



---

## Symposium Evolution in Biologie und Technik

Gemeinsame wissenschaftliche Sitzung der Mathematisch-naturwissenschaftlichen, Biowissenschaftlich-medizinischen und der Technikwissenschaftlichen Klasse am 13. Februar 1998

In: Berichte und Abhandlungen / Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (vormals Preußische Akademie der Wissenschaften) ; 6.1999, S. [165]-215

Persistent Identifier: urn:nbn:de:kobv:b4-opus4-31833

---

Die vorliegende Datei wird Ihnen von der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften unter einer Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (cc by-nc-sa 4.0) Licence zur Verfügung gestellt.



**Symposium**  
**Evolution in Biologie und Technik**

**Gemeinsame wissenschaftliche Sitzung**  
**der Mathematisch-naturwissenschaftlichen,**  
**Biowissenschaftlich-medizinischen und der**  
**Technikwissenschaftlichen Klasse**  
**am 13. Februar 1998**



# Einführung

Am 13. Februar 1998 veranstaltete die Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften im Rahmen einer gemeinsamen wissenschaftlichen Sitzung der Mathematisch-naturwissenschaftlichen, Technikwissenschaftlichen und der Bio-wissenschaftlich-medizinischen Klasse ein Symposium zum Thema „Evolution in Biologie und Technik“.

Die aus diesem Anlaß gehaltenen Vorträge wollten vor allem der Frage nach der formalen und möglicherweise mechanistischen Korrespondenz von biologischer Evolution und technischer Entwicklung nachgehen.

Sie sind mit Ausnahme des Vortrages von Ingo Rechenberg (Evolution und Optimierung), der von der Publikation seines Beitrages Abstand nahm, nachfolgend abgedruckt.



Alfred Gierer

## Initiation neuer Richtungen biologischer Evolution und technischer Entwicklung

Die biologische Evolution führt ebenso wie die technische Entwicklung zu neuen Funktionen auf der Basis der jeweils vorhandenen. Sowohl Unterschiede als auch Ähnlichkeiten zwischen beiden Bereichen sind unübersehbar, und Vergleiche vermögen zum Verständnis beider Arten der Entwicklung beizutragen. Es ist erstaunlich, wie weit man mit dem Prinzip 'Versuch und Irrtum', 'Zufall und Auswahl', das die biologische Evolution beherrscht, auch in der Technik kommt, zumal wenn man eine intelligente Evolutionsstrategie anwendet. Besonders bemerkenswert ist es, wie biologische Evidenz, etwa über den Vogelflug, zu technischen Entwicklungen, in diesem Fall des Flugzeugs, beitragen konnte. Umgekehrt erhellen Erkenntnisse der Technik Funktionsweisen in der Biologie, zum Beispiel, was die elektrische Signalverarbeitung im Nervensystem angeht. Darüber hinaus ist aber auch an die Möglichkeit zu denken, daß Erkenntnisse der Technikgeschichte etwas zu Theorien der biologischen Evolution beitragen könnten, zumindest aber eine gewisse Offenheit gegenüber Denkmöglichkeiten nahelegen, welche in der innerbiologischen Diskussion relativ wenig beachtet werden. Um diesen letzteren Aspekt geht es hier in meinem Vortrag.

Biologische Evolution beruht auf zufälligen Genänderungen in Verbindung mit Selektion nach Kriterien der 'Fitness', welche die Chance bemißt, Nachkommen zu erzeugen, die ihrerseits reproduktionsfähig sind. Phänotypisch verläuft Evolution in vielen kleinen Schritten. Deswegen wird sie nicht selten einfach als Akkumulation quantitativer Änderungen aufgefaßt, die fast von selbst zur 'Emergenz' von Eigenschaften ohne Beteiligung qualitativer Richtungsentscheidungen führt. Dies ist aber nicht zwingend, nicht einmal immer plausibel; der Vergleich mit technischen Innovationen bestärkt Zweifel an solchen Extremformen eines kontinuierlichen Gradualismus, und das betrifft nicht zuletzt die Evolution biologisch angelegter Fähigkeiten des modernen Menschentyps.

Um diesen Gedanken zu begründen, werde ich zunächst die genetische Steuerung der Embryonalentwicklung des Gehirns besprechen, denn es sind die daran beteiligten Regelprozesse, die für die Evolution des Menschen eine ganz wesentliche Rolle gespielt haben dürften. Weiterhin möchte ich kurz auf Beziehungen zwischen Struktur und Funktion des neuronalen Netzwerks in Zusammenhang mit allgemeinen Fähigkeiten des modernen Menschentyps wie Selbstrepräsentation, strategisches Denken, kognitionsgestützte Empathie eingehen. Schließlich möchte ich die Hypothese begründen, daß bestimmte Genänderungen als richtungsinnovative Auslöser für die Evolution allgemeiner menschlicher Fähigkeiten wesentlich waren.

### *Entwicklung des Nervensystems*

Das Genom des Menschen und der höheren Tiere besteht aus Kettenmolekülen der Erbsubstanz DNS mit Ketten aus einigen Milliarden Nukleotiden, von denen es vier verschiedene Typen gibt. In den Sequenzen der Nukleotidbausteine liegt in wesentlichen Zügen die Information zum Aufbau des Organismus bei der embryonalen Entwicklung, die des Gehirns eingeschlossen. Im Genom gibt es an die hunderttausend Gene; wieviele davon mit der Konstruktion des Gehirns befaßt sind, weiß man nicht, vielleicht zehntausend. In jedem Zelltyp ist nur ein Teil der Gene aktiv. Die Genbereiche, in denen jeweils ein bestimmtes Protein kodiert wird, sind von nichtkodierenden Abschnitten unterbrochen und flankiert, darunter solchen, die an der Regelung der Genexpression beteiligt sind. Sie enthalten Bindungsstellen für Regelproteine, und die Bindung an Regelproteine bestimmt in aktivierender oder inhibierender Weise die Regelung der Expression des entsprechenden Gens. Die Synthese von Regelproteinen wird ihrerseits durch Regelproteine geregelt (Abb. 1). Die entsprechenden Gene bilden ein Netzwerk der Regelung. Es läßt sich als Matrix darstellen, welche die Parameter eines Systems gekoppelter Differentialgleichungen enthält. Solche Systeme können verschiedene stabile Zustände einnehmen; Zustände, die verschiedenen Differenzierungszuständen von Zellen ein und desselben Organismus mit ein und demselben Genom entsprechen, in denen aber jeweils verschiedene Kombinationen von Regelproteinen gebildet werden. Die Regelbereiche vieler weiterer Gene reagieren auf den Satz von Regelproteinen, die den jeweiligen Differenzierungszustand charakterisieren. Sie können daher als eine Art von Mikroprozessoren angesehen werden, die die in der Kombination von Regelproteinen enthaltenen Informationen über Zellzustand, Entwicklungsstadium und Position der Zellen im Gewebe in spezifische Aktivierungen der Gene der Zelle und in die Synthese der entsprechenden Proteine umsetzen (siehe Alberts et al. 1994; Arnone et al. 1997).

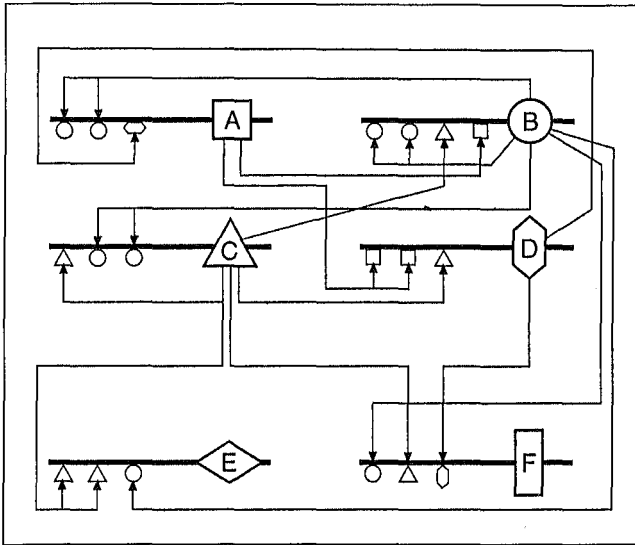


Abb. 1

Das Genom enthält neben Bereichen, die die Struktur von Proteinen kodieren (große Symbole mit Buchstaben A, B, ...), Regelbereiche mit Bindungsstellen für die Regelproteine  $\square$ ,  $\Delta$ ,  $\circ$ , ... die aktivierend oder inhibierend auf die Expression der Gene wirken. Auch die Synthese der Regelproteine selbst wird durch direkte (C) und indirekte Rückwirkungen der Proteine auf ihre eigene Synthese (A–D) geregelt. Dies ermöglicht verschiedene stabile Zustände der Differenzierung, für die jeweils bestimmte Kombinationen synthetisierter Regelproteine charakteristisch sind. Diese wiederum aktivieren beziehungsweise inhibieren die Expression einer Vielzahl weiterer Gene (E, F). Deren Regelbereiche können als eine Art von Mikroprozessoren der Information über Zelltyp, Stadium und Position der Entwicklung angesehen werden, die in der jeweiligen Kombination von Regelproteinen enthalten sind.

Entwicklung des Organismus impliziert die raum-zeitliche Ordnung solcher Zelldifferenzierung. Geordnet wird sie unter anderem durch räumliche Signale, besonders durch gradierte Verteilungen, die nach dem Prinzip der Meilensteine der alten Römer bzw. der Reihen- und Sitznummern im Theater Zellen in verschiedenen Bereichen des Organismus bzw. des einzelnen Organs quantitativ verschiedene Signale geben. Solche positionsabhängigen Signale können quantitativ, aber auch – aufgrund von Schwellwertmechanismen – qualitativ verschiedene Differenzierungen auslösen, so daß ein räumlich geordneter Organismus entsteht. Eine Vielzahl von Regelprozessen sind daran beteiligt. Dabei spielen Vorgänge der Induktion und Signaltransduktion sowie Veränderungen des Cytoskeletts eine wesentliche



Rolle. Die Neubildung räumlicher Ordnung in jeder Generation ist in sich eines der interessantesten Probleme der Entwicklungsbiologie, das ich in einem anderen Sitzungsvortrag der Akademie dargestellt hatte, auf den ich hier verweisen möchte (Gierer 1997).

All dies gilt nicht zuletzt für das Nervensystem, auch für die Großhirnrinde des menschlichen Gehirns. Sie ist die gefaltete Struktur grauer Zellen, die jeder von Gehirnmodellen des Menschen kennt. Die Großhirnrinde ist eine geschichtete Struktur von einigen Millimetern Dicke, die aus circa sechs Zell- und Faserschichten besteht. Ihre Gesamtfläche umfaßt – aufgefaltet gedacht – ungefähr ein sechstel Quadratmeter und ist in etwa achtzig Funktionsareale unterteilt, die ihrerseits in vielen Fällen aus Unterbereichen bestehen (Braitenberg und Schüz 1991; Abb. 2). Sie enthält etwa zwanzig Milliarden Nervenzellen. Über teils kürzere, teils längere Fortsätze ist jede Zelle in der Regel mit vielen anderen Zellen verbunden. Insgesamt durchziehen hunderttausende von Kilometern leitender Verbindungen unser Gehirn. Es gibt zahlreiche Verknüpfungen zwischen Nervenzellen innerhalb des jeweiligen Areals und Fernverbindungen zwischen Funktionsarealen (Abb. 3). Es sind diese Vernetzungen, die in wesentlichen Zügen funktionelle Eigenschaften des Nervensystems bestimmen.

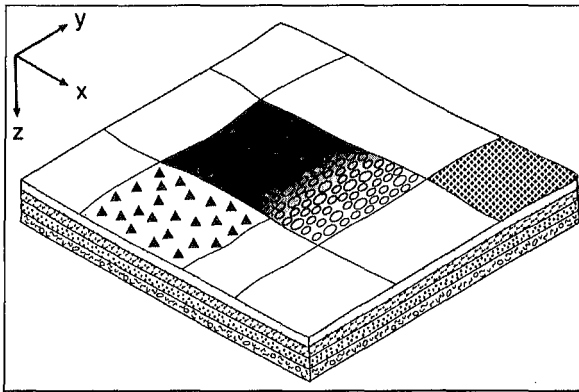


Abb. 2

Die menschliche Großhirnrinde, die aus etwa sechs Zell- und Faserschichten besteht, entspricht aufgefaltet einer Fläche von etwa einem sechstel Quadratmeter und ist in eine größere Anzahl verschiedener Funktionsbereiche unterteilt, wie es die Abbildung ausschnittsweise und sehr schematisch darstellt. Die Funktionsbereiche selbst sind oft modular organisiert (z. B. ▲▲▲ ...). An der Zielfindung von Axonen bei der neuronalen Verschaltung sind vermutlich quantitativ gradierte (schattiert gezeichnete) Verteilungen von Molekülen beteiligt, die in Analogie zu Reihen- und Sitznumerierungen im Theater Positionen innerhalb von Funktionsbereichen charakterisieren.

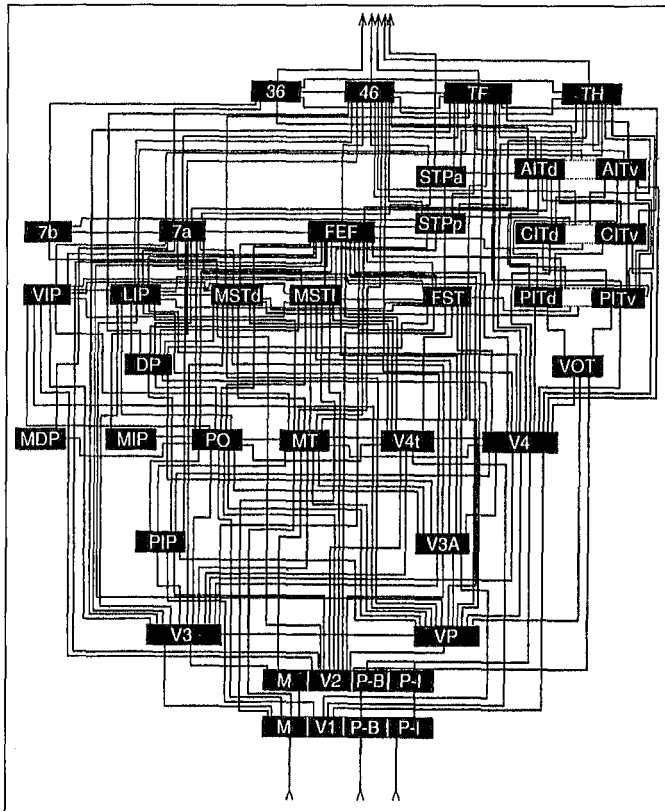


Abb. 3

Neuronale Verbindungen gibt es innerhalb und zwischen Funktionsbereichen. Die Abbildung zeigt schematisch Verknüpfungen zwischen Bereichen des Sehsystems der Hirnrinde. Die meisten gezeichneten Verbindungen wirken in beiden Richtungen.

Nicht jedes Areal ist mit jedem verbunden, aber es gibt auch keine Konvergenz zu zentralen Schaltstellen. Die Abbildung ist adaptiert nach Singer (1995).

Die neuronalen Verbindungen entstehen zum Teil durch genetisch bestimmte Vorgänge in Frühstadien der Entwicklung. Die besprochenen Regelmechanismen der Gene bewirken quantitativ und qualitativ regulierte stadien-, zelltyp- und positionsabhängige Synthese von Proteinen in den Neuronen. Diese Proteine wiederum sind während des Wachstums der Nervenfortsätze an den Wechselwirkungen mit dem umgebenden Gewebe, insbesondere auch mit anderen Nervenzellen beteiligt und bestimmen dabei die Navigation der Wachstumsspitze von Nervenfortsätzen in Richtung auf Zielbereiche und Zielzellen, mit denen dann Verschaltungen erfol-

gen. Dem folgen oft in späteren Phasen aktivitätsabhängige Prozesse der Selbstorganisation. So entsteht zum Beispiel in bestimmten Sehsystemen von Gehirnen eine streifenförmige Ausbildung von Projektionen aus dem linken und dem rechten Auge, und diese Streifenbildung erfordert elektrische Aktivität, die im Nervensystem selbst generiert wird. Ob, wann und wo sie erfolgt und wie breit die Streifen im Normalfall werden, ist aber durch die genetisch festgelegten Randbedingungen des Prozesses bestimmt. Gene lenken letzten Endes, wie indirekt auch immer, in wesentlichen Zügen die Ausbildung des neuronalen Netzwerkes.

Die Evolution des Gehirns beruht vermutlich zu einem wesentlichen Teil auf Genänderungen in Regelbereichen des Genoms. Viele Ergebnisse der Entwicklungs-genetik zeigen hierarchische und kombinatorische Merkmale des Systems der Genregulierung. Genetische Veränderungen, die der Evolution zugrundeliegen, können einzelne Nukleotide und kürzere Sequenzen, aber auch weitere Strecken des Genoms betreffen. Eine Schlüsselrolle spielen Duplikationen und Transpositionen größerer Genabschnitte. Nach einer Duplikation kann ein Abschnitt weiterhin die alte Funktion ausüben, der andere weiter mutieren und neue Funktionen annehmen. Betreffen solche Vorgänge einen proteinkodierenden Bereich, so entsteht schließlich aus einem Protein eine 'Familie' verwandter Proteine. Werden hingegen regulatorische Bereiche aus einem Bereich des Genoms in einen anderen versetzt, so werden Proteinsynthesen nach neuen Regeln in verändertem Kontext aktiviert. Sie werden in anderen Kombinationen, in anderen Entwicklungsstadien und in anderen räumlichen Mustern gebildet. Dies kann besonders auch die Verschaltung des neuronalen Netzwerkes betreffen, und zwar nicht nur an einzelnen Stellen, sondern über größere Bereiche hinweg. Die Beziehung zwischen dem Netz der Genregulierung einerseits und dem neuronalen Netzwerk andererseits ist allerdings komplex, aber sie zeigt doch eine innere Ordnung. Einzelne Gene kodieren zwar nicht einzelne Nervenverbindungen, sie haben aber auch nicht unbestimmte und diffuse Auswirkungen. Wie sich – unter anderem – an Mutanten des Sehsystems zeigte, führt eine genetische Veränderung in der Regel zu einem definierten Satz von Auswirkungen auf die Entwicklung des Nervensystems, die verschiedene Bereiche und Verbindungen betreffen (Baier et al. 1997).

*Evolution höherer menschlicher Fähigkeiten:  
kognitionsgestützte Empathie als Beispiel*

Unter diesen Aspekten stellt sich die Frage, wie die höheren Fähigkeiten des menschlichen Gehirns in der Evolution zustande gekommen sind. Wurden sie durch spezifische, eher seltene Neukombinationen vorhandener Genbereiche eingeleitet, denen sich viele weitere Schritte anschlossen, oder kamen sie ausschließ-

lich durch die graduelle Akkumulation von im Grunde gleichberechtigten, quantitativen Schritten genetischer Veränderungen zustande, ohne daß dabei ein Anfangsprozeß qualitativ ausgezeichnet wäre? Logisch ist beides denkbar. Zugunsten einer reinen Akkumulationstheorie ließe sich anführen, daß einzelne Funktionsbereiche des Gehirns zwar nicht direkt mit jedem anderen verbunden sind, daß aber doch über eine Zwischenstation praktisch jedes Areal von jedem anderen durch Nervenverbindungen erreichbar ist. Deswegen können wesentlich veränderte Netzwerkeigenschaften durchaus durch ausschließlich graduelle Verstärkungen und Veränderungen vorhandener Verbindungen entstehen. Dies ist aber nicht der einzig denkbare und vermutlich nicht immer der effizienteste und deshalb von der Evolution bevorzugte Weg. Die Verdoppelungen, Neukombinationen und Translokationen von Genabschnitten, die die Molekularbiologie aufzeigt, sind auf der genetischen Ebene jeweils singuläre Vorgänge, auch wenn ihre unmittelbaren Auswirkungen gering sind und erst durch viele weitere Mutationen verstärkt werden. In Millionen Individuen und vielen Tausenden von Generationen hat jeder Regelbereich des Genoms die Chance, mit zahlreichen anderen Regelbereichen verknüpft zu werden. Dabei kommen hochspezifische, pro Individuum gerechnet sehr unwahrscheinliche Kombinationen von Subroutinen der Genregulation vor, die an der Entwicklung des neuralen Netzwerkes beteiligt sind. Einige davon, so die Hypothese, könnten sozusagen neue algorithmische Eigenschaften der Genregulation ergeben, die ihrerseits neue Netzwerkmerkmale mit innovativen Funktionen des Nervensystems erzeugen könnten: Ansätze für neue allgemeine Fähigkeiten der Informationsverarbeitung, vielleicht mit sehr kleinen Anfangsauswirkungen auf die Fitness, die dann durch viele weitere, sich akkumulierende quantitative Schritte zu größerer Effizienz verstärkt werden.

Dies könnte nicht zuletzt für die Evolution spezifisch menschlicher Gehirnfähigkeiten gelten. Menschen unterscheiden sich von höheren Tieren durch sehr allgemeine Fähigkeiten, die auf eine so gut wie unbegrenzte Vielfalt von Situationen anwendbar sind. Dazu gehört die Sprache mit einem so reichhaltigen Vokabular, daß man damit fast alles ausdrücken kann; die Repräsentation der Person im eigenen Gehirn, die eine Grundlage des strategischen Denkens bildet, indem sie vielfältige Szenarien für die Zukunft gegeneinander abzuwägen ermöglicht; dazu gehört die Fähigkeit zu kognitionsgestützter Empathie (siehe z. B. Eisenberg, 1986; Miller et al., 1991), die Mitempfinden nicht nur für gegenwärtige Befindlichkeiten, sondern auch in bezug auf Hoffnungen und Ängste für Szenarien der Zukunft erlaubt. Ansätze zu solchen Fähigkeiten sind zwar auch in höheren Tieren zu finden, aber ihre Generalisierung ist eine spezifisch menschliche Eigenschaft; sie ist also Produkt der biologischen Evolution des Menschen. Sie sind im menschlichen Genom angelegt und der ganzen heutigen Menschheit gemeinsam. Diese Fähigkeiten sind entscheidende Voraussetzungen der Kulturgeschichte und der kultu-

rellen Differenzierung, die selbst nicht mehr auf Genänderungen, sondern auf Traditionen und ihrer Entwicklung in menschlichen Gesellschaften beruht.

Die ganze heutige Menschheit, die durch die Eigendynamik der Kulturgeschichte charakterisiert ist, stammt vermutlich biologisch von einer kleinen Gruppe ab, die vor ungefähr zweihunderttausend Jahren in Afrika gelebt hat. Wann die allgemeinen Fähigkeiten des modernen Menschentyps biologisch im einzelnen entstanden sind, wissen wir nicht. Es ist aber nicht unwahrscheinlich, daß die Generalisierung, die spezifisch menschlichen Fähigkeiten zugrundeliegt, mit der Entstehung des modernen Menschentyps vor vielleicht 200.000 Jahren zusammenhängt und eben dadurch die Selektionsvorteile erzeugt hat, die schließlich zur Verdrängung aller anderen Menschenarten auf der Erde – zuletzt des Neandertalers in Europa vor 30.000 Jahren – geführt hat. Die folgenden Überlegungen würden dem entsprechen, sind aber von einer derartigen zeitlichen Zuordnung nicht zwingend abhängig.

Evolutionsbiologisch betrachtet, entstehen genetisch angelegte Fähigkeiten dann, wenn sie der biologischen Fitness dienen, wenn sie also die Reproduktionschancen von Trägern entsprechender Gene erhöhen. In diesem Sinne ist die Fähigkeit zur Selbstrepräsentation der Person im Gehirn als Fitnessvorteil zu verstehen, denn sie erlaubt den Vergleich unterschiedlicher, die eigene Person betreffende Szenarien in der Zukunft und ermöglicht dadurch strategisches Denken. Strategisches Denken erfordert aber auch Prognosen über das Verhalten anderer. Dafür gibt es verschiedene Möglichkeiten: Man kann aus dem Verhalten anderer in der Vergangenheit lernen, wie sie sich mit einiger Wahrscheinlichkeit in Zukunft verhalten werden. Man kann sich aber auch in die Lage der anderen hineinversetzen und deren Emotionen nachvollziehen, um zu bestimmen, wie man sich dann selbst verhalten würde. Empathie erhöht somit die Qualität strategischen Denkens und dadurch die eigene Fitness. Deshalb, so darf man vermuten, ist die Fähigkeit menschlicher, kognitionsgestützter Empathie entstanden – als eine Art Nebenprodukt der Evolution des strategischen Denkens. Mitgeliefert wurde aber das Mitleid, und die Tendenz zu dessen Linderung motiviert helfendes, kooperatives, altruistisches Verhalten. Evolutionsbiologisch ist also die Entstehung der Empathiefähigkeit des denkenden Menschen durchaus einsichtig, obwohl sie von Dispositionen zu altruistischem Verhalten begleitet ist, die – für sich betrachtet – die individuelle Fitness erniedrigen. Sie erscheint als eine unabhängige Quelle kooperativen Verhaltens, zusätzlich zu den beiden Standardursachen, deren evolutionsbiologische Erklärung in jedem Sachbuch zum Thema Biologie und Altruismus abgehandelt werden: Zum einen die Hilfe unter Verwandten (Hamilton 1964; Maynard-Smith 1964) – wenn ich Verwandten helfe, unterstütze ich dadurch die Vermehrung eigener Gene, selbst wenn diese Unterstützung auf Kosten der eigenen Reproduktionschancen geht; zum anderen der sogenannte 'reziproke Altruismus', 'wie Du mir,

so ich Dir' (Trivers 1971; Axelrod und Hamilton 1981), dessen evolutionsbiologische Stabilität mit Hilfe der mathematischen Spieltheorie eingehend untersucht wurde.

Empathie entspricht, formal betrachtet, einer Verknüpfung der Repräsentation von Merkmalen und Situationen anderer mit dem jeweils eigenen Gefühlssystem im Nervensystem. Die Evolution dieser Fähigkeit könnte durch die Kombination bestimmter Subroutinen der Genregulation – zumal in der oberen Hierarchieebene der an der neuralen Entwicklung beteiligten Regelgene – eingeleitet worden sein (Gierer 1998); und zwar, so die Hypothese, durch eine Kombination, die im neuralen Netzwerk Fähigkeiten zur Selbstrepräsentation auf Fremdrepräsentationen erweiterte, welche – ähnlich wie die Selbstrepräsentationen – mit dem jeweils eigenen Gefühlssystem verbunden wurden oder blieben. Fitnessvorteile durch die Verbesserung des strategischen Denkens dürften anfangs klein gewesen sein und wurden erst durch viele weitere Mutationen ausgebildet und verstärkt, durchaus im Einklang mit der evolutionsbiologischen Grundauffassung, phänotypisch erfolge die Evolution durchweg in kleinen Schritten; aber auf der Genebene ist gemäß dieser Vorstellung eben doch diejenige Veränderung ausgezeichnet, die spezifisch die Evolution einer innovativen Fähigkeit einleitet.

Ein tieferes Verständnis solcher Vorgänge erfordert allerdings weitergehende Forschungen über die Beziehung, die dem Verhältnis von Genotyp und Phenotyp der Gehirnentwicklung zugrunde liegen, das heißt, über die Beziehung zwischen der inneren Ordnung des Netzes der dabei beteiligten Genregulation einerseits und des Netzwerkes der Neuronen im Gehirn andererseits.

Die Vermutung über Schlüsselrollen von Initiationen neuer Richtungen und die Unvollständigkeit reiner Akkumulationstheorien zur Erklärung der Evolution allgemeiner menschlicher Fähigkeiten möchte ich nun durch vergleichbare Einsichten aus der Technikgeschichte sowie durch Ansätze übergeordneter Konzepte stützen, die sowohl auf die Biologie als auch auf die Technik anwendbar sein sollten.

### *Vergleich biologischer und technischer Entwicklung: Initiation neuer Entwicklungsrichtungen*

Im Vergleich biologischer Evolution und technischer Entwicklung sind zunächst Unterschiede zu benennen: Neben den verschiedenen Geschwindigkeiten und der beherrschenden Rolle von Zufall und Selektion in der Biologie im Gegensatz zu zielgerichtetem Denken technischer Erfinder sind es in erster Linie die zuvor erwähnten, im Vergleich zur Technik sehr indirekten Wege, die in der Biologie von der Auslösung von Genänderungen bis zur phänotypischen Auswirkung im Organismus führen. Dies gilt insbesondere für die Begründung und Erweiterung all-

gemeiner Gehirnfähigkeiten als Folge von Genänderungen, die die Entwicklung des neuronalen Netzwerkes betreffen. Trotz aller Verschiedenheit der Mechanismen sind aber auch Ähnlichkeiten zwischen biologischer und technischer Entwicklung eindrucksvoll. Dies zeigt sich besonders, wenn man technische Entwicklung mit Hilfe einer Innovationstheorie erfaßt, welche Innovation nicht als Konzeption neuer Ideen im Kopf von Erfindern, sondern als deren Implementation im Markt betrachtet. Ökonomischer Gewinn entspricht dann in etwa genetischer Fitness, die Ausbreitung einer Technologie im Markt, gemessen als Marktanteil, formal der Ausbreitung neuer genetischer Merkmale in der Population. Marktnischen spielen eine ähnliche Rolle wie ökologische Nischen, und es gibt synergetische Wirkungen sehr verschiedener technischer Entwicklungen ebenso, wie es Koevolution verschiedener Organismen – aber auch verschiedene Merkmale eines Organismus – in der Biologie gibt.

Für die biologische Evolution menschlicher Gehirnfähigkeiten spielen Selbst- und Rückbezüge eine wesentliche Rolle. Auch in der Technikgeschichte waren Erfindungen und Entwicklungen mit diesen formalen Eigenschaften ganz wesentlich. Ein Beispiel ist die Erfindung des Dynamos: Elektrizität erzeugt Magnetismus, Magnetismus erlaubt die Erzeugung von Elektrizität. Im elektrischen Generator erzeugt Elektrizität das Magnetfeld selbst, das für die Erzeugung der Elektrizität erforderlich ist. Ein anderes Beispiel ist das Düsenaggregat, das die für den Antrieb erforderliche verdichtete Luft selbst komprimiert. Derartige rück- und selbstbezügliche Prozesse sind zwar leicht zu benennen, aber in Wirklichkeit anfällig gegen Disfunktionen und Instabilitäten und daher doch nur in subtil konstruierten Anordnungen zu verwirklichen. Ähnliches dürfte für die Evolution von Selbstrepräsentationen im Gehirn gelten, in denen wirkliche und mögliche Merkmale des Organismus, mentale Zustände und Emotionen nicht ausgeschlossen, repräsentiert sind, und zwar in guter Näherung und nicht allzu anfällig gegen Widersprüche: Nur so ermöglichen sie strategisches Denken.

Von besonderer Bedeutung für biologische wie technische Entwicklung sind Begründungen neuer Entwicklungsrichtungen durch die Kombination und Verbesserung bestehender Teilsysteme für neue Funktionen. Als technikhistorisches Beispiel soll hier zunächst die Dampfschiffahrt dienen.

Die Dampfmaschine wurde im 18. Jahrhundert als landgestützte Maschine, vorwiegend für den Bergwerksbetrieb, entwickelt und vervollkommenet, bis hin zu Watts für viele Zwecke anwendbare, selbstregelnde Konstruktion. Die Idee, Dampfmaschinen auf Schiffen einzusetzen, geht eigentlich bis in das 17. Jahrhundert zurück, und es gab nicht wenige, aber ökonomisch durchweg erfolglose Versuche in dieser Richtung. Der Erfolg einer solchen Kombination konnte sich erst einstellen, als die Komponenten, zumal die Dampfmaschine, einen hohen Grad technischer Reife erreicht hatten. Um die Wende zum 19. Jahrhundert konstruierte Symington

ein Dampfschiff, das trotz seines plumpen Zahnstangenantriebs ziemlich gut funktionierte, bis Umweltschützer seinen Einsatz in schottischen Kanälen unterbanden. Fulton hatte Symingtons Schiff gesehen und beschloß nun, eine noch bessere Version zu verwirklichen: Mit Watts Dampfmaschine, mit einem gut überdachten Schaufelradantrieb, auf einem fortschrittlich konzipierten Schiffskörper. So entstand 1807 die 'Clermont' (Abb. 4a), die den Hudson-River zwischen New York und Albany befahren sollte. Der Hohn und Spott der Zuschauer beim ersten Fahrversuch schlug schnell in Jubel um, als die Technik wider Erwarten funktionierte. Das Schiff bediente die Hudson-Strecke viele Jahre mit ökonomischem Erfolg. Als eigentliches Anwendungsfeld der frühen Dampfschiffahrt wurde aber schon von Fulton von vornherein der Mississippi angesehen. Die ersten Schiffe dort waren der 'Clermont' ähnlich; die Folgeentwicklung führte über eine Phase vieler Unfälle – in 15 Jahren 35 Kesselexplosionen mit 250 Toten – in der Mitte des 19. Jahrhunderts zu den bekannten mehrstöckigen Flußdampfern mit dem riesigen Heckschaufelrad. Auch in Europa breitete sich die Dampfschiffahrt bald aus. 1816 befuhr das erste in Deutschland gebaute Dampfschiff, die 'Prinzessin Charlotte von Preussen', die Strecke vom Schloß Bellevue in Berlin nach Potsdam.

Die Ozeanschiffahrt mit Dampfschiffen begann 1819 mit der Überquerung des Atlantik durch die 'Savannah', wobei die Dampfmaschine aber nur über kürzere Zeiträume während der langen Überfahrt lief. Die Dampfschiffahrt ermutigte in der Folge die Inkorporation weiterer qualitativer Neuerungen – eiserner Schiffsrumpf, Antrieb durch Schiffsschrauben. Die Schiffsschraube hat dabei eine längere Vorgeschichte, in der auch Arbeiten von Johann Albert Euler als Mitglied der königlich-preußischen Akademie der Wissenschaften zwischen 1762 und 1773 eine Rolle spielten; ökonomischen Sinn ergab sie jedoch erst in der Verbindung mit dem Dampfschiff. Das erste Schiff, das Dampfmaschine, eisernen Schiffsrumpf und Schiffsschraubenantrieb kombinierte, war die 1845 in Dienst gestellte 'Great Britain' (Abb. 4b). Über die Jahrhundertmitte hinaus erfolgte aber auch eine erstaunliche Weiterentwicklung der Segelschiffe vom plumpen Frachter zum schnellen, schlanken Clipper mit riesigen Segelflächen (Abb. 4c), und erst um 1880 herum hatte schließlich die Dampfschiffahrt die Segelschiffahrt auf den Ozeanen an Bedeutung eingeholt. Eine große Rolle spielte dabei der Ausbau von Häfen, die das Bunkern von Kohle erlaubten und der Bau des Suezkanals, der ohne Dampfschiffahrt kaum denkbar gewesen wäre, der dann aber auch das 'Aus' für die Segelschiffahrt im Verkehr zwischen Europa und Asien einleitete.

Quantitativ zeigt die Dynamik der Ausbreitung der Dampfschiffahrt durchaus Merkmale, die an die Populationsgenetik – die Ausbreitung neuer vorteilhafter genetischer Merkmale in der Evolution – erinnern: Über den Anfang entscheidet eine komplexe, nicht immer leicht durchschaubare Kombination von Gegebenheiten (Adams 1996). Nach einem innovativen Beginn, dem sich unter Umständen



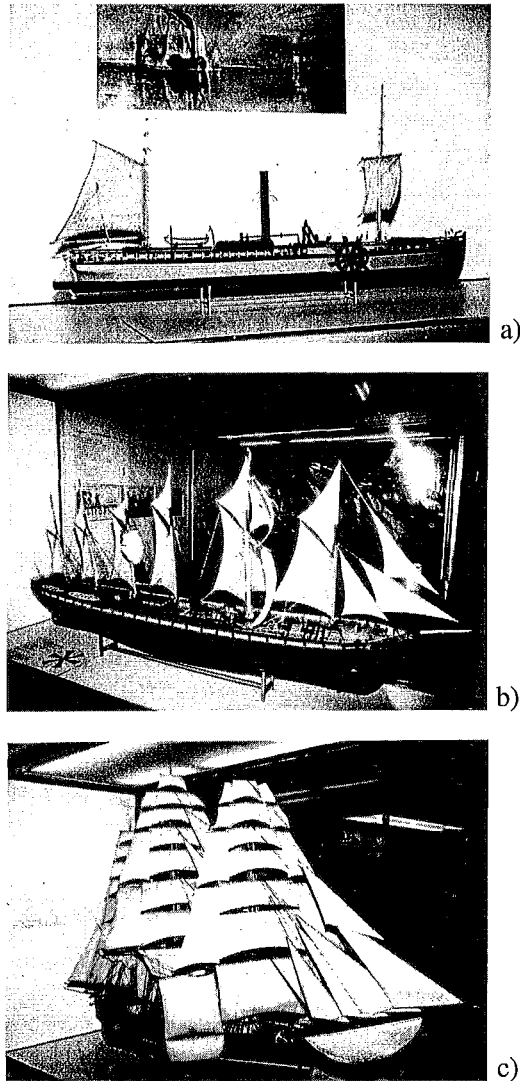


Abb. 4

Entwicklung der Dampfschifffahrt. (a) Fulton's Clermont von 1807, die erste ökonomisch erfolgreiche Kombination von Dampfmaschine und Schiff. (b) Die 'Great Britain', erbaut 1843-1845, die erste Kombination von Dampftrieb, eisernem Schiffskörper und Schiffschraubenantrieb. (c) Clipper 'Republic' von 1869. Dieser Typ schneller Segelschiffe mit schlankem Rumpf, hohen Masten und großen Segelflächen machte noch bis über die Mitte des 19. Jahrhunderts hinaus der Dampfschifffahrt auf den Ozeanen erfolgreich Konkurrenz.

(Modelle: Deutsches Museum, München, Aufnahmen: W. Gierer).

eine Kaskade weiterer Entwicklungen anschließt, erfolgt eine annähernd exponentielle Ausbreitung bis zur weitgehenden Sättigung. Im Falle der Dampfschiffahrt dauerte es von der Indienststellung von Fultons 'Clermont' bis zur Halbsättigung des Marktes der US-Schiffahrt etwa 70 Jahre (Abb. 5). Der Innovationstheoretiker Marchetti (1988) hat gezeigt, daß solche Verläufe und Zeiträume typisch für viele Innovationen in der Technikgeschichte waren. Aber auch qualitative Ähnlichkeiten zwischen Technikgeschichte und biologischer Evolution sind eindrucksvoll: Die Marktnische Mississippi als Analogie zu ökologischen Nischen der Evolution; die synergetischen Wirkungen von Dampfschiffahrtsentwicklung, Hafenausbau und Kanalbau, besonders im Falle des Suezkanals, in Analogie zu vielen Koevolutionsprozessen in der Biologie.

Interessant ist in unserem Zusammenhang der Vergleich der Entwicklung der Segler und der Dampfschiffe: Die Entwicklung vom plumpen, langsamen Segler mit großen Laderäumen zum schnellen Clipper mit schlankem Rumpf und hohen Segeln beruhte wesentlich auf Veränderungen quantitativer Parameter. Die Entwicklung der Dampfschiffahrt durch die Kombination von 'Dampfmaschine' und 'Schiff', also von zwei hochentwickelten Systemen aus grundverschiedenen Technikbereichen,

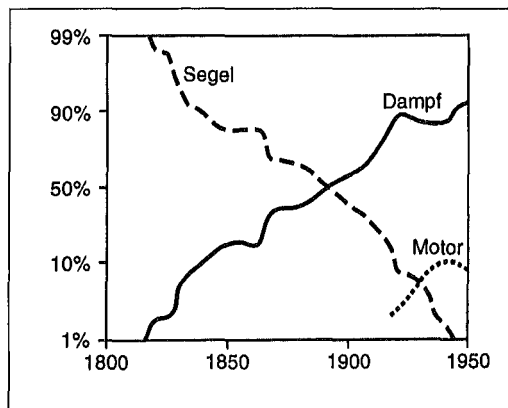


Abb. 5

Zunahme des Anteils der Dampfschiffahrt an der Handelstonnage der Vereinigten Staaten, in einer logarithmischen Skala, nach Marchetti (1988). Beginnend mit den ersten ökonomisch erfolgreichen Dampfschiffen Anfang des 19. Jahrhunderts, erfolgte ein kontinuierlicher Anstieg. Es dauerte etwa 70 Jahre, bis die Dampfschiffahrt die Halbsättigung des Marktes erreicht und damit die Segelschiffahrt an Bedeutung überrundet hatte. Ein solcher Verlauf ist typisch für technische Innovation im allgemeinen und zeigt Analogien zu biologischer Populationsdynamik bei der Ausbreitung von Mutanten mit erhöhter Fitness.

wurde hingegen durch spezifische Neukombination initiiert. Entwicklung neuer Fähigkeiten erfolgte in der Technik also in manchen Fällen mit und in anderen Fällen ohne singuläre qualitative Initiation. Entsprechendes könnte auch für Gehirnfähigkeiten gelten; sie können sowohl durch rein akkumulative, quantitative Veränderungen, als auch vermittelt qualitativer Initiationen bewirkt werden. Der Vergleich mit der Technik legt nahe, daß Kombinationen von hochentwickelten Teilsystemen innovative Entwicklungsrichtungen zu begründen vermögen.

Das im biologischen Kontext häufig benutzte Argument, allein die Akkumulation quantitativer Änderungen würde für die Erzeugung neuer Fähigkeiten im Prinzip ausreichen, ist keineswegs schlüssig, da biologische Prozesse selten formalen Minimalanforderungen entsprechen. In der Evolution konkurrieren verschiedene Mechanismen nicht in Bezug auf Eleganz mathematischer Erklärungen, sondern in Bezug auf Effizienz, zumal hinsichtlich der Geschwindigkeit der Entwicklung, und die Kombination von Konstruktionsmerkmalen bereits hochentwickelter Teilsysteme zu neuen Gesamtsystemen mit neuen Funktionen ist in diesem Sinne ein effizienter Vorgang. In der Technikgeschichte ist die Entwicklung der Dampfschiffahrt dafür nur ein Beispiel. Zu denken ist auch an die Elektrizitätsversorgung, die von Edison als Kombination der Stromerzeugung durch den Dynamo, der Stromverteilung sowie der Stromanwendung durch die von ihm entwickelten Glühlampen eingeleitet wurde – in seiner Anlage in der Pearl Street von New York von 1882. Schon zwei Jahre später entstand in Berlin das erste Elektrizitätswerk im Bauer-Block in der Friedrichstraße, ein weiteres Jahr später das erste öffentliche Elektrizitätswerk in der Markgrafenstraße; beide nur ein paar hundert Meter von unserer Akademie entfernt. Ein anderes Beispiel ist der Containerverkehr als Kombination des Einsatzes genormter Blechkisten, die sich für Land- und Seetransport eignen, mit moderner Logistik und Schiffstechnik (Abb. 6); eine Transportform, die sich seit den sechziger Jahren völlig unerwartet – und unerwartet schnell – weltweit ausgebreitet und den Handelsverkehr zur See revolutioniert hat.

Lassen Sie mich meine Argumente zugunsten richtungsinnovativer Genänderungen bei der Evolution des Menschen an einem Beispiel zusammenfassen: Die Menschwerdung war mit der Vergrößerung des Gehirns verbunden. Manche argumentieren, die Vergrößerung eröffnete mehr Möglichkeiten für Selbstorganisationsprozesse im Gehirn und damit für neue Fähigkeiten. Das ist denkbar, aber die Beziehung zwischen Ursache und Wirkung könnte auch in umgekehrter Richtung verlaufen sein: Ein größeres Gehirn ist energieaufwendig und daher evolutionsbiologisch gesehen besonders dann realisierbar, wenn neue Fähigkeiten bereits angelegt sind, die sich in einem erweiterten Gehirn besser entfalten können. In solchen Fällen ist der primäre Prozeß die Initiation neuer Fähigkeiten durch genetische Veränderung, die neue Netzwerkeigenschaften erzeugen, und durch die sich dann die Vergrößerung des Gehirns erst richtig lohnt, was die biologische

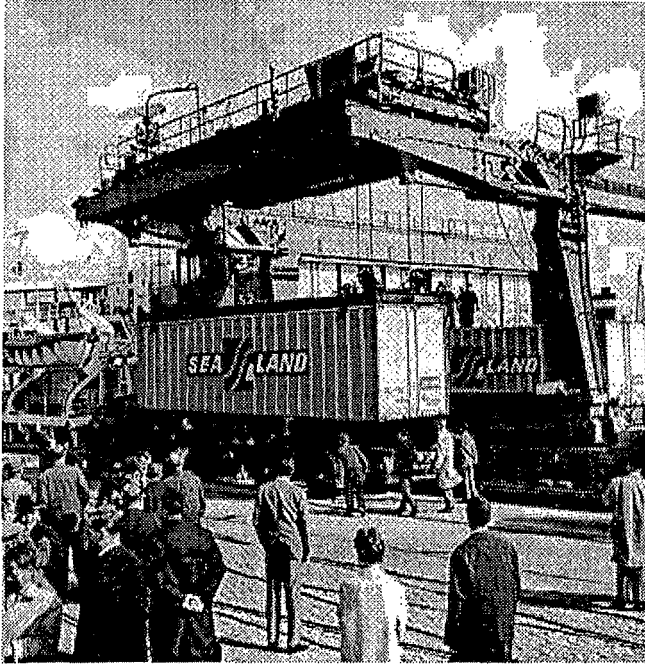


Abb. 6

Die weltweite Entwicklung des Containerverkehrs – die Kombination normierter, für Land- und Seeverkehr geeigneter Kisten mit geeigneter „Logistik“ und dem Ozeanschiff – wurde Mitte der sechziger Jahre durch die Reederei Sea-Land initiiert. Das Bild zeigt die Ankunft des ersten Containers in Bremen 1966.

Fitness angeht. Im 19. Jahrhundert hat die Dampfschiffahrt die Segelschiffahrt ersetzt, und die Schiffsgrößen haben sich verzehnfacht bis verhundertfacht. Wer aber würde die Vergrößerung der Schiffsgrößen als Erklärung des Dampfschiffs ansehen?

Molekularbiologen stehen der Möglichkeit, neue, genetisch bestimmte Eigenschaften durch spezifische Kombinationen vorhandener Genbereiche zu erzeugen, im allgemeinen aufgeschlossen gegenüber. So heißt es zum Beispiel im Standardwerk 'The Cell' (Alberts et al. 1994) über die sogenannten Transpositionen, daß dieser Prozess besonders geeignet ist, neue Verknüpfungen von Genbereichen zu erproben, die für sich keine Selektionsvorteile bieten, zusammen aber in einigen, unter sehr vielen zufällig entstandenen Kombinationen Fitnessgewinne erzeugen. Anthropologen hingegen schätzen in der Regel die Rolle qualitativer genetischer Auslöser bei der Evolution menschlicher Fähigkeiten nicht so hoch ein; sie setzen

häufig mehr auf 'Selbstorganisation' und auf Akkumulationen von vielen im Grunde gleichwertigen kleinen Schritten. Es gibt aber auch bemerkenswerte, weniger dem Mainstream entsprechende Befunde und Argumente zugunsten qualitativ richtungsentscheidender genetischer Änderungen bei der Menschwerdung, die 'das soziale Universum für immer verändert haben' (Povinelli und Preuss 1995). Sie verweisen auf 'important differences in how humans, great apes and other animals interpret other organisms'; 'at some point in human evolution, elements of a new psychology were incorporated into existing neural systems' – so die Hypothese. In eine ähnliche Denkrichtung weisen meine Argumente dafür, daß bei der Evolution 'höherer' menschlicher Fähigkeiten einzelne, richtungsinnovativ wirkende Genänderungen wesentlich waren.

Für diese Argumentation habe ich Einsichten der Technikgeschichte hinzugezogen. Zwar können sie nicht zwischen Alternativen biologischer Erklärungen entscheiden, sie vermögen aber doch Anregungen für die biologische Evolutionstheorie zu geben. Darüber hinaus sind formale Ähnlichkeiten und Gemeinsamkeiten der Entwicklung neuer Merkmale in Biologie und Technik von allgemeinem Interesse, verweisen sie doch auf innovationstheoretische Prinzipien, die für sehr verschiedene Bereiche gelten könnten.

### *Literatur*

- Adams, R. McC. (1996): *Paths of fire – An anthropologist's inquiry into Western technology*, Princeton, New Jersey: Princeton University Press.
- Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. & J. D. Watson (1994): *The Molecular Biology of Cell*, 3rd edition, New York: Garland Publishing Inc., S. 385-395, 417-432, 1119-1130.
- Arnone, M. J. & E. H. Davidson (1997): The hardwiring of development: organization and function of genomic regulating systems. In: *Development* 124, S. 1851-1864.
- Axelrod, R. & W. D. Hamilton (1981): The evolution of cooperation. In: *Science* 211, S. 1390-1396.
- Baier, H., Klostermann, S., Trowe, T., Karlstrom, R. O., Nüsslein-Volhard, C. & F. Bonhoeffer (1997): Genetic dissection of the retinotectal projection. In: *Development* 123, S. 415-425.
- Braitenberg, V. & A. Schüz (1991): *Anatomy of the cortex*, Berlin: Springer.
- Eisenberg, N. (1986): *Altruistic emotion, cognition and behaviour*. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum.
- Gierer, A. (1997): Physikalische Prinzipien biologischer Strukturbildung. In: *Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berichte und Abhandlungen* 3, Berlin: Akademie Verlag, S. 9-24.

- Gierer, A. (1998): Networks of gene regulation, neural development and the evolution of general capabilities, such as human empathy. In: *Zeitschrift für Naturforschung C*, Special issue: Natural organisms, artificial organisms, and their brains, S. 716-722.
- Hamilton, W. D. (1964) The genetic evolution of social behaviour. In: *Journal of Theoretical Biology* 7, S. 1-52.
- Marchetti, C. (1988): The future. In: Caglioti, C. & H. Haken (eds.), *Synergetics and dynamic instabilities*, North Holland, S. 400-416.
- Maynard-Smith, J. (1964): Group selection and kin selection. In: *Nature* 201, S. 1145-1147.
- Miller, P. A., Bernzweig, J., Eisenberg, N. & R. A. Fabes (1991): The development and socialisation of prosocial behaviour. In: Hinde, R.A. & J. Groebel (eds.), *Cooperation and prosocial behaviour*, Cambridge: Cambridge University Press, S. 54-77.
- Povinelli, D. J. & T. M. Preuss (1995): Theory of mind: Evolutionary history of a cognitive specialization. In: *Trends in Neuroscience* 18, S. 418-424.
- Singer, W. (1995): Funktionelle Organisation der Großhirnrinde. In: *Nova Acta Leopoldina*, Neue Folge 294, Band 72, S. 61-79.
- Trivers, R. L. (1971): The evolution of reciprocal altruism. In: *Quarterly Review of Biology* 46, S. 35-57.



Peter Schuster

## Evolution in molekularer Auflösung<sup>1</sup>

Durch Vereinfachung der zu studierenden Objekte können Evolutionsprozesse auf Replikation und Mutation von Nukleinsäuremolekülen in zellfreien Assays reduziert werden. Dadurch wird es möglich, Optimierung und Anpassung in Zeiträumen von wenigen Tagen oder Wochen zu beobachten und mit den Methoden der physikalischen Chemie zu analysieren. In geeigneten Computersimulationen kann der Verlauf von Evolutionsvorgängen auf molekularer Ebene aufgezeichnet und durch Inspektion der beteiligten Molekülstrukturen erklärt werden. Die molekulare Evolutionsbiologie fand Anwendung auf konkrete Probleme der Biotechnologie im evolutionären Design von Molekülen mit vorherbestimmbaren Eigenschaften.

### *1 Probleme der Evolutionsbiologie*

Zum Unterschied von Physikern und Chemikern können Evolutionsbiologen im allgemeinen ihr Fach nicht durch gezielte Experimente erforschen. Sie befinden sich dabei in einer ähnlichen Lage wie Kosmologen, Astrophysiker oder Geologen, um nur einige Beispiele zu nennen. Die unüberwindlich scheinenden Hindernisse für die Durchführung von gezielten Experimenten in der Evolutionsforschung haben im wesentlichen zwei Ursachen: (i) aussagekräftige Experimente dauern viel zu lange und (ii) die Zahl der zu untersuchenden Alternativen ist so groß, daß sie alle durchführbaren Ansätze sprengen würden. Die grundlegenden evolutionären Prozesse, Optimierung unter konstanten Bedingungen, Anpassung an eine variable Umwelt und die Entstehung neuer Arten, benötigen zumeist viele Tausende bis Hunderttausende von Generationen und die dafür erforderlichen Zeiten liegen dann

---

<sup>1</sup> Nach Vorträgen gehalten am 13. Februar 1998 vor der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften und am 8. Mai 1998 vor der Sächsischen Akademie der Wissenschaften zu Leipzig.



bei Generationszeiten von einem Jahr oder mehr in den Größenordnungen von Hunderten bis zu Millionen Jahren, wodurch jeder Versuchsansatz in das Reich der „Science Fiction“ verbannt wird. Noch unüberwindlicher ist die Barriere, welche durch die Zahl der im Prinzip auszuprobierenden Möglichkeiten verschiedener genetischer Baupläne der Organismen gebildet wird. Diese verschlüsselten Baupläne, Genotypen genannt, sind in einer Sprache mit vier Buchstaben oder Nukleotiden geschrieben, wie die Symbole (*A*, *U*, *G* und *C* in der Ribonukleinsäure, RNA, oder *A*, *T*, *G* und *C* in der Desoxyribonukleinsäure, DNA) genannt werden. Ihre Längen reichen von etwa dreihundert Nukleotiden bei Viroiden, den kleinsten bekannten Pflanzenparasiten, bis zu einigen Milliarden bei den hochentwickelten Tieren einschließlich des Menschen. Dies bedeutet, daß die Zahlen der prinzipiellen Möglichkeiten, unterschiedliche Sequenzen aus vier Buchstaben zu bilden, zwischen  $4^{300} = 10^{181}$  und  $4^{3000000000} = 10^{1806000000}$  liegen. Schon die kleinste, in diesem Zusammenhang auftretende Zahl,  $10^{181}$ , ist unvorstellbar groß. „Unvorstellbar“ bedeutet hier, daß wir in der Tat im gesamten Universum kein Illustrationsbeispiel finden können, welches nicht in analoger Weise auf einem kombinatorischen Prinzip von „Buchstabenklassen“ zu Wörtern aufbaut.

Ungeachtet der ungeheuren Vielfalt an möglichen Sequenzen hat es die Natur nicht nur geschafft, optimierte und an ihre Umwelt perfekt angepaßte Organismen hervorzubringen, sondern sie erzeugte im Laufe der Evolution auch immer komplexere Arten, welche fast immer sprunghaft aus viel einfacheren Vorfahren entstanden. Für die beobachteten Anpassungen wird in der konventionellen Evolutionstheorie das auf Charles Darwin zurückgehende Prinzip von Variation und Selektion der jeweils best angepaßten Varianten verantwortlich gemacht. Zu diesem Zweck wurde der Begriff der „Fitneß“ für die einzelnen Varianten eingeführt, welche die effektive Zahl der Nachkommen in den zukünftigen Generationen mißt: Wer mehr Nachkommen in die Folgegenerationen zu entsenden vermag, wird schließlich seine weniger fruchtbaren Konkurrenten in den Populationen der Zukunft verdrängen. Darwin unterstützte sein Prinzip durch eine große Fülle interessanter Daten aus der Natur und insbesondere auch durch die Ergebnisse der Pflanzen- und Tierzüchter. In der zweiten Hälfte unseres Jahrhunderts wurde die „makroskopische“ Evolutionstheorie durch die Ergebnisse der Molekularbiologie unterstützt und entscheidend erweitert.

Trotz der unleugbaren Erfolge des Evolutionsgedankens in der Biologie blieben eine Reihe von Fragen nur unbefriedigend beantwortet oder völlig offen. Zu derartigen Fragen zählt unter anderem das „Tautologieproblem“: Wie kann das Ergebnis eines Selektionsvorganges ohne Kenntnis seines Ergebnisses vorhergesagt werden oder, mit anderen Worten, wie läßt sich die Fitneß von Varianten unabhängig vom Wissen um den Ausgang der evolutionären Konkurrenz bestimmen? Ein anderes offenes Problem betrifft die Zugänglichkeit der in der Biologie beobachteten For-

men. Sind alle in der Natur beobachteten Gestalten häufig und mußten daher zwangsläufig gebildet werden, oder sind die heutigen Arten ausschließlich durch eine Serie von Zufällen im Verlauf ihrer Entstehungsgeschichte bestimmt (Monod 1971)? Welche zukünftigen Formen können aus den heute bekannten gebildet werden? Eine Beantwortung der letzten Frage zielt auf eine Definition des Begriffes der „Verwandtschaft“ oder „evolutionären Nachbarschaft“ von Formen ab, welcher nicht durch morphologische Ähnlichkeiten bestimmt wird und daher nicht anfällig ist gegenüber zufälliger Gleichheit oder konvergenter Evolution. Die Komplexität nahezu aller biologischen Objekte hat es bis jetzt sehr schwer, wenn nicht gänzlich unmöglich gemacht, die beschriebenen Probleme einigermaßen zufriedenstellend zu behandeln. Im folgenden wird eine, Physikern, Chemikern oder Molekularbiologen gut vertraute Vorgangsweise basierend auf Reduktion der Komplexität beschrieben, welche Antworten auf die gestellten Fragen zu geben vermag.

## *2 Evolution der Moleküle*

Auf der Suche nach einem hinreichend einfachen Experimentalsystem, welches trotz seiner Einfachheit möglichst viele Merkmale von Evolutionsprozessen wiederzugeben vermag, kommt man zwangsläufig zu immer kleineren Objekten. Entscheidend ist dabei, daß durch die Reduktion der biologischen Komplexität nicht die wesentlichen Merkmale der Lebensvorgänge verloren gehen. Versuche mit Bakterienkulturen wurden im letzten Jahrzehnt von Richard Lenski und Mitarbeitern erfolgreich in speziellen Flußreaktoren, sogenannten Chemostaten, unter kontrollierten Wachstumsbedingungen durchgeführt (Elena et al. 1996). Unter optimalen Wachstumsbedingungen gelingt es dabei, die Generationszeit bis auf etwa zwanzig Minuten zu reduzieren. Bakterien sind aber zu komplex, um den Verlauf von Evolutionsexperimenten auf molekularer Ebene interpretieren zu können. In der Tat finden wir in Form kurzkettiger Ribonukleinsäuremoleküle (RNA) noch einfachere Objekte, welche im Reagenzglasversuch, das heißt in einem zellfreien Milieu, wie Organismen vermehrt werden können (Spiegelman 1971). Der Reproduktionsvorgang ist wie jeder andere natürliche Vorgang nicht ohne Fehler möglich. Daher werden nicht nur korrekte Kopien der Ausgangsmoleküle sondern auch fehlerhafte Varianten gebildet. Diese Varianten weisen im allgemeinen von ihren Vorgängern verschiedene Fitneßwerte auf. Sind diese geringer als jene ihrer Vorgänger, so haben sie keine Chance, sich in der Population weiter auszubreiten. Im Fall der Entstehung einer Variante mit höherer Fitneß kann der jeweilige Vorgänger verdrängt werden.

Die Leistungsfähigkeit der Selektion einer vorteilhaften Variante kann exakt berechnet und sehr leicht illustriert werden. Die Anreicherung eines neuen Genotyps in

der Population, ausgedrückt durch seinen Bruchteil  $x(t)$  an der Gesamtpopulation, läßt sich etwas vereinfacht in einen mathematischen Ausdruck kleiden:<sup>2</sup>

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

Hierin bezeichnen wir den Anteil der Variante zur Zeit  $t=0$  mit  $x_0$  und die Differenz in den Replikationsgeschwindigkeitskonstanten der vorteilhaften Variante und des Vorgängers mit  $\Delta k$ .<sup>2</sup> Angenommen, die neue Variante hätte einen Selektionsvorteil von 10 % ( $k=1.0$ ,  $k'=1.1$ ,  $\Delta k=0.1$ ) und die Population bestünde aus 1.000 Individuen, dann werden im Mittel 200 Verdopplungen oder Generationen verstreichen, bevor die Variante ihren Vorgänger verdrängt hat. Wird der Selektionsvorteil auf nur 1 % verringert, steigt die notwendige Zahl an Generationen um eine Zehnerpotenz auf etwa 2.000. Da die Selektionsvorteile erfolgreicherer Varianten in bereits etablierten Arten nur gering sein können, werden die eingangs genannten zehn- bis hunderttausend Generationen benötigt, um eine neue Variante durchzusetzen. Bei den Experimenten mit RNA-Molekülen im Reagenzglas gelingt es, die Generationszeiten für kleine reproduzierfähige Moleküle bis auf Bruchteile von Minuten zu verringern. Dadurch ist die Zeitfrage kein Problem mehr, denn zehntausend Generationen werden dann in weniger als einer Woche durchlaufen. Die *in vitro* Evolution der RNA-Moleküle spiegelt dementsprechend die Evolution in der großen Welt im Zeitraffer wider.

Die Spiegelmannschen Experimente (Abb. 1) haben unter anderem gezeigt, daß RNA-Moleküle im Reagenzglas vermehrt werden können und daß Evolutionsphänomene im Darwinschen Sinne, wie Selektion und evolutionäre Anpassung an die Umwelt, beobachtet werden, wenn man die Versuchsdauer über hinreichend viele Generationen fortsetzt. Bei diesen Versuchen nimmt die Vermehrungsgeschwindigkeit der RNA-Moleküle um Zehnerpotenzen zu. Die Darwinsche Evolution ist, wie diese Experimente zeigen, nicht an das Vorhandensein zellulären Lebens gebunden. Es genügen Moleküle, die zu Vermehrung und Mutation befähigt sind, und ein geeignetes Reaktionsmilieu, welches „Nahrung“ für diese Moleküle bietet, die zur Erzeugung von Nachkommen umgesetzt werden kann. Umfangreiche Untersuchungen der bei der Evolution im Reagenzglas wirksamen Mechanismen im Sinne der chemischen Kinetik wurden von Christoph Biebricher durchgeführt (Biebricher/Gardiner 1997).

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

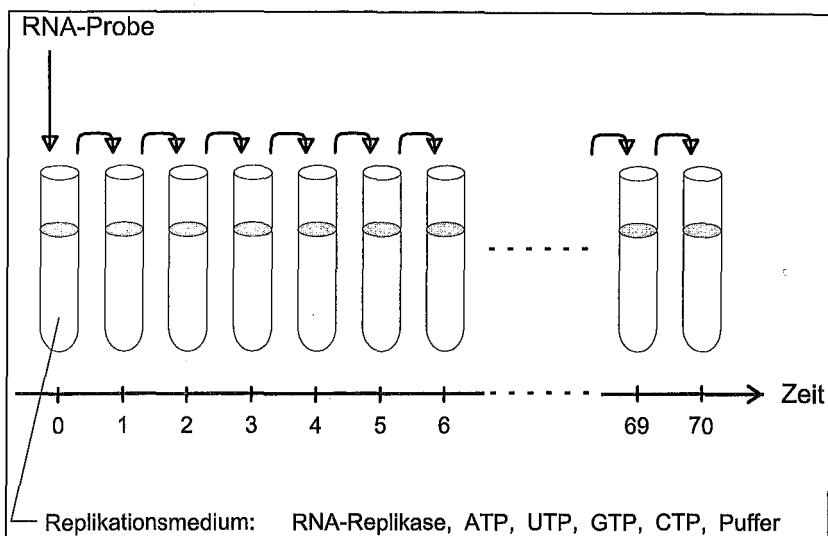


Abb. 1

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

Es genügt aber nicht, einen wenn auch noch so eleganten experimentellen Zugang zur Beschreibung eines Phänomens zu haben, man benötigt ebenso ein aussagekräftiges Theoriengebäude, denn, wie Peter Medawar so prägnant formulierte: „... *No (new) principle will declare itself from below a heap of facts.* ...“. Manfred Eigens Beitrag zur molekularen Evolution (Eigen 1971) besteht in der Ausarbeitung einer Theorie, welche ihren Ausgang von der chemischen Reaktionskinetik nimmt. Diese Theorie der molekularen Evolution betrachtet Replikation und Mutation als parallele chemische Prozesse und konzentriert sich in der ursprünglichen Formulierung auf die quantitative Analyse von Selektionsvorgängen in Populationen mit asexueller Vermehrung (Ausweitungen der kinetischen Theorie auf diploide Organismen und die Berücksichtigung der bei sexueller Vermehrung obligaten Rekombination wurden erfolgreich durchgeführt; siehe Wiehe et al. 1995). Entscheidend in diesem

Konzept ist die Darstellung der Replikations- und Mutationskinetik in einem abstrakten Raum der Nukleotidsequenzen, *Sequenzraum* genannt. Durch diese Formulierung wird, vorerst in formaler Hinsicht, der kombinatorischen Vielfalt der Nukleinsäuresequenzen Rechnung getragen. Stationäre Mutantenverteilungen in Populationen, *Quasispezies* genannt, bilden das genetische Reservoir bei der asexuellen Vermehrung (Eigen et al. 1989). Ein wichtiges Verdienst dieser Theorie besteht unter anderem darin, gezeigt zu haben, daß die Mutationsrate nicht beliebig gesteigert werden kann, ohne daß die Stationarität der Mutantenverteilung verloren geht. Es gibt eine kritische Fehlerrate, oberhalb welcher der Vererbungsprozeß zusammenbricht. Oberhalb dieser *Fehlerschwelle* werden laufend so viele neue Mutanten gebildet, daß die Fitneß der besten, als *Mastersequenz* charakterisierten Variante nicht mehr ausreicht, um ihr „Überleben“ in den zukünftigen Generationen zu garantieren. Unter der vereinfachenden Annahme, daß die Genauigkeit der Replikation, ausgedrückt durch den Faktor  $q$ , welcher den statistischen Anteil an korrekt eingebauten Nukleotiden pro Position und Replikationsereignis mißt und daher mit der Fehlerrate  $p$  im Zusammenhang  $q=1-p$  steht, unabhängig von Nukleotid und Position in der Sequenz ist, kann die Fehlerschwelle durch einen einfachen Ausdruck für die minimale Genauigkeit,  $q_{\min}$ , beschrieben werden:

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

Die Größe  $\sigma_m$ , die sogenannte Superiorität der Mastersequenz, wird durch den gewichteten Quotienten der Fitneßwerte von Mastersequenz ( $k_m$ ) und Rest der Population ( $\bar{k}$ ) ausgedrückt:

$$\sigma_m = k_m / \bar{k}$$

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

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

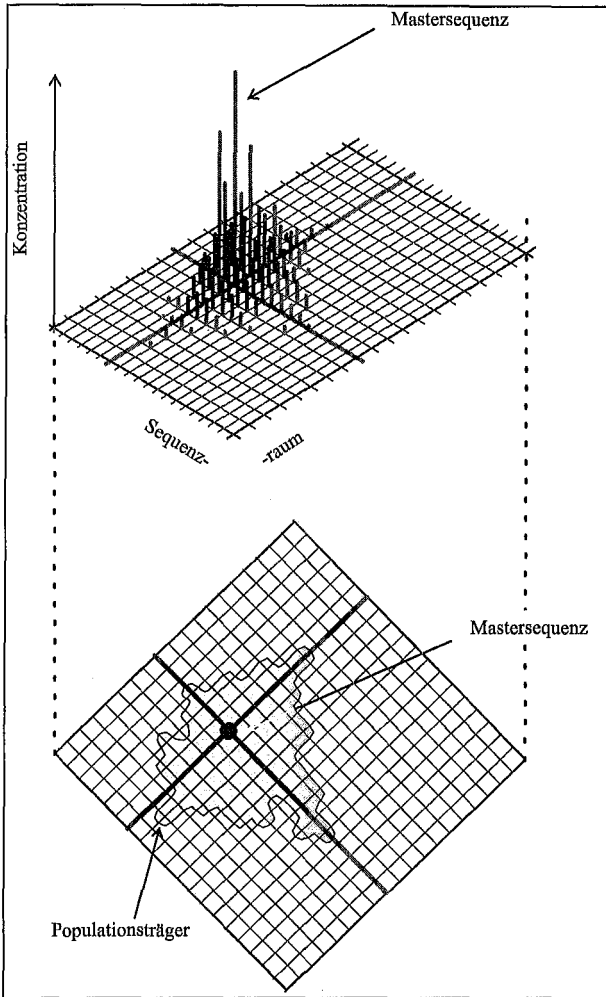


Abb. 2

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

### 3 Genotyp und Phänotyp

Eine wesentliche Grundlage für den Erfolg der evolutionären Optimierung in der Natur besteht in der Trennung von Genotyp und Phänotyp. Als Genotypen bezeichnet man, wie bereits erwähnt, Nukleinsäuresequenzen, DNA oder RNA, welche – etwas vereinfacht ausgedrückt – die Instruktionen für die Ausbildung des Organismus oder Phänotyps enthalten. Variation des Genotyps erfolgt durch Mutationen genannte Kopierfehler im Laufe der Replikation oder durch genetische Rekombination.<sup>3</sup> Selektion wirkt hingegen ausschließlich auf den Phänotyp. Die Phänotypen werden im allgemeinen durch einen komplizierten Entwicklungsprozeß aus den Genotypen gebildet. Die Trennung von Genotyp und Phänotyp hat zur Konsequenz, daß die Variation des Genotyps unabhängig vom Selektionsvorgang erfolgt. Mutation und Selektionserfolg der Varianten sind unkorreliert in dem Sinn, daß eine Mutation nicht deshalb häufiger eintritt, weil der aus ihr hervorgehende Phänotyp größere Fitneß aufweist. Man kann dies auch dadurch ausdrücken, daß die Variation des Genotyps für den Phänotyp ein Zufallselement bildet. Die Erfahrung bei der Entwicklung von Optimierungsalgorithmen hat in der Tat gezeigt, daß komplexe Optimierungsaufgaben besser durch nicht-deterministische Verfahren vom Monte-Carlo-Typ als durch deterministische Gradientenverfahren gelöst werden (siehe auch den folgenden Abschnitt).

Die Entwicklung der Phänotypen aus den Genotypen ist in der Tat der wahre Ursprung von Komplexität in der Biologie (Schuster 1996). Bei der Evolution *in vitro* und bei kleinsten, Viroide genannten pflanzenpathogenen Keimen sind die Phänotypen nichts weiter als die dreidimensionalen Strukturen der RNA-Moleküle. Bei den RNA-Viren umfaßt der Phänotyp schon eine größere Zahl von Funktionen, welche von den Eigenschaften der Virion genannten Viruspartikel, aber auch von den virusspezifischen, für die Vermehrung in der Wirtszelle verantwortlichen Biomolekülen abhängen. Bei Bakterien (ebenso wie bei allen höheren einzelligen Lebensformen) stellt der Phänotyp die Zelle einschließlich ihres gesamten Metabolismus dar, welcher auch für die Vermehrung durch Teilung maßgeblich ist.

In der weiteren Höherentwicklung werden die Phänotypen zunehmend komplexer (Abb. 3): Bei Vielzellern kommt der zur Zeit noch in Erforschung und Aufklärung befindliche embryonale Entwicklungsprozeß von der befruchteten Eizelle zum erwachsenen Organismus hinzu. Dieser Mangel an Wissen macht zur Zeit die Vorhersage der Änderung des Phänotyps als Folge von Mutationen praktisch unmöglich.

---

<sup>3</sup> Bei der genetischen Rekombination werden aus zwei Nukleotidsequenzen zwei neue Genotypen durch Austausch von Sequenzteilen gebildet. Rekombination ist obligat im Fall der sexuellen Vermehrung, spielt aber bei der Evolution von Molekülen nur eine untergeordnete Rolle.

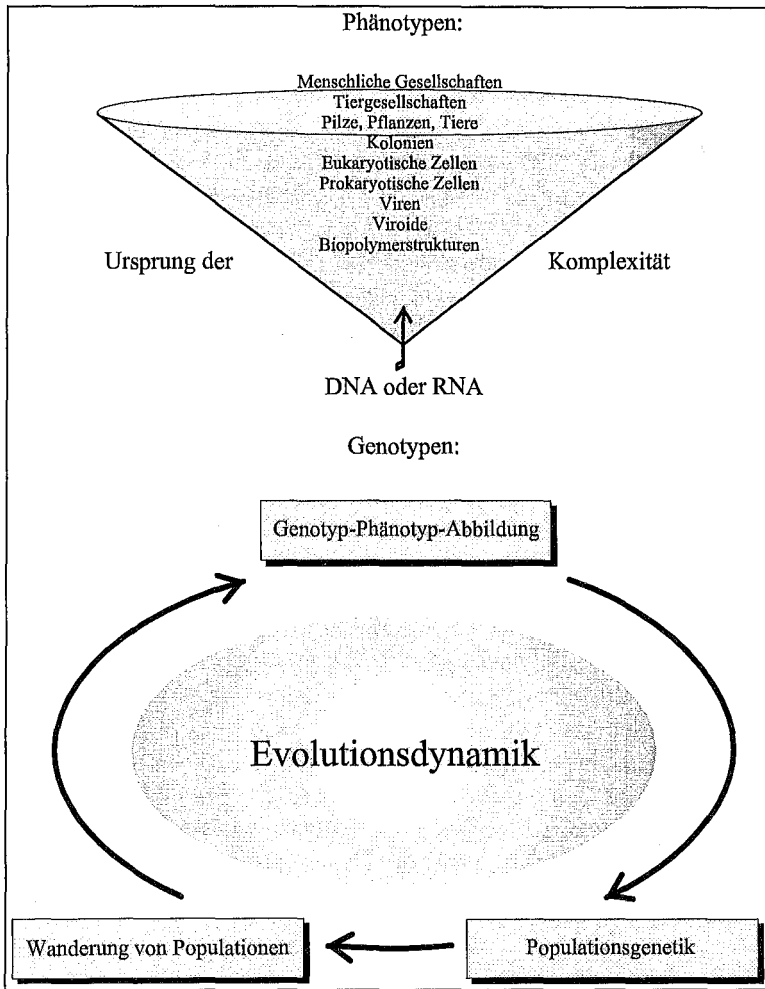


Abb. 3

Ein Modell der Dynamik von Evolutionsprozessen, welches die Phänotypen explizit beschreibt. Die komplexe Dynamik von biologischen Evolutionsvorgängen wird in drei Prozesse zerlegt: (i) die Umwandlung der Genotypen in Phänotypen, (ii) die innerhalb der Population ablaufende Selektionsdynamik und (iii) die Wanderung der Population im Raum der Genotypen. Drei abstrakte Räume eignen sich besonders gut zur Darstellung der gezeigten Vorgänge: der Raum der Phänotypen, genannt *Strukturraum* (Shape Space), der *Konzentrationsraum*, der üblicherweise auch in der chemischen Kinetik Verwendung findet, und der *Sequenzraum*, der Raum aller Genotypen. Im Fall der Evolution von Molekülen können alle drei Prozesse durch mathematische Modelle untersucht und am Computer simuliert werden.



Noch undurchschaubarer werden die Beziehungen zwischen Genotypen und Phänotypen in Kolonien oder Gesellschaften, in welchen Fitneß auch von der Synergie des Verhaltens von Individuen abhängt. Der Phänotyp stellt, nichtsdestoweniger, auch in diesen Fällen die Parameter für die Populationsdynamik bereit und bestimmt damit den Ausgang von Selektionsprozessen.

Seit der Entwicklung der Populationsgenetik bilden der Genotyp und seine Abwandlung durch Mutation und Rekombination das zentrale Thema der Evolutionsbiologie. Die Entwicklung der Molekularbiologie mit ihren unmittelbaren Einsichten in die molekularen Grundlagen und Gesetzmäßigkeiten der Vermehrung hat das vorherrschende Interesse für die Genetik noch verstärkt, und wir erleben heute einen neuen Höhepunkt dieser Forschungsrichtung in der Sequenzierung und funktionellen Aufklärung der gesamten Genome von Organismen. Zwangsläufig konnte die Erforschung der viel komplexeren Auswirkungen genetischer Veränderungen auf die Phänotypen nicht in gleichem Maße Schritt halten. Dessenungeachtet ist aber jede Evolutionstheorie unvollständig, wenn sie sich nicht mit der Genotyp-Phänotyp-Dichotomie explizit auseinandersetzt.

Wurde die konventionelle Populationsgenetik durch die Arbeiten von Eigen (Eigen 1971) auf eine molekulare Basis gestellt und dadurch ein Weg eröffnet, Evolution als einen Prozeß im Sequenzraum zu formulieren und zu analysieren, so führt das erweiterte, in Abb. 3 vorgestellte Modell die Genotyp-Phänotyp-Beziehung als einen expliziten und unentbehrlichen Bestandteil in die Theorie der evolutionären Optimierung ein (Schuster 1997).

Zum Zweck der einfacheren Analysierbarkeit und um die Konzepte und Ergebnisse der früheren theoretischen Ansätze, insbesondere der Populationsgenetik, nutzen zu können, wird der komplexe Evolutionsvorgang in drei Teilprozesse zerlegt (Abb. 3):

- (i) Die *Genotyp-Phänotyp-Abbildung* beschreibt die Umwandlung der Genotypen, verstanden als RNA- oder DNA-Sequenzen, in die für den Selektionsprozeß maßgeblichen Phänotypen.
- (ii) Die *Populationsdynamik* beschreibt den Selektionsvorgang *innerhalb der Population*. Ihre Parameter werden durch die Eigenschaften der Phänotypen bestimmt. Im Fall diploider Organismen mit sexueller Reproduktion entspricht sie der konventionellen Populationsgenetik.
- (iii) Die *Populationsträgerdynamik* beschreibt die Wanderung der Population in dem abstrakten Raum aller Genotypen, genannt *Sequenzraum*. Sie führt Buch über alle tatsächlich in der Population vorhandenen Genotypen unabhängig von ihren Häufigkeiten, indem sie die zeitliche Entwicklung des Trägers der Population (Abb. 2) zum Inhalt hat.

Dieses Modell wäre für Aussagen ungeeignet, könnten nicht die einzelnen Prozesse mathematisch modelliert oder zumindest am Computer simuliert werden. Wie wir in der Folge zeigen werden, ist dies im Fall der Evolution von RNA-Molekülen mit ein paar Näherungsannahmen tatsächlich möglich. Weitere Systeme, welche in nicht allzuferner Zukunft für derartige Untersuchungen zugänglich gemacht werden können, sind Viroide und einfache Viren über deren Lebenszyklen in den Wirtszellen schon genug Information vorhanden ist. Gelänge es, die metabolischen Netzwerke von Bakterienzellen ausgehend von den bekannten vollständig sequenzierten Genomen zu modellieren, so wären auch sie mögliche zukünftige Kandidaten für eine Analyse mittels des hier gezeigten Modells.

#### 4 *Fitneßlandschaften*

Angeregt durch die Ergebnisse der Evolution *in vitro* gab es auf dem Gebiet der Theorie der Populationsgenetik fruchtbare Weiterentwicklungen: die ursprünglich auf den Populationsgenetiker Sewall Wright (Wright 1932) zurückgehende Vorstellung, evolutionäre Prozesse als stets aufwärts gerichtete Wanderungen von Populationen auf abstrakten *Fitneßlandschaften* zu illustrieren, hat eine Renaissance erlebt. In der Theorie der Spingläser trat das Problem, ein globales Extremum auf einer zerklüfteten Landschaft mit einer Vielzahl von lokalen Maxima und Minima zu finden, erstmals in einer mathematisch behandelbaren Form auf (Sherrington/Kirkpatrick 1975).<sup>4</sup> Spinglaslandschaften wurden dann auch in der Biologie direkt (Amitrano et al. 1991) oder in modifizierter Form (Kauffman 1993) als heuristische Modelle für *Fitneßlandschaften* herangezogen. Ein wesentlicher Vorteil dieser Landschaftsmodelle besteht darin, daß sie einstellbare Parameter aufweisen und dadurch der „Zerklüftungsgrad“ der Landschaften systematisch variiert werden kann. Nachteilig wirkt sich hingegen aus, daß die zugrunde gelegten physikalischen Modelle wenig mit biologischen Objekten gemeinsam haben und daher keine Aussagen über ihre Realitätsnähe oder Relitätsferne möglich sind.

Die Ermittlung der *Fitneß*werte und die Konstruktion von *Fitneßlandschaften* erfolgt zumeist über den Phänotyp als Zwischenstufe:

$$\text{Genotyp} \Rightarrow \text{Phänotyp} \Rightarrow \text{Fitneß.}$$

Beschränkt man sich auf die *in vitro* Evolution von RNA-Molekülen, so vereinfacht sich diese Beziehung, da die Phänotypen durch molekulare Strukturen dar-

---

<sup>4</sup> Bei den Spingläsern stellt der Optimierungsprozeß das Aufsuchen des globalen Energieminimums eines analytisch einfach ausdrückbaren Hamiltonians dar. Die Komplexität der Energielandschaft kommt durch „Frustration“ zustande: nicht alle Spins können gleichzeitig ihren lokal energetisch günstigsten Zustand einnehmen.

gestellt werden. Für den Chemiker und Molekularbiologen ist die Struktur die primäre Eigenschaft der Moleküle, auf welche sich alle anderen Größen einschließlich der Fitneß als Sekundäreigenschaften zurückführen lassen:

Sequenz  $\Rightarrow$  Struktur  $\Rightarrow$  Fitneß.

Wie schon Sol Spiegelman (Spiegelman 1971) bemerkte, stellen bei der Evolution im Reagenzglas Genotyp und Phänotyp zwei Aspekte ein und desselben RNA-Moleküls dar. Für den Replikationserfolg eines RNA-Moleküls ist die Struktur maßgeblich: sie bestimmt die Thermodynamik der Bindung des Moleküls an die Replikase ebenso wie die Kinetik der Replikation. Umfangreiche kinetische Studien der Replikation von RNA-Molekülen mit Hilfe der Q $\beta$ -Replikase (Biebricher/Eigen 1988) zeigten, daß die Bruttoreplikationsgeschwindigkeit der RNA in der Tat eine Funktion der Bindungskonstante und einiger kinetischer Konstanten ist. Im Fall der *in vitro* Evolution von RNA-Molekülen können Fitneßlandschaften durch Bestimmung dieser Konstanten tatsächlich vermessen werden. Hier schließlich befreit sich die Evolutionstheorie vollends von der Tautologiediskussion, da die Fitneß eines Moleküls im Reagenzglasexperiment durch vom Selektionsexperiment unabhängige Messungen bestimmt werden kann.

Zum Abschluß dieses Abschnittes sei noch bemerkt, daß Evolutionsvorgänge *in vivo* und *in vitro* auch komplizierteren Gesetzmäßigkeiten als dem einfachen „Bergaufwandern“ folgen können. In der Natur findet Evolution nicht unter den idealisierten und konstanten äußeren Bedingungen eines Laborexperiments statt, sondern in Ökosystemen, in welchen die Umwelt variiert und mehrere Arten gleichzeitig ihre Nachkommenschaft optimieren. Man spricht dann von *Koevolution*. Dies hat zur Konsequenz, daß die Wrightsche Landschaftsmetapher modifiziert werden muß. Populationen wandern nicht in einer konstanten sondern in einer sich ändernden Landschaft bergauf. Sind die Veränderungen hinreichend langsam, so macht das Wrightsche Bild durchaus noch Sinn: in der Zeitspanne, welche für die Optimierung notwendig ist, hat sich die Landschaft nicht wesentlich verändert, und der höchste Gipfel bleibt erhalten oder wandelt sich allenfalls in einen anderen hohen, lokal höchsten Punkt um. Im Fall von sich rasch ändernden Landschaften etwa bei der Koevolution im Sinne von Van Valens „Red Queen hypothesis“ (Van Valen 1973) verliert die Wrightsche Metapher ihren Sinn: „... as the Red Queen said to Alice: Look, here it takes all the running you can do to stay in the same place. ...“ (Zitat: Alice in Wonderland). Gemeint ist hier, daß Anpassung im Ökosystem keinen Entwicklungsstillstand tolerieren kann. Die einzelnen Arten und Varianten müssen sich andauernd „verbessern“, um mit den Veränderungen ihrer auf Optimierung der Fitneß bedachten Partner und Konkurrenten Schritt halten zu können. Das Tempo der Veränderung wird durch die in koevolutionärer Wechselwirkung stehenden Arten selbst festgelegt. Im Unterschied zu der Darwinschen Evolution in einer konstanten Umwelt fehlen zur Zeit noch geeignete Experimentalsysteme

für die Untersuchung der Koevolution auf molekularer Ebene (Hinsichtlich erster Versuche in diese Richtung siehe McCaskill 1997). Ungeachtet dieser Komplikationen läßt sich die Dynamik auch in diesen allgemeineren Fällen mit dem in Abb. 3 vorgestellten Modell erschöpfend beschreiben.

### 5 *Das RNA Model*

Auf der Suche nach einem geeigneten Modell, mit dessen Hilfe die in Abb. 3 vorgestellte dynamische Theorie der molekularen Evolution getestet und analysiert werden kann, stößt man zwangsläufig auf die Evolution von RNA-Molekülen im Reagenzglas. Im Sinne des letzten Abschnittes wird man sich dabei auf die molekularen Strukturen konzentrieren. Die Vorhersage der vollständigen dreidimensionalen Strukturen von RNA-Molekülen ist allerdings ein sehr schwieriges und zur Zeit noch ungelöstes Problem der Strukturbiologie. Wesentlich einfacher ist es, die in Abb. 4 gezeigten, als Sekundärstrukturen bekannten „Listen von Watson-Crick- und *GU*-Basenpaaren“ zu bestimmen.<sup>5</sup> Es stehen effiziente Algorithmen und Computerprogramme zur Verfügung, welche es gestatten thermodynamisch stabilste Sekundärstrukturen aus bekannten Sequenzen vorherzusagen. Diese Methoden arbeiten auch rasch genug, sodaß Millionen bis Milliarden Sequenzen von Längen bis zu einhundert Nukleotiden untersucht werden können. Darüber hinaus ist die Logik der Ausbildung der RNA-Sekundärstrukturen einfach genug, daß auch mathematische Analysen möglich sind. Obwohl die Beschränkung auf Sekundärstrukturen eine drastische Vereinfachung darstellt, bleiben aber jene Merkmale der Nukleinsäuren erhalten, welche die Grundlage der biologischen Evolution bilden. Für RNA-Moleküle kann diese vereinfachte Beziehung zwischen den Genotypen (Sequenzen) und den Phänotypen (Sekundärstrukturen) durch Computersimulation quantitativ erfaßt (Fontana et al. 1993) und durch ein rigoroses mathematisches Modell beschrieben werden (Reidys et al. 1997). Als erstes Ergebnis findet man, daß es viel mehr Sequenzen als Sekundärstrukturen gibt. Die Sequenz-Struktur-Abbildung ist hochgradig redundant. Außerdem stellt sich heraus, daß relativ wenigen häufigen Strukturen viele seltene gegenüber stehen. Dieses Resultat verstärkt sich mit länger werdenden Nukleotidsequenzen, und im Grenzfall langer Ketten falten fast alle Sequenzen in einen verschwindend kleinen Bruchteil aller mögli-

---

<sup>5</sup> Durch Erfassen der Basenpaarungs- und Basenpaarstackingenergien berücksichtigen die Sekundärstrukturen den größten Teil der Stabilisierungsenergien von RNA-Strukturen. Sie sind darüber hinaus in der Natur evolutionär konserviert und wurden und werden in der Biochemie mit Erfolg zur Diskussion der molekularen Eigenschaften und Funktionen verwendet.

chen Strukturen.<sup>6</sup> Die meisten der seltenen Strukturen werden von nur einer einzigen oder einigen wenigen Sequenzen gebildet und sind daher für systematische oder evolutionäre Suchstrategien praktisch unauffindbar.

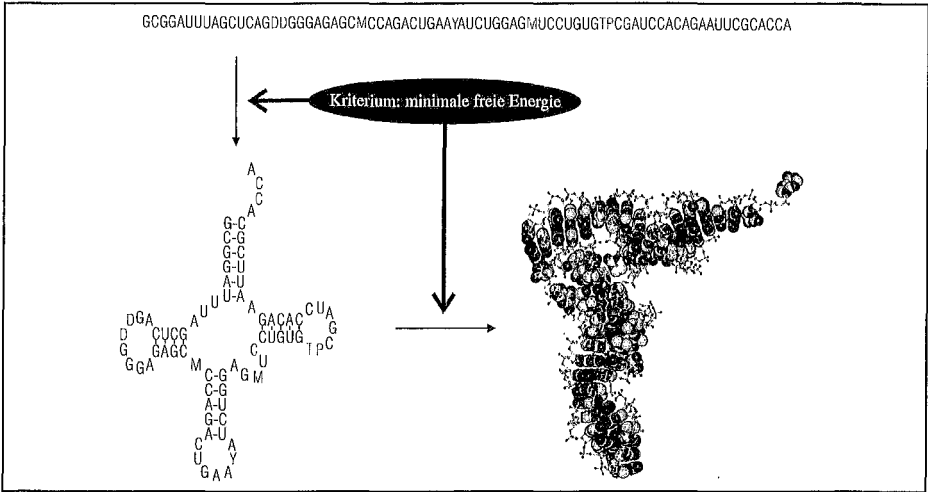


Abb. 4

Die Beziehung zwischen Sequenz und Strukturen eines RNA-Moleküls. Die (eindimensionale) Sequenz der Phenylalanyl-Transfer-RNA enthält die „Information“ zur Ausbildung der Struktur, welche hier in zwei Schritten vorgenommen wird. Im ersten Schritt werden die Watson-Crick- und GU-Basenpaare in einer solchen Art geknüpft, daß eine unverknotete Struktur entsteht, die durch einen planaren Graphen symbolisiert werden kann. Man bezeichnet diesen Teilaspekt der Struktur als *Sekundärstruktur*. Das „zweidimensionale“ Gebilde wird dann in einem gedachten zweiten Schritt zur dreidimensionalen räumlichen Struktur des Moleküls geformt. Eine eindeutige Ausbildung der Molekülstruktur erfordert definierte Bedingungen, wie sie hier durch das Aufsuchen der Konformation mit minimaler freier Energie im Sinne der thermodynamisch stabilsten Struktur vorgegeben wurden. Die grauen Symbole betreffen sogenannte modifizierte Nukleotide, welche keine Paarungen eingehen können und dadurch die tRNA-Sekundärstrukturen stabilisieren.

<sup>6</sup> Bei dieser Aussage darf man nicht außer Acht lassen, daß es sich um ein Grenzgesetz handelt: alle diskutierten Größen, die Zahl der Sequenzen ebenso wie die Zahlen der häufigen und seltenen Strukturen wachsen exponentiell mit der Kettenlänge, unterscheiden sich aber in der Basis der Exponentialfunktion.

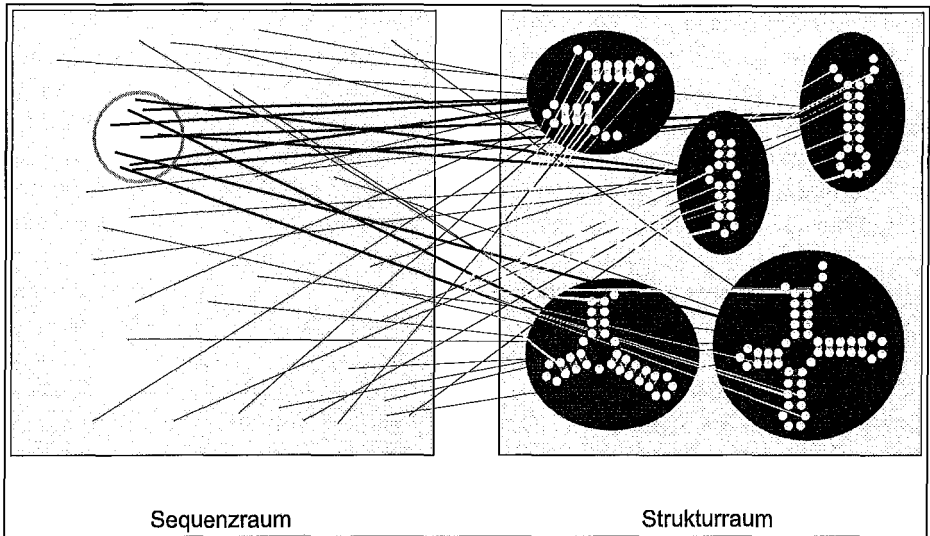


Abb. 5

Vollständige Erfassung des Strukturraumes durch einen kleinen Ausschnitt des Sequenzraumes („Shape Space Covering“: Schuster et al. 1994). Wie am Beispiel der Sekundärstrukturen von RNA-Molekülen bewiesen wurde, findet sich für jede häufige Struktur in einer (verhältnismäßig kleinen) Umgebung einer beliebigen Referenzsequenz im Sequenzraum mindestens eine Sequenz, welche diese Struktur ausbildet. Im Grenzfall großer Kettenlängen der RNA-Moleküle bilden fast alle Sequenzen häufige Strukturen aus. Im Fall von RNA-Molekülen der Kettenlänge 100 beträgt der Radius dieser alle häufigen Strukturen erfassenden Umgebung 15 Punktmutationen. Dies hat zur Konsequenz, daß von den ursprünglich  $10^{60}$  möglichen Sequenzen höchstens etwa  $4 \times 10^{24}$  durchsucht werden müssen, um eine zu finden, welche die gesuchte Struktur ausbildet (Schuster 1995).

Eine sorgfältige Analyse der Daten führte unter anderem auf das Prinzip des „Shape-Space-Covering“ (Abb. 5 und Schuster et al. 1994), welches zwar für die Evolution von Molekülen abgeleitet wurde, aber auch für allgemeine Evolutionsvorgänge von großer Bedeutung ist. Um eine Sequenz zu finden, welche eine bestimmte häufige Struktur ausbildet, muß nicht die überastronomisch große Zahl möglicher Sequenzen durchsucht werden. Alle häufigen Strukturen werden von Sequenzen gebildet, die in verhältnismäßig kleinen Umgebungen jeder beliebigen Sequenz im Sequenzraum vorkommen.

Die Gesamtheit aller Sequenzen, welche in eine bestimmte Struktur falten, bilden eine *Äquivalenzklasse*; im Sinne der Abbildung von Sequenzen auf Strukturen spricht man vom *Urbild* der Struktur im Sequenzraum. Dieses Urbild verwandelt

man unschwer in einen Graphen oder ein Netzwerk, indem man Kanten zwischen allen Sequenzen bildet, welche sich nur durch eine einzige Punktmutation voneinander unterscheiden und daher den Hammingabstand eins aufweisen. Da alle Sequenzen des Netzes dieselbe Struktur ausbilden und daher strukturneutral sind, kann man von *neutralen Netzen* sprechen. Für den evolutionären Suchprozeß ist es von fundamentaler Bedeutung, ob man sich auf dem Netzwerk in Schritten der Hamming-Distanz eins durch den gesamten Sequenzraum bewegen kann oder nicht. Dies läuft auf die Frage hinaus, ob der zugrunde gelegte Graph zusammenhängend ist oder in einzelne Komponenten zerfällt, welche mit der Theorie der Zufallsgraphen beantwortet werden kann (Reidys *et al.* 1997). Als entscheidende Größe für die globale Struktur neutraler Netzwerke stellt sich der mittlere Bruchteil an neutralen Nachbarn mit Hamming-Distanz eins,  $\bar{\lambda}$ , heraus, den wir als *Neutralitätsgrad* bezeichnen. Liegt der Neutralitätsgrad  $\bar{\lambda}$  unterhalb eines kritischen Wertes  $\bar{\lambda}_{cr}$ , so besteht das Netzwerk aus (vielen) Komponenten, andernfalls, im Fall  $\bar{\lambda} > \bar{\lambda}_{cr}$ , ist das Netzwerk zusammenhängend. Dieser kritische Wert des Bruchteils neutraler Nachbarn kann aus einer einfachen Formel berechnet werden:

$$\bar{\lambda}_{cr}(\kappa) = 1 - \kappa^{-1} \sqrt{\frac{1}{\kappa}}$$

Der einzige Parameter der Theorie,  $\kappa$ , ist die Anzahl der Buchstaben, aus welchen die Basenpaare geknüpft werden. Für das natürliche Alphabet (*A, U, G, C*) mit  $\kappa=4$  findet man  $\bar{\lambda}_{cr} = 0.37$ . Ein Vergleich mit den für häufige Strukturen typischen  $\bar{\lambda}$ -Werte zeigt, daß diesen zusammenhängende neutrale Netze entsprechen.

### 6 Evolutionäre Optimierung

Die Existenz neutraler Netzwerke, die den gesamten Sequenzraum zu überspannen vermögen, hat großen Einfluß auf den Verlauf der evolutionären Optimierung. Aus naheliegenden Gründen kann das Quasispeziesmodell der molekularen Evolution (Eigen 1971, Eigen *et al.* 1989) in seiner ursprünglichen Form nicht mehr angewendet werden, da die Bedingung für eine stationäre Mutantenverteilung im Fall der Neutralität ( $\sigma_m=1$ ) auf den physikalisch unmöglichen und evolutionär uninteressanten Fall der fehlerlosen Replikation beschränkt wird. Dessenungeachtet kann man sich jedoch fragen, unter welchen Bedingungen stationäre Verteilungen der Phänotypen ausgebildet werden und wie diese aussehen müßten. In der Tat gelingt es, die kinetischen Gleichungen entsprechend umzuformulieren (Schuster 1997), und man kann dann eine der eingangs diskutierte Fehlerschwelle für die Genotypen völlig analoge kritische Genauigkeit ( $q_{min}$ ) der Replikation für die Phänotypen berechnen:

$$q_{\min} = n \sqrt{\frac{1 - \bar{\lambda}_m \sigma_m}{(1 - \bar{\lambda}_m) \sigma_m}}$$

Für  $q > q_{\min}$  strebt die Population einer stationären Phänotypenverteilung zu. Man kann aus der obigen Gleichung leicht herauslesen, daß mit steigendem Neutralitätsgrad  $\bar{\lambda}$  mehr Replikationsfehler toleriert werden können. Die Bedingung

$$\bar{\lambda} > \sigma_m^{-1}$$

führt interessanterweise zu einer Situation, in welcher durch einen hohen Anteil neutraler Nachbarn beliebig viele Fehler toleriert werden können.

Weitere Einzelheiten der Natur der evolutionären Optimierung, insbesondere die Auswirkung der Genotyp-Phänotyp-Beziehung auf den Prozeßverlauf, können mit dem kinetischen Ansatz weder beschrieben noch analysiert werden. Um dennoch die entsprechenden Einblicke zu gewinnen, wurde das in Abb. 3 dargestellte, erweiterte Evolutionsmodell zur Simulation konkreter Optimierungen in einem Computerprogramm implementiert. Das physikalische Umfeld ist durch einen Flußreaktor gegeben, in welchem die chemischen Reaktionen der Replikation und Mutation von RNA-Molekülen mit Hilfe eines einfachen Algorithmus nach Gillespie (Gillespie 1976) als stochastische Prozesse simuliert werden.

Computersimulationen im Flußreaktor (Abb. 6) wurden auf der Basis der in Abb. 3 gezeigten erweiterten Evolutionsdynamik durchgeführt (Huynen et al. 1996; Fontana/Schuster 1998). Durch Auswertung der gespeicherten Informationen gestatten diese Computereperimente eine vollständige Rekonstruktion der molekularen Einzelheiten der Vorgänge im Reaktor. Zum einen konnte gezeigt werden (Huynen et al. 1996), daß Replikation und Mutation auf einem neutralen Netzwerk weitestgehend einem Diffusionsprozeß im Sinne der neutralen Evolution Motoo Kimuras entsprechen (Kimura 1983). Die Diffusionskonstante erweist sich als proportional zur Mutationsrate  $p$ . Ein zweites Beispiel (Fontana/Schuster 1998) behandelt die Simulation einer Strukturoptimierung mit der Transfer-RNA-Struktur als Ziel. Dieses im Anschluß ausführlicher beschriebene Experiment führte zu einer neuen Definition des Begriffes der Kontinuität in der Evolution.

Das Optimierungsexperiment wird durch eine Folge oder Zeitreihe von RNA-Phänotypen beschrieben, welche von der Anfangsstruktur zur Zielstruktur führen. Dabei kann die Zielstruktur vorgegeben oder offen sein. Vergleiche von Computereperimenten zeigten, daß der Ablauf und die wesentlichen dynamischen Merkmale des Optimierungsvorganges durch eine Zielvorgabe nicht beeinflußt werden. Auf Grund der gewählten Fehlerraten wurden (nahezu) alle Strukturänderungen durch einzelne Punktmutationen ausgelöst. Man unterscheidet kleine oder *kontinuierliche* Änderungen im Phänotyp von großen oder *diskontinuierlichen* Umwandlungen. Die kleinen Änderungen sind im wesentlichen Verlängerungen oder Verkürzungen von doppelhelikalen Strukturelementen, sogenannten *Stacks*, um



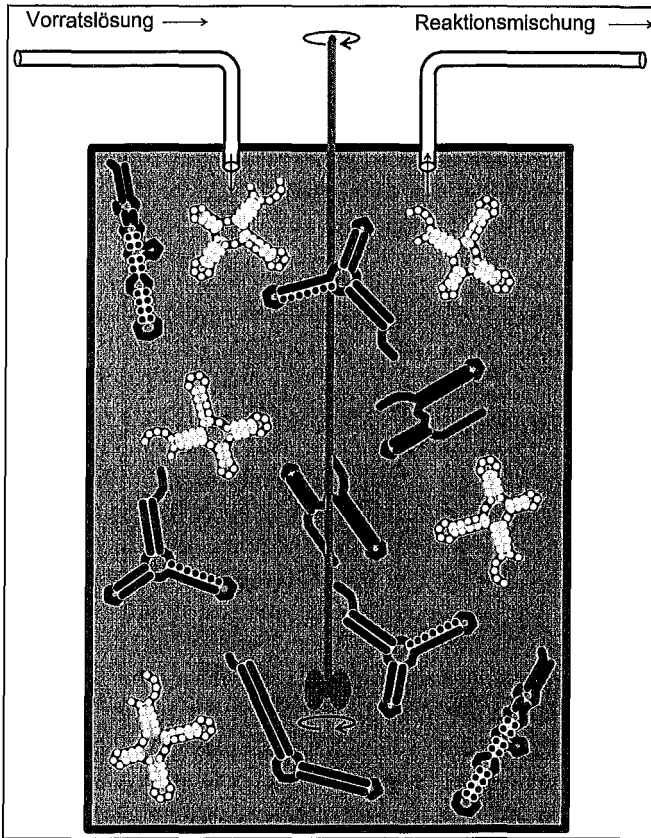


Abb. 6

Ein Flußreaktor für die Implementierung des Evolutionsmodells aus Abb. 3 am Computer. Der Reaktor stellt eine Variante der seriellen Transferexperimente mit kontinuierlicher Zeitkoordinate dar. Die durch den Replikationsprozeß verbrauchten Materialien, Replikase sowie energiereiche Bausteine in Form der Triphosphate *ATP*, *UTP*, *GTP* und *CTP*, strömen laufend als Vorratslösung in den Reaktor ein. Der Zustrom wird durch stetigen Abfluß der Reaktionsmischung kompensiert. Der Reaktorinhalt wird mit Hilfe eines Rührwerkes mechanisch gut durchmischt. Die Flüsse werden so eingestellt, daß der Reaktor im Mittel  $N (\pm \sqrt{N})$  RNA-Moleküle enthält. In den hier beschriebenen Computerexperimenten wurden die Kettenlängen der Moleküle dadurch konstant gehalten, daß nur Punktmutationen als Replikationsfehler zugelassen wurden. Simulationsparameter sind dann die Teilchenzahl  $N$ , die Kettenlänge  $n$  sowie die Mutationsrate pro Replikation und Nukleotidposition  $p$ . Für jede neu gebildete Sequenz wird unter Anwendung des Faltungsalgorithmus die Sekundärstruktur minimaler freier Energie bestimmt. Eine Fitneßfunktion, welche die Replikationsrate aus der Struktur der Moleküle zu berechnen gestattet, wird vorgegeben. Mit ihrer Hilfe wird die kinetische Konstante jeder neuen Struktur berechnet.

ein einziges Basenpaar. Die großen Umwandlungen betreffen mehrere Basenpaare, zumeist ganze Stacks, und führen zu weiter entfernten Phänotypen. Sie lassen sich in verschiedene Klassen einteilen (Schift, Flip oder Doppelflip; siehe Fontana/Schuster 1998). Verschiedene Wiederholungen ein und desselben Computerexperiments mit denselben Anfangs- und Endstrukturen<sup>7</sup> durchlaufen stets verschiedene

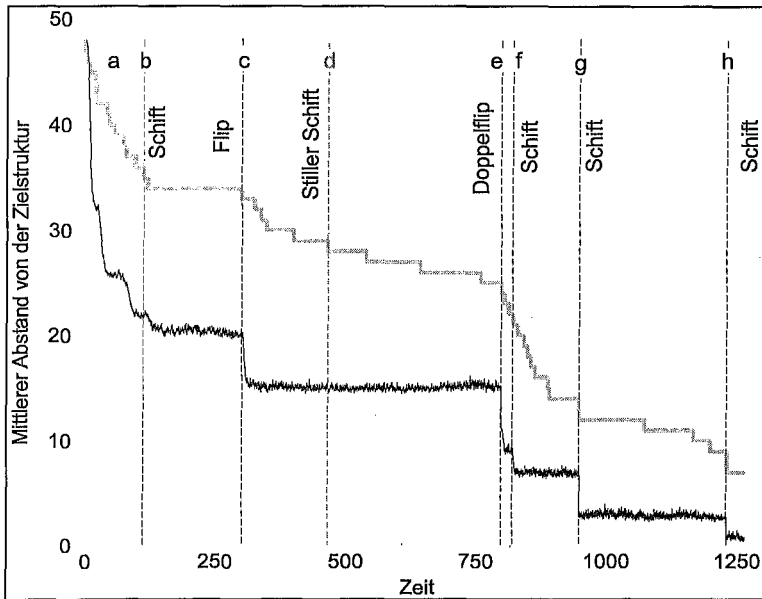


Abb. 7

Der zeitliche Ablauf eines evolutionären Optimierungsexperiments mit dem vorgegebenen Ziel einer Transfer-RNA-Struktur. Die Evolution einer Population von 1.000 RNA-Molekülen von einer zufällig gewählten Ausgangsstruktur bis zur vorgegebenen Zielstruktur (tRNA) wird in einem Flußreaktor simuliert. Die Mutationsrate wurde mit 1/1.000 pro Replikation und Nukleotidposition angesetzt. Als Maß für die Fitneß der RNA-Moleküle wurde eine geeignete Funktion des Abstandes zwischen ihrer Struktur und der Zielstruktur gewählt, welche mit der Annäherung an das Ziel zunimmt. Die schwarze Kurve beschreibt die zeitliche Entwicklung des mittleren Abstandes der Population von der Zielstruktur. Sie weist die charakteristischen stufenförmigen Diskontinuitäten auf. Die graue Stufenfunktion entspricht der in Abb. 8 gezeigten, rekonstruierten „Relay-Serie“. Jede Stufe entspricht einer neuen Struktur auf dem Weg zum Ziel.

<sup>7</sup> Verschiedene Zufallsfolgen von Ereignissen werden im Computerexperiment dadurch erreicht, daß man sonst identische Läufe mit verschiedenen „random seeds“ der Zufallszahlengeneratoren startet.

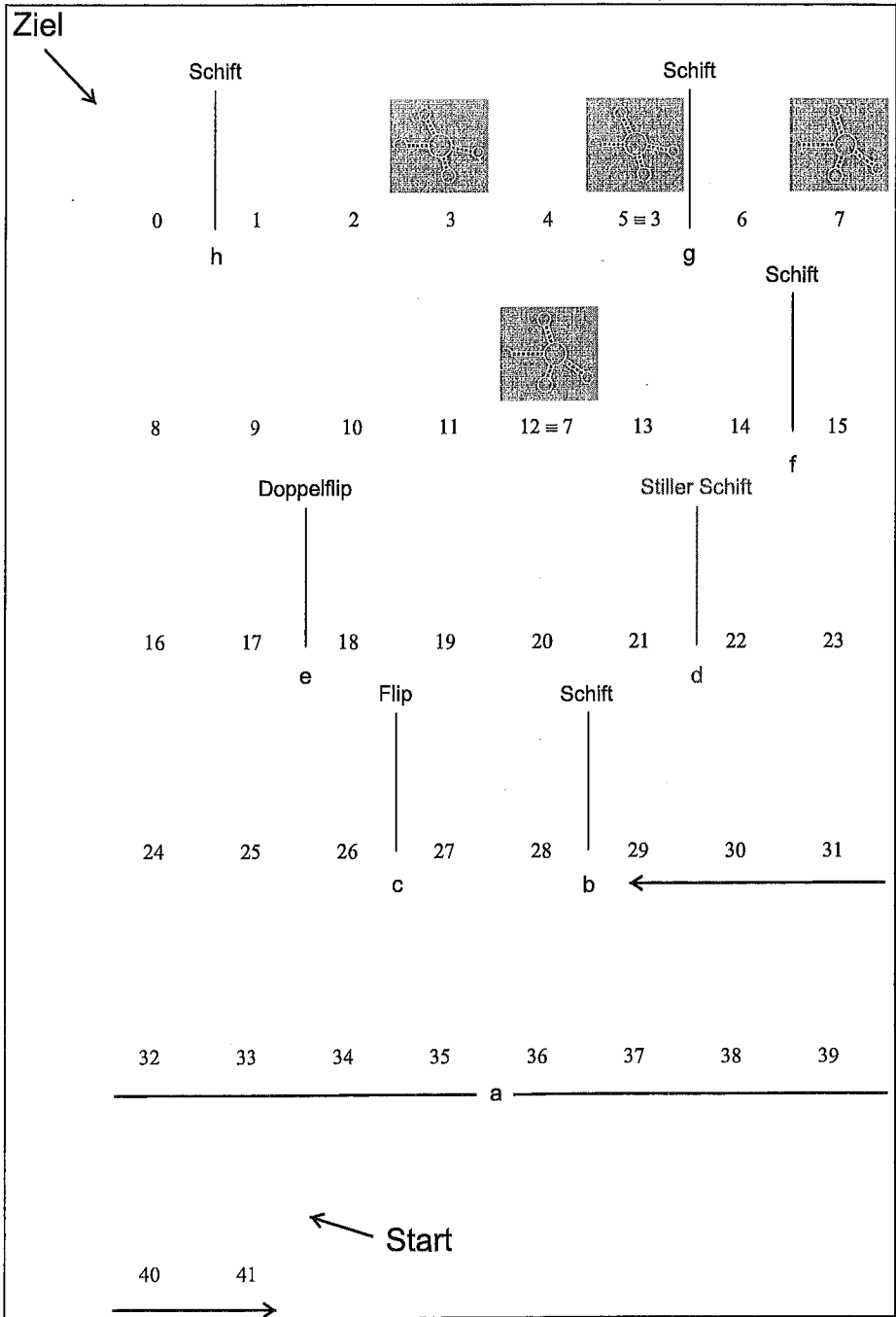


Abb. 8

Rekonstruktion des molekularen Verlaufs der evolutionären Optimierung mit dem Ziel einer Transfer-RNA-Struktur. Die gezeigte Folge oder Zeitreihe von 42 Strukturen wurde während der in Abb.7 gezeigten Simulation der Evolution einer Population von RNA-Molekülen in einem Flußreaktor auf dem Weg von einer zufällig gewählten Ausgangsstruktur zur vorgegebenen Zielstruktur (tRNA) durchlaufen (Fontana/Schuster 1998). Die Rekonstruktion des Optimierungsexperimentes kann unmittelbar mit dem Verlauf des Optimierungserfolges nach Abb. 7 in Beziehung gesetzt werden. Auf den Plateaus konstanter Fitness beobachten wir entweder Veränderungen der RNA-Sequenzen bei konstanter Struktur oder Veränderungen der RNA-Sequenzen und Strukturen, wobei die Strukturen nahe verwandt sind und gleiche Fitneß aufweisen. Es kann dabei vorkommen, daß einzelne Strukturen in der Serie auf einem Plateau mehrmals auftreten (Siehe die Strukturen auf grauem Grund). „Verwandt“ bedeutet hier eine ausreichend hohe Wahrscheinlichkeit, durch einen einzigen Mutationsschritt von der einen Struktur zur anderen zu gelangen. Am Ende eines jeden Fitneßplateaus steht in allen rekonstruierten Serien ein Übergang zwischen Strukturen, welche nicht im obigen statistischen Sinne verwandt sind. In der Abbildung sind diese Übergänge durch senkrechte Striche gekennzeichnet. Auf dem Plateau wird durch Zufallsdrift eine Sequenz gefunden, welche in einem einzigen Mutationsschritt und unter Fitneßzunahme einen solchen Übergang zwischen nicht nahe verwandten Sequenzen vermitteln kann.

Folgen von Zwischenstufen. Dennoch gibt es eine Reihe von reproduzierbaren Merkmalen oder „Regularitäten“. Jeder Optimierungsvorgang wird durch eine Anfangsphase rasch aufeinanderfolgender Strukturen eingeleitet, welche durch große Fortschritte hinsichtlich der Fitneßzunahme gekennzeichnet ist. Dann folgt eine zweite Phase mit dem schon früher bei Evolutionsexperimenten beobachteten stufenförmigen Verlauf der mittleren Fitneß der Population: Phasen mit nahezu konstanter Fitneß werden von kurzen Perioden mit großem Fitneßgewinn unterbrochen. In den quasistationären Phasen konstanter Fitneß driftet die Population in einem neutralen Regime. Dies kann entweder dadurch bedingt sein, daß der Phänotyp, die RNA-Struktur, konstant bleibt (vgl. Abschnitt  $b \rightarrow c$  in Abb. 7) oder daß nahe verwandte Phänotypen gleicher Fitneß in zufälliger Reihe aufeinanderfolgen (vgl. die Abschnitte  $c \rightarrow e$ ,  $e \rightarrow f$ ,  $f \rightarrow g$  und  $g \rightarrow h$  in Abb. 7). Als relativ seltene Ereignisse beobachtet man auf den Plateaus auch Umwandlungen zu weiter entfernten Phänotypen gleicher Fitneß („Stiller Schiff“  $d$  in Abb. 7). Fitneßplateaus finden ihr Ende stets mit einer großen Änderung des Phänotyps unter Fitneßgewinn. Da sie durch eine einzige Punktmutation ausgelöst werden, sind sie relativ seltene Ereignisse, welche nur von speziellen Genotypen oder Sequenzen aus möglich sind. Die Population muß daher auf einem Fitneßplateau so lange driften, bis sie eine für den Übergang geeignete Sequenz produziert hat. Ungeachtet der Tatsache, daß die als „Relayserie“ bezeichnete Abfolge von Phänotypen bis zur Ziel-

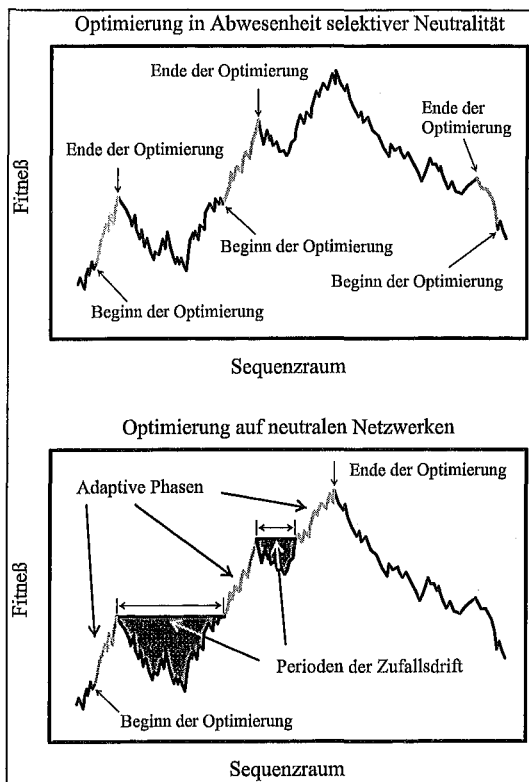


Abb. 9

Die Rolle neutraler Varianten beim evolutionären Optimierungsprozeß. Der Evolutionsvorgang wird als eine Wanderung von Populationen auf einer Landschaft vorgestellt. Die Landschaft ist über dem Sequenzraum errichtet und auf der vertikalen Achse ist die Fitneß der einzelnen Genotypen aufgetragen. Der Selektionsvorgang verbietet grundsätzlich Schritte mit abnehmender Fitneß. Eine Wanderung auf einer Fitneßlandschaft geht daher grundsätzlich immer bergauf oder bleibt auf einer Höhe. Populationen können schmale Täler überbrücken, da sie nicht nur aus einem einzigen Genotyp bestehen, sondern auch Varianten, welche mit der Mastersequenz nahe verwandt sind, im Sinne einer Quasispezies enthalten. Eine Überbrückung größerer Täler ist jedoch, wie das obere Bild zeigt, ausgeschlossen. Im Fall von Neutralität ist jeder Fitneßgipfel Teil eines neutralen Netzwerks, auf welchem sich die Population durch Zufallsdrift solange weiterbewegt, bis sie in eine Region gelangt ist, in der es wieder Genotypen mit höheren Fitneßwerten gibt. Hier beginnt die nächste „Bergaufwanderung“. Der Evolutionsprozeß erscheint als eine Folge von raschen Phasen mit großem Optimierungserfolg, welche durch lange „quasi-stationäre“ Perioden konstanter mittlerer Fitneß, sogenannte „Fitneßplateaus“, unterbrochen sind. Unter günstigen Umständen kann die Population, wie im unteren Bild angedeutet, den höchsten Gipfel, das globale Fitneßoptimum, erreichen.

struktur bei jedem einzelnen Computerexperiment verschieden ist, erweisen sich die Zahlen der durchlaufenen Phänotypen und der größeren Umwandlungen als überraschend konstant.

Im Prinzip sind diese vom Evolutionsprozeß durchlaufenen Zeitreihen von Strukturen auch experimentell zugänglich, wenn man das Evolutionsexperiment in einer langen Kapillare durchführt, welche alle für die Replikation von RNA notwendigen Materialien in einem Gel gelöst enthält. Nach Animpfen des Gels mit einer RNA-Probe wandert eine Wellenfront durch das Medium. In dieser Front wird die Replikationsgeschwindigkeit optimiert, da rascher replizierende Varianten schnellere Wellen ausbilden. Hinter der Front ist das Replikationsmedium verbraucht und die RNA-Moleküle bleiben im Gel zurück (Bauer et al. 1989). Durch diese Experimentalanordnung wird die zeitliche Abfolge der jeweils fittesten Moleküle entlang der Längsachse der Kapillare niedergelegt. Die evolutionäre Geschichte wird auf eine räumliche Koordinate geschrieben. Aufarbeitung und Analyse der in einzelne Scheiben geschnittenen Kapillare ergibt die Zeitreihe der molekularen Strukturen.

Die Computerexperimente zur Optimierung von RNA-Molekülen machen es möglich, einen evolutionsgerechten Begriff der „Nachbarschaft“ oder „Verwandtschaft“ von Phänotypen, hier Strukturen, zu geben. Den Phänotypen entsprechen neutrale Netze. Ein neutrales Netzwerk ist (statistischer) Nachbar eines anderen Netzwerks, wenn es mit großer Wahrscheinlichkeit in seiner Einfehler-Nachbarschaft gefunden wird. Dieser neue Nachbarschaftsbegriff geht von der wechselweisen Zugänglichkeit der Strukturen im RNA-Modell aus. Mit seiner Hilfe kann der Ablauf von evolutionären Optimierungsvorgängen problemlos erklärt werden, wie die in Abb. 9 gezeigte Zeichnung illustriert. Das wesentliche Ergebnis der hier dargestellten Untersuchungen bezieht sich auf die Rolle neutraler Varianten bei der Evolution: Im Fall von Molekülen kann eine präzise Antwort gegeben werden: „Zufallsdrift“ im Raum der neutralen Mutanten überbrückt die großen Täler in den Fitneßlandschaften.

## *7 Evolutionäre Biotechnologie*

Seit den Anfängen in den siebziger Jahren gab es beachtliche Fortschritte auf dem Gebiet der molekularen Evolution. Die Optimierung der Eigenschaften von RNA-Molekülen durch Selektionsmethoden ist keine „Science-Fiction“ mehr sondern Realität. In Gestalt der evolutionären Biotechnologie hat sich ein eigener neuer Wissenszweig etabliert, welcher das Darwinsche Prinzip zur Herstellung von Biopolymeren mit vorbestimmbaren Eigenschaften benutzt. Die Optimierung geschieht in einzelnen Selektionszyklen (Abb. 10), welche aus jeweils drei Einzelschritten, Verstärkung durch Replikation, Variation durch Mutation und Selektion bestehen. Replikation von RNA-Molekülen und Mutation mit vorgebarbarer Fehler-

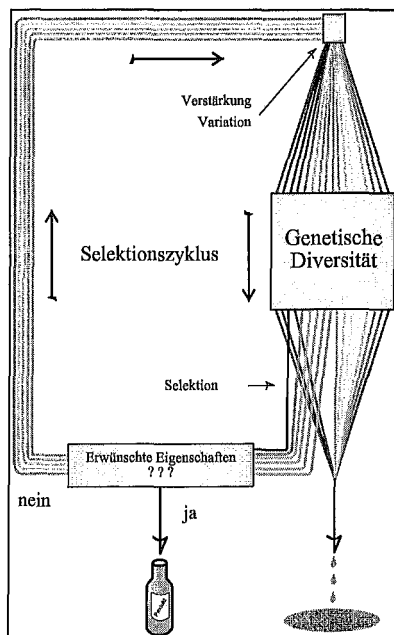


Abb. 10

Selektionszyklen zur Erzeugung von Molekülen nach Maß in der evolutionären Biotechnologie. Dem Darwinschen Prinzip folgend werden in jedem Zyklus die drei Schritte, Verstärkung durch Replikation, Diversifikation durch Mutation (oder Zufallssynthese) und Selektion der Moleküle mit den gewünschten Eigenschaften, durchlaufen. Die einzelnen Verfahren unterscheiden sich lediglich hinsichtlich der Durchführung des Selektionsvorganges. Man unterscheidet zwischen „Batch“-Verfahren, bei welchen die Auswahl der geeigneten Moleküle durch physikalische (zum Beispiel Affinitätschromatographie) oder chemische („reactive Tagging“) Techniken direkt in Lösung vorgenommen wird, und „Screening“-Methoden. Im letzteren Fall wird Selektion in zwei Schritten durchgeführt: Zuerst werden die Moleküle durch räumliche Auftrennung vereinzelt. Dann werden die geeigneten Varianten durch molekulares *Screening* identifiziert. Die ausgewählten Moleküle bilden entweder bereits das gewünschte Produkt oder sie werden zur weiteren Optimierung einem nächsten Selektionszyklus zugeführt. Im allgemeinen wird das gewünschte Ziel durch einige wenige bis zu einhundert Zyklen erreicht.

rate sind für die gegenwärtige Molekularbiologie Routine. Kluge Konzepte und experimentelles Geschick sind jedoch für den Selektionsschritt gefordert. Zwei grundsätzlich verschiedene Selektionsstrategien wurden erfolgreich angewandt:

- (i) Durch eine geschickte Wahl der Versuchsführung werden die Moleküle mit den gewünschten Eigenschaften oder Funktionen direkt aus der oft bis zu  $10^{15}$  verschiedene Moleküle enthaltenden Lösung selektiert – auf diese Weise konnten beispielsweise die katalytischen Aktivitäten von Ribozymen, Biokatalysatoren auf RNA-Basis, verändert werden oder Moleküle erzeugt werden, welche mit hoher Spezifität an vorgegebene Targets binden.
- (ii) Die einzelnen RNA-Moleküle oder anderen vermehrbaren Individuen werden räumlich aufgetrennt, auf Probenhalter im Mikromaßstab so aufgeteilt, daß jede Probe (im Mittel) nur ein Molekül enthält, und durch parallel arbeitende *Screening*-Methoden analysiert. Auf einem Siliziumwafer können einige zehnbis hunderttausend Proben gleichzeitig bearbeitet und untersucht werden. Derartige Probenträger eignen sich zur Durchführung von „Serial-Transfer-Experimenten“ mit RNA-Molekülen oder Mutationsexperimenten mit Viren und Bakterien. Ein zukunftsweisendes Anwendungsgebiet derartiger Selektionsverfahren ist auch die Optimierung von Enzymen auf der Basis von Variation der sie codierenden Gene und Selektion der best geeigneten Proteine nach *in vitro* Translation.

Die neue Disziplin der evolutionären Biotechnologie befindet sich zur Zeit in einer sehr progressiven Phase und man kann weitere wesentliche Ergebnisse für die allernächste Zukunft erwarten. Bei den *Screening*-Methoden ist es möglich, durch neue Fluoreszenztechniken einzelne Moleküle, einzelne Viruspartikel oder einzelne Bakterien gezielt zu detektieren, wodurch die Nachweisgrenzen um viele Zehnerpotenzen gesenkt werden können. Durch Kombination dieser neuen Methode mit verschiedenen anderen *High-Tech*-Verfahren werden Anlagen zur automatischen „Molekülzüchtung“ realisierbar. Der Traum der Biotechnologen, Biomoleküle nach Maß designen und erzeugen zu können, ist bereits in greifbare Nähe gerückt.

Biopolymere sind nach der Meinung vieler Biowissenschaftler die Basis für die Technologien des nächsten Jahrhunderts, da sie sich wegen hoher Spezifität und Effizienz sowie leichter Abbaubarkeit als Wirkstoffe oder als Materialien für „Soft-Technologies“ eignen. Diese Bezeichnung bringt den Unterschied zu den konventionellen, „harten“ und umweltbelastenden Technologien unserer Zeit zum Ausdruck. Bereits jetzt erfolgreiche und zukünftige Einsatzmöglichkeiten von Proteinen und Nukleinsäuren zur Lösung medizinisch-pharmazeutischer, diagnostisch-analytischer und technischer Probleme sind so vielfältig, daß ihre Aufzählung den Rahmen dieses Referates sprengen würde. Zumeist sind die gewünschten Aktivitäten bereits in natürlichen Molekülen vorhanden, aber die Proteine sind für die geplante Verwendung nicht stabil genug oder sie haben nicht die richtige Spezifität oder ihre optimalen Arbeitsbedingungen, Temperatur, Druck oder pH-Wert entsprechen nicht den Anforderungen des geplanten Einsatzes. Eine wichtige Aufgabe des „Designers“ von Biomolekülen besteht darin, die Eigenschaften bekannter



Moleküle so zu modifizieren, daß sie den technischen Erfordernissen entsprechen. Daß solche Abwandlungen möglich sind, zeigt uns die Natur selbst am allerbesten: Die Proteine aus den Bakterien und Archebakterien, welche unter extremen Bedingungen wie hohe Temperatur, starker Säuregehalt oder hohe Salzkonzentrationen leben, weisen völlig andere Stabilitäten und Optima der katalytischen Aktivitäten auf als jene, welche unter Normalbedingungen wachsen.

### 8 *Schlußfolgerungen und Perspektiven*

Die Verwendung des Begriffes der „Fitneßlandschaften“ hat die Vorstellung der Darwinschen Evolution auf eine neue, im Prinzip quantifizierbare Basis gestellt. Die molekularen Modelle der Evolution im Reagenzglas eröffneten einen direkten Zugang zur Messung der Beziehungen zwischen Sequenz, Struktur und Fitneß, und aus der nützlichen Landschaftsmetapher wurde ein wissenschaftliches Konzept. Aus den Ergebnissen der Evolutionsexperimente konnten eine Reihe von allgemein gültigen Prinzipien hergeleitet werden, welche in der makroskopischen Biologie ebenso gültig sind wie in der Welt der Moleküle. In der Umsetzung zur Optimierung von Biomolekülen erfuhren die evolutionären Methoden schließlich eine erste Anwendung zur Lösung von Problemen der Biotechnologie.

Ziel dieses Referates war es insbesondere, drei unterschiedliche Gesichtspunkte der biologischen Evolution herauszustellen:

- (i) In der Frage der Optimierung molekularer Strukturen kann das evolutionäre Geschehen bis auf die Vermehrung von Molekülen im Reagenzglas reduziert werden ohne seine erstaunliche Leistungsfähigkeit und Schlagkraft einzubüßen. Die Optimierungen im zellfreien Milieu widerlegen die oft fälschlich mit dem Darwinschen Mechanismus in Zusammenhang gebrachte These von der Kontinuität der Evolution durch kleine und kleinste Schritte: *Natura non fecit saltus!* Auch ohne äußeren Anlaß und unter konstanten Umweltbedingungen beobachtet man Stufen oder Diskontinuitäten in der Annäherung an natürliche oder künstlich vorgegebene Ziele.
- (ii) Die Theorie evolutionärer Prozesse kann um eine explizite Beschreibung der Phänotypen erweitert werden und liefert dann unmittelbare Erklärungen für die Vorgänge im molekularen Bereich ebenso wie auf der Ebene der Populationen. Für die Evolution von RNA-Molekülen im Reagenzglas lassen sich die umfassenden theoretischen Ansätze im Computermodell simulieren und liefern dabei ein neues Konzept zur Behandlung von Kontinuität und Diskontinuität in der Evolution. Die Computerexperimente bieten gleichzeitig eine einfache Erklärung der beobachteten Stufen im Optimierungsprozeß auf der Basis der beobachteten RNA-Strukturen.

- (iii) Die Evolution von RNA-Molekülen im Reagenzglas wurde erfolgreich für das Design von Biomolekülen mit vorgebbaren Eigenschaften eingesetzt und zeigte dabei, daß Adaptierung molekularer Strukturen durch Variation und Selektion ein vergleichsweise einfaches Problem darstellt. Die meisten bisher berichteten Arbeiten betrafen die „Batch“-Selektion von *Aptameren*. Darunter versteht man Moleküle, welche mit möglichst hohen Bindungskonstanten an vorgegebene Zielstrukturen binden. Ähnliche Vorgangsweisen ergaben auch eine Fülle von neuen RNA-Molekülen mit interessanten Eigenschaften als spezifische Katalysatoren für biochemische und chemische Reaktionen.

Die molekulare Evolution steht erst am Anfang einer faszinierenden Entwicklung, welche ohne die gewaltigen Fortschritte der molekularbiologischen Synthese und Analytik in den letzten Jahrzehnten nicht möglich gewesen wäre. Die weitere Entwicklung mit dem Ziel, aus den viel versprechenden Ansätzen einer evolutionären Biotechnologie eine mit konventionellen Methoden erfolgreich konkurrierende Technik zu machen, bedarf koordinierter Anstrengungen von Experimentatoren und Theoretikern. Ebenso wie die chemische Technologie ohne das Wissen aus physikalischer Chemie und Materialwissenschaften zum Scheitern verurteilt wäre, kann eine auf Variation und Selektion aufbauende Biotechnologie ohne eine umfassende Theorie der molekularen Evolution nicht auskommen.

Trotz ihrer unleugbaren Erfolge steckt die *in vitro* Evolution in der Tat noch in den Kinderschuhen. Interessante neue Entwicklungen zielen auf die Realisierung von Experimentalsystemen zum Studium von „molekularen Ökologien“ in der nächsten Zukunft ab (McCaskill 1997). Ebenso wie erst die *in vitro* RNA-Assays eine Aufklärung des Darwinschen Mechanismus mit den Methoden der physikalischen Chemie ermöglichten, werden derartige Laborsysteme molekulare Einblicke in die Mechanismen der Koevolution bieten. Beispiele sind die Entstehung und Entwicklung von Symbiosen, Räuber-Beute- und Wirt-Parasit-Ökologien. Die Erkenntnisse aus diesen Experimenten werden auch helfen, eine Brücke zu schlagen von den Spekulationen über den Verlauf der makroskopischen Evolution zu soliden Konzepten und wohlfundierten Theorien.

### Literatur

- Amitrano, C. et al. (1991): A spin-glass model of evolution. In: Perelson, A. S. & S. A. Kauffman (Hg.), Molecular evolution on rugged landscapes, Vol. IX of Santa Fe Institute Series in the Sciences of Complexity, Redwood City (CA): Addison-Wesley, S. 27-38.
- Bauer, G. et al. (1989): Travelling waves of *in vitro* evolving RNA. In: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, S. 7937-7941.

- Biebricher, C. K. & M. Eigen (1988): Kinetics of RNA replication by Q $\beta$  replicase. In: Domingo, E. et al. (Hg.), RNA genetics. Vol. I. RNA directed virus replication, Boca Raton (FL): CRC Press, S. 1-21.
- Biebricher, C. K. & W. C. Gardiner (1997): Molecular evolution of RNA *in vitro*. In: Biophys.Chem., 66, S. 179-192.
- Eigen, M. (1971): Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules. In: Naturwissenschaften, 58, S. 465-523.
- Eigen, M. et al. (1989): The molecular quasispecies. In: Adv.Chem.Phys., 75, S. 149-263.
- Elena, S. F. et al. (1996): Punctuated evolution caused by selection of rare beneficial mutants. In: Science, 272, S. 1802-1804.
- Fontana, W. & P. Schuster (1998): Continuity in evolution. On the nature of transitions. In: Science, 280, S. 1451-1455.
- Fontana, W. et al. (1993): Statistics of RNA secondary structures: In: Biopolymers, 33, S. 1389-1404.
- Gillespie, D. T. (1976): A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reaction. In: J.Comp.Phys., 22, S. 403-434.
- Huynen, M. A. et al. (1996): Smoothness within ruggedness. The role of neutrality in adaptation. In: Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 93, S. 397-401.
- Kimura, M. (1983): The neutral theory of molecular evolution. Cambridge (UK): Cambridge University Press.
- Kauffman, S. A. (1993): The origins of order. Self-organization and selection in evolution, New York. Oxford University Press.
- McCaskill, J. S. (1997): Spatially resolved *in vitro* molecular ecology. In: Biophys.Chem., 66, S. 145-158.
- Monod, J. (1971): Zufall und Notwendigkeit, München: Piper & Co.
- Reidys, C. et al. (1997): Generic properties of combinatorial maps. Neutral networks of RNA secondary structures. In: Bull. Math.Biol., 59, S. 339-397.
- Schuster, P. (1995): How to search for RNA structures. Theoretical concepts in evolutionary biotechnology. In: J.of Biotechnology, 41, S. 239-257.
- Schuster, P. (1996): How does complexity arise in evolution? In: Complexity, 1/2, S. 22-30.
- Schuster, P. (1997): Genotypes with phenotypes. Adventures in an RNA toy world. In: Biophys.Chem., 66, S. 75-110.
- Schuster, P. et al. (1994): From sequences to shapes and back. A case study in RNA secondary structures. In: Proc.Roy.Soc.(London) B, 255, S. 279-284.
- Sherrington, D. & S. Kirkpatrick (1975): A solvable model of a spin-glass. In: Phys.Rev. Letters, 35, S. 1792-1796.
- Spiegelman, S. (1971): An approach to the experimental analysis of precellular evolution. In: Quart.Rev.Biophys., 4, S. 213-253.
- Van Valen, L. (1973): A new evolutionary law. In: Evolutionary Theory, 1, S. 1-30.
- Wiehe, T. et al. (1995): Error propagation in reproduction of diploid organisms. In: J.Theor.Biol., 177, S. 1-15.

Wright, S. (1932): The roles of mutation, inbreeding, crossbreeding and selection in evolution. In: Jones, D. F. (Hg.), Int. Proceedings of the Sixth International Congress on Genetics, Vol. 1, S. 356-366.