Aus DNA-Molekülen gefaltete Smileys, etwa 100 Nanometer breit (Elektronenmikroskop-Aufnahme).

MASCHINEN AUS DNA

Origami ist die uralte japanische Kunst des Papierfaltens. Nun übertragen Biotechnologen das Prinzip auf DNA und schaffen nanometerkleine Objekte. Was erst wie Spielerei anmutete, lässt **Science-Fiction-Träume** wahr werden.

VON JENS LUBBADEH

Wenn man es nicht mit eigenen Augen sähe, man würde es nicht glauben. In nur einer halben Stunde verwandelt Jo Nakashima ein schnödes Blatt Papier in Yoda, den legendären Jedi-Meister aus „Star Wars“. In einem YouTube-Video zeigt der Japaner, wie man das Papier genau 59-mal falten muss, damit daraus das kleine Origami-Kunstwerk entsteht – selbstverständlich ohne Schere oder Kleber zu Hilfe zu nehmen. Solche „Tricks“ sind in der jahrhundertealten japanischen Kunst streng verpönt. Ob Yoda, Raumschiffe, Kraniche, Dinosaurier oder Blumen – kaum etwas, das Origami-Künstler nicht aus Papier falten können.

Paul Rothemund war kein Kenner oder Anhänger der Papierfaltkunst, als er im Jahr 2006 nach einem geeigneten Begriff suchte, um das, was er gerade getan hatte, möglichst treffend zu beschreiben: Rothemund hatte aus einem DNA-Strang, also dem Molekül, auf dem die Erbgutinformation enthalten ist, eine Smiley-Figur gefaltet, 900 000-mal kleiner als der papierene Yoda. DNA-Origami taufte der Biotechniker vom California Institute of Technology in Pasadena seine neue Technik. „Der Ursprung des Wortes war mir damals gar nicht so bewusst“, erzählt Rothemund rückblickend. „Im Amerikanischen nutzen wir ‚origami‘ als Verb, wenn es darum geht, etwas Komplexes zu falten.“ „Oru“ heißt falten, und „kami“ bedeutet Papier. „Insofern macht das Wort bezogen auf DNA eigentlich gar keinen Sinn“, sagt Rothemund und lacht.

Sein Produkt dafür umso mehr. Es war wohl das erste Mal, dass auf dem Cover des altehrwürdigen Wissenschaftsmagazins „Nature“ groß und gelb ein Smiley prangte. Er passt zu Rothemund, der ein sehr humorvoller Typ ist. Aber der Smiley war mehr als nur PR: „Er war kompliziert zu bauen – eine Scheibe mit drei Löchern. Ich wollte damit zeigen, was die Technik alles kann.“ Rothemund war zwar nicht der Erste, der das Erbgut-

Fotos u. Grafiken: Paul Rothemund / Caltech

© Copyright by Heise Zeitschriften Verlag

molekül zielgerichtet gefaltet hatte. Aber eine solch komplexe Figur – das war eine Premiere. Zumal Rothemund noch eine einfache Anleitung präsentierte, mit der man nun DNA-Origami auf jede beliebige zweidimensionale Form anwenden konnte.

Jeder Smiley war 100 Nanometer breit und damit ein Tausendstel so dick wie ein menschliches Haar. Die „Pixelgröße" entsprach der Größe eines DNA-Kettengliedes: sechs Nanometer. Rothemund faltete noch mehr aus DNA, zum Beispiel eine Karte des amerikanischen Kontinents sowie verschiedene geometrische Figuren. „Das Tolle am DNA-Origami ist, dass wir damit Figuren und Muster im Nanobereich durch simple Selbstorganisation der Moleküle bauen können", sagt Rothemund (siehe Kasten). Das geht, weil DNA sich chemisch völlig vorhersehbar verhält – anders als zum Beispiel Proteine. Die wären interessanter für die Nanokonstrukteure, weil sie chemische Reaktionen ausführen können oder andere interessante Funktionen besitzen. „Mit dem DNA-Gerüst verfügen wir nun über eine Basis, an die wir funktionale Einheiten und zusätzliche Eigenschaften anheften können – und zwar gezielt." Beispielsweise Proteine oder Nanotubes. Dafür versieht man sie mit einem DNA-Schnipsel, der sie wie ein Klettverschluss mit dem Origami-Gerüst verbindet.

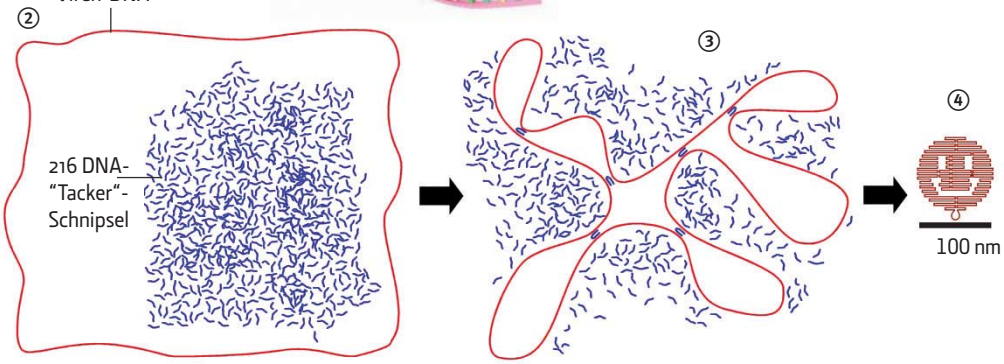
Damit rückt eine alte Vision der Nanotechnologie näher: 1986 hatte der Nano-Visionär Kim Eric Drexler die Idee vom Nano-Assembler aufgebracht, einem nanometerkleinen Apparat, der jede beliebige Struktur aus ihren atomaren Bausteinen von Grund auf bauen kann. „DNA-Origami ist natürlich noch kein Nano-Assembler", sagt Rothemund. „Aber wir haben damit nun die Möglichkeit, winzigste Dinge gezielt irgendwo zu platzieren – egal ob es elektronische Komponenten oder chemische Verbindungen sind. Und dafür müssen wir sie weder berühren noch irgendwelche Maschinen benutzen." Dieser Bottom-up-Ansatz der sich selbst bauenden DNA-Strukturen war ein wichtiger Schritt. Bislang waren Nanotechnologen auf Rasterkraft- oder -tunnelmikroskope angewiesen, um in die Nanowelt einzugreifen. Dabei tastet eine Sonde die Oberfläche eines Substrats ab und kann Atome und Moleküle darauf direkt verschieben oder

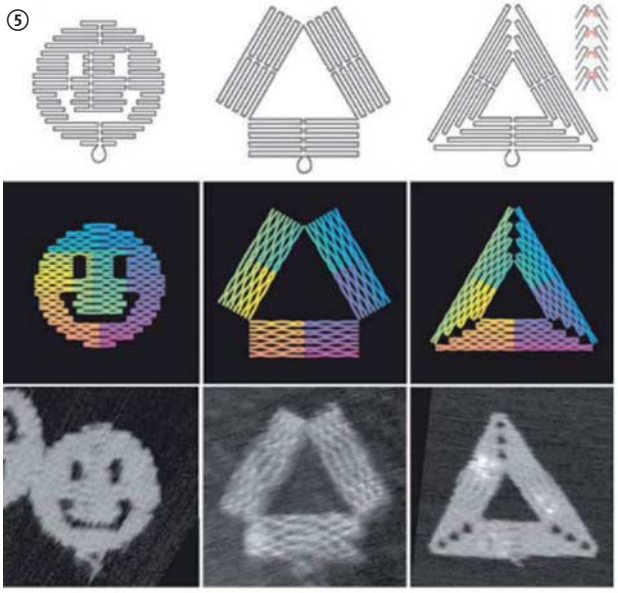
SO MACHT MAN DNA-ORIGAMI

Der entscheidende Punkt, warum DNA-Origami überhaupt funktioniert, ist, dass DNA wie kaum ein anderes Molekül in seinem Verhalten völlig berechenbar ist: Die vier Buchstaben des Erbmoleküls sind die Basen Adenin (A), Thymin (T), Cytosin (C) und Guanin (G), jeweils zwei Basen fügen sich zu einer Sprosse der Doppelstrangleiter (1, farbig). Aber A kann nur mit T und C kann nur mit G eine Bindung eingehen. Im Menschen bilden die beiden Einzelstränge einen verdrehten Doppelstrang (1). Aber auch andere Formen sind möglich. Genau das können DNA-Origamisten ausnutzen.

Um den Smiley herzustellen, griff Rothemund auf das Erbgut des M13-Virus zurück (2). Seine einzelsträngige DNA ist exakt 7249 Basen lang. Zudem – ganz wichtig – ist die Sequenz der Basen bekannt. Hat man die DNA, lässt sich das Faltmuster mithilfe einer Software errechnen, damit sich die gewünschte Form ergibt, also beispielsweise ein Smiley oder andere geometrische Figuren (5). Dann muss man die Stellen identifizieren, an denen man den langen DNA-Faden knicken muss, um ihn letztlich in die gewünschte Form zu bringen.

Wie aber knickt man DNA? Rothemund benutzte dafür kurze DNA-Schnipsel, die wie Papiertacker fungierten (2, 3, blau). Ihre Buchstabenabfolge war mithilfe einer Software so komponiert, dass jeweils eine Hälfte des Schnipsels an einer zuvor errechneten Stelle der M13-DNA und die zweite Hälfte an einer anderen Position auf dem Erbgutstrang band. Der DNA-Schnipsel verknüpfte nun diese beiden Stellen, der Strang hatte den zuvor errechneten Knick. Gibt man die Schnipsel auf den Einzelstrang, falten sie diesen, wie die Hand des Origami-Künstlers das Blatt Papier faltet (3). Für seinen Smiley schüttete Rothemund insgesamt 216 Schnipsel zusammen mit der M13-DNA in eine Salzlösung. Er erhitzte sie auf 95 Grad Celsius, ließ sie dann langsam auf 20 Grad Celsius abkühlen – den Rest erledigten die Moleküle. Am Ende konnte Rothemund unter dem Mikroskop die fertigen Smileys begutachten (4).





© Copyright by Heise Zeitschriften Verlag

» WIR KÖNNEN WINZIGSTE DINGE PLATZIEREN, OHNE SIE ZU BERÜHREN. «

PAUL ROTHEMUND,
DNA-Origami-Pionier

verändern. Ende der 80er-Jahre schrieben beispielsweise IBM-Forscher den Schriftzug des Computerkonzerns aus 35 Xenon-Atomen auf eine Nickel-Eiskristall-Oberfläche. Und kürzlich „malten" Wissenschaftler sogar die Mona Lisa von da Vinci im Kleinstformat auf eine Oberfläche. So wichtig diese Top-down-Methode für die Halbleiterindustrie ist, die damit immer kleinere Schaltkreise und Chips entwerfen kann – sie ist langsam und funktioniert nur im Vakuum oder bei Temperaturen unter minus 150 Grad Celsius. Komplexe Strukturen oder gar Roboter von Grund auf aus Atomen zu bauen, ist damit nicht möglich. Wohl aber mit DNA-Origami. Doch dafür reichte der Smiley noch nicht, der 2006 vom „Nature"-Cover die Wissenschafts-Gemeinde anlächelte – unter anderem, weil er kein dreidimensionales Objekt war.

Hendrik Dietz machte sich deshalb daran, das Verfahren weiterzuentwickeln. Als Paul Rothemunds Paper herauskam, war der Biophysiker gerade in den Endzügen seiner Doktorarbeit und eigentlich damit beschäftigt, die physikalischen Eigenschaften von Proteinen zu erforschen. „Aber als ich das las, fand ich das so fantastisch, dass ich das Gebiet wechselte", erzählt Dietz. „Das Paper rüttelte uns alle wach. Da war plötzlich eine neue Technologie, die es mit einer bis dahin ungeahnten Komplexität und Präzision erlaubte, Strukturen im Nanometer-Bereich zu bauen." Heute ist Dietz Leiter des Labors für Biomolekulare Nanotechnologie an der TU München.

Ihm gelang der Schritt in die Dreidimensionalität. Nur drei Jahre nach Rothemunds Smiley bastelte er gemeinsam mit Kollegen an der TU München erstmals Röhren, Blöcke, Ringe, Seile und sogar Kugeln aus DNA. Nach und nach ließen Dietz und andere Nano-Origamisten ihre Mini-Kunstwerke allerlei interessante Dinge tun.

2012 fertigte Dietz einen künstlichen Ionenkanal aus DNA. „Damit konnten wir gezielt die Membran der Zelle perforieren", sagt er. „Nun könnte man ein DNA-Objekt bauen, das ganz gezielt Bakterien-Zellmembranen erkennt und sie dann durchlöchert." Damit wäre im Prinzip ein neues Antibiotikum erschaffen.

Oder man lässt sie, versehen mit einem Motor, durch unseren Körper schwimmen, wie ein Mini-U-Boot, das gezielt Medikamente an einen bestimmten Ort transportiert, beispielsweise Chemotherapeutika in Krebszellen. Und zwar nur in die Krebszellen, womit die gefürchteten Nebenwirkungen der Krebstherapie dann passé wären. Ein ehemaliger Kollege von Dietz, Shawn Douglas von der University of California San Francisco, will genau das wahr werden lassen. Im gleichen Jahr, in dem Dietz seinen Ionenkanal baute, hatte Douglas aus DNA einen fassförmigen Nanobot mit Schlössern an seinen Seiten gebastelt, die sich nur von bestimmten Molekülen an der Oberfläche von Blutkrebszellen öffnen ließen. Im Inneren der Fässchen war ein Antikörper, der Blutkrebszellen am Wachsen hinderte. Dann kippte Douglas seine Nanobots auf eine Kultur der Blutkrebszellen. Die molekularen Schlüssel sprangen ins Schloss, die Fässer öffneten sich und entluden wie Lkws ihre Fracht. Das Wachstum der Krebszellen stoppte. Douglas hatte gezeigt: DNA-Origami-Konstrukte können wie Roboter Dinge zu einem bestimmten Ziel transportieren. Allerdings vorerst nur in Zellkulturen. Wenn die Nanobots einmal im Blutstrom durch den Körper schwimmen sollen, müssen sie noch beweisen, dass sie sich gegen die Abwehrmechanismen des Körpers behaupten können und nicht im Bauch eines weißen Blutkörperchens landen oder schlicht von der Niere hinauskomplimentiert werden. All das will Douglas nun in ersten klinischen Studien erforschen.

Paul Rothemund setzt seine Origami-Künste heute in unbelebten Anwendungen ein. Er will Nano-Schaltkreise bauen. Dazu versucht Rothemund in einem Gemeinschaftsprojekt mit IBM mithilfe der DNA-Origami-Technik Kohlenstoff-Nanotubes ganz gezielt auf einer Platine anzuordnen. Leichter gesagt als getan, denn „DNA-Origami-Strukturen entstehen in einer Salzwasserlösung. Wenn man das über eine Oberfläche kippt, bleiben die Origamis zufällig irgendwo kleben – wie ein Pack Spielkarten, das man auf den Boden wirft", sagt Rothemund. Die Herausforderung ist also, sie gezielt zu platzieren. Das ist ihm auch schon gelungen, indem er Magnesium als „Kleber" benutzte. Der Nachteil: „Magnesium verträgt sich nicht mit den Nano-Kohlenstoffröhrchen." Aber Rothemund hat bereits eine Lösung gefunden, das Magnesium loszuwerden.

Mit technischen Hürden wie diesen haben die DNA-Origamisten noch an mehreren Stellen zu kämpfen. Aber es sind lösbare „Brot- und-Butter-Probleme", wie Hendrik Dietz es ausdrückt. Er selbst hat ein ganz wesentliches gerade beseitigt: Dietz gelang es, den Origami-Herstellungsprozess drastisch zu verbessern, auf nahezu 100 Prozent Produktausbeute. Zugleich verkürzte er die Herstellungsdauer von mehreren Tagen auf wenige Stunden. Trotzdem ist eine industrielle Produktion von DNA-Origami-Produkten oder gar -Medikamenten noch nicht in Sicht. Hauptnadelöhr sind noch die DNA-Heftklammern, die man braucht, um die DNA zu falten und in die gewünschte Form zu bringen. „Die kann man zwar bestellen", sagt Dietz. „Aber sie sind teuer, weil es noch nicht genügend Abnehmer gibt. Wollten wir also beispielsweise eine Tablette mit einem DNA-Origami-Medikament produzieren, sie würde heute noch mehrere Hunderttausend Euro kosten. Und wir bräuchten Monate, um sie herzustellen."

Es ist also noch ein weiter Weg. Aber die Chancen stehen gut, dass DNA-Origami in absehbarer Zeit eine Fülle von Anwendungen erschließen wird. Paul Rothemund jedenfalls kann es kaum erwarten: „Was mich nervt, ist, dass ich immer durch ein Mikroskop schauen muss, um meine Werke sehen zu können. Ich möchte es noch erleben, dass wir einmal von der Molekülebene aufwärts Dinge bauen werden, komplexe Dinge mit interessanten Funktionen, die wir mit unserem bloßem Auge sehen können. Ich glaube, das können wir zu meinen Lebzeiten auch schaffen."

© Copyright by Heise Zeitschriften Verlag