

GRUPPEN DYNAMIK

GRUPPENDYNAMIK

BIOHYBRIDE ROBOTER UND INTELLIGENTE IMPLANTATE

CHRISTINE SELHUBER-UNKEL

Eine neue ingenieurwissenschaftliche Disziplin beschäftigt sich mit Bausteinen in Nanoteilchengröße und konstruiert neuartige Materialien mit verblüffenden Eigenschaften. Das eröffnet zahlreiche interessante Anwendungen: Sie reichen von intelligenten Implantaten, die bei medizinischen Problemen therapeutisch aktiv werden, bis hin zu lichtgesteuerten weichen Robotern, die von lebenden Muskelzellen bewegt werden und mit dem menschlichen Tastsinn ausgestattet sind. Das mag futuristisch erscheinen – die ersten Schritte auf dem Weg dorthin sind jedoch bereits gemacht.

A

Allein agiert ein Mensch anders als in der Gruppe – ähnlich verhalten sich Moleküle: In der Gruppe können einzelne Moleküle mit zuvor charakteristischen Eigenschaften und Funktionen völlig andere Eigenschaften und Funktionen entwickeln. Gezielt ausgewählt und geschickt konstruiert bilden solche Molekülgruppen funktionale molekulare Systeme und können als mikroskopische Maschinen arbeiten. Die Voraussetzung für deren Funktionstüchtigkeit ist der kontrollierte Zusammenbau aller molekularen Bausteine. Damit beschäftigt sich eine neue Disziplin an der Schnittstelle von Natur- und moderner molekularer Lebenswissenschaft: die molekulare Ingenieurwissenschaft. An der Universität Heidelberg forschen wir am neuen Institute for Molecular Systems Engineering (IMSE) an dieser interdisziplinären und hoch spannenden Schnittstelle von Chemie, Physik, Materialwissenschaft und Biologie.

Am Beispiel der Polymere lässt sich zeigen, wie sehr sich die Eigenschaften einzelner Moleküle von den Eigenschaften vieler solcher Moleküle in einer Gruppe unterscheiden: Im einfachsten Fall sind Polymere Kettenmoleküle, die in einer Lösung bestimmte chemische und physikalische Eigenschaften zeigen. Wird die Konzentration von Poly-

meren in einer Lösung aber erhöht, ändern sich die Verhältnisse ab einem gewissen Punkt dramatisch: Plötzlich spielen Prozesse wie das Verhaken und Verknäueln verschiedener Polymerketten eine große Rolle, die bei einer einzelnen Polymerkette nie zum Tragen kommen würden. Ein System von Polymerketten funktioniert also deutlich anders als eine einzelne Polymerkette: Die mechanischen Eigenschaften sind verändert, sie sind nun abhängig von der Konzentration der Polymerketten. Eine noch stärkere Veränderung lässt sich erreichen, wenn solche Ketten gezielt miteinander vernetzt werden. Dazu verhelfen sogenannte Vernetzermoleküle: Sie verknüpfen Polymerketten an definierten Stellen. Die Dichte der Verknüpfung entscheidet dann über die mechanischen Eigenschaften des derart komponierten Polymernetzwerks.

Menschliches Ersatzgewebe aus dem Labor

Warum ist es so wichtig, die mechanischen Eigenschaften von Polymeren festzulegen? Und welche praktischen Anwendungen können sich daraus ergeben? Auch hier können Polymere als Beispiel dienen, die schon heute für viele technische Anwendungen verwendet werden: In der Elektronik etwa dienen sie als Material für Isolationsschichten, die Medizintechnik nutzt sie für Schläuche, die beispielsweise als Herzkatheter genutzt werden. Polymere spielen aber auch eine wichtige Rolle, wenn es darum geht, krankes oder verletztes menschliches Gewebe durch Ersatzgewebe zu ersetzen, das speziell dafür herangezüchtet wurde. Das ist das Ziel des „Tissue Engineering“, des gezielten Erzeugens von menschlichen Gewebeersatzmaterialien im Labor. Der Einsatz mancher solcher Gewebeersatzmaterialien in der Medizin ist bereits etabliert, sie dienen beispielsweise als Ersatz für erkrankte Herzklappen oder werden in der plastischen Chirurgie verwendet.

**„Die molekulare
Ingenieurwissenschaft arbeitet
an der Schnittstelle von
Naturwissenschaft und moderner
molekularer Lebenswissenschaft.“**

„Ein großer Fortschritt wären künstliche Gewebe und Implantate, die intelligent auf Veränderungen reagieren.“

Will man im Labor Gewebe züchten, ist eine Grundsubstanz – eine „Matrix“ – notwendig, auf und in der Zellen wachsen können. An die Matrix müssen hohe Anforderungen gestellt werden. Bei der Auswahl der geeigneten Grundsubstanz gilt es beispielsweise, die mechanischen Eigenschaften zu berücksichtigen, die Zellen in ihrer natürlichen Umgebung im Körper erfahren: Jedes Gewebe im Organismus weist eine charakteristische Steifigkeit auf – und die im Labor nachgezüchteten Zellen können nur dann in den Körper integriert werden und dort problemlos ihre Funktion erfüllen, wenn auch der Parameter „Steifigkeit“ in der künstlichen Matrix korrekt angepasst wurde. Polymere eignen sich für derartige Anwendungen des Tissue Engineering hervorragend: Über den Vernetzungsgrad lassen sich die mechanischen Eigenschaften von Polymeren gezielt einstellen; das Ergebnis ist eine künstliche Matrix, auf der sich die Zellen gleichsam wie zu Hause fühlen und gut gedeihen können.

In meiner Arbeitsgruppe erforschen wir, wie die mechanischen Eigenschaften und die mikroskopische Struktur von Polymermaterialien Zellen beeinflussen können. Besonders spannend ist die Zellumgebung im Gehirn, die sehr wässrig und weich ist. Werden harte Implantate ins Hirn eingesetzt, kann es zur Bildung von Narben kommen, die die Funktion der umgebenden Hirnareale beeinträchtigen können. Um dies zu vermeiden, forschen wir an Polymeren, die einen sehr hohen Wasseranteil haben und sehr weich sind, sogenannte Hydrogele. Sie können chemisch modifiziert werden, so dass Zellen daran haften, und sie können sogar therapeutische Wirkstoffe speichern, die über längere Zeit freigesetzt werden. Gerade nach Tumoroperationen im Gehirn wäre es hilfreich, hirntolerante Implantate einzusetzen, die Chemotherapeutika freisetzen.

Ein weiterer großer Fortschritt wäre es, wenn künstliche Gewebe und Implantate selbstständig, quasi intelligent

auf Veränderungen reagieren könnten. Ein Beispiel ist ein autonom agierendes Implantat, das eine bakterielle Infektion frühzeitig als lebensbedrohliche Gefährdung erkennt und darauf unmittelbar mit dem Freisetzen von Antibiotika antwortet. Das ist noch reine Zukunftsmusik – erste Schritte auf dem Weg zu Materialien, die derart „vernünftig“ auf externe Reize reagieren, gibt es aber schon. Ein Beispiel, das aktuell in meiner Arbeitsgruppe erforscht wird, sind Materialien, die auf einen akuten epileptischen Anfall über eine äußere Steuerung mit der Freisetzung von antiepileptisch wirkenden Medikamenten reagieren.

Mit Licht steuern

Eine zentrale Etappe auf dem Weg hin zu solchen intelligenten Materialien ist das Entwickeln von Materialien, die auf externe Reize wie Licht oder Temperatur reagieren. Man spricht von „responsiven Materialien“. Sie enthalten typischerweise responsive Moleküle, die auf externe Stimuli antworten. Ein Beispiel sind Azobenzol-Moleküle, die sich durch Licht verändern lassen. Sie existieren in zwei räumlichen Anordnungen: in einer lang gestreckten „trans“- und in einer angewinkelten „cis“-Konformation. Mit Licht unterschiedlicher Wellenlänge kann zwischen diesen beiden Konformationen hin- und hergeschaltet werden. Werden Azobenzole als individuelle Moleküle an Oberflächen gebunden, können die Bindungsprozesse mit diesem gezielten Hin- und Herschalten gesteuert werden. Azobenzole sind zudem erstaunlich photostabil, was gleich mehrere Millionen solcher lichtinduzierter Schaltzyklen ermöglicht – diese Eigenschaft macht die Moleküle auch für Anwendungen in der Biosensorik interessant.

Ein völlig anderes Potenzial entfalten Azobenzole, wenn sie als molekulares System in der Gruppe fungieren. Besonders spannend ist ihre Funktion als neuartige Antriebs-elemente, sogenannte molekulare Aktoren. Zu diesem Zweck können sie verwendet werden, weil Azobenzole

in der cis- und trans-Konformation unterschiedlich lang sind. Wenn das Azobenzol-Molekül von der trans- in die cis-Konformation wechselt, beträgt die absolute Längenänderung zwar nur 3,5 Ångström, was in etwa einem Drittel eines Nanometers entspricht – sie geht aber mit einer Verkürzung des Moleküls auf rund 60 Prozent einher. In ein geeignetes System eingebracht, macht es diese Verkürzung denkbar, das Azobenzol-Molekül als Aktor zu nutzen, der molekulare Maschinen und mikroskopische Bauteile antreibt.

Weiche Roboter

Nicht ohne Grund wurde für das Design und die Synthese von derart photoschalterbasierten molekularen Maschinen im Jahr 2016 der Nobelpreis für Chemie vergeben – auch das zeigt die großen Chancen und Potenziale, die in der molekularen Ingenieurwissenschaft stecken. Man stelle sich nur folgendes Szenario vor: Molekulare Maschinen in Nanogröße regeln ebenso winzige Transportprozesse oder produzieren Nanoteilchen. Lichtsteuerbare Moleküle sind zudem auch für das Konzept der sogenannten weichen Robotik wichtig. Die weiche Robotik zielt darauf, die harten Materialien eines herkömmlichen Roboters durch weiche zu ersetzen. Photoschaltbare weiche Polymere könnten bei der Verwirklichung dieses Konzepts eine Schlüsselrolle einnehmen: Erste Experimente zeigen, dass das Einbringen von Photoschaltern in Polymere lichtsteuerbare Aktoren ermöglicht. Auf klassische Robotererelemente wie äußere Motoren könnte man dann völlig verzichten: Der Roboter ließe sich einfach durch Lichtimpulse steuern.

Eine Strategie ist es, lebende biologische Systeme in die Robotik zu integrieren. In solchen „biohybriden Robotersystemen“ werden Zellen als Aktoren eingesetzt: Muskelzellen beispielsweise üben Kraft auf ihre Umgebung aus – diese Kraft könnte auch verwendet werden, um robotische Systeme anzutreiben. Und dies wiederum setzt voraus, dass die Zellen in eine Matrix eingebettet sind, die es ihnen erlaubt, ihre zellulären Kräfte zu entwickeln und auf ein anderes System zu übertragen.

Mit den bereits beschriebenen intelligenten Materialien könnte die molekulare Ingenieurwissenschaft auch zu autonomen Reaktionen des Roboters beitragen. Ein wichtiger Beitrag hierzu wäre die Nachbildung des menschlichen Tastsinns: Ein mit dem menschlichen Tastsinn ausgestatteter weicher Roboter, etwa ein Pflegeroboter, könnte den Kontakt zwischen Mensch und Maschine angenehm und die Kontaktaufnahme zwischen Mensch und Roboter kontrollierbar gestalten.

Bewegte Materialien

Ein in der wissenschaftlichen Literatur recht bekanntes Beispiel für ein bereits existierendes biohybrides Robotersystem ist der künstliche Stachelrochen. Das System besteht aus einer Matrix aus Silikon, auf der Herzmuskelzellen wachsen. Die Herzmuskelzellen sind gentechnisch so verändert, dass sie sich nur dann zusammenziehen und ihre Kraft ausüben, wenn Licht einfällt. Der kurze Lichtblitz löst die Kontraktion der Zellen aus, infolgedessen zieht sich die Oberfläche der Silikonschicht zusammen, was eine Bewegung bewirkt. Diese Bewegung sieht der Schwimmbewegung eines echten Rochens täuschend ähnlich – daher der Name „künstlicher Stachelrochen“.

Damit Muskelzellen kontrahieren können, sind elektrische Signale notwendig. Die Leitfähigkeit der Matrix, in der die Zellen wachsen, ist deshalb für viele Ansätze der biohybriden Robotik von großer Bedeutung. Es ist zu erwarten, dass die molekulare Ingenieurwissenschaft auch bei der Entwicklung solcher leitfähigen Materialien eine maßgebliche Rolle spielen wird. Ein Ziel könnte beispielsweise die Integration maßgeschneiderter kohlenstoffbasierter Nanomaterialien sein, die sich durch hohe Leitfähigkeit und genau definierbare mechanische Eigenschaften auszeichnen. An solchen lichtsteuerbaren robotischen Systemen forscht meine Arbeitsgruppe am IMSE: Wir versuchen in leitfähigen, lichtsteuerbaren Materialien dem Ziel näherzukommen, Greifbewegungen durch Zellkräfte zu erzeugen. Dabei untersuchen wir insbesondere, wie die mechanischen Eigenschaften der Muskelzellularumgebung



PROF. DR. CHRISTINE SELHUBER-UNKEL ist seit dem 1. Juli 2020 Professorin an der Fakultät für Chemie und Geowissenschaften der Universität Heidelberg, wo sie mit ihrer Arbeitsgruppe am neuen Institute for Molecular Systems Engineering (IMSE) an der interdisziplinären Schnittstelle von Chemie, Physik, Materialwissenschaft und Biologie forscht. Nach einem Physikstudium in Heidelberg und Uppsala (Schweden) wurde sie 2006 in Heidelberg in Physik promoviert und arbeitete anschließend als Postdoktorandin am Niels-Bohr-Institut in Kopenhagen (Dänemark). 2010 wurde sie Juniorprofessorin am Institut für Materialwissenschaft der Universität Kiel und leitete eine Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe. 2011 wurde Christine Selhuber-Unkel zur Professorin für „Biokompatible Nanomaterialien“ an der Universität Kiel ernannt und zwei Jahre später mit einem Starting Grant des Europäischen Forschungsrats (ERC) ausgezeichnet.

Kontakt: christine.selhuber-unkel@uni-heidelberg.de

„Durch Licht steuerbare Moleküle sind für das moderne Konzept der sogenannten weichen Robotik wichtig.“

GROUP DYNAMICS

BIOHYBRID ROBOTS AND INTELLIGENT IMPLANTS

CHRISTINE SELHUBER-UNKEL

In molecular systems engineering, tiny molecular and nanoscale components can be assembled into functional molecular systems. These systems can be fine-tuned to control the interactions of their individual components, creating novel properties that can accomplish specific tasks. These tasks can be microscopic or macroscopic in nature.

Strategies developed by molecular systems engineers might revolutionise conventional approaches in robotics, particularly in autonomous systems, paving the way for futuristic applications in our everyday lives. In this context, molecular systems engineering is predestined to innovate the field of human-machine-interactions: examples range from novel implantable materials for tissue engineering, where living components are combined with synthetic elements, to biohybrid robotic systems actuated by living components. ●

**“Molecules controlled
by light are an
important element of
the modern
concept of ‘soft robotics’.”**

PROF. DR CHRISTINE SELHUBER-UNKEL joined Heidelberg University's Faculty of Chemistry and Earth Sciences on 1 July 2020; at the new Institute for Molecular Systems Engineering (IMSE), she and her team conduct research at the intersection of chemistry, physics, materials science and biology. Prof. Selhuber-Unkel studied physics in Heidelberg and Uppsala (Sweden), earned her physics doctorate in Heidelberg in 2006 and worked as a postdoctoral researcher at the Niels Bohr Institute in Copenhagen (Denmark). In 2010 she was promoted to a junior professorship at the Institute for Materials Science at Kiel University and headed an Emmy Noether Junior Research Group. In 2011 Christine Selhuber-Unkel accepted the Professorship of Biocompatible Nanomaterials at Kiel University; two years later she received a Starting Grant from the European Research Council (ERC).

Contact: christine.selhuber-unkel@uni-heidelberg.de

„Biohybride Roboter könnten zahlreiche wichtige Aufgaben übernehmen, etwa in der Medizin oder in der Pflege.“

An der Schnittstelle von Naturwissenschaften und molekularen Lebenswissenschaften

Das Institute for Molecular Systems Engineering (IMSE) der Universität Heidelberg ist ein neues interdisziplinäres Institut an der Schnittstelle der Naturwissenschaften und der molekularen Lebenswissenschaften, der Materialwissenschaften und des molekularen Engineerings. Es bildet einen zentralen Baustein der im Rahmen der Exzellenzstrategie etablierten Flagship-Initiative „Engineering Molecular Systems“. Hierbei stehen insbesondere Themen mit Anwendungsbezug der genannten interdisziplinären Bereiche im Vordergrund. Derzeit entsteht auf dem Campus Im Neuenheimer Feld ein Neubau für das IMSE mit physikalischen, chemischen, materialwissenschaftlichen und molekularbiologischen Laborräumen, dessen Fertigstellung im Laufe des Jahres 2021 geplant ist. Er wird im Süden das Gebäude des Centre for Advanced Materials (CAM) mit dem Neubau für das European Institute for Neuromorphic Computing (EINC) verbinden.

www.imse.uni-heidelberg.de

ihr Kontraktionsverhalten beeinflussen, zum Beispiel in den zuvor bereits erwähnten Hydrogelen. Eine besondere Herausforderung ist es hier, die mechanischen Eigenschaften eines Materials zu verändern und gleichzeitig eine starke Greifbewegung durchzuführen. Ein langfristiges Ziel bei diesem Projekt besteht natürlich auch darin, biosensorische Elemente zur Nachbildung des Tastsinns einzusetzen.

Die Vorstellung eines biohybriden Roboters, der von lebenden Muskelzellen angetrieben wird und mit menschlichem Tastsinn ausgestattet ist, mag nicht nur futuristisch, sondern auch ein wenig befremdlich erscheinen. Dennoch könnten solche Roboter äußerst nützlich sein, etwa dann, wenn sie anstelle des Menschen gefährliche Tätigkeiten ausführen. Womöglich könnten biohybride Roboter zahlreiche weitere wichtige Aufgaben übernehmen, etwa in der Medizin oder in der Pflege. Zweifelsohne müssen die ethischen Fragen solcher Anwendungen intensiv diskutiert werden: Die Zukunft wird zeigen, inwieweit es der Mensch erlauben wird, derartige Interaktionen mit Maschinen zuzulassen – und wo die Grenzen zu setzen sind. ●