

Zellen als steuerbare Synthesemaschinen

Die synthetische Biologie hat viele Konzepte, aber noch kaum fertige Produkte

Forscher bauen in Zellen komplexe Netzwerke aus künstlich hergestellten Genen. Damit möchten sie in Zukunft industrielle Werkstoffe oder medizinische Wirkstoffe herstellen oder den menschlichen Stoffwechsel regulieren.

Stephanie Lahrtz

Als vor wenigen Monaten der amerikanische Forscher Craig Venter verkündete, er und sein Team hätten erstmals eine synthetische Bakterienzelle im Labor zusammengebaut, waren die Aufregung und die Schlagzeilen über das angebliche «künstliche Leben» gross. In der Folge meinten Kritiker warnend, die synthetische Biologie sei jetzt dabei, natur- oder je nach Blickwinkel auch gottgegebene Grenzen zu sprengen, und dies beherberge grosse Risiken unbekanntes Ausmasses. Wissenschaftler versicherten hingegen, die synthetische Biologie sei weit entfernt von jedem «künstlichen» Leben und zum jetzigen Zeitpunkt keineswegs unberechenbar.

Noch in den Kinderschuhen

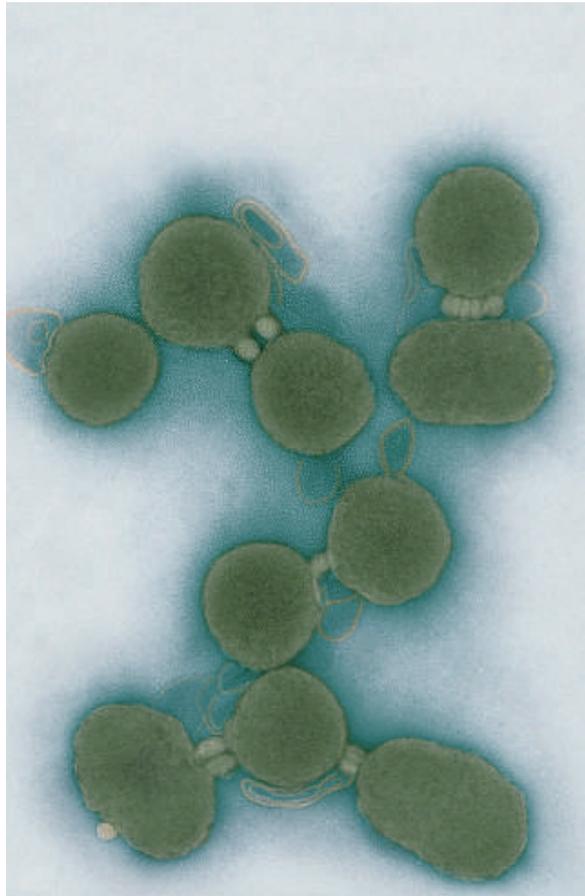
Ein Blick auf jüngste Veröffentlichungen zum Thema wie auch Gespräche mit in diesem Forschungsgebiet tätigen Wissenschaftlern zeigen, dass die synthetische Biologie im Vergleich zu den mit ihr verknüpften Hoffnungen und Befürchtungen noch in den Kinderschuhen steckt. Auch die von Venters Team hergestellte Bakterienzelle war keineswegs «künstliches Leben». Sie besass zwar ein komplett im Labor hergestelltes Erbgut (Genom), doch dieses hatten die Wissenschaftler dem natürlichen Genom abgeschrieben. Zudem wurde dieses Genom in eine natürlich gewachsene Bakterienzelle eingepflanzt.

Auch wenn also künstliches Leben weiterhin eine Zukunftsvision bleibe, so sei die Venter-Zelle methodisch gesehen ein sehr wichtiger Schritt für die synthetische Biologie, betont Sven Panke, Biotechnologe an der ETH Zürich und Leiter eines EU-Projekts über synthetische Biologie. Denn damit habe erstmals gezeigt werden können, dass man im Labor voll funktionsfähige Genome mit über einer Million Bausteinen zusammensetzen könne.

Mit Hilfe aller dabei entwickelten technischen Feinheiten will Venters Team nun mit einer kürzlich eigens dafür gegründeten Firma und in einer millionenschweren Zusammenarbeit mit dem Pharmaunternehmen Novartis die Influenzaimpfstoff-Herstellung um Wochen bis Monate beschleunigen. Die Impfstoffe sollen synthetisch hergestellt werden. Je nachdem, welcher Impfstoff benötigt wird – sei es einer gegen die saisonale Grippe oder beispielsweise die Schweinegrippe –, könnte man in kurzer Zeit die saisonal nötigen Anpassungen an einem vorgefertigten Virusgerüst vornehmen, das für die Impfstoffproduktion optimiert worden ist.

Die Synthese eines oder mehrerer Gene im Labor ist darüber hinaus auch für die Herstellung steuerbarer Zellen ein unerlässliches Hilfsmittel. Während man bei der konventionellen Biotechnologie in der Regel ein Gen verändert oder ganz ersetzt, will die synthetische Biologie Zellen unterschiedlicher Herkunft zu komplexen Synthesemaschinen umfunktionieren. Eine so veränderte Zelle soll dann zu einem vom Menschen bestimmten Zeitpunkt genau die gewünschte Menge an Proteinen oder anderen Molekülen liefern. Dabei könnte es sich um Medikamente oder um in der chemischen Industrie benötigte Substanzen handeln.

Die dafür nötigen komplexen Genetzwerke aus Proteinleitungen und regulatorischen Einheiten werden im Labor massgeschneidert für die jeweiligen Bedürfnisse hergestellt. Eine Zelle wäre dadurch in der Lage, eine ihr völlig neue, kontrolliert ablaufende mehrstufige chemische Synthese durchzuführen.



Bakterienzellen mit nachgebautem Erbgut aus den Labors von Craig Venter – kein «künstliches Leben», aber ein technologischer Meilenstein. CRAIG VENTER INSTITUTE / EPA

Im Gegensatz zur konventionellen Biotechnologie sind somit die Veränderungen durch die synthetische Biologie um ein Vielfaches grösser.

Nichtnatürliche DNA

Allerdings sei man noch viele Jahre von der Realisierung solcher steuerbaren Zellen entfernt, geben Panke und sein ETH-Kollege Martin Fussenegger im Gespräch zu. Weltweit tüfteln Forscher an diversen Systemen, um dem Ziel näher zu kommen. Eine Idee ist, bei einer Bakterienzelle so viel ihres eigenen Erbguts wie möglich zu entfernen,

so dass sie gerade noch leben und sich fortpflanzen kann. In eine solche «Minimalzelle» sollen dann grosse Komplexe aus vielen im Labor hergestellten Genen eingebaut werden.

In einem zweiten Ansatz zur Zellsteuerung versuchen Forscher derzeit, parallel zu den normalen zellulären Abläufen ein zweites, anders aufgebautes und völlig unabhängiges System zur Proteinsynthese in Bakterienzellen einzubauen. Ziel ist, dass das zelleigene und das neu eingebrachte System ohne Interaktionen nebeneinander arbeiten können. Dadurch wäre das neue System gezielt steuerbar, ohne die Zelle in ihren

eigenen Abläufen zu stören. Dafür wird zum einen mit neuartigen Erbsubstanzen experimentiert, die nicht aus DNA bestehen, sondern beispielsweise andere Zuckermoleküle als Bausteine haben. Zum anderen werden in weiteren Projekten die an der Proteinproduktion beteiligten Moleküle und Enzyme abgewandelt. So könnte man zum Beispiel ein System entwickeln, bei dem nicht wie momentan jeweils drei, sondern vier DNA-Bausteine bestimmten, aus welchen Aminosäuren ein Protein aufgebaut werde, erläutert Panke.

Neue Substanzen

Mit derart massiv veränderten Zellen könnte man Substanzen herstellen, die heutzutage zum Beispiel nur aus Pflanzen isoliert werden können (siehe Artikel rechts). Forscher hoffen, so mit Hilfe der synthetischen Biologie natürliche Ressourcen zu schonen. Allerdings sind pflanzliche Substanzen in der Regel chemisch sehr komplex aufgebaut, und die Pflanze benötigt für die Synthese ein ganzes Set von Enzymen. Zudem müssen deren Reaktionen oft genau aufeinander abgestimmt sein. Bis heute ist es erst in Einzelfällen gelungen, komplexe Naturstoffe in ausreichenden Mengen durch den Einbau eines Gen-Sets in Bakterienzellen herzustellen.

Ein weiteres zukünftiges Anwendungsfeld ist die Medizin: Denkbar wären Zellen, die defekte Gene ersetzen oder Fehler in Stoffwechselwegen ausbessern können. Mit Hilfe der synthetischen Biologie versuche man komplexe Netzwerke aus vielen unterschiedlichen Genen und Regulatoren so zu gestalten, dass sie gezielt auf bestimmte Stimuli reagieren, sagt Fussenegger. Diese Netzwerke sollten – erst in Zellen eingebracht und dann in den menschlichen Körper – zum Beispiel auf die Anwesenheit eines Stoffwechselprodukts, eines Hormons oder auch eines Nährstoffs reagieren und dann das Stoffwechselprodukt abbauen oder den Nährstoff weiterverarbeiten können. Sobald dies geschehen ist, müsste sich das Netzwerk wieder selbständig abschalten – um sich dann beim erneuten Auftauchen des jeweiligen Signals wieder anzuschalten.

Laut Fussenegger werden momentan eine Vielzahl solcher sogenannten oszillierender Gennetzwerke im Labor getestet. Es sei allerdings noch schwer abschätzbar, wann und in welcher Form solche Zellen mit eingebauten Netzwerken auch tatsächlich im menschlichen Organismus eingesetzt werden könnten. Derzeit sind solche therapeutischen Netzwerke ebenso Zukunftsmusik wie künstliches Leben.

Dem Missbrauch durch Terroristen wird vorgebeugt

slz. · Die synthetische Biologie werde massiv veränderte und somit völlig unkontrollierbare Bakterien erschaffen, die nach einer Freisetzung der Umwelt grossen Schaden zufügen, sagen Kritiker warnend. Experten sehen diese Gefahr nicht. Denn bereits heute bestünden restriktive Regelungen zur Überprüfung gentechnisch veränderter Organismen, bevor man solche in die Umwelt bringen dürfe. Auch Bakterien mit vielen neuen Genen, wie sie in der synthetischen Biologie hergestellt würden, müssten diese Kontrollen vor einer Freisetzung durchlaufen. Zudem sollen viele der heutzutage bearbeiteten Projekte der synthetischen Biologie nicht für Freisetzungen, sondern zur Produktion in geschlossenen Systemen verwendet werden.

Allerdings müsse man für massiv veränderte Organismen neue Testsysteme entwickeln, davon ist der Wiener Biologe und Sicherheitsforscher Markus Schmidt überzeugt. Denn man verstehe noch zu wenig vom Verhalten einer Zelle, der komplexe Gen-Netzwerke eingebaut werden. Solche Gen-Netzwerke beziehungsweise ihre Proteinprodukte könnten in vielfältige Wechselwirkungen mit den bereits vorhandenen Genen und Proteinen treten und das Verhalten der Zelle in unvorhersehbarer Weise verän-

dern. Diese Wechselwirkungen gelte es noch zu erforschen, sagt Schmidt. Zudem plädiert er dafür, bereits jetzt Studenten und Forscher für Sicherheitsaspekte zu sensibilisieren, auch wenn massiv veränderte Organismen in den nächsten Jahren höchstwahrscheinlich noch gar nicht existieren werden.

Ein heute schon aktuelles Problem der synthetischen Biologie ist für viele Experten die Tatsache, dass mittlerweile jedes bekannte Gen bei darauf spezialisierten Firmen bestellt werden kann. Momentan kostet eine Gensequenz nur noch gut 50 Rappen pro Baustein. Somit könnten Bioterroristen das Erbgut gefährlicher Krankheitserreger kaufen und selber ein schädliches Virus oder ein Bakterium zusammenbauen, so wird befürchtet.

Um dieser Gefahr zu begegnen, haben in den letzten Monaten amerikanische Behörden sowie führende Unternehmen der Branche Sicherheitsvorschriften für solche Synthesefirmen ausgearbeitet. Man überprüfe bei jeder Bestellung den Kunden, erläutert Marcus Graf von der deutschen Firma Geneart, dem weltweit grössten Hersteller von synthetischen DNA-Sequenzen. Man liefere nur an Biotech- oder Pharmafirmen sowie an Forscher in bekannten Institutionen,

nicht jedoch an Privatpersonen und auch nicht an Institute auf einer international erstellten schwarzen Liste.

Zudem werde jeder bestellte DNA-Abschnitt mit allen heute bekannten Sequenzen verschiedenster Organismen verglichen. Biologen prüften dann, ob es sich bei dem bestellten DNA-Abschnitt um Teile eines biowaffenfähigen Krankheitserregers handle. Solche Lieferer man nur an Wissenschaftler in renommierten Einrichtungen, bei denen der fragliche Krankheitserreger nachweislich bereits seit Jahren Gegenstand der Forschung sei.

Laut Graf wenden auch andere DNA-Hersteller diese Prüfkriterien an. Graf wie auch Schmidt halten es deshalb für sehr unwahrscheinlich, dass tatsächlich ein Bioterrorist bei einer Synthesefirma das Genom eines biowaffenfähigen Krankheitserregers kaufen kann. Allenfalls müsste er viele sehr kleine DNA-Abschnitte bei sehr vielen Firmen bestellen. Diese dann zusammenzubauen und einen funktionsfähigen Erreger daraus zu machen, sei aber zeitaufwendig und technisch sehr anspruchsvoll. Viel einfacher sei es, in einem Spitallabor Proben eines gefährlichen Erregers zu entnehmen, zu vermehren und auszusenden, sagt Graf.

Echt künstlich

Wie die Natur übertroffen wird

Mit der synthetischen Biologie wollen Wissenschaftler biologische Systeme für Prozesse nutzen, die es in der Natur in dieser Form nicht gibt.

Fabio Bergamin

Der Begriff der synthetischen Biologie wird inflationär verwendet. Vor fünf Jahren enthielten jährlich 30 Fachartikel das Schlüsselwort, heute sind es über 200. Einerseits widerspiegelt dies, dass es sich um ein aufstrebendes Fachgebiet handelt. Andererseits könnte aber auch mitteilen, dass der Begriff selbst unscharf umrissen ist und Biologen ein forschungspolitisches Interesse daran haben dürften, ihrer Forschung das Etikett «synthetische Biologie» umzuhängen. Forschung in einem aufstrebenden Gebiet wird nämlich eher finanziert, auch wenn unter dem Deckmantel letztlich «klassische» Gentechnologie steckt.

Biologie statt Chemie

Der Übergang zwischen «klassischer» Gentechnologie und synthetischer Biologie ist denn auch ein fließender. Während einige Fachleute das Nachbauen von in der Natur vorkommenden Genen, wie es etwa Craig Venter in bekannten Experimenten gemacht hat (siehe Artikel links), zur synthetischen Biologie zählen, beginnt das Fachgebiet für andere erst dort, wo der Wissenschaftler tatsächlich Neues schafft, das so in der Natur nicht vorkommt – etwa Enzyme neu konzipiert oder zellbiologische Synthesewege neu zusammenstellt.

Ein als Pionierarbeit geltendes Beispiel für einen solchen neu zusammengestellten Syntheseweg hat Jay Keasling von der Universität in Berkeley vor vier Jahren geliefert. Er fügte zehn Gene einer Pflanze, die natürlicherweise den Malariawirkstoff Artemisinin produziert, in Hefen ein. So erreichte er, dass diese in einem Zusammenspiel von eigenen Synthesewegen und solchen der Pflanze ein Artemisinin-Vorläufermolekül herstellen können.

Pharmaindustrie und Spezialitätenchemie interessieren sich gleichermassen für die synthetische Biologie. Derzeit laufen Bestrebungen, chemische Prozessschritte auf biologische umzuwandeln. Mitunter ist die Reaktion im Bioreaktor wirtschaftlicher. Es kann aber auch der Wunsch im Vordergrund stehen, von fossilen auf nachwachsende Ausgangsstoffe auszuweichen, etwa auf Zucker, oder schlicht, bei ablaufendem Patentschutz eine alternative Produktionsmethode zu finden.

Neu entwickelte Enzyme

Dazu suchen Wissenschaftler in der Regel zuerst in der Natur nach Enzymen mit der gewünschten Wirkung. Aus mehreren Millionen Genomsequenzen von Mikroorganismen in Bodenproben hat der Biochemiker Jürgen Eck, Forschungsleiter der deutschen Biotechfirma Brain, etwa einen Syntheseweg für die Chemikalie 1,2-Propanediol gebaut. Bakterien könnten nun die Chemikalie in einem Syntheseweg, der so in der Natur nicht vorkommt, aus Glycerin herstellen, sagt Eck.

Nicht immer haben die in der Natur gefundenen Enzyme eine ausreichend hohe Aktivität. In einem sich wiederholenden Prozess aus absichtlich zugeführten zufälligen Genmutationen und anschließender Selektion, den Forscher «gerichtete Evolution» nennen, könne man Aktivität und Spezifität von Enzymen aber erhöhen, erklärt der Biochemiker Donald Hilvert von der ETH Zürich. Und wofür sich in der Natur gar keine Enzyme finden lassen, werden auch welche von Grund auf entwickelt. Dies sei jedoch sehr schwierig, das entsprechende Arbeitsgebiet stecke noch in den Kinderschuhen, sagt Hilvert. Dass man Enzyme prinzipiell am Computer entwerfen könne, sei in den letzten Jahren gezeigt worden. Noch seien solche Enzyme aber nicht sehr effizient. Die grundsätzlichen Wissenslücken beim Verständnis von Enzymen seien gross.