

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 25 (1969)

**Artikel:** Aspekte der molekularen Evolution bei Proteinen

**Autor:** Schwyzer, R.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-307760>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 03.04.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

Herrn Prof. Dr. Paul Karrer  
zum 80. Geburtstage gewidmet

## Aspekte der molekularen Evolution bei Proteinen

R. SCHWYZER<sup>1</sup>

FRIEDRICH MIESCHERS Entdeckung der Nukleinsäuren (1868) fällt in die Zeit zweier anderer in der Geschichte der Biologie außerordentlich wichtiger Ereignisse: der Formulierung der Evolutionslehre durch DARWIN (1859) und der Beschreibung der grundlegenden Gesetzmäßigkeiten der Vererbungslehre durch MENDEL (1866). Die Bedeutung von DARWINS Werk wurde sogleich anerkannt; erst nach der Jahrhundertwende kam die Genetik zu ihrem Rechte und erwies sich als Fundament zum Verständnis evolutionärer Vorgänge. Die Nukleinsäuren mußten noch ein Dritteljahrhundert länger warten, bis man erkannte (AVERY, WATSON, CRICK), daß sie das chemische Substrat sind, an dem sich – auf molekularbiologischer Ebene – alle genetischen Vorgänge abspielen. Somit legte FRIEDRICH MIESCHERS Entdeckung die Grundlage zum heutigen Verständnis des Evolutionsgeschehens auf genetischer Basis. Dieses Evolutionsgeschehen, welches als *biotische Evolution* oder Evolution der Lebewesen bekannt ist, schließt sich seit etwa zwei Milliarden Jahren an die Periode der abiotischen oder *chemischen Evolution* an, die vom verstorbenen Professor SCHRAMM an diesem Symposium hätte behandelt werden sollen.

### *Zugänge zum Studium der biotischen Evolution*

Man kennt heute drei wichtige Zugänge zum Studium der (biotischen) Evolution. Alle beruhen auf der Schätzung des Verwandtschaftsgrades heute lebender Arten durch Vergleich von Merkmalen und Extrapolation in die Vergangenheit. Ich möchte sie bezeichnen als: 1. den *makromorphologischen Zugang* (der vergleichend-anatomisch, paläontologisch und embryologisch-entwicklungsgeschichtlich beschritten wird), 2. den *systemmorphologischen Zugang* (der biochemisch und physiologisch beschritten wird) und 3. den *molekularmorphologischen Zugang* (auf molekularbiologisch-paläogenetischen und immunologischen Methoden beruhend). Beim ersten werden makroskopische Merkmale (Formen, Farben usw.), beim zweiten biochemische (z. B.

---

<sup>1</sup> Vorsteher des Laboratoriums für Molekulare Biologie der ETH, Zürich.

Reaktionswege des Metabolismus) und beim dritten molekulare Merkmale (Aminosäuresequenzen von Proteinen bzw. Nukleotidsequenzen in Genen) verglichen.

Alle drei Zugänge basieren auf der Annahme, die Verschiedenheit der Merkmale sei, ausgehend von Urmerkmalen eines gemeinsamen Vorfahren, durch divergente – und zeitweise auch konvergente – Evolution in kleinen bis kleinsten Schritten erfolgt; ein Vorgang, der, durch ökologische Auslese gelenkt, in fast unmerklicher, fast «reversibler» Weise (um diesen Ausdruck aus der Thermodynamik zu gebrauchen, der die größtmögliche Erhaltung bestehender Ordnung impliziert) durch die Jahrmilliarden vor sich ging und noch geht. Die kleinen Schritte, vererbliche Abweichungen von der Norm, werden Mutationen im Genom zugeschrieben.

Erst die molekularbiologisch-paläogenetische Methode erlaubt die genaue Korrelation der schrittweisen Merkmalsveränderung mit den Mutationsvorgängen im Genom. Die Gene bestehen nämlich aus Nukleinsäuren; ihre genetische Information ist in der Nukleotidsequenz dieser Nukleinsäuren – vergleichbar der Buchstabensequenz schriftlicher Information – enthalten.

Diese genetische Information wird zur Festlegung der Struktur der Proteine gebraucht, indem Nukleotidsequenz in Aminosäuresequenz «übersetzt» wird. Die Proteine, diese molekularen Maschinen des Lebens, bestimmen die Reaktionswege des Metabolismus und diese wiederum die makroskopischen Merkmale. Eine Mutation nun, eine Veränderung eines Nukleotids im Gen z. B., bedingt ein Protein mit veränderter Struktur. Veränderte Proteinstruktur kann veränderte Funktion und damit veränderten metabolischen Reaktionsweg und verändertes makroskopisches Merkmal nach sich ziehen. Man erkennt die logische Unterordnung der Makromorphologie unter die Systemsmorphologie und dieser unter die *Molekularmorphologie der informationstragenden Biopolymeren*, eben der Proteine und Nukleinsäuren.

Der molekularmorphologisch-paläontologische Zugang ist erst möglich, seitdem vor etwa 15 Jahren die ersten Methoden zur Aufklärung der chemischen Konstitution (der Aminosäuresequenz) der Proteine bekannt geworden sind. Da es noch keine direkten Methoden zur Feststellung der Nukleotidsequenzen in Genen gibt, begnügt man sich heute mit der Untersuchung der evolutionären Zusammenhänge bei Proteinen, wobei allerdings mit Hilfe des «genetischen Kodes» immer Rückschlüsse auf die Evolution der übergeordneten Gene gezogen werden können. Die Zahl der Proteine, deren Aminosäuresequenzen bekannt sind, ist in rapidem Zuwachs begriffen; sie beträgt heute zwischen 200 und 400 (vgl. VON ECK und DAYHOFF: Atlas of protein sequence and structure 1967/68, Biomedical Research Foundation, Silver Spring, Maryland 20901, USA).

Alle drei Zugänge ergänzen sich bestens und erlauben die Aufstellung immer verfeinerter Stammbäume, welche die Entwicklung in der Zeit-Spezies-Ebene verfolgen lassen. Den Zeitmaßstab liefert uns immer noch die Geologie; er wird heute aber auch zur Eichung anderer Maßstäbe benützt, z. B. der genetischen Maßstäbe, welche auf einer mittleren Mutationsrate

pro Zeiteinheit beruhen. Im Falle der Evolution der Hämoglobinmolekel scheint es wahrscheinlich, daß eine Änderung einer Aminosäure (einem Mutationsschritt im Gen entsprechend) sich in durchschnittlich sieben Millionen Jahren durchsetzt (ZUCKERKANDL: The evolution of hemoglobin, Scientific American, May 1965). Die homologen Proteine verschiedener Spezies werden sich also in um so mehr Aminosäurepositionen unterscheiden, je weiter zurück, zeitlich gesehen, ihr gemeinsamer Vorfahre liegt.

Währenddem die makromorphologische Methode die bildliche Rekonstruktion von Vorläufern (oder naher Verwandter davon) anhand von Fossilien erlaubt, werden bei der Molekularmorphologie mathematisch-statistische Methoden, welche Mutations- und Rückmutationsraten berücksichtigen, zur Ermittlung der chemischen Struktur ancestraler Proteinmolekeln bzw. Nucleinsäuremolekeln herangezogen. Die Systemmorphologie erlaubt die Erfassung größerer Verwandtschaftsbeziehungen auf biochemischem Wege. Bei Pflanzen, blaugrünen und grünen Algen, Bakterien und Wasserpilzen, z. B., verläuft die Lysinsynthese über das Zwischenprodukt Diaminopimelinsäure; bei höheren Pilzen, einigen niederen Pilzen, Eugleniden, einigen Protozoen und den Metazoen verläuft sie ausschließlich über  $\alpha$ -Amino-adipinsäure und deren Semialdehyd, wodurch eine große Einteilung in Pflanzen- und Tierwelt möglich wird.

*Molekularmorphologie in der Zeit-Spezies-Ebene  
(Evolution speziesspezifischer Proteine)*

Bei der Aufstellung eines Stammbaumes strukturhomologer Proteine (zum Begriff der Homologie s. NEURATH, WALSH und WINTER: Evolution of structure and function of proteases, Science 158, 1638 [1967]) wie er schematisch in Abb. 1 dargestellt ist, braucht man die chemischen Strukturen der zu vergleichenden homologen Proteine von vier rezenten Spezies zu kennen. Das Vorgehen sei an einem einfachen Beispiel erläutert.

Tabelle 1 zeigt die Aminosäuresequenzen<sup>2</sup> der A- und B-Ketten von Insulinmolekeln aus 18 verschiedenen Spezies (Anglerfisch- und Tuna-II-Insulin wurden von NEUMANN und HUMBEL [Diss. NEUMANN aus unserem Laboratorium] aufgeklärt).

---

<sup>2</sup> Jede Aminosäure bzw. ihr Rest ist durch einen Buchstaben dargestellt; es bedeuten:

C = Zystein	A = Alanin	F = Phenylalanin	D = Asparaginsäure
H = Histidin	G = Glyzin	R = Arginin	N = Asparagin
I = Isoleuzin	L = Leuzin	O = Tyrosin	B = Asparaginsäure oder Asparagin (unbest.)
M = Methionin	P = Prolin	W = Tryptophan	E = Glutaminsäure
S = Serin	T = Threonin		Q = Glutamin
			Z = Glutaminsäure oder Glutamin (unbest.)
			K = Lysin
			X = unbestimmt
			- = Auslassung

Tabelle 1

Einige bekannte Insulinmolekeln (Aminosäuren-Abkürzungen s. Fußnote S. 76)

Art	A-Kette										B-Kette									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gemeinsame Sequenzen*	<i>GIV</i>	<i>QCC</i>	<i>C</i>	<i>L</i>	<i>OCN</i>	<i>QHLCGS</i>	<i>LV</i>	<i>LO</i>	<i>VC</i>	<i>GFFO</i>	<i>PK</i>									
Mensch .....	E	T S I	S L O Q	E N	- F V N	H	E A	L	G E R	T	T									
Ratte 1 .....	D	T S I	S L O Q	- F V K	H	E A	L	G E R	T	S										
Ratte 2 .....	D	T S I	S L O Q	- F V K	H	E A	L	G E R	T	S										
Meerschweinchen .....	D	A G T	T R H Q	- F V S	N	E T	S	Q D D	I	D										
Kaninchen .....	E	T S I	S L O Q	- F V N	H	E A	L	G E R	T	S										
Elephant .....	E	T G V	S L O Q	- F V N	H	E A	L	G E R	T	T										
Pferd .....	E	T G I	S L O Q	- F V N	H	E A	L	G E R	T	A										
Schwein, Hund .....	E	T S I	S L O Q	- F V N	H	E A	L	G E R	T	A										
Rind .....	E	A S V	S L O Q	- F V N	H	E A	L	G E R	T	A										
Schaf, Ziege .....	E	A G V	S L O Q	- F V N	H	E A	L	G E R	T	A										
Sei Wal .....	E	A S T	S L O Q	- F V N	H	E A	L	G E R	T	A										
Huhn .....	E	H N T	S L O Q	- A A N	H	E A	L	G E R	S	A										
Dorsch .....	D	H R P	D I F D	M A P P	H	E A	L	G D R	N	-										
Anglerfisch .....	E	H R P	N I F D	V A P P A	H	D A	L	G D R	N	-										
Tuna II .....	E	H K P	N I F D	V A P P	H	D A	L	G D R	N	-										

\* Sind bei allen in Tabelle 1 aufgeführten Insulinmolekeln identisch; neben den Arten werden wegen der Übersichtlichkeit nur die variablen Aminosäuren aufgeführt.

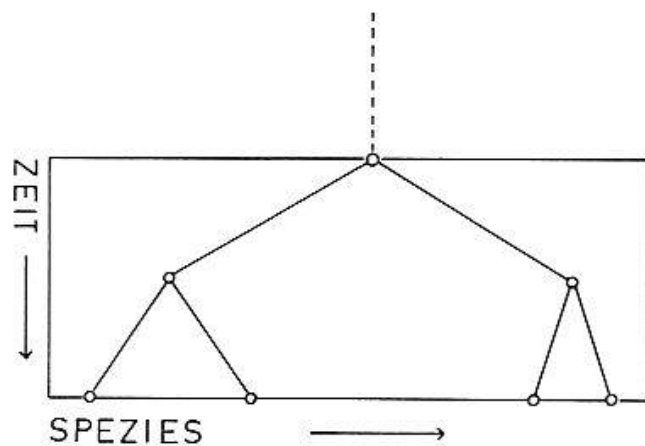


Abb. 1. Evolution in der Zeit-Spezies-Ebene (s. Text).

Es fällt sofort auf, daß 29 (kursiv) von insgesamt 52 Positionen in allen untersuchten Spezies invariant sind. Diese Ähnlichkeit (zusammen mit gleichartiger Verknüpfung durch Disulfidbrücken – hier nicht gezeigt – und fast identischer Kettenlänge) deutet auf Strukturhomologie dieser auch funktionshomologen Molekeln hin. Sie dürften sich deshalb alle durch evolutionäre Prozesse (divergente und konvergente Mutationsschritte) aus einem Ur-Insulin ableiten. Die übrigen Positionen sind dementsprechend mehr oder weniger variabel: bei einzelnen gibt es nur 2 «Allele», bei andern bis zu deren 5.

Wir können nun unter *Annahme eines möglichst einfachen Stammbaums* die Evolution des Insulins in der Zeit-Spezies-Ebene zu beschreiben versuchen. Wenn wir drei Insuline herausgreifen, z. B. Tuna II (T), Huhn (H) und Mensch (M), können wir uns fragen, wie die Struktur eines gemeinsamen «Vorfahren-Insulins» im einfachsten Falle, also unter Annahme der kleinsten Zahl von Mutationen, ausgesehen haben müßte. Dazu vergleichen wir die Merkmale dieser Insuline (Tab. 2). In der Molekularmorphologie der Proteine ist dieser Vorgang besonders klar und statistisch aufschlußreich: jede der (hier 52) Positionen kann eines von 20 scharf voneinander abgegrenzten Merkmalen tragen, nämlich eine der 20 verschiedenen Aminosäuren. Da alle drei Insuline eine Anzahl «invarianter» Aminosäuren (kursiv) aufweisen, nimmt man an, der Vorfahre hätte dieselben Aminosäuren in denselben Positionen auch enthalten ( $V_1$  = gemeinsames «Vorfahren-Insulin» von T, H und M). An anderen Stellen besitzen zwei der untersuchten Spezies dieselbe Aminosäure, nur eine Spezies weicht davon ab (hier Positionen 8, 12–15, 17, 22, 23, 25, 35, 43). Damit zur Entstehung dieser Unterschiede möglichst wenig Mutationsschritte benötigt werden, nimmt man an,  $V_1$  hätte an diesen Stellen dieselbe Aminosäure getragen wie die Mehrheit (also in Position 8 ebenfalls Histidin, in Position 22 *keine* Aminosäure, wie H und M usw.). Für diejenige Stellen, bei denen sich alle drei Spezies voneinander unterscheiden (z. B. 9 und 10) kann man für die im «Vorfahren-Insulin» vorhandene Aminosäure keine vernünftige Aussage machen und bezeichnet diese

Tabelle 2

Entwicklung der Topologie des Insulin-Stammbaumes (s. Text und Abb. 2)<sup>1</sup>

Art	1									2									3									4									5								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2													
Tuna II	G I V E Q C C H K P C N I F D L Q N O C N																																												
Huhn	H N T S L O Q E																																												
Mensch	T S I S L O Q E																																												
V <sub>1</sub>	G I V E Q C C H · C S L O Q L E N O C N																																												
Pferd	T G I S L O Q E																																												
P-verwandt <sup>2</sup>	50 × Mensch 46 × Huhn																																												
V <sub>pm</sub>	G I V E Q C C T · I C S L O Q L E N O C N																																												
Anglerfisch	H R P N I F D Q																																												
A-verwandt <sup>2</sup>	51 × Tuna 38 × Huhn 36 × Mensch																																												
V <sub>at</sub>	G I V E Q C C H · P C N I F D L Q N O C N																																												
	V A P P Q H L C G S H L L V D A L O L V C G D R R G F F O N P K -																																												
	- A A N E																																												
	- F V N E																																												
	- A · N Q H L C G S H L L V E A L O L V C G E R R G F F O · P K ·																																												
	- F V N E																																												
	36 × Tuna [45 × V <sub>1</sub> ]																																												
	- F V N Q H L C G S H L L V E A L O L V C G E R R G F F O T P K ·																																												
	V A P P D																																												
	36 × Pferd [38 × V <sub>1</sub> ] [36 × V <sub>pm</sub> ]																																												
	V A P P Q H L C G S H L L V D A L O L V C G D R R G F F O N P K -																																												

<sup>1</sup> *siv* gedruckte Sequenzen kommen in allen hier aufgeführten realen und hypothetischen Insulinen vor.

<sup>2</sup> = Logischer Schritt – siehe Text.

wandtschaft von P bzw. A mit andern Insulinsequenzen: Übereinstimmung in der Zahl der Aminosäurepositionen

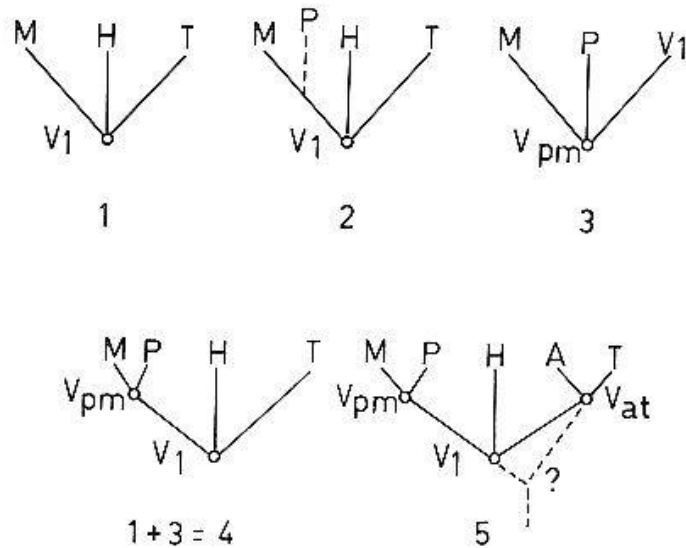


Abb. 2. Beispiel zur Entwicklung der Topologie des Insulin-Stammbaums (s. Text).

Stellen mit einem Punkt. Diese Überlegungen (logischer Schritt 1) führen zu der unter den genannten Voraussetzungen wahrscheinlichen Aminosäuresequenz  $V_1$  für das «Vorfahren-Insulin» von Mensch, Huhn und Tunafisch und zur Topologie 1 (Abb. 2) dieses Teiles des Stammbaums<sup>3</sup>.

Man kann sich nun fragen, wie das Pferd auf Grund der Konstitution seines Insulins in diesen Stammbaum hineinpaßt. Ein Vergleich der entsprechenden Sequenzen Tab. 2 zeigt Übereinstimmung des Pferdeinsulins mit  $V_1$ -Insulin in 45 Positionen, mit M-Insulin in deren 50, mit H-Insulin in 46 und mit T II-Insulin in nur 36 Positionen. Pferdeinsulin ist demnach (außer mit  $V_1$ ) verwandter mit Mensch als mit Huhn oder Tuna; die Verzweigungsstelle des Stammbaumes liegt also irgendwo auf dem  $V_1$ -M-Ast (logischer Schritt 2, Tab. 2), was eine Stammbaumtopologie entsprechend 2 (Abb. 2) ergibt.

Wie könnte nun das Insulin des an dieser Verzweigungsstelle liegenden Vorfahren von Mensch und Pferd ( $V_{pm}$ ) ausgesehen haben? Im logischen Schritt 3 (Tab. 2) werden dieselben Überlegungen auf die Insuline P (Pferd) M und  $V_1$  angewandt, welche man bereits im logischen Schritt 1 verwendet hatte. Dies führt zur Topologie 3 und, mit 1 vereinigt, zur Topologie 4 des Stammbaums (Abb. 2).

Nimmt man Angler-Fisch-Insulin (NEUMANN und HUMBEL) dazu, so ergeben sich aus ähnlichen logischen Schritten (4 und 5) die Sequenz des Vorläufers ( $V_{at}$ ) von Tuna-Fisch und Angler-Fisch und die Topologie des Stammbaums (5).

Von allen bisher untersuchten Proteinen ist das *Zytochrom C* dasjenige,

<sup>3</sup> Ob dieses «Vorfahren-Insulin» dasjenige des letzten gemeinsamen Vorfahren darstellt, ist nicht sicher: wir erhalten mit diesen Überlegungen nur die allgemeine Topologie (Verknüpfung) dieses Stammbaumteils und es könnte sein, daß auf einem Aste zeitlich ältere Vorfahren anzutreffen wären, wie dies bei Topologie 5 (Abb. 2) mit den gestrichelten Linien und dem Fragezeichen ausgedeutet ist.



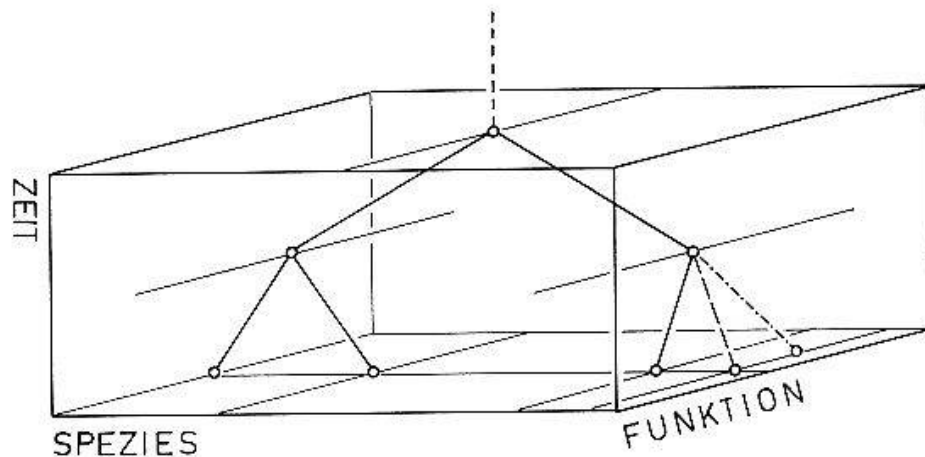


Abb. 3. Evolution im Zeit-Spezies-Funktionsraum (s. Text).

welches im weitesten Speziesbereich untersucht wurde (Tab. 3). Eine ausgezeichnete Übersicht mit abgeleiteten Stammbäumen findet sich bei VON ECK und DAYHOFF (s.o.).

Als Grund für die Evolution speziesverschiedener homologer Proteine gelten *unabhängige Mutationen desselben Gens in verschiedenen Individuen*. Eine einfache Mutationsmöglichkeit ist der Ersatz eines Nukleotids durch ein anderes im entsprechenden Gen, was an einem einfachen Beispiel in Tabelle 4 ausgeführt ist. Neben solchen «Punktmutationen» kennt man heute noch andere Mutationsarten, z. B. Insertionen und Deletionen, homologe und nicht-homologe «cross overs» u.a.m.

#### *Molekularmorphologie im Zeit-Spezies-Funktionsraum (Evolution homologer, funktionsspezifischer Proteine)*

Die nicht-homologen «cross overs» können offensichtlich zu Genverdopplungen führen. Damit ist die Möglichkeit von *unabhängigen Mutationen im selben Individuum* geboten. Man kann sich vorstellen, daß eine oder mehrere solcher Mutationen zur Ausbildung homologer Proteine mit derselben Funktion führen, die nun nebeneinander im selben Individuum und in seiner Nachkommenschaft zu finden sind. Es kann aber auch der Fall eintreten, daß durch die Mutation in einem der beiden Gene dieses Gen nun ein homologes Protein bildet, welches eine neue Funktion aufweist. Dieses Individuum und seine Nachkommen können also mit diesem neuen Protein eine neue Funktion ausüben, ohne dabei der alten Funktion des (durch das andere Gen immer noch gebildeten) alten Proteins verlustig zu gehen.

Diese wichtige Einsicht, welche die Evolution im *Zeit-Spezies-Funktionsraum* (Abb. 3) begreiflich macht, entstammt ausschließlich neuesten, vergleichenden Untersuchungen über die Molekularmorphologie von Proteinen. Ein sehr gut untersuchtes Beispiel ist dasjenige der Myoglobin-Hämoglobin-Familie. Früheste Blutfarbstoffe, z. B. derjenige der Meeresneunaugen (Petromyzon), die als lebende Fossile aufzufassen sind, scheinen wie das

Tabelle 4

Zwei speziesspezifische Angiotensine und dazugehörige, mögliche messenger-RNS-Abschnitte\*

GAC	AGA	GUA	UAC	GUA	CAC	CCA	UUU	Nukleotidsequenz (möglich)	Rind
D	R	V	O	V	H	P	F	Aminosäuresequenz (real)	
D	R	V	O	I	H	P	F	Aminosäuresequenz (real)	Pferd
								Nukleotidsequenz (möglich)	
GAC	AGA	GUA	UAC	AUA	CAC	CCA	UUU		

\* Dem Übergang Valin zu Isoleuzin würde in diesem Beispiel eine «Punkt-Mutation» im 5. Kode-Wort entsprechen, wobei die Base Guanin durch Adenin als Folge des Ersatzes von Zytosin durch Thymin in der genetischen DNA ersetzt wird.

Myoglobin nur eine Globinkette besessen zu haben. Erst später in der Entwicklung der Wirbeltiere dürften durch den Prozeß der Genverdoppelung und unabhängige Mutation zwei verschiedene Globinketten im selben Individuum entstanden sein, die sich dann zu den bekannten  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ketten mit ihrer spezifischen Assoziationsfähigkeit und allosterischen Eigenschaften im Verband entwickelt hätten. Das Entstehen anderer Globinketten ( $\delta$  usw.) kann ebenso natürlich erklärt werden (ZUCKERKANDL [1965] und VON ECK und DAYHOFF [1968, s. oben] sowie BRYSON und VOGEL: *Evolving genes and proteins*, Academic Press, 1965, und JUKES: *Molecules and evolution*, Columbia University Press, 1966).

Ein ähnliches, relativ durchsichtiges Beispiel bieten die strukturhologen, funktionsverschiedenen Neurohypophysenhormone der Oxytozin-Vasopressin-Gruppe. In Warmblütern finden wir Oxytozin und Vasopressin nebeneinander. In allen untersuchten Kaltblütern, außer den primitiven, chordataähnlichen Meeresneunaugen, fand man neben oxytozinähnlichen Hormonen das Vasotozin. In Petromyzon (Meeresneunaugen) scheint Vasotozin alleine vorzukommen (Tab. 5).

Man könnte annehmen, daß irgendwann, früh in der Geschichte der Wirbeltiere, eine Verdoppelung desjenigen Gens eingetreten sei, welches die Information für das «Primitiv-Hormon» Vasotozin trug. Frühe Mutationen des einen Gens hätten dann zu Oxytozin bzw. Mesotozin geführt, und aus diesen hätten sich dann Isotozin und Glumitozin abgeleitet (vgl. SAWYER: *Hypothetical intermediates in peptide evolution*, *Endocrinology*, 85 385 [1969]). Spätere Mutationen im «Vasotozin-Gen» könnten dann zu den beiden «speziesspezifischen» Vasopressinen, Arginin- und Lysin-Vasopressin geführt haben. Dies wäre allerdings erst möglich (im einfachsten Falle) nach einer «stillen Mutation» des Vasotozin-Gens, einer Mutation also, bei der sich die Aminosäure Arginin (das Phän) selbst nicht ändert, aber das entsprechende Kodon (in der messenger-RNA-Sprache ausgedrückt) von CGA oder CGG durch Veränderung des ersten Nukleotids in AGA bzw. AGG verwandelt wurde. Eine weitere interessante Fragestellung ergibt sich aus der Betrachtung des Überganges von Vasotozin oder Oxytozin-Mesotozin zu Isotozin oder Glumitozin. Keines der vier möglichen Kodonen des Serins Nr. 4 von Isotozin-Glumitozin kann durch eine einfache Nukleotidänderung aus den zwei möglichen Kodonen des Glutamins (übrige Hormone) hervorgehen. Da der Ersatz von zwei Nukleotiden gleichzeitig statistisch als eher unwahrscheinlich aufgefaßt wird, nimmt man zwei zeitlich aufeinanderfolgende Ersetzungen von Nukleotiden, gleichbedeutend mit einer Zwischenstufe an. Die einzige mögliche Zwischenstufe, die für eine Aminosäure kodiert, ist CCA/CCG, das Kodonenpaar des Prolins. Hormone mit Prolin an vierter Stelle sind bis jetzt in der Natur noch nicht gefunden worden. Das «Missing Link» könnte die Struktur COIPNCP8G gehabt haben, wobei 8 entweder Q, I, L oder R sein könnte. Die drei Peptide mit 8 = Q, I und L wurden synthetisch hergestellt (SAWYER [s. oben], und RUDINGER, KESAREV, PODUŠKA, PICKERING, DYBALL, FERGUSON und WARD, *Experientia* [Basel] 25, 680

Tabelle 5

osäuresequenzen der Neurohypophysenhormone und mögliche Punktmutationen in den entsprechenden m-RNA-Kodewörtern als Folge von Mutationen in den Genen (s. Text)

Hormone	Aminosäuren und mögliche Kode-Wörter für die Positionen Nr.								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Glutuzin (Rochen)	C	O	I	S	N	C	P	Q	Q
Isotozin (Knochenfische)	I	S	I	S	I	I	I	I	I
„Missing Link“	I	P	I	P	Q	I	L	R	?
Mesotozin (Frosch)	I	Q	I	I	I	I	I	I	I
Oxytozin (Säuger)	I	Q	I	L	I	I	I	I	I
Vasotozin (Kaltblüter)	I	Q	R	R	I	A	U	C	A
Vasopressin (R) (Rind u.a.)	F	Q	R	R	F	U	U	C	U
Vasopressin (K) (Schwein u.a.)	F	Q	K	K	F	K	A	A	A

Gen-Verdopplung		Aminosäuren		m-RNA-Kodewörter	
Gen	Verdopplung	Aminosäure	m-RNA-Kodewörter	Aminosäure	m-RNA-Kodewörter
S	AGC	S	AGC	S	AGC
	UCC		UCC		UCC
P	CCA	P	CCA	P	CCA
	CCG		CCG		CCG
Q	CAA	Q	CAA	Q	CAA
	CAG		CAG		CAG
L	CUC	L	CUC	L	CUC
	CUU		CUU		CUU
R	AGA	R	AGA	R	AGA
	AGG		AGG		AGG
K	AAA	K	AAA	K	AAA
	AAG		AAG		AAG
I	AUC	I	AUC	I	AUC
	AUU		AUU		AUU
U	CUA	U	CUA	U	CUA
	CUG		CUG		CUG
A	AUA	A	AUA	A	AUA
	UUA		UUA		UUA

enannte „stille Mutation“ – wirkt sich nicht auf die Aminosäuresequenz aus.

[1969]). Sie erwiesen sich aber in den gängigen Versuchsanordnungen als nur außerordentlich schwach wirksam. Der Versuch mit  $8 = R$  scheint noch ausstehen, könnte unter Umständen aber für die Frage der Verwandtschaft dieser Serin(4)-Peptide mit den Glutamin(4)-Peptiden von Bedeutung sein.

Neben der einfachen Verdoppelung und selbständigen Mutation (in diesem einfachen Sinne) von Genen dürfte auch die Verdoppelung und nachträgliche Ergänzung durch andere Genteile oder Abspaltung solcher Genteile (cross-over-Mechanismen, Mutationen von und zu «stop»-Kodonen?) eine wichtige Rolle beim Entstehen neuer Funktionen spielen.

Diese Annahme wird einem beim Betrachten der strukturhomologen Hormone der Lipotropin-Melanotropin-Kortikotropin-Reihe nahegelegt (Tab. 6). Kleine, zentrale, für die Wirkung in allen Fällen wesentliche Peptidsequenzen (*kursiv*) werden durch andere ergänzt, welche offenbar für die qualitative und quantitative Veränderung der Funktion verantwortlich sind.

### *Probleme der Selektion*

Die Betrachtung der Evolution von Polypeptid- und Proteinhoronen im Vergleich zur Enzym-Evolution wirft ganz neue Probleme auf, die mit der Selektion zu tun haben und welche die Frage akut werden lassen, wie die «Parallel-Evolution» von Hormonen und ihren Rezeptoren koordiniert wird.

Man stellt sich vor, daß die allerfrühesten lebenden «Zellen» oder «Replikone» in einer «paradiesischen» Umgebung gelebt hätten, in einer Umgebung, die als Folge der chemischen Evolution alle Nukleotide und Aminosäuren in Hülle und Fülle enthielt. Nachdem durch das primitive Leben und durch die Veränderungen der Welt (Atmosphäre, Temperatur usw.) einzelne Bausteine rar zu werden begannen, überlebten nur jene Organismen, welche einen andern Stoff in den gewünschten, fehlenden umbauen konnten, also über ein entsprechendes Enzym verfügten. Wenn auch jener Baustoff zu fehlen begann, waren es diejenigen Zellen, die jenen Stoff aus noch andern synthetisieren konnten, usw. Es ist dies die Vorstellung der «Rückwärts-Evolution der anabolischen Reaktionswege». Die Selektion erscheint hier relativ «einfach»: Ein zufällig entstandenes Enzym, welches einen Stoff zu einem anderen, benötigten umsetzen konnte, brachte dem Organismus Vorteile; diejenige Zellen, welche dieses Protein bilden konnten und dafür den nötigen genetischen und synthetischen Apparat besaßen, wurden selektiert und überlebten an Orten, wo der Endstoff fehlte. Die Entscheidung darüber also, ob ein durch Mutation aus einem andern abgeleitetes, strukturhomologes, funktionsverschiedenes Enzym Vorteile brachte, wurde durch das Vorhandensein eines Stoffes in der Umgebung gefällt, der durch dieses Enzym zu einem weiteren nützlichen oder notwendigen Stoff metabolisiert werden konnte. Prüfstein waren also fertige Molekeln der Umgebung, zu welchen neue Enzyme «passen» mußten.

Kann man sich die Selektion zufällig entstandener Enzyme durch *a priori* vorhandene Metaboliten einigermaßen vorstellen, so wird die Selektion von



zufällig entstandenen Hormonen schwerer verständlich, da sie durch Rezeptoren selektioniert werden, die selbst der Evolution unterliegen. Man hat es also mit der «Koordination zweier Zufälligkeiten» zu tun.

Nehmen wir an, wir hätten einen primitiven Organismus mit Melanophoren und Fettzellen. Das Zyklase-Enzym in den Membranen dieser beiden Zellarten würde durch ein primitives Melanotropin-Lipotropin, z. B. dem Heptapeptid MEHFRWG stimuliert, welches in der Hypophyse gebildet werde. Das Zyklase-Enzym beider Zellarten müßte also ein Oberflächenelement mehfrwg besitzen, welches zum Hormon komplementär wäre, dieses erkennen und binden und durch diese Bindung die Enzymaktivität steigern würde. Divergente Evolution (Differenzierung) der beiden Zellarten möge nun den Rezeptor der Melanophoren mit weiteren Elementen (*kursiv*) ausstatten, z. B. *sosmehfrwgkpv*, welche ein (nicht vorhandenes) Hormon SOSMEHFRWGKPV erkennen könnten und dessen Hormonwirkung verfeinert aufnehmen könnten. Nun fehlt aber dieses Hormon und es wäre mit Millionen von Jahren zu rechnen, bis es in der Hypophyse infolge zufälliger Mutation des MEHFRWG-Gens gebildet werden könnte. Man würde glauben, daß in dieser Zeit der neue Rezeptor, weil er keinen Vorteil böte, sich weiter verändern würde. Ähnliche Überlegungen gelten bei der Annahme, daß das Hormon sich zuerst verändert. Sie gelten auch für die Differenzierung der andern Zellarten, z. B. der Fettzellen oder der Nebennierenrindenzellen.

Wir sehen also, daß es noch ganz ungeheuer interessante Probleme zu lösen gibt. Wie der Frage nach dem chemischen Mechanismus der Hormon-Rezeptor-Interaktion läßt sich derjenigen nach der *Hormon-Rezeptor-Koordination* voraussichtlich nur durch intensive Studien der Rezeptoren selbst beikommen.

### Zusammenfassung

FRIEDRICH MIESCHERS Entdeckung der Nukleinsäuren hat den Schlüssel zum heutigen Verständnis des Evolutionsgeschehens auf molekularer Ebene geliefert. Die drei bekannten Zugänge zum Studium der Evolution, der makromorphologische, der systemsmorphologische und der molekularmorphologische werden kurz miteinander verglichen. Das Vorgehen beim Aufstellen eines «molekularen Stammbaums» wird anhand des Hormons Insulin demonstriert. Das übliche Studium der Evolution in der Zeit-Spezies-Ebene erhält durch die Molekularmorphologie eine weitere Dimension, indem man nun die Evolution im Zeit-Spezies-Funktionsraum studieren kann. Beispiele liefern die Hypophysenhormone der Oxytozin-Vasopressin- und der Kortikotropin-Melanotropin-Lipotropin-Familien. Anhand dieser Beispiele wird ein neues, noch unverstandenes Problem, die Koordination der Evolution von Hormon- und Rezeptor-Molekeln aufgeworfen.

## Résumé

La découverte des acides nucléiques par Friedrich Miescher a permis de mieux comprendre les phénomènes de l'évolution au niveau moléculaire. Les trois éléments pour l'étude de l'évolution: macromorphologie, morphologie de système, et la morphologie moléculaire sont rapidement comparés entre eux. C'est à l'aide de l'hormone «insuline» que l'on montre comment établir un arbre généalogique moléculaire. L'étude courante de l'évolution dans le rapport temps et espèce trouve dans la morphologie moléculaire une dimension nouvelle, dans laquelle on peut étudier l'évolution en fonction du temps, de l'espèce et de la fonction. L'on trouve des exemples dans les hormones hypophysaires des familles ocytocines-vasopressine et des corticotropine-melanotropine-lipotropine. A l'aide de ces exemples l'on essaie de résoudre un problème nouveau, encore mal compris, celui de la coordination de l'évolution entre les molécules de l'hormone et du récepteur.

## Riassunto

La scoperta degli acidi nucleici dovuta a Federico Miescher ci ha dato la chiave per comprendere i processi di evoluzione nel campo molecolare. Le tre possibilità per lo studio dell'evoluzione: la macromorfologia, la sistemorfologia e la molecolaromorfologia, vengono comparate brevemente. La maniera di presentare un «albero genealogico molecolare» è dimostrato servendosi come esempio dell'insulina. Lo studio usuale dell'evoluzione al piano tempo-specie ottiene grazie alla morfologia molecolare un'altra dimensione, in quanto è possibile ora di studiare l'evoluzione nello spazio funzionale tempo-specie. Alcuni esempi sono dati dagli ormoni ipofisari delle famiglie della pitocina-vasopressina e della corticotropina-melanotropina-lipotropina. Sulla base di questi esempi viene presentato un nuovo problema ancora sconosciuto, quello della coordinazione dell'evoluzione delle molecole ormonali e dei ricettori.

## Summary

Friedrich Miescher's discovery of the nucleic acids provides the key to the present understanding of the evolutionary process at the molecular level. The three modes of studying evolution: the macromorphological, the systemic-morphological, and the molecular-morphological, are briefly compared with one another. The procedure for establishing a "molecular tree" is demonstrated on the basis of the hormone insulin. The usual study of evolution at the time-species level gains a new dimension through molecular-morphology in that one can now study evolution in time-species-function space. Examples are given by the hypophyseal hormone families oxytocin-vasopressin and corticotropin-melanotropin-lipotropin. On this basis a new problem can be stated and exemplified: that of the coordination of the simultaneous evolution of hormone and receptor molecules.

Adresse des Autors: Prof. Dr. R. Schwyzer, Laboratorium für Molekularbiologie chemischer Richtung an der ETH, Universitätsstraße 6, 8006 Zürich.

### Diskussion

H. MISLIN (Basel u. Mainz): Ist das Neue, die abgeleitete Spezies, die mutativ entstanden ist, in ihrer Komplexität ausschließlich das Resultat von Differenzierungsprozessen des chemischen Ausgangszustandes ( $V_1$ ), also ohne zusätzliche Entstehung von Neuem?

R. SCHWYZER (Zürich): Auf Grund von Punktmutationen, Crossovers und ähnlichen genetischen Vorgängen wird Vorhandenes abgeändert oder neu kombiniert. Es ließe sich denken, daß fehlgeleitete Replikationsprozesse neue, zufällig ablesbare Genabschnitte in vorhandenen Strukturgenen entstehen ließen; die davon abgeleiteten Strukturen könnte man als «neu» bezeichnen. Denkbar wäre auch der Einbau artfremder DNA in das Chromosom, wie das im Bakteriophagen-Bakterien-Verhältnis beobachtet werden kann. Dadurch würden «neue» (in einer andern Art aber bereits vorhandene) Strukturelemente eingeschleust. Die bisher untersuchten Beispiele ergeben meines Wissens keine konkreten Hinweise auf solcherart entstandenes «Neues». Sogar die Mannigfaltigkeit der Antikörperstrukturen scheint in Rekombinationsvorgängen eine genügende Erklärung zu finden.