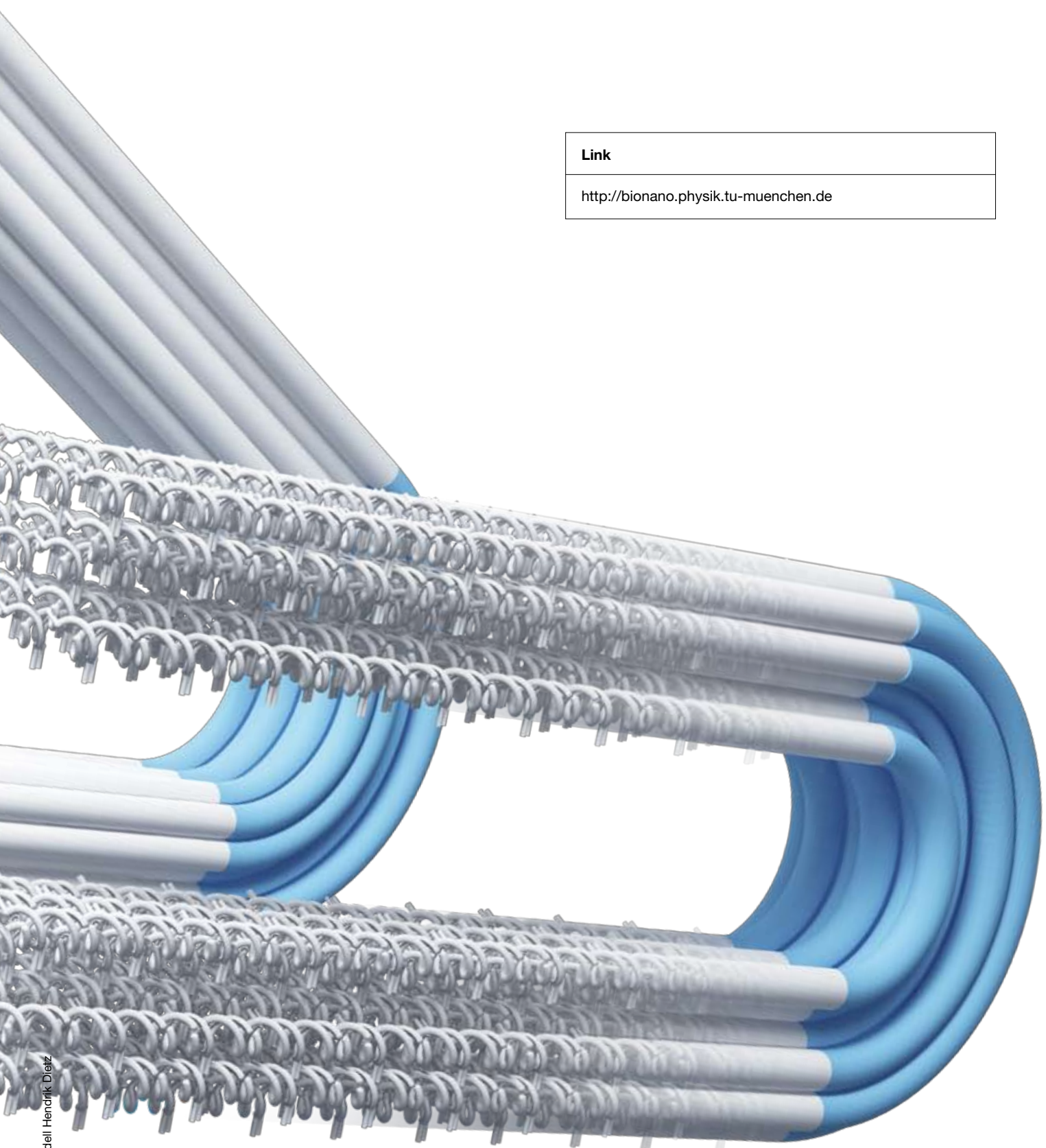




Nanobauwerke aus DNA

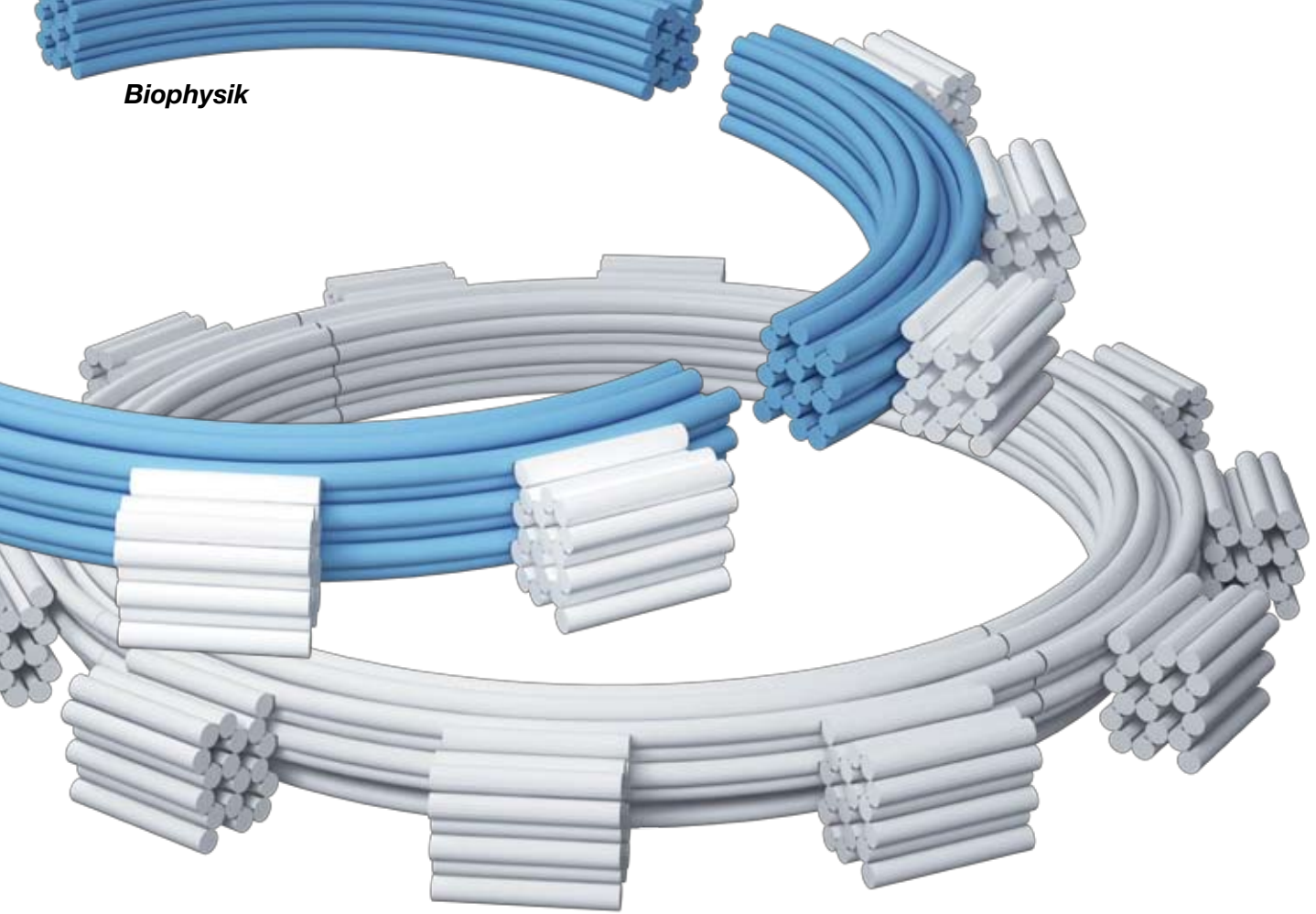
Mit unkonventionellen Ideen und deren genialer Umsetzung hat sich der junge Biophysiker Hendrik Dietz innerhalb kürzester Zeit einen Namen in der wissenschaftlichen Community gemacht. Er baut aus DNA Formen und Werkzeuge im Nanoformat. Nun wurde er Professor an der TU München



Link

<http://bionano.physik.tu-muenchen.de>

Rendering: edlundsepp nach 3-D-Modell Hendrik Dietz



Vielleicht ist es ganz gut, dass Hendrik Dietz erst einmal Physik studiert hat, bevor er sich mit Biologie befasste. Denn wahrscheinlich sind es dieses Quäntchen Fremdheit und der Blick von außen, die ihn zu einem Shootingstar der Biophysik-Szene gemacht haben. Er hat die Fachwelt erstaunt mit neuen Methoden und Erkenntnissen, die er in seiner Postdoc-Zeit in Harvard entwickelt hat; mit 31 Jahren wurde er daraufhin jüngster Professor am Physik-Department der TU München. Und er sprüht weiterhin vor Ideen und Plänen, die er mit seiner neu gegründeten Arbeitsgruppe in Angriff nehmen will.

Was die Fachwelt so elektrisiert hat, nennt er selbst leicht ironisch „Basteln und Stricken auf der Nanoskala“. In nur zweijähriger Arbeit gelang es ihm und seinen Harvard-Kollegen William M. Shih und Shawn M. Douglas, aus DNA – der Desoxyribonukleinsäure, aus der auch unsere Gene bestehen – in großen Mengen allerlei winzigste Figuren herzustellen: kleine Ziegelsteine, Bälle, Zahnräder, gerade und verbogene Bänder und andere, zum Teil recht komplexe Strukturen. Was zunächst wie eine mehr oder weniger nutzlose Spielerei aussieht, diente der Entwicklung eines Verfahrens zur Herstellung von Strukturen im Nanomaßstab. Heute steht das

Herstellungsverfahren automatisiert zur Verfügung. Begonnen hatte alles mit einer Diplomarbeit an der Universität München am Lehrstuhl für angewandte Physik von Professor Hermann Gaub. „Mich fasziniert es, wie komplex die Abläufe in einer Zelle sind“, sagt Dietz. „Da arbeiten 4.000 bis 5.000 Proteine, also Eiweißstoffe, zusammen, jedes erledigt seine Aufgabe, und all diese Aufgaben sind untereinander verknüpft. Zu erforschen, wie das funktioniert, war eine Herausforderung, die mich unmittelbar gereizt hat.“ Und so wandte Dietz ein Verfahren an, das damals noch ganz jung war: Er untersuchte Proteinmoleküle mithilfe des Atomkraftmikroskops. Diese Weiterentwicklung des Rastertunnelmikroskops, das die Nobelpreisträger Gerd Binnig und Heinrich Rohrer 1986 erfanden, besitzt eine extrem feine Spitze, die auf einer winzigen Blattfeder befestigt ist. Mit ihr kann man Kräfte auf der atomaren Ebene ausüben und messen.

Hendrik Dietz' Doktorvater Matthias Rief hatte dieses Mikroskop bereits dazu verwendet, ein kettenförmiges Muskelprotein zu strecken. Es ist normalerweise immer auf die gleiche Art und Weise in sich verknäult, der Fachmann spricht hier von „Faltung“. Rief gelang es zum ersten Mal, die beiden Enden der Proteinket-



Fotos: Eckert / Heidergott, TUM

Der Physiker Hendrik Dietz (oben) hat ein ausgeprägtes bildliches Vorstellungsvermögen. Das half ihm dabei, weltweit erstmalig aus DNA-Molekülen, dem Baumaterial der Gene, die unterschiedlichsten Figuren im Nanomaßstab herzustellen, etwa winzig kleine Zahnräder

te „anzufassen“ und sie in die Länge zu ziehen. Dietz beschritt jedoch einen anderen Weg. „Proteine sind dreidimensionale Gebilde, und wenn man sie auseinanderzieht, geht die gesamte Information, die in der räumlichen Faltung steckt, verloren“, erklärt er. „In meiner Doktorarbeit habe ich dann eine Methode gefunden, wie man die Struktur solcher Moleküle erforschen kann, ohne dass man ihre Faltung verändert.“ Er entwickelte eine Methode, mit der man die Winzlinge als Ganzes an unterschiedlichen Stellen packen und in verschiedenen Richtungen an ihnen ziehen kann. So bleibt ihre Faltung erhalten, und die gemessenen Kräfte geben Auskunft über die innere Struktur, Stabilität und Elastizität der Moleküle. Mit Dietz' Verfahren kann man nun ein Proteinmolekül an nahezu jeder beliebigen Punktekombination „anfassen“ und es so auf seine Festigkeit in dieser Richtung untersuchen.

Werkzeuge aus Aminosäuren

Wenn man Hendrik Dietz zuhört, könnte man glatt vergessen, dass es sich bei seinen Arbeitsobjekten um Moleküle handelt, die einerseits so winzig sind, dass man sie auch unter dem besten Mikroskop kaum mehr sehen kann, andererseits aus Tausenden von Atomen

bestehen. Mit großen Gesten beschreibt er sie, als seien sie handliche Geräte, die man drehen, wenden und betrachten kann. Und genauso denkt er auch. Das erleichtert ihm die Entwicklung seiner Ideen. Er lässt zunächst alles weg, was die Sache kompliziert macht.

So kam er auch zur DNA. Das Ziel, das ihm nach seiner Promotion vor Augen schwebte – und das er bis heute verfolgt – ist es, aus Aminosäuren, den Bestandteilen der Proteine, kleine Werkzeuge zu bauen, die zum Beispiel ihrerseits Stoffe herstellen können. Stoffe wie Adenosintriphosphat (ATP), den Treibstoff der Zellen. In lebenden Zellen gibt es das zuhauf: „Enzyme wie die ATP-Synthase, die jeden Tag in jedem von uns rund 50 Kilogramm ATP synthetisieren“ sagt Hendrik Dietz und seine Augen strahlen vor Begeisterung. „Da ist eine wahnsinnig wertvolle Technologie versteckt und es würde sich lohnen, sie nachzuahmen.“

Allerdings ist es sehr schwer, auf dieser winzigen Größenskala mit Proteinen zu arbeiten, sie sind zu komplex in Gestalt und Funktion. Dietz suchte deshalb nach einer anderen Möglichkeit, wie er die gewünschten Nanowerkzeuge bauen könnte. DNA war der Schlüssel dazu. Deren Moleküle sind kettenförmig, regelmäßig und ▶

stabil und vor allem sehr gut erforscht. Seit James Watson und Francis Crick 1953 die DNA-Struktur als Doppelhelix aufgeklärt haben, experimentieren Heerscharen von Biologen mit den Molekülen. Man kennt ihre Struktur genau und weiß, wie sie sich unter bestimmten Umständen verhält. Warum sollte man sie also nicht als Baumaterial verwenden?

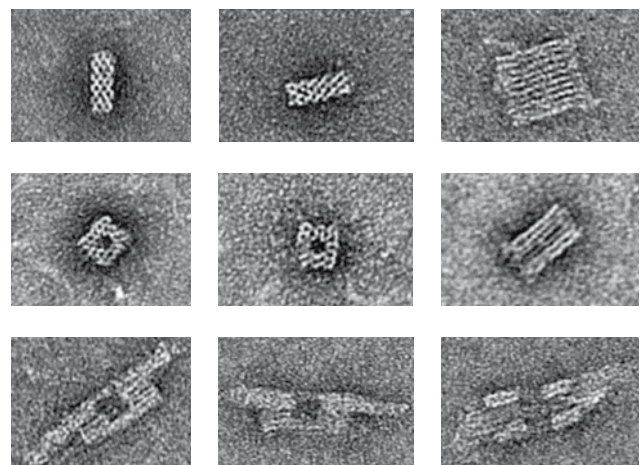
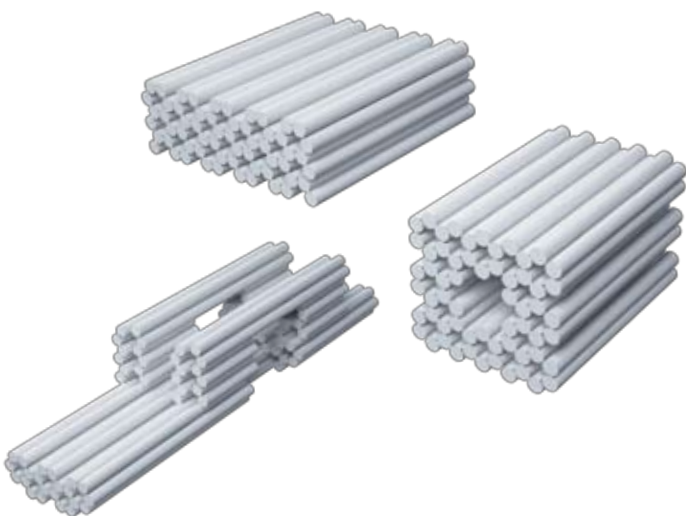
Schon 1991 hatten die Forscher Junghuei Chen und Nadrian C. Seeman in der Zeitschrift Nature einen ersten Schritt in diese Richtung veröffentlicht. Die beiden hatten einen winzigen DNA-Würfel erzeugt. Damit hatten sie ein neues Feld begründet, weil sie zum ersten Mal zeigten, dass man mit DNA bauen kann. Danach gab es eine Reihe kleinerer Fortschritte, „aber im Jahr 2006 kam wirklich eine Revolution“, so Dietz. Paul W. K. Rothemund vom Caltech in Kalifornien gelang es, mit DNA komplexe Formen zu erzeugen. Er benannte seine Methode nach der japanischen Papierfaltkunst Origami und demonstrierte sie mit Smiley-Faces und einer Karte von Nord- und Südamerika im Nanomaßstab. Der Nachteil dieser Objekte: Sie waren nur zweidimensional, also flache Muster auf einer Unterlage.

Das Wunder im Reagenzglas

Als Hendrik Dietz auf einer Fachtagung erfuhr, dass William Shih an der Harvard Medical School dreidimensionale Objekte aus DNA fertigen wollte, schloss er sich 2007 dessen Forschungsgruppe an. Zusammen mit dem Informatiker Shawn Douglas gelang den Wissenschaftlern in den nun folgenden zwei Jahren der Coup. Sie „tackerten“ einsträngige, von Viren hergestellte DNA, die sie „Rückgrat“ nannten, mit winzigen, künst-

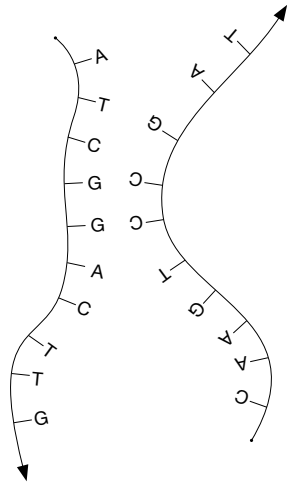
lich produzierten DNA-Schnipseln, den sogenannten „Klammermolekülen“, so zusammen, wie sie es vorher programmiert hatten (siehe Kasten). Das Wunder geschah im Reagenzglas: „Man stellt alle benötigten Teile her, gibt sie zusammen, erwärmt, schüttelt und schaut, was dabei herauskommt“, so Dietz. Wie ein Puzzle, das sich selbst zusammensetzt, entstanden durch Selbstorganisation die kleinen Objekte, und zwar viele Millionen gleichzeitig. Unter dem Elektronenmikroskop können die Wissenschaftler ihre Form erkennen und kontrollieren, ob alles geklappt hat.

Im Lauf der Zeit sammelten die Forscher immer mehr Erfahrung im Umgang mit ihrem Baumaterial. Und so gelang es, die Vorschriften für das Zusammenbauen der DNA zu systematisieren und als Computerprogramm zu speichern. „Wir haben jetzt ein Regelwerk, mit dem man die kleinsten DNA-Bausteine programmieren kann. Man kann sie nach Belieben zusammenfügen wie Legosteine“, sagt Dietz. Das hat aber auch einen Nachteil: „Die Ausdehnung unserer Objekte ist durch die Bausteine vorgegeben, es gibt nichts dazwischen. Man kann damit nicht die räumliche Auflösung erreichen, die etwa Proteine haben.“ Schnell wurde klar, dass man dem DNA-Legokasten für feinere Objekte ein zweites Bauprinzip hinzufügen muss: „Twist and curve“, also drehen und biegen. „Wenn man Winkel erzeugen kann, dann kann man jeden Punkt im Raum erreichen.“ Und so entstand die nächste Idee: Um die DNA zu krümmen, mussten Dietz und seine Kollegen deren Aufbauregeln gezielt verletzen: Sie stauchten oder zerrten die Geometrie, um Winkel herzustellen. ▷



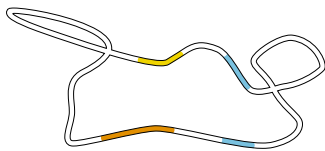
Mit seiner Methode, DNA-Stränge an bestimmten Stellen durch Klammermoleküle fest miteinander zu verbinden, gelang es Hendrik Dietz zunächst, Formen aus geraden Teilstücken herzustellen, etwa winzige Quader oder „Ziegelsteine“

Basteln und Stricken mit DNA



Vereinfacht betrachtet besteht die DNA (die englische Abkürzung für Desoxyribonukleinsäure) aus einer Kette, an der in regelmäßigem Abstand eine von vier sogenannten Basen hängt. Von diesen Basen gibt es vier Varianten, die im Schema links durch die Buchstaben A, C, G und T gekennzeichnet sind.

Jeweils zwei dieser Varianten (A und T, C und G) passen zueinander. Deshalb können sich je zwei DNA-Stränge, deren Basen zueinander komplementär sind, miteinander zu einer Art Strickleiter verbinden, in der die Basenpaare die Sprossen bilden. Es entsteht die bekannte Doppelhelix, unser Erbmolekül (rechts).



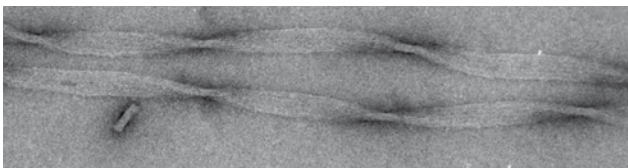
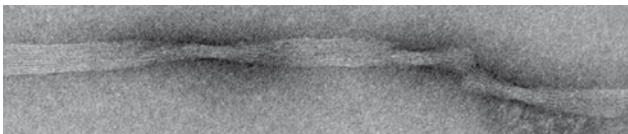
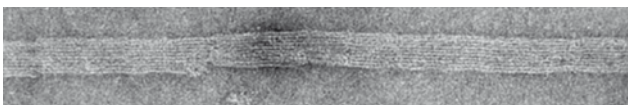
„Rückgrat“
Lange Einzelstrang-DNA biologischen Ursprungs mit hoher Qualität



„Klammern“
Kurze synthetische Einzelstrang-DNA mit programmierbarer Sequenz

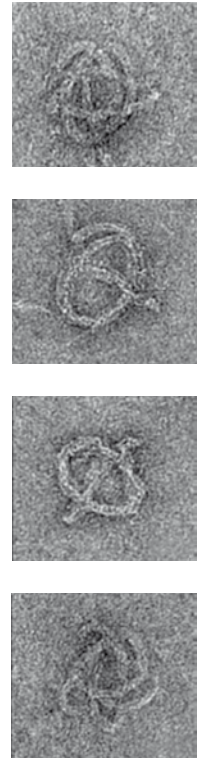
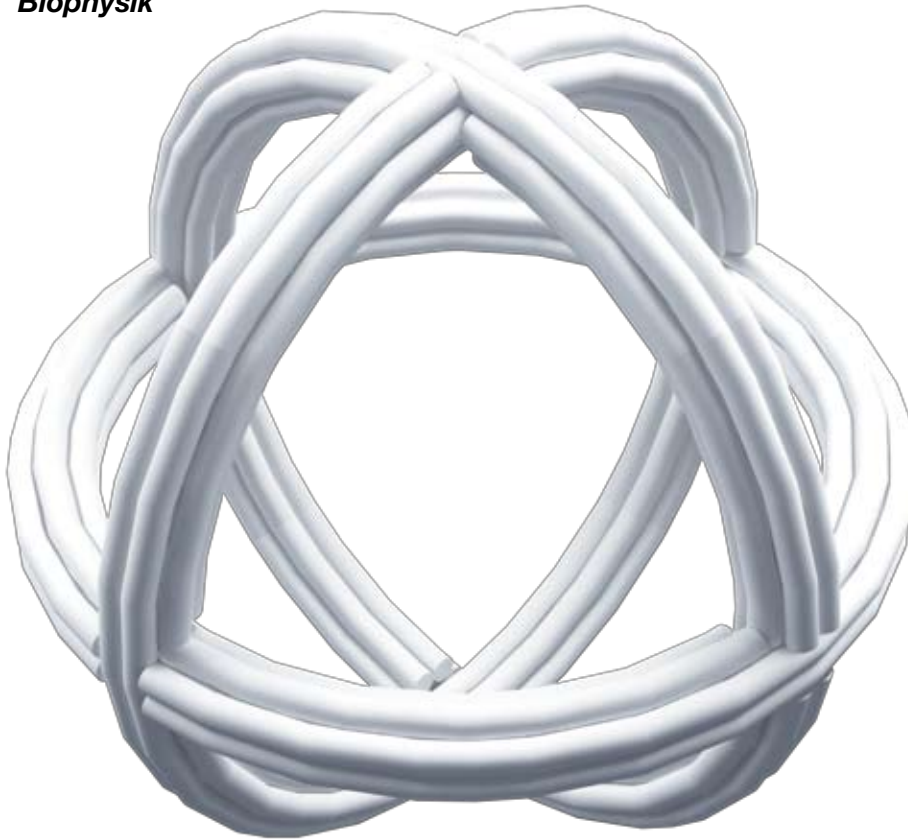
Hendrik Dietz benutzt einen einzelnen DNA-Strang (Rückgrat) von knapp 8.000 Basen Länge, dessen Basenfolge bekannt ist. Wenn er zwei Stellen dieses Stranges miteinander verknüpfen will, programmiert er etwa 60 Basen lange Klammernmoleküle aus DNA so, dass ihre Basenabfolge an den Enden genau komplementär ist zu der Folge auf dem Strang an den jeweiligen Verknüpfungsstellen.

In wässriger Lösung suchen sich diese Klammernmoleküle dann von selbst die Stellen, zu denen sie passen, und setzen sich dort fest. So entsteht lokale Ordnung. Das Ganze lässt sich systematisieren, indem man das gesamte Rückgrat in kleine Abschnitte einteilt und sie gemäß der gewünschten Struktur untereinander verknüpft.



Bilder innen: TUM
Renderings außen: edlundsepp nach
3-D-Modell Hendrik Dietz

In der Doppelhelix ergeben immer sieben Basenpaare einen Drehwinkel von 240 Grad. Baut man nun mehr oder weniger Basenpaare zwischen die Abschnitte, wird die Struktur gezwungen, zu über- oder unterdrehen. Man kann so Krümmungen erzeugen



Bilder innen: TUM
Renderings: edlundsepp nach 3-D-Modell Hendrik Dietz

Nachdem Hendrik Dietz eine Methode erfunden hatte, auch gebogene DNA-Figuren herzustellen, konnte er die Moleküle so programmieren, dass sie sich zu komplizierten kugelförmigen Gebilden anordneten: links das Computermodell, rechts daneben Beispiele für die realen Objekte unter dem Elektronenmikroskop

In den Experimenten gelang das den Forschern bis zu extrem engen Krümmungsradien von sechs Nanometern.

Talent und Glück halfen Hendrik Dietz, dass er seine klaren und einfachen Überlegungen zum Stricken mit DNA tatsächlich in die Realität übersetzen konnte, denn erst in der Praxis lauern die Gefahren. Der Umgang mit den Nanomolekülen ist längst nicht so einfach, wie er auf dem Papier aussieht. Es beginnt schon bei der Produktion des Ausgangsmaterials: Das Rückgrat-Molekül ist, weil natürlichen Ursprungs, relativ rein herstellbar. Die kleinen Schnipsel hingegen werden in Maschinen nach den Vorgaben der Forscher synthetisiert, und dabei passieren immer wieder einzelne Fehler, die sich dann im Lauf der Herstellung anhäufen. So hat manchmal nur die Hälfte der Klammermoleküle wirklich die programmierte Sequenz. Die Forscher gaben deshalb immer viel mehr Klammermoleküle zu, als eigentlich nötig gewesen wäre. Als die geplanten Formen komplizierter wurden, zeigte sich ein weiteres Problem, das Dietz anschaulich so umschreibt: „Wenn man bei einem

Auto bestimmte Teile zuerst montiert, passen andere Teile nachträglich nicht mehr rein. Wenn beispielsweise die Räder dran sind, kann man die Bremsen nicht mehr einbauen.“ Die gleiche Schwierigkeit hatten die Forscher bei ihren Nanostrukturen. Hier war die Lösung des Ganzen: Geduld. Wenn man die Flüssigkeit, in der die Bauteile schwimmen, extrem langsam abkühlt, hat jedes Teilchen genügend Zeit, sich seinen Platz zu suchen. Voreilig geknüpfte Verbindungen können dann noch mal aufbrechen und andere DNA-Stückchen hindurchlassen, denen sie vorher im Weg waren. „Das Abkühlen von 80 Grad auf Raumtemperatur dauert ungefähr eine Woche“, sagt der Physiker, „aber dann sind die Objekte wirklich so, wie wir sie wünschen.“

DNA, zu Brezeln geformt

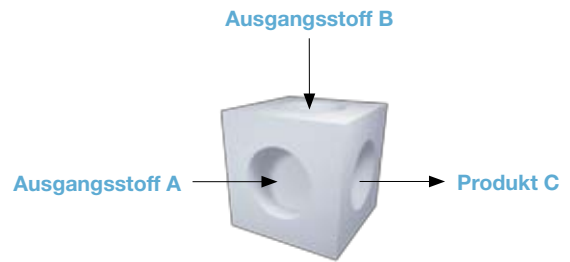
Seit Hendrik Dietz und seine Mitstreiter ihre Ergebnisse im Mai 2009 in *Nature* und im August 2009 in *Science* veröffentlicht haben, interessieren sich viele für den Physiker. Sogar die *New York Times* berichtete, und das amerikanische News-Network msnbc wid-

Die Vision

Hendrik Dietz verfolgt das Ziel, aus Aminosäuren, den Bestandteilen der Proteine, kleine Nanowerkzeuge zu bauen, die bestimmte Stoffe herstellen können. Sein Vorbild sind entsprechende Moleküle in lebenden Zellen, etwa die Enzyme.

„Da ist eine wahnsinnig wertvolle Technologie versteckt und es würde sich lohnen, sie nachzuahmen.“

Bildlich kann man sich einen derartigen Proteinkomplex wie eine Blackbox vorstellen, in die die Ausgangsstoffe A und B hineinwandern. Sie werden dann im Inneren miteinander verbunden, dabei entsteht das gewünschte Produkt C, das nach außen abgegeben wird.



Zwei Anwendungsbeispiele für Nanowerkzeuge

Wenn Wissenschaftler Proteine unter dem Elektronenmikroskop betrachten wollen, gibt es zwei Probleme: Erstens ist der Kontrast zwischen Protein und dem umgebenden Wasser (oder Eis) recht gering. Wenn es gelänge, ein DNA-Werkzeug zu entwickeln, das das Protein auf eine genau vorgegebene Weise festhält, könnte man es besser von der Umgebung unterscheiden. Zweitens liegen die Proteinmoleküle in allen möglichen Orientierungen unter dem Mikroskop. Wenn das DNA-Werkzeug, das sie fixiert, so ge-

staltet ist, dass dessen räumliche Orientierung leicht zu erkennen ist (also asymmetrisch), können die Forscher die jeweilige Orientierung des Proteins mit den gemessenen Bildwerten verrechnen und daraus die Struktur rekonstruieren.

Eine andere Idee ist die Konstruktion eines winzigen Zirkels, der das Zielobjekt oben am Gelenk zwischen seinen Schenkeln packt. Aus der Öffnung des Zirkels lässt sich der Winkel leicht ablesen, wenn die Schenkel eine gewisse Länge haben.

mete der Erfindung einen Artikel mit dem Titel „DNA, zu Brezeln geformt“. Auch Fachkollegen sind voll des Lobes: Thomas H. LaBean von der Duke University in North Carolina kommentierte den Artikel euphorisch in Nature, die Arbeit stelle „eine dritte Revolution in der DNA-Nanotechnologie dar“ und eröffne eine „neue Dimension in der DNA-Kunst“. Und die Wissenschaftler Yan Liu and Hao Yan von der Arizona State University schrieben ebenso begeistert in Science: „Es ist, als ob die DNA Yoga-Übungen erlernt hätte, um eine Vielzahl unterschiedlicher Haltungen im Nanomaßstab einzunehmen.“

Dietz selbst entschloss sich, zurück nach Deutschland zu gehen, denn er wollte eine eigene Forschungsgruppe gründen und nicht mehr nur das bearbeiten, was andere ihm vorschrieben. Da kam ihm das Angebot der TU München ganz recht. Seit dem 1. Juli 2009 sitzt er nun in seinem Büro auf dem Garching Campus und stellt sein Team zusammen. Es geht jetzt darum, Forschungsgelder einzuwerben für seine hochfliegenden Pläne. Neben praktischen Anwendungen seiner Nano-

objekte etwa für die Mikroskopie oder die Grundlagenforschung verfolgt er nach wie vor das große Ziel, es der Natur gleichzutun oder vielleicht sogar ein wenig besser zu sein. Er will Proteine bauen, die bestimmte Aufgaben in Zellen erledigen – etwa Poren in der Zellhülle öffnen und schließen –, oder die chemische Stoffe herstellen, indem sie auf atomarer Ebene die Reaktionsbestandteile in die richtige Form pressen und so zur Reaktion zwingen. Natürliche Eiweißstoffe eins zu eins nachzubauen, hält Dietz jedoch für keine gute Lösung. „Diese Moleküle tragen evolutionären Ballast mit sich herum, also Teile, die für ihre Funktion vielleicht gar nicht notwendig wären. Mit einem synthetischen Ansatz kann man das vielleicht besser machen.“

Bei der Durchsetzung solcher revolutionärer Ideen helfen Dietz natürlich sein guter Ruf als kreativer Wissenschaftler und seine viel beachteten Publikationen. So kann er auch „verrückte“ Ideen vorschlagen, die unter anderen Umständen belächelt würden. Dennoch hat er manchmal Selbstzweifel: „Ich kann natürlich immer noch grandios scheitern ...“

Brigitte Röthlein