

Physikalische Chemie 2001

Das Ziel, immer mehr biologische Teilsysteme quantitativ auf molekularer Ebene verstehen zu können, rückt näher: Ausgefeiltere physikalisch-chemische Techniken, neue theoretische Ansätze sowie effektivere Computersimulationsmethoden bereiten den Weg. Die theoretische Behandlung von heterogenen Reaktionen mit Ab-initio-Elektronenstrukturmethoden hat ein Niveau erreicht, das eine fruchtbare Zusammenarbeit zwischen Theorie und Experiment erlaubt – auch wenn nicht gleich ein neuer Katalysator auf der Basis von Rechnungen allein zu erwarten ist.

Biophysikalische Chemie/Biophysik

◆ Chemie, Physik und Biologie gehen nach einer Phase der „splendid isolation“ wieder aufeinander zu. Dies ist umso wichtiger, als nun in der Postgenom-Ära die Forschung darauf abzielt, die Regulation der Genaktivität und die Funktion und Interaktion der Proteine und anderer Biomoleküle in einer Zelle zu verstehen. Das molekulare Verständnis der Lebensvorgänge rückt also immer

mehr in den Vordergrund, und entsprechend haben Biophysikalische Chemie und Biophysik in den letzten Jahrzehnten an Bedeutung gewonnen. Ihr Erfolg ist insbesondere auf die Fortschritte bei den physikalisch-chemischen Untersuchungsmethoden und der Entwicklung neuer theoretischer Ansätze zum Verständnis der Selbstorganisation und Funktion biologischer Materie zurückzuführen, die es heute erlauben, selbst komplexe biochemische Systeme hinsichtlich ihrer strukturellen und dynamischen Eigenschaften analysie-

ren zu können. Fortschritte in der Mikrostrukturtechnik (z. B. bei Biochips) lassen auch Kooperationen mit Ingenieuren und Elektrotechnikern immer wichtiger werden. Dieser Trendbericht kann nur einige ausgewählte Entwicklungen aufzeigen und leider nur einen kleinen Ausschnitt aus der Fülle neuer Ergebnisse der letzten Jahre präsentieren.

Rasterkraftmikroskopie: Von der Bildgebung zur Kraftmessung an einzelnen Biomolekülen

◆ Als bildgebende biophysikalische Untersuchungsmethode hat sich die Rasterkraftmikroskopie (AFM) weitgehend etabliert. Untersuchungen reichen von der lateralen Organisation von Biomembranen bis hin zum Studium der Adsorption von Biopolymeren auf Oberflächen.¹⁻⁴⁾ Biomineralisierung ist ein noch relativ junges Forschungsgebiet, das ebenfalls von der AFM profitiert. Kieselalgen (Diatomeae) sind ein eindrucksvolles Beispiel dafür, wie lebende Organismen in der zellulären oder extrazellulären Matrix Nanometer-große Bausteine abscheiden und zu makroskopischen Strukturen organisieren. Ihre Morphologie ist vermutlich auf speziesspezifische polykationische Peptide

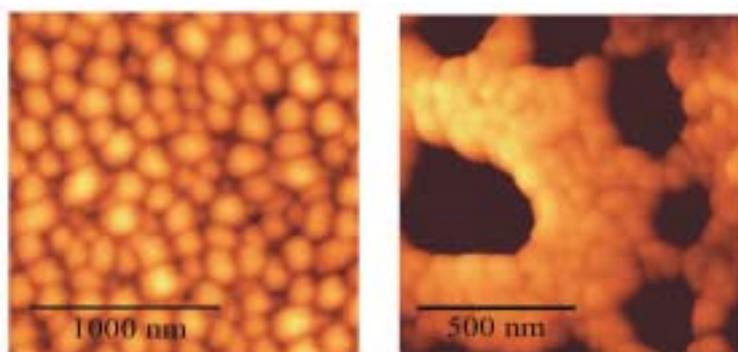


Abb. 1. AFM-Aufnahme eines biomimetisch hergestellten dünnen Quarzkristalls (links), wie er spontan an der Grenzschicht zwischen einer wässrigen Kieselsäure- und einer Tripropylentetramin-Lösung in CHCl_3 entsteht. Man erkennt die Nanostrukturierung der Oberfläche, die sich aus einzelnen, fusionierten Kügelchen (Größe ca. 200 nm) zusammensetzt, und die der äußeren Oberfläche der Kieselalge *Coscinodiscus granii* (rechts) mit ihrer granularen Struktur sehr ähnelt.⁵⁾

(Silaffine) zurückzuführen. Man kann die Biomineralisierung nachahmen und maßschneidern (Abbildung 1),⁵⁾ wodurch sich eine Reihe interessanter Anwendungsmöglichkeiten eröffnet, wie die Herstellung monodisperser Nanopartikel und kratzfester Beschichtungen aus Quarz (bei Raumtemperatur) oder die Herstellung photonischer Kristalle.

Nachdem die Technik der Rasterkraftmikroskopie anfänglich lediglich zum Abbilden von Oberflächen mit atomarer Auflösung entwickelt worden war, wurde sie auch bald als Instrument zur Manipulation von Molekülen verwendet, denn die mikroskopisch kleine Blattfeder eines Kraftmikroskops lässt sich als Piconewton-Kraftmessgerät verwenden, um die Kräfte, die die Struktur von Biomolekülen determinieren, direkt am einzelnen Molekül zu messen und daraus Aussagen über dessen Potentiallandschaft zu gewinnen.^{6,7)} Als ein erstes Modellsystem wurden die Abreißkräfte von Streptavidin/Biotin-Komplexen bestimmt (160 pN pro Bindungspaar).⁸⁾ Das Experiment demonstrierte zum ersten Mal, dass es möglich ist, Bindungskräfte zwischen einzelnen Ligand-Rezeptor-Molekülen zu messen. Wie der Vorgang der Bindungstrennung nun molekular abläuft, erkennt man aus der Durchführung begleitender Molekulardynamik-Computersimulations-Experimente.⁷⁾

In der Zwischenzeit ist die Methode auf eine Reihe weiterer Systeme und Problemstellungen angewandt worden, wie die Elastizität von Polysacchariden und die Entfaltung von Proteinen.^{6,7)} Man verspricht sich von der Untersuchung der erzwungenen Entfaltung von Proteinen Einblicke in den Prozess der Proteinfaltung selbst. Eine beeindruckende Studie ist die Entfaltung des Muskelproteins Titin (Abbildung 2).⁹⁾ Es zeigte sich, dass die Entfaltungskräfte von der Ziehgeschwindigkeit abhängen. Dies untersucht im Detail die dynamische Kraftspektroskopie, aus der sich dann auch Einzelheiten der Energie-landschaft des Proteins ableiten lassen. Hierbei müssen Computersimulation und Theorie helfen.^{7,10)}

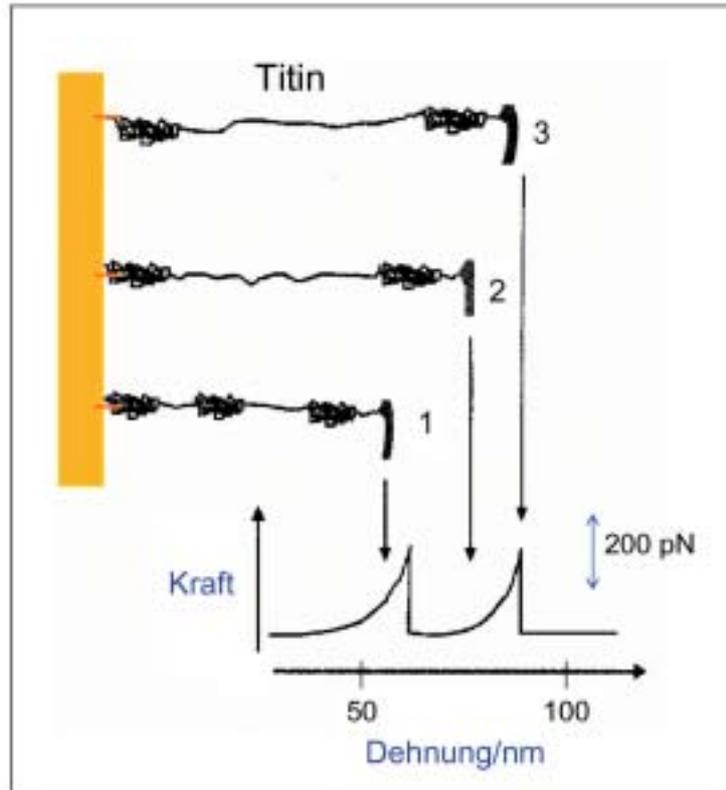


Abb. 2. Ein Abschnitt aus dem Titin des Herzmuskels, das aus acht Immunglobulin-Domänen aufgebaut ist, wurde auf einer Oberfläche immobilisiert und im Kraftmikroskop gedehnt. Die Kraft-Dehnungs-Kurve zeigt einen Peak, wenn die einzelnen 90 Aminosäuren großen Domänen entfalten. Der entfaltete Polypeptidstang wird so lange gerade gezogen, bis die Zugkraft einen Schwellenwert erreicht und eine weitere Domäne aufbricht. Der Anstieg der Kurven ist ein Maß für die entropisch bedingte Elastizität des entfalteten Proteins. Die Persistenzlänge ergibt sich zu etwa 0,4 nm.⁹⁾

In den letzten Jahren eröffnete sich damit eine neue Sichtweise biomolekularer Systeme: Neben die thermodynamische Ensemble-Beschreibung der Systeme im Gleichgewicht ist die Betrachtung der mechanischen Eigenschaften einzelner Moleküle getreten, deren Eigenschaften oft fern vom Gleichgewicht liegen.

Fluoreszenzmikroskopie: Visualisierung vom Nanometer bis in den Mikrometer-Bereich

◆ Die Zweiphotonen-laserinduzierte Fluoreszenzdetektion in einem konfokalen Mikroskop hat sich aufgrund der hohen Empfindlichkeit und Spezifität der Methode zu einer weiteren wichtigen Technik mit hohem Anwendungspotential entwickelt, und die Einzelmolekül-Fluoreszenzspektroskopie wird bereits heute zur Lösung vieler Probleme, ob in der Bioanalytik oder für Untersuchungen von

Struktur-Wirkungs-Beziehungen, eingesetzt.¹¹⁾ Abbildung 3 zeigt als Beispiel, wie sich an unilamellaren Vesikeln mit Fluorophoren die laterale Organisation und Phasensegregation von Membranen bis in den Mikrometerbereich hinein visualisieren lässt.¹²⁾ Mit der Fluoreszenzkorrelations-Spektroskopie können weiterhin Parameter von Transportprozessen, wie der laterale Diffusionskoeffizient der Komponenten, über einen weiten Zeitbereich verfolgt werden.¹³⁾

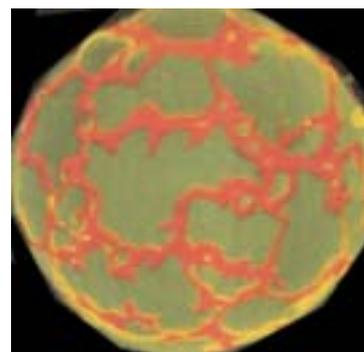
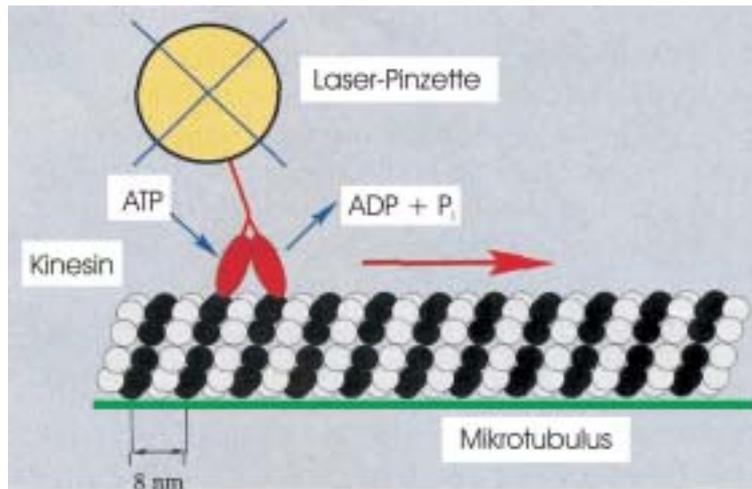


Abb. 3. Großes unilamellares Vesikel (35 µm Durchmesser) aus einer binären Lipidmischung (DPPC/DLPC) im Fluid/Gel-Phasenkoexistenzbereich. Es wurden zwei Fluorophore mit unterschiedlichen Verteilungskoeffizienten in der fluiden Phase und in der Gelphase der Lipide eingebaut.¹²⁾

Abb. 4.
Mit Kinesinmolekülen dekorierte Mikrokügelchen wandern entlang eines Mikrotubulus. Die Verschiebung der Kugel in einer „optischen Falle“ (Laserpinzette) erlaubt die Messung von Kräften im pN-Bereich. Mit dieser Art von Einzelmolekülspektroskopie konnte man zum ersten Mal die 8 nm langen Schritte einzelner Kinesinmoleküle entlang von Mikrotubuli beobachten.^{15,16)}



Molekulare Motoren – Einzelmolekülspektroskopie und Computermodellierung

◆ Jüngste Fortschritte auf dem Gebiet der Einzelmolekülspektroskopie und deren Simulation mit Hilfe hochleistungsfähiger Computer erlauben es nun auch, biologischen „Nanom Maschinen“ bei der Arbeit zuzusehen. Wie die Technik, so nutzt auch die Natur Motoren, z. B. Linearmotoren aus hebelartigen Antrieben, die auf μm -langen Polymerschienen lau-

fen und Nährstoffe in Zellen transportieren oder Muskelkraft erzeugen. Die Motorproteine Myosin und Kinesin sorgen für den Stofftransport und vermitteln Muskelbewegungen. Während Kinesine häufig als einzelne Dimere Lasten entlang von Mikrotubuli transportieren, sind Myosine in den Mikrofilamenten des Muskelgewebes zu Filamenten aggregiert. Die Motorproteine wandeln die aus der Hydrolyse von ATP gewonnene chemische Energie in einem isothermen stochastischen Prozess in mechanische Arbeit um.

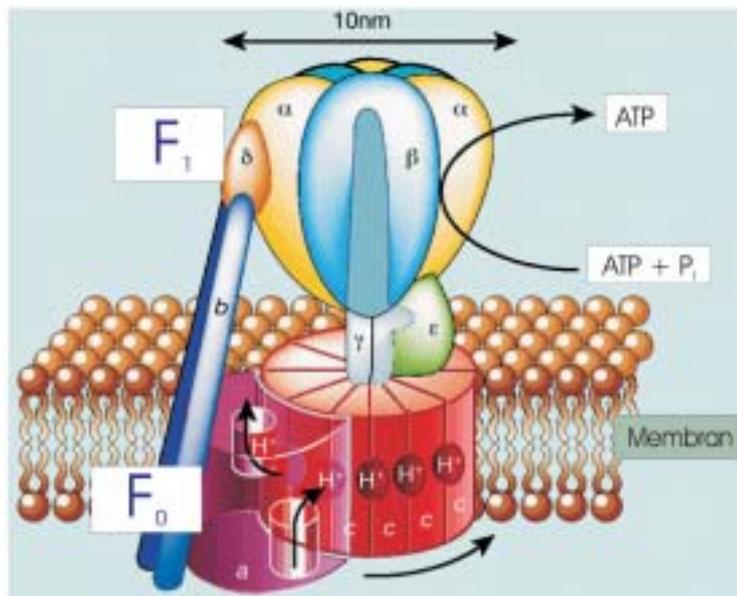


Abb. 5. Die F_0F_1 -ATPase besteht aus zwei gekoppelten Schrittmotoren (bzw. Generatoren für den umgekehrt ablaufenden Prozess): F_1 (mit Untereinheiten α, β) und der Transmembranmotor F_0 (mit Untereinheiten c). Ionentransport und ATP-Synthese sind mechanisch über Stator-Untereinheiten (a, b bzw. δ und die drei $\alpha\beta$ -Einheiten) gekoppelt. Während der ATP-Synthese wandern Protonen über die Membran und treiben den Rotor an, mit 120° -Schritten in der F_1 -Einheit. Yasuda et al.¹⁸⁾ vermuten, dass jeder 120° -Schritt aus zwei kleineren Einzelschritten von 90° und 30° besteht, die im Abstand von etwa 2 ms ablaufen.

Mit ausgeklügelten mechano-optischen Verfahren,^{14,15)} z. B. „optischen Laserpinzetten“, kann man die Kraft-erzeugung und Bewegung einzelner Motoren verfolgen und gewinnt daraus einen Einblick in die Umwandlung durch ATP zugeführter chemischer Energie in makroskopisch gerichtete Kräfte, beispielsweise nach dem Prinzip des Drehkreuzes oder der „Brownschen Ratsche“, einem Zahnkranz mit ein- oder ausschaltbarer Sperrklinke. Abbildung 4 zeigt schematisch ein typisches In-vitro-Einzelmolekülexperiment. Es werden immer raffiniertere Techniken entwickelt. Molekulare Kraftklemmen („force clamps“) ermöglichen es zum Beispiel, das Verhalten von Motorproteinen unter einer festen äußeren Kraft zu studieren und so neue Erkenntnisse über die mechano-chemische Kopplung zu gewinnen.¹⁷⁾

Selbst über die Arbeitsweise solcher komplexer Maschinen wie der ATP-Synthase (F_0F_1 -ATPase) weiß man heute schon einigermaßen Bescheid. Sie besteht aus den beiden Motoren F_0 und F_1 und wandelt bei der ATP-Synthese elektrochemische Energie über mechanische Energie in chemische Energie um (Abbildung 5). Die Rotation des F_1 -Kopfes konnte durch Andocken eines fluoreszierenden Aktinfilamentes beobachtet werden. Details der mechanischen Kopplung von F_0 - und F_1 -Einheit wurden kürzlich erarbeitet.^{18–20)}

„Hochgeschwindigkeits“-Methoden

◆ Da die Funktion biomolekularer Systeme wesentlich auch von deren Dynamik mitbestimmt wird, ist die Weiterentwicklung kinetischer Messmethoden mit immer besserer Zeitauflösung ein wichtiges Ziel biophysikalischer Arbeiten. Synchrotron-Röntgenbeugungsquellen ermöglichen, Strukturumwandlungen biomolekularer Systeme, wie die Faltung von Proteinen, auch in Lösung im Submillisekundenbereich zu untersuchen. Initiiert werden kann die Ent- oder Rückfaltung durch schnelle Variation der GuHCl-Konzentration, einen Temperatur- oder einen pH-

Sprung.^{21,22} Die Anwendung der Drucksprung-Relaxationstechnik zur Untersuchung biomolekularer Reaktionen hat auch an Bedeutung zugenommen.^{23,24}

Mit Hilfe der kinetischen FTIR-Spektroskopie gelingt es heute, selbst in den ns-Zeitbereich vorzudringen. So konnte durch Photodissoziation die Bindung von CO an die Häm-Gruppe des Myoglobins strukturell und kinetisch im Detail aufgeklärt werden.²⁵ Oberhalb der Glasübergangstemperatur des Proteins (180 K) kann der CO-Ligand nur mit Hilfe kollektiver Konformationsfluktuationen aus der Bindungstasche des Proteins entkommen.

Ras und Ras-ähnliche Proteine fungieren als molekulare Schalter und regulieren eine Vielzahl zellulärer Reaktionen, indem sie zwischen einer GTP-gebundenen aktiven und einer GDP-gebundenen inaktiven Konformation wechseln. Die intrinsischen Ein- und Ausschaltvorgänge sind langsam und bedürfen daher der regulatorischen Unterstützung durch Guaninnucleotid-Austauschfaktoren (GEF) und GTPase-aktivierende Proteine (GAP), die die Lebensdauer beider Zustände bestimmen. Mit der Step-scan-Differenz-FTIR-Spektroskopie ist es gelungen, einen molekularen Einblick in den Mechanismus und die Kinetik der GAP-katalysierten Hydrolyse zu bekommen.²⁶ Als photolabiler Trigger wurde Caged-GTP eingesetzt (Abbildung 6). Die Bindung von GAP führt zu einem verstärkten Transfer negativer Ladung vom γ - zum β -Phosphat. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist die Freisetzung von P_i , das in einem Zwischenzustand ans Protein (wahrscheinlich GAP) gebunden wird.

Dieses und weitere Beispiele^{27,28} zeigen, dass mit der kinetischen FTIR-Spektroskopie nicht nur einzelne Proteine, sondern auch Protein-Protein-Wechselwirkungen mit ns-Zeitauflösung atomar aufgelöst untersucht werden können. Die Systeme müssen keine intrinsischen Chromophore haben und können auch im nichtkristallinen Zustand untersucht werden. Die Methode ergänzt damit ideal die kinetische Synchrotron-

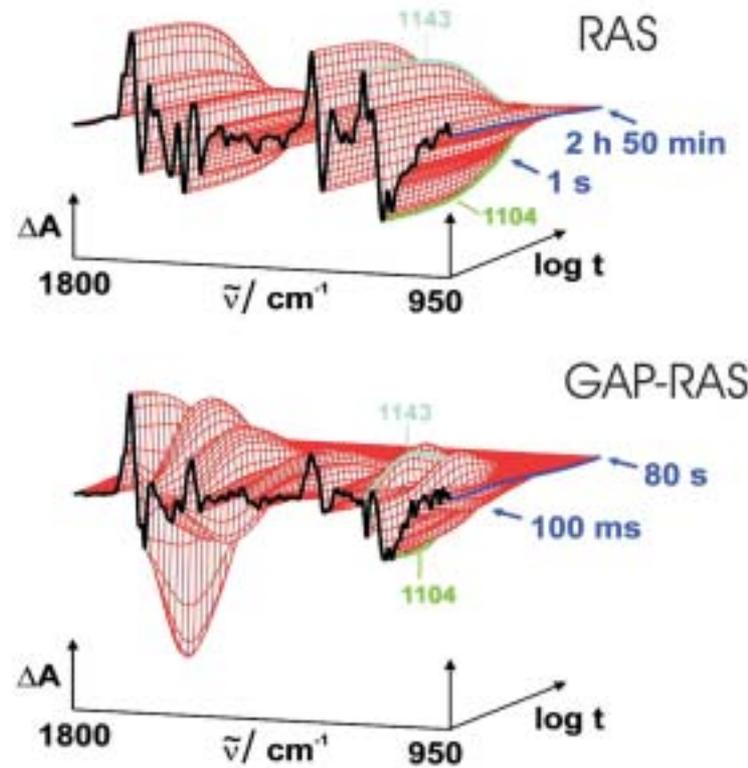


Abb. 6. IR-Absorptionsänderungen während der Reaktion von GTPase mit Ras und während der entsprechenden GAP-katalysierten Reaktion. Im ersten Fall (obere Kurve) können die Absorptionsänderungen mit einer einfachen exponentiellen Funktion bei 1143 cm^{-1} (GTP) und 1104 cm^{-1} (GDP) beschrieben werden. In der GAP-katalysierten Reaktion (untere Kurve) ist ein Intermediat bei 1143 cm^{-1} zu sehen.²⁶

Röntgen-Beugungsmethode an kristallinen biologischen Proben. Aber auch die Röntgenbeugung mit Synchrotronstrahlung wird unter künftigem Einschluss des freien Elektronenlasers weitere Fortschritte hinsichtlich Hochempfindlichkeit und Schnelligkeit bringen, die es erlauben werden, die Struktur kurzlebiger Zwischenzustände von Proteinen oder die Rolle der Proteindynamik bei enzymatischen Reaktionen aufzuklären.²⁹

Kürzlich ist es auch gelungen, die Rasterkraftmikroskopie für kineti-

sche Untersuchungen mit ms-Zeitauflösung weiterzuentwickeln.³⁰ Mit der Entwicklung kleiner Cantilever hoher Resonanzfrequenz und kleiner Federkonstanten sowie spezieller Detektionsmethoden konnten erstmals Bilder einer Myosinbewegung mit einer Zeitauflösung von 80 ms erhalten werden.³⁰ Ein lang ersehntes Ziel, dynamische Prozesse biologischer Systeme auf Nanometer-Ortsskala im direkten Raum visualisieren zu können, ist in greifbare Nähe gerückt. Die Wirkungsweise biomolekularer

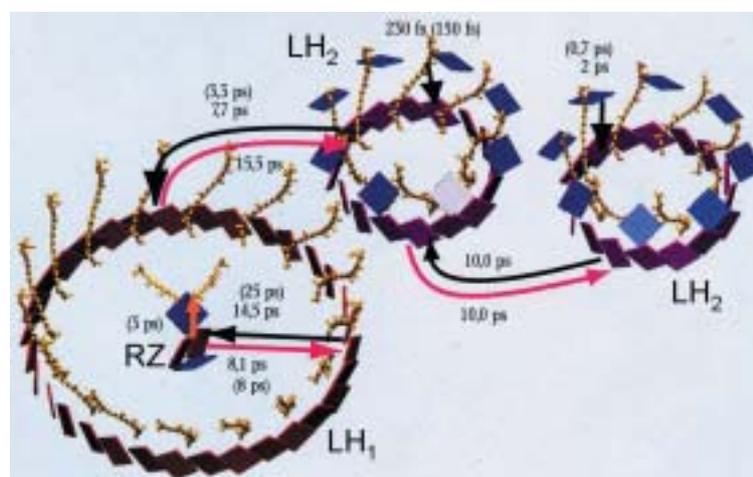


Abb. 7. Zeitlicher Verlauf der Energieübertragung zwischen den verschiedenen Chromophoren im Photosyntheseapparat, wie sie sich aus Rechnungen ergeben, schematische Darstellung. In Klammern sind experimentelle Ergebnisse angegeben.³²

Maschinen, wie der molekularer Bewegungsmotoren und die Wirkung von Chaperonen bei der Proteinfaltung, werden mit dieser Methode im Detail erforscht werden können. In einem ersten kinetischen Experiment ist es der Gruppe Hansma gelungen, in Echtzeit die Bindung des Chaperons GroEs an GroEl, die als Hilfsproteine bei der Proteinfaltung fungieren, im AFM zu verfolgen. Für die Lebensdauer des GroEs-GroEl-Faltungskäfigs erhielten sie einen Wert von etwa 5 s.³¹⁾

Funktion der Photosynthese – Erfolg durch Wechselspiel von Experiment und Theorie

◆ Molekulardynamische Simulationen von Biomolekülen, oft ergänzt durch quantenchemische Rechnungen, halten heute oftmals schon Schritt mit den raschen Entwicklungen in der Strukturbiologie und spielen daher zunehmend eine wichtige Rolle als Partner des Experiments.^{32–38)} Ein Paradebeispiel ist der Apparat, mit dem Purpurbakterien das Sonnenlicht nutzen. Im Lichtsammelapparat wird die absorbierte Lichtenergie in 100 ps mit einer Quantenausbeute von 95 % in elek-

trische Energie umgewandelt. Heute sind die Strukturen aller Komponenten des Lichtsammelapparates von Purpurbakterien in atomarer Auflösung bekannt: Nur vier Bakteriochlorophyllmoleküle sind in einem Reaktionszentrum vorhanden. Außerhalb des Reaktionszentrums sind sie mit Carotinoiden in den Lichtsammelkomplexen LH₁ und LH₂ organisiert. Neuartige experimentelle Methoden, die bei der Untersuchung des Photosyntheseapparates mit einer Rolle spielen, sind die Hole-burning-Spektroskopie, die zeitaufgelöste optische Spektroskopie im fs-Zeitbereich sowie die Einzelmolekülspektroskopie. Die angewendeten theoretischen Methoden reichen von der Molekulardynamik, der Quantenchemie, der Theorie stark korrelierter Elektronensysteme bis hin zur stochastischen Quantenmechanik. Die Kombination der verschiedenen experimentellen und theoretischen Verfahren führte zu einem molekularen Verständnis der Abläufe im Photosyntheseapparat (Abbildung 7).³²⁾

Biofunktionelle Systeme auf Festkörpern und Nanobiotechnologie

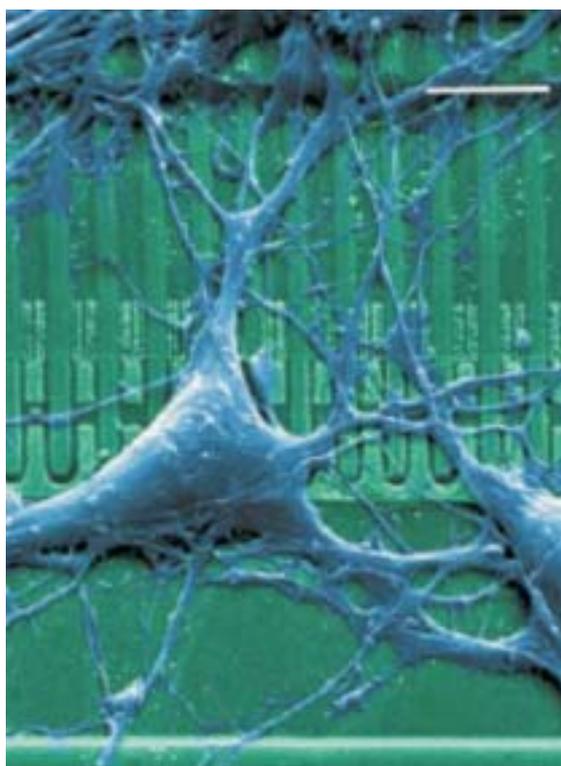
◆ Ein viel versprechendes Gebiet mit großem Anwendungspotential ist der Aufbau biologischer Funktionssysteme auf Festkörpermatrices.³⁹⁾ Das Gebiet eröffnet eine Reihe von Anwendungen, die z. T. auch noch in der Zukunft liegen: Biosensoren auf miniaturisierten Halbleiterchips (z. B. zum raschen Nachweis spezifischer Antikörper nach einer Infektion im Blut), Imitate zur Steuerung des Wachstums oder der Neubildung von Gewebe, die Immobilisierung von Zellen und deren Einsatz als Monitore zum empfindlichen Nachweis schädigender Substanzen („Living Chips“), oder auch Mikrorobotersysteme (z. B. als Ersatz für kranke Organe). DNA- und Protein-Biochips werden eine entscheidende Rolle bei der Funktionsanalyse der in Genomsequenzierungsprojekten identifizierten Gene, der Diagnostik genetischer Erkrankungen, bei der Findung und Entwicklung von Wirkstoffen, insbesondere Arzneimitteln, der Optimierung

von Pestiziden, der Qualitätskontrolle von Lebensmitteln und der Umwelttechnik spielen.^{40,41)} Voraussetzung für ihr Design ist ein molekulares Verständnis der Selbstorganisation biologischer Materialien auf Festkörperoberflächen. Hier sind wieder Biophysikalische Chemie und Biophysik gefragt, geeignete Methoden, wie Neutronen- und Röntgenreflektivitäts-Messungen, optische Nahfeldmikroskopie und Rastersondenmikroskopie inklusive Kraftmessungen, einzubringen. Wir können nur zwei Beispiele kurz ansprechen.

Eine herausragende Strategie zum Aufbau komplexer biologischer Funktionssysteme auf Halbleiterelementen erarbeiteten Fromherz et al.^{42–44)} Computer funktionieren elektrisch, Hirne auch. Warum sollte es nicht gelingen, beide Systeme auf der Ebene ihrer mikroskopischen Bauelemente zu verbinden? Wenn man das „Interfacing“ von Halbleiterchips und Zellstrukturen beherrscht, könnte man beginnen, einfache hybride Netzwerke aus Nervenzellen und Mikroelektronik-Devices aufzubauen und über so phantastische Projekte wie bioelektronische Neurocomputer und mikroelektronische Neuroprothesen nachdenken. Braun et al.⁴²⁾ berichten über die elektrische Kopplung und Stimulation von Nervenzellen mit Hilfe von Silicium-Halbleiterchips (Abbildung 8). In der Zukunft wird das Augenmerk auf die Optimierung dieser Kopplung zu richten sein. Hier werden dann zwei Basistechnologien unserer Zeit, Gentechnik und Halbleitertechnik, zu verbinden sein.

Die Verwendung von DNA in der molekularen Elektronik wird aufgrund der Möglichkeiten der Selbstorganisation und der molekularen Erkennung schon längere Zeit diskutiert. Das Ziel ist hierbei, durch Modifikation der DNA ihre elektronischen Eigenschaften zu variieren und sie dann als Baustein in der Nanoelektronik einzusetzen. Rakitin et al. entdeckten, dass durch Ersatz der Iminoprotonen der Basenpaare durch Metallionen die elektronischen Eigenschaften der DNA drastisch variiert werden können. Es gelang ihnen erstmals, an 15 µm langen M(Zn²⁺)-λ-

Abb. 8.
„Neurochip“: Raster-
elektronenmikro-
skopisches Bild
einer Nervenzelle
aus Rattenhirn auf
einem Siliciumchip,
dessen Oberfläche
aus SiO₂ besteht. In
der Mitte sind die
Gate-Strukturen
einer Kette offener
Feldeffekt-Transis-
toren erkennbar
(Skalierungsbalken:
10 µm).⁴³⁾



DNA-Stücken metallähnliche Leitfähigkeit nachzuweisen.⁴⁵⁾

Ein junges, sich rasch entwickelndes Forschungsgebiet liegt im Grenzbereich zwischen Biotechnologie, Nanotechnologie und Materialforschung: die Funktionalisierung anorganischer Nanopartikel mit biologischen Komponenten. Da Nanoteilchen und Biomoleküle von ähnlicher Dimension sind, dürfte dieser Ansatz zu einer weiteren Etablierung eines neuen Forschungsgebietes beitragen, das deskriptiv als biomolekulare Nanotechnologie bezeichnet werden kann, und in dem auch die Biophysikalische Chemie ihren Beitrag leistet. Die Forschungsarbeiten haben ein großes Potential für die Herstellung neuartiger Materialien, die z. B. in Sensorik, Signaltransduktion, Katalyse oder als biokompatible Werkstoffe einsetzbar sein sollten. Einen sehr schönen Überblick über den derzeitigen Kenntnisstand bieten die Übersichtsartikel von Niemeyer.⁴⁶⁾

Ausblick

◆ „What is life?“, so lautet der Titel eines berühmten Buches von Erwin Schrödinger aus dem Jahre 1944. Es war ein erster Versuch, einige der Wunder der Biologie im Rahmen der Gesetze der Physik, insbesondere der Statistischen Mechanik, zu verstehen. Mit faszinierenden neuen physikalisch-chemischen Techniken und neuen theoretischen Ansätzen sowie mit Hilfe immer effektiver werdender Computersimulationsmethoden rücken wir heute dem Ziel näher, immer mehr biologische Teilsysteme quantitativ auf molekularer Ebene verstehen zu können. Dies setzt jedoch die transdisziplinäre Zusammenarbeit der Biophysikalischen Chemiker und Biophysiker mit Molekularbiologen, Biochemikern, Bioorganikern, vermehrt aber auch mit Ingenieuren voraus. Dieser Trend hat schon eingesetzt, insbesondere in den USA. Zweifelsfrei, das lässt sich heute schon sagen, wird die Nanotechnologie auch im Bereich der Biowissenschaften zu den Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts gehören. „There is plenty of room at the

bottom“, sagte bereits vor mehr als 40 Jahren der Physik-Nobelpreisträger Richard Feynman.

Roland Winter
Physikalische Chemie/
Biophysikalische Chemie
Universität Dortmund
winter@steak.chemie.uni-
dortmund.de

- 1) H. Müller, H.-J. Butt, E. Bamberg, *J. Phys. Chem. B* 2000, 104, 4552.
- 2) H. Müller, H.-J. Butt, E. Bamberg, *Langmuir* 2000, 16, 9568.
- 3) A. Hauser, P. Garidel, G. Förster, A. Blume, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2000, 2, 4554.
- 4) A. Janshoff, M. Neitzert, Y. Oberdörfer, H. Fuchs, *Angew. Chem.* 2000, 112, 3346.
- 5) F. Noll, M. Sumper, N. Hampp, *Nano Letters, im Druck.*
- 6) A. Engel, H. E. Gaub, D. J. Müller, *Current Biology* 1999, 9, R133.
- 7) M. Rief, H. Grubmüller, *Phys. Blätter* 2001, 75, 55.
- 8) E.-L. Florin, V. T. Moy, H. E. Gaub, *Science* 1994, 264, 415.
- 9) M. Rief, M. Gautel, F. Oesterhelt, J. M. Fernandez, H. E. Gaub, *Science* 1997, 276, 1109; siehe auch M. Rademacher, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 1999, 47, 391.
- 10) G. Hummer, A. Szabo, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98, 3658.
- 11) C. Seidel, R. Kühnemuth, *Nachr. Chem.* 2000, 49, 346.
- 12) G. W. Feigenson, J. T. Buboltz, *Biophys. J.* 2001, 80, 2775.
- 13) J. Korlach, P. Schuille, W. W. Webb, G. W. Feigenson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, 8461.
- 14) A. D. Mehta, M. Rief, J. A. Spudich, D. A. Smith, R. M. Simmons, *Science* 1999, 283, 1689.
- 15) E. Frey, *Phys. Bl.* 2000, 57, 63.
- 16) K. Svoboda, C. F. Schmidt, B. J. Schnapp, S. M. Block, *Nature* 1993, 365, 721.
- 17) K. Visscher, M. J. Schnitzer, S. M. Block, *Nature* 1999, 400, 184.
- 18) R. Yasuda, H. Noji, K. Kinosita, M. Yoshida, *Cell* 1998, 93, 1117.
- 19) W. Junge, O. Pänke, D. A. Cherepanov, K. Gumbiowski, M. Müller, S. Engelbrecht, *FEBS Lett.* 2001, 504, 152.
- 20) M. J. Schnitzer, *Nature* 2001, 410, 878.
- 21) K. Yamamoto, Y. Mizutani, T. Kitagawa, *Biophys. J.* 2000, 79, 485.
- 22) L. Pollack, M. W. Tate, N. C. Darton, J. B. Knight, S. M. Gruner, W. A. Eaton, R. H. Austin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, 10115.
- 23) J. Woenckhaus, R. Köhling, P. Thiyagarajan, K. Littrell, S. Seifert, C. A. Royer, R. Winter, *Biophys. J.* 2001, 80, 1518.
- 24) G. Pappenberger, C. Saudan, M. Becker, A. E. Merbach, T. Kiefhaber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, 97, 17.
- 25) A. Ostermann, R. Waschipyk, F. G. Parak, G. U. Nienhaus, *Nature* 2000, 404, 205.
- 26) C. Allin, M. R. Ahmadian, A. Wittinghofer, K. Gerwert, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98, 7754.
- 27) E. Kauffmann, N. C. Darnton, R. H. Austin, C. Batt, K. Gerwert, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98, 6646.
- 28) E. Kauffmann, N. C. Darnton, R. H. Austin, C. Batt, K. Gerwert, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98, 6646.
- 29) J. Miao, K. O. Hodgson, D. Sayre, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98, 6641.
- 30) T. Ando, N. Kodera, E. Takai, D. Maruyama, K. Saito, A. Toda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98, 12468.
- 31) M. B. Viani, L. I. Pietrasanta, J. B. Thompson, A. Chand, I. C. Gebeshuber, J. H. Kindt, M. Richter, H. G. Hansma, P. K. Hansma, *Nature Struct. Biol.* 2000, 7, 644.
- 32) T. Ritz, K. Schulten, *Phys. Bl.* 2001, 75, 49.
- 33) M. T. Hyvönen, K. Öörni, P. T. Kovanen, M. Ala-Korpela, *Biophys. J.* 2001, 80, 565.
- 34) L. Saiz, M. L. Klein, *Biophys. J.* 2001, 81, 204.
- 35) M. Tarek, D. J. Tobias, *Biophys. J.* 2000, 79, 3244.
- 36) D. E. Elmore, D. A. Dougherty, *Biophys. J.* 2001, 81, 1345.
- 37) S. W. Chiu, E. Jakobsson, H. L. Scott, J. Chem. Phys. 2001, 114, 5435.
- 38) V. M. Dadarlat, C. B. Post, *J. Phys. Chem. B* 2001, 105, 715.
- 39) E. Sackmann, *Phys. Bl.* 2001, 75, 33.
- 40) S. Nock, P. Wagner, *Chem. unserer Zeit* 2000, 34, 348.
- 41) S. Lorkowski, G. Lorkowski, P. Cullen, *Chem. unserer Zeit* 2000, 34, 356.
- 42) D. Braun, P. Fromherz, *Phys. Rev. Lett.* 2001, 86, 2905.
- 43) P. Fromherz, *Phys. Bl.* 2001, 75, 43.
- 44) G. Zeck, P. Fromherz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98, 10457.
- 45) A. Rakin, P. Aich, C. Papadopoulos, Y. Kobzar, A. S. Vedenev, J. S. Lee, J. M. Xu, *Phys. Rev. Lett.* 2001, 86, 3670.
- 46) C. M. Niemeyer, *Nachr. Chem.* 2000, 48, 1466; C. M. Niemeyer, *Angew. Chem.* 2001, 113, 4254.