

Leben aus dem Baukasten

SYNTHETISCHE BIOLOGIE

Biotechnologen sind schon seit längerem in der Lage, Organismen zum Nutzen des Menschen zu verändern. Durch Einfügen von Genen an einer Stelle und Herausschneiden von Genen an einer anderen lassen sich Mikroben in winzige Proteinfabriken verwandeln, bessere Getreidesorten entwickeln und Krankheiten des Menschen im Tiermodell erforschen. Mit der synthetischen Biologie wollen Wissenschaftler lebende Systeme nicht nur modifizieren, sondern auch neue konstruieren.

Der Ansatz der synthetischen Biologie ähnelt dem Chemieingenieurwesen: Anstelle von Pumpen, Reaktoren, Filtern usw., aus denen komplette Produktionsanlagen zusammengesetzt werden, arbeitet man in der synthetischen Biologie jedoch mit einem Werkzeugkasten voller Gene, Proteine und anderer Biomoleküle¹.

Das Ziel ist die Entwicklung neuer Lebenssysteme, die im Labor unter kontrollierten Bedingungen wünschenswerte Eigenschaften aufweisen – beispielsweise zur Herstellung komplexer Materialien, Wirkstoffe, Umweltsensoren, oder auch Energie. Das junge Gebiet der synthetischen Biologie könnte uns in eine spannende neue Biotechnologie-Ära führen.

AUFGERÜSTETE ZELLEN

Das naheliegendste Verfahren ist dabei der 'Top-Down'-Ansatz: Ausgehend von einer vereinfachten Zelle werden fremde Elemente oder Module hinzugefügt (Abb. 1). Dabei kann es sich um ganze Gencluster handeln, die Proteine codieren, welche dann in einer Art mikroskopischer Produktionskette ein gewünschtes Molekül synthetisieren oder eine nachweisbare Änderung der Reaktion auf ein

» Die synthetische Biologie entwickelt Lebenssysteme mit neuartigen Eigenschaften.

eingehendes Signal bewirken. Zwar ist dieser Ansatz der synthetischen Biologie komplexer als klassische Strategien der Biotechnologie, die lediglich einzelne Gene verändern, die Werkzeuge und Techniken sind jedoch im Wesentlichen dieselben. Dennoch stellt die Entwicklung in sich geschlossener Module mit Designer-Eigenschaften, und deren Einbau in Wirtszellen, eine enorme gentechnische Herausforderung dar.

Der Top-Down-Ansatz hat bereits einige Erfolge aufzuweisen. Wissenschaftler schleusten beispielsweise Gene in Hefezellen ein, die bewirkten, dass diese Artemisininsäure², die Vorstufe eines wichtigen, nur eingeschränkt verfügbaren Antimalaria-Medikamentes erzeugten. Dieses System wird bereits zur Massenproduktion kostengünstiger Antimalaria-Medikamente weiterentwickelt. Ein weiteres Beispiel ist die Einschleusung von Gennetzwerken in Mikroben zur Herstellung von Biokraftstoffen. Diese Pilotstudien haben jedoch noch nicht den für die industrielle Produktion erforderlichen Wirkungsgrad erzielt³.

Ein großer Meilenstein der synthetischen Biologie war die Herstellung lebensfähiger synthetischer Mikroben allein mit Hilfe von Genomdaten als Blaupause. Wissenschaftler setzten aus DNA-Blöcken das Genom von *Mycoplasma genitalium* zusammen und übertrugen es in eine andere Bakterienart, deren ursprüngliche DNA zuvor entfernt worden war. Sie stellten fest, dass die Empfängerbakterien gesunde synthetische Nachkommen mit den Eigenschaften des genetischen Donors hervorbrachten⁴.

Diese Arbeit ist für sich genommen bereits eine eindrucksvolle technische Errungenschaft. Wichtiger ist jedoch, dass nur etwa 80% der Gene der Donorspezies lebensnotwendig sind⁵. Während der seit Milliarden von Jahren andauernden Evolution haben selbst die einfachsten Zellen einen Komplexitätsgrad erreicht, der weitaus höher ist als das, was eine Zelle als Mindestausstattung unbedingt benötigt. Reduziert man jedoch diese Komplexität, so können ausgehend von heutigen Mikroben definierte Minimalsysteme erzeugt werden.

ZURÜCK ZU DEN WURZELN

Alternativ lässt sich die Komplexität natürlicher Organismen auch mittels eines 'Bottom-Up'-Ansatzes vermeiden. Hierbei geht man nicht von bereits existierenden biologischen Systemen aus, sondern entwickelt basierend auf chemisch-physikalischen Grundprinzipien völlig neue Module und Systeme (Abb. 1). Dabei bedient man sich einer Kombination aus natürlichen, modifizierten und synthetischen Biomolekülen als Bausteine. Die Entwicklung von Bottom-Up-Systemen stellt naturgemäß eine größere Herausforderung dar als die Top-Down-Strategie. Niemand weiß, ob es jemals möglich sein wird, auf diesem Wege lebensfähige Systeme mit Replikationseigenschaften zu konstruieren.

Bisher arbeiten einige Wissenschaftler mit Maschinerien aus natürlichen Zellen. Diese 'zellfreien' Systeme stellen ein vielversprechendes Versuchsfeld für die synthetische Biologie dar⁶. Da die Komponenten solcher Extrakte jedoch recht ungenau definiert sind, fehlt

in den Experimenten ein wichtiges Kontrollelement. Zudem handelt es sich bei ihnen naturgemäß nicht um vollständige, selbst-replizierende biologische Systeme.

Die Entwicklung von 'Protozellen', die die strukturellen und funktionellen Grundprinzipien echter Zellen nachahmen, ist daher eines der Hauptziele des Bottom-Up-Ansatzes. Der Zelleinhalt ist von einer Außenmembran umschlossen und entsprechend seiner Funktion in speziellen Strukturen (Organellen) weiter unterteilt. In dem Bemühen, diese Unterteilung zu imitieren, experimentieren Wissenschaftler derzeit mit unterschiedlichen synthetischen Membransystemen.

Um mit Hilfe des Bottom-Up-Ansatzes wirkliche Fortschritte zu erzielen, müssen Minimalsysteme sich selbst organisieren und Strukturen sowie Prozesse hervorbringen, mit denen sie sich selbstständig an veränderte Umgebungsbedingungen anpassen können. Forscher haben bereits einige erstaunliche Beispiele für molekulare Selbstorganisation entdeckt⁷ (Abb. 2). Diese sind jedoch noch weitaus primitiver als es selbst bei den einfachsten Lebensformen der Fall ist. Bislang wurden erst wenige natürliche Phänomene mittels des Bottom-Up-Ansatzes nachgeahmt.

DAS KONZEPT ZUM LEBEN ERWECKEN

Eine der größten Herausforderungen für die Top-Down- und Bottom-Up-Ansätze in der synthetischen Biologie liegt darin, einen minimalen Bausatz von Komponenten zu bestimmen, aus denen lebensnotwendige Prozesse, wie z.B. Zellteilung oder Energieerzeugung, modular zusammengesetzt werden können. Hierfür sind beide Ansätze notwendig, und jahrelange harte Arbeit von Wissenschaftlern aus den verschiedensten Disziplinen. Diese Bemühungen könnten jedoch mit einem sehr viel besseren Verständnis des Phänomens des Lebens und – in der langfristigen Konsequenz – einer revolutionären Weiterentwicklung der Biotechnologie belohnt werden.

FIG. 2A-C: PETRA SCHWILLE, MPI FÜR BIOCHEMIE

- 1 Rollié S et al., *Chem. Eng. Sci.* **69**, 1 (2012)
- 2 Ro D-K et al., *Nature* **440**, 940 (2006).
- 3 Peralta-Yahya PP et al., *Nature* **488**, 320 (2012).
- 4 Gibson DG et al., *Science* **329**, 52 (2010).
- 5 Glass JI et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 425 (2010).
- 6 Hodgman CE & Jewett MC, *Metab. Eng.* **14**, 261 (2012).
- 7 Loose M et al., *Science* **320**, 789 (2008).

- Ähnlich wie technische Systeme im Ingenieurwesen werden in der synthetischen Biologie neue biologische Systeme aus einzelnen Modulen zusammengesetzt.
- Wissenschaftler haben bereits Organismen geschaffen, die Medikamente oder Biokraftstoffe erzeugen, und synthetische Genome zusammengebaut.
- Die synthetische Biologie könnte die Biotechnologie revolutionieren und zu neuen Einsichten in die Grundlagen des Lebens führen.

Abbildung 1 | Top-Down- und Bottom-Up-Ansatz der synthetischen Biologie

In naher Zukunft wird man sich auf diesem Fachgebiet stark auf den Top-Down-Ansatz stützen. Minimalsysteme ließen sich mit synthetischen oder biologischen Komponenten durch den Bottom-Up-Ansatz möglicherweise neu definieren. Ob so Leben entstehen kann, ist jedoch nicht klar.

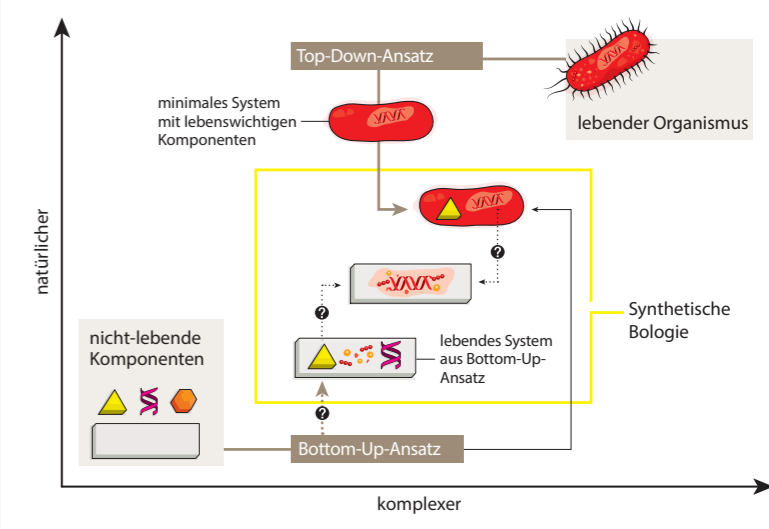
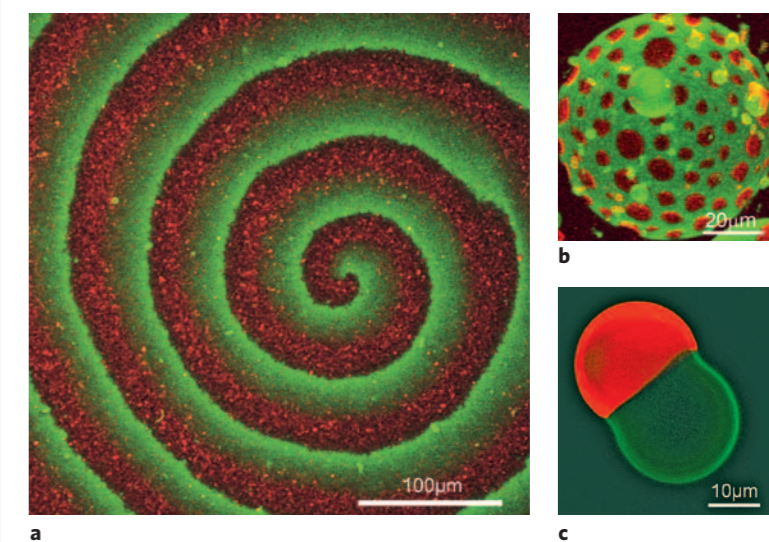


Abbildung 2 | Selbstorganisation in biophysikalischen Modellsystemen

Beispiele für die Rekonstitution molekularer Muster *in vitro*: (a) Spiralwellen eines Zellteilungsproteins auf einer synthetischen Membran; (b) Zellkompartiment als Minimalmodell einer Protozelle; (c) spontane Transformation eines Zellkompartiments infolge eines osmotischen Ungleichgewichts mit der Umgebung.



Durch Reproduktion einfacher biologischer Phänomene *in vitro* haben Forscher am Max-Planck-Institut für Biochemie bei der Entwicklung biomimetischer Bottom-Up-Systeme wichtige Fortschritte erzielt. Vogel et al. (eLife 2013;2:e00116) rekonstituierten einen minimalen Akt-

tinkortex (die Zellmembranen stützendes Netz). Zieske und Schwille (Angew. Chem. Int. Ed. 52 459-462; 2013) zeigten, dass sich Proteine bei der Zellteilung in künstlichen Membrankompartimenten selbst organisieren, dynamische Muster bilden und spontane Oszillationen erzeugen.