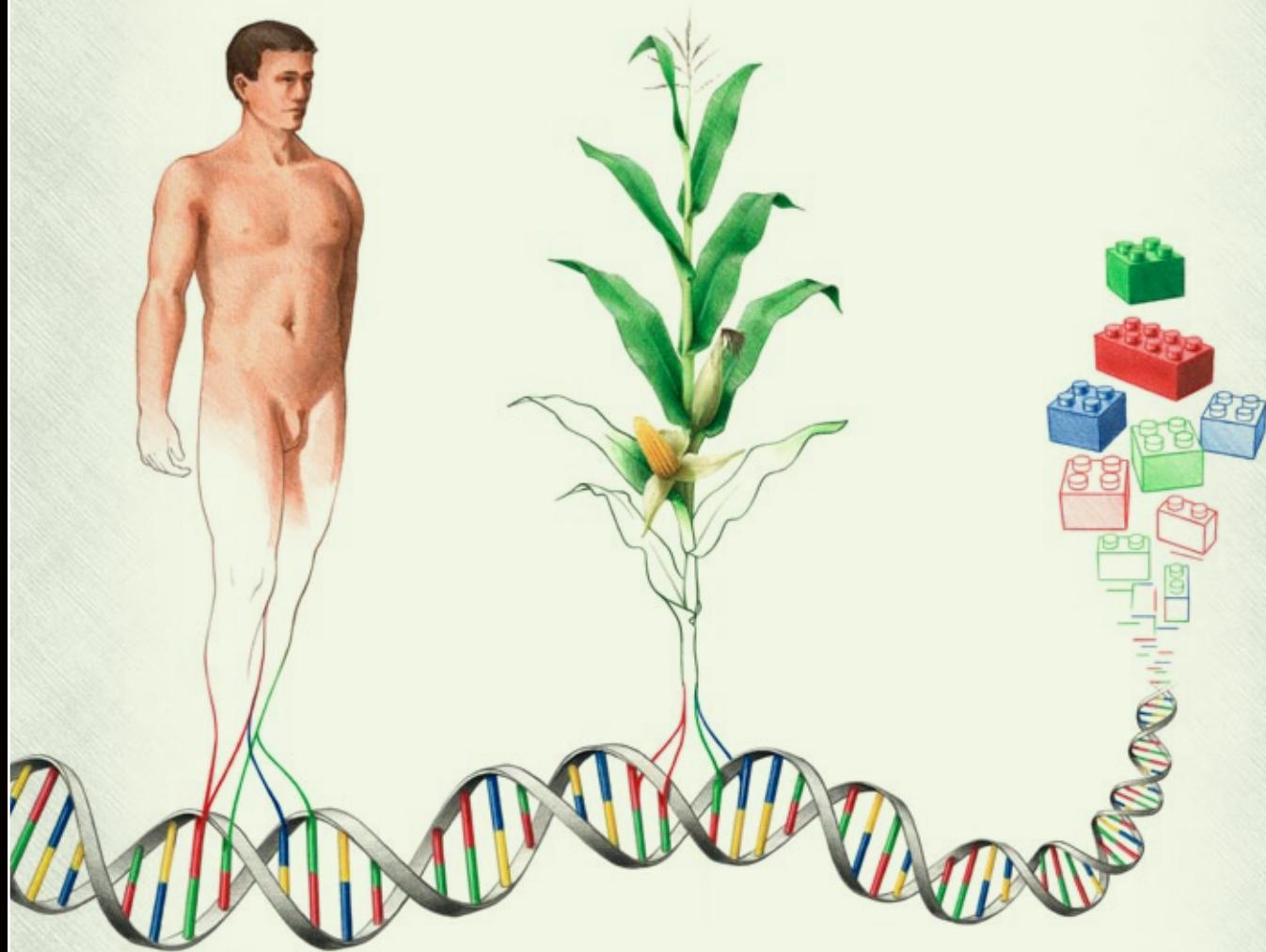


Spektrum EXTRA

DER WISSENSCHAFT

Spektrum
DER WISSENSCHAFT

Biotechnologie im Umbruch



- Stammzellen und Krebs
- Pro und kontra Pflanzengentechnik
- Synthetische Biologie



INTERVIEW

4 Wurzel des Übels

Lange glaubten Mediziner, alle Zellen eines Tumors seien mehr oder weniger gleichgeartet. Doch es mehren sich die Anzeichen dafür, dass sie eine Art Hierarchie bilden. An ihrer Spitze steht eine entartete Stammzelle, die immer wieder von Neuem Krebsgewebe hervorbringt. Andreas Trumpp vom Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg erläutert das Konzept der Krebsstammzelle – und was es für die künftige Behandlung von Tumoren bedeutet.

**10 Pflanzen nach Maß**

Christian Jung, Caroline Möhring

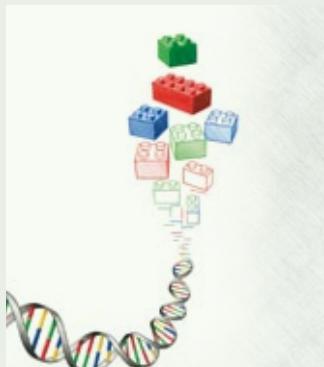
Seit rund 30 Jahren nutzen Forscher die Biotechnologie zum Züchten von Nutzpflanzen – durchaus mit Erfolg. So lassen sich heute Pflanzen schnell aus einzelnen Zellen hochziehen. Und das zunehmende genetische Wissen erleichtert es, gezielt auf erwünschte Merkmale hin zu züchten. Die großen Hoffnungen, die viele Experten auf den direkten Gentransfer setzten, haben sich dagegen bislang kaum erfüllt. Denn solche Eingriffe in das Erbgut der Pflanzen erwiesen sich als unerwartet schwierig.



INTERVIEW

18 »Die Technologie wurde viel zu schnell von der Industrie angewendet«

Gerade in Deutschland stehen viele Menschen gentechnisch veränderten Nutzpflanzen sehr kritisch gegenüber. Zu Recht, meint Angelika Hilbeck von der ETH Zürich. Die Agrarökologin hält mit ihrer Kritik an Herstellerfirmen nicht zurück: Die industrielle Pflanzengentechnik sei aus Profitgier völlig falsch angegangen worden.

**22 Organismen aus dem Baukasten**

Sven Panke

Die synthetische Biologie sieht sich als logischer Nachfahre der bisherigen Biotechnologie. Ihr großes Ziel: Zellen plamäßig zu konstruieren. Doch der Weg dahin ist weit. Helfen sollen bewährte Prinzipien aus den Ingenieurwissenschaften. Auf diese Weise konnten Forscher bereits komplett Stoffwechselwege zusammenbauen, um wichtige Substanzen herzustellen. Aber auch biologische Schaltkreise werden aktuell entwickelt.



Hartwig Hanser
Redaktionsleiter
hanser@spektrum.com

Der lange Weg zur synthetischen Biologie

Mitte der 1980er Jahre lief im ZDF eine Serie über Biotechnologie, die sich etwas hochtrabend »Studienprogramm« nannte. Zu der Zeit stand ich kurz vor dem Abitur, und die Wahl des Studienfachs rückte näher. Vielleicht hat die Sendereihe, die ich mit großem Interesse verfolgte, ja mit dazu beigetragen, dass ich mich für das Studium der Biochemie entschied.

Seit jener Zeit hat die Biotechnologie enorme Fortschritte gemacht. Vor allem kam mit der Gentechnik ein neuer Zweig hinzu, der heute das Feld zu weiten Teilen dominiert, aber auch viel Kritik in der Öffentlichkeit hervorruft. Dabei ist Biotechnologie keine Erfindung unserer Zeit. Ihre Anfänge liegen einige tausend Jahre zurück: Schon der Einsatz von Hefe beim Bierbrauen und Brotbacken war nichts anderes als eine biotechnische Methode – wenn auch die Menschen damals noch nicht verstanden, was dabei passiert.

Das hat sich grundlegend geändert. Nicht nur haben Forscher viel über die biologischen Mechanismen herausgefunden – die Entwicklung der letzten 20 Jahre war atemberaubend. Doch erst jetzt nähert sich die Biotechnologie dem Ziel, eine zuverlässige biologische Ingenieurwissenschaft zu werden.

Genau diese Idee steckt nämlich hinter der »synthetischen Biologie«, die Organismen mit präzise vorgegebenen Funktionen maßzuschneidern versucht (siehe S. 22). Doch

der Weg dahin ist weit, da sich biologische Systeme als äußerst komplex erweisen. Dies müssen auch die Pflanzenzüchter erfahren, die mittels Gentransfer Nutzpflanzen neue Eigenschaften verleihen wollen (S. 10). Wirklich gelungen ist das bisher nur in wenigen Fällen – und die finden sich zudem im Brennpunkt scharfer öffentlicher Kritik (S. 18).

Mediziner greifen ebenfalls zunehmend auf biotechnische Verfahren zurück, um Krankheiten zu erforschen und neue Therapien zu entwickeln. Besonders aktiv ist derzeit die Stammzellforschung, von der man sich Heilung chronischer Erkrankungen, ja sogar die Züchtung von Ersatzorganen verspricht. Nun kristallisiert sich heraus, dass Stammzellen womöglich auch bei Krebs eine entscheidende – und fatale – Rolle spielen (S. 4).

Dieses **SPEKTRUM EXTRA** entstand in enger Kooperation mit der VolkswagenStiftung, an deren Forum »Mensch Natur Technik« (siehe Kasten unten sowie unter www.spektrum.de/mnt) die Autoren und Interviewpartner mitwirken.

Herzlich Ihr

Hartwig Hanser

Spektrum
DER WISSENSCHAFT

Forum MENSCH NATUR TECHNIK 2013

VolkswagenStiftung

Die Zellen-Zauberer:
Was verbirgt sich hinter der Stammzellforschung?
7.2.2013, 19.00 Uhr, Schloss Herrenhausen,
Hannover
Mit Prof. Dr. Axel Haverich, Prof. Dr. Michael Brand,
Prof. Dr. Andreas Trumpp und Prof. Dr. Norbert Paul
Moderation: Prof. Dr. Carsten Könneker

Farbe der Hoffnung?
Grüne Gentechnik und ihre Versprechen
11.4.2013, 19.00 Uhr, Schloss Herrenhausen,
Hannover
Mit Prof. Dr. Christian Jung, Dr. Angelika Hilbeck,
Prof. Dr. Stefan Vidal und Prof. Dr. Michael Schmitz
Moderation: Dr. Daniel Lingenhöhl

Evolution reloaded:
Von den Möglichkeiten der künstlichen Biologie
30.5.2013, 19.00 Uhr, Schloss Herrenhausen,
Hannover
Mit Prof. Dr. Sven Panke, Prof. Dr. Nediljko Budisa,
Dr. Jakob Schweizer und Prof. Dr. Horst Bredekamp
Moderation: Dr. Joachim Schüring

Wurzel des Übels

Lange glaubten Mediziner, Tumoren bestünden aus mehr oder minder gleichrangigen Zellen. Doch immer mehr Belege deuten auf einen hierarchischen Aufbau hin. An der Spitze steht dabei eine entartete Stammzelle, die das Tumorgewebe hervorbringt und immer wieder erneuert. Was wissen Forscher heute über Krebsstammzellen? Ein Gespräch mit **Andreas Trumpp** vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg.



BEIDE FOTOS DES ARTIKELS: SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT / PHILIPP RÖTHE

PROFESSOR DR. ANDREAS TRUMPP leitet die Abteilung »Stammzellen und Krebs« im Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg. Zudem ist er Geschäftsführer des Heidelberger Instituts für Stammzell-Technologie und Experimentelle Medizin (HI-STEM).

Medikamente oder Strahlen können eine Krebserkrankung in vielen Fällen wirksam zurückdrängen. Oft schlägt sie aber später erneut zu. Woran könnte das liegen?

ANDREAS TRUMPP: Es mehren sich die Hinweise darauf, dass so genannte Krebsstammzellen den Tumor zurückkehren lassen.

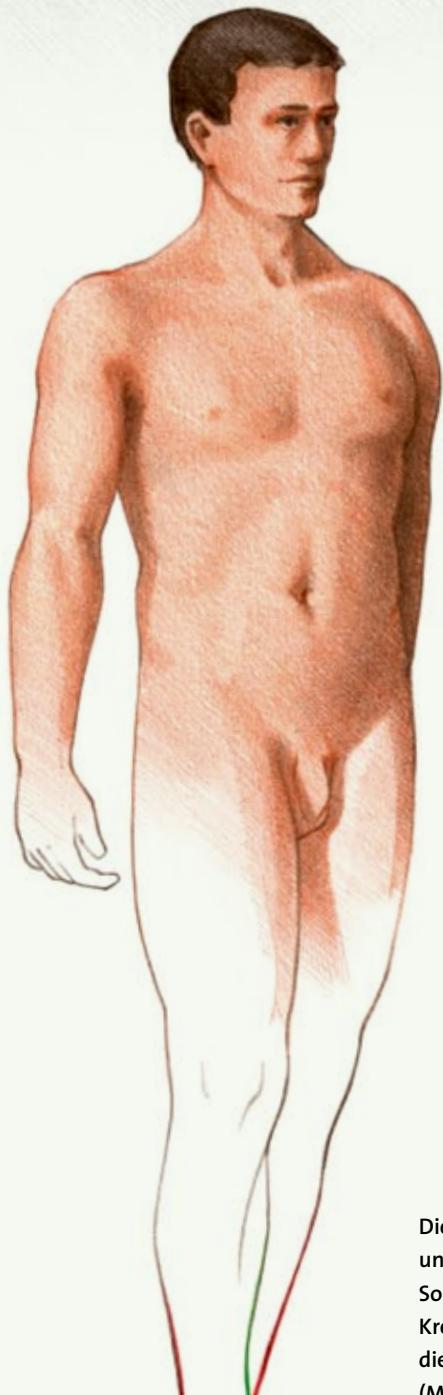
Was muss man sich darunter vorstellen?

TRUMPP: Um das zu erklären, muss ich ein wenig ausholen. Wir alle haben in unserem Körper eine ganze Reihe verschiedener Stammzellen. Die adulten Stammzellen des erwachsenen Organismus sind lebenslang dafür zuständig, Gewebe und Organe zu erhalten. Sie bringen jeweils die Zellen des Gewebes oder Organs hervor, dem sie angehören. So produzieren Blutstammzellen mehr als ein Dutzend Zelltypen des Bluts, und aus epithelialen Stammzellen gehen alle Zelltypen der Haut hervor. Eine Haut- oder Blutstammzelle kann aber natürlicherweise keine Nervenzellen generieren. Denn adulte Stammzellen lassen immer nur ganz bestimmte reife Zelltypen entstehen – im Gegensatz zu embryonalen Stammzellen, die alle Zelltypen des Körpers erzeugen können. Für beide Stammzellsysteme gilt jedoch, dass sie hierarchisch aufgebaut sind.

Was heißt das genau?

TRUMPP: Es gibt stets eine Stammzelle an der Spitze der Rangordnung. Sie ist fähig, sich selbst zu erneuern. Wenn sie sich teilt, entstehen zwei Tochterzellen; eine davon bleibt Stammzelle, die andere entwickelt sich weiter. Vom Blut bildenden System, dem bislang am besten untersuchten Stammzellsystem, weiß man, dass sich aus nur wenigen Stammzellen diverse Vorläuferzellen entwickeln, deren Abkömmlinge wiederum zu den verschiedenen Blutzelltypen ausreifen, etwa den weißen und roten Blutkörperchen. Auf diese Weise bringen die Stammzellen Milliarden von Töchtern hervor, obwohl sie selbst nur wenige Exemplare umfassen und entsprechend schwer auffindbar sind. Bei der Maus etwa kontrollieren nur etwa 1000 Blutstammzellen das gesamte System. Sie sitzen wie beim Menschen tief verborgen im Knochenmark, sind unter normalen Umständen wenig aktiv und teilen sich selten. Wenn aber frisches Blut gebraucht wird, beispielsweise nach einer Verletzung, können sie in kurzer Zeit die Produktion von Abermillionen neuen Blutzellen einleiten und kontrollieren.

Und was sind Krebsstammzellen?



Die Gesundheit des Menschen hängt unter anderem von seinem Genom ab. So können Veränderungen im Erbgut Krebsstammzellen entstehen lassen, die Tumoren und Tochtergeschwülste (Metastasen) hervorbringen.



TRUMPP: Unserer Meinung nach sind Tumoren nach einem ähnlichen Prinzip aufgebaut wie gesunde Körpergewebe – ein hierarchisch organisiertes System mit einer Zelle an der Spitze, die Stammzelleigenschaften besitzt.

Das unterscheidet sich deutlich von der bisherigen Lehrmeinung.

TRUMPP: Richtig, bislang dachte man, ein Tumor sei eine Ansammlung mehr oder minder gleichrangiger Zellen. Das neue Konzept postuliert hingegen, dass aus wenigen Zellen mit Stammzelleigenschaften die Hauptmasse der Geschwulst hervorgeht.

Welche Konsequenzen ergeben sich daraus für die Behandlung?

TRUMPP: Dass man die Krebsstammzellen treffen muss, um Krebs zu heilen.

Wie entstehen diese Zellen eigentlich?

TRUMPP: Da gibt es verschiedene Möglichkeiten. Es könnte sein, dass das Erbgut von adulten Stammzellen mutiert. Sammeln sich die Veränderungen im Genom an, beginnt die Zelle irgendwann zu entarten und sich häufig und unkontrolliert zu teilen. Eine Stammzelle gibt ihre Mutationen an sämtliche Abkömmlinge weiter – eine Art Verstärkerkaskade.

Was für Möglichkeiten gibt es noch?

TRUMPP: Erste genetische Veränderungen können sich auch schon im Fötus oder sogar in den embryonalen Stammzellen ereignen. Die Körperzellen, die aus ihnen hervorgehen, sind dann verletzlicher und werden im Lauf des Lebens womöglich schneller entarten. Vorstellbar ist auch, dass eine ausdifferenzierte Körperzelle Mutationen erfährt, die ihr erneut Stammzelleigenschaften verleihen. Man sagt dann, sie wird partiell reprogrammiert.

Welcher dieser Varianten messen Sie die größte Bedeutung bei?

TRUMPP: Unserer Meinung nach spielen zwei Prozesse zusammen, wenn aus einer normalen Stammzelle eine Krebsstammzelle entsteht, nämlich erste Mutationen in der Stammzelle und ihre partielle Reprogrammierung. Das Ergebnis ist ein Tumor, eine unglaublich komplexe Struktur, die wie ein Stammbaum organisiert ist. Das Gros der entarteten Zellen lässt sich mit Medikamenten und Strahlen zurückdrängen. Die Zelle an der Spitze der Hierarchie aber – die Krebsstammzelle – erweist sich oft als sehr resistent und produziert früher oder später erneut bösartige Abkömmlinge.

Gibt es ein Beispiel aus der Medizin, das diese These stützt?

TRUMPP: Nehmen wir die chronische myeloische Leukämie, eine Blutkrebsart. Man ist sich heute ziemlich sicher, dass die erste Mutation, die so genannte BCR-ABL-Translokation, in einer einzigen Blutzellen bildenden Stammzelle im Knochenmark geschieht. Diese gibt die Mutation an ihre Abkömmlinge, die Vorläuferzellen, weiter. Eine von denen erwirbt irgendwann eine weitere genetische Veränderung, hat jetzt also zwei davon, und gibt sie an ihre Tochterzellen weiter. Von diesen mutiert später erneut eine, die somit drei Mutationen trägt

und so weiter. Bis lebensgefährliche Leukämiestammzellen entstehen, haben sie außer der ursprünglichen BCR-ABL-Translokation noch mindestens ein halbes Dutzend weitere Genveränderungen eingefangen. Bei soliden Tumoren findet man typischerweise mehr als 50 solcher Mutationen.

Was lässt sich daraus für die Therapie ableiten?

TRUMPP: Infolge der BCR-ABL-Translokation entsteht ein neues Eiweiß, eine so genannte Tyrosinkinase, die in normalen Zellen nicht existiert. Sie ist ständig aktiv und treibt die Zellen dazu an, sich wieder und wieder zu teilen. Seit rund zehn Jahren gibt es den Arzneistoff Imatinib, der zielgerichtet die BCR-ABL-Tyrosinkinase blockiert. Mit ihm und seinen Nachfolgepräparaten konnte die Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie entscheidend verbessert werden. Die Zahl der Patienten, die fünf Jahre nach der Diagnose noch leben, liegt heute bei weit über 90 Prozent, und das bei sehr gemäßigten Nebenwirkungen. Leider jedoch greift Imatinib die Leukämiestammzellen nicht wirksam an. Wenn man das Präparat absetzt, kommt der Tumor in wenigen Wochen zurück. Man muss den Arzneistoff also lebenslang einnehmen, um die Nachkommen der Krebsstammzellen immer wieder zurückzudrängen.

Es ist doch sicher kompliziert, Krebsstammzellen zu isolieren, um sie im Labor zu untersuchen.

TRUMPP: Das ist in der Tat schwierig, denn sie zeichnen sich nicht durch einheitliche Marker aus. Damit meinen wir Oberflächenmerkmale, die sie wie Flaggen kennzeichnen würden. Das Oberflächenprotein CD133 war einer der ersten heiß diskutierten Marker für Krebsstammzellen, später kamen weitere hinzu. Aber bis heute gibt es kein bekanntes Merkmal, anhand dessen man eine Krebsstammzelle verlässlich identifizieren kann. Einige Marker geben zwar Hinweise in diese Richtung, aber trauen kann man ihnen nur, wenn man sie an einen funktionalen Test koppelt.

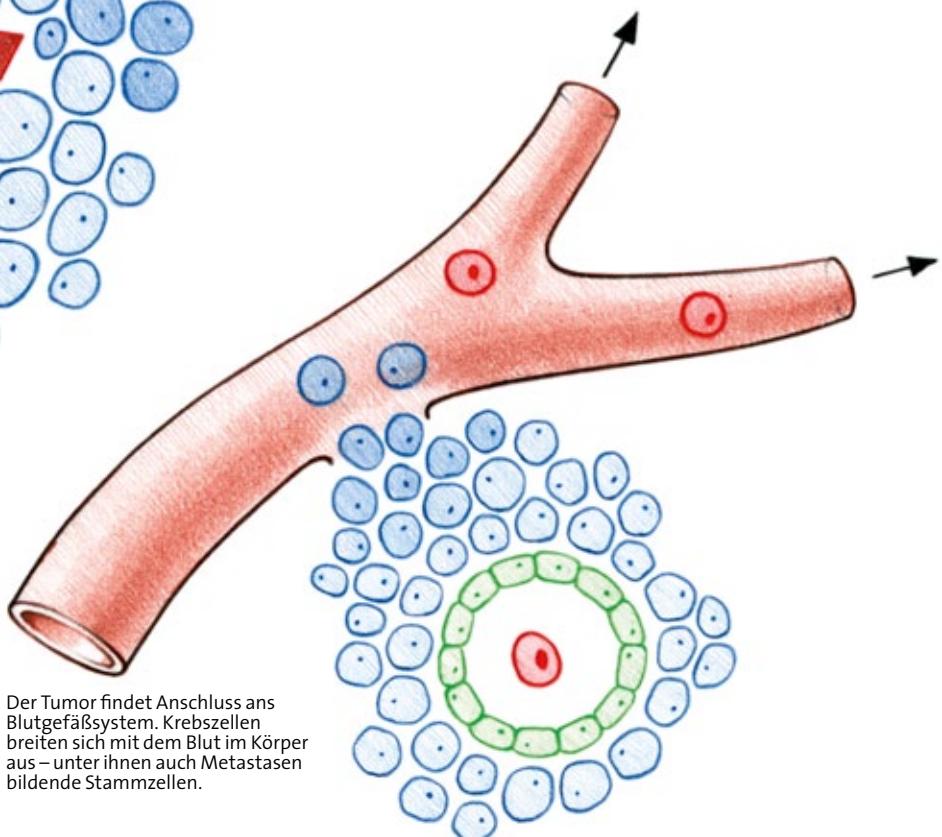
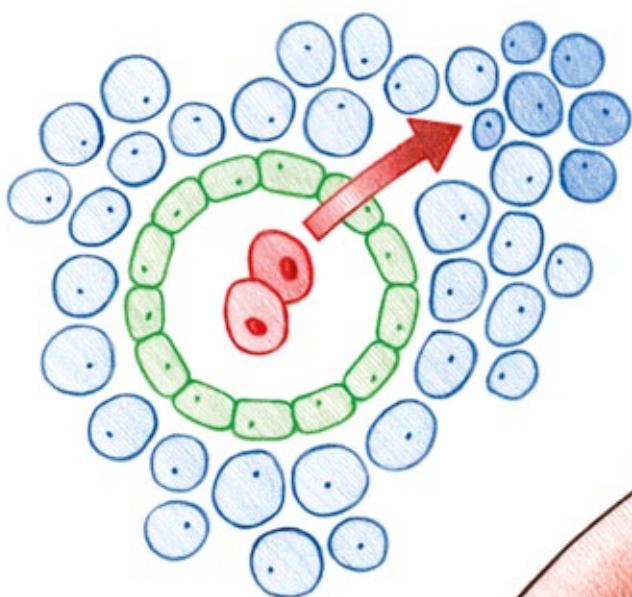
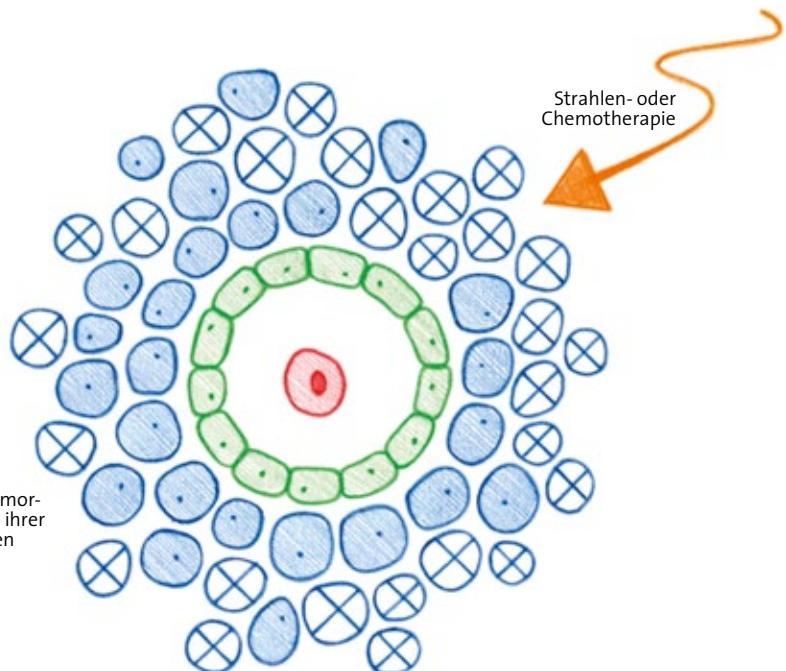
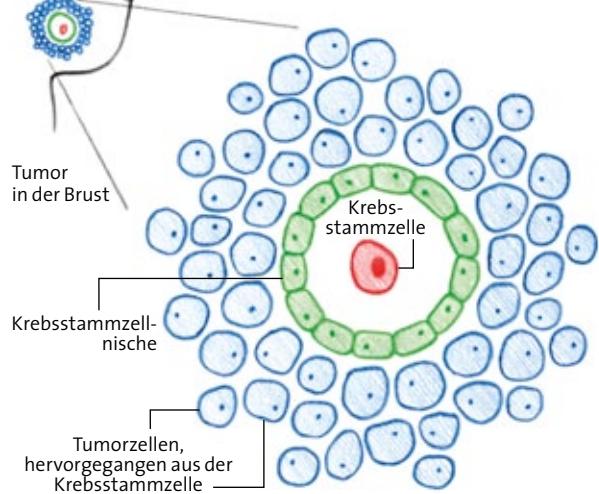
Wie geht das?

TRUMPP: Eine Zelle, die aussieht wie eine Krebsstammzelle, muss erst zeigen, dass sie tatsächlich Krebs erzeugen kann. Der bislang einzige sichere Nachweis besteht darin, die verdächtige Zelle zu isolieren, in ein Tier, meist eine Maus, zu transplantieren und dann zu schauen, was passiert. Bringt die Zelle dort wieder einen Tumor hervor, haben wir es sicher mit einer Krebsstammzelle zu tun. Die meisten Zellen eines Tumors sind dazu nicht in der Lage – sie stehen auf einer tieferen Hierarchiestufe als die Krebsstammzelle.

Ein ziemlich großer Aufwand.

TRUMPP: Bei gesunden Blutzellen kennen wir mittlerweile rund zwei Dutzend Marker, die einen verlässlichen Nachweis erlauben. Mit ihrer Hilfe können wir die Stammzellen von den Blutzellen trennen, obwohl letztere 200 000-fach zahlreicher sind. Bei Krebsstammzellen gibt es aber das Problem, dass sie viele Mutationen erworben haben und sich zudem permanent weiter verändern. Auch ihre Oberflächenmerkmale wandeln sich ständig ab, weshalb man sie eben nur in Zeit raubenden Transplantationsversuchen sicher identifizieren kann.

Das Krebsstammzell-Konzept (schematische Darstellung)





»Man muss die Krebsstammzellen treffen, um Krebs zu heilen«

Bei welchen Tumorerkrankungen wurden Krebsstammzellen bislang nachgewiesen?

TRUMPP: In den späten 1990er Jahren hat man sie bei verschiedenen Arten von Blutkrebs gefunden, später auch in Tumoren der Brust, der Prostata, des Gehirns oder des Darms. Ob es Krebsstammzellen tatsächlich bei allen Krebsarten gibt, wissen wir nicht. Die bisherigen Erkenntnisse lassen aber darauf schließen, dass sie bei den meisten dieser Erkrankungen existieren.

Die Fachzeitschriften »Nature« und »Science« haben kürzlich Studien über Krebsstammzellen veröffentlicht, die für Aufsehen sorgten. Was war das Besondere daran?

TRUMPP: Um Krebsstammzellen nachzuweisen, indem man sie in Mäuse überträgt, muss man das Immunsystem der Tiere ausschalten, damit es die menschlichen Zellen nicht sofort wieder abstößt. Kritiker haben immer bemängelt, dass Versuche mit immungeschwächten Mäusen wenig Rückschlüsse auf Tumorerkrankungen beim Menschen erlauben. Die Autoren der neuen Studien haben Krebsstammzellen in Tieren mit intaktem Immunsystem nachgewiesen, was diesen Einwand entkräfftet. Zudem gelang beim Glioblastom – einem aggressiven Hirntumor – der Nachweis, dass eine Untergruppe von stammzellähnlichen Krebszellen den Tumor nach zunächst erfolgreicher Chemotherapie zurückkehren lässt. Meines Erachtens ist das ein weiterer gewichtiger Beleg für die Existenz von Krebsstammzellen.

Haben Ihre eigenen Forschungen auch solche Hinweise ergeben?

TRUMPP: Bei vielen Krebskranken lösen sich Zellen vom Primärtumor und wandern in Blut und Lymphe ab. Dies ist der erste Schritt der Metastasierung, also der Bildung von Tochtergeschwülsten. Wir haben Tumorzellen im Blut von Brustkrebspatientinnen untersucht und getestet, ob sie Metastasen hervorbringen konnten. Es zeigte sich, dass nur einige dazu fä-

hig waren, nämlich solche mit Stammzelleigenschaften. Ihr Anteil lag zwischen einem und rund 40 Prozent der zirkulierenden Tumorzellen. Wir vermuten daher, dass nur sie in der Lage sind, Fernmetastasen zu bilden.

Lässt das auf eine therapeutische Möglichkeit hoffen, die bislang schwer behandelbaren Tochtertumoren anzugreifen?

TRUMPP: Unser nächstes Ziel ist es, neue Marker zu finden, die es erlauben, Metastasen bildende Zellen im Blut von Krebspatienten sicher nachzuweisen. Wir haben bereits drei Oberflächenmoleküle gefunden, die auf solche Zellen hinweisen. Sie könnten sich als nützliche Marker für die Diagnose, vielleicht auch als Ziele für neue Medikamente erweisen. Gemeinsam mit Andreas Schneeweiss vom Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg und Partnern aus der Industrie wollen wir Wirkstoffe entwickeln, die an Metastasen induzierenden Krebsstammzellen im Blut ansetzen und sie nachhaltig bekämpfen. Womöglich können wir auch bereits existierende Tochtergeschwülste ins Visier nehmen. Denn wir vermuten, dass diese nahezu vollständig aus Krebsstammzellen bestehen. Das würde erklären, warum sie so therapieresistent sind – und zugleich aufzeigen, wie sie eventuell bekämpft werden können.

Normale Stammzellen überdauern an speziellen Orten im Körper, in so genannten Stammzellnischen. Könnte das auch auf Krebsstammzellen zutreffen?

TRUMPP: Wir gehen davon aus, dass es in jedem Organ und Gewebe unseres Körpers Nischen gibt, in denen Stammzellen sitzen und bei Bedarf aktiviert werden – etwa die Blut bildenden Stammzellen, die gut geschützt in Höhlen im Inneren des Knochenmarks überdauern. An solchen Orten könnten sich auch Krebsstammzellen verstecken.

Eines Ihrer ersten Projekte hatte zum Ziel, ruhende Krebsstammzellen aus ihren Schutzräumen zu locken und

so anfälliger für Medikamente zu machen. Was ist daraus geworden?

TRUMPP: Unsere Idee war, die ruhenden Leukämiezammzellen mit Interferon-alpha, einem Botenstoff des Immunsystems, aus ihrer Nische zu holen und anschließend mit zielgerichteten Medikamenten oder Chemotherapeutika zu zerstören. Wir arbeiten nach wie vor an diesem Ansatz, haben aber erkennen müssen, dass die Verhältnisse komplexer sind als gedacht. Die Methode kann funktionieren, aber womöglich ist Interferon-alpha nicht der bestmögliche Lockstoff und allein nicht effizient genug. Wir erproben bereits weitere Substanzen, die ebenfalls die Schläfer aufwecken können.

Gibt es noch andere Beispiele für medizinische Ansätze, die sich auf Erkenntnisse der Krebsstammzellforschung stützen?

TRUMPP: Das biopharmazeutische Unternehmen Apogenix, eine Ausgründung des Deutschen Krebsforschungszentrums, hat einen Wirkstoff entwickelt, der gerade erfolgreich eine klinische Phase-II-Studie bei Patienten mit einem Glioblastom durchlaufen hat. Der Wirkstoff lässt auf neue Behandlungsmöglichkeiten für diese tückische Krebserkrankung hoffen. Wie meine Kollegin Ana Martin-Villalba und ihre Mitarbeiter am Deutschen Krebsforschungszentrum kürzlich gezeigt haben, ist der Erfolg vermutlich darauf zurückzuführen, dass diese Substanz besonders die Krebsstammzellen des Tumors angreift.

Die so genannte personalisierte Medizin geht davon aus, dass Patienten, die äußerlich an der gleichen Krebserkrankung leiden, auf Grund molekularer Unterschiede ihrer Tumoren in Gruppen aufgeteilt und unterschiedlich behandelt werden müssen.

TRUMPP: Das gilt beispielsweise für das Pankreaskarzinom, den Bauchspeicheldrüsenkrebs. Wir haben die molekularen Eigenschaften der Krebsstammzellen von Pankreasadenokarzinomen – der häufigsten Variante – bestimmt und können anhand dieser Merkmale mindestens drei Gruppen von Patienten voneinander abgrenzen. Sie unterscheiden sich sowohl im Ansprechen auf die Therapie als auch hinsichtlich der mittleren Überlebenszeit. Bislang werden die Patienten jedoch meist einheitlich behandelt.

Was genau kennzeichnet diese verschiedenen Erkrankungsarten?

TRUMPP: Vom Subtyp A wissen wir, dass die Krebszellen auf Gemcitabin – den herkömmlich verabreichten Arzneistoff – kaum reagieren. Bei den betroffenen Patienten stellt sich deshalb die Frage, ob die belastende Therapie für sie überhaupt sinnvoll ist. Bei den Subtypen B und C haben wir in Tierversuchen festgestellt: Wenn wir Gemcitabin zusammen mit neuen Medikamenten einsetzen, die zielgerichtet auf bestimmte tumorspezifische Moleküle einwirken, dann kann dies den Tumor stark hemmen oder sogar eliminieren. Einige der von uns getesteten Arzneimittel sind bereits für die Behandlung anderer Krebsarten zugelassen, werden bislang aber nicht gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs eingesetzt. Wir

wollen die Kombination von herkömmlichen Chemotherapeutika und neuen Medikamenten bald in einer klinischen Studie erproben.

Gibt es noch weitere Hoffnungsschimmer für die Patienten? Das Pankreaskarzinom gehört ja nach wie vor zu den Krebserkrankungen mit schlechter Prognose.

TRUMPP: Zusammen mit unseren Kollegen am Deutschen Krebsforschungszentrum und am Universitätsklinikum Heidelberg sequenzieren wir gerade das Genom der unterschiedlichen Subtypen des Pankreaskarzinoms. Wir lesen die Erbinformation der Krebszellen also quasi Buchstabe für Buchstabe. Die genetischen Profile, die wir dabei finden, wollen wir den verschiedenen Patientengruppen zuordnen. Hoffentlich ergeben sich daraus Angriffspunkte für neue Therapien. Verschiedene Tumorarten haben ja manchmal überraschende molekulare Gemeinsamkeiten. So treten Mutationen, die bestimmte Signalwege durcheinanderbringen, in gleicher Weise bei völlig verschiedenen Krebserkrankungen auf. Arzneistoffe, die auf solche Signalwege einwirken, können also möglicherweise mehrere Krebsarten angreifen.

Entartete Zellen haben oft unzählige Mutationen erworben. Was bedeutet das für Ihre Forschung?

TRUMPP: Wir müssen herausfinden, welche der gestörten molekularen Signalwege wir blockieren müssen, damit ein Tumor zu Grunde geht. Welche von den vielen genetischen Veränderungen sind entscheidend? Keine einfache Frage. Aber ich glaube, dass uns das internationale Krebsgenomprojekt wertvolle Hinweise liefern wird. Es hat zum Ziel, die genetischen Besonderheiten der 50 häufigsten Tumorarten offenzulegen.

Wird es sie eines Tages geben, die ersehnte Pille gegen Krebs?

TRUMPP: Sie meinen, dass man eine Art gordischen Knoten findet, den man mit einem Hieb durchschlagen kann? Das wäre schön. Aber daran glaube ich – noch – nicht, zumindest nicht bei soliden Tumoren. Dennoch: Im Moment ist sehr viel Bewegung in der Krebsforschung. Krebsstammzellen werden bei immer mehr Tumorarten nachgewiesen; es gibt bereits einige zielgerichtet ansetzende Medikamente; weitere sind in klinischer Erprobung; und die Entschlüsselung des Krebsgenoms lässt auf neue, medizinisch verwertbare Einsichten hoffen. Nimmt man all das zusammen, lässt sich eines Tages vielleicht auch für Krebserkrankungen erreichen, was bei anderen Leiden schon gelungen ist – beispielsweise bei Diabetes oder Aids, die unbehandelt tödlich verlaufen, sich bei guter medizinischer Betreuung aber in Schach halten lassen. Mit einem Arsenal verschiedener Therapien könnten die Mediziner künftig Krebs zu einer gut behandelbaren chronischen Erkrankung machen, mit der die Patienten über lange Zeit gut leben können. Das ist es, worauf ich persönlich hoffe. ~

Das Gespräch führte **Claudia Eberhard-Metzger**. Sie lebt und arbeitet als Wissenschaftsjournalistin in Maikammer an der Südlichen Weinstraße.

Pflanzen nach Maß

Seit rund 30 Jahren können Forscher mit Hilfe der grünen Gentechnik die Eigenschaften von Nutzpflanzen gezielt verändern und sogar Artgrenzen überwinden. Erfolgreiche Eingriffe in das Erbgut erfordern eine genaue Kenntnis der Zielgene und eine ausgeklügelte Technik, um Pflanzen mit den erwünschten Eigenschaften zu erzeugen.

Von Christian Jung und Caroline Möhring

Fast 90 Prozent des in Europa verbrauchten Zuckers werden aus heimischen Zuckerrüben gewonnen – verdickten Wurzeln, die große Mengen von Reservestoffen enthalten. Mit ihrer Hilfe würden die Pflanzen im zweiten Lebensjahr Blüten und Früchte bilden. Daher ernten Bauern die Rüben am Ende des ersten Jahres, bevor die Pflanzen eine Chance haben, zu blühen und dafür die gespeicherten Stoffe wieder zu verbrauchen.

Manchmal kann man dennoch auf Rübenfeldern die ungeliebten »Schosser« sehen: die unscheinbaren Blütenstände von *Beta vulgaris*, die rund anderthalb Meter hoch hinauswachsen und nicht nur die maschinelle Ernte stören, sondern auch die Erträge mindern. Einzelne Exemplare blühen nämlich schon in ihrem ersten Lebensjahr – und gleichen darin ihren wilden Verwandten. Denn vor der züchterischen Selektion auf immer höheren Zuckergehalt wurde aus der einjährigen Wilde Rübe *Beta vulgaris* subsp. *maritima* die zweijährige Zuckerrübe *Beta vulgaris* subsp. *vulgaris*.

Lassen sich die Mechanismen, die über den Blütezeitpunkt bestimmen, im Erbgut ausfindig machen? Könnte man daraus weiterreichende Schlüsse auch für andere Pflanzen ziehen? Und ließen diese sich vielleicht sogar nutzen,

um den Zeitpunkt von Blüte oder Reife gezielt zu verändern? Solchen Fragen gehen wir am Institut für Pflanzenzüchtung der Universität Kiel in einem internationalen Verbund mit Wissenschaftlern aus Schweden und Großbritannien nach. Seit vielen Jahren beschäftigen wir uns vor allem mit der Entwicklung von Zuckerrüben und ihren wilden Verwandten und blicken dabei mit den modernsten Verfahren der Bio-beziehungsweise Gentechnik tief in das Erbgut der Pflanzen.

Tatsächlich haben wir inzwischen gemeinsam mit Kollegen im schwedischen Umea ein einzelnes Gen im Erbgut der Zuckerrübe identifiziert, das bestimmt, ob und wann die Pflanze zu schossen beginnt. Das ist die Voraussetzung für die kurz darauf einsetzende Blüte. Die Probe aufs Exempel belegt: Wenn man dieses Gen, das den wissenschaftlichen Namen *BTC1* trägt, mit Hilfe gentechnischer Verfahren ausschaltet, schlossen und blühen die Pflanzen überhaupt nicht mehr.

Dieses Ergebnis ist für die Pflanzenzüchter von erheblicher Bedeutung. Denn nun können sie Zuckerrüben ohne dieses Gen entwickeln, die sich – wie Wintergetreide oder Winterraps – schon vor der kalten Jahreszeit säen lassen und dennoch nicht im ersten Sommer Blüten bilden. Das Ertragspotenzial derartiger Winterrüben dürfte um 25 Prozent höher liegen als dasjenige herkömmlicher Zuckerrüben, weil die Pflanzen bereits im zeitigen Frühjahr mit der Fotosynthese und damit der Zuckerproduktion beginnen können.

Erst die modernen Verfahren der Gentechnik machen es möglich, die Zusammenhänge so genau zu verstehen – und dann eventuell auch gezielt in das Erbgut der Pflanzen einzugreifen. Dabei unterscheiden sich unsere Arbeiten in einem Punkt fundamental von dem, was allgemein unter dem Begriff Gentechnik oder Genmanipulation verstanden wird: Hier geht es nicht darum, das Erbgut anderer Arten in die Pflanzen einzuschleusen, also »transgene Pflanzen« mit verbesserten Eigenschaften zu erzeugen. Bei unseren Arbeiten an Zuckerrüben werden ausschließlich Gene derselben Art übertragen, das heißt »cisgene Pflanzen« erzeugt oder auch nur einzelne Gene gezielt ausgeschaltet. Wir greifen also in das Erbgut der Pflanzen ein, wie es die traditionelle Pflanzen-

AUF EINEN BLICK

NÄHRSTOFFREICHER UND ROBUSTER

1 Mit bio- und gentechnischen Verfahren versuchen Pflanzenzüchter die **Eigenschaften wichtiger Nutzpflanzen** zu optimieren. Dabei steht ihnen eine große Palette an Methoden zur Verfügung, etwa das Regenerieren vollständiger Pflanzen aus Einzelzellen.

2 Mittels **Gentransfer** sollen Pflanzen neue Eigenschaften ausbilden, die mit konventioneller Züchtung schwer erreichbar wären, etwa einen erhöhten Gehalt an bestimmten Nährstoffen oder reduzierte Anfälligkeit gegenüber Schädlingen, Krankheiten und widrigen Bedingungen.

3 Eine der bislang erfolgreichsten, aber in der Öffentlichkeit auch umstrittenen gentechnischen Veränderungen von Pflanzen betrifft die **Resistenz gegen bestimmte Totalherbizide**.



Mais ist eine der Nutzpflanzen,
von der gentechnisch verän-
derte Sorten bereits im großen
Maßstab angebaut werden –
vor allem in den USA.

züchtung schon seit vielen tausend Jahren erfolgreich tut – nur viel direkter.

Vor rund 12 000 Jahren begann der Mensch, sich Pflanzen nach seinen Bedürfnissen zu schaffen. Damals gab es etwa drei Millionen Menschen auf der Erde, die als Jäger und Sammler von dem lebten, was die Natur ihnen bot. Rund 20 Quadratkilometer Land brauchte jeder von ihnen für seine Ernährung – heute kann man mit einer Ackerfläche dieser Größe mehr als 9000 Personen satt machen. So begann die Population denn auch zu wachsen, als der Mensch lernte, Pflanzen und Tiere für seine Zwecke zu nutzen, ihre Eigenschaften zu beeinflussen und sie zu domestizieren. Ihren Anfang nahm diese Entwicklung vermutlich im Bereich des Fruchtbaren Halbmonds – jener Region nördlich der Arabischen Halbinsel, in der es im Winter reichlich Regen gibt. Das Zweistromland zwischen Euphrat und Tigris, die Levante und der Westen des heutigen Irans gehören zu diesem Raum, in dem die neolithische Revolution begann, also der Übergang zu Ackerbau und Viehzucht. Dort sind die Vorfahren und wilden Verwandten der bedeutendsten Kulturpflanzen der Jungsteinzeit zu Hause: Emmer, Einkorn (entfernte Verwandte unseres heutigen Weizens), Gerste, Lein, Erbse, Kichererbse und Linse. Auf anderen Kontinenten kam es später zu vergleichbaren Entwicklungen. So wurden in den Anden Kartoffeln angebaut, in Ostasien wurde Reis kultiviert und in Mexiko aus Teosinte Mais entwickelt.

Solches Domestizieren von Pflanzen, ihre Überführung von Wild- in Kulturformen, und die weitere züchterische Bearbeitung ist mit gravierenden Veränderungen ihres Erbguts verbunden. So besteht das Wesen der Pflanzenzüchtung darin, genetische Variation zu erzeugen und daraus verbesserte Formen zu selektieren. Als Voraussetzung für jede Art von Landwirtschaft ist die Pflanzenzucht eng mit der Menschheitsgeschichte verknüpft und hat Gewächse hervorgebracht, die oft nur noch wenig mit ihren wilden Verwandten gemein haben. Tatsächlich haben viele Kulturpflanzen durch die Auslese auf Eigenschaften, die für die praktische Seite des Ackerbaus oder die Qualität des Ernteguts von Bedeutung

sind, ganz oder teilweise ihre Fähigkeit eingebüßt, unter naturnahen Bedingungen zu bestehen. Vielfach können sie überhaupt nur in der Obhut des Menschen überleben, etwa weil sie extrem vergrößerte Ertragsorgane wie Rüben oder Früchte bilden, keine toxischen Inhaltsstoffe mehr besitzen, mit denen sie sich gegen Schädlinge zur Wehr setzen könnten, oder ihre natürliche Fähigkeit zur Reproduktion und Ausbreitung auf andere Weise eingeschränkt ist. Vor allem aber hat man ihre Entwicklungszyklen an die Bedingungen des Acker- und Gartenbaus angepasst.

Ein Beispiel sind die Getreide: Ihre Wildformen besitzen brüchige Ähren – eine Eigenschaft, die für die Vermehrung unter natürlichen Bedingungen unabdingbar ist. Denn nur wenn die reifen Ähren zerbrechen, können sich ihre Samen weit verbreiten. Eine der ersten züchterischen Aktivitäten des Menschen bestand jedoch darin, Getreideformen auszuwählen, deren reife Ähren nicht zerbrachen und die sich deshalb überhaupt erst ernten ließen. Heute weiß man, dass dieses Merkmal bei vielen Arten auf natürlich auftretende Mutationen in einigen wenigen Genen zurückzuführen ist.

Unerwünschte Eigenschaften ausmerzen

Die Wildformen der Getreide zeichnen sich überdies durch eine ausgeprägte Keimruhe aus: Ihre Samen treiben nicht sofort nach der Reife aus. Unter den Lebensbedingungen der gemäßigten Zone erweist sich das als ausgesprochen vorteilhaft, weil den empfindlichen Jungpflanzen so die harten Bedingungen des Winters erspart bleiben. In Regionen, in denen häufig Brände wüten, ist es ebenfalls von Vorteil, wenn Samen erst nach dem Verlöschen der Feuer aufgehen, weil die Keimlinge dann ideale Bedingungen vorfinden. Entsprechend keimen viele Pflanzen erst nach extremen Temperaturen oder einer langen Ruephase. Für die Nutzung durch den Menschen ist dies jedoch höchst unerwünscht. Schnell und gleichmäßig soll das Getreide auflaufen, sobald man es gesät hat. Von Beginn des Ackerbaus an hat es deshalb nicht an Bemühungen gefehlt, die Keimruhe der Getreide auszuschalten.

Ein weiteres Beispiel ist die Änderung von Ansprüchen an die Tageslängen. Die Wildformen von Kartoffeln oder Mais etwa, die aus (sub)tropischen Regionen stammen, reifen hier zu Lande nicht, weil sie an kurze Tage angepasst sind. Die Pflanzen wachsen zwar vegetativ, bilden die für den Menschen interessanten Organe wie Knollen oder Körner aber nur verspätet oder gar nicht aus. So hat man etwa Kartoffelpflanzen, die schon im 16. Jahrhundert aus Südamerika eingeführt wurden, in Europa zunächst wegen ihrer schönen Blüten und des üppigen Laubs als Zierpflanzen gehalten. Erst zwei Jahrhunderte später wurden Varianten entdeckt, die auch in gemäßigten Breiten Knollen bilden – und die landwirtschaftliche Nutzung der Kartoffel in Europa konnte beginnen. Ermöglicht haben das Mutationen in jenen Genen, die das Umschalten von der vegetativen in die generative Phase steuern.

Die längste Zeit der Menschheitsgeschichte hat sich die Entwicklung neuer Sorten auf solche Weise abgespielt. Man



Lieblingsspielzeug der Pflanzengenetiker

Im Jahr 2000 wurde erstmals das Genom einer Pflanze vollständig entschlüsselt, nämlich das der Ackerschmalwand *Arabidopsis thaliana*. Schon lange zählt dieses unscheinbare Gewächs zu den Lieblingspflanzen der Genetiker – weist es doch eine Reihe von Eigenschaften auf, die es zum Modellorganismus geradezu prädestinieren: Es hat einen kurzen Generationszyklus und lässt sich auf relativ kleinem Raum leicht kultivieren, verfügt jedoch zugleich über alle wesentlichen Eigenschaften höherer Pflanzen. Vor allem aber hat die Ackerschmalwand ein sehr kleines Genom von nur 125 Millionen Basenpaaren, die auf fünf Chromosomen verteilt sind.

Dabei sind DNA-Sequenzen, die nur in einer oder wenigen Kopien im Genom vorkommen, meist die für Züchter interessanten, weil sie jene Gene darstellen, die in funktionelle Proteine umgesetzt werden. Sie stellen in der Regel aber nur einen geringen Teil des Genoms – je nach Größe des Erbguts etwa fünf Prozent der DNA. Der Rest besteht aus oft wiederholten Sequenzen, von denen es zwischen einigen hundert und mehreren Millionen Kopien gibt und die in der Evolution eine wichtige Rolle spielen.

Diese repetitiven DNA-Sequenzen sind auch ein Grund dafür, dass die Genome der Kulturpflanzen – gemessen an der Zahl der Nukleotide – sehr unterschiedlich groß sind. Nach dem

bisherigen Wissensstand hat der Reis das kleinste Genom aller wichtigen Nutzpflanzen. Es wurde im Jahr 2001 entschlüsselt und hat eine Größe von rund 430 Millionen Nukleotiden. Der Weizen dagegen besitzt eines der größten Genome mit rund 17 Milliarden Nukleotiden.



ISTOCKPHOTO / PKUJIAHE

Die Ackerschmalwand *Arabidopsis thaliana* ist ein hervorragendes Modell für die Pflanzengenetik – vor allem wegen ihres kleinen Genoms.

entdeckte Varianten, die durch Mutationen spontan entstanden waren, und versuchte, sie auszulesen und zu vermehren. Erst mit dem Zeitalter der Industrialisierung setzte eine systematische Pflanzenzüchtung ein, die mit neuen Techniken des Ackerbaus und der Verarbeitung Hand in Hand ging.

Als ihre Grundlage gilt die Aufklärung der Gesetzmäßigkeiten der Vererbung durch den Mönch Gregor Mendel in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts. Bei einfach vererbten Merkmalen – wie der Farbe von Samen oder Blüten oder auch Resistenzen – ist der Erbgang gemäß den »mendelschen Regeln« leicht zu erkennen. Bei anderen, die wie etwa der Ertrag von einer Vielzahl von Genen abhängen, lässt er sich dagegen nur mit Mühe nachvollziehen. Entsprechend ist die Züchtung auf einfach vererbte Merkmale wesentlich leichter zu bewerkstelligen als die zielgerichtete Veränderung komplex vererbter Eigenschaften, deren Ausprägung zudem von der Umwelt beeinflusst wird.

Seit dem Beginn des 20. Jahrhunderts konnte die systematische Pflanzenzüchtung bemerkenswerte Erfolge verzeichnen. Der Weizenertrag beispielsweise, der um 1800 in Deutschland bei rund einer Tonne pro Hektar lag und dann bis 1930 ganz allmählich auf 1,84 Tonnen gestiegen war, wuchs nun kontinuierlich und schnell. Heute sind Spitzenerträge von mehr als zwölf Tonnen keine Seltenheit mehr. Ohne Zweifel haben verbesserte Anbautechniken wie Bodenbearbeitung, Düngung oder Pflanzenschutz erheblichen Anteil an

diesem Erfolg – ohne die modernen leistungsfähigen Sorten ließen sich solche Erträge aber nicht erzielen. Auch bei Resistenzen gegen Schaderreger und Krankheiten konnte die Züchtung große Fortschritte verzeichnen, die der Gesundheit der Verbraucher ebenso zugutekommen wie dem pfleglichen Umgang mit Boden, Wasser und dem Erhalt der Biodiversität.

All diese Erfolge der systematischen Pflanzenzüchtung gehen letztlich auf erhebliche Veränderungen im Erbgut der Pflanzen zurück. Heute greift man dabei nicht mehr nur auf die Varianten zurück, die in der Natur zu finden sind und durch spontane Mutation entstanden sind. Vielmehr haben Züchter eine Reihe von Techniken entwickelt, um die genetische Vielfalt zu erhöhen.

Züchtung mit Turbolader

Zuallererst wäre da der traditionelle Weg: Kreuzungen zwischen unterschiedlichen Genotypen einer Art oder auch verschiedenen Arten mischen die Gene neu. Mütterliche und väterliche Merkmale verteilen sich zufällig auf die Nachkommen, aus denen der Züchter dann in einem langwierigen Prozess die Pflanzen mit erwünschten Eigenschaften ausliest. Von der ersten Kreuzung bis zum Beginn der Vermarktung einer Sorte vergehen oft mehr als zwölf Jahre. So wundert es nicht, dass man alle Möglichkeiten des biotechnischen Fortschritts nutzt, um schneller und effizienter neue Sorten zu entwickeln.

»In der Öffentlichkeit umstritten ist letztlich nur ein Aspekt der Gentechnik, nämlich das Einschleusen fremder Gene in das Erbgut«

Zu diesen Verfahren zählt etwa das Regenerieren ganzer Pflanzen aus isolierten Pflanzenteilen oder einzelnen Zellen, das unter anderem das Warten auf die nächste Blüte erspart. Ferner ermöglicht das Verschmelzen von Protoplasten – Zellen ohne Zellwand, die sich aus fast allen Teilen einer Pflanze gewinnen lassen – neue Genkombinationen, die auf konventionellem Weg nicht entstehen können, zum Beispiel wegen natürlicher Kreuzungsbarrieren bei nicht verwandten Arten. Daneben lösen bestimmte Verfahren künstlich Mutationen aus, etwa mittels Bestrahlung oder Chemikalien. Rein theoretisch resultieren all diese Techniken in einer schier unbegrenzten Zahl neuer Genvarianten und Genkombinationen. Sinnvoll nutzbar sind jedoch nur wenige davon. Sie herauszufiltern, stellt eine neuartige Herausforderung für die Züchtung dar. Tatsächlich sind viele Sorten, die heute angebaut werden, mit Hilfe derartiger biotechnologischer Verfahren entstanden.

Und schließlich gibt es noch den gezielten Zugriff aufs Erbgut – mit Hilfe der Gentechnik. Sie umfasst all jene Verfahren, mit denen sich Gene identifizieren, charakterisieren, vermehren und in andere Organismen übertragen lassen. Sie beruhen letztlich auf der Tatsache, dass der genetische Kode universell, also für alle Lebewesen gültig ist.

Für die Selektion von Pflanzen mit erwünschten Eigenschaften werden solche gentechnischen Verfahren inzwischen vielfach angewendet, ohne dass Laien davon Notiz nehmen. In der Öffentlichkeit umstritten ist letztlich nur ein Teil der Gentechnik, nämlich der direkte Gentransfer: das Einschleusen fremder Gene in das Erbgut. Mit diesem Verfahren lassen sich einzelne oder wenige Erbfaktoren ganz gezielt abwandeln und somit neue Eigenschaften übertragen – ohne unerwünschte Nebeneffekte, wie sie beispielsweise bei der Mutagenese auftreten. Das unterscheidet den Gentransfer von allen anderen Verfahren der Züchtung. Grundsätzlich neu ist zudem, dass dadurch auch Erbgut nicht verwandter Arten in Pflanzen eingeführt werden kann, wodurch transgene Pflanzen entstehen. Nach neueren Erkenntnissen der Genomforschung haben Pflanzen zwar auch im Lauf der Evolution gelegentlich Gensequenzen anderer Organismen oder Viren aufgenommen, mit den herkömmlichen Verfahren der Pflanzenzucht kann man dies jedoch nicht erreichen.

Wie aber lassen sich fremde Gene überhaupt in das Erbgut einer Pflanze einschleusen? Wissenschaftler haben dafür verschiedene Verfahren entwickelt, von denen sich zwei in der grünen Gentechnik besonders bewährt haben. Biolistik oder Partikelbombardement nennt sich das eine. Dabei werden Genabschnitte an winzige Gold- oder Wolframpartikel gebunden, die als Mikroprojektil die stabilen Wände pflanz-

licher Zellen durchdringen, wenn man sie mit hoher Geschwindigkeit auf diese schießt. Nach dem Zufallsprinzip integriert sich die DNA dann in das Erbgut. Anschließend lassen sich mit den auch sonst gebräuchlichen Verfahren der Zell- und Gewebekultur jene Zellen selektieren, in die fremde Gene eingebaut wurden, und daraus ganze Pflanzen regenerieren. Da diese Technik rein auf den Zufall setzt, hat sie klare Nachteile. Sie ist extrem ineffizient, und es werden häufig mehrere Kopien eines Gens eingebaut, was die Vererbung der transgenen Eigenschaft verkompliziert oder zum unerwünschten Abschalten des Gens führen kann.

Mikrobe als Genfahre

Häufiger nutzen Forscher daher die historisch ältere Methode des Gentransfers mit Hilfe von *Agrobacterium tumefaciens*. Dieses Bakterium ist in der Natur weit verbreitet und gelangt durch Wunden in pflanzliches Gewebe. Dort überträgt es dann einen Abschnitt seines Erbguts in das Genom der Wirtspflanze. Das regt die Vermehrung von Zellen an und programmiert den Stoffwechsel des Wirts so um, dass er so genannte Opine produziert, von denen sich die Mikroben ernähren. Schon 1907 stellte man fest, dass *Agrobacterium* die Wurzelhalsgallen hervorruft. Im Jahr 1974, also nach der Entdeckung des universellen genetischen Kodes, zeigte sich dann: Die Wucherungen entstehen nur in Anwesenheit eines bestimmten Plasmids – eines jener kleinen, meist zirkulären und sich selbst vermehrenden DNA-Moleküle, die in Bakterien vorkommen können, aber nicht zu deren Chromosom zählen. Drei Jahre später fanden Forscher heraus, dass ein Teil dieses »Tumor-induzierenden Plasmids« (Ti-Plasmids), die T-DNA (Transfer-DNA), sich in das Genom der Pflanze integriert. 1983 schließlich gelang es den Belgiern Jeff Schell und Marc Van Montagu durch gezielte Veränderung der T-DNA, die erste transgene Tabakpflanze herzustellen. Dazu entfernten sie die Gene für die Tumorbildung sowie für die Synthese der Opine aus dem Plasmid und ersetzten sie durch erwünschte Gene, die in die Pflanze übertragen werden sollten.

Seither ist der Transfer mit der bakteriellen Genfahre zu einem Routineverfahren für viele Kulturpflanzen geworden – auch für solche, die wie Getreide eigentlich keine natürlichen Wirte von *Agrobacterium* sind. Ganz gezielt funktionierte das allerdings auch mit diesem Verfahren lange Zeit nicht. Man kann die »Transporter« zwar selektiv beladen und so dafür sorgen, dass nur ganz bestimmte Stücke des Erbguts in die Zellen gelangen. An welcher Stelle sie in das Genom der Pflanzen eingebaut wurden, ließ sich bis vor Kurzem jedoch nicht beeinflussen. Daher prägte sich die erwünschte Eigenschaft nicht in jedem Fall optimal aus. Seit Neuestem ist es

aber möglich, mit Hilfe eines Enzyms den Integrationsort genau zu wählen.

Auf welchem Weg auch immer – in aller Regel wird ein fremdes Gen nur in einzelne Zellen eingeführt, aus denen dann wieder vollständige Pflanzen entstehen. Um aus einer Vielzahl von Zellen diejenigen herauszufiltern, die das Gen tatsächlich in ihr Erbgut eingebaut haben, überträgt man gleichzeitig ein zusätzliches Marker- oder Reparaturen. Es gibt bislang etwa 50 solche Gene, mit denen sich derartige »transformierte« Zellen bequem und schnell selektieren lassen. Zu ihnen zählen zum Beispiel fluoreszierende Proteine oder so genannte positive Selektionsmarker, die es der Zelle ermöglichen, auf Medien mit Antibiotika oder Herbiziden zu wachsen. Letztere werden besonders häufig verwendet. Dass sie in den transformierten Pflanzen verbleiben, wird von der Öffentlichkeit kritisch gesehen, die befürchtet, damit könnten sich beispielsweise Antibiotikaresistenzen in der Natur ausbreiten. Zahlreiche Studien zeigen indes, dass die üblicherweise verwendeten Resistenzgene ohnehin weit verbreitet sind. Inzwischen ist es zudem leicht möglich, transgene Pflanzen ohne Antibiotika-Markergene herzustellen.

Neben Neugier und Freude am Verstehen von Zusammenhängen treibt Pflanzenzüchter stets auch ein konkretes Ziel an: die Verbesserung landwirtschaftlich wichtiger Eigenschaften von Pflanzen. Höhere Erträge sollen sie liefern und bessere Qualität, gegen Krankheiten und Schädlinge sollen sie stärker gefeit sein oder robuster gegenüber widrigen Bedingungen wie Hitze, Kälte oder Trockenheit. Vieles hat die traditionelle Pflanzenzüchtung schon erreicht – und dennoch geht bis heute weltweit rund ein Drittel der Ernte durch Krankheiten, Schädlinge und Unkräuter verloren.

Widrigen Umweltbedingungen trotzen

Mit chemischen Pflanzenschutzmitteln versucht man, das zu verhindern. Weniger belastend für die Umwelt, aber oft weit aufwändiger sind biologische Verfahren, mit denen Schädlinge gezielt abgefangen, ihre Sinne verwirrt oder Nützlinge gefördert werden. Eine weitere Möglichkeit liegt in der Züchtung von Pflanzensorten, die resistent gegen bestimmte Krankheiten oder Schädlinge sind. Zu diesem Zweck setzt man neben konventionellen Züchtungsmethoden auch gentechnische Verfahren ein (siehe Kasten unten).

Eingegebauter Schädlingsabwehr

Für die Abwehr gefährlicher Insekten nutzt man unter anderem ein Mittel, das schon seit mehr als 30 Jahren im biologischen Pflanzenschutz und im ökologischen Landbau Verwendung findet: das Toxin von *Bacillus thuringiensis* (Bt). Diese Mikrobe ist in der Natur weit verbreitet und hat sich auf Insektenlarven spezialisiert, die sich von Pflanzen ernähren. Sie produziert ein Eiweiß, das so genannte Bt-Toxin, das für einige solche parasitischen Insektenlarven giftig ist, andere Lebewesen jedoch nicht schädigt. Wegen dieser sehr spezifischen Wirkung nutzt der biologische Pflanzenschutz Bt-Präparate gern. Da das Toxin aber rasch abgebaut wird, ist es schwer, den richtigen Zeitpunkt für die Behandlung abzupassen. So lag der Gedanke nahe, die Pflanzen mit dem Gen auszustatten, das für den Wirkstoff zuständig ist. Tatsächlich haben Forscher es isoliert und mit gentechnischen Verfahren in Nutzpflanzen wie Mais eingebracht. Diese bilden nun selbst das Bt-Toxin und schützen sich auf diese Weise vor dem Raupenfraß. Durch die geschickte Wahl eines Genschalters lässt sich die Produktion des Wirkstoffs zudem auf die Teile der Pflanze beschränken, von denen sich der Schädling üblicherweise ernährt.

Im Jahr 1998 wurden die ersten Pflanzen mit solchen Fähigkeiten für den Anbau zugelassen. Inzwischen wachsen auf mehr als 60 Millionen Hektar rund um den Globus Bt-resistente Pflanzen, vor allem Baumwolle und Mais. Mit gewissem Stolz weisen die Züchter auf weitere Vorteile der so geschützten Pflanzen hin. Sie werden zum Beispiel seltener von Sekundärparasiten befallen, die sonst die Fraßstellen der Insektenlarven als Eintrittspforten in die Pflanze nutzen. Das kann auch der Ge-

sundheit des Menschen nutzen, wenn beispielsweise Bt-Mais seltener von *Fusarium*-Pilzen infiziert wird, die für Menschen hochgiftige Mykotoxine produzieren. Damit sind zudem das daraus hergestellte Maisfutter und die tierischen Produkte weniger mit diesen Substanzen belastet. Inzwischen wurden allerdings auch erste Schädlinge resistent gegen das Bt-Toxin. So gehen die Wissenschaftler unter anderem dazu über, den Wirkstoff geringfügig zu verändern, um solche Resistenzen zumindest für eine Weile zu umgehen.



ENTOMART / PUBLIC DOMAIN

Ein wichtiger Schädling der Maispflanze ist der Maiszünsler (*Ostrinia nubilalis*). Vor allem seine Raupen sind gefürchtet. Gegen diese ist Bt-Mais resistent, nicht jedoch gegen erwachsene Tiere (Foto).

Weltweit suchen Wissenschaftler zudem nach Möglichkeiten, Pflanzen widerstandsfähiger gegen widrige Umweltbedingungen wie Trockenheit oder salzhaltige Böden zu machen, damit sie auch an ungünstigen Standorten gedeihen. Schon die konventionelle Pflanzenzüchtung war sehr erfolgreich auf diesem Feld. Nun eröffnet die Gentechnik völlig neuartige Möglichkeiten. Trockenstress etwa kann eine Pflanze dadurch vermeiden, dass ihre Samen oder Früchte frühzeitig reifen. Hier kommen nicht zuletzt durch den Klimawandel neue Herausforderungen auf die Pflanzenzüchtung zu.

Welche Gene kontrollieren den Blütezeitpunkt?

Die Anpassung des Blühzeitpunktes ist eine wesentliche Maßnahme, um Stress zu vermeiden. Im Rahmen eines Schwerpunktprogramms der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SPP 1530) werden die Gene untersucht, die den Übergang von der vegetativen in die generative Phase im Leben einer Pflanze kontrollieren. Dabei zeigen sich erstaunliche Übereinstimmungen zwischen nicht verwandten Pflanzen. Offensichtlich sind dafür wesentliche Gene über mehr als 100 Millionen Jahre nahezu unverändert geblieben.

Auf einem anderen Gebiet bietet die Gentechnik, in Kombination mit dem chemischen Pflanzenschutz, eine besonders umstrittene Möglichkeit. Ungeliebte Konkurrenz durch Unkräuter bekämpfen die Landwirte seit jeher – zunächst auf mechanische Weise, heute in der Regel mit chemischen Mitteln, die häufig jedoch in Wasser und Böden ihre Spuren hinterlassen. Relativ schnell abbaubar und damit vergleichsweise umweltverträglich sind einige Wirkstoffe, die zentrale

Stoffwechselwege aller Pflanzen blockieren, also nicht nur unerwünschte Gräser und Kräuter, sondern auch die Kulturpflanzen schädigen. So verfiel man auf den Gedanken, Kulturpflanzen gezielt gegen diese so genannten Totalherbizide zu immunisieren.

Das lässt sich auf zweierlei Weise erreichen. Eine Strategie nutzt den Weg der Entgiftung, indem das eingesetzte Herbizid im Stoffwechsel der Pflanze in einen harmlosen Metaboliten überführt und die Pflanze so geschützt wird. Er wird beispielsweise bei der Eliminierung des Wirkstoffs Glufosinat beschritten, der in einem Totalherbizid mit dem Handelsnamen Basta enthalten ist. Die Substanz hemmt ein Schlüsselenzym der Pflanzen, das im pflanzlichen Stickstoffstoffwechsel für die Entgiftung von Ammoniak zuständig ist. Wird diese unterbrochen, erleiden die Zellen massive Schäden, und die Pflanze stirbt ab. In der Natur wird Glufosinat von dem Bodenbakterium *Streptomyces* gebildet. Zu ihrem eigenen Schutz produziert die Mikrobe zusätzlich das so genannte PAT-Enzym, das den Wirkstoff in eine biologisch unwirksame Form überführt. Wenn man das dafür zuständige Gen in Pflanzen einführt, verleiht es auch ihnen eine zuverlässige Resistenz gegen Glufosinat und die darauf basierenden Herbizide.

Eine andere Strategie setzt auf Enzyme, die nach der Genübertragung ebenen Schritt im Stoffwechsel übernehmen, den ein Totalherbizid hemmt. Sie dient zum Beispiel dazu, Nutzpflanzen tolerant gegenüber Glyphosat zu machen, dem Wirkstoff des Herbizids Roundup. Er hemmt ein Enzym, die EPSP-Synthase, dem im Stoffwechsel der Pflan-

Hoffnungsträger »goldener Reis«

Das wohl bekannteste Beispiel für Eingriffe in den Stoffwechsel von Pflanzen ist der »Golden Rice«. Er soll nach dem Willen seiner Entwickler dazu beitragen, in Entwicklungsländern den weit verbreiteten Mangel an Vitamin A zu bekämpfen, der das Immunsystem schwächt, für erhöhte Sterblichkeit bei Kleinkindern verantwortlich gemacht wird und Augenleiden bis zur Erblindung hervorruft. Seine namensgebende Farbe erhält die Pflanze durch die Anreicherung von Betacarotin, einer Vorstufe des Vitamin A, in den Reiskörnern. Erreicht wurde dies durch gleichzeitige Ausprägung dreier Stoffwechselgene, die benötigt werden, um Lycopene – eine Vorstufe des Betacarotins – zu bilden. Die Pflanzen der ersten Generation enthielten Gene aus der Osterglocke und dem Bakterium *Erwinia uredovora*. Mit etwa 1,6 Mikrogramm pro Gramm Reis war ihr Gehalt an Beta-carotin allerdings noch enttäuschend gering.

Bei der Suche nach den Gründen dafür erkannten Forscher, dass eines der verwendeten Enzyme, die Phytoensynthase, die Geschwindigkeit des Carotinstoffwechsels bestimmt. Als das Enzym aus Osterglocken gegen ein aktiveres aus Mais ausgetauscht wurde, erhöhte sich der Carotingeinhalt der Reiskörner

auf mehr als das 20-Fache, rund 37 Mikrogramm pro Gramm. Das reicht bei einem Verzehr von etwa 70 Gramm Golden Rice am Tag, um immerhin etwa die Hälfte des Bedarfs an Vitamin A zu decken.



INTERNATIONAL RICE RESEARCH INSTITUTE (IRRI) CC-BY 2.0

Der »goldene Reis« verdankt seinen Namen der intensiven Gelbfärbung, hervorgerufen durch den hohen Gehalt an der Vitamin-A-Vorstufe Betacarotin.

»Die Erfahrungen aus rund 30 Jahren Gentechnik haben eine gewisse Ernüchterung mit sich gebracht«

zen eine Schlüsselfunktion für die Produktion aromatischer Aminosäuren zukommt. Ohne diese lebenswichtigen Substanzen stellt die Pflanze das Wachstum ein und stirbt schließlich ab. Verglichen mit vielen anderen Herbiziden gilt Glyphosat als weniger umweltschädlich: Es ist biologisch relativ schnell abbaubar und für Mensch und Tier nicht giftig, weil diese den betroffenen Syntheseweg gar nicht besitzen.

Kommerzieller Großerfolg

Inzwischen gibt es eine Reihe von Nutzpflanzen mit einer gentechnisch vermittelten Toleranz gegenüber dem Wirkstoff Glyphosat, unter anderem Zuckerrüben, Raps, Soja, Baumwolle und Mais. Sie alle enthalten ein Gen aus dem oben erwähnten Bakterium *Agrobacterium tumefaciens*, das den Bauplan für eine leicht abgewandelte EPSP-Synthase bereitstellt. Dieses bakterielle Enzym ist gegenüber Glyphosat unempfindlich, kann aber im Stoffwechsel die Funktion des pflanzlichen Enzyms übernehmen, so dass die gentechnisch veränderten Pflanzen eine Behandlung mit Glyphosat ohne Schaden überstehen. Das System hat sich im Markt schnell durchgesetzt. Überhaupt haben herbizidtolerante Kulturpflanzen die Äcker rasch erobert, seit 1995 die ersten von ihnen auf den Markt kamen. Toleranz gegen Herbizide ist derzeit die mit Abstand häufigste Eigenschaft gentechnisch veränderter Pflanzen.

Auch die Qualität von Nahrungsmitteln und Futter versucht man mit Hilfe der Gentechnik zu verbessern. Dabei geht es sowohl um willkommene als auch um unerwünschte Stoffe. Zu den Substanzen, die Mensch und Tier stets in ausreichender Menge zu sich nehmen sollten, gehören beispielsweise Vitamine, Antioxidanzien oder essenzielle Fettsäuren. Um ihren Gehalt in Lebensmitteln und Futter zu optimieren, muss man sowohl ihre ernährungsphysiologische Bedeutung kennen als auch die Stoffwechselwege innerhalb der Pflanzenzellen, die zu ihrer Herstellung führen. Beeinflussen lassen sich die Prozesse dann auch durch konventionelle Züchtung, für die man mit Hilfe molekularbiologischer Verfahren nützliche Gene aufspürt, die dann gezielt in Kultursorten eingekreuzt werden.

Kommen die gewünschten Eigenschaften im Genpool der jeweiligen Pflanzen jedoch nicht vor, lässt sich der Stoffwechsel der Pflanzen durch Einschleusen fremder Gene verändern. »Metabolic engineering« nennt man dieses Vorgehen, das in erster Linie die Aktivität von Genen beeinflusst, die für die Synthese erwünschter oder für den Abbau schädlicher Substanzen verantwortlich sind (siehe Kasten links).

Bei anderen Projekten geht es darum, pflanzliche Inhaltsstoffe biologisch besser verfügbar zu machen oder Allergene

auszuschalten. In Anknüpfung an alte Traditionen versucht man zudem, Pflanzen wieder als Apotheke zu nutzen, indem man sie mit gentechnischen Verfahren dazu anregt, pharmazeutisch nutzbare Substanzen zu bilden. Und schließlich ist da noch das Stichwort »nachwachsende Rohstoffe«, das mit Blick auf steigende Energiepreise, endliche Ressourcen und den erwarteten Klimawandel laufend an Bedeutung gewinnt.

Das Vertrauen in die Fähigkeiten von Pflanzen scheint ebenso grenzenlos wie die Möglichkeiten, sie mit Hilfe der neuen Techniken nach den Vorstellungen und Bedürfnissen des Menschen zu optimieren. Doch die Erfahrungen aus rund 30 Jahren Gentechnik haben auch eine gewisse Ernüchterung mit sich gebracht. So schnell, wie man zunächst glaubte, lässt sich mit dieser Technik nicht jeder Wunsch erfüllen. Das gilt vor allem für komplex vererbte Eigenschaften. Die Genomforschung öffnet derzeit ein neues Kapitel der Züchtung, da nun gezielt nach vorteilhaften Genen gesucht werden kann. Gleichzeitig ermöglicht sie völlig neue Einsichten in den Aufbau und die Evolution von Pflanzengenomen. Und dabei ist es eigentlich wie immer in der Biologie: Je genauer man hinschaut, umso komplexer, aber auch faszinierender werden die Zusammenhänge – und umso größer wird das Staunen über die fein austarierten Mechanismen des Lebens. ↗

DIE AUTOREN



Christian Jung ist Direktor des Lehrstuhls für Pflanzenzüchtung an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Am 11. April 2013 diskutiert er mit beim Forum Mensch-Natur-Technik zum Thema »Farbe der Hoffnung? Grüne Gentechnik und ihre Versprechen«. **Caroline Möhring** hat Biologie und Landschaftsökologie studiert und arbeitet als freie Wissenschaftsjournalistin in Dresden.

QUELLEN

- Cole, H.S.D. et al. (Hg.):** Models of Doom: A Critique of the Limits to Growth. Universe Books, New York 1973
Edwards, P.N.: A Vast Machine. Computer Models, Climate Data, and the Politics of Global Warming. MIT Press, Cambridge 2010
Hall, C.A., Day, J.W.: Revisiting the Limits to Growth after Peak Oil. In: American Scientist 97, S. 230–237, 2009

WEBLINK

Diesen Artikel sowie weiterführende Informationen finden Sie im Internet: www.spektrum.de/artikel/1178952

»Die Technologie wurde viel zu schnell von der Industrie angewendet«

Viele Menschen stehen gentechnisch veränderten Nutzpflanzen skeptisch gegenüber, vor allem in Europa. In der Wissenschaft prallen die Fronten hart aufeinander: So streiten die Experten noch immer, inwieweit die Risiken getestet werden müssen. Unabhängige Forschung ist in diesem Metier kaum mehr möglich, urteilt die Agrarökologin **Angelika Hilbeck** von der ETH Zürich.

Frau Hilbeck, ist der schlechte Ruf der Pflanzengentechnologie wirklich gerechtfertigt?

ANGELIKA HILBECK: Ja, das hat sie sich selbst zuzuschreiben. Die Technologie wurde viel zu schnell von der Industrie angewendet, noch bevor wir begriffen haben, wie die Genetik und Gentechnik überhaupt wirklich funktionieren. Die Anwendungen bauen auf Annahmen auf, die sich längst als falsch herausgestellt haben. Und die erforderlichen Korrekturen finden nicht statt. In jeder anderen Technologiebranche wäre das so nicht möglich: Stellen Sie sich vor, ein Flugzeugbauer würde sich weigern, neueste Erkenntnisse aus der Materialforschung anzuwenden.

Warum geschieht das dann in der Gentechnologie?

HILBECK: In der Industrie herrschte die Einstellung vor, die Besorgnis unter den Verbrauchern würde schon vorbeigehen, sobald die gentechnisch veränderten Produkte einmal auf dem Markt wären und man sehen würde, dass nichts Nachweisbares passiert. Doch das Gegenteil ist der Fall: Inzwischen sind 20 Jahre vergangen, und die Debatte ist nicht weniger kontrovers geworden.

Welches sind denn die veralteten Annahmen der Gentechnik?

HILBECK: Sie baut noch auf dem alten, zentralen Dogma auf: Ein Gen kodiert für ein Protein und verhält sich in jedem Organismus exakt so wie im Ausgangsorganismus. Inzwischen wissen wir, dass das nicht so einfach funktioniert. Unter anderem spielen beispielsweise epigenetische Faktoren eine bisher stark unterschätzte Rolle. Gene aus einem Spenderorganismus können, müssen aber nicht dasselbe im Empfängerorganismus tun. Sie können zusätzlich zum Zieleffekt auch noch jede Menge unerwünschter Auswirkungen haben, die aber im Vergleich zum Zieleffekt nur rudimentär oder gar nicht untersucht werden.

Welche gentechnisch veränderten Pflanzen haben es bisher auf den Markt geschafft?

HILBECK: Zwei Eigenschaften dominieren den Markt bei Weitem. Im einen Fall handelt es sich um Pflanzen, die gegenüber Totalherbiziden, vor allem dem Unkrautvernichtungsmittel Glyphosat, resistent sind, im anderen um solche, die ein so genanntes Bt-Toxin produzieren und daher gegenüber bestimmten Schädlingen unempfindlicher sind, etwa Mais.

Was ist aus den anderen Zielen der Gentechnik geworden? Eine Vision war doch, mit ihrer Hilfe Nahrungsmittel aufzuwerten, etwa der mit Provitamin A angereicherte »goldene Reis«. Diese Idee an sich klingt ja nicht schlecht.

HILBECK: Richtig. Nur ist die Frage, ob man das alles auch wirklich zu Ende gedacht hat. Und ob das Geld bestmöglich investiert ist, um das Ziel zu erreichen, also unter- und fehlernährte Kinder in den Entwicklungsländern vor Blindheit und Tod in Folge von Vitamin-A-Mangel zu bewahren. Der derzeitige Lösungsansatz wird der Komplexität des Themas aber in keiner Weise gerecht. Die Herstellung einer transgenen Vitamin-A-Reispflanze ist dabei noch der einfache Teil der Aufgabe. Da sind Millionen geflossen, bevor man ernsthaft geprüft hat, ob das Projekt überhaupt umsetzbar ist. Und bis heute ist der goldene Reis ja nicht marktreif.

Fehlte es hier also an den notwendigen sachlich-neutraalen Analysen?

HILBECK: Eine sachliche Analyse der Gentechnologie und ihrer Produkte ist kaum mehr möglich, da sich die beiden unterschiedlichen Sichtweisen bereits im Grundsätzlichsten nicht einig sind. Es geht schon damit los, dass Forscher, die der Anwendung nahestehen, die Gentechnik – also den Prozess, DNA-Sequenzen in einen Empfängerorganismus zu integrieren – mit konventioneller Pflanzenzüchtung gleichsetzen. Ich halte das für falsch, weil man mit der bisherigen,



ALLE FOTOS DES ARTIKELS: OLIVER BARTENSLAGER

Angelika Hilbeck ist Agrar-entomologin und -ökologin. Unter anderem auf Grund ihrer Studien über die langfristigen Auswirkungen von Bt-Toxinen auf Nützlinge verbot Bundeslandwirtschaftsministerin Ilse Aigner 2009 den Anbau der transgenen Maissorte MON810.

transgenen Gentechnik etwas substanzial Neues macht. Man stattet einen Organismus mit Eigenschaften aus, für die er vorher kein Allel hatte, die es also in dieser Spezies überhaupt nicht gab. Erst jetzt fangen einige Forscher allmählich damit an, so genannte Cisgentechnik zu betreiben, die sich auf das Einpflanzen arteigener Gene beschränkt. Das hätte man gleich so machen müssen, aber dieser Weg hätte der Industrie zu lange gedauert. Die wollte möglichst schnell viel Geld verdienen.

Sie selbst forschen über die Risiken, die mit der Anwendung von Bt-Pestiziden verbunden sind und die von gentechnisch veränderten Pflanzen ausgehen könnten, die diese Stoffe dank eines eingeschleusten Bakteriengens selbst produzieren. Können Sie uns darüber mehr erzählen?

HILBECK: Ich erforsche die Nebenwirkungen, die Insektengifte auf Nützlinge haben. Mit Bt-Toxinen habe ich mich bereits im Rahmen meiner Doktorarbeit beschäftigt. Sie gehören zu den wenigen Pestiziden, die bis heute im Biolandbau zugelassen sind. Man ging davon aus, sie wären sicher, da wir sie hinreichend aus dieser Anwendung kannten. Dem traute ich nicht, mich haben die unterschiedlichen Expositionen interessiert: Wie liegt das Protein im Spritzmittel vor und wie in der Pflanze, die es produziert? Wenn wir allein auf Grund der Erfahrungen mit versprühten Bt-Pestiziden Aussagen zur Toxizität treffen, gelten die dann auch noch für gentechnisch veränderte Pflanzen? Oder tritt das Gift in anderer biochemischer Form auf, so dass die Pflanze am Ende möglicherweise gefährlicher für Nützlinge ist als das Spritzmittel?

Und was stellten Sie fest?

HILBECK: Es gibt da jede Menge Unterschiede. Das fängt schon damit an, dass das Gift im Spritzmittel in inaktiver Form vorliegt, als Protoxin oder Kristall, in der Pflanze aber als aktives Toxin. Darüber hinaus findet man es in allen

Pflanzenteilen, und zwar von der Keimung bis zur Ernte, also viel länger als die entsprechenden Bt-Pestizide. Ich habe darum Versuche gemacht, in denen ich Nützlinge dem Gift chronisch ausgesetzt habe. Langfristig, also über eine gesamte Generation, zeigten sich durchaus schädliche Auswirkungen auf Marienkäfer und Florfliegen.

Wie sieht es mit der anderen Klasse kommerziell eingesetzter transgener Pflanzen aus, den herbizidresistenten?

HILBECK: Das Herbizid Glyphosat wird wahrscheinlich bald unbrauchbar sein, weil viele Unkräuter bereits Resistenzen entwickeln. Dass es dazu kommt, war abzusehen, weil man einen sehr starken Selektionsdruck auf ein Merkmal ausübt – den Zusammenhang lernt man schon in Grundlagenvorlesungen der Biologie. Und da das Gift von der gentechnisch veränderten Pflanze aufgenommen und in die Ernteprodukte verlagert wird, steigen auch die Rückstandsbelastungen in den Futter- und Nahrungsmitteln.

Eine im September 2012 veröffentlichte Fütterungsstudie mit Genmais hat auf Risiken der Anwendung von Glyphosat aufmerksam gemacht (Seralini, G.E. et al.; siehe Quelle am Ende des Interviews).

HILBECK: Die Studie zeigt – wie viele andere seit zehn Jahren übrigens auch –, dass Glyphosat selbst in geringen Dosen, chronisch über längere Zeiträume angewendet, toxisch ist.

Die Studie ist aber stark in die Kritik gekommen. Zum Beispiel wurde ihr der methodische Fehler vorgeworfen, die Versuchsgruppen seien zu klein gewesen.

HILBECK: Jeder ist in die Kritik gekommen, der Ergebnisse geliefert hat, die den interessierten Industrieunternehmen nicht genehm waren. Die methodischen Fehler, die Herrn Seralini vorgeworfen werden, sind aber der ganz normale Standard in den wenigen Fütterungsstudien, die die Hersteller dieser Pflanzen vorlegen. Die Versuchsgruppen waren

beispielsweise in den Experimenten des Konzerns auch nicht größer. Und sie verwenden den gleichen Rattenstamm.

Sie meinen also, die Studie von Herrn Séralini ist methodisch so solide, dass man das Ergebnis ernst nehmen muss?

HILBECK: Die Studie ist methodisch so solide wie jede andere Studie, welche die Entwickler bisher vorgelegt haben und auf die eine Zulassung gegeben wurde. Und das ist der Grund, warum man nun mit großem Kaliber auf Professor Séralini schießt und versucht, ihn zu diskreditieren. Denn wenn seine Studie akzeptiert wird, dann steht die herbizidtolerante Technologie mit Glyphosat auf dem Spiel, genau genommen die Zulassung des Herbizids für diese Anwendung.

Das heißt, Séralini hat letztendlich die Bedingungen des Herstellerkonzerns übernommen und ist zu einem anderen Ergebnis gekommen.

HILBECK: Richtig, weil er den zeitlichen Rahmen der Studie verlängert hat. Monsanto hat einfach rechtzeitig aufgehört, bevor etwas zu sehen war. Und weil es eben keine verbindlichen Regeln gibt, wie gentechnisch veränderte Nahrungsmittel zu testen sind, hat das Unternehmen sein Fütterungsstudienprotokoll nach Belieben gewählt. Die ersten Studien dauerten nur wenige Wochen. Als es daraufhin hieß, das sei angesichts der Lebensdauer von Mensch und Tier viel zu kurz, wurde für den europäischen Zulassungsprozess eine Studie mit Ratten durchgeführt, die 90 Tage dauerte. Das haben die Behörden dann auch schon akzeptiert.

Warum? Europäische Behörden sind nicht für ihre Nachsicht bekannt.

HILBECK: Auf diesem Gebiet waren sie schon immer sehr nachsichtig, dafür stehen sie seit Jahr und Tag in der Kritik. Es gibt derzeit eine sehr lebhafte Diskussion über die Unabhängigkeit insbesondere der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit ESFA. Das hat dazu geführt, dass das EU-Par-

lament 2012 entschieden hat, ihr die Entlastung für den Haushalt 2010 zu verweigern. Und zwar spezifisch wegen ihrer Interessenkonflikte mit der Industrie. Deshalb steht die EFSA nun unter Druck, neue Regelungen zu entwickeln – 16 Jahre, nachdem diese Gentech-Pflanzen auf den Markt kamen!

Was aber ist mit so genannten Risikobewertungsverfahren? Regularien, die dafür sorgen sollen, dass gentechnisch veränderte Organismen auf ihre Sicherheit geprüft werden, bevor sie auf den Markt kommen?

HILBECK: Sie sind sehr reduktionistisch. Firmen haben zum Beispiel die Resistenzentwicklung bei herbizidresistenten Pflanzen aus den Verfahren ausgeklammert – und deshalb nicht als Risiko verbucht. Sie testen Risiken experimentell sehr minimalistisch: Nur das neuartige Protein, für das das eingepflanzte Transgen kodiert, wird in kurzfristigen Anfangstoxizitätsstudien analog zu Chemikalien getestet – also isoliert vom Pflanzenkontext. Wenn dabei keine Gefahren entdeckt werden, wird die gesamte Pflanze für sicher erklärt. Auch die Rückstandsbelastung der Futter- und Nahrungsmittel findet keine Beachtung – mit der Begründung, das hätte nichts mit der gentechnisch veränderten Pflanze zu tun, sondern wäre ein reines Pestizidproblem. Aber schon im ersten Jahr der Anbauperiode überschritten gentechnisch veränderte Sojabohnen und Mais die bis dahin geltenden Grenzwerte beispielsweise für Glyphosatrückstände.

Wie wurde reagiert?

HILBECK: Als klar wurde, dass diese Produkte eigentlich so nicht marktfähig sind und entsorgt werden müssten, wurden schlicht die Grenzwerte angehoben. Glyphosat war nie für den Zweck getestet worden, für den es am Ende eingesetzt wurde – nämlich für eine Anwendung auf Nutzpflanzen während des Wachstums, deren Ernteprodukte dann in die Nahrungs- und Futtermittelkette kommen. Langzeitstudien

»Den traditionellen Geldgebern wird die Förderung von hinterfragenden Studien unmöglich gemacht«





»Die methodischen Fehler, die Herrn Séralini vorgeworfen werden, sind der Standard in den Fütterungsstudien, die Monsanto vorgelegt hat«

werden für das Zulassungsverfahren im Zusammenhang mit Gentech-Pflanzen aber wie gesagt nicht für notwendig erachtet, weil man die Mittel ja schon im Pestizidzulassungsverfahren vor vielen Jahren getestet hatte.

Ist es schwierig, Geld für hinterfragende Studien zu bekommen?

HILBECK: Allerdings.

Aber eine unabhängige Institution wie eine Universität müsste doch darin eigentlich ein Profilierungspotenzial sehen, könnte Schlagzeilen machen ...

Hilbeck: (lacht) ... genau das befürchten die Geldgeber.

Sind da mittlerweile die Verflechtungen zu stark?

HILBECK: Selbstverständlich, das ist in den meisten anwendungsorientierten Bereichen so, hinter denen eine mächtige, profitträchtige Industrie steht. Von dort fließen die Gelder – wie wollen Sie da noch unabhängig forschen? In den Universitäten wurde vielfach eine Kultur geschaffen, in der man gar nicht mehr auf die Idee kommt, bestimmte Fragen zu stellen, weil ja gemeinsam mit der Industrie an der Entwicklung von Technologien und Produkten gearbeitet wird. Diese Forscher können keine unabhängige Beobachterposition einnehmen, um einen kritischen Blick auf die eigene Sache zu werfen. Eine kritische Aussicht oder hinterfragende Forschungsergebnisse werden dann in der Regel von den entsprechenden Forschungsgruppen durch Diskreditierungskampagnen unglaublich gemacht, so dass es für konventionelle Mainstream-Fördereinrichtungen wie die Europäische Wissenschaftsstiftung oder die DFG schwierig ist, in diese Art Forschung noch Geld zu investieren. In den allermeisten Fällen wurde nach Veröffentlichung von kritischen Studien nicht mehr unabhängig vom Entwickler weiter in diese Richtung geforscht. Sicherheitsforschung ist nur mit dem Segen, der Erlaubnis beziehungsweise dem Geld der Entwickler möglich – und zwar dann mit dem Ziel, die kritischen Forschungen zu widerlegen.

Mit Verlaub – klingt das nicht nach Verschwörungstheorie?

HILBECK: Das sind keine Theorien, sondern belegbare Tatsachen, denen man in die Augen sehen muss. Man weigert sich einfach noch zu akzeptieren, dass auch bei uns eine Kultur der Industrieverflechtung herrscht und dass industrienah Forschung auch Nachteile mit sich bringt. Denn damit steht ja das Selbstverständnis vieler Forschungsinstitutionen und -programme auf dem Spiel. Während jeder weiß, dass die

amerikanische, technisch-wissenschaftliche Forschung stark von der Industrie gelenkt wird, sehen alle darüber hinweg, dass hier nun genau die Anfänge vorliegen, welche die amerikanische Forschung vor 20 Jahren dorthin geführt haben, wo sie jetzt steht. Und das ist je länger, je weniger zum Vorteil der Gesellschaft und schon gar nicht der Umwelt.

Können Sie gentechnisch veränderten Pflanzen denn auch irgend etwas Gutes abgewinnen?

HILBECK: Im Moment nicht. Aber es spielen ja auch nur zwei Varianten wirklich eine Rolle.

Grundsätzlich abgeneigt sind Sie der Gentechnik aber nicht?

HILBECK: Die Technik ist mir egal, ich habe kein quasireligiöses oder sonst irgendwie bekennendes Verhältnis zu irgendeiner Technologie. Mir geht es darum, dass wir Probleme lösen, mit maximiertem Nutzen für alle bei minimiertem Risiko. Meine Einwände betreffen die naturwissenschaftliche und agrarökologische Ebene. Man sollte dem Verbraucher die ganze Wahrheit erzählen und dann gemeinsam klären: Welchen Sicherheitsgrad wollen wir, und wie wollen wir die Risikoverteilung in der Gesellschaft gestalten? Zurzeit werden Risiken gerne auf die Gemeinschaft, hier den Konsumenten, ausgelagert und die Profite zentralisiert. Das ist immer weniger gesellschaftlich akzeptabel. Solange diese Geisteshaltung in den Unternehmen vorherrscht und häufig von der Politik unterstützt wird, wird diese Debatte uns begleiten. ≈

Die Fragen stellten »Spektrum«-Redakteur Hartwig Hanser und die freie Wissenschaftsjournalistin Katharina Schulz.

QUELLEN

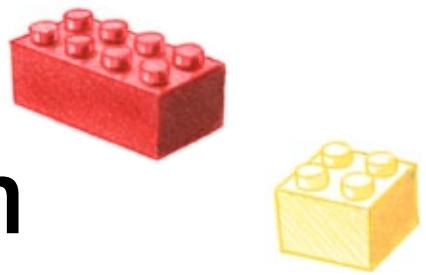
Séralini, G. E. et al.: Long Term Toxicity of a Roundup Herbicide and a Roundup-Tolerant Genetically Modified Maize. In: Food and Chemical Toxicology 50, 11/2012, S. 4221–4231
A Seedy Practice. In: Scientific American 8/2009, S. 28

WEBLINK

www.enveurope.com/content/24/1/10

Veröffentlichung von Angelika Hilbeck vom Februar 2012. In ihr vergleicht sie die Methoden einer Studie, die zum Anbauverbot von Bt-Mais in Deutschland führte, weil dieser dem Marienkäfer schaden könnte, mit denen einer zweiten Studie, die einen solchen Effekt nicht feststellen konnte.

Organismen aus dem Baukasten



Zellen planmäßig zu konstruieren – das ist das große Ziel der synthetischen Biologie. Forscher wollen damit die biotechnologische Produktion von Medikamenten und Chemikalien revolutionieren und neue Werkzeuge für die Diagnostik schaffen. Der Weg von der Theorie zur Praxis ist allerdings weit.

Von Sven Panke

»Erster künstlicher Organismus erschaffen!« So oder ähnlich lauteten die Schlagzeilen, als John Craig Venter 2010 mit einer neuen Erfolgsmeldung aus seinem Genlabor für Aufruhr sorgte. Dem Team um den US-amerikanischen Biochemiker und den Mikrobiologen und Nobelpreisträger Hamilton Smith war es bereits 2008 gelungen, das Erbgut eines *Mycoplasma*-Bakteriums vollständig im Labor zusammenzubauen. Die Forscher hatten die Mikrobe ausgewählt, weil sie über das kleinste bekannte Genom eines unabhängig lebensfähigen Organismus verfügt. Nun überraschten sie mit einem erneuten Coup: Sie schleusten das künstliche Genom in eine *Mycoplasma*-Zelle ein und ersetzen damit deren ursprüngliches Erbgut. Auf diese Weise konstruierten die Wissenschaftler das erste Bakterium, dessen Erbinformation durch und durch chemisch synthetisiert worden war.

Das Ergebnis der Forscher gilt als Meilenstein für die synthetische Biologie, jene Forschungsdisziplin, die es sich zur Aufgabe gemacht hat, maßgeschneiderte biologische Systeme zu erzeugen – sozusagen Leben aus dem molekularbiologischen Baukasten. Denn anders als die biologische DNA-Synthese, wie sie permanent in lebenden Zellen abläuft, be-

nötigt die chemische Prozedur keine Vorlage, von der die Erbinformation abgeschrieben wird. Vielmehr lassen sich die Buchstaben der DNA im Labor frei kombinieren und zu neuen Inhalten zusammensetzen. Anders gesagt: Während sich bei der natürlichen Vervielfältigung des Erbguts Veränderungen in der Regel nur peu à peu und über Fehler beim Abschreiben einschleichen, lassen sich die vier unterschiedlichen DNA-Basen im Labor wie bunte Legosteine aus einer Spielzeugkiste immer wieder neu zusammensetzen – zumindest theoretisch.

Hintergrund dieser Bemühungen ist nicht etwa Schöpfungswahn, sondern die Hoffnung, maßgeschneiderte Mikroorganismen zu schaffen, die als biotechnologische Helfer Giftstoffe abbauen und Gewässer reinigen oder als zelluläre Fabriken Chemikalien und Arzneimittel produzieren. Doch noch ist vieles an dieser Vorstellung sehr futuristisch. Und auch bei Craig Venters Erfolgsmeldung konnte mitnichten von einem Bakterium mit frei zusammengetüfteltem Genom die Rede sein.

Der Unterschied zwischen den Sequenzen der zwei ausgetauschten Genome in diesem Experiment war gering – und es handelte sich auch nicht um einen von Grund auf neu geschriebenen DNA-Text. Vielmehr hatten die Forscher das Erbgut von *Mycoplasma mycoides* hergestellt und auf einen nahen Verwandten namens *Mycoplasma capricolum* übertragen. Völlig neu geschaffen war die Mikrobe also keineswegs. Und das neue Genom verwandelte die fragile *Mycoplasma*-Zelle auch nicht in eine Medikamente ausspuckende biochemische Synthesemaschine.

Tatsächlich sind wir derzeit noch weit davon entfernt, einfach in den bunten Baukasten des Lebens zu greifen und im Labor neue Organismen mit nie da gewesenen Merkmalen zu kreieren. Denn noch klafft eine große Lücke zwischen der technologischen Fähigkeit, Gene künstlich zu synthetisieren, und dem Wunschraum, komplexe biologische Eigenschaften zu erzeugen. Der limitierende Faktor ist hierbei weniger

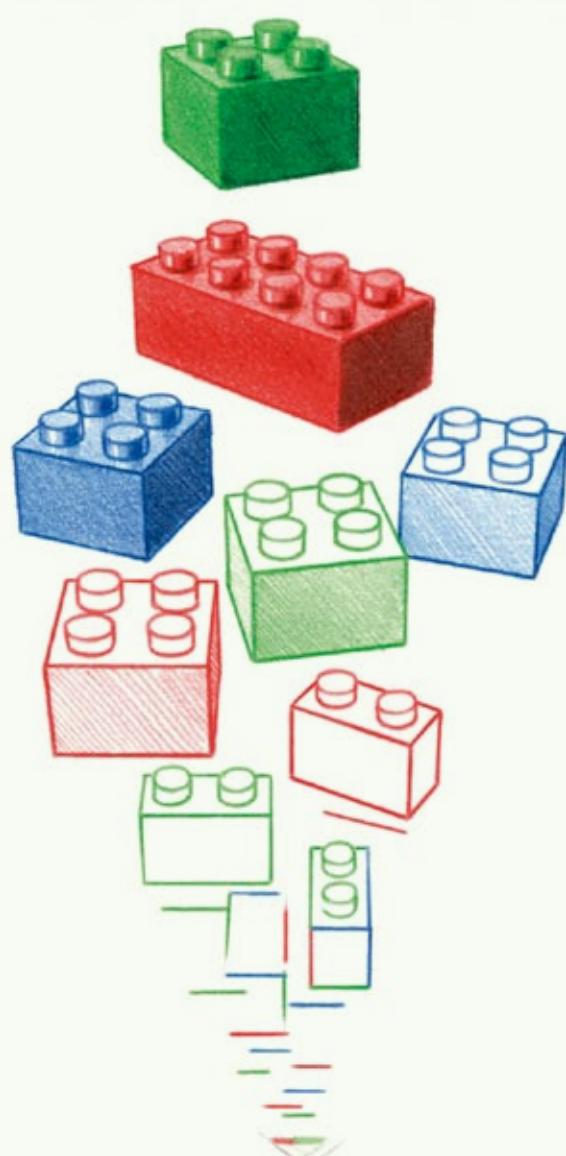
AUF EINEN BLICK

MASSGESCHNEIDERTES LEBEN

1 Als logische **Weiterentwicklung der Biotechnologie** zielt die synthetische Biologie darauf ab, quasi vom Reißbrett Mikroorganismen herzustellen, die exakt definierte Funktionen erfüllen.

2 Während Forscher heute bereits problemlos **Gene und ganze Genome produzieren können**, stellt das Erreichen der erwünschten Funktionen noch Zukunftsmusik dar.

3 Mit den drei Ansätzen **Standardisierung, Modularität und Vereinfachung** soll sich die synthetische Biologie zu einer zuverlässigen biologischen Ingenieurwissenschaft entwickeln.



Die synthetische Biologie versucht, biologische Systeme genetisch zu konstruieren – analog dem Bau mit Legosteinen.



die eigentliche Gensynthese. Auf diesem Feld haben Forscher in den letzten Jahren große Fortschritte erzielt, die das Zusammenfügen eines Genoms immer exakter und gleichzeitig kostengünstiger machen (siehe Kasten unten).

Das Problem: Biologische Systeme sind hochgradig komplex. Ihre Eigenschaften werden von weit mehr bestimmt als von der Summe ihrer Einzelteile. Es genügt also nicht, den Gentext neu zusammenzustellen und einem Bakterium die Erbinformation für ein Enzym einzuschleusen. Denn damit dieses funktionieren kann und beispielsweise einen Stoffwechselweg ankurbelt, von dem man sich die Herstellung einer bestimmten Chemikalie verspricht, muss es im Gesamt-

system der Zelle einen geeigneten Platz einnehmen. Es muss mit anderen Enzymen und den Schaltstellen von Stoffwechselwegen derart interagieren, dass es den ihm zugesetzten Aufgaben überhaupt nachkommen kann.

Und genau hier liegt der Knackpunkt. Derzeit ist es noch nicht möglich, genau vorherzusagen, wie eine Zelle auf ein neues Gen reagiert. Das gilt selbst für Standardprozeduren, wie sie täglich in jedem molekularbiologischen Labor stattfinden, etwa wenn Forscher Bakterienzellen mit erwünschten Eigenschaften für ihre Experimente herstellen. Erhält beispielsweise eine Zelle ein einzelnes fremdes Gen auf einem so genannten Plasmid, einem ringförmigen DNA-Element, so kann man davon ausgehen, dass sie die neue Eigenschaft übernimmt. In welchem Maß sich diese aber ausprägt, lässt sich im Vorfeld nur schwer abschätzen.

Damit nicht genug. Der neue Erbfaktor beeinflusst auch Hunderte anderer Gene und Proteine, so dass sich das gesamte System der Zelle verändert. Wer durch das Einschleusen einer neuen Erbinformation vermeintlich an einer einzelnen Stellschraube im System dreht, mag damit unvorhergesehene Effekte in völlig anderen Bereichen auslösen. Und am Ende »tickt« die Zelle nicht so, wie der Forscher hoffte. Diese Effekte kann man manchmal ignorieren, wenn das neu eingeführte Gen ohnehin nur eine geringfügige Veränderung bewirken soll. Aber was ist, wenn man gleich eine ganze Reihe neuer Gene einschleusen möchte, um einen komplett neuen Stoffwechselweg zu konstruieren, etwa für die gezielte Produktion einer bestimmten Chemikalie?

Gensynthese im Labor

Die entscheidende technologische Antriebskraft hinter der synthetischen Biologie ist die Gensynthese. Schon seit Langem ist es möglich, kurze DNA-Schnipsel, so genannte Oligonukleotide, herzustellen, die nur aus wenigen aneinander gereihten Basenpaaren bestehen. Im Verlauf der letzten 15 Jahre gelang es, diese kurzen Stückchen zunächst zu immer größeren Abschnitten, dann zu ganzen Genen und schließlich zu kompletten Genomen zusammenzufügen. Konnten sich das wegen der damit verbundenen Kosten anfangs fast nur die großen Pharmafirmen leisten, so passen die Preise für Gensynthesen, mit rund 50 Cent pro Basenpaar oder durchschnittlich 500 Euro pro Gen, heute in das Budget eines jeden gut ausgestatteten Biotechnologielabors.

Allerdings sind wir momentan noch weit davon entfernt, am Computer eine Sequenz zu entwerfen, die genau das leistet, was wir uns von ihr erhoffen. Die traditionelle Lösung für dieses Problem lautet, eine große Zahl an DNA-Varianten zu entwerfen, von denen wir annehmen, dass eine von ihnen unserer Zielvorstellung nahe kommt. Man produziert also oft nicht nur ein DNA-Segment, sondern viele tausend. Bei diesem Aufwand steigen die Kosten erheblich.

Das mag sich in absehbarer Zukunft ändern. So ist es Forschern im Labor von George Church an der Harvard University 2010 gelungen, Gensynthese und Analyse methodisch zu vereinen. Sie synthetisieren dazu eine große Anzahl verschiedener Oligonukleotide auf so genannten DNA-Chips – wenn auch mit hoher Fehlerrate. Überführt man nun diese Chips mit den fehlerbehafteten, aber billigen Oligonukleotiden auf eine moderne Sequenzierplattform und analysiert dort die DNA-Schnipsel, so kann man anschließend mit den korrekten Exemplaren weiterarbeiten. Aufwändige spätere Kontrollen entfallen damit. Sollte dieses Verfahren in den nächsten Jahren zur großtechnischen Anwendung kommen, sinkt der mit Gensynthese verbundene Aufwand um mindestens eine Größenordnung. Dann würde das gängige Jahresbudget eines Forschers problemlos die Synthese von zwei kleinen bakteriellen Genomen erlauben.

Drei Elemente braucht ein Gen

Dazu kommt, dass wir weit davon entfernt sind, die Funktion eines jeden einzelnen Gens – und seiner Varianten – in einer Zelle zu kennen. Das gilt selbst für einen so beliebten Modellorganismus wie das Bakterium *Escherichia coli*. Und schließlich sind auch die DNA-Konstruktionen, die wir in die Zelle einschleusen, bislang schlecht verstanden. Zwar wissen wir, dass in Bakterien prinzipiell drei Elemente vonnöten sind, damit aus einem Gen das zugehörige Protein entsteht:

1. das Gen selbst;
2. eine Promotor genannte Sequenz auf der DNA, die quasi den Startschuss dafür gibt, dass der folgende DNA-Abschnitt überhaupt abgelesen und in so genannte Messenger-RNA (mRNA) umgeschrieben wird;
3. eine Andockstelle vor dem eigentlichen Gen, die den Ribosomen, den Proteinproduktionsfabriken der Zelle, sagt, wo das Gen genau beginnt.

Doch es wird immer deutlicher, dass sich diese Funktions-einheiten nicht beliebig austauschen und zusammenwürfeln lassen. Eine Ribosomenbindungsstelle, die mit einem Gen gut funktioniert, kann bei einem anderen versagen. Denn auch die Umgebung – ein anderes Gen, ein anderer Promotor – beeinflusst ihre Funktion. Es ist also nicht möglich, einfach eine Ribosomenbindungsstelle von einem Gen zum nächsten zu verschieben und dann davon auszugehen, dass sie dort denselben Effekt hat. Die einzelnen Komponenten



»Wie wird aus der synthetischen Biologie eine zuverlässige Ingenieurwissenschaft? Durch Standardisierung, Modularität und Vereinfachung«

eines DNA-Konstrukts müssen daher gut aufeinander abgestimmt sein. Was diese Abhängigkeit vom jeweiligen Kontext bedeutet, mag ein Beispiel aus einem gänzlich anderen Arbeitsfeld veranschaulichen: Ein moderner Computer birgt in seinem zentralen Prozessor mehr als vier Milliarden Transistoren – standardisierte Bauteile mit charakteristischen Eigenschaften, die gezielt miteinander verknüpft werden. Wenn jeder dieser Transistoren beim Einbau eine zufällig zugewiesene Leistungsveränderung erführe, wäre das Chaos perfekt.

Wie lässt sich nun die synthetische Biologie in eine zuverlässige biologische Ingenieurwissenschaft verwandeln – vergleichbar etwa dem Vorgehen bei der Konstruktion eines Computers? Wie erreichen Forscher, dass sie gewünschte biologische Eigenschaften entwerfen und in DNA übersetzen, diese in Zellen einbringen, um dann zuverlässig genau das zu erhalten, was sie sich am Anfang überlegt haben? Ein viel versprechender Ansatz dazu stammt aus den klassischen Ingenieurwissenschaften. Er lautet: Standardisierung, Modularität und Vereinfachung.

Standardisierung bedeutet, Bauelemente mit verlässlichen Eigenschaften zu schaffen. Ziel muss sein, dass ein Forscher künftig in seine molekularbiologische Werkzeugkiste greift und daraus gut charakterisierte Bausteine entnehmen kann, die er dank zuverlässiger Methoden mit gleich bleibenden Ergebnissen verknüpft. Das Resultat wären standardisierte Module, die sich im Idealfall für die Konstruktion neu-

er, synthetischer Organismen problemlos verknüpfen und immer wieder neu kombinieren lassen.

Ein einfaches Beispiel: Alle genetischen Bauteile sollten zueinander passende Verknüpfungsstellen aufweisen – vergleichbar mit Legosteinen, bei denen man sich immer darauf verlassen kann, dass die Verbindungsnoppen in den nächsten Baustein passen. Dies ist die Grundidee des »Registry of Standard Biological Parts«, einer ständig wachsenden Sammlung standardisierter genetischer Bauteile, die jedes Jahr die Grundlage für den Studentenwettbewerb »iGEM« (»International Genetically Engineered Machine competition«, www.igem.org) stellt, in dem nahezu 200 Studententeams weltweit biologische Konstruktionsprojekte durchführen.

RNA-Scheren und andere Werkzeuge

Doch der größte Gewinn wäre, durch Standardisierung die Kontextabhängigkeit eines Bauteils aufzuheben. In diesem Bereich arbeiten Wissenschaftler derzeit mit Elan und entwickeln bereits viel versprechende Ansätze. Eine Möglichkeit besteht beispielsweise darin, einen Teil der Umgebung zu entfernen, bevor er seine störende Wirkung entfalten kann. Das gelingt etwa molekularbiologisch mit RNA-Scheren, so genannten Ribozymen, wie die Forschergruppe um Chris Voigt am Massachusetts Institute of Technology 2012 bewies. Das Gen wird dabei zunächst ganz regulär in mRNA umgeschrieben. Im Normalfall würde diese dann beginnen, sich zu

Vereinfachen durch Auslagern: In-vitro-Systeme

Ein radikaler Weg zum Vereinfachen biologischer Systeme ist die Arbeit mit In-vitro-Systemen. Statt eine ganze Zelle am Leben zu erhalten, transferiert man ihren Inhalt einfach ins Reagenzglas. Auf diese Weise lassen sich viele Synthesefunktionen der Zelle nutzen – ohne befürchten zu müssen, dass toxische Ausgangsstoffe oder Produkte Schaden anrichten. Und es erlaubt, mit Substanzen zu arbeiten, die sich nicht durch die Zellmembran transportieren lassen und somit in intakten Zellen nicht zum Einsatz kommen können.

Allerdings sind solche Multienzymsysteme auch noch in vitro hochkomplex und lassen sich nur schwer analysieren und optimieren. Unserer Arbeitsgruppe ist hier 2011 ein entscheidender Durchbruch gelungen. Der Schlüssel dazu war die Beschleunigung der Analyse: Traditionell werden die vielen Moleküle – Ausgangsstoff, Zwischenverbindungen, Produkt – zunächst sehr zeitintensiv chromatografisch aufgetrennt und

anschließend, meist per Massenspektrometrie, identifiziert und quantifiziert. Um die Analysezeit auf ein Minimum zu reduzieren, haben wir uns entschlossen, die Chromatografie wegzulassen und das Reaktionsmedium direkt in das Massenspektrometer zu leiten. In langwierigen Versuchsreihen entwickelten wir so ein »Echtzeitmassenspektrometer«, mit dem wir kontinuierlich Reaktionsprozesse beobachten können. Außerdem erlaubt es uns, Reaktionssysteme gezielt zu stören, die Veränderungen sozusagen live zu beobachten und wichtige Schritte zu identifizieren.

Ziel ist letztlich, aus den Analysedaten ein mathematisches Modell herzuleiten, das Voraussagen über die Reaktionen im System erlaubt. Mit diesem Wissen lassen sich dann später gezielt Reaktionssysteme zur Synthese gewünschter Produkte zusammensetzen – ohne dass man mit unliebsamen Überraschungen rechnen muss.

falten und damit die so genannte Sekundärstruktur zu bilden. Wie die aussieht, hängt stark davon ab, welche Sequenzen aufeinandertreffen. Es ist daher schwer vorherzusagen, wie das Element am Ende funktioniert. In Voigts Experimenten agiert ein Teil der mRNA als RNA-Schere – als Katalysator, der RNA schneidet. So kann sich die RNA selbst vor der Ribosomenbindungsstelle abschneiden, und störende Interaktionen beim Faltprozess finden ganz einfach nicht statt.

Die wirkliche Macht solcher Verfahren wird natürlich erst sichtbar, wenn sie für die industrielle Synthese von Biosystemen in großem Maßstab angewandt werden. Solche Initiativen sind aber noch selten. Eine prominente Ausnahme ist das Unternehmen BioFAB in Emeryville, Kalifornien, unter der Leitung von Drew Endy von der Stanford University und Adam Arkin von der University of California in Berkeley.

Liebling, ich habe das Genom geschrumpft!

Doch auch die Standardisierung und die Herstellung von kombinierbaren Bauelementen umschiffen noch nicht das Problem der enormen Komplexität biologischer Systeme. Eine direkte Methode, Systeme zu vereinfachen, besteht darin, sie zu verkleinern. Zwar bleiben sie auch dann komplex. Doch verringern sich zumindest die Möglichkeiten für unerwartete Interaktionen. Konkret tüfteln Wissenschaftler an verkleinerten Genomen. Sie entfernen aus einem Bakterienstamm Gen für Gen oder Genomsegment für Genomsegment. Dann untersuchen sie, welche Konsequenzen sich für den Stamm ergeben, indem sie etwa wichtige Wachstums- oder Stoffwechsel-eigenschaften prüfen.

So gelang es der Forschergruppe um Fred Blattner von der University of Wisconsin und György Pósfai von der ungarischen Akademie der Wissenschaften bereits 2006, das Genom des beliebten Laborbakteriums *Escherichia coli* um 15 Prozent zu verkleinern. Dabei verzichteten sie insbesondere auf solche DNA-Abschnitte, von denen bekannt ist, dass sie ungeplante Veränderungen des Genoms verursachen können, darunter so genannte Transposonen, also mobile DNA-Elemente. Die genetische Schlankheitskur brachte eine

Reihe positiver Effekte mit sich, allen voran einen Gewinn an genetischer Stabilität. Andere Eigenschaften, die für den Einsatz des Bakteriums als biotechnologischer Modellorganismus wichtig sind, wie seine Eignung, organische Stoffe umzusetzen, blieben im Wesentlichen unbeeinflusst. Die Fähigkeit, Aminosäuren im Überschuss zu produzieren, verbesserte sich sogar. Mittels Genomreduktion lässt sich daher eine Grundlage schaffen, auf der Forscher neue biologische Systeme aufbauen können.

Ein anderer Weg zur Vereinfachung besteht darin, kleinere Teilsysteme zu isolieren. Auf physikalischem Weg lässt sich das beispielsweise durch das Einführen von Kompartimenten erreichen: kleinen, durch Membranen abgeschlossenen Untereinheiten. Allerdings ist das gerade bei Bakterienzellen nicht so einfach, da diese von Natur aus selten mit Kompartimenten ausgestattet sind – anders als etwa Säugetierzellen.

Ein beeindruckendes Beispiel, wie sich das trotzdem erreichen lässt, lieferte 2011 das Team von Don Hilvert an der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich. Den Wissenschaftlern gelang es, ein Protein, dessen Produktion in *Escherichia coli* normalerweise giftig für das Bakterium ist, in ein Nanokompartiment zu verpacken und so die Zelle zu schützen. Dazu wurde das giftige Protein um einige elektrisch geladene Aminosäuren verlängert. Diese zusätzlichen Ladungen dienten als Signal für die Verpackung in eine Proteinkapsel. Auch wenn nicht alle Details des Prozesses gut verstanden sind, so lässt sich mit diesem Trick ein schädliches Protein effizient vor dem Rest der Zelle verstecken.

Gewissermaßen als Vorstufe auf dem Weg zu vollständigen Kompartimenten lassen sich mehrere funktionale Komponenten in einem physikalischen Komplex zusammenfassen. Fachleute bezeichnen diese Technologie als »scaffolding«. Ein Protein, das natürlicherweise mit einer Reihe von anderen Proteinen Komplexe formt, bildet das Grundgerüst (scaffold). Ein Beispiel stellen Zellulosomen dar: Proteinkomplexe, die Bakterien außerhalb ihrer Zellwand errichten, um verschiedene Moleküle zum Abbau von zellulosehaltigen Stoffen zusammenzubringen. Dabei verbinden sich die Gerüstproteine

Spektrum der Wissenschaft Extra »Mensch-Natur-Technik« ist eine regelmäßige Sonderpublikation
in Kooperation mit der VolkswagenStiftung
www.spektrum.de/mnt

Spektrum
DER WISSENSCHAFT

Chefredakteur: Prof. Dr. Dipl.-Phys. Carsten Könneker M. A.
(vi.S.d.P.)
Redaktionsleiter: Dr. Hartwig Hanser (Monatshefte),
Dr. Gerhard Trageser (Sonderhefte)
Redaktion: Thilo Körkel, Dr. Klaus-Dieter Linsmeier,
Dr. Christoph Pöppé, Dr. Frank Schubert, Dr. Adelheid Stahnke
Ständiger Mitarbeiter: Dr. Michael Springer
Art Direction: Karsten Kramarczuk
Editor-at-Large: Dr. rer. nat. habil. Reinhard Breuer
Layout: Sibylle Franz, Oliver Gabriel, Anke Heinzemann,
Claus Schäfer, Natalie Schäfer
Schlussredaktion: Christina Meyberg (Ltg.), Sigrid Spies,
Katharina Werle
Bildredaktion: Alice Krüßmann (Ltg.), Anke Lingg, Gabriela Rabe
Redaktionsassistenz: Anja Albat-Nollau
Geschäftsleitung: Markus Bossle, Thomas Bleck

Erscheinungszeitpunkt: Spektrum der Wissenschaft 2/2013

VolkswagenStiftung

Leitung Kommunikation: Jens Rehländer
Projektmanagement Veranstaltungen: Anna Böhning
www.volkswagenstiftung.de

Spektrum C U S T O M
PUBLISHING

Leitung: Dr. Joachim Schüring
Anschrift: Spektrum der Wissenschaft – Custom Publishing,
Postfach 104840, 69038 Heidelberg;
Hausanschrift: Slevogtstraße 3–5, 69126 Heidelberg,
Tel. 06221 9126-612, Fax 06221 9126-5612;
www.spektrum.com/cp

Gesamtherstellung: L.N. Schaffrath Druckmedien GmbH & Co. KG, Marktweg 42–50, 47608 Geldern

Sämtliche Nutzungsrechte an dem vorliegenden Werk liegen bei der Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH. Jegliche Nutzung des Werks, insbesondere die Vervielfältigung, Verbreitung, öffentliche Wiedergabe oder öffentliche Zugänglichmachung, ist ohne die vorherige schriftliche Einwilligung des Verlags unzulässig. Jegliche unautorisierte Nutzung des Werks berechtigt den Verlag zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bei jeder autorisierten (oder gesetzlich gestatteten) Nutzung des Werks ist die folgende Quellenangabe an branchenüblicher Stelle vorzunehmen: © 2013 (Autor), Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Heidelberg. Jegliche Nutzung ohne die Quellenangabe in der vorstehenden Form berechtigt die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Wir haben uns bemüht, sämtliche Rechteinhaber von Abbildungen zu ermitteln. Sollte dem Verlag gegenüber der Nachweis der Rechtsinhaber geführt werden, wird das branchenübliche Honorar nachträglich gezahlt.



(»Scaffoldine«) über »Kohäsine« und bilden dann mit den eigentlich aktiven Enzymen die Zelluloseabbaufabriken.

Aus solchen Zellulosomen lassen sich im Labor Gerüste für neue Proteinkomplexe gewinnen. Knüpft man etwa verschiedene Enzyme aus einem gewünschten Stoffwechselweg an ein solches Gerüst, wird das Produkt aus dem ersten Reaktionsschritt – das als Ausgangsstoff für den zweiten dient – direkt weitergereicht, bevor es in die Zelle weggdiffundieren kann. Der weitere Syntheseweg läuft damit äußerst effektiv ab.

Forschern um Percival Zhang am Virginia Polytechnic Institute ist es bereits gelungen, drei Enzyme der so genannten Glykolyse, bei der Traubenzucker zur Energiegewinnung abgebaut wird, im Reagenzglas zu einem solchen Komplex zu verknüpfen. Die Reaktionsrate dieses Stoffwechselwegs vervielfachte sich dadurch gegenüber jener mit getrennten Enzymen. Solche Beispiele zeigen, dass sich – trotz aller Schwierigkeiten – bereits erste und zum Teil auch recht bemerkenswerte Fortschritte auf dem Feld der synthetischen Biologie verzeichnen lassen.

Eines der ersten erfolgreich angewandten Projekte der synthetischen Biologie war die biotechnologische Produktion einer Vorstufe des Antimalariawirkstoffs Artemisinin. Hierfür wurde ein neuer Stoffwechselweg in der Bäckerhefe konstruiert – mit Genen für elf Enzyme aus drei verschiedenen Organismen. Jenseits solcher Ansätze zur Herstellung bestimmter Substanzen gibt es auch zukunftsweisende Entwicklungen in Medizin und Diagnostik: Man kann Zellen designen, die spezielle Funktionen erfüllen, etwa mehrere Blutwerte messen, und dann eine darauf abgestimmte Therapie starten.

Biologische Kippschalter

Das gelingt insbesondere durch die Konstruktion genetischer »Schaltkreise«. Die Idee dafür – der Name lässt es erkennen – wurde aus der Elektrotechnik und den Computerwissenschaften entlehnt. Dabei handelt es sich beispielsweise um biologische Kippschalter. Ein solcher Schalter kann aus zwei so genannten Repressorproteinen bestehen, die wechselseitig die Produktion des jeweils anderen Eiweißmoleküls unterdrücken. Im Zustand A ist eines der beiden hemmenden Proteine aktiv und die Produktion des anderen dadurch abgestellt. Inaktiviert nun zum Beispiel ein chemisches Signal, das von außen auf die Zelle wirkt, das erste Repressorprotein, so beginnt die Synthese des zweiten. Das unterdrückt die Herstellung des ersten Proteins. Der neue Zustand stabilisiert sich und bleibt auch erhalten, wenn das Signal, das die Veränderung ausgelöst hatte, ausbleibt: Das System ist gekippt. Durch Inaktivierung des zweiten Repressorproteins lässt sich der Zustand wieder umkehren.

Ein solches System in einer lebenden Zelle zu konstruieren, ist alles andere als trivial. Dennoch gelang es in den letzten Jahren, mehrere derartige Schaltkreise in Säugetierzellen einzuführen. Kollegen aus meinem Institut, in den Arbeitsgruppen von Martin Fussenegger, Jörg Stelling und Kobi Benenson im Departement für Biosysteme der ETH Zürich, entwickelten Zellsysteme, die ähnlich wie ein Computer rechnen können.

Digitalrechner addieren zwei Nullen zu einer Null, eine Null und eine Eins zu einer Eins. Zwei Einsen heben sich zu einer Null auf, dafür erscheint jetzt in der nächsten Position im Computer eine Eins. Ersetzt man nun in der Zelle die Null durch »Abwesenheit eines Signals« und die Eins durch »Anwesenheit eines Signals«, verhält sich die Zelle ähnlich wie der Computer. Ist sie keinem Eingangssignal ausgesetzt, verbleibt sie im Ausgangszustand. Detektiert sie jedoch eines von zwei Signalen, reagiert sie mit einem eigenen Ausgangssignal. Das kann beispielsweise das Ausschütten eines Hormons sein oder die Produktion eines fluoreszierenden Proteins. Sind nun aber beide Eingangssignale gleichzeitig vorhanden, unterbleibt das Ausgangssignal wieder. Dafür wird nun ein zweiter Schaltkreis aktiviert – ähnlich dem »Übertrag« auf die zweite Position im Computer.

So werden Zellen zu Werkzeugen, die Veränderungen oder bestimmte Zustände in ihrer Umgebung erkennen. Sie können etwa Blutwerte anzeigen oder auch spezifische Signale detektieren, die auf die Anwesenheit von Krebszellen schließen lassen. Damit könnten Zellen künftig selbsttätig auf Fehlentwicklungen in einem Organismus reagieren. Noch ist das außerhalb des Labors zwar Zukunftsmusik, doch die Idee verdeutlicht beispielhaft die Visionen der synthetischen Biologie. Und sie zeigt, wie sich Schritt für Schritt die Hürden dieser noch jungen Forschungsdisziplin überwinden lassen – durch die geschickte Kombination des Knowhows aus Biologie, Biotechnologie und Ingenieurwissenschaften. ~

DER AUTOR



Sven Panke ist Professor am Departement für Biosysteme der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich. Am 30. Mai 2013 nimmt er beim Forum Mensch-Natur-Technik an der Podiumsdiskussion teil zum Thema »Evolution reloaded: Von den Möglichkeiten der künstlichen Biologie«.

QUELLEN

Ausländer, S. et al.: Programmable Single-Cell Mammalian Biocomputers. In: *Nature* 487, S. 123–127, 2012

Bujara, M. et al.: Optimization of a Blueprint for in Vitro Glycolysis by Metabolic Real-Time Analysis. In: *Nature Chemical Biology* 7, S. 271–277, 2011

Dietz, S., Panke, S.: Microbial Systems Engineering: First Successes and the Way ahead. In: *Bioessays* 32, S. 356–362, 2010

Gibson, D.G. et al.: Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome. In: *Science* 329, S. 52–56, 2010

LITERATURTIPP

Von der Urzeugung zum künstlichen Leben. Spektrum der Wissenschaft, Dossier 3/2010

Zusammenstellung von Artikeln aus »Spektrum der Wissenschaft«, darunter mehrere zur synthetischen Biologie

WEBLINK

Diesen Artikel sowie weiterführende Informationen finden Sie im Internet: www.spektrum.de/artikel/1178956

Wir stiften Wissen



DIE VOLKSWAGENSTIFTUNG IN HANNOVER

Seit 1962 fördert die private Stiftung von Hannover aus Forscher in aller Welt – mit mehr als 100 Mio. Euro pro Jahr. In 50 Jahren hat sie bereits 4 Milliarden Euro für mehr als 30.000 Projekte in Forschung und Lehre zur Verfügung gestellt.

VERANSTALTUNGEN

Mit ihren Veranstaltungen fördert die Stiftung den Dialog von Wissenschaft und Öffentlichkeit. Ebenso engagiert sie sich für den internationalen Austausch zwischen Wissenschaftlern.

WISSENSCHAFTS- FÖRDERUNG

Das Portfolio der VolkswagenStiftung umfasst rund 15 Förderinitiativen, mit denen neue Forschungsfelder erschlossen und herausragende Wissenschaftler gefördert werden. In ihren Entscheidungen ist die gemeinnützige Stiftung autonom.



VolkswagenStiftung
Kastanienallee 35
30519 Hannover

www.volkswagenstiftung.de



VolkswagenStiftung