

## Artifizielle Replikationssysteme

Von Siegfried Hoffmann\*

„It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material“ – selten hat etwas die Wissenschaft mehr fasziniert, als die in jenem klassischen Understatement geborene „heilige“ Struktur der DNA von Watson und Crick, aber auch Franklin und Wilkins. Seitens der Chemie aber mischte sich in die Euphorie ein wenig Wehmut und Betroffenheit. Zu sehr hatte man die Proteine geliebt, als daß man den Nucleinsäuren die gebührende Aufmerksamkeit hätte schenken können. Schrödingers „aperiodischer Kristall“, der in seiner bezaubernden Statik zugleich den ganzen Reichtum bislang unerahnter Dynamik offenbarte (Abb. 1), war – mit Miescher und Altmann beginnend – eher die Domäne von Nichtchemikern oder Außenseitern in der Chemie geblieben<sup>[1]</sup>.

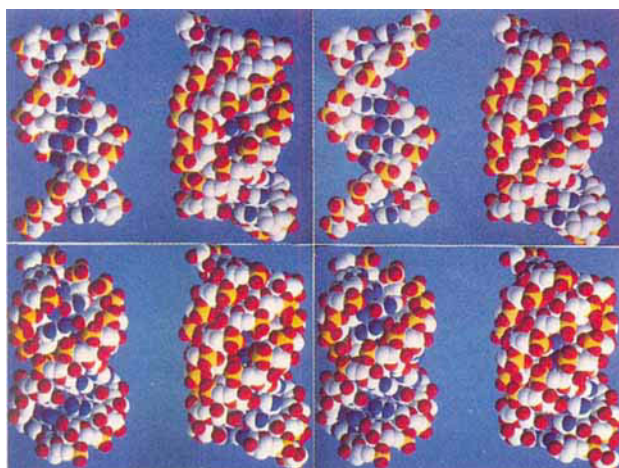


Abb. 1. DNA- und RNA-Duplex- und -Triplex-Systeme (DNA oben, RNA unten, Duplex links, Triplex rechts).

Todd suchte die Antwort der Chemie in einem richtungsweisenden Appell: „The use of one molecule as a template to guide and facilitate the synthesis of another... has not hitherto been attempted in laboratory synthesis, although it seems probable that it is common in living systems. It represents a challenge which must, and surely can, be met by organic chemistry“<sup>[2]</sup>. – Und die große Konzeption schien tragfähig. Bald schon begeisterten Schramm et al.<sup>[3]</sup> mit der „Nichtenzymatischen Synthese von Polysacchariden, Nucleosiden und Nucleinsäuren und der Entstehung selbstvermehrungsfähiger Systeme“. Anhand von Hybridisierungstechniken diagnostiziert, mit Elektronenmikroskopie charakterisiert: da war sie, die erste in vitro gezeugte Nucleinsäure in Gestalt einer Polyadenylsäure – und da war natürlich auch sogleich der erste Versuch einer artifiziellen Matrizenreak-

tion mit der Polykondensation von Uridylsäure an der präorientierenden (A)<sub>n</sub>-Matrix. War das der Durchbruch, der der Chemie den Weg in das Wunderland der Biologie, aber auch den schnellen Zugang zu geordneten makromolekularen Organisationen ihrer eigenen Domänen weisen konnte?

Schramms erregende Ansätze mußten die evolutionär optimierten nativen Vorbildsysteme in die hohen Fehlerraten ihres präbiotischen Beginns zurückstoßen. Rein artifizielle Matrizenreaktionsansätze, die alle Wechselwirkungsmöglichkeiten kovalenter wie nichtkovalenter Art durchspielten, entbehrten selbst dieser ordnenden Bezüge evolutionärer Gestaltung. Der erste große „chemische“ Aufbruch in die Verlockungen von Matrizenreaktionen<sup>[4]</sup> fraß sich in unzähligen Schwierigkeiten fest. Nicht die vielfältig variierten Spielarten chemischer Matrizen mit dem Fernziel des Aufbaus replikationsfähiger Systeme wurden für den wissenschaftlichen Fortschritt tragende Elemente, sondern spielerische Eleganz und die von ihr ausgehende Faszination der nativen Vorbilder stimulierten die zur molekularen Durchdringung biologischer Systeme aufgebrochenen Vorhuten der Chemie und Biologie zu nie für möglich gehaltenen schnellen wissenschaftlichen Durchbrüchen. Es begann das goldene Zeitalter der Molekular-Biologie<sup>[4]</sup>.

In der Nachfolge Oparins und Haldanes gaben Eigen und Kuhn diesem Geschehen die Zeitachse und beschrieben mit der „Information“ auch den Vektor des „Großen Prozesses“<sup>[5]</sup>. Damit löste sich aber auch die früher eher unbewußt erahnte Komplexität bisheriger Matrizenambitionen in eine Vielzahl rivalisierender und stimulierender Problembereiche auf. Selbstreproduktion, Mutation und Metabolismus als Bedingung für Selektion schufen den Kriterienkatalog, anhand dessen Information, Informationsentstehung, -bewertung, -verarbeitung und Optimierung das Evolutionsgeschehen präbiotischer und biotischer Systeme bestimmten.

Im Anschluß an initiale Experimente von Spiegelman versuchten Eigen und Schuster, Joyce und andere, die theoretischen Prämissen in den Laborwirklichkeiten von enzymkatalysierten RNA-Replikations- und Evolutionsexperimenten „lebendig“ werden zu lassen. Arbeitskreise um Orgel bemühten sich dagegen, vielfältige Matrizenbezüge in artifizielle, enzymfreie Nucleinsäuregestaltungen umzusetzen<sup>[5]</sup>. Es war eine späte Rechtfertigung der Mühsal gerade dieser Wege eines „nucleic acids first“, als Altman und Cech – in Bestätigung ursprünglicher Vermutungen von Crick, Orgel und Woese – die RNA auf den Thron einer frühen informativen und funktionellen Omnipotenz erhoben. „A tRNA looks like a nucleic acid doing the job of a protein“, hatte Crick einmal festgestellt. Jetzt vermittelten selbstspeißende RNA-Komplexe, Polymerasewirksamkeiten, Ribozyme und hypothetische RNAsome ungewöhnliche Einblicke in das geno- und (!) phänotypische Komplexverhalten einer einzigen Nucleinsäurespezies<sup>[6]</sup>. Und mit der vermeintlich größeren Durchsichtigkeit dieser „RNA-Welt“ bekamen selbst sie wieder Auftrieb: die einmal so vielversprechenden, inzwischen aber fast schon vergessenen rein chemischen Ansätze,

[\*] Prof. Dr. S. Hoffmann  
Institut für Biochemie der Universität Halle-Wittenberg  
Weinbergweg 16a, O-4050 Halle

die in der „Biod“-Nachfolge Deckers evolutionäre Gedankengänge an klassisch-chemischen Systemen durchzuspielen suchten. Noch einmal – doch tragender und auf höherer Ebene – hat eine Kuhnsche divergente Evolutionsperiode für die unterschiedlichen Matrizenansätze zwischen Molekularbiologie und klassischer Chemie begonnen.

Repräsentativ und beispielgebend für den Variationsreichtum dieses kreativen Aufbruchs mögen drei selbstreplikative Systeme mit ihren unterschiedlichen Abstraktionsebenen eine der dynamischen Wissensperipherien unserer Tage verdeutlichen (Abb. 2–4)<sup>[7–9]</sup>. Alle drei haben sich dem Bemühen verschrieben, in der Aufhellung statischer und dynamischer Prinzipien replikativer Informationssysteme Einsichten sowohl in die mit ihnen beginnenden Übergangsstadien zwischen chemischer und biologischer Evolution wie auch in die artifiziiellen Gestaltungsmöglichkeiten eines chemischen Nachvollzugs zu gewinnen.

Da sind – nach unzähligen Versuchen zur Aufklärung von Matrizenbezügen von Mono- und Oligonucleotiden an den orientierenden und katalysierenden Templaten von Oligo- und Polynucleotiden<sup>[7]</sup> – zunächst zwei selbstreplikative Nucleinsäuremodelle (Abb. 2): ein DNA-analoges Hexame-

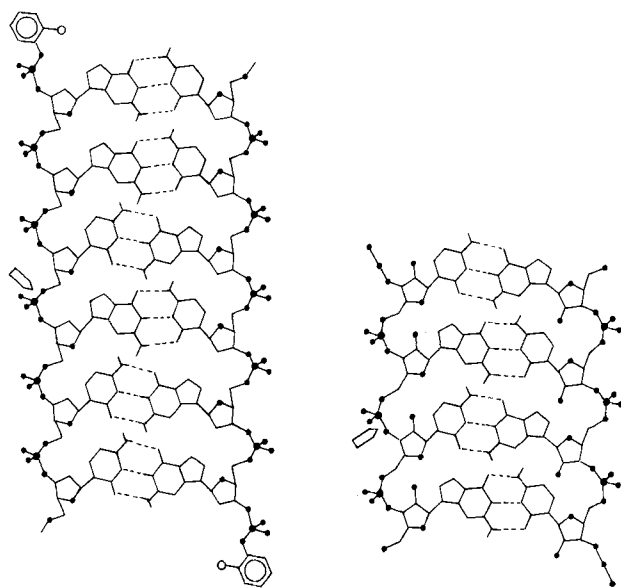


Abb. 2. Selbstreplikative Oligonucleotid-Matrizenysteme mit selbstkomplementären G/C-Sequenzen nach von Kiedrowski et al. (links) bzw. Zielinski und Orgel (rechts); Bindungsknüpfung (Carbodiimidmethodik) durch Pfeil markiert: links: Hexa(3'-desoxyribo)nucleotid-Matrizen mit 3'-5'-Phosphoester [8a] oder 3'-5'-Phosphoamidatbindung [8c] im Ligationsbereich; übrige Zucker 3'-5'-Phosphoester-verknüpft; 5'-ständige Hydroxygruppe Alkyl-, 3'-ständiger Phosphatrest 2-Chlor-1-phenoxy-geschützt. rechts: Tetranucleosidtriphosphoamidat-Matrize mit 3'-Amino-3'-desoxyribosen und 3'-Azido-Modifizierung der 3'-ständigen Zuckergruppierung [8b].

rensystem von von Kiedrowski et al.<sup>[8a, c–f]</sup> und ein RNA-analoger Tetramerenverband aus dem Orgelschen Arbeitskreis<sup>[8b]</sup>. Erstling nach Konzeption und Durchführung, aber auch Leitmotiv in der Detailbehandlung der Probleme zur Wachstumskinetik nahm von Kiedrowskis erster Hexadesoxyribonucleotidduplex<sup>[8a]</sup> Erfolgsmuster späterer selbstreplikativer „Minimalsysteme“ in vielfältiger Weise vorweg (Abb. 3). Mit der Ligation von Oligonucleotiden nutzte er deren höhere Kooperativität für eine verbesserte Stabilität von Matrizeduplex und ternärem Bildungskomplex. Die

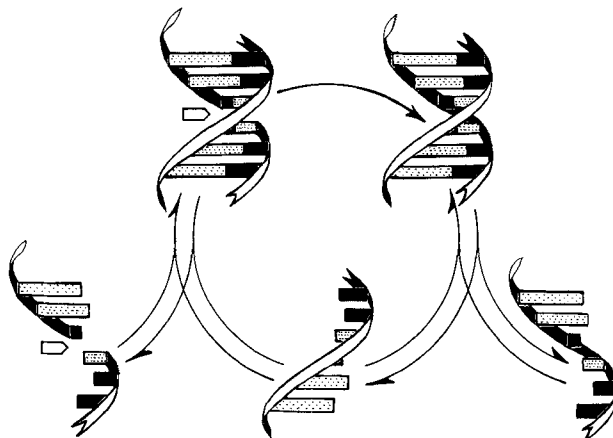


Abb. 3. Selbstreplikationsschema einer autokatalytischen Matrizensynthese, modifiziert nach [8f].

Wahl eines palindromen Systems reduzierte die Komplexität biologischer Replikationsansätze auf die vereinfachende kinetische Verfolgung seiner identischen, da selbstkomplementären Matrizenbestandteile und gewann im Nachweis autokatalytischen Systemverhaltens den direkten Beweis für Selbstreplikation. Am Hexadesoxynucleotidduplex wurde – wenig später vom Zielinski-Orgelschen System bestätigt<sup>[8b]</sup> und schließlich noch vom Rebekschen Dimerenverband verifiziert<sup>[9, 8d–f]</sup> – das überraschende Quadratwurzelgesetz der Matrizenwachstumskinetiken mit im Idealfall parabolischen Verlaufsformen abgeleitet und als autokatalytisches Systemverhalten selbstreplikativer Oligonucleotidverbände unter isothermen Bedingungen erkannt. Spätere funktionelle und damit reaktive Verfeinerungen überwandten die im ersten Ansatz<sup>[8a]</sup> verbliebenen Schwierigkeiten einer zu starken Überdeckung des autokatalytischen Reaktionskanals durch die nichtinstruierte Spontansynthese. Ein unter Phosphoamidatverknüpfung der beiden Trimerenblöcke aufgebautes Hexamerensystem zeigt sigmoide Wachstumstypen und besticht durch außergewöhnliche „autokatalytische Effizienz“<sup>[8e, f]</sup>.

Die Autokatalysenmuster hinsichtlich parabolischer und exponentieller Verlaufsformen sind inzwischen aus den thermodynamischen und kinetischen Daten der Matrizenpartner und ihrer Reaktivmuster ableitbar. Die Befunde tangieren unmittelbar Schlußfolgerungen Eigenscher Evolutionsexperimente hinsichtlich der Entscheidungskriterien von Mutantenselektion und -Koexistenz und bieten darüber hinaus mit „autokatalytischen Kooperationen“ zwischen kompetitiven Spezies<sup>[8, 9]</sup> völlig neue Sichten. Vorgelagert den „enzymvermittelten“ Evolutionsexperimenten mit RNA- und DNA-Systemen, werden Grundfragen präbiotischer Verhaltensmuster erstmals eingehender experimenteller Behandlungen zugänglich. Wenn auf dem Wege zu komplexeren Autokatalysenmustern unter Einbeziehung exponentieller Verlaufsformen von Kiedrowski et al. – außerordentlich treffend – „Erkennungsmodulationen“ als Operationsdefizite bisheriger und Wunschziele zukünftiger selbstreplikativer artifiziieller Nucleinsäuresysteme diagnostizieren, dann dürfte die Evolution auf dem Wege zum nucleoproteinhin System über eine vergleichbare Problemsicht verfügt haben, als sie den in dieser Hinsicht etwas insuffizienten Nucleinsäuren im „unendlichen Spiel“ des Lukrez<sup>[5a]</sup> (Abb. 5) phasen- und domänenregieerfahrene Proteine als ideales, „Erkennungsmodulationen steuerndes Milieu“ schenkte.

Es erscheint nach alledem fast wie eine Verheißung für einen neuerlichen Aufbruch zu den fernen Horizonten artifizieller chemischer Evolutionssysteme, wenn Matrizenwachstums-kinetiken, wie sie von Oligonucleotiden bekannt sind, selbst noch von einem schon drastisch abstrahierten artifiziellen Selbstreplikationssystem aus Rebeks Arbeitskreis befolgt werden (Abb. 4). Der aus Gast-Wirt-Relationen entwickelte

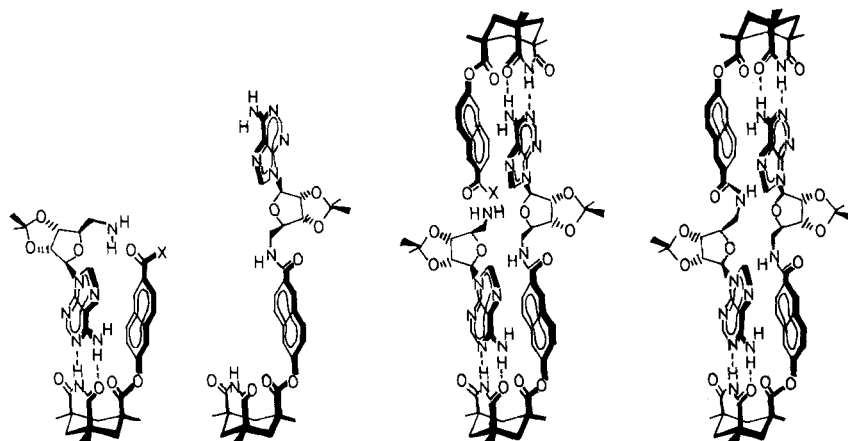


Abb. 4. Selbstreplikatives Matrizen-system nach Re-bek et al. [9]; Acylkomponente der Bindungs-knüp-fung unterschiedlich aktiviert.

Dimerenverband kombiniert Wechselwirkungs- und Erkennungsmöglichkeiten nativer Nucleinsäurematrices mit übergreifenden Biopolymerbezügen der in die Matrizenreaktionen involvierten Säureamidbindungsknüp-fung<sup>[9]</sup>. Es erinnert ein wenig auch an den Beginn der frühen Tage, wenn Rebek et al., die inzwischen schon mit „chemischen“ Mutationen Konkurrenz und Selektionsverhalten ihrer selbstreplizierenden Spezies zu stimulieren suchen, als eines ihrer Nahziele die artifizielle Peptidsynthese an einer Nucleinsäurematrix avisieren. Lange bevor Computersimulationen Protein- $\beta$ -Faltblätter in die kleinen bzw. flachen Furchen von DNA- und RNA-Duplexen schmiegt und damit mögliche frühe Stadien der Nucleation des nucleoproteinischen Systems mit wechselweisen Polymerasefähigkeiten der beiden großen Partnerstrukturen modellierten<sup>[5i-k]</sup>, hatte Todd bereits – zusammen mit seiner „template“-Vision – als eine der „perspectives in organic chemistry“ einen Vorschlag für ein solches System unterbreitet: die Aminosäurebausteine der zu knüpfenden Peptidkette sowohl in herkömmlichen „gemischten Anhydridbindungen“ an den Nucleinsäurephosphaten aktiviert wie auch durch die orientierende Matrixe in geeigneter Weise stereoelektronisch lokalisiert – eine frühe Evolutionssicht menschlicher Rationalität<sup>[2]</sup>, uneingedenk tatsächlicher biologischer Komplexität.

Gerade diese Komplexität aber bedeutet für die heutige Chemie Provokation und Anreiz, Abschreckung und Verführung, Haßliebe und Schicksal zugleich. Noch bleiben die hier vorgestellten Systeme hinsichtlich ihrer Informationsgehalte deklassierend weit selbst hinter primitiven Lebensformen wie etwa RNA-Viren zurück. Noch sind die Beschreibungsmöglichkeiten natürlichen Selektionsverhaltens nach Quasispezies-Verteilungen in den extremen Multidimensionalitäten von Sequenzräumen für sie bestenfalls eine sehr ferne Utopie. Doch unabhängig von den jeweiligen chemischen Prägungen lassen Grundmuster autokatalytischer Aktivitäten die ursprüngliche Imagination jener schon „ge-

danklich reduplikativen“ DNA-Doppelhelix nochmals zum Ausgangspunkt hoffnungsvoller Erwartungen werden. Mit den frühen Primitivitäten, aber auch dem inhärenten potentiellen Entwicklungsreichtum ihrer „selbstreplikativen Minimalmodelle“ stellt sich die Chemie im wohl entscheidendsten Bereich evolutionärer Prozeßgestaltungen der biologischen Komplexität und gewinnt in dieser Begegnung neue Qualität.

In bunter Vielfalt erspielen Kuhnsche Divergenzen immer neue Matrizen- und Replikationsvarianten<sup>[10]</sup> und entwickeln aus eben dieser Breite in sich anbahnenden Konvergenzen beeindruckende Tiefe. Elitäre Nucleinsäuretemplate werden von anscheinend simplifizierten Amidinium-Carboxylat-Matrizen begleitet<sup>[8f, 10a]</sup>. Doch im Versuch höchstmöglicher Vereinfachung generalisierender Prinzipien werden verblüffenderweise erstrebte Wunschmuster zugänglich. Die komplexe Protein-Nucleinsäure-Wechselwirkungen in ihren molekularen Erkennungen komprimierenden Systeme zeigen sich für Erkennungsmodulationen empfänglich und bescheeren ihren Bearbeitern inzwischen auch exponentielle Wachstumskinetiken. Detailspekte, wie die Koordinationsmöglichkeiten nativer Nucleinsäureverbände, verselbständigen sich in Helicaten, die in ihren Strukturen Bezüge unseres Lebensprozesses zu seinen Urmatrices widerspiegeln. Matrizenstudien an Triplexsystemen (vgl. auch Abb. 1) modellieren mögliche Regulationsstrategien nativer Nucleinsäureorganisationen und schlagen gleichzeitig Brücken zu hystere-tischen Basismechanismen der Informationsverarbeitung in höher kondensierten Systemen.

Die Wege der Chemie – von der chemischen Verbindung zum chemischen System, von der Molekularität zur Supramolekularität, von der Statik zur Dynamik – vereinen sich in den Asymmetrien und Nichtlinearitäten der „Life Sciences“<sup>[11]</sup> mit den Raum-Zeit-Kohärenzen von Phasen- und Domänenregionen der Physik zu Prozeßgestaltungen, die sich gerade in ihrer Dynamik stabilisieren. Begonnen mit den Vorspielen (Abb. 5) zu den ungewußten Intimitäten der Nucleation des nucleoproteinischen Systems bis hin in seine heutigen komplexen evolutionären Prägungen, kann sicherlich nur die in-etwa adäquate Komplexität der wissenschaftlichen Ansätze eine zureichende Simulationspotenz für eine Annäherung an den „Großen Prozeß“ aufbauen.

Und schließlich ist da noch die „Evolution“ eines individuellen wissenschaftlichen Lebensweges<sup>[12]</sup>, der in der Er-

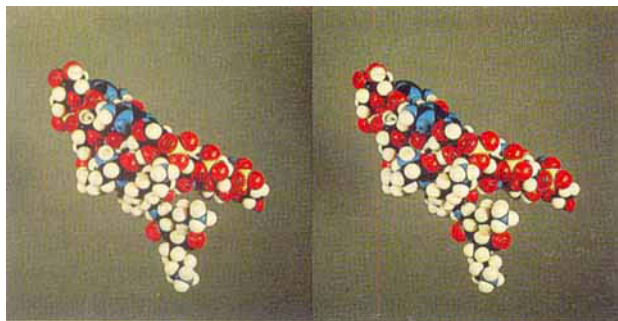


Abb. 5. Quacumque inter se possent congressa creare – Lucretius [5a]. (Übersetzung: Was sie nur immer vermöchten durch ihre Verbindungen zu schaffen.)

kundung früher chemischer Voraussetzungen, in der Erschließung präbiotischer Ligandsysteme, in der Vertiefung in die Ordnungsstrukturen „anorganischer“ Matrizenbezüge und der endlichen Freisetzung ihres Gestaltungs- und Informationsreichtums in die Ordnungs-Unordnungs-Dialektiken unseres heutigen nucleoproteinhaltigen Systems zugleich entscheidende Entwicklungsstadien des „Großen Prozesses“ nachlebt. Gegenwärtig vollzieht sich gerade unter Verwendung von Hexosegrundstrukturen – eigentlich Erfolgsmolekülen der Evolution – und wieder im Bereich replikativer Nucleinsäuresysteme ein vielleicht vergessenes, vielleicht noch nie erprobtes „Evolutionsgeschehen“.

Doch dies ist wieder eine ganz neue Geschichte – und ist ein neues großes Spiel.

- [1] Wege zur replikativen Doppelhelix: a) F. Miescher, „Über die chemische Zusammensetzung der Eizellen“, *Hoppe-Seyler's med. Untersuchungen*, 1871; F. Miescher, *Die histochemischen und physiologischen Arbeiten* (Hrsg.: F. C. W. Vogel), Leipzig, 1897; b) R. Altmann, *Arch. Anat. Phys. Phys. Abt.* 1889; R. Altmann, *Die Elementarorganismen*, Veit, Leipzig, 1890; c) E. Schrödinger, *What is life?*, Cambridge Univ. Press, New York, 1944; d) J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* 1953, 171, 737; e) F. H. C. Crick, J. D. Watson, *Proc. R. Soc. London [Ser. A]* 1954, 223, 80.
- [2] A. Todd in *Perspectives in Organic Chemistry* (Hrsg.: A. Todd), Interscience, New York, 1956, S. 245.
- [3] G. Schramm, H. Grötsch, W. Pollmann, *Angew. Chem.* 1962, 74, 53; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1962, 1, 1.
- [4] Zur Matrizenproblematik: a) W. Kern, H. Kämmerer, *Chem. Ztg.* 1967, 91, 73; b) H. Kämmerer, *ibid.* 1972, 96, 7; c) J. H. Winter, *Angew. Chem.* 1966, 78, 887; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1966, 5, 862; d) S. Hoffmann, *Molekulare Matrizen (I Evolution, II Proteine, III Nucleinsäuren, IV Membranen)*, Akademie-Verlag, Berlin, 1978; *Z. Chem.* 1979, 19, 241.
- [5] Evolutionssichten: a) T. Lucretius Carus, *De rerum natura*, Weidmann, Leipzig, 1795; b) A. I. Oparin, *The Origin of Life on Earth*, Academic Press, New York, 1957; *Origin of Life*, Moskau, 1924; c) J. B. S. Haldane, *The Cause of Evolution*, Longman, New York, 1932; d) M. Eigen, *Naturwissenschaften* 1971, 58, 465; *Stufen zum Leben*, Piper, München, 1987; *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 1987, LII, 307; *Chem. Scr.* 1986, 26, B. 13; *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 1985, 89, 658; M. Eigen, P. Schuster, *Naturwissenschaften* 1977, 64, 541; *ibid.* 1978, 65, 7; e) P. Schuster, *Physica* 1986, 22D, 100; *Chem. Scr.* 1986, 26B, 27; in *Darwin Today* (Hrsg.: E. Geissler, W. Scheler), Akademie-Verlag, Berlin, 1983, S. 151; f) H. Kuhn, *Angew. Chem.* 1972, 84, 838; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1972,

- 11, 798; in *Darwin Today* (vgl. e), S. 271; g) G. F. Joyce, *Nature* 1989, 338, 217; *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 1987, LII, 41; h) L. E. Orgel, *ibid.* 9; *J. Theor. Biol.* 1986, 123, 127; *Folia Biol. (Praha)* 1983, 29, 65; i) C. W. Carter, J. Kraut, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1974, 71, 283; k) G. M. Church, J. L. Sussman, S.-H. Kim, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1977, 74, 1458; l) P. Decker, *Orig. Life* 1975, 6, 211; *Angew. Chem. Nachr. Chem. Tech.* 1975, 23, 165; *J. Mol. Evol.* 1974, 4, 49; m) S. Hoffmann in *Darwin Today* (vgl. e), S. 193; vgl. [4d].
- [6] Zur „RNA-Welt“: a) S. Altman, *Angew. Chem.* 1990, 102, 735; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1990, 29, 707; b) T. R. Cech, *ibid.* 745 bzw. 716; vgl. auch [5d-i].
- [7] a) L. E. Orgel, R. Lohrmann, *Acc. Chem. Res.* 1974, 7, 368; R. Lohrmann, L. E. Orgel, *J. Mol. Biol.* 1980, 142, 555; T. Inoue, L. E. Orgel, *Science* 1983, 219, 859; T. Inoue, G. F. Joyce, K. Grzeskowiak, L. E. Orgel, J. M. Brown, C. B. Reese, *J. Mol. Biol.* 1984, 178, 669; C. B. Chen, T. Inoue, L. E. Orgel, *ibid.* 1985, 181, 271; A. W. Schwartz, L. E. Orgel, *Science* 1985, 228, 585; O. L. Acevedo, L. E. Orgel, *Nature* 1986, 321, 790; S. L. Miller, L. E. Orgel, *The Origins of Life on Earth*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, N.Y., USA, 1974; vgl. auch [5h]; b) R. Naylor, P. T. Gilham, *Biochemistry* 1966, 5, 2723. Neueste Übersicht: L. E. Orgel, *Nature* 1992, 358, 203.
- [8] a) G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* 1986, 93, 932; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 932; b) W. S. Zielinski, L. E. Orgel, *Nature* 1987, 327, 346; c) G. von Kiedrowski, B. Wlotzka, J. Helbing, *Angew. Chem.* 1989, 102, 1259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1989, 28, 1235; d) G. von Kiedrowski in *40 Jahre Fonds der Chemischen Industrie, 1950–1990*, VCI-Verlag, Frankfurt, 1990; e) G. von Kiedrowski, B. Wlotzka, J. Helbing, M. Matzen, S. Jordan, *Angew. Chem.* 1991, 103, 456, 1066; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 423; 892; f) G. von Kiedrowski, J. Helbing, B. Wlotzka, S. Jordan, M. Mathen, T. Achilles, D. Sievers, A. Terfort, B. C. Kahrs, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 1992, 40, 578; vgl. auch [10a].
- [9] T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 1249; J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* 1990, 102, 261; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1990, 29, 245; J. S. Nowick, Q. Feng, T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 8831; V. Rotello, J.-I. Hong, J. Rebek, Jr., *ibid.* 1991, 113, 9422; J.-I. Hong, Q. Feng, V. Rotello, J. Rebek, Jr., *Science* 1992, 255, 849. Neueste Arbeiten: Q. Feng, T. K. Park, J. Rebek, Jr., *ibid.* 1992, 256, 1179; T. K. Park, Q. Feng, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 4529.
- [10] Zur „Kuhnschen Divergenz“ der Matrizenysteme: a) Amidinium-Carboxylat-Matrizen: A. Terfort, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* 1992, 104, 626; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1992, 31, vgl. auch [8f]; b) Helicate: J.-M. Lehn, A. Rigault, *Angew. Chem.* 1988, 100, 1121; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1988, 27, 1059; W. Zarges, J. Hall, J.-M. Lehn, C. Bolm, *Helv. Chim. Acta* 1991, 74, 1843; A. F. Williams, C. Piguet, G. Bernardinelli, *Angew. Chem.* 1991, 103, 1530; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 1490; E. C. Constable, *ibid.* 1991, 103, 1482 bzw. 1991, 30, 1450; c) Triplexe: K. J. Luebke, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8733; zu Triplexen in Verbindung mit molekularen Hysterese vgl.: E. Neumann, A. Katchalsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1972, 69, 993; A. Katchalsky, E. Neumann, *Int. J. Neurosci.* 1972, 3, 175; E. Neumann, *Angew. Chem.* 1973, 85, 430; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1973, 12, 356; W. Guschlbauer, *Encycl. Polymer Sci. Eng.* 1988, 12, 699; in *Dynamic Aspects of Conformational Changes in Biological Macromolecules* (Hrsg.: C. Sadron), Reidel, Dordrecht, Holland, 1973; S. Hoffmann, W. Witkowski in *Mesomorphic Order in Polymers and Polymerization in Liquid Crystalline Media* (Hrsg.: A. Blumstein), *Am. Chem. Soc. Symp.-Ser.* 1978, 74, 178.
- [11] „Life sciences“-Betrachtungen: a) vgl. [12]; b) H. Ringsdorf, B. Schlarb, J. Venzmer, *Angew. Chem.* 1988, 100, 117; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1988, 27, 113; M. Ahlers, W. Müller, A. Reichert, H. Ringsdorf, H. Venzmer, *ibid.* 1990, 102, 1310 bzw. 1990, 29, 1269; c) J.-M. Lehn, *ibid.* 1988, 100, 91 bzw. 1988, 27, 89; *ibid.* 1990, 102, 1347 bzw. 1990, 29, 1304; *Science* 1985, 227, 849; d) D. Seebach, *Angew. Chem.* 1990, 102, 1363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1990, 29, 1320; e) H. Frauenfelder, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1987, 504, 151; in *Structure and Dynamics of Nucleic Acids, Proteins and Membranes* (Hrsg.: E. Clementi, S. Chin), Plenum, New York, 1986, S. 169; f) S. Hoffmann in *Chirality – From Weak Bosons to the  $\alpha$ -Helix* (Hrsg.: R. Janoschek), Springer, Berlin, 1991, S. 205.
- [12] A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 1988, 100, 5; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1988, 27, 5; *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 1991, 39, 795; *Nova Acta Leopold.* 1992, NF 67/281, 201; A. Eschenmoser, M. Dobler, *Helv. Chim. Acta* 1992, 75, 218; vgl. auch: G. Quinkert, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 1991, 39, 788.