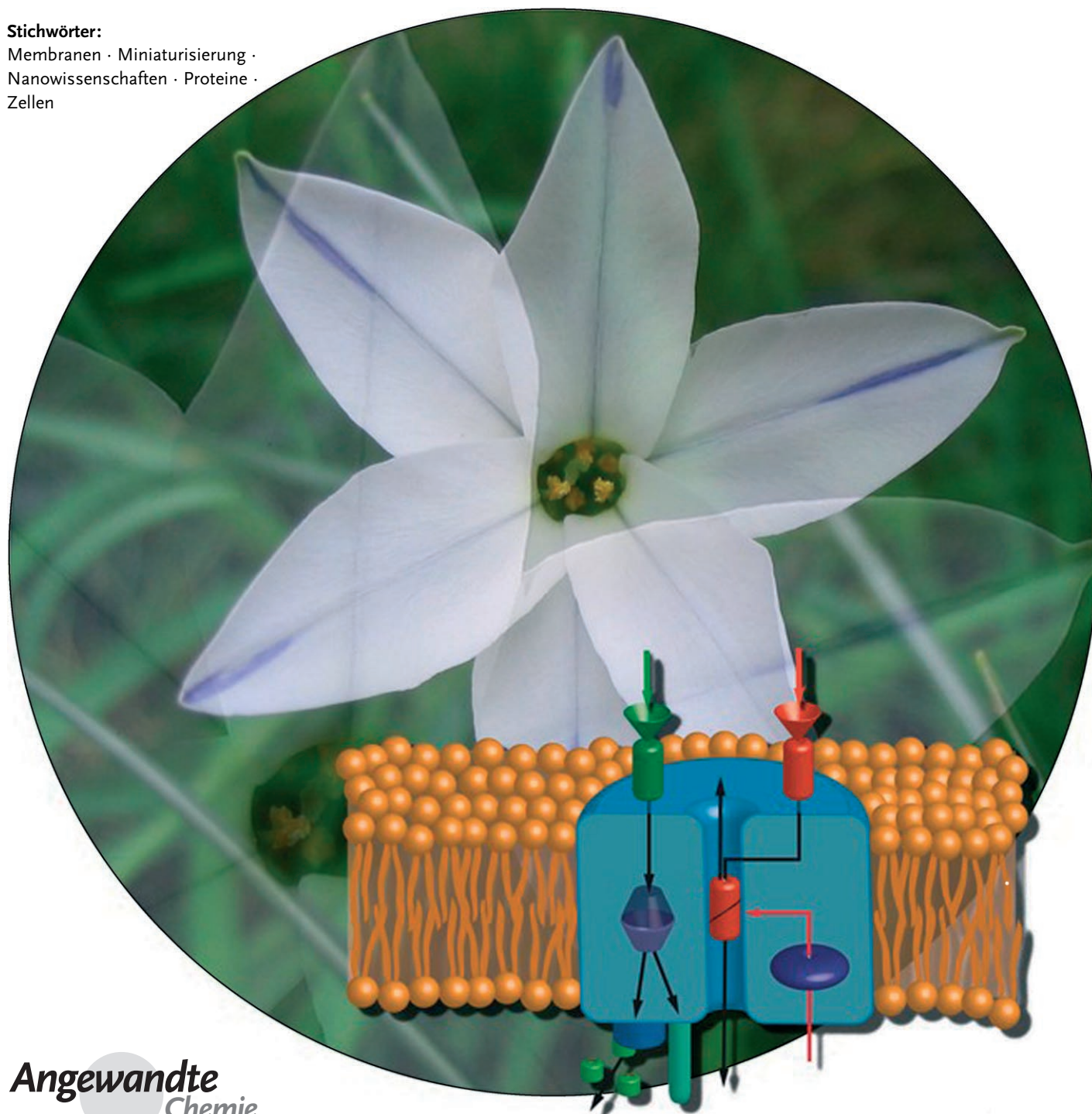


# Das Leben als ein nanoskaliges Phänomen\*\*

Stephen Mann\*

**Stichwörter:**

Membranen · Miniaturisierung ·  
Nanowissenschaften · Proteine ·  
Zellen



**D**er Nanometerbereich oder Nanobereich ist mehr als nur das Verbindungsstück zwischen der molekularen und makroskopischen Welt – es ist der spezifische Bereich, in dem chemische Information erfasst, verarbeitet und übertragen wird. In diesem Aufsatz betrachten wir die lebende Zelle als ein in sich geschlossenes, selbstregulierendes, komplexes chemisches System, das seine Arbeit vornehmlich im Nanometerbereich verrichtet, und wir schlagen vor, dass genau diese Beschränkung auf die Nanoskala für die Entstehung und die Erhaltung von zellulärem Leben in seiner Minimalform entscheidend ist. Wir behandeln zentrale Aspekte von Struktur und Funktion des zellmembranären und zellinternen Stoffwechsels, die mit dem Aufbau molekularer Komponenten zu globulären Nanoobjekten (integralen Membranproteinen, Enzymen, Rezeptoren usw.) und höher geordneten Architekturen wie Mikrotubuli, Ribosomen und molekularen Motoren einhergehen. Zukünftige Entwicklungen in den Nanowissenschaften könnten die Grundlage für die Erschaffung von künstlichem Leben liefern.

## 1. Einführung – die Bedeutung der Nanowissenschaften

Die Nanowissenschaften haben sich binnen einer Dekade exponentiell entwickelt und wichtige Beiträge an den Schnittstellen zwischen der Chemie, der Physik, der Biomedizin und den Analytikwissenschaften hervorgebracht. Die Frage scheint daher angebracht, warum dieses Gebiet so herausragt. Mittlerweile sind 20 Jahre seit der Entdeckung vergangen, dass bestimmte Halbleiter-<sup>[1,2]</sup> und Eisenoxidpartikel<sup>[3,4]</sup> mit Abmessungen von wenigen Nanometern deutlich andere elektronische und magnetische Eigenschaften zeigen als die entsprechenden makroskopischen Materialien. Es folgten Entwicklungen in der Rastertunnelmikroskopie, die es ermöglichten, einzelne Atome auf Oberflächen zu platzieren, zu verschieben und zu Quantenstrukturen anzuordnen,<sup>[5,6]</sup> sowie die Entdeckung der Kohlenstoffnanoröhren.<sup>[7]</sup> Zusammengenommen verleihen diese wichtigen Fortschritte den Nanowissenschaften ihre Daseinsberechtigung, die nach üblicher Lesart darauf gründet, dass die spezifischen Eigenschaften strukturierter Materie ganz entscheidend von der räumlichen Ausdehnung bestimmt werden. Bei vielen „nanoskaligen“ Erscheinungen ist natürlich die Größe allein nicht der alles entscheidende Parameter – allgemeiner betrachtet ist es das Verhältnis von Oberfläche zu Volumen, und dies hat zur Folge, dass Partikel mit konstantem Volumen und veränderlicher Form in ihren Eigenschaften beträchtlich variieren können. Dementsprechend wird beständig an der Synthese von stäbchenförmigen,<sup>[8]</sup> plättchenförmigen<sup>[9]</sup> und „mehrbeinigen“ Nanopartikeln<sup>[10,11]</sup> mit hoher Formanisotropie gearbeitet. Auf ähnliche Weise sind sowohl die Struktur als auch die Größe von entscheidender Bedeutung für die metallischen/halbleitenden Eigenschaften von Kohlenstoffnanoröhren.<sup>[12]</sup> Damit verwandt sind auch Themen wie die Verringerung von Kristalldefekten, die Dämpfung von

Oberflächenrauigkeiten und die selektive Ausprägung von Kristallflächen, die ebenfalls intensiv bearbeitet werden.<sup>[13–16]</sup>

Trotz allem bleibt aber festzuhalten, dass im Grunde nur wenige Materialien signifikante oder nützliche Eigenschaftsänderungen als Funktion ihrer Abmessung zeigen – was indes nichts an der weitreichenden und vielseitigen Bedeutung der Nanowissenschaften ändert. Entscheidenden Antrieb erhält das Gebiet aus der Tatsache, dass die wissenschaftlichen und technischen Fortschritte bei der Miniaturisierung und bei der Strukturervielfältigung in der supramolekularen Chemie auf Entwicklungen der Nanowissenschaften fußen. Eine unmittelbare Bedeutung der Miniaturisierung auf die Nanoskala ergibt sich für die Entwicklung von elektronischen Speichermedien, Funktionsanzeigen und Rasterprotokollen, die Vereinzelung von Molekülen und ihren Konjugaten und die Integration von Bauelementen. Kollektive Eigenschaften wie Superhydrophobie,<sup>[17]</sup> plasmonische Kopplung<sup>[18]</sup> und das magnetische/elektronische Verhalten von Bauelementen<sup>[19,20]</sup> können durch die Miniaturisierung von Strukturkomponenten und die Herstellung von Übergittern moduliert werden. Mit Blick auf Bottom-up-Strategien stellt die Fähigkeit, komplexe Nanoobjekte mit hybrider Struktur und Zusammensetzung herzustellen, eine wichtige Perspektive in der Chemie organisierter Materie dar.<sup>[21]</sup>

Die enorme Spannbreite der oben angesprochenen Themen macht deutlich, wie sehr sich die Schwerpunkte der Nanowissenschaften in den letzten Jahren verschoben haben.

## Aus dem Inhalt

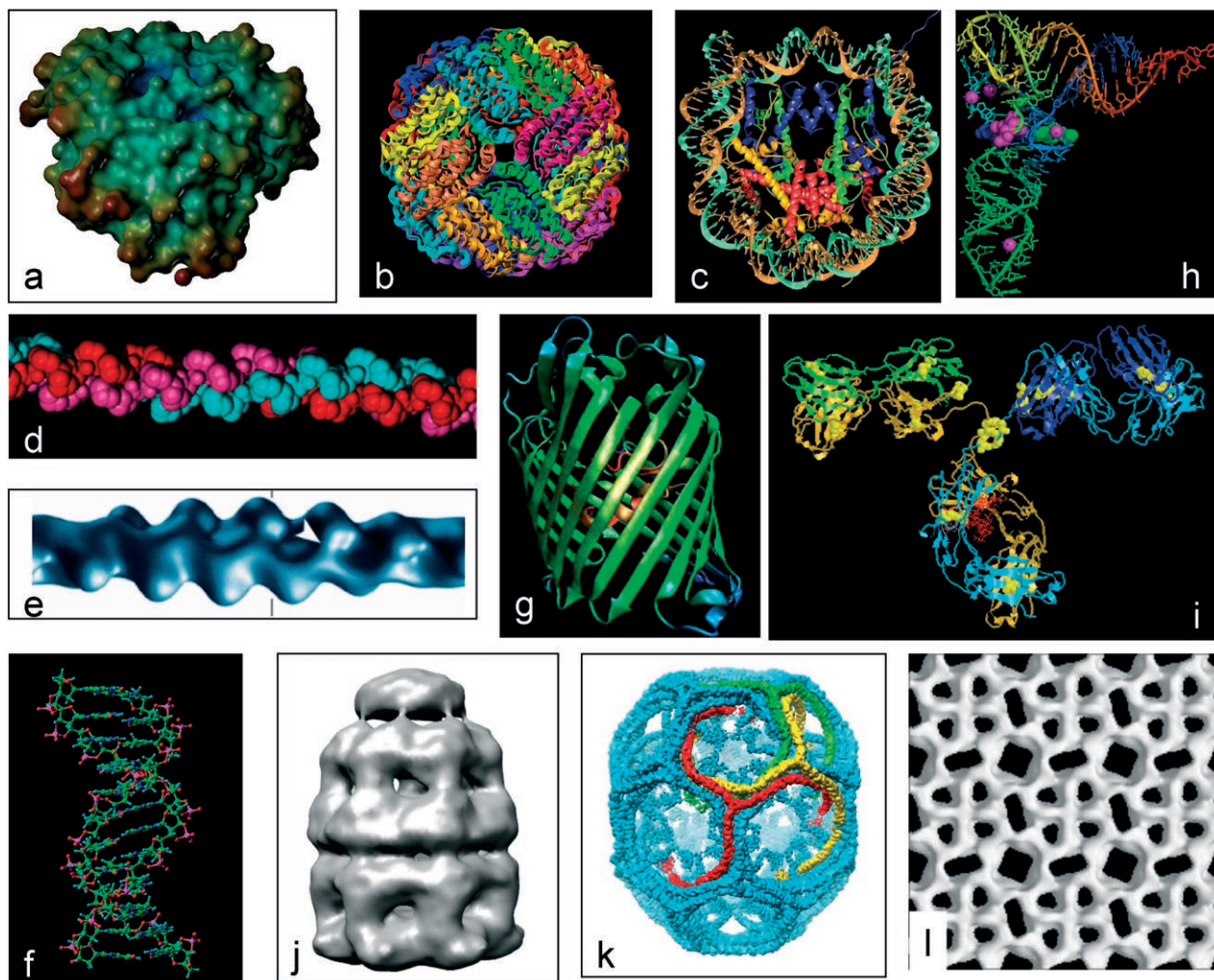
<b>1. Einführung – die Bedeutung der Nanowissenschaften</b>	5387
<b>2. Bedingungen für zelluläres Leben</b>	5389
<b>3. Nanometerdünne Begrenzungen</b>	5391
<b>4. Globuläre Nanoobjekte</b>	5393
<b>5. Modulare Verbände und Nanomotoren</b>	5395
<b>6. Nanowissenschaften und künstliches Leben</b>	5397
<b>7. Schlussbemerkungen</b>	5398

[\*] Prof. S. Mann

Centre for Organized Matter Chemistry  
School of Chemistry, University of Bristol  
Bristol BS81TS (Großbritannien)  
Fax: (+44) 117-929-0509  
E-Mail: s.mann@bris.ac.uk

[\*\*] Dank geht an Dr. Erik Dujardin, Toulouse, für den Entwurf des Vortitels.





**Abbildung 1.** Beispiele biologischer Nanoobjekte (Einzelheiten und weitere Beispiele in Tabelle 1): a–c) Nanopartikel (a, globulär (Myoglobin); b, Hohlraum/Kern-Schale (Ferritin); c, gewunden (Nukleosom)); d–f) Helikale Nanofilamente (d, Dreifachwendel (Kollagen); e, Nanopartikelkette (F-Aktin); f, Doppelstrang (DNA)); g) Nanoröhre (Membranprotein (Porin)), h,i) Nanoschoten (h, L-förmig (tRNA)); i, Y-förmig (IgG)); j) Nanofass (Chaperonin-groEL/ES-Komplex); k) Nanokäfig (Clathrin); l) bakterielle S-Schicht. Bildquellen: c) Lit. [28], d) <http://www.med.unibs.it/~marchesi/p97/course/section11/assembly.html>, e) Lit. [79], f) <http://www.nmr.cabm.rutgers.edu/photogallery/proteins/htm/page26>, g) <http://www.palaeos.com/Eukarya/Images/BetaBarrels.jpg>, h) [http://www.biochem.umd.edu/biochem/kahn/teach\\_res](http://www.biochem.umd.edu/biochem/kahn/teach_res), i) <http://www.sci.sdsu.edu/TFrey/Chem365/Proteins/AntibodyStructCh365.htm>, j) <http://www.rbvi.ucsf.edu/Outreach/Workshops/UCSF-Fall-2005/07-VolumeData/tutorial/chaperonin.html>, k) Lit. [73], l) Lit. [60].

Stand anfangs noch die größenabhängige Modifizierung intrinsischer Eigenschaften im Vordergrund, so ging der Trend

später hin zur Erforschung von extrinsischen Eigenschaften, die mit einer Miniaturisierung einhergehen. Dieser Wandel rückt die Nanowissenschaften heute in die Nähe der Biologie, obgleich die Probleme, die mit der Vervielfältigung von Molekülarchitekturen einhergehen, sehr verschieden sind von den technischen Herausforderungen der Maßstabsverkleinerung. Es scheint selbstverständlich, dass die Miniaturisierung in den Nanobereich ein Hauptkennzeichen der Biochemie ist, und tatsächlich erfordert die Evolution des Lebens die Entstehung und Vernetzung vieler Formen nanostrukturierter Objekte (Abbildung 1 und Tabelle 1). Die gezeigten Architekturen fungieren als miniaturisierte Komponenten komplex ablaufender Systeme, und mit Blick auf die molekulare Basis des Stoffwechsels muss gefragt werden, warum diese Strukturen gerade so groß sind, wie sie sind. Welches sind die entscheidenden Eigenschaften nanoskaliger Objekte, die kleinen Molekülen fehlen und die letztlich erhaltungsfähige



Stephen Mann ist Professor für Chemie und Direktor des Centre for Organized Matter Chemistry der School of Chemistry an der Universität Bristol, Großbritannien. Er befasst sich mit der Selbstorganisation, biomimetischen Synthese und chemischen Evolution komplexer Formen organisierter Materie über ausgedehnte Längenskalen. Er ist Autor von über 350 Veröffentlichungen und des Buchs „Biomaterialization: Principles and Concepts in Bioinorganic Materials Chemistry“ sowie Träger zahlreicher Auszeichnungen, u. a. der J. Chatt Medal der RSC (2007), Mitglied der Royal Society und des Redaktionsbeirats mehrerer Fachjournale, u. a. von *Advanced Materials* und der *Angewandten Chemie*.

**Tabelle 1:** Biologische Nanoobjekte.

Typ	Beispiel	Größe [nm]
Nanopartikel		
Globulär	viele Proteine	> 2.5
Hohl	Apo ferritine	12
	Lumazinsynthase	15
	CCM-Virus <sup>[a]</sup>	28
Kern-Schale	Lipoproteine (LDL)	20
	Ferritine	8 (Kern) + 4 (Schale)
Gewunden	Nukleosomen	11
Nanofilamente (helikal)		
Doppelstrang	DNA	2 (Durchmesser)
Coiled-Coil	Kollagen	1.4 × 300
Mehrköpfig	Myosin	2 × 135
Nanopartikelketten	F-Aktin	[7 × 36] <sub>n</sub>
	Desoxyhämoglobin S	20 (Durchmesser)
Nanoröhren	Tabakmosaikvirus	18 × 300
	Mikrotubuli	25 (Durchmesser)
	Porine	1 × 5
	α-Hämolyisin	1.5/4.5 × 10
Nanoschoten	Clathrintriskelion	2 × 45 (pro Arm)
	IgG (Y-förmig)	4 × 5 × 8
	tRNA (L-förmig)	5.5 × 7
Nanofässer	Chaperonine	14 × 15 (Pore 4.5)
	Proteasomen	15 × 11 (Pore 5 × 2)
Nanokäfige	Clathrin	60
Nanorotoren	F <sub>0</sub> F <sub>1</sub> -ATPase	10 × 8 (F <sub>1</sub> ), 13 × 5 (F <sub>0</sub> )
Nanoschichten	Lipiddoppelschicht	5 (Dicke)
	S-Schichten	5–20 (Dicke)

[a] Cowpea chlorotic mottle virus.

chemische Systeme ausmachen, die zur Selbsterneuerung und Replikation befähigt sind?

In diesem Aufsatz legen wir dar, dass die Beziehungen zwischen der Biologie und den Nanowissenschaften enger sind als allgemein angenommen wird und dass zukünftige Entwicklungen im Nanobereich auf lange Sicht zu erhaltungsfähigen chemisch komplexen Systemen führen werden. Wir betrachten die lebende Zelle als eine in sich geschlossene, selbstregulierende Maschine, deren Funktion auf der Beteiligung nanoskaliger Komponenten beruht, und wir schlagen vor, dass gerade dieser Größenbereich für die Entwicklung und den Fortbestand von Zellen entscheidend ist. Wir begründen dies damit, dass die Regulation und Optimierung von Systemen, die vornehmlich auf der Zufuhr und Reaktivität kleiner Moleküle basieren, Operationen und Umwandlungen im Nanometerbereich erfordern, die das Erfassen, Verarbeiten und Übertragen chemischer Information ermöglichen. In Anbetracht der molekularen Beschaffenheit chemischer Systeme ist diese Abhängigkeit eine zwangsläufige Folge der mit der Prozessierung der Komponenten einhergehenden Hochskalierung und eine natürliche Vorbedingung für die evolutive Entstehung selbsterneuernder Mechanismen.

Wir beginnen mit einer Diskussion der Vor- und Randbedingungen, die eine Zelle als ein lebensfähiges, selbstregulierendes, chemisches System erfüllen muss (Abschnitt 2), und betrachten dann die grundlegende Bedeutung und die Vorteile nanoskaliger Abmessungen für die evolutive Entstehung einer Systemschnittstelle (Abschnitt 3). In Abschnitt 4 untersuchen wir die nanoskaligen Aspekte der Internalisierung ausgedehnter Molekülstrukturen zur Bildung funktioneller globulärer Objekte und miniaturisierter zellulärer Transmitter. In Abschnitt 5 werden die grundlegenden Vorzüge erörtert, die sich aus der molekularen Aggregation globulärer Objekte zu höher geordneten Strukturen wie molekularen Motoren ergeben. Abschnitt 6 betrachtet aus chemischer Sicht die mögliche Rolle von synthetischen Nanostrukturen bei der Erschaffung von künstlichem zellulärem Leben. Wir enden mit einer Zusammenfassung der wichtigsten Schlüsse in Abschnitt 7.

## 2. Bedingungen für zelluläres Leben

Die lebende Zelle kann als räumlich umgrenztes, komplexes chemisches System angesehen werden, das durch Stoffwechselvorgänge, die unter dem Fluss genetischer Information ablaufen, in einem selbsterhaltenden und selbstgenerierenden Zustand gehalten wird. Die Zellkomponenten werden vom System selbst hergestellt, umgewandelt und angeordnet, wobei dieser als Autopoiese<sup>[22]</sup> bezeichnete Vorgang als notwendige und möglicherweise hinreichende Bedingung für das Leben angesehen wird.<sup>[23]</sup> Die Zelle ist in physikalisch geordnete Strukturen aufgeteilt, die zeitabhängig erneuert und abgebaut werden. Sie unterliegt darüber hinaus fluktuierenden/zyklischen Mustern von Informations-, Metabolit-, Materie- und Energieflüssen, die aus der Einwirkung langfristiger Randbedingungen auf lokale Zustände resultieren.<sup>[24]</sup> Bedeutsam ist, dass die strukturelle und die dynamische Organisation im Laufe der gesamten Evolution unter wechselnden Bedingungen der lokalen Umgebung coexistieren müssen, sodass Stoffwechselvorgänge in ihrem Ursprung, ihrer Wirkung und ihrer Anpassung an das umgebende Milieu auf fundamentale Weise miteinander verknüpft sind. Mechanistisch geschieht dies durch den Transport und das Selektieren von Molekülen und Materialien an der Zellgrenze, die zusammen die Zellfunktion, Homöostase und Überlebensfähigkeit der Zelle durch Rückkopplung zwischen dem inneren Organisationszustand und der lokalen Umgebung aufrechterhalten. Diese Beziehung, die im weitesten Sinn als Kognition<sup>[25]</sup> beschrieben wird, ist zusammen mit der Autopoiese als eine notwendige Bedingung für minimal-zelluläres Leben identifiziert worden.<sup>[26]</sup> Darüber hinausgehend wurde argumentiert, dass in Anbetracht der grundlegenden Bedeutung von Wechselwirkungen und aktiven Interventionen mit der Umgebung für die Lebens- und Anpassungsfähigkeit der inneren Zellorganisation die Autopoiese eine Vorbedingung der Kognition ist und Kognition wiederum bedeutungsgleich mit Leben ist.<sup>[27]</sup>

Wenn wir die Schwelle zu einem lebenden System als minimal kognitiv – und somit auch autopoietisch – definieren, ergeben sich unmittelbar zwei mechanistische Merkmale:

1) eine Systemschnittstelle mit der Umgebung und 2) ein Systemnetzwerk für die internalisierte Selbstprozessierung (Abbildung 2). Beide Systeme zusammen scheinen eine not-

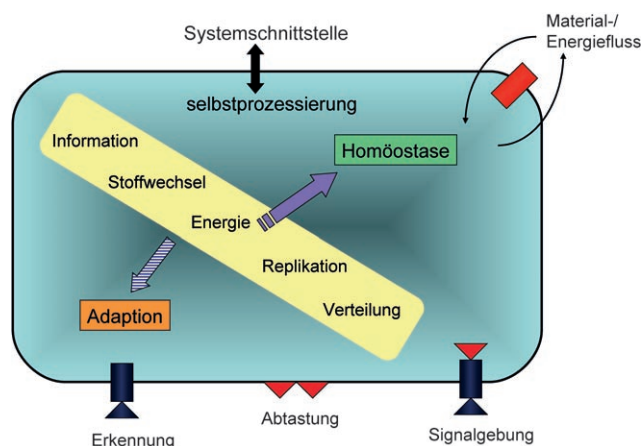


Abbildung 2. Systeme des zellulären Lebens.

wendige und hinreichende Bedingung für biologisches Leben zu sein – und wohl auch für die Verwirklichung von künstlichem zellulärem Leben.<sup>[27]</sup> Sie sind untrennbar miteinander verbunden, und ihre gegenseitige Abhängigkeit folgt aus komplexen Organisationszuständen der Schnittstelle und des Zellinneren, die auf dynamischen Mustern von Material-, Energie- und Metabolitflüssen beruhen. Wir werden ausführlich erläutern, dass beide Systeme durch nanoskalig miniaturisierte Komponenten operieren und integriert sind.

Die Systemschnittstelle wird physisch durch die Zellmembran in Form einer nanometerdünnen Phospholipid/Sphingolipid/Glycolipid-Doppelschicht beschrieben, in die Proteine eingebettet (Abbildung 1g) oder peripher angelagert sind. Die Aufgabe der Proteine ist das Speichern, der Transport und der Austausch von Materialien und Energie, außerdem wirken sie als Sensoren für die Zell/Zell- und Zell/Molekül-Erkennung und für die Signalgebung (Tabelle 2a). Zweifellos war die evolutive Entstehung der Phospholipid/Protein-Doppelschicht als eine fluidartige nanokompositäre Umgrenzung eine der wichtigsten Stufen in der Entstehung von zellulärem Leben. Die Tatsache, dass so viele grundlegende Vorgänge mit der Zellmembran verbunden sind – Membranproteine machen typischerweise ein Drittel des gesamten Proteoms einer Zelle aus – spricht für die Hypothese, dass die Dicke der Lipiddoppelschicht von 5 nm eine entscheidende Rahmenbedingung für die Funktion der Systemschnittstelle festlegt. Diesbezüglich sollten kleine Änderungen der Dicke der Lipiddoppelschicht und der damit verbundenen Eigenschaften (z. B. Elastizität und Fluidität der Membran) wichtige Anpassungsparameter für die evolutive Entstehung und Optimierung von funktionellen Eigenschaften gewesen sein. Für die Stabilität einer Lipiddoppelschicht ist eine Dicke von mindestens 3 nm erforderlich, während Lipiddoppelschichten mit Dicken über 10 nm kaum noch als Systemschnittstelle geeignet sind (siehe Abschnitt 3).

Interne Prozessierungsnetzwerke sind an der Speicherung und Erzeugung von Energie und Information, an Stoffwech-

Tabelle 2: Beispiele von nanoskaligen Biosystemfunktionen.

Funktion	Beispiel
<b>a) Systemschnittstelle</b>	
<i>Material- und Energiefluss</i>	
Passiver Transport	Porine, Zell-Zell-Kanäle (gap junctions)
Aktiver Transfer	Pumpen (Aminosäuren/ $\text{Na}^+$ , Lactose/ $\text{H}^+$ )
Synport-Austausch	ATPasen ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ )
Einfang	Siderophore, Endozytose, Clathrin-Mulden Photorezeptoren (Bakteriorhodopsin)
<i>Sensorik</i>	
Chemotaxis	Chemorezeptoren (Methylierung)
Hormonelle Signalgebung	Rezeptor/G-Proteine Rezeptor/Phospholipase C EGF-Rezeptoren (Tyrosinkinasen)
Signalgebungskaskaden	Adenylatcyclase/ $\text{G}_\alpha\text{GTP}$
Neurotransmission	Acetylcholin/Catecholaminrezeptoren GABA-Rezeptoren/ $\text{Cl}^-$
Zelle/Matrix	Integrine/RGD
Antigene	B-lymphozytische Immunglobuline
MHC-Peptide	T-Zell/CD4/CD8-Rezeptoren
<b>b) Interne Prozessierung</b>	
<i>Allgemeiner Stoffwechsel</i>	
Struktur	F-Aktin, Tubulin (Mikrotubuli), Kollagen Spectrin, intermediäre Filamente globuläre Proteine
enzymatische Katalyse	Calmodulin/ $\text{Ca}^{2+}$
Signalgebung	Immunglobuline
Erkennung	Mikrotubuli/Kinesin, Aktin/Myosin
Motoren	Ribosomen
Proteinsynthese	Chaperonine, Membran des endoplasmatischen Retikulums
Proteinfaltung/-transport	Mitochondrialmembran
Energie	Ferritine, Metallothioneine
Speicherung	Lysosom/P450, Peroxisom/Catalase
Entgiftung	Ubiquitin/Proteasom
Zerstörung	Caspasen (Apoptose)
<i>Information</i>	
Speicherung	Nukleosomen
Entwindung	Helikase, Gyrase
Replikation	DNA-Polymerase, RNA-Primase
Fehlerkorrektur	DNA-Polymerasen
Schneiden	Restriktionsendonucleasen
Reparatur	Ligase
Translation	tRNA/mRNA
Splicen	Spliceosomproteine

selaktivitäten, an der Genreplikation und an Verteilungsvorgängen in der Zelle (Proteinsortierung, -austausch, -wartung usw.) beteiligt (Tabelle 2b). Diese Vorgänge stellen ein dissipatives Nichtgleichgewichtssystem dar, das durch ständigen aktiven Austausch zwischen dem intrazellulären Milieu und der Umgebung durch die Zellmembran aufrechterhalten wird. Das Zytoplasma von Prokaryoten ist kontinuierlich und enthält dispergierte Biopolymere, während Eukaryoten viele Arten von Organellen (Kern, Mitochondrien, Chloroplasten usw.) sowie Kompartimente (Lysosomen, Vesikel) aufweisen, die als diskrete membranbegrenzte Untersysteme wirken. Bedeutsam ist, dass die Selbstprozessierung gegen beträchtliche chemische Gradienten und Redoxgradienten beständig ist,<sup>[24]</sup> sodass hohe zelluläre Konzentrationen von energierei-



chen (reduzierten) organischen Makromolekülen und Metaboliten gegen einen starken osmotischen Druckgradienten aufrechterhalten werden. Erreicht wird dies durch Hinauspumpen von Natrium- und Chloridionen. Ein ähnlicher Vorgang bewirkt den Efflux von Calciumionen gegen einen Konzentrationsgradienten von etwa  $10^4$ , wodurch ein schädliches Vernetzen der intrazellulären Biopolymere verhindert wird.

Die Funktion metabolischer Prozessierungsnetzwerke wird von einer makromolekularen Maschinerie unterstützt, die primär durch kleine organische Moleküle gespeist wird. Die Funktionsweise dieser größeren Architekturen wird durch zwei gegenseitig abhängige Faktoren bestimmt: den Ausbau von Molekülstrukturen in den Nanometerbereich in Verbindung mit dem Vorhandensein multipler amphiphiler Domänen. Zusammen treiben diese Faktoren die intramolekulare Internalisierung und die Bildung von dreidimensionalen globulären Nanoobjekten mit gefalteten Tertiärstrukturen voran (Proteine, Rezeptoren, Enzyme, bestimmte RNAs (aber keine DNA); siehe Abbildung 1). Für globuläre Proteine bedingen Struktur- und Energieerfordernisse Längenabmessungen von wenigstens 2 nm (siehe Abschnitt 4). Darüber hinaus führen die gemusterte Oberfläche und die unsymmetrische Struktur dieser Objekte oft zu Quartärarchitekturen mit multiplen Domänen und komplexen Funktionen. Eine wichtige Eigenschaft dieser biologischen Nanostrukturen liegt darin, dass sie die gerichtete Prozessierung kleiner und großer Moleküle vermitteln, indem sie räumliche und chemische Wegmuster vorgeben, die die Brownsche Zufallsbewegung in Lösung ausnutzen und ihr manchmal auch entgegenwirken können. Besonders wichtig sind solche Randbedingungen für die Entstehung von Prozessen wie Bewegung, internem Austausch, Morphogenese und Segregation von genetischem Material, die alle eine kontrollierte Umwandlung chemischer Energie in gerichtete mechanische Bewegung unter isothermen Bedingungen erfordern. In makroskopischen Maschinen geschieht dies durch Wärmeeinschluss, während auf der molekularen Ebene die thermische Zufallsbewegung eine selektive Beschränkung der Brownschen Bewegung erforderlich macht; erreicht wird dies durch miteinander wechselwirkende nanoskalige Komponenten (siehe Abschnitt 5).

Autopoiese- und Kognitionssysteme sind von der Speicherung und der Beschaffung großer Informationsmengen abhängig. In Zellen geschieht dies durch die Verarbeitung eines linearen Codes durch molekulare Erkennung von DNA- und RNA-Makromolekülen. Der Code muss in seiner fehlerfreien Form aufrechterhalten bleiben, was in Form linearer Nanofilamente mit einem Molekülrückgrat aus invarianten kovalenten 3'-5'-Phosphodiesterbrücken erreicht wird. Die Polynucleotid-Nanofilamente sind nur 2 nm dick, erreichen aber makroskopische Längen (fast 1 m bei bestimmten menschlichen Chromosomen). Dabei muss der Zugang zur Nanoarchitektur gewahrt bleiben, damit die unzähligen Protein-DNA-Wechselwirkungen, die z.B. für die DNA-Replikation (Zellteilung) oder die Transkription in mRNA erforderlich sind, stattfinden können. Hierzu müssen die DNA-Moleküle nicht nur unter Erhaltung ihrer nativen Nanostruktur gepackt werden – bei Eukaryotenzellen ge-

schieht dies durch Zusammenlagerung mit Histon-octameren zu Ketten modularer, 11 nm großer Strukturen (den Nukleosomen,<sup>[28]</sup> Abbildung 1 c) –, sie müssen auch weiterhin für Strangtrennung und negatives Supercoiling zur Verfügung stehen, um codierte Information durch ein Spektrum von Enzymen verarbeiten zu können (Tabelle 2b). In beiden Fällen arbeiten die Enzyme als hochkomplexe nanoskalig miniaturisierte Maschinen.

Die starke Rückkopplung zwischen den komplexen Systemen von Schnittstellen- und interner Prozessierung ist auf tiefgreifende Weise an die Lebensfähigkeit der Zelle geknüpft, die wiederum ihren „Feinschliff“ durch die natürliche Auslese erhält. Auf der Ebene der einzelnen Zelle zeigt sich die selbstbezogene Beschaffenheit des Lebens in den stationären Material- und Energieflüssen (Homöostase), die erfordern, dass die hierarchischen Netzwerke und Kreisläufe der internen Selbstprozessierung in der Lage sein müssen, neue Umgebungseinflüsse passiv oder aktiv in existierende autopoietische Prozesse einzubeziehen, ohne dass die Lebensfähigkeit beeinträchtigt wird. Diese implizit konservative Eigenschaft wird durch ein hohes Maß an Überwachung und Systemtoleranz erzielt (letztere ist mit der Entartung des genetischen Codes verbunden) sowie durch Mechanismen der Fehlerkorrektur und -reparierung, des molekularen Abbaus und der vesikelvermittelten Exozytose (Tabelle 2b). Diese Prozesse sind das „alltägliche Geschäft“ des Lebens. Im Konflikt damit steht die Fähigkeit der Zelle, sich durch ständige Wandlungen der Systemschnittstelle und der internen Prozessierungsnetzwerke an neue Umgebungsbedingungen anzupassen, um so ihre Lebensfähigkeit zu erhalten und gar zu verbessern. Dies wird nicht auf der Ebene der einzelnen Zelle erzielt, sondern durch Selektionsdruck auf Zellpopulationen, d.h. auf der übergeordneten Systemebene der Arten.

### 3. Nanometerdünne Begrenzungen

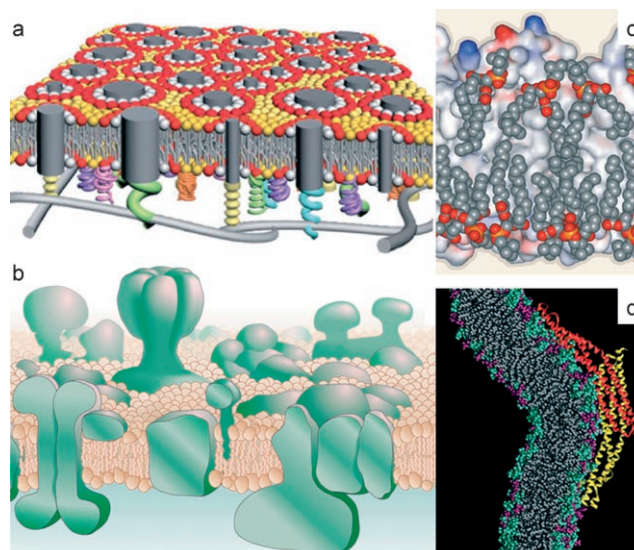
In diesem Abschnitt behandeln wir drei zentrale Fragen zur evolutiven Entstehung einer Systemschnittstelle auf der Basis einer nanometerdünnen Zellmembran: 1) Ist die nanoskalige Dicke der Lipid/Protein-Doppelschicht eine unvermeidliche Folge nichtbiologischer Selbstorganisation? 2) Wie konnte der Einbau integraler Membranproteine in die Lipiddoppelschicht zu einem funktionellen ultradünnen Nanokomposit führen? 3) Welche grundsätzlichen biologischen Vorteile erwachsen aus der Miniaturisierung der Schnittstelle auf diesen Längenmaßstab?

Phospholipide in Bakterien und Eukaryoten bestehen aus D-Glycerinestern mit gesättigten und ungesättigten Diacylketten, während in Archaea zwei Isoprenoidketten über Ethergruppen an das L-Glycerin geknüpft sind. In beiden Fällen können sich die isolierten Phospholipidmoleküle in Wasser spontan zu Vesikeln und Liposomen zusammenzulagern, was schließen lässt, dass rein physikochemische anstatt biologische Prozesse genügen, um die allgegenwärtigen Doppelschichtstrukturen zu erzeugen.<sup>[29]</sup> Die Selbstorganisation von Phospholipidmolekülen hängt stark von der Größe und Form der Moleküle ab: Die kollektiven Wechselwir-

kungen zwischen den hydrophoben Bereichen nehmen mit der Kettenlänge zu, sodass die Grenzfläche von einer gekrümmten in eine ebene Form übergeht, wenn die Ketten länger werden und der Packungsparameter  $P (= V/al)$  über einen Wert von 0.75 auf Werte von etwa 1.0 steigt ( $P$  ist das Verhältnis von Molekülvolumen ( $V$ ) zu effektivem Volumen ( $al$ ) eines Zylinders mit der Querschnittsfläche  $a$  der Kopfgruppe und der Länge  $l$  des Moleküls).<sup>[30]</sup> Diacylphosphatidylcholine mit Kettenlängen von acht Kohlenstoffatomen oder weniger lagern sich zu Micellen zusammen, während Derivate mit größerer Kettenlänge spontan Doppelschichten bilden.<sup>[31,32]</sup> Folglich muss die Doppelschicht dicker als 3 nm sein, was eine Größenuntergrenze für ein Lipidsystem festlegt, das als Schnittstelle in der Zellbiologie arbeiten kann.

In Wirklichkeit ist die Lipiddoppelschicht der Zellmembran deutlich dicker als diese durch Struktur- und Energiebetrachtungen ermittelte Untergrünze. Biologische Phospholipidmoleküle tragen üblicherweise Acylketten aus 14 bis 24 Kohlenstoffatomen mit einem typischen Mittelwert von 16 bis 18, wobei Variationen der Kettenlänge, der Kettensymmetrie, des Sättigungsgrades und des Cholesterinanteils die Dicke der Doppelschicht wesentlich beeinflussen.<sup>[33,34]</sup> In diesem Längenbereich hat die Kettenlänge keinen nennenswerten Einfluss mehr auf den Packungsparameter, der im Stabilitätsbereich einer fluiden Doppelschichtphase bleibt.<sup>[30]</sup> und die Molekülabbmessungen entsprechen einer Lipiddoppelschicht mit einem etwa 3 nm dicken Kohlenwasserstoffkern und einem etwa 1.5 nm dicken Grenzflächenbereich aus polaren Kopfgruppen und gebundenen Wassermolekülen, sodass die Gesamtdicke etwa 5 bis 6 nm beträgt.<sup>[35]</sup> Dass das Funktionieren einer Zelle von diesem besonderen Größenbereich der Membran abhängt, dürfte zwangsläufig so sein, da Membranen mit Acylkohlenstoffketten nahe der Stabilitätsgrünze (beispielsweise  $C_{10}$  oder  $C_{12}$ ) hochfluid und anfällig für die Bildung von Micellen wären. Dies würde die Strukturintegrität und die dynamischen Eigenschaften der eingebetteten Proteine beeinträchtigen, insbesondere bei Bakterienzellmembranen, die kein Cholesterin enthalten. Auf der anderen Seite wären Doppelschichten mit sehr langen Ketten ( $> C_{32}$ ) wesentlich steifer, da die Biegesteifigkeit mit der Zahl der Kohlenstoffatome bei gesättigten oder einfach ungesättigten Phospholipiden zunimmt.<sup>[36]</sup> In diesem Fall würde die Membranfluidität, die für den Einbau, die Segregation und die laterale Beweglichkeit integraler Membranproteine erforderlich ist, beeinträchtigt werden.

Die laterale Heterogenität der Lipiddoppelschicht wird als wichtiger Faktor für das Funktionieren biologischer Membranen angesehen.<sup>[37]</sup> Bei Membranen mit gemischten Komponenten wird die Heterogenität durch das Fluidverhalten verursacht, das die mit der lateralen Molekülclustierung einhergehende Bildung von Rafts fördert, insbesondere bei Sphingolipid/Cholesterin-Gemischen.<sup>[38]</sup> Auch hohe Konzentrationen integraler Membranproteine, die bei Rhodopsin im äußeren Stäbchensegment bis zu 30 000 pro  $\mu\text{m}^2$  betragen,<sup>[39]</sup> beeinflussen den Aufbau der Doppelschichten auf der Nanometerebene (Abbildung 3 a).<sup>[40]</sup> Die Protein/Lipid-Nanokompositmembran besteht also aus einer hierarchischen Anordnung hochdynamischer Lipidmolekülcluster mit den Abmessungen 1–10 nm, die vorzugsweise innerhalb



**Abbildung 3.** a) Hierarchischer Aufbau einer Lipid/Protein-Nanokompositmembran. Die hohe Konzentration an Membranproteinen führt zur Bildung lokaler Cluster von 1–10 nm Größe. Gezeigt sind Lipidmoleküle in der ersten (weiß) und zweiten Grenzschicht (rot) sowie zwischen den geclusterten Hüllen (gelb). Wiedergabe nach Lit. [40]. b) Modifiziertes Modell der Lipid/Protein-Nanokompositmembran. Dickschwankungen der Lipiddoppelschicht gehen mit einer Fleckenbildung aufgrund segregierter Bereiche von Membranproteinen einher, von denen manche große extrazelluläre Domänen aufweisen (beispielsweise die im linken mittleren Bereich der Abbildung gezeigte  $F_0F_1$ -ATPase). Wiedergabe nach Lit. [42]. c) Elektronenmikroskopische Seitenansicht eines Aquaporin-AQP0-Tetramers, das durch geordnete Anlagerung von Lipidmolekülen der Doppelschichtmembran stabilisiert ist. Das AQP0-Tetramer ist als Oberflächendarstellung (heller Hintergrund) mit negativ geladenen (rot) und positiv geladenen Bereichen (blau) sowie hydrophoben Domänen (grau) gezeigt; Lipidmoleküle sind als Kalottenmodell (Vordergrund) mit polaren Kopfgruppen (rot O, orange P) und hydrophoben Ketten (grau) dargestellt. Wiedergabe nach Lit. [54,55]. d) Moleküldynamiksimulation einer durch Anbindung einer N-BAR-Proteindomäne induzierten Krümmung einer Lipiddoppelschicht ( $t = 27$  ns). Die Doppelschicht krümmt sich, um sich der Krümmung der Oberfläche der zur Membran gerichteten N-BAR-Domäne anzupassen. Gezeigt sind geladene Phosphatidylserin- (violett) und polare Phosphatidylcholin-Kopfgruppen (grün). Wiedergabe nach Lit. [58].

der Begrenzungsflächen der integralen Membranproteine assoziiert sind.<sup>[40]</sup> Diese Nichtgleichgewichtsstrukturen spielen eine entscheidende Rolle für die Miniaturisierung des Zellmembrankomposits in den Nanobereich und dürften bei der Optimierung der Systemschnittstelle von größter Bedeutung gewesen sein.

Integration, Verteilung und Segregation der integralen Membranproteine stellen die grundlegenden Funktionen der Zellmembran bereit. Diese Prozesse müssen aus dem Evolutionsdruck hervorgegangen sein, der die rein strukturelle Plattform einer Lipiddoppelschicht in eine dynamische Schnittstelle verwandelte, die Energie- und Materialflüsse regulieren kann. Transmembranproteine sind oft als helikale Bündel mit etwa 3 nm (20 Aminosäurereste) langen hydrophoben Abschnitten aufgebaut, die sich durch den Kohlenwasserstoffkern der Lipiddoppelschicht erstrecken.<sup>[41]</sup> Typi-

scherweise werden sie nach dem Austreten aus dem Ribosom von einem proteinleitenden Translocon-Komplex in die Doppelschicht eingeführt,<sup>[35]</sup> sodass die übereinstimmende Länge der hydrophoben Proteinbereiche mit dem hydrophoben Abschnitt der Lipidmembran der Hauptanpassungsparameter ist. In Strukturuntersuchungen wurden deutliche Längenunterschiede der hydrophoben Bereiche von Transmembranproteinen gefunden,<sup>[42]</sup> die wiederum Variationen in der Dicke und Krümmung der Zellmembran bewirken, die durch die intrinsische Fluidität der Lipidmatrix zugelassen werden.<sup>[43,44]</sup> Als Folge hiervon wurde das klassische Fluidmosaikmodell der Zellmembran abgewandelt, um Bau-merkmale wie veränderliche Fleckung, segregierte Struktur- und Funktionsbereiche, veränderliche Dicke und Flächenbesetzung sowie beschränkte laterale Beweglichkeit zu berücksichtigen (Abbildung 3b).<sup>[42]</sup>

Es gibt starke Hinweise, dass Modifikationen der Membrandicke eine wesentliche Rolle bei der Feinabstimmung der Wechselwirkungen zwischen Lipidmatrix und integralen Membranproteinen spielen.<sup>[45–48]</sup> Beispielsweise nimmt die Aktivität des Leucintransportsystems von *Lactococcus lactis* in Liposomen mit Phosphatidylcholin- und Phosphatidylethanolaminmolekülen unterschiedlicher Kettenlängen in folgender Reihe ab:  $C_{18} \approx C_{16} \gg C_{24} > C_{22} > C_{14}$ .<sup>[49]</sup> Das Zusammenspiel von Lipiden und Proteinen in der Zellmembran kann von unterschiedlichsten Faktoren beeinflusst werden, wie etwa der Fluidität, Elastizität, Krümmung und Symmetrie der Membran und der konformativen Übereinstimmung oder Nichtübereinstimmung der hydrophoben Lipidketten und der nichtpolaren Bereiche der integralen Membranproteine. Beispielsweise wird der Faltungsmechanismus von Bakteriorhodopsin durch Wechsel der Lipidzusammensetzung infolge von Änderungen des lateralen Packungsdrucks modifiziert.<sup>[50]</sup> Es wurde auch gezeigt, dass Nichtübereinstimmungen zwischen den hydrophoben Bereichen der Lipidketten und der Proteine toleriert werden können, indem sich die Lipidmatrix verzerrt und den Proteinabmessungen anpasst.<sup>[51]</sup> Insbesondere gaben hochaufgelöste Strukturen von Protein-Lipid-Wechselwirkungen zu erkennen, dass die spezifische Packung der Lipidacylketten an die raue hydrophobe Oberfläche von Transmembranproteinen wie Cytochrom  $bc_1$ ,<sup>[52]</sup> Bakteriorhodopsin<sup>[53]</sup> oder Aquaporin<sup>[54,55]</sup> (Abbildung 3c) die Stabilisierung der Struktur und die Funktionsfähigkeit der eingebetteten Makromoleküle unterstützt.

Die obigen Betrachtungen verdeutlichen, dass die Fluidität und Elastizität der nanometerdicken Lipid/Protein-Kompositfilme funktionelle Modulationen der Dicke, Fleckung und Krümmung der Membran zulassen. Die Krümmung kann auch durch Anbindung von peripheren Proteinen mit N-BAR-Domänen<sup>[56]</sup> beeinflusst werden, die eine Krümmung der Doppelschichtmembran hervorrufen, indem N-terminale amphipathische Helices und die stark positiv geladene konkave Oberfläche des sichelförmigen Dimers an Stellen mit negativ geladenen Lipiden binden.<sup>[57]</sup> Simulationen auf atomarer Ebene belegen,<sup>[58]</sup> dass die Krümmung auf synergistische Weise durch die Einbettung von N-Helices an der Grenzfläche zwischen den Lipidketten und den Kopfgruppen im Zusammenspiel mit starken elektrostatischen

Wechselwirkungen erzeugt wird, die gemeinsam die lokale Anpassung der Membran an die Form der BAR-Domäne erzwingen (Abbildung 3d).

Wir haben in diesem Abschnitt erläutert, wie die nanometerdicke Abmessung der Zellmembran zu physikalischen Eigenschaften führt, die mit der evolutiven Entstehung einer Systemschnittstelle vereinbar sind. Die zelluläre Kognition hängt daher auf fundamentale Weise von der strukturellen Evolution membranbezogener Proteine unter der Rahmenbedingung einer nanometergroßen Abmessung ab, wie sie durch die Dicke der Lipiddoppelschicht vorgegeben wird. Diese Vorgabe verlangt eine Größenordnung von wenigstens 3 nm bei einer optimalen Dicke von etwa 5 bis 6 nm. Zweidimensionale Kompositnanostrukturen wie die Lipid/Protein-Doppelschicht zeigen Eigenschaften, die ganz wesentlich vom Längenmaßstab abhängen. Dies liegt daran, dass die interne Nanostruktur – anders als bei makroskopischen Filmen – starken Kanteneffekten unterliegt, die auf das hohe Verhältnis von Oberfläche zu Volumen zurückzuführen sind. Solche Strukturen unterliegen synergistischen Wechselwirkungen zwischen der Lipidmatrix und den eingebetteten Proteinen und sind damit für biologische Adaptionen empfänglich, sodass komplexe Systeme von transmembranären Material- und Energieflüssen entstehen können. Demgegenüber sind dickere Membranen, wie sie z. B. bei der Zystenbildung in Protozoen entstehen,<sup>[59]</sup> für Modulationen des Längenmaßstabs weniger zugänglich und für eine Feinabstimmung der Signal- und Transporteigenschaften ihrer Transmembranfunktionen kaum geeignet. Eine dickere Zellwand kann zwar gegen widrige Umgebungsbedingungen oder während Ruheperioden des Lebenszyklus von Nutzen sein, unter normalen Bedingungen ist sie aber nicht mit einer funktionierenden Systemschnittstelle vereinbar. In Fällen, in denen die Zellmembran dekoriert ist – z. B. die extrazelluläre Seite der zytoplasmatischen Membran von Prokaryoten, an der zusätzliche Schichten wie S-Layer-Proteine (Abbildung 11),<sup>[60]</sup> Peptidoglycane (Gram-positive Bakterien) oder gemischte Peptidoglycane, Lipopolysaccharide und Lipoproteine (Gram-negative Bakterien) angeordnet sind –, werden möglichen Nachteile, die mit einer erweiterten Grenzschicht einhergehen, dadurch umgangen, dass die zusätzlichen Schichten als lamellare Anordnungen nanometerdünner Lagen und nanoskaliger Kompartimente angefügt werden. Solche Multischichtüberstrukturen verbessern die Strukturintegrität, die chemische Beständigkeit und das Transportvermögen der bakteriellen Zellmembran und stellen umgrenzte periplasmatische Räume für die extrazelluläre enzymatische Prozessierung bereit.

Im nächsten Abschnitt behandeln wir die Rolle der Internalisierung in erweiterten Molekülstrukturen und die Bedeutung dieses Vorgangs für die nanoskalige Miniaturisierung globulärer Objekte (Proteine, Enzyme usw.) und für die evolutive Entstehung der Autopoiesis.

#### 4. Globuläre Nanoobjekte

Mit Blick auf die zentrale Rolle, die die Proteinfaltung in der Strukturbiologie spielt,<sup>[61]</sup> stellt die evolutive Entstehung



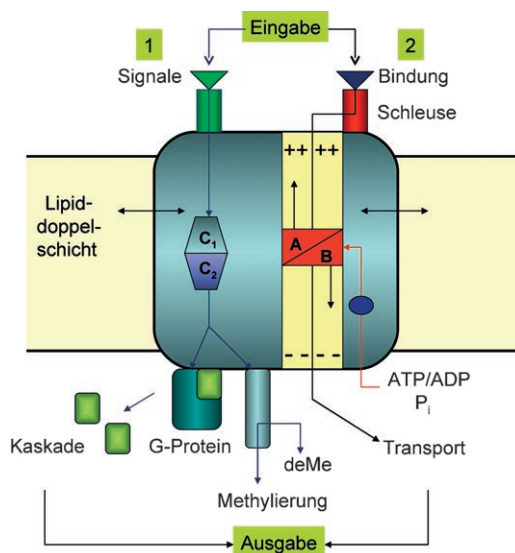
globulärer Nanoobjekte mit komplexem und strukturell beständigem Innenaufbau ein entscheidendes Ereignis in der Evolution des Lebens dar. Wir halten auch fest, dass viele RNAs – im Unterschied zur DNA – aus Einzelsträngen mit komplex gefalteten Architekturen bestehen (Abbildung 1h). Bei Proteinen sind diese Architekturen durch ausgedehnte lineare Molekülsequenzen und multiple amphiphile Domänen gekennzeichnet, die umgrenzte Innenbereiche, chemisch gemusterte äußere Oberflächen und dynamische Konformationszustände erzeugen. Zusammen vermitteln diese Strukturmerkmale vielfältige Funktionen, z.B. die molekulare Erkennung, den Transport und Reaktionen kleiner Moleküle, Signalgebung und Transduktion durch die Membran sowie auch die Aktivierung, Regulation und Prozessierung von Makromolekülen. Die Komplexität dieser Vorgänge und die große Informationsmenge, die zu ihrer Umsetzung benötigt wird, erfordern ein Hochskalieren molekularer Wechselwirkungen, mit der Folge, dass diese Funktionen auf fundamentale Weise mit der nanoskaligen Miniaturisierung verbunden sind.

Welchen Randbedingungen unterliegt dieses Hochskalieren? Die Domänen globulärer Proteine umfassen gewöhnlich 100 bis 200 Aminosäurereste.<sup>[62]</sup> Aktuelle theoretische Modelle, die auf größenabhängigen Änderungen im Verhältnis von Oberfläche zu Volumen zufallsgepackter Reste (Packungsverhältnis 0.64) beruhen, sagen für globuläre Proteine mit kugelförmiger Form und etwa gleich vielen hydrophilen und hydrophoben Seitenketten eine optimale Domänengröße von 4.5 nm (156 Aminosäuren) voraus.<sup>[63]</sup> Größere globuläre Strukturen werden durch Zunahme des Anteils internalisierter hydrophober Reste stabilisiert, während kleine Proteine wie Ubiquitin, das aus 76 Aminosäureresten besteht,<sup>[64]</sup> durch Zunahme des relativen Anteils hydrophiler Reste kompakte Strukturen aus  $\beta$ -Faltblättern und  $\alpha$ -Helices annehmen. Unterhalb einer Kettenlänge von etwa 20 bis 25 Resten sind Polypeptide nicht mehr in der Lage, globuläre Domänen zu bilden, da zu wenige hydrophobe Reste für die Faltung zur Verfügung stehen.<sup>[63]</sup> Daraus ergibt sich eine Mindestgröße für globulär gefaltete Domänen von etwa 2.5 nm, und dies ist die kritische Randbedingung, die die Untergrenze für die Evolution funktioneller dreidimensionaler Proteinarchitekturen festlegt.

Die meisten Enzyme sind deutlich größer als kleine Proteine wie Ubiquitin, da enzymatische Vorgänge wie Erkennung, Bindung, Ausrichtung, Aktivierung und Regulierung niedermolekularer organischer Verbindungen einen hohen Grad an intermolekularer Organisation erfordern. Die Mikroumgebungen im Innern der Enzymstrukturen sind größen-, form- und chemospezifisch für die Bindung von Substraten und Cofaktoren. Die aktiven Zentren sind stereospezifisch und zur Aktivierung des Übergangszustands ausgelegt, und sie reagieren auf lokale oder globale Konformationsänderungen. Diese höhergeordneten Funktionen führen zu chemo-, regio- und stereoselektiven Reaktionen, die entlang spezifischer Trajektorien katalysiert und durch konformative Umlagerungen reguliert werden. Letztere gehen z.B. mit der allosterischen Bindung von Substraten, der proteolytischen Spaltung von Proenzymen, der cAMP-induzierten Dissoziation von Proteinkinasen, Inhibitor- und Sti-

mulationsproteinen und reversiblen kovalenten Modifikationen wie der Phosphorylierung einher.

Die strukturelle Evolution membrangebundener globulärer Proteine unter der Randbedingung nanometergroßer Abmessungen ist ein entscheidender Faktor für die Funktion der Systemschnittstelle der Zelle (Abschnitt 3). Diese Proteine haben zentrale Bedeutung als miniaturisierte Überträger rezeptor- und transportvermittelter Informationsflüsse durch die Zellgrenze (Abbildung 4). In beiden Fällen hängt



**Abbildung 4.** Funktionsweise integraler Membranproteine in der zellulären Kognition. Die Proteine sind an verschiedenartigen Vorgängen beteiligt, z.B. passivem und aktivem Ionen- und Molekültransport, Erzeugung von Protonengradienten zur ATP-Herstellung, Erzeugung von Wirkungspotentialen durch spannungsabhängige Ladungswanderung, Lichtsammlung und -transduktion, rezeptorvermittelten Signaltransduktionskaskaden, Chemotaxis und Transduktion molekularer Bewegung. 1) Rezeptorvermittelter Informationsfluss (Signaltransduktionskaskaden): Die extrazelluläre Bindung von Hormonen und Chemosensoren führt zu Konformationsänderungen ( $C_1$ ,  $C_2$ ) des Rezeptors, die intrazelluläre Vorgänge auslösen. Beispielsweise erregen Chemosensoren eine Signaltransduktion an die Flagellen, indem sie die Geschwindigkeit der Methylierung/Demethylierung von Glutamat (deMe) auf der zytoplasmatischen Seite des Rezeptors beeinflussen, während Hormone die intrazelluläre Bindung von peripheren G-Proteinen und die anschließende Freisetzung von  $\alpha$ GTP-gebundenen Untereinheiten aktivieren. Diese wiederum lösen durch Aktivieren anderer membrangebundener Proteine (Adenylatcyclase) Kaskaden aus, bei denen sekundäre Botenstoffe (cAMP) hergestellt werden, die Proteinkinasen zur phosphorylierungsvermittelten Modulation von Zielproteinen stimulieren, die beispielsweise am Glycogenabbau beteiligt sind. 2) Transportvermittelter Informationsfluss: Bestimmte Ionen und Moleküle werden an der extrazellulären Seite abhängig von Ladung, Größe und Polarität gebunden, woraufhin es zu einer schleusengesteuerten Reaktion kommt, die durch Protonengradienten, elektrochemische Potentiale, Bindung von Hilfsliganden oder photoinduzierte Konformationsänderungen vermittelt wird und die Transduktion aktiviert. Bei Antiportsystemen beruht die chemische Aktivierung häufig auf der ATP-Bindung und Hydrolyse, wobei die Bindungsaffinitäten der beiden Konformationen, die zum Transport der Spezies (A und B) benötigt werden, durch Phosphorylierung ( $P_i$ ) ein- oder ausgeschaltet werden. Die Mechanismen der Routen (1) und (2) können durch Wechselwirkungen der Transmembranproteine mit der umgebenden Lipiddoppelschicht moduliert werden (Abschnitt 3).

die Feinabstimmung der chemischen Aktivierung und mechanischen Übertragung auf grundlegende Weise von der internen Struktur ab, die über die in der Aminosäuresequenz codierten Faltungswege entsteht. Das Hauptstrukturmotiv besteht aus intramolekularen oder zwischen den Untereinheiten gebildeten hydrophilen Poren und Kanälen mit bestimmter Größe, Form und chemischer Komplementarität, die sich in einem komplexen hydrophoben globulären Nanoobjekt befinden. Die Proteine können durch sekundäre Wechselwirkungen aktiviert werden, die durch Kopplung und Übertragung räumlich getrennter Vorgänge in einer einzelnen oder einer lokal konjugierten Einheit entstehen. Erreicht wird dies oft durch helikal gebündelte oder in Schleifen aufgebaute Anordnungen, die auf Ionenbindung, Photoanregung, transmembranäre elektrochemische Gradienten oder chemische Funktionalisierung an peripheren Zentren mit einer Konformationsänderung reagieren können. Beispielsweise hängt der lichtinduzierte Protonentransport durch das Siebenhelixmotiv des Transmembranproteins Bakteriorhodopsin von der genauen strukturellen Anordnung des Hilfschromophors *all-trans*-Retinal und seines 13-*cis*-Photoisomers sowie einem klar abgegrenzten Protonenwanderungswege ab.<sup>[65]</sup> Demgegenüber schließt der aktive Transport durch den  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase-Antiport zwei oder mehr eindeutige Konformationsänderungen ein, die entweder durch intrazelluläre Bindung von ATP und Phosphorylierung der  $\alpha$ -Untereinheiten (Ausströmen von  $\text{Na}^+$ ) oder durch Dephosphorylierung (Einstromen von  $\text{K}^+$ ) ausgelöst werden.<sup>[66]</sup>

Durch reversible, spannungs-, liganden- oder rezeptorgesteuerte Konformationsänderungen können stationäre oder zyklische Muster von Materialströmen durch die Zellmembran aufgebaut werden. Diese Informationsströme sind ein entscheidendes Merkmal der Miniaturisierung der Systemschnittstelle in den Nanobereich. Sie sind dann besonders wirksam, wenn die integralen Membranproteine mit peripheren Proteinen zu intrazellulären Signalübertragungskaskaden gekoppelt sind. Ein Beispiel ist die Adenylatcyclase-Kaskade,<sup>[67]</sup> die durch die extrazelluläre Wechselwirkung von Adrenalin mit einem transmembranären  $\beta$ -adrenergen Siebenhelixrezeptor ausgelöst wird.<sup>[68]</sup> In diesem Fall wird die Membran mithilfe nanometergroßer Komponenten funktionell durchquert, sodass der Hormon-Rezeptor-Komplex ein extrazelluläres Signal in intrazelluläre Aktivität umwandeln kann. Hierbei wird durch einen einzigen Hormonbindungsvorgang eine Vielzahl von  $\text{G}_\alpha$ -GTP- und cyclischen AMP-Molekülen erzeugt. Das Funktionieren der Kaskade beruht darauf, dass sowohl der Hormon-Rezeptor-Komplex als auch die Adenylatcyclase dank ihrer Strukturbeständigkeit befähigt sind, multiple Prozessierungen aufrechtzuerhalten. Ihre Multifunktionalität versetzt diese Nanostrukturen zudem in die Lage, auf Änderungen des Hormonspiegels zu reagieren anstatt auf absolute Konzentrationen. Zu einer Desensibilisierung kommt es z.B. unter Bedingungen anhaltender Rezeptorbindung durch konkurrierende Prozesse, z.B. durch Serinphosphorylierung des Hormon-Rezeptor-Komplexes oder durch latente GTPase-Aktivität der  $\alpha$ -Untereinheit, die den GTP/GDP-Austausch am gebundenen G-Protein hemmen bzw. die Adenylatcyclase deaktivieren.

Auf ganz ähnliche Weise beruht die Chemotaxis von Bakterien auf der Bindung von löslichen Chemosensoren (Aspartat, galactosebindende Proteine usw.) an Rezeptoren im periplasmatischen Raum, was wiederum den Grad der reversiblen  $\gamma$ -Methylierung von Glutamatresten im cytosolischen Segment des Transmembranproteins beeinflusst.<sup>[69]</sup> Konzentrationsänderungen der Chemosensoren werden dann in zeitweilige Änderungen der Methylierung umgesetzt. Dies löst Konformationsänderungen der Triggerdomäne aus, die auf die proteinvermittelte Signalübertragung an die Flagellen wirkt. Die Verwendung nanometergroßer Komponenten zum Betrieb dieses Systems hat den spezifischen Vorteil, dass die von z.B. zwanzig einzelnen Chemorezeptoren erzeugte Information zusammengefasst und räumlich verarbeitet werden kann, bevor sie über die Che-Proteine zum Schalten des chemischen Motors weitergeleitet wird.<sup>[70]</sup> Der Zusammenschluss der Signale bestimmt dann die Rotationsrichtung der Flagellen und damit die Stopp- und Startraten der Taumelbewegung der Zelle.

In diesem Abschnitt haben wir grundlegende Zusammenhänge zwischen der Funktion einzelner globulärer Proteine und ihrer Strukturbeständigkeit über nanoskalige Abmessungen hinweg behandelt. In Anbetracht des tiefgreifenden Wechselspiels zwischen Stoffwechsel und globulären Architekturen liegt die Vermutung nahe, dass die Fähigkeit der Zelle, als ein autopoietisches Prozessierungssystem zu agieren, untrennbar mit der evolutiven Entstehung von Phänomenen verknüpft ist, die direkt mit der Nanometerskala assoziiert sind. Wir haben hier in erster Linie die Prozessierung kleiner Moleküle durch globuläre Strukturen betrachtet, um die allgemeinen Eigenschaften internalisierter Nanoarchitekturen herauszustellen. Natürlich unterliegen globuläre Proteine (ebenso wie Polynucleotide und Polysaccharide) selbst einer Prozessierung (Umfaltung, Abbau, Sortierung usw.), die eine geeignete Hochskalierung der beteiligten miniaturisierten Vorgänge erfordert. Bedeutsam ist, dass eine Zunahme der Prozessierungskomplexität in erster Linie mit dem modularen Zusammenbau mehrerer Untereinheiten verbunden ist, anstatt mit der Synthese von gefalteten Einzelketten extremer Länge. Es scheint, dass solche Strukturen jenseits einer Länge von etwa 10 nm strukturellen und funktionellen Beschränkungen unterliegen. So wären umfangreiche Informationscodes und Fehlerkorrekturmechanismen bei der Translation erforderlich, hinzu kämen komplizierte Faltungs- und Umfaltungswege sowie verstärkte zelluläre Transport-, Sortierungs- und Abbauprozesse. Dagegen weisen modulare Verbände globulärer Proteine Eigenschaften auf, die für die autopoietische Funktionsweise der Zelle essenziell sind. Im nächsten Abschnitt werden wir solche Systeme näher behandeln.

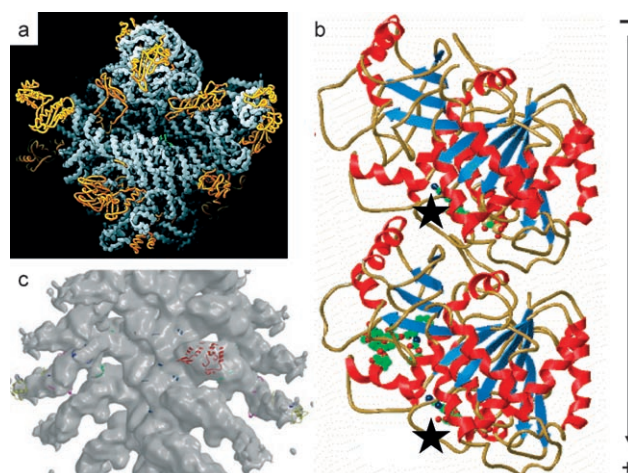
## 5. Modulare Verbände und Nanomotoren

Der modulare Aufbau von Strukturen höherer Ordnung ausgehend von globulären Baueinheiten ist eine grundlegende Erscheinung der Zellbiologie. Dieser Vorgang wird zur Strukturierung von komplexen biologischen Objekten verwendet, z.B. von Ribosomen,<sup>[71]</sup> Chaperoninen (Abbil-

dung 1j),<sup>[72]</sup> Clathrinkäfigen (Abbildung 1k)<sup>[73]</sup> und Proteasomen<sup>[74]</sup> mit Längenabmessungen von oft 15–25 nm, wie auch zur reversiblen Fortpflanzung anisotroper zytoskelettaler Nanostrukturen (Aktin-Mikrofilamente, Tubulin-Mikrotubuli usw.), die Längen im Mikrometerbereich haben können. Wie es scheint, hat die Selbstorganisation komplexer Strukturen aus nanoskaligen Objekten („Nanotektonik“) bedeutende Vorteile gegenüber der spontanen Selbstorganisation von Molekülen kleinerer oder mittlerer Größe (supramolekulare Organisation). Beide Vorgänge sind reversibel und beruhen auf kollektiven intermolekularen Wechselwirkungen, es ist aber offenkundig, dass die Bildung von komplexen Strukturen mit integrierten Funktionen leichter durch nanotektonischen Aufbau miniaturisierter Aggregate erreichbar ist, da die intrinsische dreidimensionale Nanostruktur der Baueinheiten wesentlich breitere funktionelle Möglichkeiten bietet.

Ein Beispiel ist die Funktion des 20 nm großen Protein-RNA-Komplexes des Ribosoms, der die Translation von mRNA-Codes in Proteinsequenzen durch tRNA-Moleküle koordiniert (Abbildung 1h), die die Anticodon-Erkennung und die Anbindung aktivierter Aminosäuren an die Aminoacyl(A)-Bindungsstelle ermitteln. Die Steuerung dieses komplexen Vorgangs hängt ganz entscheidend von der modularen Bauweise und der Organisation der nanometergroßen Untereinheiten und der damit verbundenen Proteine ab, da die vielfältigen Funktionen zeitlich und räumlich koordiniert werden müssen. Das Ribosom der Prokaryoten hat ein Molekulargewicht von über 2.5 Millionen Dalton und besteht aus zwei rRNA-Untereinheiten: der 30S-Untereinheit, die Wechselwirkungen zwischen mRNA-Codons und tRNA-Anticodons vermittelt, und der größeren 50S-Untereinheit, die die Bildung von Peptidbindungen katalysiert und die Bindung von Aktivierungs-, Verlängerungs- und Terminierungsfaktoren des G-Proteins vermittelt.<sup>[75]</sup> Darüber hinaus gibt es mehr als fünfzig assoziierte Proteine, von denen etwa dreißig an der 50S-Untereinheit von *Haloarcula marismortui* angeordnet sind (Abbildung 5a).<sup>[71]</sup> Für die Funktion der ribosomalen Nanomaschine ist die Translokation des kettenverlängerten Polypeptids von der A- zur Peptidyl(P)-Bindungsstelle entscheidend, da dies das Längenwachstum des Polypeptids ermöglicht. Die A- und P-Bindungsstellen müssen daher räumlich getrennt und dabei doch miteinander verbunden und in eine nichtpolare Umgebung eingebettet sein (um die Peptidhydrolyse zu minimieren). Darüber hinaus müssen beide auf Konformationsänderungen und auf Signale von Regulationsproteinen wie Initiations- und Verlängerungsfaktoren ansprechen. Zur Vermeidung von Sequenzfehlern findet die rRNA-katalysierte Bildung von Peptidbindungen über die P/A-Bindungsstellen mit außerordentlich hoher Genauigkeit statt.<sup>[76]</sup> Erreicht wird dies durch eine vergleichsweise geringe Geschwindigkeit der GTPase-vermittelten Freisetzung des Proteinverlängerungsfaktors Tu, der mit der Aminoacyl-tRNA in der A-Bindungsstelle konjugiert ist. Dadurch wird das Konjugat ausreichend verzerrt, um die Bildung von Peptidbindungen bis zur Freisetzung des Verlängerungsfaktors zu verhindern.<sup>[77]</sup>

Eine modulare Anordnung hat den Vorteil, dass der Aufbauvorgang hochgradig gerichtet, reversibel und durch



**Abbildung 5.** Modulare Anordnung aus globulären Nanoobjekten. a) Hochoaufgelöste Struktur der ribosomalen 50S-Untereinheit von *H. marismortui*. Die Grenzfläche zur kleineren 30S-Untereinheit ist im Vordergrund gezeigt. Die RNA ist grau dargestellt, geordnete Proteine (Rückgrat) sind goldfarben. Die zusammengefügte Nanostruktur ist etwa 25 nm breit. Wiedergabe nach Lit. [71]. b) Bänderdarstellung, die die Orientierung der α- (oben) und β-Tubulin-Untereinheiten (unten) eines Mikrotubulus-Protofilaments zeigt (der Pfeil markiert die Mikrotubulusachse). Die GTP/GDP-Bindungscentren sind mit einem Stern gekennzeichnet. Wiedergabe nach Lit. [81]. c) Oberflächendarstellung eines Aktinfilaments im Verbund mit hervorstehenden Myosin-S1-Querbrücken (obere 50 kDa große Kopfdomäne). Das Schließen der aktinbindenden Spalte ist strukturell mit dem Öffnen der nucleotidbindenden Tasche gekoppelt. Wiedergabe nach Lit. [82].

Konformationstrigger reguliert sein kann. Dadurch können dynamische und adaptive miniaturisierte Strukturen für eine große Bandbreite zellulärer Funktionen verwendet werden. Darüber hinaus können durch den Einsatz asymmetrischer nanoskaliger Baueinheiten komplexe Architekturen mit hoher Anisotropie und Polarität der Struktur aufgebaut werden. Ein Beispiel sind F-Aktinfilamente, die eine Dicke von 7 nm aufweisen (Abbildung 1e) und aus einer helikalen Kette globulärer Untereinheiten bestehen, die gleichförmig bezüglich der Orientierung ihrer ATP-Bindungscentren ausgerichtet sind.<sup>[78,79]</sup> Ein ähnliches Beispiel sind Mikrotubuli bestehend aus vergleichsweise starren Hohlzylindern mit 25 nm Durchmesser, die aus einer helikalen Anordnung alternierender αβ-Tubulindimere aufgebaut sind (Abbildung 5b).<sup>[80,81]</sup> In beiden Fällen beruht die reversible Aggregation auf einer Aktivierung/Desaktivierung der Untereinheiten durch starke ATP/ADP (Aktin) bzw. GTP/GDP (Tubulin), und die starke Polarität der Struktur führt zu unterschiedlichen Assoziations- und Dissoziationsgeschwindigkeiten an den gegenüberliegenden Enden des F-Aktin-Nanofilaments bzw. an der Wachstumsspitze des Mikrotubulus. Auf diese Weise ist es also leicht möglich, ausgedehnte Überstrukturen mit hochorganisierter Architektur aus funktionellen Nano-einheiten zusammenzusetzen und wieder zu zerlegen. Aufgrund dieser konkurrierenden Aufbau- und Abbauvorgänge sind die beteiligten Strukturen transient und hochgradig dissipativ.

In biologischen Motoren wird die Strukturpolarität von F-Aktin- und Tubulin-Nanofilamenten zur Erzeugung gerich-



teter Kräfte verwendet. Molekulare Motoren, die mit wechselwirkenden nanoskaligen Komponenten arbeiten, wandeln in Konkurrenz zur Brownschen Bewegung unter isothermen Bedingungen chemische Energie in gerichtete mechanische Bewegung um. Da ein lokaler Temperaturgradient fehlt, muss die mit Konformationsänderungen verbundene Umwandlung chemischer Energie auf kollektive Weise nutzbar gemacht werden und darf nicht durch spontane Übertragung an die wässrige Umgebung verloren gehen. Dies wird beispielsweise durch Kopplung der Zufallsbewegung zwischen der polaren Bahn und der Motorkopfdomäne eines Aktivatorfilaments wie Myosin (F-Aktin) oder Kinesin/Dynein (Mikrotubuli) erreicht, wodurch schrittweise Nettobewegungen in eine bevorzugte Richtung entstehen.<sup>[82–84]</sup> Im Wesentlichen handelt es sich um einen „ratschenartigen“ Mechanismus, der eine strukturelle Direktionalität (Polarität) und schrittweise (modulare) Inkremente für eine Linearbewegung (Muskelkontraktion, Vesikeltransport) oder eine Drehbewegung ( $F_0F_1$ -ATP-Synthase) vorgibt. Die einzelnen Vorgänge werden durch zusätzliche Konformationstrigger weiter reguliert, z. B. durch nerveninduzierte  $Ca^{2+}$ -Freisetzung und Bindung an Troponin-/Tropomyosinproteine auf den Aktin-Nanofilamenten.<sup>[85]</sup>

Die gerichtete Bewegung auf einer polaren Bahn hängt ganz grundlegend von der Lokalisation und Anordnung der funktionellen Untereinheiten der Nanomaschinen ab (Abbildung 5c). Die Bindungszentren für die ATP-Hydrolyse und die Bewegungsbahn sind so im globulären katalytischen Kopfbereich der Motordomäne von Myosin bzw. Kinesin angeordnet, dass sie über asymmetrische Konformationsänderungen (schwenkbare Bereiche), die den Schubzyklus bei der Freisetzung von ADP und  $P_i$  begleiten, gekoppelt sind.<sup>[86]</sup> Der Kraftzyklus in Zilien wird von ähnlichen Vorgängen zwischen Dynein-Stielbereichen und Tubulin-Untereinheiten von Mikrotubuli angetrieben.<sup>[87]</sup> In diesem Fall verhindern allerdings radiale Speichen und Nexinverknüpfungen den dyneininduzierten Gleitvorgang benachbarter Mikrotubuli um das Axonem, und es kommt zu einem synchronisierten Biegevorgang anstelle einer Linearbewegung (Kinesin) oder Kontraktion (Myosin).

Ein wichtiger Vorteil von nanoskaligen Motoren liegt darin, dass die gerichteten Bewegungen vergleichsweise schnell und energieeffizient sind. Biologische Motoren bewegen Proteinlasten mit typischen Geschwindigkeiten von 1 bis  $2 \mu\text{m s}^{-1}$ , was wesentlich schneller ist als die passive Diffusion von Molekülen durch das Zytoplasma.<sup>[88]</sup> Bei der Energieumwandlung liefert die Hydrolyse eines ATP-Moleküls eine verfügbare Energie von  $100 \text{ pN nm}$  ( $10^{-19} \text{ J}$ ), die von Kinesin in einen Bewegungsschritt von  $8 \text{ nm}$  gegen eine Last von  $6 \text{ pN}$  umgewandelt wird. Dies entspricht einer Umwandlung mit einem Wirkungsgrad von etwa  $50 \%$ .<sup>[88,89]</sup> Für den Rotationsmotor  $F_1F_0$ -ATPase, der Protonengradienten zur Herstellung von ATP verwendet, wurden Wirkungsgrade von über  $80 \%$  gefunden.<sup>[90]</sup>

## 6. Nanowissenschaften und künstliches Leben

In Anbetracht der Tatsache, dass das Leben ganz entscheidend von der Miniaturisierung seiner Komponenten in den Nanometerbereich abhängt, scheint die Behauptung sinnvoll, dass die Realisierung künstlicher zellulärer Systeme ebenfalls auf synthetischen Strukturen dieses Größenmaßstabs beruhen wird. Natürlich ist das Gebiet überwältigend komplex, aber wir können zumindest die für die Herstellung synthetischer Zellen notwendigen Grundmuster differenzieren, indem wir minimal-zelluläres Leben als eine Konstellation aus chemischer Kognition und Autopoiese beschreiben. Auch wenn gegenwärtig die synthetische Biologie das realistischere Szenario bereitstellt<sup>[91]</sup> – demzufolge neue Spielarten von Leben mithilfe bestehender Maschinerien erzeugt werden –, ist es mit Blick auf die Fortschritte in den Nanowissenschaften interessant, über die Realisierung von Minimalzellen und ihren halbkünstlichen oder synthetischen Gegenstücken zu spekulieren.

Das Konzept der Mindestgröße eines Genoms, das zur Selbsterhaltung, Replikation und Evolution befähigt ist, ist heute allgemein akzeptiert. Es wird angenommen, dass ein solches Genom in bestehenden Organismen etwa  $200\text{--}300$  Gene umfasst,<sup>[92]</sup> obwohl für die Lebensfähigkeit von Protozellen bei der Entstehung des Lebens auch eine geringere Zahl genügt haben könnte.<sup>[93]</sup> Durch Bottom-up-Strategien wurden gute Fortschritte bei der Rekonstruktion von halbkünstlichen Zellen auf der Basis von synthetischen Vesikeln und Liposomen mit darin eingeschlossenen Enzymen und Genen<sup>[94]</sup> oder integralen Membranproteinen wie  $\alpha$ -Hämolysin, Bakteriorhodopsin und  $F_0F_1$ -ATPase, die Ionentransport und Energieweiterleitung ermöglichen, erzielt.<sup>[95–97]</sup> Im Innern von Vesikeln wurden Vorgänge wie die Polymerasekettenreaktion (PCR) zur DNA-Vervielfältigung,<sup>[98]</sup> die ribosomale Synthese von Poly(Phe)<sup>[99]</sup> und die DNA-Transkription<sup>[100]</sup> realisiert, wenngleich in allen Fällen die Polymerisation durch den schnellen Verbrauch der eingeschlossenen Monomere stark eingeschränkt war. Dieses Problem kann zumindest teilweise umgangen werden, indem man zwei Gene einschließt, die für einen Proteinmarker (grün fluoreszierendes Protein, GFP) oder ein Membranporin ( $\alpha$ -Hämolysin) translatieren, sodass die Proteinsynthese durch das Einströmen von Nährstoffen (ATP, Aminosäuren) durch die neu gebildeten Kanäle in der Vesikelmembran verlängert wird.<sup>[101]</sup> Allerdings führt die Anhäufung des Porins schließlich zum Zusammenbruch der Membrangradienten, wenn sich die Vesikel nicht durch Wachstum und Teilung selbst replizieren können. Die Selbstreplikation der Vesikelhülle konnte in Verbindung mit RNA-Replikation<sup>[102]</sup> oder Polynucleotidsynthese<sup>[103]</sup> erreicht werden, obwohl die Replikation des „Kerns“ und der Hülle nicht synchron verliefen und die im Innern ablaufenden Reaktionen innerhalb weniger Generationen durch Verdünnungseffekte erschöpft waren.

Diese Studien sind noch weit von der autopoietischen Kopplung von Stoffwechsel und Informationsfluss entfernt, wie sie innerhalb der kognitiven Umgrenzung von bestehenden, zur Selbstreplikation und Evolution befähigten Zellen auftritt. Die Komplexität der Modellsysteme konnte erhöht

werden, indem man ein Gen für die RNA-Polymerase in Liposomen exprimiert und das erhaltene Enzym verwendet, um die mRNA für die Proteinsynthese (GFP) nutzbar zu machen.<sup>[104]</sup> Diese Transkriptionskaskade belegt, dass Genexpression und Proteinsynthese in Lipidvesikeln gekoppelt werden können. Allerdings ist in der synthetischen Protozellbiologie der entscheidende Schritt noch nicht gelungen, nämlich Träger und Katalysatoren genetischer Information zu koppeln, wodurch eine Selbstreplikation in Vesikeln aufrechterhalten bliebe. Insbesondere wären der Einschluss und die Integration von RNA-Molekülen, die bei der Selbstreplikation sowohl als Templat als auch als Enzym wirken (Ribozym), ein entscheidender Durchbruch. Dies wäre auch ein überzeugender Beleg dafür, dass bei der Entstehung des Lebens die RNA der Entstehung von DNA und Proteinen vorangegangen ist.<sup>[105]</sup>

Es werden immer innovativere Wege zu einer synthetischen Biologie und zur Modellierung von Protozellen entwickelt. Sie eröffnen neue und richtungsweisende Möglichkeiten, die nicht nur zur Aufklärung des Ursprungs des zellulären Lebens beitragen,<sup>[94]</sup> sondern auch neue Bio- und Materialsysteme mit zahlreichen Bezügen zur Medizin und Technologie hervorbringen können.<sup>[106]</sup> Die bisherigen Entwicklungen beruhten sehr stark auf der Verwendung der bestehenden biologischen Maschinerie, und noch scheint es beinahe unvorstellbar, dass jemals ein vergleichbares System mit ausschließlich nichtbiologisch hergestellten Komponenten verwirklicht werden kann, auch wenn solche Materialien den Bereich der Bedingungen, bei denen künstliche Zellen lebensfähig bleiben, drastisch ausdehnen würden. Es scheint jedoch machbar, in einem ersten Schritt künstliche Zellen mit nanoskaligen Systemschnittstellen auf der Basis von Nichtlipiden zu entwickeln. Beispielsweise können in wässriger Lösung synthetische Vesikel aus amphiphilen Blockcopolymeren<sup>[107]</sup> oder durch schichtweise Ablagerung von Polyelektrolyten auf kolloidale Opferpartikel<sup>[108]</sup> hergestellt werden, lösliche Proteine und membrangebundene Porine können in Polymerosome eingebaut werden<sup>[109,110]</sup> und Polyelektrolythüllen können als künstliche Zellen mit hoher Membranpermeabilität verwendet werden.<sup>[111]</sup> Die Verschmelzung und Teilung der Polymervesikel kann durch Quellung und Fluidisierung in Verbindung mit der Interkalation bestimmter Cosolventien erzielt werden,<sup>[112]</sup> was darauf schließen lässt, dass die Polymerosom-Selbstreplikation möglich sein könnte, wenn es nur möglich wäre, solche Verbindungen in situ im Innern der Vesikel herzustellen.

Für die De-novo-Konstruktion künstlicher lebender Zellen aus nichtbiologischen Komponenten müssen komplexe Prozessierungssysteme aus nanoskaligen Komponenten mit kollektiven und integrierten Eigenschaften entwickelt werden. Dies ist eine gewaltige Herausforderung, deren Bewältigung gegenwärtig kaum vorstellbar ist, sie könnte jedoch das anhaltende Vermächtnis der Nanowissenschaften im einundzwanzigsten Jahrhundert werden. So gibt es vielversprechende Anzeichen, dass die Miniaturisierung komplexer funktioneller Strukturen in den Nanometerbereich in der Reichweite der Synthesechemie liegt. Beispielsweise wurden Nanoporen und -kanäle mit gestapelten Anordnungen cyclischer Peptide<sup>[113]</sup> oder aus Zylindern aus Octiphenyl/Peptid-

Stapeln<sup>[114]</sup> hergestellt. Zytoskelettartige Filamente wurden aus wurmartigen Micellen von Poly(ethylenoxid)-Di-blockcopolymeren erhalten,<sup>[115]</sup> und auch lineare oder rotierende molekulare Motoren wurden synthetisiert.<sup>[116,117]</sup> Rotierende Motoren können photochemisch aktiviert werden<sup>[118,119]</sup> und in manchen Fällen Arbeit leisten und Objekte bewegen.<sup>[120–122]</sup> In einigen Fällen konnte die gerichtete Eigenschaft dieser Systeme gegen die Brownsche Bewegung durch Immobilisieren auf Goldoberflächen verbessert werden.<sup>[123]</sup> Die Untersuchung der katalytischen Aktivität anorganischer Nanopartikel ergibt ständig neue Aspekte der Reaktivität, die möglicherweise in Kreisläufe mit Reaktant/Produkt-Rückkopplungsschleifen mit Nanopartikeln im Inneren oder in der Membran eines künstlichen Zellkonstrukts einbezogen werden können. Beispielsweise sind Gold-Nanopartikel hochwirksame Katalysatoren für die Oxidation von CO, H<sub>2</sub>, Alkenen und Alkoholen mit molekularem Sauerstoff bei vergleichsweise tiefer Temperatur,<sup>[124]</sup> und dies legt nahe, solche Nanopartikel als miniaturisierte Katalysatoren in künstlichen Zellen zu verwenden. Als weiteres Beispiel könnte die Bildung von Fettsäuren aus langkettigen Alkoholen einen Mechanismus für Membranwachstum und Membranteilung bereitstellen, während die gleichzeitige Umwandlung von Glycerin in Glycerat und eines Alkens in ein Epoxid Reaktionsintermediate eines primitiven Stoffwechselkreislaufts ergeben könnte. Funktionalisierte Gold-Nanopartikel wurden auch in der optischen, Redox- und Analytensensorik,<sup>[125]</sup> der Gasüberwachung,<sup>[126]</sup> in templatgesteuerten Nanoschaltungen,<sup>[127]</sup> im motorgetriebenen Transport<sup>[128]</sup> und in der Nanoplasmonik<sup>[18]</sup> verwendet. Ähnliche Fortschritte wurden auch mit anderen anorganischen Nanopartikeln erzielt, z.B. solchen aus CdS, TiO<sub>2</sub> und CeO<sub>2</sub>. Es scheint daher realistisch, dass in der Zukunft die Multifunktionalität anorganischer Nanopartikel, die bei der Steuerung von Umwandlungen wie Katalysen, Photoaktivierungen oder Energieabsorption und -übertragung genutzt wird, so adaptiert und integriert werden kann, dass sie zur Entwicklung synthetischer Protozellen und tragfähiger Systeme mit lebensähnlichen Eigenschaften führen könnte.

## 7. Schlussbemerkungen

In diesem Aufsatz haben wir die lebende Zelle als ein selbstreguliertes, selbsterhaltendes, komplexes chemisches System betrachtet, das im Wesentlichen durch Miniaturisierung auf die Nanometerskala mittels einer Systemgrenze (Kognition) und interner selbstprozessierender Netzwerke (Autopoiese) arbeitet. Wir postulieren, dass die Evolution einer integrierten und funktionalen Zellmembran und die Entstehung metabolischer Prozessierungsnetzwerke auf der Basis von globulären Makromolekülen mit der Hochskalierung molekularer Wechselwirkungen auf Längenskalen von über 3 nm für Zellmembranen und 2.5 nm für globuläre Makromoleküle verbunden waren. Diese Randbedingung wird durch Struktur- und Energieinstabilitäten von planaren Doppelschichten kurzkettiger Phospholipide bzw. von Polypeptidketten mit ungenügender Länge und Amphiphilie erzwungen. Bei einer Membrandicke von 5 bis 6 nm scheinen

Faktoren wie Fluidität der Membran, Biegesteifigkeit und Übereinstimmung/Nichtübereinstimmung der Konformation von Lipidketten und integralen Membranproteinen optimiert zu sein, und dieser Längenbereich fällt mit der evolutiven Entstehung von nanometergroßen Molekülen und dem Einbau von globulären Objekten wie Pumpen, Licht-Energie-Wandlern, Rezeptoren, Überträgern und Chemosensoren in die Lipiddoppelschicht zusammen. Ähnlich bedingen Randbedingungen der Faltung von Polypeptid-Sekundärstrukturen eine optimale Domänengröße globulärer Proteine von etwa 4.5 nm. Dieser Größenbereich ist in Einklang mit der evolutiven Entstehung komplexer und strukturell beständiger internalisierter Architekturen mit abgegrenzten Innenräumen und einer integrierten Konformationsdynamik, die zusammen für das Hochskalieren der Prozessierung kleiner Moleküle bei Funktionen wie der enzymatischen Katalyse, dem aktivierten Transport, der Signaltransduktion und der Chemotaxis notwendig sind. Die Verwendung globulärer Nanoobjekte ist beispielsweise im modularen Verband von Ribosomen, in Zytoskelettelementen und in molekularen Motoren von zentraler Bedeutung für den Aufbau höher geordneter, komplexer und multifunktionaler Anordnungen.

Zum Schluss haben wir die mögliche Bedeutung von Nanokomponenten für die Entwicklung künstlicher Systeme des zellulären Lebens beleuchtet. Es gibt vielversprechende Anzeichen, dass die Fortschritte der Synthese- und Materialchemie einen weiten Bereich nichtbiologisch hergestellter, selbstorganisierter Nanostrukturen zugänglich machen, z.B. Polymembranen und -filamente, lineare und rotierende molekulare Motoren, Membrankanäle sowie immer größer werdende Bibliotheken nanopartikelgestützter katalytischer Reaktionen. Diese Komponenten sind für die Herstellung miniaturisierter künstlicher Systeme mit lebensähnlichen Minimalfunktionen wie Selbsterhaltung vielversprechend. Die Vorhersage scheint realistisch, dass solche Systeme schon in naher Zukunft als funktionierende Ensembles vorgestellt werden. Allerdings bleibt das weitverbreitete Problem, sich synthetische Vorgänge (ohne Beteiligung von DNA und RNA) der Informationsreplikation, -transkription und -translation vorstellen zu können, ein elementares Hindernis für die Verwirklichung künstlicher autopoietischer und kognitiver Zellen. Tatsächlich ist bestreitbar, dass alternative Selbstreplikationssysteme anorganischen<sup>[129]</sup> oder organischen<sup>[130]</sup> Ursprungs je den Umfang und die Genauigkeit der DNA-Software und Protein-Hardware bestehender Organismen nachahmen können. Die scheinbare Einzigartigkeit des Lebens als Kongruenz der Nucleotidlogik führt zu tiefgehenden wissenschaftlichen und philosophischen Fragen, die noch viele Jahre unbeantwortet bleiben werden.

Eingegangen am 4. Dezember 2007  
Online veröffentlicht am 30. Mai 2008

Übersetzt von Dr. Thomas Steiner, Neu-Ulm

- [1] L. E. Brus, *J. Chem. Phys.* **1983**, 79, 5566.
- [2] R. Rossetti, S. Nakahara, L. E. Brus, *J. Chem. Phys.* **1983**, 79, 1086.

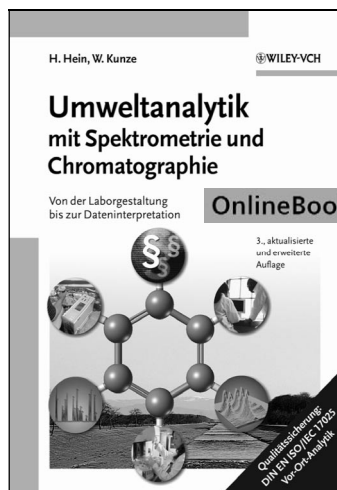
- [3] S. H. Bell, M. P. Weir, D. P. E. Dickson, J. F. Gibson, G. A. Sharp, T. J. Peters, *Biochim. Biophys. Acta Protein Struct. Mol. Enzymol.* **1984**, 787, 227.
- [4] T. G. St Pierre, S. H. Bell, D. P. E. Dickson, S. Mann, J. Webb, G. R. Moore, R. J. P. Williams, *Biochim. Biophys. Acta Protein Struct. Mol. Enzymol.* **1986**, 870, 127.
- [5] D. M. Eigler, E. K. Schweizer, *Nature* **1990**, 344, 524.
- [6] M. F. Crommie, C. P. Lutz, D. M. Eigler, *Science* **1993**, 262, 218.
- [7] S. Iijima, *Nature* **1991**, 354, 56.
- [8] Y. Yu, S. Chang, C. J. Lee, C. R. Wang, *J. Phys. Chem. B* **1997**, 101, 6661.
- [9] Y. H. Ni, X. W. Ge, Z. C. Zhang, Q. Ye, *Chem. Mater.* **2002**, 14, 1048.
- [10] L. Manna, E. C. Scher, A. P. Alivisatos, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12700.
- [11] D. J. Milliron, E. C. Scher, *Nat. Mater.* **2003**, 2, 382.
- [12] T. W. Ebbesen, H. J. Lezec, H. Hiura, J. W. Bennett, H. F. Ghaemi, T. Thio, *Nature* **1996**, 382, 54.
- [13] P. Alivisatos, *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 3.
- [14] M. Li, H. Schnablegger, S. Mann, *Nature* **1999**, 402, 393.
- [15] Y. Chen, X. Gu, C.-G. Nie, Z.-Y. Jiang, Z.-X. Xie, C.-J. Lin, *Chem. Commun.* **2005**, 4181.
- [16] Y. Xiong, Y. Xia, *Adv. Mater.* **2007**, 19, 3385.
- [17] X.-M. Li, D. Reinholdt, M. Crego-Calama, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1350.
- [18] S. Lin, M. Li, E. Dujardin, C. Girard, S. Mann, *Adv. Mater.* **2005**, 17, 2553.
- [19] J. J. Urban, D. V. Talapin, E. V. Shevchenko, C. R. Kagan, C. B. Murray, *Nat. Mater.* **2007**, 6, 115.
- [20] D. V. Talapin, C. B. Murray, *Science* **2005**, 310, 86.
- [21] H. Cölfen, S. Mann, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2452; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2350.
- [22] F. Varela, H. Maturana, R. Uribe, *Biosystems* **1974**, 5, 187.
- [23] G. Fleischaker, *Biosystems* **1988**, 22, 37.
- [24] R. J. P. Williams, *Dalton Trans.* **2007**, 991.
- [25] H. Maturana, F. Varela, *Autopoiesis and Cognition: The Realization of the Living*, Reidel, Boston, **1980**.
- [26] P. Bourguin, J. Stewart, *Artificial Life* **2004**, 10, 327.
- [27] M. Bitbol, P. L. Luisi, *J. R. Soc. Interface* **2004**, 1, 99.
- [28] K. Luger, A. W. Mäder, R. K. Richmond, D. F. Sargent, T. J. Richmond, *Nature* **1997**, 389, 251.
- [29] J. Zimmerberg, K. Gawrisch, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, 2, 564.
- [30] V. V. Kumar, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, 88, 444.
- [31] R. J. M. Tausk, J. Karmiggelt, C. Oudshoorn, J. T. G. Overbeek, *Biophys. Chem.* **1974**, 1, 175.
- [32] T. J. Racey, M. A. Singer, L. Finegold, P. Rochon, *Chem. Phys. Lipids* **1989**, 49, 271.
- [33] B. A. Cornell, F. Separovic, *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* **1983**, 730, 189.
- [34] J. R. Scherer, *Biophys. J.* **1989**, 55, 957.
- [35] J. Bowie, *Nature* **2005**, 438, 581.
- [36] W. Rawicz, K. C. Olbrich, T. McIntosh, D. Needham, E. Evans, *Biophys. J.* **2000**, 79, 328.
- [37] A. Pralle, E.-L. Florin, K. Simons, J. K. H. Horber, *J. Cell Biol.* **2000**, 148, 997.
- [38] K. Simons, E. Ikonen, *Nature* **1997**, 387, 569.
- [39] Y. Liang, D. Fotiadis, S. Filipek, D. A. Saperstein, K. Palczewski, A. Engel, *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 21655.
- [40] K. Jacobson, O. G. Mouritsen, R. G. W. Anderson, *Nat. Cell Biol.* **2007**, 9, 7.
- [41] J. Popot, D. Engelman, *Biochemistry* **1990**, 29, 4031.
- [42] D. M. Engelman, *Nature* **2005**, 438, 578.
- [43] K. Mitra, I. Ubarretxena-Belandia, T. Taguchi, G. Warren, D. M. Engelman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 4083.
- [44] H. T. McMahon, J. L. Gallop, *Nature* **2005**, 438, 590.
- [45] M. Caffery, G. W. Feigenson, *Biochemistry* **1981**, 20, 1949.



- [46] E. Sackmann, *Biological Membranes*, Vol. 5, Academic Press, London, **1984**, S. 105–143.
- [47] J. M. East, O. T. Jones, A. C. Simmonds, A. G. Lee, *J. Biol. Chem.* **1984**, 259, 8070.
- [48] A. Carruthers, D. L. Melchior, *Annu. Rev. Physiol.* **1988**, 50, 255.
- [49] G. I. Veld, A. J. M. Driessen, J. A. F. Op den Kamp, W. N. Konings, *Biochim. Biophys. Acta* **1991**, 1065, 203.
- [50] S. J. Allen, A. R. Curran, R. H. Templer, W. Meijberg, P. J. Booth, *J. Mol. Biol.* **2004**, 342, 1293.
- [51] H. Hong, L. K. Tamm, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 4065.
- [52] C. Lange, J. H. Nett, B. L. Trumpower, C. Hunte, *EMBO J.* **2001**, 20, 6591.
- [53] H. Luecke, B. Schobert, H. T. Richter, J. P. Cartailier, J. K. Lanyi, *J. Mol. Biol.* **1999**, 291, 899.
- [54] T. Gonen, Y. Cheng, P. Sliz, Y. Hiroaki, Y. Fujiyoshi, S. C. Harrison, T. Walz, *Nature* **2005**, 438, 633.
- [55] A. G. Lee, *Nature* **2005**, 438, 569.
- [56] G. Ren, P. Vajjhala, J. S. Lee, B. Winsor, A. L. Munn, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2006**, 70, 37.
- [57] B. J. Peter, H. M. Kent, I. G. Mills, Y. Vallis, P. J. G. Butler, P. R. Evans, H. T. McMahon, *Science* **2004**, 303, 495.
- [58] P. D. Blood, G. A. Voth, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, 103, 15068.
- [59] P. Calvo, M. C. Fernandez-Aliseda, J. Garrido, A. Torres, *J. Eukaryotic Microbiol.* **2003**, 50, 49.
- [60] U. B. Sleytr, P. Messner, D. Pum, M. Sára, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1098; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1034.
- [61] Protein Folding (Hrsg.: C. M. Dobson, A. R. Fersht), *Philos. Trans. R. Soc. B* **1995**, 348, 1–119.
- [62] E. N. Trifonov, I. N. Berezovsky, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2003**, 13, 110.
- [63] M. Shen, F. P. Davis, A. Sali, *Chem. Phys. Lett.* **2005**, 405, 224.
- [64] S. Vijay-Kumar, C. E. Bugg, W. J. Cook, *J. Mol. Biol.* **1987**, 194, 531.
- [65] N. Hampp, D. Oesterhelt in *Nanobiotechnology* (Hrsg.: C. M. Niemeyer, C. A. Mirkin), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 146–167.
- [66] J. B. Lingrel, T. Kuntzweiler, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 19659.
- [67] M. Rodbell, *Nature* **1980**, 284, 17.
- [68] S. G. F. Rasmussen, H.-J. Choi, D. M. Rosenbaum, T. S. Kobilka, F. S. Thian, P. C. Edwards, M. Burghammer, V. R. P. Ratnala, R. Sanishvili, R. F. Fischetti, G. F. X. Schertler, W. I. Weiss, B. K. Kobilka, *Nature* **2007**, 450, 383.
- [69] M. N. Levit, J. B. Stock, *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 36760.
- [70] H. C. Berg, *Annu. Rev. Biochem.* **2003**, 72, 19.
- [71] N. Ban, P. Nissen, J. Hansen, P. B. Moore, T. A. Steitz, *Science* **2000**, 289, 905.
- [72] Z. Xu, A. Horwich, P. Sigler, *Nature* **1997**, 388, 741.
- [73] A. Fotin, Y. Cheng, P. Sliz, N. Grigorieff, S. C. Harrison, T. Kirchhausen, T. Walz, *Nature* **2004**, 432, 573.
- [74] M. Groll, L. Ditzel, J. Löwe, D. Stock, M. Bochtler, H. D. Bartunik, R. Huber, *Nature* **1997**, 386, 463.
- [75] *The Ribosome: Structure, Function, Antibiotics and Cellular Interactions* (Hrsg.: R. A. Garrett), American Society for Microbiology, Washington, **2000**.
- [76] M. V. Rodnina, M. Beringer, W. Wintermeyer, *Trends Biochem. Sci.* **2007**, 32, 20.
- [77] T. Daviter, F. V. Murphy, V. Ramakrishnan, *Science* **2005**, 308, 1123.
- [78] R. A. Milligan, M. Whittaker, D. Safer, *Nature* **1990**, 348, 217.
- [79] C.-A. Schoenenberger, M. O. Steinmetz, D. Stoffler, A. Mandinova, U. Aebi, *Microsc. Res. Tech.* **1999**, 47, 38.
- [80] H. Li, D. DeRosier, W. Nicholson, E. Nogales, K. Downing, *Structure* **2002**, 10, 1317.
- [81] E. Nogales, S. G. Wolf, K. H. Downing, *Nature* **1998**, 391, 199.
- [82] K. C. Holmes, I. Angert, F. J. Kull, W. Jahn, R. R. Schröder, *Nature* **2003**, 425, 423.
- [83] a) *Molecular Motors* (Hrsg.: M. Schliwa), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; b) R. D. Astrumian, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, 9, 5067.
- [84] C. L. Asbury, A. N. Fehr, S. M. Block, *Science* **2003**, 302, 2130.
- [85] P. VanBuren, K. A. Palmiter, D. M. Warshaw, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 12488.
- [86] J. A. Spudlich, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2001**, 2, 387.
- [87] S. A. Burgess, M. L. Walker, H. Sakakibara, P. J. Knight, K. Oiwa, *Nature* **2003**, 421, 715.
- [88] J. Howard, *Mechanics of Motor Proteins and the Cytoskeleton*, Sinauer, Sunderland, **2001**.
- [89] S. Diez, J. H. Helenius, J. Howard, *Nanobiotechnology* (Hrsg.: C. M. Niemeyer, C. A. Mirkin), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 185–199.
- [90] R. K. Soong, G. D. Bachand, H. P. Neves, A. G. Olkhovets, H. G. Craighead, *Science* **2000**, 290, 1555.
- [91] S. A. Benner, A. M. Sismour, *Nat. Rev. Genet.* **2005**, 6, 533.
- [92] A. R. Mushegian, E. V. Koonin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 10268.
- [93] P. L. Luisi, F. Ferri, P. Stano, *Naturwissenschaften* **2006**, 93, 1.
- [94] R. V. Solé, C. Rodriguez-Caso, *Philos. Trans. R. Soc. B* **2007**, 362, 1727.
- [95] H. Bayley, O. Braha, S. Cheley, L.-Q. Gu in *Nanobiotechnology* (Hrsg.: C. M. Niemeyer, C. A. Mirkin), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 146–167.
- [96] P. Pitard, P. Richard, M. Duñarach, G. Girault, J.-L. Rigaiud, *Eur. J. Biochem.* **1996**, 235, 769.
- [97] G. Steinberg-Yfrach, J.-L. Rigaud, E. N. Durantini, A. L. Moore, D. Gust, T. A. Moore, *Nature* **1998**, 392, 479.
- [98] T. Oberholzer, M. Albrizio, P. L. Luisi, *Chem. Biol.* **1995**, 2, 677.
- [99] T. Oberholzer, K. H. Nierhaus, P. L. Luisi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1999**, 261, 238.
- [100] K. Tsumoto, S. M. Nomura, Y. Nakatani, K. Yoshikawa, *Langmuir* **2001**, 17, 7225.
- [101] V. Noireaux, A. Libchaber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 17669.
- [102] T. Oberholzer, R. Wick, P. L. Luisi, C. K. Biebricher, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, 207, 250.
- [103] P. Walde, A. Goto, P.-A. Monnard, M. Wessicken, P. L. Luisi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7541.
- [104] K. Ishikawa, K. Sato, Y. Shima, I. Urabe, T. Yomo, *FEBS Lett.* **2004**, 576, 387.
- [105] J. W. Szostak, D. P. Bartel, P. L. Luisi, *Nature* **2001**, 409, 387.
- [106] A. Pohorille, D. Deamer, *Trends Biotechnol.* **2002**, 20, 123.
- [107] D. E. Discher, A. Eisenberg, *Science* **2002**, 297, 967.
- [108] E. Donath, G. B. Sukhorukov, F. Caruso, S. A. Davis, H. Möhwald, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2327; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2205.
- [109] C.-M. Lee, M. Santore, F. S. Bates, D. E. Discher, *Macromolecules* **2002**, 35, 323.
- [110] W. Meier, C. Nardin, M. Winterhalter, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4747; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4599.
- [111] O. P. Tiourina, I. Radichenko, G. Sukhorukov, H. Möhwald, *J. Membr. Biol.* **2002**, 190, 9.
- [112] I. A. Maxwell, J. Kurja, *Langmuir* **1995**, 11, 1987.
- [113] J. D. Hartgerink, T. D. Clark, M. R. Ghadiri, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1367.
- [114] S. Matile, *Chem. Rec.* **2001**, 1, 162.
- [115] P. Dalhaimer, H. Bermudez, D. E. Discher, *J. Polym. Sci. Part B* **2003**, 42, 168.
- [116] W. R. Browne, B. L. Feringa, *Nat. Nanotechnol.* **2006**, 1, 25.
- [117] J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 410.
- [118] E. M. Perez, D. T. F. Dryden, D. A. Leigh, G. Teobaldi, F. Zerbetto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12210.
- [119] E. R. Kay, D. A. Leigh, *Nature* **2006**, 440, 286.

- [120] V. Balzani, M. Clemente-León, A. Credi, B. Ferrer, M. Venturi, A. H. Flood, J. F. Stoddart, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 1178.
- [121] Y. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9745.
- [122] R. Eelkema, M. M. Pollard, J. Vicario, N. Katsonis, B. S. Ramon, C. W. M. Bastiaansen, D. J. Broer, B. L. Feringa, *Nature* **2006**, *440*, 163.
- [123] R. A. van Delden, M. K. J. ter Wiel, M. M. Pollard, J. Vicario, N. Koumura, B. L. Feringa, *Nature* **2005**, *437*, 1337.
- [124] G. J. Hutchings, *Chem. Commun.* **2008**, 1148.
- [125] E. Katz, I. Willner, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6166; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6042.
- [126] H.-L. Zhang, S. D. Evans, J. R. Henderson, R. E. Miles, T.-H. Shen, *Nanotechnology* **2002**, *13*, 439.
- [127] F. Patolsky, Y. Weizmann, I. Willner, *Nat. Mater.* **2004**, *3*, 692.
- [128] C. Brunner, C. Wahnes, V. Vogel, *Lab Chip* **2007**, *7*, 1263.
- [129] A. G. Cairns-Smith, *Genetic Takeover and the Mineral Origins of Life*, Cambridge University Press, Cambridge, **1982**.
- [130] A. Robertson, A. J. Sinclair, D. Philp, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 141.

## Der bewährte Wegweiser in 3. Auflage



2004. X, 302 Seiten,  
ca. 120 Abbildungen,  
ca. 38 Tabellen. Gebunden.  
ISBN 978-3-527-30780-7  
€ 139,-

HUBERT HEIN,  
vormals Perkin-Elmer GmbH  
und WOLFGANG KUNZE, TA Instruments

### Umweltanalytik mit Spektrometrie und Chromatographie Von der Laborgestaltung bis zur Dateninterpretation 3., vollst. überarb. u. erw. Auflage

Ihr Wegweiser für erfolgreiche  
Umweltanalytik, in der vollständig  
überarbeiteten und erweiterten  
3. Auflage! Diese behandelt ins-  
besondere auch Aspekte der  
Wirtschaftlichkeit sowie in einem  
eigenen Kapitel die Methoden der  
Vor-Ort-Analytik. Ein genau auf die  
Bedürfnisse der Laborleiter  
zugeschnittenes Werk.

"Jeder Laborleiter kann sich mit  
diesem einzigartigen Handbuch  
kompakt, aktuell und gezielt über den  
Stand des Labormanagements sowie  
der anerkannten spektrometrischen  
und chromatographischen Methoden  
informieren."

**sicher ist sicher - Arbeitsschutz  
aktuell**

"Das Buch gibt einen umfassenden  
Überblick über Umweltanalytik und  
Umweltgesetzgebung und ist  
Einsteigern und Studenten auf dem  
Gebiet der Umweltanalytik ohne  
jegliche Einschränkung zu empfehlen."

**H. Engelhardt, Chromatographia**

Register now for the free  
**WILEY-VCH Newsletter!**  
[www.wiley-vch.de/home/pas](http://www.wiley-vch.de/home/pas)

WILEY-VCH • Postfach 10 11 61 • D-69451 Weinheim  
Fax: +49 (0) 62 01 - 60 61 84  
e-Mail: [service@wiley-vch.de](mailto:service@wiley-vch.de) • <http://www.wiley-vch.de>

 **WILEY-VCH**