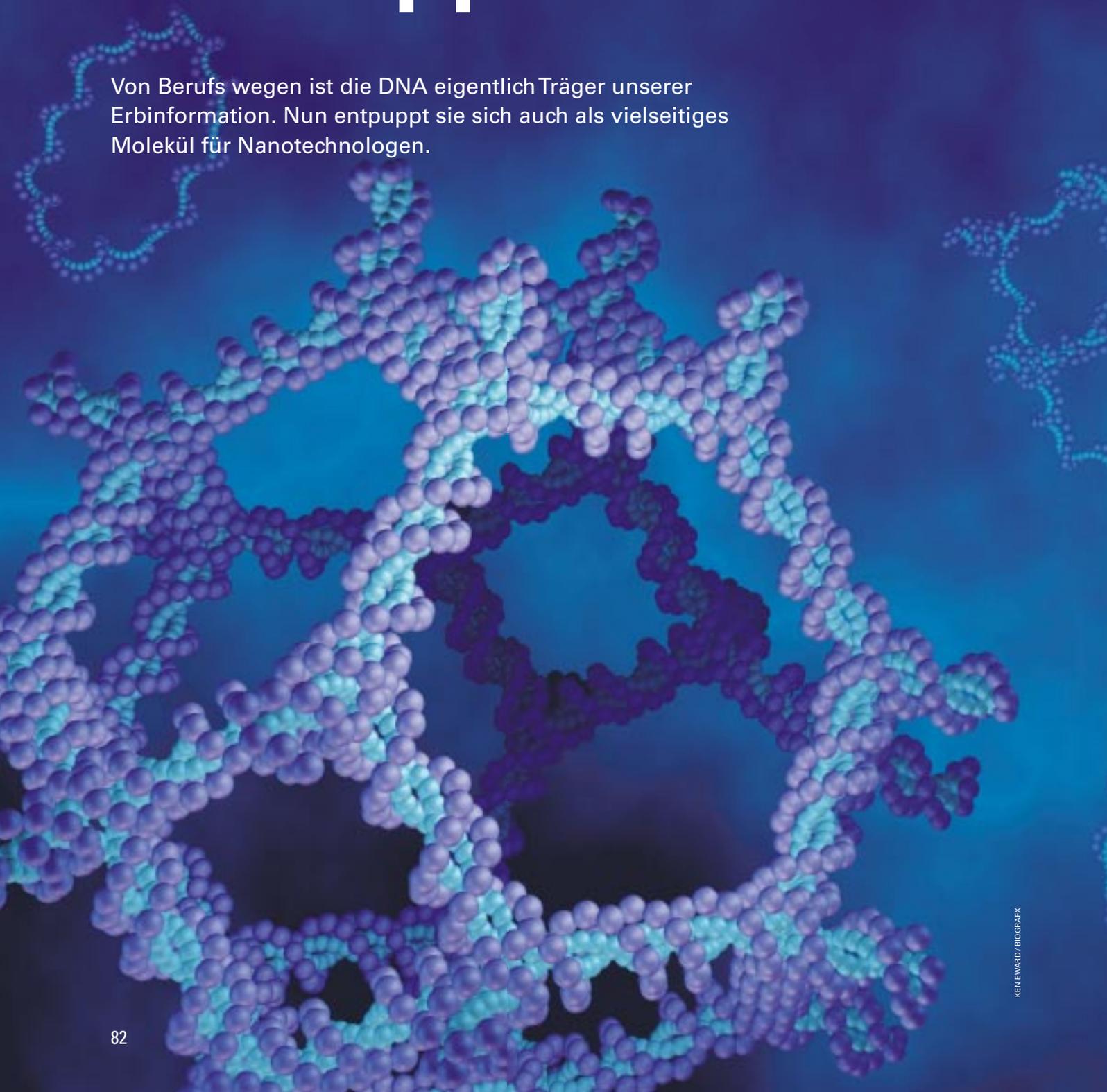


Karriere für die Doppelhelix

Von Berufs wegen ist die DNA eigentlich Träger unserer Erbinformation. Nun entpuppt sie sich auch als vielseitiges Molekül für Nanotechnologen.



Von Nadrain C. Seeman

Nur wenige Forscher haben die Welt so nachhaltig geprägt wie James D. Watson und Francis H. Crick. Als sie 1953 die Doppelhelixstruktur der Erbsubstanz DNA erkannten, legten sie den Grundstein für die moderne Molekularbiologie. Mit einem Mal waren Genetik, Biologie und Chemie miteinander aufs Engste verwoben. Heute ergründen Tausende von Forschern die schier unbegrenzten Möglichkeiten, mit denen Gene, verschlüsselt im DNA-Alphabet aus gerade mal vier verschiedenen molekularen Buchstaben, die Entwicklung und Funktionsweise von Organismen steuern.

Doch im Windschatten der Erforschung von Krankheitsursachen oder der gentechnischen Produktion von Wirkstoffen bahnt sich eine neue Hochzeit an. So bewies Leonard M. Adleman von der Universität von Südkalifornien schon 1994, dass DNA auch zur Datenverarbeitung taugt (Spektrum der Wissenschaft 11/1998, S. 70). Mittlerweile erfinden Biotechnologen die Doppelhelix gleichsam neu, sodass sie Eigenschaften erhält, die von der Natur niemals vorgeesehen waren.

Zum Beispiel können wir heute aus den vier Grundbausteinen mit den kennzeichnenden Basen Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin regelmäßige »Kristall«-Gitter konstruieren. Eine mögliche Anwendung: Große Biomoleküle, die bei einer Krankheit eine Schlüsselrolle spielen, lassen sich darin einschließen und somit fixieren. Röntgenkristallografen haben es dann leichter, die räumliche

Struktur zu bestimmen. Ist die einmal bekannt, lassen sich zum Beispiel maßgeschneiderte Wirkstoffe gegen diese Moleküle einsetzen. Solche DNA-Gitter könnten aber auch das Gerüst für nanoelektronische Komponenten abgeben oder die molekulare Architektur neuer Werkstoffe präzise vorgeben; selbst Nanomaschinen sind damit realisierbar.

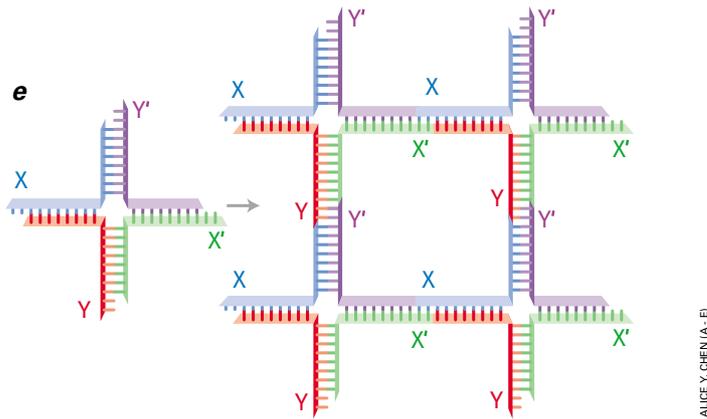
Wer seine Arbeit mit dem Präfix »Nano« schmückt, spricht von einer Welt, deren Dimension in milliardstel Metern gemessen wird. Eine typische Bindung zwischen zwei Atomen ist etwa 0,15 Nanometer lang, der Durchmesser der DNA-Helix beträgt »schon« etwa zwei Nanometer. Die Steighöhe einer vollen Umdrehung der Schraube liegt bei 3,5 Nanometern. Jede Windung der DNA-Wendeltreppe umfasst rund zehn Stufen, sprich Basenpaare (siehe Bild im Kasten S. 85).

Schon ein kurzes Stück Erbsubstanz kann hochspezifisch mit anderen Stoffen interagieren, einschließlich seinesgleichen. Gentechnologen nutzen schon seit vielen Jahren die Eigenschaft eines einzelnen DNA-Strangs, sich mit einem komplementären Gegenüber zu vereinen – die Base Adenin paart sich mit Thymin und Cytosin mit Guanin. Wenn die Fachleute zum Beispiel ein Gen in eine »Genfahre« einbauen, sorgen sie dafür, dass die zu verbindenden Stränge *sticky ends* (klebrige Enden) haben. Das sind ungepaarte Basen eines Helixstrangs, die über den anderen hinausragen und nun nach einem passenden Gegenstück als Partner suchen. Eine andere Anwendung der »Paarungsneigung«: Um eine Gensequenz in einem Molekülgemisch zu suchen, angelt man danach mit einzel-

Künstliche DNA bildet komplizierte Strukturen, wenn ihre Basensequenzen zur Paarung mit passenden Partnern ausgelegt wurden. Hier hat sich ein angeschnittenes Oktaeder gebildet, seine Kanten sind etwa zwanzig Nanometer lang. Aus jeder Ecke ragt ein kurzes Stück DNA heraus, mit denen derartige Gebilde zu einem dreidimensionalen Gerüst verbunden werden können.

IN KÜRZE

- ▶ **DNA ist ein ideales Molekül** zum Aufbau von Strukturen im Nanometerbereich. Ihre Stränge können so programmiert werden, dass sie sich von alleine zu komplexen Strukturen ordnen, bevorzugt in Form von Doppelhelices.
- ▶ **DNA-Gerüste** sollen interessante Moleküle fixieren, um sie kristallografisch zu untersuchen. Sie könnten auch elektronische Bauelemente in Molekülgröße aufnehmen oder zum Aufbau von Werkstoffen mit präzisen molekularen Konfigurationen genutzt werden.
- ▶ **DNA-Maschinen im Nanobereich** funktionieren, indem ein Teil ihrer Struktur von einer räumlichen Gestalt (Konformation) zu einer anderen wechselt. Diese Bewegung lässt sich chemisch oder mit speziellen DNA-Strängen kontrollieren.



ALICE Y. CHEN (A-E)

Das Arsenal der DNA-Nanotechnologen umfasst so genannte *sticky ends* (klebrige Enden, a), um Module zu verknüpfen. Ein zweiter essenzieller Baustein ist verzweigte DNA (b), in der mindestens drei oder mehr Helices an einer Art Kreuzungspunkt vereint sind. Normalerweise kann dieser Punkt wandern (c), doch in der hier dargestellten Variante ist er fixiert (d). Mehrere solcher Module lassen sich zu Gittern kombinieren (e).

raussetzung photonischer Kristalle, Werkstoffe, die Licht manipulierbar machen wie Halbleiter den elektrischen Strom (Spektrum der Wissenschaft 4/2002, S. 66).

Ein weiteres Ziel nannte ich bereits: die DNA als Gitterwerk zu nutzen, um darin andere Moleküle einzufangen, insbesondere solche, die von sich aus keine regelmäßigen Kristallstrukturen ausbilden. Dazu gehören vor allem Proteine. Dann könnten wir Kristallografen ihre dreidimensionalen Strukturen aufklären – das entscheidende Verfahren bei der computergestützten Entwicklung von Arzneistoffen, die genau auf spezifische Teile des Zielmoleküls passen müssen.

Warum ist DNA für solche Zwecke überhaupt geeignet? Hauptsächlich wohl, weil die Stränge auf genau vorher-sagbare und damit programmierbare Weise miteinander wechselwirken. Ein *sticky end* koppelt nur an ein passendes Gegenüber. Andererseits kann es bei einer Länge von n Basen aus $4n$ verschie-

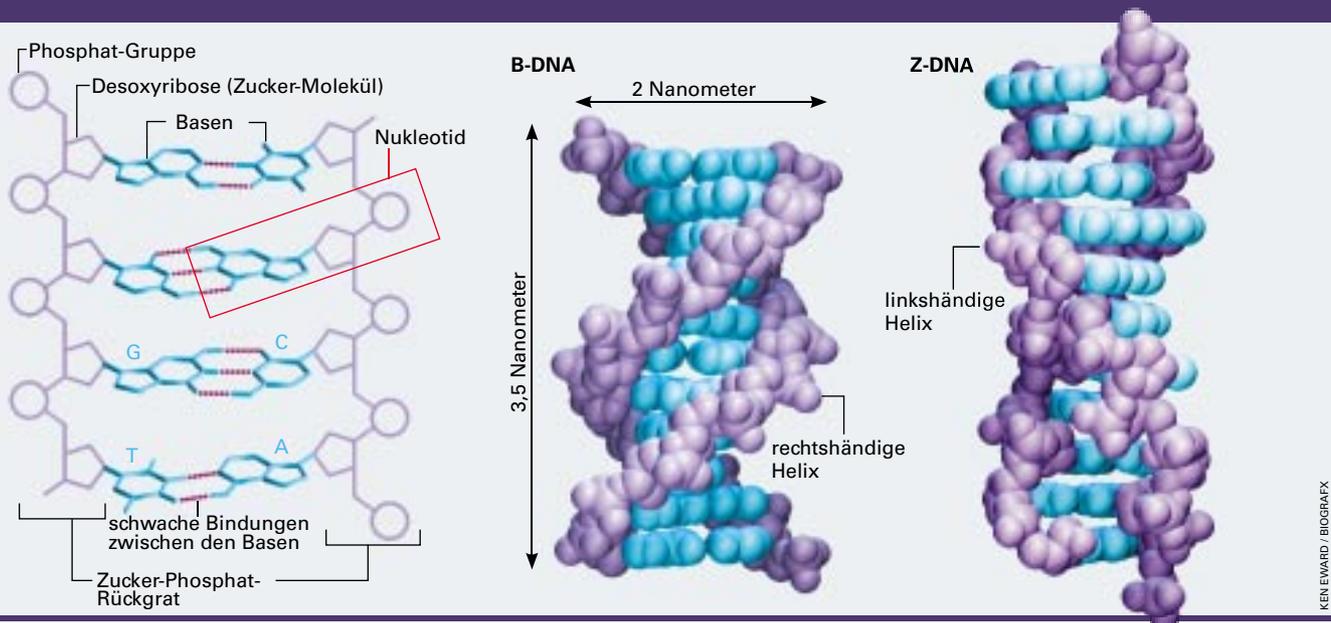
denen Sequenzen bestehen. Diese enorme Variationsbreite erlaubt die Synthese von ungewöhnlichen Molekülen aus einer Vielzahl verschiedener Stränge, die höchst spezifisch miteinander verbunden sind. Zudem wissen wir, dass zwei aneinander haftende Strangenden die klassische Doppelhelixstruktur von DNA bilden, und die ist relativ steif.

Griff in den Werkzeugkasten der Biotechnologie

Kurzum: Wir wissen nicht nur, welche Stränge sich mit welchen verbinden werden, sondern kennen auch die Form der verbundenen Segmente im Detail. Solch spezifische Information besitzen wir leider nicht für Proteine einschließlich der Antikörper, weiteren Kandidaten für die Nanotechnik. Auch diese Stoffgruppe hat eine riesige Variationsbreite. Doch herauszufinden, welche Form ein Protein annehmen wird oder wie es sich mit einem Antikörper verbindet, ist äußerst mühsam.

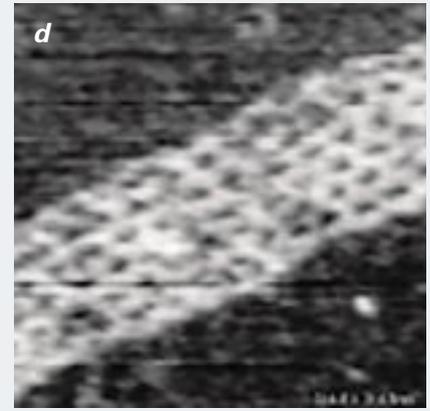
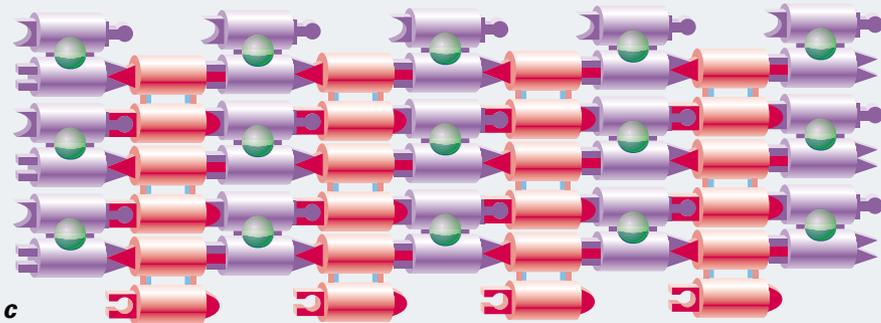
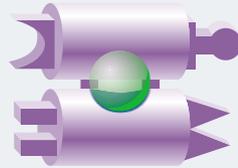
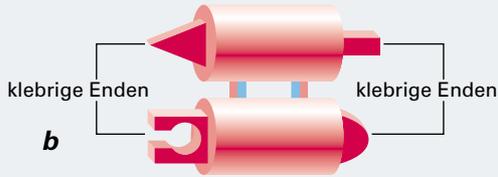
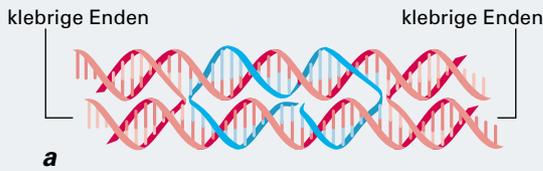
Ein weiterer Grund, mit DNA zu arbeiten, ist ihre einfache Synthese und ihre Konstruktion, die sich mit biotechnologischen Werkzeugen beliebig manipulieren lässt. So können wir das Molekül mit so genannten Restriktionsenzymen an bestimmten Stellen aufschneiden und mit anderen Biokatalysatoren namens Ligasen wieder fest verknüpfen. Diese Werkzeuge erlauben neben konventioneller DNA auch exotische Derivate herzustellen. Bei denen sind dann zum Beispiel andere Basen als die vier üblichen eingebaut oder am DNA-Rückgrat hängen ungewöhnliche chemische Gruppen. Einige Mediziner sehen in solchen Derivaten neue Hoffnungsträger für die Therapie.

Nach diesem kurzen Zwischenstopp möchte ich ein paar Jahre überspringen. Einige grundlegende Verfahren standen bereit, doch würde es funktionieren, damit wirklich DNA-Gitter zu bauen? Gemeinsam mit Junghuei Chen, jetzt an der Universität von Delaware, unter-



KEN EDWARD / BIOGRAPH

Steife Gitter



ALICE Y. CHEN; FOTOS: NADRIAN C. SEEMAN

Zweidimensionale Kristalle lassen sich aus starren DNA-Blöcken aufbauen (a und b): Doppel-Crossover-Einheiten (DX) und Doppel-Crossover-plus-Abzweig (DX+J; das »J« steht für *junction*). Jeweils vier unterschiedliche klebrige Enden dienen zur Verknüpfung. Der grüne Strang der (DX+J)-

Einheit ragt aus der Ebene heraus. Jeder Block misst etwa 4 mal 16 Nanometer. Aus Gründen der Einfachheit sind beide Typen schematisch dargestellt, die geometrischen Gebilde jeweils am Ende repräsentieren die klebrigen Enden. In Lösung haften diese aneinander und die Einheiten

bilden ein zweidimensionales Muster (c). DNA, die aus den (DX+J)-Einheiten herausragt, sieht das Kraftfeldmikroskop als helle Streifen jeweils im Abstand von 32 Nanometern (d). Auch DNA-Parallelogramme lassen sich in zweidimensionalen Mustern anordnen (e und f).

▷ suchte ich die Machbarkeit einer DNA-Nanotechnik anhand der einfachsten Gittergrundstruktur – eines Kubus. Wir synthetisierten 1991 einen aus DNA-»Stäben« aufgebauten Würfel (siehe Bild S. 88). Jede Kante bestand aus einer Doppelhelix, die Ecken waren Verknüpfungspunkte mit jeweils drei Strängen und jede der Ecken war mit drei anderen verbunden. Gentechniker hatten bereits viele lineare DNA-Gebilde hergestellt, aber dies war das bislang komplexeste. Die einzelnen Stücke wurden so synthetisiert, dass sie zueinander passten. Die freien Enden haben wir mittels Ligasen verknüpft: So entstanden sechs Schlaufen, eine für jede Würfelseite. Die Helixstruktur hat den angenehmen Nebeneffekt, dass der Strang einer Schlaufe sich auch teilweise um die flankierenden win-

det. Selbst wenn sich alle Basenpaare lösen würden, wäre der Würfel nicht auseinander zu ziehen.

Yuwen Zhang, jetzt bei Baxter Healthcare, baute mit mir eine weitere Struktur auf, ein angeschnittenes Oktaeder (siehe Bild S. 82). Es ähnelt einem Würfel, ist aber etwas komplizierter. Obwohl dreiarmlige Verknüpfungspunkte genügt hätten, verwendeten wir einen Arm an jeder Ecke mehr, um später mehrere solcher Oktaeder zu einer größeren Struktur zu verbinden. Doch unser Fertigungsverfahren erwies sich als viel zu aufwändig – nach wenigen gelungenen »Kunstwerken« gaben wir auf.

Hinzu kam, dass sich unsere Polyeder in den Experimenten keineswegs völlig starr verhielten. DNA ist zwar ein steifes Molekül, und ein nur zwei oder

drei Windungen großes Stück (das war die Länge der Kanten des Gebildes) wackelt kaum um seine zentrale Achse, doch die Winkel an den Ecken erwiesen sich als recht variabel. Es wirkte ein bisschen, als hätten wir Zahnstocher in Marshmallows gesteckt, um sie zu verbinden. Für irgendetwas mag eine solche Struktur eines Tages sicher gut sein, als Grundgerüst etwa eines neuen Werkstoffs taugt sie aber nicht.

Wie ließ sich dieses Problem lösen? Meine Gruppe untersuchte ein weiteres Verzweigungsmuster in biologischen Rekombinationssystemen, das so genannte DNA-Doppel-Crossover-Molekül (DX). Wie der Name andeutet, besteht es aus zwei Doppelhelices, deren nebeneinander liegende Stränge einander an zwei Stellen überkreuzen und sie so miteinander

der verknüpfen (siehe Bild im Kasten links). DX erwies sich bereits als starr. Mit einem zusätzlichen kleinen Doppelhelixbereich – fachlich: DX+J (für *junction*) – war es noch steifer. Dieser J-Bereich, eine Art verdrehte seitliche Haarnadelschleife in einem Strang, erzeugte einen Buckel auf dem DX-Molekül, der sich als Markierung eignet, sozusagen die nanotechnologische Entsprechung eines Farbleckses.

Ein Barcode aus DNA

In Zusammenarbeit mit Erik Winfree vom California Institute of Technology in Pasadena kombinierten meine Mitarbeiter Furong Liu und Lisa A. Wenzler an der Universität New York beide Varianten. Mittels *sticky ends* ließen diese sich wie Bausteine zu zweidimensionalen Kristallen definiert kombinieren (siehe Kasten links). Und kürzlich verwendete John H. Reifs Gruppe an der Duke University zwei vergleichbare DNA-Bausteine, um damit die Zahlen »0« und »1« zu repräsentieren und einen regelrechten »DNA-Barcode« zu erzeugen. Er verwendete dazu einen so genannten Input-DNA-Strang, dessen Sequenz das Muster »01101« kodierte. Die zugegebenen Bausteine – Einsen und Nullen – fügten sich von alleine an dessen entsprechenden Abschnitten zusammen. Dann lagerten sich viele solcher fünfteiligen Sequenzen parallel aneinander, sodass ein Muster aus etwa 15 Nanometer breiten Streifen entstand. Untersucht man sie mit einem Kraftmikroskop, liest man dabei umgekehrt auch die im Input-DNA-Strang kodierten Daten aus. Dieses visuelle Verfahren könnte DNA-basiertes Rechnen erheblich beschleunigen.

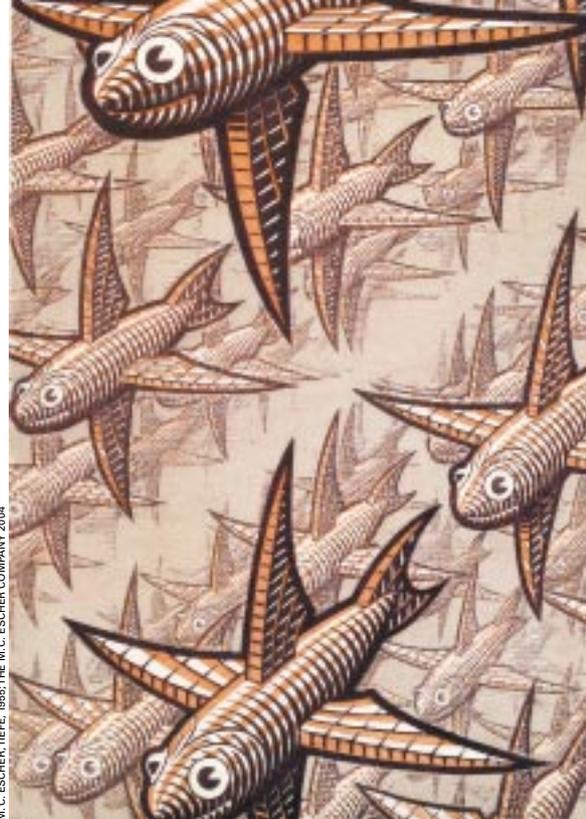
Mit Chengde Mao – jetzt an der Purdue University in West-Lafayette (Indiana) – entdeckte ich eine weitere Lösung des Problems, ausreichend steife Strukturen zu bauen. Aus DNA-Parallelogrammen, die unseren Stabpolyedern ähnelten, kreierte wir zweidimensionale

► **M. C. Eschers Holzschnitt »Tiefe« inspirierte den Autor, ein räumliches Molekülgitter aus einer Reihe sechs-armiger Verknüpfungspunkte zu konstruieren.**

Kristalle. Die Größe der Grundelemente gab die Maschenweite vor. Obwohl jeder Verzweigungspunkt für sich genommen weich und beweglich ist, bilden vier davon an den Ecken eines Parallelogramms in einem solchen Gitter eine starre Verbindung.

Es genügt allerdings nicht, Strukturen mit großem Aufwand im Labor erzeugen zu können. Von zentraler Bedeutung für die Nanotechnologie sind molekulare Maschinen. Auch hier hat sich die Erbsubstanz mittlerweile als sehr nützlich erwiesen. Der Mechanismus, nach dem zwei unserer Maschinen funktionieren, ist wiederum der Natur entlehnt: eine Änderung in der Konformation der DNA.

Das Molekül liegt normalerweise als rechtshändige Helix vor (das entspricht dem Drehsinn einer Wendeltreppe, die man mit der linken Hand am inneren Geländer und der rechten Hand am äußeren hinaufgeht). Diese so genannte B-DNA ist energetisch gesehen in der typischen wässrigen Umgebung des Moleküls die bevorzugte Struktur. Doch je nach Basensequenz und Chemie der Lösung existieren davon durchaus Varianten.

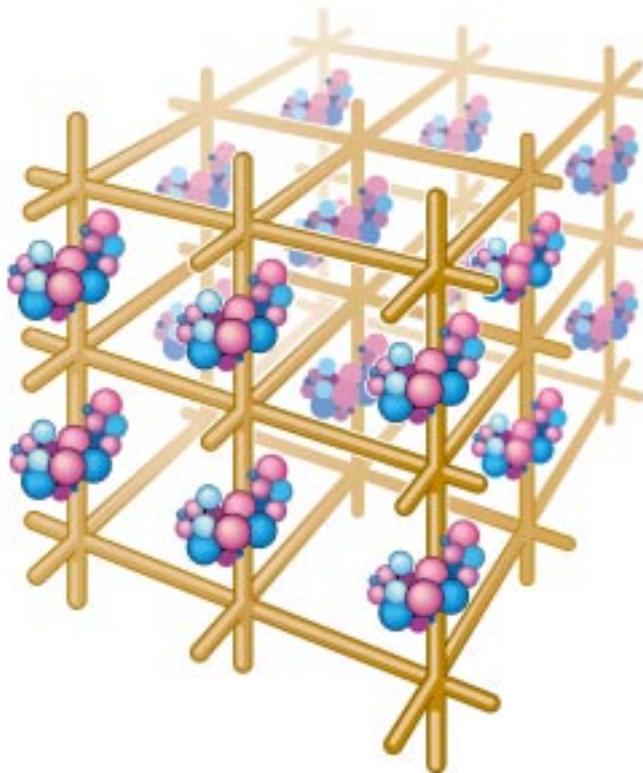


M. C. ESCHER, TIEFE, 1955; THE M. C. ESCHER COMPANY 2004

ten. Eine davon ist die linkshändige Z-DNA, die 1979 von Alexander Rich und seinen Kollegen am Massachusetts Institute of Technology in Cambridge charakterisiert wurde (siehe Bild S. 85).

Zunächst scheint diese Strukturvariante nicht sonderlich wahrscheinlich, denn im DNA-Rückgrat gibt es stets negativ geladene Phosphatgruppen, und die kommen sich in der Z-Struktur recht nahe. Die Ladungen müssen deshalb gegeneinander abgeschirmt werden, was in wässriger Lösung entweder über eine hohe Konzentration an Salzen oder bei ►

► **Davon träumen die Kristallografen: Makromoleküle (Kugeln) wie Proteine werden in ein Gitter eingebaut und somit für die Strukturanalyse fixiert. DNA, nach Escher-Art verknüpft, wäre für solche Netzwerke vermutlich ein idealer Baustoff. Auch optische Halbleiter ließen sich auf solche Weise realisieren.**



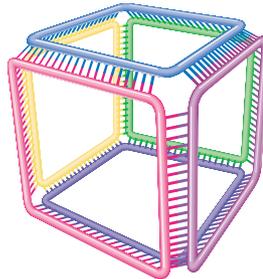
JEN CHRISTIANSEN

▷ viel geringeren Konzentrationen durch Zugabe spezieller Substanzen erreicht werden kann. Überdies wird zur Bildung von Z-DNA meist eine Sequenz benötigt, die abwechselnd die Basen Cytosin und Guanin enthält. Über deren Position auf dem DNA-Molekül lässt sich also kontrollieren, wo der B-Z-Übergang stattfinden soll; durch Steuerung der Umgebungsbedingungen bestimmen wir das »Wann«.

Mit meinen Kollegen Weiqiong Sun und Zhiyong Shen Mao von der Universität New York stellte ich ein Bauelement aus zwei DX-Molekülen her, die über einen Doppelhelix-DNA-Stab miteinander verbunden sind. In seiner Mitte liegt die fragliche Sequenz; sie umfasst 20 Basenpaare. Unter Normalbedingungen nimmt das gesamte Bauelement die B-Form an und die beiden DX-Moleküle liegen auf derselben Seite der Stabachse. In Gegenwart entsprechender Agenzien aber wandelte sich der mittlere Teil des Stabs in die Z-Form um. Dadurch drehte sich ein DX-Molekül um 3,5 Windungen und wanderte somit um die Stabachse herum. Würde die hilfreiche Substanz entfernt, nahm das Gesamtmolekül wieder seine ursprüngliche Gestalt an.

Dieses B-Z-Maschinenelement ist recht robust, hat jedoch einen kleinen Nachteil. Würde man mehrere davon in eine Superstruktur einlagern, etwa in eines der oben geschilderten Gitter, stünden nur zwei Zustände zur Verfügung: Entweder wären alle Elemente im B- oder alle im Z-Zustand. Um sie einzeln zu kontrollieren, wären unabhängige Auslöser des Strukturübergangs vonnöten. Das Wundermolekül DNA bietet derlei natürlich auch: Verschiedene Basensequenzen können als Steuerelemente dienen.

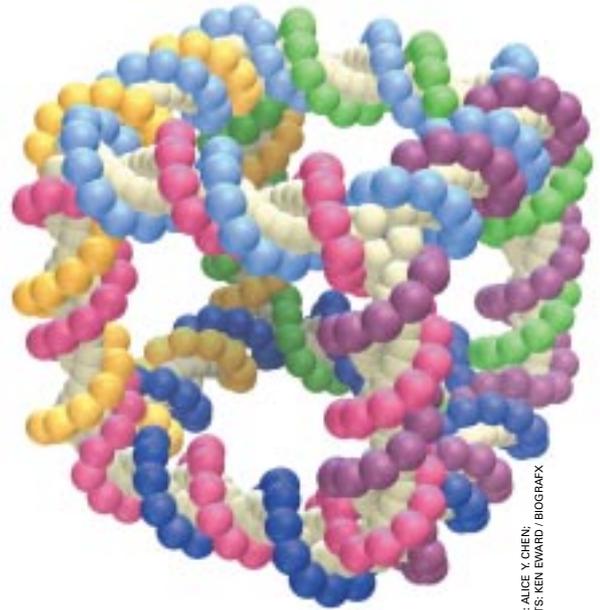
▶ Dieser Würfel aus sechs DNA-Schleifen demonstrierte die Machbarkeit dreidimensionaler DNA-Strukturen (das Rückgrat jedes Strangs ist eingefärbt, Basen erscheinen als weiße Kugeln). Das Schema unten zeigt die Verknüpfung der einzelnen Stränge.



Gemeinsam mit Hao Yan, jetzt an der Duke Universität, und meinen Kollegen Shen und Xiaoping Zhang von der Universität New York entwarf ich ein System, das seine Form beim Andocken unterschiedlicher DNA-Stränge ändert. Es besteht im Prinzip aus zwei parallelen DNA-Doppelhelices, die in einem zentralen Bereich jeweils nur einen ungepaarten Strang enthalten; dort überkreuzen sie sich.

Die nanoskopische Pinzette

Lässt man nun komplementäre Sequenzstücke in dieser Zone ankoppeln, ergeben sich je nach Zusammensetzung zwei verschiedene Gesamtstrukturen (siehe Grafik im Kasten rechts): Im Zustand JX (*juxtaposed*, nebeneinander gelegt) kommen die beiden zusammengehörenden Doppelhelix-Abschnitte auf die gleiche Seite zu liegen, in PX (»paranemische Überkreuzung«) auf gegenüberliegenden. Zwischen beiden Konformationen kann



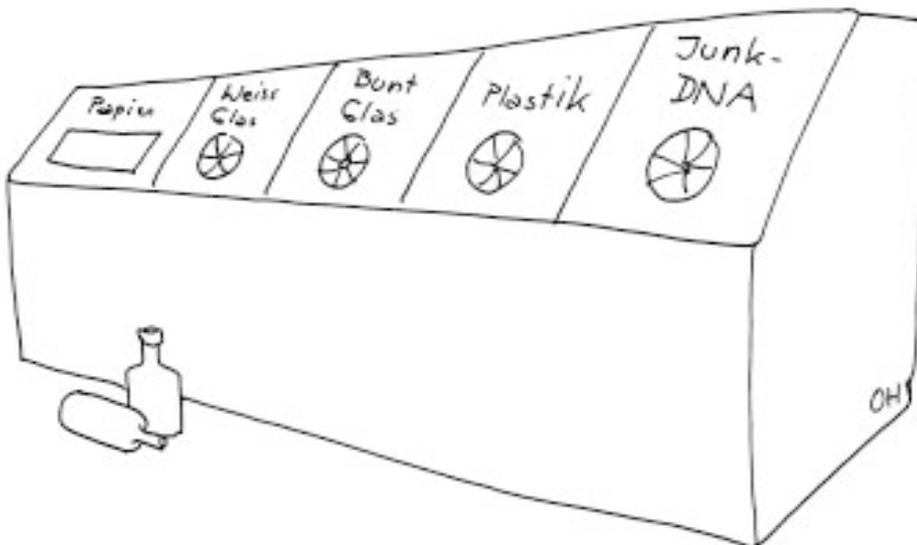
LINKS: ALICE Y. CHEN; RECHTS: KEN EDWARD / BIOGRAFX

ten wir durch Zugabe der entsprechenden Steuersequenzen (*set strands*) zur Lösung hin- und herschalten.

Allerdings muss man zunächst immer erst einen schon gebundenen Schaltstrang entfernen. Bernard Yurke und seine Kollegen bei Lucent Technologies konnten im Jahr 2000 zeigen, dass sich ein Strang aus DNA entfernen lässt, wenn sein vollständiger Komplementärstrang dazu kommt. Damit das auch funktioniert, haben unsere Schaltstränge kurze Enden, die nicht zu den Basensequenzen der Maschine passen und sich somit nicht paaren. Geben wir einen vollständigen Komplementärstrang in die Lösung, so bindet er sich erst an das ungepaarte Ende und pellet dann den Rest des Schaltstranges aus dem Element heraus.

Mit dieser Technik konnten wir die Doppelhelices beliebig vorwärts oder rückwärts drehen, ja sogar mehrere PX-JX-Bauelemente betreiben, die sich im Überkreuzungsbereich unterschieden. Wir stellten auch eine lange Kette aus solchen Modulen her und banden große trapezförmige DNA-Strukturen daran. Das Kraftmikroskop verrät uns: Waren alle Elemente im PX-Zustand, dann lagen diese Trapezoide auf derselben Seite der Kette, im JX-Zustand hingegen abwechselnd links und rechts.

Vor etwa fünf Jahren konstruierten Yurke und seine Kollegen aus drei DNA-Strängen eine nanoskopische Pinzette. Schaltstränge, von Yurke Treibstoffstränge (*fuel strands*) genannt, öffneten und schlossen die Greifer. Andere Forschungsgruppen nutzten ähnliche Me- ▷

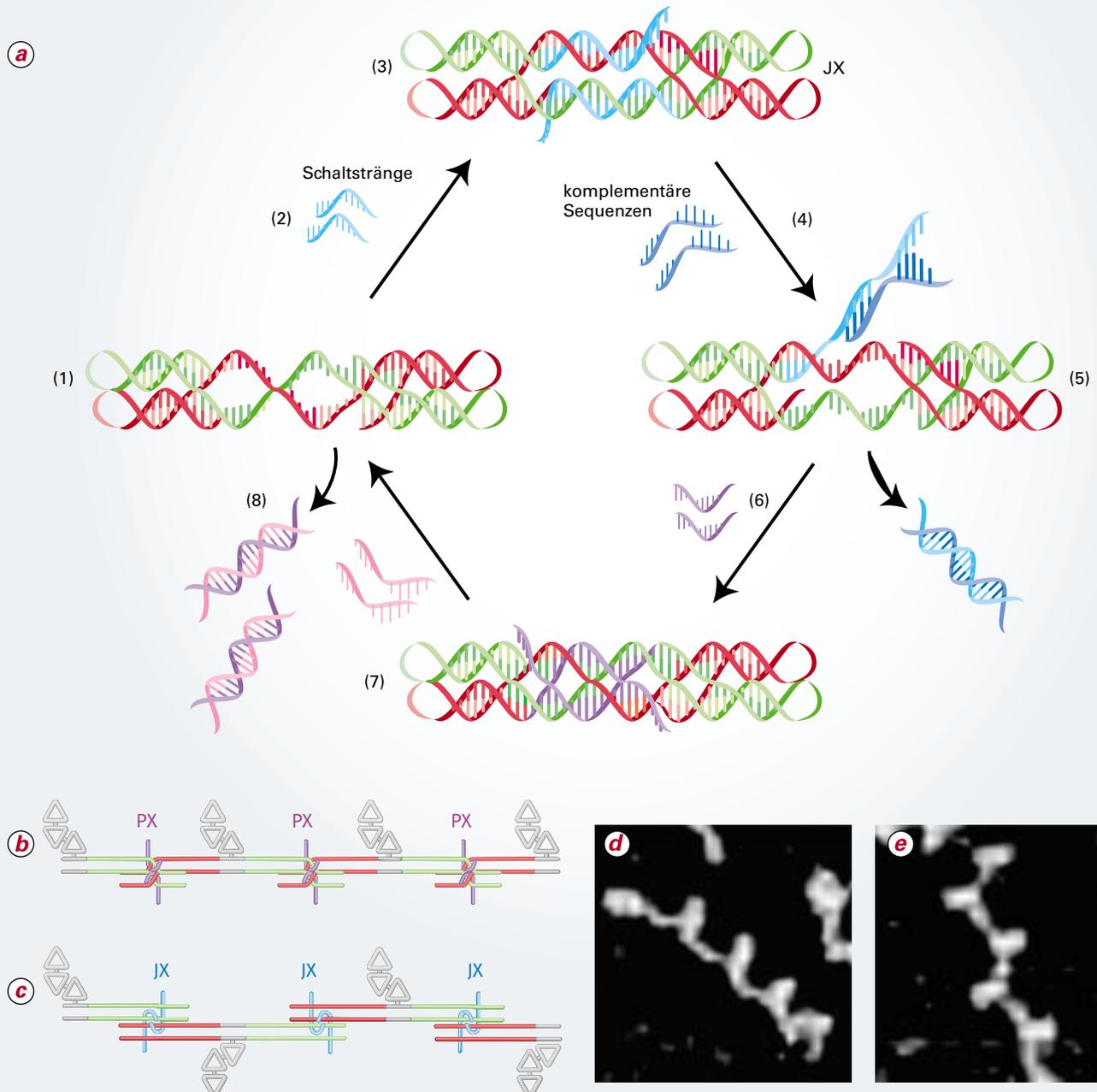


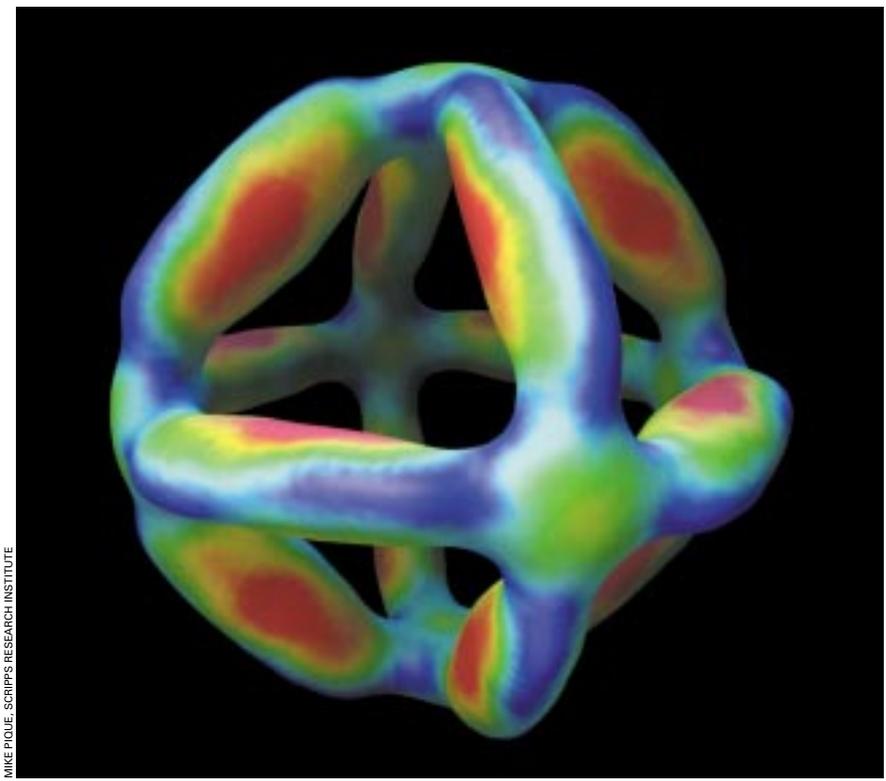
Der molekulare Schalter

Ein individuell kontrollierbares DNA-Maschinenelement lässt sich durch Zugabe oder Entfernen spezifischer DNA-Stränge zwischen zwei Zuständen umschalten (a, Schritt 1 bis 8). Das Bauelement selbst besteht aus vier Doppelhelix-Abschnitten mit zwei ungepaarten DNA-Strängen als Brücke (1). Werden die hellblauen Schaltstränge zugegeben (2), so binden sie sich an die ungepaarten Sequenzen so, dass zusammengehörige Helices – nur rote oder nur grüne – jeweils auf die-

selbe Seite zu liegen kommen (*doubly juxtaposed*, JX) (3). Gibt man zu den Schaltsträngen komplementäre Sequenzen zu, so werden Erstere wieder abgelöst (4), und das Bauelement kehrt in den Ausgangszustand zurück (5). Die purpurfarbenen anderen Schaltstränge (6) zwingen das Element dann in die paranemische Crossover-Konfiguration PX (7), mit unterschiedlichen Helices zwischen oben und unten. Auch dieser Zustand ist umkehrbar.

Den Beweis für das Funktionieren dieses Maschinenelements lieferte eine trickreiche Erweiterung. Mehrere Exemplare wurden in einer Kette angeordnet und zusätzlich große trapezoidale DNA-Stücke als Marker angebracht. Waren alle Module im PX-Zustand (b), befanden sich alle Trapezoide auf derselben Seite, andernfalls abwechselnd links und rechts (c). Dieses Verhaltensmuster konnte mit dem Kraftmikroskop präzise nachgewiesen werden (d, e).





MIKE PIQUE, SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE

◀ Dieses Oktaeder entstand aus einem langen DNA-Strang und fünf kurzen Helfer-Strängen. Jeder »Stab« setzte sich aus zwei parallelen, miteinander verbundenen Doppelhelices zusammen. Dieses Bild wurde aus einer elektronenmikroskopischen Aufnahme von mehr als 600 Oktaedern rekonstruiert. Die Farben stehen für die relative Elektronendichte (zunehmend von blau nach rot).

▷ thoden, um die Aktivität von Ribozymen einzuschalten. Das sind Enzyme aus RNA, einem der DNA ähnlichen Molekül. Schon 1998 zeigten Michael P. Robinson und Andrew D. Ellington, beide an der Universität von Texas in Austin, dass die Aktivität eines Ribozyms um den Faktor 10 000 erhöht werden kann, wenn man einen geeigneten Schaltstrang hinzugibt, um die Konformation gezielt zu ändern.

Der erste Schritt zur Nanofabrik

Ein entscheidendes Ziel in der auf DNA basierenden Nanotechnologie besteht darin, die in zwei Dimensionen erzielten Erfolge auf drei Dimensionen auszudehnen. Dann ließen sich feste Werkstoffe aufbauen, indem man eine Reihe DNA-Sequenzen spezifiziert und miteinander kombiniert. Befinden sich die Systeme in einem Zustand hoher Ordnung, so lassen sich auch die angestrebten kristallografischen Experimente durchführen, bei denen die zu untersuchenden Moleküle in einem regelmäßigen Gitter platziert werden.

Ein weiteres Ziel ist, DNA-Elemente dort einzubauen. Damit wäre der erste Schritt zur Nanofabrik getan, mit einer Vielzahl struktureller Zustände, die eine Art Fließband realisieren könnten. Mit ähnlichen Bauelementen ließen sich neue Werkstoffe mit hoher Präzision fer-

tigen. Als Prototyp stellten meine Kollegen James W. Canary, Philip S. Luke-man und Lei Zhu (jetzt Universität von Texas) mit mir ein kleines Stück Nylon auf einem Nukleinsäurerückgrat her. Es ist zu erwarten, dass wir eines Tages neue Polymere mit spezifischen Eigenschaften und Topologien produzieren werden.

Die DNA wird die Basis solcher Entwicklungen sein, kommt aber ohne elektronische Komponenten wie metallische Nanopartikel oder Kohlenstoff-Nanoröhren nicht aus. Angesichts der großen Unterschiede im chemischen Verhalten all dieser Moleküle wird eine solche Kombination keine einfache Aufgabe sein. Und selbst wenn man Nanoelektronik mit sich selbst organisierender DNA konstruieren könnte, so müssten die Nanomaschinen schließlich mit der makroskopischen Welt in einer weitaus raffinierteren Weise wechselwirken als durch Zugeben oder Entfernen von Schaltsträngen in einer Lösung. Das ist eine ungeheure Herausforderung.

Der Traum der Nanotechnologen wäre eine Maschine, die sich selbst replizieren kann. Anders als für lineare DNA ist das für verzweigte nicht einfach. Jedoch gelang Ende 2003 William M. Shih, Joel D. Quispe und Gerald F. Joyce vom Scripps-Forschungsinstitut in La Jolla (Kalifornien) ein erster Schritt in dieser Richtung. Aus einem etwa 1700

Basen langen DNA-Strang bauten sie ein Oktaeder, wobei sie fünf kurze Hilfsstränge zur Vollendung der Konstruktion nutzten (siehe Bild links). Jede Kante bestand aus zwei miteinander verknüpfen DNA-Doppelhelices – einer Serie von DX- und PX-Molekülen. Die Kanten sind jeweils rund 14 Nanometer lang, was vier Windungen einer Doppelhelix entspricht.

Ein gefaltetes Oktaeder kann sich zwar nicht von alleine reproduzieren. Aber im ungefalteten Zustand lässt sich der gesamte Strang leicht mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion millionenfach vervielfältigen, einem Standardverfahren der Biotechnologie. Das ist zwar immer noch weit weg von der Replikation, die jeder lebendige Organismus zu Stande bringt. Doch wenn das hundert-jährige Jubiläum der Entdeckung von Watson und Crick naht, dürfte es Maschinen auf DNA-Basis geben, die das genauso gut können. ◀



Der Kristallograf **Nadrian C. Seeman** von der Universität New York suchte nach einer Möglichkeit, mittels DNA-Gitter Makromoleküle besser untersuchen zu können. Mittlerweile setzt er seine Konzepte in allen Bereichen der Nanotechnologie ein.

A 1.7-kilobase single-stranded DNA that folds into a nanoscale octahedron. Von William M. Shih, Joel D. Quispe und Gerald F. Joyce in: Nature, Bd. 427, S. 618, 12. Februar 2004

DNA as an engineering material. Von Andrew Turberfield in: Physics World, Bd. 16, Heft 2, S. 43, März 2003

DNA in a material world. Von Nadrian C. Seeman in: Nature, Bd. 421, S. 427, 23. Januar 2003

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei www.spektrum.de unter »Inhaltsverzeichnis«.

AUTOR UND LITERATURHINWEISE