

## Frankensteins Zeit ist gekommen

Von Bernhard Epping

**Leben aus dem Nichts erschaffen kann die Biologie noch nicht. Ein naheliegendes Ziel aber ist, in Bakterien-Hülsen Genome einzuschleusen, die die Einzeller in Mini-Fabriken verwandeln. Die Ära der Geningenieure hat schon begonnen.**

Der Meister zeichnet, und wenn es Craig Venter ist, geht es nicht um Kleinkram. Drei große Achsen zeigt der Stammbaum der Evolution. Da stehen die traditionellen Bakterien, die "Urbakterien" (Archaeen) und weiter rechts die Lebewesen mit Zellkernen, zu denen auch der Mensch gehört. So weit jedes Biobuch.



Alison North / Rockefeller University

Modellzelle aus speziellen Membranen: Einzelbausteine von Erbsubstanz können durch sie hindurch diffundieren, um dann der Vermehrung eines DNA-Stücks zu dienen

Auf Venters Skizze ist noch etwas zu sehen: Von jeder Hauptachse zweigen neue rote Achsen ab. Synthetisches Leben - "wir ändern den Stammbaum des Lebens", erklärt Venter dem Publikum. Anschauen kann jeder seinen Vortrag bei TED, einer Non-Profit-Kommunikationsplattform, die via Internet "große Ideen" verbreitet.

Venter, spätestens im Jahr 2001 bekanntgeworden durch seinen Wettlauf mit dem großen öffentlich geförderten Forscherverbund um die Sequenzierung des menschlichen Genoms, firmiert derzeit als Chef des J. Craig Venter Institute (ein Zusammenschluss mehrerer Organisationen in Rockville, Maryland, und in La Jolla, Kalifornien) und Mitgründer des Start-up-Unternehmens Synthetic Genomics. Synthetisches Leben ist sein neuestes Projekt.

So neu scheint das auf den ersten Blick nicht. Längst haben Tier- und Pflanzenzüchter Organismen kreiert, auf die Mutter Natur nicht verfallen wäre. Gegen das, was jetzt kommen soll, sieht allerdings selbst die modernste Gentechnik alt aus. *Life from scratch* - Leben vom Reißbrett - lautet die Devise. Venter ist nur einer der Protagonisten. Sein Konzept: An die 20 Millionen Gene sind in den Datenbanken heute gespeichert, erst bei einem Bruchteil ist die Funktion verstanden. Die Geningenieure

von morgen sollen daher den Computer Zufallsauswahlen kombinieren lassen, schreiben quasi blind die Software synthetischer Organismen. Maschinen bauen die Genome, schieben sie anderen Bakterien unter, deren Genom zuvor entfernt wurde, und testen dann die Neukreationen auf gewünschte Eigenschaften.

Ein Nahziel: Eine derart neu synthetisierte Supermikrobe könnte aus Kohlendioxid, Wasser und Licht umweltfreundliche Energieträger produzieren und gleich noch dafür sorgen, dass, so Venter, die "Biologie die Erdölindustrie ersetzt". Lacher beim Publikum.

Längst nicht jeder in der Fachwelt ist überzeugt: "Besser, wir versuchen weiterhin gezielt, die vorhandenen Mikroorganismen genetisch zu verbessern", kommentiert Eckhard Boles von der Universität Frankfurt. Noch jede neue Technologie habe die Lösung der Menschheitsprobleme versprochen, meint Markus Schmidt von der Organisation für Internationalen Dialog und Konfliktmanagement, IDC, in Wien. Aber es sei auf jeden Fall höchste Zeit, dass auch Politik und Gesellschaft sich mit Zielen und Sicherheitsfragen der synthetischen Biologie beschäftigen, denn bisherige Konzepte griffen da kaum.

Bereits 1912 veröffentlichte der Franzose Stéphane Leduc eine Arbeit mit dem Titel "Die Synthetische Biologie". Doch erst 2004 war die Szene reif für eine erste, seither aber jährliche Fachtagung. Die vierte "SB4.0" fand im Oktober 2008 in Hongkong statt. Noch dominieren einzelne Köpfe das Feld. Doch gemeinsame Kernelemente der neuen Disziplin schälen sich heraus:

- Denken in Systemen anstatt bloß in einzelnen Genen ist angesagt. An die Stelle einer Genen ist angesagt. An die Stelle einer Gentechnik, die bislang meist nach dem Motto operiert, "schleuse ein neues Gen in einen Organismus und schaue, was passiert", soll quasi echte Ingenieurtechnik beim Design neuer Organismen ran. Grundlagen dafür liefert die Systembiologie: Jedes genetische Netzwerk in Organismen soll in Einzelteile, Module, zerlegt werden, die sich dann wie technische Bauteile standardmäßig neu kombinieren lassen. Vorbild ist die IT-Branche, die ihren

Ausgangspunkt auch von individuell entwickelten einzelnen Schaltkreisen nahm und heute mit Normteilen Prozessoren baut.

- Zukünftige Neukreationen sollen mit natürlichen Vorbildern kaum mehr etwas gemein haben. "Wir werden Bakterien aus Modulen so nachbauen, dass sie wirklich unseren Vorstellungen, etwa für die Produktion gewünschter Rohstoffe, entsprechen und nicht mehr denen, für die sie die Natur vorher entwickelt hat" - so umreißt Sven Panke von der Eidgenössisch Technischen Hochschule (ETH) Zürich, Koordinator mehrerer EU-Projekte, das ehrgeizige Ziel.
- Selbst die Kreation eines Lebewesens mit erweitertem genetischem Code ist in Reichweite. Schon bieten Start-up-Firmen Proteine mit Aminosäuren an, die nicht bei natürlichen Eiweißen vorkommen. Das Neudesign soll die Substanzen wirksamer machen.

Zugleich kehrt mit synthetischer Biologie ein alter Traum der Biologie zurück: "Erst wenn wir einen Organismus von der Pike auf zusammensetzen, wüssten wir, wie Leben funktioniert", meint Panke. Wüssten ...; denn bislang keine Chance. Die Biochemie konnte das jedenfalls nicht liefern: Nur ganz wenige Subsysteme von Zellen lassen sich bisher mit ihr nachbauen. Ein halbwegs funktionierendes Ribosom - jene Zellmaschinerie, die Proteine fertigt - entstand schon Ende der 1960er im Labor. Im Juni 2008 präsentierte ein Team um Jack W. Szostak in Boston eine einfache Modellzelle aus speziellen Membranen, über die erstmals auch Einzelbausteine von Erbsubstanz diffundieren, um dann für die Vermehrung eines Stückchens DNA zu dienen. Sich aktiv teilen, koordiniert Erbsubstanz an Tochterzellen weitergeben - davon bleiben auch diese Prototypen noch weit entfernt.

Zu viele Komponenten des Lebens sind unverstanden, um sie allein chemisch zusammensetzen. "Eine Maschine aus 'mystischen' Teilen wird nur eine 'mystische' Maschine geben", erläutert George Church von der Harvard University bildhaft das Dilemma. Kann jetzt eine Art Megalotteriespiel mit Genen es richten? 150 Gene könnten reichen, um eine Art Sparversion von Zelle in Gang zu setzen, die sich dann tatsächlich vermehrt, glaubt Church: "Wir sind dicht dran." Doch Leben ganz neu, quasi aus dem Nichts, schaffen sie nicht - das wissen die Protagonisten. Es gehe um Neukombination der vorhandenen Software des Lebens, mehr nicht, stellt Venter klar.

### Ein neues Problem der Sicherheit

Angetrieben wird das Feld von stetig besseren Möglichkeiten zur DNA-Synthese. Erst vor knapp 40 Jahren, 1970, gelang einem Team um den Nobelpreisträger Har Gobind Khorana der Nachbau eines winzigen Gens: Nur 77 Basenpaare lang, trug es die Bauanweisung für eine Transfer-RNA. Die Synthese solcher DNA-Schnipsel von etwa 50 bis 100 Basenpaaren Länge ist inzwischen Alltag in den Labors. Doch für größere Stücke blieb das Unterfangen lange zu teuer. Komplette Gene normalen Ausmaßes musste man aus den Organismen isolieren.

### Bestellen statt klonieren

Das ändert sich immerhin. 2002 brauchte ein Team um Eckard Wimmer von der Stony Brook University in New York noch ein Jahr, um mit Firmenhilfe die rund 7500 Basenpaare lange DNA-Kopie der Erbsubstanz eines Poliovirus stückweise zu synthetisieren und korrekt zu verknüpfen. Aus ihr entstanden dann in so genannten zellfreien Extrakten funktionsfähige Viruspartikel; damit infizierte Mäusen starben rasch. Gerade noch 14 Tage brauchten ein Jahr später Forscher um Craig Venter für die 5400 Basenpaare eines Bakteriophagen namens phiX174; das ist ein Virus, das Bakterien befällt. Und im Oktober 2005 rekonstruierte eine Gruppe um Jeffery K. Taubenberger vom Pathologischen Institut der U.S. Army in Rockville (Maryland) 13 500 Basenpaare des Influenzavirus von 1918. Der damit nachgebaute Grippeerreger demonstrierte in Tierversuchen sein tödliches Potential.



AFP

Künstliches Genom: Größtes

Die Synthese von mehreren tausend Basenpaaren langen DNA-Stücken ist längst kommerzielle Auftragsarbeit. Experten schätzten Ende 2007 an die 50 Firmen weltweit mit insgesamt 40 Millionen Dollar Umsatz. Ein Dutzend Namen dominiert die Szene: Darunter sind hier zu Lande der Marktführer Geneart aus Regensburg, mit Abstand gefolgt von Sloning in München und Entelechon in Regensburg.

Der Preis der DNA-Synthese fällt derzeit alle 32 Monate um die Hälfte. Vor zehn Jahren kostete ein Gen mit tausend Basenpaaren 15.000 Dollar. Heute ist es für unter 1000 Dollar zu haben - und das binnen einer Woche. "Bevor ich umständlich kloniere, bestelle ich mir heute ein Gen lieber gleich von einer Firma", meint Sven Panke.

Nach wie vor ist Synthese allerdings nicht reine Chemie: Alle Firmen

zusammengesetztes DNA-Stück aus dem Labor

müssen ihre Produkte zur Fehlerkontrolle durch Sequenzieren wieder checken. Um die dafür nötigen Mengen zu erhalten, werden die Konstrukte in Bakterien gentechnologisch vermehrt. Und alles, was einige 10.000 Basenpaare überschreitet, wird in der Regel nicht von

Maschinen, sondern nach wie vor in Bakterien oder Hefen aus Einzelstücken zusammengesetzt. Auch diese biologischen Verfahren habe man aber heute in weiten Teilen standardisiert, meint Geneart-Chef Ralf Wagner.

Der Aufschwung der Gensynthese wirft radikal neue Sicherheitsfragen auf. Der Komplettneubau der DNA eines größeren Bakteriums ist noch außer Reichweite - *Escherichia coli* aus dem Darm etwa hat gut 4,6 Millionen aus dem Darm etwa hat gut 4,6 Millionen Basenpaare. Für die 185 000 Basenpaare Erbsubstanz des Pockenvirus - es wurde 1979 von der WHO für ausgerottet erklärt - wäre er hingegen theoretisch möglich. Selbst etliche Hersteller fordern deshalb neue Sicherheitsregeln.

Den Forschungsalltag krempelt die künstliche DNA-Synthese bereits kräftig um. Ein Beispiel bietet die so genannte Codon-Optimierung. Für die 20 Aminosäuren, die in Eiweißen von Natur aus regulär vorkommen, kann der genetische Code bekanntlich auf 61 "Codewörter", sprich Codons zurückgreifen: Dreierkombinationen der DNA-Basen Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin beziehungsweise Uracil in der RNA. Drei weitere Codons dienen als Stoppsignale, um das Ende von codierenden Abschnitten anzuzeigen.

Organismen haben daher mehrere Möglichkeiten, Aminosäuren zu verschlüsseln, und je nach Spezies nutzen sie diese Redundanz etwas anders. Die unterschiedlichen Dialekte schaffen Optimierungsbedarf bei der Produktion von Fremdproteinen in gentechnisch veränderten Organismen. Der Codon-Dialekt im Genom des Aidsregers passt zum Beispiel nicht zu dem von Säugerzellen. Er sei "grottenschlecht, um Hüllproteine des Virus in Säugerzellen zu produzieren", erläutert Wagner, dessen Gruppe an der Universität Regensburg zu HIV-Impfstoffen arbeitet. Jetzt ist es möglich, vorab eine Vielzahl an synonymen Bauanweisungen zu synthetisieren und die ideale Version zu suchen. Wagner: "Seien es Impfstoffe gegen Grippeerreger oder Eiweiß spaltende Enzyme (Proteasen) für Waschmittel - alle großen Hersteller greifen heute auf solche Codon-Optimierung zurück." Mehr noch: "Aus rasch hergestellten Millionen nicht synonymen Varianten eines Gens und damit eines Proteins lässt sich heute auch gezielt jene Eiweißform herausuchen, die optimale funktionale Eigenschaften hat", erklärt Heinz Schwer, Geschäftsführer von Sloning in München.

### **Gebastelte Regelkreise**

Zugleich entstehen in den Labors erste Kunstorganismen, denen die Bioingenieure neue genetische Regelkreise verpassen. Es sind biochemische Schaltkreise (aus DNA-Sequenzen und zugehörigen Proteinen), die logischen Verknüpfungen wie AND, OR oder NOT aus der Digitaltechnik entsprechen, wie sie auch in Computerprozessoren arbeiten.

Das erste natürliche System dieser Art entdeckten François Jacob und Jacques Monod 1961 im Bakterium *E.coli* - 1965 erhielten sie den Nobelpreis dafür. Es versetzt die Bakterien in die Lage, Enzyme für Aufnahme und Abbau des Milchzuckers Lactose nur dann zu bilden, wenn sie auf ihn stoßen. Es sind die schon damals beschriebenen Typen von Steuerungselementen, mit denen sich neue Regelkreise in Zellen bauen lassen.

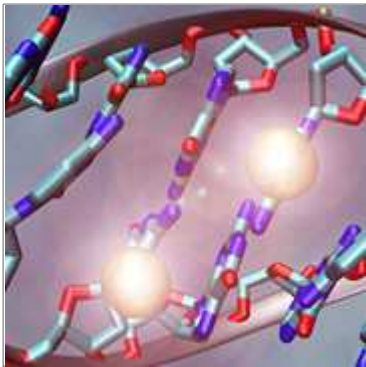
Einer Gruppe um Michael B. Elowitz von der Princeton University beispielsweise gelang es bereits im Jahr 2000, Grundzüge eines komplexen Oszillators in *E. coli* nachzubauen: Drei Gene, die sich über ihre Proteinprodukte gegenseitig abschalten, sorgen dafür, dass die Bakterien alle zwei Stunden einen Fluoreszenzfarbstoff bilden - es sind die ersten Mikroben, die auf Kommando, wenngleich noch etwas träge, blinken. Elowitz sieht in ihnen Modelle, um dem Räderwerk biologischer Uhren auf die Schliche zu kommen.

Ein Team um seinen Universitätskollegen Ron Weiss stellt mit einem Sortiment neu designter *E.-coli*-Bakterien bereits ansatzweise jene Musterbildungen nach, wie sie während der tierischen Embryonalentwicklung im Gewebe ablaufen. Vielleicht lassen sich solche Kunstsysteme bei der Gewebezüchtung, dem Tissue Engineering, einsetzen, hofft Weiss. Bei der natürlichen Gewebebildung aus Stammzellen entstehen nur an bestimmten Positionen differenziertere, spezialisiertere Zellen, wenn sie in ganz bestimmten Konzentrationsbereichen von Signalstoffen liegen.

### **"Der ganze Müll muss raus"**

Schon avanciert "synthetische Biologie" zum Modewort in der Biotechnik-Branche. 2010 will die kalifornische Firma Amyris Biotechnologies zusammen mit Sanofi Aventis und der Non-Profit-Organisation OneWorld Health ein etabliertes Malariamittel preiswerter am Markt haben, weil es von biosynthetisch

optimierten Bakterien produziert wird. Chemische Derivate der Substanz Artemisinin sind heute vielerorts Medikament der Wahl gegen Malaria. Bislang wird der Rohstoff dafür aus einer Pflanze, dem Einjährigen Beifuß (*Artemisia annua*), gewonnen. Amyris setzt auf Bakterien und Hefen, in denen bis zu elf Gene aus Pflanzen und Mikroorganismen neu kombiniert sind.



Max-Planck-Institut für Informatik

DNA (Zeichnung): Neukombination der vorhandenen Software des Lebens

Und längst nicht nur Venter - viele Protagonisten werben für synthetische Biologie als Lösung der Energieprobleme. Darunter auch **Amyris**: Es versucht Hefen, die nicht mehr nur "Bioethanol", sondern gleich Treibstoffe für herkömmliche Motoren produzieren, zur Marktreife zu bringen. Der Start-up LS9 aus San Francisco, Mitgründer ist George Church, setzt auf radikal umgebaute *E.-coli*-Bakterien, die einen Biosprit aus Fettsäuren produzieren. 500 Millionen Dollar gibt allein Energiemulti BP an das 2006 gegründete Energy Biosciences Institute, EBI, in den USA.

### Lösung für Energieprobleme

Synthetische Biologie soll vor allem helfen, eine entscheidende Schwäche heutiger Biotreibstoffe auszumerzen: Die Branche hat die falsche Rohstoffquelle. Bislang produzieren Hefen "Bioethanol" global vor allem aus Maisstärke oder aus Zuckerrohr - damit steht der Prozess in Konkurrenz mit der Lebensmittelproduktion, was bei weltweiter Verknappung und Verteuerung von Grundnahrungsmitteln in Verruf

gekommen ist. Jetzt soll die synthetische Biologie dafür sorgen, dass Hefen auch Moleküle pflanzlicher Zellwände und damit Ernterückstände, Holz oder Stroh vergären können. Bislang müssen die Zellwände, die reich an Lignozellulose sind, dazu erst technisch aufwendig mit Hitze und Enzymen aufgeschlossen werden, was den Gesamtprozess unrentabel macht.

Hinzu kommt, dass die genutzte Hefe nur Zuckerarten mit sechs Kohlenstoffatomen vergärt, nicht solche mit fünf. An der Universität Frankfurt hat ihr eine Gruppe um Eckhard Boles unlängst passende Gene eingebaut. Es ist ein Teilschritt auf dem Weg zum effizienteren Vergären von **Lignozellulose**, die viele dieser Zucker enthält. Die von Boles 2007 mitgegründete Firma Butalco soll den Prozess markttauglich machen. Doch beim Stichwort synthetische Biologie winkt Boles ab: "Wir haben synthetisch nachgebaute Gene in unseren neuen Hefestämmen genutzt - aber sonst ist das alles klassische Gentechnik." Oft sei der Begriff eben nur Modewort für altbekannte Gentechnologie, so Boles: "Kaum jemand arbeitet in der Industrie wirklich bereits mit Modulen, mit synthetischen Regelkreisen - das ist Zukunftsmusik."

Der kanadischen ETC Group (Action Group on Erosion, Technology and Concentration) schwant dennoch schon ein "Microbesoft", wenn kommerziell wichtige Neuentwicklungen in der Hand eines Monopolisten landen. Etliche Wissenschaftlergruppen haben sich bereits Patente auf ihre Konstrukte gesichert. "Allerdings gibt es in der synthetischen Biologie eine starke Debatte in Richtung Open Source - freiem Zugang - wie in kaum einer anderen neuen Technologie", meint Markus Schmidt.

So wirbt eine Gruppe um Drew Endy, Tom Knight und Randy Rettberg vom Massachusetts Institute of Technology, MIT, für ein Register standardisierter biologischer Bauteile. Analog einem technischen Baukasten sollen die erstellten "Bio-Bricks" das hierarchische Design komplexerer Genkaskaden möglich machen. Und diese DNA-Konstrukte sind prinzipiell frei verfügbar. "Das meiste darin ist derzeit eher Spielerei", meint Sven Panke. Entwickelt vor allem von Studenten, die seit 2003 am jährlichen Wettbewerb International Genetically Engineered Machine Competition (iGEM) mitmachen. Doch könnte dieser Katalog Grundstein für ein weltweites Register werden, lobt Panke.

Unter seiner Ägide will eine Gruppe von EU-Forschern *E. coli* dazu bringen, eine bestimmte Grundkomponente zur Herstellung komplexer Zuckerstrukturen in großen Mengen zu produzieren, für deren bislang nötige chemische Synthese die Pharmaindustrie Millionen bezahlt. Es geht um die Substanz Dihydroxyacetonphosphat, kurz DHAP: Sie ist ein Zwischenprodukt beim Abbau von Traubenzucker (Glukose), taucht aber als solches nicht in großen Mengen dabei auf. Damit steht bei diesem Projekt nichts Geringeres an als der komplette Umbau des Hauptabbauwegs für Glukose. Panke: "Wir müssen ihn neu designen, um DHAP auch wirklich in großen Mengen aus *E. coli* zu gewinnen - den Bakterien wird das Projekt sonst schlicht nicht gefallen." Es ist eins von 18 Projekten zur synthetischen Biologie, die Brüssel mit etwa 40 Millionen Euro fördert.

Klar ist auch: Maximal ein Dutzend Gene kombinieren neu designte Kunst-Schaltkreise bislang. Es sind einfachste Module, verglichen mit dem, was sich schon in vergleichsweise simplen Bakterien mit einigen tausend Genen tut. "Das alles nach technischen Konstruktionsprinzipien so umzubauen, dass sich *E. coli* wirklich wie eine Biommaschine verhält, schaffen wir nicht in zehn Jahren", meint Panke. Aber jeder Teilerfolg auf dem Weg dahin werde auch ein Erfolg für die Biotechnologie.

Auch Panke sieht für die kaum beherrschbare Komplexität nur einen Ausweg: Klein, kleiner, am kleinsten – die Szene möchte ein Chassis, ein universal einsetzbares Minimalset an Genen, in das sich standardisiert künstliche Genkaskaden einbauen lassen. "Ob *E. coli* oder Hefen – vieles in den heutigen Arbeitstieren der Biotechnologie stört nur", betont der ETH-Forscher. Zum Beispiel Transposons alias springende Gene, die sich selbstständig machen, oder Stoffwechselwege, die ein Bakterium im Labor nicht braucht. Panke: "Der ganze Müll muss raus." Die Firma Scarab Genomics verkauft bereits einen "Clean-Genome"-Stamm von *E. coli*, der um etwa 15 Prozent seines Genoms erleichtert wurde, aber immer noch an die 3700 Gene aufweist.

### Minimalausstattung für Leben

Ein echtes Minimalgenom könnte weniger haben. Eine Gruppe um Andrés Moya von der Universität Valencia kalkuliert 206 Gene als Minimum für Leben. Venters Truppe setzt auf das Bakterium *Mycoplasma genitalium* - mit 517 Genen das kleinste Lebewesen, das sich eigenständig im Labor vermehren kann. 381 Gene, so die Forscher, könnten ihm reichen. Das Problem: Die Analyse stützt sich auf Daten, bei denen immer nur ein einziges Gen, eins nach dem anderen, ausgeschaltet wird. Wer aber ein Minimalgenom schaffen will, muss komplette Minigenome synthetisieren und testen, ob sie existieren können.

Und Venter baut - zunächst mal das Ganze. Anfang 2008 vermeldete die Gruppe die Komplettsynthese der 582.970 Basenpaare des Genoms eines Stamms von *Mycoplasma genitalium* - bislang **das größte zusammengesetzte DNA-Stück aus dem Labor**.

Schon 2007 konnte seine Truppe auch die nackte DNA, die sie aus einer bestimmten Mycoplasmen-Art isoliert hatte, einer anderen erfolgreich unterschieben, deren Erbgut sie zuvor entfernt hatte. Es entstand, wie 1996 beim Schaf Dolly, ein Klon der Spenderbakterie.

Doch der letzte Schritt fehlt diesmal. Denn bislang hat das Team das im Labor neu synthetisierte Genom noch nicht auf derartige Weise zum Leben erweckt. Und selbst wenn das gelingt: Derzeit verschlingt das Prozedere noch viel zu viel Zeit. Wie lange es gebraucht hat, allein das Genom von *Mycoplasma genitalium* nachzubauen, darüber schwieg sich Venters Gruppe auf Spektrum-Anfrage aus. Es waren auf jeden Fall Wochen bis Monate für ein einziges Genom! Eine Megalotterie zur Neukombination von Genomen bleibt damit vorerst Fernziel.

"*Mycoplasma* vermehrt sich 50-fach langsamer als *E. coli* – das ist ein massiver Nachteil für den biotechnologischen Einsatz solch eines Organismus", moniert obendrein George Church die Wahl seiner Forscherkollegen. Mini ist für ihn noch mehr mini. Zusammen mit Anthony C. Forster kalkuliert Church gerade mal 151 Gene für ein Minimalgenom: "Absolut modular, wir wollen einen Minimalorganismus mit der kürzesten Generationenzeit, die es gibt, und wir sind nicht mehr weit davon weg."

"Der Bau großer DNA-Moleküle und eines echten Minimalgenoms rückt näher", freut sich auch Nediljko Budisa vom Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried. Und damit noch ein ganz anderes Ziel: ein Organismus mit einem veränderten genetischen Kode.

In den Labors lassen sich Bakterien züchten, die einem bestimmten der drei Stoppcodons fälschlich doch eine Aminosäure zuordnen. Sie besitzen eine Transfer-RNA, die das so genannte Amber-Stoppssignal auf der DNA-Abschrift irrtümlicherweise erkennt. Das öffnete die Tür für einen erweiterten Kode – mit einem erweiterten Repertoire an Aminosäuren. Immerhin gibt es rund 250 Aminosäuren, die von der Natur regulär nicht für Eiweiße genutzt werden.

Gleich zwei Gruppen präsentierten erstmals 2001 entsprechend umgebaute *E.-coli*-Bakterien. 2003 hatte die federführende Gruppe um Peter G. Schultz vom Scripps Research Institute im kalifornischen La Jolla dann auch Hefen mit erweitertem Kode. Gut 30 "unnatürliche" Aminosäuren lassen sich heute Mikroorganismen unterschieben, indem (neben einigen zusätzlichen biotechnischen Kunstkniffen) das Amber-Codon dort in Kunstgene eingebaut wird, wo Forscher in einem Protein eine neuartige Aminosäure plazieren möchten. Das ist auch für biotechnisch erzeugte Medikamente interessant.

### Eine neue Chemie des Lebens

Die kalifornische Firma Ambrx hat mit Merck Serono bereits ein Wachstumshormon in der klinischen Erprobung, bei dem so genannte Polyethylenglykol-Reste gezielt nur an solch einer unnatürlichen Aminosäure im Hormon ankoppeln. PEG-Seitenketten sind in der Pharmakologie heute gängiges Mittel, um Medikamente langlebiger im Körper zu machen. Mit einer chemischen Synthese lassen sie sich aber nur ungerichtet an mehreren Stellen im Eiweiß anbringen. "In solch einer Mischung haben nur einige der pegylierten Varianten eine hohe Aktivität, andere gar keine", erklärt Ambrx-Forschungsmanager Ho Sung Cho. Das neue Verfahren erlaubt jetzt, die besten Varianten auszutesten und dann nur sie zu



produzieren. Für Patienten bringt das die Hoffnung, in Zukunft manch ein Medikament vielleicht weniger oft spritzen zu müssen.

Was noch fehlt, ist ein Organismus, der eine 21. Aminosäure regulär nutzen kann, ohne dabei in Schwierigkeiten zu geraten. Umprogrammierte Bakterien wie die von Ambrx haben enormen Stress, da sie das bewusste Stoppcodon überall im Genom falsch lesen – was viele fehlerhafte Proteinprodukte bedeutet, die sie mühsam nachträglich reparieren müssen.

Für ein echtes Neuprogrammieren müsste das Amber-Codon zunächst überall durch eines der beiden weiteren Stoppcodons ersetzt werden. "Erst dann können wir es für eine andere Funktion, das Verschlüsseln einer neuen Aminosäure, sauber belegen", erklärt Budisa. Solch eine genomweite Umwidmung, weiß der Biochemiker, wäre die erste Stufe zu echtem künstlichem Leben. Bei *E. coli* wäre ein Ersatz bei 417 Genen nötig – nach derzeitigen Maßstäben nicht zu schaffen. "Mit einem synthetischen Minimalgenom als Plattform sollte es hingegen möglich werden, eine lebensfähige künstliche Zelle mit verändertem genetischem Code zu schaffen", meint Budisa. Sie hätte kein Amber-Codon mehr am Ende von Genen – dafür hie und da je nach Wunsch der Erschaffer dieses Codon als Schlüssel für eine 21. Aminosäure in Genen. Eine neue Chemie des Lebens sieht Budisa hier heraufziehen. Man werde der Evolution eine neue Richtung geben.

#### **URL:**

<http://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/0,1518,596579,00.html>

#### **ZUM THEMA AUF SPIEGEL ONLINE:**

**Benzin aus Bakterien: Schwarzes Gold aus dem Silicon Valley (27.06.2008)**

<http://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/0,1518,561833,00.html>

**Sprit aus Stroh: Mit Superhefe Treibstoff brauen (18.08.2008)**

<http://www.spiegel.de/wissenschaft/natur/0,1518,572186,00.html>

**Gentechnik-Sensation: Forscher schaffen erstmals komplette künstliche DNA (24.01.2008)**

<http://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/0,1518,530844,00.html>

**Gen-Revoluzzer: Craig Venter will Lebewesen e-mailen (22.01.2008)**

<http://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/0,1518,530005,00.html>

#### **SPIEGEL-DOSSIERS**

**Genforschung: Die Sprache des Lebens (26.01.2008)**

<http://www.spiegel.de/dossiers/wissenschaft/0,1518,244350,00.html>

© SPIEGEL ONLINE 2008

Alle Rechte vorbehalten

Vervielfältigung nur mit Genehmigung der SPIEGELnet GmbH