

# Wie entsteht Leben: Ein altes Problem gebiert neue Chemie\*\*

Stephen Mann\*

Protozellen · Synthetisches Leben · Systemchemie · Ursprung des Lebens · Weiche Materialien

## Einleitung

Die moderne Biologie wird von vielen als die herausragende Naturwissenschaft des 21. Jahrhunderts angesehen. Ironischerweise lehrt sie uns zwar alles, was wir über das Leben wissen, wie es heute existiert, aber kaum etwas über seinen Ursprung auf der Erde vor 3.5–3.8 Milliarden Jahren.<sup>[1]</sup> Die Biologie beruht auf zwei Prinzipien: zum einen auf der Verstrickung allen Lebens in einem Darwinschen Konkurrenzkampf, der durch zufällige Variationen und die selektive Beibehaltung von Merkmalen geprägt ist, zum anderen auf dem Vorliegen von Zellen als den grundlegenden und universellen Organisationseinheiten des Lebens. Wir sind mit diesen Prinzipien und mit ihrer molekularen Basis gut vertraut, insbesondere, wie sie von Ungleichgewichtsprozessen zur Energiegewinnung abhängen, mit der Fähigkeit, Information abzurufen und weiterzugeben, mit ihrem Masse- und Energiehaushalt<sup>[2,3]</sup> und damit, dass eine materielle Erscheinungsform über Jahrtausende durch Selbstreplikation, Stoffwechselprozesse und Kompartimentierung beibehalten werden kann.<sup>[4]</sup> Doch die Biologie wirft kein Licht auf den Ursprung des Lebens – darauf, wie sich Leben erstmals in einem physikalischen Universum entwickeln konnte. Allenfalls zeigt sie Gemeinsamkeiten der phylogenetischen Stammbäume bekannter Organismen auf und verfolgt diese in den molekularen Archiven der ribosomalen RNA zurück bis hin zu einem vermuteten Urvorfahr (last universal common ancestor, LUCA), der im Großen und Ganzen bereits über die biochemische Maschinerie heutiger Zellen verfügte. Die Detailtiefe dieser Untersuchungen ist bemerkenswert, wie etwa jüngst bei der Aufklärung der evolutionären Entwicklung des Ribosoms gezeigt,<sup>[5]</sup> doch am Fuß des rekonstruierten Baums des Lebens verbleibt hartnäckig eine Diskontinuität, die wie ein Flaschenhals für alles verfügbare biologische Wissen wirkt. Der Ursprung des Lebens erscheint unnahbar und rätselhaft, dem Baum des Lebens fehlen gleichsam die Wurzeln.

Daher sind wir mit zwei Fragen konfrontiert: Wie kam es im Frühstadium der Erdgeschichte zum Übergang von unbelebter Materie zu den ersten Lebensformen? Und kann ein ähnlicher Übergang aufs Neue im Labor gelingen? Die meisten Biologen meiden diese ätiologischen (ursächlichen) Fragen, aber sollten Chemiker es auch tun? Die meisten Chemiker scheuen sich, auf diesem Gebiet zu forschen – was verständlich ist, da mehrere Gründe dagegen sprechen. Zyniker würden sagen, das Fördermittelaufkommen sei schlichtweg zu gering. Doch es gibt grundlegendere Probleme, die vorrangig epistemologischer (erkenntnistheoretischer) und methodischer Natur sind. Anders als die Biologie und die Geowissenschaften wird die Chemie als eine nicht-historische Wissenschaft angesehen. Daraus ergeben sich bereits Hindernisse für Untersuchungen über den Ursprung des Lebens auf der Erde, die durch das Fehlen statistisch signifikanter und reproduzierbarer sowie empirischer Daten noch vergrößert werden. Es ist zweifelhaft, ob eine aussagekräftige systematische Erforschung möglich sein wird, sollten keine Spuren von Leben vor dem LUCA entdeckt werden. Das unwiederbringliche Auslöschen der präbiotischen Signaturen durch geochemische Prozesse, die Stückhaftigkeit von Modellen für die Atmosphäre und die Ozeane im Frühstadium der Erdgeschichte, die Unmöglichkeit, lokale chemische Bedingungen zu rekonstruieren, und offenkundige Schwächen der zugrundegelegten Theorien sind gewichtige Gründe, die einem konzentrierten chemischen Ansatz zur Aufklärung des Ursprungs des Lebens entgegenstehen.

Viele dieser Bedenken ließen sich leicht entkräften, stünde uns nur eine belastbare mathematische Theorie zur Verfügung, mit der wir den Übergang von unbelebter zu belebter Materie beschreiben könnten. (Es gibt tatsächlich viele Rechenmodelle<sup>[6,7]</sup> und Theorien,<sup>[8–10]</sup> allerdings keine allgemeingültigen.) Eine solche Theorie für den Ursprung des Lebens stünde bequem neben mathematischen Theorien zur Entstehung des Universums, die so weit ausgereift sind, dass sie die Grundlage bilden für groß angelegte und kostspielige multinationale Forschungsaktivitäten wie den Großen Hadronen-Speicherring am CERN, in denen man die Bedingungen direkt nach dem Urknall nachzustellen versucht. Untersuchungen über den Ursprung des Lebens werden dagegen finanziell kaum unterstützt, und Studien zu präbiotischen Mechanismen und der zugehörigen Protobiologie werden weltweit nur in wenigen Laboratorien ausgeführt. Dies ist ein Missstand, der nach einer Neubewertung verlangt.

[\*] Prof. Dr. S. Mann

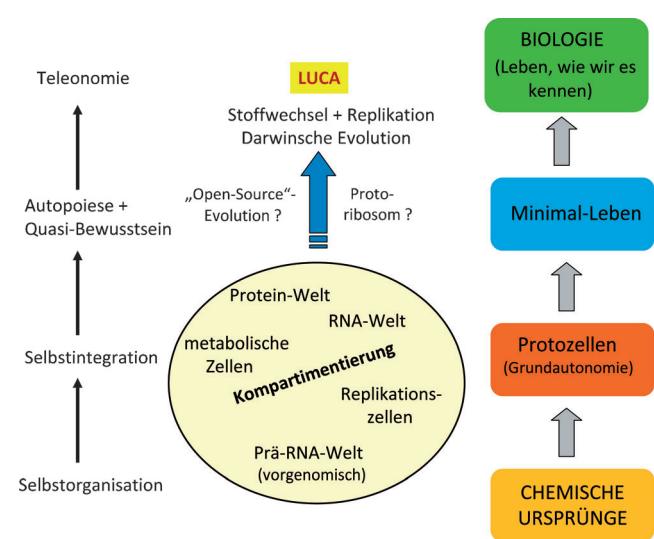
Centre for Organized Matter Chemistry, School of Chemistry  
University of Bristol, Bristol BS8 1TS (Großbritannien)  
E-Mail: s.mann@bristol.ac.uk

[\*\*] Ich danke meiner Forschungsgruppe für viele interessante Diskussionen sowie dem Radcliffe Institute for Advanced Study der Harvard University (USA) für ein International Fellowship (2011–2012).

## Neubewertung

Frage zum Ursprung des Lebens auf der Erde drängen in den Vordergrund in einer Reihe sich überschneidender Forschungsfelder, die oft unter dem Überbegriff Astrobiologie (oder Exobiologie) zusammengefasst werden.<sup>[11,12]</sup> Hier müssen auch Chemiker tätig werden. Entdeckungsreisen zu scheinbar lebensfeindlichen Orten auf unserer Erde haben wiederholt belegt, dass das uns bekannte Leben allgegenwärtig und robust ist, und daher möglicherweise leichter beginnen kann als wir lange dachten. Darüber hinaus ist man sich einig, dass organische Materie in weiten Teilen des Universums zu finden ist, und mithilfe des Weltraumteleskops Kepler entdecken wir in unsere Galaxie immer mehr extrasolare Planeten (Exoplaneten).<sup>[13]</sup> Im Rahmen einer universellen Biologie ist somit die mögliche Existenz extraterrestrischen Lebens ernstlich in Betracht zu ziehen. Dies führt wiederum zu einer kniffligen Frage: Kann Leben durch grundsätzlich andere organisatorische, operationelle und evolutionäre Mechanismen entstehen, oder sind die Kernkriterien der terrestrischen Biologie – von Membranen umgebene Zellen, halbkonservative DNA/RNA-vermittelte Selbstreplikation, proteingesteuerter Stoffwechsel, Darwinische Evolution und Energiegewinnung durch Ungleichgewichtsprozesse – alternativlos und axiomatisch? Um diese Frage zu beantworten, muss man das eigene Blickfeld erweitern und nicht spezifisch den Ursprung des Lebens auf der Erde betrachten, sondern ganz allgemein den Übergang von unbelebter Materie zu einem lebensähnlichen Zustand. Und durch die Suche nach Möglichkeiten, alternative Lebensformen im Labor zu realisieren – losgelöst von jeglichem historischen Bezug und somit ohne die Erfordernis, zu vielen unbekannten Randbedingungen zu genügen – sollten Chemiker stark zum Verständnis der Entstehung von Leben als allgemeines physikalisches Phänomen beitragen können, auch wenn der tatsächliche Ursprung des Lebens auf der Erde dabei im Verborgenen bleibt. So wird aus einem ätiologischen Problem ein ontologisches (die Natur lebender Materie als Sonderform materieller Existenz), und dies führt zu einer Aufgabenstellung, die besonders Chemiker ansprechen sollte, denn schließlich sind sie die Spezialisten darin, Materie neue Erscheinungsformen – und faktisch neue Daseinsaspekte – zu geben. Somit finden sich Chemiker in einer zentralen Rolle, um gemeinsam mit Kollegen aus synthetischer Biologie, Komplexitätswissenschaften und Systemdesign den Aufbau neuer Lebensformen im Labor zu erforschen.

Ist es also möglich, Wege zu finden, die letztendlich zu synthetischen Lebensformen führen könnten?<sup>[14–17]</sup> Zunächst einmal kann man eine neue Perspektive gewinnen, indem man Probleme aus ferner Vergangenheit abstrahiert und sie im Kontext zukünftiger Technologien und synthetischer Zellen betrachtet. Es gibt einige wichtige Szenarien für ein „Leben vor der Biologie“ – eine alternative lebenserfüllte Welt vor dem LUCA aller uns heute bekannten Organismen (Abbildung 1). Diese Modelle liefern Denkanstöße für neue Ideen, die experimentell überprüft werden können. Es war ein wichtiger Schritt weg von „Stanley-Miller-Experimenten“, in denen hoch spekulativen Szenarien für Reaktionsbedingungen im Frühstadium der Erdgeschichte zugrundegelegt



**Abbildung 1.** Leben vor der Biologie? Mögliche Szenarien für eine Probiologie vor dem LUCA. Die Komplexität steigt in Pfeilrichtung mit der Zeit an. Rechts: allgemeine Stufen des Lebens, Mitte: protobiologische Welten und Mechanismen, links: übergreifende Konzepte. Details zu chemischen Ursprüngen aus der abiotischen Geochemie gibt Lit. [97]. Die Konzepte von Autopoiese, Quasi-Bewusstsein und Teleonomie sind in Lit. [88–90] beschrieben.

wurden, hin zu besser begründeten und systematischeren Untersuchungen, die alte Probleme auf neuen chemischen Wegen zu lösen versuchen. Ein Beispiel hierfür: Statt wie üblich ein Ribonucleotid retrosynthetisch in Nucleobase, Zucker und Phosphate zu zerlegen und diese dann weiter in Primärmoleküle (CO, HCN, HCHO usw.) zu zerteilen, gingen Sutherland und Kollegen<sup>[18,19]</sup> von einer Zerlegung in reaktive Fragmente des Nucleobase und des Zuckers aus. Diese konnten dann in Gegenwart von Phosphat erfolgreich zu Hybridintermediaten zusammengefügt werden, die weitere Reaktionen eingingen und dabei auch ein enantiomerenreines aktiviertes Pyrimidin-Nucleotid hervorbrachten. Außerdem wurden in den letzten Jahren immer häufiger alternative biochemische Wege beschritten, bei denen der genetische Code um neuartige replizierbare Basenpaare,<sup>[20–22]</sup> Wechselwirkungen zwischen Strängen<sup>[23–25]</sup> und Rückgratverknüpfungen<sup>[26–28]</sup> erweitert wurde. Das verstärkte Aufkommen dieser Arbeiten kann als Folge der zentralen Stellung der RNA-Welt-Theorie (mit RNA als Informationsträger und Katalysator) gesehen werden, es wird aber auch begünstigt durch atemberaubende Fortschritte bei In-vitro-Techniken zur molekularen Evolution wie SELEX.<sup>[29]</sup> Mithilfe solcher Ansätze wird es möglich, Schlüsselfragen im Zusammenhang mit dem Ursprung des Lebens – wie jene, warum Ribofuranosylnucleinsäuren die Informationsträger des Lebens sind – mit neuesten Technologien zu koppeln, die auf eine Erweiterung des genetischen Codes für so verschiedene Gebiete wie DNA-basierte Logikgatter,<sup>[30,31]</sup> anwendungsorientierte biologisch inspirierte Materialien<sup>[32]</sup> und die Herstellung von Nanomaterialien abzielen.<sup>[33]</sup>

Ähnlich geartete ätiologische Probleme beflügeln chemische Neuerungen im Zusammenhang mit den komplizier-

ten Mechanismen der Oligoribonucleotid-Synthese und -Replikation. Die Idee einer selbsterlernten Replikation beruht auf dem Nachweis, dass Ribozyme mit RNA-katalysierter, RNA-vermittelter Kopierfähigkeit im Labor durch In-vitro-Evolution erzeugt werden können.<sup>[34,35]</sup> Die geringe Effizienz und Wiedergabegenaugkeit dieser Ribozyme sowie die hohen Temperaturen, die zur Abtrennung des synthetisierten Strangs vom Templat benötigt werden, erscheinen vielen zurzeit ein unüberwindliches Hindernis für eine Selbstreplikation auf der Grundlage von RNA-Replikase darzustellen. Dagegen wird ein chemisches Szenario mit nichtenzymatisch vermittelten RNA-Replikation wieder freundlicher beurteilt.<sup>[36]</sup> Nach langjährigen, nur teilweise erfolgreichen Forschungsarbeiten, zum Beispiel durch Verwendung aktivierter Monomere und eines Oligo-GC-Templats<sup>[37,38]</sup> oder durch regelmäßiges Erneuern der Reaktionslösungen,<sup>[39]</sup> waren die Versuche einer nichtenzymatischen Replikation zufällig gemischter Ribonucleotidsequenzen im Großen und Ganzen gescheitert.<sup>[40,41]</sup> In der Folge dieser Rückschläge entwickelte man alternative chemische Wege für nichtenzymatische Kopierprozesse mit hohen Ausbeuten, in denen aktivierte Monoribonucleotide eingesetzt wurden, die nichtnatürliche Basen mit verbesserter Paarbildungsfähigkeit enthielten (z. B. 5-Propyluridin oder 2,6-Diaminopurin), oder indem man Primer mit stark nucleophilen Endgruppen nutzte.<sup>[42]</sup> Szostak hat vor kurzem die zentralen Probleme dieses Forschungsfelds beschrieben – geringe Regiospezifität bei der 3',5'-Verknüpfung, unvorteilhafte Strangtrennung und -zusammenlagerung, hohe Fehlerquoten, niedrige Reaktionsgeschwindigkeiten sowie der Bedarf an chemisch aktivierte Monoribonucleotiden, hohen Konzentrationen an zweiwertigen Ionen und Primern – und mögliche Lösungsansätze aufgezeigt.<sup>[36]</sup>

### Auf dem Weg zur Integration

Will man die Frage nach dem Übergang von unbelebter Materie zu einem lebenden Zustand beantworten, so muss man sich von einem radikalen Reduktionismus loslösen und einen integrativen, rekonstruierenden Ansatz wählen. Das junge Gebiet der Systemchemie eröffnet in dieser Hinsicht eine Möglichkeit, um viele Aspekte der strukturellen und dynamischen Basis von chemischer Selbstreplikation und molekularer Evolution,<sup>[43]</sup> Symmetriebruch<sup>[44]</sup> und autokatalytischen Netzwerken<sup>[45,46]</sup> zu erklären. Systembasierte Studien mit Methoden der gerichteten Evolution haben gezeigt, dass molekulare Kooperation und Konkurrenz anhand von Nucleinsäuremolekülen untersucht werden können,<sup>[47,48]</sup> und dass eine Kreuzkatalyse – bei der verschiedene RNA-Enzyme solchermaßen wechselwirken, dass das Produkt des einen die Aktivität eines anderen erhöht (und umgekehrt) – entscheidend für eine hinreichend schnelle Replikation in vitro zu sein scheint.<sup>[49–51]</sup> Man kann daher mit Recht behaupten, dass die Entstehung der Evolutionschemie als Gegenstück zur Evolutionsbiologie unsere Aufmerksamkeit auf die möglichen Wege gelenkt hat, die für einen Übergang von unbelebter Materie zu belebter infrage kommen. Es ist jedoch auch klar, dass molekulare In-vitro-Evolutionsexperimente in

einem größeren Zusammenhang gesehen werden müssen, wenn dem Prozess der selbstkatalysierten Selbstreplikation eine grundlegende Bedeutung zukommen soll.<sup>[52]</sup> Schließlich muss Information weitergegeben und abgerufen werden können, wenn sie einen Vorteil beim Selektionsprozess darstellen soll. Sie muss daher in die Organisationsstruktur einer Gesamtheit geordneter Prozesse eingebunden sein, was durch die Bildung synthetischer Zellen mit entsprechender Kompartimentierung, Energiegewinnung und Evolutionsfähigkeit geschehen kann.

Somit ist es eine wichtige Aufgabe, Modelle für eine chemische Kompartimentierung zu entwerfen und vereinfachte Systeme aus wechselwirkenden molekularen Komponenten (biologischer und/oder nichtbiologischer Herkunft) zu entwickeln.<sup>[53–55]</sup> Die Erzeugung künstlicher Zellen mit dynamischer Beständigkeit wird ein kooperatives Verhalten ihrer Komponenten zur Voraussetzung haben, denn zu groÙe chemische Konkurrenz zwischen den eingeschlossenen Komponenten oder ein unaufhaltsames Streben auf einen thermodynamischen Gleichgewichtszustand zu (unter Bildung von „Sackgassen“-Produkten) würden synthetische Zellen zwangsläufig zum Scheitern verurteilen. Doch dies ist eine große Herausforderung, und folglich wurde selbst eine minimale Integration, die unter energiereichen Ungleichgewichtsbedingungen aufrechterhalten werden kann, bisher noch nicht erreicht. Fortschritte gab es hingegen bei alternativen Strategien mit halbsynthetischen Zellen mit spezifischen Zellfunktionen. Dazu wurden bekannte biologische Reaktionen und Prozesse einschließlich genetischer Schaltkreise,<sup>[56–58]</sup> enzymvermittelten chemischen Transformationen,<sup>[59]</sup> Vermehrung durch Polymerasekettenreaktion (PCR)<sup>[60]</sup> und einer enzymatischen<sup>[61,62]</sup> oder nichtenzymatischen<sup>[56]</sup> templatgestützten Oligonucleinsäure-Synthese in den selbstorganisierten wässrigen Mikrokompartimenten von Phospholipid- oder Fettsäurevesikeln ausgeführt.

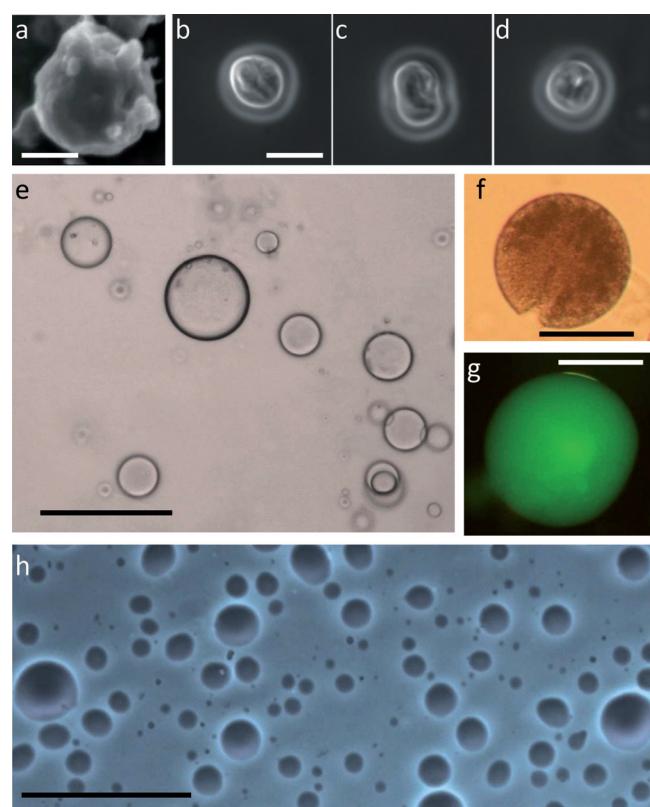
Ein Durchbruch bei diesem aufregenden Ansatz bestünde in der Kopplung von Replikations- und Biosynthesevermögen durch Prozesse im Inneren an Membraneigenschaften wie die Aufnahme von Molekülen, die Doppelschichtstabilität, Wachstum und Fusion.<sup>[63]</sup> Das Ziel einer solchen Kopplung, die ein hoch entwickeltes chemisches Design erfordert, wäre es, die (bio)chemischen Netzwerke so zu integrieren, dass eine erhöhte dynamische Beständigkeit des gesamten physikochemischen Systems resultiert, und dadurch womöglich die Lebensfähigkeit des kompartimentierten Konstruktus als selbstreferenzielle chemische Einheit zu verbessern. Ausgehen könnte man von einer Genkaskade im intravesikulären Raum, die unter anderem bestimmte Proteine wie  $\alpha$ -Hämolsin<sup>[64]</sup> oder Lipidacyltransferasen<sup>[65]</sup> erzeugt, welche die Permeabilität oder das Wachstum der einkapselnden Membran modulieren. So wäre ein Mechanismus geschaffen, um das Verhalten des gesamten kompartimentierten Systems zu beeinflussen. Alternativ kann man in einem Protozellmodell die Selbstreproduktion und Selbstreplikation indirekt einkoppeln, indem im Vesikelinneren Moleküle produziert werden, welche die Materialeigenschaften der Lipidmembran verändern.<sup>[66]</sup> Bei der Entwicklung existenzfähiger Reaktionsnetzwerke in synthetischen Zellen sind daher nicht nur deren kinetische und thermodynamische Parameter zu be-

rücksichtigen, sondern auch allfällige Auswirkungen auf die physikalischen Eigenschaften des gesamten Systems. Aus diesem Grund kommt der Materialchemie und der Chemie weicher Materialien eine zentrale Rolle beim Aufbau synthetischer Protozellen zu.

## Materialität

Ganz offensichtlich ist das Leben grundsätzlich ein materielles Phänomen, und daher sollte man bei der Suche nach Mechanismen für einen Übergang von unbelebter zu belebter Materie die Bedeutung des physikalischen Zustands für das Funktionieren von Zellen und ihren synthetischen Gegenstücken nicht unterschätzen. Die Funktionsfähigkeit lebender Zellen hängt beispielsweise sehr stark von den Materialeigenschaften der Membranen, der cytoplasmatischen Flüssigkeiten, des Zellskeletts sowie von der extrazellulären Matrix und dem Gewebe ab, sodass Strategien zur biomimetischen Modellierung von Protozellen auch Prinzipien aus der Chemie der (weichen) Materialien berücksichtigen müssen.<sup>[67,68]</sup> Dielektrizitätskonstante, Dichte und Viskoelastizität kompartimentierter Medien sind dabei wichtige Maßzahlen, insbesondere wenn sie die eingekapselten Reaktionsnetzwerke beeinflussen. Es ist eine große Herausforderung, solche Eigenschaften einzustellen und im Verlauf von Reaktionen oder Phasenübergängen im Inneren einer Protozelle konstant zu halten. Hier kann die supramolekulare organische Chemie eine wichtige Rolle übernehmen, denn sie hält vielfältige Möglichkeiten für die Bildung synthetischer Kompartimente bereit, etwa durch den Aufbau von Hydrogelstrukturen über reversible nichtkovalente Selbstorganisation. So können mithilfe von enzymvermittelten Reaktionen im Inneren eines Vesikels funktionalisierte Aminosäuremoleküle in Konzentrationen erzeugt werden, in denen sie sich spontan zu Nanofasern zusammenlagern und ein supramolekulares Hydrogel aufbauen (Abbildung 2a-d).<sup>[69]</sup> Dieses Hydrogel, das eingelagerte Proteine und molekulare Substrate enthält, ist durch eine Lipiddoppelschicht eingekapselt, sodass Gel-Sol-Übergänge in der supramolekularen Matrix an temperaturabhängige Veränderungen der Vesikelmorphologie gekoppelt werden können.

Es ist weiterhin möglich, in einer Modell-Protozelle Phasentrennprozesse zu induzieren, die auf ihre membranumfasste Mikroumgebung beschränkt sind. So führt die temperatur- oder konzentrationsinduzierte Ausscheidung zweier neutraler Makromoleküle, Dextran und Polyethylen-glycol (PEG), aus einer wässrigen Einphasenmischung zur Bildung von Unterkompartimenten im Inneren eines Phospholipidvesikels.<sup>[70]</sup> Durch Ausnutzung des nichtidealen Verhaltens des Makromolekülgemischs in wässriger Lösung lassen sich in dieser Protozelle chemisch unterschiedliche Mikrodome erzeugen – eine angereichert mit Dextran, die andere angereichert mit PEG –, und es werden interessante zytomimetische Verhaltensmuster wie Konzentrationseffekte („molecular crowding“),<sup>[71]</sup> Proteinlokalisierung und -phasentransfer<sup>[72]</sup> sowie Knospung und Abschnüren von Tochtervesikeln mit abweichender Zusammensetzung<sup>[73,74]</sup> beobachtet.



**Abbildung 2.** Alternative Protozellmodelle auf der Grundlage organisierter Materialien. a) SEM-Bild eines mit einem supramolekularen Hydrogel gefüllten Phospholipidvesikels, erzeugt durch enzymvermittelte Selbstorganisation der funktionalisierten Aminosäure FMO-C-Tyrosin; Maßstab 5 µm. b-d) Eine Folge von Phasenkontrastmikroskopie-Bildern zeigt reversible Fluktuationen der Morphologie für ein einzelnes Vesikel, das 4 (b), 7 (c) und 8.5 min (d) lang am Gel-Sol-Übergang (40°C) gehalten wurde; Maßstab 10 µm.<sup>[69]</sup> e-g) Mikroskopie-/Fluoreszenzmikroskopie-Bilder durch Siliciumdioxidnanopartikel stabilisierter Wassertröpfchen (Kolloidosome) in Dodecan (e), nach dem Transfer in eine wässrige Phase mit verkapselftem Protein (Ferritin, rot) (f) und nach der zellfreien Genexprimierung von Grün fluoreszierendem Protein (GFP) im Inneren des Kolloidosoms (g) (Fluoreszenzbild nach Anregung mit blauem Licht, aufgenommen nach 24 h Inkubation bei 37°C); Maßstäbe in (e), (f) und (g): 50, 100 bzw. 100 µm.<sup>[77]</sup> h) Mikroskopiebild membranfreier Tröpfchen, die bei pH 8 in Wasser aus Mischungen von Polylysin und ATP hergestellt wurden.<sup>[78]</sup> Der kationische Farbstoff Methylenblau wird bevorzugt in die Tröpfchen eingelagert; Maßstab 50 µm.

Wenn man bedenkt, dass solche komplexen Phänomene in kompartimentierten Makromolekülgemischen induziert werden können, und dass sich dieses Verhalten auf höherer Ebene mit Vesikelpolarität und unsymmetrischer Trennung in der Abwesenheit einer genetischen und Stoffwechselmaschinerie koppeln lässt, sollte es unser Verständnis des Übergangs von unbelebter zu belebter Materie vertiefen können. Die Forschung über synthetische Zellen wird daher sehr wahrscheinlich Innovationen in der chemisch angetriebenen Selbstorganisation bringen. Dies belegen jüngste Studien, in denen neuartige Kompartimente auf der Basis von Polymer-selbstorganisation,<sup>[75]</sup> schichtweiser Abscheidung,<sup>[76]</sup> selbstorganisierten anorganischen Nanopartikeln<sup>[77]</sup> oder spontaner Mikrotröpfchenbildung<sup>[78]</sup> als Alternativen bei der Kon-

struktion künstlicher zellähnlicher Einheiten eingeführt wurden. Die Anwendungsmöglichkeiten dieser neuen Ansätze scheinen enorm zu sein. Beispielsweise eignen sich Blockcopolymervesikel (Polymersome) als robuste kompartimentierte Plattformen zur Colokalisierung und ortsspezifischen Positionierung biomolekularer Komponenten für die durch Licht angetriebene ATP-Bildung<sup>[79]</sup> und für enzymatische Reaktionskaskaden.<sup>[80-82]</sup> Diese Studien zeigen, wie einfache Stoffwechselsysteme in synthetischen Polymersikeln eingerichtet werden können, allerdings könnten die geringe Durchlässigkeit der Membran und die nanoskalige Größe vieler Polymersome ihre Weiterentwicklung zu Gene tragenden synthetischen Zellen verhindern. Auf jeden Fall sind seit kurzem mithilfe von Mikrofluidiktechniken einheitliche mikroskalige doppelte Emulsionen mit amphiphilen Blockcopolymeren erhältlich,<sup>[83]</sup> sodass Selbstreplikationsreaktionen im Inneren von Polymersomen untersucht werden können. Alternativ können von einer semipermeablen Membran umschlossene mikroskalige Kompartimente durch die schichtweise Abscheidung entgegengesetzt geladener Polyelektrolyte auf massiven Mikrokügelchen erzeugt werden, die im Anschluss entfernt werden. Diese reproduzierbare, wenn auch arbeitsintensive Vorgehensweise hat ein beträchtliches Potenzial für die Entwicklung synthetischer Zellen.<sup>[76]</sup>

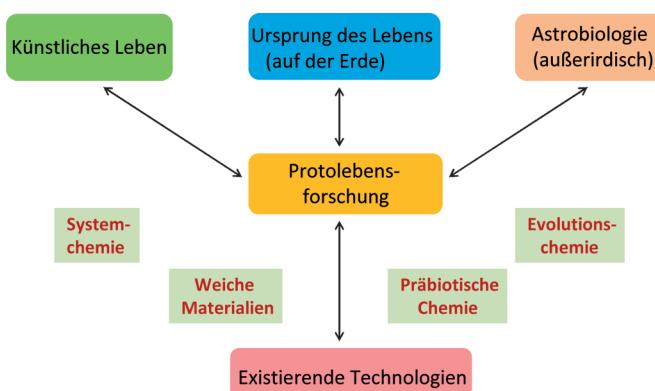
Während der Einsatz organischer Polymere und Makromoleküle als Membrankomponenten in synthetischen zellähnlichen Einheiten zweifellos begründet erscheint, könnten synthetische Zellen ebenso gut von einer semipermeablen nanometerdünnen Schale aus anorganischen Komponenten umhüllt sein. Die Selbstorganisation von amphiphilen anorganischen Nanopartikeln an der Grenzfläche zwischen Wassertröpfchen und Öl führte vor kurzem zu semipermeablen kompartimentierten Systemen, die in ihrem Inneren eine Reaktionsumgebung für die zellfreie Genexprimierung<sup>[77]</sup> und für Enzymkatalysen<sup>[77,84]</sup> bereitstellen (Abbildung 2e–g). Semipermeable anorganische Membranen werden auch erhalten durch vorsichtiges Injizieren von Wassertröpfchen mit gelösten großen Polyoxometallat-Anionen in wässrige Lösungen, die große organische Kationen oder kationische Übergangsmetallkomplexe enthalten.<sup>[85]</sup> An der Flüssig-flüssig-Grenzfläche tritt sofort eine Fällungsreaktion ein, die millimetergroße Kompartimente erzeugt, sodass die beiden Komponenten getrennt vorliegen; in weiteren Schritten können diese Kompartimente vergrößert und verkleinert oder zu verschachtelten Strukturen angeordnet werden. Die Membranen heilen nach einer Rissbildung von selbst, haben eine selektive Permeabilität für Alkylammoniumkationen und sind potenziell redoxaktiv. Es sollte somit möglich sein, ein breites Spektrum anorganischer Materialien in das Design künstlicher zellähnlicher Mikrostrukturen einzubeziehen.

Membranbasierte Ansätze imitieren eindeutig den Zellaufbau in lebenden Systemen. Man kann aber einen radikaleren Ansatz wählen und sich fragen, ob eine Membran für eine effektive Kompartimentierung überhaupt notwendig ist. Aus dieser Überlegung gingen vor kurzem sowohl ein alternatives Protozellmodell der präbiotischen Organisation<sup>[78]</sup> als auch eine innovative Route zu synthetischen zellähnlichen Einheiten hervor.<sup>[86]</sup> In beiden Fällen wurden wässrige Suspensionen von Mikrotröpfchen mit hohen Konzentrationen

an kationischen Peptiden (Oligo-/Polylysin) oder Polyelektrolyten und Mononucleotiden (ATP, CTP usw.) durch Mikrophasentrennung (Coazervatbildung) unter annähernder Ladungsneutralisation hergestellt (Abbildung 2h). Diese Tröpfchen sind ohne einkapselnde Membran bis 95 °C und über große Bereiche von Ionenstärke und pH-Wert stabil. Die Studien deuten darauf hin, dass auch in Mikrotröpfchen ohne Membran solche Prozesse wie die Trennung von Proteinen und niedermolekularen Verbindungen, der Aufbau von Peptid-Sekundärstrukturen, induzierte supramolekulare Stapelung und Nanopartikel- oder Enzymkatalysen gelingen können. Die Bildung membrumschlossener Reaktionsräume muss demnach keine zwingende Voraussetzung für synthetische Zellen sein.

## Ausblick

Wir begannen diesen Essay, indem wir die epistemologischen und methodischen Hürden für wissenschaftliche Untersuchungen über den Ursprung des Lebens auf der Erde ansprachen. Dann haben wir die allgemeinere Frage nach dem Übergang von unbelebter zu belebter Materie außerhalb dieses Kontextes gestellt. Diese schwierige Frage kann nur durch die Entwicklung neuer chemischer Wege im Überschneidungsgebiet mit anderen wissenschaftlichen Disziplinen beantwortet werden. Ein solches Vorhaben – das man als Protolebensforschung („protoplile science“) bezeichnen könnte (Abbildung 3) – läuft hinaus auf die Suche nach der



**Abbildung 3.** Die Beziehung der Protolebensforschung zu anderen naturwissenschaftlichen Disziplinen, darunter auch Teilgebiete der Chemie.

minimalen Organisationsstruktur, die Materie ein Mindestmaß an Systemautonomie verleiht und letztlich die Fähigkeit, sich durch Evolution zu verändern. Wesentlich ist dabei, dass die integrierte Kopplung chemischer Netzwerke die strukturelle und dynamische Intaktheit von synthetischen Zellen ebenso wie ihren Bestandteilen aufrecht erhält, und dass diese Einheiten von selbst handeln, was dem System eine bleibende Identität verleiht.<sup>[4]</sup> Die Systemautonomie<sup>[87]</sup> beruht wiederum grundlegend auf selbstreferenziellen Prozessen wie der internen Produktion und Instandhaltung von

Komponenten (Autopoese),<sup>[88]</sup> der Fähigkeit, Information abzurufen und weiterzugeben, sowie der Abgrenzung nach außen unter Wechselwirkung mit der Umgebung.<sup>[89]</sup> Somit hebt sich das System von seiner Umgebung ab bezüglich des Energie- und Massenflusses, seiner Existenz im Ungleichgewichtszustand und seiner Fähigkeit zu evolutionären Veränderungen im Kontext natürlicher Selektionsprozesse. Ein Schlüsselmerkmal von Protolebensformen – und sicherlich das Alleinstellungsmerkmal der uns bekannten Lebensformen schlechthin – ist also, dass ihre Aktionen einem Plan zu folgen scheinen; solche Systeme erwecken den Anschein von zielgerichtetem Handeln (teleonomes Verhalten),<sup>[90]</sup> auch wenn dahinter keine bewusste Absicht steht.

In diesem Essay habe ich die Möglichkeiten aufgezeigt, die sich durch das Betrachten eines alten Problems in neuem Licht ergeben. Ich hoffe, dass ich dadurch einige Chemiker (und Fördermittel vergebende Organisationen) für die Protolebensforschung gewonnen habe. Wie genau geht man nun vor, wenn man den Übergang von unbelebter Materie zu lebenden Systemen nachvollziehen will? Zuerst verknüpft man präbiotische Chemie und Evolutionschemie, und dann bringt man die Systemchemie über das Studium von Reaktionsnetzwerken ins Spiel, die schließlich im Labor in kompartimentierte Medien integriert werden. Dieser Ansatz erfordert ein Abrücken von der heute üblichen Chemie mit ihrem Schwerpunkt auf linearer Reaktivität und supramolekularer Selbstorganisation zugunsten der funktionellen Selbstintegration und materiellen Ausführung von hochgradig orches trierten, nichtlinearen chemischen Netzwerken. Das große Ziel ist die Erschaffung von synthetischen Zellen, also von chemischen Mikrosystemen im Ungleichgewichtszustand mit einem Mindestmaß an Autonomie, das sich in einer rudimentären dynamischen Beständigkeit und Selbsterhaltung, einem quasi-bewussten und teleonomen Verhalten und der Fähigkeit zu Darwinscher Evolution äußert.

Solch eine Herausforderung stellt nicht nur einen großen Schub für die chemische Grundlagenforschung an der Grenze zur Biologie dar, sondern sie schafft auch Möglichkeiten für neue Techniken auf der Basis adaptiver und selbstreferenzieller „weicher“ Mikrosysteme. So kann man sich künstliche Zellen ausmalen, die für spezielle Anwendungen maßgeschneidert sind. Darin wären Eigenschaften biologischer Systeme wie Selbstorganisation, Effizienz und Anpassungsfähigkeit auf der Nanometerebene bei relativ geringen Kosten kompartimentierbar, um neue miniaturisierte Agenten für DNA-Sequenzierung und Molekülscreenings,<sup>[91]</sup> Biotechnologie mit weichen Materialien,<sup>[92]</sup> Energieumwandlung in mikroskopischen Batterien<sup>[93–95]</sup> sowie für Anwendungen in Pharmakologie und medizinischer Diagnostik zu erhalten.<sup>[96]</sup> Solche Mikrostrukturen könnten außerdem bestimmte Moleküle in der umgebenden Lösung erkennen und aufnehmen und dadurch zuvor definierte, erwünschte Prozesse auslösen. Oder sie könnten, um ihre Autonomie aufrechtzuerhalten, einen geregelten Austausch von Materialien mit der lokalen Umgebung eingehen, ein unterstützendes Stoffwechselnetzwerk errichten, externe Energie in chemische Energie umwandeln und gewünschte Biosyntheseprodukte erzeugen.

Anders als radikalere Formen der synthetischen Biologie hat der chemische Weg zum Aufbau künstlicher Zellen die

Erzeugung von lebensähnlichen Konstrukten mit minimalem Evolutionsvermögen zum Ziel, die für diverse biotechnologische, umweltbezogene und medizinische Anwendungen unter ethischen Gesichtspunkten vergleichsweise akzeptabel wären. Aus technologischer Sicht sollten synthetische Zellen daher vorrangig über ein Mindestmaß an Autonomie verfügen, um ihre funktionelle und strukturelle Lebensfähigkeit unter verschiedenen Bedingungen aufrechtzuerhalten, und nicht über ein hoch responsives Evolutionsvermögen. Würde eine solche Autonomie in einzelnen synthetischen Zellen erreicht, so könnten Populationen dieser Einheiten untersucht werden – z. B. ob und wie die einzelnen Zellen chemisch kommunizieren, um gemeinsam auf Veränderungen ihrer Umgebung zu reagieren, und welche Mechanismen in einer Population bei einer Veränderung der Selektionskriterien greifen. Das ist alles noch Zukunftsmusik, sicher ist aber, dass die ätiologische Perspektive eines Leben vor unserer Biologie viele phantastische Szenarien liefert, die in epistemologischer Hinsicht problematisch sein mögen, dafür aber eine reiche Quelle neuer Ideen darstellen, die systematisch ausformuliert und experimentell geprüft werden können. Wir sind auf dem Weg zu minimalen synthetischen Lebensformen, und der Chemie gebührt dabei eine zentrale Rolle.

Eingegangen am 25. Juni 2012  
Online veröffentlicht am 3. Dezember 2012  
Übersetzt von Dr. Volker Jacob, Weinheim

- [1] „The origin of modern terrestrial life“: P. Forterre, S. Gribaldo, *HFSP J.* **2007**, 1, 156–168.
- [2] „The systems approach to evolution“: R. J. P. Williams, J. J. R. Frausto da Silva, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2002**, 297, 689–699.
- [3] „Energy flows, metabolism and translation“: R. Pascal, L. Boiteau, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. B* **2011**, 366, 2949–2958.
- [4] „Systems of Creation: the emergence of life from non-living matter“: S. Mann, *Acc. Chem. Res.* **2012**, DOI: 10.1021/ar200281t.
- [5] „Ribosome history reveals origin of modern protein synthesis“: A. Harish, G. Caetano-Anolles, *PLoS One* **2012**, 7(3), e32776.
- [6] „Computer simulation on the cooperation of functional molecules during the early stages of evolution“: W. Ma, J. Hu, *PLoS One* **2012**, 7(4), e35454.
- [7] „The stochastic evolution of a protocell: The Gillespie algorithm in a dynamically varying volume“: T. Carletti, A. Filisetti, *Comput. Math. Methods Med.* **2012**, DOI: 10.1155/2012/423627.
- [8] P. L. Luisi, *The Emergence of Life*, Cambridge University Press, **2006**.
- [9] „The origins of cellular life“: J. P. Schrum, T. F. Zhu, J. W. Szostak, *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* **2010**, 2, a002212.
- [10] „Toward a general theory of evolution: extending Darwinian theory to inanimate matter“: A. Pross, *J. Syst. Chem.* **2011**, 2, 1–14.
- [11] *An Introduction to Astrobiology* (Hrsg.: I. Gilmour, M. A. Sephton), The Open University, Cambridge University Press, **2003**.
- [12] „Genesis—In the beginning: precursors of life, chemical models and early biological evolution“: J. Seckbach, *Cellular Origin, Life in Extreme Habitats and Astrobiology*, Vol. 22, Springer, Heidelberg, **2012**.
- [13] „One or more bound planets per Milky Way star from microlensing observations“: A. Cassan et al., *Nature* **2012**, 481, 167–169.

- [14] „A giant step towards artificial life?“: D. Deamer, *Trends Biotechnol.* **2005**, *23*, 336–338.
- [15] „Approaches to semi-synthetic minimal cells: a review“: P. L. Luisi, F. Ferri, P. Stano, *Naturwissenschaften* **2006**, *93*, 1–13.
- [16] „Synthetic protocell biology: from reproduction to computation“: R. V. Sole, A. Munteanu, C. Rodriguez-Caso, J. Macia, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. B* **2007**, *362*, 1727–1739.
- [17] „Development of an artificial cell, from self-organization to computation and self-reproduction“: V. Noireaux, Y. T. Maeda, A. Libchaber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 3473–3480.
- [18] „Synthesis of activated pyrimidine ribonucleotides in prebiotically plausible conditions“: M. W. Powner, B. Gerland, J. D. Sutherland, *Nature* **2009**, *459*, 239–242.
- [19] „Prebiotic chemistry: a new modus operandi“: M. W. Powner, J. D. Sutherland, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. B* **2011**, *366*, 2870–2877.
- [20] „Synthetic genetic polymers capable of heredity and evolution“: V. B. Pinheiro, A. I. Taylor, C. Cozens, M. Abramov, M. Renders, S. Zhang, J. C. Chaput, J. Wengel, S. Y. Peak-Chew, S. H. McLaughlin, P. Herdewijn, P. Holliger, *Science* **2012**, *336*, 341–344.
- [21] „Expanded genetic alphabets in the polymerase chain reaction“: Z. Yang, F. Chen, S. G. Chamberlin, S. A. Benner, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 181–184; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 177–180.
- [22] „Toward a designed genetic system with biochemical function: polymerase synthesis of single and multiple size-expanded DNA base pairs“: H. Lu, A. T. Kreuger, J. Gao, H. Liu, E. T. Kool, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2704–2710.
- [23] „Incorporation of thymine nucleotides by DNA polymerases through T–Hg<sup>II</sup>–T base pairing“: H. Urata, E. Yamaguchi, T. Funai, Y. Matsumura, S.-i. Wada, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6666–6669; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6516–6519.
- [24] „Pyrimidine–pyrimidine base pairs stabilized by silver(I) ions“: H. Urata, E. Yamaguchi, Y. Nakamara, S.-i. Wada, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 941–943.
- [25] „Reversible bond formation enables the replication and amplification of a crosslinking salen complex as an orthogonal base pair“: C. Kaul, M. Müller, M. Wagner, S. Schneider, T. Carell, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 794–800.
- [26] „Etiology of potentially primordial biomolecular structures: from vitamin B<sub>12</sub> to the nucleic acids and an inquiry into the chemistry of life's origin: a retrospective“: A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12618–12681; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12412–12472.
- [27] „The search for the chemistry of life's origin“: A. Eschenmoser, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12821–12844.
- [28] „The structure of a TNA–TNA complex in solution: NMR study of the octamer duplex derived from α-(L)-threofuranosyl-(3',2')-CGAATTG“: M.-O. Ebert, C. Mang, R. Krishnamurthy, A. Eschenmoser, B. Jaun, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15105–15115.
- [29] „SELEX with modified nucleotides“: A. D. Keefe, S. T. Cloyd, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 448–456.
- [30] „Illusionary polymerase activity triggered by metal ions: use for molecular logic gate operations“: K. S. Park, C. Jung, H. G. Park, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9951–9954; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9757–9760.
- [31] „Molecular computing: DNA as a logic operator“: T. Carell, *Nature* **2011**, *469*, 45–46.
- [32] „Functional DNA nanotechnology: emerging applications of DNAzymes and aptamers“: Y. Lu, J. Liu, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2006**, *17*, 580–588.
- [33] „Semi-synthetic DNA–protein conjugates for biosensing and nanofabrication“: C. M. Niemeyer, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1220–1238; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1200–1216.
- [34] „Selection of an improved RNA polymerase ribozyme with superior extension and fidelity“: H. S. Zaher, P. J. Unrau, *RNA* **2007**, *13*, 1017–1026.
- [35] „Ribozyme-catalysed transcription of an active ribozyme“: A. Wochner, A. Attwater, J. Coulson, P. Holliger, *Science* **2011**, *332*, 209–212.
- [36] „The eightfold path to non-enzymatic RNA replication“: J. Szostak, *J. Syst. Chem.* **2012**, *3*, 2.
- [37] „Prebiotic chemistry and the origin of the RNA world“: L. E. Orgel, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2004**, *39*, 99–123.
- [38] „Non-enzymatic transcription of an oligodeoxynucleotide 14 residues long“: O. L. Acevedo, L. E. Orgel, *J. Mol. Biol.* **1987**, *197*, 187–193.
- [39] „Efficient enzyme-free copying of all four nucleobases templated by immobilized RNA“: C. Deck, M. Jauker, C. Richert, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 603–608.
- [40] „Molecular replication“: L. E. Orgel, *Nature* **1992**, *358*, 203–209.
- [41] „Accelerating chemical replication steps of RNA involving activated ribonucleotides and downstream-binding elements“: S. R. Vogel, C. Deck, C. Richert, *Chem. Commun.* **2005**, 4922–4924.
- [42] „Efficient and rapid template-directed nucleic acid copying using 2'-amino-2',3'-dideoxyribonucleoside-5'-phosphorimidazolide monomers“: J. P. Schrum, A. Ricardo, M. Krishnamurthy, J. C. Blain, J. W. Sostak, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14560–14570.
- [43] „Darwinian chemistry: towards the synthesis of a simple cell“: D. Loakes, P. Holliger, *Mol. Biosyst.* **2009**, *5*, 686–694.
- [44] „A route to enantiopure RNA precursors from nearly racemic starting materials“: J. E. Hein, E. Tse, D. G. Blackmond, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 704–706.
- [45] „Systems chemistry“: R. F. Ludlow, S. Otto, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 101–108.
- [46] „Welcome home, systems chemists“: G. von Kiedrowski, S. Otto, P. Herdewijn, *J. Syst. Chem.* **2010**, *1*, 1.
- [47] „Directed evolution of nucleic acid enzymes“: G. F. Joyce, *Annu. Rev. Biochem.* **2004**, *73*, 791–836.
- [48] „Niche partitioning in the coevolution of two distinct RNAs“: S. B. Voytek, G. F. Joyce, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 7780–7785.
- [49] „Emergence of symbiosis in peptide self-replication through a hypercyclic network“: D. H. Lee, K. Severin, Y. Yokobayashi, M. R. Ghadiri, *Nature* **1997**, *390*, 591–594.
- [50] „Selective amplification by auto- and cross-catalysis in a replicating peptide system“: S. Yao, I. Ghosh, R. Zutshi, J. Chmielewski, *Nature* **1998**, *396*, 447–450.
- [51] „Self-sustained replication of an RNA enzyme“: T. A. Lincoln, G. F. Joyce, *Science* **2009**, *323*, 1229–1232.
- [52] „Synthesizing life“: J. W. Szostak, D. P. Bartel, P. L. Luisi, *Nature* **2001**, *409*, 387–390.
- [53] „Designs for life: protocell models in the laboratory“: A. J. Dzieciol, S. Mann, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 79–85.
- [54] „Life, but not as we know it“: H. Birch, *Chem. World* **2012**, *9*, 44–47.
- [55] „From self-assembled vesicles to protocells“: I. Chen, P. Walde, *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* **2010**, *2*, a002170.
- [56] „Template-directed synthesis of a genetic polymer in a model protocell“: S. S. Mansy, J. P. Schrum, M. Krishnamurthy, S. Tobe, D. A. Treco, J. W. Szostak, *Nature* **2008**, *454*, 122–125.
- [57] „Gene expression within cell-sized lipid vesicles“: S. M. Nomura, K. Tsumoto, T. Hamada, K. Akiyoshi, Y. Nakatani, K. Yosikawa, *ChemBioChem* **2003**, *4*, 1172–1175.
- [58] „Cell-like systems with riboswitch controlled gene expression“: L. Martini, S. S. Mansy, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10734–10736.
- [59] „Enzymes inside lipid vesicles: preparation, reactivity and applications“: P. Walde, S. Ichikawa, *Biomol. Eng.* **2001**, *18*, 143–177.

- [60] „Polymerase chain reaction in liposomes“: T. Oberholzer, M. Albrizio, P. L. Luisi, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 677–682.
- [61] „Oparin's reactions revisited: enzymic synthesis of poly(adenylic acid) in micelles and self-reproducing vesicles“: P. Walde, A. Goto, P. A. Monnard, M. Wessicken, P. L. Luisi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7541–7547.
- [62] „Enzymatic RNA replication in self-reproducing vesicles: an approach to a minimal cell“: T. Oberholzer, R. Wick, P. L. Luisi, C. K. Biebricher, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, *207*, 250–257.
- [63] „Achievements and open questions in the self-reproduction of vesicles and synthetic minimal cells“: P. Stano, P. L. Luisi, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3639–3653.
- [64] „A vesicle bioreactor as a step toward an artificial cell assembly“: V. Noireaux, A. Libchaber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 17669–17674.
- [65] „A synthetic biology approach to the construction of membrane proteins in semi-synthetic minimal cells“: Y. Kuruma, P. Stano, T. Ueda, P. L. Luisi, *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* **2009**, *1788*, 567–574.
- [66] „Self-reproduction of supramolecular giant vesicles combined with the amplification of encapsulated DNA“: K. Kurihara, M. Tamura, K. Shohda, T. Toyota, K. Suzuki, T. Sugawara, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 775–781.
- [67] „Physical effects underlying the transition from primitive to modern cell membranes“: I. Budin, J. W. Szostak, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 5249–5254.
- [68] „Metabolism and motility in prebiotic structures“: M. M. Hanaczyc, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. B* **2011**, *366*, 2885–2893.
- [69] „Cytoskeletal-like supramolecular assembly and nanoparticle-based motors in a model protocell“: R. Krishna Kumar, X. Yu, A. J. Patil, M. Li, S. Mann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9515–9519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9343–9347.
- [70] „Dynamic microcompartmentation within synthetic cells“: M. S. Long, C. Jones, M. R. Helfrich, L. K. Mangeney-Slavin, C. D. Keating, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 5920–5925.
- [71] „Macromolecular crowding and confinement: biochemical, biophysical, and potential physiological consequences“: H.-X. Zhou, G. Rivas, A. P. Minton, *Annu. Rev. Biophys.* **2008**, *37*, 375–397.
- [72] „Microcompartmentation in artificial cells: pH induced conformational changes alter protein localization“: L. M. Dominak, E. L. Gundermann, C. D. Keating, *Langmuir* **2010**, *26*, 5695–5705.
- [73] „Budding and symmetric protein micro-compartmentation in giant vesicles containing two aqueous phases“: M. S. Long, A.-S. Cans, C. D. Keating, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 756–762.
- [74] „Complete budding and asymmetric division of primitive model cells to produce daughter cells with different interior and membrane compositions“: M. Andes-Koback, C. D. Keating, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9545–9555.
- [75] „From polymeric nanoreactors to artificial organelles“: R. J. R. W. Peters, I. Louzao, J. C. M. van Hest, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 335–342.
- [76] „Polymer hydrogel capsules: en route toward synthetic cellular systems“: B. Städler, A. D. Price, R. Chandrawati, L. Hosta-Rigau, A. N. Zelikin, F. Caruso, *Nanoscale* **2009**, *1*, 68–73.
- [77] „*In vitro* gene expression and enzyme catalysis in bio-inorganic protocells“: M. Li, D. C. Green, J. L. R. Anderson, B. P. Binks, S. Mann, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1739–1745.
- [78] „Peptide/nucleotide micro-droplets as a step towards a membrane-free protocell model“: S. Koga, D. S. Williams, A. W. Perriman, S. Mann, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 720–724.
- [79] „Artificial organelle: ATP synthesis from cellular mimetic polymersomes“: H.-J. Choi, C. D. Montemagno, *Nano Lett.* **2005**, *5*, 2538–2542.
- [80] „Positional assembly of enzymes in polymersome nanoreactors for cascade reactions“: D. M. Vriezema, P. M. L. Garcia, N. Sancho Oltra, N. S. Hatzakis, S. M. Kuiper, R. J. M. Nolte, A. E. Rowan, J. C. M. van Hest, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7522–7526; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7378–7382.
- [81] „Polymeric microcapsules for synthetic applications“: D. Lensen, D. M. Vriezema, J. C. M. van Hest, *Macromol. Biosci.* **2008**, *8*, 991–1005.
- [82] „A three-enzyme cascade reaction through positional assembly of enzymes in a polymersome nanoreactor“: S. F. M. van Dongen, M. Nallani, J. J. L. M. Cornelissen, R. J. M. Nolte, J. C. M. van Hest, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1107–1114.
- [83] „Multicompartment polymersomes from double emulsions“: H. C. Shum, Y.-J. Zhao, S.-H. Kim, D. A. Weitz, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1686–1689; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1648–1651.
- [84] „Nanoparticle cages for enzyme catalysis in organic media“: C. Wu, S. Bai, M. B. Ansorge-Schumacher, D. Wang, *Adv. Mater.* **2011**, *23*, 5694–5699.
- [85] „Modular redox-active inorganic chemical cells iCHELLs“: G. J. T. Cooper, P. J. Kitson, R. Winter, M. Zagnoni, D.-L. Long, L. Cronin, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10373.
- [86] „Polymer/nucleotide droplets as bio-inspired functional micro-compartments“: D. S. Williams, S. Koga, C. R. C. Hak, A. Majrekar, A. J. Patil, A. W. Perriman, S. Mann, *Soft Matter* **2012**, *8*, 6004–6014.
- [87] „Basic autonomy as a fundamental step in the synthesis of life“: K. Ruiz-Mirazo, A. Moreno, *Artif. Life* **2004**, *10*, 235–259.
- [88] „Autopoiesis: a review and a reappraisal“: P. L. Luisi, *Naturwissenschaften* **2003**, *90*, 49–59.
- [89] „Life, chemistry and cognition“: L. Kováč, *EMBO Rep.* **2006**, *7*, 562–566.
- [90] „On the chemical nature of teleonomy“: A. Pross, *Origins Life Evol. Biosphere* **2005**, *35*, 383–394.
- [91] „Miniaturizing chemistry and biology in microdroplets“: B. T. Kelly, J.-C. Baret, V. Taly, A. D. Griffiths, *Chem. Commun.* **2007**, 1773–1788.
- [92] „Compartmentalized reactions as a case of soft-matter biotechnology: Synthesis of proteins and nucleic acids inside lipid vesicles“: P. Stano, P. Carrara, Y. Kuruma, T. Souza, P. L. Luisi, *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 18887–18902.
- [93] „Functional bionetworks from nanoliter water droplets“: M. A. Holden, D. Needham, H. Bayley, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8650–8655.
- [94] „Droplet interface bilayers“: H. Bayley, B. Cronin, A. Heron, M. A. Holden, W. L. Hwang, R. Syeda, J. Thompson, M. Wallace, *Mol. Biosyst.* **2008**, *4*, 1191.
- [95] „Synthetic protocells to mimic and test cell function“: J. Xu, F. J. Sigworth, D. A. LaVan, *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 120–127.
- [96] „Artificial cells: prospects for biotechnology“: A. Pohorille, D. Deamer, *Trends Biotechnol.* **2002**, *20*, 123–128.
- [97] „On the origins of cells: a hypothesis for the evolutionary transitions from abiotic geochemistry to chemoautotrophic prokaryotes, and from prokaryotes to nucleated cells“: W. Martin, M. J. Russell, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. B* **2003**, *358*, 59–85.