

# Zweite Schöpfung

In der Biologie vollzieht sich die nächste Revolution: Forscher verändern das Erbgut nicht mehr nur, sondern bauen es von Grund auf neu. So erschaffen sie Organismen, die es in der Natur nicht gibt. **Von Juliette Irmer**

Dem Gentechnikpionier Craig Venter war 2010 gelungen, was zuvor nur in Science-Fiction-Romanen möglich schien: einen lebenden Organismus allein von Menschenhand zu erschaffen. Die Forscher um Venter hatten die rund eine Million DNA-Bausteine des Bakteriums zunächst entschlüsselt, das Genom anschliessend aus einzelnen, synthetisch hergestellten DNA-Stücken wieder zusammengesetzt und es in eine Zelle eingeschleust, deren eigene DNA zuvor entfernt worden war. Die neu erschaffene Zelle «Syn1.0» lebte und teilte sich auch unter der Regie der nachgebauten DNA-Kopie.

Heute interessiert sich niemand mehr für den simplen Nachbau eines Bakterien-Genoms. Wissenschaftler verändern oder erweitern inzwischen den genetischen Code, sie entfernen unnötige Gene und andere DNA-Abschnitte und versuchen auf diese Weise, Minimalgenome zu erschaffen. Also eine Zelle, die nur jene Gene enthält, die zum Überleben wirklich notwendig sind. Ziel dieser synthetischen Biologie ist die Schaffung biologischer Systeme mit neuen Funktionen, die es so in der Natur nicht gibt und die etwa Medikamente oder vollkommen neuartige Biomoleküle produzieren sollen.

Neben dem anwendungsorientierten Ansatz gibt es auch ein übergeordnetes, hehres Ziel der synthetischen Biologie: Der Versuch, zu verstehen, wie Leben auf der molekularen Ebene aufgebaut ist und wie es entsteht.

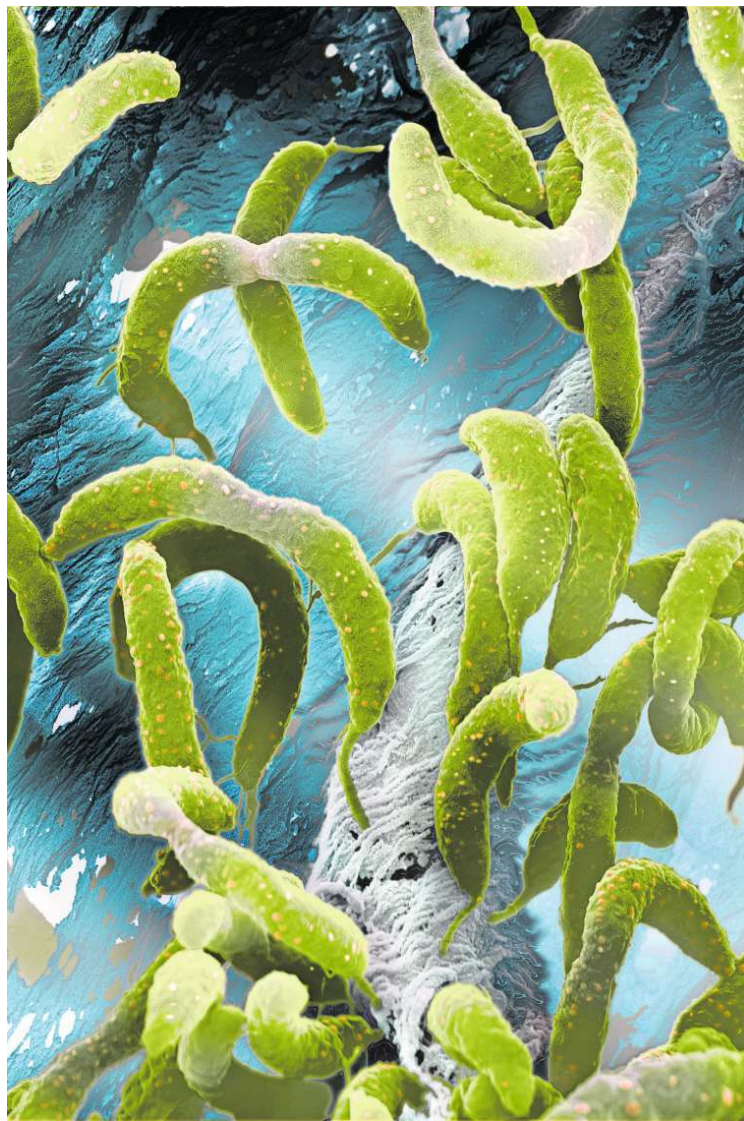
Auch der Molekularbiologe Beat Christen von der ETH Zürich hat sich diesem Ziel verschrieben. Dazu hat er das Minimalerbgut eines Bakteriums vollständig am Computer entworfen und synthetisieren lassen. Als Vorlage dienten die Süsswasser-Bakterien *Caulobacter crescentus*, die auch im Zürichsee leben. Von Natur aus haben sie rund 4000 Gene. Im Labor überleben sie aber auch mit einem Satz von nur noch 680 Genen, die das Ausgangsmaterial für Christens Versuche bilden.

## Neues Erbgut

Anders als Venter hat das ETH-Team die DNA ihres Ausgangsorganismus also nicht eins zu eins kopiert, sondern mithilfe eines Computeralgorithmus stark vereinfacht und neu entworfen. Das neue Erbgut unterscheidet sich genetisch so sehr von seiner natürlichen Vorlage, dass es im April, nach seiner Präsentation im Fachblatt «PNAS», als neue Art in die US-Datenbank des National Center for Biotechnology Information (NCBI) eingetragen wurde: *Caulobacter ethensis-2.0* – in Anspielung an den Namen der Hochschule. Wohlgerückt: Bisher existiert keine lebende Bakterienzelle, sondern nur die DNA von *C. ethensis-2.0*, die aus 800 000 Basenpaaren besteht und in Hefezellen aufbewahrt wird.

«Die Abfolge der DNA-Bausteine in unserem Genom stimmt mit der ursprünglichen Sequenz nicht mehr überein», erklärt Christen, «dennoch werden die gleichen Proteine gebildet wie im Ursprungsbakterium.» Das sogenannte Recoding funktioniert, weil bei der Umschreibung der Gene in Proteine in allen Lebewesen ein Spielraum existiert: Bakterien wie Menschen nutzen dieselben 20 Aminosäuren zum Bau ihrer Proteine. Welche Aminosäure eingebaut wird, bestimmt der DNA-Code. Immer drei der vier DNA-Bausteine A, T, G und C bilden ein sogenanntes Codon. Aus den vier verschiedenen DNA-Buchstaben lassen sich also 64 Codons bilden, weshalb für die meisten der 20 Aminosäuren mehrere Codons existieren. Den Einbau der Aminosäure Valin bewirken beispielsweise die synonymen Codons GTT, GTC, GTA oder GTG.

Der von Christen und seinen Kollegen entwickelte Computeralgorithmus nutzt diesen Spielraum aus: Er erkennt und ersetzt bestimmte DNA-Abschnitte, die die künstliche Herstellung von DNA erschweren, durch computergenerierte Sequenzen, die die DNA-Synthese erleichtern, aber noch dieselbe biologische Information tragen. Insgesamt wurden rund 130 000 der



800 000 DNA-Buchstaben ersetzt und 56 Prozent aller vorkommenden Codons umgeschrieben.

Trotz diesen massiven Veränderungen funktionieren 80 Prozent der künstlich generierten Gene. Rund 100 Gene haben durch die Umschreibung am Computer ihre Funktion allerdings eingebüsst. «Das ist Teil unserer Arbeit: Herausfinden, warum diese 20 Prozent nicht funktionieren. Das Aufspüren von Fehlern erlaubt uns, gezielt Wissenslücken zu erkennen und unsere Erkenntnisse zu erweitern», erklärt Christen, der überzeugt ist, dass es in Zukunft möglich sein wird, auch grosse biologische Systeme mithilfe von Computeralgorithmen am Reißbrett zu entwerfen und aufzubauen.

**Das künstliche Bakterium ist etwas länglicher als sein natürliches Vorbild und teilt sich langsamer. Aber es lebt.**

Schlagzeilen machte kurz nach den Schweizern auch die Arbeit einer Forschergruppe um Jason Chin vom Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology in Cambridge: Mit rund vier Millionen DNA-Bausteinen hat das britische Team das bisher grösste künstliche Genom erschaffen. Als Vorlage diente das Darmbakterium *Escherichia coli*, das seit Jahrzehnten im Dienste des Menschen steht und gentechnisch optimiert etwa Insulin produziert.

Auch die Briten entwarfen das Erbgut am Computer und nutzten die Möglichkeit des Recodings: So tauschten die Forscher das Codon TCG für die Aminosäure Serin gegen das synonyme Codon AGC aus. Insgesamt nahmen sie Veränderungen an 18 000 DNA-Positionen vor. Ihr *E. coli Syn61* getaufter Organismus kommt mit insgesamt drei Codons weniger aus als sein natürlicher Cousin. Es ist etwas länglicher in der Form und teilt sich langsamer. Aber es lebt.

## Eine Frage des Geldes

«Die Erschaffung von künstlichen Genomen ist heute weitestgehend eine Sache des Geldes und der verfügbaren Manpower»,

sagt der Mikrobiologe Eckhard Boles von der Universität Frankfurt. «Das hat auch mit einer Verfeinerung der Methoden und vor allem mit einem ständigen Preisrückgang bei den einzusetzenden Ressourcen zu tun.»

Tatsächlich sind die technischen Fortschritte enorm: DNA lässt sich heute äusserst schnell und günstig entziffern und Baustein für Baustein neu synthetisieren. So ist die Herstellung von DNA-Stücken von mehreren tausend Einzelbausteinen problemlos möglich, und auch die DNA-Assemblierung, also der Zusammenbau einzelner synthetisierter DNA-Stücke, ist Routine geworden.

«Bei den meisten Anwendungen ist es allerdings viel sinnvoller, existierende Organismen umzurüsten, als künstliche Minimalorganismen zu erzeugen», sagt Boles, der gentechnisch veränderte Hefe entwickelt hat, die aus Stroh- und Pflanzenabfällen Bioethanol herstellt. «Sie sind durch die Evolution schon so gut angepasst, dass sie viel besser zu handhaben sind.»

Boles räumt aber ein, dass es Spezialfälle gibt, in denen künstliche Organismen Vorteile hätten: «Wenn es etwa darum geht, neue Aminosäuren zu nutzen und ganz neue Funktionalitäten in Enzymen zu erzeugen.» So könnten die drei freigeordneten Dreiercodes von *E. coli Syn61* zukünftig als Bauleitung für solche neuartigen Aminosäuren dienen, etwa zur Herstellung neuer Medikamente oder anderer Biomoleküle.

«Wirklich spannend ist, dass sich alle Forschergruppen methodisch annähern», sagt der Biotechnologe Tom Ellis vom Imperial College London und Mitglied des internationalen Hefekonsortiums Sc2.0, das an einer neuen Version des Hefe-Erbguts arbeitet. «Alle bauen ihre synthetisch erzeugte DNA in Hefezellen zusammen, bevor sie sie in die eigentlichen Organismen einschleusen. Eine solche Annäherung ist grossartig, weil man Verbesserungen miteinander teilen kann.»

Während der Top-down-Ansatz, also die Vereinfachung eines existierenden Organismus, Fortschritte macht, bleibt der Bottom-up-Ansatz eine der grössten wissenschaftlichen Herausforderungen: «Momentan wissen wir einfach noch nicht genug über die Gene und die Regulation, die es braucht, um eine Zelle dazu zu bringen, sich zu teilen, und so können wir noch kein Genom von Grund auf neu erschaffen», schreibt Ellis in einem aktuellen Artikel über «Synthetic Genomics». Zumindest was die nahe Zukunft anbelangt, ist er also weniger optimistisch als Christen.

## Ablehnung und Ängste

Wissenschaftlern, Politikern und Bioethikern ist bewusst, dass die synthetische Biologie Ablehnung und Ängste in der Bevölkerung hervorrufen kann. Ein Positionspapier der Deutschen Forschungsgemeinschaft vom Juli 2018 fordert denn auch das Einrichten von Diskussionsplattformen, um die Öffentlichkeit sachlich über die Chancen und Risiken der Forschung zu informieren. Dass das noch viel Luft nach oben ist, zeigen – veraltet – Umfragewerte des Eurobarometers von 2010: Danach können nur 18 Prozent der Deutschen mit dem Begriff synthetische Biologie überhaupt etwas anfangen, bei den Schweizern sind es immerhin 29 Prozent.

Die nächsten Erfolgsmeldungen dürften nicht allzu lange auf sich warten lassen: Seit rund zehn Jahren überarbeitet das Hefekonsortium Sc2.0 das Erbgut der Bierhefe, das 11 Millionen Bausteine umfasst und auf 16 Chromosomen verteilt ist. Die beteiligten Forscher recoden, löschen und verändern die Erbgutstruktur, indem sie Chromosomen auch fusionieren. Die Hefe toleriert Erstaunliches, selbst das Schrupfen der 16 linear angeordneten Chromosomen auf nur ein ringförmiges. Sieben Chromosomen wurden bereits komplett überarbeitet und neu synthetisiert, Ellis und sein Team sind gerade dabei, Chromosom 11 fertigzustellen. So tasten sich die Forscher allmählich auch an eukaryotische Genome heran. Im neuen Artikel von Ellis befindet sich ein Schaubild mit einem Zeitstrahl: Darin ist die vollständige künstliche Fertigung des Genoms des Menschen vorhergesagt: Im Jahr 2035 könnte es so weit sein.

**Das Bakterium *Caulobacter crescentus* kommt auch im Zürichsee vor.**