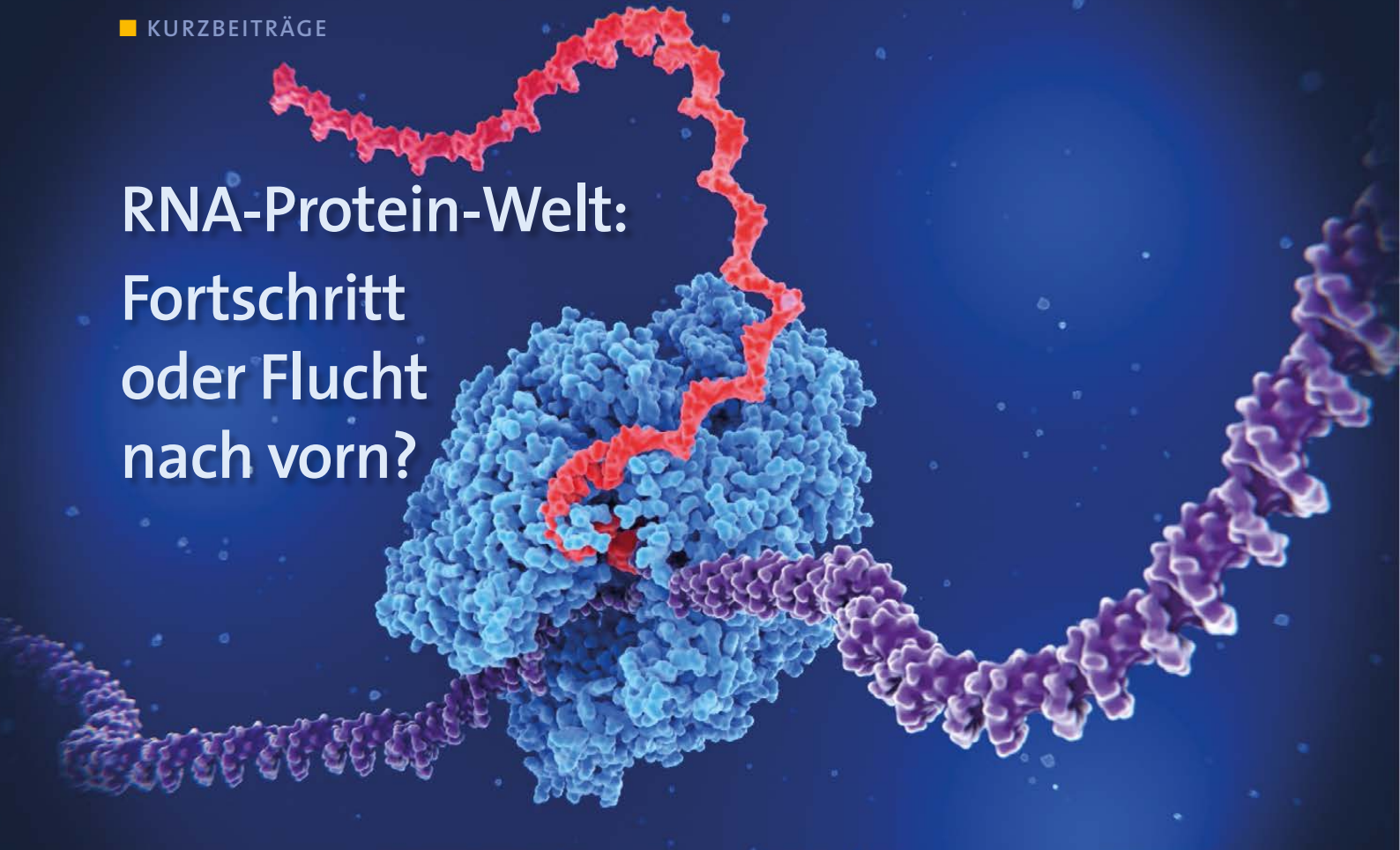


RNA-Protein-Welt: Fortschritt oder Flucht nach vorn?



Das RNA-Welt-Modell für den Ursprung des Lebens ist ungeachtet seiner breiten Akzeptanz in der Fachwelt nicht unumstritten. Obwohl bisher kein plausibler Erklärungsansatz für die Entstehung einer hypothetischen RNA-Welt vorliegt, hat die Forschungsgruppe um Thomas CARELL bereits einen weiteren Schritt zur nächsten Stufe der behaupteten Höherentwicklung vorgeschlagen: die RNA-Protein-Welt. Ist dieser zweite Schritt experimentell besser begründet als der erste?

Boris Schmidtgal

Abb. 1 Modell der RNA-Synthese durch das Enzym RNA-Polymerase II in der Zelle. (Juan Gärtner, Adobe-Stock)

Mit einem Stern* versehene Begriffe werden im Glossar erklärt.

Die Grundlage des Lebens auf der molekularen Ebene sind drei Typen von Kettenmolekülen (Polymere): Desoxyribonukleinsäuren (DNA), Ribonukleinsäuren (RNA) und Proteine. Diese Makromoleküle bestehen aus strukturell einheitlich aufgebauten Kettengliedern (Monomere) und ergänzen sich hinsichtlich ihrer biochemischen Funktionen, weswegen sie auch als „zelluläre Trinität“ bezeichnet werden. Während in der DNA genetische Information gespeichert ist, sind die meisten Proteine Katalysatoren, d. h. sie beschleunigen biochemische Reaktionen und ermöglichen so den Betrieb der Zelle. RNA-Moleküle (vgl. Abb. 2) stellen eine Art Schnittstelle zwischen der Welt des Erbguts (DNA) und der Welt der Proteine dar. Sie können sowohl als Informationsspeicher als auch als Katalysatoren fungieren – wenn auch zweites nur in sehr beschränktem Ausmaß.

Bezüglich der Entstehung eines ersten lebenden Systems stellt sich aus naturalistischer Perspektive die Frage, welches von den drei Makromolekülen zuerst da war, da eine gleichzeitige Entstehung der Moleküle der zellulären Trinität

einheitlich als extrem unwahrscheinlich eingeschätzt wird. Im Verlauf der zurückliegenden 100 Jahre Abiogeneseforschung* sind hauptsächlich zwei Varianten vorgeschlagen worden: Frühe Forscher wie OPARIN sprachen sich für Proteine als erste Bausteine des Lebens aus (OPARIN 1938), während das Modell der „RNA-Welt“ vor allem ab Ende des 20. Jahrhunderts vermehrt befürwortet wurde (GILBERT 1986), wonach die RNA das erste Makromolekül war. Dabei verstanden es die Befürworter der jeweiligen Hypothesen stets sehr gut, die gravierenden Schwächen der konkurrierenden Modelle aufzudecken.

SHAPIRO (2007) verglich die Möglichkeit der Lebensentstehung gemäß dem Modell der RNA-Welt mit einem erfolgreich absolvierten 18-Loch-Kurs eines Golfballs – allein durch die Wirkung von Naturgewalten und ohne Beteiligung eines Golfspielers. Überzeugende Argumente gegen die „Proteinwelt“ stellte ORGEL (2007) in seiner letzten Veröffentlichung zusammen. Er zeigte auf, dass die Entstehung auch nur sehr kleiner katalytisch wirksamer Proteine auf

einer Urerde chemisch unplausibel ist. Modelle, denen zufolge DNA am Beginn der Lebensentstehung stand, wurden gar nicht erst aufgestellt, da die DNA kaum katalytische Eigenschaften aufweist, sodass ein Stoffwechsel in einer reinen „DNA-Welt“ unmöglich wäre – das Ganze wäre biochemisch tot.

Trotz fortgesetzter und zum Teil vehementer Kritik hat sich die RNA-Welt-Hypothese (RWH) als das am häufigsten befürwortete Modell etabliert. Die RWH besagt, dass die ersten primitiven Vorläufer von Zellen aus RNA-Molekülen bestanden. Üblicherweise wird argumentiert, dass RNA-Moleküle sowohl katalytisch wirksam sein als auch genetische Information speichern und übertragen können, also zugleich für Stoffwechsel und Vererbung taugen. Sie sollen sich gut als Ausgangsmaterial für die Entstehung erster biochemischer Funktionseinheiten eignen – im Unterschied zu Desoxyribonukleinsäuren (DNA) und Proteinen, die entweder Informationsträger oder Katalysatoren sind und damit nicht über beide für das Leben essenziellen Eigenschaften verfügen.

Zu den Hauptproblemen der RWH zählt allerdings die ausgeprägte Labilität sowohl der Einzelbausteine als auch des Kettenmoleküls gegenüber Wasser. Selbst wenn solche Moleküle entstünden, würden sie schnell wieder zerfallen (BENNER 2012). Darüber hinaus gibt es keine auch nur ansatzweise plausible Erklärung dafür, wie die Vervielfältigung (Replikation) der RNA ohne Proteine stattgefunden haben soll (SCHMIDTGALL 2013). Demnach ist nicht einmal der erste nennenswerte Schritt zum Leben, die Entstehung einer RNA-Welt, gut begründet. Dennoch hat eine Münchner Forschungs-

gruppe um Thomas CARELL kürzlich in einer Veröffentlichung dargelegt, wie der darauf folgende Schritt, nämlich die Kombination und Zusammenwirkung von RNA und Proteinen, stattgefunden haben könnte (MÜLLER et al. 2022).

Kurze Zusammenfassung des Konzepts von CARELL et al.

Für die Bildung von Proteinen ist die Knüpfung von Peptidbindungen zwischen Aminosäuren erforderlich. Um zu veranschaulichen, dass dieser Vorgang angeknüpft an die RNA verlaufen kann, stellte die Forschungsgruppe um CARELL durch chemische Synthese zwei Sätze komplementärer* kurzer RNA-Moleküle her, die an jeweils einem Ende strukturell abgewandelte RNA-Bausteine (nichtkanonische Nukleotide*) enthielten (MÜLLER et al. 2022). An diesen nichtkanonischen Nukleotiden wurden mithilfe einer aufwändigen chemischen Prozedur schrittweise in zyklischen Reaktionsabläufen kurze Oligopeptide* synthetisiert (Abb. 3). Erfolgreich waren die Peptidkupplungen nur bei Verwendung von 1. *vollständig* komplementären RNA-Strängen, 2. Kupplungsreagenzien (Aktivatoren) und 3. Reinigungsschritten zwischen den Reaktionen – neben einigen anderen Bedingungen, auf die im Weiteren näher eingegangen werden soll. Ein Kernproblem war die schnelle Spaltung der RNA-Moleküle bei den gewählten Bedingungen. Um dieses und andere Probleme zu lösen, machten die Experimentatoren Gebrauch von chemischen Synthesestrategien.

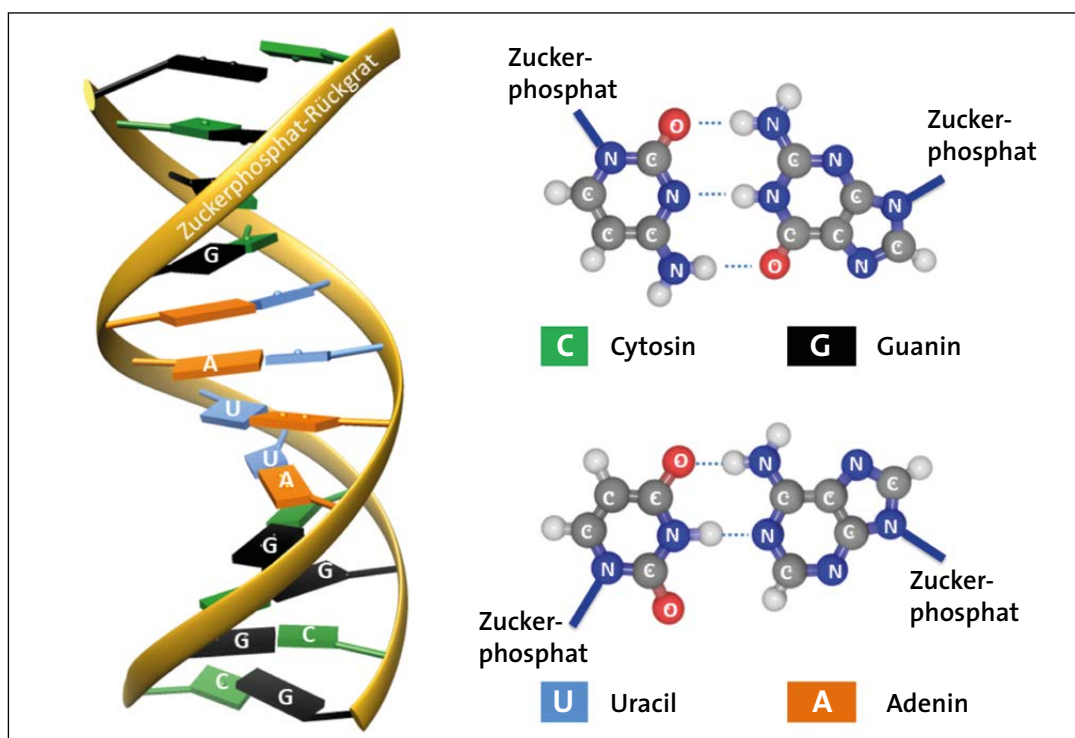
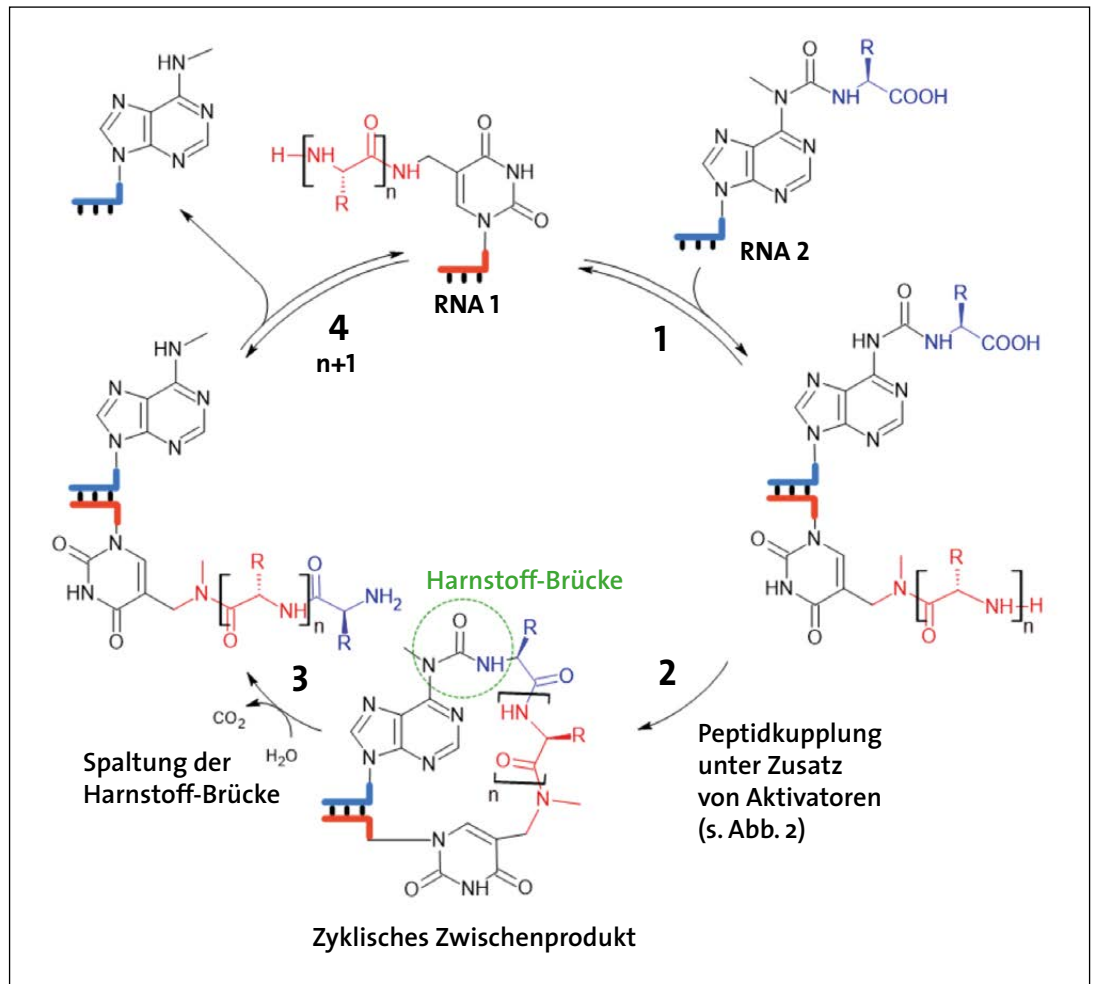


Abb. 2 Struktur der RNA-Doppelhelix und der vier kanonischen Nukleobasen.

Abb. 3 Schematische Darstellung der zyklischen Peptidsynthese an RNA-Molekülen nach MÜLLER et al. (2022). Schritt 1: Annealing* von RNA 1 und RNA 2, außerdem werden die zu kuppelnden Aminosäuren in räumliche Nähe gebracht; Schritt 2: Peptidkuppelung unter Einsatz von Aktivatoren; Schritt 3: Spaltung der Harnstoff-Brücke; Schritt 4: Dissoziation von RNA 1 und RNA 2, die Peptideinheit ist nun um eine Aminosäure verlängert ($n+1$).



Ein Kernproblem war die schnelle Spaltung der RNA-Moleküle durch Reaktion mit Wasser.

Prämissen und Logik des Konzepts von CARELL et al.

CARELL et al. nehmen an, dass es sich bei nichtkanonischen Nukleotiden um „molekulare Fossilien“ aus der frühesten Phase der Evolution des Lebens handeln könnte. Dies leiten sie daraus ab, dass der Vergleich von Erbgutmolekülen verschiedener Lebewesen angeblich eine Rekonstruktion ihrer Abstammungsgeschichte ermöglicht. Damit setzen sie allerdings die gemeinsame Abstammung aller Lebewesen als Tatsache bereits voraus. Unvoreingenommen betrachtet ergibt der Vergleich verschiedener Makromoleküle der Lebewesen jedoch z. T. recht verschiedene Stammbäume der Organismen und eignet sich nicht gut, um die Geschichte der Lebewesen zu rekonstruieren (University of Bath 2022; MILLER 2012; OYSON et al. 2022).

Des Weiteren sind die Autoren davon überzeugt, dass der Materie eine intrinsische Tendenz zur eigenständigen Höherentwicklung (Zunahme an funktionaler Komplexität) inne-

wohnt. So wird die wesentliche Aussage der RWH einleitend wie folgt beschrieben: „Sie [die Hypothese] besagt, dass Leben aus *zunehmend* komplexen selbstreplizierenden RNA-Molekülen evolviert ist.“ Und an einer anderen Stelle heißt es: „In dieser RNA-Welt könnten molekulare Bausteine co-evolviert sein, um höhere Effizienz hinsichtlich der Translation* und Replikation zu erlangen.“ Abgesehen davon, dass Materie von sich aus keine Ziele wie etwa eine „höhere Effizienz“ verfolgt, gibt es keinerlei Indizien dafür, dass der Materie eine Tendenz zur Höherentwicklung innewohnt. Die Überzeugung, dass es sich so verhält, ist experimentell ebenso wenig gestützt wie die Anfang des 19. Jahrhunderts noch populäre Annahme einer *vis vitalis* – einer mysteriösen Lebenskraft, die zur Entstehung organischer Moleküle unverzichtbar sei. Bei allen bisher in der Fachliteratur angeführten Beispielen für angebliche „Höherentwicklung“ molekularer Systeme handelt es sich um intelligent geplante und sorgfältig ausgeführte chemische Synthesen – nicht aber um spontane mehrstufige Vorgänge, bei denen ohne menschliche Eingriffe eine signifikant wachsende funktionale Komplexität molekularer Systeme beobachtbar wäre.

CARELL et al. verleihen jedoch mit ihrer Begriffswahl der Materie wiederholt die Attribute

eines willensbegabten Schöpfers. Hier sind einige Beispiele:

„Die entdeckte Chemie *erschafft* komplexe, mit Peptiden dekorierte RNA-Chimärenmoleküle.“

„Die Frage wie und wann RNA *lernte*, die Peptidsynthese zu *instruieren* ...“

„Es ist denkbar, dass einige dieser Strukturen irgendwann *lernten*, Aminosäuren durch Adenylierung zu aktivieren ...“

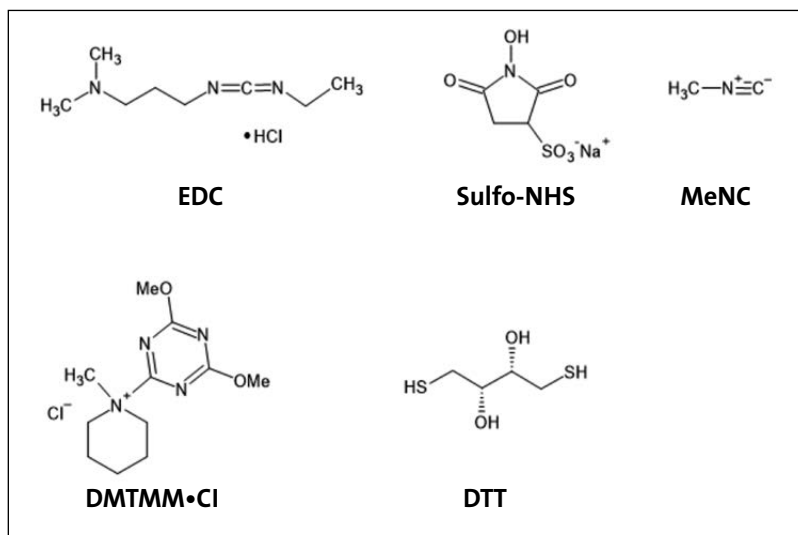
Aufschlussreich ist auch die Art und Weise, wie die Autoren die Fragestellung der Arbeit formulieren: „Wie gelangte das Ganze zum nächsten Stadium, wo Proteine Katalysatoren des Lebens wurden?“ Damit ist ein Infragestellen der Grundannahme, dass Leben aus toter Materie entstanden sein soll, *a priori* ausgeschlossen. Zugelassen wird nur eine Diskussion darüber, wie sich die Lebensentstehung kraft rein materieller Prozesse ereignet haben könnte.

Bei allen bisher in der Fachliteratur angeführten Beispielen für angebliche „Höherentwicklung“ molekularer Systeme handelt es sich um intelligent geplante und sorgfältig ausgeführte chemische Synthesen.

Beurteilung der experimentellen Vorgehensweise von CARELL et al.

Wie bereits beschrieben, standen RNA-Moleküle im Mittelpunkt der experimentellen Arbeit von CARELL und Kollegen. Diese Moleküle wurden von den Autoren der Arbeit anhand von automatisierter Festphasensynthese hergestellt – einem hochoptimierten, computergesteuerten Syntheseverfahren, bei dem der Ausschluss von Sauerstoff und Wasser in der Syntheseführung unverzichtbar ist. Die für die Synthese erforderlichen kanonischen Bausteine (Nukleotide) wurden bei kommerziellen Anbietern in Reinform käuflich erworben. Nichtkanonische Nukleotide stellten CARELL et al. mittels eines sechsstufigen Syntheseverfahrens her. Dabei kamen ausgefeilte Schutzgruppen-Strategien*, technisch anspruchsvolle chemische Trennverfahren zur Reinigung der Reaktionsprodukte und hochreine, von Wasser befreite organische Lösungsmittel zum Einsatz. Solche Synthesen haben nichts mit „präbiotischer Chemie“* zu tun.

Bei den Kupplungsreaktionen zur Synthese von Peptiden war aufgrund der ausgeprägten Reaktionsträgheit der Carboxylgruppe chemische Aktivierung erforderlich. Dazu wurden verschiedene, kommerziell erhältliche Aktivatoren eingesetzt (EDC, Sulfo-NHS, DMTMMCl,



MeNC, DTT, s. Abb. 4). Solche Verbindungen sind als „chemische Werkzeuge“ für die Peptidsynthese entwickelt worden. Von diesen Molekülen kann einzig das Cyanamid als der strukturell einfachste Aktivator als potenziell „präbiotisch“ eingestuft werden.

Zudem zeigt sich wiederholt, dass die Reaktionsführungen mit einem hohen Maß an Planung und Optimierung erfolgten. Die verwendeten Oligonukleotide mussten als *vollständig* komplementäre Paare hergestellt werden, damit die mit ihnen durchgeführten Peptidkupplungen gelangen. Im Fall von einzelnen Fehlpaarungen war die Reaktion dagegen wesentlich weniger effizient. Bei natürlichen Vorgängen ist es jedoch aufgrund chemischer Gesetzmäßigkeiten nicht zu erwarten, dass von selbst ganze Sätze *vollständig* komplementärer Oligonukleotide entstehen. Hinzu kommt, dass die Reaktionsparameter der Kupplung genau eingestellt werden mussten (pH-Wert, Temperatur). Das Annealing* (Doppelhelixbildung) der RNA-Moleküle erforderte eine anfängliche Temperatur von 95 °C – ein Wert, bei dem die RNA-Moleküle alles andere als lange haltbar sind, weil sie durch Reaktionen mit Wasser zu Strangbrüchen und anderen Spaltungsreaktionen neigen. Um dieses Problem zu lösen, wurden die RNA-Moleküle mit Schutzgruppen an der 2'-Position versehen (2'-OMe). Eine solche Schutzgruppe würde die RNA aber ihrer katalytischen Eigenschaften berauben, was für die RWH von zentraler Bedeutung ist.

Schließlich bereitete auch die Spaltung der im zweiten Schritt gebildeten zyklischen Verbindung Probleme (Harnstoff-Brücke, s. Abb. 3), da hierbei als Nebenprodukt ein Hydantoin anstelle eines Peptids gebildet wurde. Dieses Problem wurde dadurch gelöst, dass der pH-Wert bei der Spaltung auf 4 (sauer) herabgesetzt wurde. Demnach müsste für eine sequenzielle Synthese von Proteinen an RNA der pH-Wert periodisch mit den richtigen Zeitabständen zwi-

Abb. 4 Strukturformeln der in den Peptidkupplungen eingesetzten Aktivatoren (Kupplungsreagenzien) (nach MÜLLER 2022).

Glossar

Abiogeneseforschung: Forschung nach den chemischen Ursachen der Entstehung erster Organismen.

Annealing: Bildung einer Doppelhelix aus zwei Nukleinsäure-Strängen.

komplementär: sich ergänzend; bei Nukleinsäuren ist damit gemeint, dass bei Bildung einer Doppelhelix aus zwei RNA- bzw. zwei DNA-Strängen alle Nukleobasen zueinander passen (A=T, C≡G).

Nichtkanonische Nukleotide: Nukleotide, die eine andere Struktur aufweisen als die vier Standardbausteine A, C, G, U (RNA) bzw. A, C, G, T (DNA).

Oligopeptide: Kurze, aus einigen Aminosäuren bestehende Kettenmoleküle.

Präbiotische Chemie: Chemische Vor-

gänge vor dem Vorhandensein von Organismen.

Schutzgruppen-Strategie: Molekulare Schutzgruppen dienen dem Schutz bestimmter chemischer Funktionalitäten vor Reaktionen. Sie können mit Kapfen/Helmen verglichen werden. Für das gezielte Anbringen und Entfernen solcher Gruppen ist vertiefte Kenntnis der organischen Synthesechemie erforderlich.

Translation: Übertragung der Information von der RNA zu Proteinen während der Proteinbiosynthese (Bildung von Proteinen durch Verkettung von Aminosäuren entsprechend der genetischen Information der RNA).

schen 6 (Kupplung) und 4 (Spaltung) schwanken – ein völlig unrealistisches Szenario. Solche Problemlösungsstrategien können sicherlich von intelligenten Chemikern zum Einsatz gebracht werden – nicht jedoch von natürlichen Vorgängen.

Interpretation der Ergebnisse

Von besonderem Interesse für Lebensursprungsmodelle wäre eine Synthese vor allem dann, wenn sie ohne Aufreinigung von Zwischenprodukten verlaufen könnte. CARELL et al. erreichten ohne Aufreinigung maximal drei Peptidkupplungen in Folge (d. h. eine Aminosäurekette mit nur vier Gliedern) mit einer Gesamtausbeute von 10%, was ein sehr bescheidenes Ergebnis ist. Für die Entstehung katalytisch aktiver Proteine sind Aminosäuresequenzen mit mindestens vierzig Kettengliedern erforderlich. Damit sind die Ergebnisse dieser Synthese *trotz* gekonnter Reaktionsführung sehr weit davon entfernt, die erstmalige Entstehung von funktionalen Proteinen zu erklären.

Die Autoren gehen davon aus, dass „das gleichzeitige Vorhandensein von Funktionalitäten der RNA und von Aminosäuren sicherlich die Chance erhöht, katalytisch kompetente Strukturen zu erhalten“. Die Laborexperimente zeigen jedoch: 1. Vollständig komplementäre RNA – wie längere RNA-Oligomere überhaupt – sind durch ungesteuerte und wenig spezifische Reaktionen nicht zu erwarten. 2. Aminosäuren müssen – sofern sie in entsprechender Vielfalt und Reinheit vorliegen – durch komplexe Reaktionsschritte mit dem richtigen RNA-Baustein verknüpft werden. 3. Die gewünschte Peptidbildung muss durch einen Reaktionszyklus erfolgen, bei dem die Randbedingungen für die verschiedenen

Schritte genau eingestellt sein müssen. Das Resultat der von MÜLLER et al. (2022) gewählten und vorgestellten Synthesestrategie ist für die Synthese von Peptiden weniger als unbefriedigend.

Trotz gekonnter Reaktionsführung eignen sich die Ergebnisse nicht dazu, die erstmalige Entstehung von funktionalen Proteinen zu erklären.

Fazit

Hinsichtlich ihrer Prämissen, der Logik der Reaktionsplanung bezüglich der RWH und der aus den Resultaten gezogenen Schlussfolgerungen weist die Arbeit zahlreiche Widersprüche auf. Aber das scheint in der Fachwelt offenbar unproblematisch zu sein, solange das naturalistisch-evolutionäre Narrativ nicht in Frage gestellt wird. Wozu der richtige Gebrauch von Prämissen, Logik und Schlussfolgerungen im Bereich der Lebensursprungsforschung führen würde, hat einmal der US-amerikanische Chemiker STEVEN BENNER in folgenden Worten ausgedrückt (BENNER 2018): „Eine inakzeptable Schlussfolgerung resultiert hier durch die Kraft der Logik ausgehend von anscheinend annehmbaren Voraussetzungen.“ Die „annehmbaren Voraussetzungen“ sind die bekannten chemischen Vorgänge und Gesetzmäßigkeiten unter natürlichen Bedingungen und die „inakzeptable Schlussfolgerung“ ist die Unmöglichkeit der schrittweisen Entstehung lebender Zellen.

Literatur

- BENNER SA et al. (2012) Asphalt, Water, and the Prebiotic Synthesis of Ribose, Ribonucleosides, and RNA. *Acc. Chem. Res.* 45, 2025–2034.
- BENNER SA (2018) Prebiotic plausibility and networks of paradox-resolving independent models. *Nat. Comm.* 9, 5173.
- GILBERT W (1986) The RNA World. *Nature* 319, 618.
- MILLER AF (2012) Superoxide dismutases: Ancient enzymes and new insights. *Febs Letters* 586, 585–595.
- MÜLLER F et al. (2022) A prebiotically plausible scenario of an RNA-peptide world. *Nature* 605, 279–284.
- OPARIN AI (1949/1938) Die Entstehung des Lebens auf der Erde. Leipzig.
- OYSON JW et al. (2022) Molecular phylogenies map to biogeography better than morphological ones. *Commun. Biol.* 5, 521, <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03482-x>.
- 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.
- University of Bath (2022) Study suggests that most of our evolutionary trees could be wrong. Pressemitteilung vom 01.06.2022, <https://phys.org/news/2022-06-evolutionary-trees-wrong.html>.