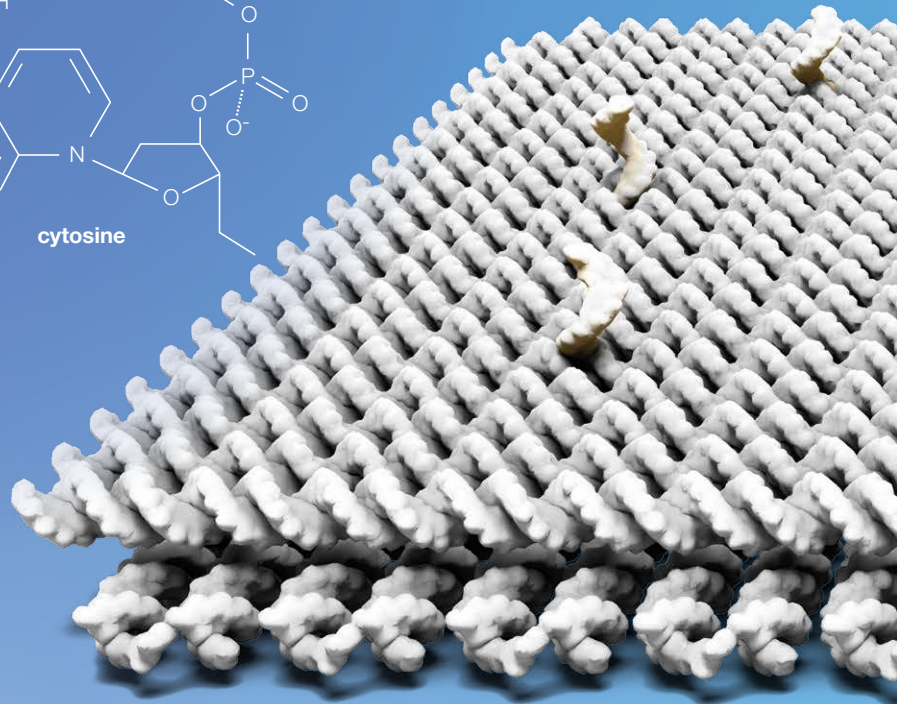
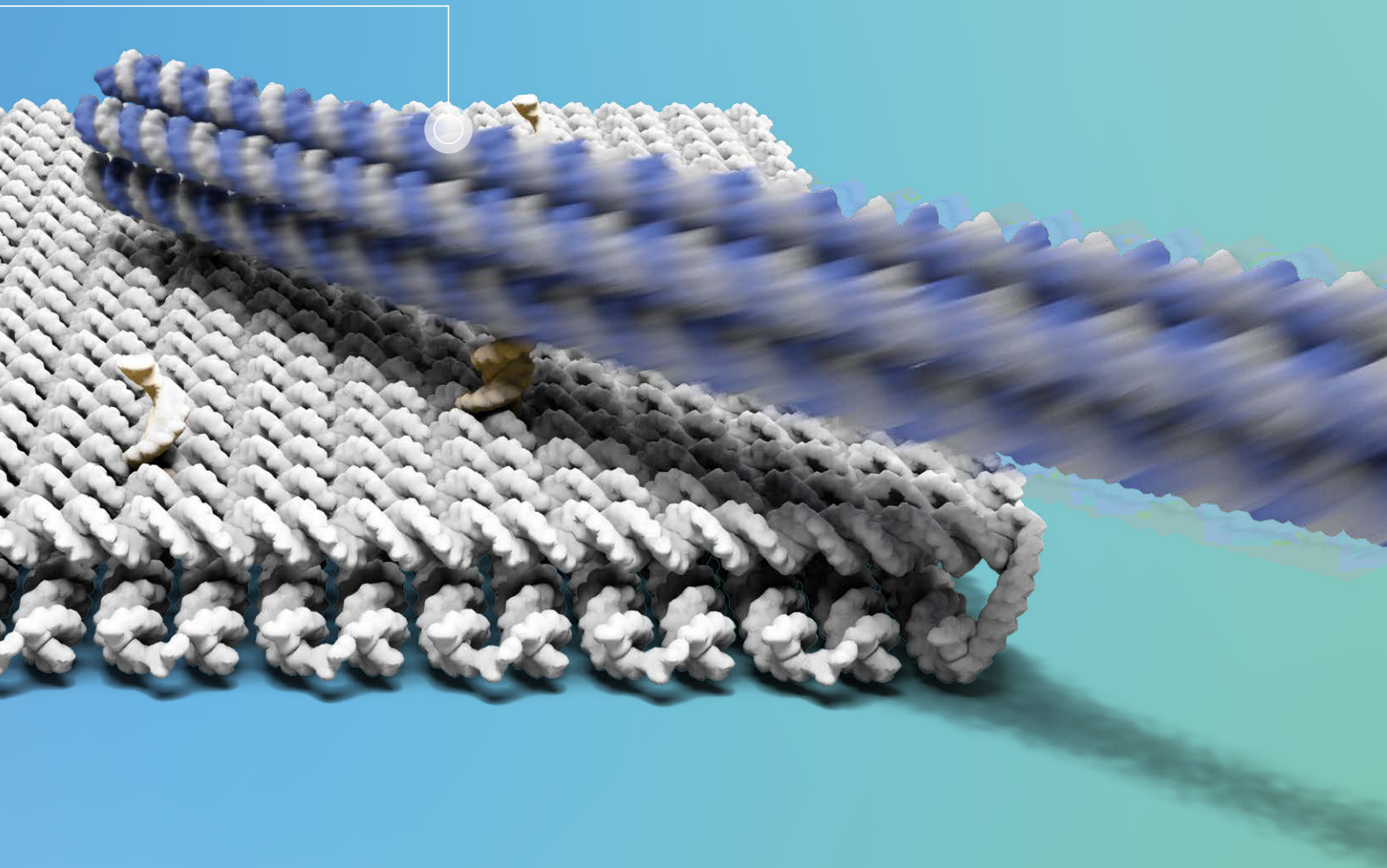


Besteht aus DNA-Strängen



Das Beste aus **zwei** Welten kombi- nieren

Friedrich Simmel versucht den Spagat zwischen makroskopischer Welt und Nanowelt. Wie kann man – so fragt er – die Vorzüge von molekularen Maschinen mit Systemen kombinieren, die an die Dimensionen unserer Alltagswelt angepasst sind? Und wie kann man Schnittstellen zwischen den beiden konstruieren? Ein wichtiger Schritt auf diesem Weg ist ihm und seinem Team vor drei Jahren gelungen: die Steuerung von Nanostrukturen durch elektrische Felder. Die Optionen, die in diesem Konzept stecken, loten die Forscherinnen und Forscher nun auch für die Praxis aus.



Link

www.groups.ph.tum.de/en/e14/home/

Short version

Nanoscale robots

E

At the TUM chair of Synthetic Biosystems, Prof. Friedrich Simmel and his team study how robotic systems can be created from molecules or cells. Future visions expect such systems to enter into applications in robotics and medicine. Possible uses for nanorobots range from assembling molecules, to operating as tiny measuring instruments, to performing transport processes. These new technologies might one day enable the creation of nanofactories. Another example is microsystems that move around the body autonomously and investigate their sur-

roundings. These might be able to detect disease or release specific drugs.

Because these robotic nanosystems would need to both possess a degree of intrinsic intelligence and be able to be controlled from outside, researchers are looking at options including electrical control to act as the interface between the nano and macroscopic worlds. Other projects are investigating ways of programming biological systems and of enabling cell-like objects to react autonomously. □

„Eine brutale Lösung“ sei es gewesen, und eigentlich nur „aus Verzweiflung geboren“, so beschreibt Prof. Friedrich Simmel, Inhaber des Lehrstuhls Physik synthetischer Biosysteme der TUM, den Ansatz, den er und sein Team 2017 wählten: Sie legten ein elektrisches Feld an, um einen winzigen molekularen Arm auf einer Unterlage aus DNA in eine bestimmte Richtung zu schwenken. Am Ende war das Verfahren überaus erfolgreich. Es wurde patentiert, und es entstand daraus eine neue Forschungsrichtung im Bereich Nanomaschinen, in der die Münchner nun weltweit führend sind.

„Grundsätzlich geht es uns um die Frage, wie man Robotik auf der Grundlage von Molekülen oder Zellen realisieren kann.“

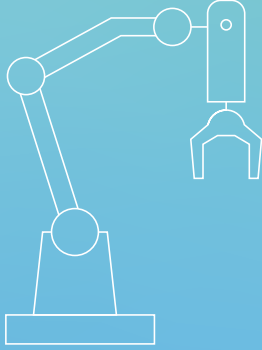
Friedrich Simmel

Visionen für Nanoroboter

„Grundsätzlich geht es uns um die Frage, wie man Robotik auf der Grundlage von Molekülen oder Zellen realisieren kann“, sagt der Physiker. Seit Jahren gibt es verschiedene Visionen für die Anwendung solcher Systeme. Man fragt sich beispielsweise, wie man Nanoroboter dazu bringen kann, dass sie Moleküle zusammensetzen oder als kleine Messgeräte arbeiten oder Transportvorgänge durchführen. Diese neuen Technologien wären Grundlage für Nanofabriken der Zukunft. Sie sollen eines Tages wie am Fließband biochemische Proben analysieren oder komplizierte medizinische Wirkstoffe herstellen. Die dafür notwendigen Teile lassen sich bereits heute kostengünstig mithilfe der DNA-Origami-Technik – ein Forschungsgebiet, das von Simmels Kollegen an der TUM, Prof. Hendrik Dietz, maßgeblich mitgeprägt wurde – herstellen. Sie ermöglicht es, aus Desoxyribonukleinsäure (meist nach ihrem englischen Namen als DNA abgekürzt), aus der auch das Erbgut von Lebewesen besteht, mit einer Art Programmier-technik Nanoobjekte in großer Menge zu erzeugen. (siehe auch Faszination Forschung Nr. 21)

Simmel selbst gehört zu den Pionieren auf diesem Gebiet: Er war schon vor rund 20 Jahren als Postdoc an der Konstruktion der ersten DNA-Nanomaschinen beteiligt. „Wir nutzten damals den Umstand, dass Einzelstränge aus DNA flexibel sind, Doppelstränge aber relativ steif. Deshalb kann man daraus Maschinenelemente bauen, die entweder flexible Verbindungen darstellen oder steife Elemente“, berichtet er. Wie aber bringt man die Nanomaschinen dazu, sich auf eine bestimmte Weise zu bewegen? „Dazu haben sich einige Techniken etabliert. Die DNA hat ja über ihre Basensequenz an jeder Stelle eine genaue Adresse. Man kann sie gezielt mit DNA-Kontrollsträngen ansprechen und beispielsweise eine Stelle sich bewegen lassen und eine andere nicht. Alternativ lenkt man solche Vorgänge etwa durch die Änderung des pH-Werts in der Lösung oder durch eine Änderung der Salzkonzentration.“ ▶

Zwei Verwendungen für Nanoroboter



Nanofabriken

Beispiel: Fertigungslinien-artige Produktion von Molekülen für die Herstellung komplexer medizinischer Wirkstoffe.



Nanomedizin

Intelligente Nanoteilchen navigieren autonom durch den Körper, erkunden ihre Umgebung und erkennen Krankheiten oder setzen Wirkstoffe frei.



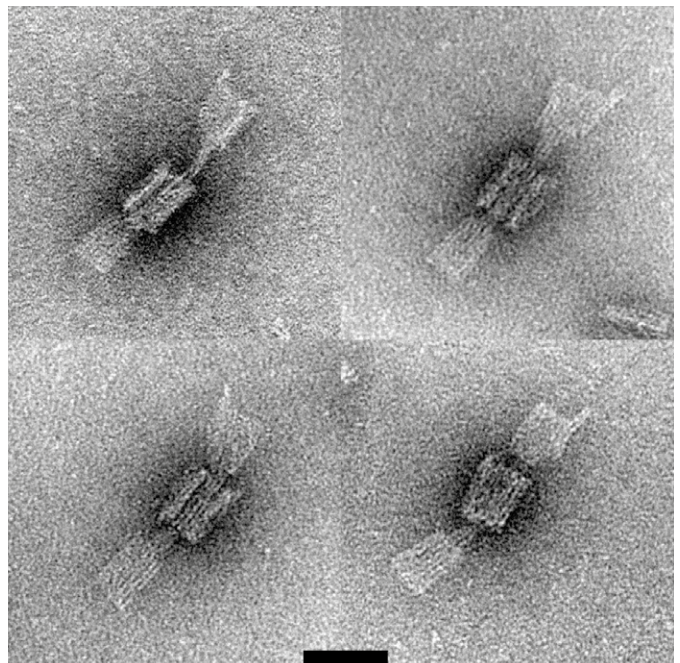
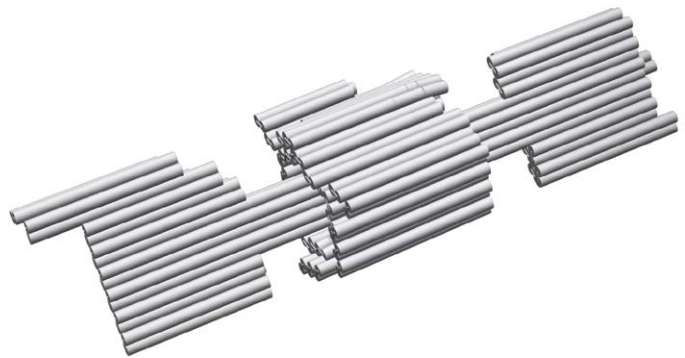
Prof. Friedrich Simmel

begann als Festkörperphysiker und schloss sich gleich bei dessen Gründung dem Center for Nanoscience an der LMU München an. Als Postdoc arbeitete er an dem Projekt, im Rahmen dessen im Jahr 2000 die allerersten Nanomaschinen aus DNA überhaupt gebaut wurden, damals noch ganz ohne Origami. Anschließend ging Simmel in die USA an die Bell Labs in Murray Hill, NJ, wo er sich mit biophysikalischen Systemen befasste. Im Jahr 2002 kehrte er an die LMU München zurück, leitete eine Emmy Noether-Gruppe und habilitierte sich. Im Jahr 2007 dann der Wechsel an die TUM, wo er seither als Professor arbeitet und lehrt. Bis zu ihrem Ende im Oktober 2019 war er auch Co-Koordinator des Exzellenzclusters Nanosystems Initiative Munich.

Das grundsätzliche Problem bei dieser Art von „chemischer“ Steuerung ist jedoch, dass solche Vorgänge in der Praxis recht langsam sind. Für die Ausführung der Aktionen benötigen herkömmliche DNA-Nanomaschinen Minuten, manchmal auch Stunden. „Man kann sich nicht vorstellen, wie man auf dieser Basis jemals Systeme herstellen kann, die auf einer für Anwendungen nützlichen Zeitskala arbeiten“, bedauert Simmel. „Deshalb entschieden wir uns, eine elektrische Steuerung zu erproben. Sie hat den Vorteil, dass man eine schnelle Kontrolle von außen hat; damit kann man im Prinzip mit Computern die Bewegung dieser Maschinen steuern.“ Gleichzeitig hat die Methode wiederum den Nachteil, dass man mit ihr keine einzelnen DNA-Adressen ansprechen kann, sondern alle Objekte in der Probe gleichzeitig bewegt. „Es ist immer eine Art Trade-off zwischen Geschwindigkeit und Adressierbarkeit, und das hat natürlich Auswirkungen auf die möglichen Anwendungen“, so Simmel.

Den Ansatz zu verfeinern und passende Anwendungen zu finden ist nun das Gebiet, dem sich seither eine Gruppe an seinem Lehrstuhl widmet. Inzwischen arbeiten die Forscher Dr. Enzo Kopperger, Dr. Martin Langecker und Dr. Jonathan List an der Gründung eines Start-ups mit dem Namen *roboticDNA*, das aufgrund dieser Technologie relativ kostengünstige Sensoren bauen will. „Wir wollen uns zunutze machen, dass man an dem beweglichen Arm, den wir entwickelt haben, Biomoleküle befestigen kann“, sagt Kopperger. „Beobachtet man nun unter dem Fluoreszenzmikroskop eine große Anzahl davon auf einmal, kann man bei Zugabe bestimmter Wirkstoffe sehen, dass sich das Bewegungsmuster der Arme verändert. Wertet man die Bilder automatisch aus, kann man sogar genaue quantitative Aussagen über das Bindungsverhalten der einzelnen Nanoroboter machen. Man hat damit bei jeder Messung große Datenmengen zur Verfügung, die man auswerten und nutzen kann.“ Das wäre eine der ersten Anwendungen dieser elektrischen Nano-Antriebstechnik.

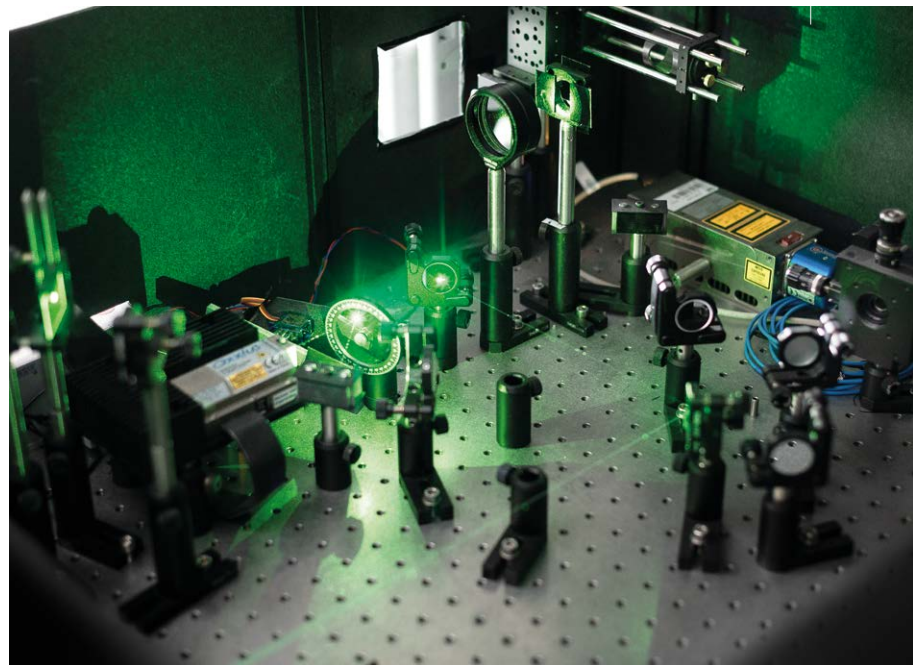
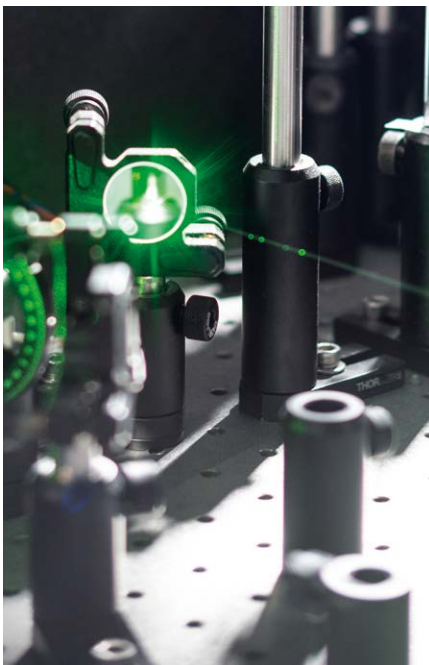
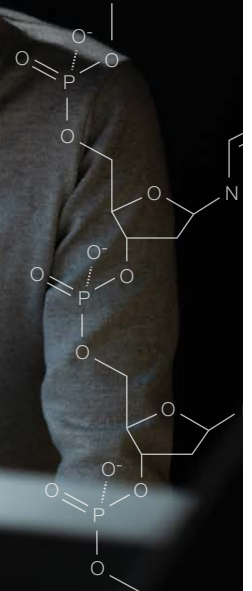
▷



Dieser molekulare Mechanismus wurde mit DNA-Origami hergestellt. Die „Rotaxan“ genannte Struktur besteht aus zwei Unter-einheiten, einer Achse und einem Ring, der auf der Achse gleiten und rotieren kann. Oben: 3D-Modell, unten: Elektronenmikroskopische (TEM) Aufnahme.

„Unser Ziel ist die Realisierung selbstorganisierender molekularer und zellulärer Systeme, die auf ihre Umgebung reagieren, Information verarbeiten, sich bewegen und handeln können.“

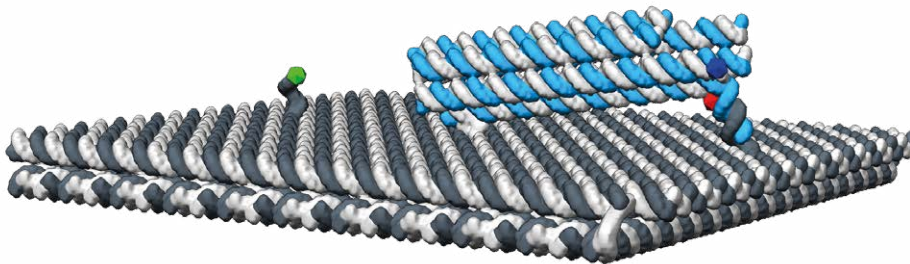
Friedrich Simmel



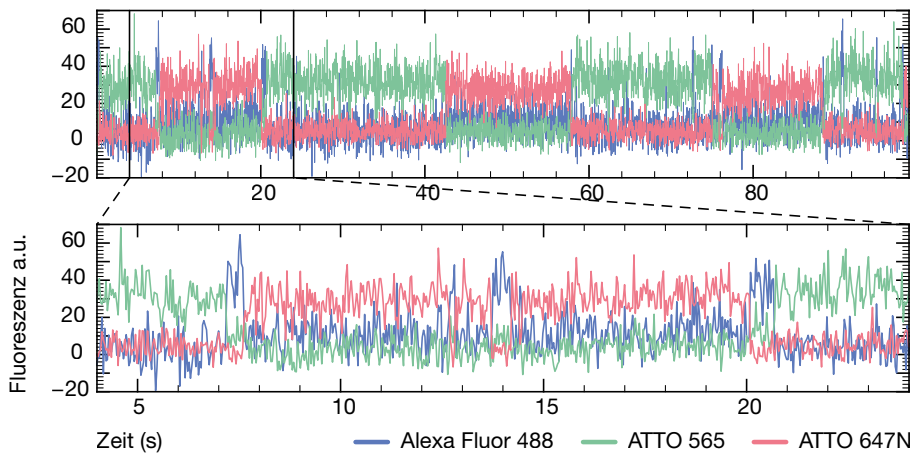
Laseroptischer Aufbau zur Bestimmung der Position und Bewegung von DNA-Nanomaschinen mit Superauflösungsmikroskopie und anderen Einzelmolekülfluoreszenzmethoden.

„Wie betreibt man Robotik in Gegenwart von Brownscher Molekularbewegung?“

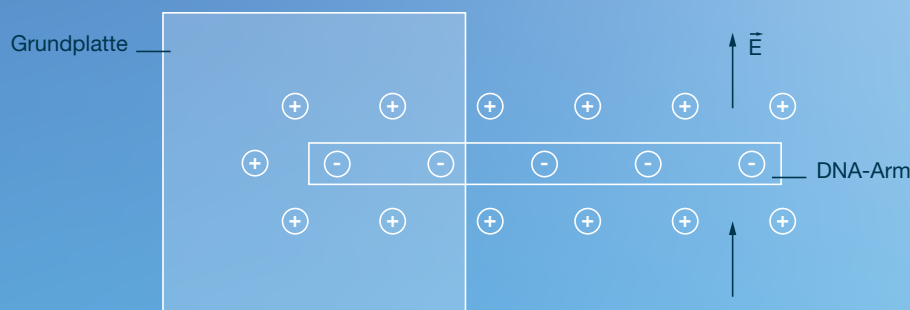
Friedrich Simmel



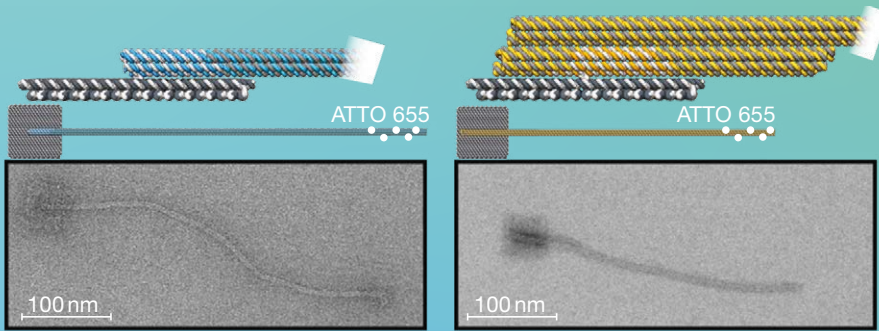
Der DNA-Arm auf der Grundplatte kann rotieren und sich zwischen den Andockstellen (rot und grün) hin- und her bewegen. An der Spitze des Arms ist ein fluoreszierender Marker angebracht. Wie jede molekulare Struktur bewegt sich der Arm aufgrund der thermischen Bewegung ständig alleine.



Die thermische Bewegung des Arms zwischen den Andockstellen (grün und rot) kann im Fluoreszenzsignal nachvollzogen werden.

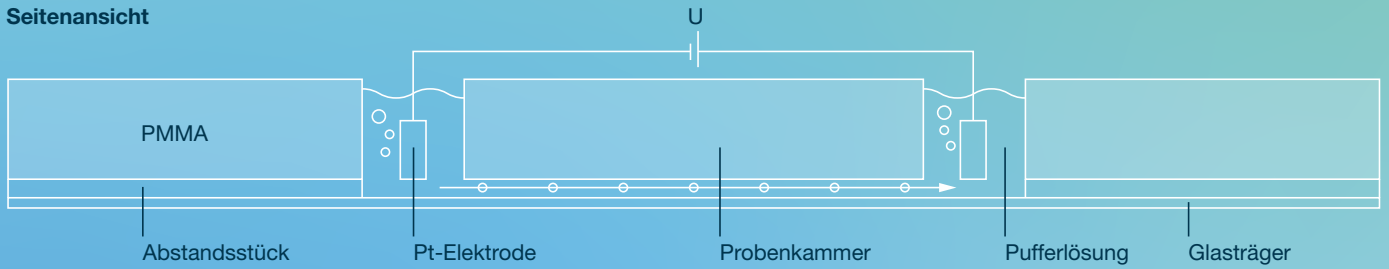


Mithilfe eines elektrischen Felds bewegen die Forscher den geladenen Nanoarm in eine bestimmte Richtung.

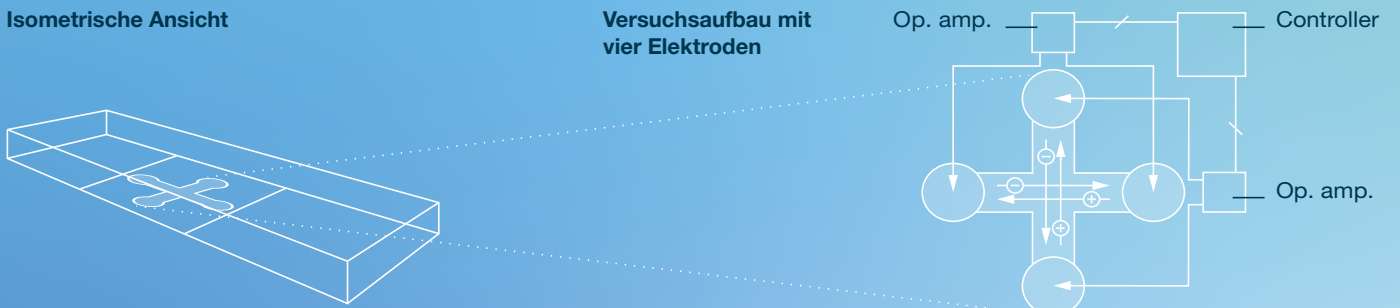


Zwei verschiedene Nanoarme und die dazugehörigen elektronenmikroskopischen Aufnahmen. Mit der Probenkammer verbundene Elektroden ermöglichen den Forschern, den Arm kontrolliert in bestimmte Richtungen zu bewegen.

Seitenansicht

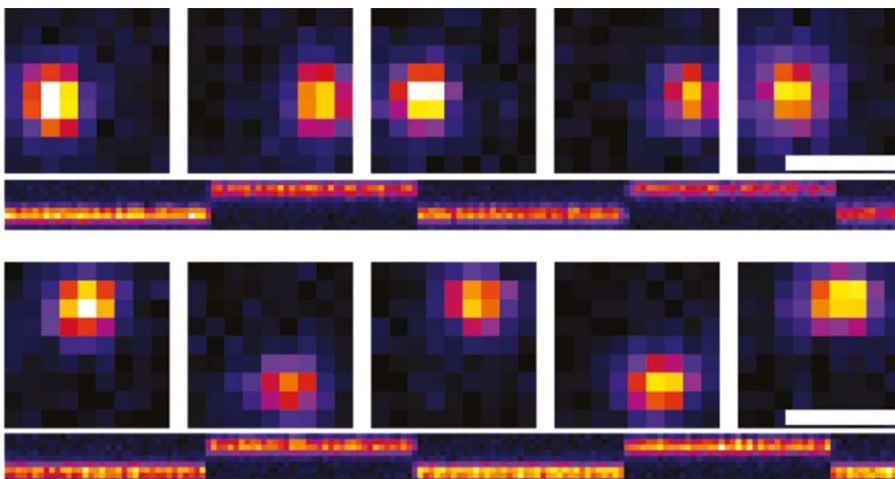


Isometrische Ansicht

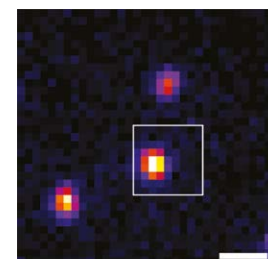


Versuchsaufbau mit vier Elektroden

Grafiken: edlundsepp (Quelle: TUM); Bildquellen: F. Simmel (TUM); linke Seite, Mitte: F. Simmel (TUM), D. Lamb (LMU)

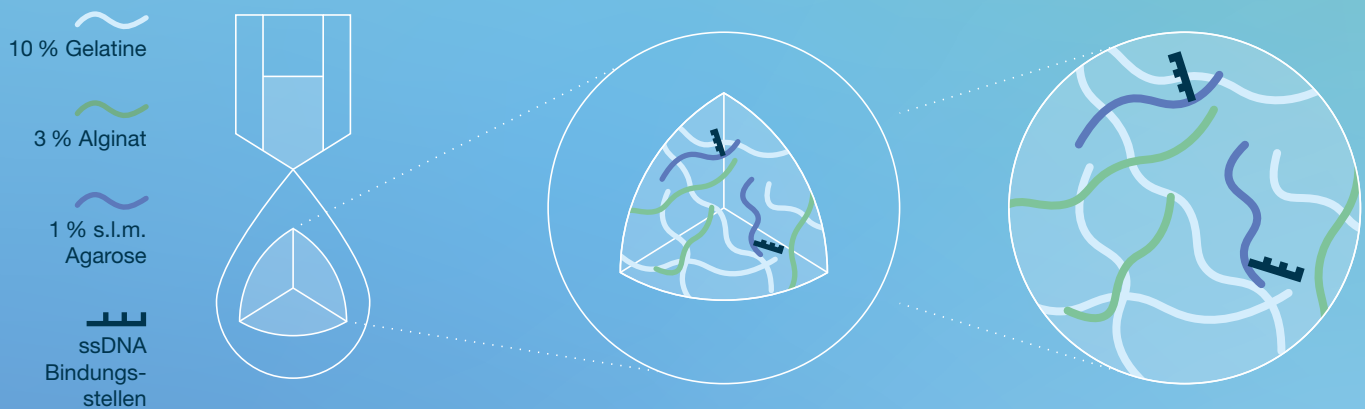


Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von drei Strukturen, die in einem elektrischen Feld bewegt werden. Links sieht man die Bewegung des hervorgehobenen Teilchens. Reihe oben: Das Feld schaltet zwischen links und rechts (Reihe oben) und oben und unten (Reihe unten) um.

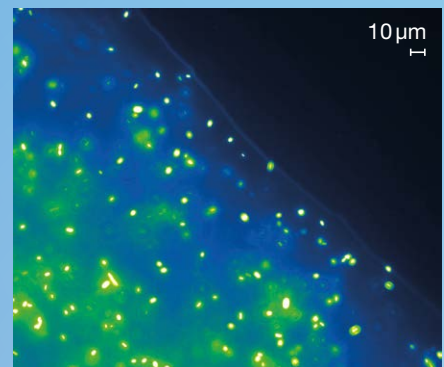
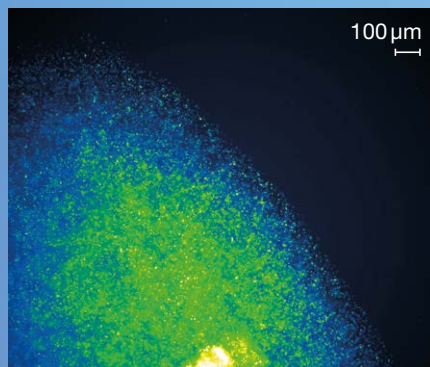
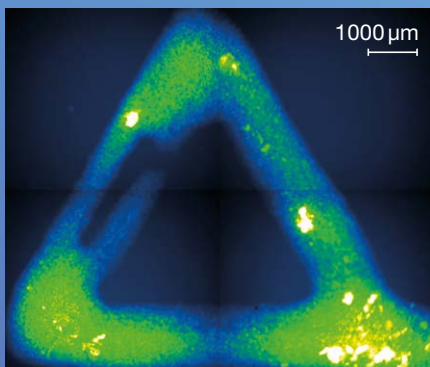




Julia Müller (rechts) produziert mithilfe eines 3D-Druckers winzige DNA-modifizierte Geltröpfchen mit genau definierten Eigenschaften. Eine hydraulische Spritze gibt, gesteuert durch den Drucker, die kleinen Proben ab.



Die DNA-Biotinte besteht aus drei Hauptkomponenten: Gelatine für die strukturelle Stabilität, Alginate zur Erhöhung der Viskosität und Agarose als DNA-funktionalisierbarer Anteil.



Winzige Geltröpfchen mit lebenden Bakterien werden in einer vordefinierten Struktur gedruckt. Die eingekapselten Bakterien produzieren fluoreszierende Proteine und machen damit die Dreiecksstruktur im Laufe der Zeit sichtbar.



Roboter im Nanomaßstab

Von Haus aus betreiben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler an Simmels Lehrstuhl – die eine bunte Mischung aus Abschlüssen in Physik, Chemie, Biologie, manchmal auch Elektrotechnik aufweisen – allerdings eher Grundlagenforschung. Sie fragen sich etwa, wie man winzige Strukturen als Roboter arbeiten lassen kann. Der elektrisch gesteuerte Arm wäre dazu ein erster Schritt. „Was wir hier gemacht haben, würde wohl auch ein klassischer Robotiker als Roboter bezeichnen“, meint der Professor. „Für ihn ist es ja in der makroskopischen Welt ganz natürlich, dass man steife Elemente mithilfe von Gelenken verbindet und diese elektrisch steuert. Aus Robotersicht ist ein einzelner beweglicher DNA-Arm aber erst einmal nur ein Aktuator. Erst zusammen mit den Elektroden und dem Computer, der diese steuert, wird das Gesamtsystem so etwas wie ein Roboter. Ich hoffe, dass man eines Tages makroskopische Roboter bauen kann, die auch biomolekulare Nano-Elemente enthalten.“

Die Schnittstellen dafür werden gerade entwickelt, sie könnten elektrisch sein, aber auch mit Licht arbeiten oder mit magnetischen Feldern. Simmel ist dabei immer auf der Suche nach eleganten Lösungen, die seiner Freude an ästhetischen Phänomenen in der Physik, aber auch der Biologie entgegenkommen. Als ehemaliger Festkörperphysiker lernte er im Lauf seines Wandels zum interdisziplinären Biophysiker, dass es zwischen Physikern und Biologen unterschiedliche kulturelle Ansätze gibt: „Der Physiker ist manchmal eher verspielt und macht etwas, weil er einen Effekt interessant oder schön findet. Dann entsteht vielleicht eine eigenartige Struktur, ein besonderes Muster

oder Ähnliches. In der Biologie heißt es hingegen eher: Was ist die biologische Fragestellung oder auch die biomedizinische Relevanz? Das spielerische Umgehen mit den Dingen ist unter Biologen vermutlich nicht so verbreitet wie in der Physik und in der Chemie.“ Er betreibt es trotzdem, und so arbeitet er auch auf dem Gebiet des „Biomolecular Computing“, also der Frage, wie man mit biologischen Strukturen und Prozessen rechnen und sie programmieren kann. Im Jahr 2016 wurde er dafür mit dem Rozenberg Tulip Award für DNA Computing ausgezeichnet.

Julia Müller, eine Mitarbeiterin von Simmel, hat vor Kurzem zusammen mit ihrem Team als Grundlage für solche Experimente ein Verfahren entwickelt, wie man mithilfe eines 3D-Druckers winzige Geltröpfchen mit genau definierten Eigenschaften herstellen kann. Das Material besteht aus einer Biotinte, die unter anderem DNA-Stränge enthält. Diese lassen sich programmieren und zur Musterbildung anregen.

Für Simmel ist das Feld der Bio-Nanotechnologie vor allem deshalb interessant, weil es dort darum geht, völlig neue Dinge zu generieren. Das liegt ihm näher, als einen biologischen Prozess im Detail zu untersuchen. „Aus Sicht der traditionellen Lebenswissenschaftlerinnen und Lebenswissenschaftler wirken DNA-Nanomaschinen möglicherweise noch als nutzlose Spielerei.“ Trotzdem veröffentlichte das angesehenes Wissenschaftsmagazin „Science“ den Beitrag über die elektrische Steuerung eines Nanoroboters im Januar 2018 als Titelstory. ▶



Fluoreszenzmikroskop mit Mikrofluidikaufbau für die Untersuchung von synthetischen biochemischen „Schaltkreisen“.

„Auf lange Sicht stellen wir uns autonome Systeme vor, die sich auch weiterentwickeln können.“

Friedrich Simmel

Intelligente Nanopartikel

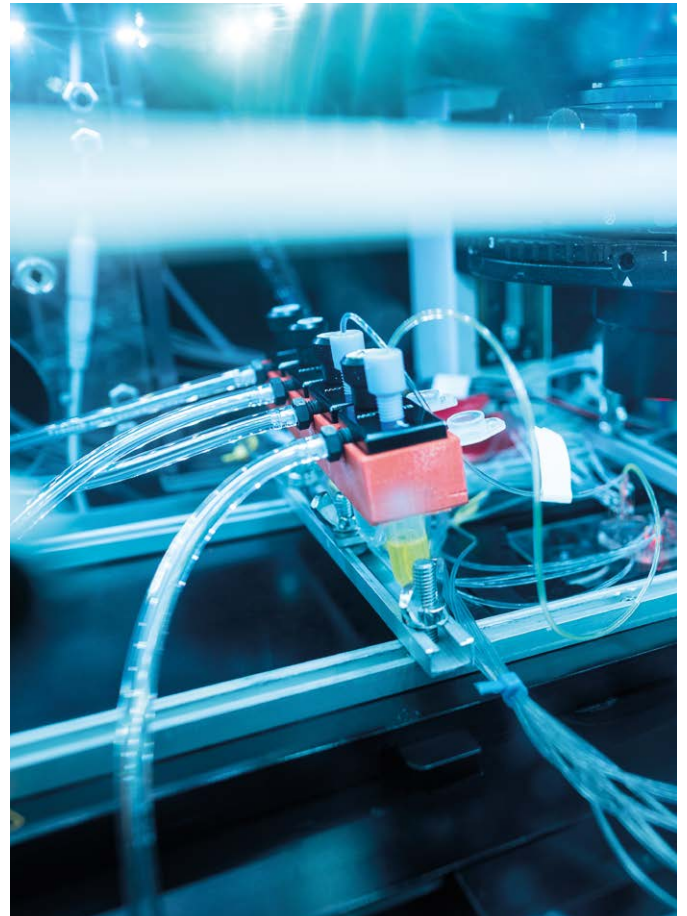
Ein weiteres wichtiges Standbein an Simmels Lehrstuhl geht in Richtung synthetische Biologie, und obwohl vieles davon nach Science-Fiction klingt, werden hier reale Experimente durchgeführt. Eine medizinisch motivierte Aufgabenstellung lautet etwa: Man benötigt ein System, das bestimmte Aufgaben selbständig erledigt, etwa im Körper herumschwimmt, seine Umgebung erkundet und Krankheiten erkennt oder Wirkstoffe freisetzt. „Das können wahrscheinlich am besten multifunktionale Nano- oder Mikropartikel“, glaubt Simmel, „oder auch zellähnliche Gebilde, die chemisch angetrieben werden. Unser Ziel ist in diesem Zusammenhang die Realisierung selbstorganisierender molekularer und zellulärer Systeme, die in der Lage sind, auf ihre Umgebung zu reagieren, Information zu verarbeiten, sich zu bewegen, zu handeln. Auf lange Sicht stellen wir uns autonome Systeme vor, die sich auch weiterentwickeln können.“

In den letzten Jahren hat sich neben der zellbasierten synthetischen Biologie die sogenannte „zellfreie synthetische Biologie“ entwickelt. Hier hat man es mit Zellextrakten zu tun, in denen genetische Prozesse stattfinden. „Die zellfreie synthetische Biologie beschäftigt sich mit Systemen, die wesentlich komplizierter sind als die Systeme der DNA-Nanotechnologie – aber sie sind keine lebenden Systeme, deshalb kann man sie besser engineeren.“ Das Projekt Invitris seines Studenten Kilian Voegle befindet sich gerade in der Gründungsphase. Invitris will solche Zellextrakte nutzen, um Bakteriophagen für die Phagentherapie, eine alternative Behandlungsmethode bei Antibiotika-Resistenzen, herzustellen.

Die Ideen zu neuen Projekten gehen Simmel und seinen Leuten jedenfalls nicht aus. Einerseits lässt er sich von der Biologie inspirieren, andererseits kommen neue Ideen oft spontan, zum Beispiel wenn etwas im Labor besonders gut geklappt hat, woran man vorher gar nicht gedacht hatte. „So entwickeln sich manche Projekte ganz zufällig“, sagt er. „Manchmal ist aber auch etwas festgefahren, und man denkt dann darüber nach, ob man nicht einen großen Schritt machen kann, ob man etwas Neues umsetzen kann. Da gibt es dann mitunter, selten, auch große Eingebungen.“

■

Brigitte Röthlein



Mit den Schläuchen (vorne) werden zellfreie Reaktionen in einer Mikrofluidikkammer (im Hintergrund rechts) mit Nährstoffen und chemischen Signalen versorgt.