

Die Suche nach einem genetischen Ursystem: jenseits RNA-verwandter Strukturen**

John D. Sutherland*

Stichwörter:

Basenpaarung · Molekulare Erkennung · Nucleinsäuren · Präbiotische Chemie · RNA

Die präbiotische Chemie befasst sich mit den chemischen Vorgängen und Reaktionen, die einst ablaufen mussten, um unbelebte organische Materie in biologische Systeme umzuwandeln.^[1] Ist eine erste, primitivste Stufe eines biologischen Systems einmal erreicht, übernimmt die Evolution – nach dem auf der molekularen Ebene operierenden Darwin-Wallace-Mechanismus – die weitere Optimierung des Systems.^[2] Die präbiotische Chemie ist daher im Wesentlichen eine Suche nach Prozessen, die organische Materie durch Selbstorganisation beleben könnten. Das Problem bei dieser Suche besteht darin, dass einen jeder Schritt in die falsche Richtung bringen kann und es sehr schwierig ist, sich nicht im Labyrinth chemischer Komplexität zu verlieren. Wer sich mit präbiotischer Chemie befasst, scheint gut beraten, jedem Hinweis nachzugehen, den ihm die Biologie und eigene chemische Experimente liefern (Abbildung 1).

Ein Beispiel für das Konzept der Selbstorganisation organischer Materie sind Nucleinsäuren, denn jeder Strang eines Duplex kann im Prinzip als Matrix dienen, an der sich der andere Strang aus Monomeren oder kurzen Oligomeren aufbauen kann.^[3] Daher war es ein wichtiges Ziel der präbiotischen Che-



Abbildung 1. Welcher Weg ist der richtige? Ein dauerhaftes Problem in der präbiotischen Chemie.

mie, Reaktionswege für die Bildung von RNA- oder DNA-Molekülen aus einfachen „Urmolekülen“ nachzuweisen. War es zunächst nicht klar, welches dieser Biomoleküle man eigentlich untersuchen sollte, so haben bald spektakuläre Fortschritte in der Biologie starke Hinweise für die Gültigkeit einer „RNA-Welt-Hypothese“ geliefert,^[4] sodass man in der Folge versucht hat, präbiotisch plausible, vorgezeichnete Wege zu dieser Nucleinsäure zu finden – wenn auch erfolglos. In Anbetracht der offenbar unüberwindlichen Schwierigkeiten, die einem bei der präbiotischen RNA-Synthese begegnen, begann eine Suche nach anderen informationstragenden Oligomeren, die in erdigeschichtlich frühen Phasen existiert haben könnten.^[5] Man hofft ein System zu entdecken, das genetische Prozesse trägt und durch einfache Selbstorganisation aus präbiotischen Urmolekülen zugänglich ist. Wenn ein solches System erst einmal gefunden ist, kann man dessen Biologie erforschen, speziell mit Blick darauf, ob es eine RNA-Welt hervorbringen könnte. Cairns-Smith,

einer der ersten, die diesen Ansatz verfolgt haben, entwickelte die Vorstellung von einem mineralischen Ursprung des Lebens.^[6] Wegen der so ungleichen Strukturen von Tonmineralien und RNA scheint aber der Übergang vom einen zum anderen Material – eine „genetische Übernahme“ wie Cairns-Smith es nannte – unwahrscheinlich.

In neuerer Zeit gab es viele kreative Ansätze aus den Reihen der organischen Synthesechemie, und es wurden zahlreiche Nucleinsäurevarianten, die strukturell eng verwandt mit den RNA-Molekülen sind, erzeugt und auf ihre Funktion getestet.^[7] Diese Studien deckten mehrere Zuckerphosphatrückgrate auf, die ihre kanonischen Nucleobasen in der Weise präsentieren, dass eine Watson-Crick-Basenpaarung zwischen Oligomeren möglich ist. Darüber hinaus wurde gefunden, dass auch Nucleobasen, die an strukturell verschiedenen Rückgraten befestigt sind, leicht Paarbildung eingehen, was zu der interessanten Möglichkeit führt, Information zwischen unterschiedlichen Arten von Makromolekülen zu übertragen.

Damit ein System jedoch als präbiotisch plausibel gelten kann, muss auch seine Generierbarkeit berücksichtigt werden, d. h. ob und wie es in der Lage ist, sich durch Selbstorganisation zu bilden. Die Frage, wie diese alternativen Nucleinsäuren durch präbiotische chemische Vorgänge entstehen konnten, wurde bisher weitgehend vernachlässigt.^[8] Daher fehlen experimentelle Grundlagen, um die Komplexität dieser Bildungsprozesse abzuschätzen; auf den ersten Blick scheint aber die Bildung keiner dieser alternativen Strukturen einfacher zu sein als die RNA-Bildung. Insbesondere scheint das Anbringen der

[*] Prof. Dr. J. D. Sutherland

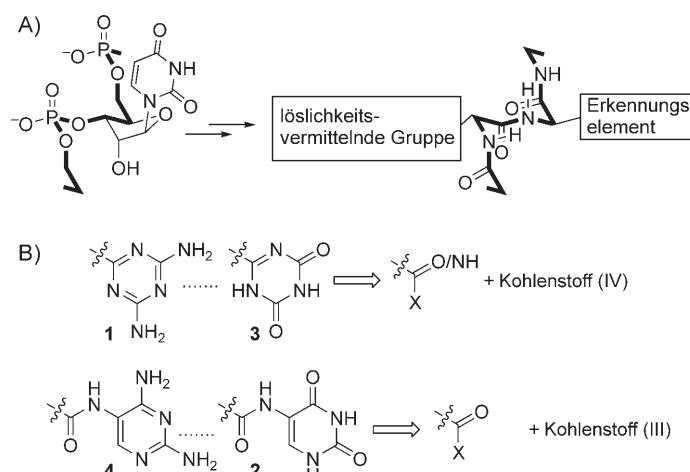
School of Chemistry
The University of Manchester
Oxford Road, Manchester M13 9PL
(Großbritannien)
Fax: (+44) 161-275-4939
E-Mail:
john.sutherland@manchester.ac.uk

[**] Dem Engineering and Physical Sciences Research Council wird für finanzielle Unterstützung gedankt.

Nucleobasen an die Zucker- oder Zuckerphosphateinheiten durch Glycosidierung ein genauso ungangbarer Weg wie im Falle der RNA.^[9] Da die Bildung der kanonischen Nucleobasen in Form ihrer freien Heterocyclen relativ einfach vonstatten geht,^[10] ist die Tatsache, dass die Anknüpfung an die Zuckereinheiten nicht gelingt, ein Hauptproblem bezüglich der präbiotischen Synthese von Nucleinsäuren.

Wenn nun die Nucleobasen leicht herzustellen sind, man sie aber nur schwer mit den Zuckereinheiten verknüpfen kann, wäre es dann nicht naheliegend, andere informationstragende Oligomere wie Oligoamide und Oligopeptide als Rückgratstrukturen zu postulieren? Solche Oligomere unterscheiden sich zwar recht deutlich von RNA-Molekülen, aber es wurde für eine ganze Reihe dieser Strukturen gezeigt, dass sie Paarbildungen untereinander und in manchen Fällen sogar mit RNA-Molekülen eingehen.^[11] Was erneut fehlt sind Generierbarkeitsstudien, sodass derzeit auch nicht bekannt ist, ob sich Nucleobasen leichter anbringen lassen als an die Zuckerrückgratstrukturen. So bleibt die Erkenntnis, dass unter Verwendung der natürlichen Nucleobasen eine Vielzahl informationstragender Oligomere mit der Fähigkeit zur Watson-Crick-Basenpaarung aufgebaut werden kann, es aber kein Anzeichen dafür gibt, dass ihre Bildung einfacher wäre als die der RNA.

In aktuellen Arbeiten von Eschenmoser und Mitarbeitern^[12] wurden informationstragende Oligomere synthetisiert, die eine deutlich andere Zusammensetzung wie die RNA haben. Die Auswahl erfolgte anhand einfacher Kriterien bezüglich der Rückgratstrukturen, um für eine Paarbildung günstige Konformationen zu gewährleisten. Die Bedingung einer einfachen Verknüpfung an das Rückgrat sowie andere Überlegungen hinsichtlich des Struktureubaus ließen es plausibel erscheinen, andere Erkennungselemente als die kanonischen Nucleobasen zu verwenden. Somit wurden triazin- und aminopyrimidinverknüpfte Oligo(dipeptide) und Oligo(dipeptoide) als mögliche informationstragende Oligomere identifiziert (Schema 1). Diese wurden mithilfe konventioneller organischer Synthesemethoden präpariert



Schema 1. Eine Auswahl neuer informationstragender Oligomersysteme.^[12] A) Strukturauswahlkriterien ausgehend von der RNA: Zwei der Hauptkettenbindungen des RNA-Rückgrats weisen Torsionswinkel von 180° auf. Ersetzt man diese durch *trans*-Doppelbindungen oder dazu äquivalente Strukturelemente, so sollten Rückgratstrukturen mit ähnlichen Struktureigenschaften resultieren. Rückgratstrukturen aus Amideinheiten, wie die gezeigte, erfüllen dieses Kriterium, und darüber hinaus sind ihre Strukturkomponenten – α-Aminosäuren – leicht aufzubauen. Die Erkennungselemente werden so positioniert, dass sie vom Oligo(dipeptid)-Rückgrat in der ungefähr gleichen Weise präsentiert werden wie die kanonischen Nucleobasen der RNA von ihrem Ribosephosphatrückgrat. Um Wasserlöslichkeit zu erreichen, wird das Rückgrat zusätzlich mit geladenen Gruppen versehen. B) Erkennungselemente, die aufgrund ihres vermuteten Paarbildungsvermögens sowie allgemeiner Überlegungen ausgewählt wurden: Die Triazine können – zumindest in der Theorie – von einem Carbonsäurederivat an einer Aminosäureseitenkette und zwei C₁-Einheiten im Oxidationszustand IV (z. B. H₂NCN) abgeleitet sein. Die 2,4-disubstituierten 5-Aminopyrimidine könnten sich von vier C₁-Einheiten im Oxidationszustand III (z. B. HCN) ableiten, und ihre Verknüpfung an die Seitenkette der Aminosäure erfolgt über die nucleophilste Gruppe des Heterocyclus.

und auf ihre Basenpaarbildungseigenschaften untersucht. Wie vorhergesagt – und dennoch bemerkenswert! – wurde gefunden, dass die neu entworfenen Oligomere Basenpaarungen untereinander und mit den Nucleinsäuren RNA und DNA eingehen. Die Paarbildung war jedoch innerhalb der Strukturserie nicht perfekt, und es wurde festgestellt, dass sowohl das Triazin- wie auch das Aminopyrimidinsystem nicht über die ganze Bandbreite von Substitutionsmustern am Heterocyclus (von Diamino- bis Dioxo-) starke Basenpaarungen eingehen kann. Interessanterweise waren das Diaminotriazin **1** und das Dioxoamidopyrimidin **2** starke Paarbildner, das Dioxotriazin **3** und das Diaminoamidopyrimidin **4** dagegen nicht. Entsprechend der Funktionskriterien ist davon auszugehen, dass die Basenpaarung von Triazin- und Aminopyrimidinsystemen für sich allein nicht geeignet ist oder war, die genetische Entwicklung zu tragen. Ein gemischtes System, das die günstigsten Strukturelemente beider Gruppen enthält,

könnte dazu in der Lage sein, allerdings ist die Wahrscheinlichkeit für die präbiotische Bildung eines solchen Systems sehr gering.

Aus Sicht der präbiotischen Chemie sind die von Eschenmoser und Mitarbeitern beschriebenen Ergebnisse aus zweierlei Gründen sehr wichtig. Erstens zeigen sie auf, dass funktionelle und präbiotisch plausible Rückgratstrukturen informationstragender Oligomere vergleichsweise einfach aufzufinden sind, wenn die Kriterien bezüglich Struktur und Generierbarkeit sorgfältig gewählt werden. Zweitens erkennt man klar, dass die natürlichen Nucleobasen anderen, vergleichbar einfach generierbaren Erkennungselementen funktional überlegen sind. Für den zukünftig einzuschlagenden Weg (Abbildung 1) bedeutet dies, dass man sich auf Systeme mit natürlichen Nucleobasen konzentriert und nach einer möglichen RNA-Vorstufe suchen sollte, die leicht durch konstitutionelle Selbstorganisation hergestellt werden kann. Da aber jedes Szenario auf der Basis von RNA-Vor-

stufen das zusätzliche Problem aufwirft, dass ein Übergang zur RNA-basierten Biologie vonstatten gehen muss.^[13] scheint es genauso klug, sich die RNA selbst nochmals genauer anzuschauen. Vielleicht gelingt es, die unüberwindlich scheinenden Probleme bezüglich der präbiotischen RNA-Synthese doch noch zu lösen.

Online veröffentlicht am 7. Februar 2007

- [1] A. Eschenmoser, M. V. Kisakurek, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1249.
- [2] G. F. Joyce, *Nature* **2002**, 418, 214.
- [3] J. P. Ferris, G. Ertem, *Science* **1992**, 257, 1387; G. von Kiedrowski, *Angew. Chem. 1986*, 98, 932; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 932.
- [4] „Prospects for Understanding the Origin of the RNA World“: G. F. Joyce, L. E. Orgel in *The RNA World*, 2. Aufl. (Hrsg.: R. F. Gesteland, T. R. Cech, J. F. Atkins), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, **1999**; S. J. Freeland, R. D. Knight, L. F. Landwe-

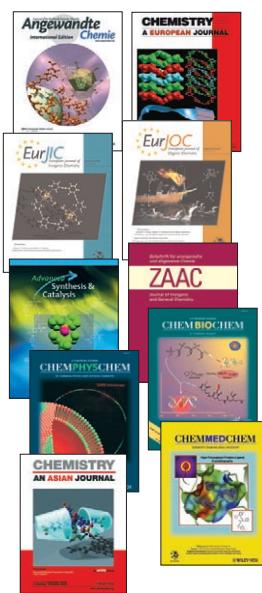
- ber, *Science* **1999**, 286, 690; M. Yarus, *Annu. Rev. Genet.* **2002**, 36, 125.
- [5] G. F. Joyce, A. W. Schwartz, S. L. Miller, L. E. Orgel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, 84, 4398.
- [6] A. G. Cairns-Smith in *Genetic Takeover and the Mineral Origin of Life*, Cambridge University Press, Cambridge, **1982**.
- [7] A. Eschenmoser, *Science* **1999**, 284, 2118; K.-U. Schöning, P. Scholz, S. Guntha, X. Wu, R. Krishnamurthy, A. Eschenmoser, *Science* **2000**, 290, 1347; S. Pitsch, S. Wendeborn, R. Krishnamurthy, A. Holzner, M. Minton, M. Bolli, C. Miculca, N. Windhab, R. Micura, M. Stanek, B. Jaun, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 4270; A. Eschenmoser, *Chimia* **2005**, 59, 836.
- [8] L. E. Orgel, *Nature* **1992**, 358, 203.
- [9] W. D. Fuller, R. A. Sanchez, L. E. Orgel, *J. Mol. Biol.* **1972**, 67, 25; W. D. Fuller, R. A. Sanchez, L. E. Orgel, *J. Mol. Evol.* **1972**, 1, 249.
- [10] J. Oro, A. P. Kimball, *Arch. Biochem. Biophys.* **1962**, 96, 293; R. A. Sanchez, J. P. Ferris, L. E. Orgel, *J. Mol. Biol.* **1967**, 30, 223; J. P. Ferris, R. A. Sanchez,
- [11] P. von Matt, A. De Mesmaeker, U. Pieles, W. Zürcher, K.-H. Altmann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2899; T. Vilaivan, G. Lowe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9326; U. Diederichsen, *Angew. Chem. 1996*, 108, 458; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 445; Y. Huang, S. Dey, X. Zhang, F. Sönnichsen, P. Garner, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4626.
- [12] G. K. Mittapalli, K. R. Reddy, H. Xiong, O. Munoz, B. Han, F. De Riccardis, R. Krishnamurthy, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2522; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2470; G. K. Mittapalli, Y. M. Osornio, M. A. Guerrero, K. R. Reddy, R. Krishnamurthy, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2478.
- [13] A. Eschenmoser, *Origins Life Evol. Biosphere* **1997**, 27, 535.



The screenshot shows the Wiley InterScience homepage. At the top, there's a navigation bar with links for 'ABOUT US', 'VIEW DEMO', 'CONTACT US', and 'HELP'. Below this is a search bar with the placeholder 'Discover your saved titles, articles, series and alerts in My Profile.' To the right is a login form with fields for 'USER NAME' and 'PASSWORD', a 'Remember Me' checkbox, and a 'Go' button. Below the login form are links for 'Register Now', 'Athens Logon', and 'Forgot My Password'.

Manage your access easily with "MY PROFILE"

Simply register. Registration is fast and free to all internet users.



Easy Access

- Save Titles, Articles & Queries for quick access
- Set up roaming access to access content outside of your institutions network
- Get free online sample copies
- Get free online trial subscriptions
- View a complete list of your subscriptions and accessible products

Enhanced Tools

- Receive E-Mail Alerts when new content is available
- Purchase Article Select Tokens online
- Purchase individual articles online with Pay-Per-View

www.interscience.wiley.com



31370614.v0