

ANGEWANDTE CHEMIE

93. Jahrgang 1981

Heft 3

Seite 221–308

Darwin und die Molekularbiologie^[**]

Von Manfred Eigen^[*]

Professor Hans Herloff Inhoffen zum 75. Geburtstag gewidmet

Darwins Jahrhundertidee, das Selektionsprinzip, ist im Zeitalter der Molekularbiologie noch so aktuell wie vor hundert Jahren. Als ein Naturgesetz läßt es sich bei Erfüllung bestimmter Voraussetzungen physikalisch streng begründen und kann unter definierten Randbedingungen quantitativ im Laboratorium – in vitro und in vivo – überprüft werden.

Wenn wir uns heute, in der zweiten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts, die Frage vorlegen, welche Idee für ein Verständnis des Phänomens „Leben“ wohl am fruchtbarsten gewesen ist, so steht der Name *Darwin* vor uns.

„Wenn Sie nach meiner innersten Überzeugung fragen, ob man es einmal das eiserne Jahrhundert oder das Jahrhundert des Dampfes oder der Elektrizität nennen wird, so antworte ich ohne Bedenken, das Jahrhundert der mechanischen Naturauffassung, das Jahrhundert *Darwins* wird es heißen“, so schrieb im Jahre 1886 *Darwins* Zeitgenosse *Ludwig Boltzmann*^[1].

Es ist kaum anzunehmen, daß der Begründer der statistischen Physik mit diesen Worten den Empiriker, den Botaniker und Zoologen *Darwin* gemeint hat. Es war die Erkenntnisleistung, vor der er sich in Selbstbescheidung verneigte. Das großartige empirische Lebenswerk *Darwins* wäre angesichts der verfeinerten Methodik und der tiefen Einblicke in die molekularen Mechanismen der Lebensvorgänge, wie sie uns heute von der Biologie vermittelt werden, lediglich von

historischem Interesse, eben als eine hervorragende Leistung des vergangenen Jahrhunderts – nicht überholt, doch aufgesogen von modernem Wissen. Was *Darwin* uns überliefert hat, ist eine Erkenntnis, die für das zwanzigste Jahrhundert so aktuell ist wie für das neunzehnte, auch wenn die Akzente heute etwas anders gesetzt werden müssen.

Die Geschichte dieser Jahrhundertidee beginnt im Jahre 1831, als der zweiundzwanzigjährige *Charles Robert Darwin* das Vermessungsschiff der britischen Admiralität „H. M. S. Beagle“ betritt. Er ist graduerter Theologe und zutiefst von der Richtigkeit der Schöpfungslehre überzeugt. Aber er ist auch von dem unbändigen Drang besessen, die Natur zu erforschen. Sein Geist ist aufgeschlossen, und er ist bereit, aus seinen Beobachtungen Konsequenzen zu ziehen. Als er nach fünf Jahren von seiner Weltreise heimkehrt, zögert er noch, das Fazit aus der Fülle von Beobachtungen und Erfahrungen der Öffentlichkeit mitzuteilen. Aus Tagebucheintragungen geht hervor, daß *Darwin* 1838, als ihm das schon 1798 erschienene und seither vieldiskutierte Buch von *Thomas Robert Malthus* „Essay on the Principle of Population“^[2] in die Hände fiel, das Grundkonzept seines Selektionsprinzips bereits gefunden hatte. Wann immer dieses Konzept für *Darwin* endgültige Konturen annahm, sei dahingestellt. Weitere zwanzig Jahre arbeitet er an der Verbreiterung der empirischen Basis. Erst die Nachricht, daß sein Landsmann *Alfred Russel Wallace* unabhängig von ihm zu ähnlichen Schlüssen gekommen war, und die Übersendung eines Aufsatzes^[3] von *Wallace* an *Darwin* können ihn zur Niederschrift – einer zu-

[*] Prof. Dr. M. Eigen
Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie,
Abt. Biochemische Kinetik
Am Faßberg, D-3400 Göttingen

[**] Eine Kurzfassung dieses Artikels findet sich unter dem Titel „Charles Darwin und die moderne Biologie“ in Meyers Großem Universalexikon, Bibliographisches Institut AG, Mannheim 1981.

nächst auf mehrere Bände konzipierten Fassung – seiner Theorie bewegen. Der Öffentlichkeit mitgeteilt wurden die Überlegungen beider Forscher auf jener denkwürdigen Sitzung der Linnean Society of London vom 1. Juli des Jahres 1858. Am 24. November 1859 endlich erscheint Darwins grundlegendes Werk „The Origin of Species“ („Der Ursprung der Arten“)^[4] bei dem renommierten Londoner Verleger John Murray. Das Selektionsprinzip als Grundlage für ein Verständnis der Evolution wird hier klar entwickelt und mit einer Fülle von Beobachtungsmaterial belegt.

In jüngster Zeit hat Brackman^[5] die These vorgebracht, Darwin sei überhaupt erst durch das ihm von Wallace über-sandte Manuskript in die Lage versetzt worden, sein Selektions- und Evolutionskonzept zu formulieren. Nicht nur Darwins Tagebucheintragen, auch ein aus den Jahren 1842 und 1844 stammender Entwurf, heute bekannt unter dem Titel „Essay zur Entstehung der Arten“^[6], widerlegen diese Behauptung. Wallace hatte sich an Darwin gewandt, weil er dessen Kompetenz anerkannte. Darwins Priorität ist von Wallace nie angezweifelt worden – so wie Darwin die Unabhängigkeit von Wallace' Ideen niemals in Frage gestellt hat.

Die Darstellung ist bei Wallace einfacher und klarer – Darwins Texte lesen sich dagegen schwerer. Sind beide auch in ihren Schlußfolgerungen weitgehend kongruent, so ist doch Darwins Begründung überzeugender. Für Wallace spielt die Form des Wachstumsgesetzes einer Population nur eine untergeordnete Rolle, eben weil sich diese ohnehin durchweg im stationären Zustand befindet und weil dann schon geringfügige Unterschiede in kontinuierlicher Generationsfolge dafür sorgen müßten, daß die schwächeren und weniger organisierten Formen allmählich aussterben.

Das ist richtig beobachtet, aber noch nicht erklärt. Für Darwin resultiert Selektion erst aus der „enormen geometrischen Vermehrungskraft“ der Organismen. Das schreibt er bereits im Jahre 1842 und verweist dabei auf Malthus.

Wachstum allein ist in der Tat nicht hinreichend, Selektion zu erklären^[7].

In Abbildung 1a sind drei wachsende Populationen dargestellt. Ihre Zunahme mit der Zeit ist als linear angenommen, d. h. die Erzeugungs- oder Bildungsrate ist als konstant angesetzt. Erzwingt man in einem solchen System Konkurrenz durch Begrenzung der Gesamtzahl der Individuen – das gelingt durch eine den Populationszahlen proportionale „Abschöpfung“ –, so stellt sich eine stabile Koexistenz aller drei Arten ein, in der Vorteil sich nur noch in höheren Populationszahlen der besser angepassten Arten ausdrückt (siehe Abb. 1b). Dabei ist es gleichgültig, ob dieser Vorteil in einer höheren Erzeugungsrate oder in einer niedrigeren Sterberate oder aber in beidem begründet ist.

Erst bei exponentiellem Wachstum, wie es bei dem in Abbildung 2a simulierten Modell vorausgesetzt wird, kommt es zur echten Selektion. Wird die Begrenzung wieder durch eine der jeweiligen Individuenzahl proportionale „Abschöpfung“ der Überschußerzeugung erzwungen, so überlebt nur die Spezies mit optimaler Erzeugungs- und Sterberate. Allein die spezifischen Eigenschaften, nicht aber Mengenwirkung – der Chemiker bevorzugt das Wort „Massenwirkung“ – bestimmen das Geschehen. Das Beispiel der später auftretenden, vorteilhaften Mutante in Abbildung 2a zeigt, daß diese allein aufgrund ihres Vorteils hochwächst, obwohl sie zunächst mengenmäßig im Hintertreffen ist (siehe Abb. 2b).

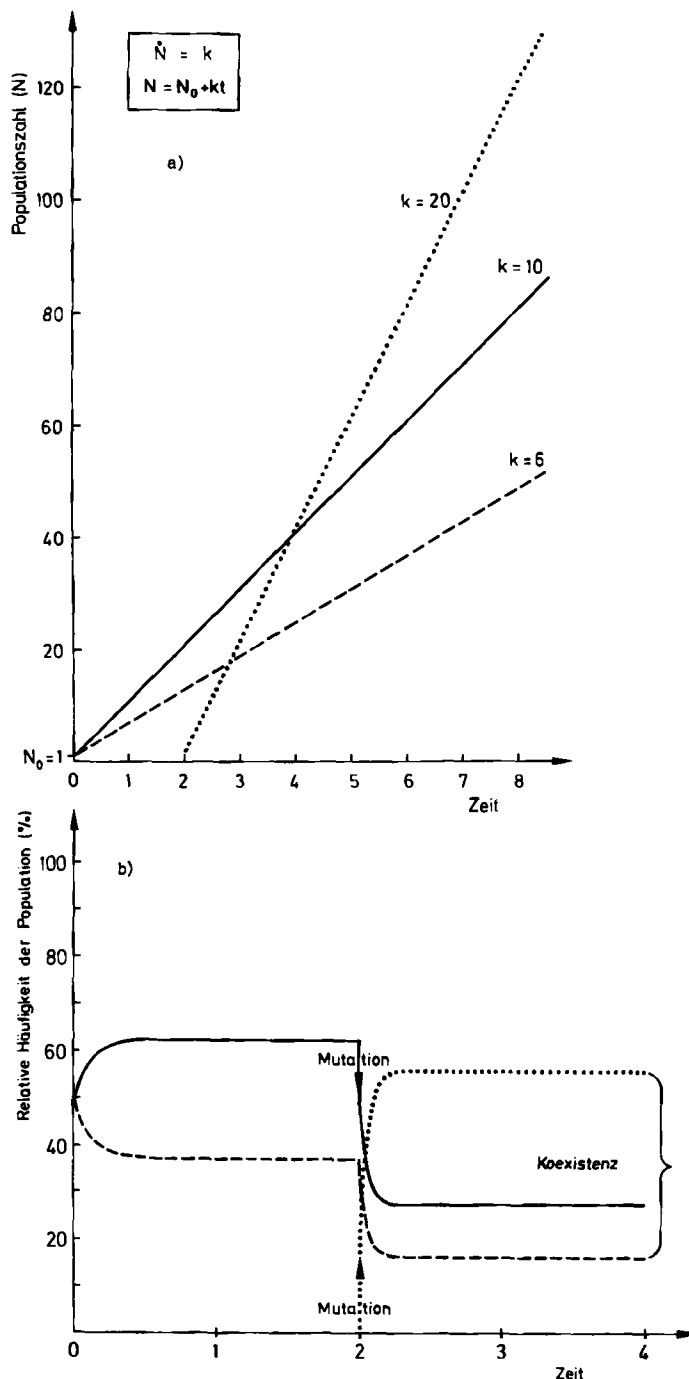


Abb. 1. a) Ein System mit konstanter Bildungsrate zeigt lineares Wachstum. – b) Wachstumsbegrenzung durch einen Abbauprozess 1. Ordnung bewirkt Koexistenz der konkurrierenden Spezies. Die Zeitkonstante für die Einstellung eines stationären Zustandes hängt von der Zahl der Individuen ab. Der hier und in den Abbildungen 2b und 3b jeweils dargestellte Kurvenverlauf wurde für eine Gesamtzahl $N = 10$ berechnet.

„Vorteil“ bedeutet hier wieder: höhere Geschwindigkeitsparameter für den Aufbau (Reproduktion) oder niedrigere Geschwindigkeitsparameter für den Abbau oder beides. Dadurch, daß auch die Abschöpfung proportional zur Individuenzahl ist, kompensiert sich die „Massenwirkung“.

„Massenwirkung“ in der Selektion tritt auf, wenn das Wachstum stärker als exponentiell voranschreitet. Die Beispiele in Abbildung 3, denen hyperbolische Wachstumsgesetze zugrundeliegen (quadratischer Ansatz für die Reproduktionsgeschwindigkeit, proportionale Abschöpfung des

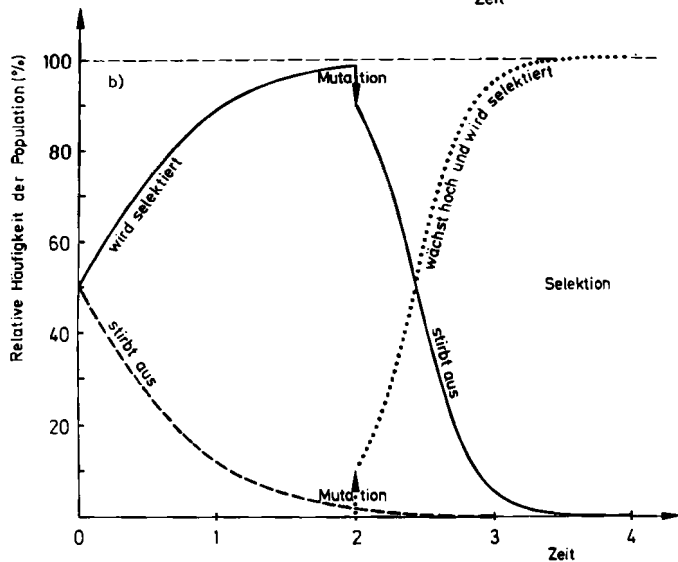
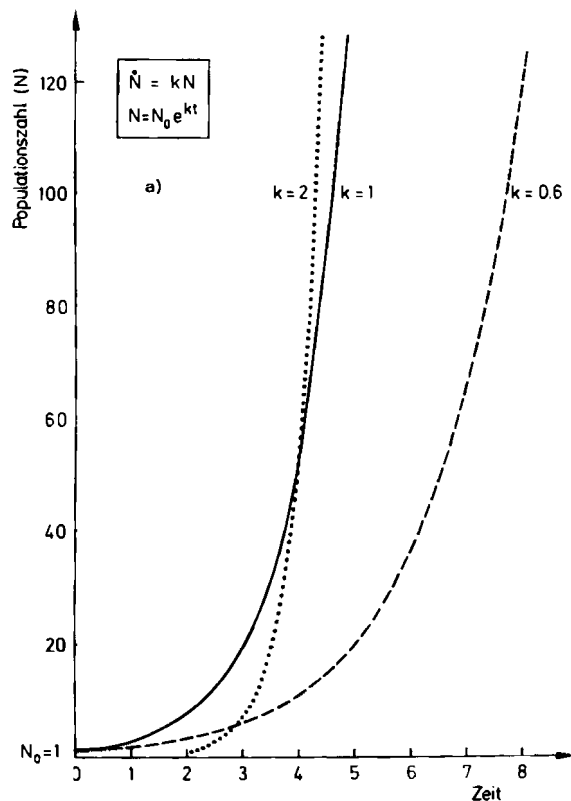


Abb. 2. a) Ein System mit linear autokatalytischer Bildungsrate zeigt exponentielles Wachstum. – b) Begrenzung auf konstante Gesamtpopulationszahlen führt zur Selektion der (effektiv) schneller wachsenden Spezies. Später auftretende Mutanten wachsen hoch, wenn sie durch einen selektiven Vorteil ausgezeichnet sind.

Überschusses), zeigen zwar eindeutige und sehr scharfe Selektion als Folge der Konkurrenz; Selektion bedeutet aber in diesem Falle eine „Ein-für-allemal“-Entscheidung. Das mag zunächst überraschen, läßt sich doch die Wachstumshyperbel in dem für die Selektion kritischen Bereich (unterhalb der Singularität) durch eine Exponentialform ohne weiteres annähern. Die Exponentialform würde jedoch von der in diesem Bereich gültigen Populationszahl abhängig sein ($e^{k'N}$ anstelle von $e^{k'}$). Es genügt daher nicht, eine Mutante mit einem höheren Geschwindigkeitsparameter k' zu erzeugen. Die zunächst als Einzelkopie auftretende Mutante wäre noch um den Faktor N – das ist die Zahl der Individuen der etablierten Verteilung – im Nachteil. Ein solcher Faktor ist für

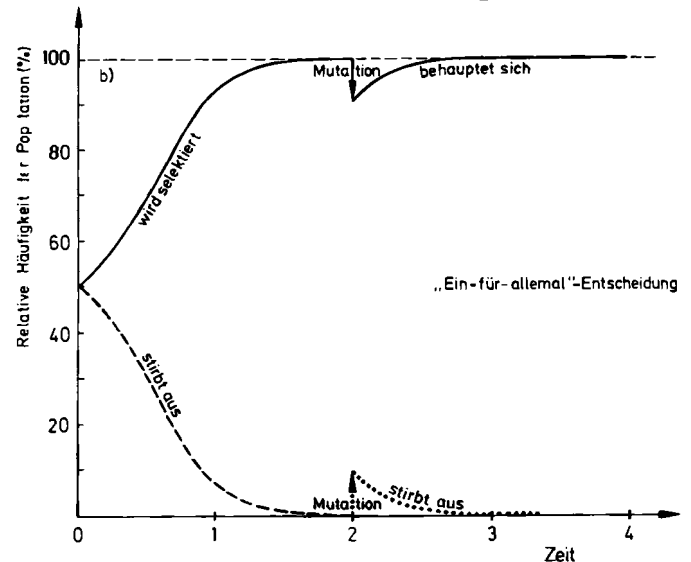
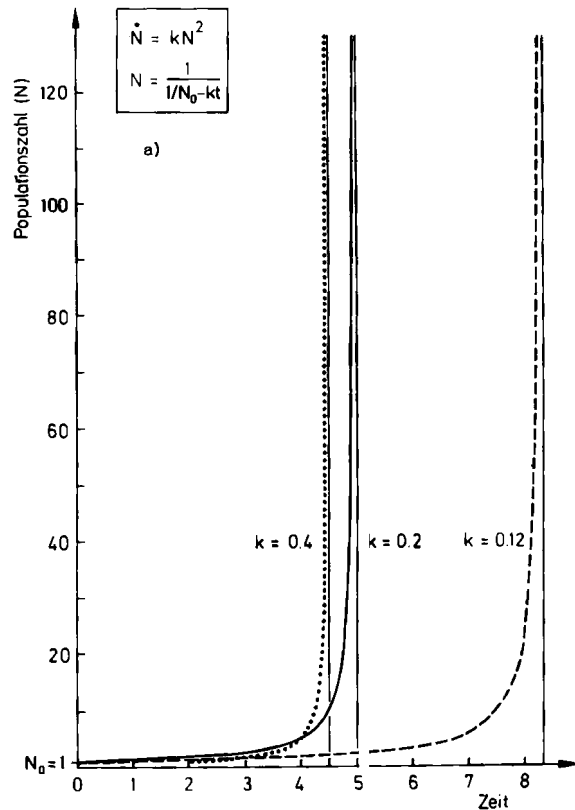


Abb. 3. a) Autokatalytische Systeme höherer Ordnung zeigen hyperbolisches Wachstum. – b) Begrenzung bei hyperbolischem Wachstum führt zur Selektion mit Massenwirkung, die im Sinne einer „Ein-für-allemal“-Entscheidung wirkt. Die im zeitlichen Verlauf zum Ausdruck kommende „Schärfe“ der Selektion hängt hier sehr stark von der Individuenzahl N ab.

eine reale Verteilung nur schwerlich durch günstigere kinetische Eigenschaften auszugleichen.

Alle drei genannten Wachstumsgesetze – das lineare, das exponentielle und das hyperbolische – spielen in der Biologie eine Rolle. Versorgen sich zum Beispiel zwei Arten aus voneinander unabhängigen Nahrungsquellen mit begrenztem Angebot, so kommt es zu konstanten Vermehrungsraten, das heißt zu linearem Wachstum. Koexistenz beider Arten ist die Folge. Die Biologen sprechen hier von einer „Nischenbildung“. Selektion wirkt dann nur noch innerhalb beider Mutantenverteilungen. Nischenbildung hat für die Koexistenz einer Vielfalt von Arten gesorgt. Entstanden sind diese aber erst durch Selektion aufgrund exponentieller Wachstumsge-

setze. Hyperbolisches Wachstum kann eine Abgrenzung der Arten im Sinne einer „Alles-oder-Nichts“-Entscheidung bewirken. Auch die molekulare Selbstorganisation des Lebens – wie im folgenden noch gezeigt wird – durchlief eine Phase kooperativen Wachstums, in der durch „Ein-für-allemal“-Entscheidungen die molekulare Maschinerie und ein universeller Code für alle Nachkommen verbindlich festgelegt wurden.

Es ist müßig zu fragen, ob *Darwin* dies alles bereits gesehen hat, sein immer wiederkehrender Hinweis auf *Malthus* macht aber deutlich, daß er sich über die Bedeutung der Form des Wachstumsgesetzes sehr wohl im klaren war.

Darwin hat auch später seine Ideen ständig verfeinert und manches Detail wieder in Frage gestellt. Der Urfassung^[4] aus dem Jahre 1859 folgen zu Lebzeiten *Darwins* noch fünf weitere Auflagen im Wechsel mit neuen Arbeiten, so über die Veränderung von Tieren und Pflanzen bei der Domestikation, über die Abstammung des Menschen, über den Ausdruck von Emotionen, über Geologie und vor allem über die Botanik.

Was ist nun die Essenz des Selektionsprinzips?

Darwin wie auch *Wallace* machen das Phänomen Leben zum Gegenstand naturwissenschaftlicher Forschung, indem sie für die Entstehung und die Evolution des Lebens natürliche Ursachen annehmen, indem sie Hypothesen aufstellen, die sich objektiv testen lassen, und indem – besonders von *Darwin* – an vielen Beispielen vorgeführt wird, wie ein solcher Test durch sorgfältige Beobachtungen in der Tat möglich ist. Der Paläontologe *George Gaylord Simpson*^[8] sieht allein darin schon den umwälzenden Charakter von *Darwins* Werk – selbst dann noch, wenn die Schlußfolgerungen im einzelnen falsch gewesen wären.

Große Mühe verwendet *Darwin* auf eine sorgfältige Analyse aller Fakten, die entweder für oder gegen die Annahme einer evolutiven Entwicklung des Lebens sprechen. Dabei war die Annahme als solche keineswegs neu, sondern gehörte durchaus zum Gedankengut der Naturforscher jener Zeit. *Darwin* übernahm diese Hypothese von *Jean Baptiste de Lamarck*^[9], der sie schon zu Beginn des neunzehnten Jahrhunderts vertreten hatte. Es scheint, als habe er aber *Lamarck* diese Idee mißgönnt. *Darwin* bezeichnet ihn zwar als „einen mit Recht gefeierten Naturforscher“, kann sich aber nicht enthalten, darauf hinzuweisen^[8], daß bereits sein Großvater, Dr. *Erasmus Darwin*, in seiner 1794 veröffentlichten „*Zoonomia*“ die Ansichten *Lamarcks* „und ihre irrige Begründung“ vorweggenommen habe und daß auch *Etienne Geoffroy Saint-Hilaire* in Frankreich und *Johann Wolfgang v. Goethe* in Deutschland schon ähnliche Ansichten vertreten hätten. *Goethes* Schriften zur Morphologie sind tatsächlich ein bemerkenswerter Beitrag zur Evolutionslehre, wenngleich es hier allein um den Nachweis des Phänomens, nicht aber um dessen Begründung geht.

Abweichend von *Lamarck* postulierte *Darwin* die Abstammung aller Lebewesen von einem gemeinsamen Vorfahren, durchaus in Übereinstimmung mit *Goethe* und *Geoffroy Saint-Hilaire*, der vermutete, „daß das, was wir Arten nennen, nur die entarteten Nachkommen ein und desselben Typus seien“. Allein *Darwin* begnügte sich nicht mit Vermutungen, sondern trug Beweisstück um Beweisstück zusammen. Daß schließlich – als die Beweislast erdrückend wurde – auch der Mensch nicht ausgeklammert werden konnte, hat man *Darwin* – in manchen Kreisen bis auf den heutigen Tag

– übelgenommen. An sich liefen bereits frühere Untersuchungen – so auch *Goethes* Entdeckung des Zwischenkieferknochens beim Menschen – auf den gleichen Schluß hinaus, für den *Darwin* nur noch die Erklärung zu geben hatte. Die moderne Molekularbiologie hat durch vergleichende Analyse der Erbinformation der Lebewesen diese Frage längst quantitativ im Sinne *Darwins* entschieden. Auch wenn man heute noch lesen kann: „The theory of man's descent by natural selection from closely allied, preexisting species has never been proven, and probably never will“^[15] – phylogenetische Stammbäume, die aus Sequenzhomologien einzelner Nucleinsäure- und Proteinmoleküle resultieren (Beispiele in Abb. 4 und 5 sowie Tabelle 1), lassen sich für den mit makromolekularer Komplexität vertrauten Chemiker jedenfalls kaum anders als durch eine solche „theory of man's descent“ erklären.

Allein die Jahrhundertidee *Darwins* dokumentiert sich nicht in dem, was jeder durch vergleichende Betrachtung selber sehen kann und was sich schon zu Lebzeiten *Darwins* zur Gewißheit verdichtete. Die Jahrhundertidee besteht in der Zurückführung des Evolutionsprozesses auf seine natürliche Ursache. Komplex ist die Realität, doch einfach sind ihre Prinzipien. *Darwin* hatte eine einfache Wahrheit gefunden.

In der sechsten, von ihm selbst noch redigierten Auflage von „*The Origin of Species*“, die er als die endgültige, der Nachwelt zu überlassende Fassung ansah, schreibt *Darwin* über dieses Prinzip: „Diese Erhaltung der vorteilhaften indi-

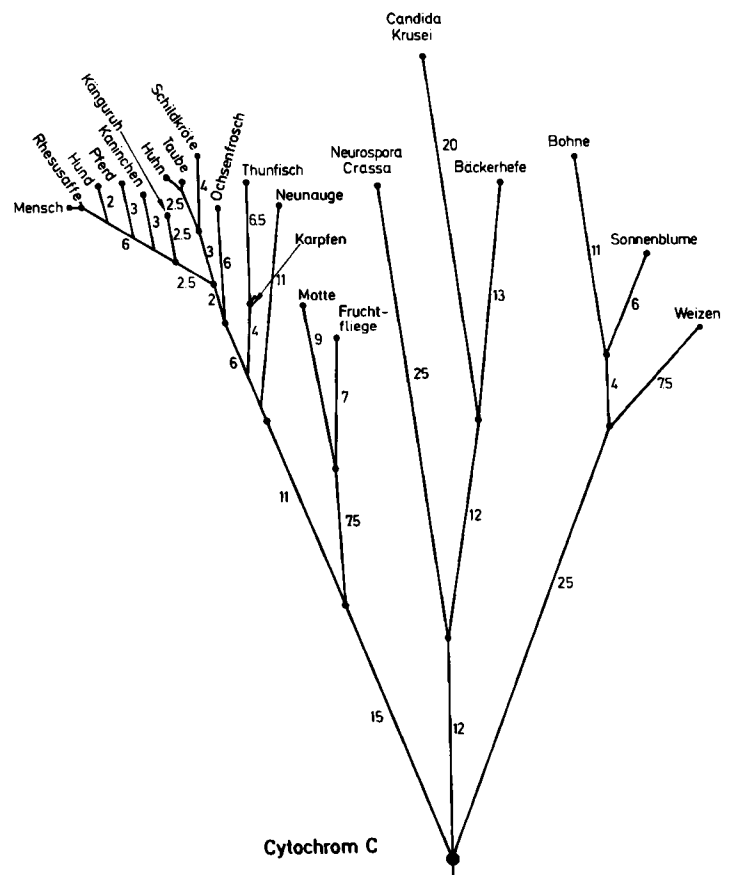


Abb. 4. Phylogenetischer Stammbaum aus Sequenzvergleich am Cytochrom c [10]. Die Abstände sind so, daß die Entwicklung der Eukaryonten besonders gut widerspiegelt wird. Feinheiten in der Auffächerung der Primaten sind besser an Hämoglobin-Sequenzen (vgl. Tabelle 1) zu studieren.

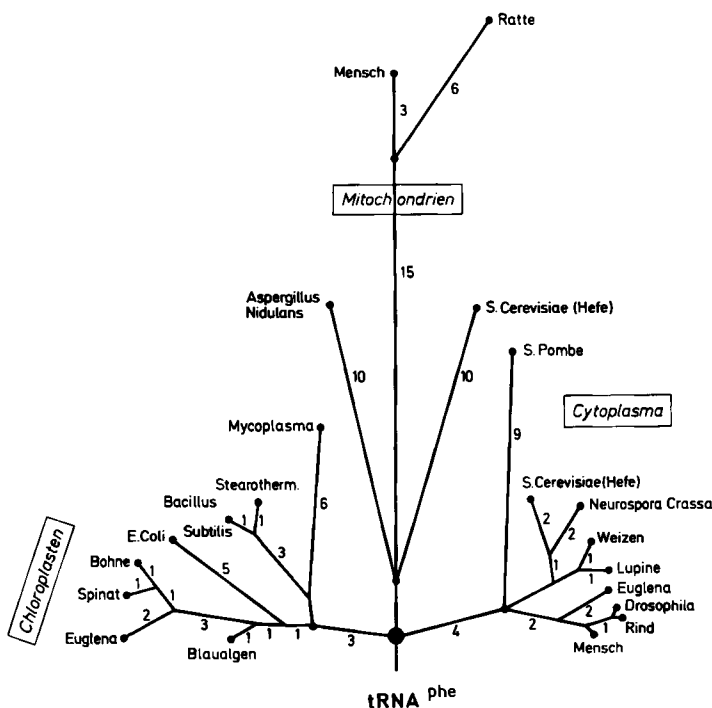


Abb. 5. Phylogenetischer Stammbaum aus Sequenzvergleichen an Transfer-RNA (Isoacceptor für Phenylalanin mit dem Anticodon GAA) [11]. Die konservative Natur dieses Moleküls vermittelt besonders gute Einsicht in entfernte Verwandtschaftsverhältnisse, etwa die Aufspaltung von Pro- und Eukaryonten, die Abspaltung von Mitochondrien und Chloroplasten wie auch die Auffächerung innerhalb der Prokaryonten. Die Feinheiten weniger weit zurückliegender Auffächerungen wurden dagegen kaum noch aufgelöst (Beispiel: Unterschied für *Drosophila* und Mensch: ein Basenpaar).

Tabelle 1. Prozentuale Sequenzunterschiede in der Hämoglobin- β -Kette von Primaten. Die Daten wurden dem „Atlas of Protein Sequence and Structure“ entnommen [10].

	Mensch	Schimpanse	Gorilla	Gibbon	Pavian	Klammeraffe	Tamarin	Totenkopffaffe	Rhesusaffe	Japan. Makak
Mensch	0	0	1	1	5	4	5	6	5	5
Schimpanse	0	0	1	1	5	4	5	6	5	5
Gorilla	1	1	0	2	5	5	6	7	5	4
Gibbon	1	1	2	0	5	3	4	5	4	3
Pavian	5	5	5	5	0	6	11	11	9	8
Klammeraffe	4	4	5	3	6	0	5	4	6	5
Tamarin	5	5	6	4	11	5	0	5	5	5
Totenkopffaffe	6	6	7	5	11	4	5	0	8	7
Rhesusaffe	5	5	5	4	9	6	5	8	0	1
Japan. Makak	5	5	4	3	8	5	5	7	1	0

viduellen Unterschiede und die Veränderungen sowie den Abbau derjenigen, die nachteilig sind, habe ich natürliche Auslese (natural selection) oder Überleben des Bestangepaßten (survival of the fittest) genannt“. In der englischen Fassung finden sich Redewendungen, die Darwin von Herbert Spencer übernommen hatte. In meiner Übersetzung vermeide ich die im deutschen Sprachgebrauch üblich gewordenen und an Spencers Philosophie orientierten Formulierungen wie „Vernichtung“ für „destruction“, „Zuchtwahl“ für „selection“ und „Überleben des Tüchtigsten“ für „survival of the fittest“. Auch die Übersetzung „Kampf ums Dasein“ für „struggle for existence“ sehe ich eher als irreführend an. Sie

bringt das in der Natur in vielen Fällen passive Verhalten der Konkurrenten nicht zum Ausdruck, das aber Darwin durchaus mit eingeschlossen wissen wollte. Formulierungen der genannten Art entsprechen denn auch keineswegs Darwins Intentionen. Das geht klar aus seiner Absage an Karl Marx hervor, der sich in seiner Terminologie auf Darwin berufen wollte.

Was Darwin meinte, war etwa folgendes: Die Gesamtzahl der Individuen in einer Population verändert sich nur langsam im Vergleich zur Erzeugung von Nachkommen. Das bedeutet, daß im Mittel die Zahl der Geburten der Zahl der Sterbefälle nahezu entspricht. Aufgrund einer großen erblichen Variabilität (die Darwin eher noch unterschätzte) werden die an die jeweilige Umwelt besser angepaßten Individuen mit größerer Wahrscheinlichkeit überleben und Nachkommen mit vorteilhaftem Erbgut produzieren als die weniger gut angepaßten. Wie der Vorteil – sofern er nur genetisch bedingt ist – im einzelnen beschaffen ist, ob er sich aktiv auf die Konkurrenten auswirkt – wie es etwa der „Kampf ums Dasein“ suggeriert – oder ob er aufgrund von Unterschieden in der Fertilität und Lebensdauer sich nur in einem passiven „Ausdünnen“ der weniger Angepaßten auswirkt, bleibt weitgehend unberührt. Darwin ließ auch die Frage offen, ob Evolution ausschließlich durch natürliche Auslese bedingt sei, und er tat gut daran. Nicht daß hierdurch doch noch eine Hintertür für eine durch den Zweck gesteuerte genetische Anpassung im Sinne Lamarcks offengeblieben wäre. Darwin hat gespürt, daß ein Prinzip immer nur einen Aspekt der Realität ausdrücken kann, nicht aber die Realität selbst.

Erst die Populationsgenetik dieses Jahrhunderts, für die die Namen John B. S. Haldane^[12], Ronald A. Fisher^[13], Sewall Wright^[14] repräsentativ sind, hat Darwins Thesen quantitativ begründen können. So wurde gezeigt:

1. daß natürliche Auslese aus den Eigenschaften von Populationen lebender Individuen mathematisch streng ableitbar ist;
2. daß verschiedene reale Situationen durch alternative Modelle beschreibbar sind, die zwar dem Selektionsprinzip nicht widersprechen, wohl aber zusätzliche Faktoren berücksichtigen müssen;
3. daß die von Gregor Mendel gefundenen Gesetzmäßigkeiten der geschlechtlichen Fortpflanzung in die Theorie integriert werden können, dadurch aber das Bild – vor allem in bezug auf die genetische Variabilität – entscheidend beeinflussen.

Daß es in der Natur auch zu scheinbaren Abweichungen von „Darwinschem“ Verhalten kommen kann, liegt auf der Hand. Ein Beispiel hierfür sind die sogenannten neutralen Mutationen; das sind Veränderungen im Erbgut, die sich weder vorteilhaft noch nachteilig auf die betreffenden Nachkommen auswirken, eben selektiv „neutral“ sind. Der japanische Genetiker Motoo Kimura^[15] stellte eine Fluktuations-theorie auf, aus der hervorgeht, daß solche neutralen Mutationen sich ausbreiten können und dadurch eine evolutive Driftbewegung in Gang setzen, die nicht durch einen Anpassungsvorteil ausgezeichnet ist. Ja er kam zu dem Ergebnis, daß bei der Komplexität des Erbmaterials höherer Lebewesen der überwiegende Anteil der Veränderungen einer solchen genetischen Driftbewegung zuzuordnen ist. Kontroversen entstanden um das quantitative Ausmaß dieses Effekts –

eine Frage, die sich experimentell klären läßt. Die moderne Genetik hat hierfür durchaus die Mittel parat. Man hat ein solches Selektionsverhalten, das nicht vom Vorteil gesteuert wird, auch als „Non-Darwinian“ bezeichnet^[16]. Das könnte den Eindruck erwecken, als ob *Darwin* sein Prinzip dogmatisch interpretiert wissen wollte. Lesen wir, was er selbst dazu sagt: „Abänderungen, die weder nützen noch schaden, bleiben von der natürlichen Auslese unberührt; sie bleiben entweder ein fluktuierendes Element, wie wir es vielleicht bei gewissen polymorphen Arten beobachten, oder sie werden schließlich je nach der Art der Organismen und Bedingungen fixiert“. Nichts anderes fordert die Theorie der neutralen Mutationen. Natürlich konnte *Darwin* in Unkenntnis der Mechanismen der sexuellen Neukombinationen von Chromosomen das quantitative Ausmaß eines solchen Prozesses nicht errahnen.

Wir kommen nun zur entscheidenden Frage: Worin besteht die durch das Selektionsprinzip formulierte **Erkenntnisleistung**? Damit meinen wir nicht den tatsächlich ablaufenden biologischen Prozeß mit all seinen überlagerten komplexen Einflüssen, sondern wir wollen das Prinzip als solches verstehen. Was beinhaltet es? Ist es ein Axiom, ein nicht weiter zurückführbares Grundprinzip, dem alle Lebewesen unterworfen sind, das wir einfach zur Kenntnis nehmen müssen? Oder ist es ein heuristisches Prinzip, das lediglich einen Trend beschreibt, das aber bei Anlegen strenger Maßstäbe seinen gesetzmäßigen Charakter weitgehend einbüßt?

Es ist weder das eine noch das andere. Das Selektionsprinzip enthüllt sich als ein Gesetz, das aus seinen physikalischen Voraussetzungen her streng ableitbar ist.

Um uns dies vor Augen zu führen, betrachten wir ein uns allen bekanntes physikalisch-chemisches Gesetz, das Massenwirkungsgesetz. Es regelt die Verteilung der Komponenten eines chemischen Systems im Gleichgewicht. Gleichgewicht in der Thermodynamik ist durch ein Extremalprinzip charakterisiert, welches im vorliegenden Fall besagt, daß die freie Enthalpie in einem isobaren und thermostatierten System, das keine Materie mit seiner Umgebung austauscht, einem Minimum zustrebt. Im abgeschlossenen System stellt sich der durch das Massenwirkungsgesetz festgelegte Verteilungszustand unausweichlich und damit reproduzierbar ein.

Die Problemstellung im Falle des Selektionsprinzips ist ganz ähnlich. Wir fragen nach der Auslese eines bestimmten Genotyps aufgrund phänotypischer Eigenschaften, die in dem Wort „bestangepaßt“ zum Ausdruck kommen. Der Genotyp, die genetische Information eines Lebewesens, ist durch eine riesige Molekülkette repräsentiert, in der jede monomere Untereinheit (das Nucleotid) einem „Buchstaben“ der genetischen Nachricht entspricht. Schon bei den einfachsten einzelligen Lebewesen – etwa dem *Colibacterium* – besteht diese Nachricht aus vier Millionen Nucleotiden, das entspricht einem etwa tausend Seiten starken Buch. Das Genom beim Menschen umfaßt gar drei Milliarden Nucleotide – das ist schon eine ansehnliche „Bibliothek“.

Bei der Reproduktion der genetischen Nachricht treten „Fehlablesungen“ auf; man spricht von Mutationen. Sie sind die Quelle für das Fortschreiten der Evolution. Selektion bedeutet nun zweierlei:

1. Die Information, die unter allen Mutanten den bestangepaßten Phänotyp darstellt, soll ausgewählt, vervielfältigt und zur Grundlage weiteren Fortschritts gemacht werden.

2. Die Information für den bestangepaßten Phänotyp muß so lange stabil erhalten bleiben, als keine besser angepasste Variante im Mutantenspektrum auftritt. Anders ausgedrückt: Fehler dürfen nicht akkumulieren, sondern müssen unterhalb eines kritischen Schwellenwertes bleiben.

Man könnte das physikalische Problem, das durch das Selektionsprinzip gelöst werden soll, auch so formulieren:

Welcher **Mechanismus** garantiert gesetzmäßig die Entstehung von Information?

Angesichts der Komplexität der Lebewesen kann die Lösung dieses Problems im Sinne des chemischen Massenwirkungsgesetzes auf keinen Fall zum Ziel führen. Schon für ein einzelnes Gen, das nur für eine der vielen tausend Funktionen codiert, gibt es eine unübersehbare Anzahl von Alternativen, also Sequenzen gleicher Länge und gleicher Bruttozusammensetzung, jedoch alternativer Anordnung der Bausteine. Durch Akkumulation von Fehlern könnte sich eine gegebene Sequenz in jede der möglichen Alternativen umwandeln, und diese würden sämtlich im Falle des Gleichgewichts aufgrund des Massenwirkungsgesetzes simultan, wenn auch mit unterschiedlicher Häufigkeit, in Erscheinung treten. Man kann leicht abschätzen, daß der Rauminhalt des gesamten Universums nicht ausreicht, um auch nur einen winzigen Bruchteil einer solchen Verteilung aufzunehmen, selbst dann nicht, wenn jede individuelle Gensequenz mit nur einer einzigen Kopie vertreten wäre.

Allein Selektion kann dieses Dilemma umgehen. Eine der wesentlichen Voraussetzungen dafür ist die Verhinderung der Gleichgewichtseinstellung, was nur durch ständige Zufuhr von Energie, d. h. durch ständige Arbeitsleistung zu bewerkstelligen ist. Bei den Lebewesen wird diese Voraussetzung durch ihren Stoffwechsel erfüllt.

Natürliche Auslese ist aber vor allem an zwei weitere ebenso unabdingbare Voraussetzungen geknüpft: Selbstreproduktion und Variabilität. Selbstreproduktion setzt bei Molekülen bestimmte Struktureigenschaften voraus, wie sie zum Beispiel von den Nucleinsäuren erfüllt werden. Diese sind es auch, die allen Lebewesen inhärent die Fähigkeit zur Reproduktion verleihen. Variabilität ist nur die natürliche Konsequenz unscharfer Selbstreproduktion.

Aus den drei genannten Voraussetzungen läßt sich ein für „offene“, selbstreproduktive Systeme gültiges **Extremalprinzip** ableiten, das Selektion als eine unter bestimmten Bedingungen auftretende Regularität im Verhalten der Materie ausweist^[17, 18].

Bezeichnen wir die Populations-(oder Konzentrations-) Variable einer reproduktiven Einheit „i“ (RNA- oder DNA-Molekül, Zelle, Lebewesen etc.) mit c_i und ihren Anteil relativ zu einer aus n Spezies bestehenden Gesamtheit $c_i / \sum_{k=1}^n c_k$ mit x_i , so lautet die Differentialgleichung für die zeitliche Veränderung ($\dot{x} \equiv dx/dt$) dieser Komponente:

$$\dot{x}_i = (w_i - \bar{E}(t)) x_i + \sum_{j=1}^n w_{ji} x_j \quad (1)$$

$$\sum_{k=1}^n \dot{c}_k = \bar{E}(t) \sum_{k=1}^n c_k - \phi \quad (2)$$

Die einzelnen Terme bedeuten:

Diagonalterme: $w_{ij}x_j$ (bzw. $\sum_{k=1}^n w_{kk}x_k$) = linear autokatalytische Selbstreproduktion

Nichtdiagonalterme: $w_{ij}x_j$ (bzw. $\sum_{l \neq i} w_{il}x_l$) = Mutantenerzeugung: i entsteht durch fehlerhafte Reproduktion von j oder l

Summenterm $\bar{E}(t) = \sum_{k=1}^n w_{kk}x_k + \sum_{k=1}^n \sum_{l \neq k} w_{kl}x_l$ = mittlere Erzeugung

Flußterm ϕ : beschreibt regelbaren Verdünnungsfluß und Abtransport

Dieses Gleichgewichtssystem für die „relativen“ Populationsvariablen gilt für alle möglichen zeitabhängigen sowie zeitunabhängigen (stationären) Bedingungen mit und ohne Überlagerung von Flüssen, solange das Baumaterial in seiner Konzentration gepuffert ist.

Dieses nichtlineare Gleichungssystem läßt sich auf Diagonalform^[19, 20] transformieren und lautet dann:

$$\dot{y}_i = (\lambda_i - \lambda(t)) y_i \quad (3)$$

wobei y_i nunmehr eine zusammengesetzte relative Populationsvariable und λ_i der ihr zugeordnete Eigenwert ist. Bei der Transformation bleibt der für die Nichtlinearität verantwortliche Term erhalten: $\bar{E}(t) = \bar{\lambda}(t)$ und läßt sich nunmehr als Mittelwert aller Eigenwerte darstellen.

Das Extremalprinzip der Evolution geht unmittelbar aus dem Differentialgleichungssystem (3) hervor. Alle relativen Populationsverteilungen y_s , für die $\lambda_s < \bar{\lambda}(t)$ gilt, haben negative \dot{y}_s und sterben somit aus, während alle relativen Verteilungen y_g mit $\lambda_g > \bar{\lambda}(t)$ wachsen. Dadurch aber verschiebt sich der Mittelwert $\bar{\lambda}(t)$ ständig, so daß immer weniger Eigenwerte die Schwellenbedingung erfüllen können, bis $\bar{\lambda}(t)$ gleich dem größten Eigenwert λ_{\max} wird.

Das Extremalprinzip lautet also:

$$\bar{E}(t) = \bar{\lambda}(t) \rightarrow \lambda_m \quad (4)$$

$$y_m \rightarrow \sum_{k=1}^n x_k \quad (5)$$

Es bewirkt eine Selbstorganisation des Systems, in der nur die zu λ_m gehörige Populationsverteilung überlebt. Wir bezeichnen diese als Quasispezies. Störungsrechnung ergibt, daß die zur Selektion gelangende Quasispezies von einem (oder mehreren entarteten) Stammtyp(en) dominiert wird, die sich durch maximale Diagonalterme w_{mm} innerhalb der Verteilung auszeichnen. Ihr Anteil an der Gesamtverteilung kann relativ klein sein. Er errechnet sich zu:

$$\frac{x_m}{\sum_{k=1}^n x_k} = \frac{Q_m - \sigma_m^{-1}}{1 - \sigma_m^{-1}} \quad (6)$$

Hier bedeuten Q_m die Reproduktionsqualität ($1 - Q_m$ = Fehlerrate pro replikative Einheit) und σ_m die Superiorität des Stammtyps, die in Form eines Ratenverhältnisses angibt, um welchen Faktor im Mittel der Stammtyp effizienter reproduziert wird als seine Mutantenverteilung. In der Biologie bezeichnet man den auf Normalbedingungen angepaßten Stammtyp als Wildtyp. Zielscheibe der Selektion ist aber

nicht dieser allein, sondern auch seine stationäre Mutantenverteilung, deren Häufigkeitsverhältnisse durch die Nichtdiagonalterme w_{im} sowie die Differenzen der Diagonalterme $w_{mm} - w_{ii}$ geregelt werden.

$$\frac{x_i}{x_m} = \frac{w_{im}}{w_{mm} - w_{ii}} \quad (7)$$

Die relativen Konzentrationsverhältnisse stellen sich ein, unabhängig davon, ob das System als Ganzes wächst oder sich in einem stationären Zustand befindet.

Die Konsequenzen dieses für Darwinsche Systeme gültigen Extremalprinzips sind:

- 1) Selektion einer von der bestangepaßten Variante beherrschten Mutantenverteilung. Diese ist nur so lange stabil wie die Bedingungen $\sigma_m > 1$ und $Q_m > \sigma_m^{-1}$ erfüllt sind.
- 2) Evolution durch Selektion neu auftretender Mutanten, die aufgrund eines Selektionsvorteils die Stabilitätsbedingung $\sigma_m > 1$ verletzen und daher eine Instabilität der vorherigen Verteilung bewirken.
- 3) Die zweite, schärfere Stabilitätsbedingung $Q_m > \sigma_m^{-1}$ läßt sich nur durch Begrenzung des Informationsgehaltes erfüllen. Setzt sich der Stammtyp m aus ν_m Informationseinheiten zusammen (z. B. Nucleotide in einer Stammsequenz), und ist die mittlere Reproduktionsqualität der Symbole \bar{q}_m ($1 - \bar{q}_m$ = mittlere Fehler-rate pro Symbol), so ist die Gesamtqualität der aus ν_m Symbolen zusammengesetzten reproduktiven Einheit $Q_m = \bar{q}_m^{\nu_m}$ („Wahrscheinlichkeit für korrektes Kopieren der gesamten Einheit“) und (für $1 - \bar{q}_m \ll 1$) wegen $Q_m > \sigma_m$

$$\nu_m \leq \frac{\ln \sigma_m}{1 - \bar{q}_m} \quad (8)$$

Die für die biologische Evolution relevanten Informationsschwellen konnten experimentell ermittelt werden und sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2. Experimentell bestimmte Informationsschwellen der biologischen Evolution.

Prozeß	gemessen an	mit Fehlerrate	begrenzt auf Symbolgehalt (Nucleotide)	vergleichbar mit Sprach- einheit
Basenpaarung (enzymfrei)	AU-Polymeren	1:10	10	Silbe – Wort
	GC-Polymeren	1:100	100	Wort – Satz
enzymatische RNA- Replikation	RNA-Viren	1:10000	10000	Aufsatz
enzymatische DNA- Replikation	Prokaryonten	1:10000000	10000000	Buch
rekombi- native Reproduktion	Eukaryonten	1:3000000000	3000000000	Bibliothek (mit ca. 10000 Bänden)

Beide Prozesse: Selektion als Stabilisierung einer bestimmten Verteilung sowie Evolution als sukzessive Etablierung neuer Verteilungen (Destabilisierung der alten und Stabilisierung der neuen Verteilung) resultieren – ähnlich wie die

chemische Gleichgewichtseinstellung in einem abgeschlossenen System – aus einem „inneren Zwang“. Sie lassen sich daher im Laboratorium reproduzieren und quantitativ überprüfen. Die Resultate solcher vor allem mit RNA-Molekülverteilungen^[21,22] wie auch mit Viren^[23,24] „in vitro“ und „in vivo“ ausgeführter Experimente geben Auskunft über die Zusammensetzung der Mutantenverteilung, über den Anteil der bestangepaßten individuellen Komponente und über den maximal speicherbaren Informationsgehalt.

Das also ist der physikalische Gehalt des Darwinschen Prinzips. Dieses Prinzip zeigt auf, wie komplexe Strukturen mit an die Umwelt angepaßten Eigenschaften scheinbar „gezielt“ entstehen, obwohl das Ziel erst durch den Evolutionsprozeß definiert wird. Es gilt für Lebewesen wie für Zellen wie auch für reproduktive Moleküle – und es läßt sich ebenso in der Technik anwenden. *Rechenberg*^[25] hat auf dieses Prinzip ein Konstruktionsverfahren für komplizierte, an bestimmte Aufgaben angepaßte Strukturen gegründet. Es zeigte sich (und läßt sich mathematisch begründen), daß ein solches Prinzip von Mutation und Auslese der bestangepaßten Struktur im Falle komplexer Systeme schneller zum Ziele führt als die systematische, zweckorientierte Anpassung.

Wie auch immer *Darwin* dieses Problem selber gesehen hat, er hat den allgemeinen Charakter seines Selektions- und Evolutionskonzeptes sehr wohl erkannt. So schreibt er im Jahre 1881 in einem Brief an *Nathaniel Wallich*:

“You expressed quite correctly my views where You said that I had intentionally left the question of the Origin of Life uncanvassed as being altogether ultra vires in the present state of our knowledge, and that I dealt only with the manner of succession. I have met with no evidence that seems in the least trustworthy, in favour of so-called Spontaneous Generation. I believe that I have somewhere said (but cannot find the passage) that the principle of continuity renders it probable that the principle of life will hereafter be shown to be a part, or consequence, of some general law.”

Für die Entstehung des Lebens ist das auf der Selbstreproduktion von Nucleinsäuren basierende Selektions- und Evolutionsverhalten im molekularen Maßstab zweifellos **notwendige** Voraussetzung. Ist der Ursprung der uns heute bekannten molekularen Organisation der lebenden Zelle damit aber auch **hinreichend** erklärt? Die Antwort ist: nein.

Die Begrenzung der Anwendung ist im Darwinschen Prinzip selbst angelegt. Sie kommt in der durch Gleichung (8) beschriebenen Informationsschwelle zum Ausdruck. Die Reproduktion der Ursequenzen war in ihrer Genauigkeit durch die in der Basenpaarung wirksamen Molekularkräfte bestimmt. Selbst im Falle des stabileren GC-Paares ergeben sich hierfür reproduzierbare Sequenzlängen von unter 100 Nucleotiden. Diese wurden durch Messungen an Modellsystemen bestätigt (vgl. Tabelle 2)^[26,27]. Eine Überwindung der Informationskrise war nur durch Evolution einer enzymatischen Reproduktionsmaschinerie möglich. Evolution verlangt Speicherung der Information in reproduzierbaren Sequenzen. Um diese verfügbar zu machen, bedarf es einer Übersetzung. Ein minimaler Translationsapparat beansprucht aber ein Vielfaches von der Information, die sich in einer der Ursequenzen unterbringen ließ^[28]. Funktionelle Integration verschiedener replikativer Einheiten war somit eine zusätzliche Bedingung, die erfüllt werden mußte. Die verschiedenen Funktionsträger konnten durchaus sämtlich aus einer einzigen (selektierten) Mutantenverteilung hervorge-

gangen sein, mußten sich aber an ihre unterschiedlichen Funktionen adaptieren. Hierzu war *Darwins* Prinzip nicht ausreichend, denn folgende Voraussetzungen mußten simultan erfüllt werden:

- 1) Jede einzelne replikative Einheit im Verband des funktionell integrierten Systems muß ihre Information in Konkurrenz zu ihrer eigenen Fehlerverteilung selektiv erhalten.
- 2) Die Konkurrenz zwischen den zum Funktionsverband gehörenden replikativen Einheiten (Stammsequenzen) mußte aufgehoben werden und durch eine gegenseitige Regelung der Konzentrationsverhältnisse ersetzt werden.
- 3) Die funktionelle Einheit als Ganzes soll gegenüber alternativen Einheiten konkurrenzfähig sein.

Die Theorie zeigt^[18], daß ein zyklisch in sich geschlossenes Netzwerk von Kopplungen – wir nennen es einen Hyperzyklus – allein imstande ist, diese Bedingungen simultan zu erfüllen und damit eine Überwindung der Informationskrise zu ermöglichen.

Noch ein weiteres Problem taucht im Zusammenhang mit der Evolution eines Übersetzungsapparates auf. Wir wollen es die **Genotyp-Phänotyp-Dichotomie** nennen. Die zur Selektion gelangende Information ist im Genotyp lokalisiert. Sie wird aber bewertet aufgrund der in den Übersetzungsprodukten wirksam werdenden phänotypischen Eigenschaften. Diese müssen selektiv auf „ihren“ Genotyp zurückkoppeln, sonst ist eine evolutive Entwicklung phänotypischer Eigenschaften nicht möglich.

Als Beispiel können wir die RNA-Phagen-Infektion einer Bakterienzelle betrachten. Das Virus, um die bevorzugte Reproduktion seines Genoms zu sichern, codiert für eine Proteineinheit, die durch Kombination mit Wirtsproteinen zu einer RNA-Replikase wird, die aufgrund spezifischer Erkennung allein das Virusgenom, nicht aber irgendwelche RNA-Sequenzen der Wirtszelle reproduziert. Wir finden hier das schon eingangs erörterte hyperbolische Wachstumsgesetz wieder. Die Reproduktionsrate ist zum einen proportional zur Zahl der Matrizen, also der Virusgenom-Kopien, zum anderen aber auch zur Zahl der wirksamen Replikaseeinheiten, die ihrerseits – weil durch das Virus codiert und aus diesem übersetzt – zur Zahl der Genom-Kopien proportional sind. Der daraus resultierende quadratisch-autokatalytische Ratenansatz bewirkt hyperbolisches Wachstum.

Bei der Entstehung des Übersetzungsapparates hat es Probleme dieser Art gegeben, die allein durch hyperzyklische Organisation sowie durch Kompartimentierung des funktionell integrierten Systems zu lösen waren^[29]. Die daraus resultierenden Wachstumsgesetze erzwangen eine „Ein-für-allemal“-Entscheidung hinsichtlich der Organisation des Übersetzungsapparates sowie der Struktur des genetischen Codes. Beide sind damit für alle Lebewesen verbindlich geworden.

Ist auf der einen Seite *Darwins* Prinzip nicht hinreichend, die Entstehung des Lebens zu erklären, so sind auf der anderen Seite die Konsequenzen, für die es notwendige Voraussetzung ist, von einer weit **über die Biologie hinausreichenden Bedeutung**: Wo immer natürliche Selektion wirksam ist, resultieren durch Selbstorganisation scharf begrenzte, diskrete Zustände anstelle von breiten Gauss-Verteilungen der Art, wie wir sie von den Gleichgewichtsphänomenen her kennen.

Das Prinzip der natürlichen Auslese könnte also erklären, warum in unserer Welt bestimmte scharf definierte Zustände auftreten und nicht Kontinua, warum „etwas“ ist und nicht „alles“. Es wäre interessant, solchen Anwendungen in der Physik der Elementarteilchen^[30], der Neurobiologie^[31,32] oder Soziobiologie nachzuspüren – das heißt aber, die Voraussetzungen für ein solches Verhalten jeweils aufzuspüren.

Zum Schluß ein Wort zu den vielen **Mißinterpretationen**, denen das Darwinsche Prinzip seit eh und je ausgesetzt ist. Physikalische Prinzipien liegen zwar den realen Prozessen zugrunde, aber die Wirklichkeit mit ihren vielfältig überlagerten Einflüssen läßt sich nicht auf ein Prinzip „reduzieren“. Die Nichtbeachtung des Unterschiedes zwischen Prinzip und Realität ist die alleinige Ursache der fruchtlosen Auseinandersetzungen zwischen sogenannten Holisten und Reduktionisten.

Man denke an das wunderbar logisch in sich geschlossene Gebäude der Gleichgewichtsthermodynamik. Seine Prinzipien wurden aus Überlegungen über den Wirkungsgrad der Dampfmaschine entwickelt. Trotzdem kann man mit ihrer Hilfe keineswegs eine Dampfmaschine konstruieren, geschweige denn in Bewegung setzen. Dazu müßte das Antriebssystem sich weit vom thermodynamischen Gleichgewicht entfernen.

Der Mißbrauch, den man mit *Darwins* Lehre außerhalb der biologischen Wissenschaften getrieben hat, ist geschichtlich manifest. Allein in der Biologie ist der Begriff „Darwinismus“ fehl am Platze. Ein Naturgesetz ist keine Weltanschauung. Da, wo die Voraussetzungen erfüllt sind, stellen sich die Konsequenzen gesetzmäßig und unausweichlich ein. Wir nennen einen Astronomen ja auch nicht einen „Newtonisten“.

Bleibt schließlich noch die Frage: „**Schöpfung oder Evolution?**“ Wer an die Schöpfung glaubt, wird nicht umhinkommen, die Naturgesetze in diese einzubeziehen. Ein Gott im Widerspruch zu seinen eigenen Gesetzen wäre ein Widerspruch in sich. Für den Gläubigen kann daher Evolution nichts anderes als den Mechanismus der Schöpfung bedeuten. Gott hat nicht verboten, seine Werke zu betrachten und zu ergünden. *Darwin* hat das getan und damit einen Zipfel der Wahrheit erhascht.

Mein besonderer Dank gilt Ruthild Winkler-Oswatitsch für ihre Mitarbeit bei der Abfassung des Manuskripts sowie für die Ausführung der Bildentwürfe.

Eingegangen am 9. Februar 1981 [A 359]

- [1] L. Boltzmann: „Der zweite Hauptsatz der mechanischen Wärmetheorie“. Populäre Schriften, S. 28. J. A. Barth, Leipzig 1905.
- [2] Th. R. Malthus: „An Essay on the Principle of Population as It Affects the Future Improvement of Society, with Remarks on the Speculations of Mr. Godwin, Mr. Condorcet, and Other Writers“ (1798).

- [3] A. R. Wallace: „On the Tendency of Varieties to Depart Indefinitely from the Original Type“. Manuskript am 9. März 1858 an *Darwin* übersandt und zusammen mit *Darwins* Manuskript bei der Sitzung der Linnean Society of London am 1. Juli 1858 verlesen.
- [4] Ch. Darwin: „On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life“. J. Murray, London 1859.
- [5] A. C. Brackman: „A Delicate Arrangement: The Strange Case of Charles Darwin and Alfred Russel Wallace“. Times Books, New York 1980.
- [6] Ch. Darwin: „Essay zur Entstehung der Arten“ (Hrsg. F. Krafft). Kindler Verlag, München 1971. [Engl.: F. Darwin: „The Foundations of the Origins of Species. Two Essays written in 1842 and 1844 by Charles Darwin“. Cambridge 1904].
- [7] M. Eigen, R. Winkler-Oswatitsch: „Das Spiel. Naturgesetze steuern den Zufall“. Piper Verlag, München 1975.
- [8] Ch. Darwin: „The Origin of Species“. Collier MacMillan, London 1962. Vgl. darin: „Foreword“ von G. G. Simpson sowie „An Historical Sketch“ von Ch. Darwin. [Deutsche Ausgabe: Phil. Reclam jun., Stuttgart 1963].
- [9] J. B. de Lamarck: „Philosophie Zoologique“. Paris 1809.
- [10] M. O. Dayhoff: „Atlas of Protein Sequence and Structure“, Vol. 5, S. 8 und D55. National Biomedical Research Foundation, Washington 1972.
- [11] M. Eigen, R. Winkler-Oswatitsch: „Transfer RNA. The Early Adaptor“. Naturwissenschaften 68 (1981), im Druck.
- [12] J. B. S. Haldane: „The Causes of Evolution“. Longmans, Green and Co., London 1932; Cornell University Press, Ithaca, N. Y. 1966.
- [13] R. A. Fisher: „The Genetical Theory of Natural Selection“. Clarendon Press, Oxford 1930.
- [14] S. Wright: „Evolution in Mendelian Populations“. Genetics 16, 97 (1931).
- [15] M. Kimura, T. Ohta: „Theoretical Aspects of Population Genetics“. Princeton University Press, Princeton, N. Y. 1971.
- [16] J. L. King, T. H. Jukes: „Non-Darwinian Evolution, Random Fixation of Selectively Neutral Mutations“. Science 164, 788 (1969).
- [17] M. Eigen: „Selforganization of Matter and the Evolution of Biological Macromolecules“. Naturwissenschaften 58, 465 (1971).
- [18] M. Eigen, P. Schuster: „The Hypercycle. A Principle of Natural Selforganization“. Springer-Verlag, Berlin 1979.
- [19] B. L. Jones, R. H. Enns, S. S. Rangnekar: „On the Theory of Selection of Coupled Macromolecular Systems“. Bull. Math. Biol. 38, 15 (1976).
- [20] C. J. Thompson, J. L. McBride: „On Eigen's Theory of the Self-Organization of Matter and the Evolution of Biological Macromolecules“. Math. Biosci. 21, 127 (1974).
- [21] Ch. Biebricher, M. Eigen, R. Luce: „Product Analysis of RNA Generated *de novo* by Q_{β} -Replicase“. J. Mol. Biol. (1981), im Druck.
- [22] Ch. Biebricher, M. Eigen, R. Luce: „Kinetic Analysis of Template-Instructed and *de novo* RNA Synthesis by Q_{β} -Replicase“. J. Mol. Biol. (1981), im Druck.
- [23] E. Domingo, R. A. Flavell, C. Weissmann: „In Vitro Site-Directed Mutagenesis, Generation and Properties of an Infectious Extracistronic Mutant of Bacteriophage Q_{β} “. Gene 1, 3 (1976).
- [24] E. Batschelet, E. Domingo, C. Weissmann: „The Properties of Revertant and Mutant Phage in a Growing Population as a Function of Mutation and Growth Rate“. Gene 1, 27 (1976).
- [25] I. Rechenberg: „Evolutionstrategie. Optimierung technischer Systeme nach Prinzipien der biologischen Evolution“. Fromman Verlag, Stuttgart-Bad Cannstatt 1973.
- [26] D. Pörschke: „Elementary Steps of Base Recognition and Helix-Coil Transitions in Nucleic Acids“. Mol. Biol. Biochem. Biophys. 24, 191 (1977).
- [27] R. Lohrmann, P. K. Bridson, L. E. Orgel: „Efficient Metal-Ion Catalyzed Template-Directed Oligonucleotide Synthesis“. Science 208, 1464 (1980).
- [28] M. Eigen, R. Winkler-Oswatitsch: „Transfer RNA, An Early Gene?“. Naturwissenschaften 68 (1981), im Druck.
- [29] M. Eigen, W. C. Gardiner Jr., P. Schuster, R. Winkler-Oswatitsch: „The Origin of Genetic Information“. Sci. Am. 244, April (1981).
- [30] H. J. Queisser, persönliche Mitteilung (Vortrag zum 16. Winter-Seminar, Klostern 1981).
- [31] J. D. Cowan: „Symmetry-Breaking in Embryology and in Neurobiology“ in B. Gruber, B. R. S. Millman: „Symmetry in Sciences“. Plenum Press, New York 1980.
- [32] Ch. von der Malsburg: „Development of Ocularity Domains and Growth Behaviour of Axon Terminals“. Biol. Cybernet. 32, 49 (1979).