

Hat die Biologie das Leben erklärt?

Siegfried Scherer

Lehrstuhl für Mikrobielle Ökologie
Department für Grundlagen der Biowissenschaften
Technische Universität München
Weihenstephaner Berg 3
D-85350 Freising

Zusammenfassung

In den letzten Jahren haben einige wenige, medial bemerkenswert präzise und dem „Neuen Atheismus“ nahestehende Biowissenschaftler das Deutungsmonopol für „Leben“ beansprucht. Der damit verbundene Absolutheitsanspruch wird in der Regel naturwissenschaftlich begründet: *Prinzipiell könne eine ontologisch-naturalistische Biologie das Leben vollständig erklären* (auch wenn selbstverständlich bei weitem noch nicht alle Details bekannt sind). Eine vollständige Erklärung umfasst ausdrücklich die ausschließlich biologische Herleitung ethischer Maßstäbe.

Im Jahrhundert der Biowissenschaften muss unsere Gesellschaft zahlreiche ethisch zu begründende Entscheidungen darüber treffen, wie biologisches Wissen angewendet wird. Deshalb wäre ein naturwissenschaftlich schlüssig begründbares Deutungsmonopol der Biologie für „Leben“ nicht nur von akademischer Bedeutung.

Naturwissenschaftliches Wissen weist zu jedem Zeitpunkt zahlreiche Lücken auf, von denen erfahrungsgemäß viele durch weitere Forschung geschlossen werden. Allerdings entsteht zuweilen der Eindruck, biologische Phänomene seien *grundsätzlich* bereits erklärt, auch wenn dies der Datenlage gar nicht entspricht. In dieser Arbeit werden einige ungeklärte Probleme und Grenzen biologischen Wissens angesprochen, die möglicherweise nicht nur temporärer, sondern fundamentaler Natur sind und damit prinzipielle Erkenntnisgrenzen der empirischen Biologie markieren könnten. In diesem Sinn wird ein Teilbereich des postulierten Über-

gangs von Nicht-Leben zu Leben detailliert diskutiert, denn wer „Leben“ letztlich erklären will, muss auch sagen können, woher es kommt. Im Kern geht es um die Frage, ob und wie biologische Information – das zentrale Kennzeichen des Lebens – durch Naturprozesse entstehen kann. Als konkretes Beispiel dient die grundsätzliche Frage der Entstehung eines minimalen Sets von biologisch funktionalen, auf einander bezogenen Proteinen unter präbiotischen Bedingungen, die eine einfachste Urzelle hätten bilden können. Die Ausführungen konzentrieren sich auf zwei Fragen: (i) Wie viele Proteine waren für eine primitivste Urzelle mindestens erforderlich und (ii) wie hoch ist der Anteil funktionaler Proteine im Sequenzraum und damit die Chance, dass solche Sequenzen unter präbiotischen Bedingungen entstehen?

Als Ergebnis wird formuliert, dass experimentelle Daten den Ursprung der für eine Urzelle charakteristischen biologischen Information auf der Ebene funktionaler Proteine bisher nicht plausibel machen konnten. Ob dieses fundamentale Problem der Evolutionsbiologie künftig eine Lösung finden wird, oder ob die Entstehung des Lebens eine grundsätzliche Erkenntnisgrenze der empirisch arbeitenden Biologie markiert, kann derzeit aber nicht entschieden werden.

Ein naturalistisches Deutungsmonopol von „Leben“ ist damit nicht durchgängig begründbar. Die diskutierten Wissenslücken können aber im Gegenzug auch nicht als naturwissenschaftliche Argumente für eine theistische Weltansicht dienen.

Aus: Thim-Mabrey C, Brack-Bernsen L, Täuber D (Hrsg) Naturwissenschaftliche Aussagen und sozial verantwortbare Entscheidungen. Norderstedt 2010, ISBN 978-3-8423-4655-0, Seiten 133-183.

Aus: Thim-Mabrey C, Brack-Bernsen L, Täuber D (Hrsg) Naturwissenschaftliche Aussagen und sozial verantwortbare Entscheidungen. Norderstedt 2010, ISBN 978-3-8423-4655-0, Seiten 133-183. Tagungsband des Zweiten Forschungssymposiums „Atheistischer und jüdisch-christlicher Glaube: Wie wird Naturwissenschaft geprägt?“ vom 31.3. - 2.4.2009 an der Universität Regensburg.

Das Inhaltsverzeichnis des Bandes findet sich auf Seite 23 dieses Sonderdrucks.

Hier wird die korrigierte und leicht bearbeitete Fassung vom 30.1.2011 wiedergegeben.

Private Home page: <http://www.SiegfriedScherer.de>
Dienstliche Home page: <http://www.wzw.tum.de/micbio/>

1. Einführung

Dieses Symposium findet im Darwin-Jahr statt. Der Erfolg der durch Charles Darwin naturwissenschaftlich begründeten, biologischen Evolutionstheorie ist atemberaubend. Vielleicht war keinem anderen Naturwissenschaftler eine derartig bedeutungsvolle, in nahezu alle Bereiche von Wissenschaft und Gesellschaft ausstrahlende Wirkung beschieden. In diesem Sinn feierte die Welt im Jahr 2009 in nie gesehener Weise das Lebenswerk eines Wissenschaftlers. Der Tenor aller Darwinfeiern fiel ähnlich aus: 1859 hat „Schöpfung“ aufgehört, die „Null-Hypothese“ der westlichen (Natur)wissenschaft zu sein. Die neue Null-Hypothese heißt fortan Evolution. Vielfach ist sie heute von einer wissenschaftlichen Theorie zur nicht mehr hinterfragbaren, ontologisch-naturalistischen All-Erklärung für Leben, Mensch, Welt und Gott mutiert, die das absolute Deutungsmonopol für Leben beansprucht (Dawkins 2010). Seither gilt: Die Zeit des Glaubens ist vorbei, dank Darwin wissen wir.

Doch was wissen wir wirklich?

Der Titel dieses Aufsatzes stellt eine Frage von grundsätzlicher Art. Ich meine, es sei eine sachliche Frage, aber sie könnte auf einige Biologen durchaus provozierend wirken. Doch die Frage ist nicht gegen die Biologie als Naturwissenschaft gerichtet – weiß ich doch von keiner faszinierenderen Wissenschaft als der vom Leben. Die Frage ist auch nicht gegen Darwin gerichtet. Seine Selektionstheorie hat dem Test der Zeit bis heute standgehalten, auch wenn sie wichtige Probleme der Evolutionsbiologie meines Erachtens nicht löst und eine ganze Reihe von Evolutionsfaktoren erst nach Darwin entdeckt wurden. Darwin war ein vorbildlicher Wissenschaftler, ein großartiger Biologe, und ein Mensch mit drängenden ungelösten existentiellen Fragen - wie die meisten von uns.¹ Möglicherweise haben diese jenseits von Wissenschaft liegenden, drängenden Fragen Darwin mehr beeinflusst, als üblicherweise angenommen wird.

Hat die Biologie das Leben erklärt? Die Frage ist wichtig, denn wir haben als Gesellschaft weitreichende Entscheidungen zu treffen, die zunehmend auch biologisch relevante Sachverhalte betreffen. Nach welchen Kriterien werden wir urteilen? Nach biologischen? Was kann die Wissenschaft vom Leben über das Leben sagen und was nicht? Hat die Biologie potentiell die naturwissenschaftlich begründeten Antworten auf alle Fragen, auch auf die nach den Ursprüngen und der Zukunft, nach Ethik und Religion? Gott im Gehirn als Fitness steigerndes Nebenprodukt des biologischen Evolutionsprozesses (Culotta, 2009)?

Die Frage nach dem Ursprung und dem Wesen des Lebens ist nicht auf Wissenschaft begrenzt, schon gar nicht auf Naturwissenschaft. Aber viele Biologen sind mit einer denkbar starken Medienunterstützung angetreten, um auf *alle* Fragen eine Antwort zu geben.

Richard Dawkins hat in diesem Sinne vor einigen Jahren im Spiegel griffig und nicht ohne erkennbar ausgeprägtes Selbstbewusstsein formuliert: „Alle Fragen über das Leben haben dieselbe Antwort: Natürliche Selektion.“ Nun ja. –

Gerade weil der „Neue Atheismus“² mit einem bemerkenswerten Absolutheitsanspruch und im naturwissenschaftlichen Gewand auftritt (z.B. Dawkins, 2008, Dawkins, 2010, Hawking, 2010, Voland & Scheifenhövel, 2009, Wuketits, 2008), darf und muss naturwissenschaftlich analysiert und sachlich bezweifelt und kritisiert werden. Soweit die Forschung trägt – aber nicht darüber hinaus.

Ohne Rücksicht auf die unvermeidliche weltanschauliche Prägung des Forschers lebt die Biologie als Naturwissenschaft vom Zweifel, sie lebt davon, dass auch etablierte Lieblingstheorien durch sachliche Argumente in Frage gestellt werden dürfen.

Alle Theorien? Auch Evolutionstheorien?

Ja, auch diese. Ich meine, es sei an der Zeit, als Biologe und auf einer wissenschaftlichen Ebene nicht nur nach den großartigen Erfolgen, sondern auch nach den Grenzen biologischer Erklärungskraft zu fragen. Den Absolutheitsanspruch einer ontologisch-naturalistischen Biologie weise ich entschieden zurück, insbesondere wenn er quasi-religiöse, mitunter sogar fundamentalistische Züge annimmt.

2. Leben und Information

2.1 Leben ist ...

Was ist Leben? Ich werde diese Frage nicht beantworten. Nicht, weil die zur Verfügung stehende Seitenzahl nicht ausreichen würde, sondern weil ich keine umfassende Antwort kenne. Zahlreiche Denker aus Natur- und Geisteswissenschaften haben sich mit dieser Frage befasst.

Hier ist nicht der Raum, die Antworten zu referieren. Stattdessen begnüge ich mich als Biologe damit, im Folgenden eine Reihe von wichtigen Kennzeichen des Lebens aufzuzählen (Berg *et al.*, 2007, Alberts *et al.*, 2008, Krebs *et al.*, 2008).

Leben setzt informationstragende Makromoleküle voraus: DNA, RNA und Proteine. Biologische Makromoleküle sind grundsätzlich so aufgebaut, dass sie biologische Information tragen können. Informationstragende Makromoleküle sind durch den genetischen Code aufeinander bezogen: DNA Sequenzen spezifizieren (codieren) Aminosäuresequenzen. Die translationale Übertragung biologischer Information von DNA in Aminosäuresequenzen ist eine notwendige Voraussetzung für Leben.

¹ Desmond A, Moore J (1994) Darwin. Rowohlt, Reinbek

² Die Giordano Bruno Stiftung (<http://www.giordano-bruno-stiftung.de>) ist ein Beispiel für den organisierten Neuen Atheismus in Deutschland mit wissenschaftlichem und vor allem dezidiert gesellschaftspolitischem Anspruch.

Leben basiert auf synorganisierter Kooperation von Proteinen: Molekulare Maschinen. Biologische Information zeichnet sich dadurch aus, dass durch translationale Informationsübertragung funktionale Proteine erzeugt werden, deren synorganisierte Kooperation in einer Vielzahl von molekularen Maschinen eine notwendige Voraussetzung für Lebensäußerungen wie Stoffwechsel, Wachstum, Bewegung und Replikation ist.

Leben weist replikative Eigenschaften auf: Zellteilung und Fortpflanzung. Biologische Information zeichnet sich dadurch aus, dass sie kopiert werden kann. Die replikative Übertragung biologischer Information während der Zellteilung sowie in der Generationenfolge, gefolgt von der Übertragung in Form von Transkription und Translation, ist eine notwendige Voraussetzung für Zellteilung und Fortpflanzung.

Leben bildet Formen aus: Wachstum. Biologische Information zeichnet sich dadurch aus, dass sie an der Formbildung von Lebewesen beteiligt ist. Die Übertragung biologischer Information während des Wachstums eines Lebewesens ist eine notwendige Voraussetzung für die Ausbildung der biologischen Formenvielfalt auf zellulärer und organismischer Ebene.

Leben weist Signal übertragende Eigenschaften auf: Kommunikation. Alle bekannten Organismen kommunizieren mit ihrer Umwelt, indem Umweltreize empfangen werden und durch molekulare Signaltransduktionsketten zur physiologischen Reaktion oder zur spezifischen Genexpression und damit zu einer Anpassung an wechselnde Umwelten führen. Darüber hinaus kommunizieren viele Organismen bis hin zu Bakterien mit ihrer biotischen und/oder abiotischen Umwelt, indem Signale verschiedener Art (Moleküle, Licht, Schall, elektrische Felder, Bewegung etc) emittiert werden.

Leben verändert sich: Variabilität und Evolution. Biologische Information zeichnet sich dadurch aus, dass bei ihrer replikativen Übertragung zwar ähnliche, aber grundsätzlich keine identischen Kopien erzeugt werden. Bei jeder Zellteilung werden durch Mutation (bei der Keimzellbildung zusätzlich durch Rekombination) Nachkommen gebildet, die von ihren Vorfahren genetisch verschieden sind. Die bei der replikativen Übertragung von biologischer Information zwangsläufig erzeugte Variabilität ist eine notwendige Voraussetzung für die Anpassung des Lebens und für dessen Evolution.

Die vorstehende Aufzählung zeigt, dass alle genannten Einzelkennzeichen mit einer übergeordneten Grundeigenschaft des Lebens in Zusammenhang stehen: Der Übertragung biologischer Information auf verschiedenen zellulären und organismischen Ebenen. Dies unterscheidet Leben auf einer empirischen Ebene zuverlässig von Nicht-Leben³. Erst durch biologische In-

³ In der vorstehenden Aufzählung von Eigenschaften des Lebens habe ich formuliert, dass die damit angesprochenen Aspekte biologischer Information notwendige Kennzeichen für Leben sind. Ob sie

formationsübertragung kann sich Leben ereignen. Biologische Information und ihre Übertragung ist das Kennzeichen von Leben schlechthin. Yockey (2005) ist zuzustimmen, wenn er schreibt: „Evolution and genetics cannot be understood⁴ except by information theory.“

2.2 Biologische Information ist

Was ist Information? Eine Erörterung dieser komplexen Frage kann hier nicht geleistet werden (siehe dazu beispielsweise Janich, 2006, Lyre, 2002). In diesem Aufsatz geht es um biologische Information. Unbestritten ist, dass biologische Information Leben von allen toten Gegenständen unterscheidet: Hochgeordnete Kristalle, oszillierende chemische Reaktionssysteme und Sternsysteme leben nicht. Was ist biologische Information?

Es ist zumindest fraglich, inwieweit Information in der zwischenmenschlichen Kommunikation mit biologischer Information gleichgesetzt werden kann. Auf der Ebene der molekularen Biologie, um die es hier vorrangig geht, finden wir weder einen beabsichtigenden Sender noch den verstehenden Empfänger⁵. Eine „Absicht verfolgen“ und eine „Nachricht verstehen“ sind Eigenschaften bewusster Lebensformen, sie sind geistige Vorgänge, die alleine auf einer molekularbiologischen Ebene in biologischen Systemen meines Erachtens nicht dingfest gemacht werden können. Information im alltäglichen Gebrauch dieses Begriffs ist damit eine geistige und keine materielle Größe, sie gehört zur „Innenseite“ des Lebens (vgl. Abschnitt 3.3).

Man hat vielfach versucht, biologische Information auf einer molekularbiologischen Ebene mit den in der Informationstheorie und den Kommunikationswissenschaften entwickelten Werkzeugen auf der Ebene der Statistik und Syntax zu beschreiben. Wenn man eine DNA Sequenz und ihre Übertragung in Transkription, Translation und Replikation auf dieser Ebene beschreibt, dann weiß man noch nicht, welche Bedeutung diese Information für eine Zelle hat. Es ist immer noch extrem schwierig, zuverlässig vorauszusagen, welche DNA Sequenzen *keine* biologische Information tragen. Es ist immer noch sehr wenig darüber bekannt, wie die Information einer DNA Sequenz biologisch sinnvoll (nicht auf einer statistischen Ebene) quantifiziert werden könnte. Ein Ansatz, der Informationstheorie und Molekularbiologie zu vereinigen versucht, stammt von Yockey (2005) und wird in Abschnitt 8.1 vorgestellt.

auch hinreichend sind, ist eine Frage, die einer gesonderten Diskussion bedarf.

⁴ Bis dahin ist es allerdings noch ein weiter Weg.

⁵ Manche Tiere sind in der Lage, Informationen im alltäglichen Sinne zu senden und zu empfangen. Information hat daher auch etwas mit Bewusstsein zu tun.

Trotz aller unbestrittenen Erfolge der molekularen Genetik bleibt biologische Information in mancher Hinsicht ein unscharfes Konzept. Trevor & Abel (2004) versuchen, biologische Information im Hinblick auf die Entstehung einer ersten Zelle mit informationstheoretischen Begriffen zu fassen. Sie meinen, dass „Zufall und Notwendigkeit“ – also materielle Prozesse – bisher nicht ausreichen, um die Entstehung biologischer Information zu verstehen (Trevors & Abel, 2004). Die Forschung steht hier m.E. noch ziemlich am Anfang.

2.3 Eine Erklärung ist ...

Als philosophisch wenig gebildeter Biologe fürchte ich, dass die zufriedenstellende Beantwortung der Frage, was eine Erklärung denn nun eigentlich ist, nicht so trivial sein wird. Daher ziehe ich mich bereitwillig auf den Bereich zurück, von dem ich wenigstens im pragmatischen Sinne etwas verstehe: Die reduzierte empirische Bedeutung von „Erklären“, an welche die von mir und meinen Mitarbeitern bewusst oder unbewusst täglich angewandte Forschungsmethode gebunden ist.

Als Mikrobiologe bearbeite ich die „Wie-Frage“ – und auch hier nur bezüglich der Außenseite des Lebens. Wie funktioniert ein Lebewesen? Welche molekularen Bestandteile und Gesetzmäßigkeiten findet man vor? Wie reagiert ein Bakterium auf äußere Reize, welche Gene sind an der Anpassung an die Umwelt beteiligt? Wie kann ein Krankheitserreger im Kühlschrank oder im Cytoplasma einer menschlichen Wirtszelle überleben? Welche Gene werden dabei aktiviert oder reprimiert? Dabei gehe ich von experimentell gewonnenen Beobachtungen aus und verwende eine reduktionistische Methode, um die im konkreten Fall beobachteten Lebensphänomene (vgl. 2.1) *ausschließlich* auf bekannte physikalische und chemische Gesetzmäßigkeiten zurückzuführen. Falls das gelingt, gelten sie als „erklärt“, wir schreiben eine Veröffentlichung und reichen das Paper zur Publikation ein. Der Entschluss, so zu arbeiten, garantiert natürlich nicht, dass ein solches Vorgehen immer zum Erfolg führt. Auffallend häufig ist dies aber der Fall. Die empirische Methode hat sich als bemerkenswert erfolgreich erwiesen.

Trotz des unbestrittenen Erfolges der empirischen Methode und ihrer fundamentalen, unverzichtbaren Rolle in der Biologie könnte man, so meine ich, mit Gewinn auch eine Reihe von Begrenzungen diskutieren (ohne Anspruch auf Vollständigkeit):

- Man kann nur reproduzierbare Vorgänge untersuchen, singuläre Ereignisse sind der experimentellen Analyse nicht direkt zugänglich. Zu den singulären Vorgängen gehört auch ein aus verschiedenen, naturwissenschaftlich beschreibbaren Indizien erschlossener, jedoch grundsätzlich nicht direkt experimentell testbarer globaler Evolutionsprozess in seiner Gesamtheit.

Dazu gehört die Frage nach dem Ursprung der biologischen Information einer hypothetischen Urzelle,

die in dieser Arbeit als Fallbeispiel diskutiert wird (ab Abschnitt 5).

- Es ist nicht ohne weiteres klar, bis zu welchem Grad durch Experimente „die Wirklichkeit an sich“ erkannt werden kann. Jedes biologische Experiment greift unvermeidlich verändernd in den zu untersuchenden Naturvorgang ein.
- Bei manchen Fragestellungen gibt es individuelle Vorstellungen darüber, wie experimentelle Beobachtungen zu werten und zu interpretieren sind, und unter welchen Bedingungen eine Erklärung als zufriedenstellend empfunden wird. An dieser Stelle wird deutlich, dass Naturwissenschaft nicht *nur* objektiv ist – wie sollte sie auch, wird sie doch von Subjekten betrieben.
- Wissenschaftler müssen über die Ergebnisse ihrer Experimente kommunizieren und zwischenmenschliche Kommunikation hat auch in der *scientific community* durchaus ihre Tücken.
- Man kann fragen, ob das Phänomen „(Selbst) Bewusstsein“, welches nicht auf den Menschen beschränkt sein dürfte (vgl. Abschnitt 3.3), durch physikalisch-chemische Gesetzmäßigkeiten mit objektivierbaren empirischen Methoden überhaupt vollständig erfasst werden kann.

Ob persönliche, existentielle Fragen nach Sinn und Sinnlosigkeit des Lebens, nach Hoffnung und Verzweiflung, Liebe und Hass, Schönheit und Hässlichkeit, Gut und Böse, Leben und Tod oder Glaube und Unglaube durch naturwissenschaftliches Wissen eine befriedigende Antwort finden, wird vielfach und m.E. zu Recht bezweifelt.

3. Triviale und nicht-triviale Wissenslücken der biologischen Forschung

Unter welchen Voraussetzungen wird man sagen können, die Biologie habe das Leben erklärt? Sicherlich gehört dazu die Beantwortung der „Wie“ – Frage: Wie ist Leben aufgebaut, aus welchen Substanzen besteht es, wie wirken sie zusammen, wie funktionieren Vererbung, Zellen und Organismen? Über diese ‚Außenseite‘ des Lebens wissen Biologen inzwischen eine ganze Menge. Ich selber forsche und publiziere seit 1980 darüber, in den letzten Jahren mit einer Forschergruppe aus 20 - 30 Wissenschaftlern, Doktoranden und technischen Mitarbeitern, und ich bin begeistert über die Ergebnisse unserer Wissenschaft. Zweifellos ist die Biologie enorm vorwärts gekommen und hat überwältigende Fortschritte verzeichnet. Im Jahrhundert der Biowissenschaften sagt man das als Biologe nicht ohne einen gewissen Stolz auf die Leistungen der eigenen Zunft.⁶

⁶ und, na ja, man hat doch auch selber ein ganz klitzekleinwenig beigetragen ...

3.1 *Triviale Wissenslücken*

Allerdings wurde bisher nur ein winziger Ausschnitt der überwältigenden Lebensvielfalt untersucht, und davon ist wiederum nur ein recht begrenzter Ausschnitt verstanden. Es ist leicht, diesen Sachverhalt anhand meines eigenen Forschungsgebietes zu belegen, etwa wenn man bedenkt, dass unser Planet die gigantische, unvorstellbare Zahl von etwa 10^{30} Bakterien beherbergt (Whitman *et al.*, 1998). Unter den 10^{30} Bakterien gibt es wahrscheinlich mehr als 1 Million Arten, vielleicht sind es sogar mehr als 10 Millionen Arten (Curtis *et al.*, 2002, Schloss & Handelsman, 2004). Davon sind derzeit weniger als 0.1% nämlich unter 10.000 Bakterienarten beschrieben. Davon wiederum werden vielleicht 1% von jeweils mehreren Forschergruppen systematisch auf ihre zellulären Funktionen hin untersucht. Die grundlegenden Erkenntnisse der molekularen Bakteriengenetik beruhen also im Wesentlichen auf dem eingehenden Studium von nur wenigen Bakterienarten. Dieser Sachverhalt wird noch für viele Überraschungen sorgen und ist ein gutes Argument, nach dem Biologiestudium die Mikrobiologie als Promotionsfach zu wählen.

Von den existierenden Bakterienarten kann derzeit nur ein kleiner Ausschnitt im Labor unter kontrollierten Bedingungen kultiviert werden, möglicherweise weniger als 1% (Kellenberger, 2001, Kamagata & Tamaki, 2005, Rappe & Giovannoni, 2003). Bisher ist Kultivierbarkeit jedoch eine Grundvoraussetzung für eine eingehende experimentelle Untersuchung. Für solche Arten, bei denen die Kultivierung auch künftig nicht gelingen sollte, wäre dies ein ernsthaftes Hindernis, auf empirischem Weg bestimmte biologische Erkenntnisse zu erlangen.

Könnten sich aus derartigen praktischen Begrenzungen Erkenntnissschranken der Biologie auf einer Ebene ergeben, auf der man sie gemeinhin gar nicht vermuten würde?

Das Ausmaß des Nicht-Wissens in der Biologie lässt sich beispielsweise dadurch illustrieren, dass das jahrzehntelange Studium der Biologie des Lambda-Bakteriophagen in der Publikation von grob geschätzt einigen tausend experimentellen Originalarbeiten resultierte, wobei dieses kleine Virusgenom nur etwa 42000 Basenpaare lang ist. Nach wie vor gibt es Gene auf diesem winzigen Genom, von deren Funktion wir nichts oder nur wenig verstehen. Einige Einzelgene und ihre Genprodukte sind sehr gut untersucht, trotzdem gibt es bis heute kein einziges Protein auf unserem Planeten, über welches wir erschöpfend Bescheid wüssten und das uns daher keine Fragen mehr aufgeben würde.

Man könnte mit der Aufzählung der Bereiche unseres Nichtwissens fortfahren. Doch das darf nicht missverstanden werden. Diese Formen des Nicht-Wissens sind ein völlig normaler Bestandteil des wissenschaftlichen Alltages und machen u.a. die Faszination von Forschung aus. Ich nenne solche Wissenslücken etwas despektierlich auch „trivial“. Es ist nämlich absehbar,

dass mit fortschreitender Forschungstätigkeit immer mehr dieser Wissenslücken geschlossen werden, auch wenn andere sich dabei auftun werden. Wie schnell das geht, wird unter anderem eine Funktion der Höhe der investierten Mittel sein. Möglicherweise wird man dabei aber auch auf Problemstellungen stoßen, die sich mit verfügbaren Methoden nicht lösen lassen.

3.2 *Nicht-triviale Wissenslücken?*

Die Außenseite des Lebens erweist sich als unerwartet komplex. Die Fragestellungen können mit zunehmendem Wissen recht verwickelt werden. Zweifellos existieren in der Biologie auch Fragestellungen, deren Beantwortung letztlich durch eine Art „Unschärfe“ biologischer Erkenntnismöglichkeit verhindert wird. Dafür gibt es simple Beispiele. So ist es aus methodischen Gründen unmöglich, von einer Bakteriensuspension, die mit ca. 10^9 Bakterien pro Milliliter in die stationäre Phase gewachsen ist, *ganz genau* zu wissen, wie viele Zellen darin enthalten sind. Die Zahl lässt sich zwar recht gut abschätzen, aber mehr auch nicht. Natürlich kann man mit Recht der Meinung sein, es sei nicht wichtig, diese Zahl *ganz genau* zu kennen. Aber es geht nicht um die Frage, ob es *wichtig* sei, so etwas zu wissen, sondern darum, ob es *möglich* ist.

Gibt es auch offene biologische Fragen, die möglicherweise zu einer anderen Kategorie gehören? Fragen, zu deren Klärung man nicht nur quantitativ mehr Forschung benötigt, sondern zu deren Lösung man qualitativ neue, bisher unbekannte Konzepte einführen muss? Eine solche Frage könnte vielleicht der Zusammenhang zwischen Gen und Phän sein. Biologische Information in Form von DNA Sequenzen ist zweifellos für die Entstehung der organismischen Form in der Ontogenese unabdingbar notwendig. Aber ist sie auch hinreichend? Kann biologische Form auf DNA Sequenzen reduktionistisch in dem Sinne zurückgeführt werden, dass man die Form des Organismus künftig kausal (nicht mit Hilfe der vergleichenden Biologie!) aus der Sequenz alleine vorhersagen kann? Welche Bedeutung hat dabei die raumzeitliche Ganzheit einer Zelle, eines Organismus, also des „Apparates“, der genetische Information im Phänotyp wirksam macht?

Nach meiner Meinung muss man heute nicht nur neu fragen, was Gene eigentlich sind (Pearson, 2006), sondern auch, was Gene tun können und was nicht. Genomsequenzen haben beispielsweise gezeigt, dass der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*, welcher aus etwa 1000 Zellen besteht, nach derzeitigen Schätzungen ca. 20.000 Protein codierende Gene enthält (The *C. elegans* Sequencing Consortium, 1998). Wenn man erfährt, dass *Homo sapiens* mit etwa 1.000.000.000.000 Zellen nur rund 24.000 Gene enthalten soll, könnte man schon nachdenklich werden. Aber nun verfügt der eukaryote Einzeller *Trichomonas vaginalis* mit 59.600 über mehr als doppelt so viele Protein codierende Gene wie ein Bayerischer Universitätsprofessor (Carlton *et*

al., 2007) – ist das nicht der Gipfel? Die Meinung, das Erbgut besagten Professors bestünde nach einer vor einigen Jahren ungemein populären, inzwischen aber vielfach in Frage gestellten (Willingham & Gingeras, 2006) evolutionsbiologischen Hypothese auch noch zum Großteil aus evolutionärem Schrott, hätte einen Nicht-Biologen schon in Gefahr bringen können, vom Glauben an die DNA abzufallen ... doch im Ernst: Es gibt für uns Biologen noch ziemlich viel zu tun, nur um die Außenseite des Lebens zu erforschen. Dabei sollten wir uns darauf gefasst machen, dass die eigentlich herausfordernden Fragen nicht-triviale Wissenslücken betreffen, die nicht durch Anhäufung von mehr Daten des grundsätzlich bekannten Typs zu füllen sein werden, sondern auch neue Konzepte erforderlich machen.

3.3 Die Innenseite des Lebens

Nun kann man bezweifeln, dass selbst mit einer künftigen, allerdings hypothetischen vollständigen Beschreibung der Außenseite des Lebens das Leben in seiner Gesamtheit erfasst ist, denn die „Wie-Frage“ bezüglich des Wesens von Leben hat noch eine andere Dimension: Leben kann eine „Innenseite“ besitzen.

Ein Beispiel dafür ist unsere zugelaufene Katze. Mit Gewissheit kann ich nicht sagen, ob sie ‚Persönlichkeit‘ und ‚Bewusstsein‘ hat (und schon gar nicht, um was es sich dabei ganz genau handelt). Nachdem das hübsche schwarz-weiße Tier nun schon eine ganze Zeit bei uns lebt, würde ich aber darauf wetten - und vermutlich würde keiner unserer Hausgenossen und Nachbarn dagegen halten wollen.

Es wird allerdings nicht einfach sein, über das Bewusstsein unserer Katze etwas Sicheres in Erfahrung zu bringen. Die Außenseite des Lebens (in diesem Falle u.a. ein Zentralnervensystem) kann man biologisch studieren, und diese ist sicherlich eine notwendige Voraussetzung für Bewusstsein. Doch damit ist Bewusstsein keineswegs erschöpfend beschrieben und schon gar nicht erklärt. Und wie kann ich wissen, was genau eine Katze denkt und fühlt? Was ist Denken und Fühlen – jenseits von neurophysiologisch messbaren Korrelaten? Ist Selbstbewusstsein mit allen seinen Begleiterscheinungen eine ausschließliche und zwangsläufige physikalisch-chemische Funktion des Zentralnervensystems? Ich glaube das nicht. Aber die Analyse dieses Problems wird nicht nur – und wahrscheinlich sogar nicht einmal primär - eine biologische sein und so lasse ich anderen Zünften den Vortritt (Perler & Wild, 2005).

Vielleicht fragen wir hier auch nach etwas, das sich am Ende nach empirischen Kriterien als „unwissbar“ erweist? Wie dem auch sei: Ich weiß, dass diese Innenseite in mir existiert. Ich weiß um meine Persönlichkeit und Individualität: Ich weiß, liebe, hasse, fürchte, hoffe. Und ich glaube. Einstweilen genügt es mir, dass wir Menschen „Ich“ und „Du“ sagen können.

Ich finde, dass dies auf eine ganz ‚unwissenschaftliche‘ Weise verwunderlich ist.

4. Evolution: Woher kommt Leben?

Wenn man eine hinreichend gut und detailliert begründete Vorstellung von Antworten auf die „Wie“ – Frage nach dem Leben auf einer physikalisch-chemischen Ebene hat, kann man die ebenso faszinierende „Woher“ – Frage wenigstens grundsätzlich mit Aussicht auf Erfolg stellen: Welche Geschichte haben die Lebewesen, woher kommt ihre Vielfalt, warum existieren derart unterschiedliche Lebensformen und warum sind sie so, wie sie sind? Warum sind sie so unbeschreiblich schön und können gleichzeitig so schrecklich grausam⁷ sein? Ist es möglich, physikalisch-chemische Mechanismen zu benennen, aufgrund derer die überaus komplexen Mikro- und Makrostrukturen der Lebewesen entstanden sein könnten? Und woher kommt Leben überhaupt, wie kam die erste Zelle ins Dasein? Wer Leben wirklich erklären will, muss auch sagen können, woher es kommt. Die Erklärung der Biologie heißt Evolution (Stearns & Hoekstra, 2005, Barton *et al.*, 2007). Wie vollständig ist diese Erklärung?

Der Nachweis, dass Evolvierbarkeit zu den Grundeigenschaften des Lebens gehört, ist eine kaum zu überschätzende Forschungsleistung der kausalen Evolutionsbiologie. Es ist das unbestrittene Verdienst von Darwin, durch seine Theorie von Variation und Selektion den Grundstein für die naturwissenschaftliche Beschreibung des evolutiven Artbildungsprozesses gelegt zu haben. Noch heute ist ein Heer von experimentell arbeitenden Evolutionsbiologen damit beschäftigt, den von Darwin vorgegebenen Rahmen durch eine Vielzahl von empirischen Einzelstudien auszufüllen. Allerdings wurden inzwischen eine ganze Reihe zusätzlicher, Darwin noch unbekannter Evolutionsfaktoren entdeckt. Gleichberechtigt neben Darwins Selektionstheorie steht heute die Neutrale Evolutionstheorie als Mechanismus der Fixierung von Mutationen in Populationen. Über die durch kausale Evolutionsforschung erfasste Mikroevolution ist vieles bekannt. Sie kann auch als Variation bestehender biologischer Information bezeichnet werden. Es handelt sich um ein Optimierungsproblem⁸.

Makroevolution ist dagegen die Erscheinung neuartiger Konstruktionen, neuartiger molekularer Maschinen oder auch neuartiger organischer Strukturen (z.B. die Entstehung einer Vogelfeder aus einer Reptilschuppe) in der Geschichte des Lebens. Makroevolution befasst sich mit Konstruktionsproblemen.

⁷ Ich habe hier bewusst ästhetische und moralische, und eben keine naturwissenschaftlichen Begriffe gewählt.

⁸ Zum Unterschied zwischen Mikro- und Makroevolution respektive Optimierung und Konstruktion siehe Junker, R. & S. Scherer, (2006) *Evolution, ein kritisches Lehrbuch*. Weyel Verlag, Gießen, Junker, R., (2006) Zur Abgrenzung von Mikroevolution und Makroevolution. *Stud. Int. J.* 13: 59-67.

Leben besteht aus Zellen und Zellen bestehen aus zahlreichen molekularen biologischen Maschinen⁹. Eines von vielen Beispielen für solche Maschinen – und vermutlich das populärste – ist die Bakteriengeißel, ein faszinierender Rotationsmotor. Die Fortschritte und Probleme bei der Modellierung der Evolution eines solchen Motors sind im Tagungsband des Regensburger Symposiums des Jahres 2008 (Scherer, 2009) und eingehender in (Scherer, 2010) diskutiert und werden hier nicht wiederholt. Ich sehe hier eine bedeutende nicht-triviale Wissenslücke der Biologie (Gene, 2007). Es ist offen, ob diese in Zukunft innerwissenschaftlich geschlossen werden kann.

Eine nicht-triviale Wissenslücke betrifft auch den Ursprung der ersten Zelle. Unter Biologen besteht zwar keine Einigkeit darüber, inwiefern man vor der Entstehung eines ersten Replikators von Evolution sprechen kann. Darüber kann man diskutieren, doch führt dies in der Sache nicht weiter. Im Folgenden werden einige Hypothesen zur Entstehung einer ersten Zelle vorgestellt und kritisch diskutiert. Dabei werde ich mich auf zwei Aspekte beschränken, die sich auf die Entstehung biologisch aktiver Aminosäurepolymere beziehen, die für die Funktion einer Zelle als Enzyme und Strukturproteine notwendig sind. Es wird zunächst um Abschätzungen der Zahl der Proteine gehen, die für die Funktion einer „primitiven“ ursprünglichen Zelle minimal notwendig sind, und danach um die Häufigkeit, mit der im Aminosäuresequenzraum Proteine auftreten, die biologische Information tragen.

5. Ursprung des Lebens: Strukturebene und Informationsebene

Die Entstehung einer ersten Zelle, die im heutigen Sinne als Leben bezeichnet werden könnte, ist unbekannt. Das in Abb. 1 wiedergegebene Schema zeigt zwei grundsätzliche Ebenen der Lebensentstehung auf. Zunächst müssen auf einer Strukturebene die für Leben notwendigen Monomere (z.B. Aminosäuren, Nukleotide, Zucker und anderes) entstehen. Diese müssen unter geeigneten Bedingungen zu Polymeren kondensieren (Proteine, RNA, DNA). Wie unter „realistischen Ursuppenbedingungen“ Proteine und Nukleinsäuren entstehen können, ist weitgehend unbekannt (Binder *et al.*, 2006, Imming, 2008), trotz einer ganzen Reihe von Erfolgen präbiotisch-chemischer Forschung in den letzten 50 Jahren, die sich vor allem auf die Synthese von einigen Monomeren beziehen. „Realistisch“ bedeutet, dass Bedingungen benannt werden müssen, welche sich auf einer hypothetischen Urerde und ohne Einfluss eines intelligenten Experimentators als plausibel erweisen müssen, um die notwendigen Synthesen im entsprechenden Maßstab her-

vorzubringen. Imming (2008) deutet die bekannten Probleme der Lebensentstehung sowie die Strukturen lebender Systeme unter der Vorgabe eines Schöpfers, während Rode (2009) das Leben trotz aller ungelösten chemischen Fragen der „Ursuppenchemie“ als eine natürliche Konsequenz der chemischen Evolution ansieht. Eine Diskussion dieser kontroversen Positionen zur Strukturebene der Lebensentstehung ist nicht Gegenstand dieser Arbeit und findet sich z.B. in Hahn *et al.*, (2009).

Die zweite Ebene der Lebensentstehung umfasst die Bildung von Biopolymeren, welche in dem Sinne biologische Information tragen, dass ihnen als Proteine eine essentielle Funktion beim Überleben und der Verdopplung einer Zelle zukommt oder, im Fall von Nukleinsäuren, solche Proteine codiert werden. Bei der Annahme der Entstehung solcher informationstragender Makromoleküle wird bisher ohne Deckung durch experimentelle Daten angenommen, dass Biopolymere der erforderlichen Länge unter Ursuppenbedingungen auf unbekannte Weise entstehen können. Damit ist noch nichts darüber ausgesagt, ob diese Polymere eine Reihenfolge der Monomere aufweisen, die biologische Information enthält, also zu einer Funktion in der Zelle führt. Unter welchen Bedingungen dies zu erwarten ist, wird ein zentraler Gegenstand der Diskussion in Abschnitt 8 dieser Arbeit sein.

Neben der präbiotischen Synthese von Biopolymeren geeigneter Länge und Funktion ist die Etablierung eines genetischen Codes (und anderes mehr) erforderlich, welcher funktionale Proteine durch eine Nukleinsäurekette codiert und diese Codierung über eine Proteinsynthesemaschinerie (Ribosomen) auch umsetzt. Die Entstehung eines genetischen Codes unter präbiotischen Bedingungen ist unbekannt (Junker & Scherer, 2006, S. 120f, Stano & Luisi, 2007).

Im folgenden wird es um die Informationsebene der Lebensentstehung gehen, wobei nur die Entstehung biologischer Information in Form von informationstragenden Proteinen diskutiert wird.

⁹ Wenn ich den Begriff „Maschine“ verwende, dann geschieht das im Sinne einer Metapher und in Übereinstimmung mit der biologischen *scientific community*, die ausgerechnet ein ingenieurwissenschaftliches Vokabular verwendet, um die vorgefundene biologische Wirklichkeit treffend zu beschreiben.

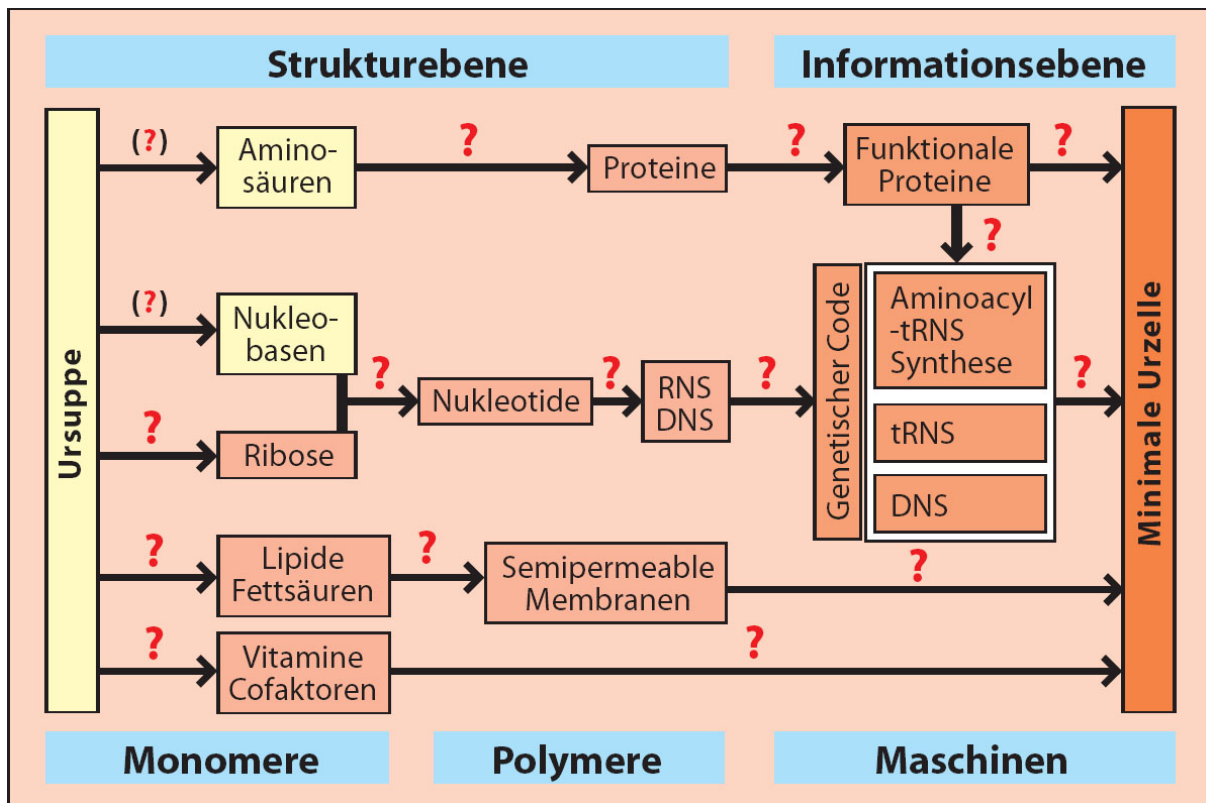


Abb. 1. Die Entstehung einer ersten Zelle in einer Ursuppe umfasst zunächst eine Ebene, bei der es um die Bildung chemischer Strukturen (zuerst Monomere, dann Polymere) geht. Die meisten Vorgänge auf dieser Ebene sind ungeklärt, was durch die Fragezeichen angedeutet wird. Das eigentliche Problem liegt jedoch auf der Informationsebene, die entstehenden Polymere müssen informationstragende Strukturen sein, die in vielfältiger Weise aufeinander bezogen sind. Aus Junker & Scherer, 2006.

6. Proteinausstattung einer minimalen Zelle

Hypothesen zur Entstehung einer ersten Zelle müssen darüber spekulieren, welche Bestandteile eine „minimale“ Zelle benötigt. Ein Parameter ist die für zelluläres Leben notwendige minimale Anzahl von Proteinen. Aufgrund der Fortschritte der molekularen Genetik kann man diese Zahl heute auf verschiedene Weisen abschätzen. Als erste Modelle dienen komplett sequenzierte Genome heutiger Bakterien.

Zunächst sind besonders kleine Genome von Interesse. Die kleinsten bisher beschriebenen Bakteriengenome codieren etwa 400 Proteine (es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass es noch kleinere Genome gibt). Genome dieser Größe stammen durchweg von obligaten Symbionten und Parasiten. In solchen Genomen sind nur sehr wenige Gene für die Synthese von Lipiden, Aminosäuren, Cofaktoren und Nucleotiden enthalten. Die meisten dieser lebensnotwendigen Stoffe müssen aus dem Wirt importiert werden, solche Zellen sind also nicht alleine lebensfähig. Kleinere Genome in der Größe von 140-160 kb¹⁰ wurden bei obligaten Endosym-

bionten von Blattläusen beschrieben (Nakabachi *et al.*, 2006, McCutcheon *et al.*, 2009), doch ist noch unklar, ob es sich hierbei nicht um Organellen handelt, wobei zwischen freilebenden Bakterien, obligaten Endosymbionten und Organellen ein Kontinuum hinsichtlich der Genomgröße besteht (Scherer, 2007).

Die kleinsten Genome von frei lebenden Bakterien umfassten bisher alle deutlich über 1000 Gene (Seshadri *et al.*, 2005), im Fall von pathogenen Bakterien, die in komplexen Medien auch außerhalb des Wirtes kultiviert werden können, bis hinab zu 900 Genen (Glockner *et al.*, 2004). Daraus kann jedoch nicht der Schluss abgeleitet werden, kleinere Genome seien grundsätzlich nicht möglich. Die Spekulation, unter besonderen Bedingungen (also z.B. ohne Konkurrenten auf einer lebensleeren Urerde) seien sehr viel kleinere Genome freilebender Mikroorganismen möglich, kann nicht widerlegt werden, wird jedoch im folgenden kritisch diskutiert.

¹⁰ 1 kb = 1000 Basenpaare, 1 Mb = 1 Million Basenpaare. Maße für die Länge von Genen oder Genomen.

6.1 Experimentell begründete Abschätzungen einer minimalen Genomgröße

Eine Möglichkeit, die minimale Größe von Genomen abzuschätzen, greift auf den Vergleich verschiedener Genome zurück und versucht herauszufinden, welche Gene oder besser Genfunktionen allen Bakterien gemeinsam sind. Man erhält dadurch ein minimales Genset von ca 250 Genen (Koonin, 2000, Mushegian & Koonin, 1996), doch sind sol-

che Analysen mit großen Unsicherheiten behaftet (Koonin, 2003).

Am aussagekräftigsten sind Experimente, bei welchen auf verschiedene Weise jedes Gen eines Genoms individuell inaktiviert wird (Tabelle 1). So ist es möglich zu prüfen, ob der Organismus dieses Gen zum Überleben benötigt, also ob es sich unter den jeweiligen Umweltbedingungen und in diesem speziellen Genom um ein essentielles Gen handelt.

Tabelle 1. Abschätzungen für die Zahl essentieller Gene in Bakterien nach verschiedenen Autoren und Methoden

Organismus	Essentielle Gene	Quelle	Technik
<i>Bacillus subtilis</i>	271	Kobayashi <i>et al.</i> (2003)	Knock out Analyse
<i>Staphylococcus aureus</i>	658	Forsyth <i>et al.</i> (2002)	Antisense RNA Hemmung
<i>Haemophilus influenzae</i>	478	Akerley <i>et al.</i> (2002)	Transposonmutagenese
<i>Mycoplasma genitalium</i>	265-350	Hutchison <i>et al.</i> (1999)	Transposonmutagenese
<i>Salmonella enterica</i>	490	Knuth <i>et al.</i> (2004)	Insertions-Duplikations-Mutagenese
<i>Mycoplasma genitalium</i>	382	Glass <i>et al.</i> (2006)	Transposonmutagenese
<i>Corynebacterium glutamicum</i>	660	Suzuki <i>et al.</i> (2006)	Transposonmutagenese
<i>Franciscella novicida</i>	ca 400	Gallagher <i>et al.</i> (2007)	Transposonmutagenese
<i>M. genitalium</i> versus <i>H. influenzae</i>	256	Mushegian & Koonin (1996)	Vergleichende Genomanalyse
Hypothetische minimale Zelle	206	Gil <i>et al.</i> (2004)	Theoretische Analyse
Hypothetische minimale Zelle	500 - 600	Koonin (2003)	Theoretische Analyse

Von einer ganzen Reihe verschiedener Autoren wird auf diese Weise die minimale Zahl der Gene einer Bakterienzelle auf 270-650 veranschlagt (Hutchison *et al.*, 1999, Mushegian & Koonin, 1996, Glass *et al.*, 2006). Koonin (2003) kommt in einer detaillierten Abhandlung über den letzten gemeinsamen Vorfahren aller Lebewesen zu dem Ergebnis, dass dieser wohl zwischen 500 und 600 Genen enthalten habe.

Allerdings ist auch dieses Verfahren problematisch. Wenn ein ausgeschaltetes Gen essentiell war und die Zelle nicht überlebt, ist die Schlussfolgerung klar. Wenn allerdings ein knock out keinen letalen Phänotyp zeigt, dann könnte das auch darauf zurückzuführen sein, dass die ausgeschaltete Genfunktion von einem anderen Gen übernommen wurde – das Gen könnte also in Wirklichkeit doch essentiell sein, obwohl es nach diesem Experiment nicht so gewertet würde. Pal *et al* (2006) schätzen, dass die Zahl essentieller Gene auf diese Weise bis zu 45% unterschätzt wird.

Eine detaillierte Analyse der Genzahl einer minimalen Zelle haben Gil *et al.* (2004) vorgelegt. Sie wird hier eingehender besprochen, weil sie die geringste Zahl essentieller Gene für eine minimale Zelle ergab. In Tabelle 2 sind die entsprechenden Ergebnisse dieser Studie zusammengefasst. Es ist zu berücksichtigen, dass die Autoren dabei von Symbionten oder Parasiten ausgegangen sind und angenommen haben, dass die postulierte minimale Zelle unter „idealen Bedingungen“ lebt. Das heißt, dass beispielsweise keine Aminosäuresynthese nötig ist, weil alle Aminosäuren vom Wirt zur Verfügung gestellt werden. Auch sei keine Zellwand notwendig, weil der Wirt einen entsprechenden Schutz gegen mechanische und chemische Umweltbedingungen bietet. *Nur unter diesen für erste Zellen unrealistischen Voraussetzungen kommt man zu Abschätzung eines minimalen Gensets von etwa 200 Genen.*

Tatsächlich meinen Gil *et al*, dass ihre Abschätzung für das Problem des Ursprungs des Lebens wenig relevant sei. Allerdings ist Koonin (2000) gegenteiliger Auffassung.

Tabelle 2. Hypothetische Zusammenstellung der für die Funktion einer Bakterienzelle mindestens notwendigen Gene (nach Gil et al. 2004, Tabelle 1).

Kategorie	Subkategorie	Minimale Zahl der Gene
DNS-Metabolismus (16)	Replikation	13
	Reparatur, Restriktion, Modifikation	3
RNS-Metabolismus (10)	Transkription	8
	RNS-Abbau	2
Translation (96)	Aminoacyl-tRNS-Synthese	21
	tRNS-Reifung und Modifikation	6
	Ribosomale Proteine	50
	Ribosom-assoziierte Proteine	7
	Translationsfaktoren	12
Proteinstoffwechsel (15)	Post-translationale Modifikation	2
	Proteinfaltung	5
	Proteintranslokation, Sekretion	5
	Proteinabbau	3
Zelluläre Prozesse (5)	Zellteilung	1
	Transportproteine	4
Energiestoffwechsel (15)	Glykolyse	10
	Generierung eines Membranpotentials *	2
	Pentosephosphatweg	3
Biosynthesen (34)	Lipide	7
	Nukleotide	15
	Cofaktoren (z.B. Vitamine)	12
Weitere essentielle Proteine		8
GESAMTZAHL		199

* abweichend von GIL et al., die dafür 9 Gene annehmen. Es sind ATP-abhängige Protonenpumpen bekannt, welche nicht so komplex sind wie eine ATP-Synthase.

Zur Veranschaulichung ist in Abb. 2 ein Ausschnitt aus dem hypothetischen Metabolismus dieser minimalen Zelle gezeigt. Dieser Metabolismus beinhaltet nicht die (notwendige) Synthese von Nukleotiden, Aminosäuren, Cofaktoren und Fett-

säuren, ganz zu schweigen von den für Replikation und Proteinsynthese notwendigen Proteinen, deren Komplexität jeweils nochmals in ähnlicher Größenordnung liegt.

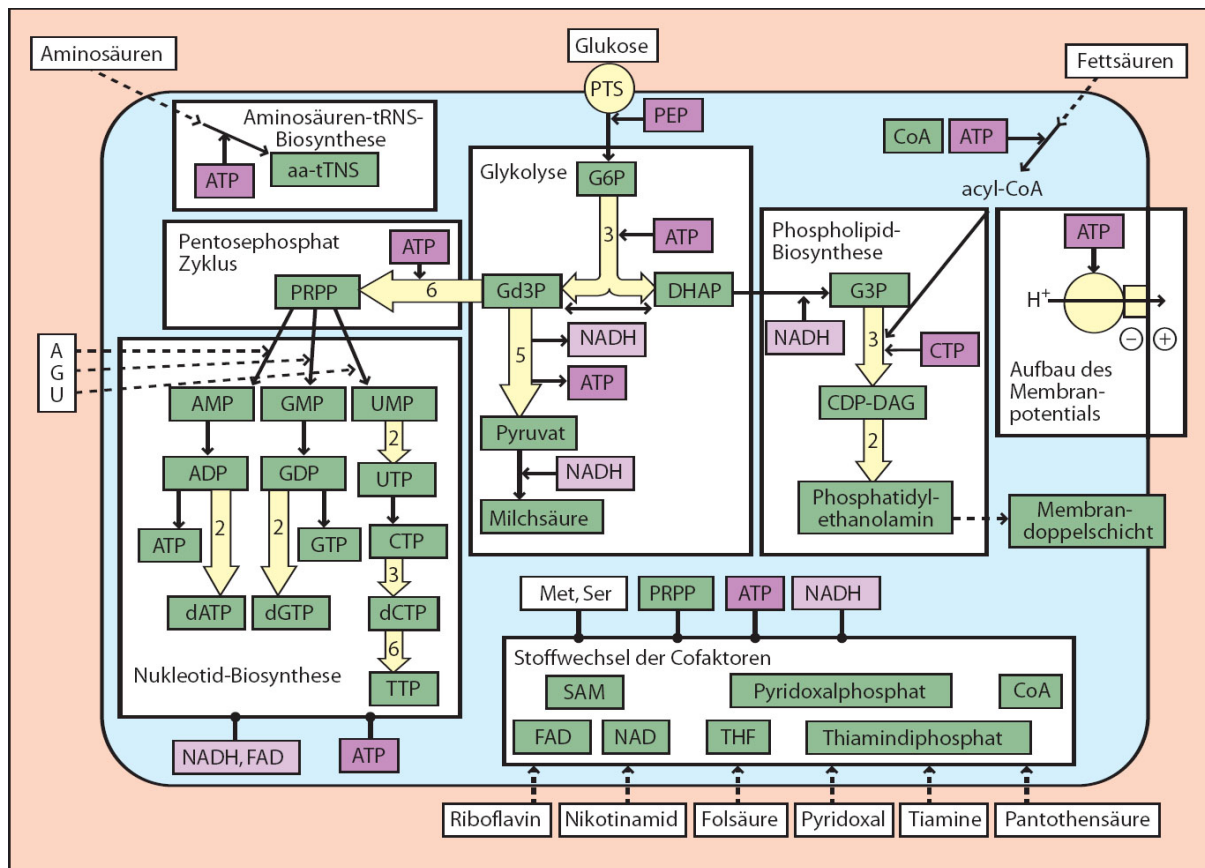


Abb. 2. Schematische Darstellung eines minimalen Metabolismus. Außerhalb der Zelle sind Prozesse genannt, die Aminosäuren, Lipide, Nucleotide und Cofaktoren wie Vitamine produzieren und in diesem minimalen Metabolismus nicht berücksichtigt sind, ebensowenig wie Replikation und Proteinsynthese. (Nach Gil et al. 2004)

6.2 Konstruktion einer künstlichen Zelle?

In den letzten Jahren führte der stürmische Fortschritt der Molekularbiologie zur Etablierung der Systembiologie, eines neuen Zweiges biologischer und biotechnologischer Forschung. Ein Zweig der Systembiologie befasst sich mit der *de novo* Konstruktion künstlicher Zellen (Carrera et al., 2009, Carr & Church, 2009). Vor kurzem konnte das Genom des Krankheitserregers *Mycoplasma genitalium* komplett künstlich re-synthetisiert werden (Gibson et al., 2008). Verschiedene Gruppen arbeiten an einem minimalen Genom, um künstliche Zellen zu entwerfen (z.B. Forster & Church, 2006). Einzelne enzymatische Reaktionen oder Reaktionsgruppen werden bereits in Liposomen durchgeführt, was sicher eine Voraussetzung für die – vielleicht künftig einmal mögliche - Konstruktion von artifiziellem bakteriellen Leben ist (Luisi, 2007).

Die *in vitro* Synthese eines bakteriellen Genoms, das jedoch identisch mit einem natürlichen Genom war, und dessen Einbringung in einen fremden Wirt wurde kürzlich berichtet (Gibson et al., 2010). Damit wurde kein „künstliches Leben“ erzeugt, aber eine wichtige Technik auf dem potentiellen Weg dorthin ist etabliert. Eine kritische Besprechung hat Binder (2010) verfasst.

In Bezug auf ein mögliches Verständnis der Lebensentstehung sind solche Experimente von größ-

ter Bedeutung, denn die Konstruktion wirklich lebensfähiger künstlicher Zellen wäre im Gegensatz zu allen bisherigen Ansätzen für die Abschätzung zur Genomgröße minimaler Zellen beweiskräftig. Allerdings dürfte trotz teilweise optimistischer Einstellungen (z.B. Loakes & Holliger, 2009) noch einige Zeit vergehen, bis die molekulare Systembiologie soweit ist.

6.3 Spekulationen über eine minimale Urzelle jenseits experimenteller Daten

In einer „Ursuppe“ gab es noch keine Vererbung im heutigen biologischen Sinn, damit keine biologische Selektion und auch keine neutrale Evolution. Eine erste Zelle musste also dadurch entstehen, dass *alle notwendigen Teile zum gleichen Zeitpunkt in einem Kompartiment* zusammen kamen und eine replikationsfähige Einheit bildeten: Die hypothetische Urzelle als Ausgangspunkt für eine biologische Evolution im heutigen Sinne war nach heutigem Wissen ein irreduzibel komplexes System. Aus wie vielen Komponenten könnte sie minimal bestanden haben? Die niedrigste o.g. Zahl von etwa 200 Genen ist immer noch viel zu hoch, um direkt und ungerichtet in einer Ursuppe erreicht werden zu können. Es ist daher nachvollziehbar, dass – allerdings ohne experimentelle Belege – noch primitive Vorfahrenzellen postuliert werden müssen.

Koonin hat vor diesem Hintergrund eine Zahl von 150 Genen genannt, welche basale Systeme für Translation, Transkription und Replikation sowie als Intermediärmetabolismus eine Glykolyse und dazu ein Transportsystem enthalten. Koonin (2000, S. 113) kommentiert seine Modell selbstkritisch: „It remains questionable, of course, whether such a minimalist cell could survive under any realistic conditions.“

Weitergehende – auch von den Autoren selbst so eingeordnete – Spekulationen wurden von Luisi *et al.* (2006) publiziert. Zunächst nehmen die Autoren an, dass die Urzelle keinerlei niedrig-molekularen Stoffe synthetisieren muss, weil sie über eine gänzlich durchlässige Zellmembran verfügte und alle benötigten Stoffe aus der Ursuppe aufgenommen werden könnten. Weitere Vereinfachungen führen dann zu einer „minimalen DNS-Zelle“ aus rund 150 Proteinen. Die Zellteilung wäre allerdings nicht durch Proteine gesteuert, sondern ein physikalisch-statistischer Prozess. Doch selbst wenn alle passenden Substrate in der Ursuppe vorhanden gewesen wären, hätte die Zelle auch alle im Überschuss vorhandenen schädlichen Substrate aufgenommen, was vermutlich zu massiver Fehlfunktion bei den Synthesen geführt hätte.

Allerdings sind auch 150 Proteine immer noch viel zu viel für eine zufällig zusammen gewürfelte erste lebende Zelle. Die Autoren fahren daher mit weiteren hypothetischen Vereinfachungen fort und streichen als nächstes sämtliche ribosomalen Proteine. Dabei nehmen sie an, dass die Proteinsynthese auch durch ein einziges Ribozym katalysiert werden könne. Die Annahme eines solchen Proteinsynthesemechanismus ist nicht nur völlig spekulativ, sondern geradezu abenteuerlich. Es existiert keinerlei Beleg dafür, dass man damit die etwa 100 Proteine dieser „simple ribosome cell“ hätte herstellen können.

Nun sind 100 Proteine immer noch eine zu hohe Zahl und die Autoren fahren folgerichtig fort und reduzieren noch weiter, indem z.B. ein kleineres Aminosäurealphabet angenommen oder vorgeschlagen wird, dass ein einziges Enzym gleichzeitig für DNS-Synthese, RNS-Synthese und als Primase aktiv war. Diese Autoren glauben, dass eine solcherart „extrem reduzierte Zelle“ aus nur noch 46 Proteinen bestanden haben könnte, vermuten aber, dass „viele Forscher bezweifeln, dass eine Zelle mit nur 45-50 Genen funktionsfähig wäre.“ Da haben sie Recht. Zudem bemerken die Autoren, dass die erste Zelle „am Anfang nicht mit dutzenden von Proteinen im gleichen Kompartiment hätte starten können“ und dass daher weitere Reduktionen notwendig seien, die allerdings als „rein theoretisch“ und „hypothetisch“ sowie als auf „noch nicht bekannten Elementen aufbauend“ bezeichnet werden (Luisi *et al.* 2006). Selbst wenn solche stark an Wunschenken erinnernden Gedankenkonstrukte im Labor unter hochgradig artifiziellen Bedingun-

gen doch einmal Wirklichkeit werden sollten, wüssten man immer noch nicht, wie sie unter Urerde-Bedingungen überlebt und sich zu Zellen vom heutigen Typus hin entwickelt haben könnten.

Zusammenfassend scheint mir, dass die heutigen umfangreichen Daten der experimentellen und vergleichenden Genomforschung mehr denn je nahelegen, dass eine erste Zelle bereits über eine erhebliche Anzahl von funktionalen Proteinen inklusive eines genetischen Codes und damit über alle Merkmale relativ komplexer biologischer Information verfügt haben muss.

7. Sequenzraum von Aminosäureketten

Eine erste Zelle nach heutiger Art muss aus Proteinen aufgebaut gewesen sein. Funktionale Proteine enthalten biologische Information. Ihre Sequenz darf nicht beliebig sein. Eine zentrale Frage, die sich an die Analyse der minimalen Zahl von Proteinen einer ersten Zelle anschließt, ist die nach der Chance, dass funktionale Proteine durch zufällige Kondensationsprozesse unter Ursuppenbedingungen entstehen (unter der Voraussetzung, dass solche Kondensationsprozesse unter solchen „Ursuppenbedingungen“ überhaupt möglich sind).

Eine Aminosäurekette von n Positionen kann bei 20 verschiedenen Aminosäuren insgesamt 20^n unterschiedliche Sequenzen annehmen. Diese Zahl wird als Sequenzraum R bezeichnet. Bei 100 Positionen umfasst

$$R = 20^{100} = \text{ca } 10^{130}$$

Sequenzen.

Da das Universum auf etwa 10^{80} Atome geschätzt wird, ist der mathematisch berechenbare Protein-Sequenzraum trans-astronomisch groß.

Sehr viele Sequenzen aus dem Sequenzraum von 10^{130} sind informationstragend, d.h. sie können in einer Zelle eine Funktion ausüben. Diese funktionalen Aminosäuresequenzen können sich in einer nicht allzu hohen Zahl von Faltungstypen („folds“) in eine Raumstruktur (Tertiärstruktur) falten, was in der Regel eine Voraussetzung für ihre biologische Aktivität ist. Funktionale Proteine gehören zu sehr vielen verschiedenen Funktionsklassen, darunter befindet sich eine Vielzahl von Enzymfunktionen, Regulationsfunktionen oder strukturbildenden Funktionen.

Die Vielfalt möglicher Funktionen wird daran deutlich, dass schon eine kurze Sequenzlänge von etwa 100 Positionen sehr verschiedene Funktionen ausüben kann, z.B. Cytochromsequenzen, Strukturproteine, Repressoren u.v.a.m. In jeder Funktionsklasse gibt es extrem viele unterschiedliche funktionale Sequenzen, wie man aufgrund vergleichend-biologischer Studien weiß. Wenn man sehr konservativ schätzt, dass auf der Erde zum heutigen Zeit-

punkt 10 Millionen Arten existieren und jede Art eine eigene Cytochrom c-Sequenz aufweist, so ergeben sich schon daraus 10^7 verschiedene funktionale Cytochrom c-Sequenzen. Das ist sicherlich nur die „Spitze vom Eisberg“, was sich bei Mutationsexperimenten deutlich zeigt (siehe Abschnitt 8).

Es ist eine fundamentale Frage für alle Modelle zur Lebensentstehung, wie viele Sequenzen im Sequenzraum eine bestimmte Funktion ausüben können. Der Sequenzraum R mit seinen verschiedenen Bereichen ist in Abb. 3 schematisch dargestellt.

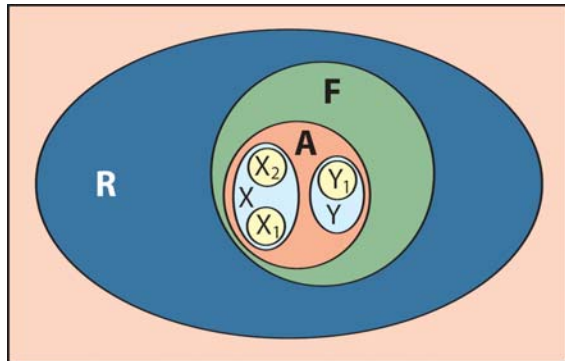


Abb. 3. Sequenzraum von Aminosäuresequenzen mit verschiedenen Fraktionen. Nähere Erläuterung im Text.

Im Sequenzraum gibt es eine gewisse Anzahl von Sequenzen (Bereich F), welche sich aufgrund des Hydrophilie- und Hydrophobiemusters sowie anderer Eigenschaften ihrer sequenziell angeordneten Aminosäuren in eine stabile Raumstruktur falten können. Viele dieser stabil gefalteten Proteine weisen jedoch keine biologische Funktion auf. Die Fraktion mit einer biologischen Aktivität ist durch den Kreis A charakterisiert. Dieser Bereich umfasst alle biologischen Aktivitäten, seien es Enzym-, Struktur- oder Regulationsfunktionen. Unter diesen gibt es Proteine mit bestimmten Funktionen, z.B. einer β -Lactamase-Funktion (Ellipse X).

Solche Funktionsgruppen kann man, allerdings nur in erster Näherung, mit Proteinfamilien gleichsetzen, wobei die Definitionen für Proteinfamilien nicht immer eindeutig sind. Man kann nur grob schätzen, wie viele Proteinfamilien existieren, verschiedene Autoren schlagen Zahlen zwischen 20.000 und 60.000 vor (Übersicht in Orengo & Thornton, 2005). Es muss beachtet werden, dass eine bestimmte Funktion von unterschiedlichen Faltungstypen ausgeführt werden kann, die möglicherweise keinerlei Ähnlichkeit zueinander haben, (z.B. X_1 und X_2). In Ellipse A befinden sich neben der Funktion X tausende von verschiedenen Funktionstypen, z.B. Funktion Y. Im folgenden Abschnitt geht es um eine Abschätzung, wie groß die Fraktion X oder Y im Sequenzraum ist. Anders ausgedrückt: Mit welcher Häufigkeit kommt eine bestimmte Proteinfunktion im Sequenzraum vor, unabhängig davon, mit welcher Faltungsstruktur sie assoziiert ist?

Man kennt heute im wesentlichen zwei experimentelle Verfahren, um diese Kernfrage zu beantworten. Diese werden im nächsten Abschnitt kurz vorgestellt. Dabei sei schon im Voraus bemerkt, dass man sehr weit von einer wirklich quantitativen Abschätzung entfernt ist. Im Grunde kann man auch heute nur mehr oder weniger gut begründete Abschätzungen vorbringen (Axe, 2010), wie sie im Folgenden vorgestellt werden.

8. Der Anteil von funktionalen Proteinen im Sequenzraum

8.1 Abschätzung durch Sequenzvergleiche

Daten aus der vergleichenden Biologie zeigen, dass sehr verschiedene Aminosäuresequenzen die gleiche Funktion ausüben können. Der Austausch von einzelnen Aminosäuren ist oft neutral, also ohne Beeinträchtigung der Funktion, insbesondere, wenn eine Aminosäure durch eine chemisch ähnliche Aminosäure ersetzt wird. Eine Möglichkeit, die Anzahl funktionaler Cytochrome im Sequenzraum abzuschätzen, läuft über den Vergleich homologer Sequenzen. Wenn man iso-1-Cytochrom c vergleichend untersucht, dann werden an fast allen Positionen deutlich mehr als eine Aminosäure gefunden. Allerdings ist die Zahl bekannter Sequenzen nur ein winziger Bruchteil der Zahl der in Organismen existierenden funktionalen Cytochrom c Sequenzen, und diese Zahl ist wiederum nur ein Bruchteil der Zahl möglicher funktionaler Cytochrom c Sequenzen. Yockey (2005, Seiten 57ff) hat ein Verfahren vorgeschlagen, funktional äquivalente Aminosäuren an allen 113 Positionen der iso-1-Cytochrom C Sequenzen theoretisch vorherzusagen. Aus der Zahl möglicher funktionaler Aminosäuren an einer Position kann der Informationsgehalt dieser Position im Cytochrom Molekül berechnet werden. Durch Addition der Informationsgehalte der einzelnen Positionen gewinnt Yockey einen Gesamtinformationsgehalt von iso-1-Cytochrom c von 371 bit, aus welchem er die Zahl funktionaler Cytochrom c Sequenzen abschätzt (Yockey, Seite 28ff). Nach Yockeys Modell existieren für das 113 Aminosäuren lange iso-1-Cytochrom c Molekül damit

$$2^{371} = 10^{111}$$

funktionale Sequenzen. Der Sequenzraum umfasst bei 113 Positionen

$$20^{113} = 10^{147}$$

Sequenzen. Damit läge die Häufigkeit einer funktionalen Cytochrom c Sequenz bei

$$10^{111} \times 10^{-147} = 10^{-36}$$

Es handelt sich dabei um einen groben Ansatz und nicht um eine Theorie, was Yockey ausdrücklich betont. Die Abschätzung beruht grundlegend auf der Annahme, dass die Besetzung einer Position

durch eine Aminosäuren unabhängig von den Aminosäuren an allen anderen Positionen ist. Das ist ganz sicher nicht der Fall. Es könnte sein, dass an Position x eine bestimmte Aminosäure nur dann möglich ist, wenn an Position y gleichzeitig eine andere Aminosäure auftaucht. Solche Fälle sind mehrfach experimentell demonstriert worden. Wenn durch einen Aminosäureaustausch eine Beeinträchtigung der Funktion erfolgt, dann kann diese durch eine kompensatorische Mutation an einer anderen Stelle wieder aufgehoben werden. Außerdem könnte Yockeys recht großzügig erscheinende Methode der Abschätzung, welche funktional äquivalenten Aminosäuren an einer Position möglich sind, zu einer deutlichen Überschätzung der Zahl möglicher Alternativen an einer Position führen. Aufgrund der derzeit verfügbaren Daten ist Yockeys Zahl jedoch immerhin ein bemerkenswerter Orientierungswert, der allerdings eine obere Grenze für die Zahl möglicher Cytochrom c Typ-Protein angeben dürfte.

8.2 Abschätzung durch Mutationsexperimente

Es ist lange bekannt, dass Proteine durch Mutationen (= Aminosäureaustausche) ihre Funktion verlieren oder verschlechtern. Andererseits sind viele Mutationen für ein gegebenes Protein scheinbar ohne nachteilige Folgen und einige erweisen sich für die Optimierung einer Funktion als positiv. Über Mutationen von einzelnen oder mehreren Aminosäurepositionen kann man abschätzen, wie viele Mutationen ein Protein gegebener Funktion tolerieren kann. Voraussetzung für entsprechende Analysen sind ein effektives Verfahren zur Zufallsmutagenese einer gegebenen Proteinsequenz und ein sensitives System zur Evaluierung der biologischen Aktivität der entstehenden Mutanten. Insgesamt zeigt sich, dass eine erhebliche Anzahl von Aminosäuren ohne Funktionsverlust ausgetauscht werden kann. Je nach experimentellem Ansatz und je nach Funktions- und Größenklasse des Proteins können zwischen 1-5% und in Extremfällen bis zu 20% der Aminosäuren ersetzt werden, wenn die Auswahl der gleichzeitig mutierten Aminosäurepositionen zufällig ist (Axe *et al.*, 1996). Proteine sind also verblüffend robust gegenüber Mutationen. Dies wurde auch als Argument dafür gesehen, dass Proteine nicht nur adaptiv, sondern wesentlich auch neutral evolvieren (z.B. Bershtein *et al.*, 2008, Bloom & Arnold, 2009).

Systematische Mutationsanalysen mit dem Ziel, die Fraktion von funktionalen Sequenzen eines Enzyms im Sequenzraum abzuschätzen, wurden sehr selten durchgeführt, weil sie extrem aufwendig sind. Im Folgenden wird eine Studie an dem Enzym Chorismatmutase (CM) vorgestellt. Das Enzym katalysiert die Umsetzung von Chorismat zu Prephenat (Abb. 4) und ist essentiell für die Biosynthese der aromatischen Aminosäuren Tyrosin und Phenylalanin.

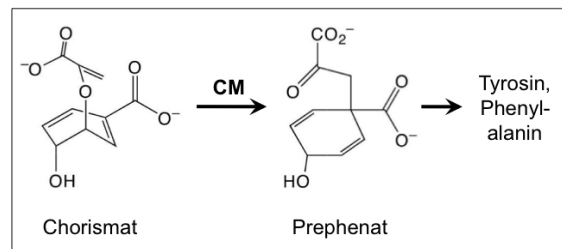


Abb. 4. Die Chorismatmutase (CM) katalysiert die Umsetzung von Chorismat zu Phenat, welches ein wichtiges Intermediat in der Synthese von Tyrosin und Phenylalanin ist.

Mutanten mit einer inaktiven Chorismatmutase sind Tyr-Phe-auxotroph und können auf Agarplatten in Abwesenheit dieser Aminosäuren nicht wachsen. Das Enzym aus *Escherichia coli* ist ein Homodimer („Helical bundle protein“, Abb. 5, (Lee *et al.*, 1995), doch monomere, trimere oder hexamere künstliche Varianten können auch aktiv sein (MacBeath *et al.*, 1998b, Vamvaca *et al.*, 2005). Jede Untereinheit der CM ist aus drei α Helices H1 – H3 sowie den beiden verbindenden Loopstrukturen L1 und L2 zusammengesetzt. Das Enzym enthält sechs hochgradig konservierte Aminosäuren, die für Substratbindung und Substratumsetzung wichtig sind. Beide Untereinheiten tragen zur Bildung der aktiven Seite bei.

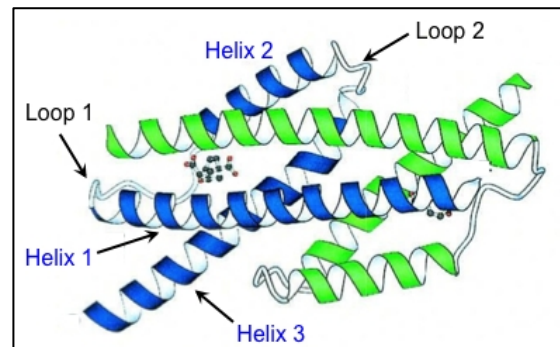


Abb. 5. Raumstruktur der Chorismatmutase (AroQ). Das Enzym besteht aus zwei identischen Untereinheiten. Eine ist blau und die andere ist grün dargestellt. Die drei α -Helices sowie die beiden Loopstrukturen des Enzyms sind angezeigt. Die beiden aktiven Zentren sind durch eine schematische Darstellung der Atome des Substrates gekennzeichnet. Nach Taylor *et al.* 2001, verändert.

Eine Abschätzung der Zahl der Sequenzen, die eine aktive CM-Fold tragen, wurde von (Taylor *et al.*, 2001) vorgelegt, wobei die folgende Strategie benutzt wurde: Die genannten sechs hochkonservierten Aminosäurepositionen und die $6+5 = 11$ Loop-Positionen wurden beibehalten. Die Aminosäurereste, welche die α -Helices bilden, wurden mutiert, jedoch unter wichtigen Einschränkungen: Polare Aminosäuren wurden gegen irgendeine der polaren Aminosäuren (Asn, Asp, Glu und Lys) ausgetauscht, während apolare Aminosäuren gegen irgendeine der apolaren (Ile, Leu, Met oder Phe) ausgetauscht wurden. Dieser geplante binäre Mustersaustausch stellte sicher, dass die Mutationen die

Gesamtfaltungsstruktur der CM nicht änderten. Das Experiment wurde in drei Schritten durchgeführt. In einem ersten Ansatz wurde nur die längste α -Helix H1 randomisiert und dann mit den Wildtypsequenzen H2/H3 gekoppelt. Eine von 4500 Varianten bildete ein aktives Enzym.

In einem zweiten Schritt wurden H2/H3 randomisiert und an ein Wildtyp H1 gekoppelt, was zu einer aktiven Variante unter 17.500 Mutanten führte. In einem dritten Schritt wurden funktionale H1 Mutanten mit funktionalen H2/H3 Mutanten gekoppelt,

was zur Überraschung der Autoren nur zu einer aktiven Mutante in 10.000 Mutanten führte. Das ist ein deutliches Indiz für die Kontextabhängigkeit der Auswirkung von Mutationen auf die Funktion eines Proteins. Aufgrund dieser Daten schätzten die Autoren die Gesamthäufigkeit von aktiven Sequenzen auf der Grundlage der CM Faltungsstruktur ab (Tabelle 3). Das Ergebnis ist, dass eine aus 5×10^{23} Sequenzen aktiv ist, die Häufigkeit des Auftretens ist damit 2×10^{-24} .

Tabelle 3. Experimentell gefundene Häufigkeit aktiver Chorismatmutasen in einem binär begrenzten Sequenzraum: (i) Alle Positionen außer die der aktiven Seite sind mutabel und (ii) Helix Positionen sind binär begrenzt (apolar / polar) um die Faltungsstruktur zu erhalten. * Unter der Voraussetzung, dass 1% aller zufälligen Loopsequenzen aktiv sind (MacBeath et al., 1998a, Taylor et al., 2001).

Voraussetzungen für eine aktive Chorismatmutase	Einzelhäufigkeit
Sechs Positionen in der aktiven Seite sind konserviert	1 in $20^6 = 1.6 \times 10^{-8}$
Aktive Sequenzen aus Helix H1	1 in 4500 = 2.2×10^{-4}
Aktive Sequenzen aus Helices H2/H3	1 in 17500 = 5.7×10^{-5}
Kontext abhängige Kombination von H1 mit H2/H3	1 in 10000 = 10^{-4}
Randomisierter Loop L1 *	10^{-2}
Randomisierter Loop L2 *	10^{-2}
Experimentell abgeschätzte Häufigkeit aktiver Chorismatmutasen in einem binär begrenzten Sequenzraum	2×10^{-24}

Dieses Ergebnis wurde unter der wesentlichen Begrenzung erreicht, dass die Helixstrukturen H1 – H3 erhalten wurden, die für die Faltung des Enzyms und damit die biologische Aktivität wesentlich sind. Wenn alle Positionen frei mutierbar gewesen wären, dann wäre die Zahl aktiver Sequenzen viel geringer ausgefallen. Was wäre die Häufigkeit, dass die drei Helices nach Zufallsmutation aller Positionen erhalten geblieben wären? Um diese Häufigkeit nicht zu unterschätzen, soll angenommen werden die 20 verfügbaren Aminosäuren in 10 polar wirkende und 10 nicht-polar wirkende aufgeteilt seien (was nicht genau stimmt). Die Wahrscheinlichkeit, dass zufällig an einer bestimmten Position die richtige Aminosäure sitzt, ist damit 0.5. Im oben beschriebenen Experiment haben (Taylor et al., 2001) nur 4 polare, respektive vier apolare Aminosäuren pro Position zugelassen, die Wahrscheinlichkeit, dass eine davon zufällig getroffen wird, wäre 0.2, also deutlich niedriger als 0.5.

Nun ist anzunehmen, dass nicht alle Positionen der Hydrophobie-Regel genügen müssen und trotzdem eine Helix gebildet werden kann. Deshalb soll ange-

nommen werden, dass an jeder dritten Stelle der Helix eine „falsche“ Aminosäure toleriert werden könnte. In Tabelle 4 ist eine entsprechende Abschätzung zusammengestellt. Die so erhaltene Häufigkeit von 4×10^{-16} ist jedoch mit Vorsicht zu betrachten. Vermutlich kann nicht an jeder dritten Stelle eine beliebige Aminosäure toleriert werden. Es ist auch unwahrscheinlich, dass die einfache 10:10 Regel richtig ist, weil manche Positionen weniger als 10 verschiedene Aminosäuren tolerieren. Beides würde die Häufigkeit einer funktionalen Sequenz erniedrigen.

Für eine grobe Abschätzung soll der in Tabelle 4 erreichte Wert von rund 10^{-16} jedoch genügen. Wenn dieser Wert mit der gemessenen Häufigkeit von rund 10^{-24} (Tabelle 5) kombiniert wird, dann ergibt sich für die Chorismatmutase mit einer Sequenzlänge von 95 Aminosäurepositionen eine Häufigkeit von

$$2 \times 10^{-24} \times 4 \times 10^{-16} = 10^{-39}$$

für eine aktive Sequenz. Das entspricht bei einem Sequenzraum von 10^{123} einer Zahl von 10^{84} aktiven Sequenzen.

Tabelle 4. Abschätzung der Wahrscheinlichkeit, dass ein binäres Aminosäuremuster zufällig entsteht, welches zur Bildung von α Helices führt.

Betrachtete Helix	Erforderliche korrekte Positionen	Häufigkeit
H1, 38 Positionen	25	$0.5^{25} = 2.9 \times 10^{-8}$
H2, 14 Positionen	9	$0.5^9 = 1.9 \times 10^{-5}$
H3, 25 Positionen	17	$0.5^{17} = 7.6 \times 10^{-6}$
Häufigkeit für alle drei Helices		4×10^{-16}

Datensätze wie der für die Chorismatmutase sind sehr selten, doch liegt von Douglas Axe eine ausgesprochen detaillierte experimentelle Abschätzung zu einer β - Lactamase vor, die zu einer Häufigkeit von 10^{122} bis 10^{146} aktiven Sequenzen einer enzymatisch aktiven Domäne von 153 Aminosäuren Länge kommt. (Axe, 2004). Aus älteren Daten zum λ - Repressor ergibt sich eine Häufigkeit von 10^{62} aktiven Sequenzen, die jedoch möglicherweise zu niedrig gegriffen ist (Reidhaar-Olson & Sauer, 1990).

Die bisher vorgestellten Ergebnisse sind der Übersichtlichkeit halber nochmals in Tabelle 5 dargestellt. Es ist überwältigend, wie viele funktionale Sequenzen im Sequenzraum vermutlich möglich sind. Man stelle sich vor, dass es vielleicht mehr funktionale Chorismatsequenzvarianten als Atome im Universum gibt! Trotzdem ist die Häufigkeit funktionaler Sequenzen im Vergleich zur Größe des Sequenzraumes immer noch extrem niedrig.

Tabelle 5. Häufigkeit aktiver Sequenzen im Sequenzraum verschiedener experimentell * oder vergleichend-bioinformatisch ** untersuchter Proteine.

Protein	Länge	Grösse des Sequenzraums	Zahl aktiver Sequenzen	Häufigkeit aktiver Sequenzen
λ Repressor*	92	10^{119}	10^{62}	10^{-57}
Chorismatmutase*	95	10^{123}	10^{84}	10^{-39}
Cytochrom c**	113	10^{147}	10^{111}	10^{-36}
β - Lactamase*	153	10^{199}	$10^{122} - 10^{146}$	$10^{-53} - 10^{-77}$

8.3 Eine Funktion kann von verschiedenen Faltungstypen ausgeführt werden

Identische oder sehr ähnliche Funktionen können von strukturell sehr unterschiedlichen Proteinen katalysiert werden (Gherardini *et al.*, 2007, Schubert *et al.*, 2003, Galperin *et al.*, 1998). In biologischen Systemen ist die Funktion eines Proteins das entscheidende Kriterium, nicht die Aminosäuresequenz bzw die Raumstruktur. Cytochrome übertragen Elektronen. Sie nehmen dabei ein Elektron von einem Donor auf (dabei werden sie reduziert) und geben dieses Elektron an einen Akzeptor wieder ab (dabei werden sie oxidiert). Ein solcher Elektronentransport ist auch durch andere Proteinfamilien möglich, welche Cytochrom im Stoffwechsel ersetzen können. Als ein Beispiel sei Plastocyanin genannt, ein Elektronentransportprotein, das nicht wie Cytochrom Eisen-Schwefel Cluster, sondern Kupfer enthält. Plastocyanine weisen keinerlei signifikante Aminosäuresequenzähnlichkeit zu Cytochrom c auf, ersetzen jedoch in bestimmten Fällen in

der Photosynthese bei Eisenmangel und Kupferangebot das Cytochrom c (Bohner *et al.*, 1980).

Es soll in diesem Aufsatz um eine spekulative minimale Proteinausstattung einer hypothetischen ersten Zelle gehen. Das Auftauchen von Cytochrom c wird schon seit langem bei den ersten fermentierenden Bakterien vermutet (Almassy & Dickerson, 1978). Man darf vielleicht annehmen, dass in einer ersten Zelle zwar ein Elektronentransport gebraucht wurde, doch dieser muss ja nicht von einem Cytochrom katalysiert werden, es könnte auch ein Plastocyanin gewesen sein. Man könnte vermuten, dass die erste Zelle eben nur zufällig ein Cytochromtyp-Protein aus der „Ursuppe“ aufgelesen hat. Möglicherweise ist die Fraktion funktionaler Plastocyanine im Sequenzraum einer 113 Positionen langen Aminosäuresequenz ähnlich hoch wie bei Cytochrom c? Dann stünde die doppelte Zahl an Sequenzen zur Verfügung aus der ein Zufallsprozess „wählen“ könnte.

Plastocyanin hat einen anderen Faltungstyp als Cytochrom (Abb. 6), und es wäre denkbar, dass noch weitere Faltungstypen existieren, welche eine Elektronentransportfunktion tragen könnten.

Die Zahl unterschiedlicher Faltungstypen wird auf 1.000 - 8.000 geschätzt (Grant *et al.*, 2004, Leonov *et al.*, 2003, Liu *et al.*, 2004, Wang, 1998), wobei eine Obergrenze von 10.000 angenommen wird (Koonin *et al.*, 2002). Denton ist der Meinung, dass nur rund 1000 Proteinfolds vorkommen, welche zudem durch Naturgesetze (chemische Gesetzmäßigkeiten) determiniert sein sollen (Denton *et al.*, 2002).

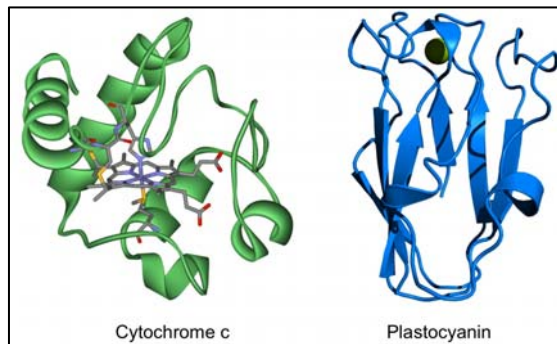


Abb. 6. Vergleich der Raumstrukturen von Cytochrom *c* (links) und Plastocyanin (rechts). Die beiden Proteine haben gänzlich unterschiedliche Faltungsstrukturen. Cytochrom *c* besitzt ein Eisen-Schwefel-Cluster in der katalytischen Seite und ist ausschließlich aus α -Helices und Loopstrukturen, aufgebaut. Plastocyanin hat nur β -Faltblätter und Loopstrukturen und besitzt als katalytisches Zentrum ein Kupferatom. In photosynthetischen Elektronentransportketten können die beiden Elektronentransportproteine einander ersetzen. Quelle: Open domain, Wikipedia.

Nehmen wir an, dass 1000 unterschiedliche „Folds“ mit etwa 110 Aminosäuren Länge existieren, die grundsätzlich eine elektronenübertragende Funktion übernehmen können (was eine unwahrscheinliche Annahme sein dürfte). Jede Familie soll 10^{111} funktionale Varianten besitzen. Dann läge die Zahl funktionaler Elektronentransportproteine bei

$$1000 \times 10^{111} = 10^{114}$$

und deren Fraktion im Sequenzraum damit bei

$$10^{114} \times 10^{-147} = 10^{-33}$$

Auch die anderen Zahlen in Tabelle 4 müssen in diesem Falle mit 10^3 multipliziert werden. Das ändert nichts an der grundsätzlichen Faktenlage: Funktionale Proteine sind extrem selten im Sequenzraum. Selbst wenn man die überaus positive, theoretische Analyse von Yockey zu Cytochrom *c* zugrunde legt, ist die zufällige Bildung eines Cytochrom *c* Moleküls heutiger Bauart (!) unter Uruppenbedingungen wohl nicht zu erwarten.

8.4 Erzeugung funktionaler Proteine durch Zufallskombination

Nach den vorliegenden, in Abschnitt 8.3 geschilderten Daten ist nicht zu erwarten, dass funktionale Proteine der heute in Bakterienzellen vorgefundenen Konstruktionsart unter präbiotischen Bedingungen entstehen. Noch viel unglaublicher würde der Vorschlag wirken, dass Dutzende davon zufällig gleichzeitig entstanden und in einer Urzelle kompartimentiert wurden. Daher muss man nach einer anderen Lösung des Problems der Abiogenese suchen.

Man kann vermuten, dass heutige Proteine über ungezählte Generationsfolgen durch genetische Drift verändert sowie Darwin'sche Selektion optimiert wurden und möglicherweise nicht mehr viel mit ursprünglichen Proteinen zu tun haben, die man in Urzellen vermutet. Weil alle Häufigkeitsabschätzungen auf experimentellen und vergleichenden Analysen solcher hochgradig angepasster Proteine beruhen, ist das Argument nicht von der Hand zu weisen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, in experimentell hergestellten, komplett zufälligen Aminosäuresequenzen nach potentiell funktionsfähigen Varianten zu suchen. Derartige Experimente liegen heute in Reichweite moderner molekularbiologischer Verfahren, was eine ganze Reihe von Publikationen der letzten Jahre zeigt (Davidson *et al.*, 1995, Hayashi *et al.*, 2006, Hayashi *et al.*, 2003, Hecht *et al.*, 2004, Keefe & Szostak, 2001, Leisola & Turunen, 2007, Rao *et al.*, 2007, Tsuji *et al.*, 2001). In die kritische Beurteilung der Daten müssen mehrere Bereiche einbezogen werden:

- Die in den Rahmenbedingungen des experimentellen System möglicherweise enthaltenen Strukturinformationen, die sich in den entstandenen Biopolymeren widerspiegelt
- Art und Spezifität von katalytischen Aktivitäten oder Substratbindung (z.B. ATP Bindung)
- Löslichkeit und Faltung solcher „enzymatisch“ aktiven Biopolymere? Art und Stabilität der Raumstruktur?
- Hinweise darauf, dass Proteine mit deutlich weniger als 20 Aminosäuren konstruiert werden können (Doi *et al.*, 2005, Lopez de la Osa *et al.*, 2007)
- Hinweise darauf, dass unter präbiotischen Bedingungen einzelne Aminosäuren bevorzugt polymerisieren (Rode, 2009), denn damit wäre die Unabhängigkeit der einzelnen Positionen nicht mehr gegeben und der Sequenzraum wäre eingeschränkt.

Eine detaillierte und kritische Analyse der zu dieser Thematik vorliegenden Befunde wird an anderer Stelle erfolgen. Man muss angesichts der in Abschnitt 6 vorgestellten Abschätzungen zur Komplexität einer minimalen Urzelle jedoch fordern, dass die Fraktion biologisch funktionaler Proteine im

Sequenzraum unter Urerdebedingungen außerordentlich hoch gewesen sein muss. Selbst wenn diese Proteine ganz anders als heutige Proteine gebaut waren und selbst wenn eines die hypothetischen „Proteine“ mit einer empirisch nicht belegten Häufigkeit von 10^{-10} auftreten sollte, ist es schwer vorstellbar, wie eine Nukleinsäure entstehen soll, die für die notwendige Zahl (50? 100? 150?) von verschiedenen Proteinen codierte, so dass eine erste lebende Zelle entstehen konnte.

9. Hat die Biologie das Leben erklärt?

9.1 Fundamentale Erkenntnisgrenzen?

Trotz der enormen Erfolge der Biowissenschaften sind bezüglich der Außenseite des Lebens zahlreiche Fragen offen. Insofern dies Fragen sind, die sich voraussichtlich mit dem beeindruckenden empirischen Methodenarsenal der Biologie in der Zukunft werden lösen lassen, ist dies trivial und ein Kennzeichen von Wissenschaft – es wird immer offene Fragen geben. Doch auch bezüglich der Außenseite des Lebens halte ich es nicht für ausgemacht, dass alle biologischen Fragen mit Notwendigkeit eine Lösung haben müssen, die mit empirischen Methoden gefunden werden kann.

Könnte es sein, dass selbst die Außenseite des Lebens nicht auf Physik und Chemie reduzierbar ist, weil biologische Information nicht darauf reduziert werden kann?

Wer das Leben erklären will, muss auch sagen können, woher es kommt. Am Beispiel eines zentralen Problems der Evolutionsbiologie habe ich begründet, warum dies derzeit nicht möglich ist. Die Analyse der zur Zeit vorliegenden experimentellen und theoretischen Daten zeigt, dass der Ursprung der biologischen Information, welche für eine extrem einfach gebaute, hypothetische Zelle, die als evolutionärer Vorläufer für heutige Zellen geeignet gewesen sein könnte, unbekannt ist. Ich sehe derzeit auch keinen Weg, wie das Problem gelöst werden könnte. Selbst wenn es Wege gäbe, auf denen unter Ursuppenbedingungen eine Nukleinsäure entstehen konnte, die für einige Dutzend funktionale Proteine codierte, ist es ganz unklar, wie diese Proteinsequenzen in einer Weise aufeinander abgestimmt sein konnten, dass sie einen primitiven Metabolismus ergaben.

Das Ausmaß unseres Nicht-Wissens über die Entstehung einer ersten Zelle ist gewaltig.

Die zuweilen zu lesende Behauptung, nur die Details seien unklar, aber das Gesamtbild habe inzwischen Konturen gewonnen, entspricht in keiner Weise dem Stand der einschlägigen wissenschaftlichen Erkenntnis und ist m.E. eine Wunschvorstellung. Nach meiner Einschätzung hat auf diesem Gebiet mehr Wissen bisher mehr Unklarheit erzeugt. Das könnte ein Hinweis darauf sein, dass be-

züglich der Entstehung biologischer Information im Hinblick auf die Lebensentstehung eine fundamentale Erkenntnisgrenze vorliegt. Ich halte es für möglich, dass die Entstehung des Lebens zu den Fragen gehört, auf die man vielleicht niemals eine empirische Antwort finden wird. Yockey (2005, Seite 186f) rechnet damit, dass die Entstehung des Lebens, der ersten Einheit hochintegrierter biologischer Information, „unknowable“ sein könnte¹¹.

Zum Wesen des Lebens gehört die Übertragung von Information durch Vererbung über die Generationenfolge hinweg. Ich halte auch auf dieser Ebene die Frage für ungeklärt, inwieweit neuartige biologische Information durch ausschließlich evolutionäre Prozesse *de novo* entstehen konnte und habe das an anderer Stelle am Beispiel von Hypothesen zur Entstehung eines bakteriellen Flagellenmotors (Scherer, 2009) oder von Holinproteinen (Scherer, 2008) verdeutlicht. Derartige nicht-triviale Probleme sind ganz sicher kein Argument, die Suche nach innerwissenschaftlichen Antworten aufzugeben. Ungelöste, selbst scheinbar unlösbare Fragen dürfen nicht zum Hinderungsgrund für innovative Forschung werden.

Ungelöste Fragen sind überdies kein naturwissenschaftliches Argument für die Existenz eines Designers oder Schöpfers (Scherer, 2009).

Nicht nur der Mensch, auch viele Tiere haben, nach allem was wir wissen, ein Bewusstsein. Ich sehe keinen Weg, wie man die Existenz und die individuelle Ausprägungen von (Selbst)Bewusstsein umfassend mit biologischen Methoden erforschen und objektiv darstellen könnte, obwohl Bewusstsein nach unseren Erkenntnismöglichkeiten mit biologischen Strukturen verbunden ist.

Zusammenfassend und vorsichtig formuliert: *Es könnte sein, dass fundamentale Erkenntnisgrenzen der empirischen Biologie existieren.* Der Anspruch einer ontologisch-naturalistischen Biologie auf die Deutungshoheit hinsichtlich des Phänomens „Leben“ ist nicht konsistent naturwissenschaftlich begründbar.

9.2 Kein „akademisches Problem“

Welcher Stellenwert soll der Biologie bei Entscheidungen zukommen, die unsere Gesellschaft in vielerlei Hinsicht und drängend betreffen? Ich habe, wie oben ausgeführt, erhebliche Zweifel daran, dass Leben *vollständig* unter dem molekularreduktionistischen Paradigma der heutigen Biologie verstanden werden kann. Es gibt Argumente, die dem Anspruch einer allerklärenden (Evolution)Biologie deutlich entgegen stehen und es wäre wünschenswert, wenn die Wissenschaft vom Leben nicht nur zu ihren Erfolgen, sondern auch zu ihren Grenzen stehen würde. Aus diesem Grunde plädiere

¹¹ Yockey verwahrt sich allerdings dagegen, dies als Argument für einen transzendenten Designer zu werten.

ich für eine den Daten und Methoden angemessene Bescheidenheit biologischer „Welterklärung“¹² und für eine intensive Zusammenarbeit zwischen Biowissenschaften und Geisteswissenschaften. Nur in gemeinsamer Anstrengung werden die wissenschaftlichen Teildisziplinen bei der faszinierenden Aufgabe Fortschritte machen, das Leben in seiner Gesamtheit zu verstehen, soweit Leben mit wissenschaftlichen Methoden verstanden werden kann. Und nur in gemeinsamer Anstrengung werden sie den derzeitigen und künftigen Problemen unserer Gesellschaft angemessen begegnen können.

Die Bedeutung der Biowissenschaften für unsere Gesellschaft wird in Zukunft weiter steigen und Biologie muss aus diesem Grunde Pflicht- und Hauptfach in allen Schulstufen werden. Biowissenschaftliche Fachkompetenz ist unverzichtbar. Trotzdem haben Biologen als Naturwissenschaftler einen deutlich eingeschränkten Blick auf Leben und Wirklichkeit. Obwohl ich mit Begeisterung Biologie bin, hielt ich es für bedenklich, wenn eine ontologisch-naturalistisch ausgerichtete Biologie hinsichtlich gesellschaftlich relevanter Entscheidungen, welche die Anwendung biowissenschaftlicher Erkenntnisse betreffen, das alleinige letzte Wort hätte.

Referenzen

- Akerley, B. J., E. J. Rubin, V. L. Novick, K. Amaya, N. Judson & J. J. Mekalanos, (2002) A genome-scale analysis for identification of genes required for growth or survival of *Haemophilus influenzae*. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**: 966-971.
- Alberts, B., A. Johnson & J. Lewis, (2008) *Molecular Biology of the Cell*. Taylor & Francis, London.
- Almassy, R. J. & R. E. Dickerson, (1978) Pseudomonas cytochrome c551 at 2.0 Å resolution: enlargement of the cytochrome c family. *Proc Natl Acad Sci U S A* **75**: 2674-2678.
- Axe, D. D., (2004) Estimating the prevalence of protein sequences adopting functional enzyme folds. *J Mol Biol* **341**: 1295-1315.
- Axe, D. D., (2010) The Case Against a Darwinian Origin of Protein Folds. *BIO-Complexity* **2010(1):1-12**. doi:10.5048/BIO-C.2010.1
- Axe, D. D., N. W. Foster & A. R. Fersht, (1996) Active barnase variants with completely random hydrophobic cores. *Proc Natl Acad Sci U S A* **93**: 5590-5594.
- Barton, N. H., D. E. G. Briggs, J. A. Eisen, D. B. Goldstein & H. P. Patel, (2007) *Evolution*. Cold Spring Harbour Laboratory Press, New York.
- Berg, J. M., L. Stryer & J. L. Tymoczko, (2007) *Stryer Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg.
- Bershtein, S., K. Goldin & D. S. Tawfik, (2008) Intense neutral drifts yield robust and evolvable consensus proteins. *J Mol Biol* **379**: 1029-1044.
- Binder, H., (2010) Synthetische Biologie: Leben zusammenbauen? *Stud. Int. J.* **17**: 68-75.
- Binder, H., S. Scherer & P. Immig, (2006) Was ist über die Entstehung des Lebens bekannt? *Religion, Staat und Gesellschaft* **7**: 389-416.
- Bloom, J. D. & F. H. Arnold, (2009) In the light of directed evolution: pathways of adaptive protein evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106 Suppl 1**: 9995-10000.
- Bohner, H., H. Bohme & P. Boger, (1980) Reciprocal formation of plastocyanin and cytochrome c-553 and the influence of cupric ions on photosynthetic electron transport. *Biochim Biophys Acta* **592**: 103-112.
- Carlton, J. M., R. P. Hirt, J. C. Silva, A. L. Delcher, M. Schatz, Q. Zhao, J. R. Wortman, S. L. Bidwell, U. C. Alsmark, S. Besteiro, T. Sicheritz-Ponten, C. J. Noel, J. B. Dacks, P. G. Foster, C. Simillion, Y. Van de Peer, D. Miranda-Saavedra, G. J. Barton, G. D. Westrop, S. Muller, D. Dessi, P. L. Fiori, Q. Ren, I. Paulsen, H. Zhang, F. D. Bastida-Corcuera, A. Simoes-Barbosa, M. T. Brown, R. D. Hayes, M. Mukherjee, C. Y. Okumura, R. Schneider, A. J. Smith, S. Vanacova, M. Villalvazo, B. J. Haas, M. Perlea, T. V. Feldblyum, T. R. Utterback, C. L. Shu, K. Osoegawa, P. J. de Jong, I. Hrdy, L. Horvathova, Z. Zubacova, P. Dolezal, S. B. Malik, J. M. Logsdon, Jr., K. Henze, A. Gupta, C. C. Wang, R. L. Dunne, J. A. Upcroft, P. Upcroft, O. White, S. L. Salzberg, P. Tang, C. H. Chiu, Y. S. Lee, T. M. Embley, G. H. Coombs, J. C. Mottram, J. Tachezy, C. M. Fraser-Liggett & P. J. Johnson, (2007) Draft genome sequence of the sexually transmitted pathogen *Trichomonas vaginalis*. *Science* **315**: 207-212.
- Carr, P. A. & G. M. Church, (2009) Genome engineering. *Nat Biotechnol* **27**: 1151-1162.
- Carrera, J., G. Rodrigo & A. Jaramillo, (2009) Towards the automated engineering of a synthetic genome. *Mol Biosyst* **5**: 733-743.
- Culotta, E., (2009) Origins. On the origin of religion. *Science* **326**: 784-787.
- Curtis, T. P., W. T. Sloan & J. W. Scannell, (2002) Estimating prokaryotic diversity and its limits. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**: 10494-10499.
- Davidson, A. R., K. J. Lumb & R. T. Sauer, (1995) Cooperatively folded proteins in random sequence libraries. *Nat Struct Biol* **2**: 856-864.
- Dawkins, R., (2008) *Der Gotteswahn*, Ullstein, Berlin.
- Dawkins, R., (2010) *Die Schöpfungslüge*, Ullstein, Berlin.
- Denton, M. J., C. J. Marshall & M. Legge, (2002) The protein folds as platonic forms: new support for the pre-Darwinian conception of evolution by natural law. *J Theor Biol* **219**: 325-342.
- Doi, N., K. Kakukawa, Y. Oishi & H. Yanagawa, (2005) High solubility of random-sequence proteins consisting of five kinds of primitive amino acids. *Protein Eng Des Sel* **18**: 279-284.
- Forster, A. C. & G. M. Church, (2006) Towards synthesis of a minimal cell. *Mol Syst Biol* **2**: 45.
- Forsyth, R. A., R. J. Haselbeck, K. L. Ohlsen, R. T. Yamamoto, H. Xu, J. D. Trawick, D. Wall, L. Wang, V. Brown-Driver, J. M. Froelich, K. G. C. P. King, M. McCarthy, C. Malone, B. Misiner, D. Robbins, Z. Tan, Z. Y. Zhu Zy, G. Carr, D. A. Mosca, C. Zamudio, J. G. Foulkes & J. W. Zyskind, (2002) A genome-wide strategy for the identification of essential genes in *Staphylococcus aureus*. *Mol Microbiol* **43**: 1387-1400.

¹² Man könnte das auch – und das ist keineswegs respektlos gemeint – mit dem alten Sprichwort sagen: „Schuster bleib bei deinen Leisten.“

- Gallagher, L. A., E. Ramage, M. A. Jacobs, R. Kaul, M. Brittnacher & C. Manoil, (2007) A comprehensive transposon mutant library of *rancisella novicida*, a bioweapon surrogate. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**: 1009-1014.
- Galperin, M. Y., D. R. Walker & E. V. Koonin, (1998) Analogous enzymes: independent inventions in enzyme evolution. *Genome Res* **8**: 779-790.
- Gene, M., (2007) *The Design Matrix. A consilience of clues*. Arbo Vitae Press, USA.
- Gherardini, P. F., M. N. Wass, M. Helmer-Citterich & M. J. Sternberg, (2007) Convergent evolution of enzyme active sites is not a rare phenomenon. *J Mol Biol* **372**: 817-845.
- Gibson, D. G., G. A. Benders, C. Andrews-Pfannkoch, E. A. Denisova, H. Baden-Tillson, J. Zaveri, T. B. Stockwell, A. Brownley, D. W. Thomas, M. A. Algire, C. Merryman, L. Young, V. N. Noskov, J. I. Glass, J. C. Venter, C. A. Hutchison, 3rd & H. O. Smith, (2008) Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome. *Science* **319**: 1215-1220.
- Gibson, D. G., J. I. Glass, C. Lartigue, V. N. Noskov, R. Y. Chuang, M. A. Algire, G. A. Benders, M. G. Montague, L. Ma, M. M. Moodie, C. Merryman, S. Vashee, R. Krishnakumar, N. Assad-Garcia, C. Andrews-Pfannkoch, E. A. Denisova, L. Young, Z. Q. Qi, T. H. Segall-Shapiro, C. H. Calvey, P. P. Parmar, C. A. Hutchison, 3rd, H. O. Smith & J. C. Venter, (2010) Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science* **329**: 52-56.
- Gil, R., F. J. Silva, J. Pereto & A. Moya, (2004) Determination of the core of a minimal bacterial gene set. *Microbiol Mol Biol Rev* **68**: 518-537.
- Glass, J. I., N. Assad-Garcia, N. Alperovich, S. Yooseph, M. R. Lewis, M. Maruf, C. A. Hutchison, 3rd, H. O. Smith & J. C. Venter, (2006) Essential genes of a minimal bacterium. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**: 425-430.
- Glockner, G., R. Lehmann, A. Romualdi, S. Pradella, U. Schulte-Spechtel, M. Schilhabel, B. Wilske, J. Suhnel & M. Platzer, (2004) Comparative analysis of the *Borrelia garinii* genome. *Nucleic Acids Res* **32**: 6038-6046.
- Grant, A., D. Lee & C. Orengo, (2004) Progress towards mapping the universe of protein folds. *Genome Biol* **5**: 107.
- Hahn, H. J., R. McClary & C. Thim-Mabrey, (2009) Atheistischer und jüdisch-christlicher Glaube: Wie wird Naturwissenschaft geprägt? In: Norderstedt: Books on Demand GmbH.
- Hawking, S., (2010) *Der große Wurf*. Rowohlt, Reinbek.
- Hayashi, Y., T. Aita, H. Toyota, Y. Husimi, I. Urabe & T. Yomo, (2006) Experimental rugged fitness landscape in protein sequence space. *PLoS One* **1**: e96.
- Hayashi, Y., H. Sakata, Y. Makino, I. Urabe & T. Yomo, (2003) Can an arbitrary sequence evolve towards acquiring a biological function? *J Mol Evol* **56**: 162-168.
- Hecht, M. H., A. Das, A. Go, L. H. Bradley & Y. Wei, (2004) De novo proteins from designed combinatorial libraries. *Protein Sci* **13**: 1711-1723.
- Hutchison, C. A., S. N. Peterson, S. R. Gill, R. T. Cline, O. White, C. M. Fraser, H. O. Smith & J. C. Venter, (1999) Global transposon mutagenesis and a minimal *Mycoplasma* genome. *Science* **286**: 2165-2169.
- Imming, P., (2008) Lebensentstehung und Kreativität. In: Atheistischer und jüdisch-christlicher Glaube: Wie wird Naturwissenschaft geprägt? H. J. Hahn, R. McClary & C. Thim-Mabrey (eds). Norderstedt: Books on Demand GmbH, pp. 163-194.
- Janich, P., (2006) *Was ist Information?* Suhrkamp, Frankfurt.
- Junker, R., (2006) Zur Abgrenzung von Mikroevolution und Makroevolution. *Stud. Int. J.* **13**: 59-67.
- Junker, R. & S. Scherer, (2006) *Evolution, ein kritisches Lehrbuch*. Weyel Verlag, Gießen.
- Kamagata, Y. & H. Tamaki, (2005) Cultivation of uncultured fastidious microbes. *Microb. Environm.* **20**: 85-91.
- Keefe, A. D. & J. W. Szostak, (2001) Functional proteins from a random-sequence library. *Nature* **410**: 715-718.
- Kellenberger, E., (2001) Exploring the unknown. The silent revolution of microbiology. *EMBO Rep* **2**: 5-7.
- Knuth, K., H. Niesalla, C. J. Hueck & T. M. Fuchs, (2004) Large-scale identification of essential *Salmonella* genes by trapping lethal insertions. *Mol Microbiol* **51**: 1729-1744.
- Kobayashi, K., S. D. Ehrlich, A. Albertini, G. Amati, K. et al (2003) Essential *Bacillus subtilis* genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**: 4678-4683.
- Koonin, E. V., (2000) How many genes can make a cell: the minimal-gene-set concept. *Annu Rev Genomics Hum Genet* **1**: 99-116.
- Koonin, E. V., (2003) Comparative genomics, minimal gene-sets and the last universal common ancestor. *Nat Rev Microbiol* **1**: 127-136.
- Koonin, E. V., Y. I. Wolf & G. P. Karev, (2002) The structure of the protein universe and genome evolution. *Nature* **420**: 218-223.
- Krebs, J. E., E. S. Goldstein & S. T. Kilpatrick, (2008) *Lewin's Genes X*. Jones and Bartlett Publishers, Sudbury
- Lee, A. Y., P. A. Karplus, B. Ganem & J. Clardy, (1995) Atomic Structure of the Buried Catalytic Pocket of *Escherichia coli* Chorismate Mutase. *J. Am. Chem. Soc.* **117**: 3627-3628.
- Leisola, M. & O. Turunen, (2007) Protein engineering: opportunities and challenges. *Appl Microbiol Biotechnol* **75**: 1225-1232.
- Leonov, H., J. S. Mitchell & I. T. Arkin, (2003) Monte Carlo estimation of the number of possible protein folds: effects of sampling bias and folds distributions. *Proteins* **51**: 352-359.
- Liu, X., K. Fan & W. Wang, (2004) The number of protein folds and their distribution over families in nature. *Proteins* **54**: 491-499.
- Loakes, D. & P. Holliger, (2009) Darwinian chemistry: towards the synthesis of a simple cell. *Mol Biosyst* **5**: 686-694.
- Lopez de la Osa, J., D. A. Bateman, S. Ho, C. Gonzalez, A. Chakrabarty & D. V. Laurents, (2007) Getting specificity from simplicity in putative proteins from the prebiotic earth. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**: 14941-14946.
- Luisi, P. L., (2007) Chemical aspects of synthetic biology. *Chem Biodivers* **4**: 603-621.
- Lyre, H., (2002) *Informationstheorie. Eine philosophisch-naturwissenschaftliche Einführung*. W. Fink, München.
- MacBeath, G., P. Kast & D. Hilvert, (1998a) Exploring sequence constraints on an interhelical turn using in vivo selection for catalytic activity. *Protein Sci* **7**: 325-335.

- MacBeath, G., P. Kast & D. Hilvert, (1998b) Redesigning enzyme topology by directed evolution. *Science* **279**: 1958-1961.
- McCutcheon, J. P., B. R. McDonald & N. A. Moran, (2009) Origin of an alternative genetic code in the extremely small and GC-rich genome of a bacterial symbiont. *PLoS Genet* **5**: e1000565.
- Mushegian, A. R. & E. V. Koonin, (1996) A minimal gene set for cellular life derived by comparison of complete bacterial genomes. *Proc Natl Acad Sci U S A* **93**: 10268-10273.
- Nakabachi, A., A. Yamashita, H. Toh, H. Ishikawa, H. E. Dunbar, N. A. Moran & M. Hattori, (2006) The 160-kilobase genome of the bacterial endosymbiont *Carsonella*. *Science* **314**: 267.
- Orengo, C. A. & J. M. Thornton, (2005) Protein families and their evolution—a structural perspective. *Annu Rev Biochem* **74**: 867-900.
- Pal, C., B. Papp, M. J. Lercher, P. Csermely, S. G. Oliver & L. D. Hurst, (2006) Chance and necessity in the evolution of minimal metabolic networks. *Nature* **440**: 667-670.
- Pearson, H., (2006) What is a gene? *Nature* **441**: 398-401.
- Perler, D. & M. Wild, (2005) Der Geist der Tiere. Philosophische Texte zu einer aktuellen Diskussion. In: Frankfurt: Suhrkamp.
- Rao, A., G. Ram, A. K. Saini, R. Vohra, K. Kumar, Y. Singh & A. Ranganathan, (2007) Synthesis and selection of de novo proteins that bind and impede cellular functions of an essential mycobacterial protein. *Appl Environ Microbiol* **73**: 1320-1331.
- Rappe, M. S. & S. J. Giovannoni, (2003) The uncultured microbial majority. *Annu Rev Microbiol* **57**: 369-394.
- Reidhaar-Olson, J. F. & R. T. Sauer, (1990) Functionally acceptable substitutions in two alpha-helical regions of lambda repressor. *Proteins* **7**: 306-316.
- Rode, B. M., (2009) Ist Leben eine natürliche Konsequenz chemischer Evolution? In: Atheistischer und jüdisch-christlicher Glaube: Wie wird Naturwissenschaft geprägt? H. J. Hahn, R. McClary & C. Thim-Mabrey (eds). Norderstedt: Books on Demand GmbH, pp. 195ff.
- Scherer, S., (2007) Bakterielle Endosymbionten von Pflanzenläusen mit stark reduzierten Genomen. *Stud. Int. J.* **14**: 66-73.
- Scherer, S., (2008) Hypothesen zur Entstehung von Bakteriophagen-Holinen. Addendum zu Kapitel 16.6.2 <http://www.evolutionsteil-7.html>.
- Scherer, S., (2009) Makroevolution molekularer Maschinen. Konsequenzen aus den Wissenslücken evolutionsbiologischer Naturforschung. In: Atheistischer und jüdisch-christlicher Glaube: Wie wird Naturwissenschaft geprägt? H. J. Hahn, R. McClary & C. Thim-Mabrey (eds). Norderstedt: Books on Demand, pp. 95-149.
- Scherer, S., (2010) Die Entstehung des bakteriellen Rotationsmotors ist unbekannt. Addendum zu Kap 9.4. <http://www.evolutionsteil-4.html>.
- Schloss, P. D. & J. Handelsman, (2004) Status of the microbial census. *Microbiol Mol Biol Rev* **68**: 686-691.
- Schubert, H. L., R. M. Blumenthal & X. Cheng, (2003) Many paths to methyltransfer: a chronicle of convergence. *Trends Biochem Sci* **28**: 329-335.
- Seshadri, R., L. Adrian, D. E. Fouts, J. A. Eisen, A. M. Phillippy, B. A. Methe, N. L. Ward, W. C. Nelson, R. T. Deboy, H. M. Khouri, J. F. Kolonay, R. J. Dodson, S. C. Daugherty, L. M. Brinkac, S. A. Sullivan, R. Madupu, K. E. Nelson, K. H. Kang, M. Impraim, K. Tran, J. M. Robinson, H. A. Forberger, C. M. Fraser, S. H. Zinder & J. F. Heidelberg, (2005) Genome sequence of the PCE-dechlorinating bacterium *Dehalococcoides ethenogenes*. *Science* **307**: 105-108.
- Stano, P. & P. L. Luisi, (2007) Basic Questions About the Origins of Life: Proceedings of the Erice International School of Complexity. *Orig. Life Evol. Biosph.* **37**: 303-307.
- Stearns, S. C. & R. F. Hoekstra, (2005) *Evolution*. Oxford University Press, Oxford.
- Suzuki, N., N. Okai, H. Nonaka, Y. Tsuge, M. Inui & H. Yukawa, (2006) High-throughput transposon mutagenesis of *Corynebacterium glutamicum* and construction of a single-gene disruptant mutant library. *Appl Environ Microbiol* **72**: 3750-3755.
- Taylor, S. V., K. U. Walter, P. Kast & D. Hilvert, (2001) Searching sequence space for protein catalysts. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**: 10596-10601.
- The *C. elegans* Sequencing Consortium, C., (1998) Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology. *Science* **282**: 2012-2018.
- Trevors, J. T. & D. L. Abel, (2004) Chance and necessity do not explain the origin of life. *Cell Biol Int* **28**: 729-739.
- Tsuji, T., M. Onimaru & H. Yanagawa, (2001) Random multi-recombinant PCR for the construction of combinatorial protein libraries. *Nucleic Acids Res* **29**: E97.
- Vamvaca, K., M. Butz, K. U. Walter, S. V. Taylor & D. Hilvert, (2005) Simultaneous optimization of enzyme activity and quaternary structure by directed evolution. *Protein Sci* **14**: 2103-2114.
- Voland, E. & W. Scheifenhövel, eds, (2009) *The Biological Evolution of Religious Mind and Behavior*. Heidelberg: Springer.
- Wang, Z. X., (1998) A re-estimation for the total numbers of protein folds and superfamilies. *Protein Eng* **11**: 621-626.
- Whitman, W. B., D. C. Coleman & W. J. Wiebe, (1998) Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**: 6578-6583.
- Willingham, A. T. & T. R. Gingeras, (2006) TUF love for "junk" DNA. *Cell* **125**: 1215-1220.
- Wuketits, F. M., (2008) *Der freie Wille - die Evolution einer Illusion*. Hirzel, Stuttgart.
- Yockey, H. P., (2005) *Information theory, evolution, and the origin of life*. Cambridge University Press, Cambridge.

Naturwissenschaftliche Aussagen und sozial verantwortbare Entscheidungen

Teil II des Forschungssymposiums „Atheistischer und jüdisch-christlicher Glaube: Wie wird Naturwissenschaft geprägt?“ vom 31.3. - 2.4.2009 an der Universität Regensburg. Herausgegeben von Christiane Thim-Mabrey, Lis Brack-Bernsen und Daniela Täuber D Norderstedt 2010, ISBN 978-3-8423-4655-0.

Vorwort	
<i>Die Herausgeberinnen</i>	7
Zur Einführung	
<i>Christiane Thim-Mabrey</i>	9
SEMINARTEIL: NATURWISSENSCHAFTLICHE AUSSAGEN PRÜFEN	
Der Mensch als Thema der Naturwissenschaften (Lehrvortrag)	
<i>Peter Janich</i>	17
Transdisziplinäre Kommunikation als Basis von Entscheidungen (Lehrvortrag)	
<i>Christiane Thim-Mabrey</i>	43
PERSPEKTIVIERUNG NATURWISSENSCHAFTLICHER AUSSAGEN	
Ideengeschichte und methodische Entwicklungen	
<i>Hans-Rainer Duncker</i>	63
Naturwissenschaftliche Aussagen und Weltanschauung aus christlich-apologetischer Sicht	
<i>Richard McClary</i>	89
DIE STELLUNG DES MENSCHEN IM UNIVERSUM	
Zufall oder Naturgesetze?	
<i>Bernd M. Rode</i>	113
Hat die Biologie das Leben erklärt?	
<i>Siegfried Scherer</i>	133
Die Entwicklung der Menschen zu Sprach- und Kulturwesen	
<i>Hans-Rainer Duncker</i>	189
Transdisziplinäre Analysen in der Sping-School	
<i>Elisabeth Friebe/Carolin Hagl/Kristina Hartung/Antonia Knittel</i>	250
PERSPEKTIVIERUNG NATURWISSENSCHAFTLICHER AUSSAGEN	
Astronomische Keilschrifttexte aus dem alten Mesopotamien:	
<i>Lis Brack-Bernsen</i>	261
Resümee	
<i>Christiane Thim-Mabrey</i>	303
Schlusswort	
<i>Hans-Joachim Hahn</i>	309
Kurzbiographien.....	311