



## SYNTHETISCHE BIOLOGIE DIE KONSTRUKTION DES LEBENS

# DNA und Genome herstellen

**Das genetische Programm spielt in Zellen und Organismen die zentrale Rolle als Bau- und Betriebsanleitung. Für Forscher in der Synthetischen Biologie sind Erbmoleküle – insbesondere DNA – daher das bedeutendste Arbeitsmaterial.**



Die DNA enthält die Baupläne für Proteine, die in Zellen vielfältige Funktionen übernehmen. Um diesen genetischen Code relativ einfach verändern zu können, arbeiten Wissenschaftler in der Synthetischen Biologie mit künstlich hergestellter DNA.

© istockphoto

Die DNA ist die Schlüsselkomponente eines biologischen Systems. In der DNA ist chemisch der universelle genetische Code niedergelegt. Die Erbinformation – eine Abfolge von Nukleotidbausteinen – bildet den Bauplan für Eiweißmoleküle, die wiederum in der Zelle alle möglichen biologischen Funktionen übernehmen. In der DNA sind auch Steuer- und Kontrollelemente abgespeichert. Aus Sicht der Bioingenieure ist die Erbinformation daher eine Art Betriebsanleitung, mit der sich die Aktivität von Genen und Proteinen gezielt beeinflussen lässt. Die komplette Erbinformation eines Organismus – das Genom – vergleichen manche Forscher aus dem Feld der Synthetischen Biologie gerne mit einem Programmcode, einer Software, die Instruktionen für die Zelle – also den biologischen Computer – bereitstellt. Diesem Denkmuster folgend wollen die Forscher die Zellmaschinerie dazu bringen, neue Software-Versionen zu interpretieren und auszuführen (zu Zellen programmieren).

## Gentechnik liefert wichtige Basis

Ein wesentliches Arbeitsfeld der Synthetischen Biologie besteht demnach darin, das genetische Programm der Zelle zu verstehen, es nachzubauen und seine Bausteine neu zu kombinieren. Die rasante Entwicklung der **Gentechnik** liefert hierfür das wichtigste Set an Werkzeugen und Instrumenten. So gibt es bereits seit Anfang der 1970er-Jahre molekularbiologische Techniken, um

das Erbgut von Zellen herzustellen, zu verändern, neu zusammensetzen und mit neuen Funktionen auszustatten. Ein wichtiger Treiber ist die Weiterentwicklung der **DNA-Sequenzierung**. Seit der ersten Genomsequenz, die der britische Biochemiker und zweifache Nobelpreisträger Frederick Sanger im Jahr 1977 auf Basis seiner Kettenabbruchmethode vorgestellt hat, ist die Technik enorm vorangeschritten: Heutzutage machen es Hochdurchsatz-Technologien möglich, DNA-Sequenzen äußerst schnell und günstig zu entziffern. Selbst die Sequenzierung eines humanen Genoms ist inzwischen in wenigen Tagen zu bewerkstelligen. Das Lesen von Erbinformation ist damit Routine in der Forschung geworden, und auch für Fortschritte in der Synthetischen Biologie unerlässlich.

## DNA aus der Fabrik

Forscher in der Synthetischen Biologie wollen aber nicht nur in der Erbinformation lesen, sondern sie wollen sie auch umschreiben. Bei der maßgeschneiderten Fertigung von Erbmaterial hat es bedeutende Fortschritte gegeben. Das gilt besonders für die **DNA-Synthese**: Dank moderner Verfahren lassen sich DNA-Stränge heute chemisch im Labor von Syntheseautomaten erzeugen. Dazu übermittelt man digital eine Datei mit der gewünschten DNA-Sequenz an eine Synthesemaschine, diese fügt die Bausteine entsprechend Stück für Stück aneinander. Heute ist die Fertigung von DNA-Strängen in der Länge von mehreren tausend Einzelbausteinen (Kilobasenpaare) problemlos möglich. Biotechnologie-Unternehmen bieten maßgefertigte DNA als Dienstleistung an. Daraus ergeben sich für Bioingenieure neue Möglichkeiten, die zudem die Arbeit im Labor enorm beschleunigen: verschiedene Gene und Steuerelemente lassen sich so vergleichsweise einfach kombinieren und am Stück fertigen, um sie anschließend en bloc in Zellen einzuschleusen.

## Genome im Labor nachbauen

Um ein komplettes Genom eines Organismus künstlich zu fertigen, sind hingegen noch weitere Zwischenschritte nötig. Denn die hergestellten DNA-Abschnitte müssen noch mithilfe von enzymatischen Verfahren im Reagenzglas zusammengefügt werden. Bei der chemischen **De-novo-Genomsynthese** hat es bereits eine Reihe technischer Meilensteine gegeben. Eine Strategie mancher Forscher ist es, Genome möglichst exakt nachzubauen. Eine Pionierleistung gelang dem Team von Eckard Wimmer an der Stony Brook University bei New York (USA): es synthetisierte 2002 das Genom des Poliovirus im Labor. Sechs Jahre später sorgte ein anderes US-Team um Craig Venter und Hamilton Smith für Schlagzeilen: Die Forscher vom J. Craig Venter Institute hatten das komplette Erbgut des Bakteriums *Mycoplasma genitalium* im Labor aus chemischen Bausteinen hergestellt (Gibson; *Science* 2008). Noch weiter ging das Team bei der Konstruktion des Bakteriums *Mycoplasma mycoides*. Es war insgesamt mehr als eine Million Basenpaare groß, bislang Rekord. Die Biotechnologen hatten das ringförmige Genom nahezu fehlerfrei zusammengesetzt und am Stück in eine speziell vorbereitete Bakterienzelle eingefügt. Dort war das transplantierte Erbmaterial funktionstüchtig – die Zellen begannen, sich teilen (Gibson; *Science* 2010).

Ein deutlich größeres und komplexeres Genom als die Bakterien besitzt die Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae*. Jef Boeke von der Johns Hopkins University in Baltimore (USA) gelang es, eines von 16 Chromosomen künstlich zu synthetisieren. Es handelt sich dabei um eine komprimierte Version des Chromosoms Nummer drei: Denn bei der Synthese hatten die Forscher nur DNA-Abschnitte verwendet, deren Funktion bekannt ist. Trotzdem war das **Designer-Chromosom** intakt: Es konnte sein natürliches Vorbild in lebenden Hefezellen ersetzen (Annaluru; *Science* 2014). Ein internationales Forscherkonsortium ist derzeit dabei, auch die anderen 15 Chromosomen der Hefe künstlich nachzubauen. Die Schaffung von Zellen mit solchen Minimalgenomen ist ein wichtiger Forschungsansatz in der Synthetischen Biologie (zu **Zellen mit Minimalgenom**).

## Neue Werkzeuge für Genom-Ingenieure

Zu den Fortschritten in der Fertigung von Erbmaterial gesellen sich neue Werkzeuge: Mit den sogenannten **Designer-Nukleasen** ist zum Beispiel eine neue Generation molekularer Präzisionsinstrumente entwickelt worden, die nun recht einfach und gezielt Veränderungen von Genomen in lebenden Zellen ermöglichen. Designer-Nukleasen sind Genschere, die sich auf einen bestimmten Zielort im Genom programmieren lassen. An definierten Stellen im Genom setzen die Genschere ihre Schnitte. Sie erzeugen Doppelstrangbrüche und setzen so die Auto-Reparaturmechanismen der Zelle in Gang. Auf diese Weise lassen sich an vielen Stellen gleichzeitig Mutationen in das Erbgut einfügen, Abschnitte herausschneiden oder DNA-Fragmente einbauen. Molekularbiologen sprechen hierbei vom **Genome Editing**. Besonders ein Designer-Nuklease-System namens CRISPR-Cas9 hat wegen seiner einfachen Handhabung rasant Einzug in die Labore der Biotechnologen gehalten.

Ein gerne auch als „Evolutionmaschine“ bezeichnetes Verfahren hat wiederum ein Team um George Church von der Harvard University in Boston (USA) entwickelt. Bei dem sogenannten **MAGE** (*Multiplex-automated Genome Engineering*) werden in das Genom einer Bakterienzelle dutzende Genom-Veränderungen gleichzeitig eingeführt. Dazu werden einzelsträngige DNA-Schnipsel, die die gewünschte Veränderung tragen, in die Mikroben eingeschleust. Das lässt sich millionenfach wiederholen, bis einige Mikroben alle Mutationen tatsächlich in ihr Erbgut eingebaut haben. Die Evolution der Bakterien lässt sich mit MAGE im Labor somit erheblich beschleunigen (Carr; *Nature* 2009).

© 2003-2022, Max-Planck-Gesellschaft