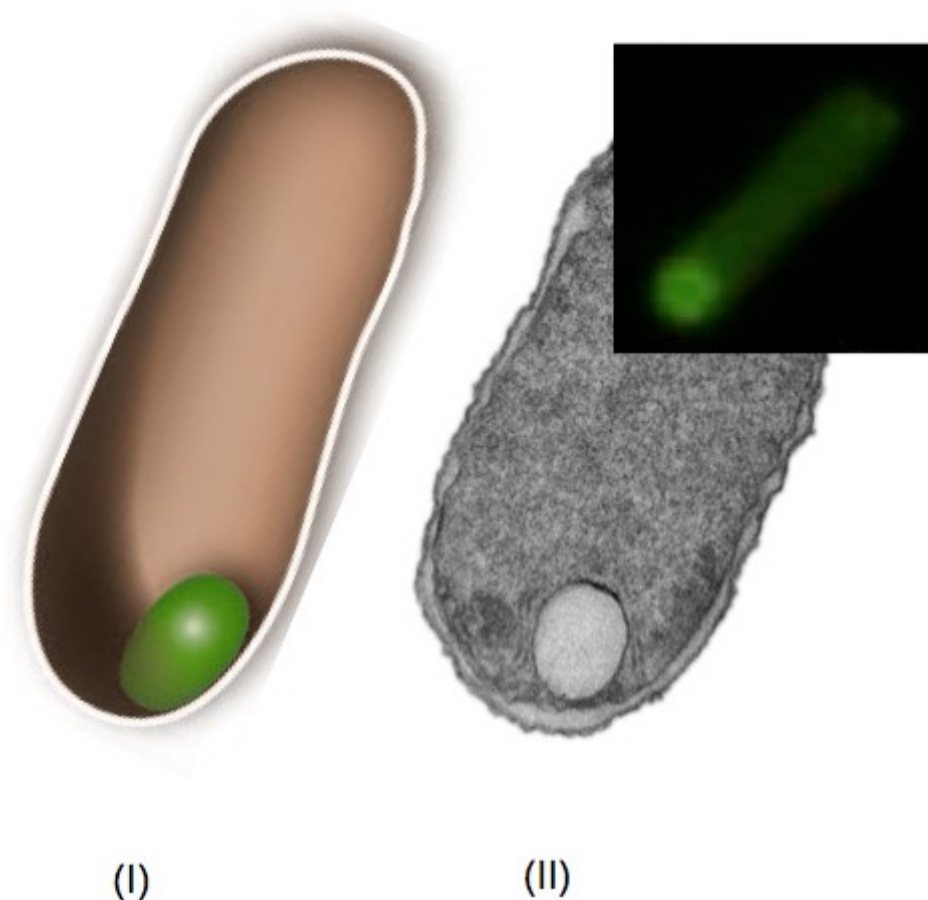


Bionische Chemie: Funktionelle Einheiten in der Zelle maßschneidern

Dr. Stefan Schiller vom Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA) der Universität Freiburg kombiniert chemisch-biologische mit synthetisch-biologischen Methoden, um Bakterienzellen mit neuen Organellen zu bestücken und hat dabei vielfältige biotechnologische Anwendungen im Blick. Vom BMBF erhielt er 2014 den alle zwei Jahre vergebenen Forschungspreis im Rahmen der Initiative „Nächste Generation biotechnologischer Verfahren - Biotechnologie 2020+“ und wird nun mit 3,4 Millionen Euro für fünf Jahre gefördert.



Ein neuer Raum ist geschaffen: (I) Schema, (II) TEM-Aufnahme und Fluoreszenzfärbung des neuen Organells für *E. coli*.
© Dr. Stefan Schiller, Universität Freiburg

vereint sie viele Forschungsansätze aus den Lebenswissenschaften, der Chemie und der Ingenieurstechnik. Auch heute noch beinhaltet sie vor allem Grundlagenforschung, immer mit dem Ziel, biologische Systeme mit neuen Eigenschaften und Funktionen zu konstruieren, um nutzbringende Anwendungen zu schaffen.

Der Chemiker Dr. Stefan Schiller vom Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA) der Universität Freiburg erforscht und entwirft nanobiotechnologische Systeme, um neue Prozesse in Zellen für Anwendungen in der Biotechnologie, Medizin, Chemie und Materialwissenschaften zu entwickeln. Sein Ziel ist es, das funktionelle Spektrum der Zelle zu erweitern, sodass sie in der Lage ist, neue Reaktionen durchzuführen. Die Idee: In lebende Bakterien, die keine Organellen besitzen, neuartige Kompartimente einzubauen und so die gewünschten Reaktionsstätten zu kreieren.

Synthetische Organellen für E. coli

Stets war Schiller von komplexen Systemen fasziniert sowie davon, aus deren Bestandteilen neu definierte Strukturen zu entwerfen. Er nennt sein Forschungsgebiet Bionische Chemie, da hier eine Nachahmung der Biologie auf molekularer Ebene vollzogen wird. „Da sind Zellen besonders schöne Gebilde, weil sie molekular aufgebaut sind und viele Hierarchieebenen in ihrer Architektur haben“, erläutert er. „Wir nehmen aus den biologischen Vorbildern die Bausteine und Methoden und modifizieren diese synthetisch so, dass wir damit gezielt neue Eigenschaften und Funktionen erhalten“, so Schiller.

Mit künstlichen vesikelartigen Organellen möchte Schiller, ähnlich wie in höheren Zellen von Eukaryonten, Reaktionsräume im Bakterium E. coli installieren, in denen bestimmte Substanzen produziert werden. „Wir beabsichtigen, ein neutrales Kompartiment zu haben, das man für verschiedene biotechnologische Verfahren gezielt verändern kann“, verrät der Wissenschaftler.

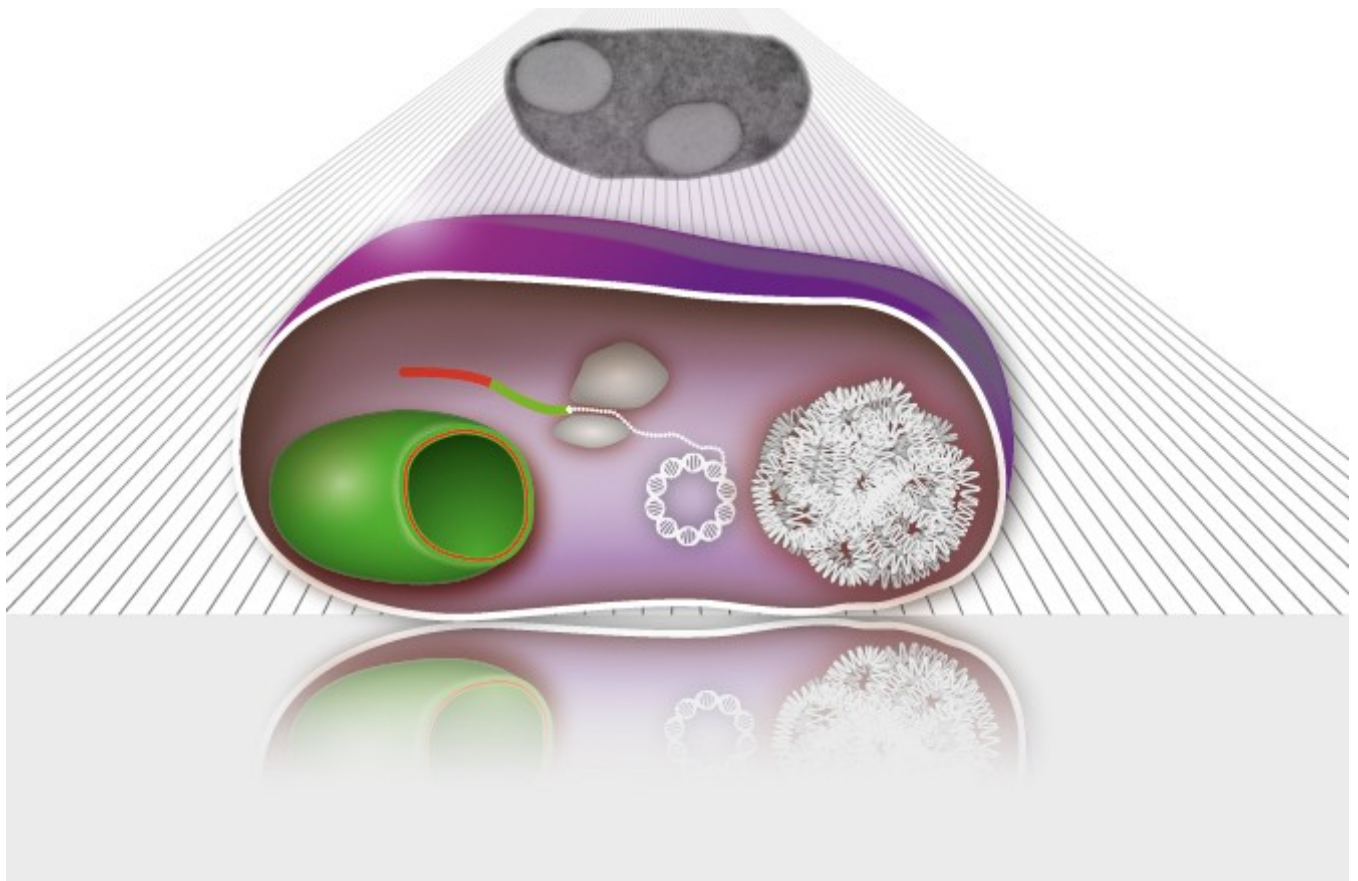
Ferner ist sein Plan, Enzyme mit neuen Funktionen zu versehen, sodass diese auch unter neuen Bedingungen effizienter arbeiten. Als Baustoffe sind unter anderen biohybride Nanomaterialien teils aus biologischen, teils aus chemisch-organischen oder anorganischen Molekülen im Fokus. Diese Proteine, die Schiller für den Bau der vesikelähnlichen Bläschen entworfen hat, besitzen durch ihre Hybridität neue physikalische Eigenschaften: Sie sind amphiphil und lagern sich in der Zelle spontan zu Hohlstrukturen zusammen.

Für diese Idee bekamen Schiller und sein Team vom BMBF den Forschungspreis „Nächste Generation biotechnologischer Verfahren“ im Rahmen der Initiative "Biotechnologie 2020+" verliehen. Mit dem Geld möchte er über fünf Jahre sechs Mitarbeiter finanzieren, die mit ihm das Projekt vorantreiben.

Elastinartige Proteine und hybride Katalysatoren

Für dieses innovative Vorhaben kommt Schiller von zwei Seiten. Er modifiziert einerseits die DNA in der Zelle so, dass diese für Proteine mit gewünschten Eigenschaften codiert und konstruiert andererseits künstliche und hybride Bausteine außerhalb der Zelle, die dann eingeschleust werden. Der Schwerpunkt liegt dabei auf biologischen Bausteinen, die auf Proteinbasis hergestellt werden. Normalerweise ist die Organellenmembran aus Phospholipiden aufgebaut, die den Nachteil haben, dass sie als sekundäre Genprodukte nicht direkt genetisch codiert sind. Sie können nicht einfach hochreguliert werden, um mehr oder neue Kompartimente zu erhalten. „Da hatten wir die Idee, Proteine mit der richtigen Gestalt und Funktionalität zu entwickeln“, so Schiller.

In dem Sinne lassen sich die Forscher von dem Matrixprotein Elastin als Baumaterial inspirieren, das Zellen ihre natürliche Elastizität verleiht und hier den Grundbaustein für neue Organellen liefert. Die DNA wird nun so modifiziert, dass in der E.-coli-Zelle ein neues elastinartiges Protein angefertigt wird, das mit dem Elastin zwar die Basissequenz gemeinsam hat, gleichzeitig aber aufgrund der neuen



E. coli als lebende Fabrik: Ein Protein mit einer gentechnisch neu eingefügten Komponente (rot) wird von der Zelle produziert, um das neue Kompartiment aufzubauen.

© Dr. Stefan Schiller, Universität Freiburg

amphiphilen Eigenschaft andere Funktionen wie Selbstanordnung bekleidet. „Dieser schöne molekulare Baustein mit einfachem Grundaufbau und geometrischer Struktur macht dann freundlicherweise spontan diese vesikulären Strukturen“, wie es Schiller bereits zusammen mit seinen Mitarbeitern Dr. Matthias Huber und Dr. Andreas Schreiber in der Zelle und im Reagenzglas beobachtet hat.

Denkbar ist ebenso die Bildung von Fusionsproteinen, die gezielt mit einer Komponente versehen werden, die die Funktionalität festlegt. Nun sind der Kreativität keine Grenzen gesetzt. Schiller und seine Kollegen haben gezeigt, dass man die neuen Organellen in der Zelle auch anders funktionalisieren kann. Beispielsweise lassen sich katalytische, etwa metallbasierte Einheiten in die Zelle bringen, die sie sonst nicht synthetisiert, und so macht die Zelle eine Chemie, die sie allein nicht machen würde.

Bakterien als lebende molekulare Fabriken

Derzeit testen die Forscher um Schiller, inwieweit De-novo-Organellen als Reaktionsräume für interessante biotechnologische Anwendungen dienen können. Eine Idee von vielen ist, diese Kompartimente für die Produktion von Molekülen zu funktionalisieren, die sonst für die Bakterienzelle tödlich werden könnten. So kann man sich vorstellen, dass Substanzen aktiv oder passiv in die Hohlräume eingelagert werden könnten, wobei die Organellen eine Funktion von Vakuolen übernehmen würden. Die Substanzen könnten hier verbleiben, wenn sie nicht mehr benötigt werden oder später gezielt entnommen werden, falls eine Verwertung interessant ist. Weiter ist es möglich, die vesikelartigen Bläschen entweder im Inneren oder auf der Oberfläche mit Enzymen auszustatten, die ein Substrat in Produkte umwandeln können. Limitierungen hinsichtlich des Transports von Ausgangsstoffen ins Organell hinein sowie die Funktion von Enzymen auf der

Oberfläche der Kompartimente müssen noch geprüft werden.

Allerdings lässt sich schon jetzt erahnen, dass die Anwendungsmöglichkeiten nicht nur zahlreicher sondern auch komplexer sind, als das, was derzeit mit gentechnischen Methoden machbar ist. Von der Herstellung komplizierter Wirkstoffe für biopharmazeutische Arzneimittel über nachhaltige Rohstoffe für Energieträger und Biomaterialien ist alles denkbar. „Wir sind da sehr offen“, sagt Schiller, „ob das System mit lebenden Zellen fermentativ etwas Besonderes leistet oder ob die ganze Zelle zu einem Reaktionsansatz dazugegeben wird - uns freut alles, was funktioniert.“

Fachbeitrag

12.01.2015

Stephanie Heyl

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Dr. Stefan SchillerFRIAS (Freiburg Institute for Advanced Studies)

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Albertstr. 19

79104 Freiburg

Tel.: 0761 / 203 97405

E-Mail: stefan.schiller(at)frias.uni-freiburg.de

ZBSA (Zentrum für Biosystemanalyse)

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

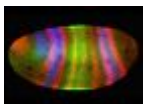
Habsburgerstr. 49

79104 Freiburg

Tel.: 0761 / 203 97194

- ▶ AG Schiller, Universität Freiburg
- ▶ Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA), Universität Freiburg

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Evo-Devo, die Synthese von Entwicklungs- und Evolutionsbiologie