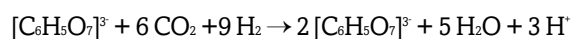


# Hinweise auf die Entstehung erster Stoffwechselkreisläufe?

In den Zellen von Organismen sind die einzelnen biochemischen Reaktionen im weitverzweigten Netzwerk des Stoffwechsels eingebunden. Darin sind viele Reaktionssequenzen auch im Sinne von Regelkreisen gekoppelt. Der Citrat-Zyklus ist für die bekannten Stoffwechselwege von zentraler Bedeutung. In diesem Stoffkreislauf erfolgt typischerweise der oxidative Endabbau von Nahrungsstoffen (Kohlenhydrate, Fett- und Aminosäuren) in heterotrophen Zellen. Im Verlauf der darin gekoppelten Reaktionen gewinnt der Organismus Energie und Reduktionsäquivalente und produziert  $\text{CO}_2$ . Läßt man diesen Kreislauf in umgekehrter Richtung als reduzierenden Prozeß laufen, so kann man aus  $\text{CO}_2$  komplexe organische Verbindungen aufbauen. Der reduktive Citrat-Zyklus ist in chemoautotrophen Mikroorganismen nachgewiesen worden.

Wie könnten sich solche Stoffwechselkreisläufe erstmals konstituiert haben? Wann sind sie auf dem postulierten Weg von der unbelebten Chemie zur Biologie erschienen? Das sind Fragen, die durch Untersuchungen aus dem Bereich der präbiotischen Chemie beantwortet werden sollen.

MOROWITZ et al. (2000) haben nun den Vorschlag gemacht, daß mit dem reduktiven Citrat-Zyklus der Einstieg von der präbiotischen Chemie in den Stoffwechsel vollzogen worden sein könnte. Diesen Kreislauf kann man in seiner Gesamtreaktion formal als die Synthese von Citronensäure aus  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2$  beschreiben:



Die im Citrat-Zyklus verknüpfte Reaktionsfolge bezeichnen die Autoren als „Netzwerk-autokatalytisch“ und bringen damit zum Ausdruck, daß jede Komponente dieses Kreislaufs über denselben zu seiner eigenen Synthese beiträgt. Die Tatsache, daß auf diesem Weg ausgehend von  $\text{CO}_2$  der Aufbau komplexerer Verbindungen ermöglicht wird, macht ihn als Untersuchungsgegenstand im Zusammenhang mit ersten Schritten zu einem Stoffwechsel sehr interessant.

Ist aber überhaupt zu erwarten, daß die verschiedenen Substanzen, die am Citrat-Zyklus beteiligt sind, in einer vorgeschalteten, unspezifischen Synthesephase in geeigneter Form zur Verfügung gestellt werden? Wenn ja, gehen diese Substanzen nicht in der Fülle von denkbaren alternativen Strukturen unter, die in der präbiotischen Synthese auch noch entstehen? Man kann nämlich theoretisch (und experimentell) zeigen, daß die

Anzahl möglicher Kombinationen mit der Anzahl sich voneinander unterscheidender Bausteine exponentiell wächst (SCHUSTER 2000; Abb. 1). Aus einer immensen Fülle von Verbindungen könnten jedoch wohl kaum diejenigen Moleküle „zusammenfinden“, die für frühe Stoffwechselwege passend wären (Komplexitätsproblem). Gibt es also Möglichkeiten, daß am Anfang viel weniger Molekülvarianten vorlagen, um so dem Komplexitätsproblem zu entrinnen?

Um diese Frage zu klären und damit die Plausibilität ihrer Idee von der Entstehung erster Stoffwechselkreisläufe zu prüfen, gehen die Autoren folgendermaßen vor: Zunächst haben sie versucht, aus dem Bestand aller bekannten organischen Verbindungen, wie sie im *Beilstein* (Handbuch der Organischen Chemie) aufgeführt sind (in: Crossfire = Beilstein Online sind z.Z. ca. 7 Millionen Verbindungen verzeichnet) durch Setzung bestimmter Randbedingungen die Anzahl von Molekülvarianten zu reduzieren. Die dabei gewählten Kriterien lauten:

- Die Verbindungen sollen ausschließlich die Elemente C, H und O enthalten.
- Die Zahl der C-Atome pro Molekül soll zwischen 1 und 6 sein.
- Die Verbindungen sollen eine hohe Wasserlöslichkeit und eine geringe Verbrennungswärme aufweisen.
- Einige funktionelle Gruppen (z. B.: Ether, Peroxide und Alkine) werden aufgrund geringer chemischer Stabilität ausgeschlossen.

Diese Auswahlkriterien, die durch physikalische und chemische Überlegungen plausibel gemacht werden, haben zur Folge, daß die unübersehbar große Fülle möglicher Verbindungen auf 153 reduziert wird. Unter den 153 verbliebenen Verbindungen befinden sich alle chemischen Ver-

## Glossar

**anabolisch:** Bereich des Stoffwechsels, in welchem komplexe organische Stoffe unter Energieverbrauch synthetisiert werden (Gegenteil: katabolisch).

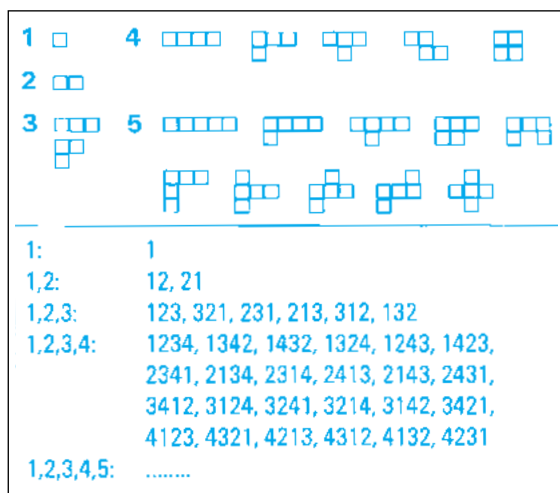
**autotroph:** gr.: auto = selbst; Organismen, die ihren Kohlenstoffbedarf zum Aufbau körpereigener Substanz aus  $\text{CO}_2$  decken und zu dessen Verwertung noch andere energiereiche chemische Verbindungen benötigen.

**heterotroph:** gr.: heteros = anders, andersartig, verschieden; trophe = Nahrung; Lebensweise von Organismen, die sich von komplexen organischen Verbindungen ernähren.

**präbiotische Chemie:** Forschungsbereich, in welchem Modelle zur Rekonstruktion der Lebensentstehung aus unorganisierter Materie entwickelt und geprüft werden.

Abb. 1: Beispiele zur Veranschaulichung für das im Text erwähnte Komplexitätsproblem.

Sowohl bei den Zahlenkombinationen als auch bei den Quadraten steigt die Zahl der Kombinationsmöglichkeiten mit der Anzahl der eingesetzten Elemente exponentiell.  
(Verändert nach SCHUSTER 2000)



treter des Citrat-Zyklus. Damit ist zumindest theoretisch gezeigt, daß eine chemisch „unfruchtbare“ Fülle von Verbindungen vermieden werden kann und daß die verbleibenden den Aufbau des Citrat-Zyklus ermöglichen könnten.

So spekulieren MOROWITZ et al. (2000) über die Entstehung des Citrat-Zyklus als einem ersten anabolischen Stoffwechselkreislauf – entsprechend dem Kernstück des Metabolismus von chemoautotrophen Mikroorganismen – ausgehend von den Elementen des Periodensystems. Sie legen ein Konzept vor, nach dem auf der Basis von einigen Molekülen aus C, H, und O unter Beteiligung von Thioestern und Polyphosphaten (Verbindungen zur Aktivierung von sonst wenig reaktiven Molekülen, die auch Bestandteil anderer Modelle der präbiotischen Chemie sind) erste Stoffwechselkreisläufe entstehen. Die dabei angenommene Tendenz verläuft von einfachen Verhältnissen zu solchen mit größerer Komplexität, von niedriger freier Energie zu höherer und von Autotrophie zu Heterotrophie.

Für eine Bewertung dieses Ansatzes ist festzuhalten, daß die einzelnen Reaktionsschritte des reduktiven Citrat-Zyklus in chemoautotrophen Mikroorganismen alle durch Enzyme katalysiert sind. Enzyme sind komplexe Moleküle und gehören nicht zum Bestand des oben skizzierten Ensembles von 153 Verbindungen. In den verschiedenen Modellen zur präbiotischen Chemie treten diese katalysierenden Moleküle typischerweise erst später auf.

Die Autoren äußern sich nicht dazu, welche Einflüsse die notwendigen Synthesereaktionen steuern könnten.

Ob und unter welchen Bedingungen die einzelnen Reaktionen auch ohne Enzymkatalyse ablaufen, muß allerdings erst noch gezeigt werden. Vor allem aber steht noch der Nachweis aus, daß die für den Kreislauf benötigten verschiedenen Verbindungen unter ähnlichen präbiotischen Bedingungen synthetisiert werden können. Wenn tatsächlich alle Komponenten synthetisiert wären, müßten sie noch in sinnvoller Weise gekoppelt werden. Ob und wie das unter unspezifischen, präbiotischen Bedingungen möglich ist, muß noch demonstriert werden.

Schließlich erhebt sich die Frage, ob der wesentliche Aspekt dieser Arbeit wirklich darin besteht, daß damit die kombinatorische Explosion gezähmt worden sei, wie SCHUSTER (2000) seinen einleitenden Kommentar überschrieben hat („Taming combinatorial explosion“).

Die unspezifischen, nicht katalysierten präbiotischen Synthesereaktionen, die die theoretische Vielfalt an Molekülen hervorbringen, sind im Labor noch nicht experimentell nachvollzogen. Die mögliche Vielfalt provoziert für die präbiotische Chemie nämlich auch noch insofern ein grundsätzliches Problem, als daß dann die einzelne Molekularart nur in verschwindend kleinen Mengen zur Verfügung gestellt werden könnte und damit weitere Syntheseschritte aufgrund zu geringen Ausgangsmaterials nicht realisiert werden können.

Es ist nach wie vor experimentell nicht geklärt, ob das Problem nicht vor allem darin besteht, den kritischen Punkt zur Auslösung der Explosion (des exponentiellen Wachstums) überhaupt erst zu erreichen.

Harald Binder

## Literatur

- MOROWITZ HJ, KOSTELNIK JD, YANG J & CODY GD (2000) The origin of intermediary metabolism. Proc. Natl. Acad. Sci. 97, 7704-7708.  
SCHUSTER P (2000) Taming combinatorial explosion. Proc. Natl. Acad. Sci. 97, 7678-7680.

## Neues aus dem Ribozym-Labor

Ribonukleinsäuren (RNA), die enzymatische Aktivitäten zeigen (welche typischerweise vorher nur von Proteinen bekannt waren), sind von CECH & ALTMAN und ihren Mitarbeitern beschrieben worden; beide wurden für ihre Arbeiten 1989 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Aufgrund dieser spek-

takulären und weiterer darauf gründender Befunde wurde das Modell der „RNA-Welt“ entwickelt, eine hypothetische frühe Etappe im Zusammenhang mit Vorstellungen zur Lebensentstehung.

Jetzt haben SCHULTES & BARTEL (2000) auf der Basis eines synthetischen und in Evolutionsexpe-