



RNA-Welt: Krise überwunden?

Aufgrund zahlreicher kritischer Befunde wird der RNA-Welt-Hypothese trotz ihrer Popularität bisher nicht der Status einer tragfähigen Erklärung der Lebensentstehung zugesprochen. Kürzlich wurde in der Zeitschrift *Nature Chemistry* eine Serie von Artikeln veröffentlicht, in denen potentielle Lösungen für einige Probleme dieser Hypothese vorgeschlagen werden. Allerdings können weder die experimentellen Grundlagen noch deren Interpretation wissenschaftliche Vorbehalte gegen diesen Erklärungsansatz ausräumen.

Boris Schmidt Gall

Eine zentrale Eigenschaft, die Organismen von unbelebter Materie unterscheidet, ist die Fortpflanzungsfähigkeit (autonome Selbstreproduktion). Um die Entstehung des Phänomens Leben im Rahmen des Naturalismus plausibel zu erklären, besteht daher die Notwendigkeit, molekulare Systeme zu finden, die zur Selbstreproduktion (Replikation) fähig sind und durch natürliche Ursachen entstehen können. Besondere Beliebtheit erlangte hierbei die RNA-Welt-Hypothese (GILBERT 1986). Sie ist jedoch aufgrund von vielen widersprüchlichen Befunden sehr umstritten.

(1) Abgesehen vom fehlenden Nachweis einer möglichen Entstehung der Einzelbausteine (Nukleotide) ist die Replikation der RNA in Abwesenheit von Enzymen (außerhalb lebender Zellen) selbst unter aufwendig im Labor optimierten Bedingungen sehr ineffizient und in den meisten Fällen chemisch nicht oder wenig selektiv (SCHMIDTGALL 2013; Abb. 1). Das heißt, dass bei der Reaktion eines an der 5'-Position aktivierten Ribonukleotids mit einem weiteren Ribonukleotid ohne Beteiligung eines Enzyms prinzipiell mit gleicher Wahrscheinlichkeit entweder eine 2',5'- oder eine 3',5'-Bindung

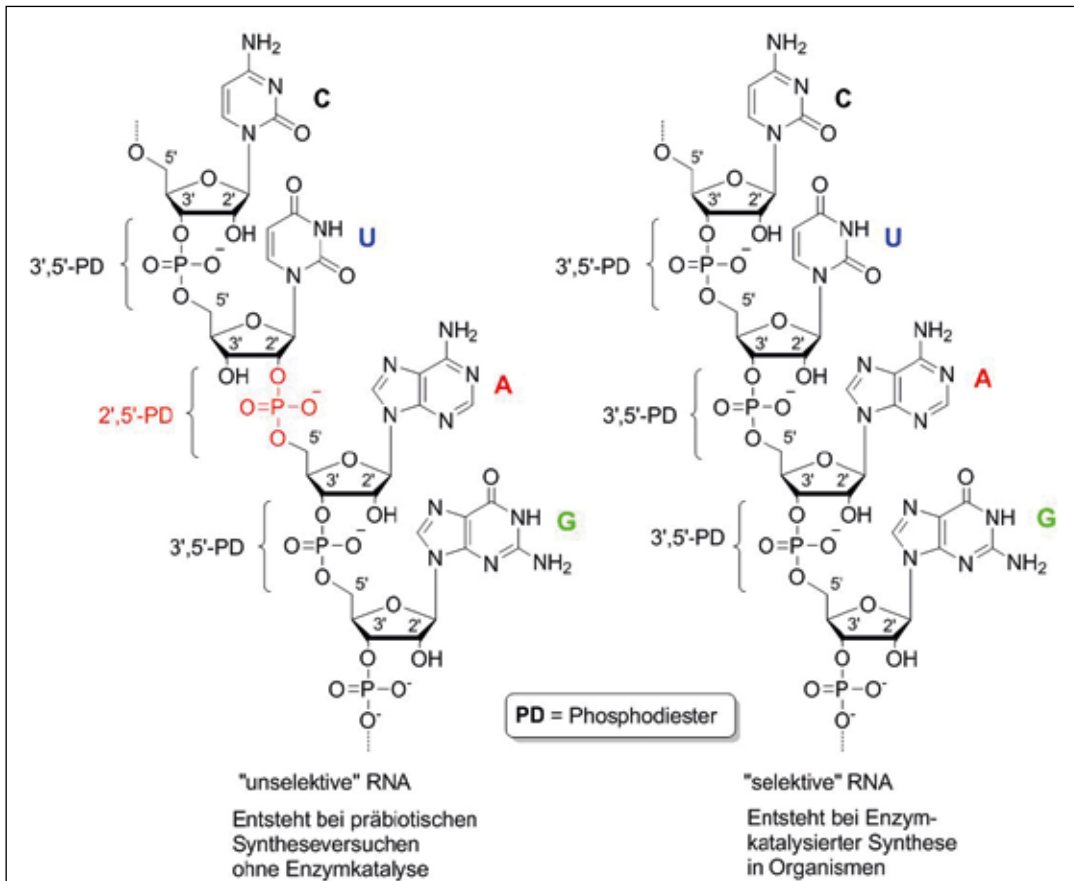


Abb. 1 Strukturen der präbiotischen (unselektiven) RNA (enthält 2',5'- und 3',5'-Verknüpfungen) und der biologischen (selektiven) RNA (enthält nur 3',5'-Verknüpfungen).

entstehen kann. Eine experimentelle Untersuchung dieser Reaktion unter Bedingungen, die als präbiotisch ausgewiesen wurden, ergab ein Gemisch mit einem Verhältnis von ca. 2:1 an 3',5'- und 2',5'-Verknüpfungen (VERLANDER et al. 1973).

(2) Des Weiteren ist für eine fortlaufende Replikation eine periodisch wiederkehrende Trennung der Doppelstrang-RNA (auch als Schmelzen bezeichnet) durch erhöhte Temperatur analog zum PCR-Verfahren* notwendig (s. Abb. 2). In diesem Zusammenhang wurden thermische Konvektionsströme* mit wiederholter Strangtrennung und Anlagerung von Einzelbausteinen als mögliche Lösung vorgeschlagen (ENGELHART et al. 2013). Doch stellt sich die Frage, wie sich auf diese Weise längere RNA-Doppelstränge mit über 15 Basenpaaren (bp) bilden könnten, da deren Schmelzpunkt (im Fall von G-C-reichen* Strängen) nahe dem Siedepunkt von Wasser liegt. Solche Temperaturen werden zwar in der Nähe hydrothermalen Quellen erreicht, die von anderen Autoren als mögliche Modellumgebungen für erste meta-

bolische Zyklen angesehen werden. Aber diese Autoren gehen nicht von einer RNA-Welt am Anfang aus; jedenfalls würden die Phosphodiester-Bindungen von RNA-Molekülen unter diesen Bedingungen nicht entstehen (s. u. (3)). Die Bildung und Reproduktion längerer (> 30 bp) RNA-Stränge ist notwendig, da die kürzesten funktionalen* RNA-Stränge bekanntermaßen eine Länge von ca. 40 bp aufweisen.

(3) Darüber hinaus ist die RNA in wässriger Lösung sehr instabil, insbesondere bei Vorhandensein von divalenten* Kationen wie Mg^{2+} , Ca^{2+} oder Zn^{2+} (LINDAHL 1993; LINDAHL 1967).

Es fehlt daher auch nicht an konkurrierenden Hypothesen wie der Protein-Welt* oder der Eisen-Schwefel-Welt*. Ferner sind auch Versuche unternommen worden, die Entstehung der RNA durch das Postulieren von stabileren Vorläufer-Polymeren mit ähnlichen Eigenschaften, wie der PNA (peptide nucleic acid), plausibel erscheinen zu lassen (MILLER 2000). Allerdings weisen auch diese Erklärungsversuche gravierende Mängel auf (BENNER 2002).

In einem kürzlich veröffentlichten Artikel der *Nature Chemistry* diskutieren HERNÁNDEZ & PICCIRILLI (2013) potentielle Lösungsvorschläge der angeführten Probleme (1) und (2) der RNA-Welt-Hypothese. Dabei beziehen sich die Autoren auf zwei zuvor in der gleichen Zeitschrift veröffentlichte Artikel (ENGELHART et al. 2013; BOWLER et al. 2013).

Replikation der RNA ist in Abwesenheit von Enzymen (außerhalb lebender Zellen) selbst unter aufwendig im Labor optimierten Bedingungen sehr ineffizient und in den meisten Fällen chemisch nicht oder wenig selektiv.

Kompakt

Im Rahmen der Evolutionstheorie gilt die RNA-Welt-Hypothese als ein populäres Erklärungsmodell für die Entstehung der ersten Organismen. Eine zentrale Voraussetzung für die Tragfähigkeit dieser Hypothese ist die notwendige Entstehung katalytisch aktiver (oder allgemein: funktionaler) RNA-Moleküle. Die Entstehung der einfachsten funktionalen RNA-Moleküle (Hammerhead-Ribozym und FMN-Aptamer) ist jedoch aufgrund mehrerer Faktoren sehr unwahrscheinlich. (1) Die enzymfreie Replikation von RNA-Molekülen bringt selbst unter hochgradig optimierten Bedingungen im Labor keine reine 3',5'-verknüpften RNA-Moleküle hervor. RNA-Moleküle mit einem hohen Anteil von 2',5'-Verknüpfungen sind jedoch wesentlich weniger effizient bezüglich ihrer Funktion als rein 3',5'-verknüpfte (Abb. 1). (2) Die zur Replikation von RNA-Molekülen (Abb. 2) notwendige Trennung doppelsträngiger RNA-Moleküle einer Länge von über 15 Basenpaaren bedarf relativ hoher Temperaturen. Besonders G-C-reiche RNA-Doppelstränge dieser Länge können erst in einem Temperaturbereich getrennt werden, der dem Siedepunkt von Wasser nahe kommt. (3) Bei diesen Temperaturen sind RNA-Moleküle jedoch ausgesprochen labil, insbesondere in Gegenwart der häufig vorkommenden Kationen Mg^{2+} oder Zn^{2+} . Die einfachsten bekannten funktionalen RNA-Moleküle weisen aber eine Länge von über 40 Basenpaaren auf.

In ihrer Publikation „Prebiotic RNA unstuck“ konzipierten HERNANDEZ und PICCIRILLI daher einen Lösungsvorschlag für diese Probleme, der auf den Publikationen von ENGELHART et al. und BOWLER et al. beruht. Gemäß der darin geführten Argumentation soll die geringere Duplex-Stabilität von RNA-Doppelsträngen mit 2',5'- und 3',5'-Verknüpfungen die Replikation von RNA-Molekülen kurz nach ihrer Entstehung auch bei niedrigeren Temperaturen ermöglicht haben. Später sei der Übergang in eine reine 3',5'-RNA-Welt aufgrund der schnelleren Bildung von 3',5'-Verknüpfungen unter der Einwirkung von Acetylgruppenüberträgern erfolgt (Abb. 3). Als experimentelle Grundlage für diese Hypothese wurden zum einen Schmelzpunkt-Experimente (Strangtrennung durch Erhöhen der Temperatur) und die Analyse der katalytischen Aktivität (Hammerhead-Ribozym) bzw. Bindungseffizienz (FMN-Aptamer) der funktionalen RNA-Moleküle herangezogen. Zum anderen wurden die Reaktionsgeschwindigkeiten der Bildung von 2',5'- und 3',5'-Bindung unter Beteiligung von Acetylgruppenüberträgern (Abb. 3) herangezogen.

Die Argumentation von HERNANDEZ und PICCIRILLI erweist sich jedoch hinsichtlich mehrerer wesentlicher Aspekte als wenig überzeugend. Die hier diskutierten Befunde beschreiben im Wesentlichen *konstante* Eigenschaften *bestehender* molekularer Systeme. Daraus werden Schlussfolgerungen auf rein hypothetische *Entstehungsvorgänge* in der präbiotischen Welt gezogen. Notwendig wären jedoch experimentelle Befunde zu *Entstehungsvorgängen* katalytisch aktiver RNA-Moleküle unter plausiblen präbiotischen Bedingungen. Diese fehlen jedoch durchweg in der wissenschaftlichen Literatur zur RNA-Welt-Hypothese.

Notwendigkeit einer gemischten RNA-Welt als intermediäres System

Für die Entstehung von Replikationszyklen sind funktionale RNA-Sequenzen notwendig, insbesondere katalytisch aktive. Bei einer Entstehung von Ribonukleinsäuren in Abwesenheit von Enzymen sind, wie bereits erwähnt, 2',5'-Verknüpfungen nicht zu vermeiden. Diese führen jedoch in Abhängigkeit von ihrer Anzahl und Position dazu, dass RNA-Moleküle entstehen, die nicht über die erforderlichen (bio)chemischen Eigenschaften von RNA-Molekülen von existierenden Organismen verfügen. Daher können solche RNA-Moleküle nicht die Funktionen von RNA-Molekülen in Organismen übernehmen. Typischerweise verursachen 2',5'-Verknüpfungen eine Verringerung der Duplexstabilität* der RNA (der Schmelzpunkt sinkt). Diese geringere Stabilität von unselektiv verknüpften

RNA-Strängen kann die enzymfreie Replikation bei niedrigeren Temperaturen ermöglichen. Auf diese Weise könnte nämlich die thermische Entwindung der RNA bei niedrigeren Temperaturen stattfinden und so replikative Zyklen auch von längeren funktionalen RNA-Molekülen ermöglichen.

Von dieser Vermutung ausgehend untersuchte die Gruppe um ENGELHART die Auswirkung von 2',5'-Bindungen auf die Funktionalität der zwei „einfachsten“ bekannten funktionalen RNA-Moleküle: dem Hammerhead-Ribozym (45 bp) und dem FMN*-Aptamer (39 bp). Das Hammerhead-Ribozym katalysiert sequenzspezifische Spaltungen von RNA-Molekülen, während das FMN-Aptamer eine hohe Bindungsaffinität zu dem Cofaktor FMN aufweist. Die RNA-Duplexe wurden auf chemischem Wege so hergestellt, dass sie innerhalb ihrer Sequenz eine variierende Anzahl statistisch verteilter 2',5'-Bindungen enthielten. Die Untersuchung ergab eine Korrelation zwischen dem Funktionsverlust der RNA-Moleküle und dem prozentualen Anteil an 2',5'-Bindungen. Ein deutlicher Funktionsverlust wurde bei einem Anteil von 50% an 2',5'-Bindungen bei beiden RNA-Molekülen nachgewiesen (Effizienz des Hammerhead-Ribozyms sinkt um den Faktor 2), während ein Anteil von 10% an 2',5'-Bindungen zu einer Verringerung der Effizienz des Hammerhead-Ribozyms um 20% und einer 10fach kleineren Bindungsaffinität des FMN-Aptamers zu Flavinmononukleotiden führte. Ausgehend von diesen Befunden wurde die Hypothese aufgestellt, dass 2',5'-Verknüpfungen kurz nach der angenommenen erstmaligen Entstehung der präbiotischen RNA für deren Replikation aufgrund der geringeren thermischen Stabilität vorteilhaft waren, ohne die Entstehung funktionaler RNA-Moleküle zu verhindern. Die entstandenen funktionalen RNA-Moleküle würden dann auch eine Replikation ohne thermische Konvektion, d. h. in isothermen Gebieten ermöglichen. Dort würde dann ein allmählicher Übergang zu reinen 3',5'-verknüpften RNA-Molekülen stattfinden, die dank höherer Effizienz der Replikation unter isothermen Bedingungen den entscheidenden Selektionsvorteil besitzen.

Übergang der unselektiven zu einer selektiven RNA-Welt durch selektive Acetylierung

Ein anderer Erklärungsansatz für den Übergang der gemischten RNA-Welt (sowohl 2',5'- als auch 3',5'-Verknüpfungen) in eine reine (nur 3',5'-Verknüpfungen) wurde von der Gruppe um BOWLER angeführt. Grundlegend für deren Argumentation sind unterschiedliche Reak-

Automatisierte Oligonukleotid-Synthese: z. Z. das (computergesteuerte) Standard-Verfahren zur chemischen Herstellung von Nucleinsäuren. Dazu werden hochreine Lösungsmittel und empfindliche Reagenzien verwendet. Die Prozessführung geschieht unter striktem Ausschluss von Sauerstoff und Wasser.

Denaturierungstemperatur: Bei Erhöhen der Temperatur trennen Nukleinsäure-Duplexe sich in ihre zwei Einzelstränge. Diejenige Temperatur, bei welcher 50% einer bestimmten Sorte von Doppelhelix entwunden sind, wird als deren Denaturierungstemperatur bezeichnet.

divalent: Innerhalb von Molekülen oder Salzen befindliche Atome oder Ionen, die zwei chemische Bindungen eingehen können.

Duplexstabilität: Thermische Beständigkeit einer RNA- oder DNA-Doppelhelix. Wird durch die Denaturierungstemperatur (s. u.) beschrieben.

Eisen-Schwefel-Welt: In diesem Modell nach G. WÄCHERSHÄUSER wird die Entstehung des Lebens durch eine Organisation chemischer Reaktionen an Pyrit-Oberflächen zu einem ersten Pionier-Organismus (autotroph) erklärt.

FMN: (Flavinmononucleotid) Ein Coenzym, das in Organismen an enzymatischen Redoxreaktionen (z. B. der NADH-Dehydrogenase-vermittelten Oxidation von NADH in der Atmungskette) beteiligt ist.

funktionale RNA-Stränge: unterscheiden sich von nicht-funktionalen Strängen durch ihre Befähigung, Reaktionen zu katalysieren oder andere Arten von Molekülen zu binden, z. B. Coenzyme.

G-C-reiche Stränge: sind RNA-Doppelstränge, die einen hohen Anteil an Guanosin-Cytosin-Basenpaaren aufweisen.

Helicase-Aktivität: Fähigkeit eines Enzyms, die Entwindung eines DNA- oder RNA-Doppelstranges zu bewirken. Polymerasen, die u. a. für den Kopiervorgang von Nukleinsäuren

verantwortlich sind, besitzen diese Eigenschaft.

Hydrolyse: Spaltung einer chemischen Bindung unter Einlagerung eines Wasser-Moleküls.

kinetisch: Die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion wird von der Höhe der Aktivierungsenergie bestimmt. Faktoren, die die Geschwindigkeit einer Reaktion beeinflussen, werden als kinetische Faktoren bezeichnet. Eine chemische Reaktion, die schnell abläuft, führt nicht notwendigerweise zu einem stabilen Molekül. Reaktionen, die bei niedrigen Temperaturen geführt werden und bei einer bestimmten Zusammensetzung (d. h. noch vor der Einstellung des chemischen Gleichgewichts) des Reaktionsgemischs abgebrochen werden, heißen kinetisch kontrolliert.

Konvektionsströme: annähernd kreisförmige Materieströme, die durch ein Temperaturgefälle verursacht werden. Im Bereich höherer Temperatur herrschen aufsteigende und im Bereich kalter Temperatur absteigende Bewegungen. Zwischen den Punkten extremer Temperatur findet eine horizontale Bewegung der Materie statt. Beispiele dafür sind das Land- und Seewindsystem an der Norddeutschen Küste oder die unterirdische Zirkulation von Magma.

Ligation: Verknüpfung zweier kurzer Nukleinsäure-Stränge zu einem längeren.

präbiotisch: (von griechisch prä = vor, bios = Leben) vor der Existenz von Organismen. Im Rahmen der Evolutionslehre wird angenommen, dass Mikroorganismen (Prokaryoten oder Archaeobakterien) die erste Form des Lebens darstellten. Die erstmalige Entstehung von Mikroorganismen soll sich gemäß der Evolutionslehre aus einer Ansammlung von Molekülen ereignet haben. Über die Beschaffenheit dieses „präbiotischen“ Milieus gibt es verschiedene nicht miteinander kompatible Hypothesen. Eine davon ist die RNA-Welt-Hypothese.

PCR-Verfahren: (Polymerase Chain Reaction) Zur Vervielfältigung von DNA verwendete Vorgehensweise außerhalb von Zellen. Eine geringe Menge einer DNA-Sequenz wird zusammen mit den vier kanonischen Desoxy-nukleotidtriphosphaten, einem Primer (im großen Überschuss), Mg^{2+} und der entsprechenden Polymerase (aus thermophilen Bakterien) in Wasser gelöst und abwechselnd erhitzt und abgekühlt. Beim Erhitzen ($95^{\circ}C$) kommt es zur Strangtrennung und bei Abkühlen ($54^{\circ}C$) lagern sich die Primer an. Die Synthese der neuen Stränge durch die Polymerase findet bei ca. $75^{\circ}C$ statt.

Protein-Welt: Ein konkurrierendes Modell zur Erklärung der Entstehung des Lebens, das auf A. I. OPARIN zurückgeht. Im Rahmen dieser Hypothese wird angenommen, dass zuerst Stoffwechselzyklen (zyklische Reaktionsabfolgen) entstanden, die anschließend durch das Hinzukommen der genetischen Moleküle wie RNA und DNA stabilisiert wurden und zur Entstehung von ersten heterotrophen Organismen führten.

Templat: Nukleinsäure-Molekül, an dem durch Anlagerung und Verknüpfung von Einzelbausteinen oder kürzeren Fragmenten neue Nukleinsäuremoleküle entstehen.

thermodynamisch: Zu jeder chemischen Reaktion gibt es die entsprechende Rückreaktion. Wird die Reaktion so lange sich selbst überlassen, bis das chemische Gleichgewicht eingestellt ist, spricht man von thermodynamischer Reaktionsführung. Die Produktverteilung einer thermodynamisch geführten Reaktion spiegelt die Stabilität der Produkte wider. Je höher die Temperaturen desto weniger fallen kinetische Faktoren ins Gewicht. Daher führen auch hohe Temperaturen zu thermodynamischer Reaktionskontrolle.

tivitäten der Hydroxylgruppen an 2'- und an 3'-Position eines Nukleotids (am Ende einer Nukleotidsequenz) gegenüber Acetylgruppenüberträgern sowie die Folgereaktionen der gebildeten Acetylnukleotide (Abb. 3). Während 3'-terminales Adenosin-3'-Phosphat (1) schnell und selektiv mit aktivierten Acetylgruppenüberträgern (2) am Phosphatrest über (3) zu 2'-Acetyl-A3'-P (4) reagiert, erweist sich A2'-P (5) in der Reaktion zu 3'-Acetyl-A-2'-P als ausgesprochen reaktionsträge, sodass die Acetylierung der Phosphateinheit an 2'-Position unter Bildung von (6) vermehrt erfolgt. Nachfolgend kommt es im Fall von A2'-Acetyl-P (6) schnell zur Bildung von 2',3'-cAMP (7), das nur langsam unter Ringöffnung eine 2',5'-Verknüpfung zu einem weiteren Nukleotid (Nucl-OH) ausbilden kann. Anders verhält es sich dagegen mit 2'-Acetyl-A3'-P (4), welches nach einer Aktivierung der 3'-Phosphateinheit durch deren

Acetylierung sehr schnell unter Ausbildung einer 3',5'-Verknüpfung mit einem weiteren Nukleotid reagiert. Nach diesem Prinzip wurden auch Ligationen* zweier RNA-Fragmente an einem Templat* durchgeführt und dabei die bevorzugte Bildung von 3',5'-Verknüpfungen nachgewiesen. Die angeführten Reaktionen wurden bei konstantem pH-Wert und ausschließlich unter Beteiligung von drei Komponenten in Wasser durchgeführt: 1. Kurze Oligomere mit 3'-terminalem Adenosin-3'-Phosphat (oder 2'-Phosphat), 2. Thioacetat, das durch 3. ein Elektrophil (z. B. Cyanoimidazol) aktiviert wurde. Nach der postulierten, jedoch nicht experimentell gezeigten templatfreien Oligomerisierung* von Nukleotiden durch diese Form der Aktivierung soll die Entfernung der Acetyl-Schutzgruppen durch alkalische Hydrolyse* ($pH = 9.2$, $40^{\circ}C$) erfolgt sein. Im Gegensatz zur oben angeführten Hypothese von ENGELHART, die in thermodyna-

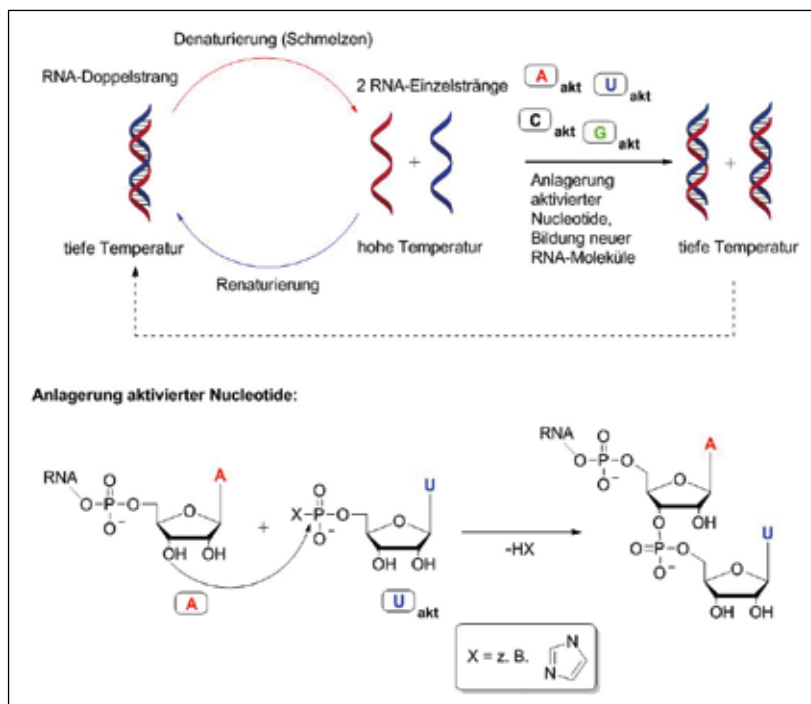


Abb. 2 Schematische Darstellung des Modells der präbiotischen Replikation von RNA-Molekülen durch thermische Konvektion.

mischen* Faktoren (Lage des Gleichgewichts, langer Zeitraum) die Ursache für den Übergang der Mischung aus 2',5'- und 3',5'-RNA in eine reine 3',5'-RNA-Welt ansiedelt, beruht die Argumentation von BOWLER also auf der Betrachtung kinetischer* Faktoren (Reaktionsgeschwindigkeit, kleiner Zeitraum).

Die Ausführungen von ENGELHART et al. und BOWLER et al. wurden in der Veröffentlichung von HERNANDEZ & PICCIRILLI zu einem Gesamtkonzept zusammengefügt. Demnach soll die RNA-Welt zunächst in ihrer unselektiven Form entstanden sein, d. h. unter Ausbildung von 2',5'- und 3',5'-Verknüpfungen. Danach soll sich der Übergang der gemischten RNA-Welt zu Sequenzen, die nur 3',5'-Bindungen enthalten, durch die Einwirkung von Thioacetat in Kombination mit verschiedenen Elektrophilen ereignet haben.

Experimentelle Daten und darauf basierende Schlussfolgerungen

Obwohl die angeführte Hypothese in einer renommierten Zeitschrift für chemische Forschung veröffentlicht wurde, ist die experimentelle Basis, auf welche die Autoren ihre Argumentation stützen, sehr wenig aussagekräftig, sodass der Inhalt im Wesentlichen spekulativen Charakters ist. Darüber hinaus werden kritische Aspekte bei der Reflexion der aufgestellten Hypothesen nicht angemessen in Betracht gezogen.

Der experimentell ermittelte, in Abhängigkeit vom prozentualen Anteil an 2',5'-Verknüpfungen abgestufte Funktionsverlust von Ribozymen oder Aptameren sagt nichts über die Prozesse aus, die eine Veränderung der chemischen

Es handelt sich bei den untersuchten Parametern um konstante Eigenschaften bestehender Systeme, nicht jedoch um tatsächliche Transformationen oder Entstehungsprozesse.

Beschaffenheit eines selbstreplizierenden Systems hervorgerufen haben könnten oder darüber, wie es entstanden sein könnte. Gleiches gilt für die Messung von Denaturierungstemperaturen* von RNA-Doppelhelices, die einen Anteil an 2',5'-Verknüpfungen enthalten. Es handelt sich dabei um *konstante* Eigenschaften *bestehender* Systeme, nicht jedoch um tatsächliche *Transformationen* oder *Entstehungsprozesse*. Es wäre hingegen interessant zu sehen, ob in einem wässrigen Konvektionsstrom, der aktivierte Nucleotide und Templat-RNA* enthält, nach einer bestimmten Anzahl von Zyklen wirklich RNA-Moleküle des Typs und der Komplexität nachgewiesen werden können, wie sie schon in den einfachsten Zellen und Viren vorkommen. Ein entsprechender Versuchsaufbau sollte durchaus realisierbar sein.

Ein weiteres prinzipielles Problem ist das Fehlen der Helicase-Aktivität* bei den von ENGELHART betrachteten funktionellen RNA-Molekülen. Enzyme mit Helicase-Aktivität sind jedoch an nahezu allen physiologischen Prozessen beteiligt, in denen die Strangtrennung von Nukleinsäuren erforderlich ist (also beim Ablesen der RNA oder bei der Zellteilung). Dagegen kann das Hammerhead-Ribozym nur die Ligation* oder Spaltung von anderen RNA-Molekülen vermitteln, aber keine Entwindung von Doppelsträngen. Es reicht jedoch nicht, wenn RNA-Moleküle mit *irgendeiner* katalytischen Aktivität oder bindenden Eigenschaft vorliegen, damit ein selbstreplizierendes System entsteht. Unberücksichtigt bleibt auch, dass unter Bedingungen der thermischen Konvektion selbst bei niedrigeren Temperaturen als 90 °C Zersetzung der RNA auftritt, obwohl die hohe Labilität dieser Moleküle hinlänglich bekannt ist (LINDAHL 1967). Die Stabilität von RNA-Molekülen in thermophilen Bakterien, die selbst bei Temperaturen von 121 °C wachsen können, wird hingegen von komplexen, bisher unverstandenen molekularen Systemen gewährleistet (COWAN 2004). Diese Systeme können aber aufgrund ihrer hohen Organisation nicht mit der präbiotischen RNA-Welt verglichen werden.

Auch der Versuch, den Übergang vom unselektiven System zum selektiven durch bevorzugte Reaktionen isolierter Moleküle zu beschreiben, ist unrealistisch. Zum einen können die Bedingungen, unter denen die Experimente von BOWLER durchgeführt wurden, nicht als präbiotisch bezeichnet werden, da Substanzen hoher Reinheit und hoher Konzentration für

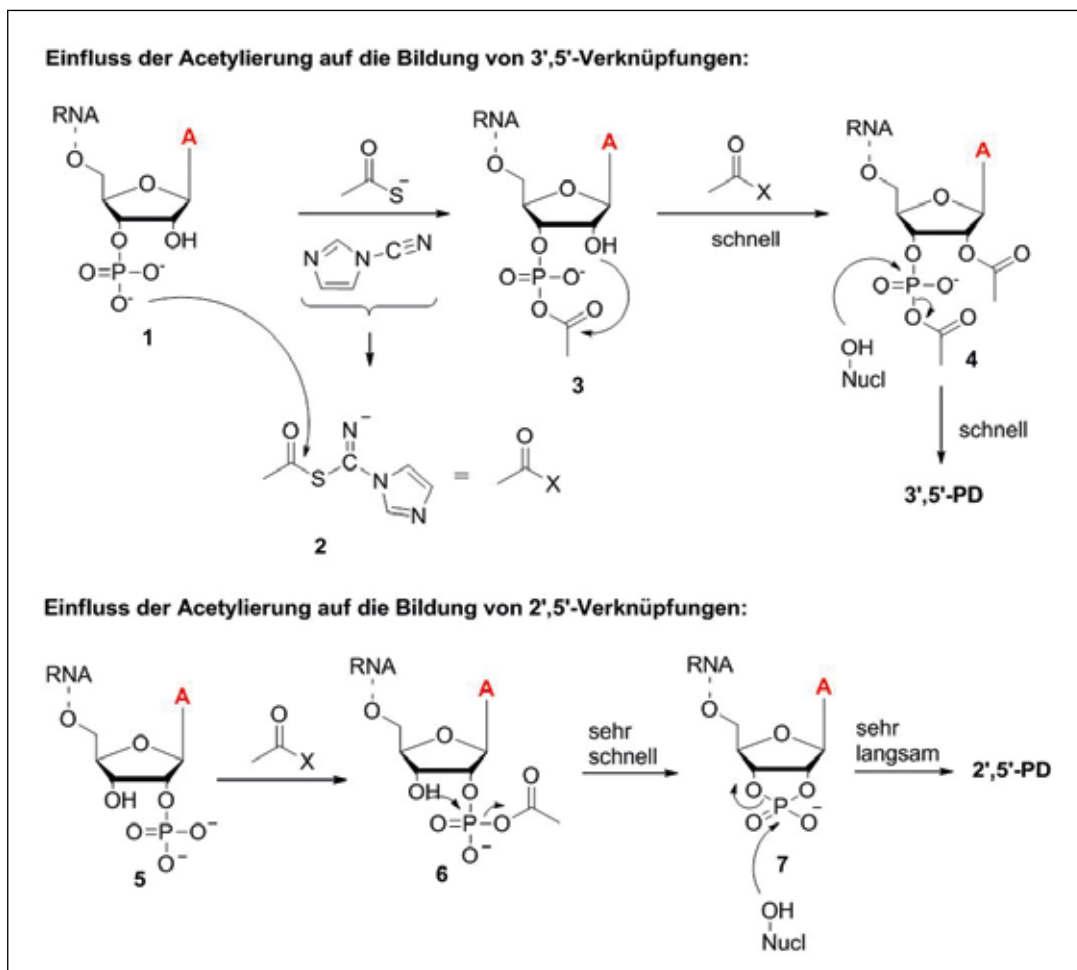


Abb. 3 Mechanistische Deutung der bevorzugten Bildung von 3',5'-Verknüpfungen unter Einwirkung von Thioacetat und Elektrophilen.

isolierte Synthesestufen verwendet wurden. Zum anderen ist fraglich, ob kinetische Faktoren überhaupt für evolutive Vorgänge relevant sein können, wenn äußerst lange Zeiträume für die diskutierten Prozesse angenommen werden. Bei sehr langen Reaktionszeiten sind die Bedingungen thermodynamisch dominiert (thermodynamische Reaktionsführung). Die von BOWLER et al. untersuchten Reaktionen würden unter thermodynamischer Reaktionsführung wahrscheinlich ein anderes Ergebnis liefern als das oben beschriebene. Mit sehr viel längeren Reaktionszeiten wäre die Selektivität der Acetylierung schon in wesentlich geringerem Ausmaß gegeben. Dann wäre diese Reaktion aber für Modelle zur Entwicklung der präbiotischen RNA-Welt unpassend.

Problematisch ist zudem der Umstand, dass die Acetyl-Schutzgruppen nach der Synthese der Nukleinsäuren entfernt werden müssen. Der dafür vorgeschlagene Vorgang (alkalische Hydrolyse, s. o.) ist keinesfalls mit den Bedingungen der Acetylierung vereinbar. Das gesamte Reaktionsmilieu muss nach abgeschlossener Synthese stark geändert werden, um die Abspaltung der Schutzgruppen zu ermöglichen. Zudem sind Ribonukleinsäuren unter alkalischen Bedingungen nur wenig stabil; es kommt vermehrt zu Strangbrüchen. Daher darf die Einwirkung des alkalischen Mediums nur für kurze Zeit, d. h. bis

die Acetylgruppen abgespalten sind, stattfinden und muss anschließend rasch entfernt werden. Solche Prozesse sind von der automatisierten Oligonukleotid-Synthese* – einem elaborierten Verfahren – bekannt. Aber in einem präbiotischen Szenario kann das nicht vorausgesetzt werden. Wie SHAPIRO (2007) in einem viel beachteten Artikel in *Scientific American* pointiert schrieb: „Das zentrale Problem lässt sich anhand einer Analogie erläutern: Nachdem ein Golfer einen 18-Loch-Kurs erfolgreich absolviert hat, behauptet er, der Ball hätte das auch ohne ihn schaffen können – unter der Einwirkung natürlicher Kräfte – wenn man ihm nur genügend Zeit gelassen hätte. Ähnlich wie in diesem Vergleich widerspräche die spontane Entstehung von RNA keinem Naturgesetz; nur wäre sie extrem unwahrscheinlich gewesen.“

Ferner hätte die Beobachtung der unterschiedlichen Reaktivitäten der vier kanonischen Nukleotide in der Acetylierung (Adenosin > Guanosin > Cytidin > Uridin) sicherlich mehr Beachtung verdient. Es ist durchaus denkbar, dass diese Differenzen zu unterschiedlichen Raten des Einbaus der vier Nukleotide in RNA-Polymere führen würden und folglich zu einer Anreicherung von purinreichen RNA-Sequenzen – ein Problem, das bereits in früheren Arbeiten erwähnt wurde (INOUE & ORGEL 1983). Auf diese Weise wären aber keine genetischen Moleküle

mit einem einigermaßen ausgewogenen Verhältnis der vier kanonischen Nukleotide entstanden, wie sie in der RNA lebender Organismen vorzufinden werden.

Verknüpfung von inkompatiblen Modellen

Schließlich wirkt die Kombination der beiden bisher diskutierten Mechanismen durch HERNÁNDEZ & PICCIRILLI befremdlich, denn die Szenarien sind chemisch nicht miteinander kompatibel. Hätte die durch thermische Konvektion vermittelte Replikation der unselektiven RNA-Welt in Gegenwart von Thioacetat und den entsprechenden Elektrophilen stattfinden können? Wohl kaum. Denn besonders im Bereich erhöhter Temperatur sind zahlreiche Nebenreaktionen zu erwarten. Dies gilt ganz besonders für chemisch aktivierte Nukleotide. Auch die angeführte Selektivität der Acetylierung würde bei höheren Temperaturen möglicherweise deutlich geringer ausfallen. Daher muss ein bestimmter Zeitpunkt des Hinzukommens dieser Reagenzien postuliert werden. Dies müsste jedoch an einem Ort geschehen, der von dem Bereich der thermischen Konvektion räumlich getrennt ist. Das sind sehr anspruchsvolle Forderungen an ein präbiotisches Modell.

Bloße Vermutungen sollten nicht Gegenstand wissenschaftlicher Veröffentlichungen sein

Insgesamt besteht eine große Diskrepanz zwischen den experimentellen Daten, die den Arbeiten von HERNÁNDEZ & PICCIRILLI, ENGELHART und BOWLER zugrunde liegen, und den daraus gezogenen Schlussfolgerungen. Daher kann berechtigterweise nur von Vermutungen über hypothetische Vorgänge gesprochen werden bzw. Vermutungen, die nur eintreffen könnten, wenn die postulierten Vorgänge sehr genau gesteuert würden (Zeitpunkte der Zugabe von Reaktionspartnern, von Temperaturänderungen; sehr reine, ausgewählte Reaktanden usw.). Durch einen Experimentator auf präzise Weise gesteuerte Reaktionsfolgen sind notwendig, um labile und komplexe Moleküle wie Nukleinsäuren im Labor herzustellen. Die Annahme, dass Reaktionskaskaden in einer solchen Genauigkeit unter präbiotischen Bedingungen ablaufen können, ist nach allem bisherigen Wissen über das Verhalten der Materie unrealistisch. Vermutungen können

Insgesamt besteht eine große Diskrepanz zwischen den experimentellen Daten und den daraus gezogenen Schlussfolgerungen.

ein guter Ausgangspunkt für eine wissenschaftliche Arbeit sein. Für naturwissenschaftliche Veröffentlichungen sind jedoch gerade bei kontrovers diskutierten Themen wie der Chemie der Lebensentstehung nüchterne Interpretation experimenteller Daten und zurückhaltende Schlussfolgerungen wünschenswert. Die hier diskutierten Befunde beschreiben *konstante* Eigenschaften *bestehender* molekularer Systeme. Daraus werden Schlussfolgerungen auf rein hypothetische *Entstehungsvorgänge* in der präbiotischen Welt gezogen. Notwendig wären jedoch experimentelle Befunde zu *Entstehungsvorgängen* katalytisch aktiver RNA-Moleküle unter plausiblen präbiotischen Bedingungen. Diese fehlen jedoch durchweg in der wissenschaftlichen Literatur zur RNA-Welt-Hypothese.

Literatur

- BENNER SA & HUTTER D (2002) Phosphates, DNA and the search for nonterrestrial life: A second generation model for genetic molecules. *Bioorg. Chem.* 30, 62–80.
- BOWLER et al. (2013) Prebiotically plausible oligoribonucleotide ligation facilitated by chemoselective acetylation. *Nat. Chem.* 5, 383–389.
- COWAN DA (2004) The upper temperature for life—where do we draw the line? *Trends Microbiol.* 12, 58–60.
- ENGELHART AE, POWNER MW & SZOSTACK JW (2013) Functional RNAs exhibit tolerance for non-heritable 2'-5' versus 3'-5' backbone heterogeneity. *Nat. Chem.* 5, 390–394.
- GILBERT W (1986) The RNA world. *Nature* 319, 618.
- HERNANDEZ AR & PICCIRILLI JA (2013) Prebiotic RNA unstuck. *Nat. Chem.* 5, 360–361.
- LINDAHL T (1967) Irreversible Heat Inactivation of Transfer Ribonucleic Acids. *J. Biol. Chem.* 242, 1970–1973.
- LINDAHL T (1993) Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature* 362, 709–715.
- NELSON KE, LEVY M & MILLER SL (2000) Peptide nucleic acids rather than RNA may have been the first genetic molecule. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 97, 3868–3871.
- INOUE T & ORGEL LE (1983) A nonenzymatic RNA polymerase model. *Science* 219, 859–861.
- SCHMIDTGALL B (2013) Enzymfreie Replikation im Labor – ein plausibles Modell für erste Replikationssysteme? *Stud. Integr. J.* 20, 48–51.
- SHAPIRO R (2007) A simpler origin for life. *Scientific American* 296, 23–31.
- VERLANDER MS, LOHRMANN R & ORGEL LE (1973) Catalysts for the self-polymerization of adenosine cyclic 2',3'-phosphate. *J. Mol. Evol.* 2, 303–316.

Anschrift des Verfassers:

Boris Schmidtgall, Rosenbergweg 29, 72270 Baiersbronn; email: sg@wort-und-wissen.de