ORDEN POUR LE MÉRITE
FÜR WISSENSCHAFTEN UND KÜNSTE

REDEN UND GEDENKWORTE

ZWANZIGSTER BAND
1984

VERLAG LAMBERT SCHNEIDER · HEIDELBERG

REDE VON MANFRED EIGEN

MANFRED EIGEN

HOMUNCULUS IM ZEITALTER DER BIOTECHNOLOGIE

Prolog

> Was man an der Natur Geheimnisvolles pries,
> Das wagen wir verständig zu probieren,
> Und was sie sonst *organisieren* ließ,
> Das lassen wir *kristallisieren.*

Goethe, dessen feinsinniges Naturverständnis in seinen Schriften zur Morphologie manifest geworden ist und den Darwin später einen »Partisanen« der Evolutionsidee nannte, kann diese Worte kaum ernst gemeint haben. Sie sind eher als Persiflage auf gewisse Zeitgenossen zu verstehen, die seine Beobachtungen und Schlußfolgerungen zugunsten einer Evolutionslehre nicht anerkennen wollten, ja die seine Überlegungen »getadelt und verworfen« hatten. Nicht von ungefähr legt Goethe diese Worte Wagner in den Mund, den er schon im ersten Teil der Tragödie als etwas naiven Streber charakterisiert – etwa indem er ihn sagen läßt:

> Mit Eifer hab' ich mich der Studien beflissen;
> Zwar weiß ich viel, doch möcht' ich alles wissen.

Will man erfahren, was Goethe wirklich von der Homunculus-Idee

hielt, so muß man sorgfältig Mephisto zuhören, der sich ob Wagners Eifer recht ungerührt gibt und nur zynisch anmerkt:

> Wer lange lebt, hat viel erfahren,
> Nichts Neues kann für ihn auf dieser Welt geschehn.
> Ich habe schon in meinen Wanderjahren –
> Kristallisiertes Menschenvolk gesehn.

Künstliches Leben?

Homunculus ist lediglich das aus Spätantike und Mittelalter überlieferte Symbol eines Wunschtraums der Menschheit, Leben künstlich zu erschaffen. Ist es ein Wunschtraum, oder sollte ich heute eher sagen: ein Alptraum? Goethe wußte nur zu gut, daß Leben sukzessiv durch Organisation entsteht. So war für ihn Morphologie gleichbedeutend mit Morphogenese.

Doch wir wollen nicht bei Goethe verweilen, sondern die Frage nach der Möglichkeit zur Erzeugung künstlichen Lebens vor den Hintergrund *unserer* Zeit, einer Ära der Biotechnologie, stellen. Homunculus als solcher wird sich dabei ad absurdum führen. Die der Idee zugrunde liegende Frage nach der Erzeugung künstlichen Lebens im Laboratorium wird jedoch in neuem Licht erscheinen.

Was ist Leben?

Für unser Thema scheint dies eine Kardinalfrage zu sein. Es wird sich jedoch herausstellen, daß es nicht einmal eine gute Frage ist. Sie ist zu allgemein; die Antwort kann daher nur wenig aufschlußreich sein. Die Fähigkeit zu leben teilt der Mensch mit vielen Organismen, z.B. mit dem Elefanten, der Kröte oder dem Rosenstock, den Hefezellen im Brotteig, mit den Amöben und den Bakterien. Wollten wir mehr über den Begriff »Leben« erfahren, so müßten wir von den verschiedenen Erscheinungsformen des Lebens abstrahieren und versuchen, nur solche Eigenschaften aufzuzählen, die für den Lebensprozeß als solchen unabdingbar sind. Von den vielen Merkmalen, die für den Menschen typisch sind – etwa zu essen, zu atmen, sich fortzupflanzen, sich zu bewegen, Schmerz und Freude,

Angst und Lust zu empfinden, zu sprechen, zu lernen, zu denken, sich selbst zu reflektieren ... treffen nur wenige auf das Bakterium zu. Die Träger der Eigenschaft »Leben«, die *Lebewesen*, sind zu mannigfaltig in ihren Merkmalen, als daß eine allgemeine Definition des Begriffs »Leben« uns auch nur den Hauch einer Vorstellung vom Wunder der Vielfalt geben könnte, die sich in diesem Begriff vereint.

Welche Eigenschaften sind denn unabdingbar, damit aus Nicht-Leben Leben wird? Auch diese Frage ist nicht leicht zu beantworten: Weil es eben keinen eindeutigen Übergang vom Nicht-Leben zum Leben gibt. (Unsere Sprache kennt nur die Verneinung für das, was vor dem Leben liegt. Tot ist nur das, was einmal gelebt hat.) Der Übergang vom unbelebten zum belebten Zustand spiegelt sich auch heute in der Existenz von Zwischenstufen wider.

Betrachten wir die Viren. Für den Molekularbiologen stellen sie einfach Molekülkomplexe dar, deren detaillierte Zusammensetzung in vielen Fällen schon genauestens bekannt ist, und die man folglich – im Prinzip wenigstens – im Laboratorium synthetisieren könnte. Die Viren lassen sich unter geeigneten Bedingungen – ebenso wie andere mehr oder weniger große Moleküle – kristallisieren. In dieser Form unterscheiden sie sich in nichts von den Mineralkörpern. Andererseits entfalten sie im Wirtsorganismus Eigenschaften, die sonst nur bei »echten« Lebewesen anzutreffen sind: Sie vermehren sich durch Selbstreproduktion, besitzen einen Stoffwechsel (auch wenn sie dazu die Maschinerie der Wirtszelle in Anspruch nehmen müssen), sie adaptieren durch Mutation an Umweltveränderungen, kurz sie leben, wachsen und breiten sich aus – oft so ungestüm, daß der Wirtsorganismus daran zugrunde geht. Würde unsere Frage nach der Möglichkeit der Erzeugung von Leben im Laboratorium lediglich Systeme beinhalten, die sich durch Stoffwechsel, Selbstreproduktion und Mutagenität ausweisen, so könnten wir sie einfach mit ja beantworten.

Mit diesen Überlegungen haben wir bereits drei essentielle Eigenschaften kennengelernt, die für die Fähigkeit »zu leben« unabdingbar sind:

Selbstreproduktivität – ohne diese ginge nach jeder Generation die für den betreffenden Lebenszustand spezifische Information, der Bauplan des Lebewesens, verloren.
Mutagenität – ohne diese wäre die Information erst gar nicht zustande gekommen und eine Anpassung an eine sich verändernde Umwelt ausgeschlossen.
Metabolismus (= Energieumschlag) – ohne diesen würde das System entsprechend dem zweiten Hauptsatz der Thermodynamik spontan in einen stabilen und kaum noch veränderbaren materiellen Gleichgewichtszustand übergehen. Erwin Schrödinger, der Begründer der Wellenmechanik, hat diesen treffend als den Zustand des Todes bezeichnet.*)
In dieser Aufzählung ist bereits ein Schlüsselbegriff gefallen: Information.

DNA und die Möglichkeit, Baupläne des Lebens zu synthetisieren

Seit den fünfziger Jahren wissen wir, daß die Information für den Bauplan eines Lebewesens in einem Riesenmolekül – wie in einem Schriftsatz – niedergelegt ist. Dieses Riesenmolekül –Desoxyribonucleinsäure (englisch deoxyribonucleic acid = DNA) – ist der Erbsatz, der von Generation zu Generation übermittelt wird, und der die Ausbildung (Ontogenese) eines neuen Lebewesens instruiert. Der genetische Schriftsatz macht von vier Symbolen Gebrauch. In der Abkürzung ihrer chemischen Bezeichnungen lauten sie: A, T, G und

*) Betrachten wir Leben als einen Ordnungszustand der Materie, so ist die spontane Entstehung und Aufrechterhaltung einer solchen Ordnung nicht ohne ständige Zufuhr von Energie denkbar. Die Nichtberücksichtigung dieser Tatsache hat zunächst den Eindruck hervorgerufen, als stehe die spontane Selbstorganisation lebender Materie im Widerspruch zu den Gesetzen der Thermodynamik. Ein lebendes System ist aber aufgrund des Stoffwechsels kein »abgeschlossenes System«, für das allein die Aussage der Gleichgewichts-Thermodynamik zuträfe. Eine (durch elektrische Energie gespeiste) Sortiermaschine kann durchaus Ordnung aus Unordnung schaffen, ohne dabei die Gesetze der Thermodynamik zu verletzen.

C. Sie können sich durch chemische Verknüpfung zu Codewörtern, zu Wortsequenzen und schließlich mit Hilfe einer »Interpunktion« zu Sätzen der genetischen Sprache verbinden. Ein solcher Satz, das Gen, wird übersetzt in eine Funktionalstruktur, das Proteinmolekül, das seinerseits als Katalysator einen Reaktionsbefehl ausführt oder als Steuereinheit eine funktionale Anweisung gibt. Die gesamte Maschinerie einer Zelle, die bei dieser Informationsabrufung, Übersetzung und Funktionsregelung mitwirkt, ist im genetischen Schriftsatz codiert. Wie dieses Lesen, Umschreiben und Übersetzen auf molekularer Ebene zu verstehen ist, wird in den Abbildungen 1 bis 3 erläutert.

Die in diesen Bildern vermittelte Erkenntnis scheint uns einer Lösung des Problems »Künstliches Leben« schon recht nahezubringen: Wir brauchten eigentlich nur *den Bauplan*, d.h. das DNA-Molekül zu synthetisieren, um daraus im geeigneten Milieu ein Lebewesen entstehen zu lassen. Hier jedoch sehen wir uns dem Henne-Ei-Problem gegenüber. Angenommen, wir hätten dieses DNA-Molekül zur Verfügung. Dann könnten wir es dennoch nicht ohne die komplexe enzymatische Maschinerie des Reproduktions- und Translationsapparates lesen und übersetzen. Das liegt daran, daß für die Erzeugung der Maschinerie durch Synthese und Übersetzung der Information die Maschinerie selbst bereits benötigt wird. Könnte man sich etwa in ähnlicher Weise wie die Viren behelfen und einen natürlichen Wirtsorganismus benutzen? Letztlich geschieht es so in der modernen Gentechnologie. Doch sind wir mit einem so kühnen Gedankensprung der Wirklichkeit ein wenig zu weit vorausgeeilt. Wir müssen uns zunächst noch mit der Komplexität der Baupläne auseinandersetzen.

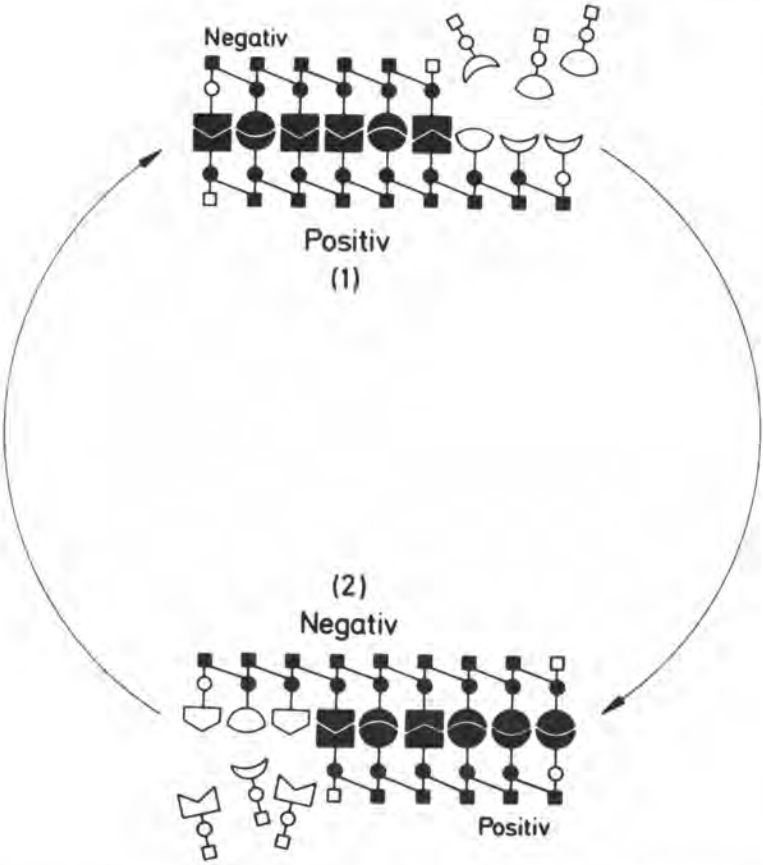
Das Komplexitätsproblem

Schon bei den kleinsten autonomen Lebewesen, zum Beispiel den Coli-Bakterien, besteht der genetische Schriftsatz aus einigen Millionen Symbolen. (Das entspricht einem über tausend Seiten starken

Abbildung 1:

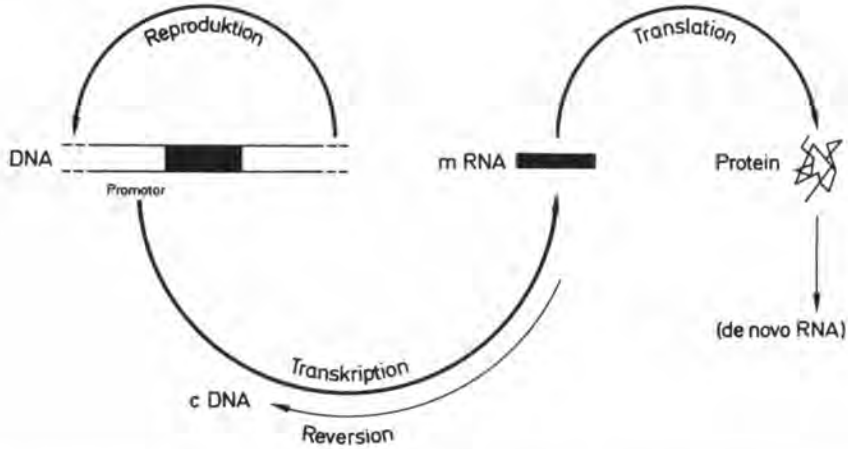
Modell der DNA-Doppelspirale (B-Form). Zwei zueinander komplementäre Molekülstränge sind in der in Abbildung 2 erläuterten Weise zu einem Doppelstrang verknüpft. Das Gerüst jedes Einzelstranges besteht aus einer Molekülkette, in der Zucker (Deoxyribose) und Phosphorsäure alternieren. Am Zucker ist jeweils eine der vier Nucleo-basen A, T, G oder C befestigt, die als Informationssymbole für die Codierung der genetischen Nachricht dienen. Die lineare Aneinanderreihung der Symbole ergibt einen genetischen Schriftsatz (Genom), der bereits bei Mikroorganismen mehr als eine Million Symbole umfaßt. Die Ablesung wird durch Signalsequenzen gesteuert. Das Genom ist damit – ähnlich wie ein Schriftsatz unserer Sprache – in Wörter, Sätze, Absätze usw. gegliedert.

Abbildung 2:



Jeweils zwei der als Informationssymbole verwandten Nucleinsäurebausteine sind einander komplementär, das heißt, sie lagern sich aufgrund chemischer Wahlverwandtschaft bevorzugt aneinander: A=T; G≡C. Im Bild ist dies durch Gestaltkomplementarität der vier Symbole versinnbildlicht. Ein Einzelstrang der DNA erfüllt die Funktion einer Matrize, an die sich die Bausteine komplementär anlagern, bevor sie von einem Enzym chemisch zu einer Molekülkette verknüpft werden. Der dabei entstehende neue Einzelstrang enthält die Information des Matrizenstranges in der Abfolge der komplementären Bausteine (ähnlich einem Negativ in der Photographie). Eine Wiederholung des Vorganges bewirkt eine Umkehrung zum Positiv, führt also zur Reproduktion der ursprünglichen Information. Aufgrund der Komplementarität von Positiv und Negativ liegt die DNA üblicherweise als stabiler Doppelstrang vor.

Abbildung 3:



Die genetische Nachricht ist in der im Zellkern lokalisierten doppelsträngigen DNA stabil gespeichert. Lediglich zur Kopierung der Nachricht (mit Hilfe eines Enzymsystems) entdrillt sich die Doppelspirale lokal. Die Reproduktion der Nachricht ist mit dem Zellteilungsmechanismus synchronisiert. Zur Übermittlung der Nachricht an die Synthesefabriken der Zelle dient eine Boten-Nucleinsäure (m-RNA). Der Kopierungsprozeß, die Transkription, erfolgt ähnlich wie bei der Reproduktion der DNA unter Ausnutzung der komplementären Wechselwirkungen der Nucleinsäurebausteine. In der Boten-RNA, einer einsträngigen Nucleinsäurekette, ist die Nachricht relativ labil gespeichert, so daß sie bald – nachdem sie die Synthese des Protein-Moleküls instruiert hat – zerfällt. Die Instruktion besteht in einer Übersetzung der Nachricht, wobei jeweils drei Nucleinsäurebausteine für einen Proteinbaustein codieren. Die Proteinbausteine werden mittels spezifischer Adaptoren, kurzkettiger Nucleinsäuren (t-RNA) an die Boten-RNA angelagert. Der Adaptor enthält die dem Codon komplementäre Sequenz von Nucleinsäurebausteinen in exponierter Position. Komplementarität, wie sie in Abbildung 2 erläutert wird, ist also die Grundlage der Reproduktion, Transkription und Translation. Die durch instruierte Synthese erhaltenen Proteine regeln als Katalysatoren und Steuereinheiten den gesamten Funktionsablauf der Zelle. In der Regel ist der Informationsfluß in der durch die fett gedruckten Pfeile vorgezeichneten Richtung festgelegt. Er läßt sich jedoch in der Stufe der Transkription umkehren. Eine bestimmte Klasse von Tumorviren, deren genetische Nachricht in einer einsträngigen RNA gespeichert ist, benutzt ein Enzym,

Buch, etwa dem »Wallenstein« von Golo Mann.) Die Reproduktionszeit des Coli-Bakteriums beträgt lediglich zwanzig Minuten. Wohlgemerkt: In dieser unglaublich kurzen Zeitspanne wird der gesamte genetische Schriftsatz gelesen, und es werden sämtliche für die Reproduktion wesentlichen Syntheseanweisungen minutiös ausgeführt. Der Erbsatz des Menschen ist etwa tausendmal so groß (er entspricht also einer ganzen Bibliothek). Außerdem ist der Mechanismus der Informationsverarbeitung viel komplizierter. Zur einfachen Reproduktion der Gene tritt noch ein geregelter Austausch von Information zwischen weiblichem und männlichem Erbsatz, der so gesteuert ist, daß in den Nachkommen jeweils wieder die *vollständige* genetische Information vorliegt, zu der beide Elternteile in einer von vornherein nicht festgelegten bzw. in einer von uns nicht durchschaubaren Weise anteilig beitragen.

Bei der Suche nach Mechanismus und Instrumentarium für einen solchen Austausch von Erbmaterial in molekularem Maßstab werden wir unmittelbar mit einem wesentlichen Aspekt des Komplexitätsproblems konfrontiert: Wie läßt sich in einem nach Millionen oder gar Milliarden von Symbolen zählenden Schriftsatz ein bestimmter Abschnitt genau lokalisieren, gezielt herausschneiden und wieder einsetzen? Wüßte man *wie*, so könnte man beispielsweise defekte Gene durch intakte ersetzen. In Analogie zur Organtransplantation gäbe es dann eine Gentransplantation. Man könnte auch Gene in Wirtsorganismen einschleusen und diese veranlassen, bestimmte Genprodukte in großen Mengen anzufertigen, oder Pflanzen könnten dazu gebracht werden, hochwertige Proteine en gros zu

---

das die RNA-Nachricht in DNA umschreibt und sie in doppelsträngiger Form in das Genom der infizierten Zelle integriert. (Die Viren heißen daher Retroviren.) Die so erhaltene DNA-Kopie einer RNA-Nachricht nennt man c-DNA. Diese spielt in der konservativen Gentechnologie eine wichtige Rolle. Auch kennt man heute Viren, die ein Reproduktionsenzym benutzen, das in der Lage ist, ohne Instruktion durch DNA oder RNA Nucleinsäuren de novo zu synthetisieren. Diese Enzyme sind für eine evolutive Gentechnologie von besonderem Interesse.

produzieren. Die Antwort auf die Frage nach einer Lokalisation und Manipulation von Genen führt uns direkt ins Szenario der heutigen Gentechnologie, die ich eine »konservative« Gentechnologie nennen möchte.

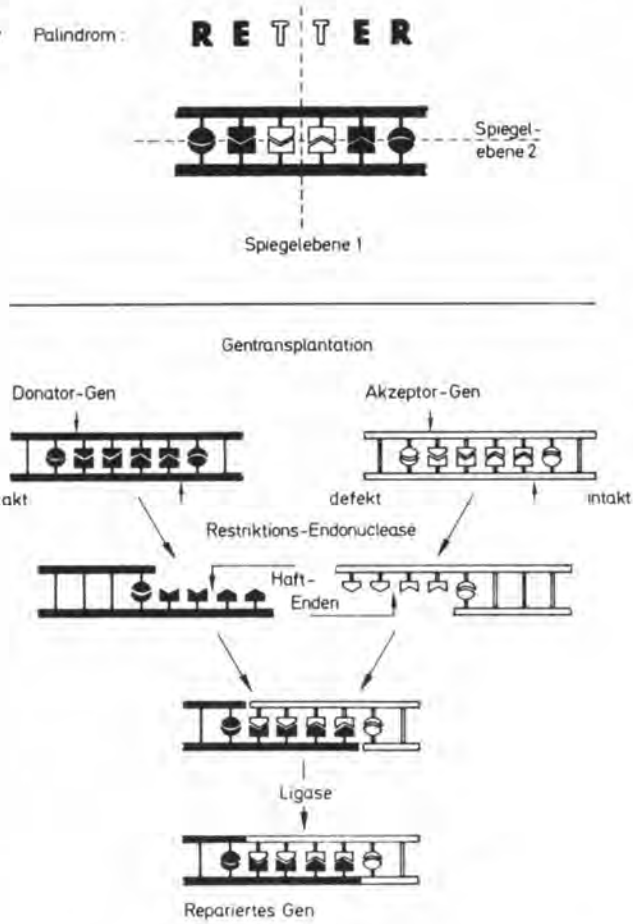
Konservative Gentechnologie

Ein Gen ist von molekularer Dimension und damit ständig der Wärmebewegung unterworfen. Einen bestimmten Genabschnitt gezielt herauszuschneiden, stellt sich zunächst als eine schier hoffnungslos komplizierte Aufgabe dar. Doch offensichtlich hat die Natur dieses Problem vor Jahrmilliarden bereits gelöst. Wie sonst wohl wäre eine rekombinative Vererbung möglich, bei der ja einzelne Genabschnitte zwischen männlichem und weiblichem Genom ausgetauscht werden und bei der am Ende stets ein kompletter Schriftsatz wieder erscheint. Heute wissen wir, daß die Natur über einen ganzen Satz von enzymatischen »Schneidegeräten« verfügt. Jedes einzelne dieser Enzyme ist mit einem spezifischen Erkennungszeichen ausgerüstet, mit dessen Hilfe es den ihm zugeordneten Genabschnitt exakt lokalisiert. Der Mensch brauchte diese Werkzeuge für eine Gentechnologie nicht zu *er*finden, er mußte sie nur *auffinden*. Die Entdeckung der sogenannten Restriktionsenzyme durch Werner Arber und Hamilton Smith sowie die erste Kartographierung spezifischer Erkennungszeichen für Genabschnitte durch Daniel Nathans war die Geburtsstunde der heutigen Gentechnologie. Ohne diese entscheidende Entdeckung stände man den Problemen einer Genchirurgie nach wie vor hilflos gegenüber. Und – dieser Tatsache wurde man sich erst allmählich bewußt – man hatte ein *natürliches* Werkzeug in die Hand bekommen. Die Gefahr, daß man damit *unbewußt* Mißbrauch treiben könnte, daß etwa beim Schneiden der Gensätze widernatürliche, unkontrollierbare Produkte entstehen könnten, läßt sich weitgehend ausschließen. Die Natur hat dies alles längst durchgespielt. Natürlich war man sich von Anfang an sehr wohl darüber im klaren, daß man mit diesem Instrumentarium der Natur nicht etwa sorglos und unkontrolliert umgehen dürfe. (Jeder von uns weiß, daß man

mit Streichhölzern nicht in einer Ölraffinerie herumspielt.) Im Labor müssen Versuchsobjekte und Bedingungen stets so gewählt werden, daß eventuelle Entgleisungen unter Kontrolle bleiben. Je tiefer der Einblick in die zugrunde liegenden Mechanismen der konservativen Gentechnologie war, um so klarer wurde es, daß die Chancen möglicher Entgleisungen relativ klein sind und daß diese zu Beginn weit überschätzt worden waren.
Das Prinzip dieser Gentechnologie, das mit dem Schlagwort »rekombinative DNA« umrissen wird, ist in den Abbildungen 4 und 5 dargestellt.

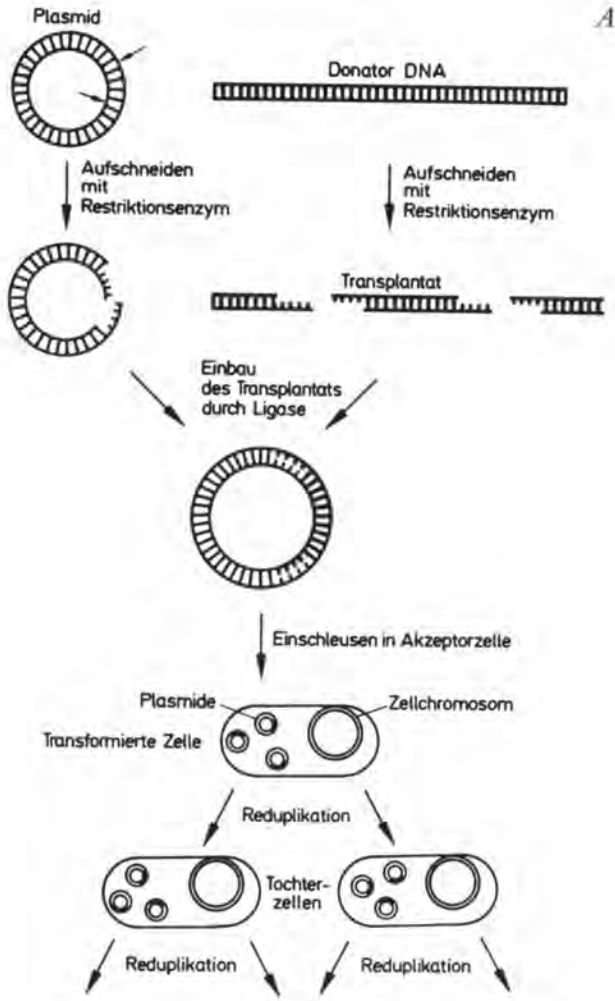
Restriktionsenzyme, die ein bestimmtes Sequenzmuster der DNA erkennen, können den Doppelstrang gezielt auftrennen und in kleinere Abschnitte unterteilen. In den meisten Fällen erfolgt die Auftrennung so, daß an den Schnittstellen Haft-Enden mit definierter Bausteinsequenz überstehen. (Sofern das nicht der Fall ist, muß man solche Haft-Enden an die Schnittstelle ansynthetisieren.) Über das gesamte Genom ist eine größere Zahl verschiedener Erkennungsmuster verteilt, ja jeder Gensatz ist von Natur aus mit einem vollständigen Restriktionsplan ausgestattet. Schneidet man einen bestimmten Abschnitt aus einem Donor-Strang heraus, so läßt sich dieser an der gleichen Stelle eines Akzeptor-Stranges (aus dem das entsprechende Stück zuvor herausgetrennt wurde) einsetzen. An den Schnittstellen passen die Haft-Enden komplementär zueinander und können dann mit Hilfe eines Enzyms, einer sogenannten Ligase, chemisch verknüpft werden. Das für derartige Operationen erforderliche Repertoir von Restriktionsenzymen ist heute in gereinigter Form im Handel erhältlich und wird in vielen Laboratorien bereits routinemäßig eingesetzt.
Anstelle von Restriktionsfragmenten aus Donorsträngen lassen sich auch transkribierte Gene (sogenannte m-RNA) verwenden, die man in DNA-Stränge rückkopiert (vgl. cDNA in Abbildung 3), mit passenden Haft-Enden versieht und so, wie die Restriktionsfragmente, über Vektoren in Wirtszellen einschleust. Als Vektoren eignen sich neben den Plasmiden besonders bestimmte Viren, die auch größere

Abbildung 4:



Wirkungsweise des Restriktionsenzyms bei der Gentransplantation. Im oberen Teil des Bildes ist ein Palindrom aus unserer Sprache dargestellt. Es dient als Beispiel eines spezifischen DNA-Erkennungssignals für ein Restriktionsenzym. Dieses besitzt ebenfalls palindrome Struktur, wenn man die komplementären Sequenzen miteinander vergleicht. Das Restriktionsenzym erkennt die palindromartige Symmetrie des DNA-Abschnittes und schneidet beide Stränge so auf, daß zwei überstehende Haft-Enden mit komplementärer Bausteinsequenz entstehen. Da dieser Prozeß exakt reproduzierbar erfolgt, besitzen alle mit einem derartigen Enzym geschnittenen DNA-Stränge – also Donator und Akzeptor – zueinander passende Haft-Enden, mit deren Hilfe sie sich automatisch miteinander vereinigen. Das Enzym, das die komplementär eingepaßten Enden miteinander verschmilzt, nennt man Ligase.

Abbildung 5:



Transportmechanismus bei der Genübertragung auf Mikroorganismen. Plasmide leben in »Symbiose« mit Zellen. Sie werden wie das genetische Material (Zellkern bzw. -kernäquivalent) bei der Teilung mitreproduziert. Eine Zelle, die diese »Symbiose« eingegangen ist, bezeichnet man als transformiert. (Oft wird die Plasmidinformation auch voll in den Kern integriert.) Nach dem in Abb. 4 gezeigten Prinzip läßt sich genetische Information in Plasmide integrieren. Die Plasmide werden dann als Transportvehikel für die zu übertragenden Gene verwandt.
(Abb. 4 und 5 nach M. Eigen/R. Winkler, »Das Spiel«, München 1975.)

DNA-Fragmente (z. B. Schriftsätze mit etwa 15000 Symbolen) aufnehmen. Vollständige Gensätze werden so von Organismen als Fragmente in Vektoren kloniert und durch Hybridisierung mit den entsprechenden Genkopien jeweils identifiziert. Auf diese Weise lassen sich heute ganze »Gen-Bibliotheken« anlegen.
Die Erfolge dieser »Technologie« sind längst manifest. Menschliches Insulin, von Coli-Zellen produziert, ist bereits auf dem Markt. Gentechnologisch hergestelltes menschliches Interferon ist in klinischer Erprobung. Wachstumshormone wie auch Regelsubstanzen des Immunsystems, sogenannte Lymphokine, werden folgen.
Manifest ist vor allem der Gewinn an neuer Erkenntnis. Erst mit Hilfe dieser neuen Technologie konnte ein Durchbruch in der Erforschung der Organisation des Genoms höherer Zellen sowie der Struktur und Funktion unseres Immunsystems erzielt werden. Zelltransformation und Tumorentstehung können nunmehr bis ins molekulare Detail hinein verfolgt werden.

Komplexität der Gene

Die Lokalisierung und Übertragung von genetischen Bauplänen – Grundlage der konservativen Gentechnologie – spiegelt nur einen Teilaspekt des Komplexitätsproblems der Molekularbiologie wider. Jedes Gen repräsentiert eine Funktionseinheit, die optimal an ihren Zweck im Gesamtgefüge der Lebensordnung angepaßt ist. Mit welchen Dimensionen des Komplexitätsproblems wir es hier zu tun haben, wird uns erst bewußt, wenn wir die Menge sämtlicher alternativer Symbolsequenzen, die aus einem einzigen Gen durch bloße Vertauschung der Symbole entstehen, ins Kalkül ziehen.
Die Zahl der Symbole in der Sequenz, die wir als Gen bezeichnen, übersteigt selten die Größenordnung tausend. Allein bei einer Genlänge von tausend Symbolen – jeder der tausend Positionen ist eins der vier Symbole A, T, G oder C zugeordnet – gibt es 4^{1000} alternative Anordnungen gleicher Länge. Diese Zahl ist unvorstellbar. Daran ändert sich auch nichts, wenn wir sie ins Dezimalsystem übersetzen, wo sie dann (etwa) 10^{600} lautet. Wir besitzen einfach keinerlei Vorstellungsvermögen für derartig große Zahlen.

Die Physiker können heute den gesamten Materiegehalt des Universums abschätzen. Er ist das Äquivalent von »nur« etwa 10^{74} der genannten Gene. Das Alter des Universums beträgt nicht einmal 10^{18} Sekunden. Selbst wenn die gesamte Materie des Universums von Beginn, das heißt vom Urknall an dazu benutzt worden wäre, ausschließlich Gene der genannten Länge zu produzieren, und wenn diese Gene innerhalb jeder Sekunde abgebaut und in veränderter Sequenz wieder aufgebaut worden wären, so hätten von den 10^{600} möglichen lediglich 10^{92} verschiedene Sequenzen durchprobiert werden können. Dieses Zahlendilemma wird wiederholt als Grund dafür angeführt, daß Leben nicht auf unserem Planeten, sondern irgendwo im Universum entstanden sein müsse. Das Massenverhältnis Universum/Erde beträgt aber »nur« $\sim 10^{28}$, was gegenüber der erwähnten Diskrepanz der Größenordnungen absolut vernachlässigbar ist.

Aus diesem spektakulären Zahlen-Mißverhältnis läßt sich allein der Schluß ziehen, daß Gene, die eine optimale Funktionseinheit repräsentieren, nicht per Zufall, sondern in einem auf das Optimum ausgerichteten zielstrebigen Prozeß entstanden sind.

Dem Biologen unserer Tage muß das Postulat einer Zielstrebigkeit als Häresie erscheinen. Es hat aber eine verlockende Konsequenz: Ließe sich die Gesetzmäßigkeit finden, die einer solchen Zielstrebigkeit zugrunde liegt, so müßte es möglich sein, mit ihrer Hilfe den Prozeß im Laboratorium nachzuvollziehen. Das Ziel einer *evolutiven* Gentechnologie wäre damit in greifbare Nähe gerückt. Evolutive Gentechnologie, das bedeutet synthetische Genbaupläne und deren Übersetzungsprodukte einer gewünschten Funktion optimal anpassen.

Die Natur hat dieses Werk vollbracht, wenn auch in einem Laboratorium von planetarischem Ausmaß und in einer nach Millionen oder gar Milliarden Jahren zählenden Zeitspanne. Wenn es uns gelingt, das Prinzip einer »zielgerichteten Evolution« aufzuklären und mit dem so gewonnenen Wissen unter Einsatz der uns zur Verfügung stehenden natürlichen molekularen Werkzeuge steuernd einzugreifen, so besteht wohl Aussicht, die räumlichen und zeitlichen

Dimensionen des Optimierungsprozesses auf Laboratoriumsmaßstäbe zu komprimieren.

Der Sequenzraum der Gene

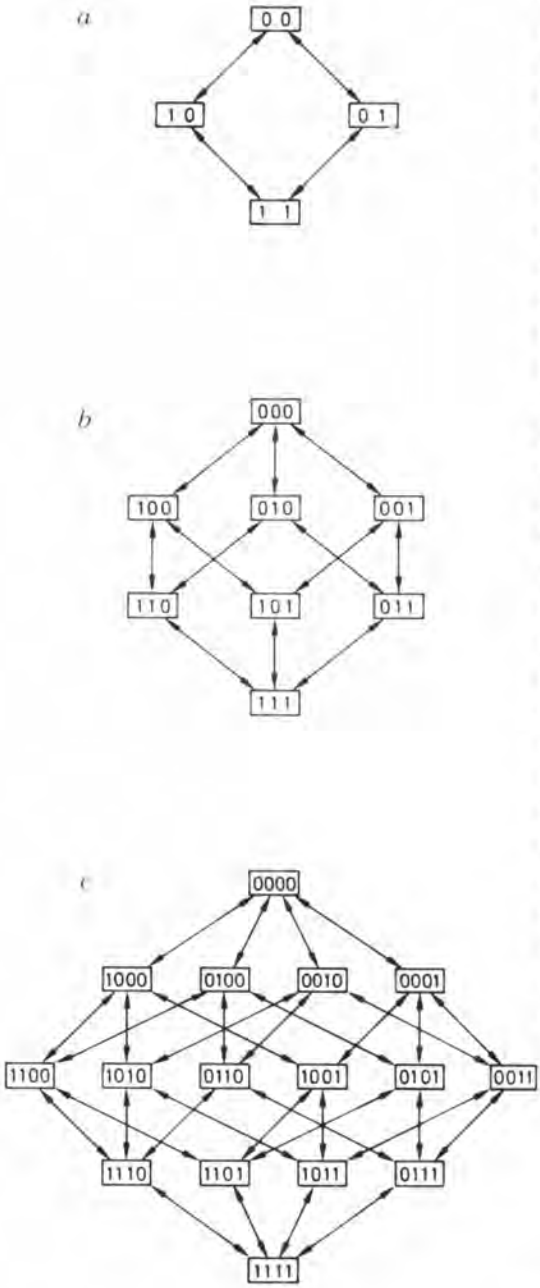
Angesichts der hyperastronomischen Größenordnungen, wie sie in den alternativen Sequenzanordnungen der Gene zum Ausdruck kommen, ist es wichtig, einen geeigneten Raum zur Darstellung der Mannigfaltigkeit individueller Sequenzen zu finden. Der drei-dimensionale Raum ist selbst bei kosmischen Abmessungen dazu offensichtlich nicht geeignet. Dazu kommt, daß sich in einem solchen Raum die Nachbarschaftsverhältnisse einander verwandter Sequenzen nicht korrekt wiedergeben lassen. Wir benötigen einen Raum, in dem wir uns trotz der immensen Komplexität der Sequenzrelationen leicht orientieren können. Das bedeutet, daß Sequenzen, die einander ähnlich sind, auch nahe beieinander angeordnet sein müssen. Die Schwierigkeit, dieses Problem in einem unserer Anschauung geläufigen Raum darzustellen, möchte ich an einem Beispiel erläutern.

Wir betrachten einen Anpassungsprozeß, in dem eine erwünschte Sequenz durch sukzessive Umbesetzung von Positionen zielstrebig angesteuert wird. Die Zielsequenz wird schließlich über sogenannte Vorläufersequenzen erreicht, die jener immer ähnlicher werden. Will man einen solchen Annäherungsprozeß in einer Ebene darstellen, so würde man zweckmäßigerweise die Zielsequenz in der Mitte plazieren und allen Vorläufersequenzen Abstände zur Zielsequenz zuordnen, die ihrer Ähnlichkeit mit dieser entsprechen. Demnach lägen beispielsweise alle Sequenzen, die sich in nur einer Position von der Zielsequenz unterscheiden, auf einem Kreis mit dem Radius »eins« um den Mittelpunkt, entsprechend die Zweifehler-Sequenzen auf einem Kreis mit dem Radius »zwei«, usw. In einem solchen Diagramm lassen sich zwar die Abstände zur Zielsequenz korrekt wiedergeben, nicht aber die gegenseitigen Abstände möglicher Vorläufersequenzen. Das bedeutet, daß eine zusammenhängende, zum Ziele führende Route in diesem Diagramm nicht gezeichnet werden

könnte, es sei denn, man rekonstruiert einen tatsächlich abgelaufenen Prozeß und ordnet willkürlich allen Vorläufersequenzen entsprechend benachbarte Punkte zu.

Wie die korrekte räumliche Anordnung der Sequenzen aussehen müßte, ist aus Abbildung 6 zu ersehen: Alle Einfehler-Mutanten, bezogen auf die Zielsequenz, bekommen den Abstand »eins« und haben untereinander den Abstand »zwei«. Jede Zweifehler-Mutante ist von der Zielsequenz um »zwei«, von ihren beiden Einfehler-Vorläufern um »eine«, von den beiden in einer Position mit ihr identischen Zweifehler-Mutanten um »drei« und von jeder weiteren (nicht überlappenden) Zweifehler-Mutante um »vier« Einheiten entfernt. Wenn man dieses Schema sukzessive unter Wahrung der korrekten gegenseitigen Abstände ausbauen will, so braucht man dazu einen Raum, der so viele Dimensionen hat, wie es Positionen in der Sequenz gibt. Nennen wir diese Zahl v, so finden sich alle Einfehler-Mutanten im Abstand eins zur Zielsequenz auf den v verschiedenen Achsen eines entsprechenden Koordinatenkreuzes. Zielsequenz und Zweifehler-Mutanten sitzen dabei auf den Diagonalpunkten von Quadraten, die sich aus den beiden, den Vorläufern zugeordneten Achsen konstruieren lassen. Man erhält bei Fortführung dieser Konstruktion schließlich ein v-dimensionales Gebilde, in dem 2^v (bzw. für vier Symbole A, U, G, C: 4^v) Punkte definiert sind.
Was gewinnen wir mit einer solchen höher-dimensionalen Darstellung? Welchen Vorteil erkaufen wir mit dem Verlust unseres Anschauungsvermögens? Der erste Vorteil wurde bereits erwähnt: Allein in dieser Darstellung werden die Abstandsverhältnisse für den gesamten Raum der Sequenzen korrekt wiedergegeben und damit ein Optimierungs- oder Anpassungsprozeß durch zusammenhängende Routen darstellbar. Das ist entscheidend, will man für diesen Optimierungsprozeß einen einfachen Algorithmus – eine Verfahrensregel – finden. Ein zweiter Vorteil ist, daß trotz der »Unermeßlichkeit« dieses Raumes die Abstände relativ klein bleiben. Bei einer Genlänge von 1000 Symbolen ist der größte Abstand 1000. Dennoch

Abbildung 6:



Die Nachbarschaftsverhältnisse innerhalb einer Mutantenverteilung lassen sich nur im ν-dimensionalen Sequenzraum korrekt darstellen, wobei ν die Zahl der Positionen in der (in diesem Falle binären) Sequenz ist. Diese unserer Auffassung fremde Darstellungsweise wird im Bild an drei Beispielen erläutert: a) zwei-dimensionale Darstellung für eine Sequenz mit zwei Positionen, b) Projektion eines drei-dimensionalen Sequenzraumes für eine Sequenz mit drei Positionen, und c) Konnektivitätsdiagramm für einen 4-dimensionalen Sequenzraum. 0 und 1 sind die beiden alternativen Besetzungen einer Position. Der Übergang von der Dimension 2 zur Dimension 4 macht die drastische Zunahme der Verknüpfungen mit steigender Dimension deutlich. Eine Sequenz mit ν-Positionen hat 2^{ν} alternative Anordnungsmöglichkeiten, und es gibt $\nu! = 1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot \ldots \cdot (\nu-1) \cdot \nu$ Wege zwischen den beiden extremen Besetzungen (in denen alle Positionen mit 0 bzw. 1 besetzt sind). Jeder Punkt hat ν nächste Nachbarn, die Einfehler-Mutanten zu diesem Punkt darstellen.

erreicht die Zahl der Knotenpunkte die erwähnte, für uns unvorstellbare Größenordnung 10^{600}. Eine Genlänge von 180 Symbolen würde bereits ausreichen, das gesamte Universum Ångström für Ångström abzubilden. Eine Sequenz von nur 23 Positionen wäre ausreichend, die gesamte Erdoberfläche im Quadratmetermaßstab zu kartieren. Man kann in dieser 23-dimensionalen Darstellung jedem Punkt eine Höhenangabe zuordnen. Die so dargestellte Landschaft wäre unvorstellbar bizarr. Der größtmögliche Abstand in diesem Raum wäre 23 »Meter«. Man ist also an keinem der rund 10^{14} Koordinatenpunkte um mehr als 23 »Meter« von der Position des höchsten Berges entfernt. Freilich, es ginge um 23 »Ecken« und man könnte sich in den 23 Dimensionen leicht verlieren, nicht minder als in den unermeßlichen Weiten auf der Oberfläche unseres Planeten.

Die berechtigte Frage lautet nun: bringt es irgendeinen Vorteil, wenn der Abstand klein, dafür aber die Zahl der Dimensionen (mäßig) groß wird? Für einen nicht-zielgerichteten, zufallsgesteuerten Prozeß halten sich Vorteil und Nachteil die Waage. Das ist aber nicht mehr der Fall, wenn ein Gradient existiert, der den Prozeß in eine bestimmte Richtung lenkt.

Denken wir an eine Bergtour. Man hat nicht unbedingt ein festes Ziel vor Augen, aber man will »hinauf«, d. h. der Gradient liegt fest. Ist man erst einmal auf einer Paßhöhe oder einem Joch angelangt, so versucht man entlang des Grates möglichst viele Gipfel zu erreichen, ohne zwischendurch zu viel an Höhe zu verlieren. Man ist allerdings durch die Eindimensionalität des Grates sehr eingeschränkt.

Im ν-dimensionalen Raum gestaltet sich ein solcher Prozeß sehr viel günstiger. Hier kann man von jedem Punkt aus in ν verschiedene Richtungen voranschreiten. Es gibt »Pässe« verschiedener Ordnung, an denen es in k Richtungen bergauf und in ν-k Richtungen bergab geht ($k \leqslant \nu$). Die Konsequenz ist, daß alle Punkte der Landschaft viel stärker miteinander verknüpft sind, daß man leichter aus einer Senke heraus, oder von einem Gipfel zum anderen kommt.

Hier mag bereits die Parallele zum Optimierungsprozeß erkennbar

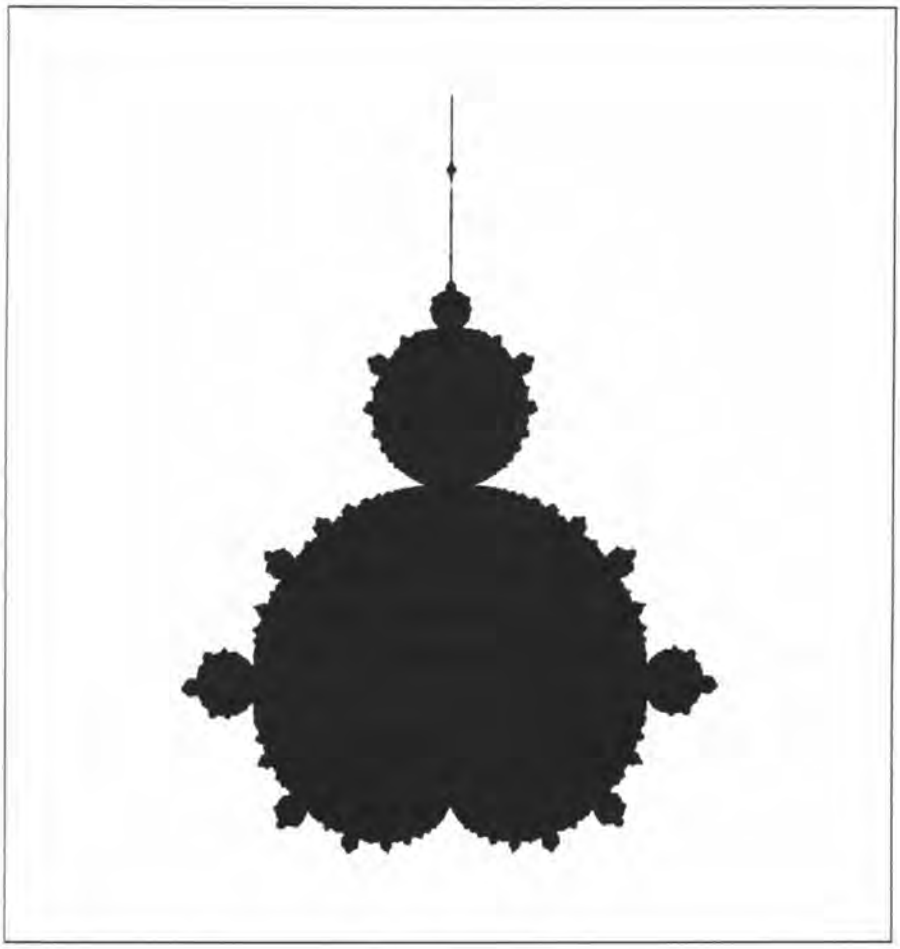
sein. Doch haben wir noch nicht das Prinzip aufgedeckt, das den natürlichen Prozeß lenkt, und dessen notwendige Existenz wir allein aus der komplexen Realität geschlossen hatten.

Simplex Sigillum Veri

Dieser Spruch stand in großen Lettern an der Stirnwand des Hörsaales des Göttinger 1. Physikalischen Institutes. Als Studenten mochte uns das ganz und gar nicht einleuchten. Die Wirklichkeit ist komplex, in der Physik, der Chemie und in ganz besonderem Maße in der Biologie. Doch mit *verum* ist hier nicht die Wirklichkeit gemeint. *Verum* ist das Wahre, die Prinzipien, die hinter der Wirklichkeit stehen und sie gestalten.
Betrachten wir die in den Abbildungen 7 bis 9 gezeigten Computergraphiken. Sie entstammen einer Experimentalstudie von Heinz Otto Peitgen und Peter Richter.* Man kann sich dem ästhetischen Reiz, der von diesen Bildern ausgeht, nicht entziehen und mag kaum glauben, daß derartig phantasievolle Gebilde von einem Computer nach einem sehr einfachen Rückkopplungs-Algorithmus komponiert werden. Rückkopplung bedeutet hier, daß eine Rechenvorschrift immer wieder mit ihrem Ergebnis gefüttert wird. Der Computer beginnt mit einem Anfangswert x und wendet auf diesen die Rechenvorschrift an, zum Beispiel x^2+c, wobei c eine vorgegebene Konstante ist. Dann koppelt er zurück, indem er das erhaltene Ergebnis als neuen x-Wert einsetzt. Diese Prozedur wird ständig wiederholt. Die gezeigten Bilder sind aus einem solchen Iterationsprozeß hervorgegangen. Wie das im einzelnen geschieht, ist in den Bildunterschriften erläutert.

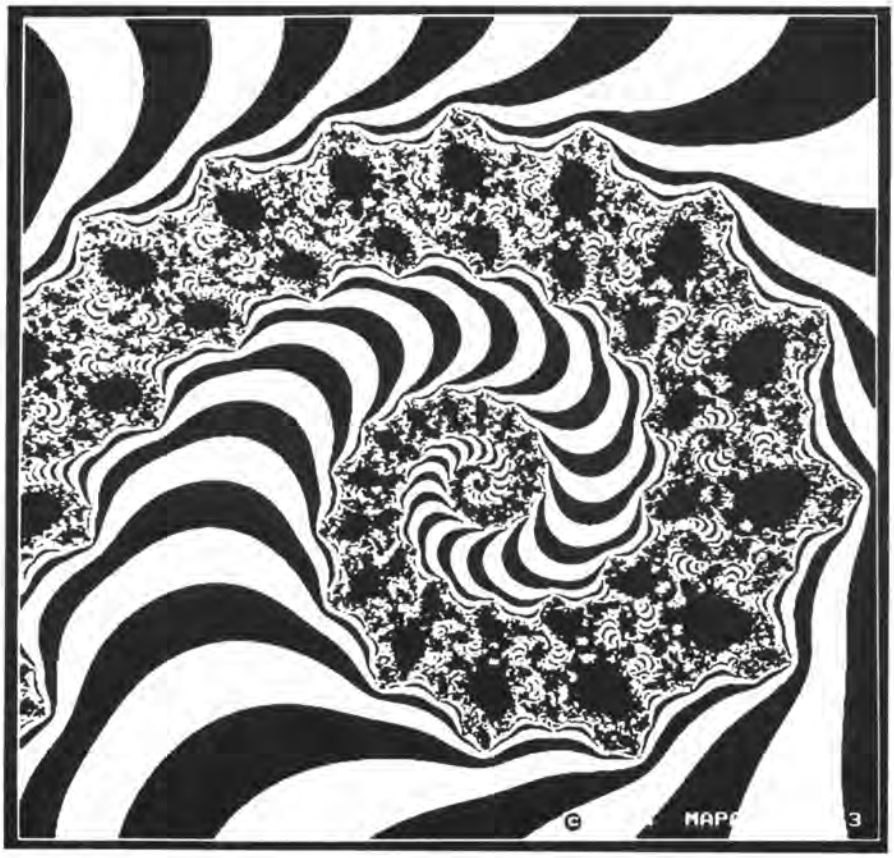
* Eine große Zahl farbiger Graphiken ist in einem Ausstellungskatalog erschienen. Herausgeber: H. O. Peitgen, P. H. Richter, Forschungsgruppe »Komplexe Dynamik«, Universität Bremen, in Verbindung mit den Max-Planck-Instituten für biophysikalische Chemie (Göttingen) und Mathematik (Bonn). Die Wiedergabe der Graphiken in den Abbildungen 7 bis 9 erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

Abbildung 7:



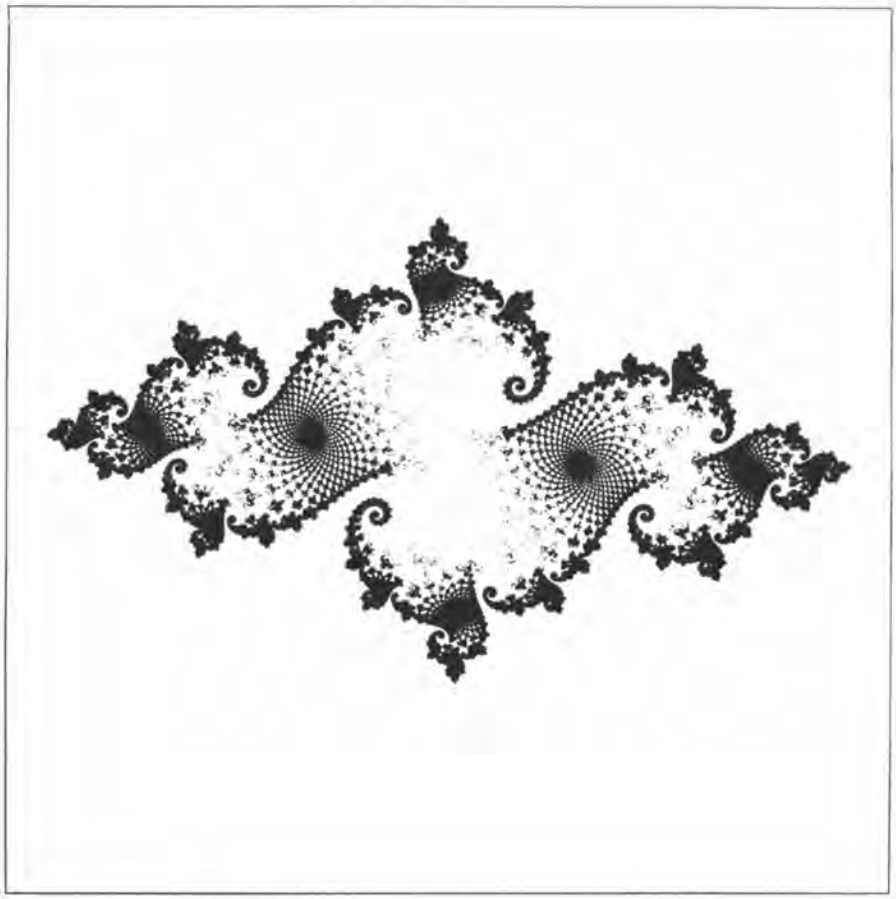
Der im Text beschriebene Rückkopplungsprozeß $x \rightarrow x^2+c$ wird, mit $x=o$ beginnend, auf komplexe Parameter c angewandt. Die schwarz eingefärbte Figur gibt die Menge aller Werte in der komplexen c-Ebene wieder, für die x im Verlaufe des Prozesses nicht nach unendlich wandert. Man nennt die Menge der schwarzen Punkte nach ihrem Entdecker die Mandelbrot-Menge. Die »Knospen« dieser in der komplexen Zahlenebene erscheinenden Figur haben für den Mathematiker eine offensichtliche Bedeutung: Der Prozeß führt den Punkt $x=o$ auf periodische Bahnen, die um so verzweigter werden, je feiner die »Knospe« ist.

Abbildung 8:



Am Außenrand der Mandelbrot-Menge, also im weißen Gebiet der Figur 7, kann man analysieren, wie schnell der Prozeß den Punkt x=o nach unendlich führt. Dabei erhält man Niveaulinien, deren Zwischenräume hier abwechselnd schwarz und weiß wiedergegeben sind. Die komplexe Struktur dieses Bildes deutet an, wie ungeheuer zerklüftet der Rand der Mandelbrot-Menge ist. Der Ausschnitt liegt im Tal zwischen der Hauptfigur und der größten Knospe. Der Bildausschnitt entspricht den folgenden Werten von c: Imaginäranteil: oberer Bildrand 0.113385, unterer Bildrand 0.111960. Realteil: linker Bildrand −0.745910, rechter Bildrand −0.744485.

Abbildung 9:



Für einen ausgewählten Wert von c sehr nahe am Außenrand der Mandelbrot-Menge (Realteil: −0.745430, Imaginärteil: 0.113010), und zwar aus dem Gebiet der Figur 8, wird hier in der x-Ebene die Menge von Punkten gezeigt, für die der Prozeß *nicht* nach unendlich führt. Eine genauere Analyse zeigt, daß diese Menge aus lauter isolierten Punkten besteht. Sie gruppieren sich allerdings zu spiraligen Figuren, die eine auffällige Ähnlichkeit mit Motiven der Figur 8 zeigen.

Die hier als Beispiel gewählte sehr einfach anmutende quadratische Formel x^2+c hat es »in sich«. Was bei der Rückkopplung geschieht, hängt ganz entscheidend von der Wahl der Konstanten c ab. Für c=o werden alle von x kleiner als eins ausgehenden Prozesse nach null laufen, dagegen alle solchen für x größer als eins nach unendlich. Null und unendlich sind also Attraktoren, und eins stellt die Grenze für die Einzugsgebiete der Lösungen dar. Interessant wird es, wenn man für c die Werte −1 oder −2 wählt und die Folge zum Beispiel mit x=0.5 beginnt. Im ersten Fall oszillieren die erhaltenen Werte, im zweiten Fall scheinen sie dagegen regellos zu schwanken, als wären sie erwürfelt worden. Sie sind aber keineswegs Zufallsergebnisse, sondern deterministische Lösungen der genannten Gleichung. Trotz dieser Determiniertheit müßte man den Ausgangswert sehr genau kennen, um nach einer längeren Folge von Iterationen noch das Ergebnis voraussagen zu können. Für den Mathematiker ist die Anfangszahl 0.5 genau definiert. In der Wirklichkeit aber läßt sich ein Zahlenwert, z. B. ein in einem Experiment bestimmter Meßwert niemals beliebig genau festlegen. Man nennt daher dieses eigenartige, auf lange Sicht nicht vorhersagbare Verhalten »deterministisches Chaos«.

Das Ganze mag zunächst wie eine Spielerei anmuten, es hat jedoch einen seriösen wissenschaftlichen Hintergrund. Schon die genannte Gleichung spielte für ein Verständnis nichtlinearer Phänomene in der Physik eine bedeutende Rolle. In transformierter Form finden wir sie in der Populationsdynamik, in der Laserphysik, in der Hydrodynamik (bei der Beschreibung der Turbulenz), wie auch bei den in diesem Aufsatz behandelten Phänomenen der molekularen Evolution. Grundlegende mathematische Einsichten wurden in den letzten Jahren aus einer Analyse der Lösungsmengen sowie ihrer Einzugsgebiete und deren Grenzen gewonnen.

Vor allem besticht aber die Schönheit und ästhetische Ausgewogenheit dieser Bilder. Kommt dies von ungefähr? Die komplexen Strukturen erinnern an Formen, die wir in der belebten Welt antreffen, oder an Gebilde, die unserer Phantasie entstammen könnten. Entstehen die natürlichen Phänomene vielleicht nach ähnlichen, einfa-

chen Algorithmen, deren Auswirkungen und Manifestationen ebensowenig vorhersagbar sind wie die »chaotischen« Lösungen? Gibt es hier einen Zusammenhang, der tiefer reicht als die formale Analogie? Wir wissen es nicht. Wir finden im Bereich der Lebenserscheinungen allenthalben komplexe Strukturen, hinter denen einfache Bildungsalgorithmen stehen. Komplexität in den Strukturen der Wirklichkeit bedeutet nicht unbedingt Komplexität der Prinzipien, die die Wirklichkeit gestalten. Das ist die Lehre, die wir aus den hier gezeigten Bildern ziehen.

Prinzip und Realität in der Biologie

Auch die komplexen Baupläne des Lebens verdanken ihre Entstehung einem einfachen Algorithmus: Darwins Prinzip der natürlichen Auslese. Über den Inhalt dieses Prinzips war man sich lange im unklaren. Als eine Betriebsanleitung, die die Entstehung der komplexen Vielfalt der Lebewesen regelt und damit die Realität des Phänomens Leben lückenlos erklärt, konnte es unmöglich taugen. Ein Prinzip beschreibt nicht den Prozeß an sich, sondern das, was in dem Prozeß mit reproduzierbarer Regelmäßigkeit wiederkehrt. Damit abstrahiert es von der Wirklichkeit.

Zunächst hielt man das Prinzip der natürlichen Auslese für eine bloße Tautologie. Wenn der bestangepaßte Typ allein durch die Tatsache des Überlebens charakterisiert ist, dann allerdings bedeutet »survival of the fittest« nichts anderes als »survival of the survivor«. Die Populationsgenetik in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts hat diesen Sachverhalt ins rechte Licht gerückt. Es handelt sich weder um eine Tautologie noch um ein der belebten Materie inhärentes mystisches Axiom. Darwins Prinzip läßt sich als eine Relation formulieren, die als unmittelbare Konsequenz aus der Selbstreproduktion der Lebewesen hervorgeht. Als solche wirkt sie sich im Sinne eindeutiger Selektion nur unter besonderen Voraussetzungen aus. Selektion kann in Koexistenz übergehen, ohne daß das Prinzip damit verletzt wäre. Darwins Prinzip ist kein weltanschauliches Dogma, sondern eine »wenn–dann«-Beziehung wie viele unserer

Naturgesetze. Nur *wenn* die Voraussetzungen erfüllt sind, kann das vom Gesetz vorhergesagte Ergebnis eintreten. *Dann* aber ist diese Konsequenz unausweichlich.

Was leistet Darwins Prinzip als Naturgesetz?

Seine wesentliche Bedeutung liegt darin zu zeigen, daß die Zahl der im Evolutionsprozeß erscheinenden Gensequenzen stark eingeschränkt ist. Wir hatten von den 10^{600} alternativen Sequenzen eines aus 1000 Symbolen bestehenden Gens gesprochen. Diese Zahl hätte als Wahrscheinlichkeitsmaß nur dann einen Aussagewert, wenn jede der 10^{600} möglichen Alternativen tatsächlich auftreten könnte, wie es der Fall wäre, wenn eine bestimmte Sequenz erwürfelt werden müßte. Gerade das aber wird durch Selektion verhindert bzw. stark eingeschränkt.

Das Bemühen, einen in der historischen Wirklichkeit abgelaufenen Prozeß: die Entstehung der Arten von den ersten Proteinmolekülen bis hin zum Menschen auf die Wirkung *eines* Prinzips reduzieren zu wollen, ist für ein Verständnis der Natur dieses Prinzips eher hinderlich gewesen. So hat sich auch eine Interpretation eingebürgert, die, wäre sie in ihrer extremen Form richtig, unweigerlich bedeutete, daß die Evolution schon bald in einer Sackgasse gelandet wäre. Diese Interpretation lautet: Selektion ist als deterministischer Prozeß unausweichlich, sobald die vorteilhafte Mutante auftritt. Das Erscheinen dieser Mutante ist jedoch vollkommen dem Zufall überlassen, ein stochastischer Prozeß, für den es keinerlei Zielstrebigkeit gibt. Das Problem der großen Zahlen alternativer Sequenzen, das durch das Selektionsprinzip gerade überwunden schien, schliche sich so wieder zur Hintertür herein. Bei dieser Interpretation müßte der Evolutionsprozeß auf einen relativ niedrigen Werthügel zulaufen. Jedem »Sprung« von dort auf den nächsthöheren Werthügel müßte wiederum ein statistisches Durchspielen aller Alternativen vorangehen. Bedenkt man, daß schließlich der dem optimalen Bauplan entsprechende Wertgipfel nur noch durch Überwindung riesiger Sprungweiten zu erreichen ist, so wird man sich bald von der Hoffnungslosigkeit, auf diese Weise das Ziel erreichen zu können, überzeugen.

Die oben gegebene Interpretation des Selektionsprinzips ist jedoch nicht korrekt. Das sieht man besonders deutlich, wenn man dieses auf ein eindeutig definiertes Modell, etwa die Selbstreproduktion der Genbaupläne, anwendet. Man erkennt dann,

1) daß Mutanten nicht völlig regellos entstehen, sondern aus den in der Verteilung am häufigsten erscheinenden Vorläufern hervorgehen,

2) daß die Frage, welche Vorläufer am häufigsten in der Verteilung vorkommen, wiederum von deren Selektionswert relativ zu dem der optimalen Variante innerhalb der Verteilung abhängt,

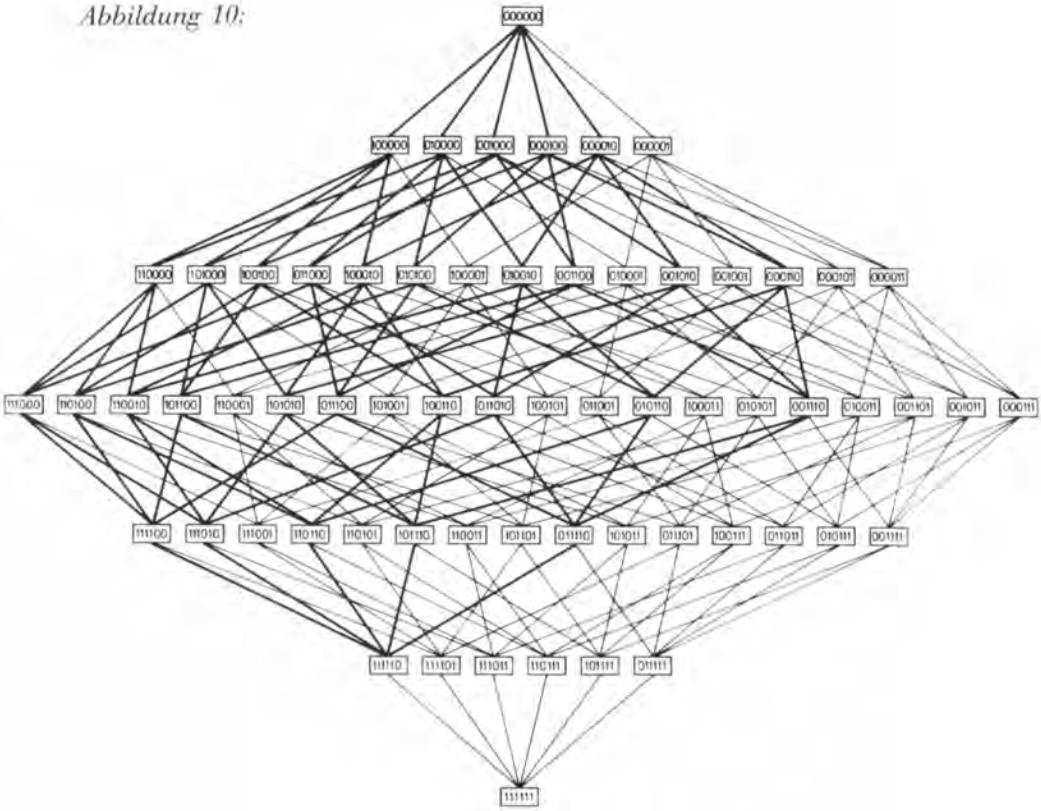
3) daß Selektionswerte nicht regellos verteilt sind, sondern in zusammenhängenden Regionen angeordnet sind (ähnlich wie die Höhenwerte auf der Erdoberfläche, die sich auch zusammenhängend in Gebirgsregionen und Tiefebenen aufteilen) und schließlich

4) daß diese – keineswegs regellose – Verteilung der Selektionswerte im v-dimensionalen Sequenzraum der Genbaupläne erscheint, in dem die Abstände klein und alle Wege vielfältig miteinander vernetzt sind.

Die Konsequenz dieses Sachverhaltes (die sich quantitativ erst aus einer exakten mathematischen Analyse des Problems ergibt) läßt sich bildlich folgendermaßen beschreiben: In der Wertlandschaft im v-dimensionalen Sequenzraum sind praktisch nur die durch vieldimensionale Grate miteinander verknüpften Gipfel des Wertgebirges besetzt. Bei optimaler Korrelation zwischen Sequenzlänge und Besetzungszahl läßt sich immer ein ansehnlicher Gipfel erreichen. (Vgl. Abbildung 10.)

Zwei Anwendungen der neu gewonnenen Erkenntnisse bieten sich unmittelbar an: Die erste ist in die Vergangenheit gerichtet. Die Genbaupläne, so wie wir sie heute durch Sequenzanalyse in Organismen verschiedener Entwicklungsstufen bestimmen und zueinander in Beziehung setzen können, enthalten Information über ihre Evolution, die sich im Sequenzraum quantitativ widerspiegelt. Die Topologie der Verwandtschaftsverhältnisse läßt sich dabei eindeutig aus den Daten ableiten. So ergibt sich aus einem Sequenzvergleich

Abbildung 10:



In einer binären Sequenz mit 300 Positionen gibt es ca. 10^{12} verschiedene der in diesem Bild dargestellten, 6-Fehler-Mutanten zugeordneten Regionen. Einige von diesen enthalten Mutanten, die sich in ihrem Selektionswert nur geringfügig vom Wildtyp unterscheiden. Mutanten mit großem Fehlerabstand vom Wildtyp treten zahlenmäßig nur dann nennenswert in Erscheinung, wenn sie sich einer solchen Region zuordnen lassen. Da die Selektionswerte – ähnlich wie Gebirge und Ebenen auf der Erde – zusammenhängend und nicht zufallsartig verteilt sind, gibt es aufgrund der starken Verknüpfung gute Chancen, in einer solchen »Gebirgsregion« den höchsten Punkt zu finden. In der evolutiven Gentechnologie versucht man, aus Selektionswertmeßdaten die »Gebirgsregionen« und deren höchste Punkte zu lokalisieren. Die fett gezeichneten Verbindungslinien gehören zum Verzweigungsbereich einer 5-Fehler-Mutante. Das Bild macht noch einmal die starke Zunahme der Vernetzung mit ansteigendem Fehlerabstand deutlich (siehe auch Abbildung 6).

eines bestimmten Gens in verschiedenen Arten eine für die Phylogenie typische, baumhafte Verknüpfung, die auf eine sukzessive Auffächerung hinweist. Für eine Familie verwandter Gene innerhalb eines bestimmten Organismus erhält man dagegen eine büschelhafte Struktur, aus der sich der Vorläufer, das »Ur-Gen«, rekonstituieren läßt. Die Evolution der molekularen Maschinerie der Zellen läßt sich damit bis in früheste Stadien zurückverfolgen. Diese datieren sämtlich innerhalb des Rahmens der zeitlichen Existenz unseres Planeten. Es gibt also historische Zeugnisse dafür, daß Leben sich auf unserem Planeten entwickeln konnte und nicht erst aus dem Universum importiert werden mußte.
Die zweite Anwendung ist in die Zukunft gerichtet. Die theoretisch und experimentell gesicherten Kenntnisse über die Mechanismen der Evolution der Gene lassen sich gezielt für eine evolutive Gentechnologie ausnutzen.

Evolutive Biotechnologie

Es scheint, als hätten wir bei unseren Betrachtungen das Homunculus-Problem ganz aus den Augen verloren. Für den Molekularbiologen unserer Tage ist jedoch Homunculus nichts anderes als der *künstlich erzeugte* »aperiodische Kristall« eines DNA-Moleküls, das für eine Lebensfunktion codiert. In der konservativen Gentechnologie geht man von den natürlichen Trägern der Lebensfunktionen (z.B. Genen höherer Organismen) aus, die man durch einen – der Natur abgeschauten – Kunstgriff auf einen Mikroorganismus überträgt. Da sich ein Mikroorganismus leicht vervielfältigen läßt, kann man das Genprodukt in großen Mengen reproduzierbar herstellen. Der vom Biologen ausgewählte Mikroorganismus ist zwar ein »natürliches« Lebewesen, doch ist das eingepflanzte Gen nicht »natürlicher« Bestandteil seines Genoms. Nichtsdestoweniger sind sowohl das erhaltene Produkt als auch die Art seiner Produktion als »natürlich« zu bezeichnen.
Ein molekularer Homunculus, ein echtes Kunstprodukt, das dennoch Eigenschaften aufweist, die für lebende Organismen charak-

teristisch sind, könnten nach den oben erläuterten Prinzipien der molekularen Selbstorganisation auch durchaus evolutiv erzeugt werden – also nach den gleichen Prinzipien, wie sie die Natur anwendet, jedoch außerhalb eines lebenden Organismus, etwa in einer Maschine. Das Wesentliche an einer solchen Maschine wäre, sie so zu programmieren, daß sie durch geschickte Ausnutzung unserer Kenntnisse über den Sequenzraum und seine Besetzung den Prozeß automatisch in die optimale Richtung lenkt. (Im Göttinger Max-Planck-Institut bauen wir zur Zeit am Prototyp einer solchen Evolutionsmaschine.) Die Theorie zeigt, daß es möglich sein sollte, das Komplexitätsproblem auf Laboratoriumsmaßstäbe zu reduzieren. Aber auch dann hat man es noch immer mit gigantischen Zahlen zu tun, denn die Bewältigung der Komplexität ist die eigentliche Aufgabenstellung der Maschine. Das bedeutet Parallelbehandlung und automatische Registrierung einer sehr großen Zahl individueller Klone, iterative Selektion und (computergesteuerte) Suche des optimalen Lösungsweges. In Verbindung mit der heute üblichen konservativen Gentechnologie könnte eine solche Maschine Maßstäbe für eine Biotechnologie der Zukunft setzen.

Andererseits ist man jedoch weit davon entfernt, auf diesem Wege etwa autonome lebende Systeme zu erzeugen. Das geregelte Zusammenspiel von Tausenden von Genen, wie es im Erscheinungsbild und Funktionsablauf des Lebensprozesses zum Ausdruck kommt, ist auch für den Molekularbiologen unserer Tage noch immer ein Buch mit sieben Siegeln.

Wissen: Können: Dürfen?

Die Ergebnisse der Forschung beweisen, daß Leben als ein Naturprinzip, als reproduzierbare Regelmäßigkeit natürlichen Geschehens verstanden werden kann. Die Regularität »Leben« ist durch Prinzipien charakterisierbar. Die hierdurch gesteuerten materiellen Prozesse lassen sich mathematisch beschreiben und im Laboratorium geordnet nachvollziehen. Dabei stellt sich heraus, daß ein bestimmtes Verhalten aus definierten Rahmenbedingungen hervor-

geht, ja aufgrund der Bedingungen unausweichlich wird. Damit wissen wir allerdings noch nicht sehr viel über die realen Spielarten des Lebens, noch über den historischen Prozeß der Lebensentstehung. Die Theorie sagt uns lediglich, was möglich, respektive was nicht möglich ist. Theorie bedeutet Abstraktion vom natürlichen Geschehen, Fokussierung auf ein »wenn–dann«-Verhalten.

Die für die Entstehung des Lebens maßgeblichen Naturprinzipien gehen aus den uns bekannten Grundlagen der Physik und Chemie hervor. Nichtsdestoweniger sind sie typisch für das Phänomen »Leben« und beschreiben ein Verhalten, das in Prozessen der unbelebten Welt nicht anzutreffen ist. Leben ist ein Ordnungszustand, doch ist diese Ordnung zum Unterschied von den dem Physiker und Chemiker geläufigen Gleichgewichtsstrukturen nicht im Detail vorhersagbar. Wachstum und Selektion schließen Instabilitäten ein, in denen molekulare Fluktuation sich zu makroskopischen Dimensionen aufschaukeln. Dennoch ist die Kausalkette: Reproduktion → Wachstum → Selektion → Evolution determiniert, somit vorhersagbar und im Laborversuch nachvollziehbar. Sol Spiegelman in den USA hatte als erster solche Versuche begonnen. Manfred Sumper und Christof Biebricher in Göttingen haben gezeigt, daß optimal angepaßte Produkte (RNA-Moleküle) evolutiv – nach den Prinzipien der Natur – im Reagenzglas erhalten werden können.

Viele Menschen geraten durch die neuen Erkenntnisse der Molekularbiologie in einen Glaubenskonflikt. Sie haben offensichtlich mit dem Begriff Schöpfung schon eine Vorstellung verknüpft, in die eine »natürliche« Erklärung nicht hineinpaßt. Ist aber nicht *jede anthropomorphe Vorstellung* vermessen angesichts der Größe der Schöpfung? Auch die Naturgesetze sind Teil der Schöpfung. Es gibt in der Geschichte der Naturwissenschaften nicht den geringsten Hinweis dafür, daß Naturgesetze vom Schöpfer je außer Kraft gesetzt worden wären. Wann immer es so schien, stellte sich sehr bald heraus, daß es allein *unsere* mangelnde Kenntnis der Naturgesetze war, die den Widerspruch provoziert hatte. Die Naturprinzipien der Evolution, so wie sie sich heute im Laboratorium testen lassen, sind offensichtlich inhärenter Teil eines Schöpfungsmechanismus. Sie wissenschaftlich

objektiv zu erforschen – zu ergründen, was ergründbar ist – und dieses, ebenso wie das nicht Ergründbare, zu verehren, dies allein wäre der Größe und Großartigkeit der Schöpfung angemessen. Die Natur ist erforschbar. Einstein hat einmal gesagt: »Raffiniert ist der Herrgott, aber boshaft ist er nicht.« Er gestattet uns, seine Prinzipien zu erkennen – wenn wir uns der Mühe des Forschens unterziehen.

»Wissen« und »Können« hat darüber hinaus einen ethischen Aspekt: Darf man das, was man weiß und kann, auch wirklich anwenden, ja dürfen wir alles, was erforschbar ist, erforschen? Ist nicht gelegentlich Zurückhaltung angezeigt, ja gibt es nicht gar absolute Tabus?

Die Molekularbiologen haben zu Beginn der Ära der Gentechnologie, nämlich in dem Augenblick, als man die Enzyme gefunden hatte, mit dessen Hilfe sich Gene transplantieren lassen, diese Frage gestellt. Auf der Asilomar-Konferenz in Kalifornien sind sie selber für ein Moratorium eingetreten. Die Handhabung der neuen Technik sollte so lange eingeschränkt bleiben, bis die Fragen nach möglichen Gefahren und Auswirkungen besser beantwortet werden konnten. Anfängliche Befürchtungen ließen sich sehr bald entkräften, vor allem nachdem klar geworden war, daß Genübertragung in der Natur Routine ist. Das Moratorium war damit überholt. Als man erkannte, welch wertvolle Erkenntnisse, z.B. über das Krebsproblem oder über das Immunsystem, auf diesem Wege zu gewinnen waren, wurde die Forschung gar intensiviert. Ohne Wissen sind Entscheidungen dieser Art nicht zu fällen. Das Können ist die Drehscheibe zwischen Wissen und Dürfen. Ob wir etwas können oder nicht, müssen wir ausprobieren. Das ist so lange problemlos, als die Konsequenzen des Experiments überschaubar sind.

Wissen, Können und Anwendung dessen, was man kann, werden meistens nicht klar auseinandergehalten. In der Öffentlichkeit herrscht darüber große Verwirrung. Die ethische Fragestellung bezieht sich in erster Linie auf das Dürfen. Forschen und Anwenden werden vor allem in der politischen Diskussion oft durcheinandergebracht. Doch wir müssen das, was wir wissen und können, auch

anwenden. Sonst können 5 Milliarden Menschen nicht unter menschenwürdigen Bedingungen leben. Es gibt kaum eine Anwendung, die nicht auch Schäden hinterläßt. Die Frage nach dem Dürfen setzt ein sorgfältiges Abwägen von Nutzen und Schaden voraus. Ja Unterlassen kann oftmals den größeren Schaden bedeuten als Anwenden. Um die richtige Entscheidung treffen zu können, brauchen wir das Wissen, und zwar um so mehr, je weniger wir davon anwenden dürfen. Dieses Wenige läßt sich ja nur auf diese Weise herausfinden. Wer das verneint, setzt die Lebenschancen der Menschheit aufs Spiel.

Auf David Hilberts Grabstein (auf dem Göttinger Stadtfriedhof) sind – wie eine Kampfansage an das sterile »Ignorabimus« – die Worte eingemeißelt:

»Wir müssen wissen, wir werden wissen.«

Mein besonderer Dank gilt Dr. Ruthild Winkler-Oswatitsch für vielfältige Anregungen und Hinweise bei der Abfassung des Manuskripts. Prof. Dr. Peter Richter verdanke ich die Vorlagen für die Abbildungen 7 bis 9 nebst Erläuterungen.