

---

# Zur Frage nach dem Ursprung des Lebens

**Albert Eschenmoser**

*Die natürliche Entstehung des Lebens auf unserer Erde ist eine evolutionswissenschaftliche Hypothese; ihre experimentelle Bearbeitung ist Aufgabe der synthetischen organischen Chemie. Vorrangiges Ziel einer experimentellen aetiologischen Chemie ist nicht so sehr zeigen zu wollen, auf welchem Wege das uns bekannte («natürliche») Leben auf der Erde hätte entstanden sein können, als vielmehr durch die Verwirklichung von Modellsystemen («künstliches chemisches Leben») den experimentellen Nachweis zu erbringen, dass Leben durch Organisation organischer Materie entstehen kann.*

## 1 EINLEITUNG

Die Entdeckung des künstlichen Harnstoffs durch den Chemiker Friedrich Wöhler im Jahre 1828 ist eine der Wurzeln der Entwicklung, die in unserem Jahrhundert zur molekularen Biologie geführt hat. Erstmals war beobachtet worden, dass sich ein Stoffwechselprodukt des tierischen (und menschlichen) Organismus aus Stoffen der mineralischen Welt ohne Zutun eines lebenden Organismus bilden kann. So etwas stand im krassen Widerspruch zu der damals vorherrschenden vitalistischen Doktrin, gemäss welcher «Stoffe des Lebens» nur von lebenden Organismen erzeugt werden könnten. Die Harnstoffsynthese war der erste Beitrag der synthetischen Chemie zu dem in unserem Jahrhundert in vollen Schwung gekommenen Prozess der systematischen Entmystifizierung der stofflichen Aspekte des Phänomens «Leben» durch Chemie und Biologie. Innerhalb der Chemie hat der Wöhlersche Beitrag seine mittelbare Fortsetzung in den glänzenden Errungenschaften der organisch-chemischen Naturstoffsynthetik gefunden. Im letzten Drittel unseres Jahrhunderts haben diese denn auch die Auffassung entstehen lassen, dass der Chemiker jeden auch noch so komplizierten niedermolekularen Naturstoff grundsätzlich zu synthetisieren imstande sei, wenn er nur wolle und genügend Arbeit dafür aufzuwenden bereit sei.

Der Hauptschub im genannten Aufklärungsprozess ist durch die biologische Chemie und vor allem durch die ab Mitte unseres Jahrhunderts explosiv sich ausbreitende molekulare Biologie herbeigeführt worden. Wie nahezu total in unserer Zeit Teile der stofflichen Aspekte des Phänomens Leben «entzaubert» erscheinen, führt uns in mitunter geradezu krasser Manier die im Gefolge der molekularen Biologie aufgekommene Biotechnologie vor Augen. Mit ihr ist – nebst viel anderem – die molekulare Synthetik zur Biologie hinzugekommen, eine Sparte, die innerhalb der Naturwissenschaften bislang ein Monopol der

Chemie gewesen war. Wie schon damals, so erfahren wir es hier wieder: das «Machen können» molekularer Strukturen biologischen Ursprungs rührt an unser rationales und emotionales Verhältnis zur Natur in tiefgreifender Weise. Des Physikers Richard Feynman Diktum «What I cannot create, I do not understand» mag zwar eine überspitzte Formulierung sein – die Umkehrung gilt ja ganz offensichtlich nicht –, doch sie trifft den Kern dessen, um das es hier untergründig geht, und das uns im besonderen auch im Zusammenhang mit der Frage nach dem Ursprung des Lebens herausfordert.

Der Weg von der Wöhlerschen Harnstoff-Synthese des vergangenen Jahrhunderts über die grossen Naturstoffsynthesen unseres Jahrhunderts mündet bei konsequenter Fortführung in eine radikale Herausforderung der synthetischen organischen Chemie für die erste Hälfte des kommenden Jahrhunderts: *die Schaffung künstlichen chemischen Lebens*. Noch vor nicht allzu langer Zeit wäre eine solche Zielsetzung als völlig illusorisch abzutun gewesen, heute aber erscheint sie realistisch, eigentlich ist sie auch so etwas wie eine Verpflichtung. Bedeutende Vordenker auf dem Gebiete der Theorie der Selbstorganisation der organischen Materie (M. Eigen, I. Prigogine, H. Kuhn u. a.) haben bezüglich der thermodynamischen und kinetischen Voraussetzungen den experimentellen Chemikern den Weg hiezu geebnet, nicht zuletzt auch psychologisch. Überzeugende Lösungen zum Problem der Schaffung künstlichen Lebens würden den philosophisch wohl wichtigsten Beitrag darstellen, den die synthetische organische Chemie in unserer Zeit zu dem vor Jahrhunderten begonnenen Prozess der naturwissenschaftlichen Aufklärung würde leisten können.

## 2 KÜNSTLICHES CHEMISCHES LEBEN

Mit dem Begriff *künstliches chemisches Leben* konfrontiert, müssen wir uns vorerst einmal von einem «Abwehr-Reflex» befreien, der sich deswegen einstellt, weil unsere Erfahrung von *Leben* durch die empirische Welt uns (direkt oder indirekt) ansichtiger Lebewesen bestimmt ist. Auch wenn wir die biologisch primitivsten Organismen meinen, so stellen diese noch immer extrem komplexe Systeme dar mit einem Organisationsgrad der organischen Materie, der sehr weit entfernt ist von dem, der im angesprochenen Zusammenhang gemeint sein kann. Es wäre ein Missverständnis zu glauben, bei experimentellen Bemühungen um «künstliches chemisches Leben» werde es darum gehen, einfachste uns heute bekannte Lebewesen «nachzumachen», d. h. ihr Genom und zusätzlich die ganze zugehörige Palette essentieller Enzyme auf sogenannt totalsynthetischem Wege herstellen zu wollen. Die Zielsetzung ist einfacherer Art, dafür aber auch auf Grundsätzlicheres ausgerichtet: durch den Versuch der Schaffung experimenteller Modelle des Übergangs von toter in lebende organische Materie ist sie vor allem eine chemisch-experimentelle Auseinandersetzung mit der Frage nach den notwendigen und hinreichenden, sowohl strukturellen als auch funktionellen



Voraussetzungen von Prozessen, die wir *Leben auf elementarster Stufe* zu nennen uns zu einigen bereit sein werden.

Wenn sich die Chemie aufmacht, die *Frage nach dem Ursprung des Lebens* auf experimentellem Wege anzugehen, dann kann es nicht darum gehen, experimentell nachweisen zu wollen, auf welchem Wege unser biologisches Leben vor 3,5–3,8 Milliarden Jahren tatsächlich seinen Anfang genommen hat, und eigentlich auch nicht primär darum, auf welchen Wegen dieses Leben auf unserer Erde hätte entstanden sein können, sondern letztlich ist zu zeigen, dass etwas, was wir als die Essenz elementaren chemischen Lebens zu betrachten uns zu einigen haben werden, aus toter organischer Materie tatsächlich entstehen kann. Dabei wird es vermutlich auch nicht um *das eine* Modell der Entstehung von «Leben», sondern um mehrere und in ihrer Art unterschiedliche Modelle gehen. Was für die Geschichte der organischen Chemie typisch ist, dass nämlich sich diese über ihre ursprüngliche Bestimmung der Erforschung natürlicher (in der lebenden Natur vorkommender «organischer») Stoffe hinweg immer auch der Welt der künstlichen Kohlenstoffverbindungen bemächtigt hat, wird sich auch hier zeigen: Unter den Realisationen künstlichen chemischen Lebens wird es solche geben, denen aus chemisch-geologischer Sicht der Rang (gegebenenfalls transient) gültiger Modelle der Entstehung unseres biologischen Lebens auf der Erde zukommen wird, dadurch nämlich, dass diese Modelle die Voraussetzungen der Selbstkonstituierbarkeit sowie der Funktionstüchtigkeit ihrer molekularen und systemischen Strukturen unter den (hypothetischen) geochemischen Bedingungen der Ursprungszeit erfüllen. Dann wird es aber auch Modelle geben, bei denen dies ganz offensichtlich nicht zutrifft, indem bei deren Entwurf die Erfüllung solcher Voraussetzungen von vornherein gar nicht beabsichtigt gewesen sein wird.

Über die Voraussetzungen dessen, was wir *Leben auf seiner elementarsten Stufe* nennen sollen, besteht heute keine Einigkeit. Man kann unter den an einer chemischen Aetiologie des Lebens interessierten Forschern im wesentlichen drei Lager ausmachen: die «Genetisten», die «Metabolisten» und die «Compartementalisten», je nach dem jeweiligen Aspekt, dem die Vertreter der drei Lager den Vorrang in ihrer Definition der Voraussetzungen (minimalen) chemischen Lebens zuordnen und den sie sowohl in ihrem Bild über die natürliche Entstehung des Lebens, wie auch für die Strategie einer experimentellen Realisierung von entsprechenden Modellen in den Vordergrund rücken. Solche Unterschiedlichkeit der Auffassungen ist der Sache keineswegs abträglich; sie entspricht der Komplexität der Problemstellung und kanalisiert gegebenenfalls Anstrengungen zum experimentellen Entwurf von Modellen in drei verschiedene Richtungen, von denen alle drei – darüber besteht Übereinstimmung – wenn auch nicht für minimales, so doch für evolviertes Leben essentiell sind.

Der synthetische Chemiker, der sich der Herausforderung des Entwurfs experimenteller chemischer Modelle der Entstehung des Lebens stellt, wird – so

wenigstens meint der Autor – das generelle Konzept der «Genetisten» als das aussichtsreichste betrachten. Dieses stellt die Selbstkonstituierung eines potentiellen genetischen Systems, eines «Replikators», an den Ausgangspunkt. Im Detail – wenn auch noch immer auf der Ebene des Grundsätzlichen formuliert – stellt sich die Aufgabe wie folgt:

Gefordert ist die experimentelle Dokumentation der heterotrophen Konstituierung einer *Familie* von molekularen Strukturen, welche vorab kombinatorische strukturelle Information *speichern*, autokatalytisch *replizieren* und dabei auch *variieren* können. Darüber hinaus muss der Strukturfamilie ein Potential struktur-spezifischer (und damit «vererbbarer») autokatalytischer Funktionen innewohnen, wodurch das Kollektiv der Strukturen befähigt wird, entlang von Gradienten zunehmender Effizienz, Vielfalt und Kontrolle katalytischer Funktionen in Richtung auf zunehmende Unabhängigkeit von einer Umwelt strukturell und funktionell zu evolvieren.

Wenn man vom fehlenden Bezug auf zelluläre Kompartimentierung absieht, ist diese Formulierung im Grunde der Versuch einer Abstraktion und Extrapolation des Bildes, das uns die molekulare Biologie vom Leben als chemischem Prozess gibt – dies in einer Begriffsform, aus der der Chemiker Entwürfe für experimentelle Modelle abzuleiten vermag. Man kann dahinter auch den Versuch einer Umschreibung der Voraussetzungen chemischen Lebens auf *elementarster* Ebene herauslesen, ganz im Sinne der Erwartung, dass umfassendes chemisches Experimentieren in Richtung auf solche Modelle hin Erfahrungen schaffen wird, welche die interdisziplinäre Diskussion um die Definition dessen, was wir letztlich Leben nennen sollen, durch eine neue Art von Fakten illustrieren, erweitern oder einengen, jedenfalls anregen und beeinflussen werden.

### 3 DAS HAUPTPROBLEM: DIE CODIERUNG DER SYNTHESE DES PHÄNOTYPS

Der zentrale Anspruch an ein experimentelles Modell der Entstehung chemischen Lebens ist die Anlage zu selbsttätiger, struktureller und funktioneller Verselbständigung des Modellsystems in gegebenem Umfeld, die Anlage zur Evolution. Erst durch den Versuch einer detaillierten Projektierung der molekularen Struktur von künstlichen chemischen Systemen, die solchem Anspruch genügen könnten, erkennt man recht eigentlich die enorme mechanistische Komplexität von selbst noch so primitiv gedachten Lebensvorgängen. Man wird ausserdem daran erinnert, dass hier dem Phänomen *Katalyse* nicht einfach die, wie üblich, «grosse» Bedeutung zukommt, sondern dass dieses Grundphänomen der Chemie in der Spielart der «*Autokatalyse*» das Alpha und das Omega des Funktionierens chemischen Lebens überhaupt darstellt.

Würde man ein eigentliches Zentrum innerhalb des molekularbiologischen Geschehens einer lebenden Zelle festlegen wollen, so fiel die Wahl aus aetiologischer Sicht wohl auf die Übersetzung der strukturellen Information des



Genotyps in die Struktur des Phänotyps. Da gibt es dieses chemisch so unerhört raffinierte Prinzip der lebenden Zelle, durch strikt obligate Codierung der Synthese der Proteine, der Akteure des Phänotyps, das gesamte, durch selektionierende Katalyse (und Antikatalyse) geregelte Geschehen innerhalb der Zelle unter nahezu totaler Kontrolle zu halten, ein Prinzip, das vor allem auch den *Automatismus der genetischen Präregistration phänotypischer Veränderungen* in sich schliesst, worin – im Verein mit der Replikationsfähigkeit des Genotyps – die eigentliche mechanistische Voraussetzung des biologischen Evolutionsprozesses liegt. Diese von der lebenden Natur so perfekt praktizierte «Versklavung» des Phänotyps durch Codierung von dessen Synthese durch einen Genotyp von völlig unterschiedlicher molekularer Struktur ist aus chemischer Sicht in seinen strukturellen und funktionellen Voraussetzungen derart komplex, dass man sich in Chemie und Biologie darüber einig ist: Der «genetische Code», wie wir ihn und den Mechanismus seines Funktionierens heute kennen, ist eine ausgereifte Errungenschaft fortgeschrittener biologischer Evolution und war keinesfalls Teil des Beginns.

Am ganz anderen Ende des Spektrums denkbarer Möglichkeiten des strukturellen Zusammenhangs zwischen Genotyp und Phänotyp steht die strukturelle *Identität* der beiden (S. Spiegelmann). Ein Genotyp vermag grundsätzlich dann gleichzeitig die Rolle des Phänotyps zu spielen (und damit gegebenenfalls evolutionsfähig zu sein), wenn die konstitutionelle Vielfalt der Träger genotypischer Information mit einer informationsspezifischen konformationellen Vielfalt der Molekülgestalten einhergeht, wodurch – in Analogie zu den Proteinen – die Voraussetzung für das Aufkommen einer phänotypischen Vielfalt und damit einer Selektion katalytischer Funktionen (wenigstens grundsätzlich) erfüllt ist. Selektion und Vererbung von Funktionen ist gewährleistet, denn nach wie vor «codiert» sozusagen der Genotyp die Synthese des Phänotyps, sind doch beide Aspekte der gleichen Molekülstruktur.

Aus der Sicht der Chemie gibt es eine wichtige Variante zwischen den beiden Extremen der strukturellen Beziehung zwischen Genotyp und Phänotyp, nämlich die umfeldinitiierte postreplikative Modifikation der Genotypstruktur. Solche konstitutionellen Veränderungen können zusätzliche (phänotypische) Funktionen erzeugen, wobei diese dann evolutionsrelevant werden, wenn sie vererbbar sind –, und dies sind sie dann, wenn die ihnen zugrundeliegenden strukturellen Modifikationen genotypstruktur-spezifisch erfolgen, was einer Codierung ihrer Entstehung durch den Genotyp gleichkommt. Was sich hier auftut, ist die Perspektive einer «chemischen Darwinistik», einer ebenso faszinierenden wie wichtigen, in der Chemie bislang noch unberührten Forschungsrichtung. Diese harrt der experimentellen Erschliessung durch organische Chemiker; sie wird Forschung über (chemo-, regio-, diastereo- und enantio-)selektive Reaktivität<sup>1</sup> und

1 Selektivität bezüglich Reaktionstyp, Reaktionsort, räumlicher Struktur und Chiralität (Händigkeit) von Molekülen.

Katalyse organischer Moleküle im Dienste der Schaffung einer experimentellen chemischen Aetiologie des Lebens sein.

#### 4 PRÄBIOTISCHE CHEMIE UND DIE HYPOTHESE DER «RNA-WELT»

Was ist denn der Stand der *experimentellen* aetiologischen Forschung innerhalb der organischen Chemie heute? – In den frühen Ideen von A.I. Oparin sowie J.B.S. Haldane wurzelnd und durch das berühmte Urey-Millersche Experiment im Jahre 1953 (Bildung einfachster proteinogener Aminosäuren bei elektrischen Entladungen in Wasser, Wasserstoff, Methan und Ammoniak enthaltender Atmosphäre) initiiert, hat sich eine sogenannte «präbiotische Chemie» entwickelt (S. Miller, J. Oró, L.E. Orgel, J. Ferris u. a.), welche uns heute ein einigermaßen zuverlässiges Bild über chemische Reaktionswege eines Ursprungs der molekularen Bausteine unserer biologischen Welt vermittelt. Die beiden bedeutendsten materiellen Pfeiler heutigen Lebens, die Proteine und die Nukleinsäuren, leiten sich aus Bausteinen ab ( $\alpha$ -Aminosäuren, Zucker, Purine und Pyrimidine), die aus chemischer Sicht tatsächlich eine elementare molekulare Struktur besitzen, elementar in dem Sinne, dass sich Vertreter dieser Substanzgruppen nachgewiesenermaßen unter dergestalt einfachen Bedingungen bilden können, dass die Möglichkeit ihrer Selbstkonstituierung unter vorbiologischen geochemischen Bedingungen als wohlbegründete (und deshalb heute auch allgemein bejahte) Hypothese erscheint. Wo solche Selbstkonstituierungen stattgefunden haben mögen, oder *woher* die dazu benötigten, energiereichen Kohlenstoff-, Stickstoff- und Sauerstoff-haltigen Ausgangsstoffe (Cyanwasserstoff, Cyanamid, Cyanacetylen, Formaldehyd, Glycolaldehyd u. a.) gekommen sein sollen (z. B. die Frage eines intra- oder extraterrestrischen Ursprungs), darüber gehen die Auffassungen auseinander, doch ist die Fülle der Möglichkeiten von Ort und Herkunft derart, dass man hier aus chemischer Sicht zwar ein wichtiges Feld für weitere Untersuchungen, aber keine entscheidende Schwierigkeiten sieht. Die Feststellung bezieht sich auf die Vorstellung eines *obligat heterotrophen* (auf vorgebildete, energiereiche «Naturstoffe» sich abstützenden) Ursprungs des Lebens auf dieser Erde. Wir übergehen damit andere, radikal «alternative» Vorstellungen, solche, die den Evolutionsbeginn z. B. in rein *autotrophen* (dafür aber bislang unbekanntem und völlig spekulativen) chemischen Reaktionszyklen sehen wollen, oder ihn gar in die formenreiche mineralische Welt der Tone verlegen, oder wild spekulieren, dass er extraterrestrischen Ursprungs sei.

In den heterotrophen Szenarien der «Genetisten» mag zwar die Phase der Konstituierung der Ausgangsstoffe der Nukleinsäuren und Proteine (Zucker, Zuckerphosphate, Nukleobasen, Aminosäuren) von der Chemie her gesehen keine entscheidenden Schwierigkeiten mehr bereiten, bezüglich der Phase der Selbstorganisation solcher Bausteine zu funktionstüchtigen, d. h. evolutionsbereiten Replikatoren gibt es aber der chemischen Schwierigkeiten und Fragwürdigkeiten



zuhauf. Vorab steht da die (vermutlich zwingende) Voraussetzung, dass der Replikator einer polymeren Stoffklasse anzugehören hat, da nach bislang zu überblickender chemischer Erfahrung mit niedermolekularen Systemen die Forderung nach Speicherung und autokatalytischer Replikation *kombinatorischer* struktureller Information nicht (oder vorsichtiger: wohl kaum) zu erfüllen ist. Dazu kommt die Forderung auf strukturelle Regularität (wenn nicht gar Identität) der Monomer-Bausteine, denn für eine autokatalytische Replikation irregulär gebauter, polymerer Informationsträger sieht der Chemiker aus mechanistischen Gründen drastisch verringerte Chancen. Was all dies im einzelnen bedeuten kann, lässt sich am Strukturtyp der uns vertrauten RNA als Beispiel illustrieren. Die Zuckerbausteine, die in kombinatorischer Anordnung die Informationselemente (die Nukleobasen) tragen, sind alle sowohl konstitutionell und konfigurationell als auch dem Sinn ihrer Händigkeit nach identisch und untereinander auf konstitutionell durchgehend gleiche Weise (über Phosphodiestergruppierungen) verknüpft. Im aetiologischen Konzept der «RNA-Welt» (W. Gilbert), einer Vorstellung, die im Gefolge der Entdeckung der Ribozyme (T. Cech, S. Altmann) aufgekommen war, ist diesem Strukturtyp die Rolle des ursprünglichen Replikators zugedacht. Er soll unter natürlichen (vor-enzymatischen!) Bedingungen sich selbst konstituiert, autokatalytisch sich selbst repliziert, kraft seiner genetisch fixierten (durch die Basensequenz bestimmten) Gestaltvielfalt Funktionen im Dienste der Bildung und Fortpflanzung seiner selbst evolviert und auf diesem Wege letztlich die RNA/DNA/Protein-Welt hervorgebracht haben.

Zumindest was die Ursprungsphase dieses Szenarios anbetrifft, kommt dem RNA-Konzept der Rang einer wissenschaftlichen Theorie innerhalb der Ursprungs-Naturwissenschaften zu, denn von den beiden Bereichen naturgeschichtlich existenzieller Determinanten, den (physikalischen) *Gesetzen* und den (zufälligen) *Ereignissen*, ist hier der erstere – die unterstellten chemischen Eigenschaften eines molekularen Strukturtyps – der experimentellen Erfahrung zugänglich.

Und wie steht es damit? Ziemlich schlecht. Es konnte bisher experimentell trotz nicht unbeträchtlicher Anstrengungen nicht gezeigt werden, dass sich RNA-Stränge dergestalt konstituieren lassen, dass auf die Fähigkeit einer Selbstkonstituierung unter potentiell natürlichen Bedingungen geschlossen werden dürfte. Und über Jahrzehnte hinweg durchgeführte Untersuchungen (L.E. Orgel) über die *Templat*<sup>2</sup>-Kontrolle nicht-enzymatischer Synthesen von RNA-Strängen vermochten bis heute nicht zu zeigen, dass RNA – unter potentiell natürlichen Bedingungen – sich (nicht-enzymatisch) hätte selbst replizieren können. Nicht zuletzt deshalb, aber vor allem als Folge der Entdeckung der Ribozyme (dies sind RNA-Stränge, die Phosphodiester-Umesterungen in RNA katalysieren können) sind heute Versuche im Gange (J. Szostak, G. Joyce), auf dem Wege der (enzyma-

2 *Templat*, von engl. *template* = Schablone, Muster-Vorlage.

tischen) in-vitro-Evolution an RNA-«Sequenzbibliotheken» spezielle RNA-Sequenzen zu entdecken, welche die Rolle von generellen «Polymerasen» bei der Replikation von RNA in einer RNA-Welt hätten ausüben können. Diese Sequenzen hätten sich *zufällig*, so wird unterstellt, durch Selbstkonstituierung unter natürlichen präbiologischen Bedingungen gebildet haben müssen.

## 5 CHEMISCHE AETIOLOGIE DES STRUKTURTYPUS DER NATÜRLICHEN NUKLEINSÄUREN

Eine Möglichkeit, um auf experimentellem und von spekulativen Annahmen weitgehend befreitem Wege der Frage nach dem Ursprung des Strukturtyps unserer heutigen natürlichen Nukleinsäuren näherzukommen, ist *die systematische Untersuchung der Chemie von Nukleinsäure-Alternativen*. Es sind dies Strukturvarianten der natürlichen Nukleinsäuren, die nach chemischem Ermessen auf Grund ihres Selbstkonstituierungs-Potentials als Biomolekülstrukturen ebenfalls in Betracht gekommen *wären*, in der Natur jedoch nicht (oder nicht mehr) vorkommen. Gründe für die erfolgte Selektion der natürlichen Nukleinsäuren lassen sich dadurch ermitteln, dass man Nukleinsäure-Alternativen mit chemischen Methoden synthetisiert, ihre in diesem Zusammenhang relevanten chemischen Eigenschaften (Basenpaarung, Selbstreplikation, phänotypische katalytische Eigenschaften) experimentell feststellt und dieselben mit den entsprechenden Eigenschaften der natürlichen Nukleinsäuren vergleicht. Systematisches Vergleichen solcher Art wird zu einem Verständnis der funktionellen Überlegenheit des natürlichen Strukturtyps gegenüber dem Alternativtyp auf chemischer Ebene führen. Gelänge es, durch Einbezug eines strukturgerecht vollständigen Kreises von Alternativstrukturen ein entsprechend umspannendes Vergleichsnetz über den natürlichen Strukturtyp zu legen, würde man einer experimentell gestützten Rationalisierung der Emergenz des Strukturtyps der Nukleinsäuren in der Evolution nahekommen. Träfe man dabei aber auf Alternativsysteme, bei welchen die (darwinistische) Unterstellung, wonach der natürliche Strukturtyp allen Alternativen funktionell überlegen sei, sich auf chemischer Ebene als unrichtig erweist, so würde dies unsere besondere Aufmerksamkeit erheischen. Denn für das Aufkommen eines primitiven Replikators unter natürlichen Bedingungen könnte funktionelle Überlegenheit auf *chemischer* Ebene gegebenenfalls wichtiger sein als eine solche auf evolvierter *biologischer* Ebene. In einer solchen Situation würde man die experimentelle Untersuchung der Eigenschaften des Alternativsystems möglichst umfassend gestalten und besonders auch auf die Details des (bis dahin als erfüllt unterstellten) Kriteriums der Selbstkonstituierbarkeit unter natürlichen Bedingungen ausdehnen.

Erfahrungen aus der (potentiell präbiotischen) Chemie der Zucker lehren uns, dass den aldehydischen C<sub>5</sub>- und den C<sub>6</sub>-Zuckern, den Aldopentosen und Aldohexosen, ein vergleichbares Selbstkonstituierungs-Potential zukommt. Wenn dem so ist, warum hat dann die Natur für ihre RNA eine Pentose und nicht eine



Hexose gewählt? Und wenn schon eine Pentose, warum denn von den vier diastereomeren Pentosen die Ribose? Und schliesslich, warum die Ribofuranose und nicht die Ribopyranose? Eine solche Kaskade gezielter Fragen stellen, heisst eine Auswahl von Nukleinsäure-Alternativen im oben erläuterten Sinne aufzeigen. Berücksichtigt man für die Zuckerbausteine noch die konfigurative Variierbarkeit der nukleosidischen Bindung und auch noch die konstitutionelle Vielfalt der Phosphodiester-Verknüpfungsmöglichkeiten, so ergibt sich (formal) die Möglichkeit so vieler Alternativen (vgl. Abb. 1), dass es verfeinerter Wahlkriterien für die Festlegung von Prioritäten für das Experimentieren bedarf. Zu diesen gehört vor allem die Funktionsprognose, d. h. eine mit den Mitteln der organisch-chemischen Konformationsanalyse oder der computerunterstützten Molekül-Modellierung zu erreichende Voraussage, welchen Varianten überhaupt eine Chance zukommt, sich im Oligonukleotidverband als funktionierendes Basenpaarungssystem zu erweisen.

Wenn man bedenkt, dass die obige Kaskade der «Warum-Fragen» über den Strukturtyp der Zucker hinausgehen kann, dass sich u. a. die Frage «warum überhaupt Zucker und nicht  $\alpha$ -Aminosäuren als Rückgratbausteine?» aufdrängt, und wenn man des weiteren berücksichtigt, dass die informationstragenden Molekülteile der RNA, nämlich die Purin- und Pyrimidinbasen, ebenfalls Alternativen bieten (vgl. Abb. 2), so erkennt man die Dringlichkeit eines umfassend angelegten, durch wirksame Prioritätskriterien geleiteten experimentellen Enga-

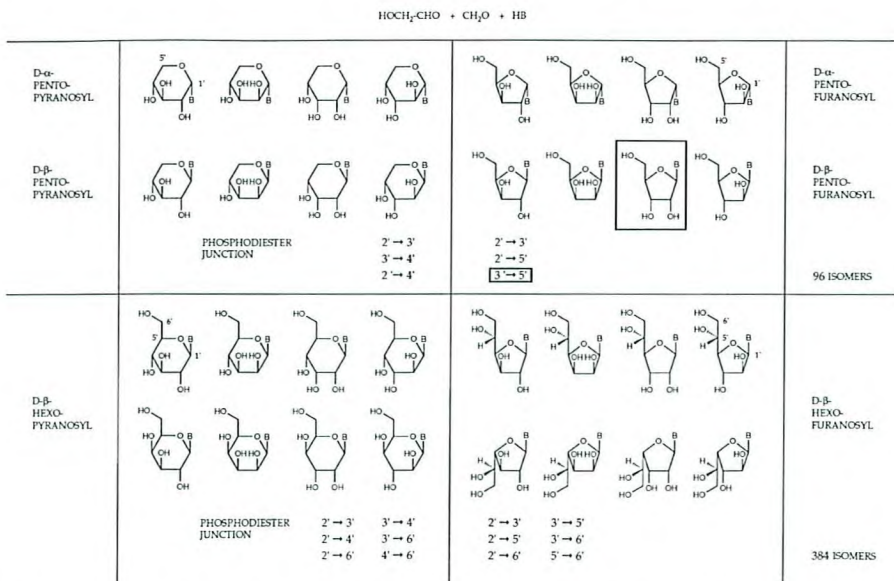


Abb. 1. Zur Aetiologie des Strukturtyps der natürlichen Nukleinsäuren: Vielfalt der (formal) möglichen Zuckerbaustein-Alternativen aus der unmittelbaren strukturellen Umgebung der natürlichen D-Ribofuranosylnukleoside (eingerahmt; B = Nukleobase).

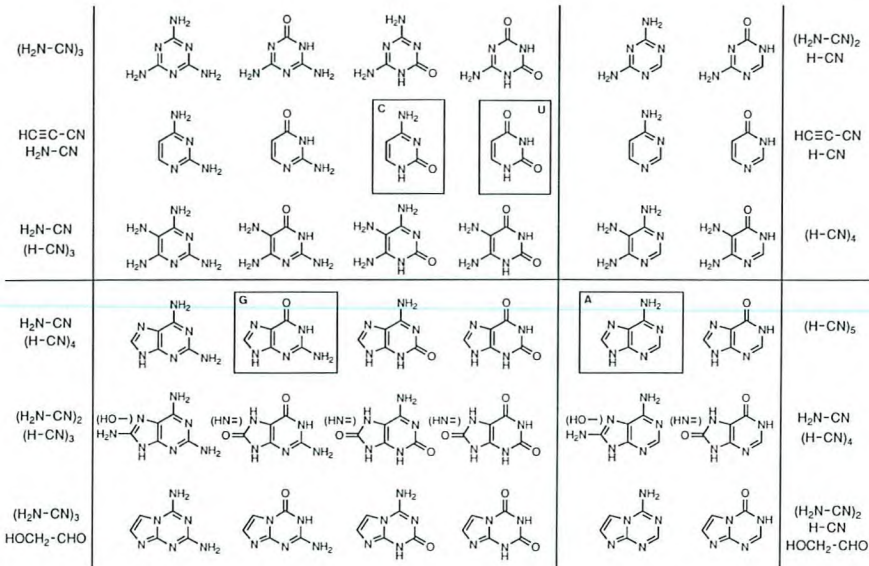


Abb. 2. Zur Aetiologie des Strukturtyps der natürlichen Nukleinsäuren: Systematik einer Auswahl von Nukleobase-Alternativen, deren Selbstkonstituierungspotential dem der natürlichen Nukleobasen (eingerahmt: C = Cytosin, U = Uracil, G = Guanin und A = Adenin) vergleichbar ist.

gements der organischen Chemiker. Ohne ein solches Engagement werden wir kaum je verstehen lernen, warum unsere Welt eine RNA-DNA-Welt ist. Wie sich Experimente in dieser Richtung entwickeln können, mag zum Abschluss ein kurzer Blick auf einige Ergebnisse aus dem Laboratorium für Organische Chemie der ETH zeigen.

Von den Nukleinsäure-Alternativen, die sich in ihrer Struktur von jener der RNA nur dadurch unterscheiden, dass der Pentofuranosylring durch einen Hexopyranosylring bei sonst völlig analoger Phosphodiester- und nukleosidischer Basen-Verknüpfung ersetzt ist (Abb. 3), sind drei auf die Fähigkeit der Basenpaarung hin geprüft worden. Während  $(6' \rightarrow 4')$ -Oligonukleotide des Glucopyranosyl-Bausteins überhaupt keine geregelte Basenpaarung zeigen, ist die Befähigung zur Bildung von Paarungskomplexen in der Reihe der Allopyranosyl- und Altropyranosyl- $(6' \rightarrow 4')$ -Oligonukleotide zwar vorhanden, doch bezüglich Paarungsstärke, Selektivität und Regularität jener der natürlichen RNA weit unterlegen. Begleitende Untersuchungen an Modellsystemen weisen klar darauf hin, dass die Paarungsschwäche dieser Systeme auf räumliche Behinderung des Paarungsvorgangs durch Hydroxylgruppen zurückzuführen ist, wobei diese Interpretation auch auf die nicht direkt untersuchten Hexopyranosyl- $(6' \rightarrow 4')$ -Oligonukleotid-Varianten extrapoliert werden darf. Solche Hexopyranosyl-Alternativen der RNA hatten also bei der Evolution der Nukleinsäuren in Konkurrenz mit der RNA schon *aus funktionellen Gründen* keine Chance.



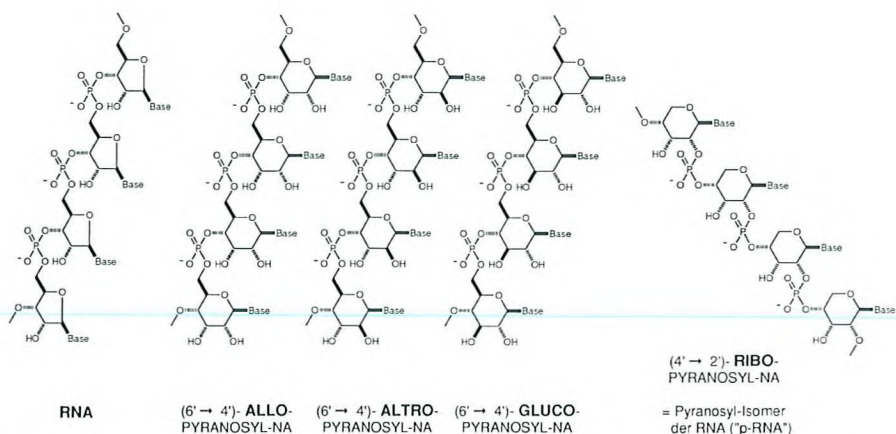


Abb. 3. Konstitution und Konfiguration der bislang im Laboratorium für Organische Chemie an der ETH auf ihre Paarungseigenschaften hin experimentell überprüften Nukleinsäure-Alternativen.

Ganz anders ist das Ergebnis mit der jüngst untersuchten, vierten Alternativstruktur, der p-RNA. Diese besteht aus den gleichen Bausteinen wie die RNA, ist also zu dieser isomer. Sie unterscheidet sich von der RNA dadurch, dass der Ribose-Baustein in der Pyranosyl- statt in der Furanosylform vorliegt (Abb. 3). Experimentell erweist sich p-RNA im Vergleich zur natürlichen RNA nicht nur als *stärkere*, sondern (mit Bezug auf den Konstitutionsmodus der Basenpaarung) auch als *selektivere* Paarungssystem. Auch bezüglich der Fähigkeit zur Selbstreplikation weisen die neuesten Experimente auf eine *Überlegenheit* der p-RNA gegenüber der RNA auf chemischer Ebene hin: p-RNA-Basensequenzen können durch Template-kontrollierte Ligandierung von Teilsequenzen unter potentiell natürlichen Bedingungen *replikativ* kopiert werden, im Gegensatz zur RNA, für welche ein entsprechender Nachweis der Möglichkeit einer nicht-enzymatischen *replikativen* Abbildung ihrer selbst bislang fehlt.

Die bisher erfassten chemischen Eigenschaften der (vermutlich) thermodynamisch stabileren und (vermutlich) leichter sich selbst-konstituierenden p-RNA lassen aufhorchen: Ist man hier auf einen ehemaligen Konkurrenten oder gar Vorläufer unserer heutigen Nukleinsäuren gestossen? Es ist gut, dass bis auf weiteres hier keinerlei Bedarf an Spekulation besteht: was sich aufdrängt ist eine umfassende experimentelle Erforschung der chemischen Eigenschaften der p-RNA und ihrer natürlichen Bildungsmöglichkeiten. Diese Eigenschaften werden für sich selbst zu sprechen haben.