

ANGEWANDTE CHEMIE

93. Jahrgang 1981
Heft 6/7
Seite 495-626

Molekulare Selbstorganisation und Ursprung des Lebens^[**]

Von Hans Kuhn und Jürg Waser^[*]

Es wird eine Folge aus vielen physikalisch und chemisch plausiblen Modellschritten betrachtet, die zur Selbstorganisation der Materie führt. Sie wird durch eine periodische Temperaturänderung und durch eine vielgestaltige räumliche Umgebung angetrieben, also durch eine Umgebungsstruktur, wie sie auf einem präbiotischen Planeten an manchen Stellen vorliegt. Ein solches spezielles Denkmodell zeigt den Rahmen im Prozeß der Selbstorganisation der Materie, zeigt, wo grundsätzliche Schwierigkeiten vorhanden und wie sie zu überwinden sind. Man findet, daß in dem Prozeß mehrere Barrieren überwunden werden müssen, die zum Teil durch Anhäufung von Kopierfehlern bedingt sind. Eine frühe Barriere wird dadurch überwunden, daß durch Aggregatbildung Kopierfehler ausgefiltert werden, eine andere dadurch, daß ein Apparat zur Synthese einer zellulären Hülle evolviert, die die Bauteile beisammenhält. Es entwickelt sich ein System, das eine primitive Replikase produziert, durch die ein rudimentärer Code stabilisiert wird. Eine spätere Barriere wird durch Unterteilung des Funktionssystems in getrennte Apparate für Replikation und Übersetzung der genetischen Information überwunden. – Mit dieser Betrachtung möchte man Experimente stimulieren und dazu anregen, diesen speziellen Denkansatz zu verwenden, um zu verbesserten und erweiterten Modellvorstellungen zu gelangen. Der Ansatz führt zu Aussagen über Vorbedingung, logisches Gerüst und Organisationsstruktur evolutiver Prozesse.

1. Der genetische Bauplan und seine Übersetzung

Lebende Systeme haben das Gemeinsame, daß sie Kopien von sich selber herstellen. Sie sind Gesamtheiten, bestehend aus Makromolekülen, die wie Teile einer Maschine räumlich und funktionell ineinander greifen. Die Individuen tragen den Bauplan zu ihrer eigenen Herstellung mit sich, in Form einer spezifischen Folge von vier Sorten von Nucleotiden, die entlang eines Nucleinsäurestranges aufgereiht sind. Während der Vervielfältigung eines Individuums wird diese Information durch die Replikation des Nucleinsäurestranges

kopiert. Der Bauplan dient zur Herstellung von Proteinen, also von linearen Folgen von zwanzig Sorten von Aminosäuren. Die Übersetzung des Nucleinsäure-Bauplans in Proteine wird mit *Adaptermolekülen* oder *Transfer-Ribonucleinsäuremolekülen* bewerkstelligt. Für jede Aminosäure a_1, a_2, a_3, \dots gibt es wenigstens ein spezifisches solches Molekül, an das sie gebunden werden kann, und das seinerseits ein spezifisches *Anticodon*-Nucleotid-Triplett trägt, mit dem es sich an einen Nucleinsäurestrang heften kann, der den Bauplan für das betrachtete Protein trägt (*Messenger-Ribonucleinsäure*). Diese Verknüpfung geschieht nach dem Prinzip der *komplementären* Basenpaarung. Das Triplett der Anticodonnucleotide des Adaptermoleküls kann sich nur an ein *Codon*-Triplet von Nucleotiden am Messengerstrang anheften, wenn gegenüberstehende Basen komplementär sind; das bedeutet hier, daß sie Wasserstoffbrücken miteinander bilden können. Die vier Basen Cytosin (C), Guanin (G), Adenin (A) und Uracil (U) sind paarweise komplementär: Zwischen C und G

[*] Prof. Dr. H. Kuhn
Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie
Am Faßberg, D-3400 Göttingen-Nikolausberg

Prof. Dr. J. Waser
La Jolla, California (USA)
früher California Institute of Technology, Pasadena, California (USA)

[**] Nach einem Vortrag bei der 111. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte, am 23. Sept. 1980 in Hamburg.

können sich drei Wasserstoffbrücken bilden, zwischen A und U deren zwei. Befindet sich also ein C am Messengerstrang, so muß (etwas vereinfacht) am entsprechenden Platz des Adaptermoleküls ein G sein, usw.; z. B. entspricht dem ersten Codon ACU am Messengerstrang (in 5'-Richtung gelesen) ein Transfer-Ribonucleinsäuremolekül mit dem Anticodon UGA (in 3'-Richtung gelesen), das z. B. die Aminosäure a_1 trägt (Abb. 1). Die Aminosäuren werden in der so vorgegebenen Reihenfolge zur Proteinkette verknüpft. Die Proteine finden sich dann zum Funktionsgefüge des Organismus zusammen.

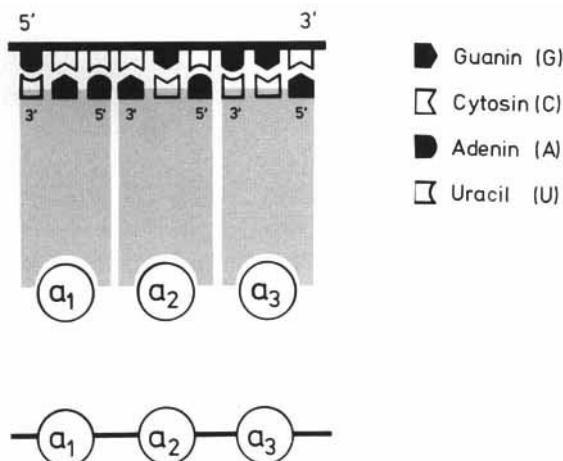


Abb. 1. Proteinsynthese der Biosysteme, gesteuert durch einen Nucleinsäurestrang, der den Bauplan enthält (oben). An diesen Strang können sich Adaptermoleküle anheften, die ihrerseits die Aminosäuren a₁, a₂, a₃, ... tragen. Die Aminosäuren verbinden sich zum Polypeptid (unten).

Fehler beim Kopieren des Bauplans führen zu Veränderungen der Proteine. Solche Fehler wirken sich meist nachteilig aus, verbessern aber in seltenen Fällen die Überlebenschancen des (veränderten) Individuums. Die am besten an die Umwelt angepaßten Individuen überleben, und der auf diese Weise eingeleitete biologische Evolutionsprozeß ist somit ein „Lernprozeß“, eine immer weitergehende Adaptation an die Umwelt. Auf dieser Ebene lernt das evolvierende System, und dieser Lernprozeß benötigt viele Generationen.

2. Die Methode des Durchdenkens von Modellwegen

Wie konnten erste einfachste Systeme dieser Art, erste lernende Maschinen, entstehen? Wie kam es zu einem Übersetzungsapparat, zu dessen Aufbau als wesentliche Komponenten Übersetzungsprodukte – Proteinketten – verwendet werden? Wie kann also das Henne-Ei-Problem, so formuliert, gelöst werden? Ist das nach den Gesetzen der Physik zu begreifen?

Vorerst sei betont, daß man es hier beim Auftreten eines ersten lernfähigen Systems mit einem Qualitätssprung zu tun hat, in welchem sich plötzlich eine grundsätzliche Eigenschaft der Materie manifestiert. Die Systeme beginnen, Information, also eine sinnvolle Botschaft, zu tragen, deren Inhalt in dem Maß wächst, wie der Lernprozeß voranschreitet. Vorher trat diese Eigenschaft auch nicht andeutungsweise auf. Nach diesem Durchbruch setzt sich der Lernprozeß, die ständige Konfrontation mit der Umgebung und zunehmende Bezugnahme auf die Umwelt, durch Vervielfältigung, Mutation und Selektion, ununterbrochen fort.

Es gibt keine Experimente, die auf direktem Weg zeigen, wie der Prozeß – das plötzliche Entstehen eines einfachsten lernenden Apparates und dessen allmäßliche Evolution zum genetischen Apparat biologischer Systeme – zustande kommen konnte, und man muß sich darauf beschränken, Modellwege möglichst detailliert zu durchdenken, die physikalisch plausibel erscheinen.

Das Suchen nach solchen Modellwegen ist wichtig, um dieses erstaunliche Phänomen möglichst klar als Folge denkbbarer physikalischer Vorgänge zu sehen und vor allem auch um Experimente zu den besonders wichtig erscheinenden Schritten anzuregen, d. h. lohnende Ziele für den Experimentator aufzuzeigen. Der Ansporn zu Experimenten ist ein Hauptziel der hier zu diskutierenden Überlegungen, und es ist dazu von großem Wert, die Denkmodelle konkret und spezifisch zu beschreiben. Bei allgemeineren Überlegungen zur Selbstorganisation sind entscheidende Schwierigkeiten leicht zu übersehen; die detaillierte Betrachtung eines denkbaren Weges ist eine Methode, um das zu vermeiden, und man darf nicht erwarten, daß die Modellschritte die Vorgänge, wie sie tatsächlich abgelaufen sind, genau beschreiben.

Bei der notwendigerweise detaillierten Beschreibung der einzelnen Schritte dürfen wir die Logik in deren Verknüpfung nicht aus den Augen verlieren. Da jeder Schritt nur zum nächsten führt, ist der Gesamtzusammenhang, die Theoriestruktur, erst am Schluß zu erkennen (siehe Abb. 24). Diese übergeordnete Organisationsstruktur ist das Wesentliche des Modells. Während die Modellschritte im einzelnen durchaus verändert werden könnten, muß die übergeordnete Organisationsstruktur erhalten bleiben.

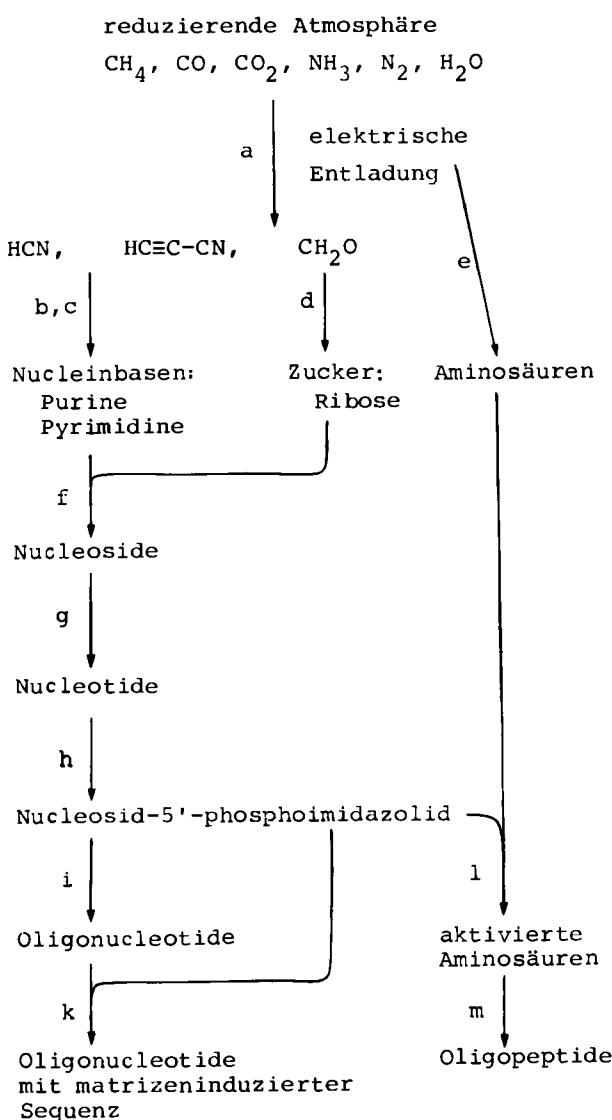
Das methodologische Programm, mit dem wir die großen Linien im Selbstorganisationsprozeß zu fassen suchen, ist also das Durchdenken von speziellen Wegen, die aus vielen einfachen Schritten bestehen^[1,2]. Man möchte zum Beispiel so konkret und anschaulich wie möglich sehen, wie es zur Bildung eines Übersetzungsapparates auf einem physikalisch plausiblen, speziellen Weg kommen kann. Um die entscheidenden Zusammenhänge deutlich herauszuschälen, muß die Darstellung so einfach wie möglich sein.

Wenn man eine Maschine bauen will, muß man die Einzelteile durch gezieltes Einwirken von außen ineinanderpassen. Entsprechend kann man vorgehen, wenn man versucht, künstliche Funktionseinheiten aus verschiedenartigen, miteinander zusammenarbeitenden Einzelmolekülen herzustellen – die Zielsetzung der Abteilung für Molekularen Systemaufbau am Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie. Man bringt die Moleküle durch gezieltes Eingreifen von außen dazu, sich in der geplanten Weise zusammenzufinden, damit das erstrebte Aggregat von Molekülen, die Funktionseinheit, entsteht. Man kann zum Beispiel geeignete Moleküle auf Flüssigkeitsoberflächen zum geordneten Schichtsystem zusammenschieben^[3]. Auf der Uerde hat man anstelle des Experimentators eine enorme Vielfalt von Umgebungseinflüssen.

3. Einige Ergebnisse der präbiotischen Chemie

Die wichtigsten Bausteine in unserem Modell für den Anfang und die ersten Schritte des Lebens sind Aminosäuren, Ribose und die Nucleobasen G, C, A und U. Es ist anzunehmen, daß diese auf der Uerde vorhanden waren, und daß sie in gewissen Gegenden durch natürliche Konzentrationspro-

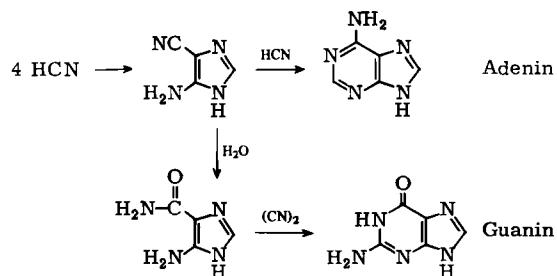
zesse angereichert wurden, wie durch Verdampfung einer wässrigen Lösung und Wiederauflösung der Rückstände, oder durch Adsorption und Desorption. Durch Simulation von Bedingungen, die vermutlich auf dem präbiotischen Planeten vorherrschten, gelang es mehreren Forschern^[4-28], Nucleobasen, Zucker und Aminosäuren aus den Gasen CH₄, CO₂, H₂O, N₂ und NH₃ herzustellen – Gasen, von denen man annimmt, daß sie die reduzierende Atmosphäre des Planeten bildeten^[*]. Man konnte aus diesen Verbindungen einerseits Nucleotide und Oligonucleotide und andererseits aktivierte Formen von Aminosäuren erhalten, und zwar unter Bedingungen, die als realistisch angesehen werden. Weiter gelang es *Orgel* kürzlich^[21], an Nucleinsäuresträngen als Matrize Nucleotide enzymfrei so zu polymerisieren, daß die Kettenglieder zu über 90% komplementär zu den entsprechenden Kettengliedern der Matrizenstränge waren. Einige wichtige Resultate dieser Forschungen sind in Schema 1 zusammengefaßt. Im folgenden werden die Schritte a-m näher erläutert.



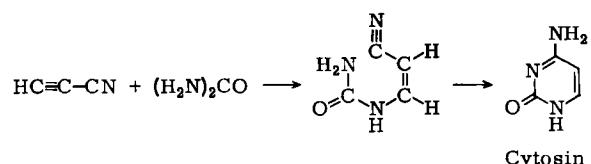
Schema 1. Mögliche Vorgänge auf der präbiotischen Erde. a) bis m) siehe Text.

[*] Es ist auch gut möglich, daß Meteorite, von denen man weiß, daß sie Nucleobasen und Aminosäuren enthalten können, die ursprünglichen Quellen dieser Bausteine waren [26-31]. Sie konnten sich durch Adsorption und Desorption an bestimmten Stellen angereichert haben [32].

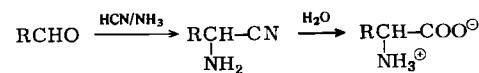
- Elektrische Entladungen in Mischungen dieser Gase haben zur Bildung von HCN, H₂, CH₂O, Propinnitril und Kohlenwasserstoffen geführt^[4-6].
- Adenin und Guanin werden durch cyclisierende Oligomerisierung von HCN und Hydrolyse erhalten^[7-9].



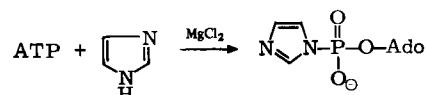
- Cytosin ließ sich aus Propinnitril und Harnstoff herstellen^[10].



- Ribose konnte aus Formaldehyd in Gegenwart von Aluminiumoxid und Kaolinit erhalten werden^[11].
- 14 der 20 als Eiweißbestandteile bekannten Aminosäuren bildeten sich durch elektrische Entladung und Fischer-Tropsch-Synthese in Gegenwart von festen Katalysatoren (Nickel-Eisen, Magnetit, Tonerde) und Strecker-Synthese^[12,13].



- Nucleoside entstanden durch Verdampfen von Magnesiumchlorid-haltigen wässrigen Lösungen von Purinen und Ribose (oder 2-Desoxyribose)^[14].
- Erwärmen von Nucleosiden mit anorganischen Phosphaten und Harnstoff in Gegenwart von Magnesiumsalzen resultierte in Mononucleotiden (5'-Triphosphaten). In Abwesenheit von Mg²⁺ war das Resultat eine Mischung von 5', 3'- und 2'-Phosphaten^[15].
- Adenosin-(Ado)-oligophosphate wie ATP konnten in Gegenwart von Imidazol durch Verdampfen von MgCl₂-haltigen wässrigen Lösungen in das Nucleosid-5'-phosphoimidazolid umgewandelt werden^[16].

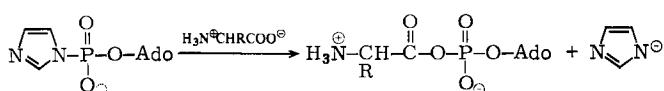


- Adenosin- und Uridin-5'-phosphoimidazolid ließen sich in einer durch Pb²⁺-Ionen katalysierten Reaktion zu Oligonucleotiden mit fünf und mehr Kettengliedern polymerisieren^[17].
- Es wurden mehrere Fälle von matrizeninduzierten Polymerisationen von Nucleotid-Derivaten beobachtet. Von besonderem Interesse sind solche von Nucleosid-5'-phos-

phoimidazoliden, von denen man annimmt, daß sie unter präbiotischen Bedingungen vorhanden waren (siehe h)). Guanosin-5'-phosphoimidazolid (ImpG) wurde auf einer Polycytidylsäure-Matrix in Gegenwart von Zn^{2+} polymerisiert, wobei Ketten mit 30–40 Gliedern entstanden, die mehrheitlich in den 3'- und 5'-Positionen aneinander gebunden waren, d. h. analog zur Bindung in natürlichen Nucleinsäuren.

Wenn eine Mischung von ImpC und ImpG und eine Polycytidylsäure-Matrix verwendet werden, wird mit großer Selektivität ImpG (also die Verbindung mit der Base, die komplementär zur Base in der Matrix ist) in die wachsende Kette eingebaut^[18–21].

- Adenosin-(Ado)-5'-phosphoimidazolid kann Aminoacyladenylat bilden^[16].



m) Aminoacyladenylate ließen sich in wässriger Lösung in Gegenwart spezifischer Tonerden polymerisieren^[23–25].

Durch die Resultate in Schema 1 wird die Annahme gestützt, daß kurze Stränge unter speziellen Bedingungen replizieren können, und es erscheint vielversprechend, nach solchen Bedingungen zu suchen. Experimente zur matrizengesteuerten Polymerisation von Nucleotiden mit Desoxyribose anstatt Ribose waren erfolglos^[21], was die zu diskutierende Modellannahme stützt, daß die ersten Träger von genetischer Information RNA-Stränge waren, und daß DNA in einem späteren Stadium aufrat, als ein genetischer Apparat für die Herstellung von Enzymen bereits vorhanden war.

Die Resultate zeigen auch, daß die präbiotischen Synthesen von energiereichen Nucleotid-Derivaten, Oligonucleotiden und aktivierten Aminosäure-Derivaten sowohl Festkörperreaktionen als auch Reaktionen in wässriger Lösung und in der Gasphase erforderten. Es ist plausibel, daß solche Substanzen nur an speziellen Stellen der Uerde angereichert werden konnten, in denen eine Vielfalt besonderer Bedingungen erfüllt war. Diese Bedingungen ermöglichen eine Folge von sehr verschiedenen Reaktionen, die eine hochstrukturierte Umgebung erforderten.

4. Erste Schritte in der Entstehung des Ur-Lebens

Als einfachste Systeme, die die Eigenschaft haben, Kopien von sich selber herzustellen, betrachten wir Kettenmoleküle, die aus zwei komplementären Sorten von Kettenbausteinen bestehen, die in beliebiger, zufälliger Folge aneinandergegliedert sind. Sie sollen durch zufällige Kondensation der Bausteine einmal entstanden sein. Solche Stränge können als Matrizen zur Replikation dienen (Abb. 2). Unter geeigneten Umgebungseinflüssen lagert sich an jedem Kettenglied das dazu komplementäre Monomer an, die Monomere verknüpfen sich, und es entsteht ein zweiter Strang, das Replika oder der (–)Strang. Die Stränge trennen sich, und am (–)Strang bildet sich ein Strang der ursprünglichen Form, d. h. ein (+)Strang. Wiederholte Strangreplikation kann natürlich nur stattfinden, wenn geeignete Monomere und geeignete Umweltbedingungen vorhanden sind, wie eine periodische Temperaturänderung nach einem höchst spezifischen Pro-

gramm. Solche Bedingungen waren auf der Uerde, wo es eine immense Vielfalt von Umweltbedingungen gab, in gewissen kleinen Bereichen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit vorhanden.

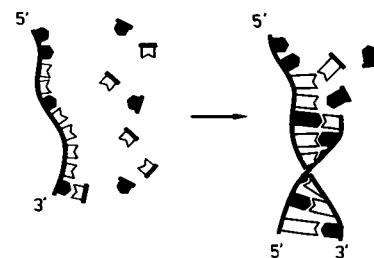


Abb. 2. Replikation eines Matrizenstranges. Der Matrizenstrang und sein Replika bilden eine Doppelhelix.

Denken wir uns also auf der Uerde einen kurzen Nucleinsäurestrang, der die komplementären Basen Guanin und Cytosin enthält, die miteinander drei Wasserstoffbrücken bilden können und im Strang durch Ribosemoleküle und Phosphatgruppen verknüpft sind. Dieser Strang soll in den betrachteten besonderen Bereich eindiffundiert sein; er soll sich vorher, anderswo, beim Eintrocknen einer Lösung durch zufällige Kondensation der Monomere gebildet haben. In diesem Strang sollen zufälligerweise alle Kettenglieder so verknüpft sein, daß der Strang als genaue Matrize für die Replikation dienen kann, also mit 3'-5'-Verknüpfung. Während der Replikation soll eine Doppelhelix entstehen, alles wie bei den Nucleinsäuren der Biosysteme. Das Besondere an einem solchen Matrizenstrang liegt darin, daß sich die Bausteine für die Verknüpfung zum komplementären Tochterstrang räumlich richtig einpassen können. Die helicale Anordnung begünstigt das schnelle und genaue Kettenwachstum, da für jeden neuen anzukondensierenden Baustein die gleichen Umgebungsverhältnisse herrschen, ähnlich wie bei aufeinanderfolgenden Stufen einer Wendeltreppe. Benachbarte Nucleobasen sind entlang des Matrizenstrangs und entlang des wachsenden Tochterstrangs aufeinandergestapelt, und die wachsende Doppelhelix wird mit jedem neuen ankondensierten Nucleotid zunehmend stabilisiert, und zwar durch die energetische Wechselwirkung zwischen gestapelten Basen und zwischen Lösungsmittelmolekülen. Die matrizengesteuerte Polymerisation muß in der 3'-5'-Richtung des Matrizenstranges voranschreiten; der Tochterstrang hat die umgekehrte Laufrichtung: Sein 5'-Ende liegt am 3'-Ende des Matrizenstranges.

Alle diese Vorgänge benötigen Monomere derselben Chiralität. Es ist Zufall, welche Chiralität der ursprüngliche Strang hat. Die Vorgänge würden genau so gut unter Verwendung spiegelbildlicher Bauelemente verlaufen. Mit dem Erscheinen einer geeigneten Matrize ist aber die Entscheidung für alles Weitere gefallen, und es überrascht nicht, daß alle Bauelemente einer gegebenen Sorte in allen lebenden Organismen die gleiche Chiralität haben.

Für eine Lösung von verschiedenen Monomeren, wie sie an der betrachteten Stelle auf der Uerde vorliegen könnte, läßt sich die Wahrscheinlichkeit abschätzen, mit der die benötigte besondere Matrize durch zufälligen korrekten Zusammenbau gebildet wird (siehe [2], dort Abschnitt 18.1.4.1). Man kann so die Plausibilität des Schrittes für Stränge von

beispielsweise zehn Kettenbausteinen gut begründen. In etwa 0.1 mmol Strängen mit zufällig aneinanderkondensierten Monomeren, also 10^{20} Strängen, müßte danach etwa eines der Exemplare richtig sein (siehe Abschnitt 6). Bei längeren Strängen wäre es viel unwahrscheinlicher, daß alle Kettenglieder richtig aneinanderpassen, und man muß daher in der Modellüberlegung von kurzen Strängen ausgehen.

Die Wahrscheinlichkeit, daß ein korrekter Strang mit zehn Monomeren spontan entsteht, ist mit der Wahrscheinlichkeit zu vergleichen, 26 mal nacheinander eine Sechs zu würfeln. Diese Wahrscheinlichkeit ist $(1/6)^{26}$, also etwa 10^{-20} . An diesem Beispiel kann man sich klarmachen, daß dieses unwahrscheinliche Ereignis praktisch mit Notwendigkeit eintritt, wenn man mit einer genügenden Anzahl Würfel gleichzeitig sein Glück versucht. Spielt man gleichzeitig mit $10 \cdot 6^{26} = 10^{21}$ Würfeln, so tritt das Ereignis bei etwa $10^{-20} \cdot 10^{21} = 10$ Würfeln auf, und es ist also mit an 1 grenzender Wahrscheinlichkeit (genauer mit der Wahrscheinlichkeit $1 - [1 - (1/6)^{26}]^{10 \cdot 6^{26}} \approx 1 - (1/e)^{10} = 0.99995$) zu erwarten, daß mindestens ein Würfel bei 26 Würfeln jedes Mal die Sechs oben hat.

Nachdem die Matrize einmal vorhanden ist und zufälligerweise in den betrachteten Bereich eindiffundiert, in dem die besonderen Umgebungsverhältnisse herrschen sollen, die den Replikationsprozeß antreiben, müssen sich durch fortgesetzte Replikation viele weitere solche Stränge bilden. (Bei Vernachlässigung von Verlustprozessen müßten nach einer Generation 2, nach zwei Generationen $4 = 2^2$, nach n Generationen 2^n Stränge vorliegen.) Man gelangt dann allmählich zu einem stationären Zustand. Es entstehen etwa ebenso viel neue Stränge durch Replikation wie durch Verlustprozesse verschwinden, also z. B. durch Wegdiffundieren aus dem vorteilhaften Bereich.

5. Eine wichtige Schranke – zu viele Fehler

Ab und zu verlängern sich die Stränge, etwa durch zufällige Kondensation zweier kurzer Stränge. Dies ist leicht möglich, im Gegensatz zur spontanen Bildung eines längeren Stranges durch Verknüpfung von Monomeren. Längere Stränge diffundieren langsamer und haben deshalb bessere Chancen, im vorteilhaften Bereich zu verbleiben. Mit der Zeit sind also immer längere Stränge vorhanden, und die kürzeren verschwinden. Nun steigt aber mit wachsender Kettenlänge die Wahrscheinlichkeit, daß im Verlauf des Replikationsprozesses da oder dort im entstehenden Tochterstrang ein „letaler“ Fehler eingebaut wird – etwa ein Monomer mit dem falschen Zucker – der dazu führt, daß der Tochterstrang nicht mehr als Matrize für weitere Replikationen dienen kann. Es muß sich also eine obere Grenze für die Kettenlänge einstellen. Die quantitative Untersuchung (siehe [2], dort Abschnitt 18.1.4.1) zeigt, daß sie bei Ketten mit etwa 50 Gliedern liegt.

Nun kann bei der Replikation auch ab und zu ein Baustein mit der falschen Base, z. B. G statt C, eingebaut werden. Der Strang kann dann noch immer als Matrize für die Replikation dienen, hat aber eine andere Sequenz der Kettenglieder. Es werden also mit der Zeit Ketten mit allen möglichen Sequenzen gebildet.

Bei geeigneten Sequenzen der Kettenbausteine können durch interne Paarung komplementärer Basen Faltungsfor-

men der Ketten entstehen^[*]. Solche Faltungsformen können Vorteile haben; sie können beispielsweise durch den besseren Zusammenhalt der Gruppen beständiger gegen chemischen Abbau sein. Nach jedem Fehler, der zum Einbau einer anderen Base führt, ist jedoch der Zusammenbau zur Faltungsform gestört, da jede spezifische Faltungsform, z. B. die einer Haarnadel (Abb. 3), an eine spezifische Basenfolge ge-

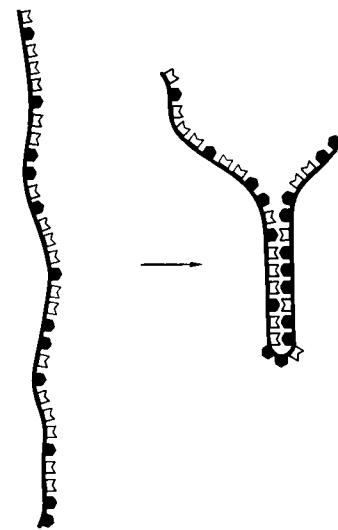


Abb. 3. Nucleotidfolge mit Teilstück in Haarnadelkonformation.

bunden ist. Eine zufälligerweise entstandene vorteilhafte Faltungsform verschwindet also wieder im Verlauf weiterer Replikationen, da die Basenfolge nicht oft genug nacheinander fehlerfrei kopiert werden kann. Im Denkmodell treten hier also Schwierigkeiten auf. Es scheint eine unabwendbare Grenze in der durch Replikation übertragbaren Information erreicht zu sein. Es ist nicht zu sehen, wie in solchen ersten sich reproduzierenden Systemen verhindert wird, daß sich Fehler im Replikationsprozeß ansammeln, die Form (darunter verstehen wir das jedem Exemplar der gleichen Sorte Gemeinsame) also wieder „vergibt“, was sie gelernt hat.

6. Fehlerexemplare werden durch Nichteinbau im Aggregat ausgemerzt

Man kann sich nun einen Mechanismus ausdenken, der diese Schranke überwindet. Der Mechanismus ist zwar sehr einfach, aber im Modell von großer Tragweite. Wir denken uns Stränge mit einer Nucleotidfolge, die gerade eine Haarnadelkonformation entlang des ganzen Stranges erlaubt, mit dem Kopf der Haarnadel in der Strangmitte (Abb. 4). Das Replika der Haarnadel, das bei der Strangverdoppelung entsteht, ist eine entsprechende Haarnadel (vgl. Abb. 13). In einem geeigneten Milieu können solche Haarnadeln nun mit

[*] Für tRNA sind solche Konformationen durch Röntgen-Strukturanalysen bekannt [33]. Durch hochauflöste ¹H-NMR-Spektren konnte das Aufschmelzen von verschiedenen Bereichen von Einzelsträngen während einer Temperaturerhöhung, der allmähliche Übergang von gefalteten zu ungefalteten Konformationen, nachgewiesen werden [34]. Bei Abkühlung bildet sich die ursprüngliche Faltungskonformation fehlerfrei zurück. Der Wechsel zwischen ungefalteten Einzelsträngen und der doppelsträngigen Form findet zwischen etwa 30 und 100°C statt, d. h. bei Temperaturen, wie sie auf der Uerde geherrscht haben müssen.

erstaunlicher Präzision ein Aggregat bilden, wie man an detaillierten Kalottenmodellen sehen kann (Abb. 5). Bei dieser Präzision im Einpassen müssen fehlerhafte Haarnadelstränge während des Aggregatzusammenbaus verworfen werden,

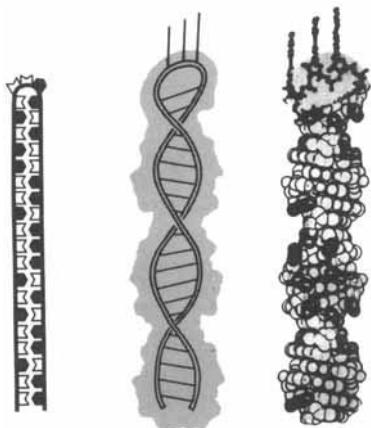


Abb. 4. Links: Mögliche Anordnung von Basen G und C, die eine Haarnadelkonformation erlaubt, welche sich über den ganzen Strang erstreckt. Die Annahme, daß frühzeitige Stränge zur Hauptsache oder ausschließlich G und C enthielten, ist nach vergleichenden Studien der Nucleotidfolgen von mehreren Transfer-Nucleinsäuren durch *Eigen* und *Winkler* plausibel [41]. Mitte: Skizze eines Haarnadelstranges, dessen „Beine“ zu einer Doppelhelix verdreht sind. Die Umrisse sind die eines Kalottenmodells. Rechts: Molekülmodell eines Haarnadelstranges. Zur besseren Veranschaulichung ist das Kopfstück als Bindungsmodell, das restliche Molekül als Kalottenmodell dargestellt. Der Drehsinn der Doppelhelix ist linkshändig, wie dies *Rich* et al. [35] sowie *Dickerson* et al. [36] kürzlich durch Röntgen-Strukturanalysen an Kristallen von Guanin-Cytosin-Oligonucleotiden und *Arnott* et al. [37] an GC-DNA-Fasern fanden. Nach *Pohl* und *Jovin* [38] führt die Phasenumwandlung von DNA bei hohen Salzkonzentrationen zu einer linkshändigen Doppelhelix.

so daß in dieser Weise ein äußerst wichtiger Filtermechanismus entstanden ist, der Fehler ausmerzt. Die Aggregate kann man sich durch zweiwertige Kationen wie Ca^{2+} stabilisiert denken, die die negativ geladenen Phosphatidylgruppen an

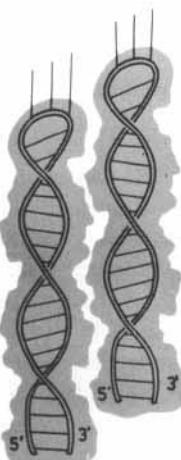


Abb. 5. Aggregation von zwei Haarnadelsträngen.

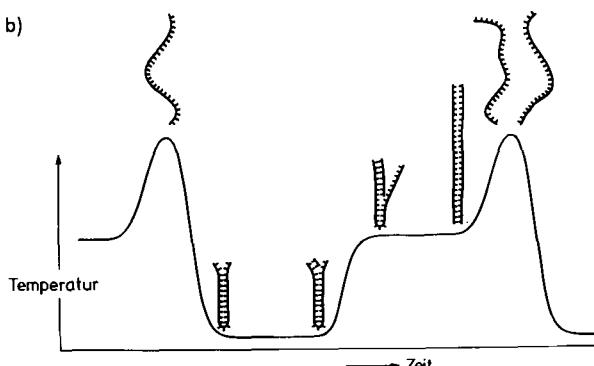
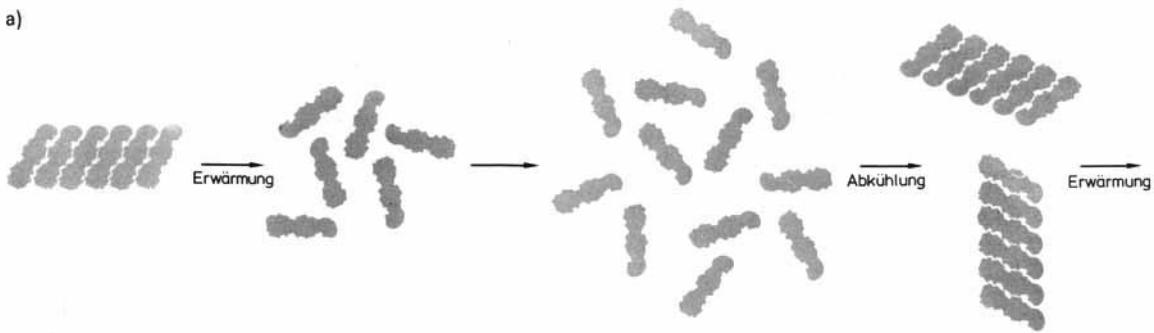
der Außenseite benachbarter Haarnadelmolekülstränge zusammenhalten. Die betrachteten Haarnadeln bestehen, wie oben gezeigt, aus etwa 50 Monomeren, was fast der Größe

der heutigen Transfer-Ribonucleinsäuren (70–80 Monomere) entspricht. Dies scheint von Bedeutung zu sein, und wir werden darauf zurückkommen.

Im Aggregatverband ist die Überlebenswahrscheinlichkeit erhöht, da die Stränge beispielsweise durch gegenseitige Abschirmung chemisch resistenter sind oder wegen der Aggregation weniger leicht den vorteilhaften Bereich verlassen. Aggregate können sich reproduzieren. Bei geeigneten Veränderungen der Umweltbedingungen, z. B. der Temperatur, zerfällt das Aggregat wieder in Einzelstränge, die Einzelstränge replizieren, die ursprünglichen wie die neuen, wieder gefalteten Molekülstränge diffundieren umher und bilden bei günstigem Zusammentreffen wieder Aggregate, deren Zahl sich somit vermehrt. Die periodische Wiederholung dieser Prozesse benötigt ein spezifisches und detailliertes Programm von Temperaturwechseln und eventuell anderen Umweltveränderungen. Faltung der Stränge und Aggregatbildung erfordern tiefere, Zerfall der Aggregate und Öffnung der Faltungsformen höhere Temperaturen. Man kann sich den erforderlichen komplizierten Wechsel der Temperatur und anderer Parameter an speziellen Stellen auf einer Uerde mühelos realisiert denken, ausgelöst durch den Tag-Nacht-Rhythmus und durch lokale Wechsel von Licht und Schatten (Abb. 6). Der erforderliche Bereich, in dem diese Prozesse stattfinden, braucht ja nur sehr klein zu sein, etwa mit dem Durchmesser 1 mm (siehe [2], dort Abschnitt 18.1.4.2).

Von großer Wichtigkeit ist zu verhindern, daß die in der Vervielfältigungsphase als Einzelmoleküle vorhandenen Komponenten des Aggregats auseinanderdiffundieren. Sie fänden sich sonst nie mehr zum Aggregat zusammen. Man muß sich also die betrachteten Vorgänge in einem engporigen Bereich ablaufend vorstellen. Die Porenwände halten die Molekülstränge zusammen und sorgen dafür, daß sie sich beim Herumdiffundieren in der Pore zur Aggregatbildung treffen. Man kann an ein feinporiges Gestein denken, das von einer Lösung geeigneter Monomere umgeben ist (Abb. 7). Die energiereichen Monomere können leicht in die Poren diffundieren, während die aus ihnen entstandenen Stränge im Porenraum zum großen Teil festgehalten werden. Einige Stränge eines in einer Pore gebildeten Aggregates dringen in benachbarte Poren vor, vervielfältigen sich dort, und finden sich zu neuen Aggregaten zusammen. In dieser Weise wird der ganze poröse Bereich langsam von Aggregaten kolonisiert. Die nähere Betrachtung führt auf einen Porenraum von etwa 500 nm Durchmesser (siehe [2], dort Abschnitt 18.1.4.2d). Bakterien haben ungefähr die gleiche Größenordnung.

Aggregate wie die beschriebenen bieten entscheidende Vorteile, da sie größere Poren erobern können als Einzelstränge. Jeder Mechanismus, der den Zusammenbau von gefalteten Strängen zu Aggregaten erleichtert, würde weitere große Vorteile bringen. Ein schnelles Zerfallen der Aggregate und ein schneller Wiederzusammenbau wären dabei äußerst nützlich. Diese Erfordernisse werden von linearen Aggregaten erfüllt, die aus Anbauelementen bestehen, die in allen wesentlichen Zügen übereinstimmen. Solche Aggregate können in einem Schritt auseinanderfallen (was bei dreidimensionalen Aggregaten nicht der Fall wäre), und jeder Baustein paßt mit jedem anderen zusammen. Diese Bedingungen werden durch die eben beschriebenen Aggregate von Haarnadelsträngen erfüllt.



c) kleiner Bereich

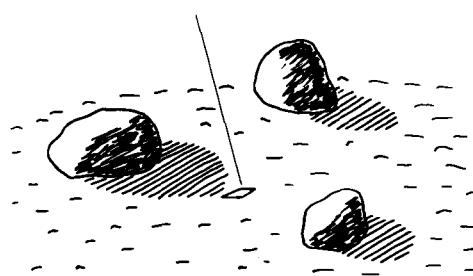


Abb. 6. a) Vervielfältigung von Aggregaten durch Zerfall in Stränge, deren Replikation und Wiederzusammenbau. b) Temperaturprogramm zur Strangreplikation, schematisch. Bei den höchsten Temperaturen sind die Stränge entfaltet. Bei Abkühlung nimmt der Grad der internen Basenpaarung zu, und die Stränge falten sich z. B. zu einer Haarnadelkonformation. In dieser Konformation könnte Replikation nur am freien Strangende anfangen und würde von dort fortschreiten, wenn die Temperatur erhöht und dadurch die Basenpaarbindung gelockert würde. Der Zusammenbau von gefalteten Strängen zu Aggregaten und deren späterer Zerfall benötigen ein zusätzlich überlagertes cyclisches Temperaturprogramm. c) Realisation von periodischen Temperaturwechseln durch schattenwerfendes Gestein in einem Gebiet von kleinen linearen Dimensionen (z. B. 1 mm). Das Gestein wird von einer Lösung energiereiche Monomere umspült.

anderen wandern, so daß die ursprünglich dreidimensionale Diffusion der Anbauelemente in eine lineare Diffusion entlang des Sammelstrangs umgewandelt wird. Der Träger des Sammelstrangs ist ein umgekehrtes Haarnadelmolekül, das als *Nucleationszentrum* wirkt, an dem also die Aggregation einsetzen kann, und an dem sich die Anbauelemente in palisadenartiger Anordnung verankern können (Abb. 8, rechts).

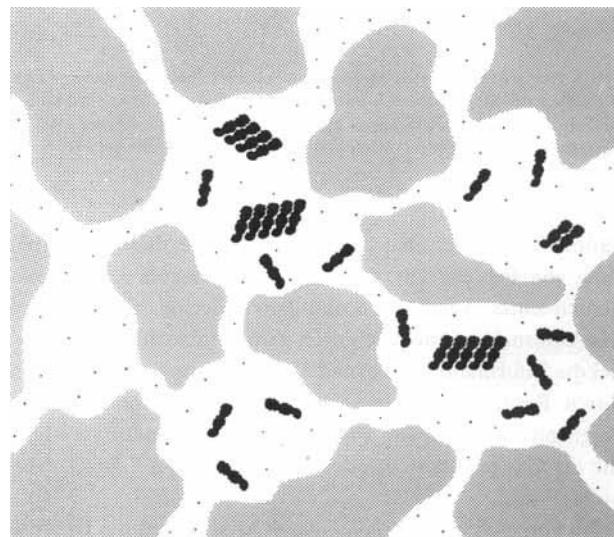


Abb. 7. Poren mit Kanälen, die eine freie Diffusion von Monomeren in die Poren erlauben, während Stränge, die Aggregate bilden und als Matrizen zur Replikation dienen, weitgehend zurückgehalten werden.

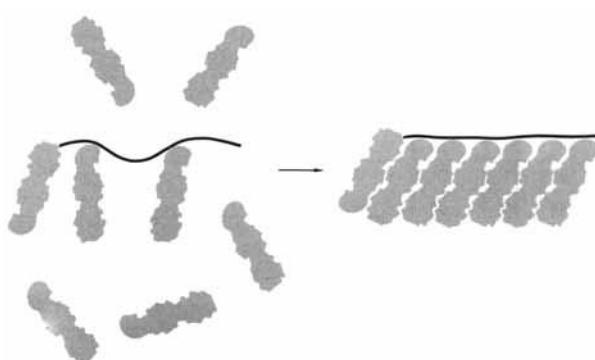


Abb. 8. Der Sammelapparat, ein Mechanismus, der den Zusammenbau von Aggregaten von Haarnadelsträngen erleichtert. Links: Der Haarnadelstrang ganz links ist umgedreht und mit einem ungefalteten Strangende verbunden, das als Sammelstrang dienen kann. Rechts: Palisadenartiges Aggregat, das auf diese Weise zusammengebaut wurde.

7. Der Sammelapparat

Einen großen Selektionsvorteil würde die Evolution einer Vorrichtung mit sich bringen, die die Aggregation zusammenpassender Anbauelemente beschleunigt. Ein einfaches Modell, das diesem Zweck dienen würde, besteht aus einem ungefalteten Strang, der durch Zufall an ein Ende eines gefalteten Haarnadelstranges ankondensiert wurde (Abb. 8, links), wobei angenommen wird, daß der freie Strang neue Anbauelemente zur Wachstumszone des Aggregats führen kann. Die Anbauelemente sollen an diesen *Sammelstrang* nur schwach gebunden sein und z. B. von einer Haftstelle zur

Abbildung 9 zeigt im Detail, wie der Aggregatzusammensetzung durch den eben beschriebenen Sammelapparat die äußerst wichtige Funktion erfüllt, fehlerhafte Replikas zu verworfen und wie auf diese Weise eine Anhäufung von Replikaten verhindert wird.

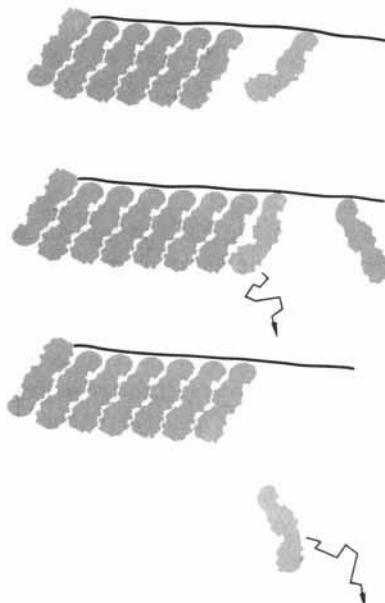


Abb. 9. Der in Abb. 8 gezeigte Mechanismus kann als Fehlerfilter dienen. Oben: Die fehlerhafte Strangkopie mit unvollkommen Haarnadelkonformation diffundiert längs des Sammelstranges. Mitte: Die fehlerhafte Kopie paßt nicht ins Aggregat und wird verworfen. Unten: Ihr Platz wird durch eine korrekte Kopie eingenommen.

kationsfehlern vermieden wird. Als Folge dieser Ausfilterung von Fehlern sind die Haarnadelmoleküle als Komponenten eines Aggregats sozusagen fehlerfrei. Ohne diesen Mechanismus würde eine durch Zufall entstandene Haarnadel die Information „Haarnadel“ nach einigen Generationen durch Replikationsfehler verlieren. Die Komponenten im Aggregat „kooperieren“. Sie bilden eine Funktionseinheit, die als Ganzes überlebt oder stirbt und als Ganzes evolviert.

Im vorgeschlagenen *molekularen* Modell sind die Haarnadelstränge durch Basentriplets an ein Triplet von komplementären Basen am Sammelstrang angeheftet (Abb. 10). Am

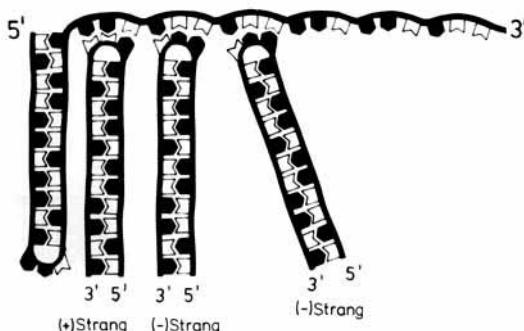


Abb. 10. Einzelheiten der Basenpaarung in einem Aggregat, das zusammengebaut wird. Man beachte die Verknüpfung zwischen Haarnadel- und Sammelstrang durch ein Triplet von komplementären Basen.

Molekülmodell sieht man, daß benachbarte Haarnadelmoleküle erstaunlich gut ineinanderpassen, und daß zugleich auch die drei gestapelten Basenpaare in den eben erwähnten

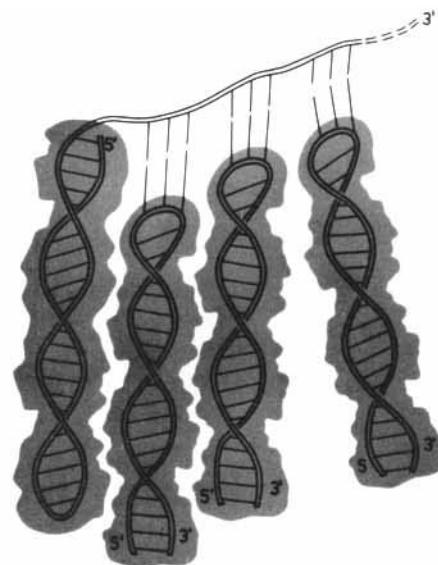


Abb. 11. Räumliche Anordnung der in Abb. 10 gezeigten Stränge. Die „Beine“ der Haarnadeln sind zu Doppelhelices zusammengedreht. Die Umriss sind die eines Kalottenmodells.

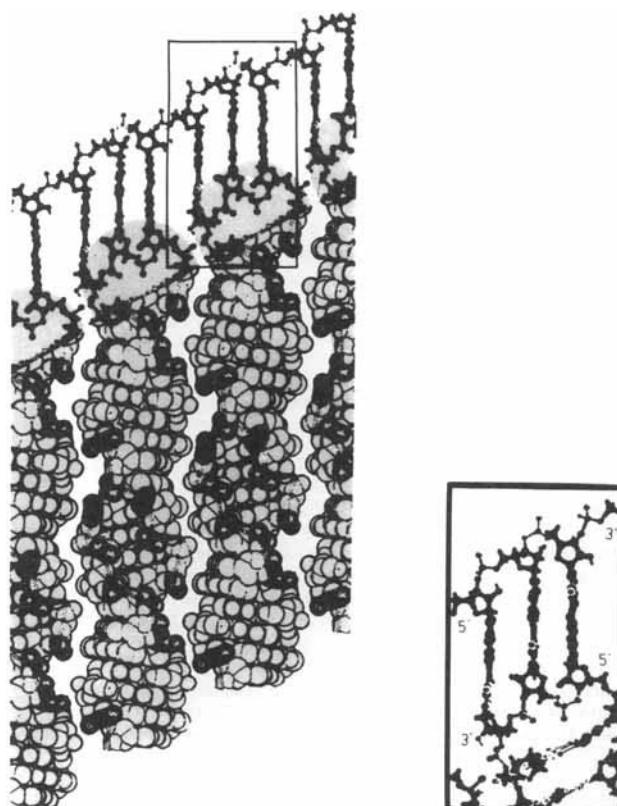


Abb. 12. Einzelheiten des ausgezeichneten Zusammenpasses zwischen den Haarnadelsträngen eines palisadenartigen Aggregats sowie zwischen den Basentriplets an den Haarnadelköpfen und den komplementären Triplets am Sammelstrang (siehe vergrößerten Ausschnitt). Mit Strängen in der üblichen rechtsdrehenden Doppelhelixkonformation ist ein entsprechendes Zusammenpassen nicht zu erreichen.

Triplets genau zusammenpassen (Abb. 11 und 12). Das gute Zusammenpassen ist in Modellen, in denen mehr als drei Basenpaare zur Anheftung der Haarnadelmoleküle an den Sammelstrang verwendet werden, nicht mehr zu erreichen. Andererseits sind mindestens drei Nucleotide erforderlich, um die Krümmung der Haarnadel von 180° zu vermitteln.

Auch das Zusammenpassen der umgekehrten Haarnadel mit dem ersten Anbaumolekül ist ausgezeichnet. Wenn allerdings die Laufrichtungen in den Strängen anders sind als in Abbildung 10, ist ein so genaues Einpassen nicht zu erreichen.

Eine wichtige Eigenschaft des Modells liegt darin, daß sowohl (+)- als auch (-)Stränge als Anbauelemente dienen können. Das führt zu großer Wirtschaftlichkeit in der Verwendung der Stränge und zum schnelleren Zusammenbau von Aggregaten. (+)- und (-)Stränge sind bis auf die komplementären Basen in der Kettenmitte gleich (Abb. 13). Im Triplet kann im (+)- und (-)Strang an der ersten Stelle C stehen. Die dritte Stelle in beiden Strangtypen muß dann G einnehmen. Entsprechend muß sich im Sammelstrang an der ersten Stelle jedesmal G, an der dritten C befinden. In der Mittelposition können C und G statistisch verteilt sein. Wenn dort G steht, heftet sich ein (+)Strang an, im anderen Fall ein (-)Strang (Abb. 10). Man hat also einen einfachen Ableserahmen: Jedes „Wort“ auf dem Sammelstrang beginnt mit G und endet mit C.

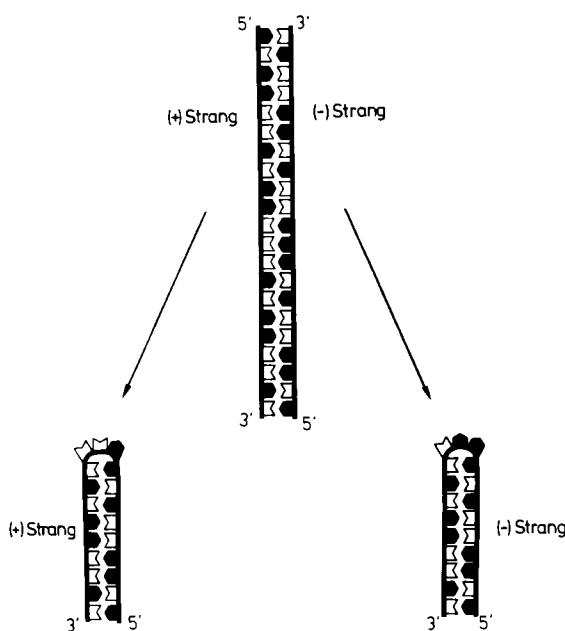


Abb. 13. (+)- und (-)Strang von Haarnadelmolekülen. Mitte: nach der Replikation mit gepaarten Basen; links: (+)Strang in Haarnadelkonformation; rechts: (-)Strang in Haarnadelkonformation.

Die Bindungsenergie von drei Basenpaaren reicht für eine feste Verknüpfung bei Raumtemperatur nicht aus. Es ist also gerechtfertigt, sich vorzustellen, daß die Anbauelemente am Sammelstrang zunächst nur lose gebunden werden und jedes neue Anbauelement solange am Sammelstrang entlang diffundiert, bis es an die Wachstumsstelle gelangt, wo es sich durch das Einpassen an das vorangehende Element stabilisiert. Das Modell ermöglicht damit die vorteilhafte eindimensionale Diffusion der Haarnadelstränge entlang des Sammelstrangs. Jedes neue Anbauelement wird fest eingebaut, falls sein Triplet aus den richtigen Basen besteht, die komplementär zu den entsprechenden Basen am Sammelstrang sind; im anderen Fall wird es verworfen. Mit jedem weiteren Anbauelement, das sich einpaßt, werden die vorangehenden Elemente im Verband zusätzlich stabilisiert. Damit der Prozeß in der beschriebenen Weise abläuft, muß die Bindungsenergie des seitlichen Einpassens jedes neu hinzutretenden Anbauelements an das vorangehende etwa gleich groß sein wie die Bindungsenergie seines Basentriplets an ein passendes Triplet am Sammelstrang. Wäre sie kleiner, so würde bei Raumtemperatur keine feste Verknüpfung stattfinden. Wäre sie größer, so würde sich auch ein Anbauelement fest einfügen, dessen Triplet nicht komplementär zum Triplet am Sammelstrang ist.

Die Richtung, in welcher die Basentriplets am Sammelstrang abgelesen werden, ist dieselbe 5'-3'-Richtung, in welcher der genetische Bauplan, die Codons, am heutigen Messenger-Ribonucleinsäurestrang abgelesen werden. Weiterhin sind die Basentriplets der Haarnadelstränge des Aggregates in der umgekehrten Richtung angeheftet, der 3'-5'-Richtung, genau so wie die Anticodontriplets in den heutigen Transfer-Ribonucleinsäuresträngen. Es ist frappierend, daß das gute Einpassen der Anbauelemente gerade die Wünsche an das Modell erfüllt, und man kann sich gut denken, daß der Sammelstrang die Urform für den Träger der genetischen Information ist, die Anbauelemente die Urform für die Adaptermoleküle, der Sammelapparat also die Urform für den Übersetzungsapparat.

Experimente zur Verwirklichung solcher Aggregate wären von größter Bedeutung. Es wäre von Interesse, nach Bedingungen zu suchen, unter denen GC-Ribonucleinsäurestränge mit Haarnadelkonformation gemäß unserem Modell in der Links-Helix-Konformation von *Arnott-Rich-Dickerson* vorliegen (hohe Ionenstärke oder geeignetes Lösungsmittel)^[*]. Die Bedingungen (Kettenlänge und Milieu) müßten so gewählt werden, daß die Stabilisierung durch das Aneinanderpassen benachbarter Haarnadeln genau die erforderliche Größe hat. Es müßte dann die erwartete Aggregation eintreten^[**]. Es ist denkbar, daß bereits durch Zusammenlagern zweier Anbauelemente und Anheften an den Sammelstrang ein genügend stabiles Aggregat entsteht, um die weitere Aggregation zu ermöglichen. Das Nucleationselement am Sammelstrang wäre dann nicht nötig und könnte weggelassen werden. Auch solche Systeme könnten lohnende experimentelle Ziele sein.

Die Vorstellung, daß der Sammelstrang die Urform für den Träger der genetischen Information ist, wird durch Sequenzanalysen der DNA aus Viren, Prokaryonten und Eukaryonten durch *Shepherd*^[40] gestützt. Die deutlich periodische Korrelation weist darauf hin, daß ursprünglich der Ableserahmen PuNPy (Pu = Purin wie G, Py = Pyrimidin wie C, N = Purin oder Pyrimidin) vorlag und teilweise erhalten blieb.

Die Vorstellung, daß die Anbauelemente die Urform der Transfer-Ribonucleinsäuren sind, wird durch die neuesten

[*] Anm. bei der Korrektur: *J. H. van De Sande* und *T. M. Jovin*, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen, haben vor kurzem festgestellt, daß in GC-Ribonucleinsäuren eine Konformationsänderung auftritt, die auf den postulierten Übergang in eine Linkshelix hindeutet. In Lösungen von GC-RNA und NaClO₄ in Wasser mit 20% Ethanol tritt bei Erhöhung der Salzkonzentration von 4.8 mol/l auf 6 mol/l eine Umkehr im Vorzeichen des CD-Maximums bei 284 nm (von + nach -) auf, und das Maximum verschiebt sich nach 294 nm. Das CD-Spektrum bei der höheren Salzkonzentration ist sehr ähnlich wie das Spektrum der linkshändigen Arnott-Rich-Dickerson-Form von GC-DNA. Mit der Konformationsänderung nimmt die Aggregationstendenz deutlich zu, wie man nach unserem Modell erwartet (persönliche Mitteilung). Vgl. auch [60].

[**] Die Vorstellungen über mögliche Konformationen von DNA- und RNA-Doppelhelices und über ihre Abhängigkeit von der Nucleotidsequenz befinden sich noch sehr im Fluß; weitere stabile Konformationen könnten noch gefunden werden (vgl. z. B. die kürzlich von *Hopkins* [39] vorgeschlagene DNA-Konformation). Für unser Modell ist das Aneinanderpassen benachbarter Haarnadelformen wichtig, und es spielt keine Rolle, ob das durch eine linkshändige oder rechtshändige Doppelhelix oder durch eine andere Konformation erreicht wird.

Befunde von *Eigen* und *Winkler*^[41] gestützt. Aus der großen Ähnlichkeit der Nucleotidsequenzen von mehreren Transfer-Ribonucleinsäuren folgerten diese Autoren, daß die Transfer-Ribonucleinsäuren für alle Aminosäuren bei allen Organismen aus derselben ursprünglichen Form stammen. Die so aus den empirischen Daten extrapolierte *Stammform* ist interessanterweise symmetrisch in dem Sinn, daß sie Haarnadelstruktur (oder die von *Eigen* betrachtete Kleeblattstruktur) haben konnte. Die Vorstellung, daß sich die betrachteten haarnadelförmigen Anbauelemente in die Transfer-Ribonucleinsäuren umgewandelt haben, erscheint also nach diesem wichtigen Befund von *Eigen* noch attraktiver als zuvor. Es fragt sich nun, wie es von da aus zu diesem erstaunlichen Umschwung – der Entstehung eines Übersetzungsapparates von Nucleinsäuresequenzen in Aminosäuresequenzen – kommen konnte.

8. Katalytische Wirkung der Aggregate

Wir wollen nach der bisherigen Methode in kleinen Schritten weitergehen und zusehen, wohin das physikalisch-chemische Denkmodell führt. Wie konnte der Sammelapparat katalytische Eigenschaften bezüglich der Proteinsynthese entwickeln?

Defekte in Haarnadelsträngen verhindern den Einbau in das Aggregat (vgl. Abb. 9); dies gilt jedoch nur für den Bereich, der für den seitlichen Kontakt mit den Nachbarn wichtig ist, nicht aber für die Enden der Haarnadeln. Sind dort (Abb. 14 unten) die Basen als Folge von Replikationsfehlern nicht gepaart, so stört das den Einbau nicht. In der Tat könnte schon das erste Haarnadelmolekül solche offenen Enden besessen haben. Sie könnten als Starthilfe für die Replikation der Stränge dienen, also schon immer Selektionsvorteile gebracht haben, weil die Replikation nur an Strangenden und nicht an anderen Stellen beginnen kann (vgl. Abb. 6b).

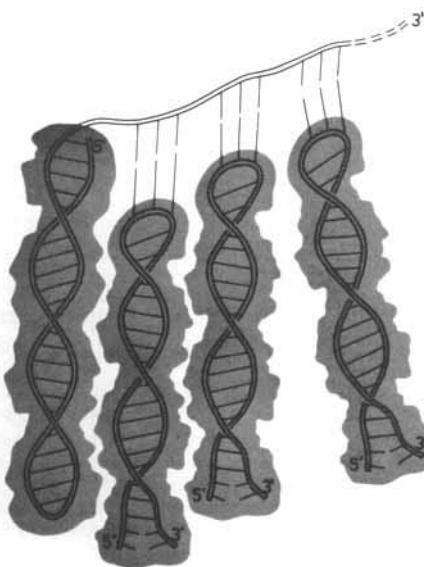


Abb. 14. Haarnadelstränge, in denen die letzten Basen an den Strangenden nicht komplementär zueinander und deshalb nicht aneinander gebunden sind. Die offenen Enden der Haarnadeln beeinträchtigen das Zusammenpassen im Aggregat nicht.

Wir postulieren nun, daß sich an den offenen Enden der Haarnadelmoleküle Aminosäuren, mit geeigneten aktivierenden Gruppen verknüpft, anlagern können. Mit Amino-

säuren kann man auf der Uerde rechnen. Wie in Abschnitt 3 erwähnt, werden sie bei Simulation der präbiotischen Verhältnisse leicht gewonnen. Die angelagerten Aminosäuren sind nun befähigt, sich zu einer Polypeptidkette zu verknüpfen, bedingt durch den geringen Abstand im Aggregat und durch weitere günstige sterische Verhältnisse. Die fertige Polypeptidkette löst sich dann ab, und der ganze Prozeß kann sich wiederholen (Abb. 15).

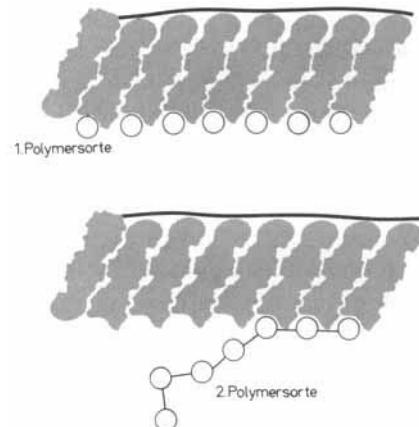


Abb. 15. Katalyse der Polypeptidsynthese. Oben: Die Enden der Haarnadelstränge binden aktivierte Aminosäuren, die sich dann zum Polypeptid verknüpfen. Unten: Das Polypeptid löst sich ab.

Polypeptide aus den präbiotisch häufigsten Aminosäuren Glycin und Alanin, die man zu den hydrophoben Aminosäuren zählt, bringen in unserem Modell einen großen Selektionsvorteil, da sie Agglomerate bilden und dadurch die Porenöffnungen verkleinern können (Abb. 16). Die Systeme sind dann nicht mehr an engporige Bereiche gebunden. Auf

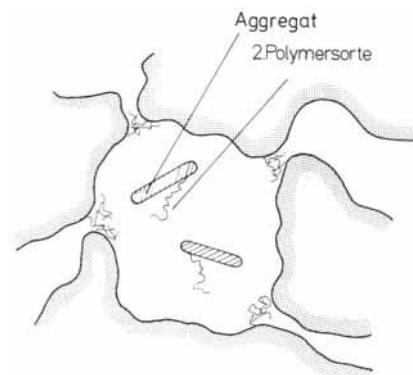


Abb. 16. Polypeptide können als Agglomerat die Diffusion in Porenkanälen hemmen.

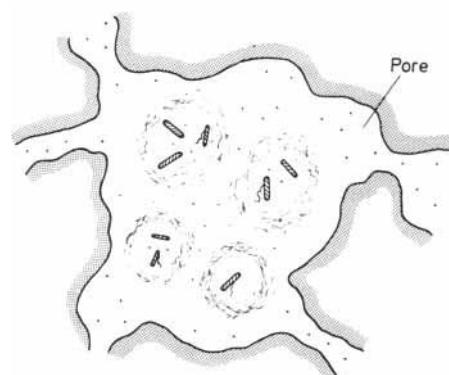


Abb. 17. Polypeptide können zellwandartige Hülle bilden.

einer späteren Stufe bilden die Polypeptide eine Art Hülle, was eine weitere Ausbreitung der Systeme ermöglicht (Abb. 17). Die Hülle sollte als Filter wirken, das Mononucleotide durchläßt und Nucleinsäurestränge zurückhält^[*]. Diese Bedingung kann durch agglomerierte Polypeptide erfüllt werden, aber nicht durch Lipide, die daher erst in einem späteren Zeitpunkt als Bestandteil der Zellmembran nützlich sein dürften, wenn nämlich eine spezifische Semipermeabilität nötig wird.^[**]

Ein wichtiger Punkt bei der Bildung von stabilen Strukturen wie Agglomeraten oder Hüllen besteht darin, daß dafür Monomere benötigt werden, die andere Eigenschaften haben als die Monomere, aus denen die Stränge aufgebaut sind. Diese Strukturen müssen nämlich während des ständigen Wechsels der Umweltbedingungen intakt bleiben, der wiederum nötig ist, um die Replikation der Stränge und den Zusammenbau und das Auseinanderfallen der Aggregate anzureiben.

Jede Änderung, die eine Loslösung vom engporigen Bereich ermöglicht, erhöht die Vermehrungschancen, denn im neuen Bereich hat die veränderte Form keine Konkurrenten mehr. Dieser Effekt – der Selektionsvorteil der komplexeren Form im Erschließen eines neuen Bereichs – führt zur steten Evolution in Richtung zunehmender Komplexität. Die Evolution zunehmend komplexerer Formen ist eine notwendige Folge der Vielgestaltigkeit der Umgebungsstruktur. Ein solcher Abwechslungsreichtum ist nötig, um den Selektionsgradienten zu erzeugen, ohne den keine Evolution stattfinden kann.

9. Der Übersetzungsapparat

Die Evolution von Polypeptiden, die erst als Diffusionsbarrieren und später als Hüllen von steigender Komplexität dienen, führt zu einer weiteren wichtigen Entwicklung. Wir gehen davon aus, daß sowohl (+)- als auch (-)Stränge der Haarnadelmoleküle, die ja stets nebeneinander vorhanden sind, im Aggregat eingebaut werden. (+)- und (-)Stränge haben an den Enden und in der Mittelposition komplementäre Basen und sind sonst gleich (Abb. 13 und 18). Befinden sich z. B. zwei Basen G an den Enden eines (+)Stranges, dann müssen sich an den entsprechenden Enden des (-)Stranges zwei Basen C befinden. Die beiden Strangsorten dürfen somit verschiedene Affinitäten für zwei Sorten von aktivierten Aminosäuren haben. Damit ist automatisch auch eine Korrelation von Aminosäure und Base in der Mitte des Anticodontriplets vorhanden und als Folge davon eine Korrelation zwischen der Sequenz der Nucleotide auf

dem Sammelstrang und der Sequenz der Aminosäuren im Polypeptid. Das Haarnadelmolekül übt damit die Funktion eines Adaptermoleküls aus.

Eine Möglichkeit, wie es zu der spezifischen Bindung der Aminosäure an das Nucleotid kommen kann, ist in Abbildung 18 (unten) für den (+)Strang illustriert. Die Aminosäure a_1 ist durch ein Purin-Nucleotid (G) aktiviert (vgl. Schema 1, Schritt I). Durch Intercalation und komplementäre Basenpaarung könnte es zur spezifischen Bindung und anschließenden Reaktion mit der 2'-OH-Gruppe der Ribose am Kettenende kommen, also zu derselben Verknüpfung wie in den tRNAs. Am Molekülmodell zeigt sich, daß eine solche Verknüpfung sterisch geeignet sein müßte, um die Reaktion mit der 2'- oder 3'-OH-Gruppe der betrachteten Ribose zu ermöglichen. Entsprechend könnte a_2 durch Aktivierung mit einem Pyrimidin-Nucleotid (C) an den (-)Strang gebunden werden. Eine spezifische Anreicherung dieser aktivierte Aminosäuren an ausgezeichneten Stellen des präbiotischen Planeten wäre gut denkbar^[*].

Die Sequenz auf dem Sammelstrang ändert sich im Lauf der Zeit allmählich, und ab und zu kann eine Sequenz auftreten, die einem Polypeptid mit zunächst äußerst schwachen enzymatischen Eigenschaften entspricht, das als primitive „Replikase“ wirkt, d. h. als Enzym, das die Replikation beschleunigt und die Häufigkeit von Fehlern herabsetzt. Diese primitive Replikase müßte die Häufigkeit von Replikationsfehlern mindestens soweit herabsetzen, daß die Information zu ihrer eigenen Herstellung erhalten bleibt. Im anderen Fall würde das System jede vorteilhafte Sequenz immer wieder vergessen.

Die quantitative Abschätzung zeigt (vgl. [2], dort Abschnitt 18.1.4.3), daß eine sehr schwache enzymatische Wirkung genügt, um diese Bedingung zu erfüllen – Herabsetzung der Häufigkeit von Replikationsfehlern auf etwa 1/3 des Werts ohne Replikase –, und man kann sich gut vorstellen, daß sie schon von einem kurzen Polypeptid ausgeübt wird, das etwa die Doppelhelix in dem Bereich, wo die Replikation stattfindet, stabilisiert und den Kontakt der beiden Stränge verbessert. Das Polypeptid kann z. B. in eine Furche der Doppelhelix passen, die sich während der Replikation bildet^[**].

Es wäre von großem Interesse, nach Gly-Ala-Polypeptiden mit beispielsweise zehn Aminosäuren zu suchen, die die matrizensteuerte Polymerisation von Nucleinsäuresträngen erleichtern, also als primitive Replikasen wirken. Wären die Bedingungen zur Herstellung des betrachteten Aggregates bekannt, könnte versucht werden, die postulierte Bildung von Polypeptiden aus aktiviertem Glycin und Alanin oder

[*] Die Bedeutung einer Polymerhülle als Diffusionsbarriere ist schon von *Opalin* [42] erkannt worden, der Koazervate untersucht hat. Das Koazervat bildet eine vorgegebene Struktur wie im hier vorliegenden Modell das poröse Gestein. Die Polymerhülle hat in unserem Modell die Funktion, dem evolvierenden System zu ermöglichen, sich von der vorgegebenen Porenstruktur zu befreien. Sie steht also in einem ganz anderen logischen Zusammenhang als das Koazervat im Bild von *Opalin*. Nimmt man (mit *Opalin*) an, daß eine Polymerhülle schon am Anfang vorhanden ist, so haben zufälligerweise entstandene Aggregate mit katalytischen Eigenschaften zur Herstellung von Hüllennmolekülen keine Selektionsvorteile. Es fehlt in diesem Fall der Selektionsdruck in Richtung hüllenproduzierender Systeme.

[**] Die Polypeptidhülle könnte auch gewisse katalytische Eigenschaften zur hydrolytischen Spaltung der Nucleinsäuren haben. Fehlerexemplare, die nicht im Aggregat eingebaut sind, würden schneller abgebaut. Die freigesetzten Mononucleotide ständen für den Aufbau neuer Ketten zur Verfügung, und das hätte Selektionsvorteile.

[*] Neben chemischen Unterschieden, die zu einer Aktivierung von a_1 mit G und a_2 mit C führen könnten, kann man an Unterschieden im physikalischen Verhalten denken. Man kann sich etwa vorstellen, daß die beiden Aminosäuren a_1 und a_2 zwar etwa gleich gut mit Purin- oder Pyrimidin-Nucleotiden aktiviert werden, daß aber dann die verschiedenen Molekülsorten $a_1\text{-C}$, $a_1\text{-G}$, $a_2\text{-C}$, $a_2\text{-G}$ getrennt werden, etwa durch unterschiedliche chromatographische Eigenschaften. Die Mischung kann an einem Substrat wie Montmorillonit adsorbiert und mit einer wäßrigen Lösung von anorganischen Salzen als Fließmittel in verschiedene Zonen aufgetrennt werden, die dann räumlich isolierte Reservoirs von aktivierte Verbindungen sind. Es können also z. B. $a_1\text{-C}$ und $a_2\text{-G}$ in eine geeignete poröse Region sickern, in der dann die interessierenden Vorgänge stattfinden. Die Trennung von Nucleotiden in kationischen und anionischen Austauschkolonnen mit wäßrigen Lösungen anorganischer Salze als Fließmittel ist leicht zu erreichen [32].

[**] Diese Vorstellung wird durch Untersuchungen zur spezifischen Bindung von Proteinen an Nucleinsäuren gestützt, nach der sich Oligopeptide aus beispielsweise zehn Aminosäuren als Faltblatt in die Furche einer Doppelhelix einpassen müßten [43].

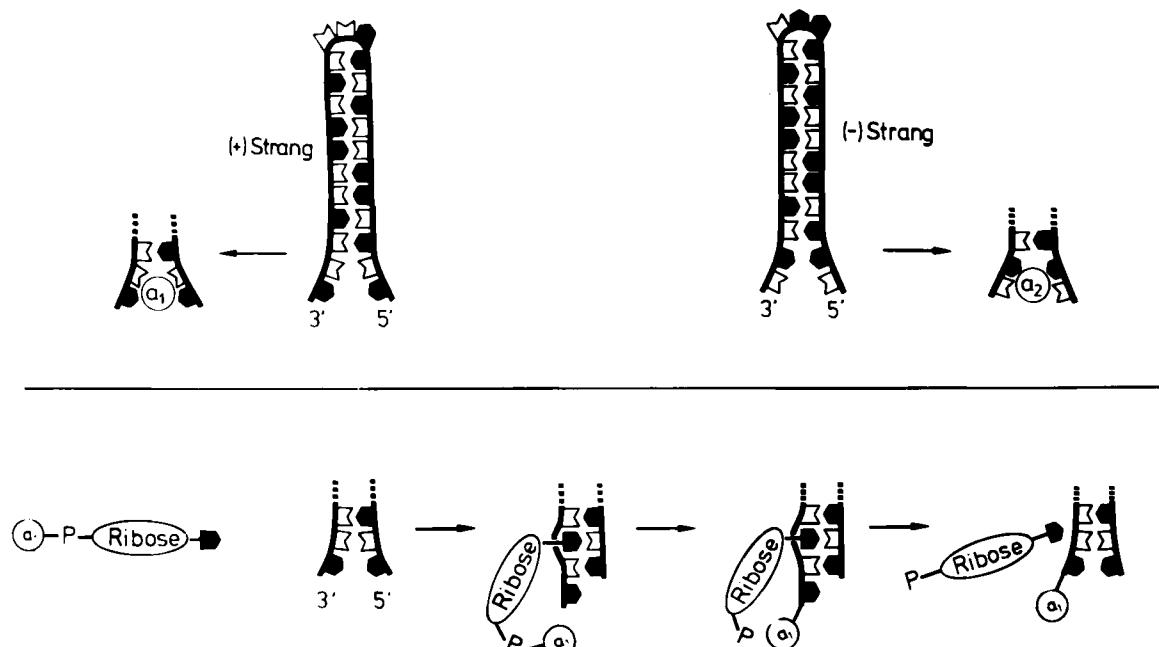


Abb. 18. (+)- und (-)Strang als Adapter für die Aminosäuren a_1 und a_2 . Man beachte, daß die beiden Stränge mit Ausnahme des Nucleotids in der Strangmitte und den Nucleotiden an den Strangenden gleich sind. Oben (rechts und links): Anheftung von Aminosäuren, schematisiert. Unten: Möglichkeit des Anheftens der durch ein Purin-Nucleotid aktivierten Aminosäure a_1 an das Ende des (+)Strangs.

eventuell aus zwei anderen Aminosäuren zu erreichen. Wenn man einmal die Aggregation und matrizengesteuerte Strangsynthese verstehen würde, könnte man prüfen, ob mit einem geeigneten periodischen Temperaturprogramm die Reproduktion von Aggregaten und allmähliche Entstehung einer Replikase gelingt.

Das Auftreten einer Replikase ist ein Durchbruch: Ein Apparat zum Lesen und Übersetzen eines Codes ist entstanden. Die Evolution von Systemen mit weiteren Enzymen ist jetzt möglich, und das führt zu einem rapiden Fortschritt. Andere Basen werden als Codebuchstaben eingeführt, andere Stellen im Codetriplett verschlossen. Der Prozeß kann am Computer simuliert werden. Es konnte so gezeigt werden, wie sich Codes für zuerst zwei und später bis zu sechs Aminosäuren ohne Schwierigkeiten entwickeln^[44]. Der Übersetzungsapparat wird verfeinert; die Komponenten innerhalb der Hülle kooperieren schließlich, so daß das Ganze immer mehr zur Funktionseinheit wird. Durch die Entwicklung immer besserer Replikasen können die Systeme zunehmend mehr genetische Information übertragen.

Hier hat man also prinzipiell eine Antwort auf die alte Frage, wie es möglich ist, daß ein Übersetzungsapparat entsteht, der aus Übersetzungsprodukten aufgebaut ist. Für den Umschwung ist nach diesem Modell ein einfacher Prozeß entscheidend: das erstaunlich genaue ineinanderpassen von Anbauelementen, Nucleationsmolekül (Träger des Sammelstranges) und Sammelstrang.

10. Weitere Einzelheiten des Ur-Übersetzungsapparates

Schon im ersten Konzept^[1] zum hier betrachteten Modell eines Übersetzungsapparates war die Mittelposition des Nucleotidtripletts, das zur Anheftung an den Sammelstrang dient, als die einzige Stelle gedacht, die für Codierungszwecke gebraucht wird. Wenn wir dazu noch annehmen, daß am

Anfang nur Nucleotide mit den Basen G und C verwendet wurden, dann muß die erste bzw. dritte Base im Anticodontriplett jedes Anbauelementes G bzw. C oder umgekehrt C bzw. G sein (wegen der oben diskutierten Symmetrieeigenschaften von (+)- und (-)Haarnadelsträngen). Mit diesen beiden Positionen ist der „Ableserahmen“ von Codetriplets festgelegt, und die eigentlichen Codewörter für Aminosäuren sind somit CCG und CGG, oder GGC und GCC. *Eigen* und *Schuster*^[45] haben angenommen, daß die zweite Möglichkeit realisiert sei, da in allen biologischen Organismen GGC für Glycin und GCC für Alanin codieren, für die beiden wichtigsten Aminosäuren der präbiotischen Chemie. Für den Ableserahmen PuNPy sprechen auch die in Abschnitt 7 erwähnten Ergebnisse von *Shepherd*^[40]. Die Verwendung von A und U zur Besetzung der Mittelstellen der Codetriplets führte zu den weiteren Triplets GAC und GUC. Sie codieren für Asparaginsäure bzw. Valin, die ebenfalls zu den häufigsten Aminosäuren von präbiotischen Simulationen zählen. Asparaginsäure ist hydrophil, und man kann sich gut vorstellen, daß die Verfügbarkeit dieser Aminosäure eine Entwicklung von Polypeptiden mit enzymatischen Eigenschaften ermöglichte.

Crick, Brenner, Klug und Pieczenik^[46] haben ein Modell eines frühen Übersetzungsapparates entwickelt, das auch aus einem Messenger-Ribonucleinsäurestrang und Adaptermolekülen besteht. Es wurden jedoch keine Angaben gemacht, wie ein solcher Apparat sich hätte entwickeln können. Um der Schwierigkeit Rechnung zu tragen, daß drei Basenpaare für eine stabile Anheftung von Adaptermolekülen an den Messengerstrang nicht ausreichen, nehmen die Autoren an, daß fünf Basenpaare dazu beitragen. Sie postulieren einen Umlappmechanismus, durch den eine Konformationsänderung im Adapter mit der Bindung zum Peptid korreliert ist. (Dieses Modell haben *Eigen* und *Schuster*^[45] diskutiert und modifiziert.) Es gibt jedoch keinen Anhaltspunkt dafür, daß ein solcher Mechanismus im heutigen Ribosom eine Rolle spielt^[47]. In unserem Modell wird die Schwierigkeit, daß drei

Basenpaare für eine stabile Anheftung an den Sammelstrang nicht genügen, umgangen. Die seitliche Bindung benachbarter Adaptermoleküle trägt entscheidend zur Stabilisierung des kooperativen Systems aneinanderpassender Komponenten bei (vgl. Abschnitt 7).

11. Stammsequenz und Ursequenz

In Abschnitt 7 benutzten wir die Sequenzanalyse von bekannten tRNA-Molekülen durch *Eigen* und *Winkler*^[41] als Stütze für unsere Modellbetrachtungen. Diese Autoren gelangten zu einer wahrscheinlichen *Stammsequenz* aller Transfer-Ribonucleinsäuren (Abb. 19). Zwei Nucleotide U

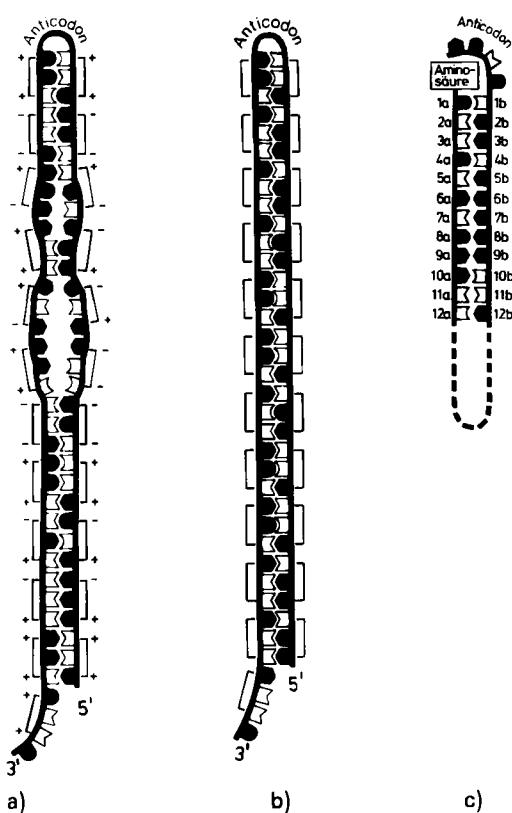


Abb. 19. Stamm- und Ursequenz von Transfer-Ribonucleinsäuren. a) Stammsequenz, von *Eigen* und *Winkler* durch Vergleich bekannter Nucleotidfolgen von Transfer-Ribonucleinsäuren abgeleitet, in Haarnadelkonformation gezeichnet. Drei Nucleotide, in Positionen 60, 61 und 65, wurden ausgelassen. b) Ursequenz nach *Eigen* und *Winkler* (nach [22]). c) Frühform von tRNA nach *Hopfield* [48]. Angegeben ist die Nucleotidfolge für Val-tRNA von *E. coli*. Die Frühform des Nucleotidstrangs enthält nur etwa die Hälfte der heutigen tRNA-Nucleotidsequenz. Sie ist so gefaltet, daß sich das Ende (hier mit einer Aminosäure beladen) in der Nachbarschaft des Anticodontriplets befindet.

an den Stellen 60 und 65 und eines der drei Nucleotide C an den Stellen 61–63 wurden von uns ausgelassen, um die komplementäre Basenpaarung in der Haarnadelkonformation zu verbessern (*Eigen* und *Winkler* zogen es vor, das soeben erwähnte Triplet von C-Nucleotiden als später zugefügt wegzulassen). *Eigen* und *Winkler* versuchten, von dieser Stammsequenz eine noch frühere *Ursequenz* abzuleiten^[41], und zwar durch die Annahme, daß die Matrix, die für das allererste Polypeptid codierte, identisch mit dem ursprünglichen Adaptermolekül, der Ur-Transfer-Ribonucleinsäure, war. Um die Ursequenz zu erhalten, änderten sie die Stammse-

quenz so ab, daß die Sequenz entlang des ganzen Strangs, in 5'-Richtung gelesen, Guanin-N-Cytosin ist (wobei N irgendeine der vier Basen bedeutet). In Abbildung 19 sind diese Triplets durch Klammern angedeutet; Purine (G oder A) sind schwarz gekennzeichnet, Pyrimidine (C oder U) weiß (vgl. Abb. 1). Stellen, an denen die Stammsequenz mit der Ursequenz übereinstimmt (falls nur zwischen Purin und Pyrimidin unterschieden wird), sind mit einem (+)-Zeichen versehen, während ein (-)-Zeichen Nichtübereinstimmung bedeutet.

Es ist dann (bei alleiniger Unterscheidung zwischen Purin und Pyrimidin) die Zahl der Übereinstimmungen 27 (15 „erste“ und 12 „dritte“ Positionen), die der Nichtübereinstimmungen 19, ein Unterschied, der als relevant für das Eigene Modell betrachtet wird. Für unser Modell würden wir eine stärker zufällige Folge der komplementären Nucleotide entlang der „Beine“ der Haarnadel erwarten, und die Abweichung vom Mittelwert müßte dann als statistische Schwankung betrachtet werden. Für eine zufällige Folge wird Übereinstimmung in 23 Fällen mit einer mittleren Schwankung von $\pm \sqrt{23}/2 = 3.4$ erwartet. Die Abweichung des beobachteten Wertes 27 vom Mittelwert 23 ist also nicht signifikant. Für eine Zufallsverteilung beträgt die Wahrscheinlichkeit, die beobachtete oder eine größere Abweichung vom Mittelwert zu finden, 30% $\left(2 \sum_{i=27}^{46} \binom{46}{i} / 2^{46}\right)$.

Trotzdem könnte die Sequenz PuNPy bevorzugt sein (Pu = Purinbase, Py = Pyrimidinbase). Um diese Möglichkeit zu untersuchen, berechnen wir die Häufigkeiten, mit denen die Folgen PuNPy, PuNPy, PyNPy und PyNPy in einer Zufallsfolge auftreten sollten, in der 15 der 23 „ersten“ Positionen durch ein Pu und 12 der „dritten“ Positionen durch ein Py besetzt sind. Die Wahrscheinlichkeit der Sequenz PuNPy beträgt dann $15 \times 12 / 23^2$; für die anderen Sequenzen gilt $15 \times 11 / 23^2$ bzw. $8 \times 12 / 23^2$ bzw. $8 \times 11 / 23^2$.

Für alle 23 Triplets ergibt sich folgendes:

	nach Abb. 19a, b:	statistisch:
PuNPy	9	8 ± 2
PuNPy	6	7 ± 2
PyNPy	3	4 ± 2
PyNPy	5	4 ± 2

Wiederum zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den experimentellen und den für eine Zufallsfolge erwarteten Zahlen.

Ein anderes Modell für die ursprünglichen tRNAs leitete *Hopfield*^[48] durch Sequenzvergleich aller bekannten tRNAs von *E. coli*^[49] ab. Es beruht auf der Annahme, daß Anticodon und Aminosäure in der ursprünglichen Faltung direkten Kontakt hatten (Abb. 19c). Der Nucleotidstrang des vorgeschlagenen Modells enthält nur den Teil der heutigen tRNAs vom Acceptorende (an dem die Aminosäure gebunden sein kann) bis zum Anticodontriplett. Die Konformation der vorgeschlagenen Frühform der tRNAs ist also verschieden von der heutigen Konformation, und die Nucleotide, die in Abbildung 19c einander gegenüberstehen, befinden sich heute an entfernt voneinander liegenden Stellen. *Hopfield* begründet sein Modell durch statistische Analyse der Basenpaare an den Stellen 1a, 1b bis 6a, 6b. Sollte die Zahl der Komplementärpaare größer sein als a priori zu erwarten ist, wäre das ein Indiz für das Modell von *Hopfield*. Nimmt man an, daß jede der vier Nucleotidsorten an den betrachteten

sechs Stellen a priori gleich wahrscheinlich auftritt, erwartet man durchschnittlich $1/4 \times 6 = 1.5$ komplementäre Basenpaare, während man im Beispiel der Abbildung 19c fünf solche Paare beobachtet; im Durchschnitt (für alle 20 tRNAs) sind von den in Betracht gezogenen sechs Basenpaaren 2.5 komplementär. *Hopfield* gibt mehrere Argumente, nach denen der Unterschied zwischen 2.5 und 1.5 statistisch signifikant sein soll. Nun sind aber die 20 beobachteten Folgen keineswegs zufällig, wie ein Blick auf Tabelle 1 zeigt, die auf der

paar anzutreffen, ist dann die Summe der Wahrscheinlichkeiten für die Basenpaare AU, UA, GC und CG:

$$\left(\frac{2}{20} \times \frac{1}{20}\right) + \left(0 \times \frac{1}{20}\right) + \left(\frac{7}{20} \times \frac{2}{20}\right) + \left(\frac{11}{20} \times \frac{16}{20}\right) = 0.48$$

Erfolgt ein Ereignis mit der a-priori-Wahrscheinlichkeit $p=0.48$, so erwartet man, daß das Ereignis bei $N=20$ Versuchen etwa $pN=0.48 \cdot 20 = 9.6$ mal auftritt, mit einer Standard-Abweichung von $\sqrt{N}p(1-p) = 2.2$.

Der Erwartungswert für die Zahl der Basenpaare ist also 9.6 ± 2.2 . Der Wert stimmt mit der beobachteten Zahl von zehn Komplementärbasenpaaren überein. Entsprechende Übereinstimmung mit der statistischen Erwartung ergibt sich für die Stellen 1a, 1b und 4a, 4b (Spalte 6 und 7 von Tabelle 1). Eine Bevorzugung der Komplementarität müßte sich in einer signifikanten Erhöhung der gefundenen gegenüber den erwarteten Zahlenwerten bemerkbar machen. Dies ist nicht der Fall^[*].

Hopfield hat die statistische Analyse auf die Stellen 1a, 1b bis 6a, 6b beschränkt. Betrachtet man entsprechend die Stellen 7a, 7b bis 12a, 12b, so findet man wiederum ungefähre Übereinstimmung zwischen der Zahl der beobachteten und der Zahl der statistisch erwarteten Komplementärbasenpaare (Tabelle 1, Spalte 6 und 7), doch ergibt sich bei Stelle 12a, 12b eine Ausnahme. Hier werden elf Komplementärbasenpaare beobachtet, also doppelt so viele wie statistisch zu erwarten sind. Die Diskrepanz ist darauf zurückzuführen, daß in acht der elf Fälle die Stellen 12a und 12b in der heutigen tRNA gepaart sind (das Basenpaar bildet den Anfang von Schlaufe I). Für die Auswertung beschränken wir uns daher auf die Stellen 7a, 7b bis 11a, 11b. Nach den Überlegungen von *Hopfield* müßte man auch hier, wie bei den Stellen 1a bis 6b, im Durchschnitt deutlich mehr komplementäre Basenpaare finden, als man bei a priori gleich häufigem Auftreten der vier Nucleotidsorten erwartet, also viel mehr als $1/4 \times 5 = 1.25$ Basenpaare. Man beobachtet aber nach Tabelle 1 insgesamt 23, also im Durchschnitt $23/20 = 1.15$ Komplementärbasenpaare, im Gegensatz zur Vorstellung von *Hopfield*. Zusammenfassend ergibt sich, daß das Modell von *Hopfield* durch die beobachtete Häufigkeit komplementärer Basenpaarung nicht zu begründen ist.

Tabelle 1. Analyse von 20 tRNAs aus *E. coli* [a].

Stelle	Zahl der tRNAs mit				Zahl der Basenpaare beob. statist.
	A	C	U	G	
1a	20				
1b	12	2	6	0	6
2a		20			
2b	3	3	4	10	10
3a		20			
3b	0	11	1	8	8
4a	10	1	2	7	
4b	3	8	6	3	8
5a	3	14	3	0	
5b	5	3	2	10	8.1 ± 2.1
6a	2	11	0	7	
6b	1	2	1	16	10
7a	2	10	3	5	
7b	3	5	5	7	5.7 ± 2.0
8a	4	10	3	3	
8b	4	0	4	12	4
9a	0	11	3	6	
9b	3	1	5	11	5
10a	4	7	2	7	
10b	0	6	12	1	8
11a	2	13	5	0	
11b	2	16	1	1	1.3 ± 1.1
12a	0	6	9	5	
12b	3	4	2	11	5.7 ± 2.0

[a] Da in Met-tRNA die Base in 10b nicht bekannt ist, wurden die Rechnungen für 10a, 10b auf 19 statt 20 Fälle bezogen. – Die seltenen Basen Pseudouridin und 3-(3-Amino-3-carboxypropyl)uridin wurden als U, *N*⁷-Methylguanin wurde als G gezählt.

Zusammenstellung der tRNA-Sequenzen von *Barrell* und *Clark*^[49] basiert. So befinden sich am 3'-Ende immer die drei Nucleotide ACC; fast alle anderen Zahlen in den Spalten 2–5 weichen stark vom Mittelwert $20/4 = 5$ ab. Das hängt offenbar mit den unterschiedlichen Funktionen der Nucleotide an den verschiedenen Stellen zusammen. Wir geben daher die beobachteten Besetzungshäufigkeiten der Stellen 1a bis 6b mit den vier Sorten Nucleobasen vor und rechnen die a-priori-Wahrscheinlichkeit aus, an einer bestimmten Stelle eine bestimmte Base anzutreffen. Wir fragen dann nach den Wahrscheinlichkeiten, daß für die betrachteten Stellenpaare Komplementarität zwischen den Nucleotiden vorhanden ist. Aus Tabelle 1 sieht man, beispielsweise für die Stelle 6a, daß die Wahrscheinlichkeit, das Nucleotid A, C, U bzw. G zu finden, $2/20$, $11/20$, 0 bzw. $7/20$ ist, während für 6b die entsprechenden Wahrscheinlichkeiten $1/20$, $2/20$, $1/20$ und $16/20$ sind. Die Wahrscheinlichkeit, ein komplementäres Basen-

12. DNA wird zum Träger der genetischen Information

Das Beispiel der Entstehung des Übersetzungsapparates veranschaulicht die Methodik unserer Modellbetrachtung. Weitere wichtige Schritte sollen im folgenden nur summarisch besprochen werden. Es erscheint zunächst außerordentlich rätselhaft, wie und wann der Übersetzungsapparat zum genetischen Apparat biologischer Systeme umgebaut wurde, der eine fundamental andere Organisationsstruktur hat. Die Anwendung des bisherigen methodologischen Programms führt zur Vorstellung, daß gerade ein Umbau dieser Art fast zwangsläufig stattfinden mußte.

Systeme mit Übersetzungsapparat erobern immer weitere Gebiete und werden, damit verknüpft, immer komplizierter.

[*] Auf die Stellen 1a bis 3b kann der statistische Test nicht angewendet werden, da die Stellen 1a, 2a bzw. 3a immer von den gleichen Nucleotiden A, C bzw. G besetzt sind. Wäre das Modell von *Hopfield* korrekt, so sollte an den Stellen 1b, 2b bzw. 3b bevorzugt U, G bzw. G stehen. Man findet aber z. B. an Stelle 1b doppelt so häufig A wie U.

Es existiert jedoch eine Grenze im Komplexitätsgrad, die auf dieser Stufe nicht überschritten werden kann. Sie beruht auf demselben Effekt wie Verstopfungen im Straßenverkehr, die ohne Umorganisation nicht vermieden werden können. Die weitere Evolution führt zunehmend zu einer Schwierigkeit, die darauf beruht, daß bei der Replikation nicht nur (+)-, sondern auch (-)Stränge entstehen. Nun werden zwar sowohl (-)- als auch (+)Haarnadelmoleküle als Adapter verwendet, aber nur die (+)Kopien von Sammelsträngen sind zur Synthese von nützlichen Polypeptiden verwendbar. Die (-)Kopien sind nutzlos oder, noch schlimmer, sie verursachen die Synthese von sinnlosen Polypeptiden, die zum „Verkehrsproblem“ im Inneren der Hülle beitragen und Aminosäuren aufbrauchen. Die Zahl der Enzyme, die ein Individuum auf dieser Stufe produzieren kann, ist deshalb begrenzt. Die Komplexität kann zunächst nicht weiter zunehmen.

Der folgende Ausweg bietet sich an: Die „Replikase“ kann sich durch Fehler in der Basenübertragung allmählich abändern. Mit der Zeit können sich also „Replikasen“ mit etwas unterschiedlichem Verhalten in derselben Hülle entwickeln. Nehmen wir an, daß ein solches Enzym E_1 Mononukleotide, die Desoxyribose statt Ribose enthalten, in der Strangsynthese geringfügig begünstigt, während ein anderes Enzym E_2 desoxyribosereiche Stränge als Matrizen in der Synthese von ribosereichen Strängen bevorzugt. Durch Zufall soll E_2 auch etwas wirksamer als E_1 sein (Abb. 20). Die E_1 -katalysierte

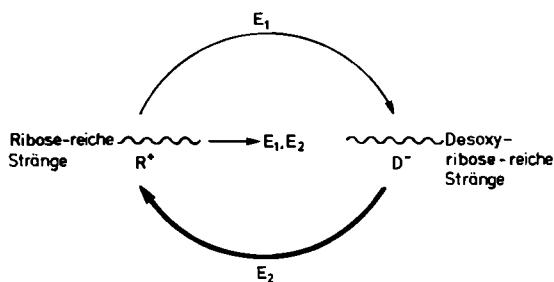


Abb. 20. Erscheinen von Strängen, die einen hohen Anteil an Desoxyribonukleotiden enthalten. Kurze desoxyribosereiche Stränge (D^-) werden auf ribosereichen (+)Strängen (R^+) unter katalytischer Mitwirkung des Enzyms E_1 synthetisiert. Das Enzym E_2 katalysiert die Synthese von R^+ auf D^- . E_2 ist wirksamer als E_1 .

Replikation eines (+)Ribonucleinsäurestranges (mit R^+ bezeichnet) liefert dann einen desoxyribosereichen (-)Strang (mit D^- bezeichnet), der dann wiederum als Matrize dient, an der mit dem leistungsfähigen Enzym E_2 schnell eine Anzahl von Kopien R^+ hergestellt wird. Aus wenigen D^- -Strängen entstehen also viele R^+ -Stränge. Die Stränge R^+ werden als Komponenten im Übersetzungsapparat eingebaut, die dann Enzyme synthetisieren. Durch gerichtete Selektion entwickelt sich allmählich ein genetischer Apparat, in dem die Mechanismen für Replikation und Enzymsynthese getrennt sind. Die Schwierigkeit aufgrund der Anhäufung nutzloser Stränge und unbrauchbarer Polypeptide wird also durch eine Reorganisation des Systems beseitigt, wobei eine dritte Sorte von Polymeren erscheint, die hauptsächlich Desoxyribonukleotide enthält.

Zunächst führt die Zusammenarbeit der Enzyme E_1 und E_2 zur Weiterentwicklung der Funktionseinheit durch Einführung von neuen Enzymen. Die zunehmende Komplexität

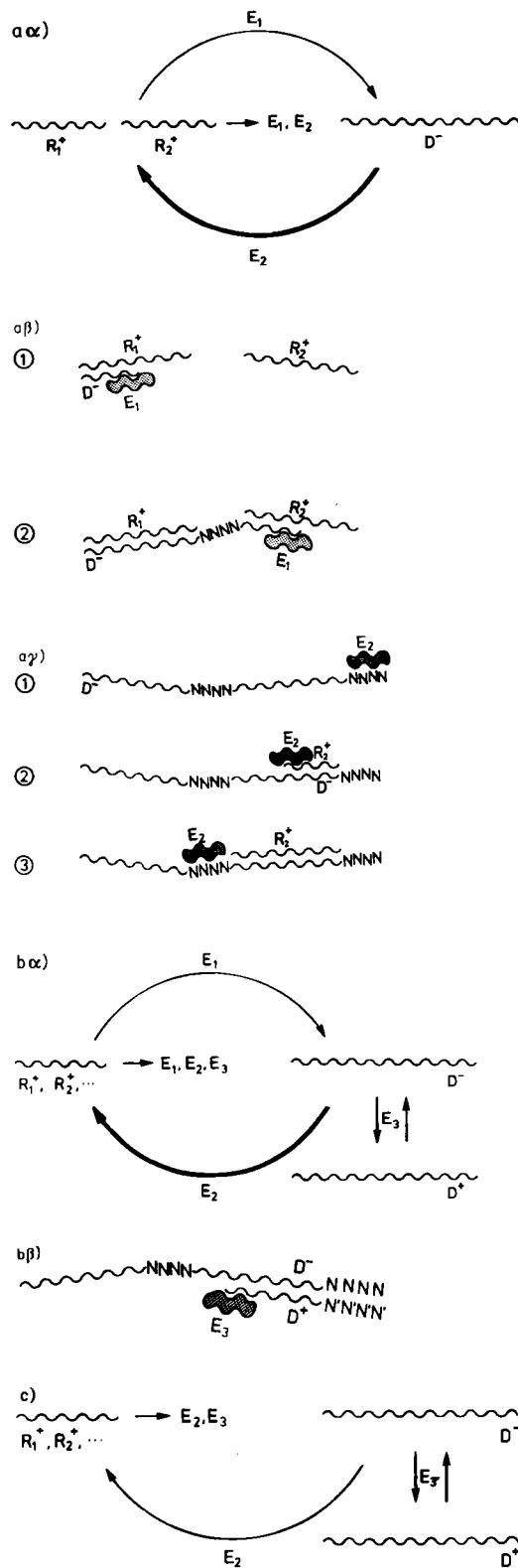


Abb. 21. Organisationsstruktur des Prozesses, der zur Trennung der Mechanismen für Replikation und für Enzymsynthese führt. a) D^- wird länger und dient als Matrize für kurze Stränge R^+ , $R^{\frac{1}{2}}$, ...; a) Schema der katalytischen Wirkung der Enzyme E_1 und E_2 ; b) Bildung von D^- an Strängen R^+ und $R^{\frac{1}{2}}$ als Matrizen, katalysiert durch das Enzym E_1 . Das Strangstück $NNNN$ entsteht durch matrizenfreie Verknüpfung der Monomere N ; c) Bildung von $R^{\frac{1}{2}}$ an D^- als Matrize, katalysiert durch das Enzym E_2 . Die Strangstücke $NNNN$ von D^- werden nicht repliziert, dienen aber dem Enzym E_2 als Erkennungsregion für den Beginn ① und das Ende ③ der Replikation. b) Das Enzym E_3 katalysiert die Replikation von D^+ an D^- -Strängen und umgekehrt; a) Schema der katalysierenden Wirkung der Enzyme E_1 , E_2 und E_3 ; b) Bildung von D^+ an D^- als Matrize, katalysiert durch das Enzym E_3 . Das Strangstück $N'N'N'N'$ auf D^+ entsteht durch Replikation des Stückes $NNNN$ auf D^- . c) Das Enzym E_1 wird nicht mehr benötigt; Schema der katalysierenden Wirkung der Enzyme E_2 und E_3 .

der Molekülgesellschaft bringt jedoch neue Organisationsprobleme, und zwar dadurch, daß der Bauplan des Organismus über eine Vielzahl von R^+ -Strängen (R_1^+, R_2^+, \dots) verstreut ist. Diese Schwierigkeit kann durch Vereinigung der komplementären Stränge D_1^-, D_2^-, \dots zu einigen wenigen längeren und schließlich zu einem einzigen langen D^- -Strang beseitigt werden (Abb. 21aα), der dann als Matrize für neue Stränge R_1^+, R_2^+, \dots dient. Dadurch werden nicht nur die Organisationsprobleme verringert; auch die Tendenz eines Stranges, durch Diffusion zu entweichen, ist durch seine Länge verkleinert.

Der Verlängerungsprozeß der D^- -Stränge würde durch ein Enzym erleichtert, das als „Ligase“ wirkt. Man kann sich vorstellen, daß das im Replikationsprozeß an den Reaktionsort nachrutschende Enzym E_1 etwas aus seiner Rille hervorragt, wenn das Strangende erreicht ist. Das herausragende Ende kann dann die etwaige Anheftung eines zweiten Stranges erleichtern. Damit entsteht ein neuer, um das betrachtete Stück verlängerter D^- -Strang, der die Information der beiden R^+ -Stränge trägt, getrennt durch ein kurzes, durch matrizenlose Polymerisation entstandenes Strangstück NNNN (Abb. 21aβ)^[*].

Das Enzym E_2 , das an der Synthese der kurzen Stränge R_1^+, R_2^+, \dots beteiligt ist, muß eine Erkennungsregion für die Stellen am Strang D^- haben, an denen der Replikationsprozeß beginnt und endet. Vielleicht wären hier die kurzen, durch matrizenlose Polymerisation entstandenen Strangzwi-schenstücke von spezieller Bedeutung (Abb. 21aγ).

Ein weiterer notwendiger Schritt ist die Abwandlung einer früheren „Replikase“ in ein Enzym E_3 (Abb. 21bα), das die Bildung von D^+ -Strängen an D^- -Matrizen katalysiert und umgekehrt. Da nur D^- als Matrize zur Herstellung der Stränge R_1^+, R_2^+, \dots dient, sollte die Erkennungsregion vom Enzym E_2 für D^- spezifisch sein. Die erwähnten Zwischenstücke auf D^- könnten z. B. aus einer Folge NNNN bestehen, denen die Nichterkennungsregion N'N'N'N' auf D^+ entsprechen würde. (N' bezeichnet das zu N komplementäre Nucleotid) (Abb. 21bβ).

Ein solches System von Enzymen würde der Form große Selektionsvorteile verleihen und die Evolution von Replikationsmechanismen anbahnen, die mit immer größerer Leistungsfähigkeit und Genauigkeit arbeiten würden. Der Mechanismus müßte zu der erwähnten Sachlage führen, in der Desoxyribonucleinsäurestränge die Träger von Information werden. E_1 würde degenerieren, und E_2 würde sich zu einer „Transkriptase“ entwickeln (Abb. 21c). (Da inverse Transkriptase die gleiche Funktion hat wie E_1 , wäre es möglich, daß sie aus einem solchen Vorgänger entstanden ist.)

Auf einer frühen Stufe muß sich ein anderer Apparat gebildet haben, der den Kontakt zwischen Sammelstrang und Haarnadeladaptoren verbesserte und dadurch „Ablesefehler“ unterdrückte. Diese Vermutung wird durch die Tatsache sehr nahegelegt, daß die heutigen Ribosomen die einzigen Enzymsysteme sind, die zum großen Teil aus Nucleinsäuren bestehen und sich deshalb aus einem solchen Apparat entwickelt haben könnten.

Alle wesentlichen Bestandteile des heutigen genetischen Mechanismus, wie sie von der Molekularbiologie her bekannt sind, sind auf dieser Stufe vorhanden, und ihre Evolution erscheint als Notwendigkeit.

[*] Es ist bekannt, daß Qβ-Replikase unter bestimmten Umgebungseinflüssen auch matrizenfrei Stränge synthetisieren kann [50].

13. Austausch von genetischer Information

Mit wachsender Komplexität der betrachteten Systeme wächst auch die Information, die von einer Generation an die nächste weitergegeben wird. Die Wahrscheinlichkeit W , daß bei der Replikation bei der Übertragung einer Base ein Fehler auftritt, also nicht die komplementäre Base in den Tochterstrang eingebaut wird, muß deshalb in dem Maß abnehmen, wie die Zahl N_{total} der Monomere zunimmt, die die Information enthalten, und man kann zeigen, daß näherungsweise $N_{\text{total}}W = 1$ gelten muß (vgl. [2], dort Abschnitt 18.1.4.7). Die Beziehung trägt der Tatsache Rechnung, daß nach jeder Vervielfältigungsphase eine ausreichende Zahl fehlerfreier Kopien vorhanden sein muß, damit die Information für den Bauplan nicht verloren geht, und das wird auch experimentell bestätigt. So fanden z. B. Weissmann et al. [51], daß für Qβ-Phagen $W \approx 1/3000$ ist, während die Zahl der Nucleotide etwa 4500 beträgt.

Mit wachsendem N_{total} muß daher W abnehmen, z. B. durch Verbesserung der „Replikasen“. Es taucht jedoch eine neue Schwierigkeit auf, sobald N_{total} den Wert von etwa 10^6 erreicht. Sie beruht darauf, daß eine bestimmte minimale Fehlerhäufigkeit zur laufenden Anpassung der Systeme an eine sich stets verändernde Umwelt nötig ist. W muß mindestens etwa 10^{-6} sein, und sobald N_{total} den entsprechenden Wert von etwa 10^6 erreicht hat, wird es unmöglich, N_{total} weiter zu vergrößern, ohne diese beiden Grenzbedingungen zu verletzen (Abb. 22). Es kommt zur Stagnation, bis im Denkmodell ein grundlegender Organisationswechsel des Systems einen Austausch von genetischem Material zwischen verschiedenen Individuen ermöglicht.

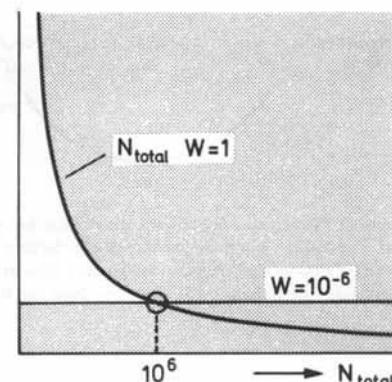


Abb. 22. Bedingungen für W . Der Wert 10^6 ist die obere Grenze von N_{total} . In den grauen Gebieten sind die beiden Grenzbedingungen für die Größe von W verletzt.

Im Denkmodell entwickelt sich ein sexueller Apparat, der einen gegenseitigen Austausch von Strangstücken ermöglicht, also eine Rekombination von genetischem Material, wodurch sich für die Empfänger Vorteile ergeben können. Die Bedingung, daß W nicht kleiner als etwa 10^{-6} sein darf, wird dadurch ungültig, und N_{total} kann anwachsen, solange zufällige Verbesserungen im Replikationsapparat W genügend verkleinern, soweit, daß die Bedingung $N_{\text{total}}W \approx 1$ wieder erfüllt ist. Der durch Rekombination gegebene Zuwachs in der Anpassungsfähigkeit muß natürlich den Verlust überwiegen, der durch die kleinere Replikationsfehlerhäufigkeit bedingt ist. Eine Verbesserung des Rekombinationsmechanismus von genetischem Material, ein Abnehmen von W

und ein Zunehmen von N_{total} , sind deshalb eng aneinandergekoppelt.

Der betrachtete Komplexitätsgrad entspricht ungefähr dem einer Bakterie, die etwa 3×10^6 bis 6×10^6 Nucleotide in der DNA enthält, von denen nur ein Bruchteil zur Codierung von Proteinen verwendet wird, also N_{total} ausmacht. Allerdings ist dieser Bruchteil für Bakterien wahrscheinlich ziemlich groß, so daß für N_{total} ein Wert von etwa 10^6 gerechtfertigt sein dürfte. Für *E. coli* wurde experimentell $W = 10^{-8}$ gefunden^[52]; tatsächlich tauscht *E. coli* ab und zu genetisches Material durch Konjugation aus.

Der Austausch von genetischem Material beschleunigt die Anhäufung von genetischer Information stark und bestimmt dadurch die Richtung der weiteren Entwicklung. Auf dem betrachteten Niveau muß eine Aufspaltung in einfach bleibende und viel komplizierter werdende Organismen eintreten. In gewissen ökologischen Nischen bringt Einfachheit des Organisationssystems (Verzicht auf einen sexuellen Apparat oder Beschränkung auf einen sehr einfachen solchen Apparat) Selektionsvorteile – die Organismen bleiben auf der Stufe der Prokaryonten stehen.

Eine grundsätzliche Verbesserung des Sexualapparates setzt eine Vergrößerung der Komplexität voraus. Dies führt jedoch zu großen Organisationsproblemen, die nur durch Unterteilung des Zellinnern gelöst werden können, wodurch der Verkehr im Molekulargeschehen besser gesteuert werden kann. Die Zellarchitektur wird komplexer, Eukaryonten entstehen. Wo die Nährstoffbeschaffung eine allmähliche Entwicklung zunehmend komplizierter Mechanismen nötig macht, hilft nur noch die weitere Strukturierung durch Vielzelligkeit, um in neue Lebensräume auszuweichen.

Die Frage nach der Entstehung eines primitiven sexuellen Mechanismus, der im betrachteten Modell eine Notwendigkeit ist, darf nicht mit der von Entwicklungsökologen viel diskutierten Frage nach den Ursachen für die Erhaltung der heutigen Sexualreproduktion verwechselt werden. Asexuelle Reproduktion muß wiederholt in verschiedenen evolutionären Keimzelllinien als Abweichung von sexueller Reproduktion erschienen sein.

14. Thermisch bedingte Schranke für die Speicherung und den Austausch von Information

Es ist nicht möglich, N_{total} über eine bestimmte Schranke hinaus zu erhöhen, da im Denkmodell neue Schwierigkeiten auftreten. Die Schranke beruht darauf, daß Fehler, die durch stets vorhandene Temperaturstöße entstehen, nicht vermieden werden können, und daß dadurch ein Minimalwert von W bedingt ist, der nicht unterschritten werden kann.

Für einen Durchbruch ist ein Apparat nötig, der durch Verwendung nicht mehr molekular dimensionierter Schriftzeichen eine größere Informationsmenge zu speichern vermag als der genetische Apparat. Er wird durch die Erfindung künstlicher Speichersysteme (Schrift, Computer) ermöglicht. Information in künstlichen Speichern, z. B. die Vorschriften, die den Bau irgendeines Werkzeuges ermöglichen, wird über Generationen hinweg übertragen, abgeändert und ergänzt durch Ideen, die dem Selektionsprozeß unterworfen sind. Der revolutionäre Durchbruch von künstlichen Speichersystemen ist vergleichbar mit der Revolution, die die Abspaltung des Apparates für die Replikation von dem für die Proteinsynthese hervorrief, als DNA zum Träger der geneti-

schen Information wurde. Wie dort führt der Wechsel im System der Informationsübermittlung zu einem riesigen Zuwachs der Informationsmenge, die von einer Generation auf die nächste übertragen werden kann.

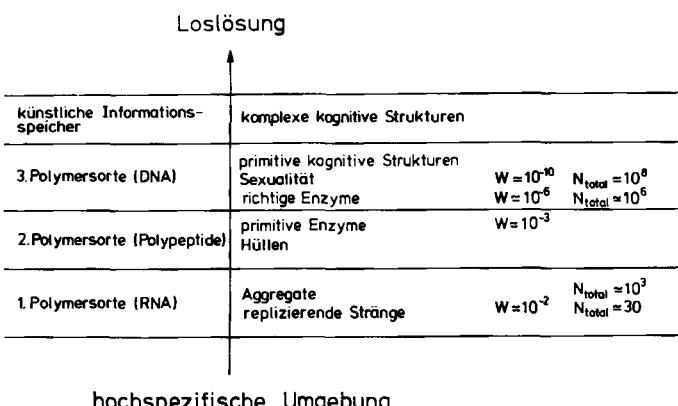


Abb. 23. Grundsätzliche Systemveränderungen. Wachsende Komplexität führt zu immer weitergehender Unabhängigkeit von einer spezifischen Umgebung.

Einige der hier beschriebenen Durchbrüche sind in Abbildung 23 zusammengefaßt. Sie stellt die große Linie der Evolution aus unserer Sicht dar – eine Folge von sehr kleinen Schritten, die eine immer weitgehendere Loslösung von der anfänglich sehr speziellen Umwelt bringen. Die Entwicklung ist mit einer steten Zunahme der Komplexität verbunden, für die N_{total} ein Maß ist, also mit einer Verkleinerung der Replikationsfehlerwahrscheinlichkeit W . Zuerst hat nur eine Polymersorte, Ribonucleinsäure, prinzipielle Bedeutung. Replikation setzt ein, Aggregate bilden sich. Eine zweite Polymersorte wird wichtig, die der Polypeptide. Hüllen entstehen, und ein genetischer Übersetzungsapparat entwickelt sich. Eine dritte Polymersorte, Desoxyribonucleinsäure, ermöglicht eine Reorganisation des Informationsübertragungssystems. Ein raffinierter Übersetzungsapparat entsteht, und Sexualität wird wichtig. Schließlich werden künstliche Speichersysteme Träger von Information.

Während die Einzelschritte immer wieder durch etwas andere Schritte ersetzt werden könnten, ohne die Logik ihrer Verknüpfung zu ändern, erscheinen die grundsätzlichen Systemveränderungen als notwendig. Unter geeigneten Bedingungen entsteht ein lernfähiges System (Abb. 24, Schritt 1). Die Komplexität wächst, doch dann tritt Stagnation durch Anhäufung von Replikationsfehlern auf. Zur Überwindung ist ein Mechanismus zum Abstoßen von Fehlerkopien nötig und erreichbar (Schritt 2). Danach nimmt die Komplexität wieder zu, bis durch die Gebundenheit des Systems an eine vorgegebene Kompartimentierung Stagnation auftritt. Zur Überwindung ist ein Mechanismus zum Beisammenhalten der Bauteile nötig und erreichbar (Schritt 3), der sich unter geeigneten Bedingungen notwendigerweise in einen Übersetzungsapparat und Mechanismus zum Konservieren der Information zur Herstellung der Übersetzungsprodukte entwickelt (Schritt 4). Das führt wieder zur Komplexitätserhöhung, bis das System auf einer bestimmten Stufe durch Anhäufung von Abfallprodukten erneut stagniert. Zur Überwindung ist ein Mechanismus zum Vermeiden einer Leerlaufproduktion nötig und durch Systemumbau erreichbar (Schritt 5). Die weitere Entwicklung zunehmend komplexerer und dadurch diffizilerer Systeme führt bei einem be-

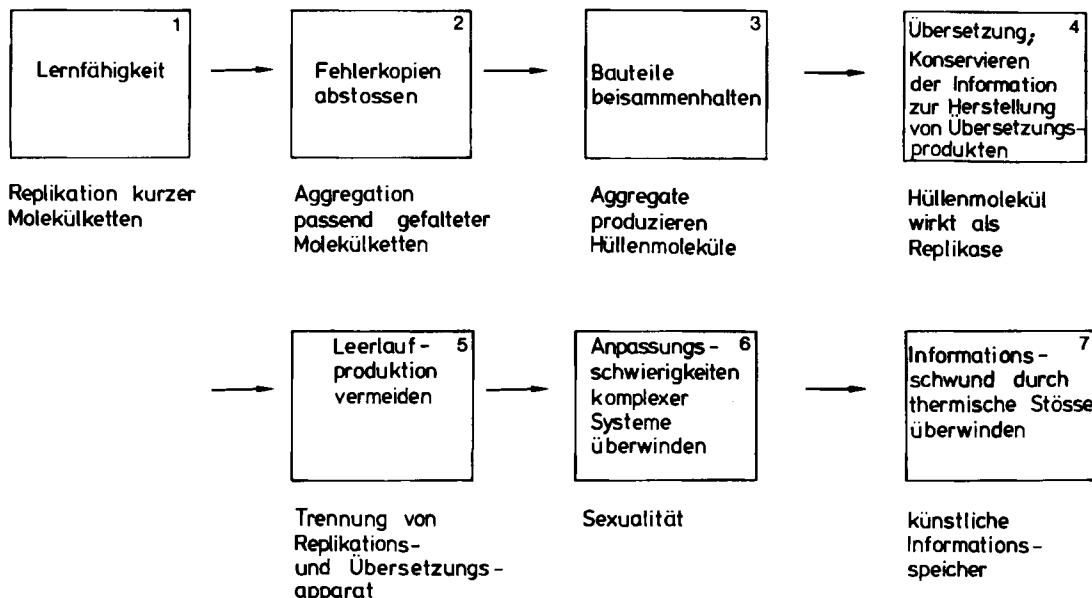


Abb. 24. Organisationschema des Evolutionsprozesses. Logische Forderungen (umrandet) und Mittel zur Realisation.

stimmten Komplexitätsgrad notwendigerweise zu einer Stagnation durch mangelnde Anpassungsfähigkeit, die wiederum nur durch eine grundsätzliche Systemveränderung zu überwinden ist (Schritt 6). Man erreicht dann eine Komplexität, die wegen des Informationsschwundes durch thermische Stöße erst dann überschritten werden kann, wenn ein grundsätzlicher Umschwung im Organisationssystem stattfindet (Schritt 7).

15. Kenntnis als Maß der Nützlichkeit von Information

Man kann den Evolutionsprozeß als Vorgang beschreiben, der irgendwo und irgendwann im Verlauf der Entwicklung eines geeigneten Planeten schlagartig beginnt (Abb. 25).

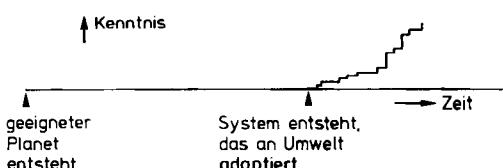


Abb. 25. Anfang des Lebens. Urplötzlich erscheinen lernende Systeme, ohne daß vorher auch nur eine Spur dieser neuen Qualität vorhanden gewesen wäre. Die Kenntnis der sich entwickelnden Systeme nimmt immer wieder sprunghaft zu.

Plötzlich ist ein Strang da, der fähig ist zu replizieren. Man hat damit ein System, das sich in vielen Replikations- und Selektionsschritten immer wieder an die Umwelt anpaßt, das also lernen kann. Die Entwicklung geht ruckweise voran; immer wieder passiert längere Zeit nichts Wesentliches, bis ein Systemumbau eine stürmische Neuentwicklung einleitet. Entsprechend ruckweise wächst der Inhalt der Botschaft, die die Systeme mit sich tragen. Es wächst eine wichtige Funktion, die ein Maß des Evolutionsgrades des Systems ist, die *Kenntnis* des Systems. Unter dieser Größe verstehen wir, stark vereinfacht gesagt, die Information (gemessen an der Zahl der bits, der ja-nein-Entscheidungen), welche in allen

Bauplänen zusammen enthalten ist, die im Verlauf der Evolution bis zum Erreichen der betrachteten Stufe notwendigerweise weggeworfen werden mußten (siehe [53] und [2], dort Abschnitt 18.1.5). Die Kenntnis ist ein Maß für die Nützlichkeit der in der Evolution angesammelten Information. (Shannons bekanntes Maß der Information [54] mißt die *Menge*, die Zahl bits, nicht die *Nützlichkeit* einer Information.)

16. Vergleich mit einem anderen Ansatz

Unser Modell unterscheidet sich in einem grundsätzlichen Punkt von der oft diskutierten Ansicht von Prigogine^[55], Eigen^[56] und anderen^[57], wonach der entscheidende Prozeß für den Ursprung des Lebens modellmäßig als spontanes Entstehen von Struktur in einer Lösung beschrieben werden kann, der stationär geeignete Ausgangsstoffe zugeführt und Reaktionsprodukte entnommen werden.

In einer geeigneten Lösung von Nucleotiden bilden sich nach der Vorstellung von Eigen von selbst Übersetzungsapparate, also Stränge von Messenger-Ribonucleinsäuren, an die sich Transfer-Ribonucleinsäuremoleküle als Adapter heften können, so daß Polypeptide als Translationsprodukt synthetisiert werden, die als „Replikase“ wirken können. Diese Apparate müssen hier entstehen, bevor ein wirksamer Mechanismus zur Ausmerzung von Replikationsfehlern existiert. Nach Eigen und Schuster (siehe [45], dort Abschnitt XV) erscheint ein solcher Filtermechanismus erst später durch cyclische Verkoppelung von zwei oder mehreren Replikationscyclen. Im Fall von zwei Cyclen 1 und 2, die die Replikasen R₁ und R₂ produzieren, wird der Cyclus 1 von R₂, der Cyclus 2 von R₁ katalysiert, und dadurch tritt Kooperation der beiden Cyclen auf. Der resultierende *Hypercyclus* herrscht dann überall in der Lösung.

Wir glauben jedoch, daß die Lösung des eigentlichen Rätsels darin besteht, einen Mechanismus für die Bildung eines Übersetzungsapparates zu finden. Die Übersetzungsfunktion ist etwas derart Kompliziertes, daß sich ein Apparat dazu erst entwickeln kann, nachdem ein effizienter Mechanismus zur Ausmerzung von Replikationsfehlern vorhanden ist.

Der einzige Fehlerfiltermechanismus dieser Art, der denkbar erscheint (Nichteinbau von Fehlerexemplaren in ein Aggregat), erfordert *prinzipiell* eine vorgegebene räumlich-zeitliche Strukturierung – für das Zusammenfinden von Molekülen, die zur Aggregatbildung befähigt sind, für das Auseinanderfallen der Aggregate und die Replikation der Strangkomponenten, und für den korrekten Zusammenbau neuer, ab und zu vorteilhafter, Aggregate.

Unsere Auffassung steht im Gegensatz zu der Vorstellung, daß die (vielen Naturvorgängen gemeinsame) Strukturbildung aufgrund einer inneren Instabilität bei der Entstehung des Lebens entscheidend sei. Wir betrachten die Frage der Entstehung des Lebens als primär logistisches Problem: Wie kann es im Prinzip zu einem lernfähigen System kommen? An welche grundsätzlichen Schranken stößt ein lernfähiges System? Welche grundsätzlichen Möglichkeiten gibt es, sie zu überwinden? und sekundär ein physikalisch-chemisches Problem: Wie kann man mit physikalisch-chemischen Modellen, also unter Berücksichtigung der physikalischen und chemischen Gesetze und Tatsachen, den logistischen Erfordernissen genügen? Man fragt daher bei dieser Ausgangsposition nicht nach den thermodynamischen Bedingungen für das Auftreten dissipativer Strukturen in einer homogenen Lösung unter stationären Bedingungen weit weg vom Gleichgewicht. Vielmehr geht man davon aus, daß eine vorgegebene räumlich-zeitliche Struktur grundsätzlich erforderlich, das homogene stationäre System also kein geeigneter Ausgangspunkt ist. Man fragt also nicht nach den Bedingungen für eine überall in der Lösung herrschende cyclische Reaktionsfolge, sondern nach Bedingungen, die an einem speziellen Ort vorhanden sein müssen, damit sich aus einer kleinen Zahl von Makromolekülen Aggregate bilden und vervielfachen können, Aggregate, die fähig sind, die Aufgaben eines einfachsten Übersetzungsapparates zu erfüllen, Aggregate, die sich durch Mutation und Selektion, im Wechselspiel mit einer vielgestaltigen Umgebung, zu einer immer komplexeren Molekulanordnung weiterentwickeln können.

Mit dem Erscheinen des Übersetzungsapparates hat bei dieser Ausgangsposition der entscheidende Durchbruch stattgefunden. Ein Mechanismus zur Herstellung immer weiterer Enzyme ist da. Eine hypercyclische Kopplung von Systemen, die Replikasen produzieren, bringt an dieser Stelle keine Vorteile. Eine Kooperation begann in unserem Modell früher, bei der Aggregatbildung, während im Ansatz von *Eigen* die Kooperation erstmals durch wechselseitige Beeinflussung replikasenproduzierender Cyclen auftritt. Eine bestimmte cyclische Kopplung replikasenproduzierender Systeme wird, wie wir gesehen haben, in unserem Modell in einem späteren Entwicklungsstadium wichtig, wenn Desoxyribonucleinsäure eine Rolle zu spielen beginnt. Der Kopplungstyp, der sich dann entwickelt, ist jedoch anders als im Reaktionsnetzwerk, das *Eigen* Hypercyclus kennzeichnet.

Hypercyclen werden als einzige Möglichkeit zur Überwindung der Informationskrise durch Anhäufung von Replikationsfehlern betrachtet, weil sie drei Bedingungen simultan erfüllen^[58]:

1) Jede einzelne replikative Einheit muß ihre Information durch Konkurrenz zu ihrer eigenen Fehlerverteilung selektiv erhalten.

2) Die Konkurrenz zwischen den zum Funktionsverband gehörenden replikativen Einheiten muß aufgehoben sein.

3) Die funktionelle Einheit als Ganzes muß gegenüber alternativen Einheiten konkurrenzfähig sein.

Die drei Bedingungen werden aber auch vom hier betrachteten System aggregatebildender Molekülstränge erfüllt (Bedingung 1 durch Nichteinbau von Fehlerexemplaren in das Aggregat, Bedingung 2 durch Kooperation der Komponenten im Aggregat, Bedingung 3 durch die besondere Überlebensfähigkeit des Aggregats als Ganzes). Dieses System durchläuft aber keinen Hypercyclus. Im Fall einer einzigen Strangsorte (z. B. funktionsgleiche (+)- und (-)Haarnadelstränge) findet einfach eine autokatalytische Vermehrung einer Molekülsorte statt, die durch die Aggregation erhöhte Resistenz besitzt.

Der Kernpunkt beim Ursprung des Lebens ist die Frage, wie man sich die Entwicklung von einfachsten Systemen, die sich an ihre Umgebung anpassen konnten, vorstellen kann, von Systemen, die aus wenigen Makromolekülen bestehen, die durch Wechselwirkung miteinander eine Funktionseinheit bilden. Eine unerlässliche Bedingung für diesen Prozeß ist das Vorhandensein einer räumlich und zeitlich gegliederten Umwelt, die nötig ist, um die potentiellen Bauelemente solcher Systeme vor der Wegdiffusion aus speziellen Bereichen zu bewahren, und zum Antrieb der Replikation, des Zusammenbaues, und des Zerfalls von Aggregaten, also für den Informationsaufbau im lernenden System. Diese Strukturierung ist also Voraussetzung für die Entstehung des Lebens durch Selbstorganisation^[*]. Wie es zu solcher räumlichen und zeitlichen Strukturierung kam, ist eine Frage, die von den Geowissenschaften beantwortet wird.

17. Antworten auf häufige Fragen und fragwürdige Feststellungen, die den Ursprung des Lebens betreffen

Man hört oft die folgenden Fragen und falschen Behauptungen, auf die hier eingegangen werden soll:

1) Die geologische Zeitspanne ist zur Entstehung selbst einfachster Formen des Lebens zu kurz. Solche Formen kommen vom Weltraum, oder außerphysikalische Einflüsse sind nötig, um die Entstehung des Lebens zu erklären.

Die Evolution bis zum Zeitpunkt, an dem ein genetischer Apparat erschien, muß wegen der großen Fehlerhäufigkeit in der Reproduktion einfachster Formen schnell verlaufen sein. Sie verlief am schnellsten am Anfang, bis die Fehlerfrequenz durch das Erscheinen von Aggregaten enorm verkleinert wurde. Die Entwicklung eines genetischen Apparates verkleinerte die Frequenz von Fehlern bei der Übertragung einer Base enorm. Der Zeitbedarf für alle Schritte bis zur Entstehung des genetischen Apparates muß deshalb klein gegen die Zeit sein, die nötig ist, um danach die etwa 1000 Proteine einer Bakterie zu instruieren. Diese Zeit sei daher abgeschätzt. Wir nehmen an, daß ein Protein nach dem anderen in das Funktionsgefüge der jeweils bestehenden Form eingegliedert wird, indem sich der DNA-Strang mit jedem Protein um je 10^3 Nucleotide verlängert.

[*] Durch den Begriff Selbstorganisation sollen außerphysikalische Einflüsse ausgeschlossen werden.

Die Sequenz auf dem Zusatzstrang ändert sich durch zufällige Basenübertragungsfehler, und so findet eine Anpassung des Proteins an seinen funktionellen Platz statt. Wir rechnen vereinfachend damit, daß jedes Protein in ungefähr 100 Optimierungsschritten instruiert wird und zwischen jedem dieser Schritte gewartet werden muß, bis in der Population eine statistische Verteilung in der Besetzung der noch nicht instruierten Plätze von Aminosäuren vorliegt, was $1/W = 10^6$ Generationen pro Schritt und daher insgesamt $10^6 \times 10^2 = 10^8$ Generationen benötigt. Danach soll sich der DNA-Strang wiederum ein Stück von 10^3 Nucleotiden verlängern, und der Prozeß soll sich wiederholen. Die 10^3 Proteine erfordern also zur Instruktion etwa $10^8 \times 10^3 = 10^{11}$ Generationen. Wird mit einem Tag je Generation gerechnet, so entspricht das 10^8 Jahren. Diese Zeit ist klein gegen die irdgeschichtlich für den Prozeß verfügbare Zeit von etwa 10^9 Jahren.

Der Grund für diese Abschätzung war die Beantwortung der gestellten Frage, nicht eine genauere Berechnung des Zeitbedarfes für die Evolution einer Bakterie. Die Zeit könnte gut um eine Größenordnung kürzer sein, da wahrscheinlich nur etwa 100 Domänen statt 1000 Proteine unabhängig entwickelt werden mußten. Alle Proteine kann man sich aus einigen dieser etwa 100 Domänen aufgebaut denken; man nimmt an, daß sie sich durch Genduplikation entwickelt haben^[59].

2) *Die Wahrscheinlichkeit für die spontane Entstehung einfacher Systeme, die zu lebenden Systemen führen könnten, ist viel zu klein für eine physikalische Erklärung dieses Phänomens.*

Hier ist es wichtig, die Wahrscheinlichkeiten von sehr kleinen und detaillierten Schritten zu betrachten. Für eine kleine Zahl von größeren Schritten werden die Wahrscheinlichkeiten mikroskopisch klein. Man kann dies schon am einfachsten Fall des spontanen Erscheinens des ersten sich selbst replizierenden Stranges sehen, der aus Monomeren besteht, die zufällig verknüpft wurden.

Jedes Monomer muß den korrekten Zucker enthalten, der korrekt an eine Nucleinbase und eine Phosphatgruppe gebunden sein muß. Die Wahrscheinlichkeit, daß dies der Fall ist, beträgt etwa 1/100, oder etwa $(1/100)^{10} = 10^{-20}$ für einen Strang von zehn Monomeren. Dieser Wert ist innerhalb annehmbarer Grenzen, wie die frühere Diskussion zeigte. Für einen Strang von 50 Gliedern wäre die entsprechende Wahrscheinlichkeit jedoch $(1/100)^{50} = 10^{-100}$, eine Wahrscheinlichkeit, die so klein ist, daß das ganze Universum mit Strängen in einer Dichte von einem Strang pro nm^3 gefüllt werden müßte, um erwarten zu können, daß etwa einer der Stränge zufällig richtig ist. Das heißt, die Wahrscheinlichkeit, daß sich ein solcher Strang spontan hätte bilden können, ist für alle praktischen Zwecke gleich null. Die Überlegung zeigt, daß relativ große Schritte generell nicht stattfinden.

3) *Biologische Systeme verhalten sich in einer ganzheitlich zielorientierten Weise, die im Widerspruch zum Verhalten von Systemen steht, die den physikalischen Gesetzen gehorchen.*

In Wirklichkeit ergibt sich kein Widerspruch mit den Gesetzen der Physik, da das beschriebene Verhalten eine Folge

des Überlebens der betrachteten Systeme in einer Umgebung ist, in welcher ein Überleben schwierig sein kann, so daß immer wieder eine große Zahl von etwas weniger geeigneten Systemen ausgemerzt werden. Es ist das Resultat des stets gleichbleibenden Mechanismus der Evolution: Multiplikation, Mutation und Selektion.

Replikationsfehler sind in den meisten Fällen unvorteilhaft, aber in seltenen Fällen führen sie zu einer Verbesserung der Überlebenschancen der veränderten Form. Die besser an die Umwelt angepaßten Formen überleben; der beschriebene biologische Evolutionsprozeß ist somit ein Lernprozeß, eine immer weitergehende Adaptation an die Umwelt. Adaptation und Lernen sind jedoch ganzheitlich zielgerichtete Prozesse, die somit aus physikalischen Prinzipien ableitbar sind.

18. Schlußbemerkungen

Die in unseren Betrachtungen zum Ursprung des Lebens verwendete Methodik bezweckt die Überwindung der gedanklichen Schwierigkeiten, die sich ergeben, wenn man versucht, dieses erstaunliche Phänomen auf physikalischer Basis zu verstehen. Man darf nicht erwarten, daß die vielen kleinen Modellschritte, die wir betrachtet haben, den wirklich von der Natur verfolgten Weg beschreiben. Das angestrehte Ziel ist vielmehr, die grundsätzlichen Aspekte und Schwierigkeiten so greifbar wie möglich zu machen. Es ist sehr bemerkenswert, daß diese Methode es ermöglichte, die Entwicklung von Systemen, die einen genetischen Apparat besitzen, erfolgreich als Folge vieler kleiner plausibler Schritte zu beschreiben, die fast zwangsläufig auseinander hervorgehen. Alle diese Schritte haben Wahrscheinlichkeiten, die praktisch bei eins liegen, sofern genügend Zeit zur Verfügung steht. Ein besonders bemerkenswertes Ergebnis ist ein molekulares Modell für den Ur-Übersetzungsapparat. In manchen Details, etwa der Zugrundelegung von Adaptermolekülen in Haarnadelkonformation, ist das Modell identisch mit einem Modell, das vor einigen Jahren beschrieben wurde^[1], als viele der hier verwendeten experimentellen Tatsachen noch unbekannt waren.

Eingegangen am 17. Februar,
ergänzt am 3. April 1981 [A 354]

- [1] H. Kuhn, Angew. Chem. 84, 837 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 798 (1972).
- [2] H. Kuhn, J. Waser in W. Hoppe, W. Lohmann, H. Markl, H. Ziegler: Biophysik – Ein Lehrbuch, 2. Aufl., Springer, Heidelberg 1981.
- [3] H. Kuhn, D. Möbius, Angew. Chem. 83, 672 (1971); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 10, 620 (1971); D. Möbius, Acc. Chem. Res. 14, 63 (1981).
- [4] S. L. Miller, H. C. Urey, J. Oró, J. Mol. Evol. 9, 59 (1976).
- [5] G. Toupance, F. Rauling, R. Buwet, Origins Life 6, 83 (1975).
- [6] A. W. Schwartz in E. K. Duursma, R. Dawson: Marine Organic Chemistry, Elsevier, Amsterdam, im Druck, zit. nach A. Henderson-Sellers, A. W. Schwartz, Nature 287, 526 (1980).
- [7] J. Oró, Nature 191, 1193 (1961).
- [8] J. P. Ferris, J. E. Kuder, A. W. Catalano, Science 166, 765 (1969).
- [9] J. P. Ferris, P. C. Joshi, E. H. Edelson, J. G. Lawless, J. Mol. Evol. 11, 293 (1978).
- [10] J. P. Ferris, R. A. Sanchez, L. E. Orgel, J. Mol. Biol. 33, 693 (1968).
- [11] N. W. Gabel, C. Ponnampuruma, Nature 216, 453 (1967).
- [12] E. Anders, R. Hayatsu, M. H. Studier, Origins Life 5, 57 (1974).
- [13] S. L. Miller, L. E. Orgel: The Origins of Life on the Earth, Prentice Hall, Englewood Cliffs 1974.
- [14] W. D. Fuller, R. A. Sanchez, L. E. Orgel, J. Mol. Evol. 1, 249 (1972).
- [15] L. E. Orgel, R. Lohrmann, Acc. Chem. Res. 7, 368 (1974).
- [16] R. Lohrmann, L. E. Orgel, Nature 244, 418 (1973).
- [17] H. L. Sleeper, L. E. Orgel, J. Mol. Evol. 12, 357 (1979).
- [18] R. Lohrmann, L. E. Orgel, J. Mol. Evol. 12, 237 (1979).

- [19] *J. Ninio, L. E. Orgel, J. Mol. Evol.* 12, 91 (1978).
- [20] *H. L. Sleeper, R. Lohrmann, L. E. Orgel, J. Mol. Evol.* 13, 203 (1979).
- [21] *L. E. Orgel*, unveröffentlicht, zit. nach [22]; *R. Lohrmann, P. K. Bridson, L. E. Orgel, Science* 208, 1464 (1980).
- [22] *P. Schuster* in *H. Gut freund: Biochemical Evolution*, Cambridge University Press, Cambridge (U. K.) 1980.
- [23] *M. Paecht-Horowitz, J. Berger, A. Katchalsky, Nature* 228, 636 (1970).
- [24] *A. Katchalsky, Naturwissenschaften* 60, 215 (1973).
- [25] *M. Paecht-Horowitz, J. Mol. Evol.* 11, 101 (1978).
- [26] *K. Dose, H. Rauchfuss: Chemische Evolution und der Ursprung lebender Systeme*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1975.
- [27] *R. W. Kaplan: Der Ursprung des Lebens*, dtv/Thieme, Stuttgart, 2. Aufl. 1980.
- [28] *C. Ponnamperuma: Exobiology*, North-Holland, Amsterdam 1972.
- [29] *K. A. Kvenvolden, J. G. Lawless, C. Ponnamperuma, Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 68, 486 (1971).
- [30] *R. A. Kerr, Science* 210, 42 (1980).
- [31] *H. Wänke* in: *Evolution der Planetenatmosphären und des Lebens*, 2. Deutsche Forschungsgemeinschaft – Kolloquium über Planetenforschung, 1979, S. 198.
- [32] *E. Hefimann: Chromatography*, 2. Aufl., Reinhold Publ., New York 1967, S. 636 ff; *E. Stahl: Dünnschicht-Chromatographie*, 2. Aufl., Springer, Berlin 1967, S. 758 ff.
- [33] *A. Rich* et al., *Science* 179, 285 (1973).
- [34] *D. R. Kearns, R. G. Schulman, Acc. Chem. Res.* 7, 33 (1974).
- [35] *A. H. Wang, G. J. Quigley, F. J. Kolpak, J. L. Crawford, J. H. von Boom, G. van der Marel, A. Rich, Nature* 282, 680 (1979).
- [36] *H. Drew, T. Takano, S. Takano, K. Itakura, R. E. Dickerson, Nature* 286, 567 (1980).
- [37] *S. Arnott, R. Chadrasekaran, D. L. Birdsall, A. G. W. Leslie, R. L. Ratliff, Nature* 283, 743 (1980).
- [38] *F. M. Pohl, T. M. Jovin, J. Mol. Biol.* 67, 375 (1972).
- [39] *R. C. Hopkins, Science* 211, 289 (1981).
- [40] *J. C. W. Shepherd, J. Mol. Evol.*, in Druck; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, im Druck.
- [41] *M. Eigen, Max-Planck-Gesellschaft, Jahrbuch 1979, Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen, S. 17.*
- [42] *A. I. Oparin: The Chemical Origin of Life*, Charles C. Thomas, Springfield, Ill. 1964.
- [43] *C. W. Carter, J. Kraut, Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 71, 283 (1974); *G. M. Church, J. L. Sussmann, S. H. Kim, ibid.* 74, 1458 (1977); *W. F. Anderson, D. H. Ohlendorf, Y. Takeda, B. W. Matthews, Nature*, im Druck. Wir danken Dr. G. Eichele, Biozentrum der Universität Basel (Schweiz), daß er uns auf diese Veröffentlichungen aufmerksam machte.
- [44] *H. Kuhn, Ch. Kuhn, Origin Life* 9, 137 (1978).
- [45] *M. Eigen, P. Schuster, Naturwissenschaften* 64, 541 (1977); 65, 7, 341 (1978); *The Hypercycle, A Principle of Natural Selforganization*, Springer, Berlin 1979.
- [46] *F. H. Crick, S. Brenner, A. Klug, G. Pieczenik, Origins Life* 7, 389 (1976).
- [47] *A. Malzke, A. Barta, E. Küchler: On the Mechanism of Translocation: Relative Arrangement of tRNA and mRNA on the Ribosome*, im Druck, zit. nach [22].
- [48] *J. J. Hopfield, Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75, 4338 (1978).
- [49] *B. G. Barrell, B. F. C. Clark: Handbook of Nucleic Acid Sequences*, Joynson-Bruvvers Ltd., Oxford 1974.
- [50] *M. Sumper, R. Luze, Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72, 162 (1975); *B. Küppers, M. Sumper, ibid.* 72, 2630 (1975).
- [51] *E. Domingo, R. A. Flavell, Ch. Weissmann, Gene* 1, 3, 27 (1976).
- [52] *E. C. Cox, C. Yanofsky, Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 58, 1995 (1967).
- [53] *H. Kuhn, Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 80, 1209 (1976); in *H. Haken: Synergetics, a Workshop*, Springer, Heidelberg 1977, S. 200.
- [54] *C. E. Shannon, W. Weaver: The Mathematical Theory of Communication*, University of Illinois Press, Urbana 1949.
- [55] *O. Nicolis, I. Prigogine: Self-Organization in Nonequilibrium Systems*, Wiley-Interscience, New York 1977, Kap. 7.
- [56] *M. Eigen, Naturwissenschaften* 58, 465 (1971).
- [57] *R. Riedl: Biologie der Erkenntnis*, 2. Aufl., Parey, Berlin 1980.
- [58] *M. Eigen, Angew. Chem.* 93, 221 (1981); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20, 233 (1981).
- [59] *G. Schulz, Angew. Chem.* 93, 143 (1981); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20, 143 (1981).
- [60] Im methylierten Polynukleotid Poly(dG-m⁵dC) erfolgt der Übergang in die Linkshelix bei Mg²⁺-Konzentrationen, die um drei Größenordnungen niedriger sind als bei nicht methylierten Polymeren, also unter üblichen physiologischen Bedingungen (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78, 1619 (1981)).

Benzvalen – Eigenschaften und Synthesepotential

Von Manfred Christl^[*]

Professor Siegfried Hünig zum 60. Geburtstag gewidmet

Dank der von Katz et al. ausgearbeiteten ergiebigen Synthese ist Benzvalen heute nicht nur das am besten untersuchte Valenzisomer des Benzols, sondern auch eines der am leichtesten herstellbaren Bicyclo[1.1.0]butan-Derivate. In dem hochgespannten Kohlenwasserstoff verleiht die Wechselwirkung des σ -Systems mit der Doppelbindung dieser eine außerordentliche Reaktivität; Benzvalen zählt – was die Umsetzung mit elektronenarmen Substraten betrifft – zu den reaktivsten Olefinen. Darüber hinaus ist es difunktionell, da nach einer Addition an das π -System die Ringspannung des σ -Systems die Triebkraft für Umlagerungs- oder weitere Anlagerungsreaktionen bereitstellt. Der Fortschrittsbericht faßt zunächst die zum Teil ungewöhnlichen spektroskopischen Eigenschaften des Benzvalens zusammen und behandelt dann dessen Reaktivität. Dabei wird auch die Chemie der Folgeprodukte diskutiert, um zu zeigen, daß Benzvalen und seine Derivate als Bausteine bei der Synthese organischer Verbindungen Bedeutung haben. Am Ende findet sich eine Zusammenstellung substituierter Benzvalene.

1. Einleitung

Drei Voraussetzungen sind notwendig, damit eine Verbindung beim forschenden Chemiker überdurchschnittliche Neugierde weckt: sie muß gut zugänglich sein, sich durch eine hohe Reaktivität auszeichnen, und die Produkte ihrer

Umsetzungen müssen wiederum interessante Eigenschaften aufweisen. Cyclooctatetraen und Norbornen gehören gewiß zum Kreis jener Verbindungen, die diese Bedingungen erfüllen, und auch Benzvalen (1) kann mit Fug und Recht dazugezählt werden.

Nachdem bereits die substituierten Derivate (243)^[1] und (245)^[2] (Abschnitt 4) bekannt geworden waren, identifizierten Wilzbach, Ritscher und Kaplan^[3] 1967 Benzvalen (1) als Photoprodukt von Benzol. Schon vier Jahre später veröffent-

[*] Prof. Dr. M. Christl
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-8700 Würzburg