

**AUS DEM BAUKASTEN  
DER**

**MOLEKULAREN  
INGENIEURE**

AUS DEM BAUKASTEN DER MOLEKULAREN INGENIEURE

# AUF DEM WEG ZUR SYNTHETISCHEN ZELLE

KERSTIN GÖPFRICH, ILIA PLATZMAN & JOACHIM P. SPATZ

**Die synthetische Biologie will lebensähnliche Materialsysteme auf der Basis ingenieurwissenschaftlicher Prinzipien kreieren. Was verwegen klingt, ist dank neuer Techniken in den Bereich des Möglichen gerückt.**

# J

Jede auf der Erde vorkommende Zelle ist aus einer zuvor existierenden Zelle hervorgegangen. Die Art und Weise, wie das Leben einst auf der Erde entstand, lässt jedoch auch den Gedanken aufkommen, dass es prinzipiell möglich sein könnte, lebensähnliche Systeme aus ihren molekularen Einzelbausteinen zu erzeugen. Dieser Gedanke führt zu einer philosophischen Frage: Kann der Übergang von nicht lebender Materie zu lebender Materie in einem Labor verwirklicht werden? Die Idee, eine komplette Zelle von Grund auf nachzubauen, ist verwegen. Und doch ist die Vision, in gewissen Grenzen, mittlerweile in den Bereich des Möglichen gerückt.

Die erfolgreiche Konstruktion einer künstlichen Zelle würde unser Verständnis vom Ursprung des Lebens und seiner Zukunft revolutionieren. Das Streben nach einem synthetischen Nachbau lebensähnlicher Materialsysteme ist zunächst ein von Neugier getriebenes wissenschaftli-

ches Unterfangen. Das übergeordnete Ziel dabei ist, lebende Systeme, beispielsweise eine Zelle, an sich besser zu verstehen. Darüber hinaus ließe sich mit der künstlichen Zelle womöglich ein Weg eröffnen, um eines der größten Geheimnisse der Evolutionsbiologie zu lüften, erlaubt es dieser Forschungsansatz doch, die unterschiedlichen Theorien über den evolutionären Ursprung der Zelle – der Grundeinheit des Lebens – zu überprüfen. Nicht zuletzt kommen künstliche Zellen für zahlreiche visionäre Anwendungen infrage: Sie könnten beispielsweise kranke oder geschädigte Zellen ersetzen oder als programmierbare Arzneistoffträger dienen. Das Ziel, eine Zelle im Labor mit programmierbarer Funktionalität nach ingenieurwissenschaftlichen Prinzipien aus ihren molekularen Bestandteilen aufzubauen, verfolgt die heutige synthetische Biologie – ein

#### Simulation lebensähnlicher Prozesse

Was genau ist Leben aus physikalisch-chemischer Sicht? Können lebensähnliche Prozesse, Funktionen und Objekte im Labor simuliert werden? Wie können aus Molekülen und Materialien lebensähnliche Systeme gebaut werden, das heißt Systeme, welche in ihren Funktionen Zellen, Zellnetzwerken und Organismen ähneln? Diesen grundlegenden Fragen widmet sich die Max Planck School Matter to Life, ein gemeinsames Forschungs- und Ausbildungsnetzwerk der Universitäten Heidelberg und Göttingen, der Technischen Universität München und des DWI Leibniz-Instituts für Interaktive Materialien in Aachen sowie mehrerer Max-Planck-Institute, darunter das Heidelberger MPI für medizinische Forschung. Letzteres hat zusammen mit der Universität Heidelberg die Sprecherfunktion der Max Planck School Matter to Life. Matter to Life bündelt verteilte Exzellenz in einem innovativen Forschungsfeld, das sich mit der Konstruktion lebensähnlicher Prozesse und Systeme beschäftigt.

Das forschungsnahe Ausbildungsprogramm steht Bachelorabsolventen aus den Fachbereichen Chemie, Physik, Biologie, Biochemie, Biotechnologie und Materialwissenschaften offen, die bereits im Laufe des Studiums eigenständige Forschungsprojekte verfolgen können. Nach erfolgreich abgeschlossener Masterarbeit können sie ihre Labortätigkeit während eines Doktorandenstudiums fortsetzen. Die insgesamt drei neuen Max Planck Schools, die 2019 starteten, stellen eine neue Art der Kooperation in der Graduiertenbildung dar und werden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung für eine Pilotphase von fünf Jahren mit insgesamt neun Millionen Euro pro Jahr gefördert.

[www.maxplanckschools.de/de/matter-to-life](http://www.maxplanckschools.de/de/matter-to-life)

noch junges, sich dynamisch entwickelndes Forschungsfeld. Dieses Forschungsfeld wird an der Universität Heidelberg bereits in dem neu etablierten Master- und PhD-Programm „Matter to Life“ gelehrt, einem gemeinsamen Studiengang mit der Universität Göttingen, der Technischen Universität München und der Max-Planck-Gesellschaft im Rahmen der Max Planck School Matter to Life.

#### Konstruktionsprinzipien der synthetischen Biologie

Dafür nutzen die Wissenschaftler zwei unterschiedliche Konstruktionsprinzipien: den Top-down- und den Bottom-up-Ansatz. Der Top-down-Ansatz geht von einer existierenden biologischen Zelle aus. Um daraus eine künstliche Zelle zu kreieren, wird die DNA- und Protein-Basis der biologischen Zelle verändert. Die so entstehende synthetische Zelle ist in der Regel lebensfähig und genetisch sehr nah mit ihrer biologischen Vorgängerzelle verwandt. Ein Beispiel für den Top-down-Ansatz sind die „Minimal Genome Projects“: Sie wollen diejenigen Gene identifizieren, die ein Organismus mindestens besitzen muss, um überleben zu können. Mittlerweile ist es gelungen, lebende Zellen mit solchen künstlichen Minimalgenomen zu erschaffen.

Der Bottom-up-Ansatz hingegen nutzt nicht-lebende Materie, um daraus neue biologische Systeme zu erzeugen. Die einfachste Version ist ein zellgroßes Kompartiment, eine Art Behälter. Die komplexe Funktion der künstlichen Zelle wird anschließend durch den Einbau von Bauteilen erreicht, die aus natürlichen oder künstlichen molekularen Bausteinen bestehen. Indem man immer mehr Einzelkomponenten hinzufügt, wird die Komplexität des Kompartiments nach und nach erhöht. Am Ende soll eine in Teilen voll funktionsfähige künstliche Zelle stehen. Die Voraussetzung dafür sind Methoden und Techniken, mit denen man Funktionseinheiten schrittweise innerhalb eines zellartigen Kompartiments zusammensetzen kann. Da die Auswahl an solch funktionellen Bauteilen stetig zunimmt, ist die Integrierbarkeit der Einzelbauteile ein Schlüsselkriterium, um synthetische Zellbauteile auf ihre Eignung hin zu bewerten und Errungenschaften in diesem Forschungsfeld zu vergleichen.

Eine weitere Voraussetzung ist, dass künstliche Zellen der natürlichen Aufteilung in „Prokaryoten“ (zelluläre Lebewesen ohne Zellkern) und „Eukaryoten“ (Zellen mit Kern) entsprechen sollten – wobei die Charakteristika der natürlichen eukaryotischen Zelle das Vorbild für die Eigenschaften des synthetischen Eukaryots sein sollten. Die wichtigsten Charakteristika des natürlichen Vorbilds sind: Eukaryotische Zellkompartimente sind deutlich größer als die von Prokaryoten; Eukaryoten besitzen ein sehr komplexes inneres Membransystem mit zahlreichen Organellen, und sie haben ein unverkennbares Zellskelett (Zytoskelett), das viele unterschiedliche Funktionen ausübt. Mit einer typischen Größe



**PROF. DR. JOACHIM P. SPATZ** wurde im Jahr 2000 als Professor für Biophysikalische Chemie an die Universität Heidelberg berufen. Seit 2016 ist er zudem Direktor des Max-Planck-Instituts für medizinische Forschung in Heidelberg. Zuvor war er von 2004 bis 2015 auch am Stuttgarter Max-Planck-Institut für Intelligente Systeme (ehemals MPI für Metallforschung) tätig. Die Forschungsschwerpunkte des Biophysikers liegen vor allem im Bereich der Zellphysik, der synthetischen Biologie und der Materialwissenschaft. Für seine wissenschaftlichen Leistungen wurde Joachim P. Spatz vielfach ausgezeichnet, unter anderem mit einem ERC Advanced Grant des Europäischen Forschungsrates (ERC). Im Jahr 2017 erhielt er für seine herausragende Forschung an der Grenze von Materialwissenschaft und Zellbiophysik den mit 2,5 Millionen Euro dotierten Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis, den wichtigsten Forschungsförderpreis in Deutschland.

Kontakt: [joachim.spatz@urz.uni-heidelberg.de](mailto:joachim.spatz@urz.uni-heidelberg.de)



**DR. KERSTIN GÖPFRICH** ist seit November 2019 Gruppenleiterin am Max-Planck-Institut für medizinische Forschung in Heidelberg und an der Fakultät für Physik und Astronomie der Universität Heidelberg tätig. Zuvor studierte sie Physik und Molekulare Medizin an der Universität Erlangen und wurde an der Universität Cambridge (Großbritannien) promoviert. Ab April 2017 arbeitete sie als Marie-Sklodowska-Curie-Fellow am Max-Planck-Institut für Intelligente Systeme in Stuttgart in der Abteilung von Prof. Dr. Joachim Spatz. In ihrer Forschungsarbeit beschäftigt sich Kerstin Göpfrich mit dem Bau von synthetischen Zellen und funktionalen zellulären Komponenten mit Hilfe von DNA-Nanotechnologie.

Kontakt: kerstin.goeprich@mr.mpg.de

im zweistelligen Mikrometer-Bereich sind Eukaryoten im Schnitt auch wesentlich größer als Prokaryoten und haben ein 100 bis 10.000 Mal größeres Volumen: Die Größe der Zelle beeinflusst zelluläre Prozesse tief greifend; sie bestimmt unter anderem das Verhältnis von Oberfläche zu Volumen und damit die Diffusionszeit von Stoffen.

#### Auf dem Weg zur synthetischen Zelle

Die Konstruktion eines zellgroßen Kompartiments als Behältnis für zelluläre Einzelfunktionen ist der Grundbaustein des synthetischen Eukaryoten. Derartige Kompartimente gibt es bereits: Die am häufigsten verwendeten Kompartimenttypen sind große Lipidvesikel – Fettbläschen –, fachsprachlich „Giant Unilamellar Vesicles“ (GUVs) genannt. Deren größter Vorteil ist es, dass sie aus Fetten (Lipiden) bestehen, den natürlichen Bausteinen zellulärer Membranen. Das ist wichtig für die Funktionsfähigkeit der synthetischen zellulären Komponente. Die Lipidvesikel lassen sich mit unterschiedlichen Verfahren herstellen, Beispiele sind die Elektroformation, die behutsame Hydratisierung oder Methoden, die auf dem Verdampfen von Lösungsmitteln basieren. Seit Kurzem gibt es spezielle mikrofluidische Systeme, die es erlauben, Lipidvesikel auf winzigen Plattformen mit kleinen Kanälen und Kammern, sogenannten Mikrofluidikchips, zu produzieren – eine Art „GUVs-on-a-chip“.

Die Mikrofluidik als Produktionsmethode für Lipidvesikel zu nutzen, hat gleich mehrere Vorteile: Es lassen sich Vesikel mit Durchsatzgeschwindigkeiten im Kilohertz-Bereich herstellen; die einheitliche Größe der Kompartimente lässt sich genau kontrollieren; es gibt verglichen mit anderen Methoden weniger Einschränkungen beim Zusammensetzen der Membranbestandteile, und die funktionalen Bauteile lassen sich direkt während des Herstellens im Einlasskanal für Wasser einkapseln. Kürzlich hat unsere Forschungsgruppe eine interessante Weiterentwicklung der Mikrofluidik beschrieben, einen tropfenbasierten mikrofluidischen Ansatz, der mit hohem Durchsatz robuste Vesikel von einheitlicher Größe hervorbringt: Die „droplet-stabilized GUVs“ (dsGUVs) können dank einer speziellen Methode („Picoinjektions-Mikrofluidik“) nacheinander mit verschiedenen Stoffen oder funktionalen Bauteilen bestückt und anschließend aus ihrer Polymerhülle in eine physiologische Umgebung entlassen werden.

Entwicklungen wie die der stabilisierten GUVs lassen erwarten, dass die Mikrofluidik als Methode mit viel Spielraum für Komplexität das Feld der synthetischen Biologie mit Bottom-up-Ansatz stark beeinflussen wird. Die synthetische Biologie kann dabei aus der Vielfalt der bislang erarbeiteten Mikrofluidikmodelle großen Nutzen ziehen. Zu den für den Bottom-up-Ansatz nutzbaren Flusskammertypen zählen beispielsweise „Kompartimentbildungsmodule“: Sie bestehen aus mikrofluidischen Einheiten zur Bildung zellgroßer Einzelkompartimente und Mehrkompartiment-

„Eines Tages könnte mit dem Bottom-up-Ansatz eine erste rein synthetische lebensähnliche Zelle ohne biologische Abstammung entstehen.“



**DR. ILIA PLATZMAN** ist Projektleiter am Max-Planck-Institut für medizinische Forschung in Heidelberg und Mitglied der Forschungsgruppe für Biophysikalische Chemie von Prof. Dr. Joachim Spatz an der Universität Heidelberg. Nach Studium und Promotion am Technion – Israel Institute of Technology in Haifa (Israel) im Bereich Chemieingenieurwesen forscht er seit 2010 in der Forschungsgruppe von Prof. Spatz an der Universität Heidelberg und am Max-Planck-Institut, an dem er seit 2014 Projektleiter der Forschungsgruppe „Mikrofluidik für Synthetische Biologie“ ist. 2011 wurde Ilia Platzman mit einem Alexander-von-Humboldt-Fellowship ausgezeichnet, 2014 erhielt er den Günter Petzow-Preis für seine Arbeit zu neuen mikrofluidischen Techniken und Materialwissenschaften in der synthetischen Biologie.

Kontakt: [ilia.platzman@mr.mpg.de](mailto:ilia.platzman@mr.mpg.de)

systeme. Module zur Manipulation von Kompartimenten und deren Inhalt können genutzt werden, um schrittweise die Komplexität künstlicher Zellen zu erhöhen – die mikrofluidischen Einheiten in diesem Modul können beispielsweise Wachstum und Zellteilung und somit einen einfachen Zellzyklus nachahmen. „Analysemodule“ wiederum bestehen aus mikrofluidischen Einheiten, mit denen sich der Inhalt künstlicher Zellen systematisch quantifizieren und überwachen lässt; die Sortiereinheit des Analyse-Moduls kann zudem benutzt werden, um auch den Zelltod oder die Evolution heterogener künstlicher Zellpopulation nachzuahmen. „Adaptationsmodule“ wiederum enthalten Einheiten, mit denen sich das Milieu innerhalb der zellähnlichen Kompartimente an natürliche Lebensbedingungen anpassen lässt. Damit lässt sich mit der Vielfalt der verfügbaren Chip-basierten Einheiten eine Art automatisierte Fertigungseinheit für synthetische Zellen kreieren.

#### Annäherungen an ein Optimum

In den vergangenen 20 Jahren ist es der synthetischen Biologie gelungen, eine Reihe einzelner biologischer Vorgänge nachzubauen. Die derzeitige Herausforderung besteht darin, Ansätze zu entwickeln, mit denen sich einzelne funktionelle

Module in multifunktionelle Systeme integrieren lassen. Noch bis vor Kurzem mangelte es an Werkzeugen für die schrittweise Konstruktion und Manipulation synthetischer Zellen. Dank des Aufkommens sehr präziser Techniken wie die der Mikrofluidik sind diese Schwierigkeiten nunmehr fast überwunden: Bereits entwickelte funktionelle Einheiten können nun nacheinander mit bislang nicht gekannter Präzision und Kontrolle zusammengefügt werden. Die funktionellen Einheiten können jedoch beim Zusammenbau ihre Aktivität und Wirkweise verlieren – etwa durch unerwünschte chemische und physikalische Wechselwirkungen oder unpassende Pufferbedingungen. Eine Lösung für dieses Problem ist der Nachbau der eukaryotischen Zellarchitektur aus ineinanderliegenden Kompartimenten mit voneinander getrennten biochemischen Reaktionswegen. Zum Nachbau der komplexen biologischen Zellarchitektur gehört es auch, Membranporen zu kreieren, die den zellulären Stoffaustausch und die Kommunikation gewährleisten.

Trotz aller methodischen Fortschritte: Die Integration einiger zellulärer Bauteile wird immer schwierig bleiben. In diesen Fällen könnten vom Menschen erdachte Imitate eine Lösung darstellen. Insbesondere das For-

**„Im aufstrebenden Forschungsfeld der synthetischen Biologie schauen wir in eine Zukunft mit zahlreichen neuen Entwicklungen und Entdeckungen – bis hin zur Lüftung des Entstehens von Leben.“**

THE BUILDING BLOCKS OF MOLECULAR ENGINEERS

# ON THE WAY TO THE SYNTHETIC CELL

KERSTIN GÖPFRICH, ILIA PLATZMAN &amp; JOACHIM P. SPATZ

With the ultimate goal of creating a lifelike cell, the “bottom-up” approach of synthetic biology aims at recreating cellular processes with the methods of engineering. The starting point in this endeavour are simple chemical building blocks that are isolated from the complex conditions in a cell. In the last few years, this ambitious research approach has yielded new insights into the key mechanisms of life, as well as a rapidly increasing number of functional building blocks for the construction of synthetic cells. The scientific classification and integration of these building blocks is of great importance.

The article describes the strategies of reverse engineering: the disassembly of a system down to its smallest individual components, followed by a controlled reassembly that aims at shedding light on the function and chemical composition of the system. The authors show how functional building elements can be used to create synthetic mimics of eukaryotes that imitate the properties of the biological model. ●

PROF. DR JOACHIM P. SPATZ came to Heidelberg University in 2000 as a professor of biophysical chemistry. Since 2016 he has also been the director of the Max Planck Institute for Medical Research in Heidelberg. From 2004 to 2015 he also worked at the Max Planck Institute for Intelligent Systems (formerly the MPI for Metals Research) in Stuttgart. Prof. Spatz's research interests are cellular physics, synthetic biology and materials science. He has received numerous awards for his work, among them an ERC Advanced Grant of the European Research Council (ERC). In 2017 he was awarded the Gottfried Wilhelm Leibniz Prize, the most important research award in Germany, which is endowed with 2.5 million euros, for his outstanding research at the intersection of materials science and cellular biophysics.

Contact: joachim.spatz@urz.uni-heidelberg.de

DR KERSTIN GÖPFRICH has been a group leader at the Max Planck Institute for Medical Research in Heidelberg and a member of Heidelberg University's Faculty of Physics and Astronomy since November 2019. She studied physics and molecular medicine at the University of Erlangen and earned her doctoral degree at the University of Cambridge (UK). From April 2017, she worked in Prof. Spatz's department at the Max Planck Institute for Intelligent Systems in Stuttgart as a Marie Skłodowska Curie Fellow. Kerstin Göpfrich investigates the construction of synthetic cells and functional cellular components using DNA nanotechnology.

Contact: kerstin.goepfrich@mr.mpg.de

**“One day, the bottom-up approach could yield the first purely synthetic, lifelike cell without a biological progenitor.”**

DR ILIA PLATZMAN is a project leader at the Max Planck Institute for Medical Research in Heidelberg and a member of the research group for biophysical chemistry headed by Professor Joachim Spatz at Heidelberg University. He studied and earned his PhD in chemical engineering at Technion – Israel Institute of Technology in Haifa (Israel); since 2010 he has been working in the research group of Prof. Spatz at Heidelberg University and at the Max Planck Institute, where he became project leader of the research group “Microfluidics for Synthetic Biology” in 2014. In 2011 Ilia Platzman won an Alexander von Humboldt Fellowship, and in 2014 he received the Günter Petzow Award for his work on new microfluidic techniques and material sciences in synthetic biology.

Contact: ilia.platzman@mr.mpg.de

schungsfeld der sogenannten DNA-Nanotechnologie bietet vielversprechende neue Möglichkeiten. Ein Beispiel sind künstliche DNA-Strukturen, die bereits erfolgreich eingesetzt wurden, um den Zusammenbau zellulärer Bauteile zu programmieren und die Funktion von Proteinen nachzuahmen. Auch der Einsatz künstlicher Designer-Proteine wird die Vielseitigkeit künstlicher Zellen erhöhen.

Neue Wege – weg vom Nachbau natürlich vorkommender Bauteile hin zu gänzlich künstlichen Systemen – sind konzeptionell interessant. Sie haben darüber hinaus tief greifende Auswirkungen auf die Definition von lebenden Systemen. In einigen Fällen wird es wohl nie gelingen, den Vorsprung der Natur in Effizienz und Optimierung aufzuholen. Dennoch bieten neue Bauteile zweifelsohne auch neue Möglichkeiten, so sind synthetische Zellen mit Funktionen denkbar, die in der Natur unbekannt sind oder nicht effizient funktionieren. Am erfolgreichsten werden aller Voraussicht nach Ansätze sein, die sowohl auf natürliche wie auf künstliche Bausteine setzen. Auch die künftige Kombination von Bottom-up- und Top-down-Konzepten wird die Forschung bereichern.

### Eine Zukunft mit zahlreichen neuen Entwicklungen

Spannende Entwicklungen sind zu erwarten, wenn erst Fragen zur Evolution des Lebens in die konzeptionelle

Weiterentwicklung der synthetischen Biologie einbezogen werden. Bisher gibt es beispielsweise keine Studie, die einen offenen Evolutionsprozess in künstlichen Systemen umsetzt, also einen Prozess, der stetig komplexere Weiterentwicklungen hervorbringt. Ein weiteres langfristiges Ziel ist es, eine Hierarchie der Kompartimente aufzubauen – analog zur Hierarchie der Organisationsebenen vielzelliger Lebewesen, ausgehend von den Organellen im Innern der Zellen, über die Zellen selbst, über Zellverbände und Gewebe bis hin zu den Organen. Denn entscheidend für die faszinierende Vielfalt des Lebens, die heute auf der Erde existiert, war in der Evolution das Aufkommen der Vielzelligkeit. Die Kombination der DNA-Nanotechnologie mit dem mikrofluidischen Bioprint von synthetischen Zellen ist hier wegweisend.

Im aufstrebenden Forschungsfeld der synthetischen Biologie schauen wir in eine Zukunft mit zahlreichen neuen Entwicklungen und Entdeckungen – bis hin zur grundlegenden Beschreibung lebender und lebensähnlicher Systeme. So, wie sich das Leben beständig der besten Lösung durch Weiterentwicklung annähert, werden sich zweifelsohne auch die Ansätze der synthetischen Biologie weiterentwickeln. ●

#### Herausgeber

Universität Heidelberg  
Der Rektor  
Kommunikation und Marketing

#### Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Peter Comba (Vorsitz)  
Prof. Dr. Beatrix Busse  
Prof. Dr. Beate Ditzen  
Prof. Dr. Markus Hilgert  
Prof. Dr. Nikolas Jaspert  
Prof. Dr. Marcus A. Koch  
Prof. Dr. Carsten Könneker  
Prof. Dr. Alexander Marx  
Prof. Dr. h.c. Thomas Pfeiffer  
Prof. Dr. Joachim Wambsganß  
Prof. Dr. Reimut Zohlhöfer

#### Redaktion

Marietta Fuhrmann-Koch  
(verantwortlich)  
Mirjam Mohr (Leitung)  
Claudia Eberhard-Metzger

#### Layout

KMS TEAM GmbH, München

#### Druck

ColorDruck Solutions GmbH, Leimen

#### Auflage

6.000 Exemplare

#### ISSN

0035-998 X

#### Vertrieb

Universität Heidelberg  
Kommunikation und Marketing  
Grabengasse 1, 69117 Heidelberg  
Tel.: +49 6221 54-19026  
ruca@uni-heidelberg.de

Das Magazin kann kostenlos unter oben genannter Adresse abonniert werden.

Im Internet ist es verfügbar unter:

<https://www.uni-heidelberg.de/de/presse-medien/publikationen/forschungsmagazin>

<http://heiu.uni-heidelberg.de/journals/index.php/ruptocarola>