

## P2. Vznik života na Zemi

Co je život? Lidé s různým zaměřením odpoví různě. Pro naše úvahy o vzniku života s evoluční perspektivou je proto nutné vymezení tohoto pojmu. Nemáme zatím jinou možnost, než extrapolovat z našich pozemských zkušeností.

☞ Takto můžeme *definovat život* jako způsob bytí, zahrnující dvě základní tendence: v krátkodobém měřítku (měřeno intervaly generačních cyklů) je to reprodukce se zachováním identity jednotlivců; v dlouhodobém měřítku (měřeno evolučními epochami) je to postupná diferenciací živých bytostí v důsledku změn jejich funkce, formy, komplexity.

Sjednocení těchto zdánlivě protichůdných tendencí je možné proto, že *živá bytost je otevřeným disipativním systémem* (Prigogine and Stengers 1985), *s replikativní genetickou pamětí* (Schrödinger 1992), s informací nutnou k reprodukci celého systému a sítí regulačních vazeb. Vzrůst komplexity živých systémů si můžeme vysvětlit jako možný důsledek přírodního výběru z dědičných variant, v kombinaci s procesy samoorganizace, které od počátku doprovázejí vývoj vesmíru. Soustředíme se nyní na pozemské podmínky a budeme pátrat po původu látek, které mohly být zdrojem pro vznik prvotních reprodukcí se systémů.

Příběh o vzniku života na Zemi je nedílnou součástí příběhu o vývoji vesmíru. Na počátku byla jádra vodíku a helia. Atomy H a He dosud tvoří většinu viditelné hmoty vesmíru. Původ ostatních atomů musíme hledat v nitru hvězd, kde docházelo k nukleárním reakcím, které z jader vodíku a helia zahájily syntézu složitějších atomových jader. Fúze dvou jader  $\text{He}^4$  poskytla jádro berylia  $\text{Be}^8$  a to s dalším jádrem  $\text{He}^4$  poskytlo jádro uhlíku  $\text{C}^{12}$  (tato reakce byla jedním z mnoha kritických momentů ve vývoji vesmíru, neboť jádro  $\text{Be}^8$  je nestabilní a snadno se rozpadá zpět na dvě jádra helia). Uhlík je nejen základní složkou organické hmoty, ale jádro  $\text{C}^{12}$  bylo zdrojem dalších těžších atomů (O, Ne, Na, Mg) v dalších cyklech termonukleárních reakcí. O rozptýlení prvků, které známe z Mendělejevovy periodické soustavy, se postaralo několik generací hvězd, mnohonásobně převyšujících hmotnost Slunce. Konec jejich existence vyvrcholil fází supernov mohutnými explozemi vyvrhujícími anorganický „popel“ do mezihvězdného prostoru. Z takového popela v poslední třetině vývoje vesmíru vznikla, v jednom z vnějších ramen Mléčné dráhy, naše sluneční soustava, a před 4,5-4,6 miliardami let i Země. Díky optimální hmotnosti a poloze Země v našem planetárním systému mohly vzniknout podmínky, umožňující vznik života. Tlak v důsledku

dostředivého působení gravitace, teplo jehož zdrojem byl rozpad radioaktivních látek, slapové síly a energie pohlcená z dopadu meteorů, vyvolaly geotermické procesy, které vedly ke vzniku kulového tvaru a k vrstevnaté diferenciaci původně neutříděného zemského tělesa. Tak se na povrchu Země, v litosféře, zkoncentrovaly horniny obsahující lehké prvky, především sodík, hořčík, křemík, fosfor, síru, draslík a vápník, spolu s kyslíkem a halogeny ve formě anorganických sloučenin. Následkem doprovodné intenzivní vulkanické činnosti se ze žhavých hornin uvolňovaly, spolu s vodní párou i plyny, složky prvotní zemské atmosféry. Během chladnutí zemského povrchu vodní pára zkonduzovala a zachovala se, na rozdíl od našich méně šťastných planetárních sousedů, převážně ve formě kapalné fáze.

Voda byla nezbytnou podmínkou pro vznik života na Zemi, prostředím pro chemické reakce, které koncem prvních 500-600 milionů let zahájily etapu *prebiotické chemie*. Tehdy mohlo na chladnoucí Zemi poprvé docházet k syntéze jednoduchých organických sloučenin.

Dnešní *organismy obsahují čtyři základní typy organických* (tj. uhlíkem bohatých) *látek: nukleové kyseliny* (deoxyribonukleovou kyselinu - DNA a ribonukleovou kyselinu - RNA) specializované na uchování a přenos genetické informace, *bílkoviny (proteiny)* odpovídající za katalytické a strukturní funkce, *sacharidy a lipidy*, jejichž funkcí je akumulace chemické energie a spoluúčast na tvorbě podpůrných a membránových struktur.

Porovnáním složení různých typů těchto látek zjistíme, že bez ohledu na rozdíly mezi biologickými druhy, jsou vybudovány ze stejných souborů stavebních kamenů a na stejném principu.

*Nukleové kyseliny tvoří řetězce složené (až na některé výjimky, např. t-RNA) ze čtyř dusíkatých heterocyklických bází: pyrimidinů uracilu U (v DNA se místo U nachází thymin T) a cytosinu C; purinů adeninu A a guaninu G. Tyto báze, sloučením s cyklickou pětiuhlíkatou cukernou složkou, β-D-ribofuranosou, ribosou v RNA, nebo β-D-2'-deoxyribofuranosou, deoxyribosou v DNA, tvoří chirální N-glykosidy, ribonukleosidy či deoxyribonukleosidy (s β-N-vazbou mezi C<sub>1</sub> cukru a N<sub>1</sub> či N<sub>9</sub> bází pyrimidinu resp. purinu). Nukleosidy jsou součástí oligo- nebo polynukleotidů, kde jsou navzájem propojeny fosfodiesterickými můstky mezi 5'- a 3'- hydroxyly cukru. Sled fosfátových a cukerných skupin tvoří osu (páteř) vláken nukleových kyselin.*

Stavebními kameny *bílkovin* jsou *aminokyseliny*. Dnešní bílkoviny mají k dispozici repertoár 20 různých aminokyselin z nichž všechny jsou ve formě L-stereoisomerů (enantiomerů) kromě glycinu, který existuje jen v jedné sterické formě; páteř bílkovin tvoří sled *peptidových vazeb* (CONHC), vznikající kondensací jednotlivých aminokyselin.

Zásobní či strukturní *sacharidy* (polysacharidy) jsou také tvořeny sledem stejných, jednoduchých, cukerných složek nebo jejich kombinací.

*Lipidy* představují heterogenní skupinu látek; lze je členit ve dvě skupiny, (a) jednoduché lipidy - tuky, oleje, vosky, (b) složité lipidy - fosfolipidy, glykolipidy, lipoproteiny.

Tuky - triacylglyceroly obsahují různé mastné kyseliny a mají význam jako pohotovostní zdroj energie; ze složitějších lipidů *fosfolipidy* (odvozené od glycerolu, v němž dvě hydroxylové skupiny jsou esterifikovány mastnými kyselinami a třetí nese fosfátový zbytek, často modifikovaný dalšími menšími polárními molekulami, nebo inositolové fosfolipidy) *tvoří základ dvojvrstevných buněčných membrán*. Fosfolipidy spolu s *glykolipidy* (složenými ze dvou dlouhých hydrofobních uhlovodíkových řetězců a z polární oblasti, obsahující cukerné složky) jsou součástí dnešních buněčných membránových systémů. Lipidové komplexy doplněné o proteinové složky umožňují transmembránový transport.

☞ Existují přesvědčivé důkazy (z oblasti paleontologie, taxonomie a kladistiky, srovnávací anatomie, embryologie, molekulární biologie) které, v souladu Darwinovou evoluční teorií, nás vedou k závěru, že všechny současné živé bytosti jsou vzájemně spřízněny a měly v daleké minulosti společného buněčného předka (LUCA, „*Last Common Ancestor*“), jemuž předcházely už jen nebuněčné formy.

Chceme-li postavit otázku o vzniku života na Zemi na empirický základ, pokusme se zvážit možnosti spontánního vzniku oněch čtyř základních typů uhlíkatých látek na původně zcela sterilní Zemi. Údaje o počátečním složení zemské atmosféry i o jejích proměnách však chybí. Pokusy o rekonstrukci prebiotických chemických procesů proto musíme chápat jen jako více-méně pravděpodobné hypotézy.

Prvními v tomto směru jsou *výsledky Urey-Millerova experimentu* V roce 1953 se H.C. Urey a jeho student S.L. Miller pokusili o simulaci prebiotických podmínek, vycházejíce ze spekulativního předpokladu A.I. Oparina a J.B.S. Haldane z 30. let 20. století, že prvotní atmosféra na Zemi měla redukční vlastnosti a obsahovala

převážně vodík, dusík, vodní páru, příměs metanu, amoniaku a žádný kyslík; v těchto redukčních podmínkách spontánní vznik složitějších látek mohl převládnout nad jejich degradací oxidací. Podařilo se prokázat, že dlouhodobým působením elektrických výbojů v Oparin-Haldaneově redukční atmosféře vznikají různé aminokyseliny (především glycin) a řada reaktivních sloučenin, mezi nimi např. kyanovodík (HCN), kyanoacetylen (HCCCN), formaldehyd (H<sub>2</sub>CO) a močovina (OC(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).

Z těchto jednoduchých výchozích látek, jejichž existenci můžeme v prebiotických podmínkách předpokládat, lze nekatalyzovanou syntézou získat i báze nukleových kyselin a cukry. Puriny kondenzací kyanovodíku; uracil kondenzací kyanovodíku a působením vody (přes kyselinu orotovou a její dekarboxylaci), případně uracil spolu s cytosinem z močoviny a kyanoacetyleny (přes kyanoacetaldehyd, OCHCH<sub>2</sub>CN); směsi rozličných cukrů (včetně stop ribosy) aldolovou kondenzací (aldehydů a ketonů).

☞ *Spontánní kondenzací aminokyselin byly získány směsi peptidů s primitivními katalytickými vlastnostmi. Nekatalyzovaná syntéza prekursorů RNA, ribonukleosidů a ribonukleotidů, však představuje tvrdý oříšek, zejména sloučenin sloučenin pyrimidinových. Většina laboratorních pokusů v tomto směru skončila neúspěchem.*

☞ *Samoorganizací lipidů s peptidy byly v laboratorních podmínkách připraveny membránové váčky schopné růstu, fúze i spontánního dělení. Takové komplexy mohou importovat i složité polární substráty, například aktivované nukleotidy; uvnitř váček pak může probíhat jejich neenzymatická polymerace za vzniku oligonukleotidů. Byly by to, na cestě k heterotrofním protobuňkám, první dělivé útvary oddělené od vnějšího prostředí membránovou izolací s vnitřní replikativní genetickou složkou.*

Rozčarování nad počáteční euforií přineslo postupně sílící přesvědčení, že prvotní atmosféra neměla redukční vlastnosti; patrně obsahovala CO<sub>2</sub> a mnohem méně vodíku, amoniaku a metanu, než předpokládali Oparin, Haldane, Urey a Miller. V takových podmínkách však nelze očekávat významný výtěžek sloučenin, které poskytl Urey-Millerův experiment.

Jaké tedy byly další možnosti? Jednou z nich je, že syntetické procesy probíhaly pod velkým tlakem v mořských hlubinách, v blízkosti tektonických zlomů. Tudy proudily do vody z hlubin Země horké plyny bohaté na sirovodík a za katalytického působení magmatických hornin mohlo docházet k rozličným chemickým reakcím; bylo

zjištěno, že sirovodík v přítomnosti FeS snadno redukuje některé organické látky za vzniku pyritu ( $\text{FeS}_2$ ), nedávno byla prokázána redukce CO za katalytického spolupůsobení FeS a NiS. Jiní badatelé ale tyto cesty zpochybňují. Vysoká teplota totiž omezuje životnost složitějších biopolymerů (především RNA a proteinů) i stabilitu jejich prekurzorů (zejména cytosinu); dnešní biopolymery mohou v extrémních tepelných podmínkách plnit své funkce jen v buňkách termofilních mikroorganismů díky specifickým podmínkám v jejich vnitřním prostředí. Někteří autoři proto před mořskými hlubinami dávají přednost hlubinám zemské kůry.

Další možností je import organických sloučenin z kosmického prostoru prostřednictvím meteoritů, komet a kosmického prachu. Lze odhadnout, že tento příspěvek mohl být v ranných etapách vývoje Země velmi významný. Odhady odborníků NASA ukazují, že i nyní s kosmickým prachem dopadá na povrch Země 30-150 tun organických látek denně. Je pozoruhodné, že organická hmota obsažená v meteoritech a v kosmickém prachu se podstatně neliší, co do složení i obsahu, od produktů, které vznikly v podmínkách Urey-Millerova experimentu. Pokud bychom dali přednost této kosmické alternativě, pak by mohly prebiotické chemické reakce probíhat v mořských lagunách, obsahujících koncentrovanou „polévku“ organických látek mimozemského původu.

Někteří badatelé soudí, že by život na Zemi mohl být důsledkem „infekce“ zemského povrchu kosmickou „panspermií“ (podle Cricka dokonce s přispěním mimozemských civilizací a vesmírných korábů!), a že život je imanentní vlastností vesmíru; to ovšem otázku původu života neřeší; problém pouze přesouvá do nedosažitelných končin, či do nerealistického stacionárního vesmíru, kde by život existoval bez počátků.

Ani na otázku po původu vody na Zemi zatím nemáme jednoznačnou odpověď. Zajímavým příspěvkem v této souvislosti je nedávný nález (1998) velkého množství vody v mlhovině Oriona, získaný s pomocí infračervené spektroskopie. Syntéza vody tam probíhala přímým slučováním kosmického vodíku a kyslíku působením záření, emitovaného mladými horkými hvězdami. Podobným způsobem asi vznikají v kosmickém prostoru, na povrchu prachových částic s krystalky ledu, organické sloučeniny uhlíku, vodíku a dusíku. Vektorem pro přenos vody i složitějších látek z kosmu na povrch Země byly komety.

☞ *Kritickou soutěskou na cestě k životu byl vznik systému s dvěma propojenými složkami, složkou metabolickou (hardware) a informační, genetickou (software).*

Pokud jde o DNA, ta je, díky své dvojitě vláknové struktuře, komplementaritě bází a semikonzervativní replikaci, ideální informační molekulou. DNA však nelze v prebiotických podmínkách předpokládat, její syntéza a reprodukce vyžaduje spolupráci složitěho souboru „vyspělých“ bílkovinných enzymů. Mimoto, biosyntéza deoxyribonukleotidů se uskutečňuje enzymatickou redukcí ribonukleotidů za spoluúčasti ribonukleotidového koenzymu, což ukazuje, že vzniku DNA předcházela etapa, založená na chemii RNA.

Jaké možnosti nabízely bílkoviny, polysacharidy nebo lipidové struktury?

☞ *Pokud jde o bílkoviny, je pravdou, že ve směsích náhodně vzniklých peptidů lze najít peptidy s různými primitivními katalytickými aktivitami, je možné, že takto vznikaly i mikrosystémy se zárodky metabolismu (protometabolismu), nezávisle na nukleových kyselinách.*

Možnost spontánní tvorby a reprodukce lipidových váčků jsme již zmínili. J.W. Szostak a spolupracovníci předpokládají *kontinuitu membránových systémů* od primitivních membránových systémů a prvotních buněk až k dnešním buňkám (Szostak, Bartel et al. 2001; Mansy, Schrum et al. 2008).

☞ *Není sporu o tom, že peptidy, bílkoviny, polysachridy, lipidy a jejich komplexy nesou strukturní informaci danou uspořádáním svých složek; nejsou to však informační molekuly či struktury s evolučním potenciálem.*

Bylo sice experimentálně prokázáno, že některé uměle připravené peptidy jsou za určitých okolností schopné autoreprodukce (mohou tvořit hypercykly, Lee, D. H., K. Severin, et al., 1997), ale tato schopnost je dána celkovou strukturou a konformací těchto peptidů, nikoli vzájemnou komplementaritou stavebních složek, aminokyselin.

☞ *Jakékoli genetické struktury, které by byly založené na jiném principu než jsou komplementární interakce A-U(T), G-C, by představovaly překážku pro beztrátové převzetí informace integrovaným systémem [DNA ↔ RNA → proteosyntéza].*

☞ Většina badatelů se nyní shoduje, že počátkem života by mohla být RNA. Funkční potenciál RNA je dán její neobyčejnou reakční a konformační flexibilitou. Bylo prokázáno, že RNA může být současně molekulou replikativní i katalytickou (ribozymem). Může tedy zastávat dvojroli genotyp-fenotyp. Hypotetickou etapu zahrnující RNA a ribozymy jako počátek živých systémů nazýváme podle W. Gilberta světem RNA.

Klíčem k pochopení reaktivity RNA jsou dvě *cis*-hydroxylové skupiny ribosy (2', 3'-OH) v ribonukleotidech, schopné intramolekulární interakce s esterickým fosfátem. Nejjednodušším případem této reakce je hydrolyza RNA v alkalickém prostředí.

L. E. Orgel a spolupracovníci, kteří se po řadu let (1970-1998) zabývali chemií oligonukleotidů, prokázali, že vhodně aktivované ribonukleotidy (např. 5'-fosfoimidazolidy ribonukleosidů) mohou spontánně kondenzovat, vytvářet fosfodiesteru a krátké řetězky RNA. Tato reakce je možná právě díky reaktivitě ribosových hydroxylů a je opačnou reakcí vzhledem k hydrolyze RNA. Orgel zjistil, že způsob propojení dvou ribosových složek v páteři RNA lze ovlivnit přítomností iontů  $Pb^{++}$  a  $Zn^{++}$ .

$Zn^{++}$  usnadňoval vznik 5'-3' cukr-fosfátové vazby, takové jako je v dnešní RNA. Některé druhy oligoribonukleotidů pak mohou fungovat *in vitro* jako předlohy pro nekatalyzovanou syntézu komplementárních řetězků. V principu je tedy spontánní vznik molekul RNA z aktivovaných prekursorů možný.

☞ V této souvislosti se však otevírají závažné problémy (Joyce 1989):

- problém relativní dostupnosti prekursorů v prebiotických podmínkách: spontánně vzniklé prekursory, ať už vznikly v kosmu nebo kdekoli na Zemi, těžko mohly dosáhnout účinných koncentrací ve stechiometrii, nutné ke vzniku molekul typu RNA,
- problém tvorby ribonukleosidů a ribonukleotidů v nepřítomnosti účinných bílkovinných katalyzátorů,
- nízké účinnosti spontánní polymerace (kondenzace) ribonukleotidů i nekatalyzované replikace RNA.

☞ Vzniká paradox vzniku světa RNA bez světa RNA (a proteinů).

- problémem je chiralita biologicky aktivních molekul. Bylo již uvedeno, že aminokyseliny, cukry, nukleosidy, a přirozeně i z nich odvozené polymery existují v různých stereochemických (chirálních)

formách. Ale jen určité chirální formy byly evolucí fixovány jako funkční. Syntéza v nebiologických systémech však téměř vždy vede ke vzniku směsí, obsahujících stejná množství obou odpovídajících si chirálních forem (enantiomerů). V biologických systémech musí být chiralita různých komponent vzájemně kompatibilní. Počátky evoluce chirálních systémů zatím neumíme vysvětlit; snad se první výběr uskutečnil náhodně a další kroky již byly určeny. V případě oligonukleotidů by náhodné včlenění nesprávného enantiomeru způsobilo sterickou překážku replikace; i molekuly bílkovin, složené z L- a D- aminokyselin současně, by těžko mohly vykazovat specifické funkce.

Je vzrušujícím zážitkem sledovat intenzivní snažení světových laboratoří po dosažení alespoň dílčích odpovědí na tyto otázky. Např. problémy s chiralitou v počátcích RNA světa by mohla řešit předchůdkyně RNA s nechirální páteří. Nabízí se několik možností, buď páteř s ribosou nikoli v její obvyklé furanosové formě (s pětičlenným kruhem), ale ve formě s šestičlenným pyranosovým kruhem; nebo páteř tvořená glycerolem, hexitolem, akrylaldehydem, nebo vhodnou aminokyselinou, jako je tomu v molekule tzv. peptidové nukleové kyseliny, PNA.

PNA, polymer v němž úlohu cukrfosfátové páteře hraje páteř tvořená amidovými vazbami mezi zbytky N-(2-aminoetyl)glycinu (AEG), je vhodnou předlohou pro polymeraci komplementárního vlákna RNA (Böhler, Nielsen et al. 1995). V PNA jsou k  $\alpha$ -N-glycinu v kopolymeru AEG vázány N<sub>1</sub>- či N<sub>9</sub>-acetyl-deriváty bází; AEG snadno vzniká i v podmínkách simulujících prebiotické poměry (Nelson, Levy et al. 2000), snadno polymerizuje v delší řetězky a reaguje s acetáty bází - i ty mohou být produkty prebiotických reakcí.

A.G. Cairns-Smith přišel s představou, že replikativním systémům s genetickou pamětí mohly předcházet mikrokrytalické anorganické systémy schopné replikativní reprodukce, včetně reprodukce „mutací“ (heterogenních inkluzí v krystalické mřížce). Touto vlastností se vyznačují silikáty, například kaolinit a muskovit – viz dále replikátory s omezenou dědičnou pamětí. Předpokládá, že ve vhodných podmínkách mohlo dojít k převzetí („také over“) reproduktivních funkcí anorganického systému systémem obsahujícím replikátory na bázi nukleových kyselin. Jakkoli je tato myšlenka atraktivní, nezbaví nás problému vzniku prekurzorů biopolymerů.



☞ Nedávno však J. Sutherland a spol., (The University of Manchester; viz květnové číslo *Nature*, 2009 a **Doplňěk** tohoto textu) objevil *přímou syntézu nukleotidů z jednoduchých prebiotických látek, obcházející problém kondensace ribosy s bázi a problem fosforylace nukleosidu* (prozatím jen pro cytidylovou a uridylovou kyselinu). I v případě, že bude objevena analogická syntéza purinových nukleotidů, problémem zůstává *lokalizace prekursorů na jednom místě, tak aby vznikly podmínky pro jejich kondensaci v řetězce*.

☞ *S reakceschopností RNA souvisejí její katalytické vlastnosti*. K tomuto poznání přispělo především vysvětlení funkce ribonukleasy P, ribo-enzymu, v němž je vlastní katalytickou složkou RNA, a objev mechanismu sestřihu primárního transkriptu pro jeden typ ribosomální RNA. T. Cech a jeho spolupracovníci zjistili, že intronové sekvence transkriptu jeví katalytickou, tedy *ribozymovou*, aktivitu (Zaug and Cech 1986).

V mechanismu sestřihu participují dvě spřažené reakce:

- 1) endonukleolytické štěpení fosfodiesterické vazby,
- 2) ligace exonů.

Tyto reakce probíhají bez přísunu chemické energie, jen díky přeuspořádání intronové sekvence a jejímu částečnému rozpadu; jsou tedy „poháněny“ vzrůstem neuspořádanosti (entropie) intronové RNA. Proto jsou katalytické aktivity tohoto typu enzymů méně účinné než aktivity proteinových enzymů, konzumujících chemickou energii.

V současné době již známe řadu různorodých reakcí katalyzovaných ribozymy včetně těch, které umožňují tvorbu glykosidické vazby, prodlužující konce jednovláknové RNA; existují i ribozymové ligázy schopné spojovat oligoribonukleotidy v delší řetězce podle vzoru daného templátem.

Molekulární varianty RNA s předem definovanou ribozymovou aktivitou lze v laboratorních podmínkách získat z populace molekul „*směřovanou molekulární evolucí*“ (Joyce 1992; Szostak 1993). Tato metoda je založena na opakování cyklů (nepřesné) replikace a řízené selekce. Kromě ribozymů lze tímto způsobem získat i rozličné oligoribonukleotidy schopné specifických interakcí s nejrůznějšími ligandy (např. s aminokyselinami), tzv. *aptamery*, funkčně i chemicky příbuzné dnešním koenzymům.

Vycházejíce z uvedených laboratorních poznatků, můžeme si představit různé scénáře:

Spontánní kondenzací nukleotidů (vázaných na povrchu mikrokrytalických jíů) mohly vznikat jednovláknové řetízky RNA,

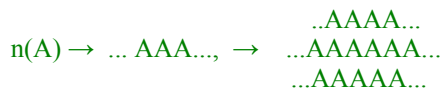
kteřé mutacemi získaly vlastnosti ribozymu a byly schopné katalyzovat syntézu své komplementární kopie. Tak by mohla vzniknout evoluční nika obsazená replikativní RNA. Jedna její kopie se bude postupně specializovat na funkci templátu (stane se genomem), druhá se může v cyklech mutací a selekcí zdokonalovat v polymerázové aktivitě.

Pro udržení stability systému by replikativní systém musel být uzavřen v dělicích se lipidových váčcích. Takové útvary by již mohly vykazovat selekční výhodu a stali by se předchůdci metabolizujících protobiontů (Szostak, Bartel et al. 2001).

*Je třeba rozlišovat prostou reprodukci a replikaci.*

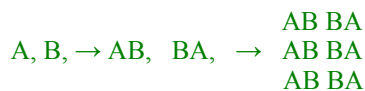
Existují tři kategorie reproduktivních systémů:

a) objekty s periodickou strukturou, reprodující se elementární nukleací, příkladem je růst krystalické mřížky z „očka“ A,



b) objekty s periodickou strukturou a s omezenou dědičnou pamětí,

například Cairns-Smithovy replikativní anorganické systémy (mikrokrystalické jíly), tvorba lipidových váčků z micel a jejich množení, tvorba mikrotubulů, dělení centriol, reprodukce prionů; obecně: replikace komplexů, kdy forma závisí na jejich orientaci a uspořádání a nikoli na komplementaritě základních stavebních složek:



c) replikátory s aperiodickou strukturou a s neomezenou dědičnou pamětí,

funkce replikační předlohy (templátu) není závislá na kombinaci a permutaci jejich základních složek (viz Schrödingerův „gen jako aperiodický krystal“):



a, b jsou templáty s mutovanou posloupností složek vzhledem k A, B. Struktura molekul je dána pravidly komplementarity složek. Tuto vlastnost mají RNA a DNA - jediné přirozené replikátory schopné plnit funkci genetických molekul (Eigen 1979).

Zdařila se již ribozymová 5' → 3' polymerizace nukleosid trifosfátů na RNA templátu prodloužením komplementárního „očka“ (primeru) RNA. Úsilí se proto nyní soustřeďuje na hledání účinné ribozymové replikasy, schopné replikovat sebe sama i jakoukoli další templátovou RNA.

Laboratorní simulace jsou tedy v souladu s představou, že prvotním semínkem, z něhož vyrostl „strom života“, mohla být RNA a

následující posloupnost událostí:

prebiotická chemie → RNA a ribozymy → RNA replikasa, RNA genomy → RNA jako součást proteosyntézy → proteinový hardware, metabolismus → protobionty, DNA → prokaryota → eukaryota → mnohobuněčné organismy, atd.

☞ Leč zůstává otázka prvotního, nekatalyzovaného, vzniku prekursorů RNA. Ať už organické sloučeniny vznikly v kosmu nebo *in situ*, na Zemi, zředěné v objemu prvotních moří těžko mohly dosáhnout účinných lokálních koncentrací a stechiometrie k uskutečnění spontánní kondenzace a vzniku replikátorů typu RNA.

☞ Někteří badatelé proto dávají přednost hypotéze, že genetickým replikátorům předcházely cykly neinstruovaných chemických reakcí (tj. cykly bez informace v genetických strukturách), vykazující zárodky dnešního metabolismu (Wächtershäuser 1988).

Možným řešením by byla již zmíněná adsorpce a koncentrace organických látek na povrchu různých hornin. Tyto povrchy mohly vykazovat nejen selektivní adsorpční vlastnosti, ale i katalytické účinky.

V podmínkách anorganické katalýzy mohly vznikat složitější molekuly a reakční sítě z jednodušších látek, například s využitím pyritů (Wächtershäuser 1990) nebo s účastí thioesterů, podobných acetylkoenzymu A (De Duve 2002).

Takto mohly vznikat reakční sítě obsahující peptidy a proteinoidy (tj. heterogenní molekuly obsahující kromě peptidické vazby i vazby s různými jinými komponentami). Uvedli jsme již, že směsi peptidů často vykazují rozličné katalytické funkce.

☞ V prostředí složitějších reakčních sítí by mohly vzniknout i **neinstruované autokatalytické cykly se zárodky metabolismu (protometabolismu), nezávisle na světě RNA.**

Problémem neinstruovaných autokatalytických cyklů (tedy cyklů bez genetického kódu) je však nestabilita a skutečnost, že postupným rozšiřováním repertoáru aminokyselin by v nich muselo docházet k náhodné eliminaci již vzniklých proteinů.

☞ Podle C. De Duve jsou prebiotické-protometabolické reakce kongruentní (souvztažné) s dnešními metabolickými procesy. Převzetí

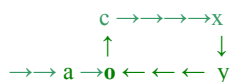
iniciativy nukleovými kyselinami (primárně RNA) bylo konečnou evoluční etapou. Prekursory RNA vznikaly v prostředí autokatalytických cyklů, ještě před nástupem světa RNA, jako vedlejší produkty protometabolismu a posléze i jako jeho funkční součást. Svědectvím o tomto spojení mohou být nukleotidové kofaktory, zachované v dnešních metabolických reakcích - například nukleosid trifosfáty ATP, UTP, CTP, GTP. (de Duve 1991; de Duve 2002).

Připusťme tedy, že *emergence* (tj. neočekávané „vynoření se“) replikátorů souvisela s aktivitou různých typů reakčních cyklů.

Již prostá heterokatalýza je cyklem, v němž ze substrátu **x** působením katalyzátoru **E** vzniká produkt **y** (L. Michaelis, M. Menten):



V určitých podmínkách může vzniknout sled reakcí v němž konečný produkt se vrátí jako substrát a uzavře tak reakční smyčku. Např. v Krebsově cyklu se vždy regeneruje molekula kyseliny oxaloctové, znovu reagující s acetylkoenzymem A za vzniku molekuly kyseliny citronové (ta se v cyklu postupně transformuje za vzniku CO<sub>2</sub> a ATP):



[a, acetylkoenzym A; o, oxaloctová kyselina; c, kyselina citronová]

V cyklech tohoto typu se udržuje dynamická rovnováha (stacionární stav) a počet molekul jednotlivých složek (teoreticky) zůstává v tomto stavu neměnný. „Otáčky“ Krebsova cyklu ovšem závisejí na působení proteinového „hardware“, deseti „vnějších“ bílkovinných enzymů, které vznikají jinde na základě informace v příslušných genech (vlastním, interním katalyzátorem cyklu je však oxalacetát).

Stacionární reakční cykly se mohou přeměnit na chemické oscilátory, nebo přejít do stavu vykazujícího samostrukturující vlastnosti, citlivé k vnitřním fluktuacím. Příkladem takového systému může být *reakce Belousova-Žabotinského* (míněná jako model Krebsova cyklu - původně šlo o oxidaci kyseliny citronové bromičnanem sodným za katalýzy Ce<sup>+4</sup> ionty): funguje jako cyklický disipativní systém, v němž *dochází k makroskopickému narušení homogenity reakčního prostoru* a vzniku periodických oscilací. V současných laboratorních verzích této reakce je konzumována kyselina malonová za katalýzy ionty Fe<sup>3+</sup>; ty přitom přecházejí v redukovanou formu, Fe<sup>2+</sup>; ionty Fe<sup>2+</sup> se zase oxidují zpět (ve sledu reakcí, vycházejících z bromičnanu, bromidu a kyseliny malonové).

*Makroskopické struktury*, vznikající v průběhu reakce B-Ž, lze sledovat díky změnám barvy redoxního indikátoru feroínu (což je fenantrolínový komplex Fe<sup>2+</sup>): od červené pro Fe<sup>2+</sup> k modré pro Fe<sup>3+</sup>. V důsledku změn koncentrací reaktantů a různých *fluktuací* v reakční směsi se oscilace rozpadají v náhodné proměnlivé struktury. Mechanismus této reakce a další podobné reakce jsou popsány Treindlem (Treindl 1987).

Na rozdíl od předchozích mohou existovat reakce, v nichž probíhá *zmnožení některé z komponent*, tj. reakce typu: **X+Y → 2X + Z**. Takto *dochází k reprodukci X*; Tyto reakce nazýváme *autokatalytickými*. Jsou s to vytvářet zpětnovazebné smyčky,



☞ Vrcholnou etapou vývoje autokatalytických cyklů jsou Eigenovy *hypercykly*, které se mohou reprodukovat a *evolvovat replikativně*: obsahují dvě kooperující složky:  
 -*genetickou složku*: templáty, vzájemně provázané replikátory typu RNA,  
 -*fenotypovou složku*: replikázy; ribozymy, peptidy, proteiny;  
 Díky vzájemným interakcím mezi replikázami a templáty se může uzavřít autokatalytická smyčka.

1. Východiskem je vznik prvního členu:

$R_1 \rightarrow k_1 \rightarrow [R_1 \leftrightarrow k_1] \Leftrightarrow \textcircled{1}$ ;

$R_1$  je replikativní složka; ve světě RNA je to templátová RNA

$k_1$  je nová složka, katalyzátor replikace  $R_1$ , produkovaný na základě informace v  $R_1$

2. Vznik nového cyklu v důsledku mutační změny  $\textcircled{1} \Leftrightarrow \textcircled{2}$ :

$[R_1 \leftrightarrow k_1] \rightarrow [R_2 \leftrightarrow k_2] \Leftrightarrow \textcircled{2}$ ;

$\textcircled{1}$  a  $\textcircled{2}$  mohou vytvořit nový útvar, spřažený replikázami,

dvojčlenný hypercyklus  $[\textcircled{1} \cup \textcircled{2}]$ ,  $[R_1 \rightarrow k_1 \rightarrow R_2 \rightarrow k_2 \rightarrow R_1]$ ;

Teoretické předpoklady pro vznik autokatalytických cyklů a selekci hypercyklů předložila bruselská skupina I. Prigogine (Prigogine, Nicolis et al. 1972) a M. Eigen a spolupracovníci (Eigen 1971; Eigen and Schuster 1979).

Hypercykly by již měly schopnost hodnotit selekční výhody, mohly by fixovat mutace, kooperovat a slučovat se, nebo si konkurovat v soutěži o substráty. Splňují podmínky pro darwinovskou evoluci akumulací a selekcí mutací.

Hypercykly by vyřešily dva problémy současně:

i) *vztah nerovnovážných samostrukturujících se chemických systémů*, „chemického prostoru“ (Prigogine and Stengers 1985), ke „genetickému prostoru“ (Eigen 1971).

ii) *odstraňují nebezpečí degradace informačního obsahu replikátorů v primitivních systémech nechráněných reparačními mechanismy*.

Délka replikátoru-genomu a s tím související jeho informační obsah jsou totiž omezeny frekvencí replikačních chyb. Hypercykly umožňují distribuci úhrnné informace do souboru kooperujících složek, jejichž individuální délka může zůstat pod úrovní replikačního šumu.

V následných evolučních etapách by se „dělený genom“ hypercyklů integroval za vzniku modulárního uspořádání, které je charakteristickou vlastností dnešních genomů.

Někteří autoři našli slabinu v koncepci hypercyklů: pokud by se součástí hypercyklů stala parazitická molekula, sobecky využívající hypercyklus pouze pro svou replikaci bez příspěvku celku, hypercyklus by byl přerušen a rychle by zanikl. Eigen však předložil východisko z této situace rozdělením původně homogenního systému na kooperující subsystémy, kompartmenty: hypercykly uzavřené v kompartmentech (váčcích) mohou eliminovat parazity vnitřní selekcí - vytlačení parazita na periferii systému; korektní hypercykly pak zůstanou zachovány v jeho jádře. Toto řešení podtrhuje evoluční význam membránových struktur.

Příkladem systému, na němž lze studovat vlastnosti hypercyklů v reálných podmínkách je bakteriofág Q $\beta$  s jednovláknovým RNA genomem, a jeho hostitel *E. coli* (Eigen 1993).

Metabolizující hypercykly by byly přímou cestou k prvním buňkám. Propast mezi prebiotickou chemií a tou nejjednodušší buňkou je však obrovská. Z této perspektivy se některým skeptikům jeví spontánní vznik živého organismu jako krajně nepravděpodobná, ba zcela ojedinělá událost (Monod 1971).

A přesto se tato událost v pozemských podmínkách uskutečnila poměrně rychle, v rozmezí 200 - 400 milionů let po prvních 500 - 600 milionech let od vzniku Země, kdy byl zemský povrch žhavý a sterilní. Tento poznatek je vskutku ohromující uvážíme-li, že druhý zásadní evoluční krok, vznik jednobuněčných eukaryot, následoval až za dalších 1500 – 1800 milionů let.

Kritický pohled na možnosti ověření existence života mimo náš solární systém a na možnosti komunikace s mimozemskými civilizacemi poskytuje *Scientific American* v červencovém čísle r. 2000.

## Doporučená četba

Evoluci živých forem a vzniku života na Zemi je věnováno zvláštní číslo *Scientific American* (*October 1994*) a články J. Doskočila ve *Vesmíru a Biologických listech* (Doskočil 1987; Doskočil 1989). V českém překladu vyšel „*Pátý zážrak*“ Paula Davise (Davis 2001), populárně napsaná kniha o vztahu pozemského života a vesmíru.

## Literatura

Benner, S. A., A. D. Ellington, et al. (1989). "Modern metabolism as a palimpsest of the RNA world." Proc. Natl. Acad. Sci. USA **86**: 7054-7058.

Bernstein, M. P. and e. al. (1999). "Life's Far-Flung Raw Materials." Scientific American(July 1999): 26-33.

Böhler, C., P. E. Nielsen, et al. (1995). "Template switching between PNA and RNA oligonucleotides." Nature **376**: 578-581.

Bresch, C., V. Niesert, et al. (1980). "Hypercycles, parasites and packages." J. theor. Biol. **85**: 399-405.

Cairns-Smith, A. G. (1985). Seven Clues to the Origin of Life, Cambridge University Press.

Cavalier-Smith, T. (1987). "A symbiosis between genes, catalysts and membranes." Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. **LII**: 805 - 824.

- Darnell, J. E. and W. F. Doolittle (1986). "Speculations on the early course of evolution." Proc. Natl. Acad. Sci. USA **83**: 1271-1275.
- Darnell, J. E., H. Lodish, et al. (1986). Molecular Cell Biology. New York, W. H. Freeman.
- Davis, P. (2001). Pátý Zázrak. Český překlad Praha, Columbus.
- De Duve, C. (1991). Blueprint for a Cell. Burlington, N. C, Neil Patterson.
- De Duve, C. (2002). Life Evolving. Oxford, Oxford University Press.
- Doskočil, J. (1987). "Původ života a informační práh." Vesmír(5): 275-278.
- Doskočil, J. (1989). "Původ života na Zemi." Biologické listy **54**: 19-27.
- Eckland, E. h. and D. P. Bartel (1996). "RNA-catalysed RNA polymerization using nucleoside triphosphates." Nature **382**: 373-376.
- Eigen, M. (1971). Selforganization of Matter and the Evolution of Biological Macromolecules. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag.
- Eigen, M. and P. Schuster (1979). The Hypercycle. A Principle of Natural Self-Organization. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag.
- Eigen, M., P. Schuster, et al. (1981). "The origin of genetic information." Scientific American **April 1981**(4): 78-94
- Eigen, M. (1993). "The origin of genetic information: viruses as models." Gene **135**: 37-47
- Fox, W. S. (1980). "Metabolic microspheres. Origins and Evolution." Naturwissenschaften **67**: 378 - 383.
- Gold, T. (1992). "The deep hot biosphere." Proc. Natl. Acad. Sci. USA **89**: 6045 - 6049.
- Holm, N. G., ed. (1992). Marine hydrothermal systems and the origin of life. Dordrecht, Klüver, Academic.
- Joyce, G. F. (1989). "RNA evolution and the origins of life." Nature **338**: 217 - 223.
- Joyce, G. F. (1992). "Directed molecular evolution." Scientific American **December 1992**: 48-55.
- Joyce, G. F. (1994). "In vitro evolution of nucleic acids." Current Opinion in Structural Biology **4**: 331-336.
- Kaufman, S. A. (1993). The Origins of Order. Self-Organization and Selection in Evolution. Oxford, Oxford University Press.
- Kruger, K., P. J. Grabowski, et al. (1982). "Self-splicing RNA: autoexcission and autocyclization of the ribosomal intervening sequences of Tetrahymena." Cell **31**: 147-157.



- Lee, D. H., K. Severin, et al. (1997). "Emergence of symbiosis in peptide self-replication through a hypercyclic network." Nature **390**: 591 - 594.
- Lehninger, A. L. (1979). Biochemistry. New York.
- Mansy, S. S., J. P. Schrum, et al. (2008). "Template-directed synthesis of a genetic polymer in a model protocell." Nature **454**: 122-126.
- Maynard Smith, J. and E. Szathmáry (1995). The Major Transitions in Evolution. Oxford, New York, Heidelberg, W.H. Freeman.
- Maynard-Smith, J. (1979). "Hypercycles and the origin of life." Nature **280**: 445-446.
- Miller, S. L. and A. Laczano (1995). "The origin of life - did it occur at high temperatures?" J. Mol. Evol. **41**: 689 - 692.
- Mojszis, S. J., G. Arhenius, et al. (1996). "Evidence for life on Earth before 3,8 million yers ago." Nature **384**: 55-59.
- Monod, J. (1971). Chance and Necessity. An Essay on the Natural Philosophy of Modern Biology. New York, Alfred A. Knopf.
- Nelson, K. L., M. Levy, et al. (2000). "Peptide nucleic acids may have been rather than RNA the first genetic molecule." Proc. Natl. Acad. Sci. USA **97**(3869-3871).
- Ohno, S. (1987). "Early genes that were Oligomeric Repeats Generated a Number of Divergent Domains on their Own." Proc. Natl. Acad. Sci. USA **84**: 6486-6490.
- Ohno, S. (1987a). "Evolution from primordial oligomeric repeats to modern coding sequences." J. Mol. Evol. **25**: 325-329.
- Orgel, L. E. (1983). "The origin of life and the evolution of macromolecules." Folia biologica (Praha) **29**: 65-77.
- Orgel, L. E. (1986). "RNA catalysis and the origin of life." J. theor. Biol. **123**: 127-149.
- Orgel, L. E. (1998). "The origin of life - a review of facts and speculations." TIBS December **1998**: 491-495.
- Pace, N. R. and T. L. Marsh (1985). "RNA catalysis and the origin of life." Origins of life **16**: 97-116.
- Prigogine, I., G. Nicolis, et al. (1972). "Thermodynamics of evolution." Physics Today December(38-44).
- Prigogine, I. and I. Stengers (1985). Order out of chaos. London, Flamingo.
- Schrödinger, E. (1992). What is Life? Cambridge, Cambridge University Press.
- Szostak, J. W. (1993). "Evolution ex vivo." Nature **361**: 119-120.
- Szostak, J. W., D. P. Bartel, et al. (2001). "Synthesizing life." Nature **409**: 387-390.

Treindl (1987). "Belousovova-Žabotinského reakcia a chemické oscilácie." *Vesmír* **66**(5): 265- 268.

Wächtershäuser, G. (1990). "Evolution of the first metabolic cycles." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87**: 200 -204.

Wächtershäuser, G. (1988). "Before enzymes and templates: Theory of surface metabolism." *Microbiological reviews* **52**(4): 452-484.

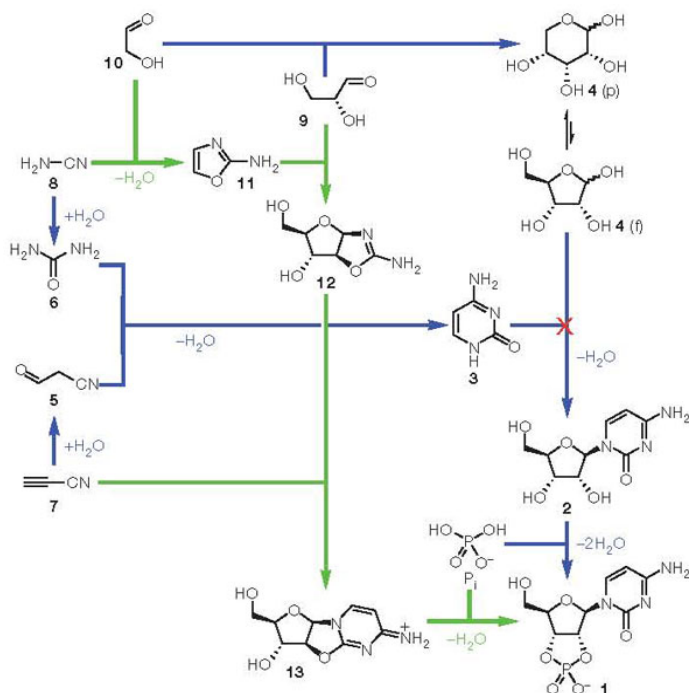
Zaug, A. J. and T. R. Cech (1986). "The intervening sequence RNA of Tetrahymena is an enzyme." *Science* **231**(470-475).

Zubay, G. (1996). *Origins of Life on the Earth and in the Cosmos*. London, Wm. C. Brown Publishers.

## Doplňěk

### Možný spontánní vznik ribonukleotidů v prebiotických podmínkách

John D. Sutherland a spol. The University of Manchester  
*Nature* květen 2009 (13.05).



Kondensace nukleotidů z jednotlivých komponent, báze, ribosy a fosfátu, je energeticky zcela nevýhodná a spontánně neprobíhá, byť báze a ribosa mohou samostatně vznikat. Sutherland experimentálně prokázal možnost vzniku cytidylové a uridylové kyseliny oklikou: Modré šipky ukazují možné reakce nevedoucí k cíli, zelené vedou (zde) ke vzniku cytidinu 2', 3'-fosfátu (1).

Cytosin (3); ribosa (4); glyceraldehyd (10); kyanimid (8); kvanoacetaldehyd (5); kvanoacetylen (7).

## Towards a prebiotic synthesis of RNA

John D. Sutherland

University of Manchester, School of Chemistry,  
Manchester, UK

E-mail: john.d.sutherland@manchester.ac.uk

At some stage in the origin of life, an informational polymer must have arisen by purely chemical means. According to one version of the 'RNA world' hypothesis this polymer was RNA, but attempts to provide experimental support for the prebiotic plausibility of RNA have failed.

Whilst there has been some success demonstrating the polymerisation of activated ribonucleotides, the synthesis of such ribonucleotides has been hugely problematic. Ribose is difficult to form selectively, and the addition of nucleobases is inefficient in the case of purines, and does not occur at all in the case of the canonical pyrimidines.

In this lecture I show that activated pyrimidine ribonucleotides can be formed in a short sequence that bypasses free ribose and the nucleobases, and instead proceeds via arabinose aminooxazoline and anhydronucleoside intermediates.

The starting materials for the synthesis - cyanamide, cyanoacetylene, glycolaldehyde, glyceraldehyde, and inorganic phosphate - are plausible prebiotic feedstock molecules, and the conditions of the synthesis are consistent with potential early Earth geochemical scenarios.

Although *inorganic phosphate* is only incorporated into the nucleotides at a late stage of the sequence, its presence from the start is essential as it *controls three reactions in the earlier stages by acting as a general acid/base catalyst, a nucleophilic catalyst, a pH buffer, and a chemical buffer.*

For prebiotic reaction sequences, our results highlight the importance of working with mixed chemical systems in which reactants for a particular reaction step can also control other steps.