

Michael Groß

**Expeditionen_in_den
Nanokosmos**

Die technologische Revolution im Zellmaßstab

Inhalt

Vorwort von Dr. Henry Jekyll	9
Vorwort von Mr. Edward Hyde	11

I. Einführung: Willkommen in der Nanowelt

Moleküle: Ohne sie gäbe es kein Leben	15
Wechselwirkungen: Die Schwächsten setzen sich durch	18
Selbstorganisation: Gemeinsam sind wir stark	20
Katalyse: Chemische Reaktionen, schnell und exakt	22
Der Aufbau der Zelle: Ordnung ist das halbe Leben	25
Evolution: Vom Molekül zum Organismus	28
Technik: Zurück zum Molekül	29

II. Das unerreichte Vorbild: Die Zelle als nanotechnologischer Großbetrieb

Proteine – die Nanomaschinen der Zelle	35
Molekulare Motoren in Aktion: Endlich Bewegung in der Muskelforschung	36
Düngemittel aus der Luft: Die Wege der Natur sind eleganter als das Haber-Bosch-Verfahren	39
Wenn Strukturbilder laufen lernen: Schnappschüsse einer Enzymreaktion	42
Maßgeschneiderte Kristalle: Proteine erkennen Kristalloberflächen und steuern deren Wachstum	45

Vom Gen zum Protein 51

Die Sprache der Gene: Methoden der Linguistik helfen bei der Entschlüsselung der Erbsubstanz	51
Fünf Minuten Frist für einen lebenswichtigen Auftrag: Das kurze Leben eines Insulinmoleküls	53

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Groß, Michael:

Expeditionen in den Nanokosmos : Die technologische

Revolution im Zellmaßstab / Michael Groß. –

Basel ; Boston ; Berlin : Birkhäuser, 1995

ISBN 3-7643-5209-4

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechts.

© 1995 Birkhäuser Verlag, Postfach 133, CH-4010 Basel, Schweiz

Umschlaggestaltung: WSP Design, Heidelberg

Gedruckt auf säurefreiem Papier, hergestellt aus chlorfrei gebleichtem Zellstoff ∞

Printed in Germany

ISBN 3-7643-5209-4

9 8 7 6 5 4 3 2 1

Kompagnadeln auf dem Faltungsweg: Kernresonanzspektroskopie hilft, die Entstehung der Raumstruktur von Proteinen zu verstehen	57
Öl in Wasser: Die Rolle der hydrophoben Wechselwirkung in der Diskussion	61
Gelutschutz für heranwachsende Proteine: Molekulare Anstandsdamen verhindern gefährliche Liebschaften	64
Faß mit Fenstern: Erstmals ist die Struktur eines molekularen Chaperons in atomarer Auflösung bestimmt worden	70
Wertstoff-Recycling in der Zelle: Erste Einblicke in die Funktionsweise des Proteasoms	77
Gute, böse und kuriose Zellen	82
Orientierungshilfe für Einzeller: Magnetotaktische Bakterien wissen, wo's lang geht	82
Laßt die Bäume leben: Das Krebsmittel Taxol kann jetzt auch synthetisch hergestellt werden	84
Mikrobenjäger in der Klemme: Die rasante Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen macht die Suche nach Alternativen zum Dirlnglichkeitsfall	87
III. Aufbruch in die Nanowelt: Biotechnik, supramolekulare Chemie und Kolloidchemie als Wegbereiter der Nanotechnologie	
Vom Molekül zum Supramolekül	95
Der kleinste Baum der Welt: Polymerisation mit verzweigten Bausteinen ergibt fraktale Moleküle mit interessanten Eigenschaften	97
Ein Tunnel durch die Zellmembran: Zu Nanoröhren aufgestapelte Peptidringe bilden synthetische Ionenkanäle	102
Nicht nur Salz und Soda: Auch eine Doppelhelix kann das vermeintlich harmlose Natriumion aufbauen helfen	107
Molekulare Knoten: Topologische Chemie ist keine Hexerei	109
Molekulare Gerüste, Elektronen-Autobahnen und Bio-Computer: DNA als Werkstoff	112
Wege zu künstlichen Enzymen: Synthetische Supramoleküle machen den katalytischen Antikörpern Konkurrenz	116
Proteine nach Maß: <i>De-novo</i> -Design bringt erste Erfolge	121

Dünne Schichten und kleine Teilchen	123
Hauchdünne Flickenteppiche: Ein Stempeltrick führt die Nanotechnik in die Biowissenschaften ein	123
Teilst du mich, dann verfahr ich mich: Q-Teilchen sind anders als normale Materialien	129
Biotechnologie	133
Das falsche Produkt: Lesefehler bei der gentechnischen Herstellung von Proteinen sind schwer zu vermeiden	134
Die Jagd nach der blauen Rose: Zwei Gentech-firmen wollen «blue genes» zur neuesten Mode machen	137
Das Grüne Leuchten: Ein grünfluoreszierendes Protein erleichtert die Untersuchung der Genexpression	140
Das hartgedrückte Frühstückssei: Hochdruckbehandlung von Lebensmitteln ist in vielen Bereichen den thermischen Verfahren überlegen	143
Dornröschenschlaf im Glaszustand: Neue Wege zur Langzeitaltbarkeit von Biopräparaten	145
IV. Große Zukunft für kleine Maschinen?	
Welche Zutaten braucht man für eine technologische Revolution?	149
Werkstoffe	151
Fertigungstechniken	152
Miniaturisierung	153
Molekulare Fertigung, intelligente Werkstoffe, Miniaturisierung bis an die Grenze des physikalisch Möglichen – eine Definition des Schlagworts «Nanotechnologie»	154
Die Propheten der Nanotechnologie	156
Richard P. Feynman: «There's plenty of room at the bottom»	156
Die schöne neue Welt des K. Eric Drexler	157
Exkurs: Nahfeldsonden als Analyse- und Synthesewerkzeuge	159
Maxwells Dämon als Vorreiter der Nanotechnologie: Kritik an Drexlers Konzept	165

Nanotechnologie heute und morgen	169
Zurück in die Gegenwart: Wieviel Nanotechnologie ist heute realisierbar?	169
Nanotechnologie «von oben»: Von der Mikroelektronik zur Nanoelektronik	170
Nanotechnologie «von unten»: Selbstorganisation auf dem Vormarsch	171
Von der Werkstoffkunde zu «Advanced Materials»	171
Abschied von Fließband und Fabrik?	172
Nanotechnologie – die nächste industrielle Revolution?	173

V. Anhang

Glossar	181
Literaturhinweise	183
Bücher	183
Fachbibliographie zu den Beiträgen in Teil II und III	183
Ausgewählte Literatur zu Teil IV	192
Index	193

Vorwort von Dr. Henry Jekyll

Als Naturwissenschaftler hat unsreiner ja viel zu schreiben. Fachpublikationen, Anträge auf Fördermittel etc. Im Laufe eines Wissenschaftlerlebens kommen leicht 200 Publikationen zusammen, in extremen Fällen können es auch an die 1000 werden. Ein gewisser Yuri Struchkov in Moskau war in den Jahren 1981–1990 Koautor von insgesamt 948 Publikationen, das macht knapp vier Tage für jede.

Geht es nach der Resonanz, so wird er jedoch von dem Aids-Forscher Robert Gallo übertroffen, der in demselben Zeitraum zwar «nur» 428 Veröffentlichungen erreicht hat, dessen Arbeiten aber im Schnitt 86mal von anderen Wissenschaftlern zitiert wurden (Struchkov kommt nur auf drei Zitationen pro Publikation).

Der Durchschnitt von 86 Zitationen pro Veröffentlichung ist zwar ein traumhafter Spitzenwert, verglichen mit der Resonanz anderer Arbeiten. Er demonstriert aber gleichzeitig auch, wie klein unsere Leserschaft ist. Selten schreiben wir etwas, das mehr als 100 Menschen (weltweit) gewillt sind zu lesen oder auch nur verstehen könnten, wenn sie es lesen wollten.

Wer versucht, für ein größeres Publikum zu schreiben, macht sich in unserer Zeit verdächtig, die Wissenschaft zu trivialisieren. Wer sich auf das Niveau des Laienpublikums herabläßt, ist ja vielleicht gar kein richtiger Wissenschaftler mehr, sondern nur noch ein Wissenschaftsjournalist. Ich muß Ihnen gestehen, mein *alter ego*, ein gewisser Mr. Hyde, ist auch so einer. Nachts, wenn alles schläft, holt er seinen tragbaren Computer hervor und frönt der niederen Journalie. Mir soll's ja recht sein, wenn es ihm Spaß macht.

Hier kommt also, als Resultat von Mr. Hydes fortgesetztem nächtlichen Treiben, eine Sammlung seiner Reiseberichte aus der Welt der Moleküle, in der auch meine Forschungstätigkeit angesiedelt ist. Es ist unsere alltägliche Welt, in Nahaufnahme betrachtet. Wir bewegen uns auf der Größenskala im Bereich der Inneneinrichtung von lebenden Zellen, aus denen wir alle bestehen. Dennoch mag diese Welt – oder eher diese Perspektive – Nichtwissenschaftlern fremd erscheinen, weil wir sie nicht sehen können. Und wir werden sie niemals wirklich sehen können, da ihre Feinstrukturen kleiner sind als die Wellenlänge des sichtbaren Lichts. Erst seit wenigen Jahrzehnten haben wir Methoden an der Hand, um uns indirekt Vorstellungen von ihr

zu verschaffen. Um den Schritt von der Beobachtung zur Synthese und Nutzbarmachung dieser unsichtbar kleinen Dinge soll es in diesem Buch gehen. Denn eine Technologie, um die Reichtümer dieser unsichtbaren Welt zu nutzen, ist heute noch Utopie.

Vorwort von Mr. Edward Hyde

Tja, da ist was dran, daß die Elaboreate von Dr. Jekyll und seinen Genossen nicht einmal von 100 Leuten verstanden werden. Auch wenn das hier in Großbritannien seit C.P. Snows «Zwei Kulturen» (*The Two Cultures and their Scientific Revolution*) und erst recht seit der Einführung der jährlich stattfindenden «National Science Week» 1994 ein Dauerthema für Kolumnisten ist – geändert hat sich daran noch nicht sehr viel. Der Wissenschaftsredakteur des *Guardian* argwöhnte jüngst in einer Kolumne über die Sprachbarriere zwischen den Naturwissenschaften und dem Rest der Welt, die WissenschaftlerInnen benutzen einen Geheimkode, vielleicht gar, um etwas zu verbergen.

Andererseits gibt es hierzulande eine Tradition, daß Wissenschaftler auch Bücher für das Laienpublikum schreiben, was allerdings mindestens ebenso sehr auf die Geringfügigkeit der akademischen Gehälter wie auf das Mitteilungsbedürfnis der AkademikerInnen zurückzuführen ist. Zwei prominente Autoren arbeiten in meiner Nachbarschaft an der South Parks Road: Peter Atkins und Richard Dawkins. Und natürlich gehört auch *Alice in Wonderland* zur hiesigen Lokalkultur.

Doch abgesehen von einigen Ausnahmen, wie Dawkins Buch *Der blinde Uhrmacher* oder dem Sensationserfolg *Eine kurze Geschichte der Zeit* von Stephen Hawking werden die meisten dieser Werke wohl kaum von NichtwissenschaftlerInnen gelesen, allenfalls von KollegInnen aus anderen Fachbereichen. Und auch in Deutschland sind die sogenannten Sachbuch-Bestsellerlisten im *Spiegel* zumeist von magischen Augen 1–5, Biographien, Autobiographien und anderen Werken gefüllt, deren Klassifizierung als *non-fiction* wohl einer genaueren Betrachtung nicht standhalten würde.

Nichtsdestoweniger habe ich versucht, meine gesammelten Erkenntnisse aus drei Jahren nächtlicher wissenschaftsjournalistischer Betätigung zu einem Sachbuch zu bündeln, einem Buch, das Sachinformation über einen verborgenen, aber fundamental wichtigen Teil unserer Welt gibt. Dies alles in der verrückten Hoffnung, daß dieses Buch nicht nur von Dr. Jekylls KollegInnen zur Hand genommen wird, die nachsehen wollen, ob ihre Publikationen zitiert werden, sondern auch von dem einen oder anderen Nichtwissenschaftler, der herausfinden könnte, daß die Welt der kleinsten Dimensionen viel faszinierender ist, als seine Schulweisheit ihn träumen ließ.

Die meisten der in Teil II und III enthaltenen Expeditionsberichte wurden ursprünglich für die *Süddeutsche Zeitung* und/oder *Spektrum der Wissenschaft* geschrieben. Mein Dank gilt den zuständigen RedakteurInnen, insbesondere Dr. Jeanne Rubner und Dr. Gerhard Trageser, ohne deren stete Hilfe und Ermutigung meine journalistischen Arbeiten wohl niemals die kritische Masse erreicht hätten, um zu einem Buch zu verschmelzen.

Einige Experimente mußte auch ich anstellen, um die Wirkung meines Werkes auf die LeserInnen zu testen. Ein großes Dankeschön an die Versuchskaninchen, die ich zumeist aus dem Familienkreis rekrutierte. Mein Vater hat diese Arbeit zusätzlich durch die Bereitstellung tragbarer Hosen und Computer gefördert.

Den im Literaturverzeichnis zitierten WissenschaftlerInnen verdanke ich natürlich, daß es überhaupt spannende Forschung zu berichten gab. Darüber hinaus danke ich Drs. Lia Addadi, Frieder W. Lichtenthaler, John Mann, Stephen Mann, Bert Meijer, Helen Saibil, Fritz Vögde und Horst Weller für Rat und Hilfe.

Michael Groß

Oxford, Ostern 1995

1. Einführung: Willkommen in der Nanowelt

Moleküle: Ohne sie gäbe es kein Leben

Einen Motor, der nur einige hunderttausendstel Millimeter mißt und läuft und läuft und läuft. Einen Datenspeicher, der auf einem tausendstel Millimeter sieben Megabyte¹ aufnehmen kann. Einen Katalysator, der den reaktionsträgen Stickstoff aus der Luft bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck in Ammoniak umwandeln kann.

Solche und ähnliche heute noch unerhörte Dinge mag sich manch einer von den Zukunftstechnologien erhoffen, die sich auf der Größenskala im Nanometerbereich ansiedeln und deshalb unter dem Sammelbegriff «Nanotechnologie» zusammengefaßt werden. Die Vorsilbe «nano» heißt eigentlich nichts weiter als «ein Milliardstel» oder, mathematisch ausgedrückt, 10^9 . Ein Nanometer ist demnach ein milliardstel Meter oder ein millionstel Millimeter (Abbildung 1).

Es geht also um komplizierte und leistungsfähige Maschinen, die nur einige millionstel Millimeter groß sein dürfen. Undenkbar? Keineswegs, denn die Evolution hat diese Aufgabe schon längst gelöst. Der Motor – ein System aus den Proteinen Actin und Myosin – treibt unsere Muskeln an. Der Datenspeicher – ein Chromosom, das heißt ein vielfach verwundenes und verknäutes Molekül des Erbmaterials DNA – bestimmt unsere genetische Identität. Und der Katalysator – ein Enzym namens Nitrogenase – ist die Spezialität der Knöllchenbakterien, die mit Hülsenfrüchten in Symbiose leben und diese mit Dünger direkt aus der Luft versorgen.

Dies sind nur drei Beispiele für die unendlich vielen kniffligen technischen Probleme, die lebende Zellen scheinbar mühelos bewältigen. Das zugrundeliegende Konstruktionsgeheimnis, das sich offenbar in drei Milliarden Jahren Evolutionsgeschichte so bewährt hat, daß wir keine andere Lebensform kennen oder uns auch nur vorstellen können, ist das Baukastenprinzip. Die Nanotechnologie der Natur verwendeter Kettenmoleküle, die aus einer geringen Zahl einheitlich kleiner Bausteine nach Maß zusammengesetzt werden können. Die gesamte Datenverarbeitung der Erbinformation kommt mit dem Vier-Buchstaben-System aus, und die meisten Funktionen der lebenden Zelle werden von Proteinen ausgeführt, die ausschließlich oder haupt-

1 Das entspricht der Kapazität von fünf «High Density»-Floppy-Disketten.

hierfür werden in Teil II näher erläutert. Im Gegensatz dazu haben wir Menschen in der Vergangenheit Moleküle stets nur in großer Zahl verwendet. Eine wäg- und sichtbare Menge eines in Trockensubstanz vorliegenden mittelgroßen Proteins, zum Beispiel 1 Milligramm des Enzyms Uricase, das zur Bestimmung der Harnsäurekonzentration im Blut eingesetzt wird, enthält etwa 6 Billionen Moleküle, die in der Regel, wenn wir das Protein in einem diagnostischen Test einsetzen, alle dasselbe tun.

Um Maschinen im Nanometermaßstab konstruieren zu können, müssen wir Makromoleküle aufbauen, die ähnlich effizient sind wie die biologischen, und wir müssen sie für voll nehmen, das heißt, wir müssen lernen, einzelnen Molekülen eine Aufgabe zuzuteilen und deren Erfüllung abzufragen. Von den ersten Vorstößen in dieser Richtung handelt Teil III dieses Buches.

Doch mit der Zusammenfügung der Atome zu Makromolekülen allein erhalten wir noch keine Nanomaschinen. Deren Stärke liegt nämlich (unter anderem) in den schwachen Wechselwirkungen.

Wechselwirkungen: Die Schwächsten setzen sich durch

Mit dem klassischen Repertoire der organischen Chemie, die sich damit beschäftigt, Bindungen zwischen Atomen (hauptsächlich Kohlenstoff, aber auch Wasserstoff, Sauerstoff, Stickstoff und andere) so zu bilden und zu brechen, daß sich neuartige oder interessante Moleküle bilden, könnte man noch keine lebende Zelle nachbauen. So wichtig diese chemischen (kovalenten) Bindungen für die Synthese der Makromoleküle auch sind, bleiben sie doch für viele essentielle Vorgänge im Alltagsleben der Zelle zu stark und unflexibel. Eine stabile kovalente Bindung zu brechen erfordert oft die Verwendung eines Katalysators, eines großen Überschusses eines Reaktionspartners oder – im Labor – hohe Temperaturen und spezielle nichtwäßrige Lösungsmittel.³

3 Zu den wenigen kovalenten Bindungsarten, die sich unter geeigneten Bedingungen leicht bilden oder umlagern lassen, zählt die Disulfidbrücke ($-S-S-$), die sich durch Elektronenzufuhr (Reduktion) öffnen und durch Elektronenentzug (Oxidation) schließen läßt. Sind freie Sulfhydryl($-SH$)-Gruppen in räumlicher Nähe angeordnet oder im Überschuß im Lösungsmittel vorhanden, so können sich Disulfidbrücken auch leicht umlagern. Proteine, die in bestimmten Zellkompartimenten ihren Dienst verrichten oder aus der Zelle

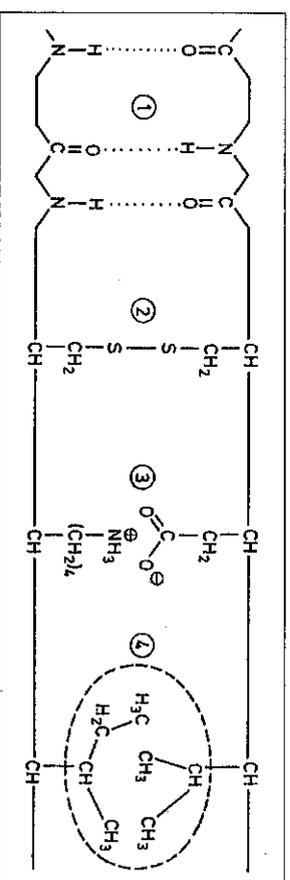


Abbildung 2: Wechselwirkungen, die lokale Strukturen in Proteinen stabilisieren:

1) Wasserstoffbrückenbindung, 2) Disulfidbrücke, 3) Salzbrücke, 4) hydrophobe Wechselwirkung. Das gestrichelte Oval symbolisiert den hydrophoben Bereich, aus dem Wasser ausgeschlossen ist. Nach Karlson: *Biochemie, 11. Auflage*.

Die Natur behilft sich mit der Nutzung einer Vielfalt sogenannter schwacher Wechselwirkungen (Abbildung 2). Dazu zählen hauptsächlich

- die Wasserstoffbrückenbindung (der wir unter anderem auch den ungewöhnlich hohen Siedepunkt des Wassers und damit eine weitere Voraussetzung für die Entstehung des Lebens auf der Erde verdanken),
- die elektrostatische Anziehung zwischen gegensätzlich geladenen Molekülteilen (Salzbrücken),
- die Van-der-Waals-Anziehung zwischen der negativ geladenen Elektronenwolke eines Atoms und dem positiven Kern eines anderen sowie
- die Zusammenballungstendenz fettartiger, wassermeidender Moleküle, die sogenannte hydrophobe Wechselwirkung (siehe Teil II, S. 61).

Wasserstoffbrücken halten zum Beispiel die Doppelhelix der DNA zusammen und die lokalen Helix- und Faltblatt-Unterstrukturen der Proteine. Salzbrücken dienen oft der Bindung geladener Substrate an ein Enzym. Van-der-Waals-Wechselwirkungen können aufgrund ihrer kurzen Reichweite und geringen Stärke nur dort wirken, wo Molekülreife in komplexeren tärer Paßform «einrasten». Die hydrophobe Wechselwirkung schließlich hält die Membranen aus Lipid-Doppelschichten zusammen, welche jede

ausgeschleiden werden, sind oft durch Disulfidbrücken stabilisiert.

lebende Zelle von der Außenwelt abgrenzen sowie in vielen Zellen auch Untereinheiten («Organellen») definieren. Sie ist auch die wesentliche treibende Kraft, die Proteine bei physiologischer Temperatur in dem kompakten, zu komplizierten Überstrukturen gefäheren Zustand hält, den diese zur Ausübung ihrer jeweiligen Funktion benötigen.

Alle diese Bindungen können durch Variation der Bedingungen leicht geöffnet und wieder geschlossen werden, was oft eine Voraussetzung für die Funktion der biologischen Makromoleküle ist. Damit zum Beispiel die DNA «gelesen», also zu RNA oder neuer DNA umgeschrieben werden kann, muß die Doppelhelix-Struktur an der Stelle, die gerade gelesen wird, aufgelöst werden. Damit das Sauerstoff-Speicherprotein des Muskels, Myoglobin, Sauerstoff aufnehmen oder abgeben kann, muß es seine Struktur lokal umordnen, um einen Kanal zwischen der Bindungsstelle und der Außenwelt zu öffnen. Doch nicht nur für diese schnellen, lokalen Umordnungsprozesse sind die schwachen Wechselwirkungen notwendig. Sie ermöglichen außerdem die Zusammenlagerung makromolekularer Komponenten zu hochkomplizierten Systemen ohne Unterstützung durch andere Moleküle, die nicht Bestandteil des aufzubauenden Systems sind: die Selbstorganisation.

Selbstorganisation: Gemeinsam sind wir stark

Die Fabrik, in der das Darmbakterium *Escherichia coli* seine Proteine herstellt, das bakterielle Ribosom, besteht aus einer großen und einer kleinen Untereinheit, die insgesamt drei RNA-Moleküle und 52 verschiedene Proteine enthalten. Obwohl Dutzende von Arbeitsgruppen in aller Welt seit mehr als zwei Jahrzehnten versuchen, den genauen Aufbau und die Funktionsweise des Ribosoms zu entschlüsseln, ist dies bis heute noch nicht vollständig gelungen. Nimmt man es auseinander und reinigt die einzelnen Komponenten, so hat man am Ende 55 Töpfchen mit je einer Sorte Moleküle in wäßriger Lösung. Schüttert man nun alle Töpfchen, die mit einem S für «small subunit», die kleinere Untereinheit des Ribosoms, markiert sind, wieder zusammen, so bildet sich die funktionsfähige kleine Untereinheit wie von selbst. Bei der großen Untereinheit muß man in zwei Schritten vorgehen, das heißt erst die RNA mit einer bestimmten Teilgruppe der Proteine mischen und dann die übrigen Proteine zufügen,

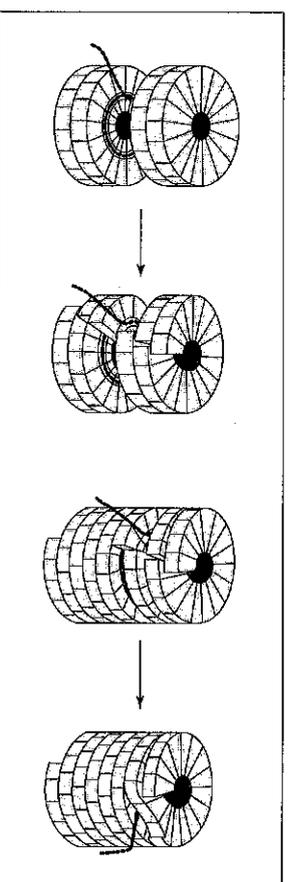


Abbildung 3: Selbstorganisation des Tabakmosaikvirus. Die «Torrenstücke» sind einzelne Moleküle des Virusproteins, der dunkle «Faden» ist der RNA-Strang, der dem Virus als Erbmateriale dient und auch für die korrekte Assemblierung erforderlich ist. Nach L. Stryer: *Biochemie*.

um die Untereinheit wiederherzustellen. Gibt man schließlich die beiden Untereinheiten zusammen, so erhält man vollständig funktionsfähige Ribosomen. Und das ausschließlich durch vier Mischvorgänge, ohne irgendeine Stütze oder ein Hilfsmittel, das die Bildung bestimmter Strukturen oder Wechselwirkungen begünstigt hätte.

Dieses spektakuläre, aber keineswegs einzigartige Beispiel zeigt ein wichtiges Prinzip der Nanotechnologie des Lebens auf. Die Maschinenteile sind so konstruiert, daß sie von selbst funktionsfähige Maschinen bilden. Es bedarf keines Baumeisters, keines Plans, keines Gerüsts – die Strukturen tragen ihre Bestimmung schon in sich. Ähnlich lassen sich komplette Viren, etwa der Tabakmosaikvirus (TMV; Abbildung 3), oder Mikrotubuli, die röhrenförmigen Fasern des Zellskeletts, rekonstruieren.

Ein Beispiel, wie sich Forscher das Prinzip der Selbstorganisation erfolgreich zu eigen gemacht haben, um einen künstlichen Ionenkanal zu konstruieren, ist in Teil III beschrieben. Doch obwohl die Rekonstruktion natürlicher Systeme, die sich wie das Ribosom von selbst zusammenfügen («Assembly-Systeme»), bereits vor Jahrzehnten im Reagenzglas nachvollzogen werden konnte (TMV: 1972, kleine ribosomale Untereinheit: 1968, große Untereinheit: 1974), ist die Nutzung dieses Phänomens für synthetische Systeme nur selten versucht worden, und die Wissenschaft der schwachen Wechselwirkungen, die supramolekulare Chemie, steckt noch in den Kinderschuhen.

Nachdem es so einfach war, die Maschinerie der Zelle zusammenzubauen oder ihr zuzuschauen, wie sie sich selbst zusammenbaut, wollen wir einmal sehen, was diese Wunderdinge denn eigentlich machen.

Katalyse: Chemische Reaktionen, schnell und exakt

Proteine können der Strukturbildung oder dem Transport kleiner Moleküle dienen, doch die allermeisten von ihnen beschleunigen (katalysieren) eine chemische Reaktion. In Extremfällen können sie Reaktionen, die in Abwesenheit eines Katalysators Millionen Jahre benötigen würden, in Bruchteilen von Sekunden ablaufen lassen. Proteine mit einer katalytischen Funktion bezeichnet man als Enzyme. Nachdem jahrzehntelang das Dogma bestand, daß die Rolle der Biokatalysatoren ausschließlich von Proteinen wahrgenommen wird, entdeckte man in den achtziger Jahren auch Katalysatoren, die ausschließlich RNA enthalten, die sogenannten Ribozyme.

Warum braucht die Zelle Enzyme? Zunächst einmal, um die Produktionsprozesse in ihrer chemischen Fabrik zu steuern. Katalysatoren können definitionsgemäß nicht die Richtung einer Reaktion bestimmen – sie beschleunigen lediglich die Einstellung des durch die Umgebungsbedingungen und die chemische Natur der Reaktionspartner definierten Gleichgewichts (Abbildung 4). Doch auch mit diesem scheinbar bescheidenen Einfluß können sie enorm viel erreichen. Zum Beispiel, indem sie aus einer Reihe von verschiedenen Reaktionen, die eine Substanz eingehen könnte, nur eine katalysieren. Auf diese Weise kann ein spezifischer Katalysator – und Enzyme sind die spezifischsten Katalysatoren, die wir kennen – das Produktspektrum einer gegebenen Reaktionsmischung völlig verändern.

Enzyme können auch Reaktionen miteinander koppeln. Auf diese Weise können Reaktionen, die energetisch ungünstig wären und deshalb nicht von alleine ablaufen würden, etwa die Synthesen der Makromoleküle, mit einer energieliefernden Reaktion, etwa der Spaltung einer energiereichen Verbindung, angetrieben werden.

Viele Enzyme übertreffen die entsprechenden technischen Katalysatoren in ihrer Leistungsfähigkeit um Größenordnungen. So gibt es bis heute keinen technischen Katalysator, der die Ammoniaksynthese bei Atmosphärendruck und gemäßigter Temperatur betreiben könnte, wie es die Nitrogenase der Knöllchenbakterien tut.

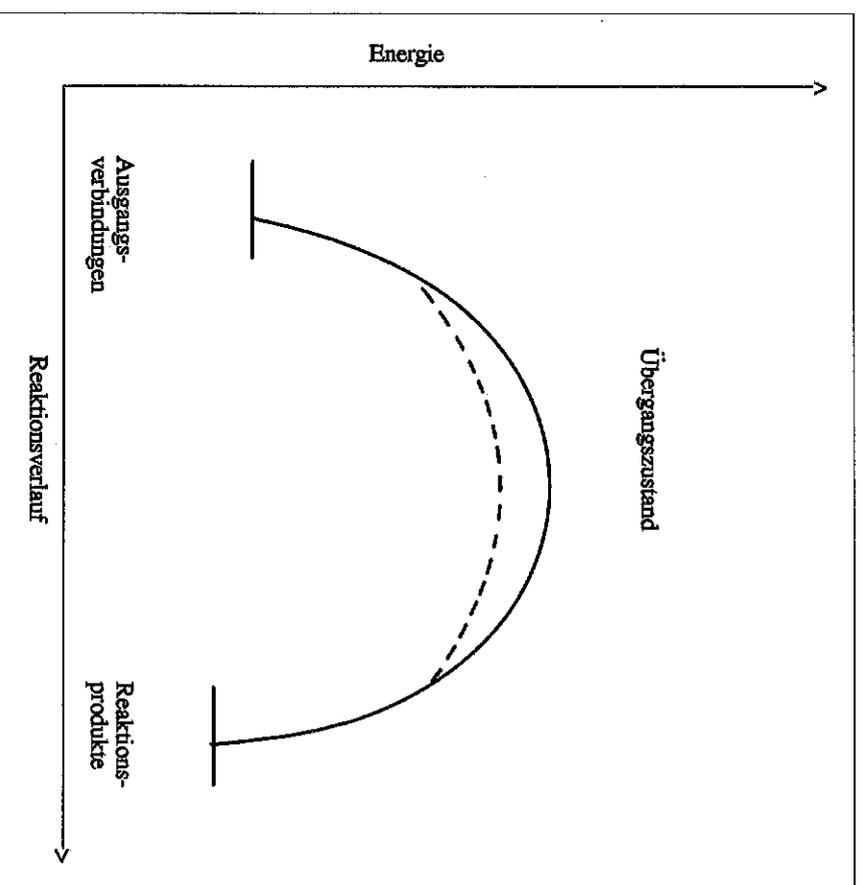


Abbildung 4: Energieprofil einer chemischen Reaktion mit (---) und ohne (—) Katalysator. Der Katalysator verringert die Höhe der «Aktivierungsbarriere» zwischen Ausgangsverbindungen und Übergangszustand, so daß die Reaktionspartner leichter «über den Berg kommen».

Manche Enzyme werden im Haushalt eingesetzt, etwa bei der Quarzbeurteilung, zur Fleckenentfernung oder im Waschmittel. Im Kosmetikbereich werden proteinabbauende Enzyme (Proteinasen) eingesetzt, und die kalte gelegte Dauerwelle kommt mit Hilfe eines Harnstoff abbauenden Enzyms (Urease) zustande.

Manche Enzyme haben in den Forschungslabors ihre eigenen Anwendungsmöglichkeiten geschaffen, oft in Verfahren, die ohne sie überhaupt

nicht denkbar wären. Die prominentesten Beispiele sind die Restriktionsendonucleasen, von Bakterien als Abwehrwaffe gegen Viren entwickelt und im genetischen Labor für die Fragmentierung von Nukleinsäuren unentbehrlich, sowie die DNA-Polymerase thermophiler Bakterien, welche die Polymerase-Kettenreaktion (ja, genau – die aus *Jurassic Park*), das heißt die exponentielle Vervielfältigung von DNA, ausgehend von nur wenigen Molekülen, ermöglicht hat.

Und manche Enzyme werden bereits industriell eingesetzt, bisher hauptsächlich bei einfachen Reaktionen wie dem Abbau von Stärke zu Rohrzucker (Jahresumsatz 20 Millionen Tonnen; von dem dazu benötigten Enzym Amyloglucosidase werden jährlich 15000 Tonnen hergestellt!) oder der Vergärung von Kohlenhydraten zu Alkohol, ein Verfahren, das in Brasilien forciert wird, um die Abhängigkeit des Landes von Erdölimporten zu verringern.

Enzymatische Prozesse gewinnen aber auch bei der Herstellung von Pharmaka und in der Lebensmittelverarbeitung zunehmend an Bedeutung. Obwohl es Millionen verschiedener Enzyme in der Natur gibt, deren Nutzungspotential noch lange nicht ausgeschöpft ist, wäre es für viele technische Anwendungen erstrebenswert, ähnlich spezifische Katalysatoren nach Maß herstellen zu können. Zum Beispiel um die Probleme mit der begrenzten Stabilität und Haltbarkeit von Proteinen zu umgehen. Verschiedene Ansätze zur Herstellung künstlicher Enzyme werden in Teil III, S. 116 vorgestellt.

Doch um ihren Stoffwechsel nicht ins Chaos zu führen, muß eine Zelle nicht nur die chemischen Reaktionen steuern, sie muß sie auch räumlich organisieren.

Der Aufbau der Zelle: Ordnung ist das halbe Leben

Den ersten Schritt zur räumlichen Eingrenzung des Geflechts aus chemischen Reaktionen, das wir als Leben bezeichnen, stellt natürlich die Entwicklung der Zelle selbst dar. Mindestens eine Doppelschichtmembran, in vielen Fällen auch eine Zellwand, sowie weitere Schichten und Zwischenräume trennen die Zelle vom Rest der Welt und verhindern, daß wertvolle Stoffe wegdiffundieren oder Schadstoffe aus der Umgebung unkontrolliert eindringen können.

Doch auch innerhalb der Zellen herrscht Ordnung. Wir sogenannten höheren Lebewesen zählen, vom Zelltyp her gesehen, zu den Eukaryonten. Das heißt, daß jede unserer Zellen einen echten Zellkern hat. Weitere Unterabteilungen (Organellen) der Eukaryontenzelle hören auf schwierige bis unaussprechliche Namen wie etwa Mitochondrion, Endoplasmatisches Retikulum, Golgi-Apparat etc. (Abbildung 5).

Wichtig ist hier jedoch nur, daß die Zelle offenbar für verschiedene Funktionen abgegrenzte Bereiche aufweist, so wie wir unsere Häuser in Wohnzimmer, Schlafzimmer, Küche, Bad, Kinderzimmer etc. unterteilen. Das erfordert gleichzeitig weitere Arten von Nanomaschinen und -strukturen. Die Abgrenzungen zwischen den Abteilungen müssen aufgebaut werden – nach dem, was wir über Selbstorganisation erfahren haben, liegt die Vermutung nahe, daß dieses Prinzip auch hier am Werk ist, so daß wir keine Baukräne oder Gerüste für die Errichtung der Zwischenwände brauchen. Sind die Wände einmal da, so brauchen wir außerdem Transportwege, um den Verkehr zwischen den Zimmern zu ermöglichen. Einfache Türen würden im Fall der Zelle wenig nützen, da es ja darum geht, den Verkehr zwischen den Räumen zu kontrollieren und zu steuern. Eine Art regulierbares Ventil mag genügen, wenn Dinge aus dem volleren Raum in den leereren gelangen sollen. Doch oft besteht das Problem darin, daß Verbindungen gegen den natürlichen Trend zur Gleichverteilung transportiert werden müssen. In diesem Fall bietet sich das Prinzip der Kopplung mit einem energieverbrauchenden Prozeß an, das wir bei den Enzymen schon kennen gelernt haben.

Innerhalb der einzelnen Zimmer und auch innerhalb der weitaus weniger «aufgeräumten» Bakterienzelle hatte man lange ein chaotisches Umher-

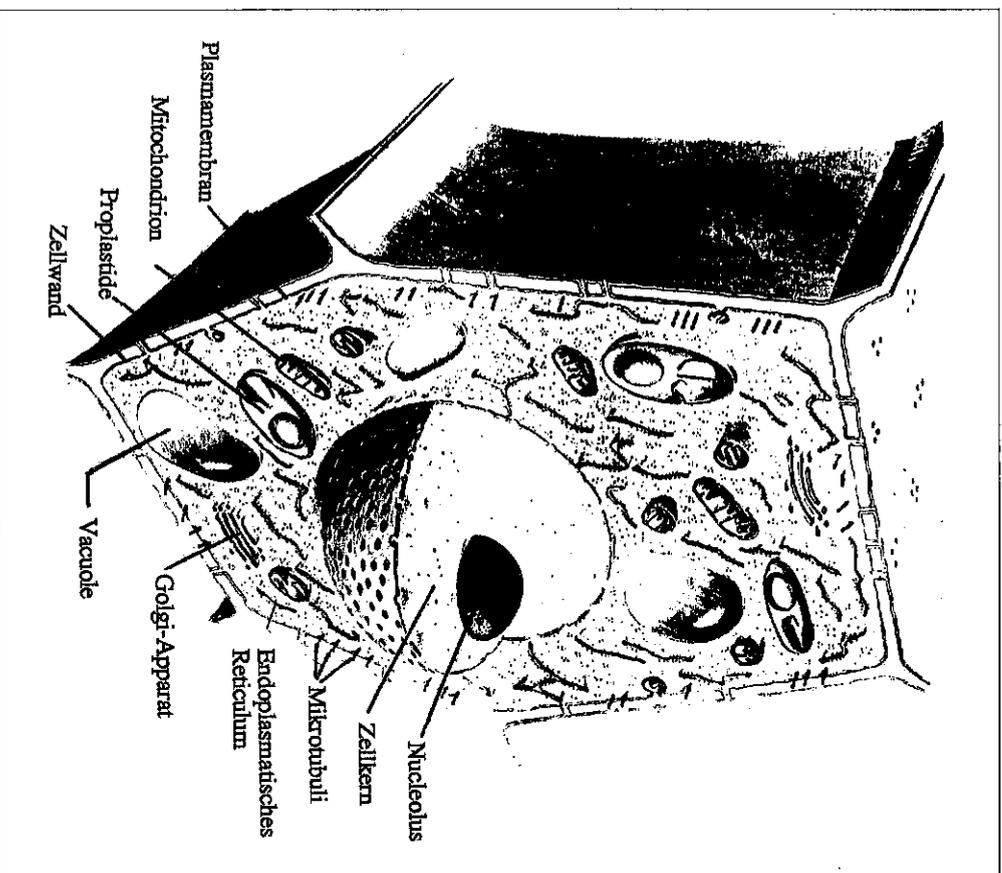


Abbildung 5: Schematische Darstellung einer Pflanzenzelle und ihrer Kompartimente.
Nach Czihak, Langer, Ziegler: *Biologie*.

schwimmen aller vorhandenen Stoffe vermischt. Es zeichnet sich jedoch ab, daß auch die in Lösung befindlichen Enzyme sich räumlich organisieren. Die Nanomaschinen sind sozusagen zu einer Fertigungsstraße aufgereiht, in der das Produkt von einem Schritt zum nächsten weitergereicht werden kann.

So finden sich zum Beispiel in der Nähe der Ribosomen, welche die Proteine synthetisieren, oft auch die molekularen Chaperone, die deren Faltung überwachen (siehe S. 64).

Erst vor kurzem (1994) gelang die Entwicklung einer Methode, Biomakromoleküle oder ähnlich komplexe Systeme, zumindest in zwei Dimensionen, mit Nanometerpräzision genau anzuordnen. Diese Technik, über die im Teil III, S. 123 Näheres zu erfahren ist, erlaubt es auch, ein biotechnologisches Fließband zu konstruieren, wo das Substrat jeweils ohne diffusionsbedingte Zeit- und Stoffverluste von einem bearbeitenden Enzym zum nächsten weitergereicht wird.

Schließlich wollen wir, obwohl wir uns mit der Betrachtung ganzer Zellen schon verächtlich weit in den Mikrometerraum hinaufgewagt haben, noch einen Blick aufs große Ganze werfen.

Evolution: Vom Molekül zum Organismus

Vom Urknall bis zur Entstehung der Pflanzen und Tiere läßt sich eine Linie der zunehmenden Organisation immer größerer Zusammenhänge ziehen – subatomare Partikel zu Atomen, Atome zu kleinen Molekülen, diese zu Makromolekülen, Makromoleküle zu Zellen und Zellen zu Vielzellern. Dabei wird die Größenskala von Femtometer (ein billionstel oder 10^{12} Meter) bis zu etwa 30 m durchlaufen, wenn wir etwa an Blauwale oder Dinosaurier denken. Die Evolutionstheorie stellt eine schlüssige Verbindung für den größten Teil des Weges her, mindestens von dem ersten Makromolekül, das seine eigene Vervielfältigung bewerkstelligen konnte – möglicherweise eine einfache Variante der heutigen RNA –, bis zu den heutigen Lebewesen, also vom Nanometer- bis zum Metermaßstab und von der Urzeit des Lebens auf der Erde (drei Milliarden Jahre vor unserer Zeit) bis heute.

Manche Forscher glauben sogar, daß das Wirken der Evolutionsprinzipien Mutation und Selektion zeitlich noch weiter zurück und räumlich in noch kleinere Dimensionen reicht. Demzufolge wären Baufehler in den sonst regelmäßigen Kristallgittern gewisser Tonminerale die erste Form von «Erbinformation» gewesen. Demnach hätte sozusagen eine Vor-Evolution im Reich der Atome und anorganischen Festkörper stattgefunden, auf der die später entstandenen Makromoleküle aufbauen konnten. Auch die verblüffenden Fähigkeiten der Zellen und Proteine bei der Steuerung der Abscheidung von Mineralien in kristallinen oder amorpher Form (S. 45ff.) lassen solche Überlegungen plausibel erscheinen.

Der letzte Schritt, von der Zelle zum komplizierten Organismus, gehört eigentlich nicht mehr zu unserem Nano-Thema. Es sei jedoch kurz darauf hingewiesen, daß die Kommunikation zwischen Zellen, die ja im Vielzeller nötig ist und im großen Umfang stattfindet, ebenfalls ein Bereich der «natürlichen Nanotechnik» ist, von dem sich die menschlichen Informatikwissenschaftler und Computertechniker noch einiges abschauen können.

Die Rundruf-Funktion («Großhirn an alle») wird oft durch Hormone und die dazugehörigen Rezeptoren ausgeübt. Selbstorganisation ist hier wieder im Spiel, wenn sich ein Rezeptorkomplex in die Membran einlagert; Substraterkennung und schwache Wechselwirkungen sind vonnöten, wenn das Hormon an den Rezeptor bindet und dieser dann eine Folgeaktion auslöst.

Für ortsgerechtere Informationsübertragung hat unser Körper sein eigenes Telefonnetz: das Nervensystem. Zusätzlich zu den bereits diskutierten Phänomenen spielen hier auch elektrische Ströme und Spannungen eine wichtige Rolle. Und an der am meisten studierten und am besten verstandenen Stelle des Nervensystems, der Netzhaut des Auges, kommt Licht als zusätzliche Signalform hinzu. Signalumwandlung zwischen den Energieformen Licht, Elektrizität und chemischer Energie in der Größenordnung der Zellrezeptoren ist sicherlich eines der Ziele für die Nanotechnologie.

Technik: Zurück zum Molekül

In einem gewissen Sinne gehen wir Menschen den Weg der Naturgeschichte vom Femtometer zum Meter jetzt wieder zurück. Die ersten Werkzeuge, die Menschen anfertigten und verwendeten, entsprachen in ihren Dimensionen unseren natürlichen Werkzeugen, den Händen und Armen. Obwohl frühe Kulturen bei der Errichtung großer Strukturen Erstaunliches leisteten und, ohne es zu wissen, bereits Mikroorganismen zum Brotbacken und Bierbrauen einsetzten, gibt es keine Belege für die Untersuchung oder Manipulation des unsichtbar Kleinen. Atome waren zwar seit Demokrit⁴ ein philosophisches Postulat, sind aber über diesen Zustand mehr als 2000 Jahre lang nicht hinausgekommen.

Erst im 17. Jahrhundert verschaffte das Lichtmikroskop (1590 in Holland erfunden) zumindest Einblick in die Mikrowelt. Der Niederländer Antoni van Leeuwenhoek⁵, seines Zeichens Krämer und ein krasser Außenseiter des Wissenschaftsbetriebs seiner Zeit, war der erste, der ein genügend stark vergrößertes Mikroskop entwickelte, um die Welt der Mikroben zu entdecken (1675).

Die Fertigung kleiner Strukturen blieb bis ins 19. Jahrhundert hinein ein Privileg der Uhrmacher – und die kamen meist mit einer Lupe aus,

4 Demokrit von Abdera, griechischer Philosoph, geb. ca. 460 v. Chr.

5 Antoni van Leeuwenhoek (1632–1723) wurde Mitglied der Royal Society, obwohl er die Sprache des damaligen Wissenschaftsbetriebs (Latein) nicht beherrschte. Ein eindrucksvolles Kurzporträt findet sich z.B. in Paul de Kruif's Buch *Mikrobenjäger*.

das heißt, sie bewegten sich eher im Bereich der Zehnmillimeter als in dem der Mikrometer. Die im 19. Jahrhundert zunächst zur exakten Wissenschaft und dann zur Leitindustrie heranwachsende Chemie hatte Anfangs einen ausgeprägten Drang zum Großen, nicht aber zum Kleinen. Erst die Miniaturisierung der Elektronikbausteine in der zweiten Hälfte dieses Jahrhunderts hat das Interesse an der Fertigung im Mikrometermaßstab geweckt.

Einblick in die Nanowelt gewähren uns seit Mitte dieses Jahrhunderts Techniken wie Elektronenmikroskopie, Röntgenkristallographie, Neutronenbeugung und Kernmagnetische Resonanzspektroskopie. Die Chemie hat in den vergangenen 200 Jahren gelernt, mit Molekülen umzugehen, ihren Aufbau zu beschreiben und neuartige Moleküle herzustellen. Dabei wurden die Moleküle jedoch immer in makroskopischen Mengen gehandhabt, und der Größe der analysierbaren oder synthetisierbaren Systeme waren stets Grenzen gesetzt. Zudem war die Wissenschaft von den Riesenmolekülen, die makromolekulare Chemie, lange Zeit ein Stiefkind der Chemie, das weder die Gleichstellung mit den klassischen Disziplinen (anorganische, organische und physikalische Chemie) noch eine Verselbständigung nach Art der Biochemie jemals erreichen konnte.

Die Herstellung von Nanowerkzeugen lernen wir erst jetzt, in diesem letzten Fünftel unseres Jahrhunderts. Erst jetzt nähern sich die Disziplinen der Biochemie, Chemie, Physik und Biologie, die sich mit natürlichen Nanosystemen befassen oder die Erzeugung künstlicher Nanosysteme anstreben, einander an. Erst jetzt nutzen Chemiker die Kraft der schwachen Wechselwirkungen und das Prinzip der Selbstorganisation, um synthetische Moleküle ähnlich leistungsstark zu machen wie biologische Systeme. Erst jetzt sind Materialbearbeitungsmethoden so weit miniaturisiert worden, daß man nanometergroße Strukturen aus einem Halbleitermaterial herausätzen und somit elektronische Schaltelemente ebenso wie mechanische Maschinenteile in diesem winzigen Format herstellen kann.

Vorstöße in eine neue Dimension haben das Potential, die Welt zu verändern. Ebenso wie die Entdeckung der Welt der Mikroben durch die Entwicklung des Mikroskops oder der Siegeszug der Computer nach der Erfindung des Mikrochips können die Technologien, die uns aus der Eroberung der Nanowelt zuwachsen werden, nicht nur die Welt der Wissenschaft, sondern auch unser Alltagsleben umkrempeln. Von einigen Propheten der Nanotechnologie und von ihren Propheten wird in Teil IV die Rede

sein. Von der Medizin bis zur Raumfahrt, von der Datenverarbeitung bis zum Umweltschutz reichen die prognostizierten Anwendungen der Nanomaschinen. Wir werden sehen, daß die Nanowelt auch sehr viel mit unserer Makrowelt zu tun hat.