

## Ulmer Nanotechnologie geht in Anwendung: Sensor für Lebenswissenschaften

**Mit vergleichsweise klobigen Messgeräten rücken Lebenswissenschaftler empfindlichen Zellen zu Leibe. Es sind riesige Pipetten oder Kanülen, die in ultrawinzige Strukturen wie Zellmembran oder Zytoplasma gestoßen werden, um Prozesse oder Reaktionen im komplexen zellulären Innenleben zu messen. Grobe Eingriffe dieser Art verletzen Zellen und beeinflussen Messergebnisse in schwer quantifizierbarer Weise. Der Ulmer Materialwissenschaftler Steffen Strehle will jetzt in einem interdisziplinären Verbundprojekt einen Bio-Nanosensor entwickeln und fertigen. Sein Ziel: den Life Sciences ein minimalinvasives Werkzeug an die Hand geben, das behutsam ins Zellinnere dringt und hochsensitive Messungen auf direktem Wege ermöglicht.**

Strehles Ansatz, den das Bundesforschungsministerium für vier Jahre mit 1,8 Millionen Euro fördert, läuft im Grunde darauf hinaus, ein Messinstrument um einige Größenordnungen kleiner zu machen, das der Nanowelt der Molekularbiologie zumindest in Teilen entgegenkommt. Der junge Wissenschaftler macht sich dabei folgendes Prinzip zu eigen: "Bei halbleitenden Nanostrukturen reicht oft die Anlagerung weniger Moleküle an der Oberfläche aus, um die elektrische Leitfähigkeit der Struktur deutlich zu ändern. Ist es durch entsprechende Oberflächeneigenschaften nur bestimmten Molekülen möglich, an der Nanostruktur zu haften, können sie hochempfindlich elektrisch nachgewiesen werden."

Umsetzen will das der Ulmer Juniorprofessor vom Institut für Elektronische Bauelemente und Schaltungen mit Nanodrähten, die mit ihrem Durchmesser von 50 Nanometern (50 Milliardstel Meter) 500mal dünner als ein menschliches Haar sind. Zum Vergleich: Zellen haben im Durchschnitt einen Durchmesser zwischen 1 und 30 Mikrometern (Millionstel Meter), Zellmembranen sind etwa sechs bis zehn Nanometer dünn.

### Ziel: Kommerziell nutzbarer Bio-Nanosensor

Läuft alles nach Plan, soll nach vier Jahren ein neuartiges, kommerziell nutzbares Bio-Nanosensorsystem stehen, das Zellbiologen genauere, lokalisierbare Einblicke ins Zellinnere gestattet und Mediziner als Diagnose-Werkzeug zum biochemischen Nachweis von Krankheitsmarkern dienen soll. Umsetzen soll dies ein interdisziplinäres Ulmer Team - Wissenschaftler/-innen aus der organischen und analytischen Chemie, Biochemiker, Materialwissenschaftler (Ingenieure), Halbleiterphysiker und Elektrotechniker - zusammen mit zwei industriellen Partnern.

In seiner Zeit als Postdoc in Harvard zeigte Strehle bereits, dass es machbar ist, Silicium-Nanoröhren als Sensoren wie eine Nadel in lebende Herzmuskelzellen zu stechen und deren Herzschlag aufzuzeichnen, sozusagen ein Einzel-Zell-EKG durchzuführen. Im Bostoner Labor von Charles Lieber, einem der weltweit einflussreichsten Chemiker und laut Strehle „Guru der Silicium-Nanodrähte“, erforschte der Spezialist für Nanostrukturen mögliche Anwendungen für sein Steckenpferd, die Biologie.

### Etablierte Technologie mit neuen Anwendungen



Juniorprofessor Steffen Strehle will Nanotechnologie anwendbar machen.  
© Uni Ulm

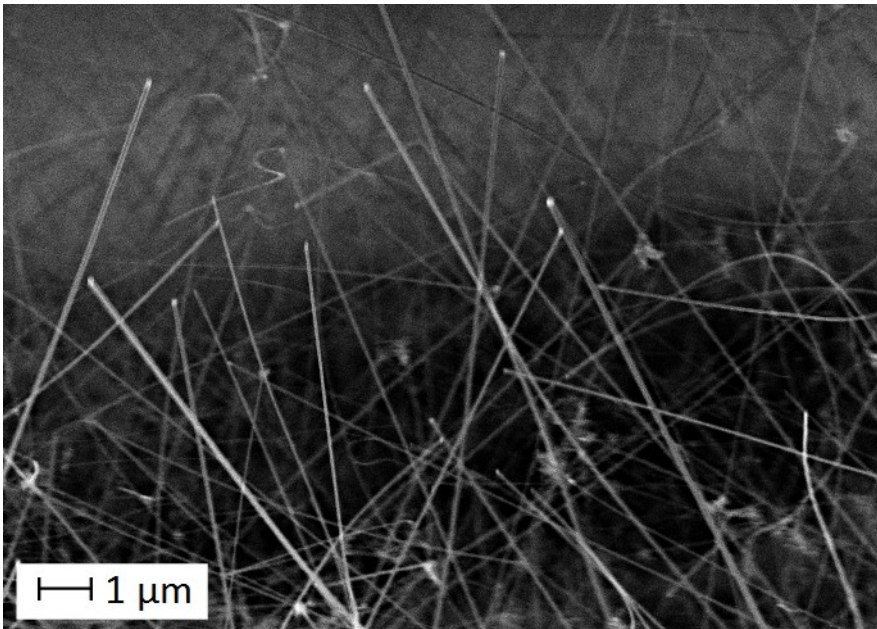
Eine Nanostruktur aus Silicium besitzt nach Strehles Worten den Vorteil, dass man bei der Suche nach neuen Anwendungen auf eine ausgereifte, 60-jährige Technologie zurückgreifen kann. Biosensoren, auch auf Basis von Silicium, gibt es viele. Sie sollen einen Stoff möglichst genau, einfach und sicher nachweisen. In den Lebenswissenschaften behilft man sich oft mit dem indirekten Nachweis über fluoreszierende, „gelabelte“ Methoden, die einige Nachteile besitzen: Zum einen müssen diese fluoreszierenden Proteine in die Zelle gebracht werden, womit das zelluläre System gestört wird, obendrein bleichen diese Proteine rasch aus. Für Messungen in der nanoskaligen Zellmembran wird die in den 70er-Jahren entwickelte Patch-Clamp-Methode für elektrische Messungen zwischen Zell-Innerem und Zell-Äußerem zur Untersuchung von Ionen-Kanälen verwendet. Allerdings zerstören auch diese Verfahren relativ viel in der Zelle, weil die Sonden relativ groß sind.

### Invasiv, aber eben deutlich kleiner

Sense-U, wie Strehles Projekt genannt wird, soll den Wunsch der Zellbiologen nach Sonden erfüllen, die die Zelle möglichst wenig stören und direkt messen. Damit ließen sich beispielsweise die Reaktionen der dann weniger gestressten Zelle auf pharmakologische oder toxikologische Stoffe studieren. Natürlich weiß auch Materialwissenschaftler Strehle, dass dieses Bio-Nanosensorsystem „irgendwie invasiv“ ist, aber „wir sind deutlich kleiner“.

### Mit Nanodrähten lassen sich winzige Zellbestandteile messen

Im jetzigen Vorhaben wird es darum gehen, wie sich die Silicium-Oberfläche so funktionalisieren lässt, dass nur das nachzuweisende Molekül andockt. Diese Anlagerung hat Ladungsverschiebungen in den Molekülen zur Folge, die sich wiederum als Änderung des Ladungsfeldes der Oberfläche messen lassen. Das



Mit Nanodrähten, 500 mal dünner als ein Haar, kämen die Lebenswissenschaften in zelluläre Größenordnungen.  
© S. Jäger, Uni Ulm

Problem: Diese Ladungsfelder sind sehr klein. Die Lösung: Man miniaturisiert die Strukturen, entwickelt Nanodrähte von 20 bis 50 Nanometern Durchmesser. Dank ihrer runden Struktur lassen sich Moleküle „ringsherum“ anlagern, anders als bei planaren Strukturen. Diese Anlagerung von Molekülen ringsherum, erklärt Steffen Strehle, erzeuge ein Ladungsfeld ins Innere mit einer Eindringtiefe von einem oder mehreren Nanometern, womit aus einem Oberflächen-Effekt ein Volumeneffekt werde, der letzten Endes die Messempfindlichkeit erhöhe. Für den Nachweis eines Moleküls sei es wichtig, wenn das Messfeld des Sensors eine ähnliche Ausdehnung besitze, so Strehle.

Ein großer Vorteil von Nanosensoren ist die höhere Auflösung: „Wir können lokaler messen“, bringt es Strehle auf den Punkt. Mit einem 50 Nanometer großen Sensor ließe sich beispielsweise ein bestimmter einzelner Ionenkanal - und nicht viele Ionenkanäle - in der Zellmembran mit größerer Wahrscheinlichkeit erfassen, der 100 Nanometer vom nächsten Ionenkanal entfernt ist.

## In Ulm ist der Schritt in die Anwendung möglich

In Ulm muss Strehle den Harvard-Versuch wiederholen („Wir sind auf einem sehr guten Weg“), ehe der Schritt aus dem Labor in die standardisierbare lebenswissenschaftliche Anwendung gegangen wird. Dieser unterbleibt vielfach aus unterschiedlichen Gründen. Nicht so in Ulm, wo den Forschern um Strehle ein sehr gut ausgestatteter Reinraum für die Fertigung zur Verfügung steht. Strehles Aufgabe wird es sein, dieses funktionelle Nanosensorsystem nach bester Ingenieurskunst zu entwickeln, in entsprechender Stückzahl herzustellen, zu gewährleisten, dass diese Systeme zuverlässig funktionieren und reproduzierbare Ergebnisse liefern. Denn Lebenswissenschaftler, das weiß Strehle, brauchen Standardtechniken, praktikable Messverfahren. Das kann ein Biochip für biochemische Analytik in ultrakleinen Volumina sein oder ein Nanodraht für intrazelluläre Messungen.

## Sichere Strategien der Mikrofabrikation

Deshalb kooperieren die Ulmer mit Unternehmen wie Cetoni, Spezialist für Automatisierung, Mikro- und Nano-Dosiersysteme, und Bruker, einem auf instrumentelle Analytik spezialisierten Unternehmen. Zunächst aber ist Ingenieurskunst für das Design des Sensors gefragt. „Hier werden wir lernen, wie wir die Nanodrähte manipulieren, wie wir sie bewegen, wie wir sie an die Zielstelle bekommen.“ Einer der Schwerpunkte des Projektes wird es sein, neue Strategien der Mikrofabrikation zu entwickeln, die den Schritt in die andere Dimension des Lebendigen sicher vollziehen.

Die Mikrofabrikation mag gelingen. Ohne entsprechende Messtechnik ist der Nanosensor aber praktisch wertlos, weiß Steffen Strehle. Der Materialwissenschaftler kennt diese Herausforderung im Fall von Zellen, wo unglaublich viele und unterschiedliche Prozesse an unterschiedlichen Orten ablaufen. Hierfür Filter zu entwickeln, stellt sich für den Ulmer Projektkoordinator als ein Meilenstein der Entwicklung dar. Da gilt es beispielsweise die biologische Expertise der Partner einzusetzen, um Moleküle zu identifizieren, die ähnliche Reaktionen und damit ähnliche Messergebnisse hervorrufen können.

Am Anfang steht die Synthese der Nanostruktur. Das muss reproduzierbar und zuverlässig sein, ehe die chemische Funktionalisierung der Oberfläche angegangen werden kann. „Da können auch wir Materialwissenschaftler etwas über die Zelle lernen“, freut sich Strehle. Denn da müssen die Ingenieure Antworten finden auf Fragen wie diese: Wie lange funktioniert der Sensor, gibt es Wechselwirkungen mit der Zelle, verstopfen die Sensoren, zeigt die Zelle Abstoßungsreaktionen, wie lange kann man messen oder wie sehen die Signale aus?

Steht das Design des Sensors mitsamt der Fertigung, muss mit den naturwissenschaftlichen Kooperationspartnern die Funktionalisierung der Oberfläche spezifisch für einen Fall entwickelt werden. Ideen seien genug vorhanden, deutet Strehle vielsagend an. Dank etablierter Silicium-Technologie ist ihm nicht bange. Man müsse eben jetzt auf die Nanostruktur herabbrechen. Er weiß um den Charme seines Ansatzes: Nanotechnologie, die in die Anwendung geht und neue Möglichkeiten für Anwender eröffnet. Es ist nicht allzuweit hergeholt, wenn man den Ulmer Forscher als einen beschreibt, der auszug, von einem der zahllosen Versprechen der Nanotechnologie zumindest eines einzulösen.

Paper: