





# Modulare Biofabriken auf Zellebene

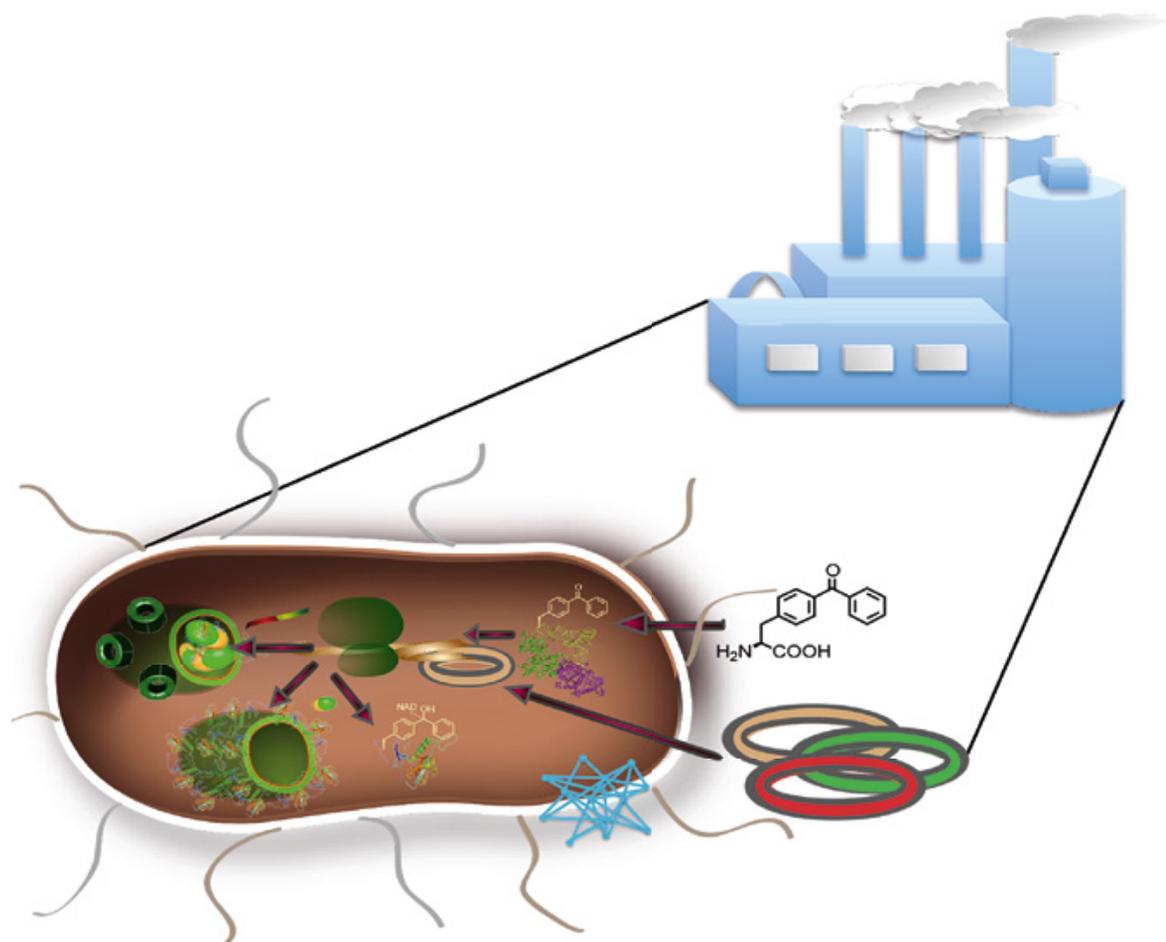
Ein neues Kapitel im Buch des Lebens  
für eine nachhaltige Bioökonomie

Dr. Stefan Schiller  
Zentrum für Biosystemanalyse, Universität Freiburg, Deutschland

**Der „gebürtige Bioorganiker“ hatte sich bei seiner Vorliebe für komplexe Molekülarchitekturen nie die klassische Einteilung von synthetischen Polymeren und biologischen Makromolekülen zu eigen gemacht. Moleküle sind nun mal aus Atomen zusammengesetzt, die einen wie die anderen, warum da einen Unterschied machen und nicht beide Welten kombinieren? Daher werden im Arbeitskreis Schiller neue Funktionseinheiten oder „Module“ in Zellen durch eine Kombination aus molekularbiologischen und klassischen, synthetisch chemischen Ansätzen entwickelt.**

Die modulartige Erweiterung der Zelle mit neuen, miteinander kompatiblen Elementen wie z.B. De-novo-Organellen, redesignten Enzymen, Transportern und Schaltern werden es in der Zukunft erlauben, das Funktionsspektrum der Zelle zu erweitern, um nachhaltige und ressourcenschonende chemische Basisrohstoffe ebenso herzustellen wie Treibstoffe, Arzneimittel und vieles andere. Dies sind unverzichtbare Voraussetzungen für eine erfolgreiche Umwandlung unserer Ökonomie in eine nachhaltige und resiliente Bioökonomie.

Komplexe molekulare Systeme (auch in der Zelle) zu kontrollieren, mag wie eine futuristische Baukastenidee anmuten, basiert aber auf dem Verständnis der chemischen und physikalischen Eigenschaften sowie der Reaktions- und Interaktionsmöglichkeiten von Molekülen – also den Bausteinen der Materie. Die Arbeit an komplexen Systemen fordert geradezu heraus, dies gleich mit Zellen zu tun. Neben den interessanten Möglichkeiten, die sich ergeben, wenn die klassische Synthesechemie mit der Biosynthese der Zelle verknüpft wird, nämlich der Synthese der komplexesten und doch definierten



**Abb. 1** Die funktionelle Erweiterung der Zellfunktionen mit neuen molekularen Modulen ist ein wichtiger Ansatz für das Funktionsstudium von Zellfunktionen sowie deren Anwendung für die Biosynthese von Molekülen, die bisher durch andere Verfahren aus nicht erneuerbaren Quellen gewonnen wurden. Hierzu werden neue Kompartimente/Organellen mit neuen Synthesemöglichkeiten versehen, z.B. durch die Kombination mit Enzymkomplexen, molekularen Schaltern und den Einbau von unnatürlichen bzw. nicht-kanonischen Aminosäuren.

Moleküle, die wir kennen, hat diese Symbiose noch einen ganz besonderen Charme: Die Überführung neuer chemischer Synthesen in den nachhaltigen Zyklus natürlicher Stoff- und Energiekreisläufe gelingt durch die modulartige Erweiterung bzw. Substitution von Zellen und erlaubt den nachhaltigen und ressourcenschonenden Zugang zu Rohstoffen (chemische Grundstoffe), Nahrungsmitteln und Energieträgern sowie Pharmazeutika. Um auch biologische Produktionssysteme auf neue Anforderungen hin zu wappnen, müssen die Leistungsgrenzen bisheriger Systeme/Zellen von Grund auf, d.h. auf molekularer Ebene, designfähig gemacht werden. Dies ist einerseits bedeutsam, um die synthetischen Möglichkeiten von Organismen im Hinblick auf die biologische Zugänglichkeit zu neuen Verbindungen/Molekülen/Produkten zu erweitern, andererseits, um potenzielle Störfaktoren in die Systemleistungsfähigkeit und Adaptierbarkeit zu integrieren.

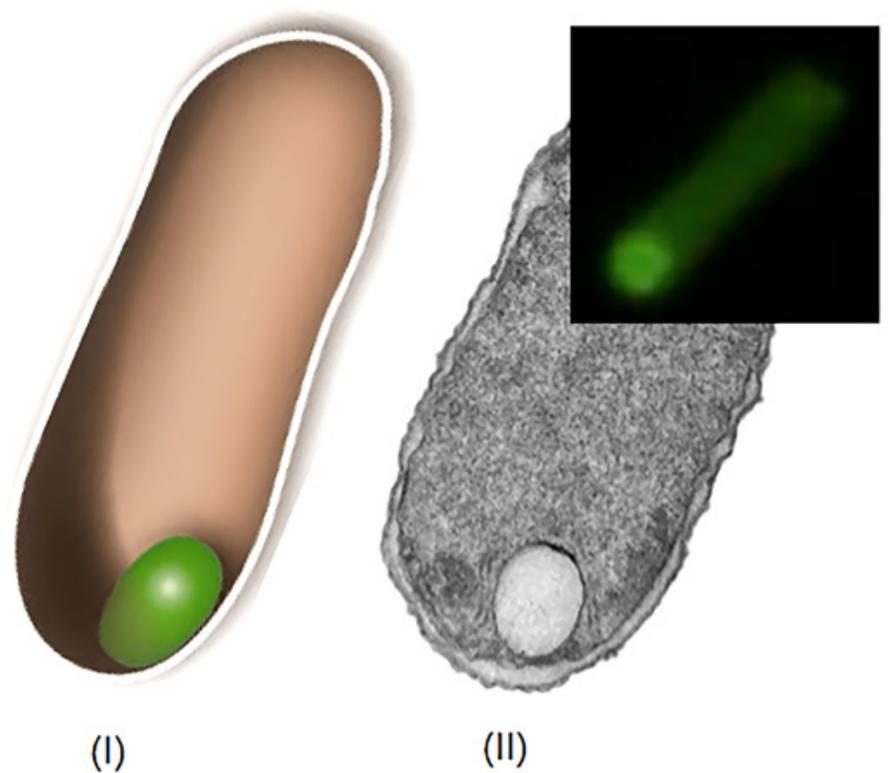
## Nachhaltigkeit und Resilienz beginnen im Kopf und leben im Molekül

Das komplexe molekulare System der Zelle modular zu verstehen, neue Module einzuführen, Schnittstellen zu kontrollieren, neue Reaktionen in eigenen, sich selbst bildenden Reaktionsräumen in der Zelle zu verwirklichen, das sind Ziele, welche die Arbeitsgruppe um Stefan Schiller an der Albert-Ludwigs-Universität am Zentrum für Biosystemanalyse in Freiburg verfolgt – und die Anwendungen sind zahlreich! Hierzu bedarf es nicht nur der Entwicklung von miteinander kompatiblen „Modulen“ für die Zelle, etwa neuen Organellen, Transportern, Schaltern, Enzymen, Genen usw. (Abb. 1) – was als synthetische Biologie bezeichnet wird –, diese müssen auch systemweit bezüglich ihres Einflusses auf die übrigen Zellkomponenten hin untersucht werden. Daher ist die Einbindung systembiologischer Ansätze wie Metabolomic, Proteomic und Genomic ebenso wichtig wie die Erstellung von mathematischen Modellen wie z.B. durch die „Metabolic Flux Analysis“. Komplexe Moleküle und Systeme zu entwickeln und die systemischen Einflüsse zu analysieren und zu modellieren, ist ein essenzieller Baustein für die molekularen Wissenschaften der Zukunft; nicht nur für die Bioproduktion, sondern auch für das komplexe Verständnis der Funktion des Körpers für medizinische Aspekte.

Ein großer Vorteil solcher biobasierter Systeme für bioökonomische Verfahren besteht in einer Reihe von bioinhärenten Eigenschaften begründet, die für nach-

haltige und resiliente Prozesse von fundamentaler Bedeutung sind. Hierzu zählen beispielsweise die dynamischen Eigenschaften solcher molekularen Systeme, ihr Vermögen, „selbstheilend“ und adaptiv zu sein, selbstreplizierend und damit skalierbar, aber auch deren Widerstandsfähigkeit/Resilienz.

Langfristig wird hierzu ein breites Netzwerk eng miteinander arbeitender Forschungsgruppen und Einrichtungen notwendig sein, das auch effektive Methoden zur sicheren Anwendung solcher Mikroorganismen entwickelt (biologische Sicherheit). Wichtige Ansätze hierzu sind schon etabliert, wodurch Zellen z.B. nur durch die gezielte Zugabe von bestimmten Stoffen am Leben bleiben, und dies auch nicht durch einfache Mutationen umgehen können. Dieser auch als „Genetic Containment Strategies“ bezeichneter Ansatz kann nicht durch spontane Mutation oder horizontalen Gentransfer überwunden werden und basiert auf dem Redesign essentieller Enzyme mithilfe eines erweiterten genetischen Codes, der durch den spezifischen Einbau unnatürlicher Aminosäuren in die



**Abb. 2** Schema einer Bakterienzelle (links) mit grün eingezeichnetem, de-novo-konstituiertem Kompartiment. Bild rechts in Grau zeigt die elektronenmikroskopische Aufnahme dieses neuen Kompartiments. Im schwarzen Einschub erkennt man im fluoreszenzmikroskopischen Bild die Zelle und das mit dem grün fluoreszierenden Protein (GFP) modifizierte Kompartiment als runde Struktur unten links.



Die im AK Schiller mit den „synthetischen“ Zellmodulen beschäftigten Mitarbeiter sind Dr. Andreas Schreiber (oberste Reihe rechts) und Dr. Matthias C. Huber (mittlere Reihe rechts); untere Reihe v.l.n.r.: Mildred Kramer, Biljana Maksimovic, Dr. Chunyan Yao, Stefan Schiller (stehend); mittlere Reihe v.l.n.r.: Andreas Grabow, Dr. Wiltrud Wild, Nehrukumar Mathaiyan, Lisa Boos, Dr. Matthias C. Huber; obere Reihe v.l.n.r.: Cordula Hege, Dr. Andreas Schreiber

[www.biotechonic.de](http://www.biotechonic.de)

**Stefan M. Schiller**, Jg. 1971, studierte Chemie mit Schwerpunkt Makromolekulare und Biochemie in Gießen, Mainz und an der University of Massachusetts. Er promovierte bis 2003 am Max-Planck-Institut für Polymerforschung in Mainz über biomimetische Membransysteme, es folgten Forschungsaufenthalte in Israel und USA (Stanford & IBM Research Center Almaden San Jose). Am Scripps Research Institut, La Jolla/USA forschte er während eines Postdoc-Aufenthalts auf dem Gebiet der chemischen und synthetischen Biologie. Seit 2008 ist er als Gruppenleiter an der Universität Freiburg tätig, zuerst am Freiburg

Institute for Advanced Studies (FRIAS) als Junior Fellow, seit 2014 forscht er am Zentrum für Biosystemanalyse mit einer eigenen Gruppe. Für seine Arbeiten zu universell modularen Produktionsorganismen erhielt er 2014 den BMBF-Forschungspreis „Nächste Generation biotechnologischer Verfahren“. Sein Forschungsfokus liegt auf der Entwicklung komplexer, funktionaler Molekülsysteme und Architekturen für Anwendungen in vivo und in vitro, durch die Kombination von chemischen und biologischen Methoden zusammen mit Nano- und Biotechnologie.

essenziellen Enzyme, etwa in *Escherichia coli*, nicht in der Umwelt überlebt. Eine Kontrolle der Zellen wird dadurch möglich, dass der Metabolismus von der Zugabe dieser nicht im Biosystem synthetisierbaren unnatürlichen Aminosäuren abhängt.

Mithilfe neuer biobasierter und chemisch erweiterter Synthesemethoden werden im Arbeitskreis neue Moleküle für unterschiedlichste Anwendungen erforscht.

Im Vordergrund stehen aber zurzeit Arbeiten an neuen Kompartimenten der Zelle und der Implementierung neuer Synthesewege, z.B. durch das Design und die Organisation von Enzymkaskaden. Neue Methoden für die Zusammensetzung komplexer Baupläne für Proteine erlauben es, Funktionen durch das Sequenzdesign zu programmieren. Werden dann auf zellulärer Ebene dynamische Prozesse kombiniert, die durch kleine Moleküle oder physikalische Reize wie Licht oder Temperatur steuerbar sind, so können komplexe (u.a. auf Logik basierende rationale) Eingriffe durchgeführt werden.

## Erweiterung der Zelle als Minifabrik

Die Kombination aus klassischer organischer Synthese und Biosynthese erlaubt es z.B., unnatürliche Aminosäuren im Reagenzglas zu synthetisieren und anschließend von der Zelle durch eine modifizierte Biosynthesemaschinerie in Proteine einbauen zu lassen. Durch diese Erweiterung des genetischen Codes mit unnatürlichen bzw. nichtkanonischen Aminosäuren ist es möglich, Proteine auch in der Zelle selektiv mit neuen chemischen Funktionen zu versehen. Beispiele hierzu sind fluoreszenzmarkierte De-novo-Organellen (siehe Abb. 2) und Enzyme, bei denen der Cofaktor neu designt wurde, sodass dieser fest mit dem Enzym verbunden bleibt. Dadurch eröffnen sich neue Anwendungen für solche Enzyme in technischen Verfahren aber auch in der Zelle.

Erste Anwendungen sind bioverträgliche Proteinmaterialien hoher Elastizität für technische und biomedizinische Anwendung (z.B. Gewebersatz), proteinbasierte Detergenzien/Amphiphile für De-novo-Organellen/-Kompartimente in der Zelle (Abb. 2) und zur Formulierung von Arzneistoffen. Definierte Protein-, „Donuts“ sorgen für die LEGO-artige Anordnung von Nanoobjekten in einem der Mineralisation ähnlichen Selbstorganisationsprozess, der Biohybridmaterialien mit neuen physikalischen (z.B. optischen und magnetischen) Eigenschaften liefert. Die Kombination mit Photosynthesekomplexen hingegen erlaubt die Umwandlung von

Lichtenergie in elektrische Energie mit 10 nm großen Molekülarchitekturen. Dies sind nur einige Beispiele, welches Potenzial in der Synthese und Kontrolle von komplexen biobasierten Molekülsystemen steckt. Hier berührt die chemische Biologie die Nanotechnologie und Materialwissenschaft und umgekehrt.

Diese Ansätze sind Teil der Biotechnologie 2020+-Strategie des BMBF und wichtiger Bestandteil der Bioökonomiestrategie. Resilienz von technischen und biologischen Systemen – oder die Frage: Wie halte ich ein chaotisches System in seinem stabilen Phasenraum? – gelingt nur durch die Implementierung von Dynamik, Adaptabilität, Erneuerung, Selbstheilung sprich bionischen Leitsätzen von der molekularen bis hin zur makroskopischen Ebene. Das heißt auch, biologische Konzepte verstärkt mimikrieren bzw. direkt „mit einzubauen“.

■ [stefan.schiller@frias.uni-freiburg.de](mailto:stefan.schiller@frias.uni-freiburg.de)

### Literatur

- Huber, M. C. et al. (2015) Nature Materials, 14, 125–132  
Schreiber, A. et al. (2015) Nature Communications, in press, DOI: 10.1038/ncomms7705  
Huber, M. C. et al. (2014) Biomaterials, 35, 8767–8779  
Schiller, S. M., „Protein Tectons in Synthetic Biology: The expansion of cellular functionality combining chemical biology of small organic molecules with protein tectons - unnatural amino acids, protein based biohybrid materials & de novo organelles“, in: Synthetic Biology, ed. Giese, B., von Gleich, A., Pade, C., Wigger, H. (Springer, 2014, ISBN 978-3-319-02782-1)  
Schreiber, A., Schiller, S. M. „Nanobiotechnology of Protein Compartments: Steps towards Nanofactories“ Bioinspired, Biomimetic and Nanobiomaterials (ICE Virtual Library) 2013, 4, 2, 157–164

„Erstmals können wir, ausgehend von rational designten Proteinbausteinen, in der Zelle gezielt eine neue Organelle bilden und mit Funktionen ausstatten. Dies ist ein fundamental neuer Ansatz für die Biologie, Biotechnologie und Medizin.“

Dr. Stefan Schiller