

E-ANTRIEB FÜRS LEBEN

TEXT: CATARINA PIETSCHMANN

58

Jedes Lebewesen muss Stoffe aus der Umgebung aufnehmen und in Substanzen umwandeln, die es zum Leben braucht. Ohne Stoffwechsel gäbe es folglich kein Leben auf der Erde. Tobias Erb, Direktor am Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie in Marburg, möchte Stoffwechselwege so umprogrammieren, dass sich damit Rohstoffe schonender und effizienter produzieren lassen. Sein jüngster Coup: ein Stoffwechselkreislauf, der mit elektrischem Strom angetrieben wird.

In einer Zelle arbeiten bis zu tausend Enzyme gleichzeitig und stellen zahllose Substanzen parallel her. Die Evolution hat jedoch nicht immer den schnellsten und einfachsten Weg eingeschlagen – viele Stoffwechselprozesse laufen in Etappen ab, bei jedem Schritt entstehen Neben- und Abfallprodukte. Max-Planck-Forscher Tobias Erb möchte die verschlungenen Pfade vereinfachen. Anstelle von aufwendigen und teuren chemischen Großanlagen könnten künftig genetisch veränderte Mikroorganismen und Pflanzen mit neuen Stoffwechsel-

wegen für den Menschen wichtige Rohstoffe produzieren. Wie auf einer Wanderung ist die Routenplanung dafür das A und O: Wo fange ich an, wo will ich hin, und was ist der kürzeste Weg?

Bei der Fotosynthese haben Erb und sein Team einen kürzeren Weg schon gefunden – die besondere Aufmerksamkeit der Forschenden gilt diesem für das Leben auf der Erde so fundamentalen Prozess. Er besteht aus zwei Reaktionszyklen: Im ersten, der „Lichtreaktion“, wird die Energie des Sonnenlichts in chemische Energie umgewandelt. Der zweite, der sogenannte Calvin-Zyklus, nutzt diese Energie dann, um aus dem Kohlendioxid der Umgebung Kohlenhydrate zu bilden. 2016 haben Erb und sein Team den Calvin-Zyklus im Labor nachgebaut. Der künstliche Zyklus aus 17 Enzymen, dem die Forschenden den Namen „CETCH“ gegeben haben, macht dasselbe wie sein natürliches Vorbild: Er wandelt Kohlendioxid in Zuckerverbindungen um, ist

darin allerdings ungefähr doppelt so effektiv. „Außerdem lassen sich mit unserem Stoffwechselweg – je nach Wahl der Enzyme – nicht nur Zucker und Stärke herstellen, sondern auch andere Substanzen wie Antibiotika oder Proteine“, sagt Tobias Erb. Neben dem CETCH-Zyklus haben er und sein Team mittlerweile weitere Alternativen zum Calvin-Kreislauf realisiert, etwa den Hopac- und den Theta-Zyklus, die alle aus Kohlendioxid unterschiedliche Rohstoffe bilden.

Mit solchen maßgeschneiderten Reaktionszyklen könnten also eine Fülle unterschiedlicher Rohstoffe produziert werden. Eine wichtige Zutat fehlt allerdings noch, damit der Enzym-Mix seine Arbeit machen kann: Energie! Für den Calvin-Kreislauf liefert diese die Sonne. In der Lichtreaktion nutzen Enzyme die Energie aus dem Sonnenlicht, um den Treibstoff herzustellen, der die meisten Lebensprozesse am Laufen hält: eine energiereiche chemische Verbindung



WISSEN AUS

— BIOLOGIE & MEDIZIN

Künstliche Chloroplasten könnten eines Tages Zellen mit Energie und Nahrung versorgen. Forschende haben diese 0,09 Millimeter großen Tröpfchen mit Chloroplastenmembranen von Spinatpflanzen (grün) ausgestattet, die die Lichtreaktion durchführen und einen künstlichen Reaktionszyklus zur Bindung von Kohlendioxid antreiben.

Shanshan Luo und Tobias Erb mit der Reaktionskammer für den AAA-Zyklus.



FOTO: VIRGINIA GEISEL / MPI FÜR TERRESTRISCHE MIKROBIOLOGIE

namens Adenosintriphosphat. Das kurz ATP genannte Molekül stellt die Energie für den Calvin-Zyklus zur Verfügung.

Die Bildung von ATP beinhaltet – wie viele Reaktionszyklen in der Natur – mehrere Zwischenschritte. In der Lichtreaktion wird entlang einer Membran eine elektrochemische Spannung aufgebaut. Diese wird dann für einen Proteinmotor verwendet, der mithilfe mechanischer Energie ATP erzeugt. „Bei der Photosynthese fließt also Strom, allerdings ist die Ladungstrennung an einer Membran sehr umständlich. Meine Mitarbeiterin Shanshan Luo und ich haben uns deshalb gefragt, ob wir unseren künstlichen Stoffwechsel nicht auch direkt mit elektrischer Energie antreiben und so Elektrizität und biologische Systeme verknüpfen könnten“, sagt Erb.

vier Enzymen, die aus unterschiedlichen Mikroorganismen stammen. Das erste Enzym, die Aldehyd Ferredoxin Oxidoreduktase (AOR), ist quasi der „Adapter“: Die Elektronen werden von einer Elektrode auf ein lösliches Trägermolekül übertragen, das sie an die AOR weitergibt. Bei einer Spannung von 0,6 Volt nimmt AOR zwei Elektronen auf. Mit ihnen kann es ein energiearmes Säuremolekül zu einem energiereichen Aldehyd reduzieren. Die drei anderen Enzyme des Zyklus sorgen anschließend für die Rückumwandlung, also die Oxidation des Aldehyds zur Säure. Die dabei frei werdende Energie kann für die Bildung von ATP aus ADP verwendet werden.

AUF DEN PUNKT GEBRACHT

Forschende können heute Stoffwechselzyklen von Zellen im Labor nachbauen und effizienter machen.

Der Cetch-Zyklus ist ein künstlicher Stoffwechselkreislauf, der Kohlendioxid fixieren und in Kohlenhydrate umwandeln kann. Cetch arbeitet deutlich effizienter als der natürlich Calvin-Zyklus und kann auch andere Rohstoffe als Zucker liefern.

Der AAA-Zyklus kann elektrische in biochemische Energie umwandeln. Der Zyklus könnte künftig die Schnittstelle sein zwischen Elektrizität und Biologie und beispielsweise den Cetch-Zyklus zur Kohlendioxid-Fixierung antreiben.

ATP aus elektrischem Strom

Im Sommer 2023 konnten Erb, Shanshan Luo und das Team Erfolg vermelden: Sie haben einen künstlichen Stoffwechselweg entwickelt, der aus elektrischem Strom den biochemischen Energieträger ATP gewinnt. Der AAA-Zyklus verbindet Elektrizität mit der Energieerzeugung in lebenden Zellen. Der Zyklus besteht aus

Das zentrale Enzym des Zyklus, die AOR, stammt aus dem wenig bekannten Bakterium *Aromatoleum aromaticum*. Forschenden am Zentrum für Synthetische Mikrobiologie der Philipps-Universität Marburg hatten die Erdöl abbauende Mikrobe als Erste erfolgreich im Labor gezüchtet. Dabei haben sie quasi zufällig die AOR entdeckt, die nun als zentraler Energiewandler im AAA-Zyklus dient. „Es war wirklich reiner Zufall, dass die Kolleginnen und Kollegen am Nachbarinstitut genau an dem

Enzym forschten, das wir für den AAA-Zyklus brauchten“, sagt Tobias Erb.

Dass die Forschenden elektrischen Strom direkt in biochemische Energie umwandeln und diese dann für chemische Reaktionen nutzen können, ist ein Durchbruch. Um zu demonstrieren, dass sich damit nicht nur Zuckermoleküle herstellen lassen, haben sie die Komponenten des Zyklus samt den nötigen Bausteinen für ein Protein in ein Reaktionsgefäß gegeben. „Die ganze Maschinerie ruhte, bis der Strom angeschaltet wurde“, berichtet Erb. „Dann trieb der AAA-Zyklus tatsächlich die Produktion des Proteins an.“

Eines Tages könnte der AAA-Kreislauf also die Produktion von Medikamenten und anderen Rohstoffen antreiben. Doch noch gelingt dies nur in kleinen

Mengen. Damit zukünftig auch eine Produktion in großem Maßstab möglich ist, entwickeln die Max-Planck-Forschenden zusammen mit Kolleginnen und Kollegen vom Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik in Stuttgart einen Prototyp, mit dem sie einen Duftstoff herstellen können. Tobias Erb sieht darin „ein Beispiel für die Verzahnung von Grundlagenwissenschaft und angewandter Forschung“.

Wie im Fall des AOR findet Erb geeignete Enzyme oftmals in der Natur. „Wir schauen zunächst, ob es für die Reaktionen, die wir brauchen, in der Natur Vorbilder gibt.“ Vor allem die Mikroorganismen beherrschen eine Fülle unterschiedlichster Stoffwechselfvorgänge. Was den Stoffwechsel angeht, ähneln sich alle mehrzelligen Tiere – vom Wurm bis zum Menschen. In Mikroben laufen dagegen

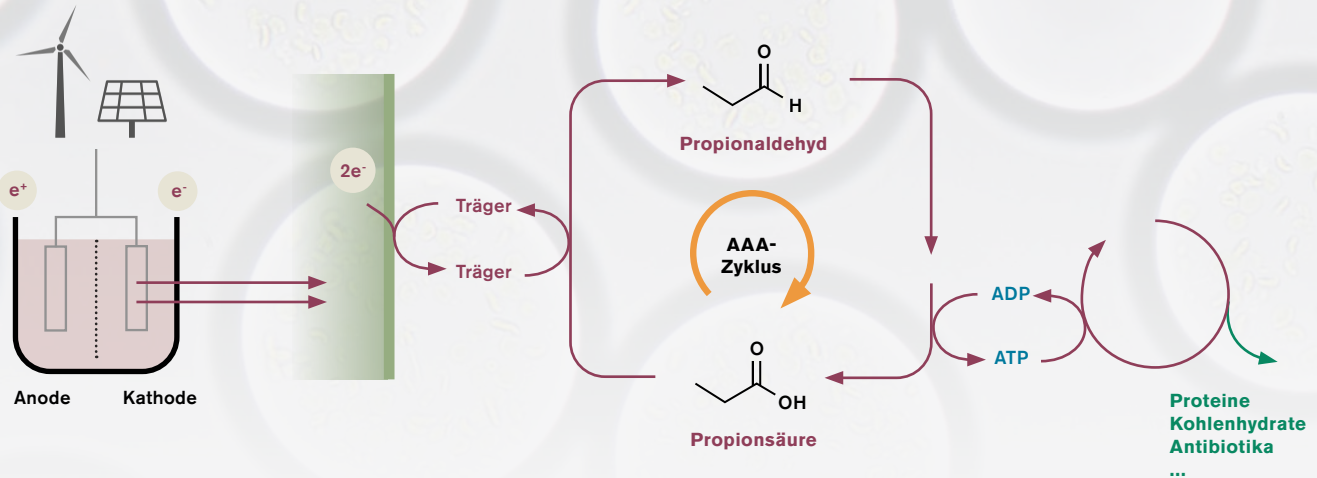
häufig ganz andersartige biochemische Reaktionen ab. Dadurch können sie in extremen Lebensräumen wie etwa der Tiefsee oder im ewigen Eis überleben.

Enzyme nach Maß

Wenn die Forschenden selbst im Reich der Mikroorganismen nicht fündig werden, greifen sie auf Bestehendes zurück und passen Enzyme, die eine ähnliche Aufgabe erfüllen wie die gesuchten, für ihre Zwecke an. Durch Mutationen lässt sich der Bauplan eines Enzyms so verändern, dass es eine neue Funktion übernehmen kann. Immer wieder kommt es allerdings vor, dass die Forschenden scheinbar alle Zutaten für einen funktionierenden Stoffwechselweg zusammenhaben, die Komponenten sich aber nicht vertragen und einan-



GRAFIK: GCO NACH SHANSAN LUO / MPI FÜR TERRESTRIISCHE MIKROBIOLOGIE



Elektroantrieb für die Zelle: Regenerativ erzeugte Energie stellt die Elektronen bereit, die die Aldehyd Ferredoxin Oxidoreduktase (AOR) im AAA-Zyklus antreiben. Die AOR kann dadurch energiearme Propionsäure in energiereiche Propionaldehyd-Moleküle umwandeln. Drei weitere Enzyme katalysieren die Rückreaktion vom Aldehyd zur Säure. Die dabei frei werdende Energie kann zur Bildung von ATP und schließlich für die Synthese von Rohstoffen genutzt werden.

der hemmen. „Das ist, wie wenn ein Fußballtrainer aus lauter Superstars eine neue Mannschaft formen muss. Wenn die Spieler nicht miteinander harmonieren, wird das Team trotz individueller Klasse nicht erfolgreich sein können“, sagt Tobias Erb. Bis eine perfekte neue Mannschaft auf dem Platz steht, ist also eine Menge Feinschliff erforderlich. Mittlerweile können die Forschenden Enzym-Teams aus bis zu 70 „Spielern“ zu funktionstüchtigen Stoffwechselwegen aufstellen.

Optimierung statt Neuentwicklung

Trotzdem ist es oft einfacher, ein bestehendes Team zu optimieren, also das natürliche Original eines Stoffwechselzyklus aufzupeppen – zum Beispiel den Calvin-Zyklus der Fotosynthese. Zentrales Molekül im Calvin-Zyklus ist das Enzym Rubisco. Es bindet Kohlendioxid und macht es so für den Stoffwechsel der Pflanze nutz-

bar. „Rubisco arbeitet aber richtig schludrig: Es nimmt nur fünf Kohlendioxidmoleküle pro Sekunde auf – für ein Enzym ist das ziemlich bescheiden. Außerdem macht es auch noch viele Fehler. In jeder fünften Reaktion schnappt es sich statt eines Kohlendioxidmoleküls ein Sauerstoffmolekül“, erklärt Erb. Der Forscher hat aus diesem Grund in seinem Cetch-Zyklus auf Rubisco verzichtet und an dessen Stelle das Enzym Crotonyl-CoA Carboxylase/Reductase gesetzt. Dieses stammt aus einem Purpurbakterium und bindet Kohlendioxid hundertmal schneller als Rubisco.

Mit automatisierten Verfahren untersuchen die Forschenden, wo ein Zyklus noch holpert. Auf diese Weise können sie zeitgleich den Stoffumsatz von 300 Varianten eines Zyklus analysieren. Ein Computer variiert die Konzentrationen der verschiedenen Enzyme und wertet aus, welche der Varianten am effizientesten sind. Diese werden anschließend automatisch weiter optimiert.

Der Cetch-Zyklus funktioniert zwar im Prinzip wie sein natürliches Vorbild während der Fotosynthese, keines seiner 17 Enzyme ist jedoch identisch mit denen, die Pflanzen für die Kohlenstofffixierung im Calvin-Zyklus nutzen. Tobias Erb vergleicht das Vorgehen mit der Erfindung der Luftfahrt: „Durch das Studium von Vögeln hat man gelernt, welchen Gesetzmäßigkeiten das Fliegen folgt und wie ein Flügel funktioniert. Dennoch sehen Flugzeuge nicht aus wie Vögel, sie haben weder Federn, noch schlagen sie mit den Flügeln. In ähnlicher Weise ist der Cetch-Zyklus von seinem biologischen Vorbild inspiriert – er ist aber grundsätzlich anders aufgebaut.“

Aber warum hat die Natur nicht die Zyklen erfunden, die Erb und sein Team sich im Labor ausdenken? Ein Grund ist sicherlich, dass es für das Leben nicht nur auf maximale Ausbeute ankommt, sondern auch auf Robustheit gegenüber Umwelteinflüssen. Der Cetch-Zyklus läuft prima im Labor, in der Tundra oder im tropischen Regenwald hätte er dagegen sehr wahrscheinlich Probleme. Hinzu kommt, dass die Natur konservativ ist und lieber Bestehendes weiterentwickelt, als komplett neue Wege einzuschlagen.

Erb und sein Team wollen die künstlichen Stoffwechselwege nun in echten Zellen zum Laufen bekommen. Dazu programmieren die Forschenden das Erbgut von Mikroorganismen und einzelligen Algen so um, dass diese die dafür notwendigen Enzyme produzieren können. Der Cetch-Zyklus könnte zum Beispiel in einer Algenzelle die Fotosynthese ankurbeln. Während bei der Fotovoltaik 20 bis 30 Prozent der Sonnenenergie in Strom umgewandelt werden können, nutzen die zelleigenen Chloroplasten lediglich ein Prozent. Den Calvin-Zyklus in absehbarer Zeit komplett durch den künstlichen Cetch-Zyklus zu ersetzen, hält der Forscher allerdings für sehr herausfordernd. „Dazu müssen wir das Herzstück des pflanzlichen Stoffwechsels entfernen – die Konsequenzen für das Funktionieren der Zelle wären

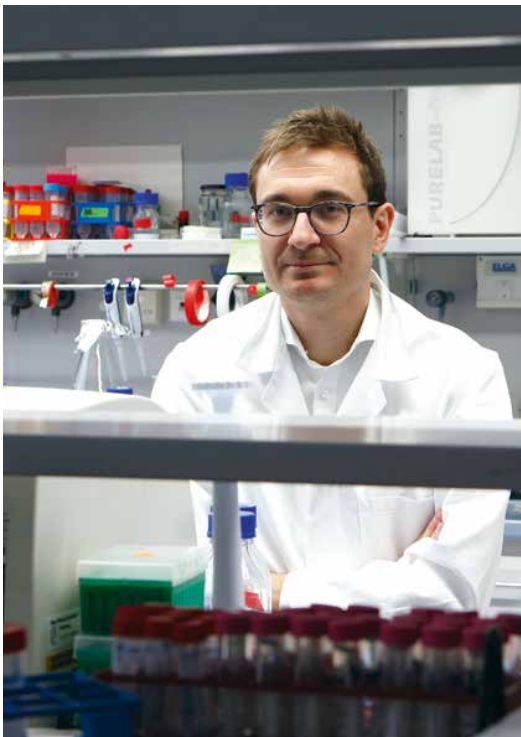


FOTO: THOMAS HARTMANN

Tobias Erb will aus einfachen Molekülen Rohstoffe herstellen. Dafür setzt der Biochemiker auf Stoffwechselkreisläufe nach dem Vorbild der Natur: Die sind effizienter und besser für die Umwelt als traditionelle chemische Herstellungsverfahren.



63

Algen binden Kohlendioxid mit dem Enzym Rubisco. Dieses arbeitet jedoch verhältnismäßig langsam, und es unterlaufen ihm immer wieder Fehler. Tobias Erbs Team experimentiert daher mit anderen Enzymen und Stoffwechselwegen, um die Reaktion effizienter zu machen. Ausgestattet mit künstlichen Reaktionskreisläufen könnten Algenkulturen eines Tages als Bioreaktoren zur Umwandlung von Kohlendioxid in organische Moleküle eingesetzt werden.

enorm. Vielversprechender ist es meiner Meinung nach, zunächst nicht das komplette ‚Betriebssystem‘ auszutauschen, sondern dem natürlichen Prozess mit einer Handvoll optimierter Enzyme auf die Sprünge zu helfen.“ In Algen konnte das Team bereits zeigen, dass diese Form der Optimierung funktioniert.

Tobias Erb sieht die Biologie heute an dem Punkt, an dem die Chemie vor hundert Jahren stand. Damals war die Welt der Atome und Moleküle so weit gut untersucht, dass Forschende nicht nur natürliche Moleküle nach-

bauen, sondern auch völlig neue synthetisieren konnten: Dünger, Medikamente, Kunststoffe und viele andere mehr. Heute verstehen die Forschenden die Stoffkreisläufe in Zellen so gut, dass sie neue entwickeln können. Nun könnte die Biologie die Produktion von der Chemie übernehmen.

Die Fotosynthese könnte dabei für die Zukunft der Menschheit zentral sein. Schließlich würden Nutzpflanzen mit einer effizienteren Fotosynthese aus Kohlendioxid mehr Biomasse bilden und das Treibhausgas so der

Atmosphäre entziehen. Dadurch ließen sich höhere Ernten erzielen und nebenbei noch ein Beitrag für den Klimaschutz leisten. „Beides brauchen wir dringender denn je: Im Jahr 2050 werden rund zehn Milliarden Menschen auf unserem Planeten leben. Um sie alle ernähren zu können, muss neben der Umstellung der Ernährung und der Verringerung der Lebensmittelverschwendung auch die Produktivität der Landwirtschaft erhöht werden. Und wenn wir dabei gleichzeitig etwas zum Klimaschutz beitragen können – umso besser“, sagt Tobias Erb.

