

Genau das Wichtige wissen:

Biomachinesbau

Von **Niels Boeing**



Quelle: NASA

Im Zeitalter der Wellness gelten Bakterien gemeinhin als überflüssige Lebensform, die die Menschheit mit Krankheit und Zersetzung quält. Für Biologen sind sie die nächste Stufe des Maschinenbaus: Sie wollen aus den Einzellern hocheffiziente neue Mikromachines konstruieren. Einen wichtigen Schritt dahin haben nun Forscher aus den USA, Ungarn und Deutschland mit dem Kolibakterium (*E. coli*) gemacht: Sie entfernten in Laborkulturen rund 700 von dessen Genen – etwa ein Siebtel des *E. coli*-Genoms. „Dies ist das erste Beispiel eines Genoms, das im großen Stil und präzise verändert worden ist“, sagt Frederick Blattner von der Universität Wisconsin, der das seit 2002 laufende Forschungsprojekt leitet.

E. coli kommt in der Natur in verschiedenen, meist harmlosen Varianten vor, unter anderem im Verdauungstrakt von Tieren und Menschen. Nur eine Art, *E. coli* O157:H7, ist als Krankheitserreger bekannt. Eine andere Art wird von Biologen seit 1924 als Modellorganismus im

Labor genutzt. Mit seiner Hilfe lassen sich biotechnische Produkte wie DNA-Abschnitte etwa für die Gentherapie, Proteine, RNA-Moleküle für die Technik der RNA-Interferenz und andere kleinere Moleküle inzwischen auch im industriellen Maßstab herstellen.

„*E. coli* redux“, wie Blattner und seine Mitstreiter die entschlackte Version nennen, soll diese Anwendungen nun deutlich verbessern. Zum einen werde der Stoffwechsel effizienter, wenn offensichtlich überflüssige Gene entfernt werden können, sagt Blattner, der die Ergebnisse mit seinem Start-up **Scarab Genomics**[1] kommerzialisieren will. „Diese Gene verbrauchen Energie und erschweren die Arbeit im Labor.“ Zum anderen erleichtere *E. coli* redux die Gewinnung von Chemikalien aus Bakterienkulturen und die Entsorgung von Abfallprodukten bei der Fermentierung. „Unsere Entdeckung, dass die neue Variante auch Gene klonen kann, die bislang als nicht klonierbar galten, wird außerdem die Anwendungsmöglichkeiten von *E. coli* erweitern“, fügt Blattner hinzu.

Dass sich einige Gene einfach entfernen lassen, liegt an ihrer Entstehungsgeschichte. So können im so genannten horizontalen Gentransfer Genabschnitte aus eindringenden Viren oder aus den Zellen des Wirtkörpers, in dem ein Bakterium lebt, in dessen Genom wandern. Bei der nächsten Zellteilung werden die eingefügten Abschnitte dann mit vervielfältigt. Das Ergebnis ist eine Mutation, die durchaus zur Bildung neuer Zellmoleküle beitragen kann. Für Bakterien in Laborkulturen haben die eingefügten Gene jedoch keine lebenswichtige Funktion – und können ohne Folgen für den Einzeller entfernt werden. Blattner schätzt, dass rund 1000 der bis zu 4400 Gene von Labor-Kolibakterien verzichtbar sind.

Für David Schoenhaut vom US-Biotech-Unternehmen **Nucleonics**[2] könnten minimale Bakteriengenome die Sicherheit bei der Produktion von Medikamenten in Bioreaktoren erhöhen. Wenn ein Genabschnitt, der die Bildung des Wirkstoffes kodiert, auf das Minimum reduziert ist, wird das Risiko einer spontanen Umprogrammierung mittels „Gene-Swapping“, bei dem sich Genabschnitte umsortieren, verringert. Denn je weniger funktionslose Stellen in einem Abschnitt liegen, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass nach einem Gene-Swapping Fehler im genetischen Code auftreten. „Wir wollen das kleinstmögliche Mutationspotenzial“, sagt Schoenhaut. Genau das bietet Blattners Ansatz.

Für den ist *E. coli* redux nur ein erster Schritt auf dem Weg zur „synthetischen Biologie“, die vor allem US-Forscher seit zwei Jahren propagieren. So wie aus der Elektrizitätslehre die Elektrotechnik, aus der Mechanik der Maschinenbau hervorging, ist die synthetische Biologie für sie die logische Weiterentwicklung der Wissenschaft vom Leben hin zu einer Ingenieursdisziplin: „Aufbauend auf bisherigen Arbeiten in der Gentechnik, versucht die synthetische Biologie, biotechnische Anwendungen im großen Maßstab zu erweitern und deren Design einfacher zu machen“, sagt der Bioingenieur Drew Endy vom Massachusetts Institute of Technology (MIT). Es geht um eine zweite Schöpfung im Labor – um die Entwicklung ganz neuer Biomachines.

Die Grundlage für diese Entwicklungen legten James Watson und Francis Crick 1953, als sie die molekulare Struktur der DNS aufklärten. Schon der Terminus „Bauplan“ für das Erbgut deutet darauf hin, dass die Biologie dazu überging, die Zelle in den Metaphern des Industriezeitalters zu beschreiben. Die zwischen einem und zehn Mikrometer großen Gebilde werden als winzige Fabriken gesehen. Aber da ist niemand, der die Moleküle in Bewegung setzt, um die Lebensprozesse der Zelle zu starten und am Laufen zu halten. Permanent werden im Zellkern Abschnitte des langen DNS-Moleküls kopiert. Die Kopien werden dann im Zellinneren verteilt. Ein kleiner Teil der Kopien, etwa fünf Prozent, wird in eiförmige Ribosomen gesteckt, in diesen werden aus herbeigeschafften Aminosäure-Molekülen die Eiweiße gefertigt. Die Eiweiße wiederum transportieren andere chemische Verbindungen, bereiten sie auf oder versorgen die Zelle mit Energie.

Wie diese ungeheure Aktivität im Detail abläuft, verstehen die Biologen zwar noch nicht. Aber seit die Biotechnik die Grundbausteine des genetischen Codes aufschlüsseln kann, wächst das Wissen, welche Genabschnitte welche Proteine kodieren. Genau hier setzt die junge Zunft der synthetischen Biologen an. Dem Maschinenparadigma folgend, werden Proteine und Botenmoleküle als Bauteile begriffen, die der Mensch beliebig verändern oder einfügen kann.

Was man damit jenseits bisheriger Anwendungen etwa in der Pharmazie machen könnte, haben kürzlich der Biophysiker Christopher Voigt von der Universität San Francisco und seine Kollegen an einem einfachen Beispiel demonstriert: Sie veränderten ein Kolibakterium so, dass es an seiner Hülle einen lichtempfindlichen Sensor ausbildet. „Der auf Licht reagierende Teil des Sensors kommt in Kolibakterien natürlicherweise nicht vor“, sagt Voigt. Indem sie aber ins Bakteriengenom chemisch zwei kurze DNS-Stränge einfügten, lösten sie die Produktion zweier Proteine aus, die die lichtempfindliche Komponente in dem Sensormolekül bilden. Fällt darauf nun Licht, wird eine chemische Reaktionskette in Gang gesetzt, die eine schwarze Substanz erzeugt. Die belichtete Zelle färbt sich dunkel. Auf diese Weise verwandelt sich eine Kultur aus Hunderten von Millionen Kolibakterien in einen biologischen Film. Belichtet man diesen, verwandelt sich der Bakterienrasen in ein kontrastreiches Abbild des Objektes.

Nun braucht in Zeiten der Digitalfotografie niemand eine Neuerfindung des herkömmlichen Films. Darum geht es den Forschern auch nicht. Sie wollen vielmehr mit solchen Experimenten den Ansatz der synthetischen Biologie vorführen. „Die ist in einem Stadium, in dem sich der klassische Maschinenbau vor 150 Jahren oder die moderne Halbleiterelektronik vor 30 Jahren befand, als man anfang, Bauteile zu standardisieren“, sagt MIT-Forscher Drew Endy. Die kleine Schar der neuen Zellingenieure hat deshalb im vergangenen Jahr das „**MIT-Verzeichnis biologischer Standardteile**“^[3] aus der Taufe gehoben. In ihm sind gegenwärtig 2317 Gensequenzen gespeichert. Diese Baupläne sind die genetischen Vorlagen für diverse Zellmaschinenteile. Die so genannten Bio-Bricks sollen die Zellen in Mikromaschinen verwandeln, die Informationen verarbeiten, Nanomaterialien herstellen oder medizinische Diagnosen vornehmen.

Während solche Konzepte Zellen nur als „Chassis“, wie Endy es nennt, nutzen, dessen eingebaute Maschinenteile verändert werden, wollen andere Forscher noch weiter gehen. **Craig Venter**^[4] – der Mann, der die Sequenzierung des menschlichen Genoms in einen medientauglichen Wettkampf verwandelte – will das erste vollständig künstliche Bakterium „bauen“. Auch Venter will dies über die Analyse von Minimalgenomen erreichen.

Ausgangspunkt ist das einfachste bekannte Bakterium, *Mycoplasma genitalium*, das mit 515 Genen auskommt. „Unsere Studien deuten darauf hin, dass etwa 100 Gene jeweils für sich genommen verzichtbar sind“, schrieben Craig Venter, Clyde Hutchinson und Hamilton Smith in der Januar-Ausgabe von *The Scientist*, „aber wir wissen noch nicht, ob eine Zelle lebensfähig ist, wenn wir alle 100 auf einmal entfernen.“ Sobald das Minimalgenom erst einmal bekannt ist, wollen die drei Forscher versuchen, diesen Bauplan in Moleküle umzusetzen. Dann würde das Kunstgenom in einen Container aus Fettmolekülen gehüllt, die nötigen chemischen Grundstoffe würden hinzugegeben, und schon soll die künstliche Zelle ihr Leben starten – falls es so einfach ist. „Diese Fähigkeit wird wahrhaft phantastisch sein“, begeistert sich Frederick Blattner. „Dann könnten wir eines Tages eine Genomsequenz in einen Bioreaktor eingeben, und herauskommen würde ein neuer Organismus.“

Während Endy, Venter oder Blattner natürlich nur nützliche Biomachines im Sinn haben, könnten solch künstliche Organismen auch zu unschönen Zwecken designt werden. Im Prinzip sei es vorstellbar, hoch infektiöse Bakterien zu entwickeln, die etwa die Proteinfaltung von Menschen verändern und auf diese Weise tödlich wirken, warnt Nediljko Budisa, Biologe am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried. Das Ergebnis wäre eine ganz neue Klasse biologischer Waffen. Auch seine amerikanischen Kollegen sind sich – bei aller Begeisterung – solcher Gefahren bewusst. „Aber die Diskussionen werden noch bruchstückhaft geführt“, räumt der Molekularbiologe George Church von der Harvard Medical School ein.

Steve Benner von der University of Florida glaubt allerdings an die Schutzwirkung der Evolution, die irdisches Leben in Millionen von Jahren gestählt habe: „Die dreißigjährige Erfahrung mit genetisch veränderten Organismen hat gezeigt, dass sie im Vergleich zu ihren natürlichen Gegenstücken in natürlichen Umgebungen weniger fit sind.“ Aber die Biomachinesbauer wären keine guten Ingenieure, wenn sie diesen kleinen Konstruktionsfehler ihrer Geschöpfe nicht beseitigen wollten. Aus reiner Begeisterung natürlich.

(nbo-tr^[5]/Technology Review)

URL dieses Artikels:

<http://www.heise.de/tr/artikel/72848>

Links in diesem Artikel:

- [1] <http://scarabgenomics.com/>
- [2] <http://www.nucleonics.com>
- [3] <http://parts.mit.edu>
- [4] <http://www.venterininstitute.com/>
- [5] <mailto:nbo-tr@tr.heise.de>