

ORDEN POUR LE MÉRITE
FÜR WISSENSCHAFTEN UND KÜNSTE

REDEN UND GEDENKWORTE

ACHTUNDDREISSIGSTER BAND
2009 – 2010

WALLSTEIN VERLAG

VORTRÄGE

ALBERT ESCHENMOSER

DARWINS »WARM LITTLE POND«

Das Postulat einer natürlichen Entstehung des Lebens ist eine logische Konsequenz von *Charles Darwins* Theorie der biologischen Evolution. *Darwin* selbst hat sich zur Frage des Ursprungs des Lebens in seinen wissenschaftlichen Schriften wohlweislich nie geäußert, gab es doch zu seiner Zeit im Unterschied zur Fülle empirischen Beobachtungsmaterials zur Evolution des Lebens von dessen Ursprung keinerlei Spuren, es sei denn die Tatsache der Existenz des Lebens selbst. Indessen hat er sich privat zu dieser Frage geäußert, so in einem seiner Briefe an den Fachkollegen und Freund, den Botaniker *Joseph D. Hooker*, dem er 1871 Bezug nehmend auf die damals offenbar in Fachkreisen aufgeworfene Frage, warum denn nicht immer wieder von neuem Leben entstehe, u. a. schrieb [1] [2]:

»It is often said that all the conditions for the first production of a living organism are now present, which could ever have been present. But if (and oh! what a big if) we could conceive in some warm little pond with all sorts of ammonia and phosphoric salts, light, heat, electricity, &c., present, that a protein compound was chemically formed ready to undergo still more complex changes, at the present day such

matter would be instantly devoured or absorbed, which would not have been the case before living creatures were formed.

Die erste Veröffentlichung des Briefwechsels von *Charles Darwin* durch seinen Bruder *Francis* geht auf das Jahr 1887 zurück [1]. *Darwins* »warm little pond« und ebenso sein Ausruf »and oh! what a big if« sind heute unter Wissenschaftlern, die sich für das Problem der Biogenese interessieren, legendär.

Die natürliche Entstehung des Lebens durch chemische Selbstorganisation der Materie auf der Erde (oder anderswo) ist heute ein zentrales *Postulat* der Naturwissenschaft. Geologie, Paläontologie und Biologie datieren auf Grund empirischer Daten den Beginn der Existenz von Leben auf unserer Erde auf einen Zeitraum zwischen 2,5 bis 3,5 Milliarden Jahren (Bild 1). Aus physikalisch-chemischer Sicht war der Übergang der Materie von »nichtlebend« zu »lebend« eine *kontingente* Folge des zweiten Hauptsatzes der Thermodynamik und der chemischen Eigenschaften der Materie. Es gibt indessen auch Wissenschaftler, die in diesem Übergang nicht ein kontingentes Ereignis, sondern einen *Imperativ* der physikalischen Gesetze unseres Universums sehen [3].

Leben, wie wir es kennen, ist ein »chemisches« Leben. Letztlich ist es das grundlegende chemische Phänomen der *Katalyse*, was »chemisches« Leben möglich macht. Weil es Katalyse gibt, besteht in der Welt der Moleküle die Möglichkeit, in chaotischem Reaktionsgeschehen komplexer Gemische energiereicher chemischer Verbindungen *Ordnung* zu schaffen. Solches Geschehen läßt sich dadurch in geordnete Reaktionsbahnen lenken, daß *bestimmte* Reaktionen *bestimmter* Moleküle durch Katalyse selektiv beschleunigt werden. Weil Katalyse strukturspezifisch sein kann, kann es Moleküle geben, die ihre eigene Bildung katalysieren und – kraft besonderer Struktur und chemischer Eigenschaften – Träger und Überträger struktureller und funktioneller Information sein können. Aus materieller Sicht sind Organismen – unter sehr viel anderem – allem voran strukturell und funktionell komplexe Systeme katalytischer Netzwerke, die unter Kontrolle sich selbst replizierender Katalysatoren agieren. Dies mag

für den Biologen »trivial« sein; für den Chemiker, der sich der Frage nach dem Ursprung des Lebens stellt, ist es der Kern des Problems. Die der Materie zugeschriebene Fähigkeit, durch Selbstorganisation von molekularen Struktur- und Reaktionssystemen selbsttätig Leben hervorgebracht zu haben, ist aus der Sicht der Chemie die bedeutendste unter den chemischen Eigenschaften der Materie überhaupt. Und die rätselhafteste dazu, denn nach wie vor ist des Chemikers Unwissen über die Entstehung des Lebens auf unserer Erde – wenn man kritisch genug hinschaut – beinahe total. Zwar trifft es zu, daß man anhand theoretischer Modelle auf physikalisch-chemischer Ebene das Grundsätzliche einer Selbstorganisation der Materie versteht. Auf der empirisch-molekularen Ebene der Chemie jedoch würde »Verstehen« experimentell begründete Vorstellungen darüber verlangen, *wie*, vor Milliarden von Jahren, *welcher* Typ von organischen Molekülen, in *welcher* geochemischen Umwelt, unter *welchen* physikalischen Bedingungen, auf *welchen* chemischen Wegen sich dergestalt zu sich selbst erhaltenden chemischen Reaktionssystemen hat organisieren können, aus denen schlußendlich das entsprang, was wir Leben in allerprimitivster Form nennen dürften. Wenn wir, eine Begriffsumdeutung vornehmend, die biologische Evolutionsforschung in problemgerechtem Sinne als »historische Forschung« einstufen, dann findet sich der Chemiker in seinem Fragen nach der Chemie des Ursprung des Lebens im totalen Dunkel der Prähistorie. »Wir werden es nie wissen können« ist eine naheliegende, grundsätzlich nicht zu wiederlegende, doch eigentlich triviale und letztlich naturwissenschaftlich kontraproduktive Devise. Hält sie doch die Pragmatiker unter den Chemikern – und das sind die meisten – davon ab, sich mit der Frage überhaupt zu befassen, erst recht sich ihr experimentell zu widmen. Als Chemiker sich experimentell dem Problem zu stellen setzt Gelassenheit nebst einer gewissen untergründigen Zuversicht voraus. Letzterer hat in unverhüllter, ja geradezu krasser Weise ein Nicht-Chemiker, nämlich der britische Strukturbiologe und Kristallograph *John Desmond Bernal*, in seinem 1967 erschienenen Buch »Origin of Life« [2] (S. 194) wie folgt Ausdruck verliehen:

»If life once made itself, it must not be too difficult to make it again.«

Diesen Satz umgehend zu kappen ist Gebot jeglichen Sinns für Realität, zu kappen unter anderem durch die Feststellung, daß die Chemie – wenn überhaupt – sozusagen »Lichtjahre« von diesem »*make it again*« entfernt ist. Dennoch wäre es falsch, in der *Bernal*schen Provokation nichts Weiteres als eine unbedachte und leichtfertigen Positivismus entspringende Übertreibung zu sehen, rührt sie doch an etwas, das für die Chemie als Wissenschaft grundlegend und für ihre Geschichte prägend ist: daß nämlich dem Chemiker nebst seiner Aufgabe, die *bestehende* Welt der Moleküle zu beschreiben und auf seine Art zu verstehen, die Möglichkeit gegeben und auferlegt ist, durch das Mittel der chemischen Synthese bisher nicht existierende Molekül-Welten neu zu schaffen, Objekte seiner Forschung selbst zu erzeugen. Die Zweifelt »Chemie der Naturstoffe« und »Chemie der Kunst-Stoffe« zieht sich durch die gesamte Geschichte der Chemie. Erstere war ursprünglich deskriptiv, letztere von Beginn an synthetisch; beide und beides haben sich in der Folge unentwerrbar vermischt. *Experimentelles* Fragen nach der Chemie der Entstehung des Lebens kann nur mit dem Mittel der chemischen Synthese erfolgen. Der Zweig der Chemie, der so fragt, ist die sogenannte »präbiotische« Chemie. Es trifft sich, daß ihr eigentlicher Beginn durch das berühmte Experiment von *Stanley Miller* [4] (siehe unten) in das gleiche Jahr 1953 fällt, in welchem der Biologe *Jim Watson* und der Physiker *Francis Crick* [5] ihren Vorschlag für die dreidimensionale Struktur der DNA gemacht, hiermit das Hauptportal zur heutigen Molekularbiologie aufgestoßen und den Weg zu unserem Verständnis dessen, was das Stoffliche des Lebens betrifft, freigemacht haben. Im selben halben Jahrhundert ist zwar auch die präbiotische Chemie zu wichtigen Ergebnissen gelangt, doch verfügt sie noch immer weder konzeptuell noch experimentell über ein konsistentes strukturemisches Modell der Biogenese. Es ist die Erfahrung dieser Tatsache, weshalb sich heute innerhalb der Chemie die Einsicht ausbreitet, daß der Weg zu einem Verständnis der

Entstehung des Lebens auf chemischer Ebene letztendlich über die Schaffung und Erforschung *künstlicher* materieller Modelle einfachster Formen chemischen »Lebens« führen wird. Dies erinnert an *Bernal*; heute indessen sind unsere Erwartungen durch Erfahrung und Einsicht temperiert.

Als Doktorand im Laboratorium von *Harold Urey* in Chicago hatte *Stanley Miller* 1953 in seinem nunmehr klassischen Experiment erstmals α -Aminosäuren sozusagen aus dem »chemischen Nichts« erzeugt [4]. Unter Ausschluß von Luftsauerstoff »hämmerte« er mit überschüssiger Energie (elektrische Entladungen) in der Gasphase auf ein Gemisch von Wasser, Methan, Ammoniak und Wasserstoff, wobei ein komplexes Gemisch organischen Materials entstand, welches (wenn auch nur in geringen Mengen) einfachste Vertreter der Stoffklasse der α -Aminosäuren enthielt (Bild 2). α -Aminosäuren sind die Bausteine der Proteine, und diese sind nebst den Nukleinsäuren die biologisch bedeutendste Klasse von Biopolymeren (Bilder 3 und 4). Nur wenige Jahre später entdeckte der spanische Biochemiker *Juan Oro* [6], daß bei einfachem Erhitzen wässriger Lösungen eines Gemisches von Ammoniak und Cyanwasserstoff (HCN) die Nukleobase Adenin (wenn auch wiederum in nur geringen Mengen) sich bildet (Bild 2). Adenin ist das Aushängeschild der zweiten großen Klasse von Biopolymeren, den Nukleinsäuren (Bilder 5 und 6). Das dreiatomige, energiereiche und deshalb äußerst reaktionsfähige Molekül des Cyanwasserstoffs – für uns Menschen eines der stärksten Gifte – entsteht u. a., wenn immer man mit überschüssiger thermischer Energie auf kohlenstoff- und stickstoffhaltiges organisches Material einhämmert; die Verbindung ist eines der zentralen Zwischenprodukte der Entstehung von α -Aminosäuren und Nukleobasen unter potentiell präbiotischen Bedingungen, und sie ist einer der wichtigen molekularen Bestandteile der interstellaren Materie.

Die Bildung der einfachsten proteinogenen α -Aminosäuren und des Nukleinsäurebestandteils Adenin unter solch chemisch elementaren Reaktionsbedingungen hatte seinerzeit in naturwissenschaftlichen (und nicht nur wissenschaftsjournalistischen) Kreisen eine Art Euphorie ausgelöst, indem diese Experimente als erste Schritte auf

einem nunmehr klar vorgezeichneten Weg der Erforschung der Entstehung des Lebens durch die Chemie erschienen. Heute, nach einem halben Jahrhundert systematischer Ausweitung und Fortentwicklung dieses Typus von Experimenten, betrachtet und interpretiert man das Erreichte nüchterner. Vor allem herrscht über die Bedeutung solcher Experimente unter heutigen Forschern keine Übereinstimmung. Für die einen sind sie Modelle natürlicher geochemischer Prozesse, welche – zusammen mit einem Hunderte von Millionen Jahren dauernden Beschuß der Erde durch Meteoriten – dafür verantwortlich waren, daß sich auf unserem Planeten über Aeonen hinweg organisches Material terrestrischen und extraterrestrischen Ursprungs ansammelte, das schließlich zur Quelle des Ausgangsmaterials der Selbstorganisation der Materie wurde (= Postulat der *heterotrophen* Entstehung des Lebens [7]). Für andere Forscher war das gesamte auf solche Weise auf unserem damals anaeroben Planeten angesammelte organische Material *irrelevant* für den eigentlichen und entscheidenden Selbstorganisationsprozeß; dieser schuf sich unter lokaler Energiezufuhr seine molekularen Substrate autonom aus elementarsten geochemischen Grundstoffen (CO , CO_2 , H_2O , HCN , NH_3 , H_2S , H_2) mittels chemischer Prozesse, die anfänglich durch natürliche Katalysatoren unterstützt und sukzessive durch emergente Katalysatoren gelenkt wurden (= Postulat der *autotrophen* Entstehung des Lebens [8]). Was indessen über solch divergierende Auffassungen hinaus als Ergebnis der präbiotischen Chemie feststeht, ist dies: Die wichtigsten niedermolekularen Bausteine des Lebens – α -Aminosäuren, Kohlehydrate und die Nukleinsäurebasen – haben eine *elementare* molekulare Struktur, elementar in dem Sinne, als ihre Bildung aus (im wesentlichen) den Elementen innerhalb eines extrem breiten Bereichs (potentiell) geochemischer Bedingungen erfolgen kann (Bilder 2 und 5). Mit anderen Worten: Auf der untersten Stufe der Bildung und Selektion der molekularen Bausteine unseres heutigen Lebens herrscht innerhalb von Grenzen ein Determinismus, der den chemischen Eigenschaften der beteiligten Materie und damit den physikalischen Gesetzen unseres Universums entspringt.

Wir haben uns zu fragen, ob die chemischen Grundbausteine heutigen Lebens Teil eines Ursprungs von *Leben an sich* waren (auf der Erde oder anderswo) oder ob den Anfängen des uns heute bekannten Lebens nicht Lebensformen vorausgingen, die chemisch radikal andersartig konstituiert waren. Solche »Leben« hätten kommen und gehen können, ohne Spuren zu hinterlassen, oder aber auch das Potential in sich tragen können, z. B. durch Veränderung der Umwelt die Chancen der Emergenz der heutigen Form von Leben zu erhöhen. Problemgerechte Pragmatik verlangt, in der Frage nach dem Ursprung des Lebens vorab ein Leben zu meinen, dem in chemischer Hinsicht das unsrige entstammt. Unter dieser Voraussetzung sind wir durchaus im Besitz von »Fossilien« aus der Zeit der Lebensentstehung: Es sind dies die Strukturtypen all jener biomolekularen Grundbausteine, deren sich unser heutiges Leben in seinem Kern bedient und von denen die präbiotische Chemie uns sagt, daß sie aus besagtem »chemischen Nichts« zu entstehen imstande sind. Von ihnen, d. h. den Strukturtypen der α -Aminosäuren, der Ribose und der vier kanonischen Nukleobasen, konnte ein *Charles Darwin* noch nichts wissen, denn noch fehlten zu seiner Zeit die Instrumente zu deren Erkennung: nämlich die Chemie, Biochemie und Molekularbiologie des 20. Jahrhunderts. Diese molekularen »Fossilien« sind deshalb als eigentliche Grundbausteine heutigen Lebens zu betrachten, weil aus ihnen die praktisch grenzenlosen Strukturräume der beiden durch den genetischen Code miteinander verschränkten Biopolymeren erwachsen, in denen sich das Leben entfaltet hat. Molekulare Fossilien aus der Frühzeit des Lebens sind mit hoher Wahrscheinlichkeit auch die zum Teil exotisch anmutenden, heterocyclischen Strukturteile, welche als funktionelle Zentren in den Molekülen gewisser Cofaktoren vorkommen, vielfach solchen, die zusätzlich Strukturteile aufweisen, welche für den Strukturtyp der RNA charakteristisch sind (Bild 7). Sie sind Träger der spezifischen katalytischen Funktionen, die Cofaktoren im Verein mit spezifischen Proteinen im heutigen biologischen Geschehen ausüben. Von ihren RNA-Anhängseln befreit, sind sie als entsprechende organische Verbindungen *in vitro* auch ohne Assistenz durch Proteine imstande,

katalytisch zu wirken, wenn auch viel weniger effizient. Cofaktoren erfüllen ihre biologischen Funktionen ubiquitär, bei archaischen Mikroorganismen angefangen bis hinauf zum Menschen. Dabei kann unser Organismus einige der Heterocyclen im Unterschied zu selbst primitivsten Mikroorganismen nicht (mehr) selbst herstellen; für uns sind sie deshalb *Vitamine*. Wenn solche Cofaktor-Heterocyclen tatsächlich molekulare Fossilien der Biogenese sind, dann waren sie – kraft ihrer Eigenschaft, auch ohne Proteine Katalysatoren zu sein – »Vitamine« der Entstehung des Lebens.

Mit der Frage nach der Rolle von Cofaktoren bei der Biogenese geraten wir mitten in den zentralen Disput unter Biogenese-Forschern von heute: den Disput zwischen »Genetizisten« und »Metabolisten« [9]. Erstere sind der Überzeugung, daß von »Leben« gegebenenfalls nur dann gesprochen werden kann, wenn ein chemisches System unter der Kontrolle eines wenn auch primitiven, doch letztlich im heutigen Sinne funktionierenden *genetischen* Systems agiert; die Metabolisten bestreiten dies. Der Disput berührt im Grunde die Frage nach der Definition dessen, was wir im Kontext des Fragens nach der Entstehung des Lebens »Leben« nennen sollen. Die von der NASA verwendete, die Suche nach extraterrestrischem Leben begleitende Definition besticht durch ihre pralle Pragmatik:

»Life is a self-sustaining chemical system that is capable of Darwinian evolution« [10]

Der Schwerpunkt dieser (und nicht nur dieser) Definition liegt in der Forderung nach *Evolvierbarkeit*. Dadurch, daß diese darwinistisch zu sein habe, wird das Prinzip der Variation und Selektion, damit auch die Rolle der Umwelt impliziert. Im Disput zwischen Genetizisten und Metabolisten geht es letztlich um diese Evolvierbarkeit. Vorab stimmen beide Lager darin überein, daß die Emergenz von Leben das Aufkommen von autokatalytisch sich replizierenden Reaktionscyclen zur Voraussetzung hat. Für die einen waren dies »genetische« Replikationscyclen von *hochmolekularen* Polymeren z.B. des Typus der RNA; für die andern *niedermolekulare*

Systeme »metabolischer« Produktcyclen, die sich dadurch autokatalytisch replizieren, daß sie – angetrieben durch energiereichen chemischen Input – pro Umgang die Konzentration aller Konstituenten des Cyclus verdoppeln. Genetizisten sehen in einem genetischen System die *Voraussetzung* von Evolvierbarkeit und damit von »Leben«; für Metabolisten hingegen war das Aufkommen eines genetischen Systems nicht Voraussetzung, sondern *Ergebnis* von »Leben«, Ergebnis der *Evolution* autokatalytisch sich replizierender metabolischer Systeme.

Autokatalytische Replikationscyclen, welcher Art auch immer, sind molekulare Horte struktureller und funktioneller *Information*. Struktur- und funktionsgetreue Weitergabe solcher Information ist eine notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung für Evolvierbarkeit. Von Informationsträgern sind zusätzlich strukturelle *Vielfalt* und *Variierbarkeit* gefordert. Nach Auffassung der Genetizisten ist diese Forderung *nur* in Replikationscyclen »genetischer« Polymeren, nicht aber in metabolischen Produktcyclen erfüllbar. Dies bestreiten die Metabolisten. Unbestritten bleibt, daß strukturelle Variierbarkeit in niedermolekularen metabolischen Produktcyclen, und damit Evolvierbarkeit metabolischer Systeme, selbst im besten Fall eng beschränkt sein würden. Dem steht der unermeßliche Strukturraum von genetischen Polymeren gegenüber, in welchem genetische Variation sich quasi grenzenlos entfalten kann; sie war es, die (nebst funktioneller Perfektion) das Leben »explodieren« ließ. Ein Vermittler zwischen Genetizisten und Metabolisten würde fragen: Gleich der Beginn des Lebens dem Sprung eines Leoparden oder dem Kriechen einer Schnecke?

Vorstellungen über Biogenese durch Emergenz eines genetischen Replikators sind heute sowohl auf theoretischer wie auch experimenteller Ebene viel weiter entwickelt als Ideen, welche die Möglichkeit eines Beginns im Auftauchen von autokatalytischen metabolischen Cyclen sehen. Der bislang wohl interessanteste Versuch letzterer Art ist der Vorschlag, daß am Anfang eine *nichtenzymatische Version des reduktiven Zitronencyclus* gestanden habe [11a] [8] (Bild 8). Die Funktion dieses autokatalytischen Cyclus hätte – wie

dies von einigen heutigen anaeroben Bakterien bekannt ist [11b], in der reduktiven Aufnahme und Verarbeitung (»Assimilation«) von Kohlendioxid bestanden. Der Vorschlag stößt bei Chemikern auf Skepsis, weil aus ihrer Sicht und Erfahrung ein solcher Cyclus, so attraktiv er konzeptuell auch sein mag, ohne Mithilfe von Enzymen kaum eine Chance hat. Ob sich aus der Chemie autokatalytisch operierender metabolischer Cyclen *Organokatalysatoren* hätten ableiten können, die sich (indirekt) selbst replizieren und – wenn auch viel weniger effizient – katalytische Funktionen anstelle von Enzymen hätten ausüben können (vgl. oben), ist eine der wichtigen, schwierigen und letztlich experimentell zu beantwortenden Fragen, die sich im Kontext der Hypothese eines metabolischen Beginns des Lebens stellen.

Der erste umfassende Entwurf eines Modells molekularer Selbstorganisation auf *theoretischer* Ebene stammt von *Manfred Eigen* aus dem Jahre 1971 und trägt den Titel »*Selforganisation of Matter and the Evolution of Biological Macromolecules*« [12] (Figur 9). Die Arbeit hatte seinerzeit nicht nur als Beitrag zur Naturwissenschaft Aufsehen erregt, sie war auch ein Durchbruch in dem Sinne, daß sie die Thematik der Entstehung des Lebens als Problem für Chemiker sozusagen »entmystifizierte«. Die Arbeit gipfelte im Vorschlag des *Hypercyclus*, eines kohärenten Systems autokatalytischer Cyclen, (Bild 10) [13], als funktionelle Voraussetzung von Evolvierbarkeit auf der Ebene von Makromolekülen. Sie ortet die Essenz des potentiell Lebendigen auf theoretischer Ebene in einer spezifischen Vernetzung genotypischer mit phaenotypischer Katalyse. Ihre Exemplifizierung anhand eines weitgehend biologienahen, d.h. mit Nukleinsäuren und Proteinen agierenden Szenarios wurde zum Vorbild und Exempel des genetizistischen Standpunktes im oben erwähnten Disput. Es spricht für die Stärke der Theorie, daß sie sich zwei Jahrzehnte später in ihrer Essenz (nicht aber mit dem zu ihrer Exemplifizierung benutzten Szenario) dem konzeptuellen Umbruch anzupassen vermochte, den 1982 die Entdeckung der Ribozyme auslöste und das Problem der Biogenese in neuem Licht erscheinen ließ (Bild 11) [14]. Nicht nur Proteine können Enzyme sein, sondern

auch Ribonukleinsäuren; man nennt sie »Ribozyme«. Am spektakulärsten war wohl die in der Folge aus Röntgenstrukturanalysen von Ribosomen gewonnene Erkenntnis, daß die wohl wichtigste biologische Funktion überhaupt, die codierte Übersetzung genetischer Information in Aminosäure-Sequenzen von Proteinen in Ribosomen, nicht durch proteinische Enzyme, sondern durch RNA-Ribozyme katalysiert wird.

Mit der Entdeckung der Ribozyme wurde die Hypothese der »RNA-Welt« geboren: einer Welt, die unserer heutigen »DNA-RNA-Protein-Welt« vorangegangen sei und in der es keine codierte Übersetzung genetischer Information in Proteine geben mußte, weil in ihr die RNA sowohl genotypische als auch phänotypische Funktionen erfüllte [15]. Damit war konzeptuell der gordische Knoten durchschnitten, den die Frage nach dem Ursprung der ribosomalen RNA-Protein-Translation für Chemiker wie für Biologen von jeher bedeutete. Die codierte Übersetzung einer RNA-Sequenz in eine Protein-Sequenz ist aus chemischer Sicht ein derart komplexer Vorgang, daß seine Entstehung in einem rein chemischen System kaum denkbar ist. Sie ist jedoch vorstellbar als Ergebnis der Evolution einer bereits »lebenden Welt«, der »RNA-Welt« eben.

Nach weithin verbreiteter Vorstellung haben sich in der »RNA-Welt« spontan gebildete RNA-Sequenzen repliziert und variiert, hiermit die Voraussetzung zur Emergenz von Ribozymen geschaffen, u. a. auch von solchen, die ihre eigene Replikation wie auch jene anderer RNA-Sequenzen katalysieren und damit zu Gliedern (modifizierter) *Eigenscher* Hypercyclen werden konnten. Eine solche »RNA-Welt« konnte evolvieren und Katalysatoren hervorbringen, die eine zunehmende chemische Autonomie ermöglichten. Das Endergebnis der Evolution der »RNA-Welt« war eine primitive Version der codierten Transkription genetisch relevanter RNA-Sequenzen in Protein-Sequenzen und mit ihr, getrieben durch das überlegene Katalysepotential des Strukturtyps der Proteine, der Durchbruch in Richtung auf die heutige »Nukleinsäure-Protein-Welt«.

Daß der Strukturtyp der RNA tatsächlich das *Potential* in sich trägt, nicht nur die von natürlichen Ribozymen bekannten biochemischen

Reaktionen, sondern darüber hinaus chemische Reaktionen verschiedenster Art katalysieren zu können, ist in letzter Zeit durch *in vitro*-Evolution von RNA-Sequenzen (Bild 12) in vielen Laboratorien überzeugend gezeigt worden. Eines der neuesten und wohl bedeutendsten Ergebnisse dieser Forschungsrichtung ist die von *Gerald F. Joyce* [16] kürzlich gemachte durch *in vitro*-Evolution erzielte Entdeckung zweier komplementärer RNA-Ligase-Ribozyme, die sich in Gegenwart (eines Überschusses) von vier entsprechenden (aktivierten) RNA-Teilsequenzen kreuzkatalytisch exponentiell replizieren (Bild 13). In einer der (seriellen) Versuchsreihen hat sich die Konzentration der beiden Ribozyme durch spontane Replikation innert 30 Stunden auf das 108fache erhöhen lassen. Es ist dies das erste Beispiel einer potentiell unbegrenzten autokatalytischen Replikation eines im Prinzip *künstlichen* Katalysator-Systems (alle beteiligten RNA-Sequenzen sind grundsätzlich durch chemische Synthese zugänglich) ohne jegliche Beteiligung von Proteinen. Das Ergebnis ist für die weitere Erforschung des im Strukturtyp der RNA schlummernden Katalyse-Potentials richtungsweisend.

Sosehr indessen die Entdeckung dieses künstlichen Replikationssystems als ermutigender Schritt in Richtung auf eine künstliche »RNA-Welt« hin erscheint, so klar zeigt sie auch auf, wie weit man von einem solchen Ziel noch entfernt ist. Eine gültige künstliche »RNA-Welt« müßte über einen autonomen Metabolismus verfügen und damit über all die Ribozyme, welche die Synthese ihrer eigenen Bausteine, d. h. phosphorylierte Nukleotide, deren Aktivierung sowie deren Kondensation zu RNA-Sequenzen spezifisch zu katalysieren imstande wären.

Die Idee der »RNA-Welt« ist im Grunde unabhängig von der Frage, ob der Strukturtyp der RNA präbiotischen oder biotischen Ursprungs war. In beiden Szenarien wurde RNA zur »chemischen Mutter« des uns heute bekannten Lebens. Biologen und Chemiker haben gute Gründe für die Auffassung, daß die strukturell nah verwandte DNA ein evolutionärer Abkömmling der RNA darstellt. Formal ist die chemische Struktur der DNA einfacher als die der RNA, aber aus der Sicht der Chemie ist es gerade umgekehrt, der Ribose-Baustein der

RNA kann auf einfachere Weise entstehen als der Desoxyribose-Baustein der DNA. Die wichtige Frage, ob RNA-Moleküle sich präbiotisch hätten bilden und damit den Prozeß der Selbstorganisation hätten initiieren können, ist Teil der Spaltung zwischen Genetizisten und Metabolisten. Hierzu die experimentellen Fakten zu beschaffen ist Aufgabe der synthetischen Chemie; grundsätzlich muß sie in der Lage sein, den Struktur-Raum der präbiotisch-chemischen Bildungsmöglichkeiten des Strukturtyps der RNA experimentell abzustecken.

Die experimentelle Chemie kann indessen noch etwas anderes: nämlich Fragen aufwerfen, die sich nicht auf das *Ursprungs*-, sondern auf das *Funktions*-Potential der RNA beziehen; sie kann fragen, ob denn der uns heute bekannte Strukturtyp der natürlichen Nukleinsäuren der einzige war, der als molekulare Träger der genetischen Funktion in Frage kam. Es ist dies eine Frage nach dem Zusammenhang zwischen chemischer Struktur und biologischer Funktion. Als solche ist sie nicht (oder weniger) mit jener Art grundsätzlicher Ungewißheit der Antworten belastet, wie sie Fragen über prähistorische chemische Vorgänge anhaftet.

Die biologisch relevanteste chemische Eigenschaft der RNA ist ganz ohne Zweifel die Fähigkeit der *Watson-Crick*-Basenpaarung. Ist diese Eigenschaft spezifisch für den Strukturtyp einer *Ribonukleinsäure*? Hätte eine Nukleinsäure, die z. B. anstelle der (D)-Ribofuranose einen anderen Zucker-Baustein, z. B. die (D)-Glucopyranose, aufweisen würde, ebenfalls diese Fähigkeit? Aus der Sicht des Chemikers hätten jene chemischen Prozesse, die unter uns unbekanntem Umständen die RNA erstmals entstehen ließen, mit durchaus vergleichbarer, wenn nicht gar höherer Wahrscheinlichkeit auch zu Nukleinsäuren führen können, die aus anderen Zuckerbausteinen aufgebaut wären. War die Wahl der RNA durch die Natur so etwas wie ein »eingefrorener Zufall«, oder war sie das Ergebnis einer Darwinistischen Evolution auf molekularer Ebene, selektioniert unter konstitutionell verwandten Systemen auf Grund funktioneller Effizienz?

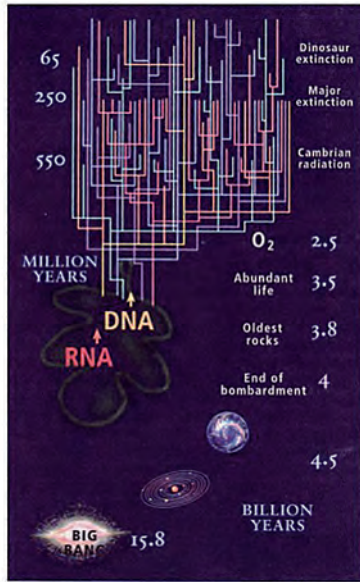
Wie reagiert ein experimenteller Chemiker auf solche Fragen? Er synthetisiert mittels moderner chemischer Methoden alternative

Nukleinsäuren, die aus anderen Zuckerbausteinen aufgebaut sind, und prüft dann experimentell, ob solchen alternativen Systemen die Eigenschaft der *Watson-Crick*-Basenpaarung zukommt, ob sie somit, wie die RNA, das Potential zur Selbst-Replikation besitzen und damit, wenigstens grundsätzlich, die Funktion eines genetischen Systems hätten erfüllen können. In den Bildern 14-16 sind Gang und Ergebnisse einer solchen Untersuchung zusammengefaßt: Systematisch wurden künstliche Nukleinsäuren (mit kanonischen Nukleobasen) aufgebaut, die entweder Hexopyranosen (Zucker mit 6 Kohlenstoffatomen und 6gliedrigem Ring), Pentopyranosen (5 Kohlenstoffatome und 6gliedriger Ring) oder Tetrofuranosen (4 Kohlenstoffatome und 5gliedriger Ring) anstelle der Ribofuranose (5 Kohlenstoffatome und 5gliedriger Ring) als Zuckerbaustein enthalten. Prüfung der Paarungseigenschaften ergab, daß den aus Hexopyranosen aufgebauten Oligomersystemen die Fähigkeit fehlt, durch *Watson-Crick*-Basenpaarung Duplexe zu bilden (Formeln in Bild 14 schwarzweiß). Hingegen erwiesen sich alle vier aus Pentopyranosen aufgebauten RNA-Analoga (Formeln in Bild 14 blau) als hervorragende *Watson-Crick*-Systeme: Alle vier bilden durch Basenpaarung im Vergleich zur RNA viel stabilere (bei höheren Temperaturen schmelzende) Duplexe (vgl. Bild 15), und alle vier (im räumlichen Bau ihrer Zuckerbausteine sich unterscheidenden) Systeme kommunizieren durch *Watson-Crick*-Basenpaarung sowohl mit sich selbst als auch untereinander; sie tun dies aber in einer »anderen Sprache« als RNA und DNA (Formeln in Figur 13 rot); d. h., Pentopyranose-Nukleinsäuren (blau) und RNA (rot) kommunizieren nicht miteinander. Das Gegenteil trifft für die sogenannte TNA (Threofuranose Nucleic Acid) zu, die pro Zuckerbaustein nur 4 C-Atome aufweist und die nicht nur mit sich selbst, sondern auch mit RNA durch *Watson-Crick*-Paarung zu kommunizieren imstande ist. Die unterschiedlichen »Sprachen« alternativer Nukleinsäuren spiegeln sich in den unterschiedlichen Strukturen entsprechender Duplexe aus Oligomersträngen identischen Rückgrats (Bild 16) [17].

Aus diesen und anderen Beobachtungen geht hervor, daß die Fähigkeit der Informationsspeicherung durch *Watson-Crick*-Basenpaarung

zung keineswegs für die natürlichen Nukleinsäuren spezifisch ist; diese wichtigste chemische Eigenschaft der heutigen Träger der genetischen Funktion ist unter potentiell alternativen Nukleinsäuren aus der strukturellen Nachbarschaft von RNA weit verbreitet. Die Selektion der RNA durch die Natur erfolgte offenbar nicht nach dem Kriterium der Maximierung der *Watson-Crick*-Paarungsstärke, sonst wäre anstelle der RNA die Variante mit der Ribopyranose als genetisches System gewählt worden; diese besteht aus den gleichen Bausteinen wie RNA, zeigt aber eine viel stärkere Basenpaarung. Daß die RNA einen Zuckerbaustein mit fünf und nicht mit sechs Kohlenstoffen aufweist, entspricht dem Befund, wonach Hexopyranose-Analoga der RNA gar nicht imstande sind, *Watson-Crick*-Duplexe zu bilden; deshalb kamen sie für eine solche Funktion a priori gar nicht in Frage. Demgegenüber hätte die Natur sehr wohl die TNA, d. h. die Variante mit einem Vier-Kohlenstoff-Zucker, wählen können; aus rein chemischer Sicht wäre dies sogar einfacher gewesen. Nicht zuletzt deshalb ist heute die TNA in mehreren Laboratorien Gegenstand von weitergehenden Untersuchungen.

»Warum RNA?« Diese Frage beantworten zu wollen ist trotz all dieser Einsichten verfrüht, denn wir wissen nicht, ob die Entscheidung zugunsten der RNA auf chemischer Ebene fiel oder durch darwinistische Selektion unter zwar primitiven, jedoch bereits lebenden Systemen zustande kam. Doch eines ist erkennbar: Die uns heute bekannte chemische Struktur des Lebens ist nicht eine zwangsläufige Struktur; die Existenz einer strukturellen Vielfalt potentiell genetischer Systeme lehrt uns, daß aus chemischer Sicht auch »andere Leben« möglich gewesen wären bzw. – mit Blick auf unser Universum – es noch immer sind.



Copyright John F. Atkins and Raymond F. Gesteland 1998

Bild 1

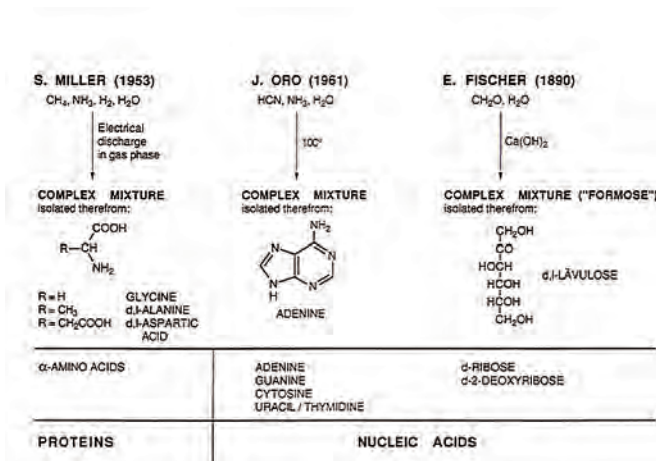


Bild 2

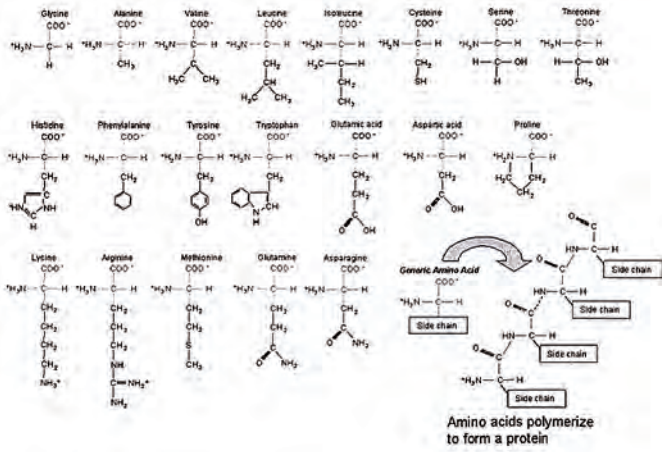


Bild 3

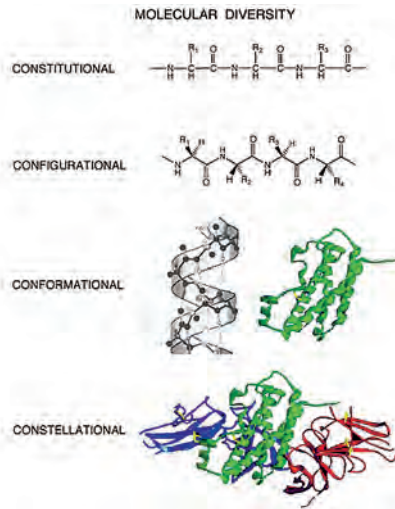


Bild 4

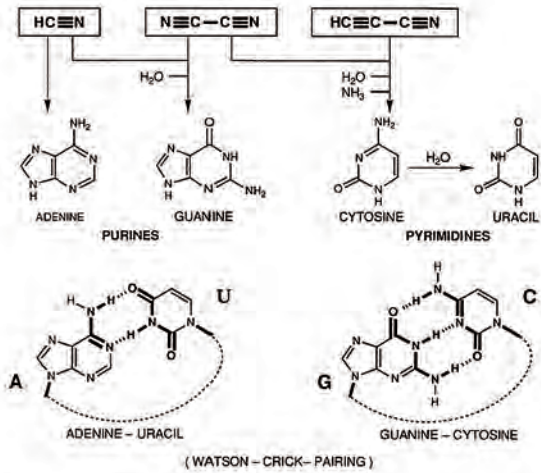


Bild 5

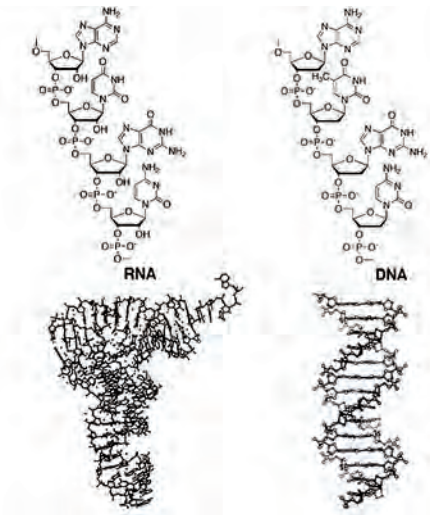


Bild 6

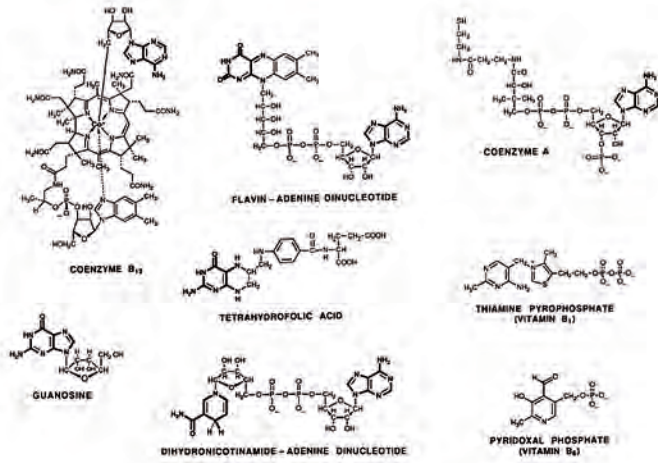


Bild 7

PROG. N. A. S. VOL. 55, 1966 928

A NEW FERREDOXIN-DEPENDENT CARBON REDUCTION CYCLE IN A PHOTOSYNTHETIC BACTERIUM

By M. C. W. EVANS, BOB B. BUCHANAN, AND DANIEL I. ARNON*

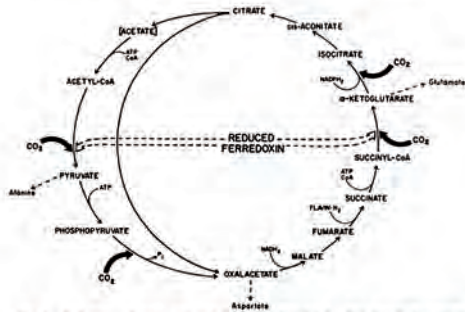


FIG. 1.—Reductive carbonic acid cycle in *C. thiosulfatophilum*. One turn of the complete cycle (represented by the oval) results in the incorporation of four molecules of CO₂.

Bild 8

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

58. Jahrgang, 1971

Heft 10 Oktober

HS

**Selforganization of Matter
and the Evolution of Biological Macromolecules**

MANFRED EIGEN*
Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie,
Karl-Friedrich-Bonhoeffer-Institut, Göttingen-Nikolausberg

Handwritten notes:
"Molecular for dealing with phenomena" (circled)
"presenting the mechanism of phenomena" (circled)
"all phenomena" (circled)

I. Introduction	465	V. Cooperation and Cyclic Catalytic Processes	498
1.1. Cause and Effect	465	V.1. Recognition and Catalysis by Enzymes	498
1.2. Prevalence of Selforganization	467	V.2. Selforganizing Reaction Cycle (Theory)	499
1.2.1. Evolution of Selforganization	467	V.2.1. Catalytic Networks	499
1.2.2. Information Requires Information	467	V.2.2. The Self-reproducing Loop and its Variants	499
1.2.3. Information Originates or Gains Value by Selection	469	V.2.3. Competition between Different Cycles: Selection	501
1.2.4. Selection Occurs with Special Substances under Special Conditions	470	V.3. Self-ordering by Extended Catalytic Function	503
II. Phenomenological Theory of Selection	473	V.3.1. The Requirement of Cooperation between Nucleic Acids and Proteins	503
II.1. Concept "Information"	473	V.3.2. A Self-reproducing Hypercycle	503
II.2. Thermodynamical Equilibrium	474	V.3.2.1. The Model	503
II.3. Selection Strains	476	V.3.2.2. Theoretical Treatment	503
II.4. Selection Equilibrium	479	V.3.2.3. On the Origin of the Code	509
II.5. Quality Factor and Error Threshold	484	V.3.2.4. Evolutionary Experiments	511
II.6. Kinetics of Selection	484		

Bild 9

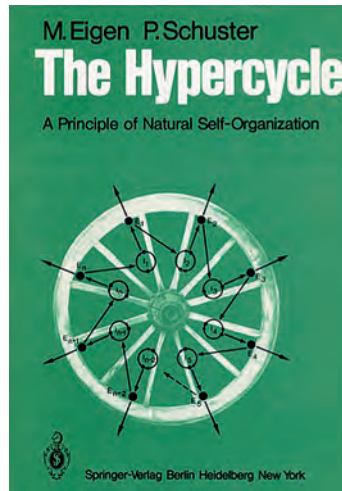


Bild 10

RNA as an Enzyme

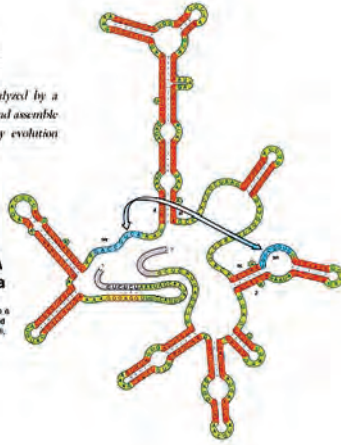
It was long thought that every cellular reaction is catalyzed by a protein enzyme. The discovery that RNA can cut, splice and assemble itself overturns the principle—and throws light on early evolution

by Thomas R. Cech

Self-Splicing RNA: Autoexcision and Autocyclization of the Ribosomal RNA Intervening Sequence of Tetrahymena

Kelly Kruger, Paula J. Grabowski, Arthur J. Zaug, Julie Sanclé, Daniel E. Gottschling and Thomas R. Cech

linear IVS RNA, has a 3' that is not encoded (1982; Kuo and Gill)



Cell, Vol. 31, 147-157, November 1982.

Bild 11

In vitro evolution of RNA

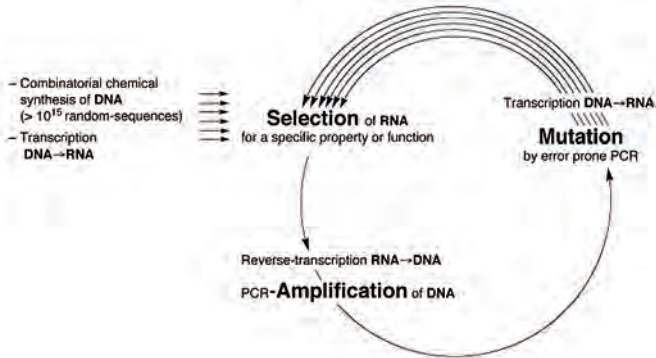


Bild 12

PAIRING-STRENGTH LANDSCAPE FOR CGCGAAU(TT)CGCG-DUPLEXES
 (T_m -values, $c = 10 \mu\text{M}$, 1M NaCl , $0.01\text{M NaH}_2\text{PO}_4$, $0.1\text{ mM Na}_2\text{EDTA}$, $\text{pH } 7.0$)

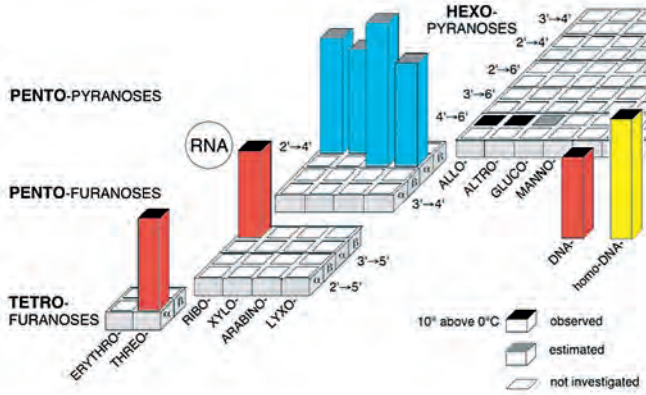


Bild 15

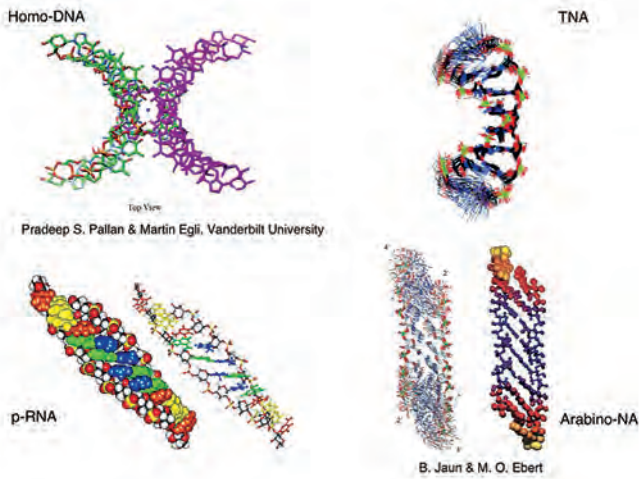


Bild 16

Literatur

- [1] F. Darwin (Hg.), *The Life and Letters of Charles Darwin*, 1887, John Murray, London.
- [2] J.D. Bernal, *The Origin of Life*, Weidenfeld & Nicolson, London 1967, S. 21.
- [3] C. de Duve, *Vital Dust – Life as a Cosmic Imperative*, Basic Books, Harper Collins Publishers, 1995.
- [4] S.L. Miller, *A Production of Amino Acids under Possible Primitive Earth Conditions*, Science, 1953, 117, 528.
- [5] J.D. Watson, F.H.C. Crick, *Molecular Structure of Nucleic Acids*, Nature, 1953, 171, 737.
- [6] J. Oro, A.P. Kimball, *Synthesis of Adenine from Ammonium Cyanide*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1960, 2, 407
- [7] A.I. Oparin, *The Origin of Life*, 1924 (aus dem Russischen übersetzt und nachgedruckt in [2], S. 199; J. B. S. Haldane, *The Origin of Life*, The Rationalist Annual, 1929, 148, 3; Nachdruck in [2], S. 242; S.L. Miller, L.E. Orgel, *The Origins of Life on the Earth*, Prentice-Hall, Inc. Englewood Cliffs, N.J., 1974.
- [8] G. Wächterhäuser, *Evolution of the First Metabolic Cycle*, Proceed. Nat. Acad. Sci. USA 1990, 87, 200.
- [9] L.E. Orgel, *The Implausibility of Metabolic Cycles on the Prebiotic Earth*, PLOS Biology 2008, 6, 5.
- [10] G.F. Joyce, in Foreword to: E. W. Deamer, G.R. Fleischacker (Hg.) *Origin of Life*, Jones and Bartlett, Boston 1994.
- [11] a) E. Smith, H.J. Morowitz, *Universality in Intermediary Metabolism*, Proceed. Nat. Acad. Sci. USA 2004, 101, 13168; b) M. C. W. Evans, B. B. Buchanan, D. I. Arnon, *A New Ferredoxin-Dependent Carbon Reduction Cycle in a Photosynthetic Bacterium*, Proceed. Nat. Acad. Sci. USA 1966, 55, 928.
- [12] M. Eigen, *Selforganization of Matter and the Evolution of Biological Macromolecules*, Naturwissenschaften 1971, 58, 465.
- [13] M. Eigen, P. Schuster, *The Hypercycle – A Principle of Natural Self-Organization – Part C: The Realistic Hypercycle*, Naturwissenschaften 1978, 65, 341.
- [14] T.R. Cech, *RNA as an Enzyme*, Sci. Amer. 1986, November issue, S. 76.
- [15] W. Gilbert, *The RNA World*, Science 1986, 319, 618; G.F. Joyce, L.E. Orgel, *Prospects for Understanding the Origin of the RNA World* in R.F. Gesteland, T.R. Cech, J.F. Atkins (Hg.), *The RNA World*, Cold Spring Harbor Press, 1999, S. 49.
- [16] T.A. Lincoln, *G.F. Joyce, Self-Sustained Replication of an RNA-Enzyme*, Science, 2009, 323, 122.
- [17] A. Eschenmoser, *Chemical Etiology of Nucleic Acid Structure*, Science 1999, 284, 2118; A. Eschenmoser, *The Search for the Chemistry of Life's Origin*, Angew. Chemie Int. Ed. 2007, 63, 12821.