

Anzeige



Berner Fachhochschule
Technik und Informatik

Für die Job-Zukunft im Gesundheitswesen:
Weiterbildungen in
Medizintechnik / Medizininformatik

NZZ Online

Mittwoch, 18. März 2009, 17:12:53 Uhr, NZZ Online

23. August 2006, Neue Zürcher Zeitung

Organismen vom Reissbrett

In der synthetischen Biologie wollen Ingenieure lebende Systeme optimieren

Das Zeitalter der Genomik hat eine neue Wissenschaftsdisziplin hervorgebracht: die synthetische Biologie. Ihre Vertreter versuchen mit Ingenieurmethoden biologische Systeme zu optimieren und so ein Potenzial zu nutzen, das die Evolution nicht ausgeschöpft hat.

Lebende Systeme zusammenzubauen, die in der Natur nicht vorkommen, aber dennoch nach biologischen Gesetzmässigkeiten funktionieren - dieses Ziel hat sich die neue Wissenschaftsdisziplin «Synthetische Biologie» auf die Fahnen geschrieben. Wie Ingenieure aus genormten Komponenten Maschinen oder Computer konstruieren, wollen die Pioniere dieser Disziplin aus biologischen Grundbausteinen neue «Biomachines» entwickeln, die ganz bestimmte Funktionen erfüllen, etwa medizinische Wirkstoffe synthetisieren, Energieträger liefern oder Schadstoffe aufspüren. Dabei wird am Konstruktionsprinzip der Erbmoleküle nicht gerüttelt, wohl aber an deren Zusammensetzung. Durch Umbau oder biologisch inspirierten Neubau ganzer Genome sollen neuartige Funktionssysteme entstehen, die die biologische Evolution nicht vorgesehen hat.

Ein interdisziplinäres Forschungsgebiet

Noch sind die in dieser Disziplin vereinten Ingenieure, Biowissenschaftler und Informatiker damit beschäftigt, anhand von Mikroorganismen die Grundlagen für ihre hochgesteckten Ziele zu erarbeiten. Viele halten sich zunächst an natürliche Vorbilder; denn es gehört zum Credo der synthetischen Biologen, dass man auch bereits existierende Biosysteme erst dann richtig versteht, wenn man sie von Grund auf nachbauen kann. Diesem Grundsatz folgend, gelang es vor vier Jahren Eckart Wimmer an der Stony Brook University im Gliedstaat New York, aus DNA-Versatzstücken im Reagenzglas infektiöse Polioviren herzustellen. Wenig später vermeldete das Team von Craig Venter - jenem amerikanischen Molekularbiologen, der die Sequenzierung des menschlichen Genoms zum Medienereignis stilisierte - die Totalsynthese des Bakteriophagen X174. Inzwischen konnte auch das Influenzavirus, das 1918 die verheerende spanische Grippe verursachte,

synthetisiert werden.

Will man die Natur nach Ingenieurmanier optimieren, müssen die biologischen Ausgangsmaterialien auf das unbedingt Notwendige reduziert werden. Viele Forscher verfahren dabei top- down, wählen also den Weg von oben nach unten, indem sie zum Beispiel versuchen, Genome so weit zu verkleinern, bis nur noch die vermeintlich basale genetische Grundausstattung übrig bleibt. Ein solches Minimalgenom muss seinen Trägern die drei elementaren Lebensfunktionen ermöglichen: die Aufrechterhaltung eines Stoffwechsels, die Fähigkeit zur Reproduktion und jene zur evolutionären Veränderung. Alles Weitere betrachten die Bioingenieure als genetischen Ballast, auf den ein Organismus - zumindest unter Laborbedingungen - verzichten kann.

Einer der einfachsten bekannten Organismen, das Bakterium *Mycoplasma genitalium*, dessen Genom nur 515 Gene zählt, könnte vermutlich mit 30 Prozent weniger Genen auskommen. Das jedenfalls schliesst Venter aus Versuchen, in denen er Teile des *Mycoplasma*-Genoms gezielt entfernte. Ob dieses Minimalgenom für ein Überleben des Bakteriums ausreicht, will Venter nun testen, indem er das *Mycoplasma*-Genom von Grund auf («bottom up») neu zusammenbaut und diese genetische Maschinerie dann in eine Zellmembran einschliesst. In derart vereinfachte lebende Zellen könnte man dann synthetische Module einschleusen, die ganz bestimmte Funktionen erfüllen. Venters Team hofft, auf diese Weise Biomachines zu entwickeln, die den Energieträger Wasserstoff billig produzieren.

Bakterien mit Lichtsensor

Auch wenn es zurzeit noch nicht gelingt, lebende Zellen nach dem Bottom-up-Prinzip komplett zu konstruieren, wurden beim «Re-Design» existierender Systeme bereits greifbare Resultate erzielt. Jay Keasling von der University of California in Berkeley konnte Hefezellen mittels einer von ihm zusammengebauten Stoffwechselkette dazu bringen, eine unmittelbare Vorstufe des Anti-Malaria-Wirkstoffs Artemisin zu synthetisieren. Dabei sorgte ein vor dem Einbau in die Zelle optimiertes bakterielles Gen-Paket für die ersten, ein hefeeigenes Gen-Ensemble für die weiteren Syntheseschritte. Gelänge es, diesen neuen Stoffwechselweg noch durch den letzten Syntheseschritt zu ergänzen, liesse sich Artemisin - das derzeit wirksamste Malaria-Medikament - in grossem Massstab billig produzieren. Heute muss der pflanzliche Stoff in einem aufwendigen und teuren Verfahren aus einem Beifussgewächs (*Artemisia annua*) gewonnen werden.

Dass sich durch «unnatürliche» Kombinationen biologischer Bausteine auch überraschende Effekte erzielen lassen, zeigte Christopher Voigt an der University of California in San Francisco, indem er sogar einem einfachen Bakterium zu primitivem Sehvermögen verhalf. Einem Regulatorgen, das bei diesen Bakterien normalerweise auf erhöhte Salzkonzentrationen anspricht, hängte er zwei aus Cyanobakterien gewonnene Gene an, die für die Synthese eines lichtempfindlichen Membraneiweisses zuständig sind. Die umgebauten Bakterien reagierten nun auf Licht und färbten sich dunkel. Legte man über die Kulturschale eine Schablone, entstand ein Bild wie auf einem belichteten Film.

An biologischen Sensorsystemen arbeitet auch der Informatiker Ron Weiss von der Princeton University in New Jersey. Er hat Bakterien mit einem Modul versehen, das die Populationsgrösse in einer Bakterienkolonie zu kontrollieren erlaubt. Ein molekularer Sensor misst eine von den Artgenossen abgegebene Substanz und treibt nach Überschreiten einer kritischen Konzentration die Bakterien in den Selbstmord. Derartige Sensorsysteme könnten künftig bei der Populationskontrolle in Bioreaktoren, beim Nachweis von Schadstoffen oder in der medizinischen Diagnostik als Biosonden dienen.

Für die Konstruktion solcher funktioneller Einheiten, solcher «Devices», wie sie die synthetischen Biologen nennen, werden standardisierte Bauteile benötigt, die sich wie die Komponenten von Maschinen beliebig kombinieren lassen. Einer der Mitbegründer der synthetischen Biologie, Drew Endy vom Massachusetts Institute of Technology, hat daher eine öffentlich zugängliche Datenbank über sogenannte Bio Bricks («BioBausteine») angelegt.¹ Hier sollen Informationen über DNA- und RNA-Sequenzen verfügbar werden, die sich wie Legosteine kombinieren lassen und - in Mikroorganismen eingebaut - ein definiertes Verhalten zeigen. Mit nur drei solchen Bio Bricks gelingt etwa der Bau eines periodisch blinkenden Schaltkreises. Man muss nur drei sich gegenseitig hemmende Gene ringförmig so aneinander koppeln, dass sie sich nacheinander an- und abschalten. Eines dieser Gene, das für ein fluoreszierendes Eiweiss codiert, lässt dann die Trägerbakterien rhythmisch aufleuchten.

Einheitliche Masseinheiten nötig

Doch noch sind standardisierte biologische Bauteile Mangelware. Der Biotechnologe Sven Panke von der ETH Zürich weiss das aus eigener praktischer Erfahrung. Die biologische Grundlagenforschung, auf deren Erkenntnisse die synthetische Biologie zwangsläufig angewiesen sei, verfüge eben noch nicht über einheitliche Messkriterien, sagt er. Daten zu vergleichbaren Fragestellungen seien deshalb oft nicht kompatibel. Wie in der Physik die Einführung des Ohm als Messgrösse die Standardisierung elektrischer Bauteile ermöglichte, müsste man sich auch in der Biologie auf einheitliche Masseinheiten einigen.

Panke beteiligt sich gemeinsam mit den Informatikern Jörg Stelling und Eckart Zitzler am Förderprogramm New and Emerging Science and Technology der Europäischen Kommission. Die Forscher wollen unter anderem ein Biosystem entwickeln, das bestimmte zuckerartige Substanzen synthetisiert. Als sogenannte Glykotherapeutika haben solche Substanzen ein enormes wirtschaftliches Potenzial, denn einerseits spielen Zuckerstoffe in zahllosen zellulären Prozessen eine Schlüsselrolle, andererseits gestaltet sich ihre industrielle Synthese ausserordentlich aufwendig und teuer, da sie bis zu 50 einzelne Schritte erfordert. Für die Herstellung der vielseitig verwendbaren Substanz Dihydroxyacetonphosphat (DHAP) will das ETH-Team daher im Genom von Kolibakterien eine integrierte Synthesekette installieren, die sich durch einen Schalter in Gang setzen lässt. Dabei werden die Syntheseabläufe zunächst am Computer grob entworfen und dann im Wechselspiel mit praktischen Tests im Laboratorium schrittweise optimiert. Auf diese Weise hofft das Team, die Bakterien zu biologischen

Fabriken umzufunktionieren, die DHAP sehr billig aus Traubenzucker herstellen. Heute kostet ein Gramm dieses wichtigen Ausgangsstoffs für Pharmazeutika noch 3000 Franken.

Diskussion um Missbrauchspotenzial

Bis vor wenigen Jahren mussten Wissenschaftler ihre genetischen Bauteile in aufwendiger Laborarbeit selber synthetisieren. Mit der Entwicklung automatisierter DNA-Synthese-Verfahren haben sich mittlerweile kommerzielle Firmen etabliert, die die gewünschten Sequenzen oder sogar ganze Gene auf Bestellung liefern - und die Preise für diese Dienstleistung sinken ständig. Schon heute ist ein Basenpaar für weniger als 2 Franken erhältlich; ein Gen kostet etwa 1500 Franken. Zusammen mit den wachsenden Kenntnissen über das funktionelle Zusammenspiel zellulärer Komponenten sind es diese technischen Möglichkeiten, die den Weg für die synthetische Biologie geebnet, gleichzeitig aber auch Diskussionen über mögliche Missbräuche ausgelöst haben.

Laut einer Umfrage prüft heute nur jede zweite Synthesefirma eingehende Bestellungen systematisch auf gefährliche Sequenzen und auf die Identität der Auftraggeber. So ist es einem Reporter aus Grossbritannien letztes Jahr problemlos gelungen, sich eine kurze DNA-Sequenz des Pockenvirus zustellen zu lassen. Die Gemeinschaft der synthetischen Biologen befasst sich schon seit längerem mit dieser Problematik. In einem kürzlich veröffentlichten Papier empfiehlt eine Arbeitsgruppe, nur mit Firmen zu kooperieren, die sich um solche Kontrollen bemühen.

Die Visionen der synthetischen Biologen und deren tatsächliche Leistungen klaffen zurzeit noch weit auseinander. Wenn ihre Vertreter dennoch vollmundig von «digitalen Organismen» sprechen, die sie aus genormten Teilen zusammensetzen wollen, haben sie wohl nicht zuletzt potenzielle Geldgeber im Auge, die die breit gefächerten Projekte dieser noch sehr jungen Disziplin finanzieren sollen. In der Tat begann sich die synthetische Biologie erst vor wenigen Jahren in den USA zu formieren. Der erste internationale Kongress über synthetische Biologie fand 2004 in Cambridge (Massachusetts) statt, der zweite folgte letzten Frühling in Berkeley (Kalifornien). Waren nach Cambridge nur gerade 5 und nach Berkeley 16 Kongressteilnehmer aus Europa angereist, hat die neue Disziplin jetzt auch diesseits des Atlantiks Fuss gefasst: Der dritte internationale Kongress über synthetische Biologie wird im Juni 2007 an der Zürcher ETH stattfinden.

Sibylle Wehner-v. Segesser

[1] <http://parts.mit.edu/registry/index.php/MainPage>

Diesen Artikel finden Sie auf NZZ Online unter:

<http://www.nzz.ch/2006/08/23/ft/articleEEA5E.html>

Copyright © Neue Zürcher Zeitung AG

Alle Rechte vorbehalten. Vervielfältigung oder Wiederveröffentlichung zu gewerblichen oder anderen Zwecken ohne vorherige ausdrückliche Erlaubnis von NZZ Online ist nicht gestattet.
