



BERUFSAKADEMIE | M A N N H E I M
university of cooperative education | staatliche studienakademie

Fachrichtung Informationstechnik

Innovative Architekturen
Referat

Wet- und Bioware

Verfasser	Bettina Gey	Daniel Heise
Matrikelnr	163422	196685
Kurs	TIT02BNS	TIT02BNS
Einrichtung	DLR Köln	DLR Göttingen

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis	i
II. Abbildungsverzeichnis	ii
1. Einleitung	1
2. DNA Computing	2
2.1. Was ist DNA Computing?	2
2.2. Hamilton Path Problem	3
2.3. Entwicklung seit Adleman	4
2.4. DNA-Operationen und DNA-Haskell	5
2.5. Besonderheiten des DNA Computing	6
2.5.1. Vorteile	6
2.5.2. Das Lambda Kalkül	7
2.5.3. Nachteile	7
3. Biochips	8
3.1. Der Biochip als Messgerät	8
3.2. Rechnerbausteine aus Proteinen	9
3.2.1. Warum Proteine?	9
3.2.2. NAND Gatter mit TCNQ	10
3.2.3. Bakteriorhodopsin als Bitspeicher	11
4. Biomemory	12
4.1. 3D Speicher	12
5. Ausblick	13
6. Quellennachweis	14

II. Abbildungsverzeichnis

1.	DNA Strang [2]	2
2.	Hamilton Pfad Problem [2]	3
3.	DNA Gewicht übersteigt das der Erde [2]	4
4.	Aufbau Biosensor-Chip [3]	9
5.	molekulares NAND Gatter	10
6.	Bakteriorhodopsin Zustände	11
7.	Speicher beschreiben	12
8.	Speicher löschen	12
9.	Speicher auslesen	13

1. Einleitung

Um von Entwicklungen im Bereich Wet- und Bioware sprechen zu können, müssen zunächst die Begriffe definiert werden. Was verstehen wir unter Wet- und Bioware? Als Wetware bezeichnet [1] „- im Unterschied zu der unbelebten Hardware und Software von Computern und Unterhaltungselektronik - biologische Organismen wie DNA-Moleküle, Spermazellen, Eizellen oder Samen, die sich fortpflanzen oder vermehren können.“. Im selben Atemzug spricht man von Bioware, wenn Prozesse, Rechenoperationen und andere Messverfahren nicht nur auf elektronischer Basis, sondern unter Zuhilfenahme biologischer Anteile realisiert werden. Die historische Entwicklung, die unser Alltagsleben wie auch die heutige Wissenschaft abhängig gemacht hat von Rechnersystemen, resultiert dabei zwangsläufig in einer Kopplung biologischer und elektronischer Elemente in heutiger Bioware. Die Begriffe Biochip und Biomemory stehen dabei für Gebiete der Forschung, in denen eine Anbindung an bisherige Rechnerarchitekturen erforderlich ist.

Zudem werden neuartige Systeme entwickelt, die vollkommen unabhängig von bisherigen Hardwarerechnern, eine 100% biologische Möglichkeit der Informationsverarbeitung propagieren. Dabei werden Moleküle und Proteine zur Verarbeitung von Rechenoperationen genutzt.

Obwohl das sogenannte Biological Computing eine weitere Vielzahl von Aspekten, wie neuronale Netze oder genetische Algorithmen, umfasst, wird im Rahmen dieses Referats nur auf die im Folgenden erläuterten, repräsentative Gebiete eingegangen.

2. DNA Computing

2.1. Was ist DNA Computing?

Immer wieder nutzt der Mensch die Natur als Vorbild für Erfindungen oder Entwicklungen. Auch in der heutigen Zeit gibt es ehrgeizige Projekte, die versuchen natürliche Vorgänge für eigene Zwecke nutzbar zu machen. So auch das Forschungsgebiet des DNA¹ Computing. Dabei wird versucht, unter Verwendung der Erbsubstanzen Informationen abzuspeichern. Das beste Beispiel dafür ist der menschliche Organismus. Dabei werden lediglich 4 Nukleobasen² für die Darstellung aller Daten verwendet (siehe Abbildung 1). Trotz der geringen Anzahl von Basen ist es möglich eine unvorstellbar große Menge an Informationen darzustellen.

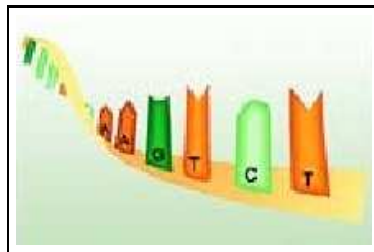


Abbildung 1: DNA Strang [2]

Nach verschiedenen Hochrechnungen wurde die theoretisch erreichbare Speicherkapazität sowie die Rechengeschwindigkeit, die unter Verwendung von DNA erreichbar wäre, ermittelt. Somit wäre es möglich in einem Liter DNA Lösung mit 6 Gramm reinem DNA Material eine Datenmenge von 3 Milliarden Terrabyte (3.000.000.000 TB) zu speichern sowie Berechnungen mit einer theoretischen Geschwindigkeit von 1 Million Terraflops durchzuführen. Der offiziell schnellste Supercomputer der Welt schafft dagegen lediglich nur 35,86 Terraflops. Selbst das neuste Projekt „Blue Gene“ von IBM soll mit 131.072 PowerPC's eine maximale Rechenleistung von 360 Terraflops erreichen.

Die Entwicklung von DNA Computern ist aber noch in der Anfangsphase und noch weit von einer Nutzung außerhalb des Labors entfernt. Erste theoretische Gedanken zu dieser Thematik wurden schon 1950 von dem Nobelpreisträger Richard P. Feynman³ während eines Vortrages geäußert. Doch erst im Jahre 1994 präsentierte Leonard Adleman einen praktischen Versuch auf Basis von DNA als Computer. Der TT-100 war der erste „DNA Computer“ der Welt im Reagenzglas und war in der Lage eine vereinfachte Version des Hamilton Path Problems zu lösen (siehe Kapitel 2.2). Selbst bei intensivster Forschung auf diesem Gebiet, wird in absehbarer Zeit kein eigenständiger „Computer“ zu erwarten sein. Zu groß sind noch die technischen Probleme. Ziel der Forscher ist erstmal ein Hybrid-System bei dem vorgeschaltete elektronische Bauteile in Zusammenarbeit mit der DNA an Problemlösungen arbeiten.

¹eng.: desoxyribonuclein acid

Desoxyribonukleinsäure

²organische Basen: Adenin, Guanin, Cytosin, Thymin

³US amerikanischer Physiker - 11.05.1918 - 15.02.1988 (1965 Nobelpreis)

2.2. Hamilton Path Problem

Beim Hamilton Path Problem handelt es sich um ein aus dem 19. Jahrhundert stammendes Denkspiel, bei dem der optimale Weg eines Handlungsreisenden zu bestimmen ist (siehe Abbildung 2). Bei gegebenem Anfangs- sowie Zielknoten gilt es, alle vorgegebenen Stationen auf dem Weg vom Start zum Ziel einmal zu durchlaufen, ohne dabei einen Knoten doppelt zu kreuzen. Die Tatsache, dass schon bei einer Knotenanzahl von 100 die Berechnung des Pfades durch heutige Supercomputer eine inakzeptable Zeit in Anspruch nehmen würde, führt dazu, dass das Hamilton Path Problem von Informatikern als „nicht effizient durch einen Algorithmus lösbar“ eingestuft wird.

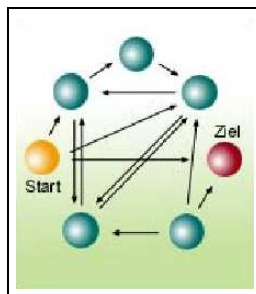


Abbildung 2: Hamilton Pfad Problem [2]

Als Leonard Adleman in den 90er Jahren ein für die Zwecke des DNA-Computing geeignetes Problem suchte, entschied er sich für diesen Klassiker unter den mathematischen Gedankenspielen. Er begann mit einem kleinen, vom Menschen in durchschnittlich 54s lösbares Problem. Sieben Städte wurden miteinander verbunden, beinhalteten aber genau wie in der Realität 14 Einbahnstraßen. Jeder Stadt ordnete er einen eigenen DNA Strang bestehend aus acht Basen zu. Die ersten vier Basen sollten den „Vornamen“ der Stadt bilden und die zweiten vier ihren Nachnamen. So konnte der Stadt Berlin z.B. AACG GTCA und der Stadt Köln GTGG CAAT zugeordnet und ihre Verbindung (Flugroute) mit GTCA GTGG eindeutig beschrieben werden.

Da sich Basen nur mit ihren Komplementärbasen verbinden, Adenin (A) mit Thymin (T) und Cytosin (C) mit Guanin (G), gab es nun zu jeder Stadt genau eine Komplementärstadt. In einem Reagenzglas vermischte Adleman nun winzige Mengen künstlich erstellter Komplementär- sowie Verbindungssequenzen. Nach nur einer Sekunde hatten sich jeweils die komplementären Städtesequenzen mit den Flugrouten zu einem DNA - Doppelstrang verbunden. Leider waren neben der einen richtigen Lösung noch Milliarden andere Doppelstränge entstanden, so dass Adleman vor der Aufgabe stand, die richtige Lösung zu ermitteln. Zunächst filterte er die DNA Sequenzen heraus, die die richtigen Start und Endknoten enthielten. Alle anderen wurden extrahiert. Dieser Extraktion folgte die Aussortierung zu kurzer und zu langer DNA Stränge, so dass nur noch ein Gemisch aus Sequenzen einer Länge von sieben Städten mit richtigem Start- und Endknoten übrig blieb. Die schwierige Aufgabe, aus den verbliebenen Sequenzen die richtige herauszufiltern, löste Adleman mithilfe von winzigen Eisenkügelchen. In mühsamen Einzelschritten hängte er solchen Kügelchen die einzelnen komplementären

Stadtsequenzen an und entleerte danach die Lösung so, dass nur die an die Eisenkugeln gebundenen Stränge magnetisch im Reagenzglas blieben. Nachdem dieser Schritt mit jeder einzelnen Komplementärstadt durchgeführt war, waren tatsächlich nur noch Sequenzen enthalten, die jede Stadt genau einmal enthielten und daher bei keinem der einzelnen Entleerungsvorgänge ausgeschüttet worden waren. Nach einer Woche erhielt er die Lösung des Problems und bewies so die Möglichkeit, über DNA mathematische Probleme lösen zu können.

Obwohl wissenschaftlich belegt ist, dass die bei einer Knotenanzahl von 200 entstehenden Mengen an DNA-Sequenzen das Gewicht der Erde überschreiten würden (siehe Abbildung 3), war das Adleman Experiment Anstoß für ein völlig neues Forschungsgebiet, in dem seitdem immer neue Meilensteine überwunden werden.

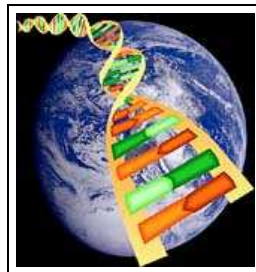


Abbildung 3: DNA Gewicht übersteigt das der Erde [2]

2.3. Entwicklung seit Adleman

Wie schon erwähnt, gab das Adleman Experiment den bedeutenden Anstoß für weitere Entwicklungen im Bereich DNA Computing. Um einheitliches Vorgehen zu gewährleisten, wurden Abstraktionsmodelle geschaffen, die im Grundsatz die Vorgehensweise Adlemans umsetzen. Zur Problemlösung wird zunächst immer ein DNA Pool erstellt, durch den der gesamte Suchraum kodiert werden kann. Daraufhin werden in Einzelschritten wertlose, keine Lösung darstellende Stränge herausgefiltert, bis letztendlich die Frage geklärt ist, ob DNA übrig bleibt, die dann eine Lösung des Problems darstellt. Unerwünschte Effekte, die bei DNA Operationen entstehen, nennt man Seiteneffekte. Beispiele sind DNA Stränge, deren Struktur verfälscht ist. Da diese von Beginn an auftraten, gab es Bestrebungen, sie zu minimieren. Spezielle Kodierungen und das Optimieren von beeinflussbaren Parametern beim Experiment, sollten Verbesserungen bewirken.

In Analogie zu derzeitigen Hardware Rechnern, besteht seit 1997 das Ziel, auch DNA-Computer auf universellem Niveau betreiben zu können. Dies beinhaltet die Definition eines minimalen Operationssatzes, an dem ausschließlich die Reihenfolge der Operationen variiert werden kann. In diesem Zusammenhang ist die Rede von DNA-Haskell⁴.

Ein letztes Ziel in der Weiterentwicklung des DNA Computing ist die Reduktion redundanter DNA-Stränge. Wie im vorherigen Kapitel erwähnt, führen Problemgrößen im

⁴Haskell ist eine funktionale Programmiersprache, benannt nach dem Mathematiker Haskell Brooks Curry

Bereich von $n=100$ zu einer Produktion von DNA-Mengen, die nicht mehr zu handhaben ist. Während Adleman mit $n=7$ arbeitete, war es schon im Jahr 2000 möglich, mit $n=20$ zu arbeiten.

2.4. DNA-Operationen und DNA-Haskell

Um die Funktionsweise von DNA-Computern zu verstehen, ist eine Einführung in die grundlegenden Operationen erforderlich. Im Folgenden werden die wichtigsten Operationen skizziert, wobei auf tiefgehende biologische Aspekte verzichtet wird.

Neben herkömmlichen Methoden, DNA Stränge z.B. aus Blut zu extrahieren, bietet die *Synthese* die Möglichkeit, Einzelstränge künstlich zu generieren. Dafür stehen Geräte bereit, die nacheinander einzelne Nukleotide miteinander verknüpfen und so Stränge von einer Länge bis einhundert Nukleotiden erzeugen können. Die Reinheit dieser DNA Stränge gilt als relativ zuverlässig.

Da DNA sowohl als Doppelstrang als auch als Einzelstrang vorliegt, sollten diese beiden Ausprägungen auch ineinander überführbar sein. Durch *Hybridisieren* ist es möglich, zwei Einzelstränge zu einem Doppelstrang zusammenzuführen. Dies geschieht durch langsame Abkühlung der DNA, die zunächst erhitzt wurde, um bestehende Brücken zu zerstören. Je langsamer die Probe dann abgekühlt wird, desto optimaler fallen die gebildeten Doppelstränge aus. Die Umkehrung dieses Zusammenführens nennt man *Melting*. Dort spaltet man bestehende Doppelstränge in Einzelstränge auf. Unter *Mischen* versteht man die Vereinigung zweier separater DNA Proben zu einer gesamten Probe.

Oft braucht man nur Teile von DNA Doppelsträngen oder möchte Doppelstränge miteinander verketteten. Diese Aufgaben erfüllen die *Digestion* zum Zerschneiden eines Strangs und die *Ligation* zum Verketteten von Doppelsträngen. Das Anbringen bzw. Entfernen eines bestimmten Moleküls (Label) an ein Ende eines DNA Einzel- oder Doppelstrangs nennt man *Labeling*.

Eine der wichtigsten Rollen bzgl. DNA Operationen übernimmt das Enzym Polymerase. Dieses trägt grundlegend zur Replikation von DNA bei, indem es einen Doppelstrang spaltet und die entstandenen Einzelstränge synthetisch wieder zu zwei Doppelsträngen auffüllt. Die *Polymerase-Kettenreaktion* stellt eine Steigerung dieser Operation dar, weil mit Hilfe dieser Technik DNA Stränge millionenfach kopiert werden können.

Wie im Adleman Experiment beschrieben, ist es oft erforderlich, DNA nach bestimmten Kriterien zu separieren. Konkret wollte er Stränge herausfiltern, die an einer bestimmten Position eine bestimmte Nukleotidsequenz besitzen (Anfangs- und Endstadt). Eine solche Operation ist über die sogenannte *Affinity Purification* möglich. Desweiteren wollte er Stränge einer bestimmten Länge extrahieren. Der dafür verantwortliche physikalische Prozess nennt sich *Gel-Elektrophorese*. Sie dient zusätzlich dem Reinigen von DNA Proben. Die letzte wichtige Operation ist die *Sequenzierung*. Mehrere Methoden ermöglichen die Bestimmung einer Nukleotidfolge in einem DNA Strang.

Nun stellt sich die Frage, wie mit den vorhandenen biologischen Operationen verfahren wird. Um einen universellen DNA Computer erstellen zu können, hat man sich entschieden, eine funktionale, genauer deklarative Programmiersprache zu entwerfen, die auf Basis von Haskell funktioniert. Deklarativ deshalb, weil das Abstraktionsniveau dabei

näher an der eigentlichen Problemstellung liegt und sich nicht unbedingt die Frage des „Wie?“, sondern nur die Frage des „Was?“ stellt. In DNA-Haskell sollen alle Bestandteile und alle Operationen der DNA vollständig beschrieben werden. Während jedes Nukleotid und jedes Label (Molekül) als einzelner Baustein aufgefasst werden, gelten DNA Stränge in DNA-Haskell als linearisierte Sequenz von Nukleotiden bzw. Nukleotidpaaren. Ein Tube beschreibt eine Menge von DNA Strängen, die auch leer sein kann. Eine Tube im Labor meint eigentlich eine räumlich begrenzte DNA Probe. Sie enthält meistens eine Menge redundanter DNA Stränge. Diese werden jedoch in DNA-Haskell zu einem Repräsentanten abstrahiert. Ganze Zahlen, Zeichen und daraus entstehende Listen werden ebenfalls in DNA-Haskell aufgenommen und können so als Eingabe- bzw. Ausgabeparameter für bestimmte Operationen dienen. Sie werden dabei direkt in Haskell kodiert und dekodiert.

Über DNA-Haskell kann so das DNA Computing Modell beschrieben werden und eine vorherige, eindeutig notierte Beschreibung eines Problems und dessen Lösung führt zu einer Minimierung der Kosten für Laborexperimente.

2.5. Besonderheiten des DNA Computing

2.5.1. Vorteile

Durch die Forschung auf dem Gebiet des DNA Computings erhofft man sich eine Reihe von Vorteilen bei der Datenverarbeitung, die mit konventionellen Computern nicht erreichbar wären [4].

Da die Recheneinheiten auf molekularer Ebene arbeiten, werden sie im Vergleich zu heutigen CPU's viel kleiner sein. Neben der Größe sind auch die Leistungsdaten, die ein zukünftiger DNA Computer haben könnte, herausragend. So sind mit DNA Sequenzen enorme Speicherdichten⁵ realisierbar. Auch die eigentliche Speicherkapazität kann mit Hilfe von DNA um ein Vielfaches erhöht werden. Erste Schätzungen ergeben das der Größtenfaktor bei 10^{12} sein wird. Neben dem Fakt der enormen Speicherkapazität auf sehr kleinem Raum ist auch Langlebigkeit der Daten ein Punkt. Während heutige Speichermedien schon nach ein paar Jahrzehnten (Bsp.: Speicherbänder der 50. Jahre sind meist schon nicht mehr lesbar) die Daten nicht mehr sicher verwahren können, ist DNA in der Lage, Daten über Millionen von Jahren zu sichern. So konnte zum Beispiel die DNA von einem, in Bernstein eingeschlossenen Insekt auch nach 125 Millionen Jahren erfolgreich ausgelesen werden. Ein weiterer Vorteil des DNA Computings ist die höchst effiziente Energieausnutzung. Diese soll entgegen heutiger Technik um den Faktor 10^9 besser sein.

Neben den genannten Vorteilen gibt es noch einen weiteren Punkt, der den zukünftigen DNA Computer von einem heutigen PC unterscheidet. Mithilfe der DNA Sequenzen ist es möglich, eine Vielzahl von Operationen gleichzeitig auszuführen. Dies ist heutzutage nur mit teuren Parallelrechnern erreichbar. Der Unterschied zum DNA ist aber, dass hier Operationen um mehrere Zehnerpotenzen gleichzeitig verarbeitet werden können.

⁵Menge an Daten die auf einem physikalischen Platz abgespeichert werden können (Bsp.: 1 cm^2 auf CD)

So wäre es möglich, in einem Reagenzglas einen Parallelrechner mit 10^{15} Rechenwerken zu realisieren.

2.5.2. Das Lambda Kalkül

Die Informatik brachte im Laufe ihrer Entwicklung 2 Berechnungsmodelle hervor, die zwei völlig unterschiedliche Ansätze verfolgen. Während das Modell der Turingmaschine Zustands-basiert arbeitet, so ist das Lambda Kalkül ein funktionales Berechnungsmodell.

Alle Computer, die nach dem Von Neumann Prinzip arbeiten, basieren auf dem Prinzip der Turingmaschine. Dabei wird eine Reihe von Befehlen sequentiell, unter Beachtung der richtigen Reihenfolge, abgearbeitet. Dieses Verfahren eignet sich aber nur für Ein-Prozessorsysteme. Der Parallelisierungsgrad ist hierbei sehr begrenzt. Somit ist dieses Modell für das DNA Computing recht ungeeignet, da hier ein enormer Grad an Parallelisierung vorgenommen werden kann. Ein weiteres Problem, das gegen die Verwendung der Turingmaschine in DNA Computern spricht, ist die zwanghafte Einhaltung der Reihenfolge zwischen einzelnen Befehlen. Da die Reaktionen der DNA parallel laufen und kein Einfluss auf die Reihenfolge genommen werden kann, wäre der Aufwand, eine Turingmaschine zu implementieren, sehr groß.

Alle Nachteile der Turingmaschine im Bezug auf DNA Computing sind mit dem Lambda Kalkül nicht gegeben. Dieses Modell basiert nur auf Funktionen und deren Zuweisung zu einem Ausdruck. Da dies nur einen sehr geringen Befehlssatz benötigt, wäre dieser leicht mit einem DNA System zu realisieren, zumal die Zuweisungsoperation eine Standardoperation der DNA Technik ist (Klonierung). Ein weiterer Pluspunkt ist, dass die Abarbeitung der einzelnen Aufrufe innerhalb eines Algorithmus nicht in einer festen Reihenfolge erfolgen muss. So kann in einem DNA Computer der Vorteil der Parallelisierung voll ausgenutzt werden. Da die Aufrufe unabhängig von den anderen sind, muss auch nicht zwischen den einzelnen Schritten des Programmablaufes kommuniziert werden.

2.5.3. Nachteile

Neben all den Vorteilen, die für das DNA Computing sprechen, gibt es aber auch noch einige Nachteile, die der Forschung auf dem Gebiet Schwierigkeiten bereitet. Ein großes Manko sind die noch fehlenden Kenntnisse über die DNA und die Möglichkeiten der Manipulation. In vielen Gebieten haben die Forscher nur rudimentäres Wissen. Der aktuelle Forschungsstand wird auch gern mit dem Stand der Technik auf dem Gebiet der Elektronik vor der Erfindung des Transistors verglichen.

Ein weiterer Punkt, der stark die Forschung des DNA Computings beeinflusst, ist die Entwicklung auf den Gebieten der Sequenzier- und Screeningrobotern oder auch der Massenspektrometrie. Neben der eigentlichen Forschung bestehen noch weitere Probleme. Da die geplanten DNA Systeme im Hybridbetrieb hinter elektronische Bauteile geschaltet werden, ist es mit heutigen Mitteln nicht möglich, die zur Verfügung stehenden Bandbreiten des DNA vollständig zu nutzen. Solange es nicht möglich ist, DNA Systeme vollkommen selbstständig laufen zu lassen, wird das immer der Engpass eines solchen Systems sein.

3. Biochips

Während Forscher beim DNA-Computing versuchen, eine vollkommen neue Rechnerarchitektur zu entwickeln, wenn auch mit dem Gedanken an Hybridsysteme im Hinterkopf, gibt es parallele Bestrebungen, die auf heutigen Rechnern, wie sie jeder auf den Schreibtisch hat, aufsetzen. Betrachtet man einen Computer bzgl. seiner Leistungsmerkmale, so steht die Geschwindigkeit und neben ihr der Platzbedarf im Vordergrund. Als die bedeutsamste Komponente gilt natürlich der Prozessor. Dementsprechend richten sich Forschungen besonders danach aus, Alternativen für eben diese Komponente zu schaffen. Wir sprechen von Biochips, wenn Biomoleküle als Rechenbausteine eingesetzt werden.

Der Begriff Biochip ist hauptsächlich durch Forschungen auf dem Gebiet der Gentechnik, Lebensmittelanalytik und der klinischen Diagnostik geprägt. Auch wenn man sich dabei ein wenig von der Informationstechnik entfernen muss, hat dieser Bereich dennoch Aufmerksamkeit verdient. Daneben gibt es Arbeitsgruppen, die sich die konkrete Umsetzung von Schaltkreisen und Gatterstrukturen unter Verwendung biologischer Moleküle zur Aufgabe gemacht haben. Beide Bereiche werden im Folgenden kurz skizziert.

3.1. Der Biochip als Messgerät

Nicht nur das Fraunhofer Institut, sondern viele andere wichtige Unternehmen forschen in Richtung der Biohybrid-Technologien. Darunter versteht man die Verknüpfung von Biotechnologie und Mikroelektronik. Grundsätzlich unterscheidet man dabei drei Arten von Biochips. *DNA-Chips* dienen zum Beispiel der Detektion genetisch veränderter Lebensmittel. Auf einem Trägermaterial sind dabei DNA Moleküle bekannter Sequenz aufgetragen. Da die Auswertung später optisch geschieht, sind diese Moleküle regelmäßig aufgebracht. Gibt man nun eine unbekannte DNA Probe auf den Chip, so lassen sich, nachdem sich Verbindungen zwischen den Einzelsträngen gebildet haben, Aussagen über die Beschaffenheit dieser Probe machen. So können mehr als 10.000 Gene gleichzeitig, d.h parallel untersucht werden, was laut Fraunhofer durch die Entwicklungen der letzten Jahre und die damit einhergehenden Datenmengen dringend erforderlich ist. *Protein-Chips* werden auch als Antikörperchips bezeichnet und werden hauptsächlich in der Krebsdiagnostik eingesetzt. Sogenannte Fängerproteine auf einem Chip können schon niedrigste Konzentrationen bestimmter anderer Proteine ausmachen. Auch hier soll vor allem die Miniaturisierung für die Anwender von Vorteil sein. Anders arbeitet der *Bio-Sensor-Chip*. Während bei den vorher erwähnten Chips, die Mikroelektronik nur einen geringen Anteil hat (Sie bezieht sich nur auf die Auswertung, falls diese nicht optisch geschehen soll.), spielt sie im Sensorchip eine fundamentale Rolle. In [1] wird ein solcher Chip als elektronisches Bauteil beschrieben, das „durch entsprechende chemische Sensoren biochemische Substanzen aufspüren und messen kann“ oder diese Substanzen je nach Messung beeinflusst oder gar ausschüttet. Ein praktisches Anwendungsgebiet stellt der Blutzucker-Selbsttest bei Diabetikern dar.

Auch wenn es scheint, als hätten die vorgestellten Chips wenig Bezug zur Informationsverarbeitung auf biologischer Ebene, so lassen sich doch einige Parallelen ziehen. Betrachtet man die Entwicklungen seit dem Adleman Experiment im DNA Computing,

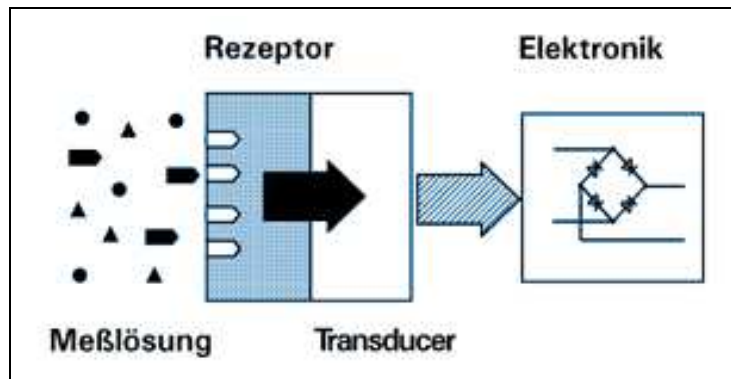


Abbildung 4: Aufbau Biosensor-Chip [3]

so war die Rede von Versuchen, einen Universellen Computer zu schaffen, bei dem vor allem größere Problemkomplexitäten angestrebt werden. Dafür muss das Thema der Redundanzverringern in Angriff genommen werden und genau an dieser Stelle spricht [5] den Einsatz von DNA-Chips an, im Zusammenhang mit der Fixierung von Proben auf einem Trägermaterial. Dies zeigt, dass die Forschungsgebiete ineinander übergehen und sich dabei in ihrer Entwicklung gegenseitig unterstützen.

3.2. Rechnerbausteine aus Proteinen

3.2.1. Warum Proteine?

Einen weiteren Ansatz, Computer mit biologischen Komponenten zu realisieren, ist neben dem DNA Computing die Verwendung von Proteinen als Transistorersatz ([6]). Das Vorbild ist hierbei das menschliche Gehirn, das unter Verwendung von Proteinen eine mit Halbleitern nicht erreichbare Rechenleistung bietet. Sollte es möglich sein die Halbleitertechnik mithilfe geeigneter Proteine nachzubilden, könnten Biochips mit vergleichbarer Anzahl von Schalteinheiten nur noch ein $\frac{1}{50}$ so groß sein. Ein dafür nutzbares Molekül ist nur noch $\frac{1}{1000}$ so groß wie ein heutiger Transistor.

Neben den kleineren Ausmaßen sprechen weitere Vorteile für die Verwendung von Proteinen. Ein ganz entscheidender Punkt sind hierbei die Kosten. Die Halbierung der Größe von Transistoren verfunffacht die Herstellungskosten. Somit werden aus wirtschaftlichen Gründen sicherlich kein Transistoren auf molekularem Niveau hergestellt werden, auch wenn Prognosen davon ausgehen das dies im Jahr 2030 möglich sein wird. Proteine stellen dagegen eine kostengünstige Alternative dar.

Doch warum eignen sich Proteine als Schaltelement? Der Hauptgrund ist, das die Atome eines Proteins frei beweglich sind und die Stellung dieser zueinander immer festen Mustern folgt. Die erreichbaren Zustände sind somit vorhersagbar und können damit für die Darstellung der binären 0 und 1 verwendet werden. Da solch ein Schaltelement viel kleiner als ein normaler Transistor ist, verkürzt sich auch die Schaltzeit enorm. Ein Faktor von 1000 wird dabei als realistisch angesehen. Ein weiterer Vorteil der Proteine ist leichte Herstellung bzw. Gewinnung sowie die Anpassbarkeit an spezielle Gegebenheiten.

Somit lassen sich Schaltelemente auf bestimmte Aufgaben, wie Parallel-Rechner oder 3D Speicher, spezialisieren. Ähnlich dem DNA Computing sind hybride Systeme geplant, die Rechnerbausteine aus Proteinen mit herkömmlichen Bauteilen verbinden.

3.2.2. NAND Gatter mit TCNQ

Durch die Verwendung des speziellen Moleküls Tetracyanoquinodimethan ist es möglich, die Funktion eines NAND Gatters zu realisieren [7](siehe Tabelle 1). Dabei bedient man sich der Eigenschaften eines TCNQ Moleküls, Licht bestimmter Wellenlänge je nach Zustand zu absorbieren oder durchzulassen.

A	B	\overline{AB}
0	0	1
0	1	1
1	0	1
1	1	0

Tabelle 1: NAND Gatter

Das TCNQ ist ein komplexes Molekül in der Größe von 4 nm. Zwei seiner „Arme“ dienen hierbei als Eingang und einer als Ausgang (siehe Abbildung 5). Jeder dieser Abschnitte des TCNQ reagiert auf Lichteinstrahlung einer ganz bestimmten Wellenlänge. Wird einer der Eingänge (A, B) mit einem Laser bestrahlt so springt ein Elektron (E) vom Eingang in Richtung Ausgang. Bei fehlender Bestrahlung springt das Elektron zurück auf die Seite des Einganges. Befinden sich die Elektronen beider Eingänge auf der Seite des Ausgangs, so ändert sich die Eigenschaft, Licht zu absorbieren anstatt es durchzulassen. Zur Auswertung des Ergebnisses muss nur überprüft werden, ob das Licht am Ausgang absorbiert wird oder nicht.

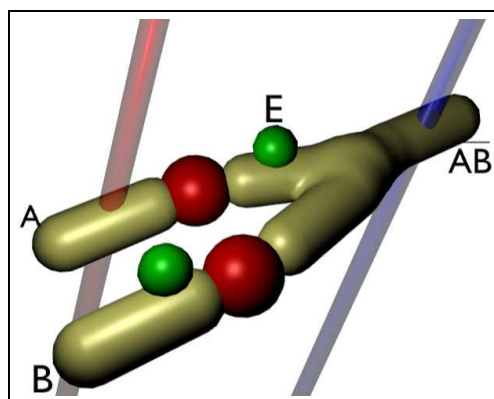


Abbildung 5: molekulares NAND Gatter

Da es technisch kaum realisierbar ist, einen speziellen Arm eines Moleküls zu bestrahlen, geht man den Ansatz, mehrere tausende Proteine gleicher Bauart auf einen kleineren Raum zu konzentrieren. Dieser kann einfach mit den Lasern für die Ein- und

Ausgänge bestrahlt werden, da jeder Arm für sich auf eine eigene Wellenlänge reagiert. Somit stören sich die Signale nicht untereinander. Zur Auswertung wird nur überprüft, ob ein Großteil des Lichtes absorbiert wird oder nicht. Dies hat den Vorteil, dass selbst wenn einige Moleküle nicht richtig geschaltet haben, das Ergebnis aufgrund der großen Menge an Proteinen nicht verfälscht wird.

3.2.3. Bakteriorhodopsin als Bitspeicher

Für die Darstellung eines Bit mithilfe von biologischen Substanzen hat sich das Protein Bakteriorhodopsin herauskristallisiert ([6]). Dieses reagiert unter Lichteinstrahlung mit einer photochemischen Reaktion und ändert dadurch seine Struktur.

Zu Beginn befindet sich das Br⁶ in einem stabilen Grundzustand (G) (siehe Abbildung 6). Wird es mit grünem Licht bestrahlt, ändert sich der Zustand aufgrund der photochemischen Reaktion und das Br Molekül durchläuft eine feste Reihe von instabilen Zuständen (I1, I2, I3). Hat das Br den dritten instabilen Zustand erreicht, kehrt es nach einer kurzen Verweilzeit wieder zurück in den Ausgangszustand (G). Wird das Protein aber vor dem Sprung zurück in den Grundzustand mit rotem Licht bestrahlt, so springt das Br in einen weiteren Zustand (A) der entgegen der anderen stabil ist. Dieser Zustand kann nur verlassen werden, wenn das Protein mit blauem Licht angeregt wird. Mithilfe dieser zwei stabilen Zustände (G, A) sowie einem Laser mit den 3 Farben rot, grün und blau ist es nun möglich, die binären Werte 0 und 1 darzustellen.

Forscher konnten im Labor unter Verwendung dieses Verfahrens erste Prototypen von Parallelrechnern, 3D Speichern sowie neuronalen Netzen entwickeln.

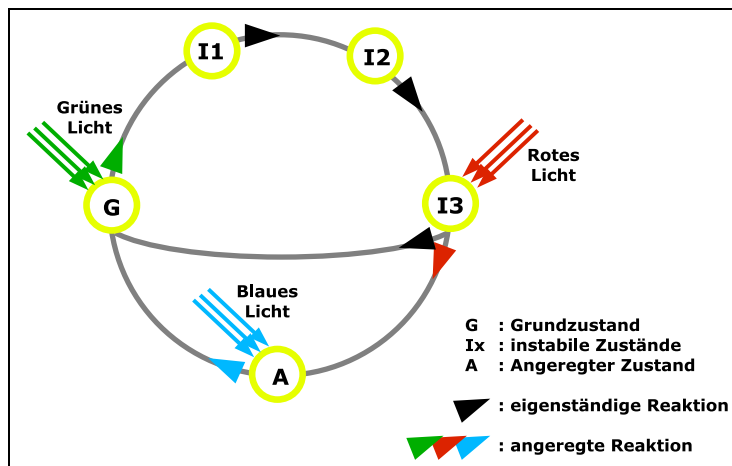


Abbildung 6: Bakteriorhodopsin Zustände

⁶Abkürzung: Bakteriorhodopsin

4. Biomemory

Neben der CPU gilt ebenfalls der Hauptspeicher als Komponente, von der die Leistung eines Rechners abhängt. Auch dabei möchte man die Vorteile von Proteinen ausnutzen. Man spricht also von Biomemory, wenn Biomoleküle der Datenhaltung dienen.

4.1. 3D Speicher

Neben der Verwendung von Proteinen als Schalteinheit zur Realisierung von Schaltvorgängen, kann das Br auch zur Informationsspeicherung verwendet werden ([6]). Das Molekül ist in der Lage, über mehrere Jahre die stabilen Zustände (G, A) zu halten. Damit ist das Br nicht nur für die Verwendung als flüchtiger Speicher (RAM), sondern auch als Langzeitspeicher möglich.

Ein großer Vorteil des Br ist die Möglichkeit, die Moleküle in einem dreidimensionalen Raster anzuordnen. Aufgrund der Eigenschaften des Proteins, in bestimmten Zuständen Licht durchzulassen, ist es möglich, jede einzelne Zelle zu lesen oder zu schreiben, ohne die restlichen Br Moleküle zu beeinflussen.

Für das Beschreiben von Speicherzellen (siehe Abbildung 7) wird mithilfe eines grünen Lasers eine vertikale Ebene bestrahlt. Alle noch im Grundzustand (G) befindlichen Zellen wechseln nun in den instabilen Zustand (I1, I2, I3). Nun wird mithilfe eines roten Lasers senkrecht zum grünen Licht jede Zelle bestrahlt, die beschrieben werden soll. Dadurch befinden sich alle Zellen, die eine logische 1 enthalten, im angeregten Zustand (A). Alle anderen fallen automatisch wieder zurück in den Grundzustand (G), welcher die logische 0 symbolisiert. Das Löschen von Zellen geschieht dagegen mit einem blauen Laser. Da aber hierbei nicht erst mit einem grünen Laser eine bestimmte Region ausgewählt wird, ist es nicht möglich, eine einzelne Speicherstelle allein auf 0 zu setzen. Das Löschen betrifft immer eine Ebene oder den ganzen Block (siehe Abbildung 8).

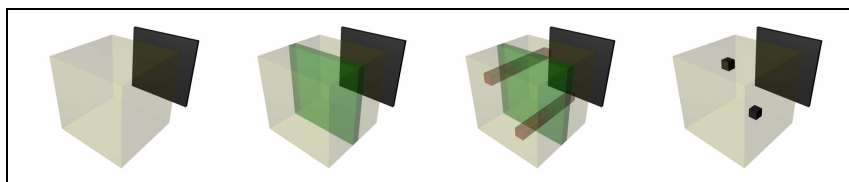


Abbildung 7: Speicher beschreiben

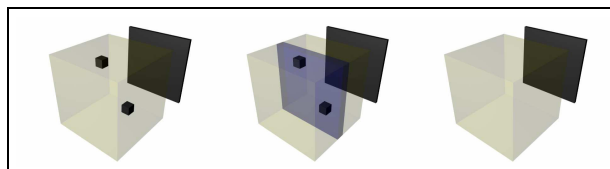


Abbildung 8: Speicher löschen

Neben der Ansteuerung einzelner Speicherzellen ist es auch möglich, eine ganze Ebene innerhalb der dreidimensionalen Anordnung anzusprechen. Somit können mehrere Da-

ten parallel gelesen oder geschrieben werden, was besonders im Bereich von Parallelen Systemen vorteilhaft sein kann.

Zum Lesen wird der gleiche Ablauf wie beim Schreiben verwendet, mit dem Unterschied, dass der rote Laser eine viel geringere Intensität besitzt (siehe Abbildung 9). Somit sind die Br Moleküle nicht in der Lage, aus dem instabilen Zustand (I3) in den angeregten stabilen Zustand (A) zu wechseln. Da alle Proteine im instabilen Zustand (I3) das rote Licht absorbieren, um einen Zustandswechsel zu vollziehen, sind sie von den angeregten Molekülen (A) unterscheidbar. Diese reagieren nicht auf rotes Licht und lassen es ungehindert durch. Somit kann hinter dem Speicher mithilfe eines Detektors das auftreffende Laserlicht analysiert werden. Wird Licht registriert so enthält die Zelle eine binäre 1. Falls aber kein Licht auf dem Detektor auftrifft, so steht in der Zelle eine 0.

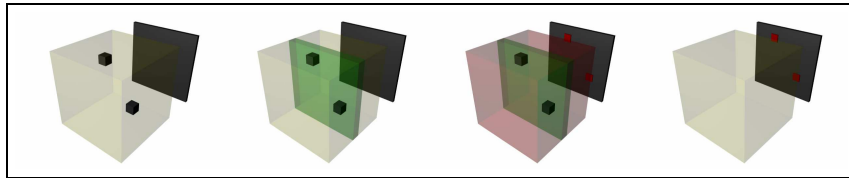


Abbildung 9: Speicher auslesen

Der lesende wie schreibende Zugriff auf den Speicher (auf eine komplette Ebene) benötigt im Regelfall 10 Millisekunden. Bei einem Speicherblock von 1024x1024 Br Molekülen kann eine Datenübertragung von $10 \frac{MB}{sek}$ erreicht werden.

5. Ausblick

Zusammenfassend stellt man fest, dass der gesamte Bereich Wet- und Bioware entgegen des ersten Eindrucks ein relativ altes Gebiet in der Wissenschaft ist und keineswegs mehr nur in den Kinderschuhen steckt. Seit den 80er Jahren gab es enorme Entwicklungen, die sich mit Sicherheit auch in den kommenden Jahrzehnten fortsetzen werden. Dem Bereich des Biological Computing wird ein gewaltiges Wachstumspotential zugeschrieben, welches sich vor allem darin äußert, dass einflussreiche Firmen und Institutionen sich in Forschungsgruppen zusammenschließen. Wie sich diese Forschungen in unserem Alltag niederschlagen werden, vermag niemand zu prognostizieren, aber Fakt ist, dass Wet- und Bioware in Zukunft an Bedeutung gewinnen werden.

6. Quellennachweis

Literatur

- [1] Wikipedia: *Wikipedia - die freie Enzyklopädie*
<http://www.wikipedia.de>
- [2] Nadja Podbregar: *Eine spezielle Aufgabe für die DNA*
GeoScience-Online, Oktober 2001
http://www.g-o.de/index.php?cmd=focus_detail2&f_id=9&rang=13
- [3] Verein für Bioanalytik und Biohybrid-Technologien e.V.
Potsdam, 2002
http://www.biohytec.de/f_index.html
- [4] Ralf Zimmer: *Ein universeller DNA Computer - Vom Chip zu den Erbmolekülen*
GMD Spiegel, 3-4/1999
http://www.gmd.de/de/GMD-Spiegel/GMD-Spiegel-3_4_99-pdf/Spiegel3499.html
- [5] E. Stoscheck, M. Sturm, T. Hinze: *DNA Computing - ein funktionales Modell im laborpraktischen Experiment*
Technische Universität Dresden, Oktober 2000
<http://lat.inf.tu-dresden.de/research/papers/2001/StoschekSturm+-IFE-01.pdf>
- [6] Robert R. Birge: *Computer aus Proteinen*
Spektrum der Wissenschaft, November 1995
- [7] Mark A. Clarkson: *the quest for the molecular computer*
Byte, Mai 1989
- [8] Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB
Stuttgart, August 2004
http://www.igb.fraunhofer.de/WWW/GF/Diagnostik/dt/GFD_11_Microarray.dt.html