ist, d. h. W einen kritischen Wert unterschritten hat, verläuft die weitere Evolution des genetischen Codes mit Notwendigkeit.

Es muß beachtet werden, daß in der Mittelstellung der Anticodontriplets der Ur-tRNAs bis zum Ausselektieren der Formen kein Basenübertragungsfehler aufgetreten sein darf. Ein solcher Fehler würde die Codierung aufheben. Nachdem sich die Form mit dem Enzym zur fehlerarmen Replikation durchgesetzt hat, schadet ein Basenübertragungsfehler im Anticodon nicht mehr: Jedes Individuum, das einen solchen Fehler erlitten hat, stellt ein falsches Polypeptid her und scheidet daher aus. Damit ist der Code fixiert.

Diese Überlegung läßt ein für die Evolution wichtiges Prinzip erkennen: Die grundsätzliche Wende ergibt sich dadurch, daß eine Selektion, die allein in der Richtung einer steten Verfeinerung eines bereits vorhandenen Mechanismus wirkte, zu einem System führte, das einem neuen Zweck zu dienen begann. Zur schnelleren Bildung der Hülle wurde der Apparat zur Synthese unspezifischer Polypeptide verbessert (Komplementärbasenpaarung); das führte zu Systemen mit Polypeptiden von festgelegter Aminosäuresequenz und damit zu neuen Möglichkeiten des chemischen Verhaltens.

Der Wendepunkt wird auch hier durch ein im Einzelfall sehr unwahrscheinliches Ereignis ausgelöst (Bildung eines RNA-Replikationsenzym), das aber mit Notwendigkeit eintritt, falls geeignete Umgebungsbedingungen herrschen. Man kann sich wohl nicht leicht ein grundsätzlich anderes Ereignis denken, das die Systeme ebenfalls aus der divergenten in eine konvergente Evolutionsphase bringen und damit auf eine höhere Evolutionsstufe heben würde.

Naturgemäß kann die hohe Anforderung an das Einpassen der Gruppen am Ort der Peptidverknüpfung nur von der einen chiralen Form der Aminosäuren und nicht gleichzeitig von der anderen erfüllt werden. Die Tatsache, daß in den Proteinen nur L-Aminosäuren auftreten, ist daher auf Grund des Modells verständlich.

Nach Erreichen der neuen Evolutionsstufe muß eine lebhafte weitere Entwicklung einsetzen: Durch Basenübertragungsfehler und Selektion werden die Polypeptide verbessert und aufeinander abgestimmt. Sie ergänzen sich zunehmend in ihren Eigenschaften, und das Funktionieren des Ganzen wird mehr und mehr vom Vorhandensein aller Polypeptide abhängig, die ein Wirkungsgefüge bilden. Aus dem System einiger proteinsynthetisierender Einheiten entsteht damit ein primitiver Organismus.

18. Code für weitere Aminosäuren

Die Systeme, welche die besten Enzyme herstellen, werden überleben, und gute Enzyme haben ein größeres Molekulargewicht. Es wird also bald ein Selektionsdruck zugunsten größerer Proteine mit fixierter Aminosäuresequenz auf-

treten. Es werden die Systeme überleben, bei denen die Wahrscheinlichkeit der Entstehung von „Nonsense“-Proteinen am kleinsten ist, d. h. von Proteinen, die sich durch Überspringen einer Base auf der mRNA bilden. Es werden also die Systeme mit dem besten Kontakt zwischen Anticodontriolett und Ur-mRNAausselektioniert, und dadurch überwiegen allmählich Systeme, in denen nicht nur die mittlere, sondern auch die erste Base der Tripletts der Komplementaritätsbedingung genügt. Die Notwendigkeit zur Bildung eines immer präziser arbeitenden Polypeptidsyntheseapparats muß wiederum zu einem Wendepunkt führen: Zur Bildung des Codes für weitere Aminosäuren. Wieder führt eine Selektion, die eine Verbesserung vorhandener Mechanismen bewirkt, notwendigerweise plötzlich in eine neue Richtung.

19. Eingreifen von DNA in den genetischen Apparat

Es muß aber bald eine Schwierigkeit auftreten, die eine weitere Evolution verhindert: In der Vermehrungsphase entstehen neben den RNA-Strängen, die zum Protein-syntheseapparat (als tRNAs, mRNAs, ribosomale RNAs) zusammengebaut werden, die komplementären Stränge. Sie sind für die Proteinsynthese nutzlos und stellen Abfallprodukte dar, die mit zunehmender Komplexität der Systeme immer größere Störungen verursachen. Die Bildung dieser Komplementärstränge kann durch Eingreifen von DNA in den genetischen Prozeß verhindert werden:

Man kann sich vorstellen (siehe Anhang 4), daß sich zwei Enzyme E_1 und E_2 entwickeln. E_1 produziert die komplementäre DNA an der Matrize der RNA, und E_2 produziert RNA an der Matrize der komplementären DNA (Abb. 19).

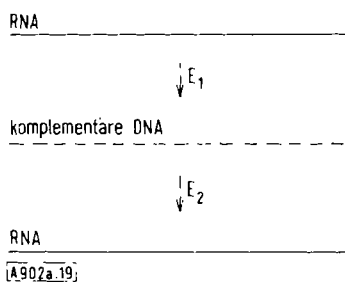


Abb. 19. Eingreifen der DNA in den genetischen Apparat.

In späteren Evolutionsschritten kann man sich die Bildung eines RNA verknüpfenden Proteins vorstellen, das die Vereinigung der gesamten Information für das Individuum in einen einzigen DNA-Strang gestattet. Früher oder später muß dann durch Zufall ein Protein entstehen, das die Replikation der DNA ermöglicht. Da sich solche Systeme schneller vervielfachen können, tritt ein starker Selektionsdruck zugunsten der Entwicklung eines immer genauer arbeitenden DNA-Replikationsapparates auf. DNA wird zum Träger der genetischen Information, E_1 degeneriert, und E_2 evolviert zur Transkriptase.

Es sind jetzt alle wesentlichen Elemente des genetischen Apparats, wie man ihn aus der Molekularbiologie kennt,

vorhanden. Die weitere Evolution erscheint als notwendige Konsequenz: Die Verbesserung des Ribosoms zu einem störungsfrei arbeitenden Apparat, die Einführung von Start- und Stop-Signalen, die weitere Entwicklung des genetischen Codes, die Evolution des Replikations- und Transkriptionsapparates.

20. Dauer der Instruktion eines zusätzlichen Proteins in einem System mit voll ausgebildetem genetischem Apparat

Betrachten wir nun eine Form mit voll ausgebildetem genetischem Apparat. Sie produziert viele Proteine mit festgelegten Funktionen, die gemeinsam ein hoch organisiertes Struktur- und Funktionsgefüge bilden. Das System soll weiterhin ein Protein produzieren, das Zufallssequenzen hat und noch nicht zum Funktionsverband gehört (Abb. 20a). Jeder Basenübertragungsfehler bei der Reproduktion, der im instruierten Teil erfolgt, soll letal wirken,

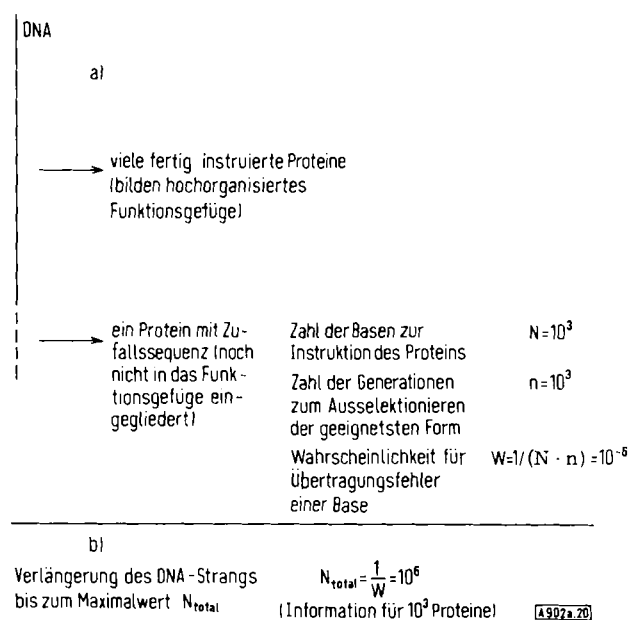


Abb. 20. a) System mit voll ausgebildetem genetischem Apparat. Zeitbedarf für die Instruktion eines zusätzlichen Proteins, das zunächst noch nicht in das Funktionsgefüge eingegliedert ist.

b) Obere Grenze für die genetische Informationskapazität der Modellsysteme. Beim Überschreiten dieser Grenze würden pro Generation zu viele Replikationsfehler auftreten.

d. h. die instruierten Proteine müssen funktionell wie die Räder einer Uhr ineinanderpassen, und praktisch jeder Fehler bringt sofort alles zum Stillstand.

Es darf dann angenommen werden, daß in einer größeren Population solcher Systeme der DNA-Abschnitt mit der Information für die fertig instruierten Proteine bei allen Individuen dieselbe Sequenz hat, der Abschnitt für das letzte Protein dagegen verschiedene Zufallssequenzen. Die Form, bei der dieses Protein per Zufall eine Funktion hat, die dem Individuum gegenüber allen anderen den größten Nutzen bringt, setzt sich durch. Das dauert, wie die Abschätzung im Anhang 5 zeigt, etwa $n = 10^3$ Gene-

rationen. Wir können damit rechnen, daß sich die vorhandenen Systeme bezüglich der Reproduktionsfehlerwahrscheinlichkeit optimiert haben, d. h., es muß nach Abb. 11 die Fehlerwahrscheinlichkeit der Basenübertragung $W = 1/(n \cdot N)$ sein, wobei N (Zahl der Nucleinbasen für die Instruktion eines Proteins) ungefähr 10^3 ist. Es ist also $W \approx 10^{-6}$ (Abb. 20a). Die Zahl der Generationen, die für die Instruktion eines neuen Proteins benötigt werden, kann damit leicht zu etwa 10^8 abgeschätzt werden (Anhang 5). Das entspricht etwa 10^5 Jahren, falls mit einem Durchschnittswert von einem Tag pro Generation gerechnet wird^[*]. Für die Instruktion der 10^3 Proteine eines Bakteriums ergibt sich damit eine Zeit von etwa 10^8 Jahren. Der gesamte Zeitaufwand für alle vorangehenden Schritte zur Evolution des genetischen Apparates ist klein gegen diese Zeit von 10^8 Jahren. Die Zeit, die nach dieser Abschätzung für die Evolution der Bakterien in Frage kommt, ist nicht größer als die Zeit, die auf Grund der Erdgeschichte dafür zur Verfügung steht (ca. $2 \cdot 10^9$ Jahre). Das Ergebnis zeigt, daß die Evolution der Bakterien als physikalisch-chemische Erscheinung gedeutet werden kann. Eine solche Abschätzung soll keineswegs genaue Angaben über die Zeit für die Evolution der Bakterien machen, aber sie soll die häufig geäußerte Auffassung widerlegen, daß die erdgeschichtlich verfügbare Zeit für die Evolution solcher Systeme viel zu kurz sei.

Mit dem Wert $W \approx 10^{-6}$ ergibt sich als obere Grenze für die Zahl der Basen im DNA-Strang:

$$N_{\text{total}} = 1/W \approx 10^6.$$

Bei größeren Werten von N_{total} würde selten eine fehlerfreie Reproduktion stattfinden, eine entsprechende Form müßte also durch tödliche Fehler bald verschwinden. $N_{\text{total}} \approx 10^6$ entspricht gerade etwa dem Informationsgehalt eines Bakteriums^[24] (Information für etwa 10^3 Proteine). Man erreicht also an dieser Stelle im Denkmodell wiederum eine Grenze.

Ab und zu werden Replikationsfehler, die irgendwo auf der DNA auftreten können, nicht letal, sondern nur unschädlich oder sogar nützlich sein. Es wird also eine divergente Phase eintreten, in der viele Formen ähnliche Überlebenschancen haben. Die Evolution scheint bei Systemen vom Informationsgehalt eines Bakteriums ihr Ende zu erreichen.

Es zeichnet sich aber im Denkmodell ein weiterer Wendepunkt ab, der zur Evolution höherer Organismen mit einer größeren Menge an genetischer Information führen kann. Einzelheiten stehen in den Anhängen 6 bis 8.

21. Schlußbetrachtung

21.1. Prinzip des Vorgehens und Diskussion der Ergebnisse

Wir sind von der Hypothese ausgegangen, daß die Gesetze der physikalischen Chemie ausreichen, um die Bildung

[*] Die von einer Generation auf die nächste übertragene Information über den Bauplan der Form nimmt also in diesem Fall in etwa $10^5/(2 \cdot 10^3)$ Jahren = 50 Jahren um 1 bit zu (einem Basenpaar entsprechen 2 bit).

selbstorganisierender Systeme zu verstehen. Der Grundgedanke des Vorgehens bestand darin, durch Diskussion eines speziellen Modells zu Einsichten über die Prinzipien der Selbstorganisation zu gelangen. Es wurde ein Modellweg betrachtet, der eine Kausalkette vieler Schritte darstellt, und in dem sich jeder Schritt aus dem vorangehenden ergibt, indem man überlegt, wie sich das System unter bestimmten Bedingungen verhalten könnte. Entscheidend für die Modellbetrachtung war die Annahme starker periodischer Veränderungen in der Umgebung des evolvierenden Systems.

Das Verfahren führte zu den wesentlichen Mechanismen des genetischen Apparates, ohne daß unwahrscheinliche Schritte eingeführt werden mußten. Die Evolution selbstorganisierender Systeme erscheint unter geeigneten äußeren Bedingungen als ein normaler physikalisch-chemischer Prozeß.

Man kann sich fragen, warum dieses auf freiem Erfinden beruhende Vorgehen zum bekannten genetischen Apparat und nicht zu ganz anderen Systemen führt. Zum Teil mag das daran liegen, daß Erfundenes stets beeinflusst ist durch das, was man schon weiß. Andererseits sind aber alle wichtigen Evolutionsschritte Lösungen von Verkehrsregelungs- und Organisationsproblemen, und in vielen dieser Schritte wird man vermutlich auf sehr verschiedenen Wegen zu ähnlichen Lösungen geführt, die einfach beste Lösungen bestimmter Probleme darstellen.

Das Modell hat gezeigt, daß wiederholt ein Wechsel zwischen divergenten und konvergenten Phasen der Evolution eintritt: In den divergenten Phasen haben viele Formen ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeiten, und daher erscheint eine große Vielfalt in der Population. Eine allmähliche Verbesserung bestehender Mechanismen findet statt. An einem Wendepunkt, der logisch vorauszusehen ist, dient ein Mechanismus dann aber plötzlich einem neuen Zweck. Der Prozeß, der zu einem solchen Wendepunkt führt, ist im Einzelfall sehr unwahrscheinlich, aber auch ein sehr unwahrscheinlicher Prozeß muß bei ausreichender Größe der Population früher oder später notwendigerweise stattfinden. Der Wendepunkt bringt den Eintritt in eine konvergente Phase. Sie ist streng selektiv, und die Selektion ist klar gerichtet: diejenigen Zufallsmutationen überleben, die dem neuen Zweck am besten dienen (Tabelle 1).

Für die Wendepunkte wurde eine sorgfältige Prüfung angestrebt, wie die Bedingung für die Selektion erfüllt werden kann, aber wir haben nicht nach detaillierten Modellen für die Evolution während der konvergenten Phasen gesucht. In diesen Phasen muß sich das System in der durch den Selektionsdruck gegebenen generellen Richtung entwickeln, und es ist für die allgemeinen Gesichtspunkte, die hier zur Diskussion stehen, nicht wichtig, *genau* zu wissen, wie ein anstehendes Problem der molekularen Verkehrsorganisation gelöst wird.

Da die Übergänge von der divergenten zu den konvergenten Phasen durch quantitative Ansätze einigermaßen zu erfassen sind, ergeben sich Anhaltspunkte für eine experimentelle Prüfung des beschriebenen Modells, die von großer Wichtigkeit wäre.

Tabelle 1. Umkehrpunkte von divergenten in konvergente Phasen der Evolution.

Ursache	Wirkung
Polynucleotid-Molekül enthält einheitlich d- (oder l-)Ribose	Molekül ist replikationsfähig. Form vermehrt sich.
RNA-Moleküle mit Tertiärstruktur passen ineinander und bilden Aggregate	Aggregat kann fehlerarm reproduziert werden, da fehlerhaft replizierte Einzelmoleküle nicht zusammenpassen. Aggregatform selektioniert aus.
Polypeptidsynthese an Aggregatoberflächen	Polypeptid bildet Hülle, die Auseinanderdiffundieren der Bauelemente der Aggregate verhindert. Form vermehrt sich. Sie ist unabhängig von einer vorgegebenen Kompartimentierung und hat dadurch neue Ausbreitungsmöglichkeiten.
Komplementarität zwischen Basen in den Tripletts der Ur-tRNAs und der Ur-mRNA	Protein mit gewisser Spezifität der Aminosäuresequenz reduziert Replikationsfehlerwahrscheinlichkeit auf 10^{-3} pro Base. Genetischer Code. Proteine mit spezifischen Funktionen evolvieren.
RNA-DNA-Tandem	Unbrauchbare Komplementär-RNA-Stränge werden nicht mehr gebildet. Information für Organismus im DNA-Strang vereinigt. DNA wird Träger der genetischen Information. Entwicklung bis $N_{\text{total}} \approx 10^6$, $W \approx 10^{-6}$.
Austausch von genetischem Material bei gleichzeitiger Verbesserung des Replikationsapparats beispielsweise durch Dreifachspeicherung der Information	Evolution pseudosexueller Mechanismen. Verkleinerung von W und Vergrößerung von N_{total} bis zu der durch thermische Stöße oder Strahlenschäden gegebenen Grenze. Evolution höherer Organismen.
Sprache, Schrift, Computer	Ermöglichen Übertragung größerer Informationsmengen auf nächste Generation als genetischer Apparat. Dadurch Evolution von Funktionsgefügen, die größere Informationskapazität erfordern als sie durch genetischen Apparat gegeben ist.

21.2. Andere Möglichkeiten für die Entstehung selbstorganisierender Systeme und Anwendungsmöglichkeiten des Denkschemas

In der vorliegenden Arbeit wurde bei der Wahl der Modellannahmen in allen Phasen ein möglichst enger Anschluß an bekannte Tatsachen angestrebt, um den hypothetischen Anteil so gering wie möglich zu halten.

Mit dem vorgeschlagenen Denkschema könnte man aber auch versuchen, Möglichkeiten für die Bildung selbstorganisierender Systeme zu finden, die mit anderen Mitteln arbeiten als die uns bekannten Organismen. Beispielsweise wäre es von Interesse, die Selektionsmöglichkeiten für Systeme zu durchdenken, in denen die genetische Information flächenhaft statt linear gespeichert, repliziert und zur Synthese von Funktionsträgern abgelesen wird.

Die Frage ist oft gestellt worden, ob lebende Systeme unter anderen Umgebungsbedingungen (auf anderen Himmelskörpern) aus ganz anderen Verbindungsklassen entstehen könnten. Diese Frage ist berechtigt, da Elemente, wie Bor, Stickstoff, Phosphor usw. miteinander in nichtwäßrigen Lösungsmitteln eine Fülle verschiedener Verbindungen bilden. Von den Bearbeitern wird mit einem Stoffreichtum gerechnet, der dem der Kohlenstoffverbindungen durchaus vergleichbar ist.

Es ergibt sich hier aber eine Schwierigkeit, die auch bei der Chemie des Kohlenstoffs auftreten würde, wenn man nichts über Nucleinsäuren und Proteine wüßte: Ein spezielles Modell für die Bildung selbstorganisierender Systeme bliebe spekulativ, da es nicht in allen Stufen durch den Vergleich mit Bekanntem abgesichert werden könnte.

Im Prinzip kann man sich aber nach dem hier Gesagten vorstellen, daß in einer entsprechenden Folge von divergenten und konvergenten Phasen selbstorganisierende Systeme entstehen können, in denen die Informations- und Funktionsträger ganz anderen Stoffklassen angehören als den Nucleinsäuren und Proteinen. Alle wichtigen Modellschritte wären auch bei solchen Systemen Schritte zur Lösung von Verkehrsregelungs- und Organisationsproblemen im molekularen Bereich, die bei anderen Stoffklassen unter anderen Umgebungsbedingungen in derselben Weise auftreten müssen.

Es erscheint sinnvoll, die beschriebene Methode (lückenloses Durchdenken eines hypothetischen Weges aus streng kausal verknüpften Einzelschritten, Kontrolle der Einzelschritte durch quantitative Abschätzungen) auf spätere, ähnlich weitblickend zielstrebig erscheinende Evolutionsschritte zu übertragen, wie etwa auf die Phylogenese des Bombardierkäfers.

21.3. Zufall und Notwendigkeit

Der Prozeß, der zum Wendepunkt von einer divergenten zu einer konvergenten Phase führt, ist für das Einzelindividuum ein sehr unwahrscheinlicher Zufall. Bei genügend großen Populationen erfolgt aber auch ein sehr unwahrscheinlicher Prozeß mit Notwendigkeit, ähnlich wie etwa das Ereignis, zehnmal nacheinander eine 6 zu würfeln, zwingend eintritt, wenn der Versuch genügend oft wiederholt wird.

Es zeichnete sich jeweils nur eine prinzipielle Möglichkeit ab, die zum Wendepunkt führte. Für die Evolutionsstufe

der Aggregate erschien beispielsweise der Schritt, der in irgendeiner Form die Bildung einer eigenen Hülle bringt, notwendig, um aus der divergenten Phase herauszukommen. Jedes System bleibt solange in seiner Evolutionsstufe gefangen, bis das entscheidende Ereignis, das es auf die höhere Stufe hebt, eintritt. Da sich dieses Ereignis mit Notwendigkeit früher oder später einstellt, ist nicht der Schritt an sich, jedoch der Zeitpunkt seines Eintritts durch den Zufall bedingt.

Die Wege zur Überwindung der Schwierigkeiten, die nach Erreichen einer divergenten Phase der Weiterentwicklung entgegenstehen, erscheinen also überschaubar. Die durch die Wendepunkte gegebenen generellen Linien im Evolutionsprozeß sind nicht unvorhersehbar. Bei Vorliegen geeigneter Umgebungsbedingungen erscheint damit die Entstehung des Lebens und die Evolution zunehmend höher organisierter Systeme bezüglich der entscheidenden Inhalte als Notwendigkeit.

Die Verhältnisse sind nicht prinzipiell verschieden von denen in anderen Bereichen der Physik, in denen Einzelprozesse durch Zufallsgesetze beschrieben werden, der Rahmen für das Verhalten von Gesamtheiten aber in gewisser Näherung deterministisch ist.

Im Modellweg brauchte kein für die Gesamtheit unwahrscheinlicher Schritt postuliert zu werden, und die Entstehung des Lebens kann daher als ein Prozeß angesehen werden, der bei geeigneten äußeren Bedingungen immer wieder eintreten muß. Der auslösende Prozeß erscheint durchaus nicht als ein Ereignis von so kleiner Wahrscheinlichkeit, daß es im Universum einmalig ist.

Könnte man die Bedingungen, wie sie auf der Erde geherrscht haben, wiederholen, so müßten wiederum Formen des Lebens entstehen. Die unausweichlichen Sprünge zu höheren Evolutionsstufen würden wieder auftreten, und als solche sind offenbar Replikation, Aggregatbildung, Hüllenbildung, Entstehung eines genetischen Codes, Zusammenkoppeln des den Bauplan des Individuums tragenden genetischen Materials, Austausch von genetischem Material zwischen Individuen und weitere Schritte zu betrachten, die wie die Hüllenbildung zur Erschließung neuen Lebensraumes führen. Dagegen wäre zu erwarten, daß alle Schritte, die Lösungen für weniger ausschlaggebende molekulare Organisationsprobleme sind, also für Probleme, die auf verschiedenen Wegen sinnvoll gelöst werden können, bei Wiederholung anders verlaufen: Man hätte also damit zu rechnen, daß die Elemente des genetischen Apparats (etwa das Ribosom) anders aufgebaut wären und in anderen Funktionsverbänden stünden und daß das Übersetzungsschema des genetischen Apparats verschieden wäre. Ebenso wären für den Stoffwechsel andere Reaktionswege denkbar, die zufälligerweise schneller gefunden und andere Funktionsgefüge bilden würden. Es wäre zu erwarten, daß Enzyme mit entsprechenden Funktionen anders aufgebaut sein würden.

Im großen Zusammenhang gesehen wäre also mit einem vergleichbaren Verlauf der Evolution zu rechnen, aber im einzelnen würden die evolvierten Systeme andere Möglichkeiten brauchbarer Funktionsgefüge und andere Aufbauelemente finden, die jedoch gleichen generellen Zwecken dienen. Die „zufälligen Betriebsunfälle der Natur“

als auslösendes Moment der Evolution bestimmen zwar den Zeitpunkt des Eintritts entscheidender Ereignisse und die Einzelheiten im Aufbau der selbstorganisierenden Systeme, nicht aber die generellen Linien der Selbstorganisation.

22. Anhang 1: Allgemeine Gesichtspunkte für die Abschätzung der Realisierbarkeit von Modellschritten

In der Betrachtung zu Abb. 9 wurde vorausgesetzt, daß in der Population gerade ein spontan und zufällig entstandenes Exemplar der vorteilhaften Mutante vorzufinden sei. Diese Voraussetzung ist aus folgendem Grund praktisch stets erfüllt: In einer größeren Population werden spontan viele Exemplare von Mutanten mit kleinem Vorteil gebildet, wenige mit größerem Vorteil, und von der Mutante mit dem größten Vorteil wird im allgemeinen nur ein Exemplar zufällig auftreten. Da sich diese Mutante im allgemeinen gegenüber allen anderen durchsetzt, braucht sie allein neben der Normalform berücksichtigt zu werden.

Aus dem molekularen Aufbau des Systems kann man die Wahrscheinlichkeit abschätzen, mit der eine Phantasie-mutante durch zufällige Reproduktionsfehler aus der bis dahin vorhandenen Form entsteht. Aus dieser Wahrscheinlichkeit ergibt sich die Größe der Population, mit der man zu rechnen hat, also die Zahl Z der Individuen der jeweiligen Normalform, gegen die sich die Mutante im Fall ihres Ausselektionierens durchzusetzen hat. (Es ist Z gleich dem reziproken Wert dieser Wahrscheinlichkeit). Weiter kann man aufgrund der angenommenen Vorteile der neuen Mutante abschätzen, um wieviel ihre Reproduktionshäufigkeit oder ihre Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber der Normalform erhöht ist. Man erhält so einen Wert für r und kann damit nach Abb. 9 die Zahl n der Generation angeben, die zum Ausselektionieren nötig sind.

Weiter wurde vorausgesetzt, daß die Mutante, nachdem sie sich einmal durch Basenübertragungsfehler gebildet hat, in den n Generationen keinen Reproduktionsfehler mehr erleidet, da bei einem hochgradig differenzierten System praktisch jeder Fehler nachteilig wäre. In Abb. 11 wurde dann die Wahrscheinlichkeit P eingeführt, daß bei der Reproduktion eines Individuums der Mutante ein neuer Fehler auftritt. Nach $1/P$ Generationen wird also praktisch jeder Nachkomme der Mutante mit einem neuen Fehler behaftet sein. Man darf sich vereinfachend vorstellen, daß im Verlauf der $1/P$ Generationen im Anschluß an das erste Auftreten der Mutante kein Fehler und dafür nach genau $1/P$ Generationen bei der Reproduktion jedes Individuums der Mutante ein Fehler auftritt. Am Ergebnis ändert sich durch diese Vereinfachung nichts Wesentliches, aber man überblickt die Verhältnisse schneller.

Es sind dann zwei Fälle zu unterscheiden:

$$1/P < n \text{ und } 1/P > n.$$

Da n die Zahl Generationen (vom ersten Auftreten der Mutante an gerechnet) ist, in denen die Mutante die Normalform verdrängt, hat sich im Fall $1/P < n$ beim Auftreten des neuen Fehlers die Mutante noch nicht durchgesetzt. Die Mutante bildet also einen winzigen Bruchteil

der Population. Die Wahrscheinlichkeit, unter diesen wenigen Exemplaren eines anzutreffen, bei dem der neue Fehler sich vorteilhaft auswirkt, ist verschwindend, die Mutante stirbt fast mit Sicherheit ab.

Im Fall $1/P > n$ besteht die ganze Population aus der mutierten Form, die Zahl der Exemplare, die den neuen Fehler erleiden, ist groß. Erst jetzt kann man damit rechnen, daß sich unter diesen vielen Exemplaren eines findet, bei dem sich der neue Fehler genügend vorteilhaft auswirkt: eine neue, bessere Mutante entsteht, die sich wiederum durchsetzt.

Der Zufallsfehler ist also im Fall $1/P > n$ nicht mehr nachteilig, sondern nützlich. Es folgt die in Abb. 11 gegebene Bedingung für die Selektion. Sobald diese Bedingung eingehalten ist, erfolgt die Evolution um so schneller, je rascher der neue Zufallsfehler erscheint: Bei Verkleinerung der Fehlerwahrscheinlichkeit muß unnötig lange auf den Fehler, der den nächsten Evolutionsschritt bringt, gewartet werden. Die Bedingung für eine optimale Reproduktionsfehlerwahrscheinlichkeit ist also: $1/P = n$.

Beim Aufsuchen eines sinnvollen Modellweges geht man also folgendermaßen vor: Aus dem Molekülaufbau werden für eine Phantasiemutante die Werte von Z , r und P abgeschätzt, und es wird geprüft, ob für den in Betracht gezogenen Schritt die Bedingung $1/P > n$ für das Auftreten

Größere Moleküle werden sich zu langsam bilden, und kleinere Moleküle werden wegen ihrer geringen Hydrolysefestigkeit schlechtere Überlebenschancen haben und auch keine wesentlichen Unterschiede in der Hydrolysebeständigkeit aufweisen.

Unter $Z = 10^6$ Molekülen mit $N = 50$ soll *eines* vorhanden sein, das durch seine Tertiärstruktur in der Absterbephase die doppelte Überlebenschance hat wie die große Mehrzahl der übrigen. Noch hydrolysebeständigere Formen sollen nicht auftreten. Es ist also $r = 2$ und damit $n = 20$ (Abb. 9).

Es muß also $1/P > 20$ sein (Abb. 11), damit eine Selektion auftritt. Im betrachteten Fall (einziger Replikationsschritt in der Vermehrungsphase, $P = N \cdot W$) gilt demnach, wie im Anschluß an Abb. 11 schon erwähnt, $W < 1/(20 \cdot 50)$ als Bedingung für die Selektion.

Finden in der Vermehrungsphase mehrere (beispielsweise s) Replikationen nacheinander statt, so ist $P = N \cdot W \cdot s$, wenn $P \ll 1$. Mit wachsender Zahl s sinkt der Anteil fehlerfreier Exemplare im Zeitpunkt des Eintritts in die Absterbephase, und damit sinkt der Wert von r . Beide Effekte (Vergrößerung von P und Verkleinerung von r und damit Vergrößerung von n) führen also zu einer Verschärfung der Selektionsbedingung.

Nach Abschnitt 6 ist schon im günstigsten Fall, d.h. für $s = 1$, die Selektionsbedingung für Einzelmoleküle nicht

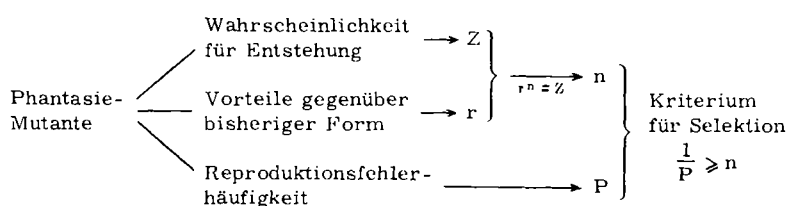


Abb. 21. Prüfung der Realisierbarkeit eines Modellschrittes.

einer Selektion erfüllt ist. Nur solche Schritte kommen in Betracht, für die diese Bedingung gilt (Abb. 21).

Die Betrachtungsweise sei am Beispiel der Selektionsbedingung für Einzelmoleküle (Abb. 9 und 10) erläutert. In der Vermehrungsphase findet bei der Reproduktion ein Basenübertragungsfehler mit der Wahrscheinlichkeit $P = N \cdot W$ statt (Abb. 11). Das gilt für den Fall, daß die Form während der gesamten Vermehrungsphase nur einmal repliziert wird. An der Matrize jedes Moleküls entsteht dann die dazu komplementäre Form, und in der nächsten Vermehrungsphase dient die komplementäre Form als Matrize, an der sich wieder die ursprüngliche Form bildet. Beide Formen haben in der Absterbephase entsprechende Tertiärstrukturen, da an entsprechenden Stellen intramolekulare Basenpaarung auftritt. Wir können davon ausgehen, daß beide Formen auf Grund ihrer entsprechenden Tertiärstrukturen ähnliche Überlebenschancen haben.

Den Betrachtungen zu Abb. 9 und 10 wurden Moleküle mit je etwa $N = 50$ Basen zugrunde gelegt, wie man sie von der Transfer-RNA kennt. Moleküle dieser Größe können spezifische Tertiärstrukturen einnehmen, und man kann damit rechnen, daß sie besondere Selektionsvorteile haben:

erfüllt, da mit $W = 1/100$ zu rechnen ist. Für Aggregate ist dagegen die Selektionsbedingung zu erreichen, obgleich für die sie aufbauenden Einzelmoleküle

$$P = N \cdot W = 50 \cdot (1/100) = 1/2$$

betragen muß (siehe Anhang 2). Am Ende der Vermehrungsphase müssen aber genügend viele fehlerfreie Moleküle vorliegen, die sich zum organisierten Aggregat zusammenbauen können. Es interessiert daher das Verhältnis fehlerfreier Moleküle zur Gesamtzahl der Moleküle, die in der Vermehrungsphase durch Replikation entstehen, in Abhängigkeit von s .

Im Verlauf der Vermehrungsphase entstehen aus einem Molekül $V = 2^{(s-1)}$ Moleküle derselben Form und $V' = 2^{(s-1)}$ Moleküle der Komplementärform. Wie man leicht überlegen kann, gilt für die Zahlen v bzw. v' der fehlerhaften Moleküle:

bei $s = 1$	$v = 1$ $v' = 1 - P$	bei $s = 3$	$v = 1 + 3(1 - P)^2$ $v' = 3(1 - P) + (1 - P)^3$
bei $s = 2$	$v = 1 + (1 - P)^2$ $v' = 2(1 - P)$	bei $s = 4$	$v = 1 + 6(1 - P)^2 + (1 - P)^4$ $v' = 4(1 - P) + 4(1 - P)^3$

usw., und es ist

$$v - v' = [1 + (1 - P)]^s$$

oder

$$(v + v')/(V + V') = (1 - P/2)^s.$$

Im betrachteten Fall $P = 1/2$ folgen daraus für das Verhältnis $(v + v')/(V + V')$ die Werte

0.75 (für $s = 1$)
 0.56 (für $s = 2$)
 0.42 (für $s = 3$)
 0.31 (für $s = 4$).

Der Anteil an fehlerfreien Exemplaren ist also für $s = 4$ weniger als halb so groß wie für $s = 1$.

Die Selektion von Aggregaten ist an das Vorliegen einer Kompartimentierung gebunden (Abb. 13). In diesem Fall ist das Selektionskriterium etwas verändert, da zuerst eine Selektion innerhalb des Kompartiments auftritt und danach die besonders vorteilhaften Formen auf andere Kompartimente übergreifen. Die Bedingung für eine Selektion ist dadurch weniger scharf als ohne Kompartimentierung, da sich die vorteilhafte Form gegen eine kleinere Zahl von Individuen (die Individuen innerhalb des Kompartiments) durchsetzen muß. Die Bedingung für die Selektion ist also wiederum durch die Gleichungen in Abb. 9 und 11 gegeben, wobei jedoch nun Z die Zahl der Individuen der Normalform im Kompartiment darstellt und n die Zahl der Generationen, in der sich die Form innerhalb des Kompartiments durchsetzt. Dabei ist vorausgesetzt, daß $Z \gg 1$ ist.

Die Zahl der Generationen, die vergehen, bis sich die vorteilhafte Form innerhalb der Gesamtpopulation durchgesetzt hat, hängt von der Geschwindigkeit ab, mit der die vorteilhafte Form in die Nachbarkompartimente eindringt. Es sei der Fall betrachtet, daß die vorteilhafte Form nach den n Generationen, nach denen sie sich im Kompartiment durchgesetzt hat, gerade ein zusätzliches Kompartiment befällt, und daß sich der Prozeß nach je n Generationen wiederholt. Nach etwa $g \cdot n$ Generationen soll sich die vorteilhafte Form über die Gesamtpopulation (G Kompartimente) durchgesetzt haben. Es ist dann $2^g = G$.

23. Anhang 2: Abschätzung des Zeitbedarfs für den Zusammenbau organisierter Assoziate

Damit sich das Makromolekül B an A (Abb. 22a) anfügen kann, müssen die Punkte a und b zufällig einander näher kommen als auf einen kritischen Abstand d von etwa 1 \AA . Zudem müssen die Moleküle richtig orientiert sein. Das Molekül A liege fest. Es soll die Zeit abgeschätzt werden, die im Mittel vergeht, bis der Punkt b des Moleküls B den Punkt a des Moleküls A bis auf einen Abstand d erreicht. Zur Vereinfachung der Überlegung soll der Punkt b im Schwerpunkt des Moleküls liegen, also nur die Translationsdiffusion und nicht die Rotationsdiffusion des Moleküls mitmachen. Man denkt sich das Kompartimentvolumen V in Zellen der Kantenlänge d eingeteilt (Abb. 22b). Die Zeit τ , die vergeht, bis der Punkt b von einer Zelle in die

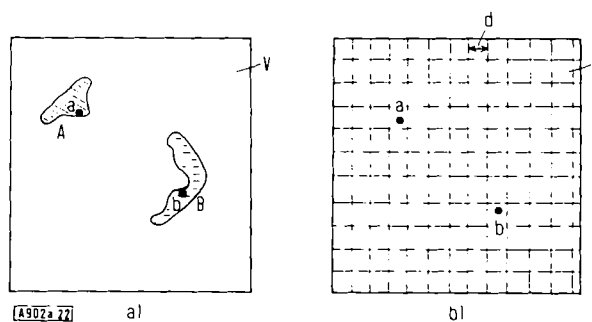


Abb. 22. Abschätzung der Zeit zur Bildung eines Aggregats ineinanderpassender Moleküle.

nächste Zelle gelangt, ist im Mittel nach *Einstein-Smoluchowski* $\tau = d^2/2D$, wobei D die Diffusionskonstante des Moleküls B ist. Die Zeit t , die im Mittel vergeht, bis b zufällig in die Zelle um a gelangt, ist τ -mal die Zahl der Zellen im Volumen V , also

$$t = \tau(V/d^3) = V/(2Dd).$$

Um die Zeit für den Anbau des Moleküls B an das System A zu berechnen, ist t noch mit einem sterischen Faktor α zu multiplizieren, der der Notwendigkeit der richtigen Orientierung des Moleküls B Rechnung trägt.

Ein RNA-Molekül mit etwa 50 Basen, das eine kompakte Tertiärstruktur bildet, hat einen mittleren Radius von etwa $R = 40 \text{ \AA}$ (Abb. 7b), und die Diffusionskonstante $D = kT/6\pi\eta R$ [k Boltzmannsche Konstante, T absolute Temperatur, η Viskosität des Lösungsmittels (10^{-2} poise für Wasser)] ist somit etwa $D = 6 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$. Mit $d = 1 \text{ \AA}$ und $V = 10^{-13} \text{ cm}^3$ erhält man $t = 10 \text{ s}$. Rechnen wir mit $\alpha = 1/100$, so ergibt sich die Zeit des Zusammenbaues zu etwa 20 min. Sind im Volumen mehrere gleiche Moleküle B, die sich im Aggregat ersetzen können, so erfolgt der Zusammenbau eines Aggregats aus einem Nucleationsmolekül (Abb. 15) und beispielsweise 20 Anbaumolekülen erfordert unter entsprechenden Voraussetzungen

$$(1/20 + 1/19 + \dots + 1/2 + 1) \cdot 20 \text{ min} = 1 \text{ Stunde.}$$

Bei einem System aus Nucleationsmolekül mit Sammlerstrang und Anbaumolekülen ist neben der Zeit zum An diffundieren der Anbaumoleküle an den Sammlerstrang (nach den obigen Abschätzungen etwa eine Minute) die Zeit zum Aneinanderfügen der Moleküle zu geordneten Aggregaten maßgebend. Man wird etwa damit rechnen können, daß das Einpassen eines Moleküls 100-mal so lange dauert wie das einmalige Herumschwenken der Molekülachse durch Diffusion. Letzteres erfordert etwa die Zeit $t = (2\pi)^2/2D_{\text{rot}}$ mit $D_{\text{rot}} = kT/8\pi\eta R^3$, woraus man $t = 10^{-5} \text{ s}$ berechnet. Bei einem Aggregat aus 20 Molekülen müßte also das geordnete Einpassen aller Moleküle $20 \cdot 100 \cdot t$, das heißt weniger als eine Zehntelsekunde beanspruchen.

Man wird in der Modellbetrachtung etwa mit RNA-Konzentrationen rechnen können, die einem Viertel der Konzentration von Transfer-RNA in einer Bakterienzelle ent-

sprechen. In einem Kompartiment der Größe 10^{-13} cm^3 sind dann etwa 10^4 RNA-Moleküle, und es können sich beispielsweise 10^2 Aggregate aus 10^2 RNA-Molekülen bilden. Bei Vorhandensein gleichartiger Aggregate ist die Zeit für das Zusammenfinden der Moleküle entsprechend kürzer, da sich jedes Molekül in irgendeines der sich bildenden Aggregate einbauen kann, sofern es keine Reproduktionsfehler enthält. Die Wahrscheinlichkeit dafür ergibt sich aus den Überlegungen im Anhang 1.

24. Anhang 3: Abschätzung von Wahrscheinlichkeiten für den Schritt, der die Entstehung des genetischen Codes auslöst

Nach Abschnitt 17 kann damit gerechnet werden, daß ein Polypeptid entsteht, das die Replikation der RNA soweit unterstützt, daß seine eigene Synthese mit ausreichender Sequenzgenauigkeit erfolgen kann. Das ergibt sich aus der folgenden Abschätzung:

Dem postulierten Polypeptid, das W von 1/100 auf den zehnten oder zwanzigsten Teil dieses Wertes herabsetzen soll, wird man eine spezifische Kontaktregion zuschreiben, damit es als Katalysator ausreichend wirksam ist, und es erscheint sinnvoll, damit zu rechnen, daß an beispielsweise $v = 10$ Stellen die Aminosäure festgelegt sein muß. Dann muß auch an 10 Stellen des Sammlerstranges die Base festgelegt sein. Die Wahrscheinlichkeit, daß ein derartiges Polypeptid von einem Aggregat produziert wird, ist dann gleich $(1/4)^v = 10^{-6}$. Es ist also $Z = 10^6$. Wird damit gerechnet, daß das System durch den Besitz des Katalysators eine um 30% erhöhte Vermehrungschance hat ($r = 1.3$), so ist nach der Gleichung in Abb. 9: $n \approx 50$. Damit folgt aus der Bedingung für eine Selektion (Abb. 11) $P \leq 1/50$, wobei in diesem Fall P die Wahrscheinlichkeit ist, daß bei der Reproduktion an der ersten, oder zweiten usw. der v Stellen auf dem Sammlerstrang ein Fehler auftritt (Übertragungsfehler an anderen Stellen des Sammlerstrangs sind wirkungslos, und Fehler im Nucleationszentrum oder in den Anbauelementen zählen nicht mit, da die Moleküle, die mit solchen Fehlern behaftet sind, nicht in das Aggregat eingebaut werden).

P hängt von der Häufigkeit W der Übertragungsfehler und von der Zahl s der aufeinanderfolgenden Replikationen in der Vermehrungsphase ab (Anhang 1). Es ist $P = v \cdot s \cdot W$. Darin muß s mindestens den Wert 2 haben. In diesem Fall entsteht in der Vermehrungsphase an der Matrize jedes Moleküls ein komplementäres und danach an der Matrize des Komplementärmoleküls ein Molekül der ursprünglichen Sorte, so daß am Ende der Vermehrungsphase zwei Moleküle der ursprünglichen Sorte anstelle des einen vorliegen. Bei $s = 4$ sind es vier Moleküle, usw. Damit wird $W = P/(s \cdot v) \leq (1/50)/(2 \cdot 10)$, also $W \leq 1/1000$ für $s = 2$, oder $W \leq 1/2000$ für $s = 4$. Es muß also W 1/1000 bis 1/2000 sein, damit Selektion eintritt. Das ist nach Voraussetzung der Fall. Systeme mit dem postulierten Polypeptid müßten also ausselektionieren.

In der vorangehenden Betrachtung ist vorausgesetzt, daß die Kontaktregionen an den vier Ur-tRNAs für die vier Aminosäuren ausreichend spezifisch sind, um die Entstehung des postulierten Polypeptids in genügend hoher

Ausbeute zu gewährleisten. Im folgenden wird die Möglichkeit betrachtet, daß eine solche Spezifität nicht gegeben ist. Für den betrachteten Schritt ist dann das Vorhandensein von Polypeptiden erforderlich, welche eine spezifische Verknüpfung der aktivierten Aminosäuren an die Ur-tRNAs bewirken (Aminoacyl-Synthetasen).

In der betrachteten Modellstufe können viele polypeptidsynthetisierende Einheiten in einer gemeinsamen Hülle sein. Wir wollen annehmen, daß durch Zufall bei fünf solcher Einheiten die Basensequenz auf die mRNAs gerade so ist, daß die vier Aminoacylsynthetasen und das Replikationsenzym synthetisiert werden könnten, sobald die vier Synthetasen als Starter zugegen wären. Die Schwierigkeit besteht nun darin, daß diese Synthetasen nicht vorhanden sind. Man kann aber leicht einsehen, daß sie sich in einem solchen System in einem autokatalytischen Prozeß allmählich bilden müssen und das System dann ausselektioniert.

Die folgende Betrachtung zeigt, daß ein solches System mit genügender Wahrscheinlichkeit entsteht:

Ein als Synthetase wirksames Polypeptid muß eine spezifische Erkennungsregion für die Aminosäure und eine solche für die tRNA haben. Wird damit gerechnet, daß für jede Erkennungsregion fünf Plätze in bestimmter Weise besetzt sein müssen, damit ausreichende Spezifität erreicht wird, so ist die Wahrscheinlichkeit, daß es von einer Einheit produziert wird, gleich $(1/4)^{10} = 10^{-6}$.

Nach Anhang 2 kann man etwa damit rechnen, daß in einem Kompartiment von 10^{-13} cm^3 beispielsweise 100 Aggregate zu 100 RNA-Molekülen vorhanden sind. Die Wahrscheinlichkeit, unter diesen 100 Aggregaten eines zu finden, das als Synthetase wirkt, ist dann $100 \cdot 10^{-6} = 10^{-4}$. Die Wahrscheinlichkeit, in dem Kompartiment gleichzeitig Aggregate anzutreffen, die die betrachtete Replikase und die vier verschiedenen Synthetasen herstellen, ist dann gleich $(10^{-4})^5 = 10^{-20}$. Man kann also damit rechnen, daß unter 10^{20} Systemen dieser Art eines diese besondere Eigenschaft hat und damit ausselektioniert. Eine Population dieser Größe erscheint nicht unrealistisch. Das Volumen von 10^{20} Kompartimenten zu 10^{-13} cm^3 ist $10^{-13} \cdot 10^{20} \text{ cm}^3 = 10 \text{ m}^3$. Bei einer kleineren Population würde es entsprechend länger dauern, bis durch Zufall einmal ein solches System gebildet würde.

25. Anhang 4: Störung durch die komplementären RNA-Stränge; Eingreifen von DNA

Nach Anhang 2 bilden RNA-Moleküle und ihre komplementären Formen Tertiärstrukturen, und es fragt sich, ob durch fälschlichen Einbau komplementärer Moleküle in ein Assoziat Störungen entstehen. Man wird damit rechnen können, daß die Moleküle in organisierten Aggregaten vorwiegend durch komplementäre Basenpaarungen zusammengehalten werden, und daß sich dann komplementäre Formen nicht einbauen, sondern unter sich die entsprechenden Aggregate bilden. Erfolgt an einem Aggregat die Polypeptidsynthese, so kann nicht gleichzeitig das komplementäre Aggregat als Matrix für das Einpassen der Aminosäuren dienen.

Im Abschnitt 19 wurde die Möglichkeit betrachtet, daß durch die Enzyme E_1 und E_2 die Bildung unbrauchbarer Komplementärstränge vermieden wird. Die weiteren Modellschritte wurden dort nur angedeutet und sollen hier etwas eingehender betrachtet werden.

Das Enzym für die RNA-Replikation ist mit der Bildung von E_1 und E_2 nutzlos geworden. Der entsprechende Abschnitt auf dem Ur-mRNA-Strang degeneriert, da Basenübertragungsfehler auf diesem Abschnitt nicht mehr schaden. Sobald in einem Individuum in diesem Abschnitt durch Zufall ein Protein mit vorteilhaften Eigenschaften entsteht, wird die Form ausselektioniert, und in weiteren Selektionsschritten verbessern sich die Eigenschaften dieses Proteins: Ein unbrauchbar gewordener RNA-Abschnitt sollte also nur für kurze Zeit degenerieren und durch Umbau stets neu belebt werden. Der Umbau eines schon instruierten RNA-Abschnittes wird viel schneller erfolgen als die Neuinstruktion eines Abschnittes mit Zufallssequenz.

Es soll jetzt mit der Entstehung eines Proteins L gerechnet werden, das die offenkettigen RNAs zu einem einzigen Strang verbindet. An diesem Strang als Matrize polymerisiert die DNA durch das Enzym E_1 . Zu Beginn der Vermehrungsphase verkoppelt L alle RNAs, und der dann gebildete DNA-Strang erhält den Informationsplan des ganzen Individuums. Das Protein L bleibe mit dem gebildeten DNA-Strang stärker verbunden als mit den Enden der RNA-Ketten. Es stellt dann einen Block für das Weiterpolymerisieren der RNA dar, und am DNA-Strang können alle RNA-Moleküle produziert werden. Der Zusammenschluß des gesamten Informationsplans des Individuums in der DNA bringt Selektionsvorteile. Es werden Störungen durch Verlust der einen oder anderen Matrizen-RNA aus dem Gesamtverband des organisierten Systems vermieden und Verkehrsprobleme beim Zusammenbau erleichtert.

Man kann nun mit der Entstehung einer DNA-abhängigen DNA-Polymerase rechnen. Damit tritt die DNA-Replikation als zusätzliches Vervielfältigungsprinzip auf: Durch den erhöhten Vervielfältigungseffekt ist ein Selektionsvorteil gegeben. Die Moleküle des Proteins L setzen sich nach jeder Replikation an die Plätze auf dem DNA-Strang, an denen die Synthese eines RNA-Moleküls beginnt. Sie finden diese Plätze durch ihre Erkennungsregion, mit der sie zwischen den komplementären DNA-Strängen unterscheiden können.

Das neue Vervielfältigungsprinzip löst das vorangehende ab: Enzym E_1 wird überflüssig und degeneriert. Jedes Tochterindividuum benötigt vom Mutterindividuum neben DNA die Proteine E_2 (für die RNA-Bildung an der DNA-Matrize) und L (für die Blockierung des Weiterpolymerisierens der RNA-Moleküle an der DNA).

26. Anhang 5: Abschätzung des Zeitbedarfs für die Instruktion von 10^3 Proteinen (Informationsgehalt eines Bakteriums)

In den Betrachtungen zu Abb. 20 wurde angenommen, daß jeder Replikationsfehler, der im DNA-Abschnitt für die fertig instruierten Proteine auftritt, letal wirkt. Diese An-

nahme ist sicher vereinfacht, aber die Vereinfachung wirkt sich auf das Ergebnis praktisch nicht aus: Viele Fehler sind schädlich, jedoch nicht letal. Die fehlerhaften Nachkommen verschwinden dann nicht unmittelbar, sondern erst nach einigen Generationen, was aber den gleichen Effekt hat.

Viele Fehler sind unwirksam, denn ein Teil der Aminosäuren eines Proteins ist für seine Funktion unwichtig (der Austausch gegen eine andere Aminosäure hat keine praktische Wirkung). Außerdem können infolge der Degeneration des genetischen Codes Basen zum Teil ohne Folgen ausgetauscht werden. Solche Fehler werden dadurch berücksichtigt, daß man bei der Festlegung von N_{total} diese Basen im bereits instruierten Teil der DNA nicht mitzählt (über den Anteil dieser Basen an der Gesamt-DNA siehe Anhang 6).

Die Fehler im instruierten Teil sind für die weitere Evolution nur solange unwirksam, wie ihre Zahl klein bleibt. Das ist der Fall, solange eine kritische Länge der DNA nicht überschritten wird ($N_{\text{total}} < 1/W$), was zunächst vorausgesetzt sei.

Übertragungsfehler am DNA-Strangende, das die Information für das letzte Protein trägt, haben keine nachteiligen Folgen, da dieses Protein noch keine Funktion trägt. Man darf daher annehmen, daß sich eine Population aus Individuen bildet, die am Strangende eine statistische Verteilung der Basen haben, während die Basensequenz im restlichen Strang bei allen Individuen praktisch die gleiche ist.

Merkliche Selektionsvorteile sollen nun auftreten, wenn bei dem neu zu instruierenden Protein mindestens v Stellen durch bestimmte Aminosäuren besetzt sind. (Man kann sich z. B. denken, daß diese Aminosäuren für ein aktives Zentrum wichtig sind). Es müssen dann $3v$ Codonstellen durch Zufall richtig liegen (die Degeneration des Codes wird der Einfachheit halber vernachlässigt; eine Berücksichtigung wäre leicht möglich; im Extremfall einer vollständigen Degeneration der dritten Stelle im Triplet wäre $2v$ statt $3v$ zu setzen). Die Wahrscheinlichkeit, an $3v$ Stellen eine bestimmte Base anzutreffen, ist $(1/4)^{3v}$, da man die Wahl zwischen vier Basen hat. Unter $Z = 4^{3v}$ Individuen ist also eine solche Mutante vorhanden.

Bei einer Vervielfältigungshäufigkeit r ergibt sich nach der Gleichung in Abb. 9 $n = \lg Z / \lg r$. Es wird vorausgesetzt, daß sich bereits ein Replikationssystem gebildet hat, das mit optimaler Fehlerhäufigkeit W der Basenübertragung arbeitet. Es ist also

$$n = 1/P = 1/(W \cdot N)$$

zu setzen, wobei N die Zahl der Basen ist, die das Protein am Strangende codieren. Damit folgt

$$W = 1/(N \cdot n) = (1/N) (\lg r / \lg Z).$$

Es ist schwierig, den r -Wert abzuschätzen, der zur Einstellung des Optimalwerts W im Verlauf der Evolution geführt hat. Man wird für $v = 5$ beispielsweise mit $r = 1.01$ rechnen können, also für ein Protein mit fünf festgelegten Aminosäuren mit einer um 1% erhöhten Überlebenschance.

In günstigen Fällen werden mit fünf festgelegten Aminosäuren höhere r -Werte zu erreichen sein. Der Optimalwert von W wird sich aber so einstellen, daß auch noch kleine Verbesserungen in der Anpassung eines Proteins an seine Funktion ein Ausselektionieren der Form bringen. An vielen Stellen auf dem Protein wird dagegen die Natur der Aminosäure so unwesentlich sein, daß auch bei der günstigsten Auswahl der Basen in der DNA ein r -Wert resultiert, der unterhalb 1.01 liegt. Eine selektive Anpassung ist dann nicht mehr möglich, aber auch nicht lohnend, d.h. diese Stellen sind bei der Abzählung der für die Codierung maßgebenden Plätze auf der DNA (Anhang 6) nicht zu berücksichtigen.

Der Wert $r = 1.01$ für $v = 5$ ergibt sich aus folgender Abschätzung: Man kann davon ausgehen, daß die Selektionsvorteile eines zusätzlichen, voll instruierten Proteins bei einem einfachen oder komplizierten Organismus unmittelbar in Erscheinung treten, d.h. man darf annehmen, daß jedes zusätzliche Protein für den Organismus eine wesentliche Verbesserung darstellt, die Überlebenschancen also um beispielsweise 20% erhöht ($r = 1.2$). Der Wert von r muß sehr stark mit der Zahl v der durch vorteilhafte Aminosäuren besetzten Plätze zunehmen. Es erscheint daher sinnvoll, anzunehmen, daß der r -Wert exponentiell mit v ansteigt:

$$r = e^{v \cdot a}$$

und für $v = 300$ (Zahl der Aminosäuren in einem größeren Protein) den Wert $r = 1.2$ erreicht. Damit folgt $a = 500$, und mit $v = 5$ wird $r \approx 1.01$. Mit diesen Werten für r und v und mit $N = 10^3$ (Protein mit etwa 300 Aminosäuren), folgt mit Hilfe der oben angegebenen Beziehungen $Z = 4^{3 \cdot 5} = 10^9$; $n = 10^3$ und $W = 10^{-6}$.

Die Instruktion des ganzen Proteins ist ein Optimierungsprozeß, in dem das neue Protein nach und nach immer besser in das Funktionssystem der übrigen eingegliedert wird. Man kann damit rechnen, daß der Prozeß etwa

$$k = N/(3 \cdot v \cdot W).$$

Generationen beansprucht. (Diese Gleichung ergibt sich, wenn vereinfachend angenommen wird, daß in $N/3v$ aufeinanderfolgenden Schritten je v Aminosäuren instruiert werden und nach jedem Schritt die statistische Verteilung der noch nicht instruierten Aminosäuren abgewartet werden muß [$1/W$ Generationen, d.h. so viele Generationen, wie nötig sind, damit durchschnittlich an jeder Codonstelle ein Replikationsfehler aufgetreten ist]).

Die Zahl der Selektionsschritte ist im allgemeinen kleiner als $N/3v$, da nicht alle N Basen zur Codierung verwendet werden. Mit $1/W$ wird die Zahl der Generationen, die bis zum nächsten Selektionsschritt abzuwarten ist, zu groß geschätzt: für jeden Selektionsschritt gibt es viele Möglichkeiten, v Aminosäuren festzulegen. Die per Zufall zuerst realisierte Möglichkeit muß aus statistischen Gründen viel früher erscheinen als nach $1/W$ Generationen. Andererseits wird eine ausreichende Anpassung des neu zu instruierenden Proteins an seine Funktion erst nach einer größeren Zahl von Optimierungsschritten erreicht. Die beiden Effekte dürften sich etwa kompensieren.

Die Feinoptimierung der fertig instruierten Proteine wird natürlich weiterhin laufend stattfinden: Wie erwähnt, sind im DNA-Abschnitt für diese Proteine fast alle Fehler entweder unwirksam oder letal. Es werden aber auch gelegentlich nützliche Fehler entstehen, die dann zu einem Ausselektionieren der Form führen.

Der DNA-Strang der betrachteten Individuen soll sich ab und zu durch Anknüpfen eines Strangstücks verlängern, so daß ein weiteres Protein erzeugt wird. Verlängert sich der Strang zu früh (solange das am bisherigen Strangende erzeugte Protein noch nicht in den Funktionsverband der übrigen eingegliedert ist), so entstehen Selektionsnachteile: Das System kann sich nicht mehrere Proteine ohne bestimmte Funktion leisten, da im allgemeinen jeder vorteilhafte Fehler im DNA-Abschnitt des einen Proteins durch nachteilige Fehler im DNA-Abschnitt des anderen unwirksam gemacht wird. Ein System, dessen DNA-Strang verlängert wird, nachdem sich das Protein am Strangende gerade weitgehend in das Funktionsgefüge der übrigen Proteine eingegliedert hat, wird dagegen ausselektionieren, auch wenn das zusätzliche Protein nur einen geringen Vorteil bringt.

Wir können also damit rechnen, daß sich die DNA-Stränge der betrachteten Systeme nach diesem Mechanismus nach je etwa $k = N/(3 \cdot v \cdot W) = 10^8$ Generationen um $N = 1000$ Basen verlängern. Man kann dann nach der Zahl K der Generationen fragen, die nötig sind, um $B = 10^3$ Proteine zu instruieren (das ist etwa die Zahl verschiedener Proteine bei einem Bakterium). Es ist

$$K = Bk = B \cdot N/(3 \cdot v \cdot W) \approx 10^3 \cdot 10^8 = 10^{11}.$$

Rechnen wir mit der Zeit von 20 min pro Generation (in dieser Zeit erfolgt bei einem Bakterium unter optimalen, in natürlicher Umgebung nicht erreichten Bedingungen die Teilung), so ergeben sich für 10^{11} Generationen 10^7 Jahre. Rechnen wir mit einem Tag pro Generation (Annahme eines durch den Tag-Nachtzyklus bestimmten Generationswechsels in den entscheidenden Epochen der Evolution), so folgen 10^8 Jahre. In 10^8 Jahren könnte also die Evolution eines Systems von der Komplexität eines Bakteriums aus einem einfacheren System, das jedoch bereits einen voll ausgebildeten genetischen Apparat besitzt, entstanden sein.

Der angenommene Wert $r - 1 = 0.01$ ist unsicher, kann aber nach der oben gegebenen Abschätzung nicht um Größenordnungen falsch sein. Die Anzahl K der Generationen ist nicht sehr empfindlich von r abhängig:

$$K \approx BN^2 (\lg 4 \cdot \lg r).$$

Mit $N = 10^3$ und $B = 10^3$ folgt daraus

$$\begin{array}{ll} K = 10^{10} & \text{für } r = 1.1 \\ K = 10^{11} & \text{für } r = 1.01 \\ K = 10^{12} & \text{für } r = 1.001 \end{array}$$

Je größer die Population ist, um so vorteilhaftere Mutanten sind mit ausreichender Wahrscheinlichkeit anzutreffen und um so schneller muß die Evolution voranschreiten. Bei einer Population mit $Z = 10^{24}$ (einer sehr großen Population) ist $v = 11$, mit $Z = 10^5$ (einer sehr kleinen Population) ist $v = 3$.

Da $\ln r$ proportional zu v ist, ist K umgekehrt proportional zu v . Beim Übergang von $Z = 10^{24}$ zu $Z = 10^5$ ändert sich K also nur um den Faktor $3/11$. Eine Vergrößerung der Population bringt danach keine sehr entscheidende Verkürzung der Evolutionszeit.

In diesen Überlegungen wurde davon ausgegangen, daß die Instruktion aller Proteine eines Individuums der Reihe nach erfolgt. Die Möglichkeit des gleichzeitigen Ansammelns der Information in verschiedenen Populationen, die nebeneinander evolvieren, dann zur Wechselwirkung gelangen, und durch Verschmelzen einen Organismus bilden, der die Gesamtinformation trägt, wurde nicht berücksichtigt. Diese Möglichkeit könnte die Zeit zur Instruktion der Proteine stark herabsetzen. Es ist aber wohl zu vermuten, daß ein solcher Mechanismus, der für die späteren Phasen der Evolution (Anhänge 6 bis 8) sicher entscheidend ist, bei der Instruktion der ersten 10^3 Proteine noch keine große Rolle spielt. In dieser Phase evolvieren die entscheidenden biochemischen Prozesse, die für den Ausbau des genetischen Apparates und die risikolose Nachlieferung seiner Bausteine nötig sind. Diese Prozesse bilden ein so enges Funktionsgefüge, daß dafür wohl nur eine Evolution durch schrittweises Eingliedern eines Funktionselementes nach dem anderen in Frage kommt.

27. Anhang 6: Maximale Informationskapazität einfacher Organismen und Übertragungsfehlerhäufigkeit bei ihrer Replikation

a) Gesamtzahl der Basenpaare im DNA-Doppelstrang und Anteil an instruierten Basenpaaren

Nach Anhang 5 ist die Zahl der Basenpaare in einem DNA-Doppelstrang größer als die Zahl der instruierten Basenpaare (N_{total}). Der Anteil an nichtinstruierten Paaren hängt erstens davon ab, welcher Anteil an Aminosäuren ohne Störung der Funktion der Proteine durch andere Aminosäuren ersetzt werden kann, und zweitens davon, welcher Anteil des DNA-Strangs zur Proteinsynthese verwendet wird. Der Anteil an Aminosäuren, der ohne Einfluß auf die Funktion verändert werden kann, ist von Protein zu Protein sehr verschieden. Beim Hämoglobin, dessen molekularer Funktionsmechanismus am besten bekannt ist^[25, 26], können etwa 10% aller Aminosäuren ohne merkbare Störung verändert werden.

Bei den Histonen ist dieser Anteil kleiner als 0.1%, beim Cytochrom beträgt er 3%, beim Myoglobin 10% aber fast 100% bei Fibrinopeptiden^[27]. Der Anteil der DNA, der zur Proteinsynthese verwendet wird, ist bei Bakterien wahrscheinlich noch recht groß. Man wird also damit rechnen können, daß N_{total} einen beträchtlichen Teil der gesamten DNA-Menge ausmacht, die bei verschiedenen Bakterien zwischen $3 \cdot 10^6$ und $6 \cdot 10^6$ Basen liegt^[28]. Das theoretische Ergebnis, daß N_{total} die Größenordnung von 10^6 hat, wird also durch experimentelle Befunde gestützt.

b) Übertragungsfehlerhäufigkeit bei der Replikation in Bakterien

Aus der Häufigkeit neutraler Mutationen bei *Coli*-Bakterien folgt für die Replikationsfehlerwahrscheinlichkeit $W = 10^{-8}$ pro Basenpaar^[29]. Der Wert ist um etwa zwei

Zehnerpotenzen kleiner als nach dem Modell von Anhang 5, obgleich nach dem Vorangehenden der Wert von N_{total} mit dem Modell übereinstimmt. Die Diskrepanz dürfte mit der Erscheinung der Konjugation bei *Coli*-Bakterien zusammenhängen: zwei Bakterien geraten zufällig in Kontakt und tauschen genetisches Material aus^[30]. So gewinnt das eine Individuum vom anderen vorteilhaftes genetisches Material. Nach der Konjugation tritt mehrmalige Spaltung der Bakterien auf, bis bei der nächsten zufälligen Berührung wiederum eine Konjugation stattfindet. In der dazwischen liegenden Zeit werden die Nachkommen des Konjugationspartners mit dem bevorzugten genetischen Material die anderen Formen verdrängen. Der pseudosexuelle Prozeß der Konjugation ermöglicht also eine Gen-Rekombination und anschließend durch Selektion ein schnelles Ansammeln des vorteilhaften genetischen Materials. Der Selektionsvorteil dürfte so groß sein, daß wenige Generationen genügen, um die Form mit der besten Gen-Kombination auszuwählen. Wenn wir damit rechnen, daß $Z = 10^6$ Individuen in Wechselwirkung stehen, und wenn wir dem Individuum mit der besten Gen-Kombination eine um durchschnittlich 20% erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit zuschreiben ($r = 1.2$), so folgt nach Abb. 9 für die Zahl der Generationen, nach denen diese Form ausselektiert ist, $n = 10^2$. Erst nach 10^2 aufeinanderfolgenden Spaltungen darf also höchstens ein Fehler im DNA-Strang auftreten, damit die Selektionsbedingung (Abb. 11) erfüllt ist, d. h. es muß

$$N_{\text{total}} \cdot W \cdot n \leq 1$$

sein. W darf also den Wert

$$W = 1/(10^6 \cdot 10^2) = 10^{-8}$$

nicht übersteigen, und man hat bei etwa diesem Wert die größte Evolutionsgeschwindigkeit zu erwarten. Es werden also Individuen mit diesem W -Wert ausselektieren. Der experimentelle Wert $W \approx 10^{-8}$ erscheint damit verständlich.

Nach unserem Modell hat die Instruktion immer weiterer Proteine bei $N_{\text{total}} \approx 10^6$ eine Grenze, die weitere Evolution muß sich auf eine Umgestaltung der vorhandenen Informations-DNA beschränken. Jeder Mechanismus, der dabei eine schnellere Selektion vorteilhafter Formen bringt, wird sich durchsetzen. Durch den Konjugationsmechanismus ist eine neue Möglichkeit des Sammelns und Kombinierens vorteilhafter Mutanten gegeben. Er erfordert einen verbesserten Replikationsapparat, da er an die Bedingung $N_{\text{total}} \cdot W \cdot n \leq 1$ geknüpft ist [siehe Anhang 7, a)]. Das *Coli*-Bakterium stellt demnach ein System dar, das sich von den einfachen Systemen in Abb. 20 stark unterscheidet und aus diesen durch eine vielstufige Evolution hervorgegangen sein könnte.

28. Anhang 7: Betrachtungen über die Grenzen der genetischen Informationskapazität

a) Überwindung der mit $N_{\text{total}} \approx 10^6$ und $W \approx 10^{-8}$ erreichten Grenze durch Austausch von genetischem Material

Nach Abb. 20b ist mit $N_{\text{total}} \approx 10^6$ zunächst eine Grenze in der genetischen Informationskapazität erreicht. Wäre W

kleiner als 10^{-6} , so könnte zwar N_{total} entsprechend größer werden, es könnten also mehr Proteine instruiert werden. Eine Verkleinerung von W würde aber zunächst keine unmittelbaren Vorteile bringen, und nur unmittelbare Vorteile führen zur Selektion. Betrachten wir etwa den Fall eines Individuums, bei dem durch Zufallsfehler der Replikationsapparat so verändert ist, daß W nur halb so groß ist wie bei den übrigen Individuen. Obgleich die Form nun doppelt so viele Proteine instruieren könnte, hat sie Selektionsnachteile, weil W nicht wie bei den anderen Formen optimiert ist. Sie verschwindet also lange, bevor sie Gelegenheit hat, weitere Proteine zu instruieren, und erst dadurch Selektionsvorteile zu gewinnen.

Ein unmittelbarer Vorteil durch Verkleinerung von W ließe sich unter den folgenden Bedingungen erreichen: Man kann sich vorstellen, daß durch Zufall eine Form entsteht, die durch Verschmelzen von Individuen den gelegentlichen Austausch von genetischem Material gestattet. Dieser Prozeß allein würde nach Anhang 6 noch keine Selektionsvorteile bringen. Eine Form, in der sich bei einem solchen Austausch zufälligerweise besonders vorteilhaftes genetisches Material angesammelt hat, könnte nicht ausselektionieren, da zu viele Reproduktionsfehler auftreten würden. Für eine Selektion müßte die Bedingung $N_{\text{total}} \cdot W \cdot n \leq 1$ erfüllt sein.

Sobald jedoch nun eine solche Form zufälligerweise ein verkleinertes W hat, so daß die Bedingung erfüllt wird, ist ein Wendepunkt erreicht. Jetzt ist eine klare Selektionsrichtung gegeben. Es müssen Systeme evolvieren, in denen der Prozeß des Austausches von genetischem Material mit zunehmender Präzision erfolgt, und der Mechanismus, der ein verkleinertes W gewährleistet, muß zunehmend störungsfreier arbeiten. Es erscheint daher verständlich, daß sich pseudosexuelle Prozesse bilden konnten, wie sie im Anhang 6 diskutiert wurden.

Der Austausch von genetischem Material erscheint hier als der einzige Ausweg, um ein Gefangenbleiben der Systeme mit $N_{\text{total}} = 10^6$ und $W = 10^{-6}$ in der divergenten Phase zu verhindern. Auch dieser Wendepunkt wird also durch einen für das Individuum äußerst unwahrscheinlichen, in einer größeren Population aber notwendig erscheinenden Prozeß gebracht.

Es ist denkbar, daß dieser Wendepunkt die weitere Entwicklung des genetischen Apparates bis zur Stufe der höheren Organismen ermöglicht, indem allmählich W verkleinert und n sowie N_{total} entsprechend vergrößert werden. Nach Anhang 8 ist bei den höchsten Organismen mit $n \approx 10^3$ und $N_{\text{total}} \approx 4 \cdot 10^7$ zu rechnen, und es müßte dann $W = 1/(n \cdot N_{\text{total}}) = 2 \cdot 10^{-11}$ sein, was ungefähr zutrifft (Anhang 8).

Die fortschreitende Verbesserung des genetischen Apparates muß aber auf eine Grenze stoßen, die auf dem Informationsverlust durch thermische Stöße beruht, und es ist zu überlegen, wann diese Grenze erreicht wird und wie sie überschritten werden könnte.

b) Informationsverlust durch thermische Stöße

In den vorangehenden Überlegungen wurde vorausgesetzt, daß die Information in der Zeit t zwischen zwei aufeinander-

anderfolgenden Replikationen voll erhalten bleibt. Die Wahrscheinlichkeit W' , daß eine Base auf dem DNA-Strang in der Zeit t austauscht, wurde also als klein gegen W betrachtet. W kann mit der weiteren Evolution höchstens solange abnehmen, bis $W = W'$ geworden ist, d.h. es kann immer nur $W \geq W'$ sein. Eine weitere Verkleinerung von W ohne gleichzeitige Verkleinerung von W' kann keine Selektionsvorteile mehr bringen.

Der Austausch einer Base in der Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Replikationen kann durch Strahleneinwirkung oder chemische Einflüsse bedingt sein. Wir betrachten hier nur den unvermeidlichen Austausch durch thermische Stöße. W' wird dann in sehr roher Näherung als Wahrscheinlichkeit der Dissoziation einer Bindung zu beschreiben sein, und es gilt

$$W' = f \cdot t \cdot e^{-\Delta E/kT},$$

wobei ΔE die Aktivierungsenergie und f die Stoßfrequenz ist, mit der die Bindung beklopft wird.

Mit den Werten $f = 10^{12} \text{ s}^{-1}$, $T = 300^\circ \text{K}$ und $t = 2$ Stunden (abgeschätzte Zeit zwischen zwei Teilungen von *Coli*-Bakterien unter natürlichen Bedingungen), folgt für $\Delta E = 33 \text{ kcal/mol}$ der Wert $W' = 10^{-8}$. Es muß also bei einem System von der Komplexität eines *Coli*-Bakteriums ($W + W' \approx 10^{-8}$) die Aktivierungsenergie größer als 33 kcal/mol sein, damit die Bedingung $W' \leq W$ erfüllt ist. Für einen höheren Organismus [$W + W' \approx 10^{-11}$; $t = 5$ Tage (Anhang 8)] wird $\Delta E = 40 \text{ kcal/mol}$, d.h. die Aktivierungsenergie muß einen Wert haben, der nur erreicht wird, wenn die Information (wie in den natürlichen Systemen) durch Knüpfen chemischer Hauptvalenzen fixiert wird und zudem die Informationsträger durch Einbau in eine streng geordnete Matrix vor störenden Einflüssen extrem geschützt sind. In diesem Fall ist der einfache Ansatz

$$W' = f \cdot t \cdot e^{-\Delta E/kT},$$

nicht mehr anwendbar und durch einen anderen zu ersetzen, der der Tatsache Rechnung trägt, daß zur Lösung einer Bindung ein genügend großer Bereich der Matrix „aufgeschmolzen“ werden muß (relativ hohe Aktivierungsenergie), daß aber die Reaktion sehr viele verschiedene Wege, also viele verschiedene aktivierte Zustände durchschreiten kann (hohe Aktivierungsentropie; anstelle von f steht ein größerer Wert). An der hier gegebenen Betrachtungsweise ändert sich dadurch aber nichts Grundsätzliches.

Bakterien haben Reparaturmechanismen für Schäden entwickelt, die ein Informationselement nicht völlig löschen. Dadurch werden W und W' zwar stark verkleinert, aber man muß nach dem Gesagten doch einmal auf eine Grenze treffen, die eine weitere Herabsetzung von W' verbietet. Es erscheint möglich, daß diese Grenze bei den höheren Organismen erreicht ist. Die Tatsache, daß $W + W'$ vermutlich bei allen höheren Organismen praktischen denselben Wert hat (Anhang 8) könnte dafür sprechen. Denkbar ist aber auch, daß die Grenze schon bei den Bakterien erreicht ist, da der für höhere Organismen erhaltene Wert $\Delta E = 40 \text{ kcal/mol}$ als sehr hoch erscheint.

Nach Erreichen der Grenze ist die weitere Evolution von einer grundsätzlichen Änderung im System der genetischen Informationsübertragung abhängig. Eine Betrachtung dieser Möglichkeit dürfte für eine Diskussion denkbarer Formen der Evolution von Interesse sein, unabhängig davon, wo die Grenze liegt.

c) Entwicklung eines auf Mehrfachablesung beruhenden Systems der genetischen Informationsübertragung

Es sei von Systemen ausgegangen, für die eine Verkleinerung von W oder W' unmöglich ist. Um trotzdem eine größere Informationsmenge fehlerfrei von einer Generation auf die nächste zu übertragen, ist die Entstehung eines auf Mehrfachspeicherung der Information beruhenden Systems notwendig. Es sei hier die Möglichkeit betrachtet, daß sich ein System bildet, das eine Dreifachspeicherung der Information hat und einen Mechanismus, durch den drei DNA-Doppelstränge laufend repariert werden, so daß sie stets dieselbe Sequenz haben (Abb. 23). Dazu wird ein Enzymsystem postuliert, das die drei Doppelstränge laufend abschreitet und an jeder Stelle kontrolliert, ob die drei einander entsprechenden Basenpaare übereinstimmen. Bei Nichtübereinstimmung ersetzt das Enzym das abweichende Basenpaar so, daß die Doppelstränge immer

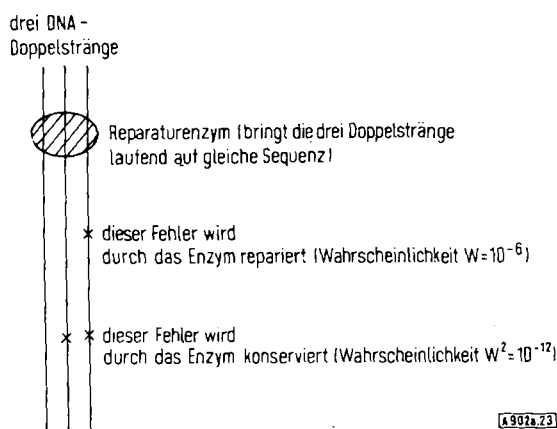


Abb. 23. Überwindung der durch thermische Stöße oder Strahlenschäden gegebenen Grenze der genetischen Informationskapazität. Dreifachspeicherung und Reparaturmechanismus, der die drei Doppelstränge auf dieselbe Basensequenz bringt.

wieder auf völlige Sequenzgleichheit korrigiert werden. Damit das Enzym eine eindeutige Funktion hat, soll bei Vorliegen von drei verschiedenen Basenpaaren der Zufall entscheiden, welches Paar erhalten bleibt und in den beiden anderen Doppelsträngen ersetzt wird. Das Enzym korrigiert die bei der Replikation, durch thermische Stöße oder als Strahlenschäden erzeugten Fehler und konserviert diese nur dann, wenn am selben Punkt auf zwei der drei Doppelstränge der gleiche Fehler auftritt. Die Wahrscheinlichkeit, daß an einem Punkt beim Replikationsprozeß auf zwei der drei Strängen der gleiche Fehler auftritt, ist $3 \cdot (W + W')^2$ (der Faktor 3 beruht darauf, daß der Fehler auf den Strängen 1 und 2, 1 und 3 oder 2 und 3 auftreten kann). Dabei soll jedes Basenpaar mit derselben Wahrscheinlichkeit durch jedes der drei anderen ersetzt werden können.

Die Wahrscheinlichkeit, daß der Fehler unter den erwähnten Voraussetzungen konserviert wird, ist dann $(7/9) \cdot 3 \cdot (W + W')^2 = (7/3) \cdot (W + W')^2$. Setzen wir gemäß Abb. 20 für $W + W'$ den Wert 10^{-6} , so wird $(7/3) \cdot (W + W')^2 \approx 10^{-12}$. Der empirische Wert für die Häufigkeit von Replikationsfehlern bei höheren Organismen ist etwa 10^{-11} (siehe Anhang 8).

Es müßte näher untersucht werden, unter welchen Bedingungen dieser Mechanismus evolvieren könnte. Ein noch so sinnvoll erscheinender Mechanismus hat keine Aussicht, vom selbstorganisierenden System gefunden zu werden, wenn er nicht einen unmittelbaren Gewinn bringt. Der Dreistrangmechanismus könnte in einer Phase entstehen, in der zwischen Systemen mit $W = 10^{-6}$, $N_{\text{total}} = 10^6$ Austausch von genetischem Material stattfindet und daher eine starke Verkleinerung der Häufigkeit von Reproduktionsfehlern nötig ist, um die Selektionsbedingung zu erreichen. In einem späteren Zeitpunkt könnte der Mechanismus kaum noch einen Selektionsgewinn bringen. Eine verpaßte Gelegenheit ist dann nicht mehr einzuholen. Die biologische Evolution hat möglicherweise den Dreistrangmechanismus verpaßt, doch erscheint es auch nicht undenkbar, daß die Bakterien durch Auffinden eines anderen Mechanismus zur Herabsetzung von $W + W'$ in eine Sackgasse gerieten, und das Auffinden des Dreistrangmechanismus zu den Eukaryoten führte.

d) Überwindung der Grenzen genetischer Informationskapazität

Unabhängig davon, ob die eine oder andere Möglichkeit im genetischen Apparat der Eukaryoten realisiert ist, wurde in der Evolution dieser Organismen die Gelegenheit, einen Mechanismus zu finden, der fehlerärmer als mit $W \approx 10^{-11}$ arbeitet, offenbar verpaßt. Mit $N_{\text{total}} \approx 10^7$, $n \approx 10^3$ war eine Grenze erreicht, die durch $n N_{\text{total}} W \leq 1$ (Anhang 6) gegeben ist. Es mußte offenbar eine global gesehene divergente Phase einsetzen (die Entwicklung der höheren Organismen).

Mit dem Auftreten des Menschen ist ein Umkehrpunkt zu einer konvergenten Phase erreicht: Durch Sprache, Schrift und Computertechnik ist ein zusätzlicher Apparat zur Übertragung größerer Informationsmengen von einer Generation auf die nächste entstanden. Damit ist die Möglichkeit zur Evolution von Funktionsgefügen gegeben, die eine Informationskapazität erfordern, die diejenige des genetischen Apparats übersteigt. Ein solches Funktionsgefüge ist etwa das der Technologie industrieller Erzeugnisse, aus dem weitere Funktionsgefüge, wie das der Raumfahrt, evolvierten. In dieser Beschreibungsweise ist mit dem Auftreten des Menschen deshalb ein biologisch grundsätzliches Ereignis eingetreten, weil die Größe der jetzt möglichen Funktionsgefüge nicht mehr an die Bedingung von Anhang 6 gebunden ist.

Auch hier könnte gerade das anfängliche Verpassen einer Gelegenheit (der Bildung eines fehlerärmer arbeitenden Replikationsapparats) diese zu größeren Funktionsgefügen führende Entwicklung ausgelöst haben. Es wäre von Interesse, solche Denkmöglichkeiten über den grundsätz-

lichen Verlauf einer Evolution systematischer zu untersuchen.

Man wird sich etwa fragen, welche Evolutionsmöglichkeiten bestehen können, wenn durch dauernde Einwirkung ionisierender Strahlen der Minimalwert von $W + W'$ beispielsweise bei 10^{-5} läge. In diesem Fall bliebe als einzige Möglichkeit, um zu N_{total} -Werten über 10^5 zu gelangen, eine Mehrfachabspeicherung mit Reparaturmechanismus. Organismen mit $W + W' = 10^{-5}$ könnten aber kaum genügend differenziert sein, um einen solchen Mechanismus zu bilden, und die Evolution müßte bei dieser Stufe stehen bleiben. Eine entsprechende Grenzbedingung muß für den mit Mensch und Computer erreichten Wendepunkt bestehen: Die Existenz intelligenter Wesen mit viel geringerem Differenzierungsgrad als er durch $N_{\text{total}} = 4 \cdot 10^7$; $n = 10^3$ gegeben ist, wird kaum möglich sein, d.h. die Übertragungsfehlerwahrscheinlichkeit pro Basenpaar, auf eine Zellgeneration bezogen, wird höchstens etwa 10^{-11} betragen dürfen. Die Bestrahlungsstärke darf also nicht viel mehr als etwa 1 Röntgen pro Zellgeneration betragen, da durch 1 Röntgen bei haploiden Zellen ein Basenpaar mit der Wahrscheinlichkeit 10^{-11} ausgetauscht wird. Das folgt beispielsweise daraus, daß eine Dosis von 1 Kiloröntgen bei *Drosophila* mit der Wahrscheinlichkeit 10^{-5} eine Letalmutation pro Gen-Locus auslöst, die Fehlerwahrscheinlichkeit pro Basenpaar pro Röntgen also etwa $10^{-5} \cdot 10^{-3} \cdot 10^{-3} = 10^{-11}$ beträgt^[30a]. (Es sei erwähnt, daß die als zulässig betrachtete Bestrahlungsstärke 0.1 Röntgen pro Woche, also etwa 0.1 Röntgen pro Zellgeneration beträgt.)

29. Anhang 8: Häufigkeit von Reproduktionsfehlern und genetische Informationskapazität bei höheren Organismen

a) Häufigkeit von Übertragungsfehlern bei der Replikation in höheren Organismen

Aus Veränderungen der Aminosäuresequenz von Proteinen innerhalb phylogenetischer Reihen ist für Wirbeltiere geschlossen worden, daß die Wahrscheinlichkeit des Basenaustausches in der DNA nur von der Zeit abhängt. Sie ist also unabhängig von der Geschwindigkeit des Generationswechsels und beträgt etwa $3 \cdot 10^{-9}$ pro Jahr, einerlei, ob ein schnell evolvierender Organismus (Säuger) oder ein „lebendes Fossil“ (Karpfen) untersucht wird^[31]. Um aus dieser Aussage auf die Fehlerwahrscheinlichkeit der Basenübertragung zu schließen, sei eine Ahnenkette von Zellen betrachtet, bei der jede Tochterzelle aus der Mutterzelle durch Teilung hervorgeht. Die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Zellteilungen in dieser Kette sei praktisch konstant und betrage etwa 5 Tage. Diese Annahme ist realistisch: Die Abspaltung eines Spermiums von einem Spermatogonium erfolgt nach je etwa 5 Tagen^[32]. Die Abspaltung einer Eizelle von der Bildungszelle erfolgt sehr viel seltener. Da jedoch die betrachtete Kette gleich oft durch männliche wie weibliche Organismen führt, kann man nach Ablauf der Embryonalentwicklung mit einer durchschnittlichen Frequenz von einer Zellteilung in etwa 10 Tagen rechnen. Während der Embryonalentwicklung findet etwa alle 10 Stunden eine Zellteilung statt^[33], und eine Abschätzung zeigt, daß die Gesamtzahl aufeinanderfolgender Zellteilungen während der Embryo-

nalzeit eine ähnliche Größe haben dürfte wie die Zahl der danach bis zur Befruchtung erfolgenden Zellteilungen. Im Durchschnitt dürfte also nach je etwa 5 Tagen (10^{-2} Jahren) eine Zellteilung stattfinden. Auf eine Zellgeneration bezogen ist also die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers $3 \cdot 10^{-9} \cdot 10^{-2} = 3 \cdot 10^{-11}$. Eine ähnliche Wahrscheinlichkeit ist bei *Drosophila* anzunehmen, wie sich aus folgenden Überlegungen ergibt:

Bei *Drosophila* treten im Mittel pro Generation etwa $3 \cdot 10^{-6}$ Letalmutationen pro Locus auf^[34], also ist die Wahrscheinlichkeit für einen Basenaustausch etwa $3 \cdot 10^{-6} \cdot 10^{-3} = 3 \cdot 10^{-9}$, da einem Locus etwa 10^3 Basenpaare entsprechen, die bei einer Veränderung zu einer Letalmutante führen. Auf eine Generation entfallen etwa 10^2 Zellgenerationen^[35], und damit wird die Fehlerwahrscheinlichkeit der Basenübertragung $3 \cdot 10^{-9} \cdot 10^{-2} = 3 \cdot 10^{-11}$. Die ungefähre Konstanz dieses Wertes läßt vermuten, daß der Replikationsmechanismus und die Mechanismen zur Erhaltung der Information im Verlauf der Evolution höherer Organismen praktisch unverändert geblieben sind. Die gefundene Fehlerwahrscheinlichkeit der Basenübertragung ist von vergleichbarer Größe mit der Wahrscheinlichkeit, die sich nach dem Modell von Abb. 23 und Anhang 7 ergibt.

b) Genetische Informationskapazität höherer Organismen und Chromosomenstruktur

Die gesamte DNA-Menge pro haploide Zelle enthält bei Einzellern mindestens etwa 10^7 Basenpaare, aber bis zu 30-mal höhere Werte sind festgestellt worden (in solchen Fällen liegen, wie vermutet wird, die gleichen DNA-Stränge in vielen Exemplaren vor)^[36]. Bei Säugern liegt die Zahl um $4 \cdot 10^9$, bei *Drosophila* bei $2 \cdot 10^8$. Es wird angenommen, daß bei höheren Organismen nur ein Bruchteil der gesamten DNA zur Instruktion der Aminosäuresequenz von Proteinen verwendet wird, also zu N_{total} beiträgt^[34, 37]. Bei *Drosophila* sind etwa 10000 Genloci vorhanden^[34] (somit ist $N_{\text{total}} \approx 10^4 \cdot 10^3 = 10^7$, also etwa 5% der Gesamt-DNA), beim Menschen wird mit etwa 40000 Genloci gerechnet^[34] ($N_{\text{total}} \approx 4 \cdot 10^7$, also etwa 1% der Gesamt-DNA). Obgleich in der Evolution mehrfach Genverdoppelungen stattfanden^[27, 38], die den Gesamt-DNA-Gehalt erhöhten, nahm offenbar N_{total} nicht entsprechend zu, da die meisten DNA-Abschnitte nicht mehr zur Proteinbiosynthese verwendet wurden. Ein so kleiner Wert von N_{total} ist auch theoretisch zu fordern (Anhang 6)^[31], da pro Generation (also pro n Zellgenerationen) nicht mehr als etwa 1 Fehler im voll instruierten Teil der DNA auftreten darf; mit $W = 3 \cdot 10^{-11}$ und $n = 10^3$ kann N_{total} höchstens etwa $1/(n \cdot W) \approx 3 \cdot 10^7$ sein. Umgekehrt kann mit $N_{\text{total}} \approx 3 \cdot 10^7$ die Zahl n höchstens etwa 10^3 sein, oder (mit 5 Tagen pro Zellgeneration) die Zeit pro Generation höchstens etwa 10^4 Tage (der bei Säugern erreichte Wert).

Nach dem Gesagten scheint die Möglichkeit einer Ballung der genetischen Information auf den Wert $N_{\text{total}} \approx 10^7$ Basenpaare, der sich später nicht mehr wesentlich erhöhte, nicht undenkbar. Auf Grund röntgenographischer und elektronenmikroskopischer Untersuchungen wird angenommen, daß in den Chromosomen mehrere DNA-Doppelstränge ineinandergewickelt sind zu einem Strang von etwa 100 Å Durchmesser (Superhelix)^[39]. Es könnte sich um drei Stränge handeln, und der postulierte Drei-

strangablesemechanismus ist daher vielleicht als eine der Möglichkeiten nicht auszuschließen.

Eingegangen am 8. Juli 1972 [A 902a]

- --
- [1] M. Calvin: Chemical Evolution. Clarendon Press, Oxford 1969.
 [2] M. G. Ruten: The Origin of Life. Elsevier, Amsterdam, London, New York 1971.
 [3] C. Ponnamperna: Exobiology. North-Holland, Amsterdam, London 1972.
 [4] R. Bucci u. C. Ponnamperna: Molecular Evolution 1. Chemical Evolution and the Origin of Life. North-Holland, Amsterdam, London 1971.
 [5] F. H. C. Crick, J. Mol. Biol. 38, 367 (1968); L. J. Orgel, ibid. 38, 381 (1968).
 [6] J. Monod: Le hasard et la necessite. Edition du Sentil, Paris 1970; Zufall und Notwendigkeit. Piper, München 1971.
 [7] J. v. Neumann: Theory of self-reproducing automata. University of Illinois Press, Urbana 1966.
 [8] A. M. Turing, Mind 59, 433 (1950).
 [9] W. A. Beyer, M. L. Stein u. S. M. Ulam: Los Alamos Report 1971, 4822.
 [10] I. Prigogine in: Proceedings of the Fifth Nobel Symposium. Almqvist und Wiksell, Stockholm 1967.
 [11] G. Oster, A. Perelson u. A. Katchalsky, Nature 234, 393 (1971).
 [12] M. Eigen, Naturwissenschaften 58, 465 (1971).
 [13] J. D. Watson: Molecular Biology of the Gene, 2. Aufl. Benjamin, New York 1970; E. Harbers: Nucleinsäuren. Thieme, Stuttgart 1969; G. Schreiber, Angew. Chem. 83, 645 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 638 (1971).
 [14] R. Naylor u. P. H. Gilham, Biochemistry 8, 2722 (1966).
 [15] M. Eigen u. D. Pörschke, J. Mol. Biol. 53, 123 (1970); D. Pörschke u. M. Eigen, ibid. 62, 361 (1971); D. Pörschke, Biopolymers 10, 1989 (1971); D. Pörschke u. F. Eggers, Eur. J. Biochem. 26, 490 (1972).
 [16] R. L. Baldwin, Accounts Chem. Res. 4, 265 (1971); I. E. Scheffler, E. L. Elson u. R. L. Baldwin, J. Mol. Biol. 36, 291 (1968).
 [17] O. C. Uhlenbeck, J. Baller u. P. Doty, Nature 225, 508 (1970); J. B. Lewis u. P. Doty, ibid. 225, 510 (1970).

- [18] P. Debye, J. Phys. Chem. 53, 1 (1949); Ann. N. Y. Acad. Sci. 51, 575 (1949).
 [19] F. Cramer, Progr. Nucleic Acid Res. 11, 391 (1971).
 [20] H. D. Försterling u. H. Kuhn: Physikalische Chemie in Experimenten. Verlag Chemie, Weinheim 1971; H. D. Försterling, H. Kuhn u. K. H. Tews, Angew. Chem. 84, 862 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, Heft 9 (1972).
 [21] P. J. G. Butler u. A. Klug, Nature, New Biol. 229, 47 (1971); M. Nomura, Scientific American, Dezember 1969 und in F. O. Schmitt: The Neurosciences, 2. Study Program, Rockefeller University Press, New York 1970, S. 913; R. A. Garret u. H. G. Wittmann in T. B. Anfinsen: Aspects of Protein Biosynthesis. Academic Press, New York 1971.
 [22] M. Paecht-Horowitz, J. Berger u. A. Katchalsky, Nature 228, 636 (1970); M. Paecht-Horowitz, [4], S. 245.
 [23] S. W. Fox, Science 132, 200 (1960); Naturwissenschaften 56, 1 (1969).
 [24] C. D. Laird, Chromosoma 32, 378 (1971).
 [25] F. M. Perutz, Nature 219, 902 (1968).
 [26] F. M. Perutz, Nature 228, 728 (1970).
 [27] M. O. Dayhoff, [3], S. 266, besonders Tabelle 2, S. 287.
 [28] E. Harbers, [13], S. 171.
 [29] E. C. Cox u. C. Yanofsky, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 58, 1895 (1967).
 [30] E. L. Wollman, F. Jacob u. W. Hayes, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 21, 141 (1964).
 [30a] H. Dertinger u. H. Jung: Molekulare Strahlenbiologie. Springer, Berlin 1969.
 [31] T. Ohta u. M. Kimura, Nature 233, 118 (1971); M. Kimura u. T. Ohta, J. Mol. Evolution 1, 1 (1971); M. Kimura, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 63, 1181 (1969); J. L. King u. T. H. Jukes, Science 164, 788 (1969).
 [32] T. Lanz u. G. Neuhäuser, Z. Anatomie Entwicklungsgesch. 123, 462 (1963).
 [33] J. Langman: Medizinische Embryologie. Thieme, Stuttgart 1970.
 [34] J. L. King u. T. H. Jukes, Science 164, 788 (1969), besonders S. 794.
 [35] J. W. Friston, Ann. u. Rev. Genet. 4, 325 (1970).
 [36] H. Riv u. D. F. Kuba, Ann. u. Rev. Genet. 4, 263 (1970); D. Werner u. M. Petersen, unveröffentlicht.
 [37] F. Crick, Nature 234, 25 (1971).
 [38] M. Nei, Nature 221, 40 (1969).
 [39] J. F. Pardon, M. H. F. Wilkins u. B. M. Richards, Nature 215, 508 (1967).

Computermodell zur Bildung selbstorganisierender Systeme

Von H. D. Försterling, H. Kuhn und K. H. Tews^[*]

Es wird ein Modell eines einfachen sich selbst organisierenden Systems untersucht. An dem Modell werden Mechanismen studiert, die für ein molekular-biologisches Verständnis der Evolution wichtig sind.

1. Einleitung

Im Folgenden wird das Verhalten einfacher selbstorganisierender Systeme^[1] durch ein Computermodell simuliert. Es wird ein System mit bereits vorhandenem genetischem Apparat betrachtet und vorausgesetzt, daß die Bildung von Proteinen an der Nucleinsäurematrix möglich ist. Es wird untersucht, wie die weitere Evolution eines solchen Systems verläuft.

[*] Dr. H. D. Försterling
 Physikalisch-chemisches Institut der Universität
 355 Marburg, Biegenstraße 12
 Prof. Dr. H. Kuhn und Dr. K. H. Tews
 Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie
 34 Göttingen-Nikolausberg, Postfach 968

Ein Protein, das vom System gebildet wird, kann in dreifacher Weise auf das System zurückwirken: es kann die Zeit τ_R , die im Mittel zwischen zwei aufeinanderfolgenden Replikationen vergeht, die Zeit τ_L , nach der das System im Mittel zerstört wird, oder die Wahrscheinlichkeit W , daß bei der Replikation ein Fehler auftritt, beeinflussen (Abb. 1). Dabei kann das Protein entweder direkt den Replikationsvorgang oder die Proteinsynthese begünstigen (Verkleinerung von τ_R und W) oder das System vor der Zerstörung schützen (Vergrößerung von τ_L). Eine Beeinflussung von τ_R , W und τ_L kann aber auch indirekt erfolgen: die gebildeten Proteine können beispielsweise das System nach außen abkapseln und dadurch die Wegdiffusion wichtiger Reaktionsteilnehmer verhindern, das System gegen äußere Eingriffe schützen oder die Synthese eines