

Die fehlenden Spiegelbilder

Autokatalyse als Ursprung der natürlichen molekularen Händigkeit?

Zusammenfassung: In der Natur kommt von zwei energiegleichen spiegelbildlichen Molekülen meist nur das eine vor. Wie, wann und weshalb ist die Entscheidung zugunsten dieses einen getroffen worden? Zwei gängige Hypothesen werden kurz angesprochen und eine neue Arbeit diskutiert, in der ein solches Molekül seine eigene Entstehung zu Ungunsten seines Spiegelbilds katalysierte. Gibt es nun doch einen chemisch sinnvollen Mechanismus, der für das Verschwinden der Spiegelbilder gesorgt hat?

Einleitung. Die Herkunft der chiralen Homogenität in der Natur ist eines der großen ungeklärten Rätsel der Wissenschaft. Leben, wie wir es kennen, ist nicht denkbar ohne die Tatsache, daß von zwei energiegleichen spiegelbildlichen Molekülen nur das eine in bestimmten natürlichen Funktionsbereichen vorkommt. Die Wirkungsweise von Enzymen, molekulare Erkennung (z.B. im Immunsystem) und viele andere Prozesse würden ohne eine genau definierte räumliche Struktur der interagierenden Teilchen nicht funktionieren. Beispielsweise sind Aminosäuren, Monosaccharide und Ribose die Bausteine der Eiweiße, Kohlenhydrate, und Nukleinsäuren. Diese Bausteine sind chiral, d.h. sie sind nicht-kongruent mit ihrem Spiegelbild (Bsp. s. Abb. 1).

So ähnlich sich „Original“ und Spiegelbild auch sind – sie können sich gegenseitig nicht ersetzen. Eine Diät, die statt L- nur D-Aminosäuren enthielte, würde rasch zum Tode führen.

Modelle zur Erklärung des Ursprungs der Händigkeit. Es sind verschiedene Modelle vorgeschlagen worden, die erklären sollen, woher die in der Natur beobachtete Bevorzugung des einen Enantiomeren stammt. Als Enantiomere bezeichnet

man solche Moleküle, die sich wie Bild und Spiegelbild verhalten, ohne deckungsgleich zu sein. Eine 1:1-Mischung zweier Enantiomere nennt man *Razemat*. Da Enantiomere energiegleich sind, kann die Erklärung für dieses Phänomen nicht trivial sein. Es soll an dieser Stelle nicht ausführlich auf die verschiedenen Erklärungshypothesen eingegangen werden. Eine maßgebliche neuere Übersicht gibt BONNER 1988. Im wesentlichen fallen die Hypothesen in zwei Kategorien. Die eine postuliert, daß Enantiomere aufgrund der Paritätsverletzung einen

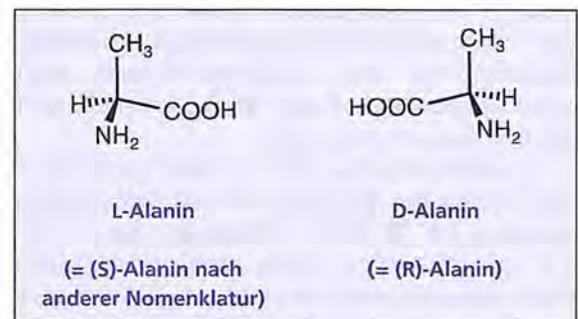


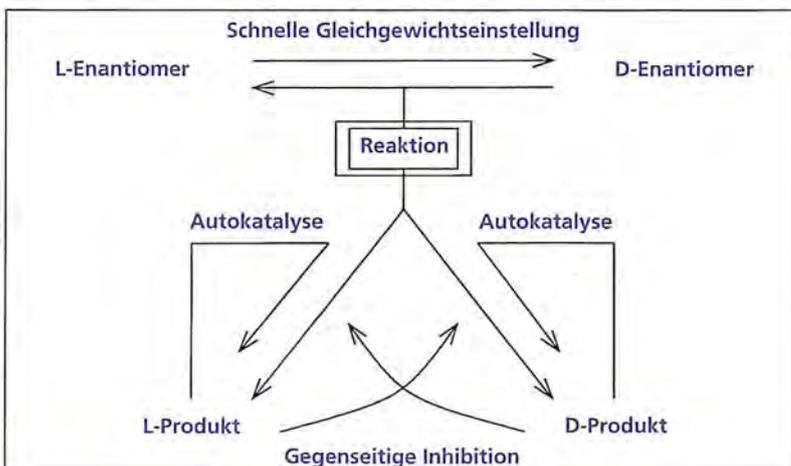
Abb. 1: Die Enantiomere einer Aminosäure.

winzig kleinen Energieunterschied aufweisen (ca. $2 \cdot 10^{-17}$ kJ/mol für Aminosäuren), der irgendwie zum Symmetriebruch geführt hat, also zur Bildung nur des einen Enantiomeren. MASON 1984 gibt hierzu eine Übersicht.

Asymmetrische Autokatalyse. Die andere Kategorie der Hypothesen rechnet mit „spontanen Symmetriebrüchen“, also mit dem Zufall. Kleine Schwankungen in der Zusammensetzung von *Razematen* bringen das anfängliche Gleichgewicht zum Kippen, und es kommt zur Entstehung nur des einen Enantiomeren. Als erster hat FRANK 1953 ein Modell vorgeschlagen, in dem eine Substanz ihre eigene Produktion katalysiert und die Produktion ihres Enantiomeren zurückdrängt. Abb. 2 skizziert dieses Modell, das auch von anderen formuliert wurde - s. dazu die Zusammenfassung bei BONNER 1988, S. 5-7.

Da zwar das eine Enantiomer in diesem Modell seine eigene Bildung fördert, das gleiche aber umgekehrt für das andere Enantiomer gilt, sind komplizierte mathematische Modelle entworfen worden, um die Autokatalyse-Hypothesen zu retten. Diese Modelle blieben aber nicht unwidersprochen. FAJSZI & CZEGE (1981) haben ebenso plausible Modelle vorgestellt, die *nicht* eine Verstärkung eines kleinen Ungleichgewichts vorhersagen, sondern im Gegenteil dessen spontanes Verschwinden. Abb. 3 stellt die beiden Möglichkeiten stark

Abb. 2: Stereospezifische Autokatalyse (modifiziert nach BONNER 1988).



Glossar

Chirale Homogenität: Chiralität (chiral) ist von dem griechischen Wort für „Hand“ abgeleitet. KELVIN prägte 1904 diesen Begriff für die Erscheinung, daß bestimmte Objekte mit ihrem Spiegelbild nicht deckungsgleich (kongruent) sind; Beispiel: linke und rechte Hand. Das Phänomen tritt auch bei vielen Molekülen auf (→ Enantiomere). Auffälligerweise ist es in der Natur bei chiralen Molekülen so, daß sie chiral homogen vorkommen, d.h. in einem bestimmten Funktionsbereich trifft man meist ausschließlich das eine Enantiomer an. Beispiel: Die Proteine lebender Organismen sind ausschließlich aus L-Aminosäuren aufgebaut. Ihre Spiegelbilder, die D-Aminosäuren, kommen zwar z.T. auch in der Natur vor, aber sehr selten. Wo sie vorkommen, erfüllen sie einen bestimmten Zweck (z.B. in der bakteriellen Zellwand) und sind ihrerseits nicht gegen L-Aminosäuren austauschbar.

Enantiomere: Von griech. enantion = Gegenteil abgeleitete Bezeichnung für Moleküle, die sich zueinander wie Objekt und Spiegelbild verhalten und nicht deckungsgleich (kongruent) sind. Chirale Moleküle weisen diese Eigenschaft auf. Sie zeigen unterschiedliches chemisches Verhalten gegenüber anderen chiralen Molekülen, nicht jedoch gegenüber achiralen Reaktionspartnern. Veranschaulichung: Bei einem Ring (achiral) ist es gleich, ob man ihn an den Finger einen linken oder rechten Hand steckt (abgesehen von Detailunterschieden – rechte Hand bei Rechtshändern

etwas größer etc.). Aber bei einem Handschuh (chiral) macht es einen Unterschied, ob man ihn mit einer linken oder rechten Hand „reagieren“ läßt.

Zur Bezeichnung von Enantiomeren existieren zwei Nomenklatorsysteme. Die Fischer-Projektion mit den Deskriptoren L und D für ein Enantiomeres und sein Spiegelbild wurde von dem Zucker-Chemiker E. FISCHER ca. 1890 konzipiert. Das neuere System von CAHN, INGOLD & PRELOG („CIP“) bezieht sich auf asymmetrisch substituierte Atome, die die Deskriptoren R oder S erhalten. Ein Atom ist asymmetrisch substituiert, wenn es vier verschiedene Substituenten trägt. Das ist häufig – aber nicht immer und nicht notwendig – der Grund dafür, daß ein Molekül chiral ist. Einzelheiten können hier nicht erklärt werden (s. z.B. ELIEL 1994 oder Lehrbücher der organischen Chemie). Fischer- und CIP-Deskriptoren korrespondieren nicht miteinander, da sie sich auf verschiedene Dinge beziehen (ganze Moleküle bzw. einzelne Atome).

Energiediagramm: Siehe Abb. 3. Oft wählt man zur Beschreibung der energetischen Verhältnisse bei einer chemischen Reaktion die Darstellung ihres Energiediagramms (= Energieprofils). Trägt man die (freie) Enthalpie entlang der Reaktionskoordinate (des Reaktionsweges) auf, der Edukte und Produkte über einen Übergangszustand verbindet, werden mehrere geometrische Parameter gleichzeitig berücksichtigt (z.B. Kernabstände und Bindungswinkel). So erhält

man eine Energie(hyper)fläche mit Tälern, Sattelpunkten und Spitzen. Der „ideale Reaktionsweg“ durch ein solches Gebirge ist der mit minimalem Energieaufwand begehbare und erscheint im Querschnitt als parabelähnliche Kurvenschar.

Konfiguration: Darunter versteht man die räumliche Anordnung eines Moleküls ohne Berücksichtigung der verschiedenen Atomordnungen, die sich voneinander nur durch Rotationen um Einfachbindungen unterscheiden.

Parität: Das Paritätsprinzip sagt aus, daß die Naturgesetze gegenüber räumlicher Spiegelung invariant sind. Daher kann prinzipiell erstens jeder Prozeß, der in der Natur stattfindet, auch spiegelbildlich ablaufen, und ist zweitens das Spiegelbild irgendeines natürlichen Objekts ein ebenfalls existenzfähiges Objekt. Nun wurde gefunden, daß das Paritätsprinzip bei bestimmten schwachen Wechselwirkungen auf atomarer Ebene nicht gilt, z.B. beim β -Zerfall. Daraus wurden Folgerungen für chemische und biologische Prozesse einschließlich des Ursprungs der natürlichen Händigkeit abgeleitet. U.a. wird aus einem (sehr geringen) Energieunterschied von Enantiomeren gefolgert und postuliert, daß dieser Energieunterschied die molekulare Welt schließlich zu der heute gefundenen Händigkeit gezogen hat. Zu Einzelheiten muß hier auf die Literatur verwiesen werden (BONNER 1988, MASON 1984).

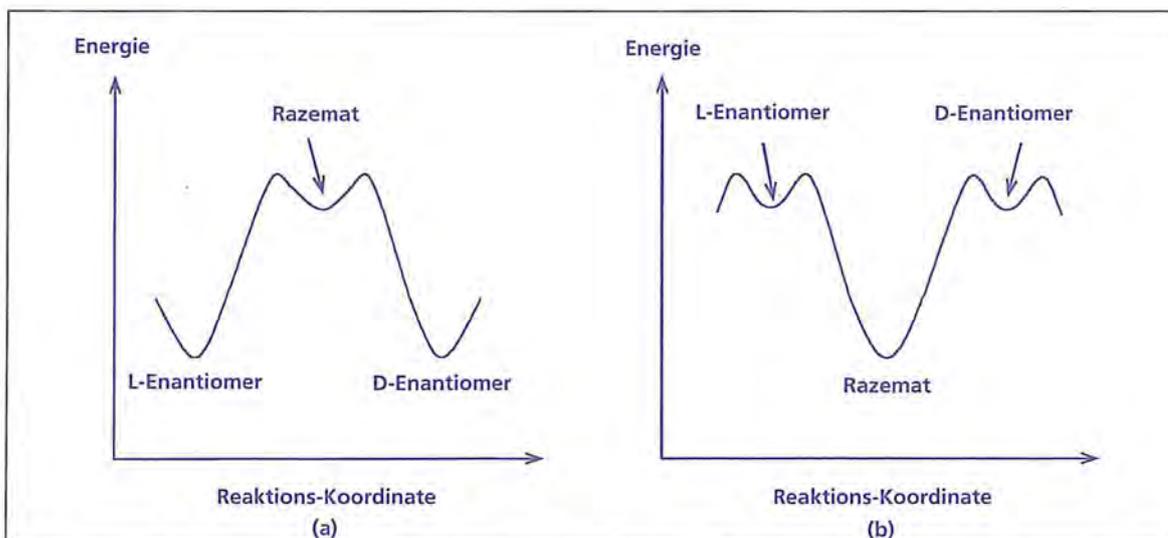
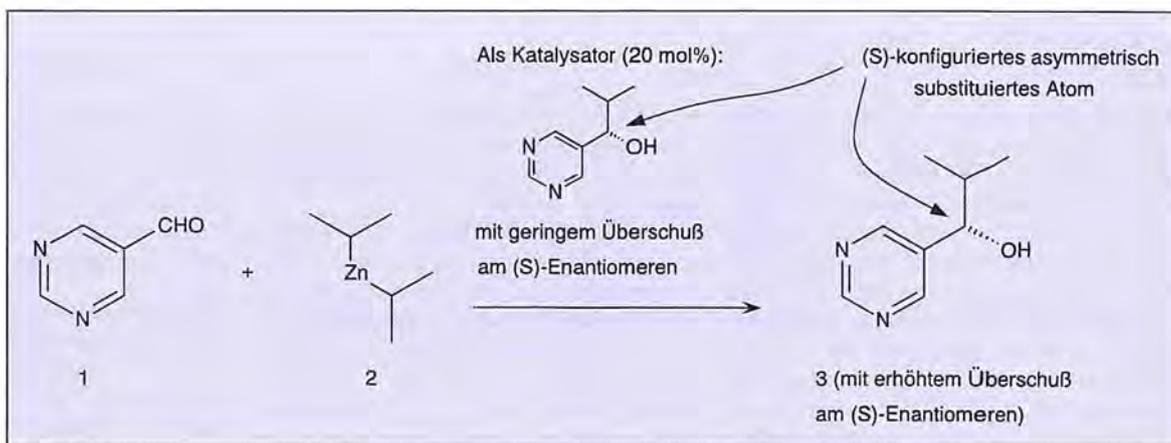


Abb. 3: Varianten für das Energiediagramm eines Symmetriebruchs.

schematisiert gegenüber: (a) Das Racemat ist insgesamt in einer natürlichen Reaktionsumgebung, sozusagen auf einem Energieberg, und eine kleine Fluktuation kann dazu führen, daß das eine oder das andere Enantiomer entsteht. (b) Das Racemat korrespondiert mit einem globalen Energieminimum,

kleine Fluktuationen können keine Anreicherung eines Enantiomeren herbeiführen; im Gegenteil: reine Enantiomere sind thermodynamisch in einer natürlichen Reaktionsumgebung gegenüber dem Racemat benachteiligt und bewegen sich wieder auf das Racemat zu. Das geschieht schnell oder lang-

Abb. 4: Reaktionsschema für den diskutierten Nature-Artikel.



sam, je nach chemischer Konfigurations-Stabilität.

Experimentelle Befunde. Welche Aussagen erlauben die gegenwärtigen experimentellen Befunde? Gemäß dem Schema in Abb. 2 sind Stoffe zu untersuchen, die relativ leicht mit ihrem Enantiomer ins Gleichgewicht gebracht werden können. (Für konfiguratив stabile Moleküle haben diese Modelle keine Aussagekraft.) Allgemein bekannt ist beispielsweise, daß Aminosäuren insbesondere in der Peptidbindung relativ schnell razemisieren. In lebenden Organismen sind Abbau und Neubildung von Proteinen so rasch, daß dies dort keine Rolle spielt. Aber außerhalb lebender Organismen ist die spontane Aminosäure-Razemisierung eins von vielen Beispielen für Variante (b) in Abb. 3, die experimentell vielfach belegt ist (ELIEL & WILEN 1994, besonders S. 436-440).

Seit vielen Jahren wird nach chemischen Reaktionen gemäß Variante (a) in Abb. 3 gesucht. Vor kurzem erschien eine Arbeit, die ein entsprechendes Beispiel vorstellt. Sie soll kurz zusammengefaßt und kritisch gewürdigt werden (SOAI et al. 1995).

Die Arbeit beschreibt eine metallorganische Reaktion. Diisopropylzink 2 wurde an Pyrimidin-5-carbaldehyd 1 addiert, und nach Aufarbeitung wurde 2-Methyl-1-(5-pyrimidyl)propan-1-ol 3 isoliert (Abb. 4).

Der Reaktionstyp als solcher ist lange bekannt. Das Produkt enthält ein asymmetrisch substituiertes Kohlenstoffatom und bildet deshalb zwei Enantiomere, die bei dieser Reaktion normalerweise im Verhältnis 1:1 entstehen. Die Autoren setzten der Reaktionsmischung nun zu Anfang etwas von dem Produkt zu, und zwar nicht als Razemat, sondern mit 2% oder 5% Überschuß des (S)-Enantiomeren. Dies führte dazu, daß nicht ein Razemat entstand, sondern ein Produkt mit einem Enantiomerenüberschuß (ee, enantiomeric excess) von 10% oder 39% zugunsten des (S)-Enantiomeren. Das isolierte Produkt mit erhöhtem (S)-Anteil wurde einem weiteren Reaktionszyklus zugesetzt, was in einem Überschuß von 76% des (S)-Enantiomeren resultierte. Der dritte Durchgang erbrachte bei analo-

gem Vorgehen ein ee von 85%. Ein vierter Durchgang steigerte den Anteil des (S)-Enantiomeren nicht mehr. Entsprechende Ergebnisse wurden mit einem anfänglichen 10%igen Überschuß des (R)-Enantiomeren erhalten. Abschließend geben die Autoren der Vermutung Ausdruck, daß diese Reaktion ein Beispiel für FRANKS Modell (Abb. 2) sein könnte. Da jedoch der Mechanismus, der zur von ihnen beobachteten Enantiomeren-Anreicherung führt, nicht bekannt ist, wollen sie hier keine klare Aussage machen.

Diskussion. Die Befunde haben eine gewisse Tragweite, da sie von den Autoren in der Einleitung als Beweis für einen spontanen Symmetriebruch im Zuge einer chemischen Reaktion herangezogen werden. SOAI et al. meinen: „This process provides a mechanism by which a small initial imbalance in chirality can become overwhelming.“ Andererseits schreiben die Autoren am Ende ihres Artikels, daß sie den chemischen Mechanismus nicht kennen, der ihren Ergebnissen zugrunde liegt. Vom praktisch-chemischen Standpunkt besteht der Mechanismus, nach dem der Enantiomerenüberschuß hergestellt wurde, in der Methodik der Autoren. Sie haben zunächst das Reaktionsprodukt mit einem Überschuß des einen oder anderen Enantiomeren hergestellt. Sodann wurde in einem diskontinuierlichen Verfahren dafür gesorgt, daß der sich vergrößern Enantiomerenüberschuß konserviert wurde; denn die Autoren haben immer als Zwischenschritt das Produkt isoliert und gereinigt. Das entspricht nicht dem FRANKSchen Modell (und anderen) eines sich kontinuierlich selbst amplifizierenden Enantiomerenüberschusses. Die Befunde können auch die eingangs erwähnten Bedenken gegen das Konzept der zufälligen autokatalytischen Chiralitäts-Amplifizierung nicht zerstreuen. Zwar wurde der detaillierte chemische Mechanismus nicht aufgeklärt, dennoch ist die Reaktion eindeutig ein Beispiel für *chirale Katalyse*. Das bedeutet: setzt man einer Reaktion, in deren Verlauf Enantiomere entstehen werden, eine bestimmte chirale Substanz zu, so katalysiert letztere die bevorzugte

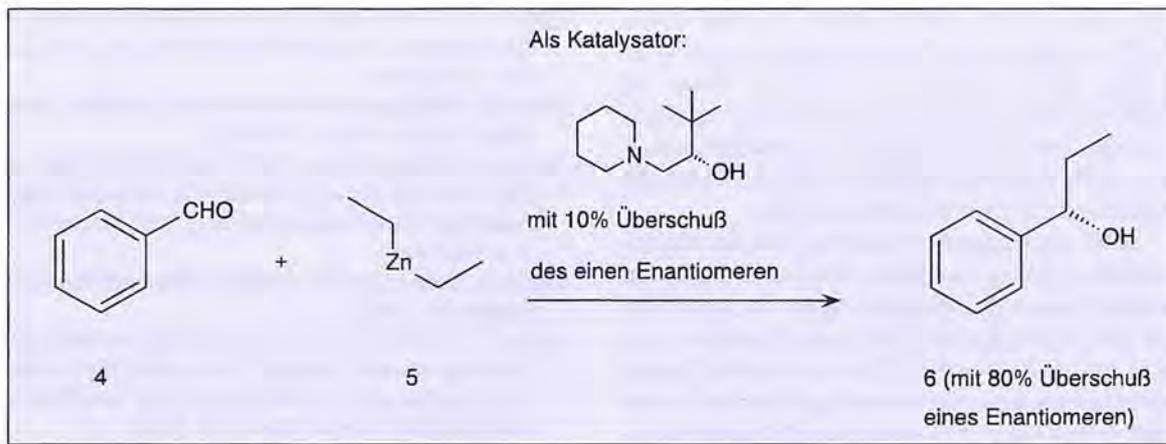


Abb. 5: Chirale Katalyse
(OGUNI et al. 1988).

Entstehung eines der beiden möglichen Enantiomeren. Der Begriff „Autokatalyse“, den SOAI et al. verwenden, beinhaltet also nicht prinzipiell Neues. Inzwischen gibt es eine unüberschaubare Anzahl von Reaktionen, bei denen einige wenige Procente einer chiralen Substanz – wie es auch in der vorliegenden Arbeit geschah – zur Entstehung eines Überschusses eines Enantiomeren führen (s. ELMEL & WILEN 1994, Kap. 12).

Geradezu frappierend ist die Ähnlichkeit der besprochenen Reaktionssequenz mit Ergebnissen, die in einer älteren Arbeit von OGUNI et al. (1988) veröffentlicht wurden (Abb. 5).

Weder die Chemikalien noch der metallorganische Prozeß korrespondieren mit Vermutungen über den Aufbau der Uratmosphäre unseres Planeten.

Die Reaktion des Aldehyds 4 mit Diethylzink 5 führt zum Alkohol 6; der zugesetzte chirale Katalysator hatte nur eine geringe Enantiomerenreinheit von 10%. Dennoch entstand das Produkt in 80% Enantiomerenreinheit. Vorgehen und Ergebnis dieser Arbeit entsprechen dem Artikel von SOAI et al. KITAMURA et al. (1989) und NOYORI & KITAMURA (1991) haben gezeigt, daß „dieser ungewöhnliche nichtlineare Effekt darauf zurückgeführt werden kann, daß sich die diastereomeren ... zweikernigen Komplexe aus Dialkylzinkverbindung und dem Hilfsstoff [dem Katalysator in Abb. 5] in ihren chemischen Eigenschaften stark unterscheiden“ (NOYORI et al. 1991). Die Überlegungen von WYNBERG (1989) und WYNBERG & FERINGA (1989) zu diesen zinkorganischen Reaktionen weisen in die gleiche Richtung: Der Überschuß des einen Enantiomeren muß so groß sein, daß sich eine ausreichende Menge des diastereomeren, katalytischen Komplexes bilden kann, der die bevorzugte Bildung des einen Produkt-Enantiomeren verursacht.

Etwas wirklich Neues wird in dem Artikel von SOAI et al. also eigentlich nicht berichtet. Es ist zweifellos ein interessanter chemischer Befund, daß hier jedes Enantiomer seine eigene Entstehung zu katalysieren scheint. Aber für die ursprüngliche „Entscheidung des Lebes“ zugunsten bestimmter Enantiomere muß die Autokatalyse nicht von chiraler Katalyse allgemein (durch eine kleine Menge einer anderen chiralen Substanz) unterschieden werden. Womöglich wird „Autokatalyse“ dann zu einem Zauberwort und verdeckt das eigentliche Problem. Und das lautet: Konnte *zufällig* ein kleiner Überschuß irgendeines Enantiomeren entstehen, der dann – als chiraler Katalysator, sozusagen als Auslöser/Trigger – die gesamte Molekülwelt in eine bestimmte stereochemische Richtung gezogen hat? Experimentelle Ergebnisse und mathematische Modelle beantworten diese Frage gegenwärtig mit „nein“. Die Relevanz der Experimente im Hinblick auf die ursprüngliche Entstehung des Lebens ist mit weiteren Fragezeichen zu versehen. Zum einen steht die Reaktion als solche in keinem Bezug zu diskutierten Ursuppen-Modellen. Weder die Chemikalien noch der metallorganische Prozeß korrespondieren mit Vermutungen über den Aufbau der

Nur unter der Bedingung einer intelligenten Versuchsplanung gelingt es, Stereoinformationen neu zu erzeugen.

Uratmosphäre unseres Planeten. Zum anderen können 2-5% initialer Enantiomerenüberschuß – wie sie für das Gelingen der beschriebenen Experimente mindestens nötig waren – keinesfalls durch statistische Fluktuationen entstehen. Sehr optimistische Berechnungen ergaben evtl. mögliche Fluktuationen von $\pm 0.02\%$ (BONNER 1988). Auch diese Überlegung kann natürlich nicht begründen, warum eine Zufallsfluktuation und -amplifikation an einer Stelle nicht durch einen gleich wahrscheinlichen Prozeß an anderer Stelle in die andere Rich-

tung aufgehoben würde; denn die genannten $\pm 0.02\%$ wurden unter Zugrundelegung eines sehr kleinen Molekülkollektivs berechnet. Wenn an einem solchen winzigen „Reaktionspunkt“ tatsächlich eine Drift in die eine Richtung stattfinden sollte, so wird statistisch an einem anderen Punkt die Reaktion in die andere Richtung driften.

Es sei ausdrücklich wiederholt, daß die experimentelle Evidenz der überwältigenden Mehrzahl entsprechender Reaktionen für eine natürliche Drift von den reinen Enantiomeren zum Razemat - und nicht umgekehrt - spricht. Nur unter den Bedingungen einer intelligenten Versuchsplanung mit einem geschickten Operator - wie in dem diskutierten Beispiel - gelingt es, Stereoinformation neu zu erzeugen.

Peter Imming

Literatur

- BONNER WA (1988) Origins of chiral homogeneity in nature. *Top. Stereochem.* 18, 1-96.
 ELIEL EL & WILEN SH (1995) *Stereochemistry of Organic Compounds*. New York: John Wiley 1994.

- FAJSZI C & CZEGE J (1981) Critical evaluation of mathematical models for the amplification of chirality. *Origins Life* 11, 143-162.
 FRANK FC (1953) Spontaneous asymmetric synthesis. *Biochim. biophys. Acta* 11, 459-463.
 KITAMURA M, OKADA S, SUGA S & NOYORI R (1989) Enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes promoted by chiral amino alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* 111, 4028-4036.
 MASON SF (1984) Origins of biomolecular handedness. *Nature* 311, 19-23.
 NOYORI R & KITAMURA M (1991) Enantioselective Addition von Organometallreagentien an Carbonylverbindungen: Übertragung, Vervielfältigung und Verstärkung der Chiralität. *Angew. Chem.* 103, 34-55.
 OGUNI N, MATSUDA Y & KANEKO T (1988) Asymmetric amplifying phenomena in enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde. *J. Am. Chem. Soc.* 110, 7877-8.
 SOAI K, SHIBATAT, MORIOKA H & CHOJY K (1995) Asymmetric autocatalysis and amplification of enantiomeric excess of a chiral molecule. *Nature* 378, 767-8.
 WYNBERG H (1989) Autocatalysis - the next generation of asymmetric syntheses? *Chimia* 43, 150-152.
 WYNBERG H & FERINGA B (1989) Asymmetric amplifying phenomena in enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde. *Chemtracts: Org. Chem.* 2, 113-115.

Fossile DNA = alte DNA ?

Fossile (lat.; ausgegraben) DNA wird in der angelsächsischen Fachliteratur oft als „ancient“ (alt, antik, uralt) DNA bezeichnet. Wir benützen hier bewußt den Begriff „fossile“ DNA, weil damit zum Ausdruck gebracht wird, daß diese DNA aus Fossilien, also ausgegrabenem Überresten von Lebewesen, isoliert worden ist. Der Begriff „ancient“ DNA ist insofern suggestiv, als er ein hohes Alter impliziert. Das Alter fossiler DNA kann jedoch nicht direkt gemessen oder bestimmt werden, sondern ist nur indirekt zu ermitteln und soll unter anderem Diskussionsgegenstand dieses Beitrags sein.

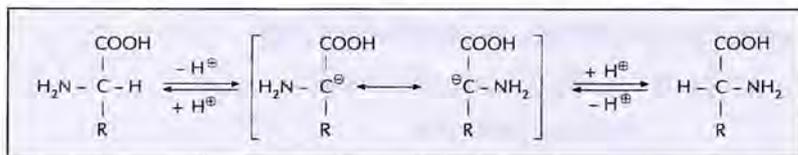


Abb. 1: Schematische Darstellung der Racemisierung von Aminosäuren (R = Rest)

POINAR et al. (1996) haben jetzt eine Methode vorgestellt, mit der getestet werden kann, ob fossile DNA mit hoher Wahrscheinlichkeit vom fossilisierten Lebewesen stammt, oder ob das Fossil mit sehr viel jüngerer bzw. rezenter DNA infiziert worden ist (z.B. durch Mikroorganismen, Pilze, ...).

Die Zusammenhänge, auf welchen der Test basiert, werden im Folgenden kurz skizziert. Die Proben, aus welchen DNA isoliert werden konnte, enthalten auch Eiweißreste. Proteine sind aus 20 verschiedenen Aminosäuren aufgebaut. Aminosäu-

ren kommen aufgrund ihrer räumlichen Struktur in zwei, sich zueinander wie Spiegelbilder (vgl.: linke und rechte Hand) verhaltenden Varianten vor (Ausnahme: Glycin; nur eine Form). In Proteinen finden wir aber nur jeweils eine der beiden möglichen Formen und zwar bei allen proteinogenen Aminosäuren die L-Enantiomeren und - bis auf wenige Ausnahmen - nicht die D-Formen. Bei einer chemischen Synthese von Aminosäuren entsteht, solange man keine restriktiven Maßnahmen ergreift, z.B. indem man Strukturinformationen vorgibt, ein 1:1-Gemisch von D- und L-Aminosäuren (vgl. den Beitrag von P. IMMING in dieser Ausgabe). Dasselbe geschieht, wenn ein Organismus stirbt und seine Proteine nicht mehr durch einen aktiven Stoffwechsel aufgebaut werden. Die Aminosäuren dieser Proteine gehen in einem Prozeß, der Racemisierung genannt wird (s. Abb. 1), von der L-Form in ein Gemisch aus D- und L-Enantiomeren über.

Die Reaktionsgeschwindigkeit der Racemisierung ist für die verschiedenen Aminosäuren unterschiedlich und abhängig von der Anwesenheit von Wasser und Metallionen, sowie von Temperatur, pH-Wert, etc.

Dem zur Diskussion stehenden Test liegen experimentelle Untersuchungen von BADA zugrunde (BADA 1985, BADA et al. 1994), die gezeigt haben, daß die Racemisierung der Aminosäure Asparaginsäure, im Vergleich mit den anderen 19 proteinogenen