

Nanomechanische Bauelemente auf DNA-Basis**

Christof M. Niemeyer* und Michael Adler

Biomoleküle wie Proteine und Nucleinsäuren, die in Jahrtausenden durch evolutionäre Prozesse hinsichtlich ihrer Bindungsspezifität und Funktionalität in biochemischen Transformationen und Translokationen optimiert sind, werden gegenwärtig intensiv untersucht, um als Bausteine in der „Bottom-up“-Selbstorganisation zum Aufbau nanometer-dimensionierter funktioneller Einheiten eingesetzt zu werden.^[1] Beispiele für diesen Ansatz finden sich bei der Organisation von Metall- und Halbleiter-Nanoclustern^[2] und zahlreichen bioanalytischen Methoden^[1] sowie auch bei Anwendungen in den Bereichen der biomolekularen Elektronik^[3] und nanomechanischer Elemente. Während für den Aufbau letztgenannter Strukturen der Schwerpunkt bislang auf der Untersuchung von Motorproteinen wie Actin, Kinesin oder Myosin^[4] lag, wurde in jüngster Zeit zunehmend über die Herstellung nanomechanischer Bauelemente aus DNA berichtet. Dieses Biomolekül spielt wegen der außerordentlichen Spezifität der einfachen A-T- und G-C-Basenpaarung und seiner robusten physikochemischen Eigenschaften eine herausragende Rolle bei der Herstellung künstlicher biomolekularer Hybridelemente. Beispiele für diese Anwendungen sind die Herstellung nanostrukturierter molekularer Gerüstbausteine und Oberflächenarchitekturen^[5] sowie die selektive Positionierung im Nanometermaßstab von Proteinen,^[6] anorganischen Kolloiden,^[2] Sacchariden,^[7] metallorganischen Komponenten^[8] oder reaktiven chemischen Verbindungen.^[9]

Eine weitere interessante Eigenschaft der DNA-Doppelhelix ist ihre inhärente Empfänglichkeit für eine externe Stimulation durch kleine Moleküle oder Ionen, die neue Wege zur Herstellung nanomechanischer Bauelemente eröffnet. Beispielsweise kann die Konturlänge und Flexibilität des DNA-Moleküls durch die Zugabe von Intercalatoren wie Acridinium- oder Ethidiumbromid-Derivaten effektiv verändert werden. Die Einlagerung dieser Komponenten zwischen die schichtweise angeordneten Nucleobasen der Doppelhelix führt zu einer signifikanten Vergrößerung der DNA-Konturlänge.^[10] Seeman und Mitarbeiter nutzten diesen Effekt, um durch eine Ethidiumbromid-Intercalation eine Drehbewegung in einem zirkulären DNA-Molekül zu induzieren, das eine partiell bewegliche DNA-Verzweigung (eine so genannte DNA branched junction) enthielt. Hierdurch könnten sich nanomechanische Bewegungselemente herstellen.

[*] Prof. Dr. C. M. Niemeyer

Universität Dortmund
Fachbereich Chemie
Biologisch-Chemische Mikrostrukturtechnik
Otto-Hahn-Straße 6, 44227 Dortmund (Deutschland)
Fax: (+49) 231-755-5048
E-mail: cmn@chemie.uni-dortmund.de

Dr. M. Adler
Chimera Biotec GmbH
Emil-Figge-Straße 76a, 44227 Dortmund (Deutschland)

[**] Wir danken Prof. D. Blohm für seine kontinuierliche Unterstützung.

len lassen, die auf dem Phänomen der Superspiralisierung von DNA beruhen.^[11]

Kürzlich wurde von derselben Arbeitsgruppe ein eleganter Weg beschrieben, um die elektrostatische Interaktion mit Co^{3+} -Ionen als Schalter für ein DNA-Element zu nutzen, das aus zwei starren DNA-Motiven (so genannte DNA-Double-crossover(DX)-Motive) bestand. Die zwei DX-Motive waren durch eine kurze $d(\text{CG})_{10}$ -proto-Z-Sequenz miteinander verknüpft, deren Konformation zwischen einer rechtsgängigen B- und einer linksgängigen Z-Doppelhelix alternieren kann (Abbildung 1A).^[12] Die Konformationsänderung bewirkte eine räumliche Trennung von zwei an den jeweiligen DX-Hälften gebundenen Fluoreszenzfarbstoffen, die mittels eines makroskopisch messbaren Fluoreszenz-Resonanzenergietransfers (FRET) verfolgt werden konnte.

In einer anderen Herangehensweise wurde eine Erhöhung der Mg^{2+} -Konzentration genutzt, um in supramolekularen Aggregaten aus Streptavidin (STV) und biotinylierter DNA einen Superspiralisierungs-Effekt zu induzieren.^[13] Dabei führt die Verwindung der DNA-Stränge zu einer Verkürzung des Abstands der an ihnen befindlichen STV-Moleküle (Abbildung 1B). Mögliche Anwendungen solcher Strukturänderungen können in der Herstellung Ionen-abhängiger molekularer Schalter in Nanomaterialien liegen, die den Abstand zwischen Nanopartikeln oder die Zugänglichkeit von Enzymen regulieren.

Während die obengenannten Beispiele eine eher graduelle Änderung der Konformation durch niedermolekulare Effektoren^[14] beschreiben, verwendet eine andere Strategie komplementäre Nucleinsäurestränge, die durch intermolekulare Hybridisierung an bestimmte DNA-Motive eine „scharfe“ Umschaltung zwischen zwei definierten Strukturen herbeiführen. Die Entwicklung der „Molecular Beacons“ (wörtlich: „molekulares Leuchtfeuer“), die eine durch intermolekulare Hybridisierung erzeugte Konformationsänderung in ein makroskopisch detektierbares Fluoreszenzsignal umsetzen,^[15] kann als ein einfaches Beispiel für einen solchen Prozess betrachtet werden. Molecular Beacons sind einzelsträngige DNA-Moleküle (ssDNA), die aufgrund ihrer Nucleotidsequenz eine intramolekulare Haarnadelschleifen-Struktur bilden (Abbildung 2A). An den beiden Enden des DNA-Stranges ist ein Fluorophor „F“ und ein Farbstoff „Q“ (Quencher) gekuppelt, wobei letzterer bei räumlicher Nähe die Fluoreszenzemission von F effektiv löscht. Bei der Hybridisierung mit einer zur Schleifenregion komplementären, nachzuweisenden Ziel-Nucleinsäure kommt es zur räumlichen Trennung von F und Q und damit zu einem starken Anstieg des Fluoreszenzsignals von F. Seit ihrer ersten Beschreibung wurde diese einfache und doch außerordentlich wirksame Methode bereits in zahlreichen Anwendungen eingesetzt, darunter homogene Hybridisierungstests, Echtzeit-PCR (Polymerasekettenreaktion) und die Detektion von Einzelpunktmutationen.^[16]

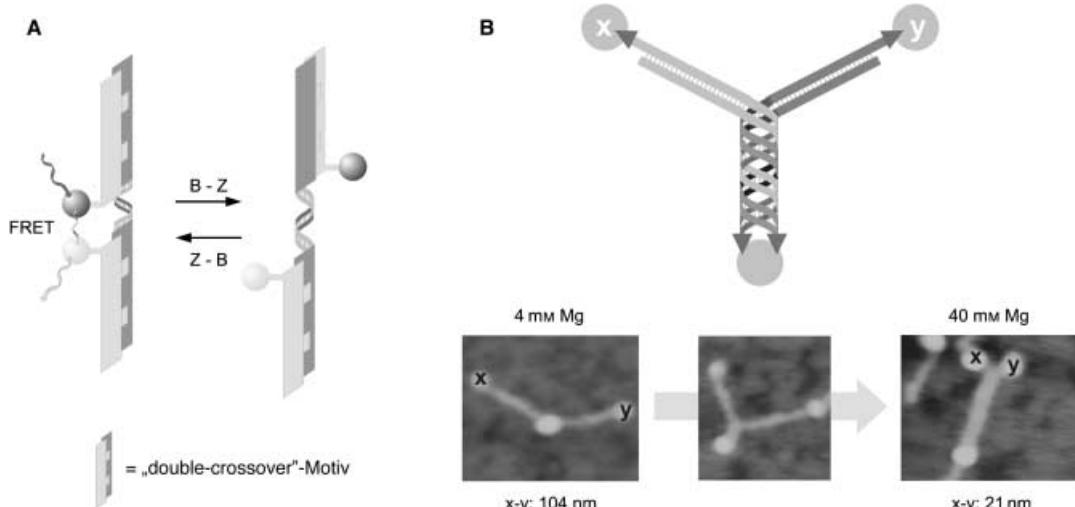


Abbildung 1. Elektrostatisch induziertes Schalten von DNA-Motiven: A) Zwei starre DX-DNA-Motive, verbunden mit einem doppelhelicalen DNA-Fragment bilden ein nanomechanisches Funktionselement, das in Gegenwart von $\text{Co}(\text{NH}_3)_6\text{Cl}_3$ durch den Konformationswechsel der B-Doppelhelix in die Z-Doppelhelix eine Rotationsbewegung durchführt. Diese Bewegung wurde durch den unterbrochenen FRET zwischen den zwei an den DX-Motiven gebundenen Fluorophoren detektiert. Die Rotationsbewegung kann durch die Entfernung des $\text{Co}(\text{NH}_3)_6\text{Cl}_3$ umgekehrt und damit das FRET-Signal wiederhergestellt werden. B) Konformationsänderung von Aggregaten aus STV und bis-biotinylierter DNA in Gegenwart von Mg^{2+} . Gezeigt sind AFM-Bilder von Aggregaten aus je drei STV und zwei DNA-Molekülen. Die Mg^{2+} -induzierte Superspiralisierung der DNA-Stränge führt zu einer Verringerung des STV-STV-Abstandes zwischen „x“ und „y“ von 104 nm auf 21 nm.

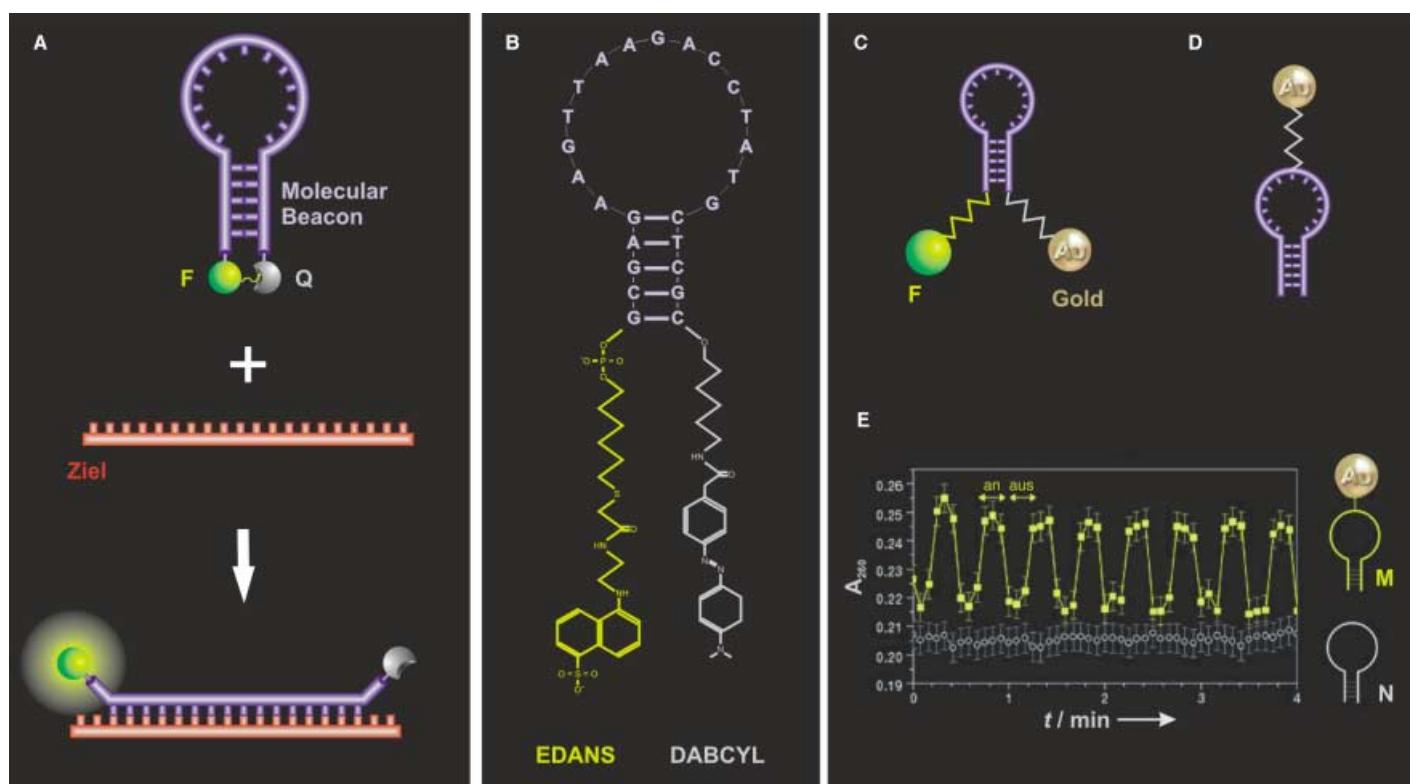


Abbildung 2. Nanomechanische Bewegung von Nucleinsäuremotiven mit einer Haarnadelschleifenstruktur. A) Konventionelle Molecular Beacons.^[15] B) Ein Beispiel für die verwendeten Farbstoffe und ihre Kupplung an die DNA-Haarnadelschleifenstruktur. C) Alternative Verwendung eines 1.4 nm Gold-Nanokristalls als Fluoreszenzlöscher in einem Molecular Beacon.^[17] D) Elektronisch schaltbare DNA-Hybridisierung.^[18] E) Die Absorption einer Lösung von M bei 260 nm wurde in Gegenwart eines abwechselnd an- und abgeschalteten Magnetfeldes im Radiofrequenzbereich als Funktion der Zeit aufgenommen. Dabei entspricht die Zunahme der Absorption der Denaturierung der DNA-Doppelhelix. Das Hairpin-Molekül N ohne Gold-Nanokristall wurde unter identischen Bedingungen als Kontrolle verwendet. Der Nachdruck der modifizierten Abbildung erfolgte mit freundlicher Genehmigung aus Lit. [18].

In einer kürzlich vorgestellten neuen Klasse von Molecular Beacons wurde der als Quencher verwendete organische Farbstoff Q durch einen Goldmetall-Cluster ersetzt (Abbildung 2C).^[17] Diese Hybrid-Konstrukte wurden durch schrittweise Kupplung eines 3'-Amino-5'-Thiol-modifizierten DNA-Oligomers mit einem Amino-reaktiven Fluorophor und

durch 2C).^[17] Diese Hybrid-Konstrukte wurden durch schrittweise Kupplung eines 3'-Amino-5'-Thiol-modifizierten DNA-Oligomers mit einem Amino-reaktiven Fluorophor und

kommerziell erhältlichen 1.4 nm Gold-Clustern synthetisiert, die eine einzelne Maleinsäureimid-Gruppe in ihrer Ligandenphäre enthalten. Um die Leistung des Hybridmoleküls zu optimieren, wurde für eine Reihe von Farbstoffen F die Lösungseffizienz QE (quenching efficiency) bestimmt, indem der Unterschied zwischen der Fluoreszenzintensität der geöffneten und der intramolekular geschlossenen Form des Duplex gemessen wurde. Eine maximale QE wurde dabei mit 99.5 % für Rhodamin 6G erhalten. Dies entspricht einem 200fachen Anstieg des Fluoreszenzsignals durch die Hybridisierung. Im Vergleich mit konventionellen Molecular Beacons ermöglichen die Goldcluster-markierten Hybridisierungssonden dadurch eine stark verbesserte Detektion von Einzelpunktmutationen bei einem bis zu 100fachen Anstieg der Nachweisempfindlichkeit.^[17] Allerdings ist ein Einsatz dieser Methode in der Routinediagnostik aufgrund der begrenzten physikalisch-chemischen Stabilität der Metallcluster, ihrer Ligandenhülle und der chemischen Verknüpfung mit der DNA noch deutlichen Limitierungen unterworfen.

Die Verwendung von Gold-Nanopartikel-funktionalisierten Molecular Beacons für die „elektronisch-ferngesteuerte“ Kontrolle der DNA-Hybridisierung ist Gegenstand einer jüngst vorgestellten Arbeit (Abbildung 2D).^[18] Dabei dient der 1.4 nm durchmessende metallische Nanokristall als Antenne des DNA-Konstrukts für die induktive Kupplung eines magnetischen Feldes im Radiofrequenzbereich (RFMF) mit 1 GHz. Durch die Kupplung wird eine lokale Temperaturerhöhung induziert. Diese führt letztendlich zur gezielten und vollständig reversiblen Denaturierung des DNA-Doppelstrangs, wobei die Umgebung relativ unbeeinflusst bleibt (Abbildung 2E). Obwohl eine solche induktive Erwärmung bereits an makroskopischen Proben oder in der Krebsbekämpfung mittels der magnetischen Anregung biokompatibler superparamagnetischer Nanopartikel^[19] eingesetzt wird, sollten DNA/Gold-Nanokristall-Aggregate eine signifikante Erweiterung dieses Konzeptes ermöglichen. Beispielsweise könnten komplexe Funktionen wie Genregulation, der Aufbau von Biomolekülen oder die Enzymaktivität spezifisch kontrolliert werden, während der Rest des betreffenden Moleküls oder benachbarte Verbindungen unbeeinflusst bleiben. Darüber hinaus ist diese Technik durch den Verzicht auf optische Signale auch in stark streuenden Medien anwendbar.

Eine weiterer Weg, die durch intermolekulare Hybridisierung komplementärer DNA-Stränge induzierten Konformationsänderungen in nanomechanische Signale umzusetzen, konnte durch eine Anordnung von acht miniaturisierten Hebelarm-Strukturen (so genannte Cantilever) erreicht werden.^[20] Jeder einzelne Hebelarm wurde dabei mit unterschiedlichen Fänger-Oligonukleotiden funktionalisiert, deren Hybridisierung mit den nachzuweisenden Oligonukleotiden zu verschiedenen Kraftbelastungen bei komplementären bzw. nicht-komplementären Oligonukleotiden führt. Dabei konnte in Hybridisierungsexperimenten gezeigt werden, dass eine einzelne Fehlpaarung zwischen zwei 12-mer-Oligonukleotiden eindeutig nachweisbar ist. Kürzlich wurden solche Hebelarm-basierten nanomechanischen Sensoren für den Nachweis von Krebs-Antigenen^[21] und Einzelpunktmutationen^[22]

eingesetzt. Darüber hinaus ergaben systematische DNA-Hybridisierungsexperimente, dass der Ursprung der Bewegungsantwort des Hebelarms im Wechselspiel von struktureller Entropie und der intermolekularen Bindungsenergie der spezifischen biomolekularen Interaktionen liegt.^[23]

Die intermolekulare DNA-Hybridisierung spielt auch im Konzept des Auftankens („fuelling“) von DNA-Nanomaschinen eine Schlüsselrolle, bei dem der Antrieb einer Konformationsänderung durch Strangtausch mit so genannten Treibstoff-Strängen erreicht wird. Ein erstes Beispiel dieser Klasse nanomechanischer Funktionselemente wurde in Form einer aus drei Oligonukleotidsträngen konstruierten molekularen Pinzette von Yurke und Mitarbeitern vorgestellt.^[24] Der zentrale Strang (T_a in Abbildung 3A) wurde dabei entsprechend zu den oben diskutierten Molecular Beacons mit den Fluorophoren 3'-TAMRA (Carboxy-Tetramethylrhodamin) und 5'-TET (Tetrachlor-Fluorescein) doppelt funktionalisiert. Die zu Strang T_a partiell komplementären Stränge T_b und T_c bilden mit T_a zwei starre Doppelhelices und eine aus vier Basen bestehende einzelsträngige Gelenkregion und stellen hierdurch den „Ruhezustand“ der molekularen Maschine dar. In diesem Zustand, bei dem die verbleibenden nicht-hybridisierten 24-Basen-Enden der Stränge T_b und T_c frei beweglich verbleiben, sind die beiden Fluorophore an den Enden des T_a-Stranges räumlich voneinander getrennt, sodass ohne intermolekularen Resonanzenergietransfer keine Lösung des Fluoreszenzsignals von TET beobachtet wird. Die Maschine wird durch Zugabe der Treibstoff-Stränge F_c oder F_e angetrieben (Abbildung 3A). Der „Verschluss-Strang“ F_c besteht dabei aus drei Regionen, von denen zwei 24mer-Abschnitte komplementär zu den freien Enden der Stränge T_b und T_c sind und eine dritte acht Basen umfassende Region den Angriffspunkt für den „Öffnungs-Strang“ F_e bietet. Die Zugabe von F_c bringt durch intermolekulare Hybridisierung die Enden der Pinzette zusammen (Abbildung 3A) und führt so zu einer Abnahme der TET-Fluoreszenz um den Faktor sechs. Die Pinzette lässt sich durch die Zugabe des zu F_e vollständig komplementären Stranges F_e erneut öffnen: Beginnend mit der intermolekularen Hybridisierung an den überhängenden acht Basen von F_e verdrängt F_e durch die Wanderung der Verzweigungsstelle diesen Strang nach und nach vollständig aus der Pinzette und bildet schließlich als „Abfallprodukt“ den F_cF_e-Duplex. Das Öffnen/Schließen der Pinzette ist vollständig reversibel, wobei die Umschaltzeit der Maschine weniger als 20 Sekunden beträgt und die Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung für beide Prozesse etwa identisch ist. Interessanterweise zeigten thermodynamische Berechnungen eine Verschlusskraft der Pinzette von etwa 15 pN, die somit am oberen Ende der für Einzelgruppen Kinesin oder Myosin-Motoren gemessenen Kräfte liegen würde.^[24]

Der oben vorgestellte Mechanismus wurde kürzlich von Li und Tan modifiziert.^[25] Der von ihnen konstruierte 17-mer-DNA-Nanomotor beginnt seinen Zyklus mit einer kompakten, auf zwei Schichten intramolekularer G-Quartette beruhenden intramolekularen Tetraplex-Konfiguration (TE), in der die Fluorophore F und Q sich in enger räumlicher Nähe befinden, sodass hierdurch der „dunkle“ Zustand der Maschine gebildet wird. Nach Hybridisierung mit dem komplementären Antriebsstrang F_a dehnt sich der Nanomotor in eine

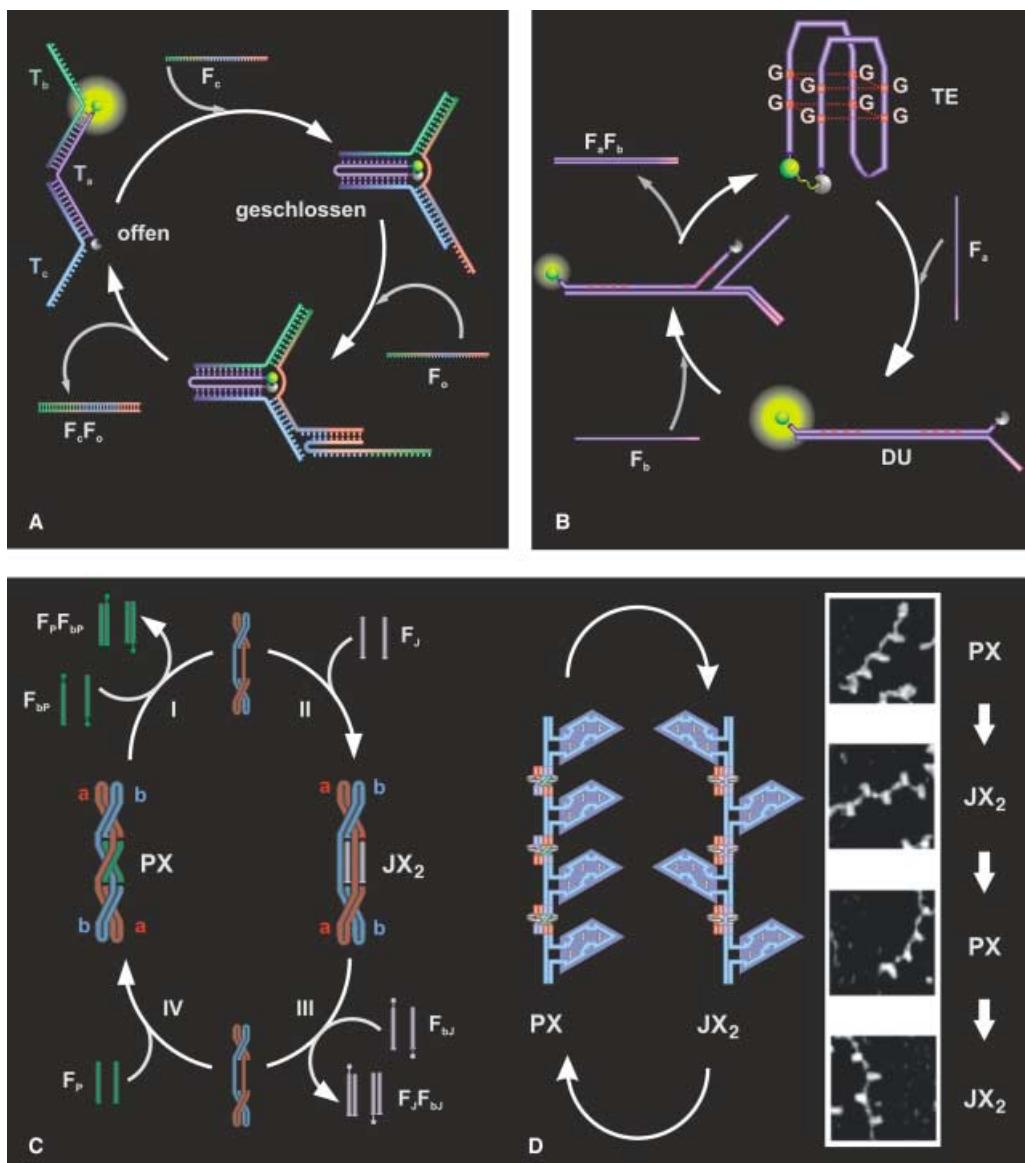


Abbildung 3. Die Verwendung einzelsträngiger Treibstoff-Oligonukleotide zur Steuerung nanomechanischer Bewegung von DNA-Motiven. A) Eine von den drei Oligonukleotiden T_a , T_b und T_c gebildete molekulare Pinzette wird durch die Zugabe des Treibstoff-Oligonukleotides F_c geschlossen bzw. durch F_o erneut geöffnet.^[24] B) Zyklischer Konformationswechsel zwischen intramolekularem TE und intermolekularem DU des von F_a und F_b angetriebenen linearen DNA-Motors.^[25] C) PX/JX₂-Drehmechanismus:^[26] Vier DNA-Stränge bilden das PX-Motiv mit zwei helicalen Motiven, die eine zentrale zweizählige Achse flankieren. Im JX₂-Motiv fehlen die zwei mittleren Überkreuzungen. Je zwei der DNA Stränge sind rot bzw. blau eingefärbt und verdeutlichen zusammen mit den Buchstaben a und b die um 180° erfolgende Verdrehung der Strangenden zwischen dem JX₂- und dem PX-Motiv. Die Bewegung wird durch die Zugabe des biotinylierten Treibstoff-Strangs F_{bP} (grün) eingeleitet, der in Prozess I den komplementären Steuerstrang F_p aus dem PX-Motiv entfernt. Im anschließenden Prozess II wird das so entstandene unstrukturierte Intermediat durch den purpurnen Steuerstrang F_j in das JX₂-Motiv überführt. Analog zu Prozess I wird in Prozess III durch die Zugabe des F_{bj} -Strangs erneut ein identisches unstrukturiertes Intermediat aus dem JX₂-Motiv erhalten. Der Zyklus wird durch den F_p -Strang vervollständigt, der in Prozess IV das PX-Motiv wiederherstellt. D) Experimentelle Demonstration der Funktion des PX/JX₂-Übergangs. Vier DNA-Halb-Hexagon-Motive, die aus drei eckenteilenden DNA-Dreiecken bestehen, sind jeweils durch PX/JX₂-Motive miteinander verbunden. Die Halb-Hexagone werden als topographische Marker für die rechts im Bild gezeigten rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen verwendet. Die Bilder zeigen vier Zustände im zyklischen Betrieb des Funktionselementes, beginnend mit dem PX-Zustand (oben), gefolgt von alternierend JX₂, PX und erneut JX₂ (unten). Dabei ist im PX-Zustand deutlich eine *cis*- und im JX₂-Zustand eine *trans*-Anordnung der Halb-Hexagone erkennbar. Alle Abbildungen zeigen einen Bereich von 200 × 200 nm. Der Nachdruck erfolgte mit freundlicher Genehmigung aus Lit. [26].

lineare Duplex-Konformation (DU), die die zwei Fluorophor-markierten Enden voneinander trennt und somit eine Zunahme der Fluoreszenzintensität um das Vierfache bewirkt. Der Nanomotor faltet sich in die TE-Konformation zurück wenn der F_a -Strang durch Hybridisierung mit dem komplementären F_b -Strang unter Bildung des Abfall-Duplexes F_aF_b wieder verdrängt wird. Erneute Zugabe von F_a führt zum

Beginn eines weiteren Dehnungs/Faltungs-Zyklus, wobei der Betrieb des Nanomotors in homogener Lösung fast vollständige Reversibilität zeigte. Führt man diesen reversiblen Bewegungskreislauf mit ebenfalls untersuchten Oberflächenimmobilisierten Nanomotoren durch, so verfügt man über eine Maschine, die sich für das Zusammenführen oder Auseinanderbewegen von zwei Nanoelementen in einem

zukünftigen Nanosystem eignen würde. Theoretische Berechnungen erlaubten eine Abschätzung der Faltungs- ($F_{sh} = 2.2$ pN) sowie der Dehnungskraft ($F_{ex} = 20.7$ pN) die etwa in demselben (F_{sh}) oder einer Größenordnung höheren (F_{ex}) Bereich liegt wie die von Kinesin- oder Myosinproteinnanomotoren ausgetübten Kräfte.

Eine außerordentlich bemerkenswerte und komplexe nanomechanische Maschine auf der Basis einzelsträngiger Treibstoff-Stränge wurde unlängst von Seeman und Mitarbeitern beschrieben.^[26] Hierbei wurde der Zyklus einer Umformung zwischen den zwei topologischen Motiven eines parameischen DNA-Crossover-Motivs (PX) und dessen Topoisomers (JX₂) genutzt (Abbildung 3C). Zur Steuerung des Übergangs zwischen den beiden Crossover-Motiven wurden biotinylierte Treibstoff-Oligonukleotide eingesetzt, die die motivbestimmenden internen Kontroll-Oligonukleotide durch Hybridisierung aus der DNA-Maschine entfernen. Die so gebildeten biotinylierten Abfall-Duplexe werden anschließend mit Streptavidin-beschichteten Magnetpartikeln entfernt. Die Funktionsweise des PX/JX₂-Mechanismus konnte sowohl durch Gel-Elektrophorese als auch durch Kraftmikroskopie-Experimente gezeigt werden. Letztere wurden mit einem modifizierten Konstrukt durchgeführt, in dem PX/JX₂-Motive mit einer regelmäßigen Reihe von topographischen Markern in Form von DNA-Halb-Hexagon-Strukturen alternieren (Abbildung 3D). Die Umschaltung des DNA-Rotationselementes vom PX- in den JX₂-Zustand überführt die Anordnung der Halb-Hexagone reversibel von einer *cis*- in eine *trans*-Konfiguration.

Diese Beispiele zeigen, wie mit DNA-Motiven verschiedene Arten nanomechanischer Bewegungen erzeugt werden können, beginnend mit relativ einfachen Drehbewegungen, über das Öffnen/Schließen einer molekularen Pinzette bis hin zum „kriechenden“ Ausdehnen/Zusammenziehen eines DNA-Treibstoff-getriebenen Nanomotors. Es ist anzunehmen, dass in den folgenden Entwicklungsschritten derartige mechanische Elemente mit funktionellen Einheiten, beispielsweise Ribozym-Motiven, Proteinen, Kolloiden oder niedermolekularen Verbindungen, zu hybriden Nanomaschinen verknüpft werden. Diese könnten dann zur Untersuchung der Interaktion chemisch aktiver Komponenten an den Enden von Pinzetten oder zum abwechselnden Präsentieren und Verbergen von DNA-gekoppelten Zielgruppen eingesetzt werden. Die als Treibstoff verwendeten DNA-Stränge können darüber hinaus als Informationsträger genutzt werden, um die einzelnen Komponenten einer komplexen Maschine zu koordinieren oder eine Signalübertragung zwischen verschiedenen Maschinen zu ermöglichen.^[24] Diesbezüglich ist hervorzuheben, dass Benenson und Mitarbeiter kürzlich eine programmierbare Rechenmaschine auf Basis biomolekularer Komponenten, d.h. DNA und DNA-manipulierenden Enzymen, vorgestellt haben, die in der Lage ist, selbstständig mathematische Probleme zu lösen.^[27] Anhand dieser Beispiele wird deutlich, dass noch viele weitere aufregende neue Entwicklungen in diesem jungen Forschungsgebiet erwartet werden können.

- [1] C. M. Niemeyer, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4254–4287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4128–4158.
- [2] J. J. Storhoff, C. A. Mirkin, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1849–1862.
- [3] a) E. Braun, Y. Eichen, U. Sivan, G. Ben-Yoseph, *Nature* **1998**, *391*, 775–778; b) K. Keren, M. Krueger, R. Gilad, G. Ben-Yoseph, U. Sivan, E. Braun, *Science* **2002**, *297*, 72–75.
- [4] Beispiele: R. K. Soong, G. D. Bachand, H. P. Neves, A. G. Olkhovets, H. G. Craighead, C. D. Montemagno, *Science* **2000**, *290*, 1555–1558; G. D. Bachand, R. K. Soong, H. P. Neves, A. G. Olkhovets, H. G. Craighead, C. D. Montemagno, *Nano Lett.* **2001**, *1*, 42–45; M. Fischer, A. Bacher, I. Haase, M. Tristl, E. Sackmann, *ChemPhysChem* **2001**, *2*, 623–627; Bezuglich der Untersuchung von Einzel-Molekül-Biomechanik mit optischen Methoden siehe: A. D. Mehta, M. R. Rief, J. A. Spudich, D. A. Smith, R. M. Simmons, *Science* **1999**, *283*, 1689–1695, zit. Lit.; insbesondere Bacteriorhodopsin und ATP-Synthasen können kontinuierlich Licht in chemische, mechanische oder elektrische Energie umwandeln, welche in makroskopischen oder Nanometer-dimensionierten Funktionselementen genutzt werden kann: J. K. Lanyi, A. Pohorille, *Trends Biotechnol.* **2001**, *19*, 140–144.
- [5] N. C. Seeman, *Trends Biotechnol.* **1999**, *17*, 437–443.
- [6] C. M. Niemeyer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3188–3195.
- [7] K. Matsuura, M. Hibino, Y. Yamada, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 357–358.
- [8] S. M. Waybright, C. P. Singleton, K. Wachter, C. J. Murphy, U. H. F. Bunz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1828–1833.
- [9] D. Summerer, A. Marx, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 93–95; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 89–90; .
- [10] K. Yoshikawa, Y. Matsuzawa, K. Minagawa, M. Doi, M. Matsumoto, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1992**, *188*, 1274–1279.
- [11] X. Yang, A. V. Vologodskii, B. Liu, B. Kemper, N. C. Seeman, *Biopolymers* **1998**, *45*, 69–83.
- [12] C. Mao, W. Sun, Z. Shen, N. C. Seeman, *Nature* **1999**, *397*, 144–146.
- [13] C. M. Niemeyer, M. Adler, S. Lenhert, S. Gao, H. Fuchs, L. F. Chi, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 260–265.
- [14] Allosterische Ribozyme und Aptamere, DNA- oder RNA-Motive die durch die Bindung kleiner Effektor-Moleküle entweder Funktionalität erhalten oder einbüßen, können ebenfalls als nanomechanische Funktionselemente bezeichnet werden. Beispiele: R. R. Breaker, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, *13*, 31–39; D. Y. Wang, B. H. Lai, A. R. Feldman, D. Sen, *Nucleic Acids Res.* **2002**, *30*, 1735–1742; S. Seetharaman, M. Zivarts, N. Sudarsan, R. R. Breaker, *Nat Biotechnol.* **2001**, *19*, 336–341.
- [15] S. Tyagi, F. R. Kramer, *Nat. Biotechnol.* **1996**, *14*, 303–308.
- [16] W. Tan, X. Fang, J. Li, X. Liu, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1107–1111.
- [17] B. Dubertret, M. Calame, A. J. Libchaber, *Nat. Biotechnol.* **2001**, *19*, 365–370.
- [18] K. Hamad-Schifferli, J. J. Schwartz, A. T. Santos, S. Zhang, J. M. Jacobson, *Nature* **2002**, *415*, 152–155.
- [19] A. Jordan, R. Scholz, P. Wust, H. Fähling, *J. Magn. Magn. Mater.* **1999**, *201*, 413–419.
- [20] J. Fritz, M. K. Baller, H. P. Lang, H. Rothuizen, P. Vettiger, E. Meyer, H. Guntherodt, C. Gerber, J. K. Gimzewski, *Science* **2000**, *288*, 316–318.
- [21] G. Wu, R. H. Datar, K. M. Hansen, T. Thundat, R. J. Cote, A. Majumdar, *Nat. Biotechnol.* **2001**, *19*, 856–860.
- [22] K. M. Hansen, H. F. Ji, G. Wu, R. Datar, R. Cote, A. Majumdar, T. Thundat, *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 1567–1571.
- [23] G. Wu, H. Ji, K. Hansen, T. Thundat, R. Datar, R. Cote, M. F. Hagan, A. K. Chakraborty, A. Majumdar, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 1560–1564.
- [24] B. Yurke, A. J. Turberfield, A. P. Mills, Jr., F. C. Simmel, J. L. Neumann, *Nature* **2000**, *406*, 605–608.
- [25] J. J. Li, W. Tan, *Nano Lett.* **2002**, *2*, 315–318.
- [26] H. Yan, X. Zhang, Z. Shen, N. C. Seeman, *Nature* **2002**, *415*, 62–65.
- [27] Y. Benenson, T. Paz-Elizur, R. Adar, E. Keinan, Z. Livneh, E. Shapiro, *Nature* **2001**, *414*, 430–434.