Hat die Evolution ein Wartezeitproblem?

Biologische Komplexität und der Gipfel des Unwahrscheinlichen

MARTIN NEUKAMM, MIKKEL RASMUSSEN & ANDREAS BEYER

Ob Bakteriengeißel, Vogelflügel oder Wirbeltierauge – das Leben strotzt nur so vor Merkmalen, deren Komplexität und Anpassungsfähigkeit uns in ihren Bann ziehen. DARWIN hatte Recht, als er bemerkte, dass sich aus einfachen Anfängen eine endlose Reihe der wundervollsten Formen entwickelt hat und noch immer entwickelt. Naturgemäß stößt diese Erkenntnis auf den Widerstand von Evolutionsgegnern. Häufig bringen sie bestimmte Versionen des sogenannten *Wartezeitproblems*[1] ins Spiel, um gegen Evolution zu argumentieren. Da es sich um einen gängigen Einwand gegen das handelt, was sie unter *Makroevolution* verstehen, wollen wir dieses Argument genauer unter die Lupe nehmen.

Was ist das Wartezeitproblem?

Die meisten Oberstufenschüler haben schon davon gehört, dass sich die Mehrzahl der Mutationen auf die Fitness ihrer Träger neutral oder schädlich auswirkt. Nur ein kleiner Prozentsatz erweist sich als unmittelbar vorteilhaft. Statistisch gesehen muss eine gewisse Zeit vergehen, bis in einer Population eine vorteilhafte Mutation auftritt und sich verbreitet. Dieser Zeitraum lässt sich als *Wartezeit* der Evolution definieren.

Das Bild wird komplizierter, wenn wir die Entstehung neuer Proteinfunktionen betrachten. Proteine müssen eine der Funktion entsprechende Molekülfaltung haben, wofür es passender Aminosäure- bzw. DNA-Sequenzen bedarf. Der Erwerb einer neuen Funktion, die eine Wechselwirkung zwischen mehreren Aminosäuren beinhaltet, erfordert daher oft mehrere spezifische Veränderungen (Aminosäureaustausche) an bestimmten Stellen des Moleküls.

Noch komplexer wird es, wenn wir uns auf Merkmale fokussieren, an denen mehrere Proteine beteiligt sind, bzw. auf Gene, die in charakteristischer Art zusammenwirken. Um solche *nichtreduzierbar komplexen* Systeme (s. Abschnitt 4.2) hervorzubringen, bedarf es einer *ganzen Serie* spezifischer Mutationen an einem oder mehreren Genen.

Wer sich mit dem Wartezeitproblem befasst, versucht abzuschätzen, wie lange es zirka dauert, bis bestimmte Proteinfunktionen, DNA-Sequenzen oder genetische Interaktionen evolvieren. Dafür braucht es Modelle, die das Entstehen und Ausbreiten von Mutationen in Populationen beschreiben. In die Berechnungen fließen Mutationsraten, Populationsgrößen, Generationendauer und Selektionskoeffizienten ein. Solche *Wartezeitmodelle* können seriös sein (z.B. BEHRENS & VINGRON 2010; NICODEME 2012). Die Modelle der Evolutionsgegner aber beruhen meist auf unrealistischen Annahmen und Parametern, die so restriktiv sind, dass sie zu völlig utopischen Einschätzungen hinsichtlich der Wartezeiten gelangen (vgl. LYNCH 2005; DURRETT & SCHMIDT 2008; TRAULSEN et al. 2025).

Wesentlich für das *Wartezeitargument* der Evolutionsgegner ist, dass den Mutationen so lange kein Selektionsvorteil gewährt wird, bis *sämtliche* der für die Funktion relevanten Mutationen eingetreten sind. Solange die neue Funktion nicht existiere, *fehle ein Selektions-Gradient*, der stetig auf eine Erhöhung der Fitness hinwirke und einen kleinschrittigen, hinreichend wahrscheinlichen Weg vorzeichne. Daher müsse die Evolution zuerst über Mutationen verlaufen, die in Bezug auf die Fitness *neutral* sind.

SANFORD et al. (2015, p. 3) behaupten:[2]

> Das Warten auf die richtige Mutation am richtigen Ort kann ein limitierender Faktor für die langfristige Evolution einer relativ kleinen Population sein. Steht eine Population vor einer bestimmten evolutionären Herausforderung, ist eine bestimmte Lösung erforderlich, und diese muss zur rechten Zeit erfolgen. Positive Selektion kann im Allgemeinen erst dann funktionieren, wenn genau die richtige(n) Mutation(en) an der (den) richtigen Stelle(n) auftritt (auftreten).

Die neutrale Evolution lässt sich als *Random Walk* in Sequenzräumen beschreiben. In diesem Bild gleicht das „Erwürfeln“ der passenden, statistisch unabhängigen Mutationen einem Lotteriespiel, in dem die Gewinnchancen umso geringer sind, je mehr definierte Mutationen für die neue Funktion benötigt werden. Rückmutationen und Gendrift würden die „richtigen“ Mutationen häufig wieder auslöschen, bevor die übrigen Mutationen aufgetreten seien. Schlimmer noch, die erforderlichen Mutationen konkurrierten mit schädlichen Mutationen um die Fixierung (BEHE & SNOKE 2004). Im Endeffekt würde die Wartezeit exponentiell mit der Zahl der benötigten Mutationen ansteigen.

BEHE & SNOKE (2004) nehmen an, dass Mutationen, die einen kompletten Funktionsverlust des betreffenden Genprodukts nach sich ziehen (*Nullmutationen*), rund 1.000-mal häufiger auftreten als die „gewünschten“ Mutationen. Dies wirkt sich in ihrem Modell (Abb. 1) äußerst ungünstig auf die Wartezeit aus. Die Autoren berechnen, dass Neofunktionalisierungs-Ereignisse, die nur zwei spezifische Aminosäureaustausche

benötigen, bei Bakterienkolonien mit 10^9 Individuen bereits $>10^8$ Generationen erfordern. Bei Wirbeltieren würde dies jeden geologischen Zeitrahmen sprengen.

SANFORD et al. (2015) wiederum versuchen die Wartezeit zu ermitteln, die erforderlich ist, „um einen einzigen DNA-Teilstrang von minimaler Länge (2–8 Nukleotide) zu erzeugen und zu fixieren“. Diese minimale Veränderung im Genom „würde lediglich eine (oder einige wenige) spezifische Aminosäuren ändern oder möglicherweise zu einer neuen spezifischen Proteinfaltung führen.“ Im Gegensatz zu BEHE & SNOKE konzentrieren sich deren Berechnungen auf die klassische Homininen-Population, aus welcher der moderne Mensch hervorging. Aufgrund der geringen Populationsgröße und der langen Generationendauer stelle sich hier das Wartezeitproblem verschärft.

SANFORD et al. geben vor, „großzügige“ Parametereinstellungen vorgenommen zu haben. Gleichwohl ermitteln sie eine Wartezeit von 4 Milliarden Jahren für die Bildung und Fixierung einer Zielsequenz von sechs Nukleotiden. Ein Target aus zwei Nukleotiden mit einer Wartezeit von ca. 84 Mio. Jahre stelle eine „vernünftige Obergrenze“ dar.

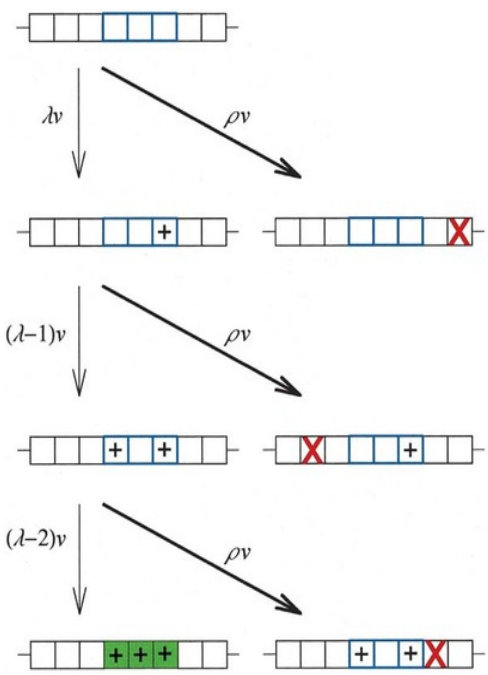

Abb. 1 Modell nach BEHE & SNOKE (2004) zur Entstehung einer neuen Proteinfunktion. Ausgangspunkt ist ein Genduplikat, das spezifische Punktmutationen erwerben muss, ohne eine Nullmutation zu erleiden, um für die „Zielfunktion“ zu kodieren. Jedes Kästchen repräsentiert eine Nukleotid-Position im Duplikat. Die blau umrandeten Kästchen symbolisieren jene Positionen, die mutieren müssen. Ein **+** kennzeichnet eine passende Mutation, **X** eine Nullmutation. Die grün markierten Kästchen stellen die Zielsequenz (das Target) dar. Hier sind alle notwendigen Mutationen erfolgt.

Die Rate der Vorwärtsmutation beträgt v mal die Zahl der Nukleotide λ, die noch mutieren müssen. Die Nullmutationsrate beträgt ρv. Bemerkenswert sind die hohe angenommene Nullmutationsrate und die Tatsache, dass die Wartezeit extrem empfindlich von dieser abhängt. Ist sie um den Faktor 10 geringer, sinkt die Wartezeit bei gleicher Populationsgröße um den Faktor 1.000.000. Wir kommen darauf noch zurück.

HÖSSJER et al. (2021) wiederum modellieren die Entstehung vorab festgelegter Bindungsstellen in der regulatorischen Region von Genen (s. Abschnitt 1.3). So müsse die Evolution eines bestimmten Erscheinungsbildes (Phänotyps), an dessen Ausprägung mehrere Gene beteiligt sind, passende Andockstellen für bestimmte Signalmo-

leküle hervorbringen. Letztere regulieren die Gene in einer für den Phänotyp charakteristischen Weise. Auch hier wirke die positive Selektion erst, wenn *sämtliche* Nukleotide an den „richtigen“ Stellen definiert verändert wurden.

Zwischenfazit: Die Evolution innovativer Merkmale sei unplausibel

So verschieden die Modelle der Evolutionsgegner sind, sie gelangen stets zum gleichen Schluss: Ein komplexes Merkmal oder System, dessen Einzelbestandteile *gemeinsam* eine neue Funktion konstituieren, könne nicht *schrittweise* über einen hinreichend wahrscheinlichen Weg aus einem Vorläufer *ohne* diese Funktion evolviert sein. Da die Selektion erst starte, wenn die (neue) Funktion gegeben ist, müsse der evolutive Weg zunächst über neutrale Mutationen führen. Neutrale Modelle führten aber meist zu extrem langen Wartezeiten. Dazu kommt, dass das Target mehrfach generiert werden muss, bevor sich die Mutation in einer Population durchsetzt.

Die Evolutionsgegner sind sich einig: Bereits die Bildung eines Targets aus 2–3 definierten Nukleotiden oder Aminosäureresten in einem Protein benötige bei höheren Wirbeltieren ≳100 Mio. Jahre. Da dies dem „abrupten“ Auftreten innovativer Merkmale im Fossilienbestand widerspricht, könne die Evolution deren Ursprung nicht erklären.

Diesem *Wartezeitargument* liegen im Wesentlichen folgende Annahmen zugrunde:

1. Die Evolution müsse „feste und vorgegebene Ziele“ erreichen (HÖSSJER et al. 2021, p. 51; ähnlich BEHE & SNOKE 2004; BEHE 2007; SANFORD et al. 2015).
2. Brauchbare Ziele im Suchraum aller möglichen DNA- oder Proteinsequenzen seien außerordentlich selten (AXE 2004).
3. Um eines der vorgegebenen Ziele zu erreichen, seien „multiple genetische Veränderungen“, das heißt, mehrere „koordinierte Mutationen“ an bestimmten Stellen der DNA, erforderlich (HÖSSJER et al. 2021, p. 4).
4. Positive Selektion starte erst, wenn das „Ziel“ erreicht sei. *Einzelne* Mutationen würden nicht durch positive Selektion stabilisiert und konkurrierten mit Nullmutationen um die Fixierung (BEHE & SNOKE 2004, p. 2652).
5. Die Mutationen müssten sich einzeln nacheinander (*seriell*) durchsetzen. HÖSSJER et al. (2021) behaupten zudem, dass die „Rekombination zwischen zwei elterlichen regulatorischen Sequenzen ignoriert werden kann“ (p. 51).

In diesem Beitrag analysieren wir das hier skizzierte Wartezeitargument und den wissenschaftlichen Wert der in der Aufzählung zitierten Arbeiten. Es ist erforderlich, die Gültigkeit der Annahmen, die dem Wartezeitargument zugrunde liegen, genau zu prüfen.

1. Annahme: Evolution müsse „feste, vorgegebene Ziele“ erreichen

Nehmen wir an, die Arzneimittelresistenz eines Parasiten beruhe auf dem spezifischen Austausch von vier Aminosäuren an definierten Stellen einer Proteinkette. Ein solches Ereignis bezeichnet der Intelligent-Design-Befürworter Michael BEHE (2007) als „*doppelten* Chloroquin-Komplexitätscluster [CCC]“. CCC steht für eine bestimmte Doppelmutation, auf der die Resistenz bestimmter Malaria-Erreger (Plasmodien) gegen das Medikament Chloroquin beruht.

BEHE (2007, p. 57) gibt an, dass unter etwa 10^{20} dieser Einzeller die charakteristische Doppelmutation statistisch einmal auftritt. Vorausgesetzt, diese Kalkulation sei richtig (s. allerdings DURRETT & SCHMIDT 2008), dann wären für einen *doppelten* CCC mit *vier* spezifische Aminosäureänderungen $\sim 10^{40}$ Zellen erforderlich. BEHE (2007) fügt hinzu:

> Wenn diese Zahl während der gesamten mehrere Milliarden Jahre währenden Geschichte der Welt gleichgeblieben wäre, dann hätte es im Laufe der Geschichte etwas weniger als 10^{40} Zellen gegeben, etwas weniger, als wir für einen doppelten CCC erwarten würden. (p. 63)

In einem Wort: **Die *Apriori*-Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Resistenz, die auf vier spezifischen Veränderungen an einem Protein beruhte, wäre faktisch Null.** Vorausgesetzt, wir sprechen von Plasmodien, dann würde die Wartezeit für ein solches Ereignis das Alter der Erde übersteigen. Doch sagt das überhaupt etwas Substanzielles über die Möglichkeiten und Grenzen der darwinschen Evolution aus?[3]

1.1 Das Problem mit den Wahrscheinlichkeiten

Stellen wir uns ein paar Freunde vor, die an einem Tisch sitzen und Karten spielen. Einer der Spieler notiert die Reihenfolge, in der die Karten ausgeteilt werden. Dann wird die Wahrscheinlichkeit berechnet, dass die Karten in *genau dieser* Reihenfolge erscheinen. Die Wahrscheinlichkeit entpuppt sich als so gering, dass die Freunde seit Anbeginn des Universums hätten Karten spielen können, ohne je wieder dieselbe Kartenfolge zu erhalten (KITCHER 2007, p. 93). Die Wartezeit dieser Folge liegt also weit über dem Alter des Universums. Trotzdem sind die Karten in genau dieser Reihenfolge erschienen!

Der Grund ist, dass dieser astronomisch unwahrscheinlichen Kartenfolge unzählige alternative Folgen gegenüberstehen, die stattdessen hätten eintreten können. *Apriori*-Wahrscheinlichkeiten und daraus abgeleitete Wartezeiten sagen folglich nichts über Ereignisse aus, die bereits eingetreten sind – jedes zufällige Ereignis lässt sich *im Nachhinein* beliebig unwahrscheinlich machen (MAHNER 1986, p. 50).

Kritiker wenden üblicherweise ein, dass solche Vergleiche hinken: Jede nur denkbare Kartenabfolge lässt die Spieler ihr Kartenspiel fortsetzen. Dagegen sei, aufgrund der mutmaßlichen Seltenheit der funktionalen Sequenzen im Suchraum, nur ein Bruchteil aller Mutationen „erlaubt“. Allerdings müsste man exakt wissen, *wie groß* dieser Bruchteil ist, um vernünftig mit Wartezeiten gegen die Evolution zu argumentieren.

Wie wir noch sehen werden, legen die Daten nahe, dass er um astronomische Faktoren größer ist, als die Anti-Evolutionisten behaupten. Die genaue Größenordnung ist jedoch in den meisten Fällen unbekannt, und genau hier beginnen die Probleme:

> Ein mathematisches Argument gegen die Evolution erfordert eine detaillierte Kenntnis sowohl der probabilistischen als auch der geometrischen Strukturen des Proteinraums (oder möglicherweise des Genotypraums, je nach Kontext). Dieses Wissen fehlt in praktischen Situationen immer. (ROSENHOUSE 2022, p. 160)

1.2 Viele Wege führen nach Rom – und noch mehr Gässchen ans „Ziel“

SANFORD et al. (2015, p. 3) setzen voraus, dass eine „bestimmte [!] Lösung erforderlich“ sei, wenn „eine Population vor einer bestimmten evolutiven Herausforderung steht“. Nehmen wir also *pro forma* einmal an, dass der oben exemplarisch angeführte Parasit *tatsächlich* auf eine bestimmte Medikamentenresistenz „warten“ musste.

Aber selbst unter dieser Annahme brauchte die Evolution kein „festes, vorgegebenes Ziel“ zu erreichen. In Wahrheit standen ihr zahlreiche alternative Routen offen, um die „gewünschte“ Resistenz zu realisieren. Um nur einige Beispiele zu nennen:

1. Ein Enzym modifiziert das Medikament so, dass es keine Wirkung mehr entfaltet.
2. Ein Enzym baut das Medikament ab.
3. Ein Molekül (z.B. Protein oder RNA) bindet und hemmt das Medikament.
4. Der Zielrezeptor verändert sich so, dass das Medikament nicht mehr andockt.
5. Ein Molekül hemmt kompetitiv die Wirkung des Medikaments.
6. Das Medikament wird aktiv aus der Zelle transportiert.
7. Der Transporter, der das Medikament in die Zelle befördert, wird verändert.
8. Wenn das Medikament eine bestimmte Wirkung auf eine Signalkaskade hat, wird die Wirkung durch Hochregulierung eines Antagonisten kompensiert.

Jede dieser Routen kann evolutionär wiederum auf vielen, ganz verschiedenen Wegen erschlossen werden. Betrachten wir die enzymatische Route, so kann ein Medikament z.B. durch Hydrolyse, Phosphorylierung, Methylierung, Farnesylierung, Acetylierung

usw. unwirksam gemacht werden. Jeder dieser Wege kann wieder durch Myriaden von Enzymen mit unterschiedlicher Struktur und Sequenz beschritten werden (Abb. 2).

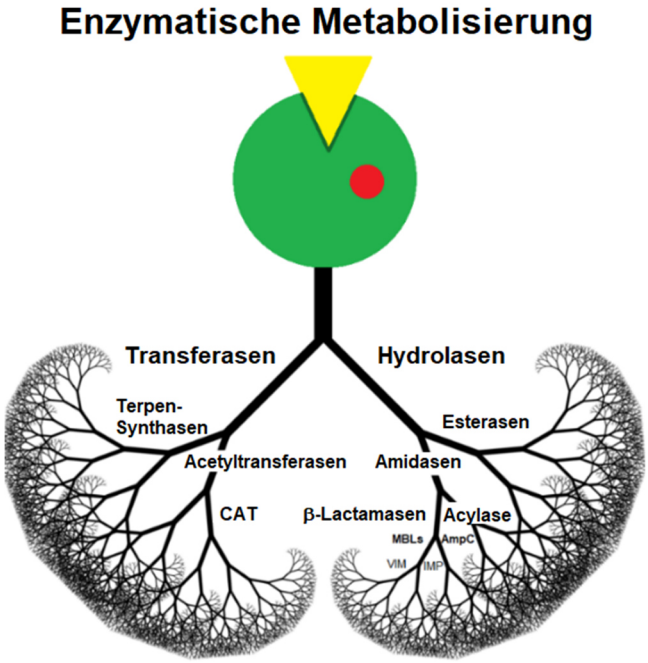

Abb. 2 Das expandierende Universum der Enzyme, die eine Inaktivierung von Antibiotika bewirken können. Beginnend mit den Enzymklassen der Transferasen und Hydrolasen vervielfacht sich die Anzahl geeigneter Enzyme bis auf die Ebene der Proteinsequenz dramatisch. Die Evolution ist somit nicht auf vorab festgelegte Protein- oder DNA-Sequenzen angewiesen, noch nicht einmal auf bestimmte Strukturen. Der Grund ist, dass eine große Zahl alternativer Enzyme und Myriaden unterschiedlicher Sequenzen die gleiche Wirkung entfalten. Zudem ist der enzymatische Weg nur einer von vielen Wegen, die die Antibiotikaresistenz vermitteln. Eigenes Werk.

Beispielsweise sind β-Lactamasen, die Antibiotika wie etwa Penicillin spalten, in mehreren unterschiedlichen Strukturfamilien vorhanden. Etliche darunter weisen keine signifikante Ähnlichkeit miteinander auf (BUSH 2018). Und jedes Protein, das einen dieser Wege ausmacht, kann eine enorme Variabilität aufweisen.

HECHT et al. (1990) zeigten, **dass die meisten Aminosäuren in einem Protein durch andere Aminosäuren gleicher Polarität ersetzt werden können** und dabei ihre Proteinfaltung beibehalten. Dies erweitert das Spektrum der Möglichkeiten außerordentlich. Die von SANFORD et al. (2015) u.a. erstellten Simulationen, die sich auf vorab festgelegte DNA-Teilsequenzen fokussieren, sind daher völlig bedeutungslos.

1.3 Spezifische Cis-Elemente evolvieren rasch und sind variabel

HÖSSJER et al. (2021) modellieren die koordinierte Veränderung der Aktivität einer variablen Anzahl von Genen, wodurch jeweils ein bestimmter Phänotyp entstehen soll. Die Genaktivität wird mithilfe von Signalmolekülen reguliert, die man *Transkriptionsfaktoren* (TF) nennt. TF sind Proteine, die an die passenden regulatorischen Abschnitte (z.B. *Enhancer*) von Genen binden und so deren Aktivität (ggf. zellspezifisch) steuern. Das Enhancer-Bindemotiv ist meist 4–12 Nukleotide (*bp*) lang (JOLMA et al. 2013). Sobald das TF „sein“ Bindemotiv erkennt und andockt, wird das Ablesen des Gens eingeleitet (Abb. 3), sofern dies nicht von Inhibitoren verhindert wird. Die Bindungsstärke bzw. Bindungswahrscheinlichkeit kann stark variieren. Durch den Grad der

Bindungsstärke bestimmen die Enhancer oft, welches Gen in welchem Gewebe zu welcher Zeit in welchem Maß aktiv ist. Bindungsstellen für spezifische Proteine, die eine wichtige Rolle bei der Genregulation spielen, werden *Cis-Elemente* genannt.

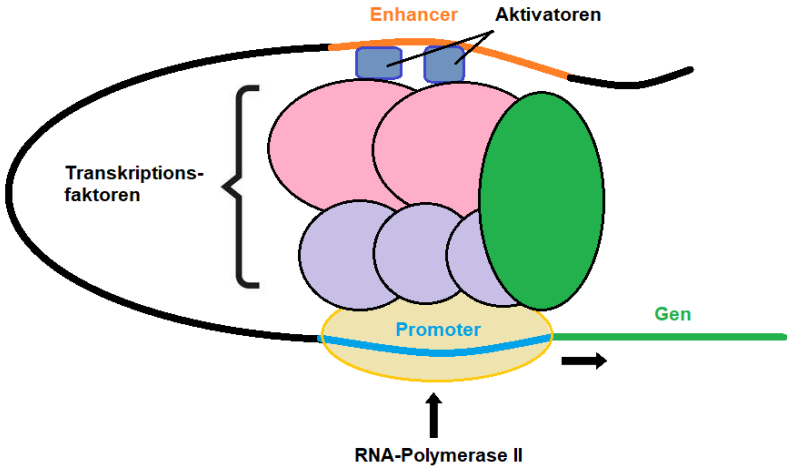

Abb. 3 Schematische Darstellung eines Gens mit regulatorischer Sequenz. Letztere enthält den Promotor (blau) und einen zugehörigen *Enhancer* (orangefarben), der das „Ablesen" des Gens ankurbelt. Dies geschieht, sobald spezielle Aktivator-Proteine bzw. Transkriptionsfaktoren „ihren" Enhancer „erkennen" und an diesen binden. Dieser Proteinkomplex koppelt wiederum an die RNA-Polymerase (gelb), die an die Promotorregion des Gens andockt. Erst dieser Komplex aktiviert die Polymerase, sodass die Transkription des Gens ablaufen kann. Kurz: Promotor und Enhancer verfügen über Bindungsstellen für Transkriptionsfaktoren und spielen eine wichtige Rolle bei der Genregulation; sie werden *Cis-Elemente* genannt.

HÖSSJER et al. gehen nun der Frage nach, wie lange es zirka dauert, bis bestimmte, *vorgegebene* TF-Bindungsstellen (*Cis-Sequenzen*) in den regulatorischen Regionen entstehen. Diese sollen das Zusammenspiel der Gene bzw. das Expressionsmuster derart ändern, dass ein bestimmter Phänotyp entsteht. Sie postulieren, dass mehrere (etwa fünf) koordinierte Mutationen in einer 1.000 Nukleotide langen Enhancer- oder Promotorregion nötig seien, um ein bestimmtes Target entstehen zu lassen.

Da die Einzelmutationen mutmaßlich keine Fitnessvorteile bringen, solange das Bindemotiv nicht existiert, charakterisieren die Autoren den Weg zum Target als *Random Walk*. Unter der Annahme, dass passende TF-Bindungsstellen in allen der an einem Phänotyp beteiligten Gene auftreten müssen, wird die Bildung der entsprechenden Phänotypen so beliebig unwahrscheinlich gerechnet.

Die Autorengruppe lässt dabei eine Reihe wichtiger Aspekte unberücksichtigt:

1) Die Entstehung des Targets ist kein reiner *Random Walk*, da die Fitnesslandschaft des Bindemotivs von der Bindungswahrscheinlichkeit des TFs abhängt (GERLAND & HWA 2002). Die Bindungswahrscheinlichkeit wiederum korreliert mit

der Abweichung (*Hamming-Distanz*) von der optimalen Ziel- bzw. Konsens-Sequenz (BERG, WILLMANN & LÄSSIG 2004). Anders formuliert, die Fitness kann mit jeder Punktmutation steigen, mit der sich die Bindungsstelle der Konsenssequenz annähert. Daher ist eine adaptive Evolution der Targets möglich, auch wenn es anfangs eine neutrale Wartezeit geben kann (BERG, WILLMANN & LÄSSIG 2004).

2) Bei *Enhancern* kann der Abstand des Targets zum Promotor gewaltig sein. Abstände von 10^4 bis 10^6 Nukleotiden sind keine Seltenheit (LYNCH 2007). Unter dieser Voraussetzung ist die Bildung spezifischer TF-Bindungsstellen wesentlich wahrscheinlicher als bei 1.000 Nukleotiden. Tatsächlich kommt *jedes beliebige* 8bp-Target in einer 10^6 Nukleotide langen Sequenz statistisch bereits in 16-facher Kopie vor (DURRETT & SCHMIDT 2008).

3) Nicht alle Targets gleicher Länge haben die gleiche *Apriori*-Wahrscheinlichkeit. Die regulatorischen Regionen der DNA zeichnen sich aufgrund ihres Reichtums an methylierten Cytosin-Guanin-Stellen („CpG-Inseln“) durch eine hohe Mutationsrate aus. Dabei bilden sich bevorzugt TG-Dinukleotide. In der Konsequenz bilden sich z.B. einige 6-Mere deutlich rascher als manche 5-Mere (BEHRENS & VINGRON 2010).

4) Es braucht nicht „die“ (*spezifischen*) Transkriptionsfaktoren, um einen bestimmten Phänotyp zu erzeugen. *Viele unterschiedliche* TFs, Inhibitoren, Co-Faktoren usw. haben (genübergreifend) komplementierende Effekte, entfalten also die gleiche oder eine ähnliche Wirkung (SCHMID et al. 2010; DANISMAN et al. 2013; WU & LAI 2015).

5) Erwartungsgemäß werden Sequenzen, deren Entstehung am wahrscheinlichsten ist, auch am häufigsten als TF-Bindestellen genutzt (BEHRENS & VINGRON 2010). Daraus lässt sich schließen, dass die Evolution weniger auf im Voraus festgelegte Targets wartet als aus dem vorhandenen DNA-Material solche Sequenzen auswählt, die sich als TF-Bindestellen für brauchbare neue Phänotypen eignen.

6) Es gibt keinen Grund zu postulieren, dass die Evolution auf *vorab festgelegte* Cis-Sequenzen in *definierten* Genen warten müsse. Es zählt die Wartezeit, bis die Evolution *irgendwelche* vorteilhaften Cis-Sequenzen in *beliebigen* Genen für *irgendeinen* geeigneten Phänotyp erzeugt (DURRETT & SCHMIDT 2007, p. 19). Bei 23.000 Genen und 1.400 TFs könnten sich in einer Million Jahre Hunderte neue TF-Bindestellen in kleinen Homininen-Populationen etablieren – genug, um die Unterschiede zwischen Mensch und Schimpanse zu erklären (DURRETT & SCHMIDT 2007, p. 19).

In höheren Wirbeltieren zirkulieren tausende Proteine, RNA-Moleküle und andere potenzielle Signalgeber. Sie können auf verschiedenen Ebenen der Individualentwicklung als Signalfaktoren, Co-Faktoren, Inhibitoren usw. wirken. Fast jede Veränderung der

Struktur bzw. Konzentration eines der Moleküle kann die Interaktion der Gene beeinflussen. Da die Gesamtheit potenziell vorteilhafter Mutationen, Cis-Sequenzen, Genwechselwirkungen und sonstiger Bedingungen, die vorteilhafte Phänotypen zulassen, unbekannt ist, sind seriöse probabilistische Argumente gegen Evolution nicht in Sicht.

1.4 Überraschend schnelle Rekrutierung von Genen

Knock-out-Experimente belegen nicht nur, dass Neofunktionalisierungen erstaunlich rasch erfolgen können. Sie zeigen auch, dass sich *verschiedene* Gene mit ganz *unterschiedlichen* Sequenzen für *ein und dieselbe* Funktion rekrutieren lassen.

Ein eindrucksvolles Beispiel schildern ZRZAVÝ et al. (2024, p. 443):

> Als ein geißelfreier Stamm von *Pseudomonas fluorescens* erzeugt wurde (durch Entfernen des wichtigen regulatorischen Gens *fleQ*), konnte eine anschließende Selektion auf Motilität die verlorenen Geißeln überraschenderweise wiederherstellen. Das *ntrC*-Gen, das mit dem verlorenen *fleQ*-Gen entfernt verwandt ist und ursprünglich an der Stickstoffaufnahme beteiligt war, wurde hierfür rekrutiert. Das Ganze dauerte 96 h und zeigt, dass die Entstehung bakterieller Geißeln gar nicht so unwahrscheinlich und außergewöhnlich ist...

Fazit: Die Evolution wartet nicht auf *bestimmte Ziele*; sie wartet nicht einmal auf bestimmte *Funktionen*. Ihr einziges „Ziel“ sind Phänotypen mit beliebiger (nützlicher) Funktion, die durch unzählige genetische Kombinationen realisierbar sind.

2. Annahme: die astronomische Seltenheit funktionaler Sequenzen

Die Proponenten des Wartezeitproblems im hier diskutierten Sinn behaupten, funktionale DNA- oder Aminosäure-Sequenzen seien im „Suchraum“ der theoretisch möglichen Sequenzen astronomisch selten.

2.1 Das dunkle Proteinuniversum des Douglas AXE (2004)

Einer, der in diesem Zusammenhang prominent zitiert wird, ist der Biochemiker Douglas AXE. Er veröffentlichte einen Artikel über ein 155 Aminosäuren langes Enzym aus der Familie der Serin-β-Lactamasen (AXE 2004). Darin stellt AXE eine Reihe von Experimenten mit einer Variante der TEM-1-β-Lactamase vor. Dieses Enzym zählt zu den Penicillinasen und ist für medizinisch relevante Antibiotika-Resistenzen verantwortlich. Heute ist es bei 90 % der Ampicillin-resistenten *Escherichia-coli*-Stämme vorhanden.

AXE erzeugte Sammlungen (eine sog. *Bibliothek*) zufälliger Varianten der großen TEM-1-Proteindomäne. Darin ermittelte er die Zahl der Mutanten, die ein gewisses Maß an Enzym-Aktivität beibehielten. Dabei fand er nur wenige Sequenzen, die in der Lage

waren, die Serin-β-Lactamase-Faltung anzunehmen. AXE schloss, dass Proteine, die eine bestimmte funktionelle Faltung annehmen, im Sequenzraum mit der erstaunlich geringen Häufigkeit von nur etwa 10^{-77} vertreten seien. Diese Wahrscheinlichkeit ist so gering, dass eine Evolution von Funktionsproteinen aussichtslos erscheint (Abb. 4).

Abb. 4 Die von AXE (2004) geschätzte Wahrscheinlichkeit, ein Protein mit einer bestimmten Funktion im Suchraum zu finden, ist lächerlich winzig. Eine Wahrscheinlichkeit von 10^{-77} ist so, als hätte jemand im gesamten beobachtbaren Universum ein paar hundert Atome versteckt, von denen wir auf Anhieb eines „herauspicken" müssten. Die Chance, in diesem kosmischen Lotteriespiel einen Zufallstreffer zu landen, wäre *de facto* gleich null. Sie wäre selbst dann null, wenn wir die „Ziehung" in jeder Sekunde seit dem Urknall Trillionen Mal wiederholt hätten.

AXEs Mutagenese-Experimente haben jedoch mehrere Haken: Erstens wählte er als Referenzsequenz nicht die native TEM-1-β-Lactamase, sondern eine temperaturempfindliche Variante, die bereits bei 37°C inaktiv ist. Die Wahl der Referenzsequenz hat aber einen entscheidenden Einfluss auf die Topologie der Fitnesslandschaft: Je empfindlicher ein Protein auf Mutationen reagiert, desto weniger Variationen toleriert es. Daraus folgt, dass sich die Gesamtzahl funktionaler Domänen und Strukturmotive im Sequenzraum drastisch verringert (HUNT 2007). Bildlich gesprochen erforschte AXE nur einen kleinen, schmalen Hügel in der Fitnesslandschaft, die den hohen, breiten Gipfeln des Fitnessgebirges wirksamer Penicillinasen vorgelagert sind (Abb. 5).

AXE & GAUGER (2015) analysierten einige TEM-1-Varianten, die AXE (2004) verwendete. Sie gaben die Bereiche der minimalen Hemmkonzentrationen (MICs) für *E. coli* an, die auf Ampicillin wuchsen. Dabei überschnitten sich die MICs für Plasmide, welche die schwach aktive TEM-1-Variante exprimierten, mit denen für Plasmide, die Negativkontrollen enthielten. Damit sind wir beim zweiten Einwand: Offensichtlich konnte AXE (2004) nicht sauber zwischen einer schwach aktiven TEM-1-Variante, Mutanten mit geringerer Aktivität und Mutanten ohne Aktivität unterscheiden.

Drittens: Selbst, *wenn* eine bestimmte Struktur nur mit einer Häufigkeit von 10^{-77} im Proteinsequenzraum vorkäme, folgte daraus nicht, dass sich diese Struktur nicht aus einer verwandten Proteinfamilie entwickelt haben könne. Es gibt Belege dafür, dass sich die Serin-β-Lactamasen durch Duplikation und Divergenz aus DD-Peptidasen, also aus einer anderen Enzymfamilie entwickelten (HALL & BARLOW 2004).

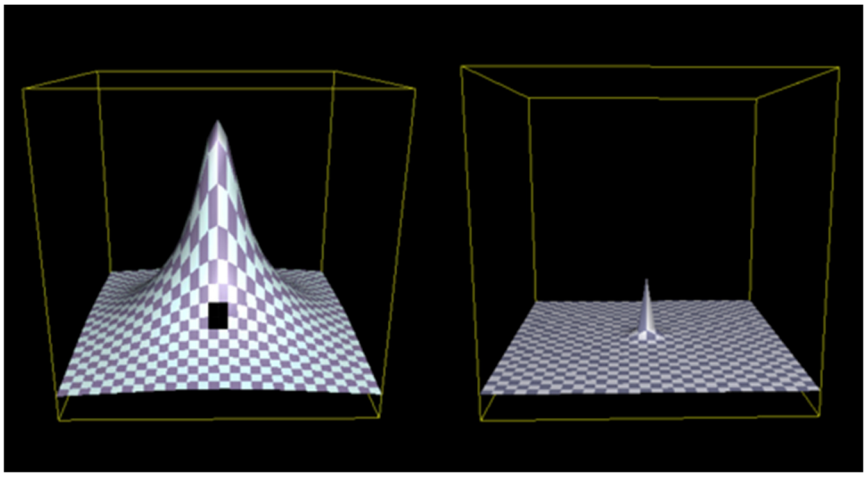

Abb. 5 Oben links: Fitnesslandschaft von Aminosäuresequenzen mit gleicher Funktion. Jeder Punkt in X- und Y-Richtung repräsentiert eine andere Sequenz, d.h. eine andere Proteinvariante. In Z-Richtung ist die Aktivität der Proteinvarianten aufgetragen. Je breiter der Berg an der Basis ist und je flacher die Flanken, desto größer ist die Zahl funktionsgleicher Sequenzen und desto leichter kann die Funktion im Sequenzraum durch Zufall „gefunden“ werden. AXE beschränkte den Suchbereich auf einen kleinen Bereich am Fuße des Bergs (schwarzes Rechteck).

Oben rechts: Da sich Axe gezielt für eine temperaturempfindliche Variante als Referenz entschied, die sehr empfindlich auf Mutationen reagiert, veränderte er die Topologie der Fitnesslandschaft enorm zu Ungunsten der Evolution. Seine funktionalen TEM-1-Varianten repräsentieren nur einen winzigen Hügel mit sehr steilen Flanken. Dies macht es außerordentlich schwer, den Hügel durch Zufallsprozesse zu „finden“. Quelle: HUNT (2007).

Tatsächlich ist die Darstellung (Abb. 5) unzulässig vereinfacht. In der Natur besteht die Fitnesslandschaft nicht nur aus einem, sondern aus vielen Hügeln in einem n-dimensionalen Raum. Diese sind teilweise miteinander verbunden und durchdringen sich sozusagen (Abb. 6). Metaphorisch gesprochen kann sich die Evolution (z.B. durch *Funktionswechsel*) schrittweise von einer Bergflanke zur nächsten „vorarbeiten“, ohne die „Zielfunktion“ auf Anhieb „finden“ zu müssen. Näheres dazu in Abschnitt 4.2.

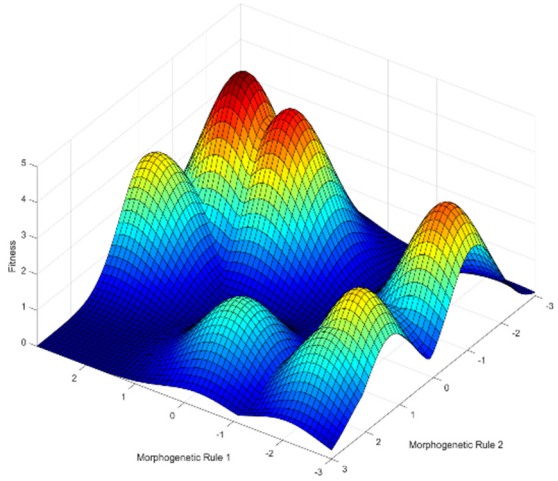

Abb. 6 Fitnesslandschaft mit mehreren lokalen Optima („Hügeln“). Eigene Illustration.

In einem Wort, AXEs Experimente und Interpretationen sind für die Proteinevolution völlig belanglos. Gibt es überhaupt brauchbare Experimente, um die Plausibilität der Entstehung funktionaler Gene bzw. Proteine abzuschätzen?

2.2 Gabriel RAWCLIFFE (2019) bringt Licht ins Dunkel

Der Doktorand Gabriel RAWCLIFFE (2019) ersann ein instruktives Experiment, um zu untersuchen, ob sich durch zufälliges Kombinieren von Teilen bestehender Gene neue funktionelle Proteine bilden können. Zu diesem Zweck bediente er sich 107 gentechnisch veränderter Stämme von *E. coli*. Jeder Stamm trug eine andere Mutation, die ihm die Fähigkeit raubte, jeweils eine bestimmte für das Wachstum und die Zellteilung essenzielle organische Verbindung herzustellen.

RAWCLIFFE erstellte und durchforstete eine Bibliothek aus 1,65 Millionen Hybridgenen, die aus zufälligen Fragmenten bestehender Gene erzeugt wurden. Diese schleuste er in die gentechnisch veränderten Bakterien ein um zu testen, ob sich darunter welche befanden, die einen oder mehrere genetische Defekte der 107 dysfunktionalen Mutantengene kompensieren (im Fachjargon: *komplementieren*) konnten (Abb. 7).

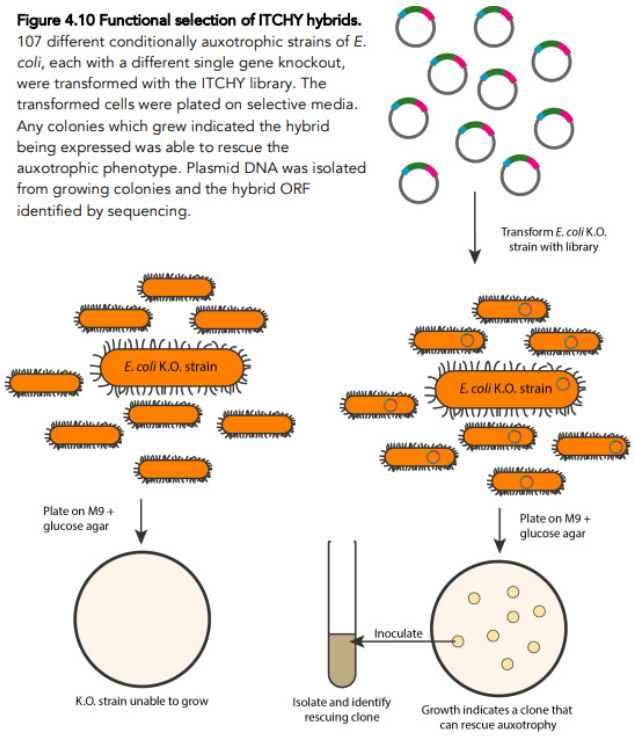

Abb. 7 Die Kreise mit den farbigen Segmenten symbolisieren DNA-Plasmide, die Hybridgene (aus zwei unterschiedlichen Fragmenten: grün und rot dargestellt) tragen. Sie wurden in die gentechnisch veränderten, defizienten *E. coli*-Bakterien eingeschleust. Anschließend übertrug RAWCLIFFE die transformierten Bakterien in Petrischalen, um zu testen, ob einige davon in der Lage waren, mithilfe der Hybridgene zu wachsen und sich zu teilen. Wo dies der Fall war, entstand eine Bakterienkolonie auf der Petrischale, die RAWCLIFFE für weitere gentechnische Untersuchungen heranzog. Links ist ein Kontrollexperiment (die sog. Negativ-Kontrolle) mit den gleichen Bakterienstämmen abgebildet, jedoch ohne die Plasmid-DNA. Quelle: RAWCLIFFE (2019).

Tatsächlich befanden sich unter den 1,65 Millionen zufällig erstellten Hybriden gleich sechs funktionale Gene, die jeweils einen der 107 Stämme komplementierten, also die defekte Funktion ersetzten. Nur in einem der sechs Fälle fand sich ein Teil des ursprünglich ausgeschalteten Gens auch in dem Hybridgen wieder. Interessanterweise

handelte es sich bei diesem Kompensationsgen um keine intakte Version des ursprünglich ausgeschalteten Gens, sondern um ein kleineres Fragment (!) desselben. Gleichwohl konnte es die ursprüngliche Funktion wiederherstellen.

5 von 1,65 Millionen zufällig gemischten Proteinen erfüllten also jeweils eine von 107 vorgegebenen Funktionen und halfen, Douglas AXEs kosmischen Jackpot zu knacken. Es ergab sich somit eine „Erfolgsrate“ von 2,8 x 10^{-8} für jede der Funktionen statt der astronomisch geringen Wahrscheinlichkeit von 10^{-77}.

Die Evolution muss übrigens nicht jedes Mal völlig von neuem (*de novo*) Protein-Strukturbausteine erfinden. Seit dem Auftreten der Bakterien kombiniert sie im Wesentlichen verschiedene Proteindomänen und Strukturmotive neu, wie in einer Art Lego-Baukasten. So werden die funktionellen Faltungen von 55.000 katalogisierten Proteinen durch lediglich 80 Domänentypen erzeugt, wobei drei Domänentypen sogar rund ein Drittel der Proteinfaltungen ausmachen (KOONIN & GALPERIN 2003, Kap. 8).

2.3 Von der *In-vitro*-Evolution zur Evolutionären Biotechnologie

Um zu prüfen, ob sich Biomoleküle mit definierten Funktionen auch *de novo* bilden können, erzeugten KEEFE & SZOSTAK (2001) ein Ensemble aus ~10^{12} vollständig randomisierten (zufälligen) Proteinen. Mit bestimmten Selektions-Techniken identifizierten sie darin Moleküle, welche die Eigenschaft besaßen, ATP-Moleküle zu binden. Nach acht Zyklen der Selektion, Vervielfältigung und Mutagenese konnten die Forscher vier Proteinfamilien mit der gewünschten Funktion isolieren. Interessanterweise identifizierten sie auch ein in der Natur häufig vorkommendes Strukturmotiv namens *Zinkfinger*.

Mit einer Wahrscheinlichkeit von ~10^{-11} bestätigt das Experiment, dass auch eine *De-novo*-Evolution von Biomolekülen mit **vorab „festgelegten“ Zielfunktionen** möglich ist. Aktuelle Techniken, die das Screening von Zufallsketten mit bis zu 100 Gliedern ermöglichen, bestätigen diese Größenordnung. Sofern nicht extrem komplexe Strukturen benötigt werden, liefern sie „Erfolgsraten“ von ~10^{-10} bis 10^{-15}, um Biopolymere mit *bestimmten* Funktionen zu finden (vgl. HUNT 2007; POBANZ & LUPTÁK 2016; BROWN et al. 2024).

Der erste, der erkannte, dass evolutionäre Algorithmen eine solide Grundlage für die Entwicklung neuer Wirkstoffe bilden, war der Chemiker und Nobelpreisträger Manfred EIGEN. Er gründete einen neuen Zweig der Biotechnologie-Branche, die *Evolutionäre Biotechnologie*. Sie nutzt vollständig oder teilweise randomisierte RNA-Bibliotheken, um durch ***In-vitro*-Evolution** (SELEX) maßgeschneiderte Moleküle mit bestimmen funktionalen Eigenschaften (Ribozyme und Aptamere) zu bilden. Aus dem Zufallsgemisch werden Moleküle selektiert, die rudimentär die gewünschte Funktion erfüllen.

Dann werden diese vervielfältigt und erneut der Variation unterzogen. Dieser Zyklus wird so oft durchlaufen, bis das optimierte Produkt vorliegt (Abb. 8).

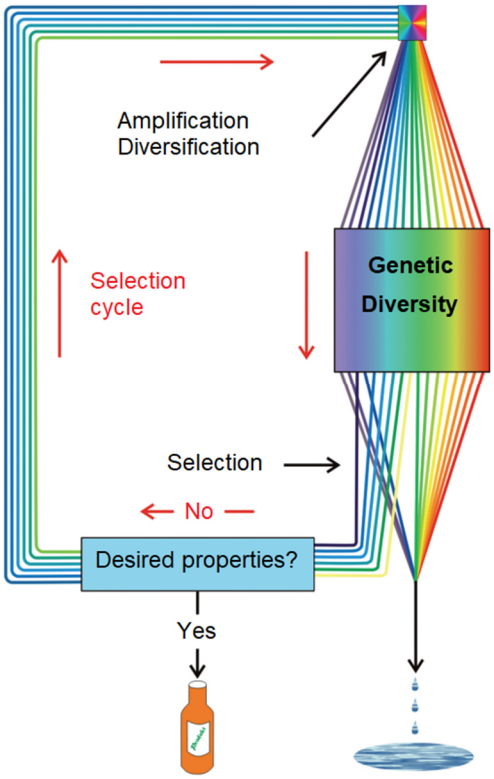

Abb. 8 Die Evolution von Molekülen folgt dem in dieser Abbildung dargestellten allgemeinen Protokoll. Es erfüllt die Voraussetzungen der darwinschen Evolution: Vermehrung mit Vererbung, Variation und Selektion. Bei der Vermehrung der kodierenden DNA-Stücke (typischerweise mittels PCR unter Bedingungen, die eine hohe Fehlerrate erzeugen) entstehen zufällige Varianten, also ein Mutanten-Spektrum. Für die Selektion geeigneter Moleküle braucht es eine geeignete Selektionstechnik. Sobald sie die gewünschte Funktion erfüllen, ist das Evolutionsexperiment beendet. Erfüllen die Moleküle die Funktion nicht oder noch nicht in befriedigendem Maß, werden weitere Zyklen der Amplifikation, Diversifikation und Selektion durchlaufen. Modifiziert nach SCHUSTER (2014).

Ein ansprechendes Beispiel ist die *In-vitro*-Evolution eines Ribozyms, welches die enantioselektive Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsbildung durch die in der Natur nur selten vorkommende Diels-Alder-Reaktion katalysiert (SERGANOV et al. 2005). Ribozyme wurden auch für therapeutische Anwendungen entwickelt (MUHLBACHER et al. 2010). Andere *in vitro* selektierte Ribozyme katalysieren Redox-Reaktionen (TSUKIJI et al. 2004) oder übertragen Alkylgruppen an spezifische Stellen der RNA (KROCHMAL et al. 2022; CHEN et al. 2025).

Mike HECHT und Mitarbeiter zeigten in einer Reihe eleganter Experimente, wie gering die strukturellen Anforderungen an funktionelle Biomoleküle sind. Als Modell wählten sie eine Proteinstruktur, die aus einem 4-Helixbündel besteht, also ein Protein aus einem Alpha-Helices-Bündel (mit vier benachbarten α-Helices). Viele natürliche Proteine, wie einige Interleukine, Cytochrome und regulatorische Faktoren, sind nach diesem Prinzip aufgebaut. Es zeigte sich, dass die Faltung kaum durch die Aminosäuresequenz, sondern durch die räumliche Anordnung polarer oder unpolarer Aminosäuren bestimmt wird (HECHT et al. 1990; KAMTEKAR et al. 1993). Der sogenannte „Binärcode“ aus polaren und unpolaren Bausteinen definiert die Faltung.

Kurz gesagt, es ist nur wenig „Information“ nötig, um eine definierte Struktur zu erzeugen, welche die Funktion des Proteins bestimmt; es gibt unzählige Möglichkeiten, sie zu bilden (Abb. 9).

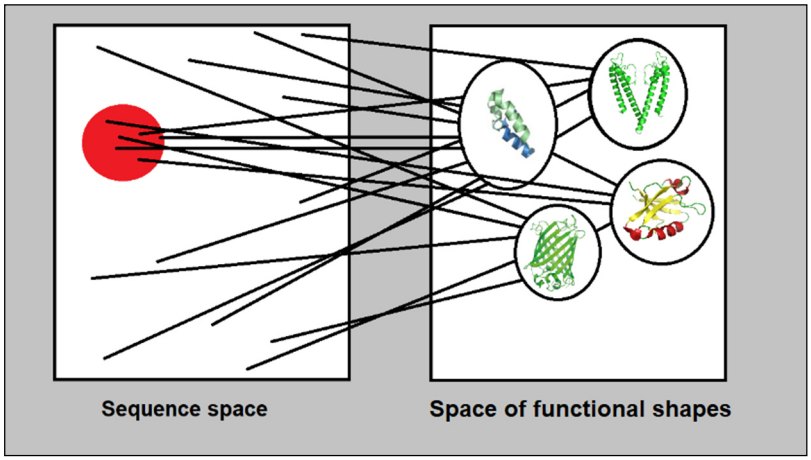

Abb. 9 Das Diagramm veranschaulicht die Ribozym- oder Proteinsequenzen auf der einen Seite (links im Bild) und deren „Übersetzung“ in funktionale, dreidimensionale Strukturmotive (rechte Seite). Die Zuordnung, dargestellt als schwarze Geraden, ist nicht eineindeutig – jedes Strukturmotiv kann durch zahlreiche, teils völlig verschiedene Sequenzen abgebildet werden. Jede Sequenz ist wiederum von einer kleinen Sequenzmenge (roter Kreis) umgeben, die sich in fast alle funktionellen Strukturen falten. Der Durchmesser des Kreises ist winzig im Vergleich zur Größe des Suchraums. Eigenes Bild, basierend auf SCHUSTER (1995).

Funktionelle Sequenzen sind also weder astronomisch selten noch liegen sie weit verstreut im Suchraum vor. Um es mit SCHUSTER (2014, p. 154) zu sagen:

> Sowohl theoretische als auch praktische Beispiele zeigen, dass bereits winzige Ausschnitte des Sequenzraums alle möglichen Funktionsstrukturen abbilden. Dabei spielt es keine Rolle, welchen Bereich des Sequenzraums man untersucht. Die Cluster mit den jeweils ‚gewünschten‘ Funktionsstrukturen liegen relativ eng beieinander…

3. Annahme: Vorgegebene „Ziele“ erforderten „mehrere koordinierte Mutationen“

Gewiss: Die Entstehung einiger Innovationen, also der Weg von einem Funktionszustand zu einem anderen, führte möglicherweise nur über eine Serie neutraler Mutationen (s. z.B. SAUTER et al. 2012). Das Problem ist nur, dass wir über das Ausmaß des *Random Walks*, das heißt über eine mögliche *Selektion auf Zwischenzustände* meist viel zu wenig wissen (vgl. Abschnitt 4). Daher lassen sich selten belastbare Aussagen über die Zahl der erforderlichen (Neutral-) Mutationen treffen. Annahmen

über vermeintlich hohe Mutationszahlen stellen sich regelmäßig als grob falsch heraus (vgl. zum Beispiel NEUKAMM, BEYER & PEITZ 2013; NEUKAMM 2022).

3.1 Funktionen, die von Zufallssequenzen nur eine Mutation entfernt sind

Wie SCHUSTER (1995) betont, lassen sich die häufigsten funktionellen Faltungen von Biomolekülen aus jeder beliebigen Sequenz durch vergleichsweise wenige Mutationen herleiten. In einigen Fällen reicht *eine einzelne* Mutation, und ein beträchtlicher Anteil der Biomoleküle hat die notwendigen Eigenschaften sogar von Natur aus.

YONA et al. (2018) fanden heraus, dass *zufällige* DNA-Sequenzen überraschend schnell zu *De-novo*-Promotoren evolvieren können (Abb. 10). Die Forscher zeigten, dass **~60 % der zufälligen DNA-Sequenzen mit einer Länge von 100bp** *nur eine Mutation* davon entfernt sind, sich in transkriptionelle Promotoren zu verwandeln. Etwa 10 % der Zufallssequenzen eignen sich schon *per se* als Promotoren.

Ähnlich liegt der Fall bei den sogenannten *Signalsequenzen* (auch *Transitpeptide* genannt), die einen gerichteten Transport der Proteine in bestimmte Zellkompartimente ermöglichen. TONKIN et al. (2008) wiesen nach, dass ein hoher Prozentsatz *zufällig gebildeter Peptide* als funktionelle Plastiden-Zielsequenzen fungieren kann.

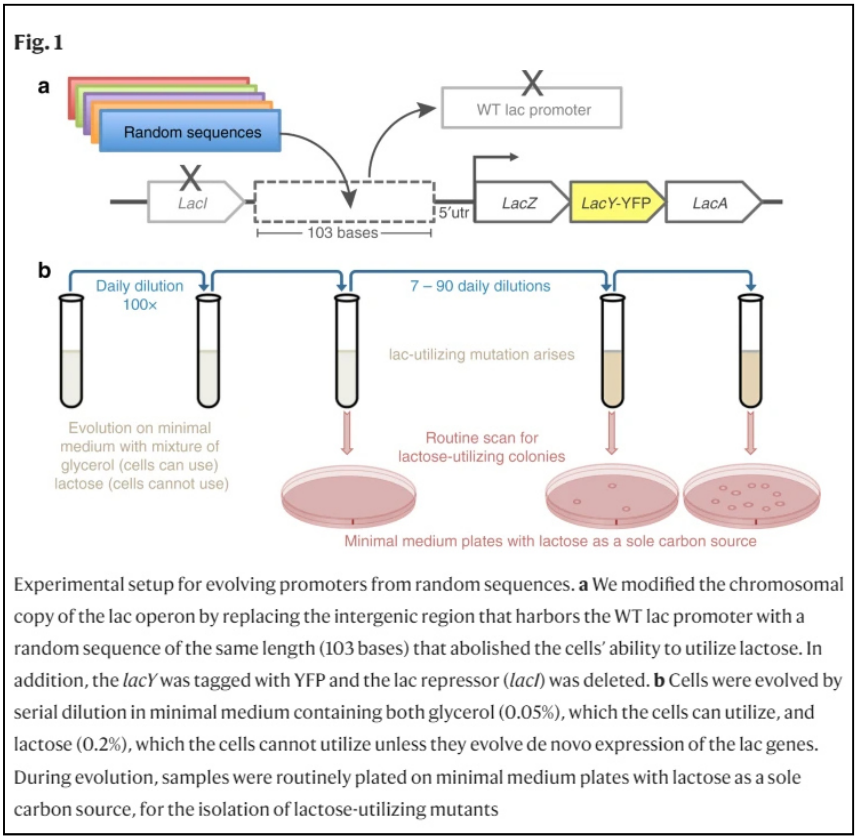

Abb. 10 Experimenteller Aufbau nach YONA et al. (2018), Fig. 1. CC-BY 4.0.

3.2 Änderung der Fitnesslandschaft kann Zahl nötiger Mutationen verringern

Die Proponenten des Wartezeitproblems (im hier diskutierten Sinne) vernachlässigen eine weitere wichtige Tatsache: Mutationen und ökologische Veränderungen können die Fitnesslandschaft selbst verändern. Nehmen wir z.B. an, eine Mutation führe dazu, dass sich ein Enzym besser für niedrigere Temperaturen oder für mehrere Substrate eignet. In der angestammten Umgebung wäre diese Mutation allenfalls neutral. Ändern sich jedoch die Umweltbedingungen oder wird ein zweites Zielmolekül verfügbar, kann die zuvor neutrale Mutation nützlich werden – die Fitnesslandschaft verändert sich. Im Ergebnis besteht oft nicht mehr die Notwendigkeit, neue Funktionen über eine Kette koordinierter Mutationen „anzuvisieren“ (Abb. 11).

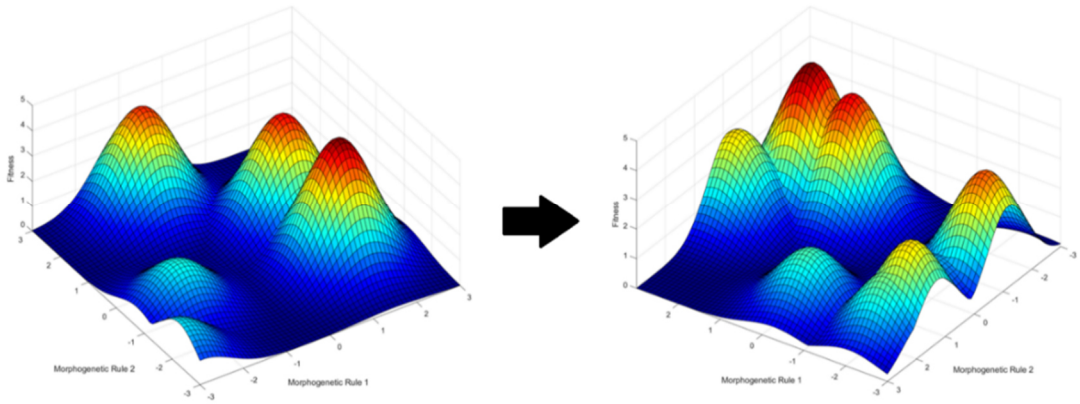

Abb. 11 Links: Fitnesslandschaft mit drei adaptiven Peaks. Um von einem Peak zum nächsten zu gelangen, kann eine Kette ko-abhängiger Mutationen erforderlich sein. Das gilt aber nur unter der Voraussetzung, dass sich die Fitnesslandschaft nicht ändert. Diese Annahme ist oft unrealistisch. Mutationen können das Spektrum geeigneter Zielmoleküle erweitern – etwa, wenn ein Enzym auf mehrere Substrate anspricht oder, wenn eine Promotorregion zusätzliche Gene aktiviert. Zwar sind die Ergebnisse nur gelegentlich von Vorteil. Die veränderte Fitnesslandschaft (rechts) kann aber DNA-Sequenzen von der Notwendigkeit befreien, mehrere Mutationen anzuhäufen, um eine Senke zu überbrücken. Auch ökologische Veränderungen und die Wahl neuer Nischen können die Fitnesslandschaft verändern. Eigene Darstellung, nach MARSHALL (2014).

Ein Beispiel, das die schöpferische Kraft von Einzelmutationen eindrucksvoll unter Beweis stellt, stammt von DE KRAKER & GERSHENZON (2011). Kreuzblütler wie die Ackerkresse (*Arabidopsis thaliana*) schützen sich vor Raupenfraß mit Hilfe von Senfölglykosiden (Abb. 12). Ein Enzym namens Methylthioalkylmalatsynthase (MAM) ist für den scharfen und bitteren Geschmack der Blätter verantwortlich, der Insekten in die Flucht schlägt, die sich an ihnen gütlich tun wollen.

DE KRAKER & GERSHENZON fanden heraus, dass MAM einem zweiten Enzym namens Isopropylmalatsynthase (IPMS) sehr ähnelt, welches aber eine ganz andere Funktion

erfüllt: Es katalysiert die Bildung der Aminosäure Leucin. Bei *Arabidopsis* besteht IPMS aus 631 Aminosäuren. Im Vergleich zu IPMS fehlen MAM die letzten 120 Aminosäuren; zusätzlich sind zwei Aminosäuren im aktiven Zentrum des Enzyms ausgetauscht.

Die Forscher entdeckten, dass bereits das Fehlen der letzten 120 Aminosäuren die Architektur von MAM grundlegend veränderte und das aktive Zentrum des Enzyms beeinflusste. MAM bindet größere Moleküle als IPMS und erzeugt gänzlich neue Produkte. Eine einzige Mutation (Deletion) in einer Kopie des IPMS-Gens, die zur Verkürzung der Aminosäurekette geführt hat, reichte aus, um ein Enzym zu produzieren, das sich für die Pflanze in einem anderen Zusammenhang als sehr nützlich erwies.

Abb. 12 Im evolutionären Wettlauf sind oft kleine Veränderungen von großem Vorteil. So entstand ein Enzym, mit dem Kreuzblütler „Senfölbomben“ gegen Raupenfraß produzieren, aus einem Enzym mit völlig anderer Wirkung. Forscher am Max-Planck-Institut für chemische Ökologie in Jena haben diesen Fall ausführlich beschrieben. Während das ursprüngliche Enzym für die Bildung der Aminosäure Leucin verantwortlich ist, produziert der Nachfahre Senfölglykoside, mit denen sich die Pflanze gegen Raupenfraß zur Wehr setzt. Durch eine einzige Mutation (Deletion) entstand zufällig ein Enzym, das eine neue Aufgabe übernimmt und das Überleben der Pflanze sichert. Quelle: Mustafa ÖZTÜRK / Depositphotos.com.

Ein anderes Beispiel sind Haftproteine (Adhäsine). Adhäsine sind Zelloberflächenbestandteile von Bakterien, die die Anhaftung an andere Zellen oder Oberflächen vermitteln. Doch Adhäsionsmotive sind nicht spezifisch für Adhäsine, sie finden sich oft auch in Enzymen und integralen Proteinen der äußeren Zellmembran (NIEMANN et al. 2004). Z.B. ist das Koadhäsin in den Fimbrien einiger Bakterien identisch mit der Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (GAPDH), einem Stoffwechselenzym aus der Glykolyse (MAEDA et al. 2004). **Proteinfaltungen können also *mehrere* Funktionen *gleichzeitig* erfüllen, was oft erst nach einem Funktionswechsel sichtbar wird.**

4. Annahme: Positive Selektion starte erst, wenn das Ziel erreicht sei

Betrachten wir Systeme, die zwei, drei oder noch mehr passende Veränderungen erfahren mussten, bevor sie ihre *aktuelle* Funktion erfüllten. Folgt daraus, dass die einzelnen Schritte nicht durch Selektion stabilisiert werden konnten?

4.1 Meist unterschätzt: die Selektion in anderen Kontexten

In seinem berühmten Langzeitexperiment mit Bakterien dokumentierte der Evolutionsbiologe Richard LENSKI die Entstehung eines neuen Phänotyps in einer Population von *E. coli* (BLOUNT et al. 2008). Unter dem Druck starker Ressourcenknappheit erwarb das Bakterium durch Mutationen die Fähigkeit, Zitronensäure (Citrat) an Luft als Kohlenstoffquelle zu nutzen.

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass hier selbst eine rudimentäre Citrat-Verwertung *mindestens zwei* spezifische Mutationen erforderte (Abb. 13). Eine Mutation namens *gltA1* war die Voraussetzung dafür, dass sich eine spätere Citrat-Verwertung nicht negativ auf die Fitness der Bakterien auswirkte (QUANDT et al. 2015). Eine weitere Mutation im Gen *citT*, das für ein Transprotein kodiert, ermöglichte dann ein schwaches aerobes Wachstum des Bakteriums auf Citrat (BLOUNT et al. 2012).

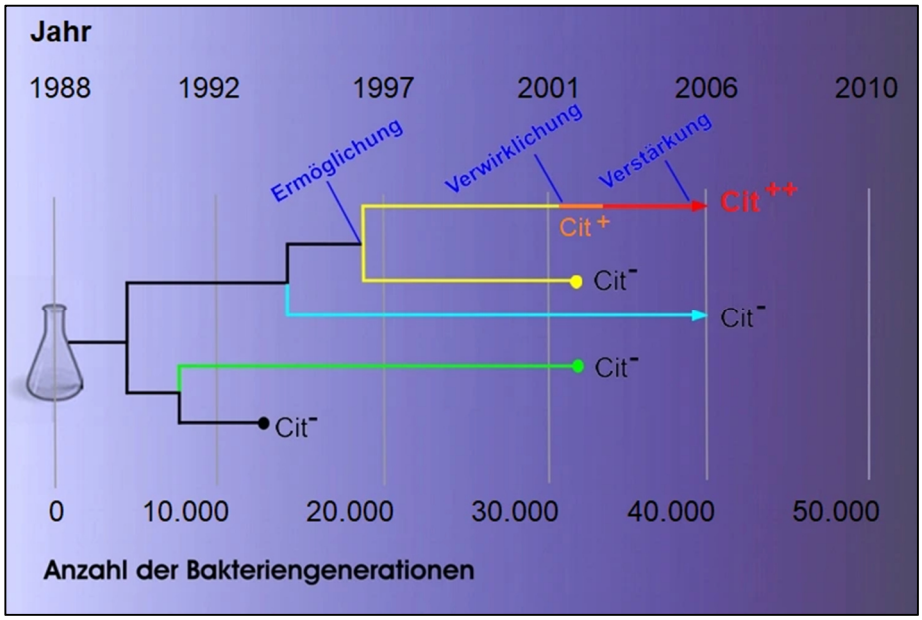

Abb. 13 Die Entstehung einer neuen Eigenschaft: Die ersten *E. coli*-Bakterien konnten Citrat unter aeroben Bedingungen noch nicht als Kohlenstoffquelle nutzen (Phänotyp Cit^-). Dies war erst ab der 33.000 Generation möglich. Im ersten Schritt schuf mindestens eine "ermöglichende" Mutationen die Voraussetzung für die spätere Entwicklung einer schwachen Citrat-Verwertung. Im zweiten Schritt konnte dann die "verwirklichende" Mutation ansetzen und den Cit^+-Phänotyp hervorbringen. Dieser wurde schließlich zum Cit^{++}-Phänotyp verstärkt. Das Bemerkenswerte: Nach BEHE (2007, p. 57) liegt hier ein CCC vor, dessen Evolution, wie wir bereits wissen, mindestens 10^9 bis 10^{11} Bakteriengenerationen erfordert haben sollte. Nach HENDRICKSON & RAINEY (2012).

Das Entscheidende: Die *gltA1*-Mutation, die noch kein Wachstum auf Citrat zuließ, brauchte sich nicht *zufällig* in der Vorfahren-Population durchzusetzen. Sie wurde positiv selektiert, da sie die Acetat-Assimilation stark verbesserte und so die Fitness der

Bakterien *auf andere Weise* erhöhte (QUANDT et al. 2015). Dies schuf unvermittelt die Voraussetzungen für die spätere „Entdeckung“ der aeroben Citrat-Verwertung.

So ist innerhalb kürzester Zeit ein System mit einer neuen Funktion entstanden. Es entstand aber *weder* durch konzertiertes Zusammenführen zweier unabhängiger Mutationen zum Zweck der Citrat-Verwertung, noch über Neutralmutationen (*Random Walk*). Es entstand durch Optimierung *anderer* Stoffwechselprozesse, denen eine vorbereitende **Brückenfunktion** bei der Entstehung der Citrat-Verwertung zukam.

Die Proponenten des Wartezeitproblems ignorieren also völlig, dass Mutationen, die **erst im Zusammenspiel mit weiteren Mutationen** eine Funktion [A] hervorbringen, im Kontext *anderer* Funktionen [B, C, usw.] positiv selektiert und fixiert werden können. Allein schon diese Option entzieht dem Wartezeitargument den Boden.

4.2 Nichtreduzierbare Komplexität, n-dimensionale Fitnesslandschaften

Als *nichtreduzierbar komplex* definiert BEHE (1996, p. 39) Systeme, die aus mehreren essenziellen Teilen bestehen, die gemeinsam eine Funktion herstellen. Geht nur eines dieser Teile verloren, büßt das System seine Funktion *komplett* (!) ein. In diesem Fall, so BEHEs Argument, sei es unmöglich, dass das System *schrittweise* über einen hinreichend wahrscheinlichen Weg aus einem einfacheren Vorläufersystem *ohne* diese Funktion evolviert sei. Man könnte sagen: In der Fitnesslandschaft klafft zwischen dem System und seinem Vorläufer ein mehr oder weniger breites „Fitnesstal“.

Richtig ist: Solange derlei Systeme nicht alle für die neue Funktion relevanten Teile besitzen, kann kein Selektionsgradient die *neue* Systemfunktion begünstigen. Das ist aber trivial auch hat auch nie jemand behauptet. Schon lange wird diskutiert, dass solche Systeme beispielsweise dadurch entstehen, dass die Selektion zunächst „auf einer anderen Schiene“ wirkt. Graduelle Optimierungen einer bereits bestehenden Systemfunktion können dazu führen, dass das System unvermittelt eine *neue* (zusätzliche) Funktion erwirbt (vgl. z.B. GANFORNIA & SÁNCHEZ 1999; GRAHAM 2008; MEYER et al. 2012; LANG & RICE 2019).

Damit ein solcher Weg kleinschrittig über einen Selektionsgradienten verlaufen kann, muss die Optimierung einer Funktion [A] die Entstehung der neuen Funktion [B] zumindest *ermöglichen*. Diesen Weg haben wir am Beispiel der Citrat-Verwertung erörtert. Hier kam der Optimierung eines Stoffwechselwegs eine vorbereitende **Brückenfunktion** zu. Oft führen solche Optimierungen dazu, dass die evolutive Vorstufe zeitweise eine *doppelte Funktion* erfüllt (VOLLMER 1986, pp.24–29; DRAPER 2002).

Dazu wieder ein Beispiel: MEYER et al. (2012) wiesen nach, dass Lambda-Bakteriophagen während der Co-Kultivierung mit dem Wirtsbakterium *E. coli* einen neuen Infektionsweg evolvierten. Dazu erwarb der Phage die Fähigkeit, an einen neuen Rezeptor (OmpF) anzudocken. Die neue Eigenschaft beruht auf vier scheinbar koordinierten Mutationen in einem Schwanzprotein (J-Protein genannt), welches die Bindung an den Wirt vermittelt (s. Abb. 14).

Das neue System erfüllt BEHEs Definition der nichtreduzierbaren Komplexität; revertiert man nur eine der vier Mutationen, wird die Bindung an OmpF komplett aufgehoben. Trotzdem entstand das System in kleinen von der Selektion begünstigten Einzelschritten, nämlich *durch Optimierung eines Nebenweges*: Es stellte sich heraus, dass jede der Mutationen die Bindung an den *ursprünglichen* Rezeptor LamB verbesserte. *Nachdem* sich das J-Protein schrittweise an die verbesserte Bindung an LamB angepasst hatte, entstand nebenbei eine **Doppelfunktion**: die Fähigkeit, an OmpF zu binden.

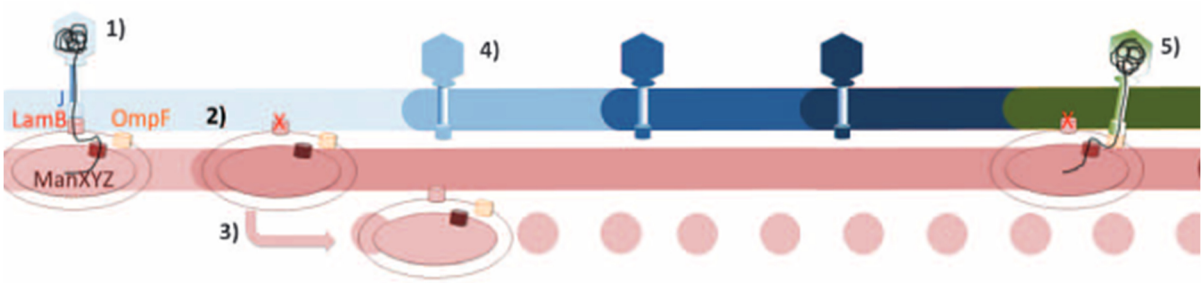

Abb. 14 Koevolution von λ-Phage und seinem *E. coli*-Wirt. 1) Der ursprüngliche Phage greift mit Hilfe des Schwanzproteins (J-Proteins) das Porenprotein LamB an und injiziert seine DNA in das Periplasma des Wirts. Anschließend wird die DNA über einen Zucker-Transporter (ManXYZ) in das Zytoplasma geschleust. 2) Die Bakterien entwickeln eine Resistenz durch Mutationen im regulatorischen Gen *malT*, das für die LamB-Expression zuständig ist. 3) Durch spontane Induktion von LamB bildet sich eine Subpopulation, die weiterhin durch Phagen infizierbar ist. 4) Der Phage akkumuliert Mutationen im J-Protein, die dessen Bindung an den LamB-Rezeptor verbessern. 5) Unter den selektierten Mutationen befinden sich zufällig viere, die den Phagen befähigen, den Rezeptor OmpF zu nutzen. Ausschnitt aus MEYER et al. (2012).

Das Argument der nichtreduzierbaren Komplexität verkennt also die Tatsache, dass Proteine in mehreren Fitnesslandschaften *gleichzeitig* evolvieren (LANG & RICE 2019). **Eine komplexe Evolution, die aus der Perspektive einer Fitnesslandschaft [B] nach einem *Random Walk* aussieht, kann sich als das Ergebnis einer adaptiven Evolution in einer Fitnesslandschaft [A] entpuppen.**

Ein überaus instruktiver Fall ist die *De-novo*-Entstehung von Antifrost-Glykoproteinen aus nichtkodierenden Bereichen der DNA bei den Dorschartigen (ZHUANG et al. 2019;

CHENG & ZHUANG 2020). Dieses erstaunliche Beispiel einer „evolutiven Flickschusterei“ beinhaltete fünf Mutationsschritte, wobei erst der letzte dem Protein eine rudimentäre Frostschutzfunktion verlieh. Das Besondere: Fast alle Vorstufen sind in rezenten Dorscharten präsent. Auch das legt nahe, dass sie eine (unbekannte) Funktion erfüllten, also durch Selektion „auf einer anderen Schiene“ stabilisiert wurden.

Auch das Auffinden adaptiver Peaks in den Fitnesslandschaften ist meist kein *Random Walk*. GREENBURY et al. (2022) wiesen in Simulationen nach, dass nicht nur RNA- und Proteinstrukturen, sondern ganze Proteinkomplexe von fast jedem anderen Phänotyp aus Fitnessmaxima erreichen können, *ohne Fitnesstäler* zu überqueren. Der Grund ist, dass Fitnesslandschaften n-dimensionale Räume sind. Die *Dimensionalität D* entspricht der Anzahl der Nukleotid-Basen in einer RNA oder DNA, die grundsätzlich variabel bzw. austauschbar sind. Je mehr Austauschmöglichen (Zwischengenotypen) möglich sind, die für entsprechende Zwischenphänotypen kodieren, desto leichter kann die Evolution ein System graduell so ändern, dass unter Zunahme der Fitness ein anderes (ggf. nichtreduzierbar komplexes) System entsteht.

Bildlich gesprochen muss ein breites Fitnesstal zwischen zwei Phänotypen nicht *direkt* (durch Anhäufung mehrerer Neutralmutationen) überquert werden. Es lässt sich meist über sanftere Anstiege im (*höherdimensionalen*) **„Hinterland“ der Fitnesslandschaft kleinschrittig umgehen** (vgl. Abb. 15 u. 16).

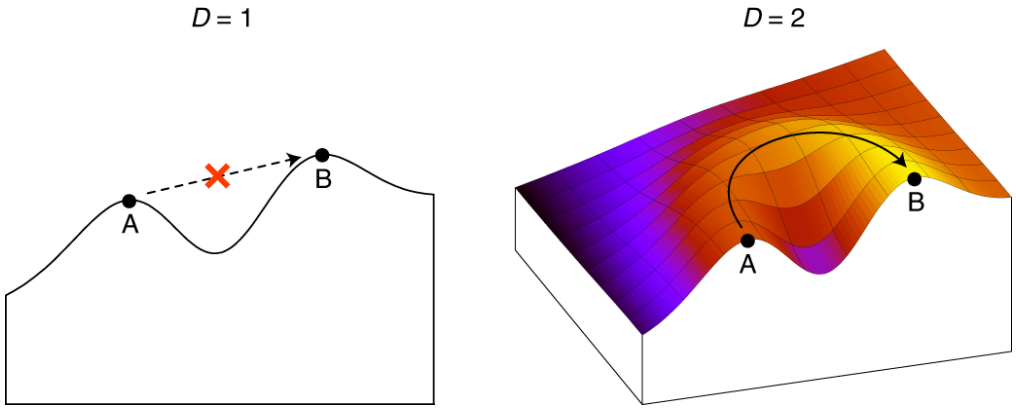

Abb. 15 Grafische Veranschaulichung, wie sich die zunehmende Dimensionalität des Genotypraums auf die „Befahrbarkeit“ der Fitnesslandschaft auswirken kann. Betrachten wir den Fall, dass in einem Gen nur ein Nukleotid an einer bestimmten Position ausgetauscht und dem Ziel-Genotyp angeglichen wird (D = 1). Nicht selten führt dies zu Fitnessverlusten. Ein solcher Fall ist links dargestellt. Hier ist es nicht möglich, unter Wahrung der Fitness vom Ausgangs-Phänotyp [A] zum Zielphänotyp [B] zu gelangen. Das Fitnesstal könnte nur durch *zusätzliche* Mutationen an weiteren Positionen des Gens überquert werden. Da Fitnesslandschaften aber hochdimensionale Räume sind (es sind Austausche an vielen Positionen des Gens zulässig), können die Täler meist kleinschrittig umgangen werden. Dieser Fall ist rechts illustriert: [B] kann unter stetiger Optimierung des Funktionszustandes [A] erreicht werden. Quelle: GREENBURY et al. (2022).

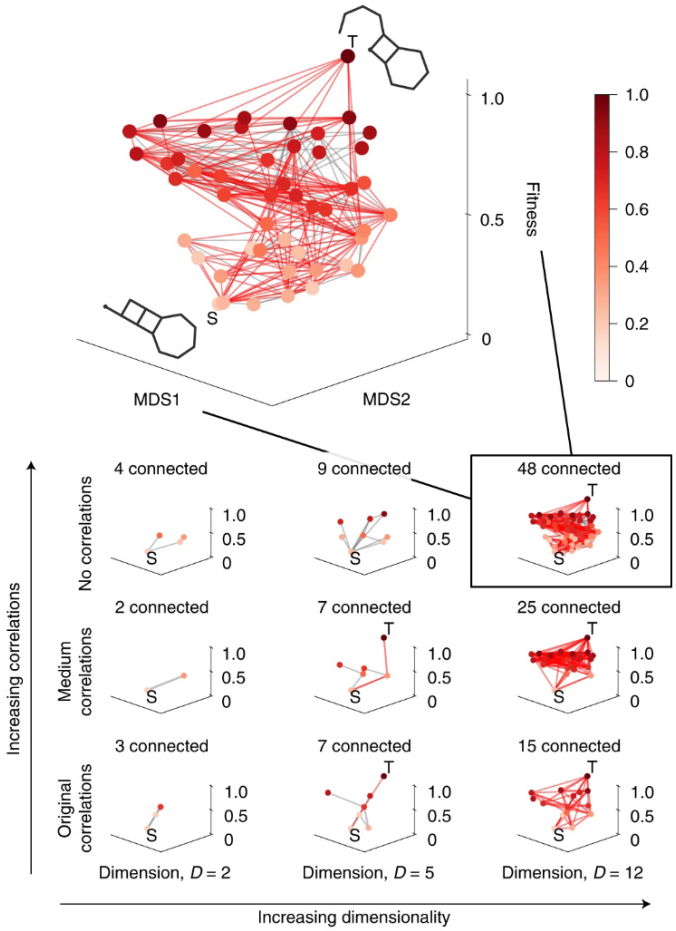

Abb. 16 Dargestellt sind zwei RNA-Sekundärstrukturen: MDS1 und MDS2. Beide Phänotypen stehen durch ein „Netz“ aus 46 Zwischenphänotypen (Knotenpunkten) miteinander in Beziehung. Die Linien symbolisieren mögliche Übergänge zwischen den Genotypen, die bei zufälliger Fitnesszuweisung für die jeweiligen Phänotypen kodieren. Auf der vertikalen Achse ist die Fitness der Phänotypen aufgetragen. Die horizontale Ebene repräsentiert die Hamming-Distanzen der entsprechenden Genotypen zum Ausgangs-Genotyp sowie zum Zielgenotyp.

Die roten Linien können unter Zunahme der Fitness vom Ausgangs-Phänotyp zum Zielphänotyp führen, die grauen Linien repräsentieren unzugängliche Übergänge. Der rote Farbverlauf reicht von hell (geringe Fitness) bis dunkel (hohe Fitness). Es zeigt sich, dass umso mehr evolutionäre Übergänge möglich sind, je höherdimensional die Fitnesslandschaft des Phänotyp-Netzwerks ist. Dargestellt sind die Dimensionalitäten D = 2, 5 und 12. Die „Befahrbarkeit“ der Fitnesslandschaft nimmt mit zunehmender Dimensionalität stark zu. Quelle: GREENBURY et al. (2022).

Aus *phänotypischer* Sicht müssen evolutionäre Innovationen übrigens keineswegs *kleinschrittig* entstehen. Mutationen, die Entwicklungsgene betreffen, führen gelegentlich zu weitreichenden, kooperativen Anpassungen ganzer Entwicklungsmodule, die man als *Synorganisation* bezeichnet (ENDRESS 2016). In diesem Fall gibt es keinen Selektionsgradienten; die Selektion ist nur die finale Bewertungsinstanz. Ein Beispiel diskutieren NEUKAMM & CLAßEN-BOCKHOFF (2025).

4.3 Indirekte Selektion: *Genetic hitchhiking* und *selective sweep*

Ein weiterer Aspekt, der das Wartezeitargument schwächt, ist das sogenannte *selective sweep*. Darunter verstehen Genetiker die Verbreitung neutraler Mutationen durch einen *indirekten* Selektionseffekt: Gehen wir von einer Mutation aus, die einen Selektionsvorteil hat und sich in einer Population rasch anreichert. In dem Fall verbreitet sich der komplette Chromosomenabschnitt, auf dem sich das vorteilhafte Allel befindet. Dabei werden auch die *neutralen Mutationen* in der Nähe des vorteilhaften Allels mitgenommen, und die Region verliert ihren Polymorphismus. Man nennt dieses Phänomen *selective sweep* oder selektives „Auskehren" (*loss of heterocygocity*).

Neutrale Mutationen können also „huckepack" mit vorteilhaften Allelen fixiert werden. Werden solche Prozesse nicht berücksichtigt, führt dies zu unrealistischen Wartezeiten bzw. Wahrscheinlichkeitsberechnungen.

4.4 BEHE & SNOKE (2004): Biologisch unrealistische Modellparameter

Wie eingangs dargelegt (Abb. 1), modellieren BEHE & SNOKE (2004) die Entstehung neuer Proteinfunktionen unter Voraussetzung extrem hoher Nullmutationsraten. Dazu simulieren sie die Anhäufung und (zufällige) Fixierung neutraler Punktmutationen in einem Genduplikat. Bei fehlendem Fitnessvorteil der Einzelmutationen müssten diese gegen eine Flut von Nullmutationen „ankommen", die das Gen unbrauchbar machen.

Nach ihrem Modell würden zwei spezifische Mutationen bzw. Aminosäureaustausche im Durchschnitt eine Kolonie von mehr als 10^9 Bakterien erfordern, um diese in 10^8 Generationen zu fixieren. Für sechs spezifische Mutationen wären bei gleicher Zahl an Individuen mindestens $\sim 10^{19}$ Generationen erforderlich – selbst bei Bakterien würde die Wartezeit das Alter des Kosmos um Größenordnungen übersteigen.

Der Populationsgenetiker Michael LYNCH (2005) hat die Annahmen, die dem Rechenmodell zugrunde liegen, kritisch überprüft. Er bemerkt nach eingehender Analyse:

> Um ihre Behauptung zu untermauern, dass eine adaptive Proteinevolution durch darwinistische Prozesse unplausibel ist, gingen Behe und Snoke von einem nicht-darwinistischen Ad-hoc-Modell mit äußerst restriktiven und biologisch unrealistischen Annahmen aus. Solche extremen Ausgangsbedingungen garantierten, dass die Wahrscheinlichkeit der Neofunktionalisierung auf ein minimales Niveau reduziert würde. (LYNCH 2005)

Im Wesentlichen äußert LYNCH die folgenden Kritikpunkte (vgl. Abschnitt 4):

1. BEHE & SNOKE setzten voraus, dass *70 % aller Punktmutationen* das Protein inaktivieren. Dies ist eine grobe Fehleinschätzung. Nach AXE et al. (1998) werden nur

14 % der Aminosäure-Positionen in einer bakteriellen Ribonuklease durch einige Substitutionen inaktiviert. Mehr als 44 % der Aminosäurepositionen im Lac-Repressor von *E. coli* sind gegenüber Substitutionen tolerant (SUCKOW et al. 1996). Bei der menschlichen 3-Methyladenin-DNA-Glykosylase sind 66 % der Aminosäuresubstitutionen funktionserhaltend (GUO et al. 2004).

2. Da die meisten Mutationen faktisch neutral sind, kann der erste Schritt der Evolution *im angestammten* Genlocus stattfinden. Es besteht also keine Notwendigkeit zu warten, bis ein Genduplikat entstanden ist. Oft sammeln Proteine Dutzende bis Hunderte von Aminosäure-Substitutionen an, bevor eine Genduplikation eintritt.

3. Die Autoren übersehen, dass zwei Genduplikate einen deutlichen Mutationsvorteil haben, da *beide* Duplikate inaktiviert werden müssen, bevor sich Mutationen schädlich auswirken. *Eines der beiden Duplikate kann somit auch schädliche Mutationen akkumulieren*, die zu einem Null-Allel führen – oder zu einer Neofunktionalisierung. Einmal fixiert und durch positive Selektion aufrechterhalten, werden aktive Zweikopien-Allele nicht Opfer einer Ansammlung degenerativer Mutationen.

4. BEHE & SNOKE modellieren den Fall, dass nur zwei *definierte* Aminosäure-Positionen innerhalb eines Proteins für die betrachtete neue Funktion infrage kämen. Diese Annahme ist jedoch viel zu restriktiv. Proteine enthalten meist zwischen 150 und 600 Aminosäuren; es gibt keinen Grund zu postulieren, dass nur zweie für eine Neofunktionalisierung zur Verfügung stünden. Tatsächlich könnten es *Dutzende* sein, was die Bildungswahrscheinlichkeit um mehrere Zehnerpotenzen steigerte.

5. Die Zwischenschritte auf dem Weg zur Neofunktionalisierung sind zwar oft selektiv neutral. Bei Funktionen, die auf mehreren Aminosäureresten beruhen, ist es aber wahrscheinlich, dass die „Zwischenallele“ eine gewisse Funktion haben. Substitutionen *einzelner* Aminosäuren können beispielsweise die Struktur eines Proteins so verändern, dass die gemeinsame Beteiligung anderer Aminosäuren an einer neuen Funktion erleichtert wird. **Die Selektion auf Zwischenzustände** vergrößert die Fixierungswahrscheinlichkeit leicht um mehrere Größenordnungen.

LYNCH (2005) gelangt zu folgendem Schluss:

> Entgegen den Behauptungen von Behe und Snoke, dass Neofunktionalisierungs-Ereignisse, an denen mehrere Aminosäurereste beteiligt sind, 10^8 oder mehr Generationen und Populationsgrößen von mehr als 10^9 Individuen erfordern, lässt sich auf diese Weise leicht nachweisen, dass bei Haplonten [wie Bakterien] dieser Prozess in Populationen mit einer Größe von mehr als 10^6 Individuen mit hoher Wahrscheinlichkeit in einem Zeitraum von max. 10^6 Jahren abgeschlossen werden kann.

MUSGRAVE et al. (2004) zeigen an BEHE & SNOKEs eigenem Modell, dass unter realistischeren Annahmen sogar bei Fischen die Fixierung *von vier bis fünf spezifischen Neutralmutationen* **in vernünftigen Zeiträumen stattfinden kann.**

BEHE und SNOKE wurden nach der Veröffentlichung von LYNCHs Artikel um eine Stellungnahme gebeten, was sie auch taten (BEHE & SNOKE 2005). Im Wesentlichen monieren sie einige Formulierungen in LYNCHs Artikel, deuten aber verblümt an, dass Lynch seinen Punkt gemacht hat. Die Details lassen sich bei MORAN (2015) nachlesen.

5. Annahme: *serielle* Fixierung von Mutationen und Rekombination

Betrachten wir einmal den Fall, dass zwei, drei oder noch mehr koordinierte Mutationen notwendig seien, um eine evolutive Neuheit entstehen zu lassen. Gehen wir weiter davon aus, dass eine wie auch immer geartete Selektion der „Zwischenzustände“ nicht gegeben sei. Wären evolutive Prozesse dann überfordert, die Innovation in angemessenen Zeiträumen hervorzubringen? Nicht unbedingt!

5.1 Rekombination kann Wartezeiten erheblich verkürzen

SANFORD et al. (2015) und HÖSSJER et al. (2021) behandeln die Fixierung der erforderlichen Mutationen als seriellen Prozess. Das heißt, sie modellieren den Fall, dass sich eine Mutation erst in einer Population ausbreiten müsse, bevor die jeweils nächste auftreten könne. Dies ist jedoch eine unzulässige Vereinfachung, denn die Evolution in einer Population ist ein *paralleler* Prozess: Die Individuen in einer Population sammeln *gleichzeitig* unterschiedliche Mutationen an. Nach einigen Generationen weist die Population eine Vielzahl von Mutationen auf. Diese können dann durch Rekombination in einem einzigen Nachkommen miteinander kombiniert werden.

In unmittelbarer Nähe eines Rekombinations-Hotspots ist die meiotische Rekombinationsfrequenz recht hoch (ODENTHAL-HESSE et al. 2014). Zudem ist Genkonversion ein typisches Ergebnis der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen und führt zur Rekombination von Loci in unmittelbarer Nähe. Es gibt Hinweise darauf, dass Genkonversion häufig stattfindet (DURET & GALTIER 2009; BAHR & WILSON 2012; WANG et al. 2023).

Im Idealfall können Mutationskombinationen durch meiotische Rekombination um Größenordnungen schneller erreicht werden, als wenn sie sequenziell bzw. durch asexuelle Fortpflanzung erfolgten (WEISSMAN et al. 2010). Das gilt vor allem dann, wenn die Einzelmutationen leicht nachteilig sind oder, wenn Hintergrund-Selektion eine Rolle spielt (s. Abb. 17). Im letztgenannten Fall kommt es zur Selektion schädlicher Mutationen und zur Beseitigung von gekoppelten neutralen Varianten (CHARLESWORTH 1993).

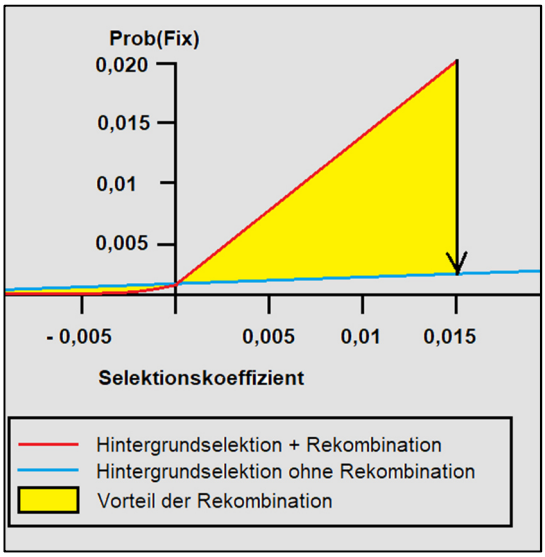

Abb. 17 Die Wahrscheinlichkeit der Fixierung (Prob(Fix)) eines vorteilhaften Allels wird durch Hintergrundselektion verringert, insbesondere bei fehlender Rekombination. Die Wahrscheinlichkeit der Fixierung einer schädlichen Mutation wird durch Hintergrundselektion erhöht, insbesondere bei fehlender Rekombination. Verändert nach RICE (2002).

Rekombination wirkt auch der Anhäufung nachteiliger Mutationen entgegen. Unter bestimmten Voraussetzungen (etwa bei hohen Mutationsraten) können diese in sich asexuell reproduzierenden Populationen begrenzter Größe kaum noch eliminiert werden („MULLER-Ratsche"). Dagegen können bei sexueller Fortpflanzung durch Rekombination jederzeit Individuen ohne nachteilige Mutationen entstehen.

Rekombination spielt auch eine wichtige Rolle bei der Lösung des von dem Populationsgenetiker J.B.S. HALDANE aufgeworfenen Wartezeitproblems, das unter dem Begriff „HALDANEs Dilemma" geläufig ist (s. HICKEY & GOLDING 2019 sowie Endnote 1).

5.2 Phänotypische Mutationen wirken „vorausschauend"

Ein weiterer Effekt, den die Wartezeitvertreter ignorieren, ist der Einfluss phänotypischer Mutationen. Bereits CAIRNS et al. (1988) berichtete darüber, dass Populationen des Bakteriums *E. coli* unter bestimmten Umständen mehrere zueinander passende Veränderungen im Genom in unerwartet hoher Frequenz ansammeln.

HALL (1991) fand, dass ein *E. coli*-Stamm mit Missense-Mutationen in trpA und trpB unter intensiver Selektion wesentlich häufiger zu Trp+ zurückkehrt, als zu erwarten wäre, wenn die beiden Mutationen das Ergebnis unabhängiger Ereignisse wären.

WHITEHEAD et al. (2008) entwickelten ein Modell, das dieses Phänomen erklärt:

> Wenn ein Individuum eine von zwei Mutationen erwirbt, die für ein neues Merkmal erforderlich sind, kann die zweite Mutation aufgrund von Transkriptions- und Translationsfehlern in den Phänotyp eingeführt werden. Ist das neue Merkmal vorteilhaft genug, verbreitet sich das Allel mit nur einer Mutation in der Population, obwohl die Gensequenz noch nicht für das vollständige Merkmal kodiert. Fehler ermöglichen es Proteinsequenzen somit, vorausschauend einen direkteren Weg zu einem komplexen Merkmal zu finden.

5.3 Kryptische genetische Variation begünstigt komplexe Anpassungen

Ein Faktor, der vor allem (nichtreduzierbar) komplexe Anpassungen erleichtert, ist die *kryptische genetische Variation* (MASEL & TROTTER 2010; ZHENG et al. 2019). Kryptische Variationen sind Mutationen in DNA-Regionen, die keinen Einfluss auf den Phänotyp haben, unter bestimmten Bedingungen aber einen solchen haben können. Dazu zählen Mutationen in Pseudogenen, die nach einer zweiten Mutation translatiert werden, oder Mutationen in DNA-Regionen, die durch einen veränderten Transkriptionsfaktor eine regulatorische Funktion erlangen.

TROTTER et al. (2014) zeigen in ihren Simulationen, dass nichtreduzierbar komplexe Anpassungen vielversprechend sind, wenn Gene berücksichtigt werden, die einem schwachen Selektionsdruck unterliegen. Ihr Anteil im Genom kann recht hoch sein, und die Selektion wirkt kryptischen Mutationen nicht entgegen. Nach den Gesetzen der Kombinatorik ist die Zahl der durch Rekombination polymorpher Genvarianten erzeugbaren Merkmale sehr groß. So erleichtert kryptische Variation die Entstehung nichtreduzierbar komplexer Systeme.

Ihre Monte-Carlo-Simulationen zeigen, dass die Chance selbst dann hoch ist, nichtreduzierbar komplexe Systeme zu erzeugen, wenn drei, vier oder mehr „passende", neutrale Mutationen dazu erforderlich wären (TROTTER et al. 2014).

DRAGHI et al. (2024) zeigen anhand von Simulationen, dass eine Lockerung der Selektion komplexe Anpassungen auch dann noch begünstigen kann, wenn die Anpassungswege mehr als einen schädlichen Schritt erfordern. Ihre Analyse zeigt, dass Täler in der Fitnesslandschaft viel schneller als erwartet überwunden werden können.

Zusammenfassung

Das Wartezeitproblem, welches BEHE & SNOKE (2004), SANFORD et al. (2015), HÖSSJER et al. (2021) und andere Evolutionsgegner vorbringen, ist aus biologischer Sicht bedeutungslos. Da wird unter falschen Voraussetzungen in einer Weise gerechnet, modelliert und simuliert, dass dabei völlig unrealistische Ergebnisse erzielt werden.

Wenngleich die mathematische Beschreibung fehlerfrei sein mag, so können falsche Vorannahmen und fragwürdige Eingaben nur zu unsinnigen Ergebnissen führen. Unter Wissenschaftlern, die mit Modellsystemen arbeiten, ist dieser Grundsatz unter der Bezeichnung GIGO (Abkürzung für *Garbage In, Garbage Out*) bekannt. Die Wartezeit-Berechnungen der Evolutionsgegner erweisen sich als ein Paradebeispiel für GIGO.

Erstens ist die Annahme falsch, die Evolution müsse auf *vorab festgelegte Ziele* warten. Die Evolution wartet nicht auf vordefinierte Sequenzen, Strukturen oder Funktionen. Das Einzige, was zählt, sind (beliebige) Fitnessvorteile. Es gibt Myriaden Möglichkeiten, einen Fitnessvorteil zu realisieren. Selbst *vordefinierte Funktionen* lassen sich auf vielen, ganz verschiedenen Wegen realisieren, bestimmte Enzyme und Bindestellen wiederum auf eine Fülle unterschiedlicher Sequenzen zurückführen.

Zweitens sind funktionale RNA-, DNA- und Aminosäuresequenzen im „Suchraum" aller möglichen Sequenzen um astronomische Größenordnungen häufiger als behauptet. Knock-out-Experimente belegen zudem, dass Neofunktionalisierungen erstaunlich rasch erfolgen können. Gelegentlich sind Zufallssequenzen nur eine Mutation von einem neuen Funktionszustand entfernt.

Drittens enthalten die *Ad-hoc*-Modelle der Evolutionsgegner äußerst restriktive, biologisch unrealistische Modellparameter. Sie sorgen von vornherein dafür, dass z.B. Neofunktionalisierungen von Proteinen aussichtslos erscheinen. Die Annahme etwa, 70 % aller Punktmutationen würden ein Protein inaktivieren, ist eine grobe Fehleinschätzung. Realitätsfern ist auch die These, nur spezielle Aminosäure-Positionen innerhalb eines Proteins kämen für bestimmte Neofunktionalisierungen infrage.

Viertens werden Aspekte ausgeblendet, die Wartezeiten um mehrere Größenordnungen senken. Dazu zählen indirekte Selektionseffekte, die Selektion auf Zwischenzustände, mögliche Doppel- und Brückenfunktionen, phänotypische Mutationen, Rekombination und kryptische genetische Variation. Letztere ermöglicht es, dass auch komplexe Anpassungen, die drei oder vier spezifische Neutralmutationen erfordern, in kleinen Populationen sich geschlechtlich fortpflanzender Individuen in überschaubarer Zeit fixiert werden können.

Unter dem Strich begehen die Proponenten des Wartezeitproblems den Fehlschluss des Texanischen Scharfschützen. Dabei handelt es sich um einen Logikfehler, der Zufallsereignisse, denen man eine bestimmte *Apriori*-Wahrscheinlichkeit beimessen kann, *nachträglich* als vorab festgelegtes Ziel deklariert. Dabei wird übersehen, dass sich im Nachhinein jedes zufällige Ereignis beliebig unwahrscheinlich rechnen lässt.

Es verhält sich so als würde ein Schütze mit verbundenen Augen und einer Schrotflinte bewaffnet auf ein Scheunentor feuern. Anschließend malt er um die Einschusslöcher, die zufällig ein bestimmtes komplexes Muster aufweisen, eine Zielscheibe und behauptet, das Muster sei absichtlich erzeugt worden. Die Tatsache, dass den wenigen „Treffern" eine Vielzahl von Einschusslöchern gegenübersteht, deren Muster nicht weniger komplex anmuten, bleibt unberücksichtigt.

Literatur

AXE, D. D. (2004). Estimating the prevalence of protein sequences adopting functional enzyme folds. *Journal of Molecular Biology 341*, 1295–1315. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2004.06.058.

AXE, D. D.; FOSTER, N. W. & FERSHT, A. R. (1998). A search for single substitutions that eliminate enzymatic function in a bacterial ribonuclease. *Biochemistry 37*, 7157–7166. https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bi9804028.

AXE, D. D. & GAUGER, A. K. (2015). Model and laboratory demonstrations that evolutionary optimization works well only if preceded by invention—selection itself is not inventive. *BIO-Complexity 2*, 1–13.

BAHR, A. & WILSON, A. B. (2012). The evolution of MHC diversity: evidence of intralocus gene conversion and recombination in a single-locus system. *Gene 497*, 52–57. https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.01.017.

BEHE, M. J. (1996). Darwin's black box: the biochemical challenge to evolution. Los Angeles.

BEHE, M. J. (2007). The edge of evolution: the Search for the limits of Darwinism. Los Angeles.

BEHE, M. J. & SNOKE, D.W. (2004). Simulating evolution by gene duplication of protein features that require multiple amino acid residues. *Protein Science 13*, 2651–2664. https://doi.org/10.1110/ps.04802904.

BEHE, M. J. & SNOKE, D. W. (2005). A response to Michael Lynch. *Protein Science 14*, 2226–2227. https://doi.org/10.1110/ps.051674105.

BEHRENS, S. & VINGRON, M. (2010). Studying the evolution of promoter sequences: a waiting time problem. *Journal of Computational Biology 17*, 1591–1606. https://doi.org/10.1089/cmb.2010.008.

BERG, J.; WILLMANN, S. & LÄSSIG, M. (2004). Adaptive evolution of transcription factor binding sites. *BMC Evolutionary Biology 4*: 42. https://doi.org/10.1186/1471-2148-4-42.

BLOUNT, Z. D.; BORLAND, C. Z. & LENSKI, R. E. (2008). Historical contingency and the evolution of a key innovation in an experimental population of *Escherichia coli*. *PNAS 105*, 7899–7906. https://doi.org/10.1073/pnas.080315110.

BLOUNT, Z. D.; BARRICK, J. E., DAVIDSON, C. J. & LENSKI, R. E. (2012). Genomic analysis of a key innovation in an experimental *Escherichia coli* population. *Nature 489*, 513–518. https://doi.org/10.1038/nature11514.

BROWN, A.; BRILL, J.; AMINI, R., et al. (2024). Development of better aptamers: structured library approaches, selection methods, and chemical modifications. *Angewandte Chemie International Edition 63*, e202318665. https://doi.org/10.1002/anie.202318665.

BUSH, K. (2018). Past and present perspectives on β-Lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy 62*: e01076-18. https://doi.org/10.1128/AAC.01076-18.

CAIRNS, J.; OVERBAUGH, J. & MILLER, S. (1988). The origin of mutants. *Nature 335*, 142–145. https://www.nature.com/articles/335142a0.

CHARLESWORTH, B.; MORGAN, M. T. & CHARLESWORTH, D. (1993). The effect of deleterious mutations on neutral molecular variation. *Genetics 134*, 1289–1303.

https://doi.org/10.1093/genetics/134.4.1289.

CHEN, H.-A.; OKUDA, T.; LENZ, A.-K., et al. (2025). Structure and catalytic activity of the SAM-utilizing ribozyme SAMURI. *Nature Chemical Biology* https://doi.org/10.1038/s41589-024-01808-w.

CHENG, C.-H. C. & ZHUANG, X. (2020). Molecular origins and mechanisms of fish antifreeze evolution. In: RAMLØV, H. & FRIIS, D. S. (Ed.) *Antifreeze proteins, Volume 1* (pp. 275–313). Berlin.

DANISMAN, S.; VAN DIJK, A. D. J.; BIMBO, A., et al. (2013). Analysis of functional redundancies within the *Arabidopsis* TCP transcription factor family. *Journal of Experimental Botany 64*, 5673–5685. https://doi.org/10.1093/jxb/ert337.

DE KRAKER, J.-W. & GERSHENZON, J. (2011). From amino acid to glucosinolate biosynthesis: protein sequence changes in the evolution of methylthioalkylmalate synthase in *Arabidopsis*. *The Plant Cell 23*, 38–53. https://doi.org/10.1105/tpc.110.079269.

DRAGHI, J.; OGBUNUGAFOR, B.; ZAMAN, L. & PARSONS, T. L. (2024). Relaxed selection can speed the evolution of complex adaptations. *bioRxiv 2024.07.09.602773*; doi: https://doi.org/10.1101/2024.07.09.602773.

DRAPER, P. (2002). Irreducible Complexity and Darwinian Gradualism: A Reply to Michael J. Behe. Faith and Philosophy: *Journal of the Society of Christian Philosophers 19*, 3–21. https://doi.org/10.5840/faithphil20021912.

DURET, L. & GALTIER, N. (2009). Biased gene conversion and the evolution of mammalian genomic landscapes. *Annual Review of Genomics and Human Genetics 10*, 285–311. https://doi.org/10.1146/annurev-genom-082908-150001.

DURRETT, R. & SCHMIDT, D. (2007). Waiting for regulatory sequences to appear. *The Annals of Applied Probability 17*, 1–32. https://doi.org/10.1214/105051606000000619.

DURRETT, R. & SCHMIDT, D. (2008). Waiting for two mutations: with applications to regulatory sequence evolution and the limits of Darwinian evolution. *Genetics 180*, 1501–1509. https://doi.org/10.1534/genetics.107.082610.

ENDRESS, P. K. (2016). Development and evolution of extreme synorganization in angiosperm flowers and diversity: a comparison of Apocynaceae and Orchidaceae. *Annals of Botany 117*, 749–767. https://doi.org/10.1093/aob/mcv119.

GANFORNIA, M. D. & SÁNCHEZ, D. (1999). Generation of evolutionary novelty by functional shift. *Bio Essays 21*: 432–439. https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-1878(199905)21:5<432::AID-BIES10>3.0.CO;2-T.

GERLAND, U. & HWA, T. (2002). On the selection and evolution of regulatory DNA motifs. *Journal of Molecular Evolution 55*, 386–400. https://link.springer.com/article/10.1007/s00239-002-2335-z.

GRAHAM, L. (2008). Exaptation and functional shift in evolutionary computing. https://doi.org/10.22215/etd/2009-06169.

GREENBURY, S. F.; LOUIS, A. A. & AHNERT, S. E. (2022). The structure of genotype-phenotype maps makes fitness landscapes navigable. *Nature Ecology & Evolution 6*, 1742–1752. https://www.nature.com/articles/s41559-022-01867-z.

GUO, H. H.; CHOE, J. & LOEB, L. A. (2004). Protein tolerance to random amino acid

change. *PNAS 101*, 9205–9210. https://doi.org/10.1073/pnas.040325510.

HALDANE, J. B. (1957). The cost of natural selection. *Journal of Genetics 55*, 511–524. https://doi.org/10.1007/BF02984069.

HALL, B. G. (1991). Adaptive evolution that requires multiple spontaneous mutations: mutations involving base substitutions. *PNAS 88*, 5882–5886. https://doi.org/10.1073/pnas.88.13.5882.

HALL, B. G. & BARLOW, M. (2004). Evolution of the serine β-lactamases: past, present and future. *Drug Resistance Updates 7*, 111–123. https://doi.org/10.1016/j.drup.2004.02.003.

HECHT, M. H.; RICHARDSON, J. S.; RICHARDSON, D. C. et al. (1990). *De novo* design, expression, and characterization of Felix: a four-helix bundle protein of native-like sequences. *Science 249*, 884–8891. https://doi.org/10.1126/science.2392678.

HENDRICKSON, H. & RAINEY, P. B. (2012). How the unicorn got its horn. *Nature 489*, 504–505. https://www.nature.com/articles/nature11487.

HICKEY, D. A. & GOLDING, G. B. (2019). Sex solves Haldane's dilemma. *Genome 62*, 761–768. https://doi.org/10.1139/gen-2019-005.

HÖSSJER, O.; BECHLY, G. & GAUGER, A. (2021). On the waiting time until coordinated mutations get fixed in regulatory sequences. *Journal of Theoretical Biology 524*: 110657. https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2021.110657.

HUNT, A. (2007). *Axe (2004) and the evolution of enzyme function*. Retrieved from https://pandasthumb.org/archives/2007/01/92-second-st-fa.html.

JOLMA, A.; YAN, J.; WHITINGTON, J. et al. (2013). DNA-binding specificities of human transcription factors. *Cell 152*, 327–339. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.12.009.

KAMTEKAR, S.; SCHIFFER, J. M.; XIONG, H. et al. (1993). Protein design by binary patterning of polar and nonpolar amino acids. *Science 262*, 1680–1685. https://doi.org/10.1126/science.8259512.

KEEFE, A. D. & SZOSTAK, J. W. (2001). Functional proteins from a random-sequence library. *Nature 410*, 715–718. https://www.nature.com/articles/35070613.

KIMURA, M. (1968). Evolutionary rate at the molecular level. *Nature 217*, 624–626. https://doi.org/10.1038/217624a0.

KITCHER, P. (2007). Living with Darwin. Evolution, design, and the future of faith. Oxford.

KOONIN, E. V. & GALPERIN, M. Y. (2003). Sequence – evolution – function. Computational approaches in comparative genomics. Chapter 8: Genomes and the protein universe. Boston.

KROCHMAL, D.; SHAO, Y.; LI, N.-S. et al. (2022). Structural basis for substrate binding and catalysis by a self-alkylating ribozyme. *Nature Chemical Biology 18*, 376–384. https://doi.org/10.1038/s41589-021-00950-z.

LANG, G. I. & RICE, A. M. (2019). Evolution unscathed: *Darwin Devolves* argues on weak reasoning that unguided evolution is a destructive force, incapable of innovation. *Evolution* 73, 862–868. https://doi.org/10.1111/evo.13710.

LYNCH, M. (2005). Simple evolutionary pathways to complex proteins. *Protein science 14*, 2217–2225. https://doi.org/10.1110/ps.041171805.

LYNCH, M. (2007). The evolution of genetic networks by non-adaptive processes. *Nature Reviews Genetics 8*, 803–813. https://www.nature.com/articles/nrg2192.

MAEDA, K.; NAGATA, H.; YAMAMOTO, Y. et al. (2004). Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase of *Streptococcus oralis* functions as a coadhesin for *Porphyromonas gingivalis* major fimbriae. *Infection and Immunity 72*, 1341–1348. https://doi.org/10.1128/IAI.72.3.1341-1348.2004.

MAHNER, M. (1986). Kreationismus: Inhalt und Struktur antievolutionistischer Argumentation. Berlin.

MAYNARD SMITH, J. (1968). “Haldane's dilemma" and the rate of evolution. *Nature 219*, 1114–1116. https://doi.org/10.1038/2191114a0.

MARSHALL, C. R. (2014). The evolution of morphogenetic fitness landscapes: conceptualising the interplay between the developmental and ecological drivers of morphological innovation. *Australian Journal of Zoology 62*, 3–17. http://dx.doi.org/10.1071/ZO13052.

MASEL, J. & TROTTER, M. V. (2010). Robustness and evolvability. *Trends in Genetics 26*, 406–414. https://doi.org/10.1016/j.tig.2010.06.002.

MEYER, J. R.; DOBIAS, D. T.; WEITZ, J. S. et al. (2012). Repeatability and contingency in the evolution of a key innovation in phage lambda. *Science 335*, 428–432. https://doi.org/10.1126/science.1214449.

MORAN, L. A. (2015). *Waiting for multiple mutations: Michael Lynch v. Michael Behe*. Retrieved from https://sandwalk.blogspot.com/2015/12/waiting-for-multiple-mutations-michael.html.

MUHLBACHER, J.; ST-PIERRE, P. & LAFONTAINE, D. A. (2010). Therapeutic applications of ribozymes and riboswitches. *Current Opinion in Pharmacology 10*, 551–556. https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.07.002.

MUSGRAVE, I.; REULAND, S. & CARTWRIGHT, R. A. (2004). *Theory is as theory does*. Retrieved from https://pandasthumb.org/archives/2004/10/theory-is-as-th.html.

NEUKAMM, M. (2022). Evolution und das Design-Argument in der Biologie. In: LOSCH, A. & VOGELSANG, F. (Ed.) *Gottes Schöpfung und menschliche Technik* (pp. 36–48). Darmstadt.

NEUKAMM, M.; BEYER, A. & PEITZ, H. (2013). *Die Evolution des Bakterienmotors (Flagelle) ist erklärbar*. Retrieved from https://www.ag-evolutionsbiologie.de/html/2013/evolution-bakterieller-flagellen.html.

NEUKAMM, M. & CLAßEN-BOCKHOFF, R. (2025). Der erstaunliche Hebelmechanismus beim Wiesensalbei: Evolution eines „nichtreduzierbar komplexen Systems“. *Biologie in unserer Zeit*, in Vorbereitung.

NICODEME, P. (2012). Revisiting waiting times in DNA evolution. Fourth Workshop on Non-Classical Models of Automata and Applications, Aug 2012, Freiburg, Switzerland, 550–562. https://hal.science/hal-00933473v1/document.

NIEMANN, H. H.; SCHUBERT, W. D. & HEINZ, D. W. (2004). Adhesins and invasins of pathogenic bacteria: a structural view. *Microbes and Infection 6*, 101–112. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2003.11.001.

NUNNEY, L. (2003). The cost of natural selection revisited. *Annales Zoologici Fennici. Finnish Zoological and Botanical Publishing Board 40*, 185–194. https://www.annzool.net/PDF/anz40-free/anz40-185.pdf.

ODENTHAL-HESSE, L.; BERG, I. L.; VESELIS, A. et al. (2014). Transmission distortion affecting human noncrossover but not crossover recombination: a hidden source of meiotic drive. *PLoS Genetics 10*: e1004106. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004106.

O'DONALD, P. (1969). “Haldane's dilemma” and the rate of natural selection. *Nature 221*, 815–816. https://doi.org/10.1038/221815a0.

POBANZ, K. & LUPTÁK, A. (2016). Improving the odds: Influence of starting pools on *in vitro* selection outcomes. *Methods 106*, 14–20. https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2016.04.021.

QUANDT, E. M.; GOLLIHAR, J.; BLOUNT, Z. D. et al. (2015). Fine-tuning citrate synthase flux potentiates and refines metabolic innovation in the Lenski evolution experiment. *eLife 4*: e09696. https://doi.org/10.7554/eLife.09696.

RAWCLIFFE, G. (2019). *Exploring the protein universe: a study of subdomain driven evolution* (Thesis, Doctor of Philosophy). University of Otago. Retrieved from http://hdl.handle.net/10523/9772.

RICE, W. R. (2002). Experimental tests of the adaptive significance of sexual recombination. *Nature Reviews Genetics 3*, 241–251. https://doi.org/10.1038/nrg760.

ROSENHOUSE, J. (2022). The failures of mathematical anti-evolutionism. Cambridge.

SANFORD, J.; BREWER, W.; SMITH, F. et al. (2015). The waiting time problem in a model hominin population. *Theoretical Biology and Medical Modelling 12*: 18. https://doi.org/10.1186/s12976-015-0016-z.

SAUTER, D.; UNTERWEGER, D.; VOGL, M. et al. (2012). Human tetherin exerts strong selection pressure on the HIV-1 Group N Vpu protein. *PLoS Pathogens 8*: e1003093. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003093.

SCHMID, S.; MORDSTEIN, M.; KOCHS, G. et al. (2010). Transcription factor redundancy ensures induction of the antiviral state. *The Journal of Biological Chemistry 285*, 42013–42022. https://doi.org/10.1074/jbc.M110.165936.

SCHUSTER, P. (1995). How to search for RNA structures. Theoretical concepts in evolutionary biotechnology. *Journal of Biotechnology 41*, 239–257. https://doi.org/10.1016/0168-1656(94)00085-QGet rights and content.

SCHUSTER, P. (2014). Evolution der Moleküle. Von der Evolution im Reagenzglas zur Erzeugung maßgeschneiderter Moleküle. In: NEUKAMM, M. (Ed.) *Darwin heute: Evolution als Leitbild in den modernen Wissenschaften* (pp. 133–170). Darmstadt.

SERGANOV, A.; KEIPER, S.; MALININA, L. et al. (2005). Structural basis for Diels-Alder ribozyme-catalyzed carbon-carbon bond formation. *Nature Structural & Molecular Biology 12*, 218–224. https://www.nature.com/articles/nsmb906.

SUCKOW, J.; MARKIEWICZ, P.; KLEINA, L. G. et al. (1996). Genetic studies of the Lac repressor. XV: 4000 single amino acid substitutions and analysis of the resulting phenotypes on the basis of the protein structure. *Journal of Molecular Biology 261*, 509–523. https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0479.

SVED, J. A. (1968). Possible rates of gene substitution in evolution. *American Naturalist 102*, 283–293. https://doi.org/10.1086/282542.

TONKIN, C. J.; FOTH, B. J.; RALPH, S. A. et al. (2008). Evolution of malaria parasite

plastid targeting sequences. *PNAS 105*, 4781–4785. https://doi.org/10.1073/pnas.0707827105.

TRAULSEN, A.; RASMUSSEN, M. N.; KRUG, J. & BEYER, A. (2025). On the misuse of evolutionary theory to bolster the 'scientific' case for intelligent design: A cautionary note. *Journal of Theoretical Biology 596*, id.111985. https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2024.111985.

TROTTER, M. V.; WEISSMAN, D. B.; PETERSON, G. I. et al. (2014). Cryptic genetic variation can make “Irreducible Complexity” a common mode of adaptation in sexual populations. *Evolution 68*, 3357–3367. https://doi.org/10.1111/evo.12517.

TSUKIJI, S.; PATTNAIK, S. B. & SUGA, H. (2004). Reduction of an aldehyde by a NADH/Zn^{2+}-dependent redox active ribozyme. *Journal of the American Chemical Society 126*, 5044–5045. https://doi.org/10.1021/ja0495213.

VOLLMER, G. (1986). Die Lücke der Evolutionstheorie: Nachweis von Doppelfunktionen. In: ders., *Was können wir wissen? Bd. 2: Die Erkenntnis der Natur* (pp. 24–29). Stuttgart.

WANG, W.; ZHANG, X.; GARCIA, S. et al. (2023). Intragenomic rDNA variation – the product of concerted evolution, mutation, or something in between? *Heredity 131*, 179–188. https://doi.org/10.1038/s41437-023-00634-5.

WEISSMAN, D. B.; FELDMAN, M. W. & FISHER, D. S. (2010). The rate of fitness-valley crossing in sexual populations. *Genetics 186*, 1389–1410. https://doi.org/10.1534/genetics.110.123240.

WHITEHEAD, D. J.; WILKE, C. O.; VERNAZOBRES, D. & BORNBERG-BAUER, E. (2008). The look-ahead effect of phenotypic mutations. *Biology Direct 3*: 18. https://doi.org/10.1186/1745-6150-3-18.

WU, W. S. & LAI, F. J. (2015). Functional redundancy of transcription factors explains why most binding targets of a transcription factor are not affected when the transcription factor is knocked out. *BMC Systems Biology 9 (Suppl 6)*: S2. https://doi.org/10.1186/1752-0509-9-S6-S2.

YONA, A. H.; ALM, E. J. & GORE, J. (2018). Random sequences rapidly evolve into de novo promoters. *Nature Communications 9*: 1530. https://www.nature.com/articles/s41467-018-04026-w.

ZHENG, J.; PAYNE, J. L. & WAGNER, A. (2019). Cryptic genetic variation accelerates evolution by opening access to diverse adaptive peaks. *Science 365*, 347–353. https://doi.org/10.1126/science.aax1837.

ZHUANG, X., YANG, C.; MURPHY, K. R. et al. (2019). Molecular mechanism and history of non-sense to sense evolution of antifreeze glycoprotein gene in northern gadids. *PNAS 116*, 4400–4405. https://doi.org/10.1073/pnas.1817138116.

ZRZAVÝ, J.; BURDA, H.; STORCH, D. et al. (2024). Evolution. Ein Lese-Lehrbuch, 3. Auflage. Heidelberg.

© AG Evolutionsbiologie, 25.04.2025

Endnoten

[1] Ursprünglich bezog sich der Begriff „Wartezeitproblem“ (auch: *HALDANEs Dilemma*) auf eine Frage, die der theoretische Biologe J. B. S. HALDANE (1957) behandelte. Dabei ging es um die Zeit, die für die Selektion und Fixierung neuer Allele in verschiedenen Genen parallel benötigt wird. Nach HALDANEs Berechnungen reichte die Zeit für die gleichzeitige Evolution von mehr als nur einigen wenigen Genloci nicht aus, um die damals geschätzte Anzahl genetischer Unterschiede zwischen verwandten Arten zu erklären. Konkret berechnete HALDANE eine Obergrenze für Polymorphismen in einer Population, oberhalb derer die Fitness dramatisch abnehmen würde.

Die „Kosten der natürlichen Selektion“, so HALDANE, würden das Tempo der adaptiven Evolution drosseln. Zwar kann ein starker Selektionsdruck eine rasche Fixierung eines neuen Allels bewirken. Wenn dies jedoch bei mehreren Loci *gleichzeitig* geschähe, würde der Genpool der Population stark eingeengt und deren Existenz gefährdet. Um eine langsam evolvierende Art nicht an den Rand des Aussterbens zu bringen, sollte die Verbreitung eines bevorzugten Allels ~300 Generationen in Anspruch nehmen. Eine Substitution von 300 Allelen würde somit ~90.000 Generationen erfordern.

Unter der Annahme, dass die in der Bevölkerung vorhandenen Polymorphismen im Allgemeinen die Fitness der Organismen beeinflussen, schien die von HALDANE berechnete theoretische Grenze überschritten zu sein. Scheinbar kann die Selektion die in realen Populationen beobachteten Polymorphismen ebenso wenig erklären wie die genetischen Unterschiede zwischen Mensch und Schimpanse.

HALDANE berücksichtigte allerdings nicht den Einfluss der Rekombination bei sich sexuell fortpflanzenden Organismen. HICKEY & GOLDING (2019) zeigten, dass Rekombination die Kosten der Selektion beseitigt. Eine einfachere Lösung des Dilemmas bot KIMURA (1968). Er verwies darauf, dass die meisten Genunterschiede in Bezug auf die Fitness neutral sind. Ebenfalls in den 1960er Jahren wurde gezeigt, dass auch eine adaptive Evolution oberhalb der HALDANEschen Grenze möglich ist (SVED 1968; MAYNARD SMITH 1968; O'DONALD 1969). Zudem müssen Effekte wie Epistase, *soft selective sweep* usw. berücksichtigt werden (NUNNEY 2003).

[2] Die in dieser Arbeit zitierten Quellen liegen im Original in englischer Sprache vor; sämtliche Zitate daraus wurden ohne weitere Erwähnung ins Deutsche übersetzt.

[3] Auf Nachfrage, welche Mechanismen BEHE zur „darwinschen Evolution“ zähle, antwortete dieser: „*alle* ungelenkten Prozesse“ (s. Stern-Cardinale 2022, ab Min. 13:07). BEHE definiert also die *natürliche* Evolution *per se* als „darwinschen Prozess“, da sie ohne „Lenkung“ (*Design*) auskommt.