

Chemische Biogenese und System-Chemie**

Johanna Stankiewicz* und Lars Henning Eckardt

Der Biologie ist es – ungeachtet der großen Zahl an Erkenntnissen, die aus der Betrachtung von Lebensformen gewonnen wurden – alleine nicht möglich, die Frage nach dem Ursprung des Lebens zu beantworten. Das Aufspüren der Wurzeln der Biologie in Form chemischer Systeme verlangt nach einer interdisziplinären Herangehensweise, bei der die Chemie mit der Molekularbiologie, der theoretischen Biologie und mit der Komplexitätsforschung verknüpft ist. Die COST Chemistry Action D27 wurde Anfang 2002 gegründet, mit dem Hauptziel einer Weiterentwicklung der Chemie, verbunden mit der Forschung nach dem Ursprung des Lebens und der frühen Evolution des Lebens auf der Erde. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Untersuchung von selbst-replizierenden Systemen, einfachen Protozellen und frühen Modellen biologischer Zellen sowie der präbiotischen Synthese von Nucleinsäuren und Polypeptiden.

Auf der kleinen Insel San Servolo in der Lagune von Venedig fanden an der Venice International University zwei von Günter von Kiedrowski organisierte Tagungen zu diesem Thema statt. Dies waren die Tagung Chembiogenesis 2005 als Midterm-Evaluation-Konferenz der European Chemistry Action

COST D27 „Prebiotic Chemistry and Early Evolution“ mit fast 90 Teilnehmern sowie der Workshop „Systems Chemistry“ („System-Chemie“). Das Ziel des Workshops war, die wichtigsten Redner von Chembiogenesis noch einmal zu vereinen, um ein neues Gebiet in der Chemie zu definieren, das als Abkömmling aus präbiotischer und supramolekularer Chemie einerseits sowie aus theoretischer Biologie und Komplexitätsforschung andererseits verstanden werden kann.

Im Verlauf der Chembiogenesis berichteten Mitglieder aus sechs europäischen COST-Arbeitsgruppen über ihre Aktivitäten. Diese Vorträge waren eingebettet in ein Rahmenprogramm aus Vorträgen international führender Wissenschaftler. Die vier Konferenztage waren in acht Vortragsreihen mit 40 Vorträgen und etwa 20 Posterpräsentationen von Nachwuchswissenschaftlern unterteilt. Der glänzende Eröffnungsvortrag von Albert Eschenmoser (Zürich und La Jolla) beschäftigte sich mit der Frage, warum die Natur gerade die Struktur der DNA und RNA aus der Vielfalt der denkbaren strukturellen und funktionellen Alternativen ausgewählt hat. Nach Eschenmoser muss das Postulat der präbiotischen Robustheit infrage gestellt werden, zumindest wenn es darum geht, eine neue Art der Chemie zu entdecken, die zum Ziel hat, einen Vorteil aus dynamischen Systemen zu ziehen.

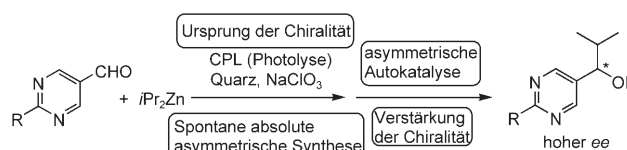
Die Vortragsreihe wurde mit einem Überblick über die Arbeitsgruppe „*Etiology, Replication and Persistence of RNA*“ von Marie-Christine Maurel (Paris) fortgesetzt. Dem folgte eine Präsentation von John Sutherland

(Manchester) über die potenzielle präbiotische Bildung und die Reaktionen von aktivierten Nucleotiden. Michael Göbel (Frankfurt) trug über Perspektiven und Einschränkungen nichtenzymatischer Oligomerisierungen von Ribonucleotiden vor. Das gemeinsame Thema dieser Vortragsreihe war „Genetische Biomoleküle und ihre möglichen Vorläufer“, wie Peptidnucleinsäuren (PNAs), die von Peter Nielsen (Kopenhagen) eingeführt und diskutiert wurden. Weitere Beiträge beschäftigten sich mit einer bemerkenswert effizienten templatgesteuerten Synthese von Polynucleotiden in arktischem Eis (Christof Biebricher, Göttingen), Twin-Ribozymen (Sabine Müller, Bochum) und der Rolle von Borsäure als präbiotischem Katalysator für die Peptidbildung (Benoit Prieur, Paris). Das Los-Alamos-Protozellen-Projekt wurde von Hans Ziock (Los Alamos) und Arvydas Tamulis (Vilnius) vorgestellt. Den Abschluss dieser Vortragsreihe bildeten Betrachtungen von Zbigniew Zagorski (Warschau) über die Unwahrscheinlichkeit der Panspermia-Theorie.

Die spontane Entstehung von Homochiralität, allgemein als ein Kennzeichen des Lebens angesehen, war lange Zeit das Thema theoretischer Betrachtungen, bis Kenso Soai (Tokio) vor fast 15 Jahren das erste Beispiel einer symmetriebrechenden Reaktion im Stil des Frank-Modells (1953) zeigte; für ein aktuelles Beispiel siehe Schema 1.^[1] Seitdem hat es eine Vielzahl beeindruckender Arbeiten zu diesem Thema gegeben, aus denen die kinetischen Studien von Donna Blackmond (London) herausragen. Diese zeigen, dass die chirale Amplifizierung

[*] J. Stankiewicz, L. H. Eckardt
Bioorganische Chemie
Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150, NC2/173
44780 Bochum (Deutschland)
E-mail: johanna.stankiewicz@oc1.rub.de

[**] Chembiogenesis 2005, COST Action D27 „Prebiotic Chemistry and Early Evolution“, Midterm evaluation conference, vom 28. September bis 1. Oktober sowie Systems Chemistry Workshop vom 3. bis 4. Oktober in Venedig



Schema 1. Ein Bereich der System-Chemie: Ursprung der Chiralität.

eine Reaktion von zweiter Ordnung in Bezug auf den chiralen Autokatalysator ist. Als Konsequenz daraus folgt die Soai-Reaktion einem hyperbolischen Wachstumsgesetz, das die vielversprechende Aussicht auf die Entdeckung von ungewöhnlichen spatiotemporalen Mustern bietet, deren Design zukünftig ein Gegenstand der „System-Chemie“ sein könnte.

Symmetriebrechende Prozesse können auch Kristallisationsprozesse enthalten, wie Meir Lahav (Rehovot) verdeutlichte, bevor er die COST-Arbeitsgruppe „*The Use of Surfaces and Vesicles for the Amplification of Homochirality in Polypeptide Chains*“ vorstellte. Ein Hauptreferent dieser Arbeitsgruppe, Ben Feringa (Groningen), präsentierte eine Auswahl von experimentellen Systemen, die zeigen, dass das Thema Symmetriebruch viele Facetten hat – von molekularen Maschinen bis zu Material-Nanotechnologie.

Die folgenden Vorträge beschäftigten sich mit der Selbstreproduktion von Protozellen. Tadashi Sugawara (Tokio) hielt einen brillanten Vortrag über ein sich fortlaufend selbstreproduzierendes Riesen-Vesikel-System, in dem ein bipolares Amphiphil (Membranvorstufe) das autokatalytische Wachstum von multilamellaren Riesenvesikeln (giant vesicles, GMVs) aufrechterhält. Diese Vorstufe wird zu einem Membranzmolekül und einem teilungsinduzierenden Agens hydrolysiert.

Als Begründer dieses Forschungsgebietes ist Pier-Luigi Luisi (Rom) anzusehen. Seine COST-Arbeitsgruppe „*Functionalized Self-Reproducing Vesicles as Precursors for Early Cells*“ wurde, garniert mit experimentellen Beispielen, von Christiano Chiarabelli und Pasquale Stano (beide aus Rom) vorgestellt. Die Theorie zu vesikulärer Selbstreproduktion, die die Verformung von Vesikeln erklärt, wurde von Saša Svetina (Ljubljana) behandelt und von Doron Lancet (Rehovot) weitergeführt. Dessen Lipid-Welt-Szenario geht davon aus, dass die in Lipid-Mischungen codierte kompositionelle Information, mit der Möglichkeit zur Expression unterschiedlicher katalytischer Phänotypen, einen primitiven Weg der Evolution bilden könnte.

Vesikuläre Modelle früher Zellen waren das Thema der nächsten Vor-

tragsreihe, die von Antonio Lazcano (Mexiko-Stadt) eröffnet wurde. Er diskutierte frühe Stadien der Lipid-Biosynthese in der Evolutionsgeschichte. Im Anschluss an den Arbeitsgruppenüberblick von Vesna Nöthig-Laslo (Zagreb) stellte Constantinos Paleos (Athen) seine Arbeiten vor, die komplementär funktionalisierte Liposomen und ihre Wechselwirkung als Modell für die Zellaggregation betrachten.

Die Fülle nanoskaliger Lipidphasen, ihre pH-Abhängigkeit und Zusammensetzung wurden von Peter Walde (Zürich) vorgestellt, der sich mit potenziellen primordialen Lipidstrukturen und den Konditionen für ihre Vesikelbildung auseinandersetzte. Das Thema einer von Helmut Zepik (Zürich) vorgestellten Modellstudie war der Einfluss von Vesikeln auf die templatgesteuerte Bildung von Peptiden aus Thioglutaminsäure. Eine ähnliche Studie zur Rolle von Oberflächen und Partikeln als orientierenden Templat für die Bildung von Lipid-Doppelschichten wurde von Martin Hanczyc (Venedig) präsentiert.

„*Chemiogenesis: A Meteoritic Perspective*“ war der Titel des Vortrages von Sandra Pizzarello (Tempe), mit dem die anschließende Vortragsreihe eröffnet wurde. In den darin diskutierten nichtproteinogenen Aminosäuren aus Meteoriten mit kleinen Enantiomerenüberschüssen hat die Soai-Reaktion interessanterweise eine Anwendung in der Amplifizierung der Chiralität gefunden. Die Arbeitsgruppe „*Dynamic Coevolution of Peptides and Chemical Energetics, a Gate towards the Emergence of Homochirality and Nucleotides*“ wurde von Laurent Boiteau (Montpellier) vorgestellt, gefolgt von Beiträgen zur Polymerisation von Leuchs Anhydrid (Hans Kricheldorf, (Hamburg). Die Verwendung dieses Anhydrids für die Aminoacylierung von Nucleotiden wurde von Alastair L. Parkes (Manchester) als präbiotisches Modell für die Beladung von tRNA herausgestellt.

Beiträge theoretischer Natur kamen von Tom Lenaerts (Brüssel) sowie von Jean Claude Micheau (Toulouse). Dieser präsentierte eine alternative mechanistische Interpretation für die Autokatalyse in der Soai-Reaktion. Während die Soai-Reaktion in Blackmonds kinetischen Untersuchungen als

eine Reaktion zweiter Ordnung in Bezug auf den homochiralen Autokatalysator bestimmt wurde, interpretierte Micheau die kinetischen Daten neu, unter Verwendung eines Modells, das auf der konventionellen Interpretation von nichtlinearen Effekten durch starke Assoziation der heterochiralen Komplexe beruht. Dies widerspricht jedoch NMR-Studien, denen zufolge homo- und heterochirale Komplexe nahezu gleich besetzt sind. Die lebhafteste Diskussion zu dieser Fragestellung wurde später im Workshop „System-Chemie“ weitergeführt.

Der Vortrag von Peter Schuster (Wien) über evolutionäre Dynamik der RNA-Faltung enthielt eine beeindruckende Visualisierung des Einflusses von Mutationen auf die Sekundärstruktur von RNA. Peter F. Stadler (Leipzig) stellte die Arbeit der COST-Gruppe „*Emergence and Selection of Networks of Catalytic Species*“ vor. Mauro Santos (Barcelona) präsentierte eine aktuelle Arbeit (mit Eörs Szathmáry) über eine mögliche Auflösung des „error catastrophe“-Paradoxons. Dieses basiert auf Eigens Erkenntnis, dass die Fehlerrate kleiner als die inverse Genomgröße sein muss. Die Auflösung findet sich in echten Ribozym-Strukturen, in denen nicht jede Position mit gleicher Wahrscheinlichkeit mutiert. Eörs Szathmáry (Budapest) fasste seine Überlegungen zur Integration von metabolischen Subsystemen in minimale Zellen zusammen. Diese Vortragsreihe wurde durch einen provokativen, tiefgehenden Vortrag über das Enthalpie-Entropie-Kompensationsproblem von Peter Strazewski (Lyon) komplettiert. In seinem Konzept der „Gruppen-Thermodynamik“ sind Enthalpie und Entropie fundamental durch eine mathematische Funktion (in Form eines hyperboloiden Paraboloids) verknüpft.

Reza Ghadiri (La Jolla) berichtete von einem bemerkenswerten Erfolg auf dem Gebiet selbstreplizierender Peptide und selbstorganisierender, peptidhaltiger katalytischer Netzwerke. Die Synthese dynamischer Netzwerke als signalverarbeitender Einheiten wurde herausgestellt und wird sicherlich ein Thema sein, mit dem sich ein Forschungsgebiet wie „System-Chemie“ in Zukunft auseinandersetzen wird. Thema des Vortrages von Dieter

Schinzer (Magdeburg) war ebenfalls die Synthese. Er übertrug die Faszination der Jagd nach einem „Millionen-Dollar-Wirkstoff“ auf die Zuhörer. Sowohl Epothilon als auch Sorangicin sind Kandidaten für ein Rennen zwischen Laboratorien, die an Naturstoffsynthesen arbeiten.

Der Workshop „System-Chemie“ fand an den folgenden zwei Tagen statt und hatte das Ziel, Forschergruppen zusammenzubringen, die sich z.B. mit templatgesteuerter Selbstreplikation, asymmetrischer Autokatalyse, vesikulärer Selbstreproduktion und der Bildung von Protozellen befassen. Alle Hauptredner beschäftigten sich mit Zukunftsperspektiven, wobei sie viele noch nicht publizierte Ergebnisse einfließen ließen. Dies wurde besonders beim Vortrag von Albert Eschenmoser deutlich, der zeigte, dass seine veröffentlichten Studien zur Ätiologie von Nucleinsäuren nur die Spitze des Eisbergs sind. Viele neue, Information enthaltende Oligomere warten noch auf ihre Entdeckung.

Das Ergebnis des Workshops war, dass die „System-Chemie“ einerseits verstanden werden kann als die Zusammenführung von kinetischen Studien, dynamischen Modellen, Strukturuntersuchungen und Computerchemie, die schließlich zu einem besseren Verständnis von komplexen dynamischen Phänomenen wie chemischer Selbstreplikation und Symmetriebruch führen soll. Andererseits umfasst „System-Chemie“ die Integration von dynamischen Subsystemen in übergeordnete Supersysteme, z.B. Protozellen. „System-Chemie“ behandelt komplexe dynamische Phänomene wie chemische Selbstreplikation und chiralen Symme-

triebruch sowie die Integration dynamischer Subsysteme in übergeordnete Supersysteme.

Steen Rasmussen berichtete von neuen experimentellen Befunden, die in die Richtung einer Implementierung der Los-Alamos-Protozelle gehen. Eörs Szathmáry und Timoteo Carloti referierten über ein anderes Schema der Subsystem-Integration, das auf der Chemoton-Theorie von Tibor Ganti basiert.

Erstaunliche dynamische Selbstorganisationsprozesse, die zu einer nicht-Brownschen Bewegung von selbstreproduzierenden Vesikeln und zur spontanen Bildung helicaler *meso*-Phasen führen, wurden von Tadashi Sugawara vorgestellt. Diese Phänomene gehen klar über thermodynamische Beschreibungen durch Lipid-Phasendiagramme hinaus, die von Peter Walde behandelt wurden. Peter Strazewski trug im Anschluss über Peptidyl-RNA mit lipophilem Peptidteil vor, und Ludovic Julien gab eine Einführung in die Konstruktion von dynamischen Eigenschaften in chemischen Systemen mit Beispielen aus seinem Labor.

In einer abschließenden Diskussion stellte von Kiedrowski heraus, wo die Zukunft von „System-Chemie“ liegen könnte. Die Herausforderung ist eindeutig die Gestaltung von gekoppelten autokatalytischen Systemen, wobei dazu auf gut charakterisierte Subsysteme wie selbstreplizierende Template und Vesikel

sowie auf die Soai-Reaktion zurückgegriffen werden sollte. Die Kopplung von templatgesteuerter Selbstreplikation mit vesikulärer Selbstreproduktion könnte z.B. erreichbar sein, wenn die templatgesteuerte Synthese mit der Freisetzung einer Lipid-Abgangsgruppe einhergeht. Eine andere Möglichkeit ist, wie von Szathmáry dargelegt wurde, die Kopplung von Selbstreplikation und chromatographischen Prozessen. Für die Soai-Reaktion wird erwartet, dass sich interessante spatiotemporale Muster wie wandernde oder spiralförmige Wellen bilden.

Die experimentelle Umsetzung von Lancets Lipid-Welt ist sicher möglich, verlangt aber nach anwendbaren experimentellen Systemen. Das gleiche gilt für die experimentelle Realisierung von Gantis Chemoton (Supersystem, bestehend aus metabolischen, genetischen und strukturgebenden Subsystemen), die mit der systematischen Untersuchung zweier gekoppelter Subsysteme begonnen werden kann. All das könnte „System-Chemie“ sein.

„System-Chemie“ behandelt komplexe dynamische Phänomene wie chemische Selbstreplikation und chiralen Symmetriebruch sowie die Integration dynamischer Subsysteme in übergeordnete Supersysteme.

- [1] T. Kawasaki, M. Sato, S. Ishiguro, T. Saito, Y. Morishita, I. Sato, H. Nishino, Y. Inoue, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3274–3275.

DOI: 10.1002/ange.200504139