



Schritt für Schritt zum künstlichen Leben



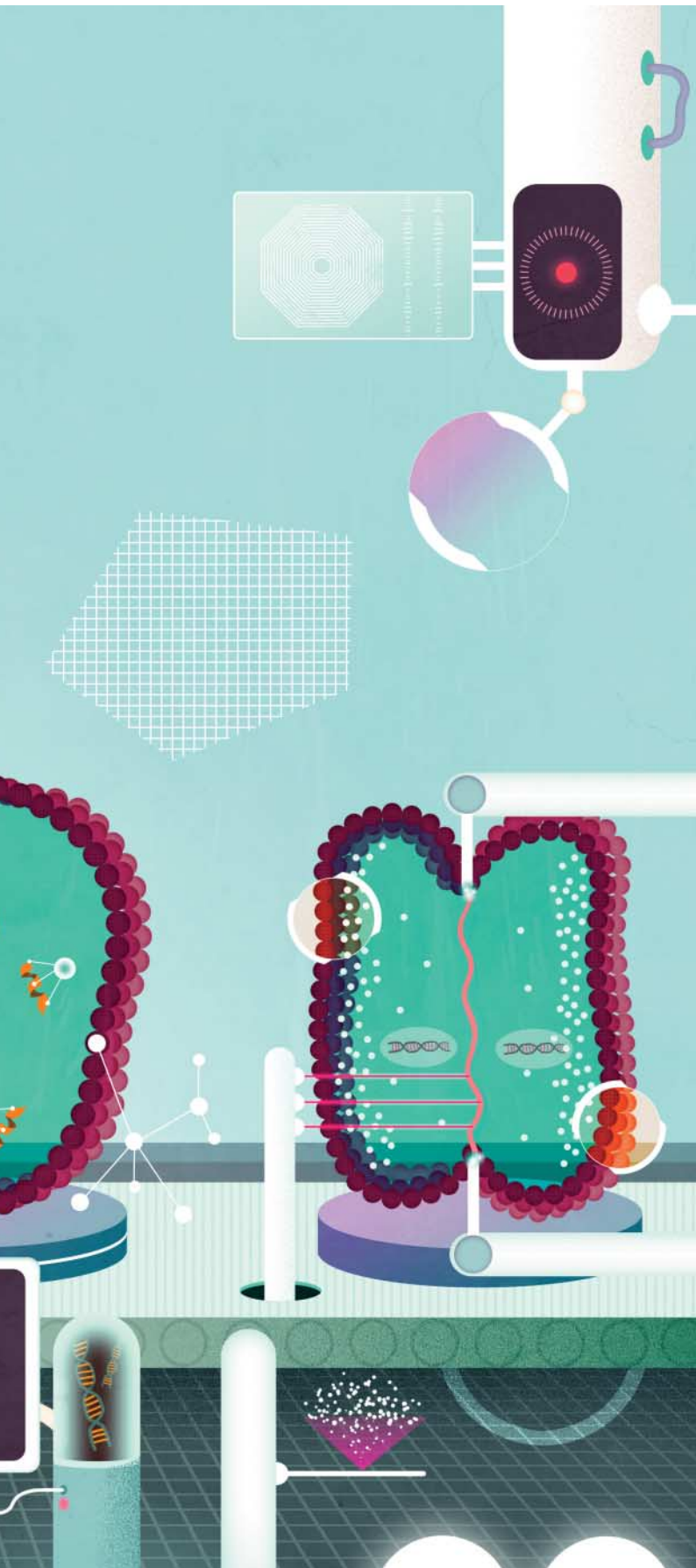


Illustration: Mathis Rekowski

Forscher wollen **wissen, wie Leben auf der Erde entstand** – indem sie künstliche Zellen erschaffen, die vielleicht sogar einmal mehr können, als die Natur vorsieht. Wie gehen sie dabei vor? Eine Anleitung in fünf Schritten.

VON JENS LUBBADEH

Was haben eine Spinne, ein Nashorn und ein Tuberkulose-Bakterium gemeinsam? Sie sind Materie, die sich auf eine bestimmte Art und Weise selbst organisiert und permanent Energie verbraucht, um ihre Form zu erhalten und sich zu vermehren.

Entwicklung, Selbsterhalt, Fortpflanzung – wir nennen es Leben. Vor dreieinhalb Milliarden Jahren begann es auf der Erde, Zellen entstanden, pflanzten sich fort, taten sich zu mehrzelligen Lebewesen zusammen. Aber das Leben ist nur einmal entstanden. „Omnis cellula ex cellula“, erkannte Rudolf Virchow im Jahr 1855, jede Zelle ist aus einer anderen hervorgegangen. Wie genau unbelebte Materie sich zu belebter organisierte, ist das große Mysterium der Biologie. Wer es versteht, kann nicht nur eines der großen Rätsel der Erdgeschichte lösen – sondern der Evolution eine ganz neue Richtung geben. Forscher könnten künstliche Zellen erschaffen, die Medikamente herstellen, Treibstoff produzieren, man könnte sie zu künstlichen Blut- und Immunzellen ausbauen oder zu fernen Planeten schicken, um dort lebensfreundliche Bedingungen zu schaffen.

Wie aber lassen sich künstliche Zellen herstellen? Welche Grundbausteine sind nötig, welche verzichtbar – und wie sähe ein Produktionsprozess aus? Eine Anleitung in fünf Schritten:



1. Die Hülle – Leben braucht geschützten Raum

Zellen sind chemische Fabriken. Wie echte Fabriken haben sie Wände. Bei Zellen bestehen sie im Wesentlichen aus Fettsäure-Molekülen. Sie bilden eine doppelschichtige Membran, die auf der Oberfläche wasserabweisend und im Inneren fettabweisend ist – was die Membran zu einer wirkungsvollen Barriere macht.



Substanzen können sie nur durch spezielle Kanäle, Transporter und Pumpen passieren.

Um die Membran nachzubauen, hat der niederländische Wissenschaftler Cees Dekker von der Universität Delft einen sogenannten Mikrofluidik-Chip

gebaut. Er besteht aus mikroskopisch kleinen Kanälen. In einem fließt der Alkohol 1-Octanol, in zwei weiteren die Fettsäuren (siehe Grafik). Am Ende vereinen sich die winzigen Kanäle und bilden alkoholgefüllte Fettbläschen, sogenannte Liposomen. Diese lösen sich wie Seifenblasen vom Mikrofluidik-Chip und sind nur 5 bis 20 Mikrometer (20 Millionstel Meter) groß. Damit stimmt die Größenordnung, Zellen messen zwischen einem und 30 Mikrometer. Wenige Minuten nach der Erstellung des Liposoms schnürte sich der Alkohol als Tröpfchen ab, nur das reine, flüssigkeitsgefüllte Liposom blieb übrig. In dieses konnte Dekker beliebige Substanzen hineinschleusen.

2. Der Stoffwechsel – ohne Energie läuft nichts

Aber diese Techniken produzieren nur leere Zellen, ihnen fehlt das Kraftwerk, um den Stoffwechsel zu starten. Am einfachsten wäre es, ihr natürliches Kraftwerk, also die Mitochondrien, einzuschleusen. Dann ließen sich die Zellen recht einfach füttern. Tobias Erb vom Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie in Marburg reicht das allerdings nicht. Er will, dass künstliche Zellen die Photosynthese beherrschen, also Sonnenlicht nutzen, um Kohlendioxid aus der Luft in Biomasse umzuwandeln. Sie wären energieautark, „denn Sonnenlicht ist nachhaltig überall verfügbar“.

Zu Erbs Leidwesen ist die natürliche Photosynthese jedoch nicht sonderlich effizient. „Nehmen Sie zum Beispiel das Enzym Rubisco. Es bindet das CO₂, aber es arbeitet langsam und macht Fehler, bindet manchmal Sauerstoff statt CO₂.“ Der Forscher machte sich deshalb auf die Suche nach einem effizienteren Enzym. Tatsächlich wurde er in einem Bakterium fündig.

Als er es in die Photosynthese-Maschinerie einbaute, zeigte sich jedoch, dass diese Änderung allein nicht ausreichte. „Es ist wie beim Fußball“, sagt Erb. „Zusammengekaufte Top-Spieler müssen nicht zwangsläufig gut zusammenspielen.“ Enzyme können sich gegenseitig hemmen, brauchen unterschiedliche

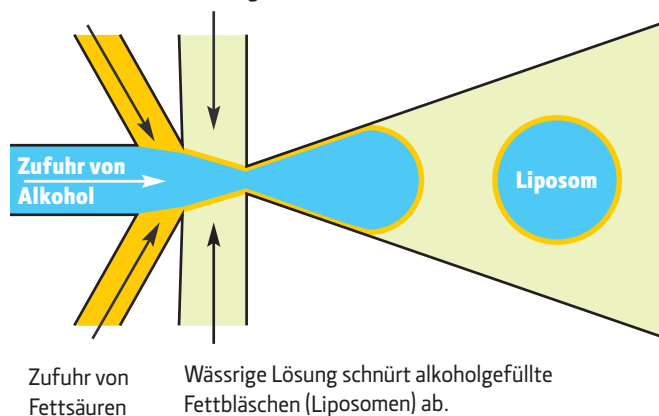
Temperaturen und pH-Werte. Erb designte einen ganz neuen Syntheseweg. Die Einzelteile suchte er sich in einer riesigen Gendatenbank zusammen, er bediente sich im kompletten Repertoire der Evolution. „Am Ende hatten wir 17 Enzyme aus neun unterschiedlichen Arten ausgesucht“, sagt Erb. Auch eines aus der menschlichen Leber war darunter. Drei der Enzyme baute er sogar um, damit sie besser in den neuen Stoffwechselweg passten. Am Ende der Designer-Photosynthese steht nicht Glukose, sondern mit der Apfelsäure, auch Malat genannt, ein anderes energiereiches Molekül.

Nach dem „Intelligent Design“ ging es an den Realitätstest: Erb kippte die 17 Enzyme mit Chlorophyll zusammen, das er aus Spinatzellen gewann, dann beschien er das Reagenzglas mit Tageslicht – und tatsächlich: Nach einigen Versuchen lief die künstliche Photosynthese an. Sie war tatsächlich schneller und effizienter als in einer Pflanze. „Aber nach zweieinhalb Stunden kam die Reaktion zum Erliegen“, sagt Erb. Seine Vermutung: „Das Malat hemmt das Ausgangsenzym.“ Erb sucht nun nach Möglichkeiten, das Malat abzutransportieren. „Man könnte es über ein Transporterprotein in der Membran aus der Zelle schaffen.“ Oder man verwandelt es in eine unlösliche Substanz, die chemisch nicht mehr aktiv ist und die Reaktion nicht stört. Wenn Erb auch das geschafft hat, ist er einen großen Schritt weiter. Am Ende angelangt ist er aber noch nicht. Denn die Umwandlung von Kohlendioxid in Biomasse, die sogenannte Dunkelreaktion, ist nur eine Hälfte der Photosynthese. Die andere findet bei Tag statt, heißt Lichtreaktion – und sie ist die eigentliche Energiegewinnung aus der Sonne. Die Pflanzen überführen die Strahlungsenergie in das Molekül ATP (Adenosintriphosphat), den universellen Energieträger aller lebenden Zellen.

Diesen Prozess in eine synthetische Zelle einzubauen wäre weitaus schwieriger, sagt Arren Bar-Even vom Max-Planck-Institut für molekulare Pflanzenphysiologie in Potsdam. „Die Lichtabsorption mit dem Chlorophyll ist äußerst kompliziert.“ Als einfachere Alternative schlägt Bar-Even Rhodopsin vor, das auch im menschlichen Auge vorkommt. Allerdings ist es weniger effizient als Chlorophyll. Man müsste also auch dieses Pigment neu designen. Bar-Even hält es daher für sinnvoller,

PRODUKTION DER ZELHÜLLE

Ein Mikrofluidik-Chip erzeugt flüssigkeitsgefüllte Bläschen, die von einer Membran umgeben sind.



Anzeige



auf Energieautarkie zu verzichten und die künstlichen Zellen einfach zu füttern.

3. Das Erbgut – Leben braucht ein Betriebssystem

Die künstliche Membran ist gebaut, die Energieversorgung gesichert. Für alle weiteren Funktionen des Lebens, die Produktion von Stoffen und die Fortpflanzung, benötigt die Zelle jedoch eine Anleitung, so wie ein Computer ein Betriebssystem braucht. Dass sich Zellen mit fremdem Erbgut booten lassen, zeigte der prominente Biologe Craig Venter anhand der Bakterienfamilie *Mycoplasma*. Zunächst designte er am Computer ein synthetisches Genom nach dem Vorbild des Bakteriums *Mycoplasma mycoides*. Anschließend verpflanzte er es in eine von Erbgut befreite Bakterienzelle des Typs *Mycoplasma capricolum*. *Mycoplasma capricolum* verwandelte sich daraufhin in *Mycoplasma mycoides* und vermehrte sich. Aber es besaß keine neuen Funktionen. Um diesen Schritt zu schaffen, wollen die Biologen herausfinden, welche Gene verzichtbar sind. Um eine Zelle von Grund auf neu zu programmieren, wäre ihnen – genau wie Linux-Nutzern – ein minimales Erbgutssystem am liebsten, das alle notwendigen Funktionen bereitstellt und auf alles Überflüssige verzichtet.

Schon vor Jahren haben sich Wissenschaftler in der Natur umgesehen, welche Organismen mit möglichst kleinem Erbgut funktionieren. Venters *Mycoplasma*-Bakterien sind genau so ein Vorbild, Krankheitserreger, die trotz

weniger Gene noch die Fähigkeit zur Vervielfältigung besitzen. *Mycoplasma genitalium*, der Auslöser von Harnröhren-Entzündungen, besitzt etwa nur 482 Gene.

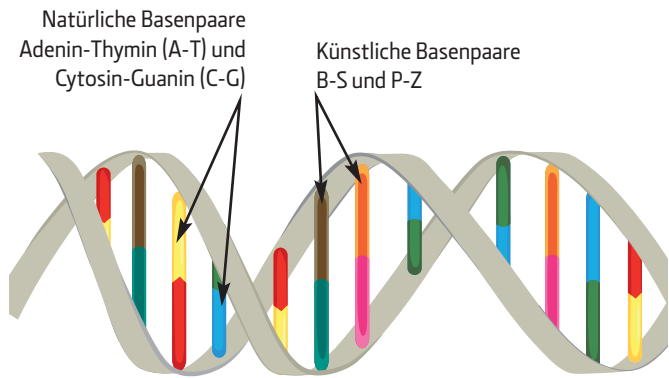
Lässt sich diese Zahl weiter senken? Venter wollte die Antwort finden und verfolgte dazu den Top-Down-Ansatz:

Nacheinander schaltete er jedes Gen von *Mycoplasma genitalium* aus und prüfte, ob das

Bakterium weiterhin lebensfähig war. Auf diese Weise identifizierte Venter 382 notwendige Gene. Ihm gelang es jedoch nicht, damit eine lebensfähige Zelle zu erzeugen. Wahrscheinlich hatte Venter nicht bedacht, wie dynamisch selbst ein solch kleines Genom ist, vermuten Maxwell Coyle, Jennifer Hu und Zev Gartner. Ob ein Gen essenziell sei, hänge von der Präsenz anderer Gene und von ihren Wechselwirkungen miteinander ab, schrieben die Forscher von der University of California San Francisco im Fachjournal „ACS Central Science“. „Das Löschen eines Gens in einem Genpaar mag keinen negativen Effekt haben, aber beide wegzukürzen kann es sehr wohl.“

Venters synthetisches Genom, das in der aktuellen Version den Namen JCVI-syn3A trägt, umfasst nun 493 Gene. Nur rund

DNA 2.0



Vier zusätzliche Basen lagern sich wie die natürlichen Pendanten zu festen Paaren zusammen und fügen sich in die Helix-Struktur der DNA ein.

ein Prozent der Gene ist fürs Zellwachstum zuständig, mit 46,9 Prozent fast die Hälfte dagegen für die Organisation des Erbguts, also für Wartung, Faltung, Ablesung und Übersetzung der DNA. Rund ein Drittel ist für den Energiestoffwechsel verantwortlich. Etwa ein Fünftel der Gene hat noch unbekannte Funktionen, „aber es sind eigentlich noch mehr“, sagt Anke Becker von der Philipps-Universität Marburg. „Selbst wenn man weiß, welches Enzym aus einem Gen entsteht, kennt man noch lange nicht seine biologische Funktion“, so die geschäftsführende Direktorin des Zentrums für Synthetische Mikrobiologie. Sie schätzt, dass man etwa die Hälfte des Venter-Erbguts noch nicht verstanden hat. „Von etwa 200 Genen weiß man, was sie tun und wofür man sie braucht.“

Weitere Forschung wird diese Wissenslücke schließen. Eine Frage bleibt: „Es ist schwierig, überhaupt das Minimalgenom zu definieren. Es hängt davon ab, was die Zelle können soll und in welcher Umgebung sie lebt“, sagt Becker. Die *Mycoplasma*-Bakterien seien Parasiten und abhängig von der Nährstoffzufuhr ihres Wirtes. „Es gibt in der Natur Einzeller, die ähnlich symbiontisch leben und mit nur 200 Genen auskommen.“ Für die synthetische Biologie ist das trotzdem eine gute Nachricht: Schließlich lassen sich bei einer wirtschaftlichen Nutzung die Umweltbedingungen so zuschneiden, dass die Bakterien gewissermaßen in einer Symbiose leben. Die genetische Komplexität würde sinken. Becker jedenfalls geht davon aus, dass eine minimale künstliche Zelle wahrscheinlich nur 200 Gene haben wird – auch wenn es bis dahin noch ein langer Weg ist. „Die Apparatur einer Zelle und ihr Erbgut sind immer aufeinander abgestimmt“, sagt sie. „Es ist ein großes Problem, ein synthetisches Genom in einem fremden System zum Laufen zu bringen.“

Kate Adamala von der University of Minnesota weiß das genau: „Mehrere haben das schon versucht, bis jetzt ist jeder gescheitert.“ Probieren will sie es dennoch. Zusammen mit John Glass vom J. Craig Venter Institute möchte sie Venters synthetisches Genom in Liposomen schleusen und die Zellmaschinerie starten. Die Forscher gehen schrittweise vor. „Wir werden mit einigen Dutzend Genen des Venter'schen Minimalgenoms beginnen, denjenigen, die wichtig sind für den Stoffwechsel. Das

Anzeige

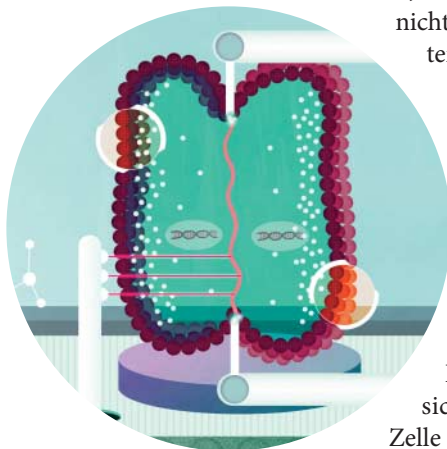


ist der erste Schritt, den Stoffwechsel in Gang zu kriegen“, sagt Adamala. Dafür muss sie dem Liposom auch bakterielle Ribosomen mitgeben, also diejenigen Zellorganellen, die anhand der Geninformation die Enzyme, Botenstoffe und andere wichtige Proteine zusammenbauen. Sollte es tatsächlich gelingen, die erste Stufe der Lebensmaschine zu zünden, will Adamala weitere Gene einbringen.

So ließen sich die Bausteine der Natur komplett neu arrangieren. Noch immer bestünde die Zelle aus dem, was die Natur bietet. Eine künstliche Variante könnte jedoch auch Erbmaterial besitzen, das die Evolution nie hervorgebracht hat. Tatsächlich arbeiten auch daran erste Wissenschaftler. Ein Team um Steven Benner von der Foundation for Applied Molecular Evolution in Florida etwa will gänzlich neue Gene für synthetische Genome schaffen. Dafür haben die Forscher im Labor vier neue Basen entworfen, die Zahl der DNA-Bausteine also von vier auf acht verdoppelt. Die Struktur der vier zusätzlichen Basen B, S, P und Z ähnelt dem Aufbau der existierenden Moleküle. Zudem passen sie genau wie A und T (Adenosin und Thymin) sowie C und G (Cytosin und Guanin) jeweils paarweise zusammen: B mit S und P mit Z. Es gelang ihnen sogar, die neuen Basen in den Stoffwechsel zu integrieren. Wie die Forscher im Februar im Fachjournal „Science“ schrieben, fügen sie sich in die Doppelhelix-Struktur ein und können abgelesen werden. Die Forscher erwarten, dass der erweiterte Erbgutstrang evolvieren und neue Eigenschaften hervorbringen kann.

4. Die Teilung – aus eins mach zwei

Sollte der Bau der künstlichen Zelle gelingen, wird sie eine entscheidende Disziplin des Lebens beherrschen müssen: die Fortpflanzung, in der einfachsten Variante ist es eine Teilung. Venters Minimalerbgut aus 382 Genen ließ die Zelle zwar überleben, aber sie vermehrte sich nicht. Selbst mit der erweiterten 493-Gen-Variante gelang dies nicht. Warum, war lange unklar. Nun ist Anke Becker der Antwort auf die Frage, was für die Teilung nötig ist, einen großen Schritt näher gekommen. Ein entscheidender Schritt des Prozesses ist, dass die sich teilende künstliche Zelle ihr Erbgut vervielfältigt und auf die Tochterzellen verteilt.



„Wir haben mit Bakterien-Genomen viel herumprobiert und verändert“, sagt sie. Im Erbgut gebe es etwa spezielle Anheftungsstellen. Dort andockende Proteine ziehen die Erbgutkopien in die entstehenden Tochterzellen. Mittlerweile gelingt es Becker, Bakterien-DNA so zu verändern, dass es stabil an die Tochterzellen vererbt wird. Noch allerdings fehlt ein zweiter wichtiger Schritt: Die Zellen müssen sich in der Mitte einschnü-

ren, damit ein neuer Organismus abknospen kann. Das ist die Domäne von Petra Schwille. Die Biologin vom Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried untersucht Stoffwechselprozesse, die sich in einer teilenden Zelle abspielen. Sie war fasziniert von den Protein-Wellenbewegungen, die sie im Inneren der Membranen beobachtete. „Es war wie eine La Ola in einem Fußballstadion“, sagt Schwille. Diese Bewegung geht auf sogenannte Min-Proteine zurück. Sie oszillieren in Bakterienzellen zwischen den Polen hin und her. „Dieser Vorgang läuft selbstorganisiert ab, wenn genügend vom Energielieferanten ATP vorhanden ist“, sagt Schwille. Hat das Bakterium eine kritische Länge erreicht, entsteht in seiner Mitte ein Ort, wo die Min-Konzentration am geringsten ist. Dort bildet sich der Teilungsring, der den Einzeller in zwei symmetrische Tochterzellen schnürt. Schwille ist es gelungen, in Liposomen die Oszillationen nachzubilden. Nun arbeitet sie daran, in das künstliche System auch noch den Ring zu integrieren. „In spätestens fünf Jahren wollen wir ein teilungsfähiges System haben.“

5. Die Evolution – die Natur ist der beste Bastler

Sollte das mit dem Minimalgenom bestückte Liposom sich tatsächlich teilen können und sein vervielfältigtes Erbgut auf Tochter-Liposomen verteilen, wäre die erste künstliche Zelle geschaffen. Aber was geschieht dann? „Es ist zu erwarten, dass die synthetischen Zellen eine Evolution durchlaufen werden“, sagt Joachim Boldt, Bioethiker und -philosoph an der Universität Freiburg. Das ist auch wichtig, sagt Tobias Erb. Synthetische Biologen haben die Chance, neue Wege zu beschreiten, denn „die Natur ist konservativ, einmal eingeschlagene Pfade verlässt sie nicht mehr, was dazu führt, dass lebende Systeme Schwächen haben“. Dennoch sollen künstliche Zellen sich einmal selbst verbessern. „Wir brauchen selbstoptimierende Systeme“, sagt Erb. „Wir können uns gute Lösungen am Reißbrett überlegen, aber je nach Umgebung und Einsatzziel wird die Evolution immer Verbesserungen finden – darauf setzen wir.“

Ob sie dann zu ähnlichen Lösungen kommen werden wie die natürliche Evolution, bleibt abzuwarten. Dass es wahrscheinlich ist, dafür spricht das Phänomen der Konvergenz, also der Ähnlichkeit von Organen und Körperteilen, die verschiedene Arten unabhängig voneinander hervorgebracht haben. Ein Beispiel sind die Flossen von Walen und Fischen.

Künstliche Zellen, die weitaus simpler funktionieren, könnten eine schnellere Evolution durchlaufen. Werden synthetische Zellen sich zusammenschließen? Sinnesorgane ausbilden? Gar ein Bewusstsein? „Wenn man die Evolution sehr lange laufen ließe, wahrscheinlich schon“, sagt Boldt. Wird der Mensch zum Schöpfer? Boldt sieht es nicht so. „Wir stellen im Labor nur die Bedingungen her, dass sich das in der unbelebten Materie innewohnende Bestreben, sich zu organisieren, entfalten kann. Was dieses Bestreben jedoch sei, gibt Boldt zu, „das haben wir noch nicht verstanden“. Dennoch steckt in den Versuchen ein tiefer philosophischer Widerspruch. Forscher nehmen an, dass das Leben vor 3,5 Milliarden Jahren ohne schöpferischen Akt entstand. Was aber ist die Erzeugung einer künstlichen Zelle anderes als genau das? ❖