

Motoo Kimura und John Sanford zur Neutralen Theorie der molekularen Evolution und zur These der genetischen Entropie

Paul Natterer

Der japanische Biologe Motoo Kimura (1924–1994), der führende Evolutionsgenetiker und große alte Mann der Populationsgenetik nach dem Zweiten Weltkrieg, ist auch der Urheber der sog. Neutralen Theorie der molekularen Evolution. Das Grundbuch der Theorie ist Motoo Kimura: *The Neutral Theory of Molecular Evolution*, Cambridge 1983. Die in der Evolutionsbiologie anerkannte und ernsthaft diskutierte Theorie geht von dem Befund aus, dass die meisten Mutationen neutral sind in dem Sinne, dass sie **keinen Angriffspunkt für die natürliche Auslese** bieten. Der Akzent liegt also auf den Auswirkungen der Mutationen für die Tauglichkeit. Kimuras Schüler modifizierten die Theorie später, da sich immer stärker zeigte, dass Mutationen für das Lebewesen keinesfalls neutral oder harmlos sind, sondern nahezu alle Mutationen für den Organismus schädlich sind, und wenige relativ vorteilhaft (s.u.), auch wenn sich das meist in einem unauffälligen Spektrum bewegt.

Neutrale Mutationen im Sinne Kamuras sind nun Mutationen mit lediglich struktureller Änderung der kodierenden Aminosäuren in Genen, welche also **keine Auswirkungen auf die Genfunktionen** haben. Noch unerheblicher sind sog. stille Mutationen, wo nicht einmal eine Änderung der Aminosäuren vorliegt. Allenfalls spielt, so Kimura, die negative Selektion eine Rolle, insofern sie die meisten erheblicheren schädlichen Mutationen beseitigt.

Kimura ersetzt die darwinistische natürliche Auslese daher durch die zufällige **Gendrift** oder genetische Drift, d.h. zufällige Veränderungen der Genfrequenz im Gesamtgenbestand einer Population. Genfrequenz oder Allelfrequenz meint die relative Häufigkeit der Kopien eines Allels (Ausprägung eines Gens) in einer Population. Die Genfrequenz beschreibt m.a.W. die genetische Vielfalt einer Population. Die Genfrequenz ist der Quotient aus der Zahl der Kopien eines bestimmten Allels dividiert durch die Gesamtzahl der Kopien aller Allele, die in der Population vorhanden sind.

Solche Veränderungen wirken sich naturgemäß in kleineren Populationen stärker aus und Kimura sieht hier einen bedeutenden Faktor der Evolution von Gründerpopulationen und mittelbar damit auch für die Artbildung: Eine isolierte Zufallspopulation in einem bestimmten Gebiet verfügt nur über einen Ausschnitt der möglichen Genfrequenzen, die außerdem in einem anderen Verhältnis zueinander stehen als in der Gesamtpopulation. Die evolutionäre Weiterentwicklung dieser Population ist abhängig von diesen verschobenen Genfrequenzen. Es ist klar, dass die Neutrale Theorie insofern keine globale Theorie der Evolution vertritt, als sie keine Erklärung der Zunahme von Komplexität und von Anpassungen bietet, sondern der Schwerpunkt auf der Falsifikation der neodarwinistischen Mechanismen der Evolution (Mutation und Selektion) liegt. Es ist daher nicht überraschend, dass Ernst Mayr, der große alte Mann der neodarwinistischen

Synthese der Evolutionsbiologie, als Gegner der Neutralen Theorie *par excellence* in Erscheinung getreten ist.

Der Schüler Kimuras, Tomoko Ohta, differenzierte die Theorie weiter zur *Nearly-Neutral Theory* der Evolution. Grundlegend ist Ohta, T.: Slightly Deleterious Mutant Substitutions in Evolution. In: *Nature* 246, 11.09.1973, 96–98. *Nearly neutral* besagt, dass die meisten Mutationsereignisse auf dem molekularen Niveau nicht strikt neutral, sondern leicht negativ sind sowie einige wenige positiv. In einem begrenzten Umfang sagt diese Theorie daher auch einen Zusammenhang zwischen der Populationsgröße und der Rate der molekularen Evolution voraus: In großen Populationen wirkt die Gendrift, welche sogar leicht negative Mutationen fixieren kann, schwächer als in kleinen Populationen, so dass in großen Populationen evolutionäres Geschehen langsamer verläuft.

Das Gesagte ist der Hintergrund für die Stellungnahme John C. Sanfords, Genetiker an der Cornell University. Sanford ist ein Pionier der Gentechnik in der Pflanzenzüchtung. Zahlreiche der wichtigsten Verfahren bzw. Patente der genetischen Biotechnologie wurden von ihm entwickelt und angemeldet. Darunter auch die sog. Genkanone, die wichtigste Technik der genetischen Pflanzenzüchtung.

Sanford war selbstverständlicher und überzeugter Anhänger des Neodarwinismus. Die entgegenstehenden genetischen Befunde, welche auch Kimuras und Ohtos Neutrale oder fast neutrale Theorie der Evolution angestoßen haben, führten den eher zurückhaltenden, wenn auch erstrangigen Erfinder und Detailarbeiter Sanford zur Beschäftigung mit evolutionsbiologischen Grundlagenfragen, welche für ihn auch eine spirituelle oder religiöse Neuorientierung bedeutete. Ihren Niederschlag fand diese Beschäftigung in dem Buch John C. Sanfords: *Genetic Entropy & the Mystery of the Genome*, London 2005.

Kapitel 1 des Buches ist eine kritische Auseinandersetzung mit der Darstellung der Evolutionsmechanismen und ihrer Algorithmen bei dem bekannten Zoologen Richard Dawkins. Kapitel 2 stellt die statistische Häufigkeit und die Auswirkungen von Mutationseffekten vor. Sanford hebt hervor, dass es seiner Erfahrung nach eigentlich keine neutralen Mutationen gibt, die für das Lebewesen neutral oder harmlos sind. Nahezu alle Mutationen sind für den Organismus schädlich. Er zitiert die offiziellen Schätzungen in der genetischen Evolutionsbiologie, dass auf eine nützliche Mutation 10.000 (das ist das Minimum) bis 1.000.000 schädliche Mutationen kommen. Bei der sehr vorsichtigen und konservativen Schätzung von 1 : 10.000 bedeutet dies, dass lediglich **0,0001 % der Punktmutationen positiv** sind.

Die natürliche Auslese tilgt nun nach dem (Neo-)Darwinismus die schädlichen Mutationen und belässt und fördert die guten Mutationen. Dass dies eine Milchmädchenrechnung ist, ist der Kern von Kimuras Theorie, welche auch für Sanford Pate steht. Noch einmal die entsprechende Argumentation in der Fassung Sanfords: Die meisten Mutationen sind Punktmutationen, welche mit nur minimalen Tauglichkeitsabnahmen verbunden sind. Die Evaluation des empirischen Befundes geht dahin, dass **70 bis 80% der negativen Mutationen von der natürlichen Auslese nicht erfassbar** sind. Bei den seltenen **Punktmutationen mit einer Tauglichkeitszunahme werden sogar 99% von der natürlichen Auslese nicht erfasst**. Das heißt: Die allermeisten Mutationen sind im Blick auf die darwinistische Selektion *near-neutral* (s.o.).

Wir haben gesehen: Die seltenen Punktmutationen mit einer Tauglichkeitszunahme machen nur 0,0001 % aller Punktmutationen aus. **Und von diesen 0,0001 % werden noch einmal 99% von der natürlichen Auslese nicht erfasst und bringen somit keinen**

Wettbewerbsvorteil. Auf der anderen Seite bedeutet dies aber, dass parallel dazu die negativen Mutationen, welche 99,9999 % aller Mutationen ausmachen, und selber auch zu 70% bis 80% nicht von der Selektion erfasst und eliminiert werden (s.o.), sich so massiv und rapide im Genom akkumulieren, dass man, so Sanford, von einer **genetischen Entropie** sprechen muss. Also davon, dass im Genom fortlaufend eine Komplexitätsverringerung und ein Abbau von sinnvoller und nützlicher Information stattfindet.

Dazu kommt, dass die jüngste Genforschung zeigt, wie positive Mutationen in aller Regel keine Zufallsmutationen sind, sondern vorprogrammierte, gebahnte Änderungen des Genoms darstellen (siehe nächster Abschnitt), welche aber dennoch stets auch ihren Preis haben, der in der **Nettoabnahme der Gesamtauglichkeit gegenüber der Ausgangsform** besteht.

Sanfords Kapitel 3 bringt eine Kritik der überholten Theorie des Genmülls, wonach der größte Teil des Genoms funktionsloser evolutionärer Schrott sei, da nur 1,2 % z.B. des menschlichen Erbgutes aus klassischen Genen besteht. Eine der bahnbrechendsten Entdeckungen der letzten 10 Jahre war bekanntlich, dass der Rest kein mitgeschleppter DNS-Schrott ist, so die bisherige Annahme, sondern wahrscheinlich ein für die lokale Entwicklung von Komplexität und auch Anpassung sowie Artbildung zentrales Instrumentarium. Seine Leistungen sind die Duplikation, Umsetzung und Neukombination von Genen, aber auch die aktive Hemmung genetischer Aktivitäten durch die sog. RNS-Interferenz. Diese Prozesse sind nicht dem reinen Zufall überlassen, sondern werden vom Genom selbst organisiert. **43% des Genoms bestehen so aus kreativen Modulen im Dienst der binnen- und zwischenzellulären Wahrnehmung, Kommunikation und kreativen, aktiven Konstruktion, aber auch hochkomplexen Kontrolle und Überwachung.** Es handelt sich v.a. um sog. Mikro-RNS aus der genetischen Gattung der sog. Repeat-Sequenzen. Diese können von den Zellen selbst hergestellt und anschließend aktiv in das Genom des Zellkerns eingefügt werden = sog. reverse, umgekehrte Transkription (vgl. Bauer, J.: *Das kooperative Gen*, 2008, 40–45, 81–99, 112–119).

Kapitel 4 von *Genetic Entropy & the Mystery of the Genome* diskutiert sodann einmal die Tatsache, dass **Punktmutationen von Nukleotiden im Verbund ihres Gesamtgens selektiert** werden. Das heißt aber wiederum unter Zugrundelegung der bereits bekannten Zahlen, dass auf eine positive Punktmutation in einem Gen 10.000 negative Punktmutationen kommen, welche mitselektiert werden und sich akkumulieren. Also auch in dieser Rücksicht ist das Ergebnis eine genetische Entropie, also ein Informations- und Komplexitätsabbau, keine Komplexitätszunahme.

Andererseits diskutiert Sanford in Kapitel 4 den Befund, dass angesichts dieser Verhältnisse zufällige Umweltbedingungen viel wichtiger sind als die allgemeine genetische Tüchtigkeit. Zur Verdeutlichung des Gemeinten zitiert Sanford die in der Populationsgenetik grundgelegten Berechnungen Motoo Kimuras, welche dahin gehen, dass **phänotypische Überlegenheit nur mit 0,4% die Gesamtvererbung** beeinflusst. Alles zusammen genommen fallen also 99,99% der vorteilhaften Mutationen durch das Selektionsfilter.

Dazu kommt noch dies, so weiter Kimura: Damit ein vorteilhaft mutiertes Elter sein **positives Merkmal in einer Population etablieren** und stabilisieren kann, muss es **3,27 Millionen Nachkommen** hinterlassen, um dem Selektionsdruck Stand zu halten.

Kapitel 9 von Sanfords Monographie diskutiert schließlich die Zeitspanne, welche benötigt wird, um eine vorteilhafte Nukleotidmutation in einer Population dominant zu machen. Sanford stützt sich hier auf den Mitbegründer der Populationsgenetik J. B. S.

Haldane (1892–1964), welcher mindestens **300 Generationen ansetzt, damit sich ein genetisches Merkmal in einer Population fixieren** kann. Das bedeutet: Selbst wenn man – gegen die radikal gegenteilige empirische Sachlage – davon ausgeht, dass in einer Population nur positive Mutationen auftreten, würde es mehrere Milliarden Jahre dauern, um nur die vergleichsweise geringe genetische Differenz zwischen Schimpansen und Menschen zu überwinden. Tatsächlich stehen im neodarwinistischen Theorie-rahmen hierfür nur 8 Millionen Jahre vom Miozän bis zum Pleistozän zur Verfügung. Das Problem ist als **Haldanes Dilemma** bekannt.

Noch gar nicht erörtert wurde bisher, so Sanford, eine weitere Komplikation: Die DNS ist großenteils polyfunktional, d.h. dasselbe Gen hat mehrere Funktionen oder Aufgaben, welche durch unterschiedliche Transkriptionen o.a. differenziert werden. Man schätzt, dass mindestens 70% der menschlichen Gene polyfunktional sind. Eine positive Mutation für *eine* Funktion des Gens ist damit aber *ipso facto* eventuell oder wahrscheinlich eine negative Mutation für die *anderen* Aufgaben des Gens.

Kapitel 10 widmet Sanford der These, dass die aus allem Vorhergehenden sich ergebende globale Degeneration des Genoms – trotz lokaler Anpassungen bzw. Komplexitätszunahmen, welche ebenfalls durch eine Nettoabnahme der Gesamttauglichkeit gegenüber der ursprünglichen Lebensform bezahlt werden – unaufhaltbar ist. Dass also die empirische Faktenlage durchaus eine mutationelle Veränderung und Entwicklung des Genoms belegt, aber in **Richtung stetig zunehmender Entropie oder Komplexitätsabbaus**, und keinesfalls in Richtung positiver Evolution oder Komplexitätszunahme.

Wir halten Sanfords These aufgrund des ausgewerteten Datenmaterials und dessen mathematischen Evaluation, wofür Sanford mit einer Arbeitsgruppe eine eigene Computersimulation programmierte, für empirisch wahrscheinlich. Der Nichtexperte sollte sich jedoch vor Augen halten, dass es im Blick auf die menschliche Geschichte und Lebenswelt um sehr langsame und minimale und auch prinzipiell korrigierbare Prozesse geht. Mutationsereignisse bzw. die Mutationsrate darf eine Fehlertoleranzgrenze nicht überschreiten, da sonst die biologische Information zerfällt und die Population aufgrund zu vieler mangelhafter Mutanten ausstirbt. Deswegen verfügt jede Zelle über ein Arsenal von **Schutz-, Kontroll- und Reparaturmechanismen**. Wir haben oben bereits darauf hingewiesen, dass 43% des Genoms aus **kreativen Modulen** bestehen, welche der binnen- und zwischenzellulären Wahrnehmung, Kommunikation und kreativen, aktiven Konstruktion dienen, aber auch der hochkomplexen **Kontrolle und Überwachung des genetischen Geschehens**. Diese Mechanismen senken die Mutationshäufigkeit auf 10^{-9} bis 10^{-11} pro Nukleotid und Replikation. Die damit gegebene Präzision etwa der DNS-Synthese einer Bakterienzelle ist mit der wiederholten Texterfassung eines 1000-seitigen Buches per Tastatur zu vergleichen, wo nur 1 Tippfehler auf 200 komplette Abschriften kommt. Mittels dieser kreativen Module ist ferner, auch das wurde gezeigt, ein innovatives epigenetisches Reagieren auf neue Situationen und Fehlentwicklungen möglich, das nachträglich sogar für die Zukunft im Zellkern genetisch fixiert werden kann. Das Genom bedient sich damit derselben Methode der Aktualisierungen oder Nachbesserungen (*patches, bugfixes, servicepacks*) des genetischen Programms wie die Programmhersteller in der Informatik, um Sicherheitslücken zu schließen, Fehler zu beheben oder neue Funktionen nachzurüsten.