

BIOPHYSIK

Lebendiges Nichtgleichgewicht

Unter welchen physikalischen Randbedingungen kann Leben entstehen?

Christof Mast, Friederike M. Möller und Dieter Braun

Leben entwickelt sich durch Replikation und Selektion. Um zu verstehen, wie Materie überhaupt lebendig werden kann, bilden Physiker geologische Nichtgleichgewichte in mikroskopischen Experimenten nach. Wie können sich Nanomaschinen fern vom Gleichgewicht selbst kopieren? Bei welchen Bedingungen setzen sich komplexere Moleküle gegen einfachere durch? Die Suche nach dem Anfang der Evolution birgt allerlei Überraschungen und viel interessante Nichtgleichgewichtsphysik.

Während noch vor einiger Zeit die Physik als Wissenschaft der unbelebten Materie galt, ist heute die Abgrenzung zu Biologie, Biochemie und Medizin fließend. Die Physik lebender Systeme wird in der Biophysik mit sehr vielfältigen experimentellen und theoretischen Ansätzen untersucht. Diese Kompetenzerweiterung der Physik spiegelt sich auch in einem aufstrebenden Forschungsfeld wider, das ergründen will, wie die Transformation von unbelebter in belebte Materie vor etwa vier Milliarden Jahren möglich war. Physiker können auf diese Frage durch ihre fundamentale Sichtweise in einem sehr interdisziplinärem Umfeld entscheidende Beiträge leisten.

Erstaunlicherweise wurde noch im 19. Jahrhundert kaum über den Ursprung des Lebens geforscht. Denn die Antwort schien klar: Durch spontane Kreation entsteht Leben immerfort aus Humus – so die Theorie. Eine nicht ganz einfach zu widerlegende Hypothese, wenn man bedenkt, wie lebendig zum Beispiel bei Stromausfall der Inhalt eines Kühlschranks werden kann. Erst Pasteur konnte nachweisen, dass Lebewesen nicht permanent neu aus Erde entstehen.

Seither wick die Wissenschaft dieser Frage aus oder konnte bestenfalls einzelne Teilaspekte beschreiben. Die Entwicklung moderner biologischer Techniken erlaubt es inzwischen, Hypothesen über den Ursprung des Lebens im Experiment detailliert zu untersuchen. Im Folgenden diskutieren wir Nichtgleichgewichtszustände und analysieren Experimente, die letztlich die Kernfrage der synthetischen Biologie betreffen: Können wir Leben im Labor synthetisch entstehen lassen?

Durch den Vergleich von DNA-Sequenzen unterschiedlicher Spezies und Proteinklassen wissen wir sehr viel über die Evolution ab dem Zeitpunkt, als die ersten Einzeller die Erde besiedelten. Doch das Universum existiert seit 13,7 Milliarden Jahren, die Erde ist



Leben existiert fern vom Gleichgewicht, ansonsten stirbt es. Gesteinsporen, gebildet von warmen Wasserquellen, sind wegen ihrer starken Temperatur-, pH- und Redoxgradienten daher prädestinierte Orte für den Ursprung des Lebens.

4,5 Milliarden Jahre alt. Leben benötigt Wasser, das seit etwa 4,3 Milliarden Jahren auf der Erde existiert. Erste geochemische Hinweise auf Leben datieren auf etwa 3,8 Milliarden Jahre, verlässliche Funde von einfachen Einzellern sind aber nicht älter als 3,3 Milliarden Jahre. Bakterielleres Leben ist wahrscheinlich also fast so alt wie die Erde selbst. Während die ersten Zellen wohl vergleichsweise schnell lebendig geworden sind, erforderte die Evolution hin zu komplexeren Zellen

KOMPAKT

- Die ansonsten so erfolgreiche Rückextrapolation der Biologie ist für die Anfänge des Lebens in Form der ersten Zellen und Proteine nicht mehr möglich, hier sind geologische und physikalische Argumente gefragt.
- Lebendige Systeme müssen sich in einem Nichtgleichgewicht befinden, damit sie Strukturen aufbauen, sich durch Replikation gegen den Zerfall erhalten und Darwin'sche Evolution ermöglichen können.
- Gesteinsporen bei heißen Unterwasserquellen bilden eine halb abgeschlossene Umgebung mit einem Temperaturgradienten und dienen als thermische Falle, in der günstige Bedingungen zur Polymerisierung und Replikation von Biomolekülen herrschen.

Christof Mast,
Friederike M. Möller
und **Prof. Dr. Dieter Braun,** Systems Biophysics, Ludwig-Maximilians-Universität München, Amalienstr. 54, 80799 München

und Vielzellern wie uns selbst dann noch einmal etwa zehnmal mehr Zeit. Alles in allem ist das Leben aber dennoch erstaunlich schnell entstanden – trotz der Komplexität.

Wie das Leben vor der Zeit der ersten Zellen und Proteine aussah, ist mit biologischen Mitteln allein nicht hinreichend zu klären. Die ansonsten so erfolgreiche Rückextrapolation der Biologie ist nicht mehr möglich und zunehmend sind geologische und physikalische Argumente gefragt. Auch wenn wir nicht sicher sagen können, ob sich der genaue Ursprung des Lebens jemals eindeutig bestimmen lässt, würde eine plausible und experimentell verifizierte Entwicklungskette von den ersten organischen Molekülen bis hin zu komplexem Leben eine große Wissenslücke schließen.

Das Puzzle des Lebens

Der evolutionäre Weg von Einzellern schrittweise zu immer komplexeren Lebewesen ist klar: Zellteilung und Mutation des Erbguts führen zu einer fortwährenden, dem Selektionsdruck folgenden Veränderung des Organismus. Aber welche Prozesse haben die Evolution der ersten Moleküle vorangetrieben? Dem gegenwärtigen Konsens nach sind darin die in Abb. 1 gezeigten „Puzzle-Teile“ involviert.

Um Leben entstehen zu lassen, sind zunächst die fundamentalen biologischen Moleküle nötig, wie Nukleotide, Aminosäuren etc. Sobald die Erde kalt genug für flüssiges Wasser wurde, sind diese Moleküle durch geologische Prozesse entstanden, so die Vermutung. Etliche Kohlenstoffverbindungen könnten anfangs je-

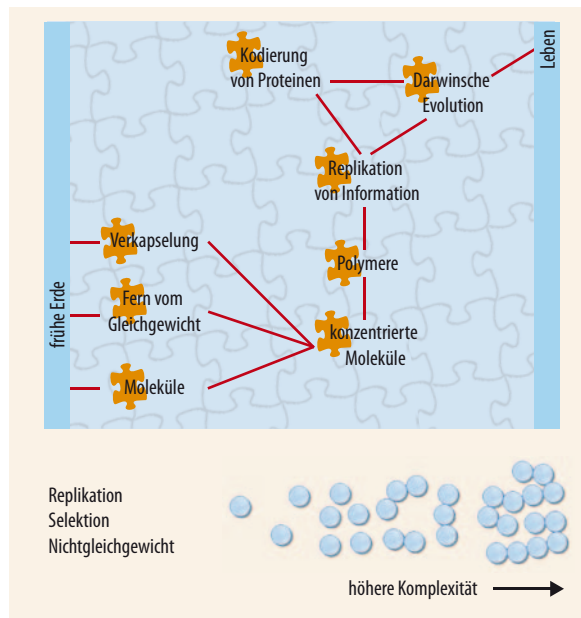


Abb. 1 Zahlreiche Puzzle-Stücke müssen zusammenkommen, damit Evolution auf molekularer Ebene zustande kommt (oben). Aus ihnen das Gesamtbild zusammensetzen ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Erst wenn realistische Verknüpfungen aller Puzzle-Teile bekannt sind, ist der vollständige Prozess von einfachen Systemen durch Replikation, Selektion in Nichtgleichgewichten hin zu solchen mit höherer Komplexität erklärt.

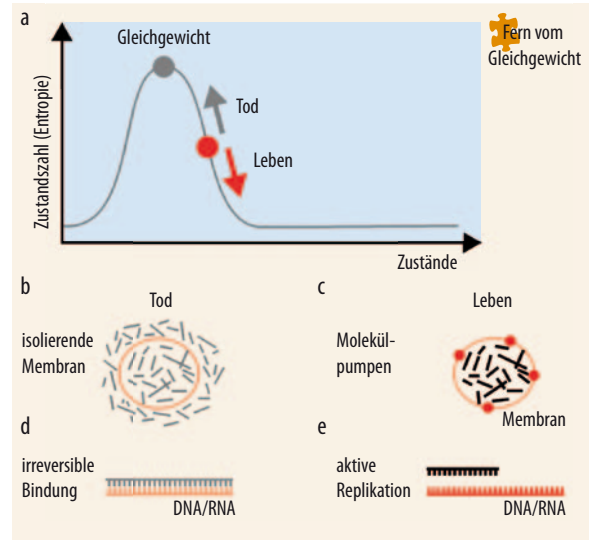


Abb. 2 Befindet sich ein System nahe dem Gleichgewichtszustand, weist es keine Charakteristika von Leben auf (a). Nur wenn es permanent fern vom Gleichgewicht ist, kann es Strukturen aufbauen und diese durch Replikation gegen den Zerfall erhalten und Darwinsche Evolution ermöglichen. Eine isolierende Membran treibt das System ins Gleichgewicht (b). Moderne Lebewesen pumpen Nährstoffe mit komplexen Membranproteinen aktiv gegen die Diffusion in ein Vesikel (c). Im Gleichgewicht ist die Bindung der Erbgutmoleküle DNA/RNA irreversibel (d), erst ein Nichtgleichgewicht wie angetriebene Proteine oder eine Temperaturosillation kann die einzelsträngigen Moleküle teilen (e).

doch auch durch Meteoriten auf die Erde gelangt sein. Die chemische Entstehung der Biomoleküle durch geologisch plausible Prozesse ist schon seit längerem Gegenstand der Untersuchungen, die auch immer wieder neue Erkenntnisse liefern.

Schon bei der präbiotischen Synthese sind Nichtgleichgewichtsprozesse hilfreich, werden aber noch kaum untersucht. Damit die Moleküle genügend schnell und oft miteinander interagieren können, müssen sie in hohen lokalen Konzentrationen vorliegen – ein instabiler Zustand, da die Diffusion stets Konzentrationsunterschiede ausgleicht und damit verdünnt.

Der nächste Schritt ist die Erzeugung von Polymeren aus Einzelmolekülen, z. B. Desoxyribonukleinsäure DNA, Ribonukleinsäure RNA oder Proteine. Von diesen ist wahrscheinlich zuerst RNA entstanden, und zwar sowohl als erster Träger genetischer Information als auch als Katalysator für biochemische Reaktionen.

Jedoch ermöglichte erst die weitere Aufgabenteilung mit der DNA als stabilem Informationsspeicher sowie Proteinen als effiziente Katalysatoren eine komplexe molekulare Evolution. Hat diese Darwinsche Evolution aus Replikation und Selektion zwischen den Molekülen erst einmal eingesetzt, ergibt sich die weitere Entwicklung zu den ersten Einzellern und aufwändigen Metabolismen als Selbstläufer.

Wir gehen im Folgenden auf diese ersten Schritte näher ein. Dazu stellen wir Experimente vor, in denen in einem einfachen Nichtgleichgewicht, nämlich einem Temperaturunterschied über einer Gesteinspore, etliche dieser Schritte bereits ablaufen. Auf der jungen Er-

de gab es parallel dazu jedoch auch vielfältige pH- und Redoxgradienten – weitere wichtige natürliche Nichtgleichgewichte für den Ursprung des Lebens.

Grundlegende Randbedingungen des Lebens

Die Anwendung physikalischer Gesetze hängt sehr sensibel von den räumlich und zeitlichen Randbedingungen ab. Obwohl wir ohne Experimente keine detaillierten Angaben machen können, herrscht über mindestens drei grundlegende Randbedingungen für die Entstehung und die Existenz von Leben ein weitgehender Konsens:

■ Erstens existiert Leben nur fern vom Gleichgewicht (Abb. 2). Für Physiker ist das wegen des zweiten Hauptsatzes der Thermodynamik unumgänglich – nur ein System, das aktiv vom Gleichgewicht entfernt gehalten wird, hat überhaupt die Möglichkeit, lokal die Entropie zu erniedrigen und damit eine komplexe Lebensstruktur zu generieren und aufrecht zu erhalten.

■ Zweitens müssen die Umgebungsbedingungen passen und die geeigneten Moleküle wenigstens in sehr rudimentärer Form vorliegen. Deren Konzentration wird zunächst sehr niedrig sein. Viele Fakten deuten auf die RNA als erstes Biomolekül der molekularen Evolution hin, da sie auch in allen modernen Organismen vorkommt und an den wichtigsten Prozessen des Lebens beteiligt ist: Beispielsweise übersetzen RNA-Moleküle (Transfer-RNA) den genetischen Code und sorgen im Reaktionszentrum des Ribosoms für die Polymerisierung von Proteinen. Außerdem spielen RNA-Teile nach wie vor eine große Rolle als Energiespeicher (ATP), Signalmolekül (cGMP, cAMP) und als Informationsträger (Boten-RNA).

Es war lange unklar, wie RNA präbiotisch synthetisiert werden kann, bis kürzlich die Gruppe um den Chemiker Sutherland [1] einen neuen Synthesemechanismus für die Basen und Zucker der RNA zeigen konnte. Auch in die Chemie der RNA-Polymerisierung ist Bewegung gekommen, seit die Gruppe von Ernesto di Mauro Hinweise zeigte, dass konzentriertes cGMP (cyclisches Guanosinmonophosphat, ein sekundärer Botenstoff) bei hoher Temperatur in kurzer Zeit erstaunlich lange RNA-Polymere bildet [2]. Die Mechanismen dafür sind allerdings noch unklar, und einige nicht-triviale Kontrollexperimente stehen noch aus.

■ Über den dritten Punkt herrscht auch Einigkeit: Die Moleküle müssen eingeschlossen sein, damit sie über längere Zeiten miteinander reagieren und vor schnellen Strömungen geschützt sind. Ist die Abtrennung gegenüber der Umgebung jedoch zu gut, können sie keine Nahrungsmoleküle mehr aufnehmen und Abfallprodukte ausstoßen – die Protzelle würde ins Gleichgewicht fallen und sterben. Poröse vulkanische Gesteinsmembranen bieten sehr vielfältige Möglichkeiten des Moleküleinschlusses bei gleichzeitiger Durchlässigkeit für kleinere Reaktionsprodukte. Liegt in den Gesteinsporen zudem ein

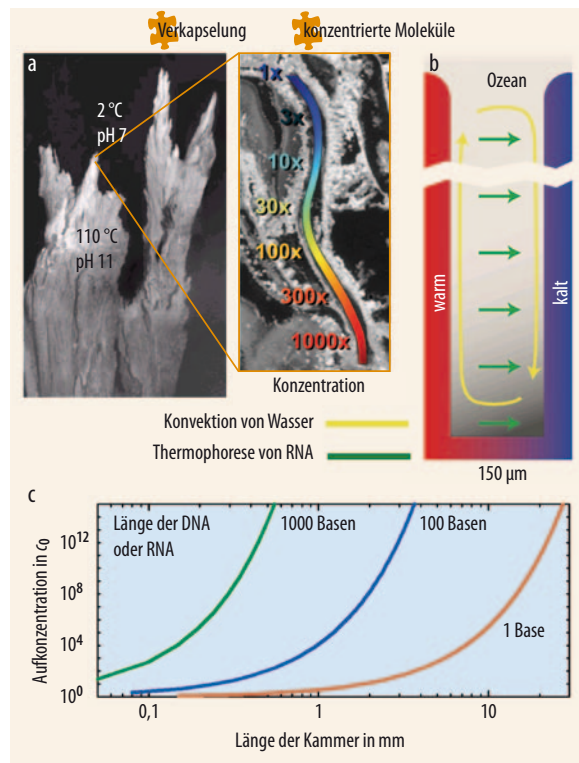


Abb. 3 Heiße Unterwasserquellen (a) führen zur Bildung von Gesteinsporen. Diese bilden natürliche Barrieren, welche die Diffusion der ersten Biomoleküle verhindern. Die Temperaturgradienten innerhalb der Poren können durch Konvektion in Kombination mit Thermophorese – der Bewegung von Molekülen entlang von Temperaturgradienten – eine starke Akkumulation bewirken (b: schematische Thermophorese von RNA durch Konvektion des in der Pore eingeschlossenen Wassers). Die Orientierung und genaue Geometrie der Pore spielen dabei keine große Rolle. Der Prozess konzentriert lange Moleküle besser auf als kürzere (c).

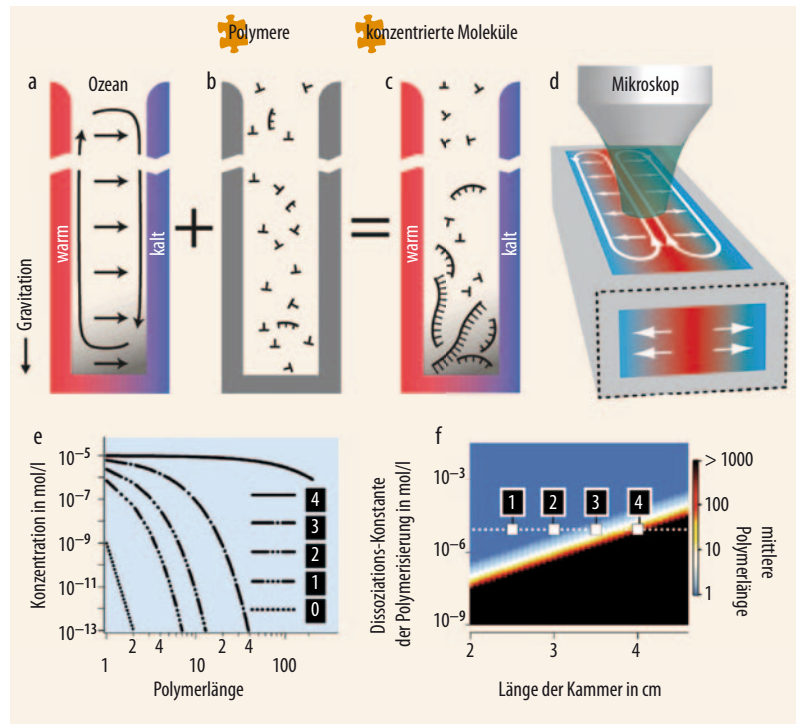
Nichtgleichgewicht vor, etwa durch einen Temperaturgradienten, kann das die benötigten Konzentrationen aufbauen (Abb. 3).

Thermische Molekülfallen

Moderne Zellen sind von einer Lipidmembran umschlossen. Diese Membran verhindert allerdings den gerichteten, aktiven Transport von Molekülen und damit deren aktiver Akkumulation. In modernen Zellen machen dies erst hoch evolvierte, komplexe Proteine möglich. Es ist schwer zu sagen, zu welchem Zeitpunkt sich Vesikel und moderne Zellen entwickelt haben, die auf solchen Lipidmembranen basieren. Scheinbar haben Archaeen und Bakterien den Metabolismus der Lipide unabhängig voneinander „erfunden“ [3], was auf eine späte Membranentwicklung hindeutet. Zudem hat die frühe Evolution sicher von einem ungehinderten lateralen Gentransfer profitiert und einen freien Austausch von genetischen Molekülen gepflegt. Eine Gruppierung von Molekülen in genetische Individuen war wohl erst später nötig.

Das poröse Gestein verlangsamt den Transport der hoch verdünnten Moleküle im Wasser. Welche Art des Nichtgleichgewichts kann zu einer Aufkonzentrierung führen? Wie wir zeigen konnten, eignet sich hierzu ein einfacher Temperaturunterschied über einer wasser-

Abb. 4 Das Nichtgleichgewicht einer thermischen Falle (a) treibt die Polymerisierung konzentrierter Monomere (b) in eine Eskalation: Polymere werden länger, wenn die Bausteine höher konzentriert sind und die Falle kann längere Bausteine besser aufkonzentrieren (c). Ist in einem Versuchsaufbau (d; schematisch von unten betrachtet) die Falle lang genug, verschiebt dies die Polymerlänge ausgehend von sehr kurzer RNA dramatisch hin zu langen Molekülen (e und f; Ziffern: 0 keine Falle, 1 bis 4 von 2,5 cm bis 4 cm). Ab etwa 3 cm Fallenlänge übersteigt die Monomerkonzentration die Dissoziationskonstante der Polymerisierung, das Resultat sind RNA-Polymere hoher Konzentration und unbeschränkter Länge (obere Kurve in (e) und schwarzer Bereich (f)). Ohne oder in zu kurzen Fallen bilden sich auch bei einer hohen Monomerkonzentration nur kurze Polymere (< 20 Monomere).



gefüllten Pore sehr gut. Ähnlich einer Carnot-Wärmemaschine, die gespeist von Temperaturunterschieden Arbeit verrichtet, werden die Moleküle hochgradig aufkonzentriert [4 – 6]. Dabei diffundieren sie weiterhin frei durch das Wasser.

Wie funktioniert solch eine thermische Falle? Der Temperaturunterschied hat zwei sich gegenseitig verstärkende Effekte: Er lässt die Flüssigkeit und die Moleküle durch thermische Konvektion im Kreis zirkulieren und überlagert dies mit einer Bewegung der Moleküle entlang des Temperaturgradienten (Abb. 3), genannt Thermophorese oder Soret-Effekt. Besonders geladene Moleküle haben eine Tendenz, zur kalten Seite zu wandern. Dort transportiert sie die Konvektion nach unten, wo sie der thermophoretische Zufluss weiter aufkonzentriert.

Unserem Nachweis zufolge minimiert die Thermophorese in einer Salzlösung die Energie der Moleküle [7]. Dazu haben wir die Bewegung von DNA- und RNA-Molekülen in einem Temperaturgradient gesondert gemessen. Diesen erzeugten wir durch lokale Bestrahlung mit einem Infrarotlaser. Fluoreszenz zeigte die Bewegung der Moleküle auf [8].⁺⁾

Wenn nun die längliche Pore etwa 100 bis 200 μm breit ist, sind die Zeitskalen der Konvektion und der Thermophorese gleich groß und die Akkumulation der Moleküle maximal [4]. Die Geschwindigkeit der Konvektion ist bei einer solchen Porengröße im Bereich von 10 $\mu\text{m/s}$, was Messungen durch das Verfolgen von Fluoreszenzkugeln mit dem Mikroskop bestätigen. Im Versuchsaufbau bestehen die Fallen aus rechteckigen Glaskapillaren (Abb. 4d). Temperaturabhängige Fluoreszenzfarbstoffe zeigen dabei den angelegten Temperaturunterschied von rund 10 K an, die ein Infrarotlaser sehr präzise in die Mitte der Kapillare einbringt.

Basierend auf den Messungen der Thermophorese von DNA und RNA ist grundsätzlich eine hohe

Aufkonzentrierung zu erwarten. RNA und DNA verhalten sich hier nahezu identisch und sind durch ihre starke Ladung gegenüber anderen Molekülen sogar bevorzugt. Die Akkumulation ist dabei weitgehend unabhängig von der Orientierung der Pore oder deren geometrischer Form. Interessanterweise lassen sich lange DNA/RNA-Ketten sehr viel besser akkumulieren (Abb. 3c). Im Vergleich zu alternativen Konzentrationsmechanismen wie Ausfrieren oder Eintrocknen bewegen sich die Moleküle frei in der Flüssigkeit und können miteinander interagieren und reagieren.

Diese Abhängigkeiten konnten wir in einer Reihe unterschiedlicher Implementierungen von thermischen Fallen experimentell bestätigen. So kann ein sich bewogender Wärmespot beliebige Wasserbewegungen erzeugen, thermische Fallen hoher Güte funktionieren sowohl in radialer als auch linearer Geometrie [5, 6]. Die Molekülkonzentration wurde jeweils mittels Fluoreszenz gemessen und mit fluiddynamischen Modellrechnungen nachvollzogen.

Überraschenderweise lassen sich auch Lipide, die Bestandteile von Zellmembranen, lokal aufkonzentrieren. Wie die Gruppe von Jack Szostak zeigen konnte, finden sie sich durch Akkumulation zu Vesikeln zusammen [9]. Thermische Fallen können die konzentrierten Polymere also mit den gleichzeitig konzentrierten Lipiden an Ort und Stelle in Vesikel verpacken.

Polymerisierung in der Molekülfalle

Interessant wird es, eine chemische Reaktion – in unserem Fall die Polymerisation von RNA – mit der Fallendynamik zu kombinieren. Man erwartet eine gegenseitige Verstärkung: Die Polymerisierung bildet längere RNA durch die erhöhte Konzentration der Einzelbausteine. Andererseits akkumuliert die Falle lange Polymere deutlich besser. Beide Prozesse sollten sich

⁺⁾ Dieses thermophoretische Messprinzip setzt die Biotech-Firma Nano-Temper ein, um die Affinität von biologischen Molekülen zu quantifizieren.

also gegenseitig verstärken. Wie reagiert die Polymerisierung auf die thermische Falle?

Wie wir sowohl mit Experimenten als auch durch theoretische Rechnungen von Severin Schink und Ulrich Gerland zeigen konnten, unterstützt eine thermische Falle die Polymerisierung sehr stark – selbst unter den schlechten Bedingungen einer reversiblen Polymerisierungsreaktion. Ab einer gewissen Fallenhöhe steigt die Länge der RNA steil an [10]. Die Falle verschiebt somit effektiv das chemische Gleichgewicht massiv zu langen Molekülen hin (Abb. 4). Im stationären Zustand liegt die fast paradoxe Situation vor, dass die Konzentration der langen Polymere deutlich höher ist als die der durch Diffusion von außen angebotenen RNA-Monomere – die thermische Falle ist also eine Polymerisationsmaschine!

Darwinsche Evolution

Lebewesen entwickeln sich durch Replikation und Selektion – ein weiteres Puzzle-Stück. Die Replikation ist schon sehr lange im Fokus der Origin-of-Life-Forschung. Ziel ist es, eine Basenabfolge von einem Molekül zu einem neu generierten zu kopieren. Weniger Aufmerksamkeit hat bisher die Frage bekommen, wie Selektion auf einer zunächst unbelebten Erde stattgefunden haben könnte. Wenn Lebewesen existieren, treibt vorrangig deren gegenseitige Konkurrenz die Selektion an. Wie aber gestaltete sich auf einer unbelebten Erde die Selektion der ersten replizierenden Moleküle? Wenn die Replikation in einer Molekülfalle stattfindet, könnte die längenabhängige Akkumulation

zu einer autonomen Replikation immer längerer und damit komplexerer Moleküle führen. Dieser Hypothese widmen wir uns im Folgenden.

Molekül-Falle als Darwin-Maschine?

Laminare thermische Konvektion erlaubt es, genetische Moleküle längenunabhängig zu replizieren (Infokasten). Wenn eine thermische Falle diese nun gleichzeitig akkumuliert, macht dies eine mikroskopisch kleine, autonom ablaufende „Darwin-Maschine“ für die Erzeugung komplexer und langer Moleküle möglich. Im Experiment konnten wir die Kombination von Replikation und Akkumulation nachweisen [6]. Wir replizierten DNA durch die thermische Konvektion und akkumulierten die replizierten Moleküle mit der thermischen Falle, beides angetrieben durch denselben Temperaturgradienten. Die DNA verdoppelte sich dabei alle fünfzig Sekunden, das ist die Zeit, die sie aufgrund der Konvektion im Mittel für einen Umlauf benötigt. Zum Vergleich: Die Evolution eines *E-Coli*-Bakteriums verläuft dagegen deutlich langsamer, denn es kann sich bestenfalls alle zwanzig Minuten teilen.

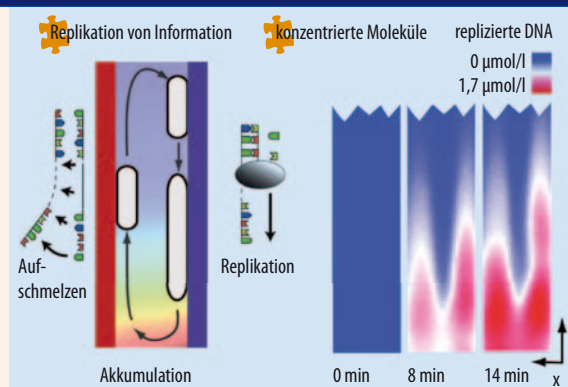
Insbesondere sollte es möglich sein, diese Darwin-Falle permanent zu füttern, indem neue Monomere durch einen langsamen Wasserfluss in die Pore strömen. Der Fluss muss nur langsam genug sein, damit er die Falle nicht zu sehr stört. In der Falle würde dann permanent DNA repliziert und nach Länge akkumuliert. Der experimentelle Beweis steht allerdings noch aus. Durch Mutationen bei der Replikation könnten sich vermutlich immer längere und komplexere genetische Moleküle herausbilden. Die physikalischen

LÄNGENUNABHÄNGIGE REPLIKATION

Ohne Polymere gäbe es kein Leben. Für die Evolution war es zu Beginn wichtig, dass sich die längeren Polymere gegen die kürzeren durchsetzen konnten. Dies ist nicht selbstverständlich, im Gegenteil: Wie schon die wegweisenden Arbeiten von Sol Spiegelman 1967 zeigten [11], tendiert eine bei gleicher Temperatur von Proteinen durchgeführte Replikation dazu, kurze RNA-Moleküle viel schneller zu replizieren. Es kommt zu einem ungünstigen „survival of the shortest“, weil die Proteine eine kurze RNA linear zur Länge schneller replizieren können. Die kurze RNA setzt sich somit sehr schnell gegen die längeren Moleküle durch. Bei Spiegelman hatte die RNA durch die Verkürzung schon nach wenigen Generationen jegliche genetische Information verloren. Wenn die molekulare Evolution komplexe genetische Information über viele Generationen in die Zukunft tragen will, muss sie irgendwie eine solche Längendegenerierung verhindern.

Die Replikation in einer Temperaturoszyklisation erreicht dies, wenn beispielsweise eine laminare thermische Konvektion die Moleküle zirkulieren lässt [12]. Die doppelsträngige DNA wird im heißen Teil der Konvektion in zwei einzelne Stränge aufgeschmolzen. Kommen sie in kältere Gefilde, können beide Stränge zu doppelten Strängen repliziert werden (Abb.).

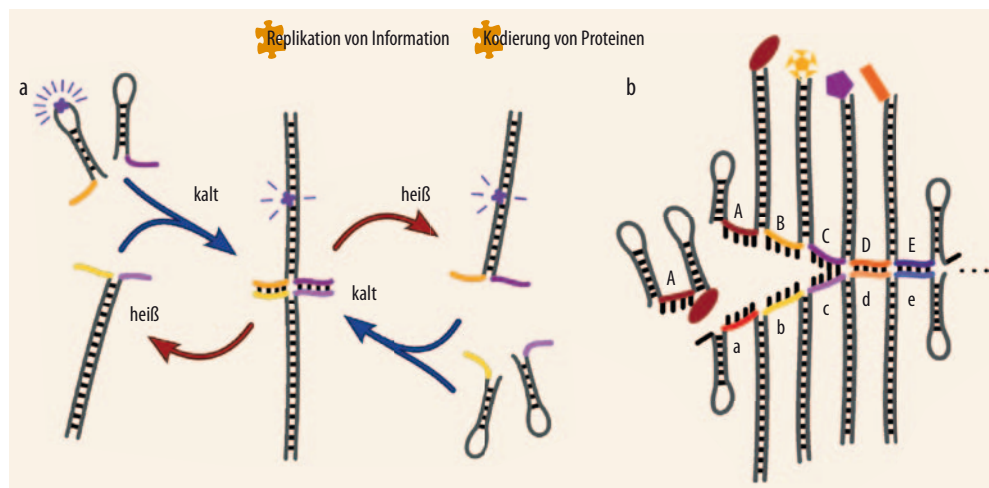
Wie bei Spiegelman sind beim Replikationsschritt im Kalten die kurzen Stränge zunächst bevorzugt. Jedoch müssen nun alle doppelsträngigen Moleküle zusammen im Konvektionsstrom warten, bis sie für ein erneutes Aufschmelzen wieder in die heiße Zone kommen. Hierdurch werden kurze und lange DNA gleich schnell vervielfältigt. Die Konvektion löst also



In der Biotechnologie wird zur Replikation von DNA eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) eingesetzt: Bei hoher Temperatur schmilzt die DNA, anschließend verdoppelt ein Protein sie bei niedrigen Temperaturen. Eine thermische Konvektion kann eine solche Temperaturoszyklisation liefern. In einer schmalen Geometrie kommt die thermische Falle hinzu, die die vervielfältigten Moleküle nun im unteren Teil der Kammer aufkonzentriert. Der Fluoreszenzfarbstoff SYBR-Green, der an doppelsträngige DNA gebunden hell fluoresziert, macht dies sichtbar.

zwei Probleme gleichzeitig: Sie schmilzt doppelsträngige Strukturen auf, um sie anschließend exponentiell replizieren zu können, und sorgt gleichzeitig dafür, dass kurze Ketten nicht automatisch schneller vervielfältigt werden.

Abb. 5 Transfer-RNA-Moleküle können als thermisch getriebener, exponentieller Replikator fungieren. Anfangspunkt sind kleine RNA-Moleküle, deren Abfolge in einer Temperaturoszillation dupliziert wird. Die Abfolge ist dabei nicht chemisch fixiert, sondern wird durch Basenpaarung der RNA vermittelt (a). An modernen Transfer-RNA sind Aminosäuren gebunden. Der Endzustand dieses Replikators ordnet diese Aminosäuren in einem Reaktionszentrum an (b), das später – so die Hypothese – mithilfe anderer RNA-Moleküle zu einem Protein polymerisiert.



Randbedingungen würden den biologischen Darwinischen Prozess somit vorwegnehmen.

Replikation ohne Proteine

Heutzutage wird die Information, die auf DNA/RNA-Strängen gespeichert ist, mit Hilfe von Proteinen weitergegeben – mit einer sehr geringen Fehlerquote. Um auf diese Weise ein Protein zu kodieren, sind allerdings mehr als tausend Basen und damit eine sehr genaue Replikation erforderlich, ohne in der Frühzeit der Erde ein Protein dafür zur Verfügung zu haben. Dies ist ein Henne-Ei-Problem.

Einfache Moleküle mit wenigen Basen können dagegen spontan replizieren [13]. Ein interessanter chemischer Ansatz besteht darin, RNA-Moleküle zu finden, welche die Replikation von RNA selbst katalysieren können. Die besten RNA-Sequenzen können auch tatsächlich etliche Basen replizieren. Ein Problem dabei sind eine hierfür benötigte, sehr spezifische Sequenzabfolge und die hohen Salzkonzentrationen, welche die vorhandene RNA schnell degradieren lassen.

In einem Nichtgleichgewicht sind jedoch auch andere Strategien denkbar. Während doppelsträngige RNA im Gleichgewicht in einem lokalen Minimum gefangen ist, wird sie im Nichtgleichgewicht einer thermischen Konvektion immer wieder aufgetrennt und kann mit anderen Bindungspartnern interagieren. Dabei lässt sich auch ausnutzen, dass doppelsträngige RNA chemisch langsamer zerfällt als einzelsträngige. Wie eine zusammen mit unseren Kollegen Benedikt Obermayer und Ulrich Gerland durchgeführte Computeranalyse zeigt, überlebt die Sequenzinformation durch diese asymmetrische Degradation deutlich länger als das Molekül selbst. Dieser Prozess führt genau zum selben Ergebnis wie eine biologische, basenweise Replikation, wenngleich sie nur mit einer Effizienz von 30 Prozent abläuft [14]. Es könnte daher tatsächlich sein, dass die Replikation anfangs eine emergente Eigenschaft vieler, eher passiver Moleküle war.

Replikation und Translation mittels tRNA

Ein wichtiger Zwischenschritt der molekularen Evolution war die Produktion der ersten Proteine. Erst sie ermöglicht komplexe Metabolismen und damit

die ersten Zellen. Von besonderem Interesse ist die Bestimmung der Selektionsbedingungen, unter denen sich dieser genetische Apparat zur Kodierung von Proteinen entwickelt hat. Zentraler Punkt dabei ist die Entstehung von ausreichend langen und komplexen genetischen Molekülen, welche die nötigen Informationen für den ausgefeilten Protein-Synthese-Apparat enthält.

Heutzutage findet die Umsetzung von RNA in Proteine in einem Ribosom statt. Das ist ein sehr großer Komplex, hauptsächlich bestehend aus RNA. Jeweils drei Basen, sogenannte Codons, werden durch einen Pool von Vermittlermolekülen, den Transfer-RNAs, detektiert, chemisch mit einer Aminosäure assoziiert und dann polymerisiert. Es entsteht ein kodiertes Polymer aus Aminosäuren: das Protein. Gegenstand unserer Forschung ist es, einen Ansatz zu finden, wie diese zentrale und dennoch sehr komplexe Kodierungsmaschine entstehen konnte.

Ersten Experimenten zufolge könnte überraschenderweise die passive Transfer-RNA auch die aktive Rolle eines Replikators übernehmen [15]. Ein Pool von Transfer-RNA repliziert dabei nicht einzelne Basen, sondern die Abfolge von Basen-Kombinationen, möglicherweise die Vorgänger der späteren dreibasigen Codons.

Auch hier ist das Temperaturverhalten im Nichtgleichgewicht sehr wichtig. Anfangs kühlt die Transfer-RNA schnell ab und kann hierdurch Energie in einem metastabilen „Hairpin-Zustand“ speichern (Abb. 5a). Erst eine moderate Temperaturoszillation entlädt diese Energie in der Replikation. Der einfachste Zwei-Codon-Replikator konnte experimentell mit Transfer-RNA-Sequenzen demonstriert und theoretisch modelliert werden [15].

Dieser Hairpin-Replikator baut sehr selten falsche Basen-Kombinationen ein, neigt aber dazu, bei hohen Temperaturen spontan neue Sequenzen zu generieren. Interessanterweise ist die Replikation mit einer Verdoppelungszeit von nur dreißig Sekunden sehr schnell. Der kopierte Komplex lässt erahnen, dass eine spätere Assoziation der Codon-Sequenzen mit Aminosäuren entlang der replizierten Sequenz eine erste Kodierung von Proteinen ermöglicht (Abb. 5). Wie tragfähig dieser

neue Ansatz ist, der die Replikation und die Entstehung von Proteinen zusammenführt, werden weitere Experimente zeigen.

Eine interdisziplinäre Chance

Wie wir beschrieben haben, lässt sich schon mit einfachen Experimenten viel Neues über den Anfang des Lebens und damit letztlich über unsere eigene Herkunft herausfinden. Diese Forschungen – momentan dominiert durch chemische Ansätze – verlangen im gleichen Umfang nach physikalischen Modellen und biophysikalischen Nichtgleichgewichtsexperimenten. Wir sollten die interdisziplinäre Chance nutzen, um mehr über die Anfänge des Lebens herauszufinden.

Literatur

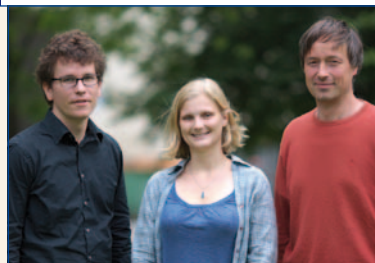
- [1] M. W. Powner, B. Gerland und J. D. Sutherland, *Nature* **459**, 239 (2009)
- [2] G. Costanzo, S. Pino, F. Ciciriello und E. Di Mauro, *J. Biol. Chem.* **284**, 33206 (2009)
- [3] W. Martin und M. J. Russell, *Philos. Trans. R. Soc. London, Ser. B* **358**, 59 (2003)
- [4] P. Baaske et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **104**, 9346 (2007)
- [5] F. M. Weinert und D. Braun, *Nano Lett.* **9**, 4264 (2009)
- [6] C. B. Mast und D. Braun, *Phys. Rev. Lett.* **104**, 188102 (2010)
- [7] S. Duhr und D. Braun, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **103**, 19678 (2006); Z. Wang, H. Kriegs und S. Wiegand, *J. Phys. Chem. B* **116**, 7463 (2012)
- [8] P. Baaske, C. J. Wienken, P. Reineck, S. Duhr und D. Braun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**, 2238 (2010)
- [9] I. Budin, R. J. Bruckner und J. W. Szostak, *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 9628 (2009)
- [10] C. B. Mast, S. Schink, U. Gerland und D. Braun, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **110**, 8030 (2013)
- [11] D. R. Mills, R. L. Peterson und S. Spiegelman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **58**, 217 (1967)
- [12] D. Braun, *Mod. Phys. Lett. B* **18**, 775 (2004)
- [13] G. v. Kiedrowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **25**, 932 (1986)

- [14] B. Obermayer, H. Krammer, D. Braun und U. Gerland, *Phys. Rev. Lett.* **107**, 018101 (2011)
- [15] H. Krammer, F. M. Möller und D. Braun, *Phys. Rev. Lett.* **108**, 238104 (2012)

DIE AUTOREN

Christof Mast

(links) hat an der LMU München Physik studiert und arbeitet in der Arbeitsgruppe von Dieter Braun. In seiner Doktorarbeit hat er die Replikationsfalle und die Eskalation der Polymerisation durch einen Temperaturgradienten gefunden und experimentell verifiziert. Neben der Physik verbringt er Zeit mit Musizieren und Fotografieren.



Friederike M. Möller hat an der LMU München Physik studiert. In ihrer Doktorarbeit untersucht sie neue experimentelle Möglichkeiten, Nichtgleichgewichte in hydrothermalen Systemen mit mikrofluidischen Experimenten nachzuvollziehen. Ansonsten musiziert sie im Orchester, liebt die Berge, die Nordsee und guten Tee.

Dieter Braun (FV biologische Physik und Physik sozio-ökonomischer Systeme) interessierte sich schon früh für ungewöhnliche optischen Methoden in der Biophysik, zuerst bei Peter Fromherz in Martinsried und dann bei Albert Libchaber an der Rockefeller Universität. Zurück in München als Emmy Noether Scholar an der Gruppe von Hermann Gaub legte er den Fokus auf Thermophorese, optische Pumpentechniken, Kinetikmessungen in lebenden Zellen und vertiefte die Experimente zum Lebensursprung. Seit 2007 ist er W2-Professor an der LMU München. Er ist notorischer Fischertechnik- und Radiofan und fliegt gerne von Bergen.

Das Standardwerk der Mechanik

WILEY-VCH



FRIEDHELM KUYPERS

Klassische Mechanik

Mit über 300 Beispielen und Aufgaben mit Lösungen • 9., erweiterte Aufl.

ISBN: 978-3-527-40989-1

2010 740 S. mit 348 Abb., davon 16 in Farbe, und 8 Tab. Broschur € 49,90

mit DVD und Software „Mechanicus“

Die 9. Auflage dieses modernen Lehrbuchs liefert eine Einführung in die klassische nicht-relativistische Punktmechanik und die Mechanik des starren Körpers. Alle grundlegenden Aussagen werden durch anschau-

liche Beispiele illustrativ verdeutlicht. Die zahlreichen Aufgaben sind eng an den Stoff angelehnt und haben am Ende des Buches detaillierte Lösungen.

Besuchen Sie uns unter
www.wiley-vch.de

Wiley-VCH • Postfach 10 11 61 • D-69451 Weinheim
Tel. +49 (0) 62 01-60 64 00 • Fax +49 (0) 62 01-60 61 84 • E-mail: service@wiley-vch.de
Irrtum und Preisänderungen vorbehalten. Stand der Daten: November 2012