

# Von der chemischen zur biologischen Evolution: vom Ursprung des genetischen Codes

Autor(en): **Frese, Walter**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Ingenieur und Architekt**

Band (Jahr): **97 (1979)**

Heft 27-28

PDF erstellt am: **26.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-85504>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

# Von der chemischen zur biologischen Evolution

Vom Ursprung des genetischen Codes

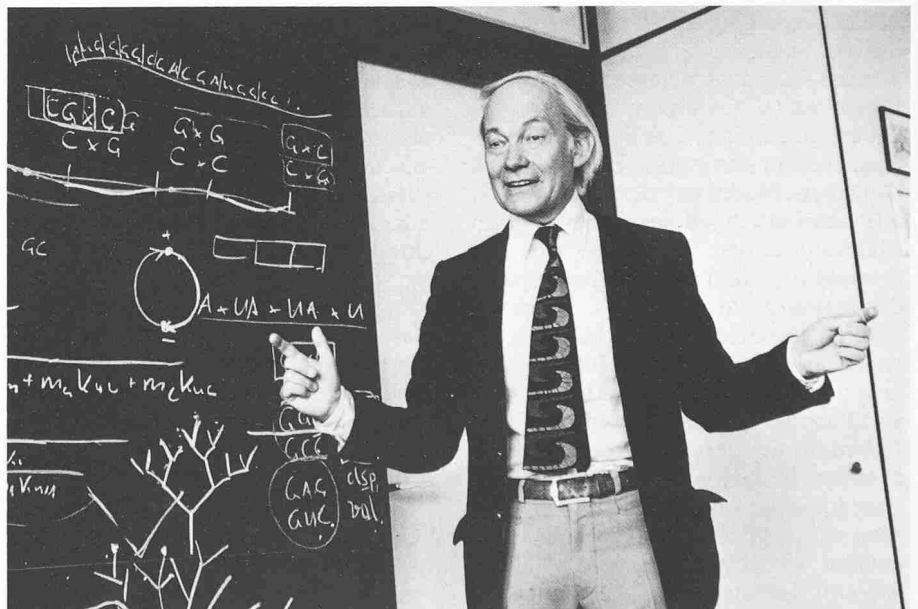
**Auf die Frage, wie das Leben in die Welt gekommen ist, gab es bis jetzt nur mehr oder weniger spekulative Antworten. Eine befriedigende, wirklich schlüssige Theorie fehlte. Manfred Eigen, Direktor am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen, hat erstmals ein logisch begründetes und widerspruchsfreies Modell für den Ursprung des irdischen Lebens entwickelt: Ausgehend von klaren, realistischen Ansätzen und gestützt auf experimentelle Befunde erklärt es, wie sich tote Materie damals, vor rund dreieinhalb Milliarden Jahren, allein nach chemischen und physikalischen Gesetzen zu lebenden Strukturen fügte. Für diesen Schritt von der chemischen zur biologischen Evolution hat Eigen auch Zeugen aufgespürt – Moleküle, die einst die Informationen für den Bau der ersten Zelle ansammelten, und die seither das Leben begleitet haben: die sogenannten Transfer-Ribonukleinsäuren. In diesen Molekülen, die noch heute eine wichtige Rolle im genetischen Apparat einer jeden Zelle spielen, haben die «Urworte» des Lebens bis in die Gegenwart überlebt.**

## Alphabet von vier Buchstaben

Unzählige niedere Organismen und Millionen Arten von Pflanzen und Tieren zählen heute zum Bestand des irdischen Lebens. Doch hinter dieser äusseren, makroskopischen Vielfalt verbirgt sich eine erstaunliche *Einheitlichkeit auf molekularer Ebene*. Denn alle Lebewesen, vom einfachsten Bakterium bis zum Menschen, benutzen den gleichen genetischen Code – eine Art Schrift oder Sprache, aufgebaut auf *nur vier molekularen Symbolen*: den Nukleotiden Adenosin (A), Guanosin (G), Cytidin (C) und Uridin (U). Man kann diese Nukleotide als *genetische Buchstaben* bezeichnen. Sie verbinden sich zu langen, kettenförmigen Nukleinsäure-Molekülen und dienen in dieser Form als *Träger der Erbinformation*: In der spezifischen Reihenfolge der Nukleotide liegen, verschlüsselt nach dem genetischen Code, die Bau- und Funktionspläne jeder lebenden Zelle. Dabei bilden immer *drei aufeinanderfolgende Nukleotide eine Informationseinheit*, ein sogenanntes *Codon*. Mit den vier Nukleotiden sind insgesamt *64 solche Dreierkombinationen* möglich, deren Bedeutung jeweils durch den genetischen Code festgelegt ist: Die meisten, nämlich 61, codieren für eine der 20 *Aminosäuren*, die *Bausteine der Eiweissmoleküle*. Die übrigen drei geben als eine Art Satzzeichen Anfang oder Ende einer Codon-Folge an. Entsprechend der in den Nukleotid-Sequenzen der Erbmoleküle festgelegten Information werden in jeder Zelle Ami-

nosäuren zu *Eiweissmolekülen – Proteinen* – verkettet, die dann je nach Art und Folge der Aminosäuren eine bestimmte Struktur und Funktion besitzen.

Wie lässt sich erklären, dass alles Leben nur auf diesem einen 4-Buchstaben-Alphabet aufbaut, dass es nur dieser einen



Manfred Eigen erläutert seine Theorie

universellen Sprache gehorcht? «Man kann», wie Eigen dazu feststellt, «diese Einheitlichkeit darauf zurückführen, dass sämtliche Lebewesen letztlich von einem gemeinsamen Vorfahren abstammen: von einer einheitlichen Urzelle, die ihren Bauplan bereits in Gestalt

einer Nukleotid-Kette, verknüpft nach dem genetischen Code, in sich trug und über Kopien an ihre Nachfahren weiterreichte.» Damit begann die biologische Evolution. Sie führte in der Folge über Mutation und Selektion zu immer weiter verbesserten und immer höher organisierten Lebensformen. Diese Anschauung, nämlich die evolutive Entwicklung des Lebens auf der Grundlage eines einheitlichen genetischen Codes, hat sich aufgrund der Arbeiten der Molekularbiologen in der zweiten Hälfte dieses Jahrhunderts praktisch zur Gewissheit verdichtet. Doch über den molekularen Ursprung des Lebens ist damit noch nichts ausgesagt. Die Frage lautet: Wie kam die Information für den Bau der ersten Zelle zustande?

## Bedingungen der «Ur»erde

Dazu, so Eigen, muss man sich die Bedingungen auf der «Urerde» einmal vor Augen führen: «Was auf der frühen Erde abgelaufen ist, war erst einmal blasse Chemie. Also muss man sich fragen, was dabei, ohne dass irgendein biologisches Prinzip am Werk gewesen wäre, an Verbindungen entstehen konnte. Das lässt sich in Simulationsexperimenten untersuchen, wie sie erstmals *Stanley L. Miller* vor etwa drei Jahrzehnten durchgeführt hat: Er mischte eine «Uratmosphäre» aus Wasserstoff, Stickstoff, Ammoniak und

Methan und führte dann über Funkenentladungen Energie zu, um chemische Reaktionen anzukurbeln.»

Wie solche Experimente zeigen, konnten auf der frühen Erde sehr viele der organischen Verbindungen entstehen, die man heute kennt – darunter auch

Aminosäuren, die Bausteine der Eiweissmoleküle, und ebenso Nukleotide, die Bausteine der Nukleinsäuren. Auch darf man annehmen, dass alle für das Leben notwendigen Substanzen nach einer gewissen Zeit – die allerdings nicht zu knapp anzusetzen ist – in genügenden Mengen vorgelegen haben. So gesehen, schien der Schritt von der Chemie zur Biologie nicht weit. Anders aber, wenn man sich die Komplexität biologischer Strukturen klarmacht, wie sie beispielsweise an Eiweissmolekülen deutlich wird. Schon die kleinsten Proteine bestehen aus 80 bis 150 Aminosäuren, deren Anordnung und Art die Struktur und damit die Funktion des Gesamtmoleküls bestimmen.

Rein theoretisch liessen sich aus 80 bis 150 Aminosäuren zwischen  $10^{100}$  und  $10^{200}$  verschiedene Proteinmoleküle bilden – was einer Zahl mit 100 bis 200 Nullen entspricht: Weder der gesamte Materiegehalt des Universums – der etwa  $10^{80}$  Wasserstoff-Atomen äquivalent ist – noch das Alter der Welt – das sich auf rund  $10^{17}$  Sekunden beläuft – würden genügen, um auch nur einen nennenswerten Bruchteil dieser alternativen Molekülformen «probehalber» entstehen zu lassen und so dem Leben eine nur auf dem Zufall basierende Auswahl der tatsächlich brauchbaren, das heisst der funktionstüchtigen Exemplare zu gestatten.

### Nicht nur Zufall allein

Der Zufall, das ist die klare Konsequenz angesichts der Komplexität lebender Strukturen, hatte allein keine Chance. «Es muss vielmehr», so fordert Eigen, «eine Evolution stattgefunden haben, eine molekulare Selbstorganisation, die von den statistisch möglichen, einfachen Produkten der frühen Chemie schliesslich zu jenen komplexen Makromolekülen führte, die den Reproduktions- und Stoffwechselapparat der ersten Zelle aufbauten. In einem solchen gesetzmässig ablaufenden Evolutionsprozess war dem Zufall allenfalls noch die spezielle strukturelle Verwirklichung der selektiv vorteilhaften Funktion überlassen. Dass Moleküle aber eine derartige Evolution durchmachen können, dafür ist eine Voraussetzung entscheidend: Sie müssen sich vermehren können, und zwar selektiv.» Selektiv bedeutet, dass die Moleküle, die sich am besten der Umwelt angepasst haben, sich jeweils gegen die anderen durchsetzen und zur dominierenden Klasse entwickeln. Das hängt einerseits von der Stabilität, also von der Lebensdauer der Moleküle ab, andererseits von der Geschwindigkeit, mit der sie sich vermehren. Wenn dann nur beschränkt «Rohstoffe» vorhanden sind, kommt es notwendig zur Selektion der bestange-

passten Sorte. Und dieses selektive Verhalten gewährleistet, dass die molekulare Evolution von zunächst einfachen zu immer besseren, das heisst «reproduktiveren», komplexeren Strukturen verläuft, ähnlich der Evolution der Lebewesen, hinter der Charles Darwin schon um die Mitte des vorigen Jahrhunderts das Prinzip der Artenauswahl durch natürliche Selektion erkannte.

Man muss also «Darwinsches Verhalten» bereits bei den Molekülen voraussetzen – und genau das ist der Ausgangspunkt von Eigens Überlegungen: Gibt, oder richtiger, gab es solche Moleküle? Und falls ja, nach welcher Logik und welchen Gesetzen lief eine derartige Evolution der Moleküle ab?

### Selbst-vermehrungsfähige Moleküle

Die einzigen selbst-vermehrungsfähigen Moleküle, die man bis heute kennt, sind die Nukleinsäuren, die Träger der genetischen Information. Dass sie auch schon auf der frühen Erde vorlagen, darf man aus Simulationsexperimenten schliessen. Nukleinsäuren, also Nukleotid-Ketten, reproduzieren sich zyklisch über ein «Negativ»: Jedes Nukleotid einer Kette lagert ein komplementäres Nukleotid an, und zwar Adenosin bevorzugt Uridin und, umgekehrt, Uridin bevorzugt Adenosin; das gleiche gilt für Cytidin und Guanosin. So entsteht zunächst ein Doppelstrang, der sich schliesslich in zwei Einzelstränge auftrennt. Erst eine Verdopplung des Komplementärstrangs liefert eine Kopie der Ausgangssequenz. Im Prinzip gleicht dieser Vorgang der photographischen Reproduktion. Da die Doppelstränge sich allein aufgrund chemisch-physikalischer Kräfte bilden und wieder trennen, scheint die Reproduktion der Nukleinsäuren zunächst nur eine Fortsetzung der Chemie auf höherer, komplexerer Ebene zu sein. Es tritt jedoch, wie Eigen feststellt, hier auch eine neue Dimension auf, nämlich die Sprachdimension: «Wenn ein Makromolekül, das aus einer Folge einzelner Bausteine besteht, sich in der beschriebenen Weise reproduzieren kann, dann bedeutet das, dass die Folge seiner Bausteine gewissermassen wie eine Schrift abgelesen wird. Das aber heisst, dass die Nukleotid-Sequenz der Nukleinsäuren Information darstellt.» Weil die Nukleinsäuren sich über ein Negativ reproduzieren und weil bei jeder Reproduktion auch Fehler gemacht werden, erhält man automatisch eine Vielzahl von gemischten Sequenzen – alles vermehrungsfähige Moleküle, die als Elemente eines «Darwinschen Systems» miteinander um «Baumaterial», um Nukleotide, konkurrieren und eine Evolution einleiten können.

In dieser Konkurrenz wird sich jeweils die beste Molekülsorte durchsetzen, das heisst die Sorte, die dank ihrer spezifischen Nukleotid-Sequenz am stabilsten und «reproduktionsfreudigsten» ist. Sie wird sich immer schneller vermehren und dadurch die anderen Sequenzen verdrängen – bis irgendwann eine neue, noch bessere Mutante auftritt und ihrerseits zur beherrschenden Klasse hochwächst. Diese Selektion, als natürliche Folge der Vermehrung, sichert den Fortbestand der Information, die in der Nukleotid-Sequenz der jeweils besten Molekülsorte liegt.

### Wieviel Information ist übertragbar?

Die Frage ist nun, wieviel Information sich auf diese Weise speichern und stabil, ohne durch Ablesefehler zu zerfliessen, reproduzieren lässt. Anders ausgedrückt: Können die Nukleotid-Ketten beliebig lang werden, also beliebig viel Information anreichern? Die Antwort, ein klares Nein, folgt aus einer Beziehung, die Eigen aus der Evolutionstheorie ableiten und anhand von Sprachspielen im Computer testen konnte. Danach hängt die Länge einer stabil reproduzierbaren Symbolfolge in erster Linie von der Genauigkeit ab, mit der die Sequenz abgelesen und kopiert wird: Je niedriger die mittlere Fehlerrate je Symbol liegt, um so mehr Symbole darf die Folge enthalten.

Für Nukleinsäuren, die sich rein chemisch – ohne die Hilfe von Reproduktions-Enzymen, wie sie alle Organismen besitzen – reproduzieren, liess sich die mittlere Fehlerrate experimentell bestimmen. Sie liegt für Guanosin und Cytidin um ein Prozent, für Adenosin und Uridin aber bei zehn Prozent. Gemäss der von Eigen abgeleiteten Beziehung dürfte eine reine Guanosin-Cytidin-Kette dann bis zu 100 Nukleotide, eine nur aus Adenosin und Uridin bestehende Nukleinsäure hingegen nur zehn Nukleotide enthalten, sofern sie über beliebig viele Generationen hinweg stabil reproduziert werden und nicht durch Anhäufung von Kopierfehlern verloren gehen soll.

Ist diese theoretisch hergeleitete Beziehung aber auch für die Natur relevant – und wenn ja, wie konnte die frühe Evolution diese Hürde, dieses Informations-Limit überwinden? «Tatsächlich», so Eigen, «bestätigen Versuche an Viren voll und ganz die Gültigkeit dieser Regel. Das ist insofern bemerkenswert, als damit erstmals ein mathematisches Modell für den frühen Evolutionsprozess auch experimentell belegt werden konnte. Diese Versuche wurden völlig unabhängig von unseren Arbeiten von Charles Weissmann, Professor für Molekularbiologie an der Universi-

tät Zürich, ausgeführt, und zwar an sogenannten *Bakteriophagen* oder kurz Phagen: Das sind kleinste Viren, die Bakterien als Wirtszellen befallen.» Weissmann hatte mit Q $\beta$ -Phagen gearbeitet, die speziell *Coli-Bakterien* infizieren, und deren Genom – die Gesamtheit aller Erbinformationen – aus einsträngiger Ribonukleinsäure (RNA) besteht. In Experimenten mit einer künstlich erzeugten Q $\beta$ -Mutante hatte Weissmann die Fehlerrate bestimmen können, mit der die Phagen-RNA reproduziert wird. Und dieser Wert, eingesetzt in die von Eigen gefundene Beziehung, ergab für die RNA des Phagen Q $\beta$  eine maximale Zahl von etwa 4600 Nukleotiden. Das stimmte bestens mit der wirklichen Zahl überein, die um 4500 Nukleotide liegt.

Dieses Ergebnis besagt nicht nur, dass es eine *Informationsbegrenzung* gibt, sondern dass die Natur sich auch *quantitativ* strikt daran hält. In dieser Beziehung kommt ein grundlegendes Gesetz der Biologie zum Ausdruck: Es gibt an, wieviel Information sich auf jeder Lebensstufe entsprechend der Güte der Reproduktionsmechanismen ansammeln lässt. Folglich war auch die frühe, die präbiotische Evolution an dieses Gesetz gebunden. Solange es noch keine Reproduktionsenzyme gab, welche die Fehlerrate senkten, konnten die längsten Moleküle, die in der Lage waren, ihren Sinn zu bewahren, höchstens hundert Nukleotide enthalten. Das aber war bei weitem zu wenig, um darauf die Informationen für einen Übersetzungsapparat – auch für die Codierung der so dringend benötigten Reproduktionsenzyme – unterzubringen.

Wenn es aber unmöglich war, ein «Ur-Genom» auf einem einzigen grossen Molekül anzureichern, dann kamen nur viele kleine Moleküle als gemeinsame Träger in Frage. Normalerweise würden diese miteinander konkurrieren. Es gab jedoch, wie Eigen in Zusammenarbeit mit *Peter Schuster* vom Institut für Theoretische Chemie und Strahlenchemie der *Universität Wien* zeigen konnte, einen Weg, der die Kooperation solcher Moleküle ermöglichte: Sie mussten einen sogenannten *Hyperzyklus* bilden. Das heisst, jedes Molekül, das sich selbst zyklisch über sein Negativ reproduzierte, musste vermittels seines Übersetzungsprodukts einem oder mehreren anderen Molekülen bei deren Reproduktion helfen. Wenn alle Moleküle in diese gegenseitige Hilfsaktion einbezogen sein sollen, so muss die katalytische Verknüpfung eine zyklisch geschlossene Kette von Wechselwirkungen bilden.

Ein derartiger Hyperzyklus konnte sich allerdings nur auf einigemassen ähnlichen Molekülen etablieren. «Diese Voraussetzung», erklärt Eigen, «war jedoch erfüllt. Denn das Molekül, das sich in der Konkurrenz als das beste

durchsetzte und zur dominierenden Klasse entwickelte, trat ja nicht nur in seiner «Idealform» auf. Durch Reproduktionsfehler entstanden neben den hundertprozentig richtigen Sequenzen immer auch solche, die an einer oder an mehreren Stellen ein falsches Nukleotid trugen. Folglich existierte das beste Molekül nicht in Form einer reinrassigen Spezies, sondern als eine Mutanten-Verteilung – die wir als Quasi-Spezies bezeichnen.»

Auch für dieses Konzept lieferte Charles Weissmann einen experimentellen Beleg – wiederum an Q $\beta$ -Phagen. Von Q $\beta$ , wie auch von anderen Viren, kennt man den sogenannten *Wildtyp*: Das ist der Typ, der als der *bestangepasste* in der Natur angetroffen wird, und der sich durch eine ganz bestimmte Nukleotid-Sequenz seiner RNA auszeichnet. Solche Wildtyp-Sequenzen konnten schon in einige Fällen vollständig bestimmt werden. Dazu muss man aber eine Vielzahl von Wildtyp-Molekülen simultan analysieren, so dass man immer einen Mittelwert erhält, der nicht notwendig bedeutet, dass alle Sequenzen auch identisch sind. Weissmann ging daher anders vor. Er nahm einen Wildtyp-Stamm von Q $\beta$  und separierte zunächst einzelne Individuen, aus denen er dann durch Vermehrung schnell wieder ganze Populationen erhielt. Jede dieser Populationen stammte von einem Molekül ab und war daher homogen in der RNA-Sequenz. Aber: Keine der Populationen stimmte in ihrer Sequenz mit einer der anderen oder gar mit der Wildtyp-Population überein. Lediglich der Mittelwert aller Sequenzen ergab den Wildtyp – der folglich das statistische Mittel einer Mutanten-Verteilung, also eine Quasi-Spezies von RNA-Molekülen repräsentiert.

### Steckbrief für die molekulare «Ur»information

Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse ist nun die *Frage nach der ersten Quasi-Spezies* zu stellen. Lassen sich dafür noch Zeugen auftreiben – Nachfahren jener hyperzyklisch organisierten Quasi-Spezies von Nukleinsäure-Molekülen, die zum Ur-Gen für die erste Zelle wurden? Man konnte einen *Steckbrief* dieser Moleküle entwerfen: Es sollten erstens *einsträngige Ribonukleinsäuren* sein, die *nicht mehr als hundert, wenigstens aber fünfzig Nukleotide* lang sind. Zweitens mussten sie *reich an Guanosin und Cytidin* sein, denn nur mit Hilfe dieser Bausteine liess sich ein solcher Informationsgehalt einzelner Moleküle reproduzierbar bewahren. «Drittens schliesslich», erläutert Eigen, «mussten diese Moleküle eine bestimmte Wortstruktur aufweisen, ein Muster, das eindeutig ablesbar war und einen vernünftigen Code ergab. Dafür bieten sich –

zunächst rein theoretisch – *Dreierkombinationen* an, und zwar unsymmetrische Dreierkombinationen, die in der ersten Position ein anderes Nukleotid als in der letzten aufweisen.»

Da die Moleküle G-C-reich sein sollen, kommen für diese Eckpositionen bevorzugt G und C in Frage. Und damit ergeben sich zunächst vier besonders vorteilhafte Kombinationen: GGC, GCC, GAC und GUC. Tatsächlich codieren diese vier «Triplets» auch heute die *chemisch einfachsten Aminosäuren*, nämlich *Glycin, Alanin, Asparaginsäure* und *Valin*. Wie die Simulationsexperimente von *Miller* erbrachten, mussten auf der frühen Erde Glycin und Alanin rund zwanzigmal häufiger als alle übrigen Aminosäuren vorgelegen haben. GGC und GCC, die Codons für Glycin und Alanin, sind darüber hinaus zueinander komplementär und sollten dementsprechend auch immer gemeinsam als Dreierkombination auftreten. «So kommt man», resümiert Eigen, «zu einer Zuordnung zwischen Nukleinsäuren und Aminosäuren, die ganz mit der Wirklichkeit übereinstimmt, ohne dass man von einer solchen Voraussetzung ausgegangen wäre. Und die gleiche Übereinstimmung zeigt sich auch bei Asparaginsäure und Valin, den nächsthäufigen Aminosäuren in Millers Experimenten, für die GAC und GUC codieren.»

Damit wieder zum Steckbrief. Er passt in allen drei Merkmalen, in Nukleotid-Zahl, G-C-Reichtum und Code-Muster, auf eine Sorte von Molekülen, die in jedem Organismus nachweisbar sind und eine Schlüsselfunktion im Übersetzungsapparat erfüllen: die sogenannten *Transfer-Ribonukleinsäuren*, kurz tRNAs. Diese Moleküle sorgen dafür, dass jede Aminosäure an das ihr zugehörige Codon in der genetischen Nachricht angelagert wird. «Eine solche Vermittler-Funktion», so Eigen, «musste auch in der frühen Evolution den entscheidenden Schritt für die Ausbildung einer Übersetzung darstellen. Das war für uns ein zusätzlicher Grund, die tRNAs als potentielle Kandidaten für die Ur-Gene genauer unter die Lupe zu nehmen.» Allerdings musste man damit rechnen, dass ein Grossteil der «Ur»information längst verloren gegangen war und sich nicht mehr aus den heutigen tRNAs rekonstruieren liess. Denn selbst wenn die tRNAs die gesuchte Molekülklasse waren, so konnten sich die einzelnen Mitglieder im Verlauf von mehr als drei Milliarden Jahren Evolution durch Adaption an die sich immer fortentwickelnde Übersetzungs-Maschinerie der Zelle einander so «fremd» geworden sein, dass die ehemalige Verwandtschaft in der Quasi-Spezies nicht mehr nachzuweisen war.

Alle früheren Versuche, einen gemeinsamen Stammbaum für die bis dato be-

kannten tRNAs zu rekonstruieren, waren unbefriedigend – trotz aller Ähnlichkeiten zwischen den tRNAs: Alle bestehen aus durchschnittlich 76 Nukleotiden, zeigen das gleiche Faltungsmuster und sind, wenn man sie geeignet überlagert, auch in zehn bis zwanzig Nukleotid-Positionen deckungsgleich. Gerade aus diesen Übereinstimmungen, so meinte man, sollte sich auch die ursprüngliche Verwandtschaft aller tRNA-Moleküle klar beweisen lassen. Hierin lag aber, wie Eigen erkannte, ein Trugschluss: «Diese Übereinstimmungen können zwar aus einer gemeinsamen frühen Geschichte der tRNAs stammen – sie können aber ebenso das Ergebnis einer adaptiven Evolution sein. Denn die Tatsache, dass alle tRNAs ausnahmslos bestimmte Kongruenzen aufweisen, zeigt, dass diese Merkmale für die gegenwärtige – aber nicht notwendig auch für die vergangene – Funktion unabdingbar sind. Jedenfalls lässt sich in keiner Weise entscheiden, ob diese Merkmale schon immer vorhanden waren oder ob sie diese Form erst später erlangten. Demnach muss man sich für eine Analyse auf solche Positionen beschränken, die frei mutabel sind: Nur sie können unter Umständen eine «Erinnerung an die Urzeit» bewahrt haben.»

### Erinnerungen an die «Urzeit»

Eigen und seine Mitarbeiterin, *Ruthild Winkler-Oswatitsch*, untersuchten daraufhin zunächst die etwa 30 heute bekannten tRNAs aus *Coli*-Bakterien. Sie reduzierten die Sequenzen jeweils um die identischen Positionen, berücksichtigten noch die Struktur und konnten so schliesslich 30 Positionen identifizieren, die frei mutabel sind. Die entscheidende Frage war: Hat sich in diesen Positionen noch eine Erinnerung an die Urzeit erhalten oder ist diese bereits im «Rauschen» der statistisch erfolgenden Mutationen verklungen?

Bei der Beantwortung dieser Frage verliessen sich die Göttinger Wissenschaftler jedoch keineswegs auf Vermutungen. «Wir haben», berichtet Eigen, «eine Methode gefunden, diese Frage exakt zu beantworten. Dazu schreibt man die 30 Sequenzen positionsgetreu

untereinander und ermittelt für jede Position das häufigste Nukleotid: Auf diese Weise erhält man so etwas wie eine «mittlere Sequenz». Denn bestimmt man, um wieviel Positionen jede der dreissig Sequenzen von dieser mittleren Sequenz abweicht und bildet aus diesen 30 Zahlen den Mittelwert. Schliesslich vergleicht man noch alle individuellen Sequenzen paarweise und stellt fest, in wie vielen Positionen sie jeweils voneinander abweichen: Bei 30 Sequenzen à 30 Positionen lassen sich 435 solcher Paarwerte bilden, von denen wiederum der Mittelwert genommen wird.»

Was ist nun der Sinn dieser etwas verwirrenden Methode? Dazu Eigen weiter: «Nehmen wir einmal an, im Verlauf der Evolution sei jegliche Erinnerung an den Urzustand aufgrund von Mutationen – wir betrachten ja nur die mutablen Stellen – verloren gegangen. Dann hätten sich die dreissig Sequenzen unabhängig voneinander entwickelt, und jede heute noch vorhandene Übereinstimmung von Positionen wäre rein zufällig. Zufällig bedeutet, dass im Mittel zwei Sequenzen jeweils nur in etwa einem Viertel aller Positionen übereinstimmen. Denn da es nur vier Bausteine gibt, ist die Wahrscheinlichkeit dafür, dass zwei Sequenzen an der gleichen Position den gleichen Baustein tragen, gerade ein Viertel. Also würden sowohl die 435 Paarwerte als auch die Abweichungen vom Mittelwert im Mittel 7,5 (ein Viertel von 30) Kongruenzen beziehungsweise 22,5 Abweichungen erbringen. Und die mittlere Sequenz wäre dann ein blosses Zufallsprodukt der Überlagerung und dürfte daher auch in kaum mehr als 7,5 Positionen mit dem ursprünglichen gemeinsamen Vorfahren übereinstimmen. Ganz anders sollte es dagegen in den frühen Phasen der Evolution ausgesehen haben. Hier sollte die mittlere Sequenz (fast) noch identisch mit der Ausgangssequenz sein. Zwar haben bereits Mutationen stattgefunden, doch sind diese selten bei zwei Sequenzen an der gleichen Stelle erfolgt. Angenommen, es haben sich im Mittel in jeder Sequenz fünf der 30 Positionen verändert. Dann wird das bei zwei Sequenzen in der Regel auch an verschiedenen Positionen geschehen sein: Je zwei Sequenzen weichen deshalb im Mittel in zehn Positionen voneinander ab. Hier fallen also die Paar-

Mittelwerte und die mittleren Abweichungen von der Ausgangssequenz nicht zusammen. Wo immer das der Fall ist, repräsentiert die mittlere Sequenz noch die Ausgangssequenz – und hat damit noch ein gewisses «Erinnerungsvermögen» an die ursprüngliche Folge. Dieser Zusammenhang lässt sich natürlich quantitativ herstellen und mathematisch exakt wiedergeben.»

Was erbrachte die entsprechende Analyse der tRNA-Sequenzen der *Coli*-Bakterien? Die Göttinger Wissenschaftler hatten Glück: Der quantitative Vergleich zeigte, dass die Ursequenz in diesen 30 Positionen exakt rekonstruierbar ist. Und das nicht nur bei *Coli-Zellen* – es gelang in der Folge auch bei *Hefe* und bei höheren Entwicklungsstufen des Lebens, bis hinauf zu *Pflanzen* und *Säugetern*. Mehr noch: Aus einem individuellen Vergleich liess sich ableiten, dass der Urzustand dieser Molekülklasse tatsächlich eine Quasi-Spezies-Verteilung von sich individuell reproduzierenden Molekülen gewesen sein muss. Die Vorfahren der tRNA mussten also bereits zu einem Zeitpunkt existiert haben, als die genetische Information für den Übersetzungsapparat noch nicht in einem Zell-Genom fixiert war. Diese molekulare Quasi-Spezies ist somit weit über drei Milliarden Jahre alt.

Die Analyse der molekularen Struktur dieser Urworte des Lebens lässt auf ihre Funktion schliessen. Dabei wurden gerade die im Steckbrief für das «Ur-Gen» geforderten Merkmale so exakt reproduziert, dass Eigen überzeugt ist, in diesen Molekülen historische Zeugen der Frühstadien der Lebensentwicklung auf unserem Planeten vor sich zu haben.

Es geht jetzt darum, aus der mittleren Sequenz der tRNA-Moleküle durch Übersetzung die Urworte, die Proteine, zu rekonstruieren. Noch sind in der mittleren Sequenz «Joker» offen, nämlich an den Stellen, an denen alle heutigen tRNAs identisch sind. Doch ist Eigen zuversichtlich, dass diese Jokerpositionen sich bald ausfüllen lassen: «Dann wird man nicht nur wissen, wie die ersten Worte des irdischen Lebens exakt aussahen, sondern man wird sie auch durch Synthese im Reagenzglas zu «neuem Leben» erwecken könne.»

Walter Frese, München