

MOLEKULARER

BALANCEAKT

MOLEKULARER BALANCEAKT

SYNTHETISCHE BIOLOGIE SCHAFFT KÜNSTLICHES LEBEN

KERSTIN GÖPFRICH

Der Stärkere gewinnt. Seit es Leben auf der Erde gibt, entscheidet das Prinzip der Selektion über den Fortbestand von Individuen und Populationen. Auf molekularer Ebene aber ist es die Balance von stark und schwach, die Leben ermöglicht.



Zelluläres Leben entsteht durch das komplexe Zusammenspiel Tausender molekularer Bestandteile. Sind die Interaktionen zu stark, ist Dynamik kaum möglich. Zu schwache Interaktionen wiederum sind fehleranfällig – das Leben würde im Rauschen untergehen. Ein Beispiel für das subtile Zusammenspiel von stark und schwach findet sich selbst im genetischen Code. Das genetische Alphabet besteht aus den Basen Adenin (A), Thymin (T), Guanin (G) und Cytosin (C), es handelt sich dabei aber keineswegs um gleichwertige Interaktionspartner: Wo vorwiegend schwache Bindungspartner (A-T) die Doppelhelix der DNA zusammenhalten, lässt sich das Erbmolekül gut öffnen, vervielfältigen oder ablesen; starke Bindungen (G-C) hingegen erhöhen die Stabilität und erschweren das Öffnen. Wer sich als Forscher oder Forscherin zum Ziel gesetzt hat, Leben künstlich nachzubauen, steht vor der Aufgabe, das komplexe Spiel von stark und schwach mit einzubeziehen. Der gelungene Balanceakt ist es, der Leben ausmacht – und genau das ist eine der größten Herausforderungen der „Synthetischen Biologie“, ein aktuelles, sehr dynamisches Forschungsfeld.

Die synthetische Biologie will zelluläres Leben künstlich herstellen und Zellen mit gewünschten Eigenschaften

erschaffen. In unserer Arbeitsgruppe am Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH) interessieren wir uns besonders für die Konstruktionsprinzipien von Leben und den Bau einer künstlichen Zelle aus unseren eigens entworfenen molekularen Bestandteilen. Das einzigartige Heidelberger Umfeld ermöglicht uns den Schritt in die Anwendung hin zu künstlich geschaffenen Zellen, die therapeutisch eingesetzt werden könnten, etwa um die Immunantwort des Organismus zu verbessern. Ein Exempel sind synthetische Zellen mit der Fähigkeit, lang anhaltende schützende Immunantworten gegen Krankheitserreger oder Krebs auszulösen.

Das Machbarkeitsproblem

Zur Konstruktion künstlicher Zellen haben sich in der synthetischen Biologie zwischenzeitlich zwei Prinzipien etabliert, der sogenannte Top-down- und der Bottom-up-Ansatz. Beim Top-down-Ansatz werden bereits existierende Zellen verändert, beispielsweise durch genetische Manipulationen, um Zellen mit neuen gewünschten Eigenschaften zu erzeugen. Der Bottom-up-Ansatz, den wir in Heidelberg verfolgen, zielt darauf, eine Zelle mit vorab definierten Eigenschaften von Grund auf aus ihren molekularen Bauteilen aufzubauen.

Die Komplexität des Lebens und sein Charakteristikum, neue Eigenschaften durch das Zusammenspiel seiner unzählig vielen Elemente ausbilden zu können, lässt durchaus Zweifel an der praktischen Machbarkeit eines synthetischen Zellaufbaus nach dem Bottom-up-Ansatz aufkommen. Tatsächlich steht der Machbarkeitsbeweis für den künstlichen Nachbau einer Zelle aus ihren molekularen Bestandteilen bislang aus. Noch immer gilt Rudolf Virchows berühmter Satz „omnis cellula

„omnis cellula e cellula“ – jede Zelle kann immer nur aus einer Zelle hervorgehen. Damit hat Virchow die Zelle Mitte des 19. Jahrhunderts als kleinste Einheit des Lebens und als kleinste Einheit der Vermehrung festgeschrieben. Die Entstehung des Lebens in der „Ursuppe“ jedoch liefert zumindest schon einmal in der Vergangenheit ein erfolgreiches Beispiel für den Übergang von unbelebter zu belebter Materie. Hinzu kommt: Ähnlich wie Virchow argumentierte man im 19. Jahrhundert auch in der Chemie. Organische Moleküle, lautete die damalige Auffassung, können nur von lebenden Organismen und nicht synthetisch in einem Reagenzglas hergestellt werden. Das war falsch, wie wir heute wissen: Der Chemiker Friedrich Wöhler synthetisierte im Jahr 1828 erstmals Harnstoff im Labor und widerlegte damit die bis dato gültige Lehre von der Lebenskraft, der „vis vitalis“. Das lässt uns hoffen, auch Zellen im Labor nachbauen zu können.

Man könnte dazu beispielsweise so vorgehen: Man zerlegt eine Zelle in ihre Einzelteile – unterschiedlichste Arten von Fetten (Lipiden), Zuckern, Proteinen und Nucleinsäuren –, identifiziert die funktional wichtigsten

„Die Evolution ständig die von zelluläre mit teils über Lösung

Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg

Das 1983 gegründete Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH) ist eine zentrale wissenschaftliche Einrichtung der Universität für die molekularbiologische Grundlagenforschung und Ausbildung. Die Forschung zielt auf grundlegende Fragen der molekularen und zellulären Biologie auf der Ebene von Molekülen, Zellen und Organismen. Aktuell arbeiten am ZMBH 13 Forschungsgruppen mit rund 190 internationalen Mitarbeiter:innen. Zu den Forschungserfolgen gehören beispielsweise die Entwicklung eines Impfstoffes gegen Hepatitis B, die Konstruktion des am häufigsten gebrauchten Regulationssystems für Gene in Eukaryoten (das „Tet-System“), die Entdeckung des A β -Peptids als Verursacher der Alzheimer-Krankheit sowie die Etablierung von Grundlagen der Regulation und Evolution von Genen und von Prinzipien der Organisation und Reparatur von Zellen und Proteinen. Insbesondere über das ZMBH baut die Universität Heidelberg im Forschungsnetzwerk „Biologie auf der Nanoskala“ ihre Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für medizinische Forschung in der biowissenschaftlichen und biomedizinischen Grundlagenforschung aus.

www.zmbh.uni-heidelberg.de

n verbessert Funktion n Systemen rraschenden gen.“

Bauteile und fügt maßgeschneiderte Komponenten neu zusammen. Auf diese Weise lassen sich tatsächlich Strukturen mit lebensähnlichen Eigenschaften nachbauen, etwa Lipidvesikel, Fettkügelchen, die sich fortbewegen oder teilen können. Die Integration funktionell unterschiedlicher Einheiten aber gestaltet sich komplex: Eine lebende Zelle ist mehr als die Summe ihrer Teile.

Dieses Wissen lässt daran zweifeln, ob die heutige Zelle – ein Produkt der Evolution mit hoch entwickelter komplexer Maschinerie – das richtige Vorbild für das Erschaffen synthetischer Zellen ist. Die bloße Rekombination einer vorhandenen molekularen Hardware wird möglicherweise nie zu einer funktionierenden synthetischen Zelle führen. Als das Leben auf der Erde entstanden ist, muss es jedoch einfachere Molekülbaukästen gegeben haben, die grundlegende Eigenschaften des Lebens wie Selbstregeneration und

Der Exzellenzcluster 3D Matter Made to Order

Einen stark interdisziplinären Ansatz verfolgt der gemeinsam von der Universität Heidelberg und dem Karlsruher Institut für Technologie (KIT) getragene Exzellenzcluster „3D Matter Made to Order“ (3DMM2O), der Natur- und Ingenieurwissenschaften verbindet. Er beschäftigt sich mit der Frage, wie digitale Blaupausen durch additive Fertigung – insbesondere 3D-Druck – in Designermaterie mit gewünschter Funktion umgesetzt werden können. Eine wichtige Motivation ist dabei das Vorbild biologischer Systeme, die Moleküle auf der Nanometerskala zusammensetzen können, um damit gewünschte Funktionen auf der Zell- oder Gewebeebene zu erzielen. Für Anwendungen mit biologischen Systemen ist das langfristige Ziel, industriell fabrizierte Werkstoffe und lebende Systeme miteinander zu integrieren, indem beispielsweise organotypische Systeme durch 3D-gedruckte Strukturen kontrolliert werden. Ziel ist die vollständige Digitalisierung der 3D-Fertigung und -Materialverarbeitung.

Der Exzellenzcluster wurde im Rahmen der Exzellenzstrategie des Bundes und der Länder eingerichtet. Sprecher sind Prof. Dr. Martin Wegener vom KIT und Prof. Dr. Joachim Wittbrodt vom Centre for Organismal Studies der Universität Heidelberg. Ein zentrales Strukturelement ist die HEiKA Graduiertenschule „Functional Materials“, die Masterstudierende und Doktorand:innen in das Forschungsgebiet einbindet. HEiKA steht für die Heidelberg Karlsruhe Strategic Partnership, die alle gemeinsamen bilateralen Aktivitäten des KIT und der Universität Heidelberg umfasst.

www.3dmm2o.de

Weiterentwicklung ermöglichen. Wir verfolgen deshalb in unserer Arbeitsgruppe einen ganzheitlichen „System-Engineering-Ansatz“ und verlagern den Schwerpunkt der Betrachtung von der vorhandenen molekularen Hardware auf die Funktionalität der Systemebene. Denn zelluläres Leben wird durch seine Funktionen charakterisiert, nicht durch die chemische Zusammensetzung und Beschaffenheit eines molekularen Baukastens. Daraus leiten wir ab, zumindest einen Teil der molekularen Hardware von Grund auf neu entwickeln zu können.

Neue Werkzeuge

Die idealen Werkzeuge für solche grundlegenden Neuentwicklungen entstammen der Nanotechnologie und heißen „DNA-“ oder „RNA-Origami“. Wie Papier-Origami werden

dazu die kettenförmigen Nukleinsäuren DNA oder RNA, die der Zelle als Informationsspeicher und Informationsübermittler dienen, im Nanomaßstab zu zwei- und dreidimensionalen Strukturen umgeformt. Die dafür erforderlichen Faltungen lassen sich mit Computerhilfe vorhersagen, so dass ein computergestütztes Design molekularer Nanostrukturen machbar ist. Die DNA- und RNA-Sequenzinformation lässt sich damit direkt in Funktion übersetzen und sodann in Lipidvesikeln testen, die uns als nachgebauete Zellhüllen dienen. Wir vereinen bei unserer Arbeit also zwei Forschungsgebiete, die synthetische Biologie und die DNA/RNA-Nanotechnologie. Beide Disziplinen haben ursprünglich unterschiedliche Ziele verfolgt, was beide eint, ist die rational technische Denkweise und das gemeinsame Grundverständnis, dass präzise Funktionen präzise Komponenten benötigen.

Unser Ziel ist die zusätzliche Integration eines äußerst leistungsfähigen Merkmals des Lebens in den Designprozess: der Fähigkeit zur Evolution. Denn nur die Evolution ist instande, vielfältige, oft überraschende Lösungen hervorzubringen, die wir schon allein deshalb nicht als gleichwertige Lösungsvorschläge ausarbeiten und einbringen können, weil viele biologische Struktur-Funktion-Zusammenhänge noch im Verborgenen liegen. Dieses Vorgehen stellt einen Paradigmenwechsel in der synthetischen Bottom-up-Biologie wie in der DNA/RNA-Nanotechnologie dar. Die Evolution verbessert ständig die Funktion von zellulären Systemen mit teils überraschenden Lösungen. Stück für Stück könnte so unsere Version einer „RNA-Welt“ entstehen, wie sie vor Urzeiten beim Entstehen des Lebens auf der Erde Relevanz hatte.

Eine der spannendsten Fragen unserer Zeit

Wenn es uns gelänge, eine gerichtete Evolution synthetischer Zellen beispielsweise für Fertigungsprozesse zu nutzen, könnten synthetische Zellen die industrielle Produktion revolutionieren: Materialien mit der Fähigkeit, sich selbst zu regenerieren, sich selbst an veränderte Bedingungen anzupassen und eigenständig weiterzuentwickeln, würden die lebende und die nicht lebende Welt miteinander verbinden. Im medizinischen Bereich ließen sich mit DNA/RNA-Origami-Strukturen beispielsweise die Kräfte, die zwischen Zellen wirken, genau kontrollieren und Immunzellen so positionieren, dass sie eine besonders gezielte und effektive Abwehrreaktion auslösen, etwa gegen Krebszellen oder Krankheitserreger. Ein solch innovativer Ansatz erfordert den engen Austausch zwischen den Fachgebieten Immunologie und molekulares Engineering. In Heidelberg haben wir die Zukunftspotenziale dieses Austausches frühzeitig erkannt und uns im Spotlight-Projekt „Synthetische Immunologie“ zusammengefunden, das die Bottom-up-synthetische Biologie eng mit der Immunologie und dem molekularen Engineering verknüpft.



PROF. DR. KERSTIN GÖPFRICH ist seit November 2022 Professorin am Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH) und leitet seit 2019 die Max-Planck-Forschungsgruppe „Biophysical Engineering of Life“ am Max-Planck-Institut für medizinische Forschung. Sie ist Principal Investigator im gemeinsam von der Universität Heidelberg und dem Karlsruher Institut für Technologie (KIT) getragenen Exzellenzcluster „3D Matter Made to Order“ sowie Fellow der Max Planck School „Matter to Life“. Kerstin Göpfrich, deren Forschung sich auf die Konstruktion synthetischer Zellen aus maßgeschneiderten Komponenten konzentriert, wurde unter anderem mit einem Marie-Sklodowska-Curie-Stipendium, einem Gates Cambridge Fellowship, dem Women Interactive Materials Award und dem Hector Research Career Development Award ausgezeichnet. Ihre Forschung zum Bau molekularer Hardware für synthetische Zellen wird mit einem Starting Grant des Europäischen Forschungsrats (ERC) in Höhe von 1,7 Millionen Euro gefördert.

Kontakt: k.goepfrich@zmbh.uni-heidelberg.de

Max Planck School Matter to Life

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, die 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 universitärer und außeruniversitärer Partner, in dem es darum geht, die Bausteine lebender Systeme zu verstehen, um mit Ansätzen aus der Physik, der Chemie, den Ingenieur- und den Lebenswissenschaften langfristig neue lebensähnliche Prozesse und Systeme zu entwickeln und zu konstruieren. Dem Netzwerk gehören die Universitäten Heidelberg und Göttingen als Lehruniversitäten sowie mehrere Max-Planck-Institute, darunter das Heidelberger MPI für medizinische Forschung, an, zudem weitere Hochschulen und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen wie das Deutsche Krebsforschungszentrum Heidelberg.

Das forschungsnahe Ausbildungsprogramm steht Bachelor-Absolvent:innen 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. Zum Curriculum gehören auch Lehrveranstaltungen zum Thema „Ethik in der Synthetischen Biologie“, von denen auch die Fellows der Max Planck School profitieren.

<https://mattertolife.maxplanckschools.org>

MOLECULAR BALANCING ACT

SYNTHETIC BIOLOGY CREATES ARTIFICIAL LIFE

KERSTIN GÖPFRICH

Survival of the fittest: for as long as life has existed on earth, natural selection has determined the survival of individuals and populations. At the molecular level, however, it is the balance between weakness and strength that makes life possible. Cellular life arises from the complex interactions of thousands of molecular components. If the interactions are too strong, they may impede the necessary dynamics. Interactions that are too weak, in turn, are prone to error – life would be lost in the noise. Researchers attempting to engineer cellular life are faced with the complex task of striking a balance between strong and weak. Life is a balancing act – and this balancing act is one of the greatest challenges of “synthetic biology”, a new and highly dynamic field of research.

Synthetic biology aims to engineer cellular life and to create cells with certain desired properties. In our research group at the Center for Molecular Biology of Heidelberg University (ZMBH), we are particularly interested in the design principles of life; our goal is to construct a synthetic cell from our own fully engineered molecular components. The unique Heidelberg environment enables us to move towards the application of synthetic cells for new therapies. Examples include cells that boost an organism’s immune system by triggering long-lasting protective immune responses against pathogens or cancer. ●

PROF. DR KERSTIN GÖPFRICH has held a professorship at the Center for Molecular Biology of Heidelberg University (ZMBH) since November 2022 and headed the Max Planck Research Group “Biophysical Engineering of Life” at the Max Planck Institute for Medical Research since 2019. She is a Principal Investigator in the Cluster of Excellence “3D Matter Made to Order”, which is operated jointly by Heidelberg University and the Karlsruhe Institute of Technology (KIT), and a Fellow of the Max Planck School “Matter to Life”. Kerstin Göpfrich, whose research focuses on constructing synthetic cells using customised components, is the recipient of numerous awards and fellowships, among them a Marie Skłodowska Curie Fellowship, a Gates Cambridge Fellowship, the Women Interactive Materials Award and the Hector Research Career Development Award. Her research on the construction of molecular hardware for synthetic cells is supported by a Starting Grant of the European Research Council (ERC) to the tune of 1.7 million euros.

Contact: k.goeprich@zmbh.uni-heidelberg.de

“Researchers attempting to engineer cellular life are faced with the complex task of striking a balance between strong and weak.”

„Wer sich als Forscher oder Forscherin zum Ziel gesetzt hat, Leben künstlich nachzubauen, steht vor der Aufgabe, das komplexe Spiel von stark und schwach mit einzubeziehen.“

Spotlight-Projekt „Synthetic Immunology“

Die Immunreaktion auf Infektionen oder Krebs hängt stark von individuellen genetischen und umweltbedingten Faktoren ab, was zu sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufen und Reaktionen auf Impfungen oder Immuntherapien führt, wie die Corona-Pandemie vor Augen geführt hat. Das aufstrebende Forschungsgebiet der Synthetischen Immunologie widmet sich dem Verständnis und der Manipulation des Immunsystems auf zellulärer und molekularer Ebene und verwendet dabei modernste Methoden der molekularen Systemtechnik, der Materialwissenschaften, der Biomedizin und der mathematischen Modellierung. Die Universität Heidelberg fördert im Rahmen der Flagship-Initiative „Engineering Molecular Systems“ als Teil ihrer Exzellenzstrategie das Spotlight-Projekt „Synthetic Immunology“, das neue diagnostische Werkzeuge und Therapien entwickeln will. Das Projekt verbindet die Grundlagenforschung zu Immunzellreaktionen und deren Modulation mit technisch hergestellten kleinen Molekülen, (makro-)molekularen Systemen und synthetischen Matrizen. Dabei arbeiten Heidelberger Wissenschaftler:innen aus verschiedenen Bereichen des Molecular Systems Engineerings an der Universität, am Max-Planck-Institut für medizinische Forschung und am Deutschen Krebsforschungszentrum zusammen.

Ob der Übergang zwischen Materie und Leben im Labor jemals gelingen wird, ist eine der spannendsten Fragen unserer Zeit. Das Interesse daran wird zunächst von rein wissenschaftlicher Neugier angetrieben, das Endprodukt „synthetische Zelle“ ist jedoch auch von größter gesellschaftlicher Relevanz. Wir fragen deshalb schon heute im intensiven interdisziplinären Austausch und im Dialog mit Ethikern und der Öffentlichkeit, wie synthetische Zellen in Zukunft eingesetzt werden könnten und sollten. Wer zelluläres Leben künstlich erschaffen will, dem hilft die Einsicht, dass das Beachten der Eigenschaften stark und schwach dafür ein guter Leitfaden sein kann – denn Leben erfordert beides, die Stärke und die Schwäche. ●