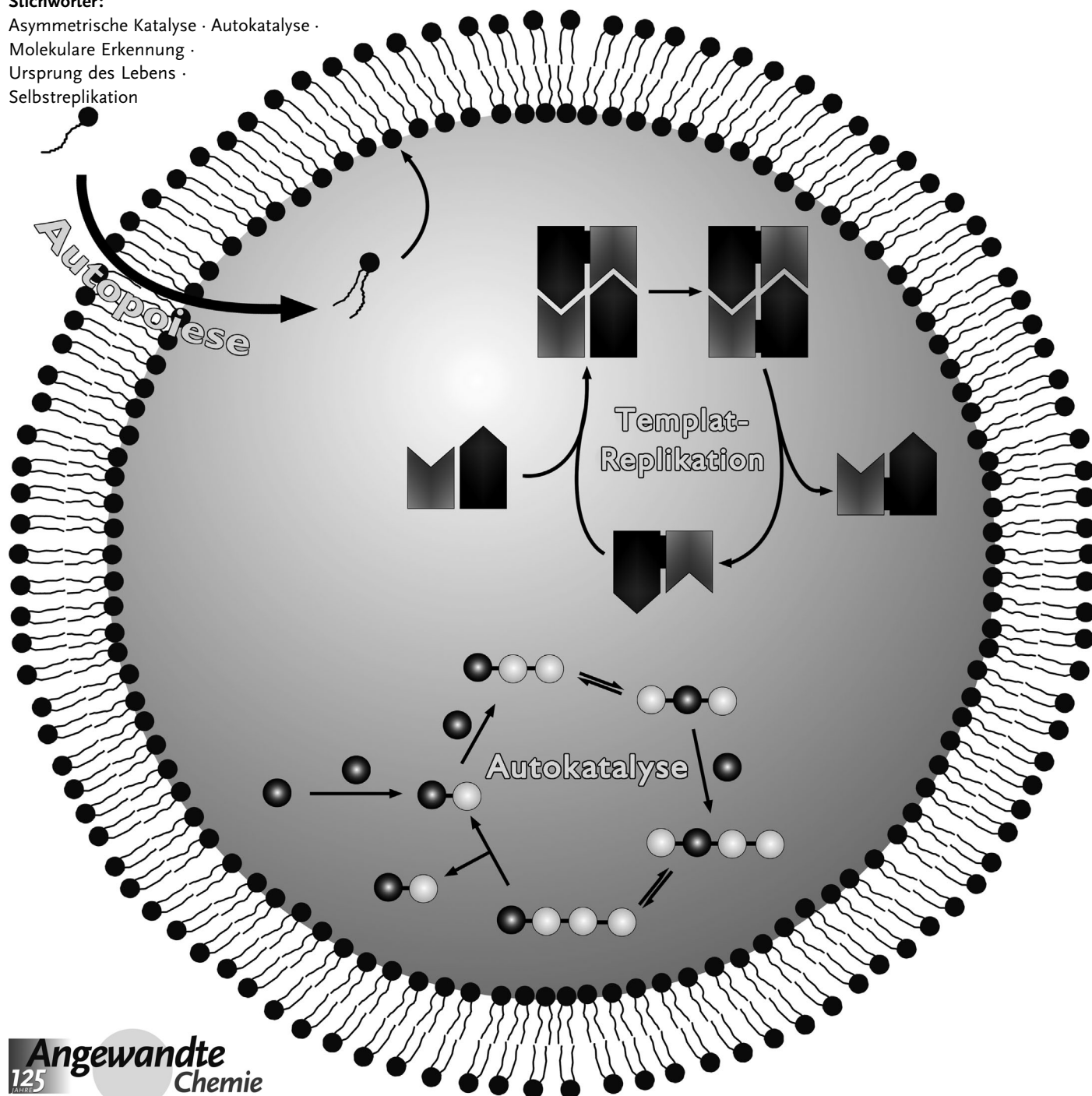


Mechanismen der Autokatalyse

Andrew J. Bissette und Stephen P. Fletcher*

Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · Autokatalyse ·
Molekulare Erkennung ·
Ursprung des Lebens ·
Selbstreplikation



Selbstreplikation ist ein fundamentales Konzept. Die Vorstellung von einer Entität, die in wiederholender Weise mehr von sich selbst erzeugen kann, hat die Phantasie vieler Denker von Neumann bis Vonnegut angeregt. Über die Wissenschaft und Science-Fiction hinaus hat das Konzept der Autokatalyse auch in die Ökonomie und Sprachtheorie Eingang gefunden – und es hat Ängste wie etwa vor „gray goo“ (graue Schmiere) geschürt. Die Autokatalyse ist von zentraler Bedeutung für die Ausbreitung des Lebens und bildet die Grundlage vieler anderer biologischer Prozesse, einschließlich des modernen Konzepts der Evolution. Organismen können als unvollkommene „Selbstreplikatoren“ betrachtet werden, die nah verwandte Spezies erzeugen und auf diese Weise Auslese und Evolution ermöglichen. Folglich führt jegliche Betrachtung der Selbstreplikation zu einer der tiefgreifendsten Fragen überhaupt: Was ist Leben? Selbstreplizierende Minimalsysteme wurden mit dem Ziel untersucht, die zugrundeliegenden Prinzipien lebender Systemen zu begreifen, um damit unsere Konzepte der biologischen Fitness und chemischen Stabilität, der Selbstorganisation und Emergenz weiterzuentwickeln und letztendlich herausfinden zu können, wie aus Chemie Biologie werden konnte.

Aus dem Inhalt

1. Einführung	13035
2. Beispiele von Autokatalysen	13037
3. Templatbasierte Replikation	13038
4. Physikalische Reproduktion	13050
5. Asymmetrische Autokatalyse	13056
6. Zusammenfassung und Ausblick	13058

1. Einführung

Das Konzept der Selbstreplikation hat in verschiedenster Ausprägung die Wissenschaft, Philosophie und Literatur angeregt und sogar Ängste eingebläst.^[1–5] Autokatalytische chemische Reaktionen werden seit mehr als einem Jahrhundert untersucht,^[6] und es ist weithin anerkannt, dass sie bei der Entstehung des Lebens eine Schlüsselrolle gespielt haben müssen.^[7] Untersuchungen der Ursprünge des Lebens beeinflussen wiederum die synthetische Biologie und die Definition des Lebens selbst. Die Hypothese von der RNA-Welt ist ein klassisches Beispiel für ein Szenario der Entstehung des Lebens, in dem die Autokatalyse eine zentrale Rolle spielt.^[8] Das Szenario „Replikatoren zuerst“ postuliert, dass präbiotische chemische Prozesse autokatalytisch wirkende RNA-Oligomere erzeugt haben. Diese erzeugten durch unvollkommene Replikation eine Population eng verwandter Oligomere, wodurch eine „unnatürliche Auslese“^[9] ermöglicht wurde, die auf die Population einwirkte. Dies führte zur Evolution^[10] und dann wahrscheinlich zu Leben, wie wir es kennen.

Als eine Alternative zu ihrer Rolle im „Replikatoren zuerst“-Szenario wurden autokatalytische Prozesse als Quelle präbiotischer „Bausteine“, als Ursache der biologischen Homochiralität und als eine Art präbiotischer Stoffwechsel vorgeschlagen.^[11] Szathmáry hat postuliert, dass die Evolution autokatalytischer Reaktionsnetzwerke polymerbasierten Replikatoren vorausging.^[7] Umgekehrt schlug Pross vor, dass der präbiotische „Stoffwechsel“ aus den „Replikatoren zuerst“-Szenarien hervorgegangen ist.^[12]

1.1. Thematischer Rahmen

Wir geben hier einen Überblick über chemische Systeme, die zur Autokatalyse imstande sind, und unterteilen sie nach ihrem Mechanismus. Der Reaktionsmechanismus ist von zentraler Bedeutung, um den Geltungsbereich, die Grenzen und Anwendungen dieser Systeme verstehen zu können, sowie um die zugrundeliegenden Prinzipien der Autokatalyse im Labor und in der Natur aufzuklären. Die Chemie reicht von einfachen bis hochkomplizierten Reaktionen, von der säurekatalysierten Esterhydrolyse (Abschnitt 2) bis hin zu komplexen Netzwerken selbstreplizierender Peptide (Abschnitt 3.3). Trotz der Vielfalt der Chemie und Mechanismen haben viele dieser Reaktionen allgemeine Prinzipien gemeinsam. Wir hoffen, dass unsere Ausführungen eine nützliche Quelle bereitstellen und Einblicke in die Entwicklung von Systemen gewähren, die nach diesen oder neuen Mechanismen funktionieren.

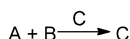
Wir unterscheiden in diesem Aufsatz Systeme, die nach einem Templatmechanismus funktionieren und solchen, die über weniger gut definierte physikalische Prozesse ablaufen. Der Spezialfall der absoluten asymmetrischen Autokatalyse wird gesondert behandelt. Besondere Beachtung finden präbiotisch relevante Prozesse. Obwohl viele erstaunliche Systeme auf Enzymbasis bekannt sind, wie das Reaktionsnetzwerk der Ribozyme, über das Vaidya et al. kürzlich berich-

[*] A. J. Bissette, Dr. S. P. Fletcher
Chemistry Research Laboratory, University of Oxford
12 Mansfield Rd., Oxford, OX1 3TA (UK)
E-Mail: stephen.fletcher@chem.ox.ac.uk
Homepage: <http://fletcher.chem.ox.ac.uk>

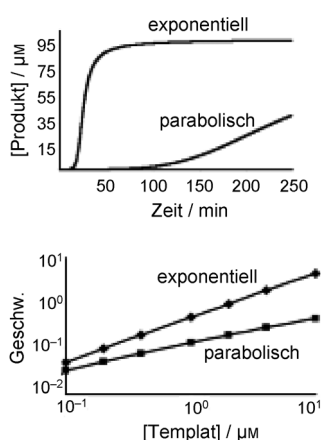
teten,^[13] werden wir diese hier nicht erörtern und verweisen den Leser auf den Übersichtsartikel von Meyer et al.^[14]

1.2. Definitionen

Eine autokatalytische Reaktion ist eine Reaktion, in der das Produkt als Katalysator für seine eigene Bildung wirkt (Schema 1). Die Existenz einer Autokatalyse wird gewöhnlich auf zweierlei Weise nachgewiesen (Schema 2): durch das



Schema 1. Allgemeine autokatalytische Reaktion. Verbindung C katalysiert eine chemische Reaktion, in der ein zweites Molekül C gebildet wird.



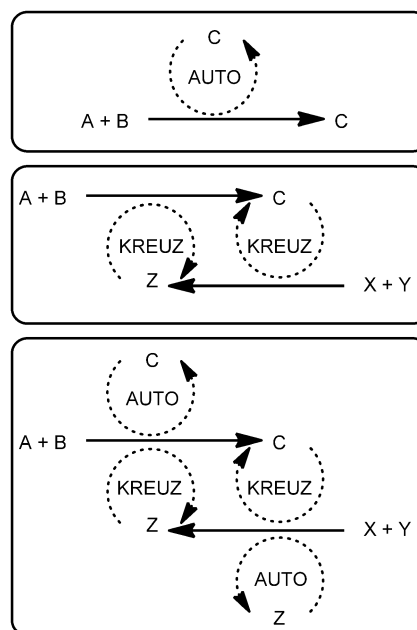
Schema 2. Kinetische Signaturen der Autokatalyse. Oben: Exponentielle und parabolische Wachstumskurve. Unten: Reaktionsgeschwindigkeit ist proportional zur Ausgangskonzentration des Produkts. Aus Lit. [11].

Vorliegen einer exponentiellen Produkt/Zeit-Kurve und durch eine positive Korrelation zwischen der Ausgangskonzentration des Produkts und der Reaktionsgeschwindigkeit. Beide Effekte treten auf, weil die Reaktionsgeschwindigkeit proportional zur Konzentration des Produkts ist. Oft ist die autokatalytische Effizienz begrenzt, und es wird keine vollständig exponentielle, sondern nur eine parabolische Wachs-

tumskurve verzeichnet. Nur bei äußerst ineffizienten Systemen ist mit einem linearen Wachstum zu rechnen.

In diesem Aufsatz verwenden wir den Begriff „exponentiell“, wenn wir uns auf sehr effiziente Systeme beziehen, und den Begriff „parabolisch“, wenn wir uns auf Systeme mit begrenzter Effizienz beziehen. Wo Unklarheit besteht, gebrauchen wir den Begriff „sigmoidal“. Wir meinen das qualitativ, da sowohl die exponentielle als auch die parabolische Kurve ein S-förmiges Profil aufweisen können. Eine genauere Diskussion dieser Begriffe wird in Abschnitt 3 gegeben.

Zusätzlich dazu sind andere verwandte Formen der Katalyse relevant (Schema 3). Bei einer Kreuzkatalyse sind mehrere Spezies beteiligt, die ihre Bildung gegenseitig kataly-



Schema 3. Oben: Autokatalysezyklus; mittig: Zyklus mit wechselseitiger Kreuzkatalyse; unten: Hyperzyklus. Gestrichelte Linien markieren katalytische Zusammenhänge, durchgezogene Linien markieren Synthesereaktionen.

lysieren. Oft ist es eine symmetrische Beziehung, d.h. eine wechselseitige Katalyse, bei der zwei Spezies wechselseitig ihre Bildung katalysieren. Es gibt aber auch den unsymmetrischen Fall, dass eine Spezies die Bildung einer „Konkurrenzspezies“ katalysiert, diese jedoch keine Katalyse ausübt. Eine Spezies, die nur ihre eigene Bildung katalysiert, nicht



Andrew Bissette, geboren in Wigan, England, studierte Chemie an der University of Manchester und promovierte zurzeit am Systems Biology Doctoral Training Centre der University of Oxford unter der Leitung von Dr. Stephen Fletcher. Seine Forschungsschwerpunkte sind selbstreproduzierende Systeme und die Ursprünge des Lebens.

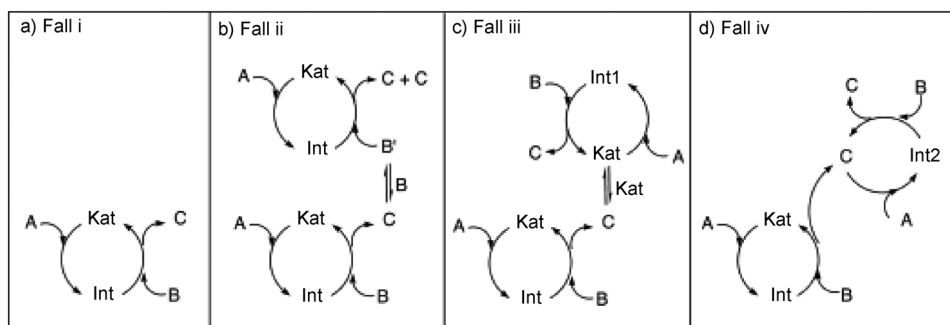


Stephen Fletcher, geboren in Halifax, Kanada, studierte Chemie an der Mount Allison University und promovierte 2005 bei Prof. Derrick Clive an der University of Alberta. Nach Postdoktoraten in Groningen bei Prof. Ben Feringa und in Manchester bei Prof. Jonathan Clayden wechselte er 2009 als EPSRC Career Acceleration Fellow an die University of Oxford. Seine Forschungsinteressen gelten der asymmetrischen Katalyse, den Ursprüngen des Lebens und der dynamischen Stereochemie.

aber die Bildung einer eng verwandten Konkurrenzspezies, wird als „egoistischer“ Autokatalysator bezeichnet. Die Bedeutung der Kreuzkatalyse bei der Entstehung des Lebens wurde unlängst hervorgehoben.^[7,15]

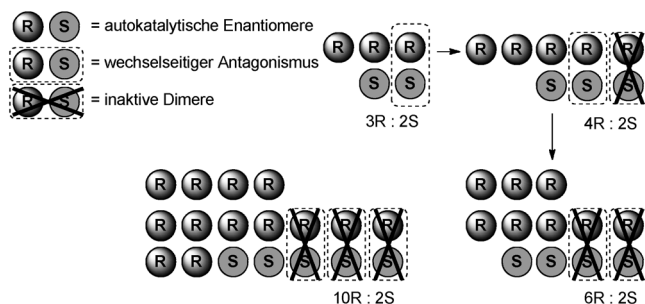
Zwei Autokatalysatoren, die wechselseitig katalytisch sind, bilden einen Hyperzyklus. Eigen und Schuster haben vorgeschlagen, dass Hyperzyklen eine Schlüsselrolle bei der Entstehung des Lebens hatten und dass Überbleibsel der hyperzyklischen Struktur in der modernen Biologie existieren.^[16] Die Stabilität von Hyperzyklen unter präbiotischen Bedingungen ist umstritten.^[17]

Blackmond unterschied zwischen echter Autokatalyse und Autoinduktion (Schema 4). „Autoinduktion“ bezeichnet hier Prozesse, bei denen ein Reaktionsprodukt „die Geschwindigkeit eines kinetisch relevanten Schritts einer Reaktionsfolge beschleunigt, ohne unmittelbar mehr von sich selbst zu erzeugen“.^[18] Nur ein echter Autokatalysezyklus kann unabhängig von sekundären Reaktionszyklen und deren Katalysatoren bestehen. Wir wollen uns hier auf echte autokatalytische Reaktionen konzentrieren.



Schema 4. Klassifizierung von katalytischen und autokatalytischen Reaktionen nach Blackmond: a) einfacher Katalysezyklus; b) einfacher Katalysezyklus plus produktverstärkter Zyklus; c) einfacher Katalysezyklus plus ligandenbeschleunigter Zyklus; d) einfacher Katalysezyklus plus Autokatalysezyklus. Int = katalytisches Intermediat. Aus Lit. [18].

Die Autokatalyse wurde mit dem Ursprung der biologischen Homochiralität in Verbindung gebracht, insbesondere im Frank-Modell (Schema 5),^[19] das einen wechselseitigen Antagonismus zwischen den Enantiomeren eines Autokatalysators postuliert. Wenn jedes Enantiomer autokatalytisch aktiv ist, die heterochiralen Dimere des Autokatalysators aber inaktiv sind, können sehr kleine *ee*-Werte auf einen hohen *ee*-Wert verstärkt werden. Kleine *ee*-Werte könnten



Schema 5. Frank-Mechanismus. Absolute asymmetrische Autokatalyse kann anfänglich kleine *ee*-Werte bis zu optischer Reinheit verstärken. Aus Lit. [21].

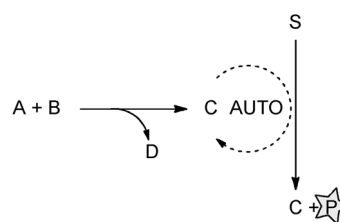
stochastisch oder durch verschiedene physikalische Ursachen entstehen.^[20] Das Frank-Modell wurde von Soai und Mitarbeitern experimentell realisiert (Abschnitt 5.1).

2. Beispiele von Autokatalysen

Die Literatur ist reich an Beispielen von Autokatalysen, auch bei vielen gängigen chemischen Umwandlungen. Wir wollen nicht versuchen, diese umfassend zu behandeln, sondern wollen vielmehr einen Überblick über die Hauptthematiken geben.

Verschiedene Methoden der Signalverstärkung beruhen auf der Autokatalyse (siehe die Übersicht von Scrimin und Prins^[22]). Winzige Mengen eines Analyten erzeugen autokatalytisch wirkende Produkte, die sich unabhängig von der Analytkonzentration vervielfachen. Typischerweise wird ein Fluorophor oder Chromophor mit einem charakteristischen Signal gebildet, das durch den Autokatalysezyklus auf ein messbares Niveau verstärkt wird (Schema 6).

Zersetzungsprozesse sind oft autokatalytisch.^[23] Tatsächlich betreffen einige der frühesten Berichte über Autokatalysen derartige Reaktionen.^[6] Ein bekanntes Beispiel ist die säurekatalysierte Esterhydrolyse,^[24] bei der das Produkt der Hydrolyse selbst eine Säure ist. Autokatalysen wurden mit synthetisch nützlichen Reaktionen in Zusammenhang gebracht, unter anderem mit der Veresterung von Alkoholen und Anhydriden,^[25] der Reduktion von Iminen mit



Schema 6. Signalverstärkung durch Autokatalyse. Winzige Mengen des Analyten A reagieren mit B zu einem Nebenprodukt D und einem autokatalytisch wirkenden Produkt C. Die Umwandlung des Verstärkungsreagens S zu C und dem Fluorophor P oder Chromophor P wird durch C katalysiert, wodurch aus einem einzelnen Analytmolekül ein großes Signal erzeugt wird.

SmI_2 ,^[26] der LDA-vermittelten *ortho*-Lithiierung (LDA = Lithiumdiisopropylamid),^[27] der oxidativen Addition von Arylbromiden an Pd^0 -Komplexe^[28] und der C-H-Aktivierung durch Ru^{II} .^[29]

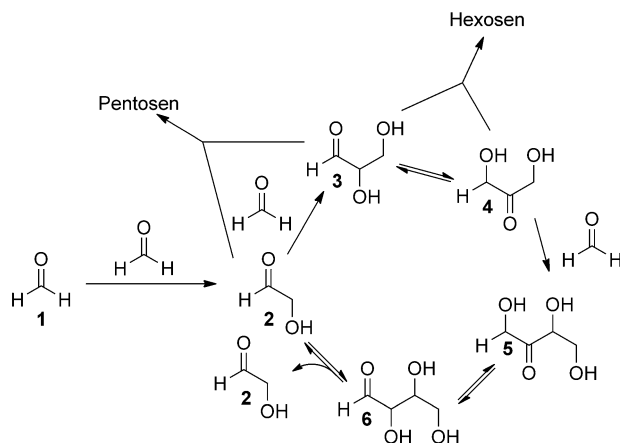
Anorganische Redoxreaktionen sind gewöhnlich ebenfalls autokatalytisch. Die als chemischer Oszillator bekannte Belousov-Zhabotinsky-Reaktion ist ein bemerkenswertes

Beispiel.^[30] Auch heterogene Prozesse sind aufgrund von Kristallkeimbildungen oft autokatalytisch. In ähnlicher Weise sind Reaktionen an Oberflächen häufig von der Oberflächengröße abhängig, sodass Reaktionen, die die Oberfläche vergrößern, autokatalytisch sein können.^[31] Eine Übersicht über autokatalytische Nanopartikelbildungen findet sich bei Mondloch et al.^[32]

Aus ähnlichen Gründen tritt Autokatalyse beim Kristallwachstum auf, da die Wachstumsgeschwindigkeit von der Oberflächengröße des Kristalls abhängt. Bedeutsam ist, dass dies zur spontanen Racematspaltung racemischer Lösungen durch asymmetrische Autokatalyse führen kann.^[33] Da ein solcher Prozess lediglich einen Phasenübergang und nicht die Bildung oder Spaltung von Bindungen beinhaltet, werden wir diese Art von Chemie hier nicht behandeln und verweisen auf Weissbuch und Lahav.^[34] Eine interessante Anwendung ist bei Schulman et al. zu finden.^[35]

2.1. Die Formose-Reaktion

Die vielleicht bekannteste autokatalytische Reaktion ist die Formose-Reaktion, die 1861 von Butlerow entdeckt wurde.^[36] Bei hohem pH-Wert kondensiert Formaldehyd (**1**) unter Bildung eines komplexen Gemischs von Zuckern (Schema 7). Die Reaktion ist unselektiv und liefert Produkte mit unterschiedlichen Zahlen von Kohlenstoffatomen und unterschiedlicher Stereochemie. Letztendlich tritt „Bräunung“ ein, und ein undefinierbares Polymergemisch wird erhalten.



Schema 7. Anfangsstufen der Formose-Reaktion. Aus Lit. [37].

Die Formose-Reaktion wurde lange Zeit als präbiotische Quelle von Zuckern favorisiert. In Anbetracht ihrer schlechten Selektivität^[37,38] wurden andere präbiotische Quellen von Zuckern vorgeschlagen, die eine höhere Selektivität ermöglichen, insbesondere das Glyoxylat-Szenario nach Eschenmoser.^[39] Hein und Blackmond^[40] erörterten kürzlich die Rolle der Formose-Reaktion bei der Entstehung der biomolekularen Homochiralität und bei der präbiotischen Synthese von Zuckern und Nukleotiden.

Breslow fand, dass die Formose-Reaktion durch die autokatalytische Umwandlung von Formaldehyd **1** zu Glykolaldehyd **2** ausgelöst wird.^[41] Zwei Beobachtungen legen einen Autokatalysemechanismus nahe: 1) Die Reaktionsgeschwindigkeit hat eine lange Anlaufphase, in der nur eine geringe Umsetzung stattfindet, danach erfolgt eine schnelle Umwandlung. 2) Die Anlaufphase entfällt nach Zugabe eines Initiators, einschließlich Produkten der Reaktion wie **2**.

Es wurde vorgeschlagen, dass die anfängliche langsame Umwandlung von **1** zu **2** mit einem Formylanion verbunden ist. Dies wurde durch Socha et al. in Frage gestellt,^[42] die aufzeigten, dass geringe Verunreinigungen benötigt werden, um die Reaktion auszulösen, und dass reiner Formaldehyd unreaktiv ist. Nach dieser Sichtweise erfolgt die Dimerisierung von **1** nicht direkt, sondern wird durch höhere Zucker katalysiert. In Gegenwart von Mineralien wie Montmorillonit geht frisch destillierter Formaldehyd jedoch die Formose-Reaktion ein.^[43] Trotz dieser Beobachtungen ist die Auffassung, dass die Reaktion durch das Formylanion ausgelöst wird, in der Literatur weit verbreitet.^[37]

Sobald sich der Autokatalysezyklus aufgebaut hat, kann das Produkt **2** entweder auf dem Autokatalyseweg weiterreagieren oder höhere Zucker bilden. Diese können wiederum direkt mit **1** und **2** reagieren. Bei langen Reaktionszeiten wird **2** verbraucht. Die Autokatalyse durch **2** ist demzufolge letztendlich selbstzerstörerisch.

Die Selektivität der Reaktion kann mit potenziell präbiotisch relevanten Methoden etwas verbessert werden. Beispiele umfassen die Durchführung der Reaktion in Vesikeln^[44] oder in Gegenwart von Silicaten^[45] oder Boraten.^[46]

3. Templatbasierte Replikation

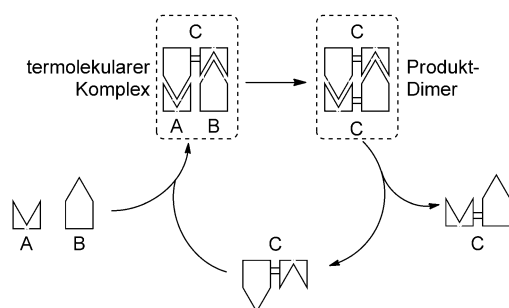
Die Formose-Reaktion kann als eine unkontrollierte Autokatalyse betrachtet werden: Ein gewisses Maß an Selektivität kann zwar erreicht werden, das Ergebnis ist aber immer ein komplexes Gemisch von Produkten. Auf der Suche nach selektiven autokatalytischen Reaktionen diente Forschern die Replikation biologischer Polymere als Vorbild.

Replikatoren auf Templatbasis funktionieren nach einem gemeinsamen Mechanismus. Ein Templatmolekül erkennt zwei oder mehr Fragmente und bindet reversibel an diese (Schema 8). Dadurch werden die Fragmente zusammengebracht, ihre wirksame Konzentration wird erhöht und ihre Kupplung katalysiert. Die Kupplung erzeugt ein zweites Templatmolekül, folglich ist die Reaktion autokatalytisch.

Gleichung (1)^[47] stellt die allgemeine Form einer Geschwindigkeitsgleichung für die templatbasierte Autokatalyse dar, wobei c die Produktkonzentration, b der nicht-autokatalytische Term und p die Reaktionsordnung bezogen auf das Produkt ist.

$$\frac{dc}{dt} = ac^p + b \quad (1)$$

Idealerweise wird die templatbasierte Autokatalyse zu einem exponentiellen Anstieg der Produktkonzentration führen, d. h. $p = 1$. Wir bezeichnen diese Bedingung als „ex-



Schema 8. Wirkung templatbasierter Replikatoren. Die molekulare Erkennung zwischen den Ausgangsmolekülen A und B und dem Produkt C führt zur Bildung eines termolekularen Komplexes [A-B-C]. Durch die Annäherung von A und B wird die Bindungsbildung katalysiert, und C wird gebildet. Das Produktdimer [C-C] dissoziiert möglicherweise langsam, wodurch die Autokatalyseeffizienz reduziert wird.

ponentielles Wachstum“. Gestützt auf Arbeiten von Szathmáry^[48] schlug von Kiedrowski vor, dass exponentielle Replikation eine Vorbedingung für natürliche Auslese ist.

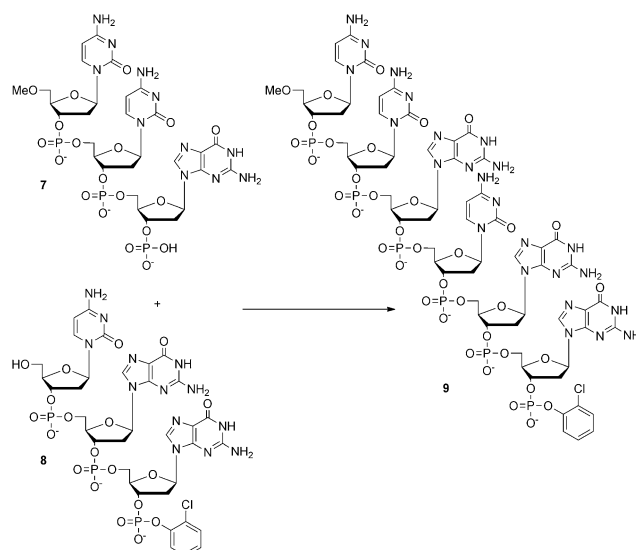
Die templatbasierte Selbstreplikation wird durch Produkthemmung verkompliziert, d.h. wenn die Templatmoleküle zu katalytisch inaktiven Dimeren oder Multimeren assoziieren. Die nun verringerte Konzentration des freien Katalysators führt zu einer Grenzbedingung $p = 1/2$. Dieses Verhalten, bekannt als „Quadratwurzelgesetz der Autokatalyse“,^[49] wird als „parabolisches Wachstum“ bezeichnet. Wir bezeichnen alle subexponentiellen Systeme, die innerhalb der Grenzbedingungen des parabolischen und exponentiellen Wachstums liegen ($1/2 \leq p < 1$), als parabolisches Wachstum.

In einigen Systemen ist die Geschwindigkeit der konkurrierenden Hintergrundreaktion hoch genug, um das erwartete parabolische Verhalten zu unterdrücken. Zur Erzielung eines exponentiellen Wachstums mit einem templatbasierten Replikator gibt es verschiedene Möglichkeiten: Steigerung der katalytischen Aktivität des Templats, Abschwächung der Hintergrundreaktion oder Verminderung der Stabilität der Produkt-Dimere.

3.1. Oligonukleotide

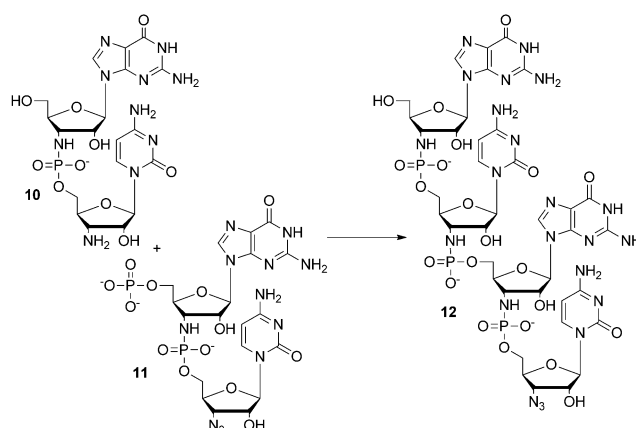
Das erste nichtenzymatische selbstreplizierende System geht auf von Kiedrowski zurück (Schema 9).^[50] Die Carbo-diimid-vermittelte Ligation von zwei geeignet geschützten und aktivierten Trinukleotiden (**7** und **8**) wird durch ein komplementäres Hexamer (**9**) katalysiert, das selbst das Reaktionsprodukt ist. Dieser Arbeit gingen Studien zur Templat-synthese aus Monomeren durch Orgel voraus,^[51] die nur wenig effizient verlief und keinen vollständigen Replikationszyklus zeigte. Das Problem wurde durch die Verwendung von Trimeren überwunden.

Studien ähnlicher Systeme^[52] ergaben, dass die Effizienz am höchsten ist, wenn die Trimere und das Hexamer vollkommen komplementär sind, was stark darauf hindeutet, dass ein Templatmechanismus wirkt. Orgel entwickelte ein ähnliches System unter Verwendung der Dinukleotide **10** und **11**, welches das Tetramer **12** bildet (Schema 10).^[53] Im Unter-



Schema 9. Erstes nichtenzymatisches selbstreplizierendes System. Die Ligation von **7** und **8** wird durch **9** katalysiert.

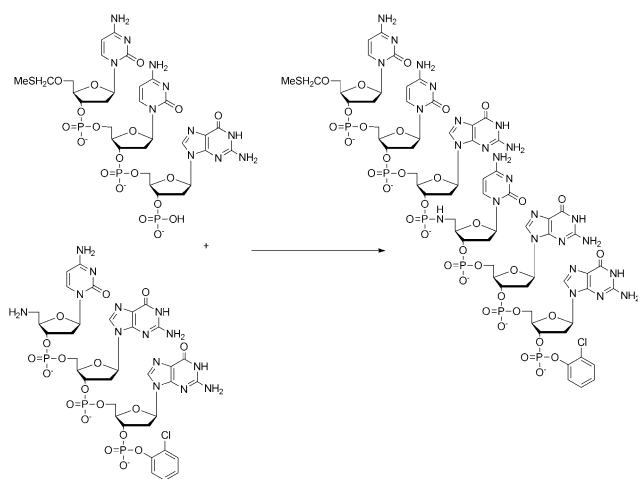
schied zum ersten System von von Kiedrowski wurde bei dieser Reaktion ein Amin-Nukleophil eingesetzt und ein Phosphoramidatgerüst gebildet.



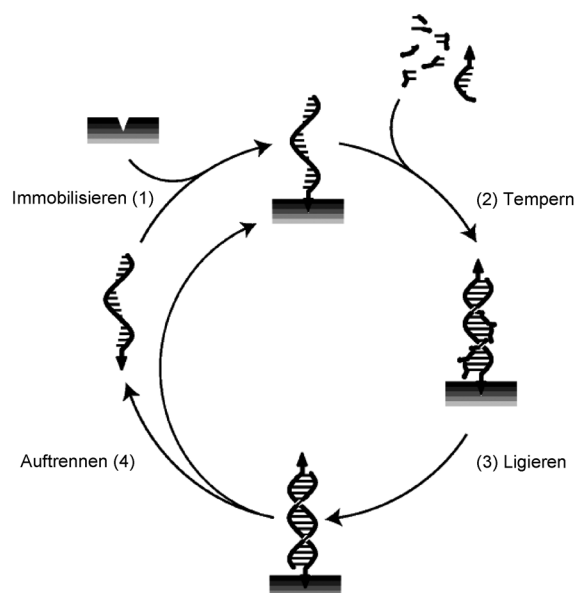
Schema 10. System nach Orgel, das mittels Phosphoramidatchemie die autokatalytische Bildung von **12** bewirkt.

In diesen anfänglichen Systemen war das erwartete parabolische Wachstum durch starke Produkthemmung und ineffektive Katalyse unterdrückt.^[49] Der erste Nachweis von parabolischem Wachstum gelang mittels der Phosphoramidatchemie nach Orgel, die eine 75-fache Effizienzsteigerung ergab (Schema 11).^[54]

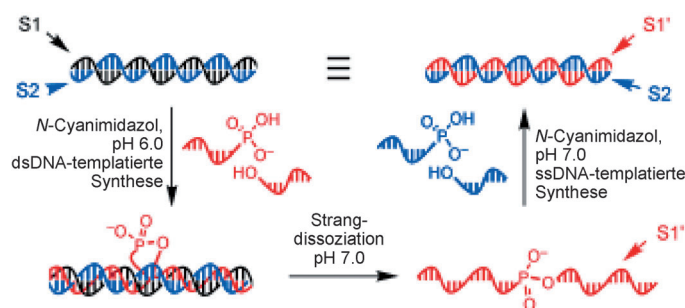
Über ein selbstreplizierendes Oligonukleotid, das einen etwas anderen Mechanismus durchläuft, berichteten Nicolaou und Li (Schema 12).^[55] Ein kurzes palindromisches Oligonukleotid assoziiert zu einem Doppelstrang, der als Templat für die Bildung eines dritten Strangs aus zwei Fragmenten fungiert. Spätere Arbeiten über selbstreplizierende Pep-



Schema 11. Anwendung der Phosphoramidatchemie ermöglicht ein effizienteres Wachstum.



Schema 13. Oberflächenunterstützte Replikation und exponentielle Vervielfältigung von DNA-Analoga. Aus Lit. [58].



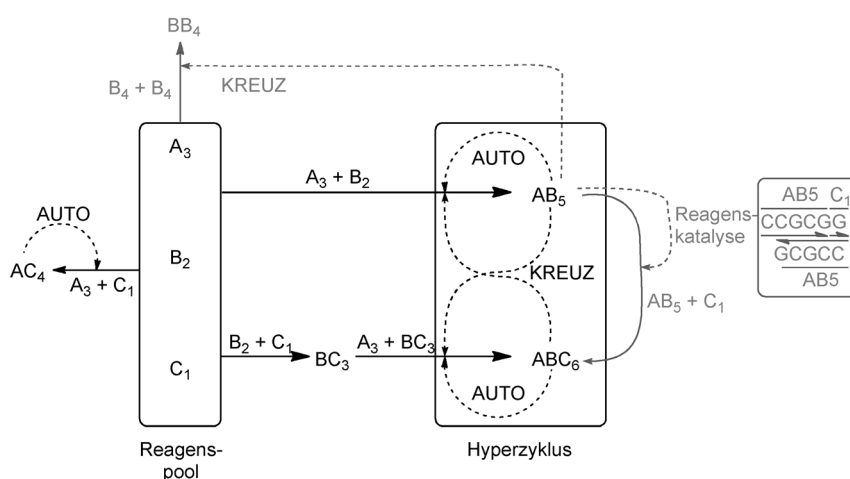
Schema 12. Selbstreplizierendes Oligonukleotid nach Nicolaou. In diesem System ist das Templat eine Doppelstrang-DNA, was zu einem anderen Mechanismus als bei anderen Replikatoren auf Oligonukleotidbasis führt. Aus Lit. [56].

tide (Abschnitt 3.2) zeigten Parallelen zu diesem Mechanismus; wir haben jedoch keine Kenntnis von anderen Replikatoren auf Oligonukleotidbasis, die über einen Dreifachstrang funktionieren.

Es hat sich als schwierig erwiesen, in Systemen auf Oligonukleotidbasis eine exponentielle Replikation zu erzielen.^[57] Erfolgreich war ein manuelles Zyklierungsprotokoll, SPREAD genannt (Schema 13).^[58] Durch Anlagern von Oligonukleotiden an einen festen Träger und manuelles Schmelzen und Tempern der Stränge konnte die Produkthemmung verhindert werden, wodurch eine exponentielle Replikation ermöglicht wurde. Diese manuelle Zyklisierung eines selbstreplizierenden Systems hat eine Parallele in den Arbeiten von Szostak^[59] zur manuellen Zyklisierung der Selbstreproduktion von Vesikeln (Abschnitt 4.2). Die exponentielle Selbstreplikation ohne Enzyme wurde in freien Oligonukleotiden noch nicht realisiert.

Versuche, RNA unter präbiotischen Bedingungen zu polymerisieren, waren oft durch die schlechte Selektivität zwischen 2'-5'- und 3'-5'-Verknüpfungen limitiert. Vor kurzem berichtete Szostak,^[60] dass diese Heterogenität tatsächlich die Produkthemmung vermindert und die Stränge für die weitere Replikation löst.

Weitere Studien sind auch von biologischer Bedeutung. So zeigte von Kiedrowski eine Selektion zwischen konkurrierenden Replikatoren auf (Schema 14).^[61] Das Templat wurde in drei Teile gespalten: ein Trimer (**A**), ein Dimer (**B**) und ein Monomer (**C**). Diese rekombinierten zu fünf Produkten: einem Trimer (**BC**), zwei Tetrameren (**AC** und **BB**), einem Pentamer (**AB**) und dem ursprünglichen Hexamer (**ABC**).

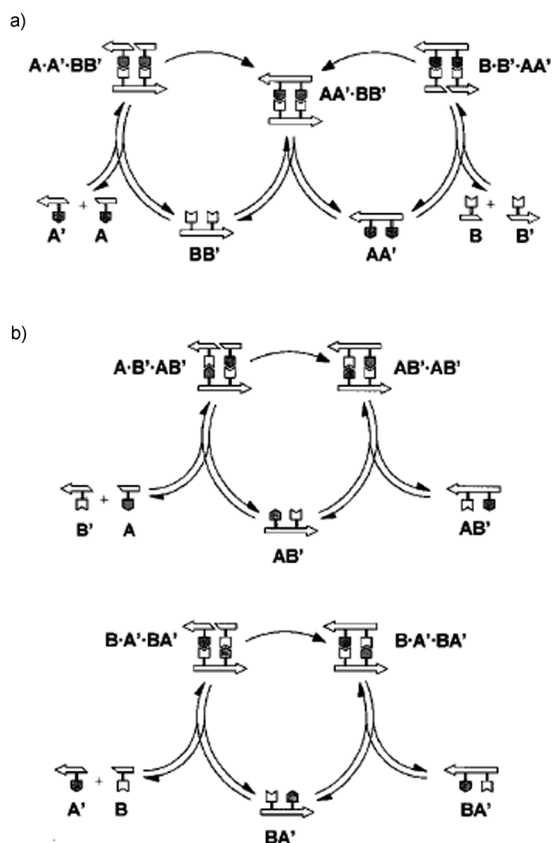


Schema 14. Selektionsversuch. Schwarze und graue Linien dienen nur der Hervorhebung und beinhalten keine Informationen. Gestrichelte Linien markieren Katalysen, durchgezogene Linien Synthesereaktionen.

Die Produkte **AC**, **AB** und **ABC** waren Autokatalysatoren, davon war **AC** am wirksamsten. Keine anderen Spezies fördern die Bildung von **AC**. Wenn alle Komponenten zugegen sind, ermöglicht die Kreuzkatalyse zwischen dem selbst-replizierenden Pentamer **AB** und dem Hexamer **ABC**, dass diese Spezies ihre eigene Bildung auf Kosten von **AC** fördern. Ghadiri et al. schlugen vor, dass dies einen Minimalhyperzyklus darstellt.^[62] Dieses faszinierende Beispiel einer einfachen Selektion demonstriert überzeugend, dass Autokatalysatoren die Produktverteilungen zu ihren Gunsten verändern können.

Eine ungewöhnliche Eigenschaft dieses Systems ist das Vermögen von **AB**, als Katalysator für seine eigene Reaktion mit **C** unter Bildung des Hexamers **ABC** zu wirken. Das ist kein autokatalytischer Vorgang, er ist aber untypisch und interessant.

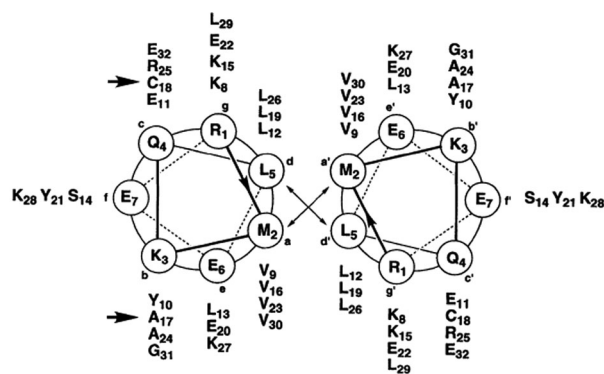
Die Kreuzkatalyse wurde ebenfalls untersucht (Schema 15).^[63,64] Die vier Hexamere **AB'**, **BB'**, **AA'** und **BA'** wurden aus vier gemeinsamen Ausgangsmolekülen synthetisiert, wodurch kompetitives Verhalten erzeugt wurde. **AB'** und **BA'** waren „egoistische“ Autokatalysatoren, während **AA'** und **BB'** autokatalytisch inert, aber zur wechselseitigen Kreuzkatalyse imstande waren. Wenn alle Ausgangsstoffe zusammengegeben wurden, bildeten sich alle vier Hexamere mit ähnlichen Geschwindigkeiten. Diese Studien legen nahe, dass die kreuzkatalytische Replikation neben der Autokatalyse auftreten und gleichermaßen effizient sein kann.



Schema 15. Katalytische Beziehungen zwischen vier Nukleotiden. **AB'** und **BA'** sind „egoistische“ Autokatalysatoren, während **AA'** und **BB'** ein kreuzkatalytisches Paar bilden. Aus Lit. [64].

3.2. Helikale Peptide

Mehrere Forschungsgruppen berichteten über selbst-replizierende Peptide (typischerweise etwa 30 Aminosäuren) mit superhelikalen Strukturen („Coiled-Coil-Strukturen“), die aus zwei verdrehten α -Helices bestehen. Hydrophobe Kräfte bewirken eine molekulare Erkennung, die die templatgestützte Ligation von zwei kürzeren Peptiden vermittelt (Schema 16). Die Systeme zeigen parabolisches Wachstum,



Templat:
 verkrüppeltes Templat 1: $\text{ArCONH-RMKQLEEKVYELLSSKVA-CLEYEVARLKKLVGE-CONH}_2$
 verkrüppeltes Templat 2: $\text{ArCONH-RMKQLEEKVYELLSSKVA-CLEYEVARLKKLVGE-CONH}_2$
 elektrophiles Fragment: $\text{ArCONH-RMKQLEEKVYELLSSKVA-COSn}$
 nukleophiles Fragment: $\text{H}_2\text{N-CLEYEVARLKKLVGE-CONH}_2$

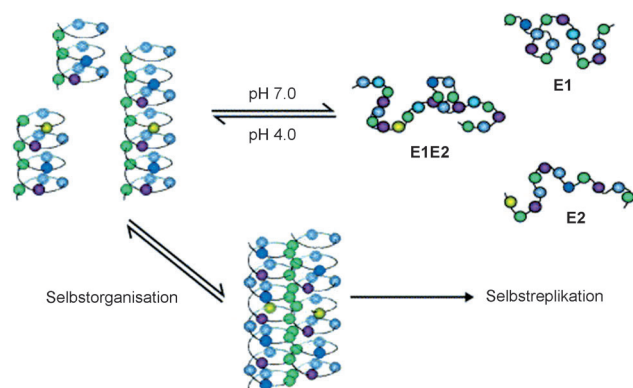
Schema 16. Der Replikator von Ghadiri et al. besteht aus einem helikalen Peptid und wird durch spezifische hydrophobe Wechselwirkungen auf der Peptidoberfläche angetrieben. Aus Lit. [67].

was auf das Vorliegen einer Produkthemmung hinweist. Mehrere Berichte lassen den Schluss zu, dass in einigen dieser Systeme Dimere oder sogar Trimere katalytisch wirksam sein könnten.^[65,66] Dies ähnelt dem ungewöhnlichen Nukleotidsystem, über das Nicolaou et al. berichteten (Abschnitt 3.1).

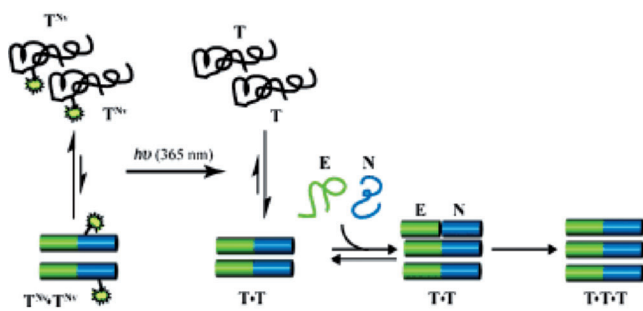
Ghadiri et al. beschrieben das erste selbst-replizierende Peptid,^[67] bald danach berichteten Chmielewski et al. über zwei eng verwandte Peptide.^[65,68] Letztere sind pH-sensitiv: Das eine Peptid ist nur bei niedrigem pH-Wert aktiv, wenn die Glutamatreste protoniert sind (Schema 17), das andere Peptid ist bei hohem pH-Wert oder hoher Ionenstärke aktiv, wenn die Lysinreste deprotoniert sind.

Über den Einfluss der Umgebungsbedingungen berichteten auch Ashkenasy et al.^[70] Eine photolabile Gruppe wurde an einen Lysinrest gebunden, dadurch wurde das Peptid katalytisch inaktiv gemacht, bis es durch Photolyse freigesetzt wurde (Schema 18). Es wurde auch über Analoga berichtet, die als NAND-Gatter fungieren^[71] oder eine dynamische kombinatorische Bibliothek (DCL) von Replikatoren dirigieren.^[72]

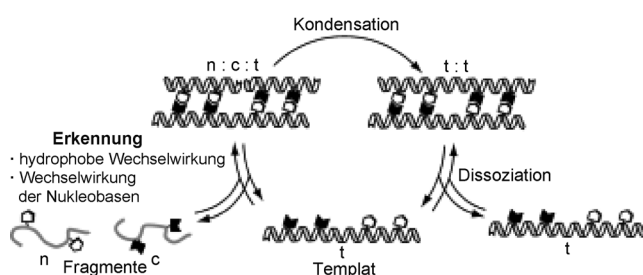
Matsumura et al. führten Nukleobase-substituierte Aminosäuren in den Peptidstrang ein, um die Selektivität zu erhöhen (Schema 19).^[73] Peptide mit unterschiedlichen Nukleobasemustern wurden hergestellt, wodurch die Sekundär-



Schema 17. Einfluss der Umgebungsbedingungen auf einen Peptid-replikator. Aus Lit. [69].



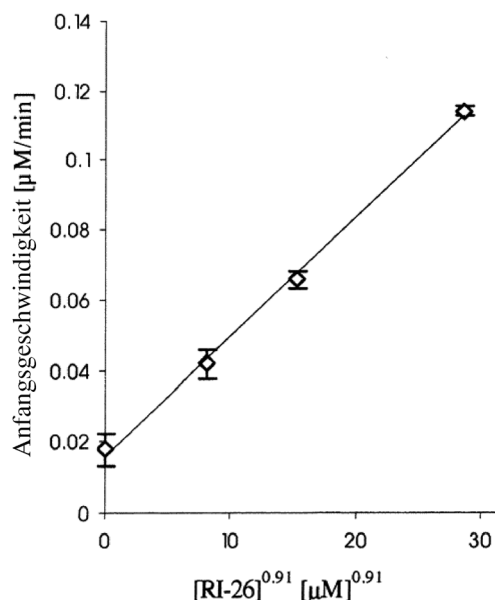
Schema 18. Lichtaktiviertes AND-Gatter. Aus Lit. [70].



Schema 19. Verwendung von Nukleobase-substituierten Aminosäuren zur Effizienzsteigerung eines Replikators. Aus Lit. [73].

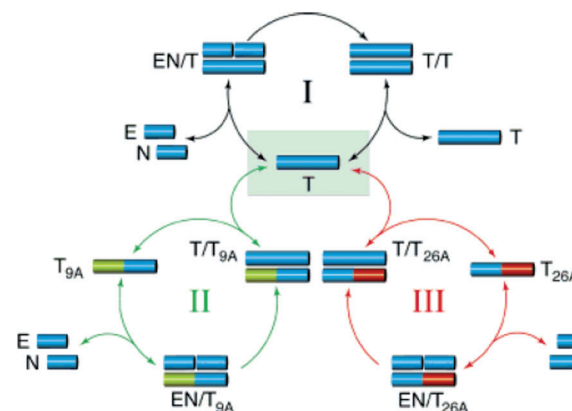
struktur modifiziert werden konnte (z. B. parallele/antiparallele Windungen). Dies führte, verursacht durch die Basenpaarung, zu einer drei- bis fünffachen Effizienzsteigerung gegenüber nicht-modifizierten Replikatoren, allerdings war auch die Produkthemmung etwas erhöht.

Chmielewski et al. berichteten über beeindruckende Ansätze in Richtung einer exponentiellen Replikation durch Verkürzung des Peptids^[74] oder durch Einführung eines Prolin-„Knicks“.^[75] Als Reaktionsordnung für eines der Peptide, die als „schwach exponentiell“ bezeichnet wird, wurde 0.91 ± 0.04 berechnet (Schema 20).^[74] Diese Strukturmodifikationen des Peptids führen zur Destabilisierung der Produkt-Dimere und verringern infolgedessen die Produkthemmung. Exponentielle Peptidreplikation wurde auch mit einer anderen Peptidklasse erreicht (Abschnitt 3.3).

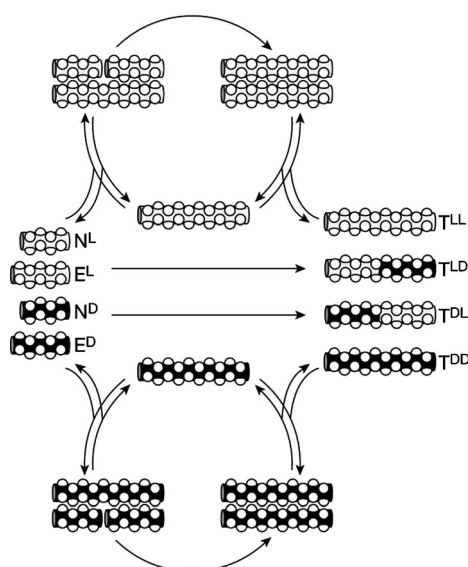


Schema 20. Annähernd exponentielles Wachstum eines selbstreplizierenden Peptids. Aus Lit. [74].

Die Arbeitsgruppen von Ghadiri und Chmielewski beschrieben die Integration von selbstreplizierenden Peptiden in komplexere Systeme. Ghadiris Replikator reagiert empfindlich auf Veränderungen selbst in einem einzigen Aminosäurerest. Diese Empfindlichkeit stellt einerseits eine Herausforderung für das De-novo-Design ähnlicher Systeme dar, kann aber andererseits als ein Fehlerkorrekturmechanismus genutzt werden (Schema 21).^[76] Drei „mutierte“ Peptide wurden hergestellt, wobei jeweils eine einzige Aminosäure verändert wurde (zwei Peptide, T_{9A} und T_{26A} , mit jeweils einem mutierten Fragment und ein Peptid, $T_{9/26A}$, bei dem beide Fragmente mutiert waren). Die mutierten Peptide T_{9A} und T_{26A} waren nicht zur Autokatalyse imstande, konnten jedoch die Bildung des nativen Peptids T katalysieren. Das Peptid T katalysierte nicht die Bildung von Mutationen, und das zweifach mutierte Peptid $T_{9/26A}$ war vollkommen inaktiv. Aufgrund dieser Zusammenhänge dominierte durchweg das native Templat in den Reaktionsgemischen.



Schema 21. Fehlerkorrektur. Zwei mutierte Peptide, T_{9A} und T_{26A} , sind Kreuzkatalysatoren für die Bildung des nativen, autokatalytisch wirkenden Peptids, sind aber autokatalytisch inaktiv. Aus Lit. [76].



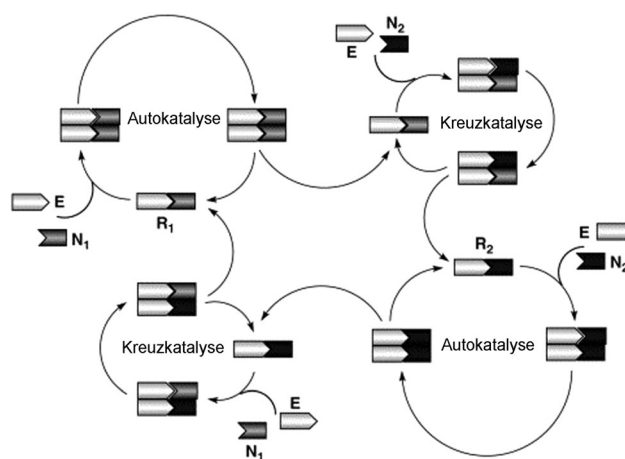
Schema 22. Fragmente mit entgegengesetzter Chiralität (hell und dunkel dargestellt) verbinden sich unter Bildung homochiraler und heterochiraler Peptide. Heterochirale Peptide sind keine wirksamen Katalysatoren, während homochirale Peptide wirksame Autokatalysatoren sind. Aus Lit. [77].

Diese Selektivität wurde auch als Grundlage einer chiralen Selektion genutzt (Schema 22).^[77] Ghadiri et al. verwendeten zunächst homochirale Peptide, in denen alle Aminosäuren die gleiche absolute Konfiguration aufwiesen. Wenn zwei homochirale Fragmente mit entgegengesetzter Chiralität verknüpft wurden, wurde ein heterochirales Peptid gebildet. Nur homochirale Peptide wirkten autokatalytisch; heterochirale Peptide förderten nicht die Bildung irgendeiner Spezies.

Selbst die Substitution einer einzigen L-Aminosäure durch ihr D-Enantiomer beeinträchtigte die Autokatalyse. Peptide mit einer L/D-Substitution konnten auf ihre Kosten die Bildung des homochiralen Peptids katalysieren. Folglich konnten die homochiralen Produkte aus einem racemischen Gemisch von Fragmenten selektiv gebildet werden, und „stereochemische Mutationen“ an einzelnen Aminosäuren wurden ausselektiert. Der Endpunkt dieses Systems war ein racemisches Gemisch aus zwei dominierenden, enantiomeren homochiralen Peptiden.^[77]

Dieser Mechanismus stellt eine alternative Rolle der Autokatalyse beim Ursprung der biologischen Homochiralität dar, die sich vom Frank-Modell unterscheidet (Abschnitt 1.2). Es kann sein, dass das Leben vor dem Auftreten biologischer Polymere nicht homochiral war, und dass Fehlerkorrekturmechanismen wie die oben erörterten zur Herausbildung homochiraler Polymere aus einem schwach enantiomerenangereicherten Bestand von autokatalytisch wirkenden Polymeren führten.^[21]

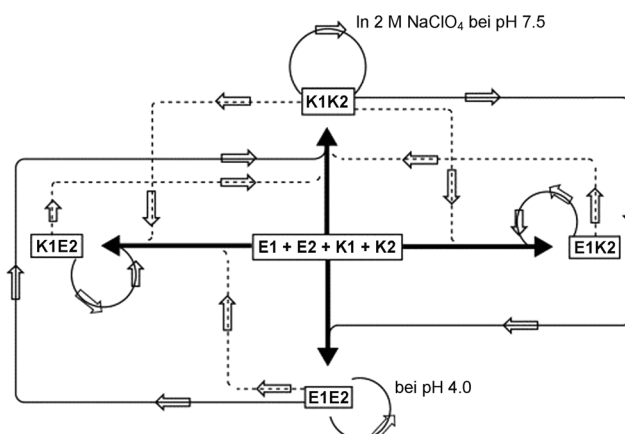
Ghadiri's Peptide wurden in einen Hyperzyklus eingebunden (Schema 23).^[78] Ein Replikator und ein wirksameres Analogon konkurrieren um ein gemeinsames Ausgangsmolekül. Die beiden wirken jedoch wechselseitig kreuzkatalytisch, wodurch sich ein Hyperzyklus ausbildet (Schema 3).



Schema 23. Hyperzyklus, der auf selbstreplizierenden Peptiden basiert. Aus Lit. [69].

Damit wird verhindert, dass der wirksamere Konkurrent das System beherrscht.

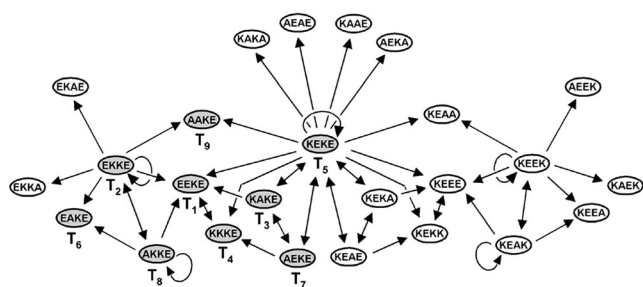
Chmielewski et al. beschrieben ein komplexeres System (Schema 24),^[79] für das sie die kreuzkatalytischen Beziehungen der vier autokatalytisch wirkenden Peptide, die sich die Ausgangsmoleküle teilen, ermittelten. Es wurden einige un-



Schema 24. Peptidnetzwerk von Chmielewski et al. Dicke Linien sind Synthesereaktionen, durchgezogene Linien erwartete Katalysewege, gestrichelte Linien unerwartete Katalysewege. Aus Lit. [69].

erwartete Zusammenhänge gefunden. Die Kreuzkatalyse erlaubte das gleichzeitige Vorhandensein von aktiven und inaktiven Replikatoren, und durch Regulierung des pH-Wertes konnten pH-aktivierte Replikatoren selektiv erzeugt werden.

Ghadiri et al. berichteten über Netzwerke von noch größerer Komplexität.^[80,81] Die Eignung von 81 Peptiden für die Auto- und Kreuzkatalyse wurde theoretisch vorhergesagt. Die 25 Peptide, von denen erwartet wurde, dass sie aktiv sind, wurden in ein Netzwerk integriert (Schema 25). Eine Untergruppe von 9 Peptiden wurde experimentell untersucht; interessanterweise wurde aufgezeigt, dass einige vorhergesagte Reaktionspfade als isolierte Reaktion zwar stattfanden, aber unterdrückt wurden, wenn die gesamte Untergruppe einbe-



Schema 25. Peptidnetzwerk von Ghadiri et al. Die Knoten verkörpern Peptide, die Pfeile stellen die Katalyse dar. Dunkelgraue Knoten zeigen das synthetisierte Unternetzwerk. Aus Lit. [80].

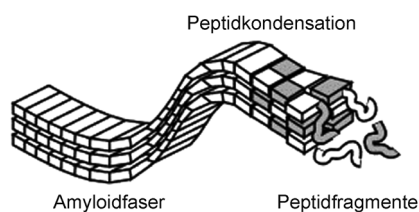
zogen wurde. Es wurde außerdem demonstriert, dass sich Teile des Netzwerks nach „Programmierung“ mit Fragmenten und Templaten wie ein Boolesches Logikgatter verhalten.^[81]

Diese Studie stützt direkt die Vorstellung, dass Gemische von eng verwandten Autokatalysatoren geordnete Netzwerke mit ähnlichen Merkmalen wie den in biologischen Systemen vorgefundenen bilden. Ein Verhalten dieser Art wurde in Modellen der chemischen Evolution abgebildet, einschließlich der RNA-Welt-Hypothese.^[11]

3.3. Nichthelikale Peptide

Systeme aus selbstreplizierenden Peptiden, die β -Blätter bilden, wurden beschrieben. Hier tritt keine Produkthemmung auf, da sich das neu ligierte Peptid nicht vom Templat lösen muss, um als Katalysator zu wirken. Der Mechanismus ähnelt der Autokatalyse beim Kristallwachstum (Abschnitt 2).

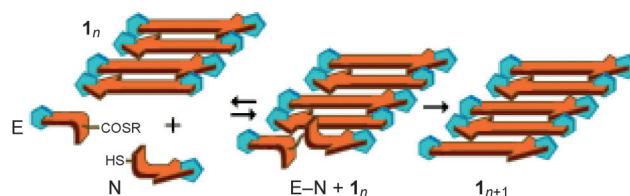
Takahashi und Mihara berichteten über selbstreplizierende Amyloidfibrillen (Schema 26).^[82] Die Oberfläche dieser regelmäßig angeordneten β -Blätter fungiert als Tem-



Schema 26. Selbstreplizierende Amyloidfibrillen. Das Wachstum erfolgt an den Enden der Fasern. Aus Lit. [82].

plat für die Ligation kleinerer Fragmente. Da die Ligation nur an den Enden der Fibrillen erfolgt, bleibt die für die Katalyse zur Verfügung stehende Fläche konstant, und die Effizienz des Systems ist begrenzt. Da das neu synthetisierte Peptid die Amyloidkonformation annimmt, wird der Vorgang als konformative Replikation bezeichnet.

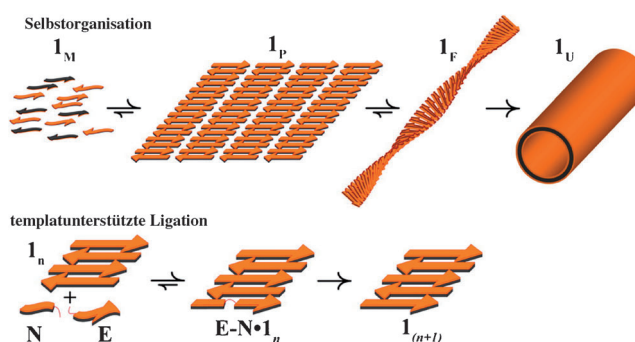
Ein ähnliches System beschrieben Ashkenasy et al.^[83] Ein aus 12 Aminosäuren bestehendes Peptid, in dem sich Paare hydrophober und hydrophiler Aminosäuren abwechseln, fügt sich in Wasser zu eindimensionalen β -Blättern zusammen



Schema 27. Wachstum an den Enden amphiphiler β -Blätter. Es bilden sich viele Fragmente, die ein exponentielles Wachstum ermöglichen. Aus Lit. [83].

(Schema 27). Diese können die Ligation von Fragmenten zu neuen Blättern katalysieren. Andere Mechanismen wie unspezifische Bindung und „Molecular Crowding“ konnten durch Experimente mit einem analogen, inaktiven Peptid ausgeschlossen werden.

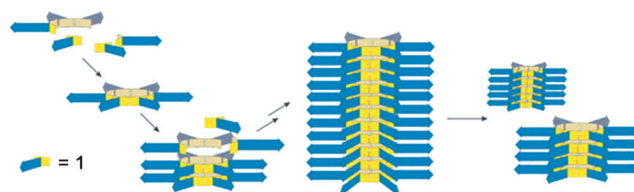
In weiteren Studien wurde festgestellt, dass sich die β -Blätter zu größeren supramolekularen Strukturen wie Fasern und Nanoröhren zusammenfügen (Schema 28).^[84] Es wurde



Schema 28. Mechanismus der Replikation von β -Blättern. Die Blätter fügen sich zu Fasern und anschließend zu Nanoröhren zusammen. Es wird angenommen, dass die kurzlebigen Fasern die katalytisch wirksamen Spezies sind. Aus Lit. [84].

gezeigt, dass die Fasern, die für die katalytisch wirksamen Spezies gehalten werden, während dieses Vorgangs nur vorübergehend existieren. Soweit uns bekannt, ist dies das erste selbstreplizierende Peptid, das ein exponentielles Wachstum aufweist.

Otto et al. berichteten über ein ungewöhnliches System^[85] (Schema 29), bei dem eine dynamische kombinatorische Bibliothek von amphiphilen Pentapeptiden über Disulfidbindungen ein Gemisch von makrocyclischen Oligomeren bil-



Schema 29. Fasern makrocyclischer Peptide reagieren in Abhängigkeit von der Größe der Makrocyclen der Monomere unterschiedlich auf mechanische Einflüsse, was eine ungewöhnliche Selektivität ermöglicht. Aus Lit. [85].

dete. Die Makrocyclen aggregierten zu β -Blättern, die faserförmig wuchsen. Bemerkenswerterweise zeigten Fasern, die aus Makrocyclen unterschiedlicher Größen zusammengesetzt waren, unterschiedliche Reaktionen auf mechanische Stimulation. Schütteln der Lösung führte bei Hexamerfasern zu einem exponentiellen Wachstum. Durch das Schütteln werden die Fasern selektiv fragmentiert, wodurch die für das Wachstum zur Verfügung stehende Fläche vergrößert wird. Beim Rühren der Lösung wurden Hexamer- sowie Heptamerfasern jedoch aufgespalten. Da die Heptamere an den Faserenden schneller als die Hexamere reagieren, dominieren die Heptamere das System, wenn gerührt wird. Die Produktverteilung ist somit kinetisch bestimmt, obwohl das System unter thermodynamischer Kontrolle steht. Otto et al. beschrieb dies als einen ersten Schritt hin zur Realisierung jener gleichgewichtsfernen Natur des Lebens.^[86]

3.4. Kleine Moleküle

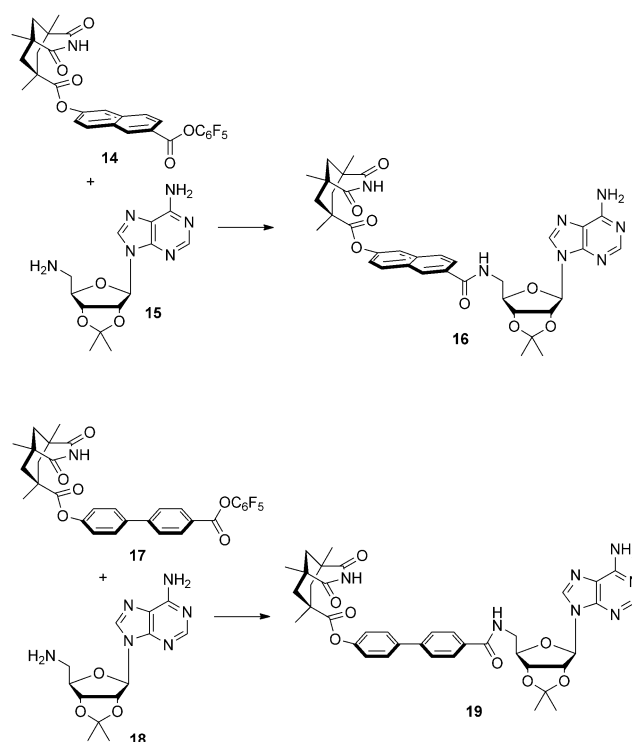
Die Entwicklung von synthetischen Molekülen, die zur templatgestützten Selbstreplikation instande sind, stellt für Chemiker eine große Herausforderung dar. Die Erkennungsstellen müssen genügend weit separiert sein, um zu verhindern, dass das Templat nur mit sich selbst bindet, müssen andererseits aber nahe genug beieinander liegen, um eine wirksame Ligation zu ermöglichen. Das Templat muss fest an die Fragmente binden, damit eine effiziente Katalyse möglich ist, aber nur schwach mit sich selbst, um eine Produkthemmung zu vermeiden. Dies sind anspruchsvolle Anforderungen an die Entwicklung selbstreplizierender Moleküle.

Rebek und Mitarbeiter berichteten ab 1990 über nicht-enzymatische selbstreplizierende Moleküle. Zwei Klassen von Replikatoren wurden beschrieben, die sich in der Chemie der molekularen Erkennung unterscheiden. Die erste Klasse umfasst Adenin-abgeleitete Erkennungsstellen, die zweite Klasse Thymin-abgeleitete Erkennungsstellen. Bei beiden Klassen ist die Bildung der Amidbindung die Schlüsselreaktion.

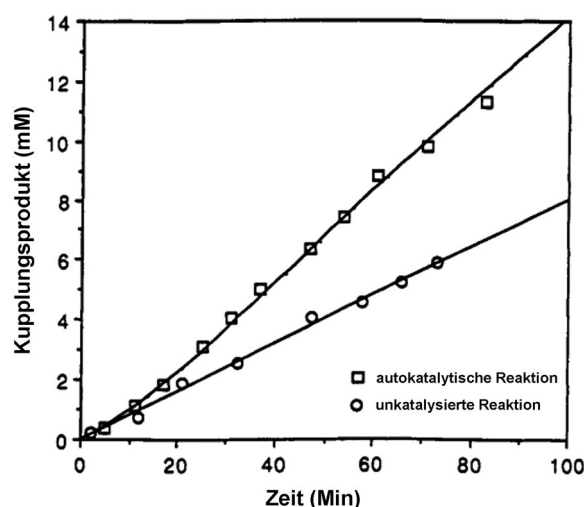
Für die erste Klasse wurden komplementäres Adenin und Kemps Imidgruppen genutzt. Ihre Entwicklung durchlief zwei Stufen. Das erste System besaß einen Naphthyl-Spacer zwischen den Erkennungs- und Reaktionsstellen (Schema 30, oben).^[87] Der Naphthyl-Spacer war klein genug, dass **14** und **15** in Abwesenheit eines Templats präasoziiieren und die Hindergrundreaktion katalysieren konnten.^[88] Durch Verlängerung des Spacers (Schema 30, unten) wurde dieser Reaktionspfad ausreichend unterdrückt, und parabolisches Wachstum resultierte (Schema 31).^[89]

Eine zweite Generation dieses Systems wurde mit dem Ziel entwickelt, den Weg der Präasoziation weiter einzuschränken (Schema 32).^[90] Der Spacer wurde erweitert, und ein zweites Imid wurde angefügt, um die Bindung zu festigen. Damit wurde zwar der Weg der Präasoziation unterdrückt, aber auch die Produkthemmung erhöht und kein exponentielles Wachstum erzielt.

Bei der zweiten Klasse von Systemen wird die molekulare Erkennung zwischen einem Thyminderivat und einem Di-



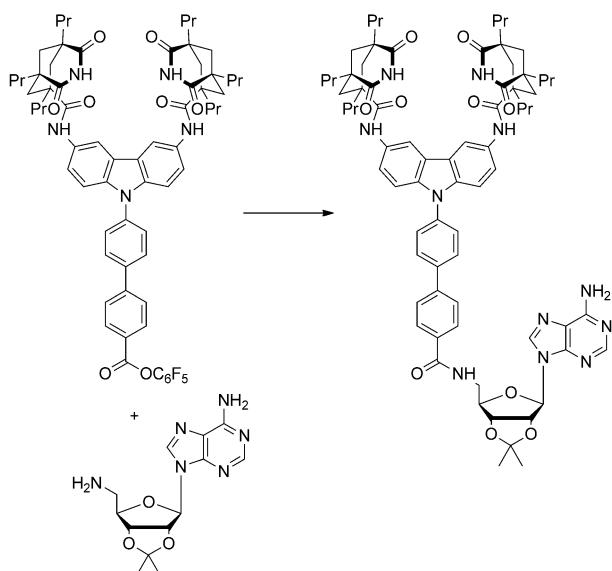
Schema 30. Erste Generation von Rebek-Replikatoren. Oben: ursprüngliches System mit Naphthyl-Spacer. Unten: modifiziertes System mit Biphenyl-Spacer, bei dem die Präasoziation unterbunden ist.



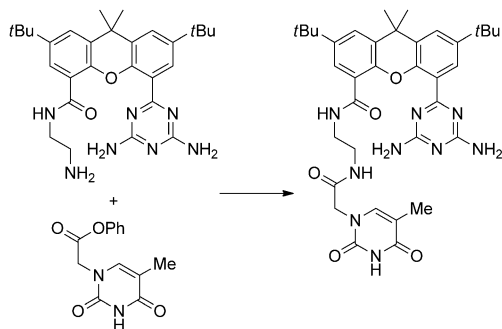
Schema 31. Parabolisches Wachstum mit einem Rebek-Replikator. Aus Lit. [89].

aminotriazin genutzt, um die Bildung der Amidbindung zu bewirken.^[91] Dieses System zeigte parabolisches Wachstum (Schema 33).

Der vorgeschlagene Templatmechanismus wurde von Menger et al. angefochten.^[92,93] Diese Autoren schlugen vor, dass die Amidbindung im Produkt katalytisch wirksam sein könnte, ohne dass eine molekulare Erkennung erforderlich ist. Eine kinetische Analyse durch Reinhoudt et al.^[94] offen-



Schema 32. Zweite Generation des selbstreplizierenden Systems von Rebek.

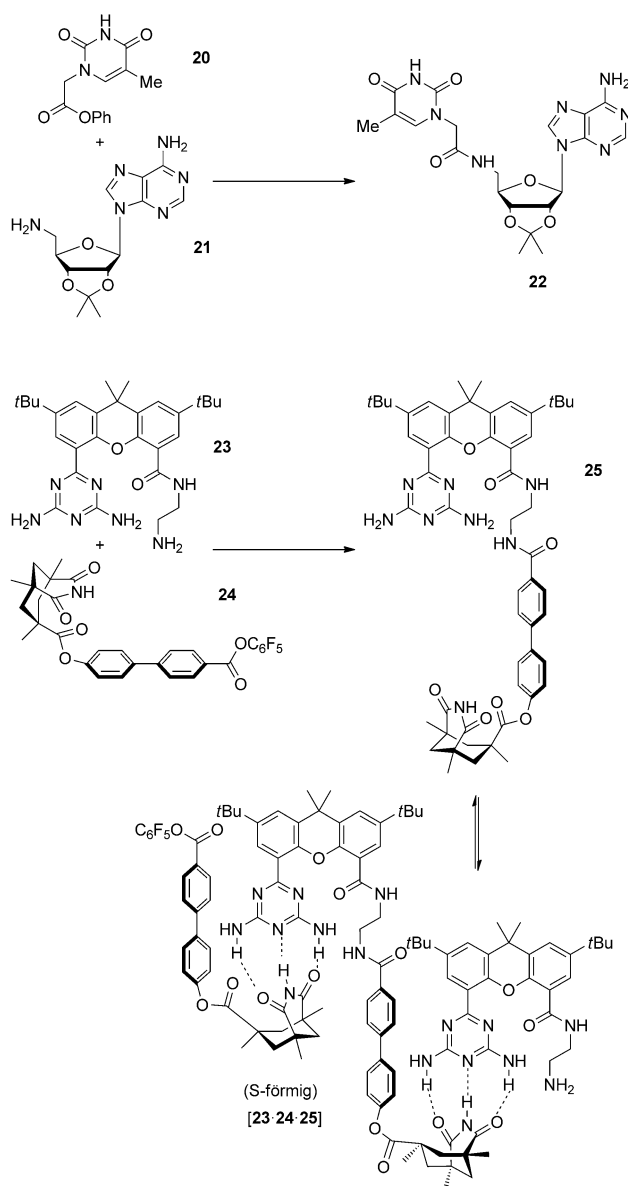


Schema 33. Zweite Klasse der selbstreplizierenden Moleküle von Rebek.

barte fünf Reaktionen: die bimolekulare Hintergrundreaktion, die erwünschte templatbasierte Autokatalyse, die Präassoziation zwischen den Ausgangsmolekülen und zwei pseudobimolekulare Reaktionen, bestehend aus der Bindung des einen oder des anderen Fragments an das Templat und anschließender Ligation. Es wurde gezeigt, dass der relative Einfluss der jeweiligen Reaktionspfade konzentrationsabhängig ist, was die unterschiedlichen Ergebnisse der Arbeiten von Rebek und Menger erklärt. Ganz entscheidend war der Befund, dass der von Menger vorgeschlagene Weg bei den von Rebek verwendeten Konzentrationen vernachlässigbar ist, was für den Templatmechanismus statt der einfachen Amidkatalyse spricht.

Die Kreuzungsprodukte der beiden Klassen zeigten ein interessantes Verhalten (Schema 34).^[95] Ein Produkt, **22**, war der wirksamste Replikator, der zu dieser Zeit bekannt war, während das andere Produkt, **25**, wegen der ungewöhnlichen S-förmigen Konformation des termolekularen Komplexes **[23-24-25]** inaktiv war.

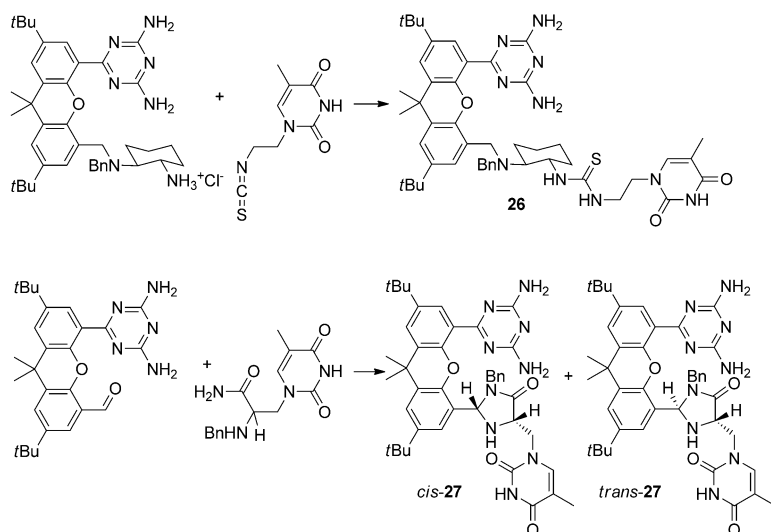
Die Rebek-Replikatoren wurden in komplexere Systeme integriert. Varianten des Thymin-abgeleiteten Replikators



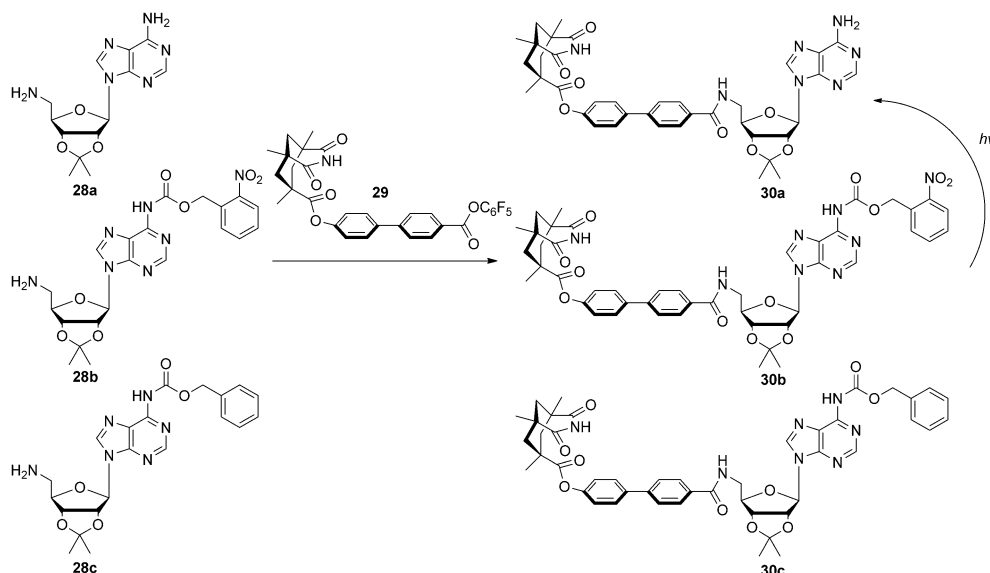
Schema 34. Als Kreuzungsprodukte der Systeme von Rebek werden der wirksame Replikator **22** und das inaktive Produkt **25** gebildet. Der termolekulare Komplex aus **23**, **24** und **25** ist S-förmig, wodurch die Katalyse verhindert wird.

wurden als sehr einfaches Modell für selbstreplizierende Ribozyme nach der RNA-Welt-Hypothese verwendet. Diese Varianten können sowohl ihre eigene Synthese als auch orthogonale Reaktionen katalysieren (Schema 35). Die Ligationschemie wurde modifiziert, um eine neue, katalytisch wirksame funktionelle Gruppe im Produkt zu erzeugen. Es wurden zwei Systeme beschrieben, die beide 1,4-konjugierte Additionen katalysieren können; das erste System enthält einen Jacobsen-Katalysator (**26**),^[96] das zweite ein Imidazolidinonanalogen (**27**).^[97]

Die Adenin-abgeleiteten Replikatoren wurden verwendet, um biologisch relevante Prozesse zu demonstrieren, einschließlich Kreuzkatalyse,^[98,99] Mutation und Kompetition^[100] (Schema 36). In der letztgenannten Studie wurde der



Schema 35. Organo- und Autokatalyse in einzelnen Molekülen.



Schema 36. Photolytische Mutation.

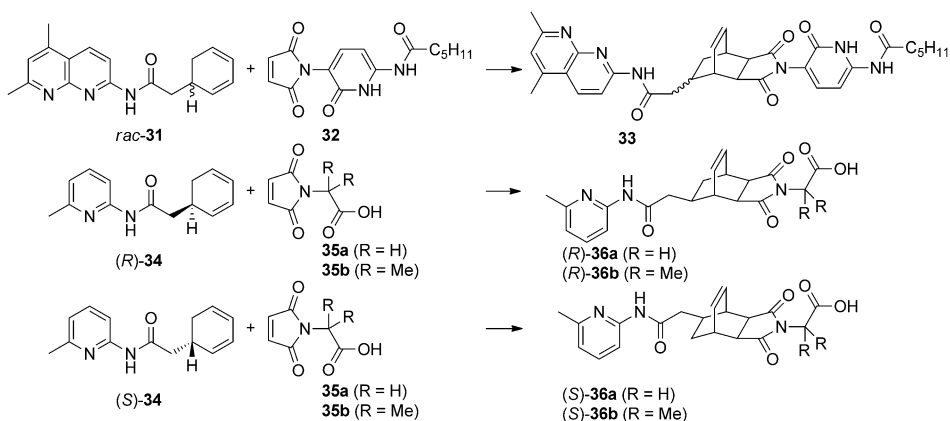
Adeninrest mit einer Phenylgruppe (**28c/30c**) oder einer Nitrophenylgruppe (**28b/30b**) modifiziert, was zu unwirksamen Replikatoren aufgrund der nun eingeschränkten Wasserstoffbrückenbindungen zum Imid führte. Die Photolyse von **28b/30b** zum effizienteren nativen Replikator **28a/30a** simuliert eine Mutation; **30a** verbraucht das gemeinsame Ausgangsmaterial **29** und dominiert die Reaktion, wodurch kompetitives Verhalten simuliert wird.

Über eine Reihe von autokatalytischen Cycloadditionsreaktionen wurde berichtet. Die erste dieser Reaktionen war eine Diels-Alder-Reaktion, die von Wang und Sutherland beschrieben^[101]

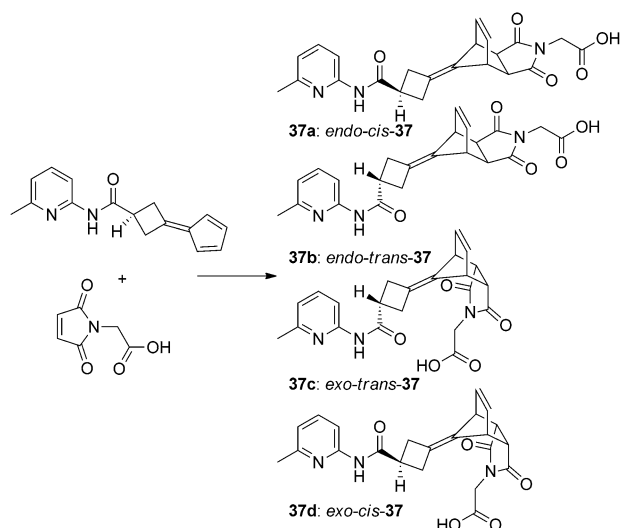
und später von von Kiedrowski unter Verwendung eng verwandter Analoga eingehend untersucht wurde (Schema 37).^[102,103] Diese Reaktionen sind effizient und nähern sich einer exponentiellen Replikation an. Die Enantiomere der diastereoselektiven Replikatoren **36a** und **36b** bilden einen Hyperzyklus, und jeder Autokatalysator katalysiert über Kreuzkatalyse die Bildung seines Enantiomers. Dies verhindert eine asymmetrische Autokatalyse, und bei Zugabe gleich welches der Enantiomere zum racemischen Ausgangsmaterial ergibt die Kreuzkatalyse das racemische Produkt. Asymmetrische autokatalytische Reaktionen bilden eine spezielle Klasse von Selbstreplikatoren, die in Abschnitt 5 behandelt wird.

Replikatoren mit einem Fulvengerüst vereinfachen die Analyse, da sie die Bildung enantiomerer Produkte vermeiden (Schema 38).^[104]

Es gibt vier mögliche Cycloadditionsprodukte dieser Reaktion: zwei *endo*-Produkte (**37a** und **37b**) und zwei *exo*-Produkte (**37c** und **37d**), die sich in der *cis/trans*-Ausrichtung der Aminopyridingruppe bezüglich der neu gebildeten Brücke unterscheiden. Die *exo*-Produkte sind katalytisch inaktiv. Ein *endo*-Produkt (**37a**) wirkt autokatalytisch, während das andere *endo*-Produkt (**37b**) sowohl autokatalytisch als auch kreuzkatalytisch wirkt – es kann die Bildung von **37a** und auch von sich selbst katalysieren. Als Folge davon bestimmt **37a**



Schema 37. Autokatalytische Diels-Alder-Reaktionen. Die Reaktion von **31** und **32** wurde von Wang und Sutherland beschrieben. Später untersuchte von Kiedrowski die analogen Reaktionen zwischen **34** und **35a/b**. Aus Lit. [102].

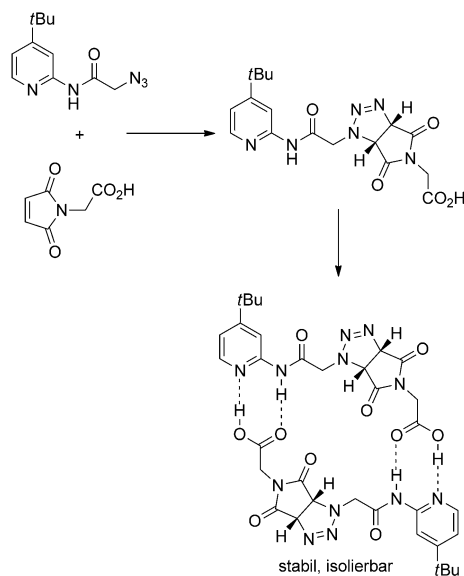


Schema 38. Fulvensystem, das zur Vereinfachung der stereochemischen Analyse entwickelt wurde.

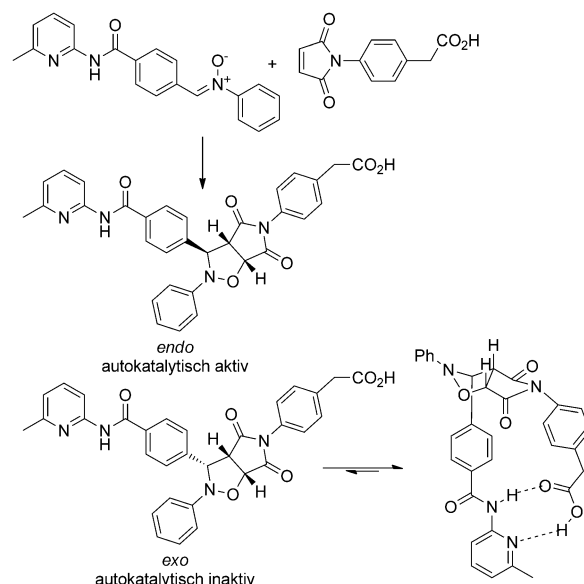
bei verlängerten Reaktionszeiten die Produktverteilung. Diese Untersuchungen zeigen die Empfindlichkeit von Replikatoren gegenüber geringen Veränderungen der Struktur auf.

Philp und Mitarbeiter berichteten über zahlreiche Replikatoren, die auf Diels-Alder-Reaktionen und 1,3-dipolaren Cycloadditionen basieren. Die behandelten Systeme wurden kürzlich in einem Übersichtsartikel zusammengefasst,^[105] und wir stellen hier nur einige der besonders interessanten Beispiele vor.

Ein extremes Beispiel für Produkthemmung ist bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition eines Azids und eines Maleinimids zu finden (Schema 39).^[106] Entgegen der Erwartung verhielt sich das System nicht autokatalytisch; die Röntgenstrukturanalyse des Produkts zeigte, dass es im festen Zustand



Schema 39. Addition eines Azids und eines Maleinimids. Das Produkt dimerisiert, dadurch wird die Effizienz der Reaktion verringert.



Schema 40. Verbesserte Selektivität, die darauf zurückzuführen ist, dass die *exo*-Verbindung nicht als Katalysator wirken kann.

als Dimer vorliegt, was auf eine starke Produkthemmung schließen lässt.

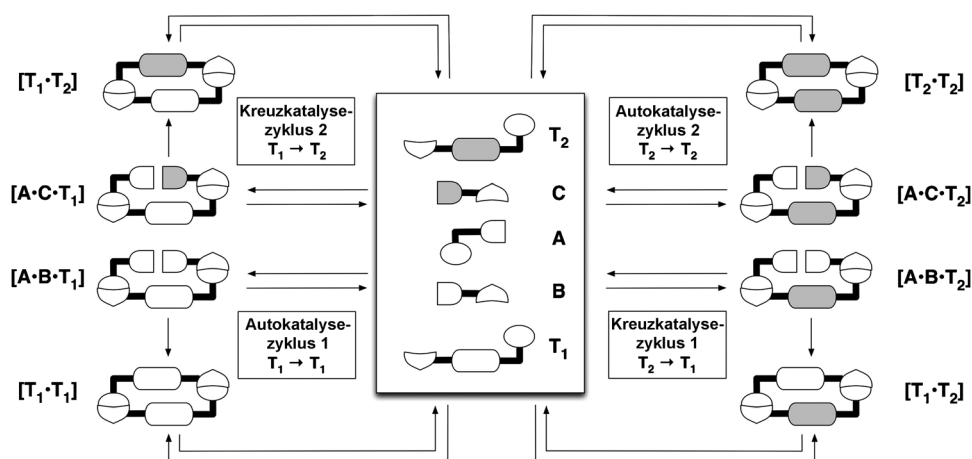
Bei einem der Systeme wird ein Produkt gebildet, das so aufgebaut ist, dass es sich von einem Paar konkurrierender Reaktionen selbst eliminiert (Schema 40). Die Addition von Nitronen und Maleinimiden liefert *endo*- und *exo*-Produkte; das *exo*-Diastereomer ist so gefaltet, dass es aufgrund von starken intramolekularen Wechselwirkungen katalytisch inert wird. Dies führte zu besseren Ausbeuten und einer höheren Diastereoselektivität im Vergleich zu vorigen Systemen.^[107]

Diese Reaktion war als OR-Gatter ausgelegt, wobei die Zugabe eines der beiden Template die Bildung jeweils einer Spezies fördert (Schema 41).^[108] Drei Komponenten reagieren unter Bildung von zwei Paaren diastereomerer Produkte. Wie zuvor ist bei jedem Diastereomerenpaar das *endo*-Produkt (**T**₁ und **T**₂) autokatalytisch wirksam, und das *exo*-Produkt (**T**₁' und **T**₂') ist inert. Das Ergebnis ist ein unterbrochener Hyperzyklus: Während **T**₂ ein Katalysator für die Bildung von **T**₁ ist, hemmt **T**₁ schwach die Bildung von **T**₂. Demzufolge fördert die Zugabe von entweder **T**₁ oder **T**₂ die Bildung von **T**₁.

Philp und Mitarbeiter untersuchten ausführlich die autokatalytischen Aspekte der Diels-Alder-Reaktion zwischen Furanen und Maleinimiden (Schema 42).^[109–112] Das System ist hochempfindlich gegenüber Strukturveränderungen, so kann beispielsweise eine Methylengruppe den Unterschied ausmachen zwischen einer wirksamen Autokatalyse und Systemen, die konkurrierende Präassoziationsreaktionen erfahren.^[109]

3.5. Selbstreplikation unter thermodynamischer Kontrolle

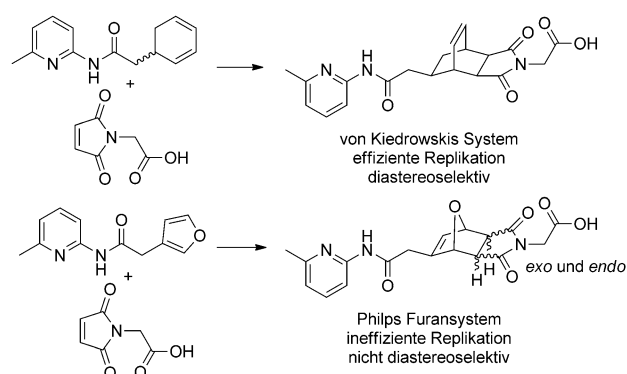
Eine Reihe von Selbstreplikatoren auf der Grundlage der Iminkondensation wurde beschrieben. Anders als Replikatoren, die auf einer irreversiblen Bindungsbildung basieren,



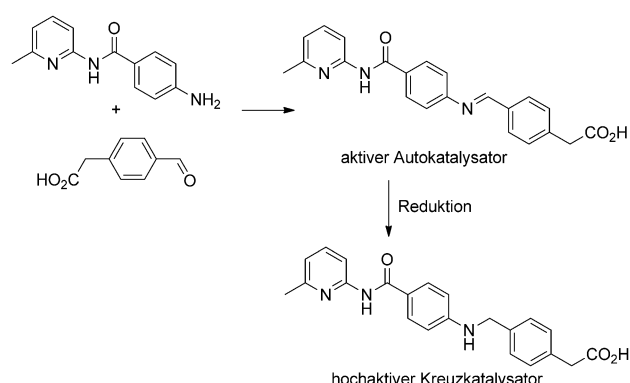
Schema 41. Prinzip des OR-Gatters. Aus Lit. [108].

schwindigkeit, verringerte aber die Ausbeute. Das Problem trat mehr nicht auf, wenn das Imin zu einem Amin reduziert wurde. Leider konnte diese Reduktion nicht in situ erfolgen, da das Amin unter den Reaktionsbedingungen ausgefällt wurde. Die Reduktion simuliert die Umwandlung eines Autokatalysators in einen verwandten Kreuzkatalysator.

Philp und Sadownik berichteten über die Zusammenführung von Replikatoren zu einer DCL (Schema 45).^[115]



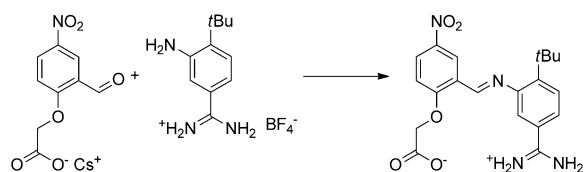
Schema 42. Vergleich von Diels-Alder-Systemen.



Schema 44. Philps Imin ist ein wirksamer Autokatalysator und kann zum entsprechenden Amin reduziert werden, das noch wirksamer ist.

handelt es sich um dynamische Systeme unter thermodynamischer Kontrolle.

1992 berichteten von Kiedrowski und Terfort über das erste derartige System (Schema 43).^[113] Die molekulare Erkennung erfolgt bei diesem System zwischen einer Carboxylat- und einer Amidiniumgruppe. Es zeigte eine Kinetik erster Ordnung bezüglich des Templats, was auf die Möglichkeit



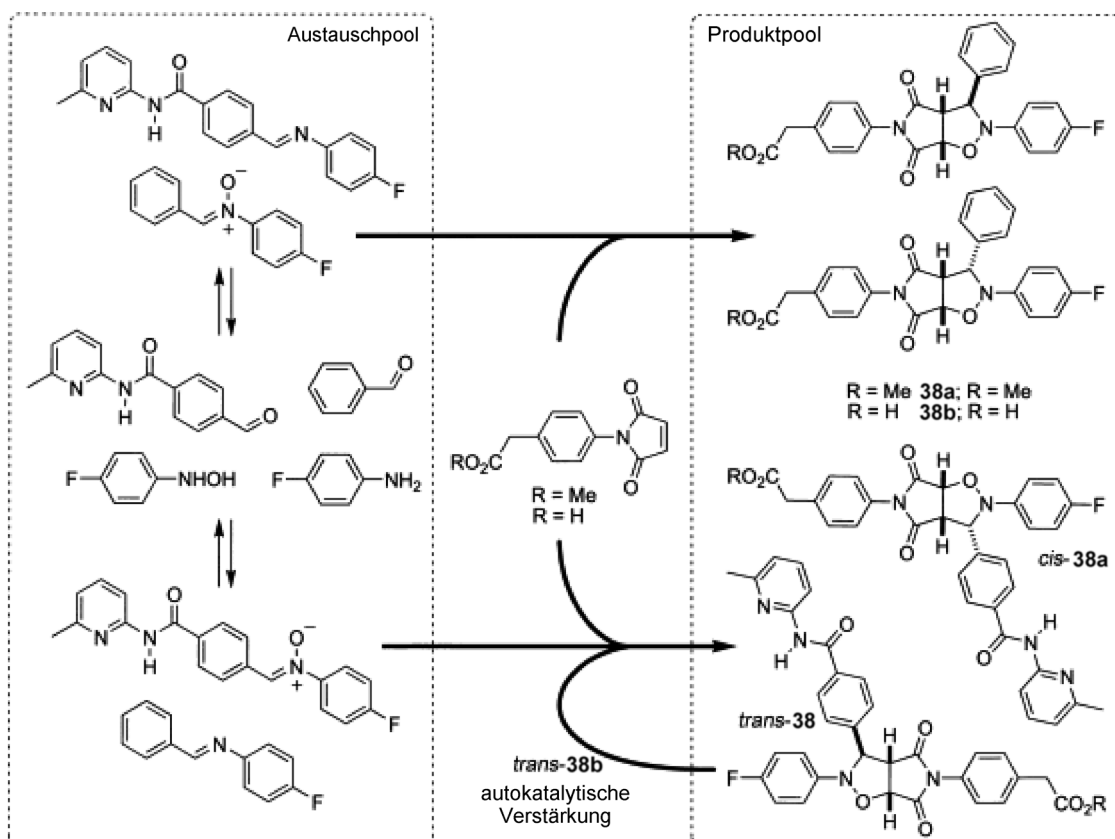
Schema 43. Von Kiedrowskis selbstreplizierendes Imin nutzt eine Salzbücke, um die templatgestützte Autokatalyse zu bewirken.

eines exponentiellen Wachstums hinweist. Soweit uns bekannt ist, gab es jedoch keine Folgestudie zu diesem System, und die Auswirkungen der Reversibilität wurden nicht diskutiert.

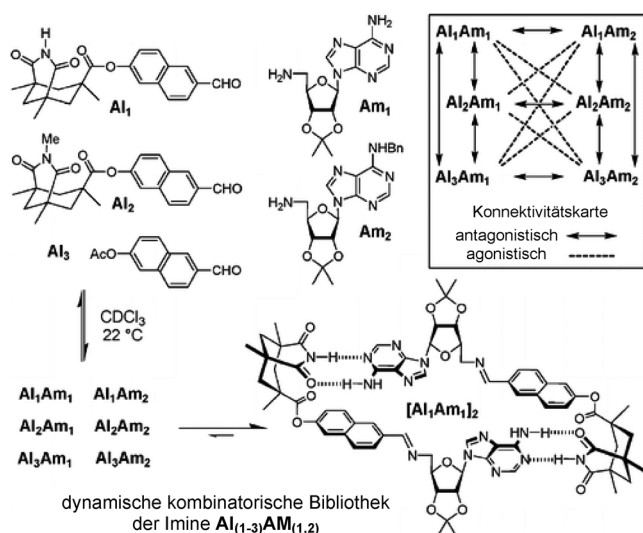
Philp und Mitarbeiter untersuchten eine ähnliche Reaktion (Schema 44).^[114] Aufgrund der Reversibilität dieses Systems erhöhte die Zugabe des Produkts die Reaktionsge-

Zwei Aldehyde, ein Amin und ein Hydroxylamin stehen im Gleichgewicht mit zwei Iminen und zwei Nitronen. Die Nitronen reagieren irreversibel und diastereoselektiv mit einem Maleinimid und bilden vier Produkte, von denen ein Produkt (*trans*-38) autokatalytisch wirkt. Da die Nitronbildung reversibel und *trans*-38 ein Autokatalysator ist, wird im Produktpool auf Kosten anderer Produkte verstärkt *trans*-38 gebildet. Damit wird demonstriert, dass unter thermodynamischer Kontrolle Autokatalysatoren ihre Gleichgewichtskonzentration erhöhen können.

Über ein weiteres Beispiel für dieses Verhalten berichteten Giuseppone und Xu.^[116] Eine DCL aus drei Aldehyden und zwei Aminen führte zur Bildung von sechs Iminen, von denen eines ein Analogon des ursprünglichen Rebek-Replikators ist (Schema 46). Bei fehlender Replikation erhöht der Replikator seine Gleichgewichtskonzentration im Verhältnis zur vorhergesagten Verteilung. Da der Replikator einen Großteil der Ausgangsmoleküle verbraucht, werden andere Imine, die diese Komponenten auch benötigen, zurückgedrängt. Imine, die keine Komponenten mit dem Replikator gemeinsam haben, werden im Verhältnis zur theoretischen Hintergrundverteilung leicht angereichert. Wie im ursprünglichen Rebek-System wird die Wirksamkeit des Replikators durch die Produkthemmung stark begrenzt.



Scheme 45. Philps DCL demonstriert die Fähigkeit von Autokatalysatoren, ihre eigene Bildung auf Kosten konkurrierender Spezies zu fördern. Aus Lit. [115].



Scheme 46. Giuseppones DCL, die dem ursprünglichen Rebek-System stark ähnelt und mit diesem die begrenzte Effizienz gemeinsam hat. Aus Lit. [116].

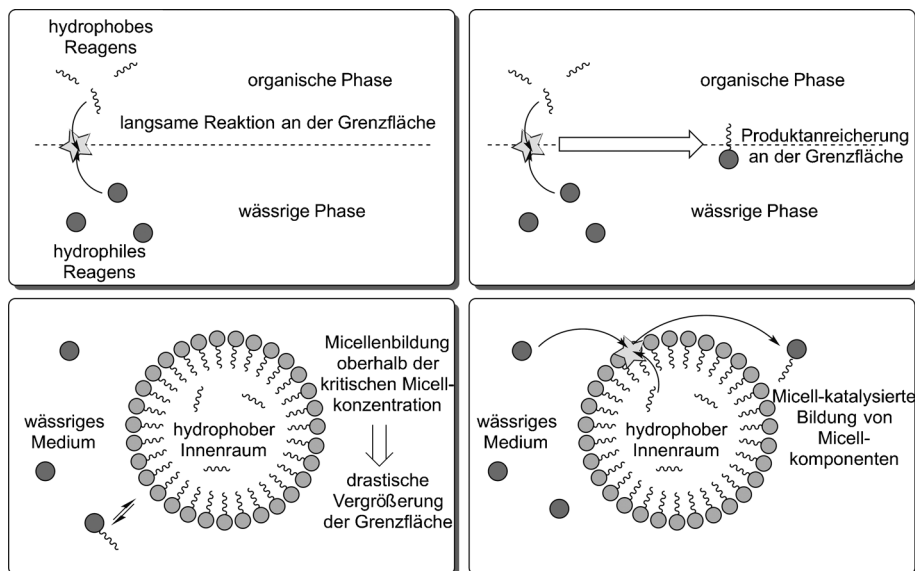
4. Physikalische Reproduktion

Dyson^[117] und nachfolgende Autoren^[37,118] haben physikalische Replikatoren von templatbasierten Replikatoren unterschieden, und zwar auf der Grundlage, dass die auto-

katalytisch wirkende Spezies ein Aggregat von Reaktionsprodukten ist, das möglicherweise keine definierte Größe oder Form aufweist. Physikalische Replikatoren werden oft als „selbstreproduzierende“ Systeme bezeichnet (zur Unterscheidung von selbstreplizierenden Systemen), da das Produkt keine identische Kopie des Katalysators sein muss. Physikalische Replikatoren stellen üblicherweise viel weniger strenge Anforderungen an die molekulare Erkennung und Stöchiometrie als templatbasierte Replikatoren und werden nicht durch Produkthemmung beeinflusst.

Physikalische Replikatoren funktionieren nach einem bekannten Prinzip des Phasenverhaltens (Schema 47). Zwei Reaktanten, die sich in getrennten Phasen befinden, reagieren an der Grenzfläche unter Bildung eines amphiphilen Produkts. Die Reaktion läuft langsam ab, bis die Produktkonzentration eine kritische Aggregationskonzentration erreicht, bei der die Bildung von Micellen, Vesikeln oder anderen supramolekularen Aggregaten einsetzt. Die daraus folgende Vergrößerung der Grenzfläche erhöht die Reaktionsgeschwindigkeit und ist somit autokatalytisch. Luisi wies darauf hin, dass dies eine unkonventionelle Art der Katalyse darstellt, die nicht auf der Erniedrigung der Aktivierungsenergie der Reaktion beruht, sondern auf einer „physikalischen Katalyse“.^[119] Möglicherweise sind diese Mechanismen jedoch nicht so einfach wie hier beschrieben (Abschnitt 4.1).

Ein Unterschied zwischen templatbasierten und physikalischen Replikatoren zeigt sich bei Impfungsversuchen.

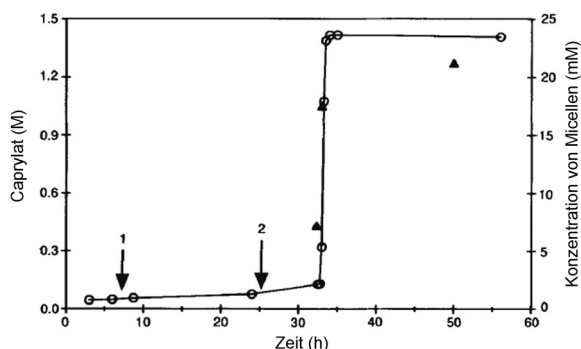


Schema 47. Physikalische Katalyse. Die Bildung eines Tensids aus physikalisch separierten Reagentien führt zur Autokatalyse.

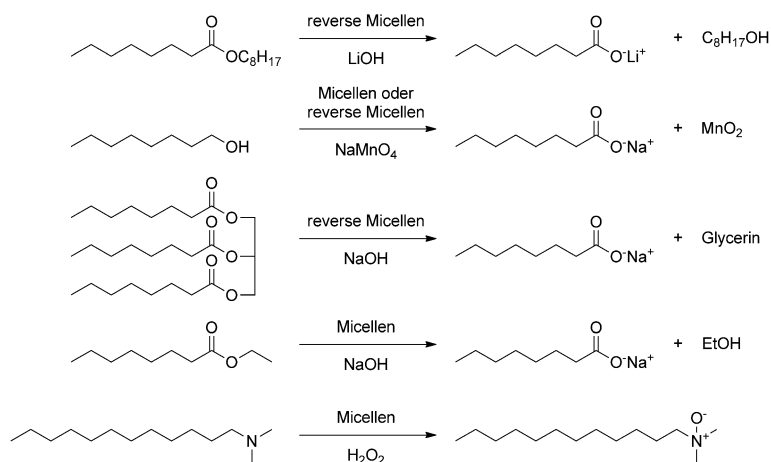
Während für templatbasierte Replikatoren eine lineare Beziehung zwischen der Anfangsgeschwindigkeit und der Anfangskonzentration des Produkts zu erwarten ist, erwartet man bei physikalischen Replikatoren eine geringe Erhöhung der Anfangsgeschwindigkeit, bis die Produktkonzentration dann die kritische Aggregationskonzentration überschreitet.

4.1. Selbstreproduzierende Micellen

Anfang der 1990er Jahre berichteten Luisi und Mitarbeiter über die ersten Beispiele von autokatalytischen inversen Micellen^[120,121] und autokatalytischen Micellen.^[122,123] Es wurde gefunden, dass aus Octanoatanionen bestehende Micellen die Bildung von zusätzlichem Octanoat katalysieren (Schema 48).



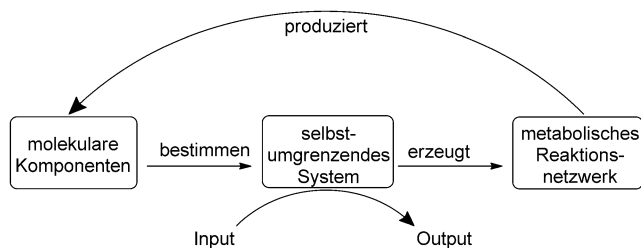
Schema 48. Kinetik der selbstreproduzierenden Micellen von Luisi. Die exponentielle Phase kann durch schnelles Rühren des Reaktionsgemisches zur Vergrößerung der Oberfläche (1) oder durch Impfen des Reaktionsgemisches mit dem Produkt (2) vorverlegt werden. Aus Lit. [123].



Schema 49. Autopoietische micellare Systeme, die von Luisi (1–4) sowie Kust und Rathman (5) beschrieben wurden. Zur besseren Übersicht wurden Cotenside, Stöchiometrie und Nebenreaktionen weggelassen.

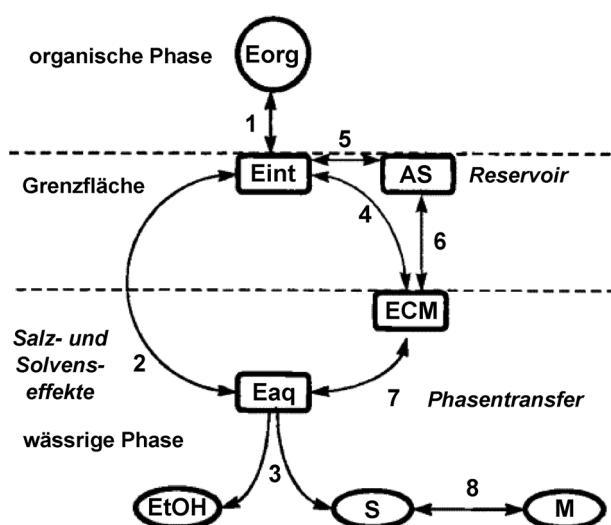
systemen (Schema 50).^[125,126] Der Begriff Autopoiese beschreibt ein System chemischer Reaktionen, die von einer Umgrenzung (z. B. einer Zellmembran) eingerandet sind; das System nimmt Energie und Stoffe aus der Umgebung auf, um daraus kontinuierlich alle Komponenten des Systems zu produzieren, einschließlich der Umgrenzung.^[126] Durch Verwendung dieser Kriterien könnten wir feststellen, ob ein synthetisches System ein lebendes oder kein lebendes System ist. Allerdings ist dieser Punkt selbst unter den Befürwortern umstritten: Varela postulierte, dass autopoietische Systeme die Mindestkriterien des Lebens erfüllen,^[127] während nach Luisi die Autopoiese eine notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung für Leben ist.^[119]

Die Esterhydrolysereaktionen nach Luisi wurden von mehreren Gruppen modelliert.^[123] Mavelli^[128] und Cove-



Schema 50. Die Autopoiese ist ein postulierter Satz von Mindestkriterien für Leben. Ein umgrenztes System enthält alle Komponenten, die erforderlich sind, um alle Komponenten des Systems, einschließlich der Umgrenzung, zu erzeugen. Aus Lit. [119].

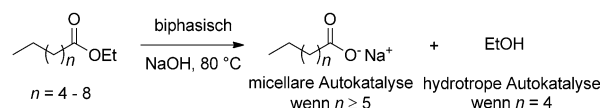
ney^[129,130] betrachteten die Reaktion als klassische micellare Katalyse, wogegen Buhse et al.^[131,132] die Reaktion als Phasentransferkatalyse modellierten (Schema 51).



Schema 51. Kinetisches Modell des Phasentransfers für selbstreproduzierende Micellen. Aus Lit. [132].

Bei langkettigen Alkanoaten (einschließlich C₈-Alkanoaten) bestätigten die Arbeiten von Buhse in groben Zügen den Ansatz von Luisi: Während der Reaktion bilden sich gemischte Micellen, die aus Produkt und Ester zusammengesetzt sind und den Ester in die wässrige Phase solubilisieren, wodurch die Reaktion katalysiert wird. Es gibt jedoch einen entscheidenden mechanistischen Unterschied: Die Hydrolysereaktion selbst findet nicht an oder in den Micellen, sondern in der gesamten Lösung statt. Die Micellen fungieren als Phasentransferkatalysator.

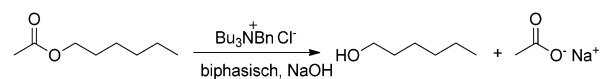
Dieses Modell begründet gut die Versuchsdaten und erklärt manches ungewöhnliche Verhalten. Als Nebenprodukt gebildetes Ethanol fungiert als Hilfslösungsmittel, das die Löslichkeit des Esters erhöht und die Reaktion schneller ablaufen lässt. Dies führt zur Autokatalyse, sogar wenn das Alkanoat zu kurz ist (C₄), um Micellen zu bilden (Schema 52). Die Allgemeingültigkeit dieses Mechanismus belegen drei andere Versuche.



Schema 52. Hydrotrope Autokatalyse bei der Esterhydrolyse.

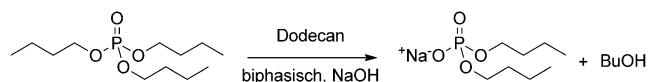
Eine Autokatalyse wird bei zweiphasigen Esterhydrolysen beobachtet, wenn das Produkt hydrotrop ist; das bedeutet, es kann hydrophobe Moleküle ohne Bildung von Tensidaggregaten in die wässrige Phase solubilisieren.^[133] Nur Ester, die hydrotrope Nebenprodukte wie Benzoate ergeben, sind autokatalytisch, während Ester, die nichthydrotrope Salze wie Acetate bilden, nicht autokatalytisch sind.

Esterhydrolysen unter Verwendung eines kationischen Phasentransferkatalysators verliefen autokatalytisch (Schema 53).^[134] Die Anreicherung von relativ polarem Hexanol in der organischen Hexylacetatphase erhöhte die Löslichkeit des Katalysators in der organischen Phase und verbesserte dadurch seine Phasentransferaktivität.



Schema 53. Phasentransferautokatalyse.

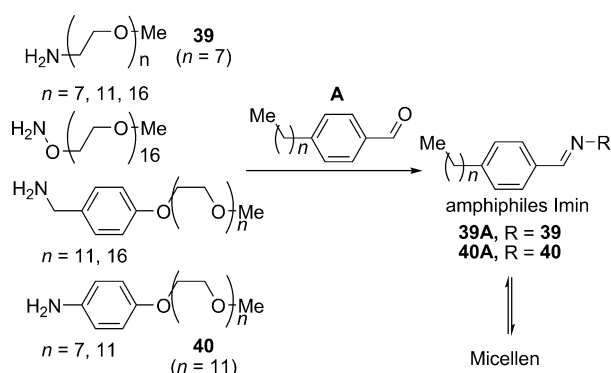
Ein drittes, ziemlich komplexes Beispiel ist die zweiphasige Hydrolyse von Tributylphosphat (Schema 54).^[135] Während der Reaktion bildete sich eine dritte Phase aus, die sechs Spezies enthält – überwiegend das Produkt, aber auch die Reagentien und Lösungsmittel. Die Hydrolysegeschwindigkeit war in der dritten Phase etwas erhöht, was einem schwachen autokatalytischen Effekt entspricht.



Schema 54. Autokatalytische Hydrolyse von Tributylphosphat.

Diese Beobachtungen weisen auf die Allgemeingültigkeit der physikalischen Autokatalyse hin: Alle Zweiphasenreaktionen, bei denen Hilfslösungsmittel, hydrotrope Verbindungen, Tenside oder Phasentransferkatalysatoren gebildet werden, können autokatalytisches Verhalten zeigen. Es gibt wahrscheinlich noch nicht erkannte Beispiele für dieses Verhalten, die in der Literatur vorhanden sind, wenn auch die Bedeutung dieser Beispiele für die präbiotische Chemie nicht sofort offensichtlich wird.

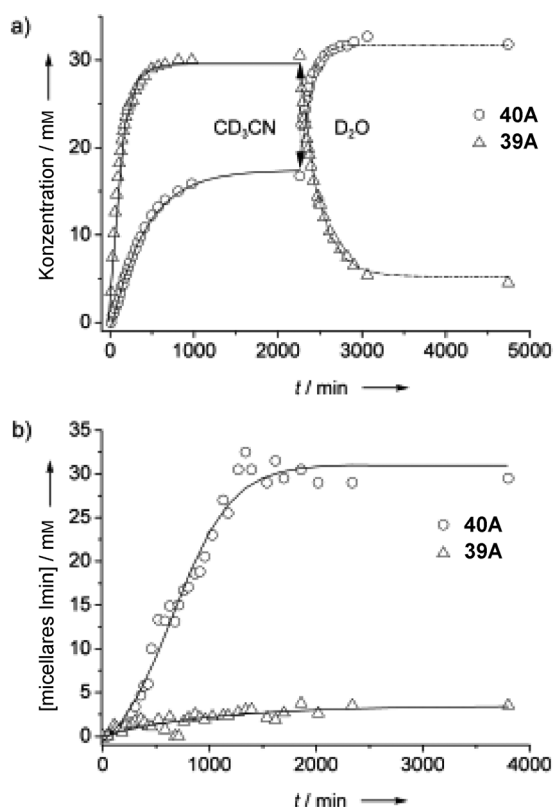
Das wohl komplizierteste Beispiel für micellare Autokatalyse beschrieben Giuseppone et al. (Schema 55).^[136] Eine DCL aus einem hydrophoben Aldehyd und acht hydrophilen Aminen kondensiert reversibel zu acht grenzflächenaktiven Iminen. Die Micellen dieser Imine zeigten unterschiedliche Autokatalyseaktivität.



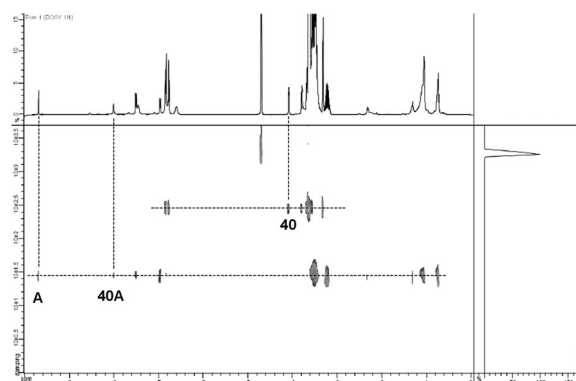
Schema 55. Selbstreproduzierende Micellen von Giuseppone. Die Micellen zeigen Autokatalyse mit unterschiedlicher Effizienz.

Dieses System wurde genutzt, um kompetitives Verhalten zu demonstrieren (Schema 56). Wenn die Amine **39** und **40** mit dem Aldehyd **A** umgesetzt wurden, entstanden die beiden Imine **39A** und **40A**. Trotz der größeren thermodynamischen Stabilität von **39A** konnte das Imin **40A** wegen seiner höheren autokatalytischen Effizienz gegenüber **39A** dominieren.

Ein vollständiges kinetisches Modell wurde für dieses System zwar nicht beschrieben, es wurden aber Hinweise erbracht, dass es durch micellare Katalyse und nicht nach



Schema 56. In Acetonitril hat das Imin **39A** eine größere thermodynamische Stabilität als das Imin **40A**. Bei Überführung in D_2O (a, rechts) oder bei Vermischen der Ausgangsstoffe in D_2O (b) dominiert **40A** aufgrund der höheren Autokatalyseaktivität auf Kosten von **39A**. Aus Lit. [136].



Schema 57. DOSY-NMR-Spektrum des selbstreproduzierenden Imins **40A** von Giuseppone et al. Der Aldehyd **A** ist mit den Iminmicellen assoziiert, während das hydrophile Amin **40** frei in Lösung vorliegt. Aus Lit. [136].

Luis Phasentransfermechanismus abläuft. Eine DOSY-NMR-Studie von **40A** im Gleichgewicht belegte (Schema 57), dass der hydrophobe Aldehyd vollständig mit den Micellen assoziiert war und das hydrophile Amin frei in Lösung vorlag. Diese Beobachtung ist im Einklang mit dem vorgeschlagenen Autopoiesemechanismus. Falls die Micellen als Phasentransferkatalysatoren wirken, liegt in diesem Experiment die Menge des freien Aldehyds in der wässrigen Phase unter der Nachweisgrenze.

Diese Ergebnisse können als experimentelle Bestätigung des „Lipid-Welt“-Modells dienen, das postuliert, dass Populationen selbstreproduzierender Lipidaggregate bei der Entstehung des Lebens eine Rolle gespielt haben.^[137] Nach diesem Modell sind unterschiedliche Autokatalyseeffizienzen in Abhängigkeit von der Lipidzusammensetzung die Grundlage der präbiotischen Selektion – eine Theorie, die überwiegend in theoretischen Studien getestet wurde.

4.2. Selbstreproduzierende Vesikel

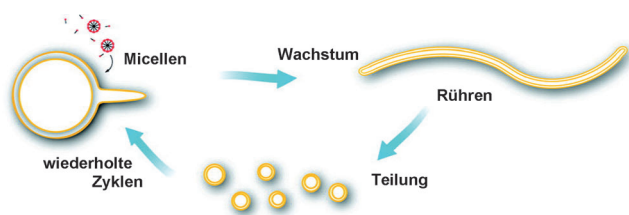
In der präbiotischen Chemie nehmen Vesikel als Modelle zur Untersuchung einfacher Zellmembranen und als Komponenten postulierter präbiotischer Systeme eine besondere Rolle ein. Wie heutige Zellmembranen könnten Vesikel dazu gedient haben, Moleküle von der präbiotischen Umgebung abzugrenzen, durch Anreicherung von Reagentien präbiotische und frühe biologische Reaktionen zu ermöglichen und das biologische System vor lebensfeindlichen Umweltbedingungen zu schützen.

Entscheidend bei diesen Szenarien ist die Kopplung der Reproduktion von Vesikeln an die Replikation funktioneller Moleküle im Vesikel,^[138] die häufig als Kern-und-Hülle-Reproduktion bezeichnet wird.^[139] Ohne diese Kopplung können die Konzentrationen der maßgeblichen Moleküle nicht im passenden Bereich gehalten werden, und die wahrscheinliche Folge wäre Tod durch Verdünnung oder Überkonzentration.

Die Mechanismen, nach denen sich Vesikel selbst reproduzieren, standen im Mittelpunkt zahlreicher experimenteller und theoretischer Untersuchungen. Vesikel können sich teilen, sie können verschmelzen und ihr Phasenverhalten

ändern – alle drei Phänomene können für einfache präbiotisch relevante Vorgänge von Bedeutung sein.^[119,140–142] Der Mechanismus, nach dem sich Vesikel teilen, hängt offenbar von der Größe und Zusammensetzung der Vesikel ab, sowie auch davon, aus welcher Quelle neue Amphiphile stammen (z.B. aus Reaktionen oder vorgebildeten Micellen). Eine umfassende Behandlung dieses Themas ist in Lit. [119] und [143] zu finden.

Autokatalytische Vesikel, die vorgebildete Micellen als Ausgangsstoffe verwenden, werden hier nicht erörtert, da dies eine supramolekulare Umordnung und keine chemische Reaktion darstellt. Über ein erstaunliches Beispiel dieser Art berichtete Szostak, der mehrere Zyklen der Selbstreproduktion von Riesenvesikeln demonstrierte (Schema 58).^[59] Das Vesikelwachstum führte zur Umformung von kugelförmigen



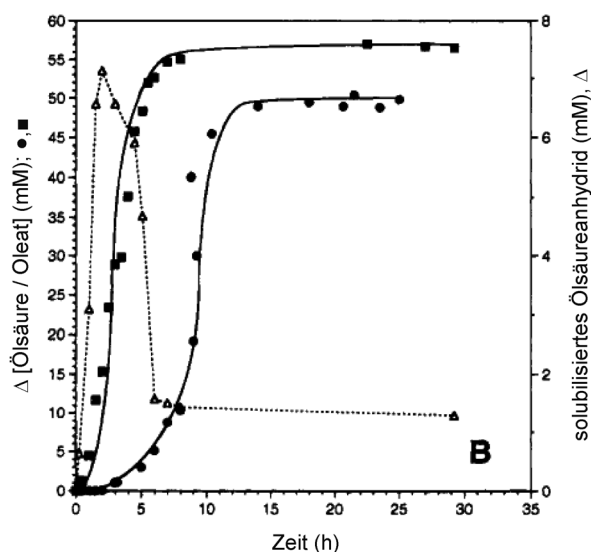
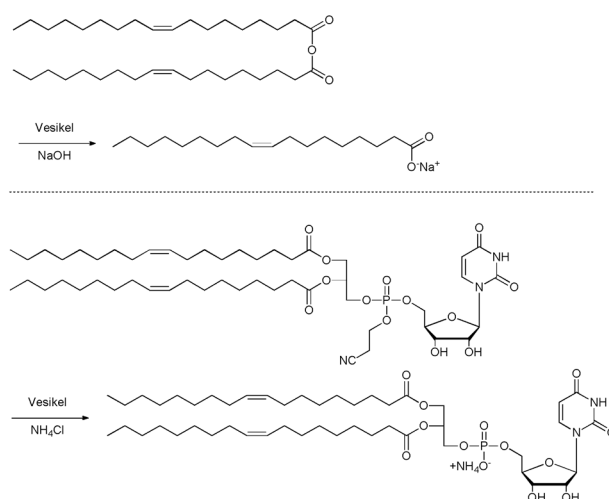
Schema 58. Die Wachstums- und Teilungszyklen von Vesikeln werden durch mechanisches Rühren angetrieben. Aus Lit. [59].

Vesikeln zu langen Strängen. Durch mechanisches Rühren wurden die empfindlichen Stränge in kleinere Tochtervesikel zerlegt, die den Wachstums- und den Teilungszyklus mehrere Male wiederholen konnten. Dieses Vorgehen ist analog zu von Kiedrowskis SPREAD-Protokoll für die manuelle Zyklisierung selbstreplizierender Oligonukleotide (Abschnitt 3.1). Dieses Beispiel unterstreicht auch die potenzielle Bedeutung mechanischer Kräfte in Szenarien zum Ursprung des Lebens.

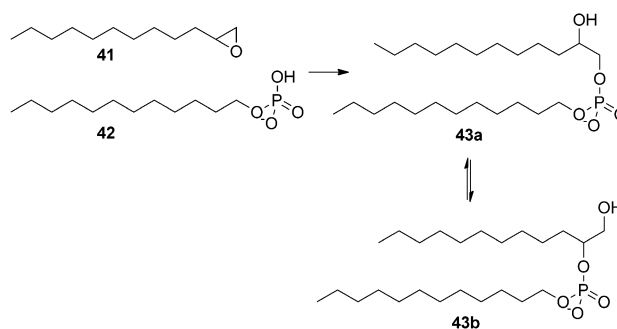
In den ersten Ansätzen zur Entwicklung von selbstreproduzierenden Vesikeln wurde Enzymkatalyse verwendet, um die autokatalytische Hydrolyse von Octansäure- oder Ölsäureanhydrid zu bewirken.^[144,145] Leider liefen diese Reaktionen langsam ab, und eine Vesikelteilung war nicht eindeutig festzustellen. In diesen Versuchen waren die Enzyme in den Vesikeln enthalten, nicht an die Membran gebunden.

Nichtenzymatische Verfahren erwiesen sich als erfolgreicher: Die alkalische Hydrolyse von Fettsäureanhydriden ermöglichte eine wirksame Selbstreproduktion,^[146,147] wie auch ein späteres System, das durch basekatalysierte Entschützung eines Phospholipids angetrieben wurde (Schema 59).^[148] Systeme auf Anhydridbasis wurden erfolgreich mit enzymatischen Reaktionen gekoppelt, die in die Vesikel eingebunden waren,^[139,149,150] einschließlich der enzymatischen RNA-Replikation. Die letztgenannten Versuche verkörpern ein Modell der „Kern-und-Hülle“-Reproduktion als ein einfaches Modell einer Zelle. Die Replikation der „genetischen“ Komponente und die Reproduktion des Vesikels sind in diesen Systemen allerdings nicht in geordneter Weise gekoppelt.

Ein interessantes System beschrieben Conde-Frieboes und Blöchliger (Schema 60).^[151] Aus dem Amphiphil **42** aufgebaute Micellen reagieren mit **41** unter Bildung des zwei-



Schema 59. Selbstreproduzierende Vesikel nach Luisi et al., die effizientes Wachstum zeigen. Aus Lit. [146].



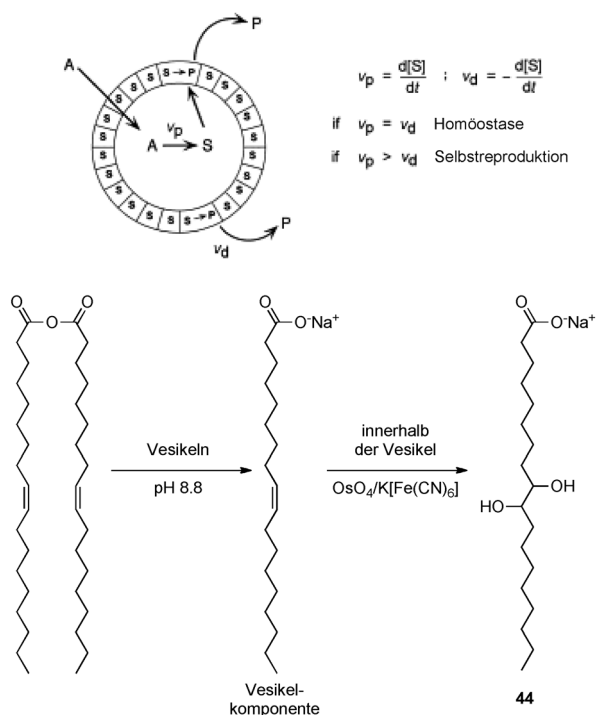
Schema 60. Reaktion nach Conde-Frieboes und Blöchliger. Die Reaktion könnte autokatalytisch sein, die Analyse wird aber durch das Phasenverhalten des Systems erschwert.

schwänzigen Lipids **43**, das Vesikel, aber keine Micellen bildet. Aus einem anorganischen Phosphat und **41** konnte **42** in situ erzeugt werden, obwohl die Reaktion sehr langsam erfolgte und selbst innerhalb eines Monats kaum feststellbar war. Nach Zugabe eines kationischen Tensids (CTAB) fand

jedoch innerhalb von drei Tagen eine erhebliche Umwandlung statt. Das Phasenverhalten dieser Systeme ist kompliziert und wurde von den Autoren nicht vollständig untersucht; zudem behaupten sie nicht, dass es autokatalytisch ist. Es erscheint jedoch wahrscheinlich, dass sowohl die Micellen des Ausgangsstoffs als auch die Vesikel des Produkts die Reaktion katalysieren könnten.

Ähnlich wie bei selbstreproduzierenden Micellen wird bei diesen Vesikel-basierten Systemen ein sigmoidales Wachstum beobachtet, und die Gegenwart vorgebildeter Vesikel verkürzt die Induktionsphase. Eine Reihe von kinetischen Modellen wurde entwickelt; für eine umfassende Diskussion siehe Lit. [143].

Ein einzelnes Beispiel für autopoietische Homöostase wurde beschrieben, bei dem die Synthese und der Abbau der Vesikelkomponenten ausbalanciert sind.^[152] Durch alkalische Hydrolyse von Ölsäureanhydrid werden autokatalytisch Oleatvesikel gebildet. Gleichzeitig wird das Oleat zu Verbindung **44** (Schema 61) oxidiert, die keine Vesikel bildet.



Schema 61. Homöostatische Vesikel, basierend auf dem Gleichgewicht zwischen Synthese- und Abbaureaktion. Aus Lit. [152].

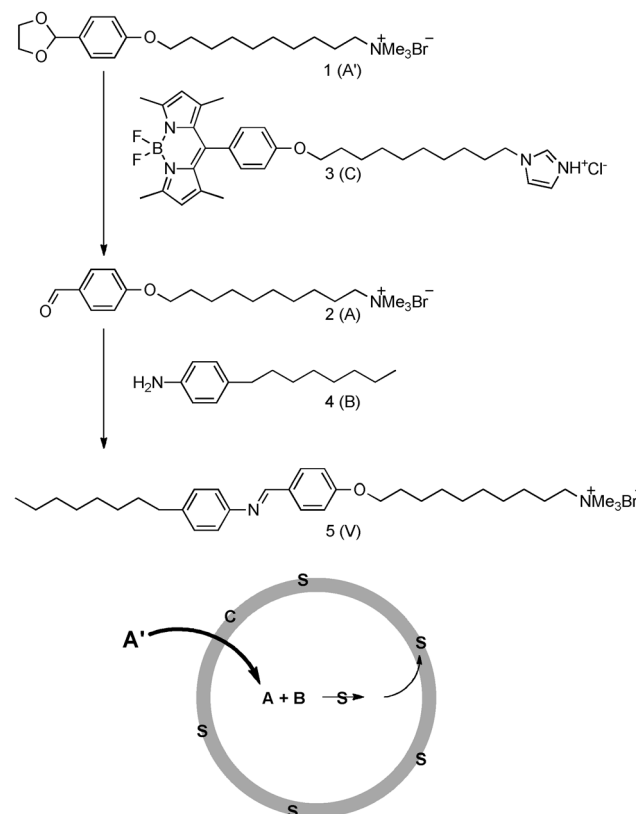
Interessant ist hierbei, dass das Oxidationsmittel OsO_4 künstlich an die Vesikelmembran gebunden wurde, um zu gewährleisten, dass die Abbaureaktion an der Vesikeloberfläche und nicht in der gesamten Lösung erfolgt. Die beiden Vorgänge konnten so ausbalanciert werden, dass Wachstum, Tod oder homöostatische Phasen eintraten.

Dieses System wurde theoretisch modelliert (Schema 61).^[153] Insbesondere wurde aufgezeigt, dass Simulationen von Populationen selbstreproduzierender Vesikel, inklusive der Bildung und dem Abbau von Vesikelkompo-

nenten, einer primitiven Auslese unterliegen, basierend auf ihrer Stabilität gegenüber stochastischen Fluktuationen.^[154]

In jüngerer Zeit verwendeten Sugawara und Mitarbeiter neue Bolaamphiphile, um mehrere Generationen von autopoietischen Riesenvesikeln zu entwickeln. Diese Systeme bieten innovative Methoden zur Steuerung des Reaktionsortes innerhalb eines Vesikels und gipfeln in einem eindrucksvollen Beispiel für die Kern-und-Hülle-Reproduktion.

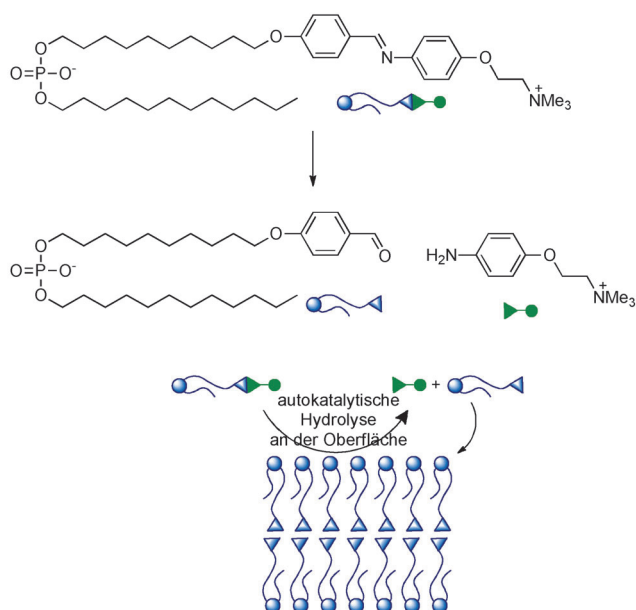
In einem frühen System wurde ein membrangebundener Katalysator zur Entschützung eines Aldehyds eingesetzt, um sicherzustellen, dass die Kondensation mit einem Amin unter Bildung des Tensids im Inneren des Vesikels erfolgt (Schema 62).^[155]



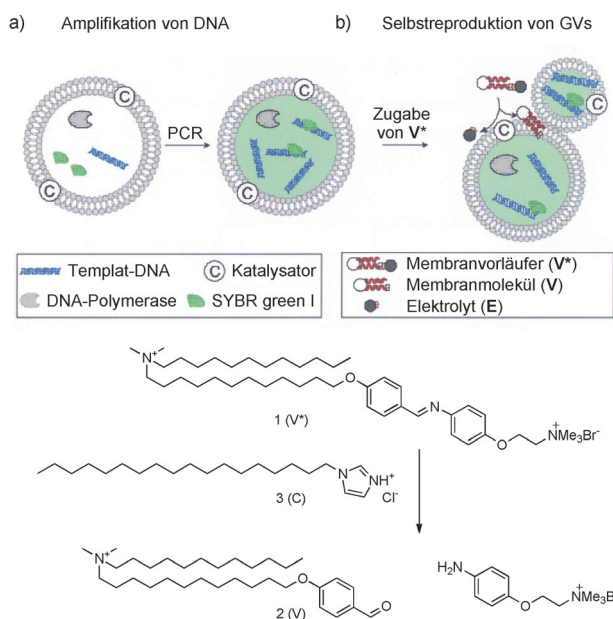
Schema 62. Iminbildung als Triebkraft der Selbstreproduktion von Vesikeln. Aus Lit. [119].

Mehrere auf der Iminhydrolyse basierende Systeme wurden verwendet, um die das Wachstum und die Teilung beeinflussenden Faktoren zu untersuchen (Schema 63).^[156–158] Es wurde gezeigt, dass die Wechselwirkung von nichtamphiphilen organischen Ionen mit der geladenen Membran Teilung induziert. Durch Einbindung einer Phosphateinheit in die Tensidvorstufe wurde die Reaktion auf die Membran lokalisiert. Als Folge davon bildeten sich neue Vesikel an der Membran – ein Vorgang, der als „Peeling“ bezeichnet wurde.

Das System wurde so modifiziert, dass für die Polymerasekettenreaktion (PCR) erforderliche Bedingungen toleriert werden,^[158,160] was die Entwicklung eines hochkomplexen Systems ermöglichte (Schema 64). Die neu gebildete DNA, die mittels PCR im Inneren der Vesikel synthetisiert wurde,



Schema 63. Durch die Tensidstruktur angetriebenes „Peeling“. Aus Lit. [159].



Schema 64. DNA-Replikation in einem replizierenden Vesikel. Aus Lit. [160].

assoziiert mit der geladenen Membran. Diese Wechselwirkung induziert die Teilung der Vesikel in der gleichen Weise, wie es zuvor für einfachere organische Ionen aufgezeigt wurde. Folglich teilten sich Vesikel, die größere Mengen an DNA enthielten, schneller. Daraus resultiert eine „Einbahn“-Kopplung von DNA-Replikation und Vesikelreproduktion: Die Vesikel teilen sich erst, nachdem die DNA-Replikation eine kritische Schwelle erreicht hat. Die Untersuchung stellt einen großen Schritt hin zu einer vollständigen Kern- und Hülle-Selbstreplikation und damit zu einem Modell einer Minimalzelle dar. Da der Katalysator für die Bildung des

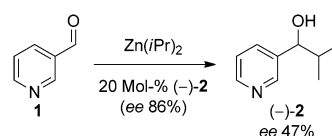
Tensids und die PCR-Enzyme nicht repliziert werden, erreicht dieses System nicht ganz die Idealbedingungen. Die wesentlichen Schlussfolgerungen für die synthetische Biologie wurden an anderer Stelle behandelt.^[161]

5. Asymmetrische Autokatalyse

5.1. Die Soai-Reaktion

Die asymmetrische Autokatalyse ist von besonderem Interesse, da sie mit dem Ursprung der biomolekularen Homochiralität zusammenhängen könnte.^[20,21,162] Das Thema hat seit Pasteurs Zeiten die Wissenschaftler fasziniert und ist auch heute noch von beträchtlichem Interesse (siehe die Übersicht in Lit. [163]). Während die asymmetrische Autokatalyse bei Kristallen schon lange bekannt ist,^[33,162,164] stellte die Soai-Reaktion das erste Beispiel in der organischen Chemie und die erste Realisierung des Frank-Modells dar.^[19] Es gibt keinen Verweis, dass diese Chemie präbiotisch plausibel ist; Folgeforschungen widmeten sich der Suche nach präbiotisch relevanten Beispielen dieses Verhaltens.

1990 zeigte Soai, dass die Alkylierung von Aldehyden durch Organozinkverbindungen autokatalytisch sein kann (Schema 65).^[165] In den ersten Studien führten Katalysatoren mit hohen *ee*-Werten zu Produkten mit mäßigem *ee*, schon bald wurden jedoch asymmetrisch-autokatalytische Systeme gefunden, die den Produkt-*ee* im Verhältnis zum *ee* des Katalysators amplifizierten.^[166]



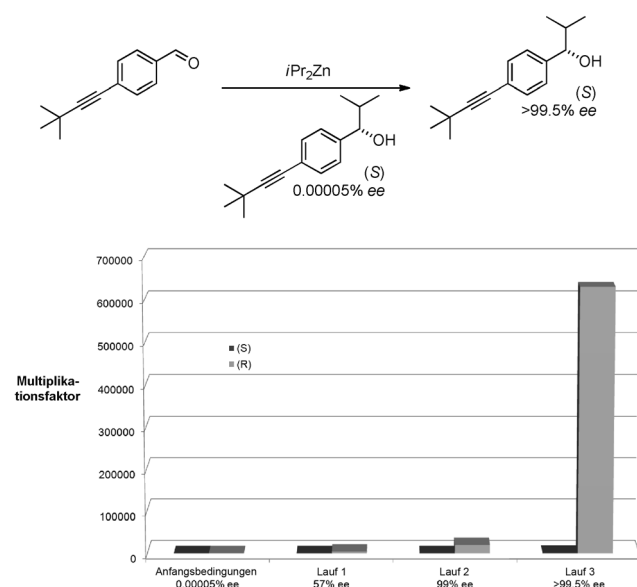
Schema 65. Die Soai-Reaktion (ohne Verstärkung).

In den meisten Studien wurden 2-Alkynyl-5-pyrimidylalkohole in der Alkylierung mit Diisopropylzink eingesetzt, da sich zeigte, dass diese Substrate sehr empfindlich auf Änderungen der Reaktionsbedingungen reagierten. Das Verfahren wurde im Laufe der Zeit weiterentwickelt, von manuellen Runden aus Reaktion und Aufreinigung^[166] hin zu einem Ein-Topf-Verfahren ohne Produktaufreinigung zwischen den Reaktionen.^[167]

In früheren Studien wurde das Alkylierungsmittel variiert,^[165,168] außerdem wurden andere Substrate untersucht, darunter Ferrocenderivate,^[169,170] Chinolylalkohole,^[171–173] chirale Diole,^[174,175] Pyridincarbaldehyde^[165] und Nicotinamide.^[176,177]

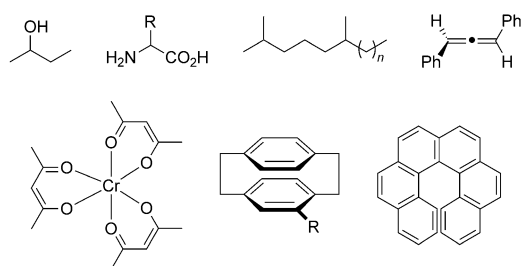
Die Reaktion reagiert sehr empfindlich auf winzige Chiralitätsquellen, und selbst sehr kleine *ee*-Werte im Produkt können bis zur optischen Reinheit verstärkt werden (Schema 66). In einer eindrucksvollen Demonstration dieses Effekts stieg der anfängliche *ee*-Wert des Katalysators in drei Reaktionsrunden von 10^{−5} % auf > 99,5 %.^[178]

Eine erschöpfende Auswahl von Chiralitätsquellen wurde genutzt, von einfachen chiralen Molekülen bis hin zu chiralen



Schema 66. Verstärkung sehr kleiner *ee*-Werte.

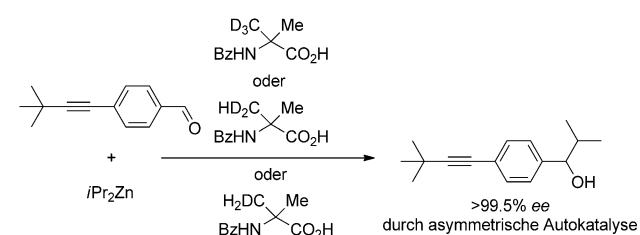
Kristallen und zirkular polarisiertem Licht (Schema 67). In allen Fällen wurde reproduzierbar nachgewiesen, dass die absolute Konfiguration der Initiatoren mit der absoluten Konfiguration des Produkts korreliert.



Schema 67. Kleine Auswahl chiraler Initiatoren der Soai-Reaktion.

Die Reaktion hängt sehr empfindlich von einer aus der Isotopensubstitution hervorgehenden Chiralität ab (Schema 68). H/D-Substitution,^[180,181] $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ -Substitution,^[182] $^{16}\text{O}/^{18}\text{O}$ -Substitution^[175] und teildeuterierte Methylgruppen^[183] können eine reproduzierbare Enantioselektivität der Reaktion induzieren.

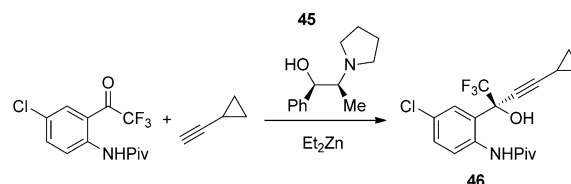
Die empfindliche Abhängigkeit der Soai-Reaktion wurde genutzt, um unbekannte Asymmetriequellen im Murchison-



Schema 68. Empfindliche Abhängigkeit von der Isotopensubstitution.

und im Murray-Meteorit aufzuspüren,^[184] und um die absolute Konfiguration „schwieriger“ Moleküle^[185,186] sowie von Verbindungen mit *ee*-Werten bis hinab zu 0.1% zu ermitteln.^[187]

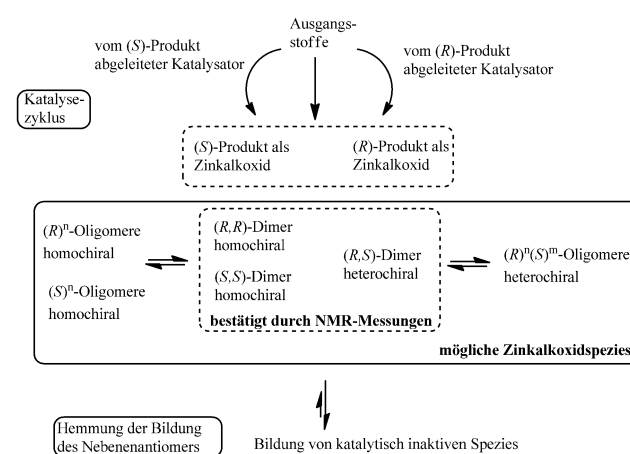
Eine verwandte Reaktion beschrieben Carreira et al. bei der Synthese von Efavirenz.^[188] Hier führte eine Kombination des Produkts **46** und des chiralen Liganden **45** zu Produkt **46** mit einem höheren *ee*-Wert als bei der Verwendung von **45** allein (Schema 69).



Schema 69. Soai-ähnliche Reaktion bei der Synthese von Efavirenz.

Einen spontanen Symmetriebruch^[189] in Abwesenheit eines chiralen Additivs beschrieben Singleton,^[190] Brown^[191] und Soai.^[192–194] Der Symmetriebruch ist entweder auf nicht bekannte chirale Verunreinigungen im Lösungsmittel^[192] oder auf stochastisch auftretende sehr kleine *ee*-Werte zurückzuführen.^[193] Diese Erkenntnis ist von großer Bedeutung, da sie die Argumentation stützt, dass die biologische Homochiralität eine statistische Zwangsläufigkeit^[20,162] und keine biologische „Erfindung“ oder das Produkt deterministischer physikalischer Kräfte ist.

Der Mechanismus der Soai-Reaktion wurde von mehreren Gruppen untersucht.^[163,195–199] Obwohl die genauen Einzelheiten weiter erforscht werden, liefert die Arbeit von Blackmond und Brown^[191,200–210] ein konsistentes Bild (Schema 70). Die Reaktionen bilden komplexe gemischte Aggregate aus Produktspezies und anderen Spezies, und einige, jedoch nicht alle dieser Aggregate, sind katalytisch aktiv. Es wird angenommen, dass die aktive Spezies ein Aggregat aus (mindestens) zwei homochiralen Produktmolekülen, zwei Molekülen des Ausgangsaldehyds und mehreren Organozinkspezies ist. Die Zusammenlagerung dieser Kom-

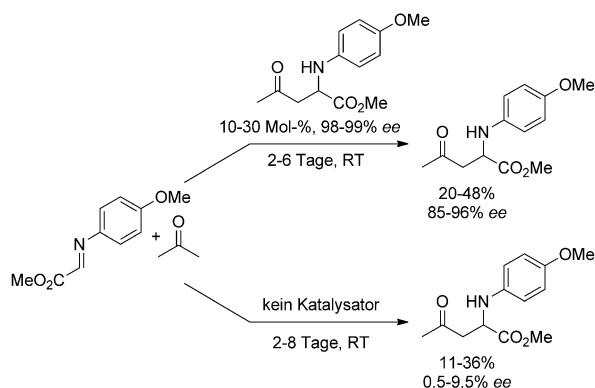


Schema 70. Mechanismus nach Blackmond und Brown. Aus Lit. [163].

ponenten erfolgt schnell und reversibel, wobei die Alkylierung des Aldehyds mit Diisopropylzink der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist.

5.2. Mannich-Reaktion und Aldolreaktion

2007 berichteten Tsogoeva et al. über asymmetrische autokatalytische Mannich-Reaktionen und Aldolreaktionen ohne *ee*-Amplifizierung (Schema 71).^[211] Die absoluten Konfigurationen der Produkte korrelierten reproduzierbar mit denen des Katalysators, und in Folgestudien wurde ein spontaner Symmetriebruch beschrieben.^[212]

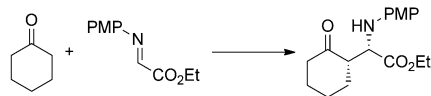


Schema 71. Asymmetrische autokatalytische Mannich-Reaktion. Aus Lit. [213].

Die Autoren stellten Vermutungen über den Mechanismus der asymmetrischen Autokatalyse in diesen Organokatalysesystemen an.^[212,214,215] Blackmond argumentierte, dass der vorgeschlagene Mechanismus das Prinzip der mikroskopischen Reversibilität verletzt,^[216,217] was Tsogoeva und Mitarbeiter zurückwiesen.^[214] Detaillierte Studien dieser Systeme wurden bisher nicht beschrieben, allerdings untersuchten Wang et al. eine „pseudoautokatalytische“ Variante des Mannich-Prozesses unter Verwendung von Katalysatoren, die eine große strukturelle Ähnlichkeit zu den Produkten aufweisen.^[218]

Amedjkouh und Brandberg berichteten über eine ähnliche asymmetrische autokatalytische Mannich-Reaktion, die in Gegenwart von Wasser abläuft (Schema 72).^[219] Die *ee*-Werte waren mäßig, was auf die Racemisierung des neu gebildeten Produkts und unselektivere Konkurrenzprozesse zurückgeführt wurde.

Diese organokatalytischen Autokatalysen sind noch nicht vollständig erforscht, eine Verifizierung der Ergebnisse könnte aber aus präbiotischer Sicht von großem Interesse



Schema 72. System von Amedjkouh und Brandberg.

sein. Die Soai-Reaktion funktioniert nicht unter präbiotisch plausiblen Bedingungen, während die Mannich-Reaktion viel wichtiger zu sein scheint. Die Entdeckung einer zweiten asymmetrischen autokatalytischen Reaktion könnte ein Hinweis auf Universalität sein, gleichbedeutend damit, dass dieses Verhalten unter verschiedenen Bedingungen realisiert werden kann und keine „Spezialität“ der Soai-Reaktion ist.

6. Zusammenfassung und Ausblick

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden zahlreiche nicht-natürliche autokatalytische Moleküle entdeckt. Die Arbeiten auf diesem Gebiet waren von der Biologie inspiriert, und wir verfügen nun über zahlreiche Modelle für die Replikation genetischer Moleküle und zellulärer Umgrenzungen. Die Weichen für die Entwicklung von immer anspruchsvolleren selbstreproduzierenden „Kern-und-Hülle“-Systemen, mit denen die Zellreplikation modelliert wird, sind gestellt.

Jetzt, wo die Grenze zwischen chemischen Modellen des Lebens und der synthetischen Biologie zu verschwimmen beginnt, kann erwartet werden, dass die Forschungen auf diesem Gebiet einen zunehmenden Einblick in die Ursprünge und Definitionen des Lebens, die Quelle der biologischen Homochiralität und die Wahrscheinlichkeit der Entdeckung von Leben außerhalb der Erde ermöglichen werden.

Eingegangen am 3. Mai 2013

Online veröffentlicht am 11. Oktober 2013

Übersetzt von Kerstin Mühle, Chemnitz

- [1] J. von Neumann, *Theory of Self-reproducing Automata*, University Of Illinois Press, **1966**.
- [2] K. E. Drexler, *Engines of Creation*, Anchor Press, Doubleday, **1986**.
- [3] W. Paley, *Natural Theology: Or, Evidence of the Existence and Attributes of the Deity*, Taylor and Wilks, London, **1802**.
- [4] K. Vonnegut, *Cat's Cradle*, Henry Holt, **1963**.
- [5] *Nanoscience and Nanotechnologies: Opportunities and Uncertainties*, The Royal Society, London, **2004**.
- [6] G. N. Lewis, *Proc. Am. Acad. Arts Sci.* **1905**, *40*, 719–733.
- [7] V. Vasas, C. Fernando, M. Santos, S. Kauffman, E. Szathmáry, *Biol. Direct* **2012**, *7*, 1.
- [8] M. P. Robertson, G. F. Joyce, *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* **2012**, *4*, a003608.
- [9] L. E. Orgel, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 109–118.
- [10] A. Pross, R. Pascal, *Open Biol.* **2013**, *3*, 120190.
- [11] Z. Dadon, N. Wagner, G. Ashkenasy, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6221–6230; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6128–6136.
- [12] A. Pross, *Origins Life Evol. Biosphere* **2004**, *34*, 307–321.
- [13] N. Vaidya, M. L. Manapat, I. A. Chen, R. Xulvi-Brunet, E. J. Hayden, N. Lehman, *Nature* **2012**, *491*, 72–77.
- [14] A. J. Meyer, J. W. Ellington, A. D. Ellington, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 2097–2105.
- [15] O. Markovitch, D. Lancet, *Artif. Life* **2012**, *18*, 243–266.
- [16] M. Eigen, P. Schuster, *Naturwissenschaften* **1977**, *64*, 541–565.
- [17] P. V. Coveney, J. B. Swadling, J. A. D. Wattis, H. C. Greenwell, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5430–5446.
- [18] D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 392–396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 386–390.
- [19] F. C. Frank, *Biochim. Biophys. Acta* **1953**, *11*, 459–463.

- [20] B. L. Feringa, R. A. van Delden, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3624–3645; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3418–3438.
- [21] D. G. Blackmond, *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* **2010**, *2*, a002147.
- [22] P. Scrimin, L. J. Prins, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4488–4505.
- [23] D. Nichela, L. Carlos, F. G. Einschlag, *Appl. Catal. B* **2008**, *82*, 11–18.
- [24] O. Jogunola, T. Salmia, K. Eränen, J. Wärnå, J.-P. Mikkola, *Chem. Eng. Process.* **2011**, *50*, 665–674.
- [25] R. Widell, H. T. Karlsson, *Thermochim. Acta* **2006**, *447*, 57–63.
- [26] C. N. Rao, S. Hoz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14795–14803.
- [27] A. C. Hoepker, L. Gupta, Y. Ma, M. F. Faggin, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7135–7151.
- [28] F. Barrios-Landeros, B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5842–5843.
- [29] E. Ferrer Flegeau, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10161–10170.
- [30] I. R. Epstein, K. Showalter, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 13132–13147.
- [31] R. Maoz, S. Matlis, E. DiMasi, B. M. Ocko, J. Sagiv, *Nature* **1996**, *384*, 150–153.
- [32] J. E. Mondloch, E. Bayram, R. G. Finke, *J. Mol. Catal. A* **2012**, *355*, 1–38.
- [33] D. K. Kondepudi, R. J. Kaufman, N. Singh, *Science* **1990**, *250*, 975–976.
- [34] I. Weissbuch, M. Lahav, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3236–3267.
- [35] R. Schulman, B. Yurke, E. Winfree, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, 6405–6410.
- [36] A. Butlerow, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1861**, *53*, 145.
- [37] P. L. Luisi, *Emergence of Life: From Chemical Origins to Synthetic Biology*, Cambridge University Press, Cambridge, **2006**.
- [38] L. E. Orgel, *PLoS Biol.* **2008**, *6*, e18.
- [39] A. Eschenmoser, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12821–12844.
- [40] J. E. Hein, D. G. Blackmond, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 2045–2054.
- [41] R. Breslow, *Tetrahedron Lett.* **1959**, *1*, 22–26.
- [42] R. F. Socha, A. H. Weiss, M. M. Sakharov, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1980**, *14*, 119–128.
- [43] A. W. Schwartz, R. M. Degraaf, *J. Mol. Evol.* **1993**, *36*, 101–106.
- [44] P. M. Gardner, K. Winzer, B. G. Davis, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 377–383.
- [45] J. B. Lambert, S. A. Gurusamy-Thangavelu, K. Ma, *Science* **2010**, *327*, 984–986.
- [46] A. Ricardo, M. A. Carrigan, A. N. Olcott, S. A. Benner, *Science* **2004**, *303*, 196.
- [47] B. G. Bag, G. von Kiedrowski, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2145–2152.
- [48] E. Szathmáry, I. Gladkih, *J. Theor. Biol.* **1989**, *138*, 55–58.
- [49] G. von Kiedrowski, *Bioorg. Chem. Front.* **1993**, *3*, 113–146.
- [50] G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 932–934; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 932–935.
- [51] T. Inoue, L. E. Orgel, *Science* **1983**, *219*, 859–862.
- [52] G. von Kiedrowski, B. Wlotzka, J. Helbing, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1259–1261; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1235–1237.
- [53] W. S. Zielinski, L. E. Orgel, *Nature* **1987**, *327*, 346–347.
- [54] G. von Kiedrowski, B. Wlotzka, J. Helbing, M. Matzen, S. Jordan, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 456–459; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 423–426.
- [55] T. Li, K. C. Nicolaou, *Nature* **1994**, *369*, 218–221.
- [56] X. Li, D. R. Liu, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4956–4979; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4848–4870.
- [57] V. Patzke, G. von Kiedrowski, *Arkivoc* **2007**, *v*, 293–310.
- [58] A. Luther, R. Brandsch, G. von Kiedrowski, *Nature* **1998**, *396*, 245–248.
- [59] T. F. Zhu, J. W. Szostak, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5705–5713.
- [60] A. E. Engelhart, M. W. Powner, J. W. Szostak, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 390–394.
- [61] T. Achilles, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1225–1228; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1198–1201.
- [62] D. H. Lee, K. Severin, M. R. Ghadiri, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 491–496.
- [63] D. Sievers, G. von Kiedrowski, *Nature* **1994**, *369*, 221–224.
- [64] D. Sievers, G. von Kiedrowski, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 629–641.
- [65] S. Yao, I. Ghosh, R. Zutshi, J. Chmielewski, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 489–492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 478–481.
- [66] K. Severin, D. H. Lee, J. A. Martinez, M. R. Ghadiri, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1017–1024.
- [67] D. H. Lee, J. R. Granja, J. A. Martinez, K. Severin, M. R. Ghadiri, *Nature* **1996**, *382*, 525–528.
- [68] S. Yao, I. Ghosh, R. Zutshi, J. Chmielewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10559–10560.
- [69] R. Issac, H. Young-Wan, J. Chmielewski, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2001**, *11*, 458–463.
- [70] Z. Dadon, M. Samiappan, E. Y. Safranchik, G. Ashkenasy, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12096–12099.
- [71] M. Samiappan, Z. Dadon, G. Ashkenasy, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 710–712.
- [72] Z. Dadon, M. Samiappan, N. Wagner, G. Ashkenasy, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1419–1421.
- [73] S. Matsumura, T. Takahashi, A. Ueno, H. Mihara, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4829–4837.
- [74] R. Issac, J. Chmielewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6808–6809.
- [75] X. Q. Li, J. Chmielewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11820–11821.
- [76] K. Severin, D. H. Lee, J. A. Martinez, M. Vieth, M. R. Ghadiri, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 133–135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 126–128.
- [77] A. Saghatelian, Y. Yokobayashi, K. Soltani, M. R. Ghadiri, *Nature* **2001**, *409*, 797–801.
- [78] D. H. Lee, K. Severin, Y. Yokobayashi, M. R. Ghadiri, *Nature* **1997**, *390*, 591–594.
- [79] S. Yao, I. Ghosh, R. Zutshi, J. Chmielewski, *Nature* **1998**, *396*, 447–450.
- [80] G. Ashkenasy, R. Jagasia, M. Yadav, M. R. Ghadiri, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 10872–10877.
- [81] G. Ashkenasy, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11140–11141.
- [82] Y. Takahashi, H. Mihara, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 693–699.
- [83] B. Rubinov, N. Wagner, H. Rapaport, G. Ashkenasy, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6811–6814; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6683–6686.
- [84] B. Rubinov, N. Wagner, M. Matmor, O. Regev, N. Ashkenasy, G. Ashkenasy, *ACS Nano* **2012**, *6*, 7893–7901.
- [85] J. M. A. Carnall, C. A. Waudby, A. M. Belenguer, M. C. A. Stuart, J. J.-P. Peyralans, S. Otto, *Science* **2010**, *327*, 1502–1506.
- [86] S. Otto, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 2200–2210.
- [87] T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1249–1250.
- [88] J. S. Nowick, Q. Feng, T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8831–8839.
- [89] V. Rotello, J. I. Hong, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9422–9423.
- [90] E. A. Wintner, M. M. Conn, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8877–8884.
- [91] T. K. Park, Q. Feng, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4529–4532.
- [92] F. M. Menger, A. V. Eliseev, N. A. Khanjin, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3613–3614.

- [93] F. M. Menger, A. V. Eliseev, N. A. Khanjin, M. J. Sherrod, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2870–2878.
- [94] D. N. Reinholdt, D. M. Rudkevich, F. DeJong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6880–6889.
- [95] Q. Feng, T. K. Park, J. Rebek, *Science* **1992**, *256*, 1179–1180.
- [96] S. Kamioka, D. Ajami, J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2009**, 7324–7326.
- [97] S. Kamioka, D. Ajami, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 541–544.
- [98] R. J. Pieters, I. Huc, J. Rebek, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1667–1669; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1579–1581.
- [99] R. J. Pieters, I. Huc, J. Rebek, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 485–498.
- [100] J. I. Hong, Q. Feng, V. Rotello, J. Rebek, *Science* **1992**, *255*, 848–850.
- [101] B. Wang, I. O. Sutherland, *Chem. Commun.* **1997**, 1495–1496.
- [102] M. Kindermann, I. Stahl, M. Reimold, W. M. Pankau, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6908–6913; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6750–6755.
- [103] I. Stahl, G. von Kiedrowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14014–14015.
- [104] A. Dieckmann, S. Beniken, C. D. Lorenz, N. L. Doltsinis, G. von Kiedrowski, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 468–480.
- [105] A. Vidonne, D. Philp, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 593–610.
- [106] J. M. Quayle, A. M. Z. Slawin, D. Philp, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7229–7233.
- [107] E. Kassianidis, D. Philp, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6492–6496; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6344–6348.
- [108] V. C. Allen, C. C. Robertson, S. M. Turega, D. Philp, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1920–1923.
- [109] R. J. Pearson, E. Kassianidis, A. M. Z. Slawin, D. Philp, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3434–3441.
- [110] E. Kassianidis, R. J. Pearson, D. Philp, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3833–3836.
- [111] E. Kassianidis, R. J. Pearson, D. Philp, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8798–8812.
- [112] R. J. Pearson, E. Kassianidis, A. M. Z. Slawin, D. Philp, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6829–6840.
- [113] A. Terfort, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 626–628; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 654–656.
- [114] V. del Amo, A. M. Z. Slawin, D. Philp, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4589–4592.
- [115] J. W. Sadownik, D. Philp, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 10113–10118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9965–9970.
- [116] S. Xu, N. Giuseppone, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1826–1827.
- [117] F. Dyson, *Origins of Life*, Cambridge University Press, Cambridge, **1985**.
- [118] E. A. Wintner, M. M. Conn, J. Rebek, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 198–203.
- [119] P. Stano, P. L. Luisi, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3639–3653.
- [120] P. A. Bachmann, P. Walde, P. L. Luisi, J. Lang, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8201–8203.
- [121] P. A. Bachmann, P. L. Luisi, J. Lang, *Chimia* **1991**, *45*, 266–268.
- [122] P. A. Bachmann, P. Walde, P. L. Luisi, J. Lang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8204–8209.
- [123] P. A. Bachmann, P. L. Luisi, J. Lang, *Nature* **1992**, *357*, 57–59.
- [124] P. R. Kust, J. F. Rathman, *Langmuir* **1995**, *11*, 3007–3012.
- [125] F. G. Varela, H. R. Maturana, R. Uribe, *BioSystems* **1974**, *5*, 187–196.
- [126] G. R. Fleischaker, *Origins Life Evol. Biosphere* **1990**, *20*, 127–137.
- [127] P. L. Luisi, *Naturwissenschaften* **2003**, *90*, 49–59.
- [128] Y. A. Chizmadzhev, M. Maestro, F. Mavelli, *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *226*, 56–62.
- [129] J. Billingham, P. V. Coveney, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1994**, *90*, 1953–1959.
- [130] P. V. Coveney, J. A. D. Wattis, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **1996**, *452*, 2079–2102.
- [131] T. Buhse, R. Nagarajan, D. Lavabre, J. C. Micheau, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 3910–3917.
- [132] T. Buhse, D. Lavabre, R. Nagarajan, J. C. Micheau, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 10552–10559.
- [133] X. Chen, J. C. Micheau, *J. Colloid Interface Sci.* **2002**, *249*, 172–179.
- [134] H. J. Glatzer, L. K. Doraiswamy, *Chem. Eng. Sci.* **2000**, *55*, 5149–5160.
- [135] D. J. Burgess, G. Stedman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 2593–2597.
- [136] R. Nguyen, L. Allouche, E. Buhler, N. Giuseppone, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1113–1116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1093–1096.
- [137] D. Segré, D. Ben-Eli, D. W. Deamer, D. Lancet, *Origins Life Evol. Biosphere* **2001**, *31*, 119–145.
- [138] J. W. Szostak, D. P. Bartel, P. L. Luisi, *Nature* **2001**, *409*, 387–390.
- [139] P. L. Luisi, P. Walde, T. Oberholzer, *Ber. Bunsen-Ges.* **1994**, *98*, 1160–1165.
- [140] E. Blöchliger, M. Blocher, P. Walde, P. L. Luisi, *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 10383–10390.
- [141] S. Lonchin, P. L. Luisi, P. Walde, B. H. Robinson, *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103*, 10910–10916.
- [142] F. Mavelli, P. L. Luisi, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 16600–16607.
- [143] R. V. Solé, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2009**, *41*, 274–284.
- [144] P. K. Schmidli, P. Schurtenberger, P. L. Luisi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8127–8130.
- [145] P. A. Vonmont-Bachmann, P. Walde, P. L. Luisi, *J. Liposome Res.* **1994**, *4*, 1135–1158.
- [146] P. Walde, R. Wick, M. Fresta, A. Mangone, P. L. Luisi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11649–11654.
- [147] R. Wick, P. Walde, P. L. Luisi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1435–1436.
- [148] A. Veronese, P. L. Luisi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2662–2663.
- [149] P. Walde, A. Goto, P. A. Monnard, M. Wessicken, P. L. Luisi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7541–7547.
- [150] T. Oberholzer, R. Wick, P. L. Luisi, C. K. Biebricher, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, *207*, 250–257.
- [151] K. Conde-Frieboes, E. Blöchliger, *BioSystems* **2001**, *61*, 109–114.
- [152] H. H. Zepik, E. Blochliger, P. L. Luisi, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 205–208; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 199–202.
- [153] F. Mavelli, K. Ruiz-Mirazo, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. B* **2007**, *362*, 1789–1802.
- [154] F. Mavelli, P. Stano, *Phys. Biol.* **2010**, *7*, 016010.
- [155] K. Takakura, T. Toyota, T. Sugawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8134–8140.
- [156] K. Takakura, T. Sugawara, *Langmuir* **2004**, *20*, 3832–3834.
- [157] T. Toyota, K. Takakura, Y. Kageyama, K. Kurihara, N. Maru, K. Ohnuma, K. Kaneko, T. Sugawara, *Langmuir* **2008**, *24*, 3037–3044.
- [158] K. Kurihara, K. Takakura, K. Suzuki, T. Toyota, T. Sugawara, *Soft Matter* **2010**, *6*, 1888–1891.
- [159] H. Takahashi, Y. Kageyama, K. Kurihara, K. Takakura, S. Murata, T. Sugawara, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8791–8793.
- [160] K. Kurihara, M. Tamura, K. Shohda, T. Toyota, K. Suzuki, T. Sugawara, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 775–781.
- [161] P. L. Luisi, P. Stano, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 755–756.
- [162] J. S. Siegel, *Chirality* **1998**, *10*, 24–27.
- [163] T. Gehring, M. Busch, M. Schlageter, D. Weingand, *Chirality* **2010**, *22*, E173–E182.
- [164] D. B. Amabilino, R. M. Kellogg, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 1034–1040.
- [165] K. Soai, S. Niwa, H. Hori, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 982–983.

- [166] K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature* **1995**, 378, 767–768.
- [167] T. Shibata, T. Hayase, J. Yamamoto, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1717–1719.
- [168] K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833–856.
- [169] K. Soai, T. Hayase, K. Takai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 637–638.
- [170] F. Lutz, T. Kawasaki, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 486–490.
- [171] T. Shibata, K. Choji, H. Morioka, T. Hayase, K. Soai, *Chem. Commun.* **1996**, 751–752.
- [172] T. Shibata, K. Choji, T. Hayase, Y. Aizu, K. Soai, *Chem. Commun.* **1996**, 1235–1236.
- [173] I. Sato, T. Nakao, R. Sugie, T. Kawasaki, K. Soai, *Synthesis* **2004**, 1419–1428.
- [174] K. Soai, T. Hayase, C. Shimada, K. Isobe, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 789–792.
- [175] T. Kawasaki, Y. Okano, E. Suzuki, S. Takano, S. Oji, K. Soai, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 8281–8283; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8131–8133.
- [176] T. Shibata, H. Morioka, S. Tanji, T. Hayase, Y. Kodaka, K. Soai, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8783–8786.
- [177] S. Tanji, Y. Kodaka, A. Ohno, T. Shibata, I. Sato, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4249–4253.
- [178] I. Sato, H. Urabe, S. Ishiguro, T. Shibata, K. Soai, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 329–331; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 315–317.
- [179] T. Kawasaki, K. Soai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, 84, 879–892.
- [180] I. Sato, D. Omiya, T. Saito, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11739–11740.
- [181] T. Kawasaki, M. Shimizu, D. Nishiyama, M. Ito, H. Ozawa, K. Soai, *Chem. Commun.* **2009**, 4396–4398.
- [182] T. Kawasaki, Y. Matsumura, T. Tsutsumi, K. Suzuki, M. Ito, K. Soai, *Science* **2009**, 324, 492–495.
- [183] T. Kawasaki, H. Ozawa, M. Ito, K. Soai, *Chem. Lett.* **2011**, 40, 320–321.
- [184] T. Kawasaki, K. Hatase, Y. Fujii, K. Jo, K. Soai, S. Pizzarello, *Geochim. Cosmochim. Acta* **2006**, 70, 5395–5402.
- [185] T. Kawasaki, H. Tanaka, T. Tsutsumi, T. Kasahara, I. Sato, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6032–6033.
- [186] T. Kawasaki, C. Hohberger, Y. Araki, K. Hatase, K. Beckerle, J. Okuda, K. Soai, *Chem. Commun.* **2009**, 5621–5623.
- [187] I. Sato, Y. Ohgo, H. Igarashi, D. Nishiyama, T. Kawasaki, K. Soai, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 1783–1787.
- [188] N. Chinkov, A. Warm, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 3014–3018; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2957–2961.
- [189] K. Mislow, *Czech. Chem. Commun.* **2003**, 68, 849–863.
- [190] D. A. Singleton, L. K. Vo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10010–10011.
- [191] I. D. Gridnev, J. M. Serafimov, H. Quiney, J. M. Brown, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3811–3819.
- [192] K. Soai, I. Sato, T. Shibata, S. Komiya, M. Hayashi, Y. Matsueda, H. Imamura, T. Hayase, H. Morioka, H. Tabira, et al., *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 185–188.
- [193] T. Kawasaki, K. Suzuki, M. Shimizu, K. Ishikawa, K. Soai, *Chirality* **2006**, 18, 479–482.
- [194] K. Soai, T. Shibata, Y. Kowata, Japan Kokai Tokkyo Koho JP 9–268179, **1997**.
- [195] L. Schiaffino, G. Ercolani, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6938–6941; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6832–6835.
- [196] K. Micskei, G. Rábai, E. Gál, L. Caglioti, G. Pályi, *J. Phys. Chem. B* **2008**, 112, 9196–9200.
- [197] É. Dóka, G. Lente, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 17878–17881.
- [198] J.-C. Micheau, C. Coudret, J.-M. Cruz, T. Buhse, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, 14, 13239–13248.
- [199] I. D. Gridnev, A. K. Vorobiev, *ACS Catal.* **2012**, 2, 2137–2149.
- [200] D. G. Blackmond, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 156–158.
- [201] F. G. Buono, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8978–8979.
- [202] D. G. Blackmond, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5732–5736.
- [203] D. G. Blackmond, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 584–589.
- [204] F. G. Buono, H. Iwamura, D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2151–2155; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2099–2103.
- [205] I. D. Gridnev, J. M. Brown, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5727–5731.
- [206] I. D. Gridnev, J. M. Serafimov, J. M. Brown, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4992–4995; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4884–4887.
- [207] J. Klankermayer, I. D. Gridnev, J. M. Brown, *Chem. Commun.* **2007**, 3151–3153.
- [208] D. G. Blackmond, C. R. McMillan, S. Ramdeehul, A. Schorm, J. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10103–10104.
- [209] M. Quaranta, T. Gehring, B. Odell, J. M. Brown, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15104–15107.
- [210] T. Gehring, M. Quaranta, B. Odell, D. G. Blackmond, J. M. Brown, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 9677–9680; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9539–9542.
- [211] M. Mauksch, S. B. Tsogoeva, I. M. Martynova, S. Wei, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 397–400; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 393–396.
- [212] M. Mauksch, S. B. Tsogoeva, S. Wei, I. M. Martynova, *Chirality* **2007**, 19, 816–825.
- [213] S. B. Tsogoeva, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7662–7669.
- [214] M. Mauksch, S. Wei, M. Freund, A. Zamfir, S. B. Tsogoeva, *Origins Life Evol. Biosphere* **2010**, 40, 79–91.
- [215] M. Mauksch, S. B. Tsogoeva, *ChemPhysChem* **2008**, 9, 2359–2371.
- [216] D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2686–2693; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2648–2654.
- [217] D. G. Blackmond, *Chirality* **2009**, 21, 359–362.
- [218] X. Wang, Y. Zhang, H. Tan, Y. Wang, P. Han, D. Z. Wang, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2403–2406.
- [219] M. Amedjkouh, M. Brandberg, *Chem. Commun.* **2008**, 3043–3045.