

Günter Einbeck  
Norikerstr. 19 B2 OG  
90402 Nürnberg  
015119139259  
www.aionik.de  
aionik@web.de

## Fortschritte in Synthetischer Biologie

(Version vom 11.6.2018)

### Quellen:

Bitte googeln unter

- „news gclab“, „george church“, „craig venter“, „luhan yang“, „feng zhang“, „guoping feng“
- „news“ „synthetic biology“
- „news“ „bioengineering“
- „news“ „biotechnology“

### Schlagworte:

human genome engineering, human brain upgrading, DNA editing, genome editing, genomics, genome repair, Center of Excellence of Synthetic Biology

Beim Googeln unter „news gclab“ erscheint eine Liste von auch für Laien verständlichen Publikationen über GP-write und HGP-write, wobei die neuesten Publikationen jeweils ganz oben stehen. Sie wird von Harvard Medical School, Mass., USA, unter Leitung von George Church fast täglich gewartet und öffentlich zur Verfügung gestellt.

In der Kopfzeile der Webseite von „news gclab“ findet man auch ein Feld für wissenschaftliche Publikationen, und die dort angegebenen Publikationen machen einem sofort klar, daß man die Synthetische Biologie in englischer Sprache studieren muß.

Es ist keineswegs so, daß jeder Forscher für GP-write seine Publikationen kostenlos zur Verfügung stellt. Das machen zwar George Church und Luhan Yang, aber Publikationen von Feng Zhang muß man käuflich erwerben – das wirft vielleicht ein Licht auf den Patentstreit Doudna-Zhang.

Interessante Quellen in deutscher Sprache zur Synthetischen Biologie findet man bei „Spiegel online“ und „Focus online“.

<http://engineeringbiologycenter.org/>

Die Artikel der vorliegenden Sammlung hat der Autor nur Quellen in englischer Sprache entnommen. Diese werden hier im Lauf der Zeit ins Deutsche übersetzt. Weil Artikel schon nach wenigen Monaten von neuen Forschungsergebnissen überholt sein können, dienen sie hier nur als Vorlagen und werden nicht wörtlich, sondern sinngemäß übersetzt und gegebenenfalls ergänzt oder gekürzt.

Wo Zweifel bleiben, wird der englische Text stehen gelassen.

### Herstellung ultrasicherer menschlicher Zellen

George Dvorsky 3.5.2018

Einsatz von Genome Engineering zur Herstellung menschlicher Zellen, die gegen Virusbefall resistent sind. Solche Zellen werden als ultrasicher bezeichnet (ultra safe cell lines).

Mitte 2016 hat ein Konsortium von Wissenschaftlern, Juristen, und Gentechnikern unter der Leitung von Harvard-Gentechniker George Church, Biotechnologie-Anwältin Nancy Kelley und Gentechniker Jef Boeke vom NYU Langone Medical Center bekannt gegeben, daß sie im Rahmen von HGP-write ein menschliches Genom mit seinen 3 Milliarden Basenpaaren komplett synthetisch herstellen wollen.

Nun hat man das zurückgestellt und will im Rahmen von Projekt Recode erst einmal menschliche Zellen herstellen, die gegen Virusinfektionen immun sind. Solche Zellen bezeichnet man als ultrasicher. Jef Boeke meinte bei einem Treffen in Boston, daß man im

Rahmen von GP-write mittels Genome Engineering Zellen herstellen kann, die resistent sind gegen Viren, Prionen und Krebs. Mit dem Projekt Recode will man auch die Kosten für die Synthese von DNA-Sequenzen ganz erheblich senken.

Church betont, daß dafür vor allem die beiden Verfahren CRISPR und TALENs in Frage kommen. TALENs (transcription activator-like effector nucleases) arbeitet wie CRISPR mit Zerschneiden der DNA, aber mit diesem Enzym kann man theoretisch leichter einen ganzen Genom ändern. TALENs verwendet Enzyme, um in einem ganzen Genom den DNA-Code mit hoher Genauigkeit zu ändern. Dieses Verfahren kommt vom Wyss Institute at Harvard.

Die französische Pharmazeutische Firma Collectis liefert ihre TALENs-Technologie, um die erforderlichen Gensequenzen herzustellen.

Die Herstellung virus-resistenter menschlicher Zellen könnte erst in 10 Jahren oder sogar noch später möglich sein. Mit solchen ultra-sicheren menschlichen Zelllinien könnte man Medikamente, Impfstoffe und Antikörper herstellen ohne das Risiko einer Virusinfektion (die könnte bewirken, daß das Immunsystem eines Menschen ein neues Medikament abstößt).

Beim Project Recode hat man besonders mit den Codons (wichtige Nukleotide im Genom) zu tun. Die Codons tragen die Information für den Zusammenbau der Proteine, wobei man den Codons Sequenzen von 3 Buchstaben zuordnet, die die Aminosäure spezifizieren, die als nächste zum Ribosom gebracht werden muß, um die Polypeptidkette zu synthetisieren, die sich nach Fertigstellung zum Protein faltet.

Beispiele: GCU = Alanin, AAA = Lysin, AUG = Methionin.

Es gibt auf den Genom-Abschnitten redundante Codons, die überflüssig sind, weil sie identische Funktionen haben. Im Project Recode will man alle überflüssigen Codons entfernen und durch ein einziges Codon-Triplett ersetzen.

Der Grund dafür ist, daß die Viren genau diese redundanten Codons für ihre eigene Proteinsynthese benötigen.

*Siehe hierzu die Ausführungen zu Transkription und Translation auf Seite 4, entnommen dem Buch von Albert L. Lehninger "Biochemie"*

Frühere Experimente bei Bakterien brachten 321 Beispiele für redundante Codons, die durch Gentechniker manipuliert werden können.

Bei menschlichen Zellen findet man 400000 Beispiele für redundante Codons für 20000 menschliche Gene. Weil eine solche Menge an Änderungen die Leistung von CRISPR überschreitet, wählt man Genom-Schreiben mit TALENs ohne Verwendung der CRISPR-Technologie anstatt Genom-Editieren mittels CRISPR.

Gegenwärtig kostet es einen US\$, um 10 DNA-Buchstaben zu synthetisieren. Die Synthese von 3 Milliarden Basenpaaren für ein menschliches Genom wird darum teuer.

## **Recodierung von Zellen mit CRISPR**

Matthew Herper

Der Harvard-Gentechniker George Church war Pionier bei der Verwendung der CRISPR-Technologie zum Editieren der Gene menschlicher Zellen. Er will nun eine alternative ältere Methode verwenden zum Recodieren eines vollständigen menschlichen Genoms an etlichen hunderttausend Stellen, um sie immun gegen Virusbefall zu machen.

Diese Meldung kam von Collectis, einer Firma für Biotechnologie, die die Rechte am geistigen Eigentum um die ältere TALENs-Technologie hat.

Church, der auch leitendes Mitglied vom Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering ist, hat in einem Interview erklärt, daß ihm jede Technologie recht ist, die bei Arbeiten für GP-write als geeignet erscheint, die Kosten für DNA-Editierung um den Faktor 1000 zu senken, ebenso wie das Projekt HUGO zum Lesen des menschlichen Genoms (HGP-read) die Kosten für das Lesen von menschlichen DNA-Sequenzen dramatisch abgesenkt hat.

George Church: Neben CRISPR gibt es noch andere Methoden zum Zerschneiden von DNA-Sequenzen, und hier erscheint TALENs als besonders geeignet. Man sollte keine Methode vorschnell ausschließen.

Die Firma eGenesis, bei deren Gründung Church beteiligt gewesen ist, verwendet CRISPR zum Editieren von Genomen von Schweinen mit dem Ziel, in ihren genetischen Code eingebettete Retroviren zu entfernen, weil sie gefährlich für menschliche Zellen sind.

Das Ziel dabei ist, in Schweinen menschliche Organe wachsen zu lassen, die in Menschen transplantiert werden können, was aber mit der CRISPR-Methode anscheinend nicht zu leisten ist, weil zum Entfernen der Retroviren aus dem Genom der Schweine 62 DNA-Editierungen benötigt werden, die man vielleicht bei Verwendung geeigneter Verfahren auch mit 25 Editierungen leisten kann.

Bei einem anderen Projekt will man das das Mammut wieder erstehen lassen durch 44 Änderungen am Genom asiatischer Elefanten.

Die geschätzte Anzahl von Änderungen am menschlichen Genom, um menschliche Zellen resistent gegen Virusbefall zu machen, beläuft sich auf 230000. Wenn das gelingt, können diese ultrasicheren menschlichen Zellen dazu verwendet werden, krebstötende weiße Blutkörperchen herzustellen von der Art, die Cellectis herstellt.

Voraussichtlich ist es so, daß die Schwierigkeiten bei der Bewältigung dieser Aufgaben noch viel größer sein werden, als die meisten Leute außer George Church heute annehmen.

### **Erstellung synthetischer Genome bei GP-write, Synthetic Biology, Synthetic Genomes**

15.5.2018 von Aaron Dy

Im Verlauf des Projekts GP-write werden die Techniken für Lesen, Schreiben und Editieren von DNA an immer größeren Genom-Abschnitten laufend verbessert, alle neuen Erfindungen und Erkenntnisse beim Genome Engineering mit immer größeren DNA-Sequenzen gesammelt, koordiniert und zur Anwendung auf vielen Gebieten gebracht.

Das Erstellen und Testen von großen Genomen will man erheblich billiger machen, und zwar innerhalb von 10 Jahren um den Faktor 1000. Das ist besonders notwendig für den Übergang auf HGP-write, die synthetische Herstellung menschlicher Genome.

Auf die verschiedenen Arbeitsgruppen und der ganzen Gemeinde der Wissenschaftler kommen beim Projekt "UltraSafe Cell Line" (ultrasichere Zelllinie) im Rahmen von GP-write sehr hohe Anforderungen zu auf den Gebieten von technologischen Neuentwicklungen, Kommunalpolitik, wissenschaftlichen Möglichkeiten und geschickter Öffentlichkeitsarbeit.

Die auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie leitenden Gentechniker George Church, Jef Boeke, Pam Silver und Farren Isaacs stellten die Hauptziele von GP-write vor, die Roadmap für die wissenschaftlichen Arbeiten, und darin eingeschlossen das Projekt "ultra safe cell line" mit dem Ziel, daß menschliche Zellen nicht mehr von Viren infiziert werden können.

Die ursprüngliche Idee von HGP-write – die Synthese menschlicher Genome – wurde nicht diskutiert, aber es verbleibt als wichtiges Ziel vieler Forschungsgruppen weltweit.

Wenn es gelingt, die notwendigen Änderungen am gesamten menschlichen Genom durchzuführen, um menschliche Zellen vollständig resistent gegen Virusbefall zu machen, wäre das nützlich für bereits bestehende Zelllinien sowie für Grundlagenforschung und Therapeutische Neuentwicklungen.

Viele Forschergruppen wollen mit unterschiedlichen Zielen an menschlichen Genomen arbeiten, aber die Herstellung ultrasicherer Zelllinien hat nun Vorrang.

Zellen können virus-resistent gemacht werden durch "recoding", indem man bei ihnen alle redundanten Codons entfernt. 3 Buchstaben der DNA definieren, welche Aminosäure hergestellt werden soll, und es gibt 4 verschiedene DNA-Buchstaben, und somit gibt es 64 mögliche Buchstabenkombinationen oder Codons. Da es nur 20 Aminosäuren gibt, kommt es vor, daß verschiedene Codons für dieselbe Aminosäure kodieren, und weil diese die Einfallstore für die Virusreproduktion sind, sorgt man dafür, daß Mehrfachkodierungen nicht vorkommen. Nach dem entsprechenden Eingriff wird im Ribosom dieselbe Polypeptidsequenz erzeugt und diese faltet sich identisch zum Protein, so daß die Zelle normal versorgt wird.

Diese Änderungen bedeuten, daß manches Codon nicht länger für seine originale Aminosäure kodieren kann. Wenn nun ein Virus versucht, die Zelle zu infizieren, kann er seine Gene nicht reproduzieren lassen, wenn er dieses Codon in seiner Codefolge hat.

Jeder Virus, der in die Zelle eindringt, wird an seiner Replikation gehemmt, wenn er versucht, die Reproduktion über die Ribosomen zu nutzen, da dieses Codon nicht länger für eine Aminosäure codiert.

*Siehe hierzu die Ausführungen zu Transkription und Translation auf Seite 4, entnommen dem Buch von Albert L. Lehninger "Biochemie"*

Eine Zelllinie, die von einem Virus nicht infiziert werden kann, würde in der Forschung für therapeutische Anwendungen die Risiken von Komplikationen und Kontaminierung vermindern.

### **Klinische Anwendungen für Human Germline Repair**

22.11.2017 George Church

Die Forscher Ma, Mitalipov und Kollegen berichteten, daß bei Verwendung von CRISPR/Cas9 für Germline Editing bei Embryos die Erfolgsrate auf 72% gesteigert werden konnte. Für die Zukunft hofft man, daß die Erfolgsrate bei Human Germline Repair näher an 100% gebracht werden kann. Man muß keine embryonalen Zellen verwenden – menschliche Stammzellen-Klone reichen aus, um unerwünschte Änderungen am Genom zu verhindern. Fehlermöglichkeiten bei Human Germline Repair: Unbeabsichtigte Genom-Änderungen irgendwo auf dem Genom oder auch am Ziel (target) können u.a. sein spontane Punktmutationen auf den Chromosomen oder epigenetische Fehler.

Der englische Originaltext von George Church ist weiter unten.

### **Biosynthese von Proteinen gemäß der mRNA in den Ribosomen (Translation)**

Aus dem Buch von Albert L. Lehninger „Biochemie“

Die Proteinsynthese (Translation) gemäß der mRNA erfolgt bereits, während bei der DNA der betreffende Abschnitt zur mRNA kopiert wird (Transkription), unter Mitwirkung zahlreicher Enzyme, besonders der RNA-Polymerase. Die Ribosomen beginnen auch in prokaryotischen Zellen bereits mit der Translation, während noch die DNA in die mRNA transkribiert wird. Die Transkription erfolgt durch die Enzyme derart, daß nacheinander Teile des zu kopierenden Abschnitts der DNA entschraubt und zur mRNA kopiert werden, und noch während der Transkription heften sich bereits Ribosomen an die entstehende mRNA und führen abschnittsweise die Translation an der mRNA durch.

Die Ribosomen in den Zellen sind die Orte der Proteinsynthese, die in mehreren Schritten unter Verwendung zahlreicher Enzyme abläuft. Als wichtiger Energiespender dient dabei Adenosintriphosphat (ATP), das von den energieliefernden Mitochondrien bereitgestellt und bei den Synthesereaktionen in Adenosindiphosphat (ADP) bzw. Adenosinmonophosphat (AMP) umgewandelt wird.

Die als Matrize dienende mRNA läuft schrittweise durch eine Furche zwischen den Hauptkomponenten des Ribosoms. Bei der Synthese liefern die Transfer-Ribonukleinsäuren (tRNA) nacheinander die jeweils am nächsten benötigten Aminosäuren an.

Die Ribosomen sitzen an der Messenger-RNA oder Boten-RNA (mRNA) wie Perlen auf einer Schnur und synthetisieren gleichzeitig gemäß der genetischen Information auf der mRNA verschiedene Abschnitte der Polypeptidkette, die nach ihrer Herstellung zu dem benötigten Protein aufgefaltet wird oder sich mit anderen Polypeptidketten zum gewünschten Protein zusammenfaltet, wie das z.B. beim Hämoglobin der Fall ist, das aus 4 zusammengefalteten Polypeptidketten besteht.

Die Anknüpfung der nächsten Aminosäure an die wachsende Polypeptidkette wird durch das aktuelle Basentriplett (Codon) auf der als Matrize dienenden mRNA diktiert.

Für den Einbau in Proteine werden von den über 150 in Zellen vorkommenden verschiedenen Aminosäuren nur 20 verwendet. Nach Anbau einer neuen Aminosäure an die Polypeptidkette wandert das Ribosom zum nächsten Codon auf der mRNA. Start- und Endpunkt der Biosynthese werden durch bestimmte chemische Signale auf der mRNA definiert, wobei spezifische Enzyme und weitere Proteine die entsprechenden Reaktionen durchführen, bis zur letztlichen Ablösung der synthetisierten Polypeptidkette von den Ribosomen.

Die Richtung des Wachstums der zu synthetisierenden Polypeptidkette erfolgt von der amino-terminalen Aminosäure her, wobei sich deren Alpha-Carboxy-Gruppe („Schwanz“) mit der Alpha-Amino-Gruppe („Kopf“) der neu anzubauenden Aminosäure (die von der tRNA angeliefert wird) verbindet usw. Bei 37 Grad Celsius beträgt die Geschwindigkeit der Anlagerung zwischen 1 bis 20 Aminosäuren pro Sekunde, je nach Zelltyp.

Bei 0 Grad Celsius ist der Anbau neuer Aminosäuren fast gestoppt.

Die tRNA-Moleküle besitzen eine bestimmte 3-dimensionale Konformation (Faltung ohne neue kovalente Bindungen) und damit räumliche Struktur, die notwendig und spezifisch für ihre Funktion - die Anlieferung der richtigen nächsten Aminosäuren - ist. Etwa 65% der tRNA liegen in doppelhelikaler Struktur vor. Die tRNA bindet die betreffende Aminosäure an ihren „Aminosäure-Arm“. Das andere Ende der tRNA hat Kleeblattform und besitzt bis zu 5 verschiedene Arme. Ein Arm, der „Anticodon-Arm“, trägt ein spezifisches Nukleosid-Triplett, das eindeutig die auszuwählende Aminosäure bestimmt. Die anderen Arme haben ebenfalls wichtige Funktionen, u.a. sind sie Anheftungs- bzw. Erkennungsstellen für Enzyme. Aber für jede Nukleinsäure gibt es mehr als nur eine tRNA. Z.B. besitzen E.coli-Zellen für die 20 Aminosäuren etwa 80 verschiedene tRNA-Moleküle. In den Nukleosiden der tRNA werden über 40 seltene Basen verwendet. Im Vergleich mit mRNA und DNA kommen diese seltenen Basen in der tRNA relativ häufig vor.

Die Ribosomen im Cytoplasma von Eukaryoten sind wesentlich größer als die von Prokaryoten. Die rRNA tierischer Zellen ist etwas größer als die pflanzlicher Zellen bei einem Molekulargewicht von etwa 1,6 Millionen pro rRNA. In die Furche zwischen den beiden verschieden großen Untereinheiten eines Ribosoms, durch die die mRNA läuft, passen gleichzeitig etwa 8 Codons der mRNA.

In allen Prokaryoten beginnt die Synthese der Polypeptidkette mit der Aminosäure Methionin, die durch das Initiationscodon Adenin-Uracil-Guanin oder AUG codiert wird. Die Synthese endet, wenn ein Terminationsfaktor auf der betreffenden mRNA erkannt wird. Es gibt 3 Terminationscodons. Nach der Fertigstellung können an der Peptidkette weitere chemische Prozesse ablaufen, z.B. können Disulfidbrücken kovalent gebildet werden.

Diese Reaktionen werden von bestimmten Enzymen bewirkt. Die Proteinsynthese in Ribosomen kann durch eine Vielzahl chemischer Substanzen gehemmt werden, die als Medikamente oder toxische Gifte fungieren, wie Tetracylin, Puromycin, Streptomycin, Neomycin und Kanamycin als Antibiotika, Chloramphenicol, Cycloheximid (Actidion), Emetin (ein Alkaloid), das Diphtherie-Toxin (von diphtheriekranken Organismen erzeugt), toxische Proteine von Pflanzen wie Abrin und Ricin.

Die Proteinsynthese muß in einem äußerst hohen Genauigkeitsgrad erfolgen, wenn man sieht, wieviele Translationsvorgänge in Zellen und Organismen stattfinden.

Es gibt für Fehlerfälle dennoch zahlreiche Reparaturmechanismen, wo wieder Enzyme die Hauptrolle spielen. Die Evolution der Organismen beruhte auf der Auslese der geeignetsten Mutanten. Durch fehlerhaft arbeitende Enzyme, radioaktive Strahlung oder Chemikalien finden laufend auch nur geringfügigste Änderungen statt, die über Tausende von Generationen zu neuen Arten führen können.

Mit fortschreitendem Alter höherer Organismen nimmt die Fehlerrate bei der Proteinsynthese zu. Die wesentlichen morphologischen Erscheinungen des Alterns höherer Organismen sind jedoch genetisch bedingt. Die endogene Veranlagung wird dabei aber stark von exogenen Signalen beeinflusst.

### **Translationstafel**

Die informativen Makromoleküle Nukleinsäuren und Proteine unterscheiden sich u.a. auch darin, daß die Information bei

- den Nukleinsäuren in einem Alphabet mit 4 Buchstaben (Adenin, Guanin, Thymin und Cytosin bei der DNA; Adenin, Guanin, Cytosin und Uracil bei der RNA) und
- den Proteinen aus einem Alphabet mit den 20 Buchstaben der in Proteinen vorkommenden Alpha-Aminosäuren

besteht. Bei der Translation wird die eindimensionale Information der mRNA, enthalten in der Reihenfolge ihrer Basen von Nukleotid zu Nukleotid, zuerst in die ebenfalls eindimensionale Aminosäuresequenz der zu synthetisierenden Polypeptidketten und dann über molekülspezifische Faltung und proteinspezifische Zusammenlagerung verschiedener Peptidketten zu Proteinen umgesetzt.

Das Ziel der Morphogenese ist die Erforschung der Vorgänge, die aus der linearen genetischen Information der DNA die 3-dimensionalen Strukturen des betreffenden Organismus der Stufen 0 oder 1 - also Prokaryoten, Eukaryoten und Metazoen - und das

überaus komplexe Funktionen in ihm bewirken. Es ist nicht so, daß die genetische Information so fein ist, daß sie jedem Molekül sagt, wo es hin soll und was es machen soll. Die genetische Information basiert darauf, Molekülgruppen meistens nur so weit zu steuern, wie das im Rahmen der Naturgesetze nötig ist.

Die Zelle nutzt die Naturgesetze aus, wodurch z.B. komplexere Makromoleküle dazu veranlaßt werden, supramolekulare Komplexe zu bilden. Das ist die Fähigkeit zum Selbstzusammenbau der supramolekularen Komplexe, weil sie auf Grund der Struktur der zusammenwirkenden Makromoleküle chemisch gar nicht anders können.

Wir befinden uns hier an einer Stelle, wo die Definition biologischer Prozesse durch rein chemische Prozesse direkt ersichtlich ist. Vor allem die Ribosomen sind ein Musterbeispiel für die Selbstzusammensetzung vieler Makromoleküle zu einem biologischen supramolekularen Komplex. Hier sieht man direkt, wie aus Chemie plötzlich Leben wird.

Dasselbe gilt für viele Viren, deren Bestandteile wie Hüllproteine und DNA oder RNA reine Chemie sind, wobei aber die DNA oder RNA schon Lebensfunktionen steuern kann, wenn sie in eine Wirtszelle eingedrungen ist.

In Geometrie und Chemie der wenigen Makromoleküle der Viren steckt die Information zum Selbstzusammenbau, und dieses Prinzip gilt in vielen Fällen auch bei den supramolekularen Komplexen der Eukaryoten, wo sehr viel mehr Makromoleküle zusammenwirken.

Der Ausführlichkeit des genetischen Codes sind also doch recht enge Grenzen gesetzt.

Jede Aminosäure, die bei den Ribosomen an der zu synthetisierenden Polypeptidkette angebaut wird, ist durch eine Gruppe von 3 aufeinanderfolgenden Nukleotiden mit bestimmten Basen auf der als Matrize dienenden mRNA definiert. Ein solches Basentriplett heißt Codon.

Über die Codons auf der mRNA können 64 verschiedene Aminosäuren codiert werden. Das Ablesen der Codons auf der mRNA erfolgt in einer bestimmten Richtung, und zwar von der 5'-Phosphat-Gruppe in Richtung zur freien 3'-Hydroxyl-Gruppe. Diese 5' → 3'-Richtung ist dieselbe wie bei der Biosynthese von DNA und RNA.

Es gibt dabei einen bestimmten Startpunkt, und darauf folgen dann die Codons, wobei es keine „Leerzeichen“ oder „Kommas“ gibt. Der Endpunkt wird durch eines von 3 Beendigungs-Codons (Terminations-Codons) definiert.

Die mRNA stellt eine kontinuierliche lineare Information dar, wo ein falscher Startpunkt für das Ablesen die nachfolgende Information sehr verändern kann. Dasselbe gilt für den Ableseprozeß, wenn einzelne Basen überlesen oder „erfunden“ werden. Werden Codons gelesen, aber falsch wiedergegeben, wirken sich die Fehler bedeutend weniger aus, da ja dann die meiste Information richtig gelesen wird, besonders die nachfolgende Information. Außer Tritt kommt der Ablesevorgang also nur, wenn einzelne Nukleotide beim Ablesen ausgelassen oder „erfunden“ werden.

Die angegebene Translationstafel oder Codierungstabelle gilt biologisch für fast alle Lebewesen aus der Hauptevolutionsphase der Erde. Es sind aber auch schon Unterschiede bekannt zwischen den Translationstafeln für Prokaryoten und Eukaryoten.

Es gibt weiterhin Proteine, die Aminosäuren enthalten, die nicht durch Codons auf der mRNA definiert werden, sondern die erst nach der Translation durch Einwirkung bestimmter Enzyme angebaut werden.

Die Paarung von Codon und Anticodon in der tRNA ist überaus sinnreich und raffiniert. Die weiter unten erwähnte Degeneration des Codes ist die Basis für einen wesentlichen Schutz der Translation gegenüber Fehlern in der mRNA oder bei der Translation selbst.

Wichtig ist die Fähigkeit, nach der Translation auf enzymatischem Wege bestimmte Nachbesserungen für Fehler durchführen zu können.

Das Initiations-Codon AUG startet die Translation. Die Terminations-Codons UAA, UAG und UGA beenden jeweils die Translation.

Wie aus der Translationstafel zu ersehen ist, ist die Degeneration des Codes nicht beliebig, sondern gehorcht einer gewissen Gesetzmäßigkeit, die sicher in der biologischen Evolution Vorteile brachte und sich dadurch in dieser speziellen Form durchsetzte. Interessant ist z.B., daß das Initiations-Codon AUG einzig ist (für Methionin bei Eukaryoten, die Starter-

Aminosäure bei Prokaryoten ist N-Formylmethionin), daß es aber 3 Terminations-Codons gibt, und zwar UAG, UAA und UGA.

Bei Prokaryoten kennzeichnet das Codon ebenfalls Methionin als Starter-Aminosäure. Die Degeneration des Codons betrifft oft nur die 3. Base im Codon.

In Proteinen kommen fast nur die folgenden 20 Aminosäuren vor.

Nr.	Kürzel	Aminosäure	Anzahl der Codons
1.	Ala	A..... Alanin	4
2	Arg	R..... Arginin	6
3.	Asn	N..... Asparagin	2
4.	Asp	D..... Asparaginsäure	2
5.	Cys	C..... Cystein	2
6	Gln	Q..... Glutamin	2
7	Glu	E..... Glutaminsäure	2
8.	Gly	G..... Glycin	4
9.	His	H..... Histidin	2
10.	Ile	I..... Isoleucin	3
11.	Leu	L..... Leucin	6
12	Lys	K..... Lysin	2
13.	Met	M..... Methionin	1
14.	Phe	F..... Phenylalanin	2
15	Pro	P..... Prolin	4
16	Ser	S..... Serin	6
17.	Thr	T..... Threonin	4
18.	Trp	W..... Tryptophan	1
19.	Tyr	Y..... Tyrosin	2
20.	Val	V..... Valin	4

Es gibt für die verschiedenen 20 Protein-Aminosäuren unterschiedlich viele Codons in der mRNA.

In den Nukleinsäuren kommen meistens nur die folgenden 5 Purin- und Pyrimidinbasen vor:

Die DNA besitzt fast nur die beiden Purinbasen

- 1 Adenin A
- 2 Guanin G

und die beiden Pyrimidinbasen

- 3 Cytosin C
- 4 Thymin T

Die RNA besitzt oft nur die beiden Purinbasen

- 1 Adenin A
- 2 Guanin G

und die beiden Pyrimidinbasen

- 3 Cytosin C
- 4 Uracil U

Die mRNA besitzt selten andere Basen als Adenin, Guanin, Cytosin und Uracil, die tRNA verwendet sie ungleich viel häufiger, wobei über 40 weitere unterschiedliche Basen auftreten.

Die Codierung der Aminosäuren durch die Codons auf der mRNA für das zu synthetisierende Protein ist nicht eindeutig, d.h. der Code ist degeneriert. Es kennzeichnen oft mehrere unterschiedliche Basensequenzen dieselbe Aminosäure.

Translationstafel:

UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys
UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys
UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Ende	UGA	Ende
UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Ende	UGG	Trp
CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg
CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg
CUA	Leu	CGA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg
CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGC	Arg
AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser
AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser
AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg
AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg
GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly
GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly
GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly
GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly

Die Abkürzungen für die Purin- und Pyrimidinbasen in den Nucleotiden der Nucleinsäuren dürfen nicht mit den Abkürzungen für die Aminosäuren in den Proteinen verwechselt werden.

Es gibt noch andere Darstellungen für diese Zuordnung mit fast identischem Informationsgehalt, wozu auch die Darstellungsart gehört, die als Codon-Sonne bezeichnet wird.

### Genial-schöpferische angelsächsische Forscher

Crick und Watson, die 1953 die Struktur der DNA erkannt hatten, haben viele wissenschaftliche Artikel und Bücher und auch populärwissenschaftliche Bücher geschrieben.

Literaturangaben:

James Watson „Die Doppelhelix“

Francis Crick „Ein irres Unternehmen“ Piper Verlag 1990 (1988).

Die Bücher von Albert L. Lehninger und Manfred Eigen.

Anekdote: Francis Crick und James (Jim) Watson hatten überhaupt keinen Auftrag, das Rätsel der Erbinformationsträger zu entschlüsseln. Sie arbeiteten ganz aus eigenem Interesse heraus. Sie gründeten den DNA-Club mit dem Erkennungszeichen einer verzierten kleinen Nadel oder Brosche. Zu diesem Club gehörte auch Georgi Gamow, der geniale russische Astrophysiker und Kosmologe. Gamow und Alpher publizierten 1948 ihr Modell vom explodierenden Uratom, und diese Publikation bewirkte, daß kurz darauf Fred Hoyle mit Bondi und Gold das Steady State-Modell noch 1948 publizierten.

Auffällig ist:

Es wiederholt sich seit etwa 2012 im Umfeld von HGP-write, Human Enhancement, Human Brain Upgrading und Germline Editing das, was ab 1965 bei Astrophysik und Kosmologie geschehen war, und zwar ein Nichtwollen von Politikern, Journalisten, Wissenschaftlern, Institutsleitern und Professoren in Deutschland, daß auch in Deutschland wieder echte Spitzenforschung geleistet wird wie von 1827 bis 1945 und in USA und UK nach 1945.

Man gibt sich erstaunlicherweise in Deutschland auf ganz breiter Front damit zufrieden, eben nicht genial-schöpferisch wie die großen angelsächsischen, russischen und jetzt auch chinesischen Forscher zu sein.

Heute sind die Namen Craig Venter, George Church, Luhan Yang, Feng Zhang, Guoping Feng ... in Synthetischer Biologie das, was Jahrzehnte zuvor die Namen Fred Hoyle, Roger Penrose, Steven Weinberg, John A. Wheeler, Kip S. Thorne, Stephen W. Hawking, Yakow



B. Zel'dovich und Andrei Linde (beide Russen), Martin Rees ... in Elementarteilchentheorie, Astrophysik und Kosmologie gewesen sind.

John Craig Venter (geb. 1946) und George Church (geb. 1954) haben bedeutende Arbeiten beim Projekt HUGO (später als HGP-read bezeichnet) von 1990 bis 2004 geleistet.

George Church war bei HUGO direkt involviert, das aus öffentlichen Geldern finanziert wurde, und Craig Venter arbeitete unabhängig davon und selbständig mit privatem Risikokapital für dasselbe Ziel.

Siehe hierzu „HGP-write – Neukonstruktion des Menschen – Konstruktion von Androiden“ von 2018, von der Webseite [www.aionik.de](http://www.aionik.de) kostenlos herunterzuladen.

2005 gründeten Venter u.a. die Firma Synthetic Genomics Inc. zur gentechnischen Herstellung von Mikroorganismen, die Biokraftstoffe herstellen können. Das wird auch im Buch von George Church „Regenesis“ von 2012 als ein Ziel genannt. Venter schrieb entsprechend das Buch „Leben aus dem Labor. Die neue Welt der synthetischen Biologie“.

Venter zeigte sehr viel Interesse am Genom von Tang und Phytoplankton.

*Warum bringt Deutschland seit 1965 nicht solche Spitzenforscher wie George Church, Luhan Yang, Craig Venter und Feng Zhang hervor ?*

Man kann bei so viel Technik- und Forschungsfeindlichkeit in Deutschland, verursacht und gesteuert durch die 1968er und ihre Programmierer, gar nicht genug auf Beispiele für genial-schöpferische Publikationen in USA und UK hinweisen:

- Die Bücher von Steven Weinberg, Julian Schwinger, John A. Wheeler, Fred Hoyle, Kip Thorne, Martin Rees, Paul C.W. Davies, Alan Guth, Stephen W. Hawking ... seit den 1980er Jahren bis heute
- Albert L. Lehninger „Biochemie“, Weinheim, New York, Verlag Chemie, 1977, 1998
- Lisa Randall: „Verborgene Dimensionen – eine Reise durch den extradimensionalen Raum“ 2006
- Publikationen von J. Craig Venter wie z.B.: Life at the Speed of Light: From the Double Helix to the Dawn of Digital Life
- George Church, Ed Regis: Regenesis. How synthetic biology will reinvent nature and ourselves. 2012,
- Nick Bostrom: Superintelligence, 2014

In Deutschland nehmen Politiker, Wissenschaftler und Medienvertreter eine sehr restriktive Haltung gegenüber gentechnischen Veränderungen am menschlichen Genom ein, was von angelsächsischen Forschern sehr getadelt wird. Auch gegenüber Multiversum-Vorstellungen und Mondstation verhielt man sich in Deutschland von offizieller Seite her sehr restriktiv.

Nach Immanuel Kant haben Leute wie Hegel (1770-1831), Fichte (1762-1814) und Schelling (1775-1854) in Deutschland ein Diktat der idealistischen Denkweise zementiert. Für Jahrhunderte galt in Deutschland, daß der Idealismus als bestimmende Philosophie und Denkrichtung verpflichtend sei. Alexander von Humboldt wohnte in Berlin neben dem Philosophen Fichte, aber zwischen ihnen gab es keine Diskussionen.

Ab 1827 konnte dieses zwar durch Leute wie Alexander von Humboldt überwunden werden, aber nach dem für das Deutsche Reich verlorenen 2. Weltkrieg gab es durch die Alliierten nach 1945 eine Restauration in die Richtung, im Zuge der Reeducation Naturwissenschaften in Deutschland zu verpönen. Leider mußten wegen der Nazi-Herrschaft von 1933 bis 1945 viele gute Leute Deutschland und Österreich verlassen, vor allem Leute, die zumindest einen jüdischen Elternteil hatten wie z.B. Karl Popper und Ludwig Wittgenstein, aber auch viele Naturforscher, und die fehlten dann ab 1945 für den Aufbau neuer Schulen.

Eine altertümliche Gesetzgebung für die Zulassung von Forschungsthemen und die Wissenschaftskultur sowie das Verkaufen der jungen Genies an Headhunter an UK und USA durch Professoren und Institutsleiter in Deutschland seit 1945 bewirkten den Verfall deutscher Spitzenforschung. Das erklärt, warum ab den 1970er Jahren nur noch angelsächsische und russische Forscher (wie Andrei Linde) gute Bücher geschrieben haben (s.u.). Damit hat die politische Unreife Deutschlands seit 1900 ihre Entsprechung in der wissenschaftlichen Rückständigkeit Deutschlands seit 1945 im Vergleich mit UK, USA und ... China gefunden.

Die Deutschen- und Technikfeindlichkeit wurde im Buch „Dialektik der Aufklärung“ 1942 bis 1944 durch Max Horkheimer und Theodor Wiesengrund-Adorno im Exil formuliert (als Kritische Theorie der Frankfurter Schule), und diese wurde zum Programm der 1968er.

Nach dem 2. Weltkrieg wurden die genial-schöpferischen Entwicklungen und Entdeckungen in Naturwissenschaft und Technik vor allem in UK, USA und Rußland geleistet.

Stephen Weinberg, Stephen W. Hawking, Martin Rees, Paul Davies, Lisa Randall, James Watson, Francis Crick, John Craig Venter, George Church und Nick Bostrom sind nur einige der vielen angelsächsischen Forscher, die für ihre bewundernswerte kontinuierliche genial-schöpferische Lebensleistung bekannt sind.

In UK, Rußland und USA wurden die Multiversum-Modelle entwickelt und galten in Deutschland für Jahre als verrückt und wurden ignoriert.

In UK, USA und China werden die Grundlagen für Human HighTech Eugenics und Human Enhancement entwickelt, sind aber in Deutschland verboten. Es ist zu betonen, daß besonders chinesische Forscher in USA und China wie Luhan Yang, Feng Zhang und Guoping Feng sehr gute Fortschritte machen.

In USA, UK, Rußland und China ist man offen für Mondstationen (Obama konnte sie nur bis Ende 2016 verhindern) und Asteroidenmissionen, aber in Deutschland gelten sie als SF-Spinnerei, auch bei Wissenschaftlern in einschlägigen Forschungsinstituten. Das hat sich erst 2017 geändert, als Johann Dietrich Börner die Leitung der ESA übernahm. Nun träumt man auch bei der ESA vom Monddorf.

Symptomatisch für die Einstellung zur Spitzenforschung in Deutschland: Als Steven Weinberg sein Buch „die ersten 3 Minuten“ 1973 publiziert hatte und es auch in Deutschland erschienen war, äußerte sich so mancher gestandener Physiker in Deutschland sehr mißmutig darüber und zeigte bei Vorträgen über dieses Buch deutlich seinen Widerwillen.

Das erinnerte irgendwie an die 1920er Jahre, als Niels Bohr und Albert Einstein ihre jeweiligen neuartigen, der Klassischen Physik völlig widersprechenden Vorstellungen publizierten, Niels Bohr in der Atomphysik und Albert Einstein mit seinen beiden Relativitätstheorien.

Nun ja, bei Steven Weinberg (jüdischer Abstammung) warf man ihm nun nicht eine jüdische Physik vor, aber warum taten sich die deutschen Physiker so schwer mit der entstehenden Quantenkosmologie und mit Multiversum-Vorstellungen – obwohl deutsche SF-Autoren schon in den 1960er Jahren in diese Richtung weisende Vorstellungen in sehr guten SF-Romanen oft ausführlich und sehr ideenreich publiziert hatten ?

Schon 1960 hat Donald Wollheim in der Serie „TERRA ASTRA“ die Entstehung eines Universums in einem anderen Universum beschrieben, und in der Weltraumserie „Perry Rhodan – der Erbe des Universums“ wurden schon in den frühen 1960er Jahren wesentliche Züge der heutigen Multiversum-Vorstellungen vorweggenommen.

Die Neigung zur unkreativen und unflexiblen Feld-, Wald- und Wiesenphysik zeigte sich also kaum bei deutschen SF-Autoren, wohl aber bei den institutionalisierten Wissenschaftlern – ein Erbe des Idealismus in Deutschland oder bewußt gewollt von den Politikern als völlig falsch verstandene Entnazifizierung, z.B. im Gefolge von democratic reeducation und der Aktionen der 1968er ?

Man kann an der Literatur über Jahrzehnte nach dem 2. Weltkrieg die Spuren von Headhunting und Wiedererwachen von Idealismus und Rosenkruzertum in Deutschland verfolgen. Es gab gute SF-Romane oder Zukunftsromane, in denen oftmals wirklich gute Gedanken diskutiert werden.

Übrigens haben sich auch Forscher der ersten Reihe wie Wernher von Braun und Fred Hoyle in diesem Genre sehr erfolgreich versucht.

Es gab in den 1960er Jahren sehr gute deutsche SF-Autoren.

Es sind immer die Schriften und Bücher der fortschrittlichsten Forscher und Wissenschaftler zu konsultieren: Stephen Weinberg, Stephen W. Hawking, Martin Rees, Paul Davies, Lisa Randall, George Church und Nick Bostrom sind nur einige der vielen angelsächsischen Forschern, die für ihre bewundernswerte kontinuierliche genial-schöpferische Lebensleistung bekannt sind.

Werner Heisenberg „Der Teil und das Ganze“, „Schritte über Grenzen“, 1955

Manfred Eigen "Stufen zum Leben" Piper Verlag 1987  
 Francis Crick "Ein irres Unternehmen" 1988, Verlag R. Piper  
 Richard Leakey "Vom Ursprung des Lebens"  
 Charles Darwin "Über die Entstehung der Arten durch natürliche Selektion" 1859  
 Jane Goodall "The Chimpanzees of Gombe"  
 Donald Johanson/Maitland Eder "LUCY", 1988  
 Andrei Linde "Elementarteilchen und inflationärer Kosmos" 1993 (1990)  
 Paul Davies "Die Urkraft" Rasch und Röhring, 1987  
 Albert L. Lehninger "Biochemie", Walter de Gruyter 1987, 1994  
 P.C.W. Davies/J.R. Brown "Superstrings" Birkhäuser Verlag Basel 1989 (1988)  
 Heinz R. Pagels "Die Zeit vor der Zeit" Verlag Ullstein GmbH 1987 (1985)  
 Leon M. Lederman, David N. Schramm "Vom Quark zum Kosmos" Spektrum der Wissenschaften Verlagsgesell. 1990 (1989)  
 Michael White, John Gribbin "Stephen Hawking" (1992) Rowohlt GmbH 1994  
 Stephen W. Hawking "Eine kurze Geschichte der Zeit" (1988) (weltweit mehr als zehnmillionenmal verkauft)  
 Steven Weinberg "Die ersten drei Minuten" Deutscher Taschenbuch Verlag dtv 1986 (1977)  
 Andrei Linde „Elementarteilchentheorie und inflationärer Kosmos“ 1990  
 Steven Weinberg "Der Traum von der Einheit des Universums" (1992) Goldmann-Verlag 1993  
 John Archibald Wheeler "Gravitation und Raumzeit" Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft 1991 (1990)  
 John Gribbin, Martin Rees "Ein Universum nach Maß" Birkhäuser Verlag 1991 (1989)  
 Kip S. Thorne „Gekrümmter Raum und verbogene Zeit“ 1994 (1993)  
 Martin Rees „Vor dem Anfang“ (1997)  
 Alan Guth „Die Geburt des Kosmos aus dem Nichts“ (1997)  
 Stephen W. Hawking "Illustrierte kurze Geschichte der Zeit" (1996)  
 Stephen W. Hawking "Das Universum in der Nußschale" (2001)  
 Lisa Randall „Verborgene Dimensionen. Eine Reise durch den extradimensionalen Raum.“ 2006  
 George Church „Regenesis“, 2012  
 Nick Bostrom „Superintelligence“, 2014

Es gibt auch gute Bücher von Wissenschaftsjournalisten

F. David Peat "Superstrings" Hoffmann und Campe 1989 (1988)

Dennis Overbye "Das Echo des Urknalls" Droemersch Verlag 1991

Ferner gibt es die guten SF-Romane oder Zukunftsromane, in denen oftmals wirklich gute Gedanken diskutiert werden. Auch Wernher von Braun und Fred Hoyle haben sich in diesem Genre sehr erfolgreich versucht.

Es gibt noch viele weitere gute Autoren wie Norbert Wiener und Julian Schwinger.

*Es wiederholt sich seit etwa 2012 im Umfeld von HGP-write, Human Enhancement, Human Brain Upgrading und Germline Editing das, was ab 1965 bei Astrophysik und Kosmologie geschehen war, und zwar ein Nichtwollen von Politikern, Journalisten, Wissenschaftlern, Institutsleitern und Professoren in Deutschland, daß auch in Deutschland wieder echte Spitzenforschung geleistet wird wie von 1827 bis 1945 und in USA und UK nach 1945.*

*Man gibt sich erstaunlicherweise in Deutschland auf ganz breiter Front damit zufrieden, eben nicht genial-schöpferisch wie die großen angelsächsischen, russischen und jetzt auch chinesischen Forscher zu sein.*

Wie ab 1965 bei Astrophysik und Kosmologie verschläft man gegenwärtig in Deutschland die Entwicklungen auf den Gebieten HGP-write und Human Enhancement, und das sind ganz grandiose Entwicklungen, denn man kann von ihnen schon binnen weniger Jahrzehnte die Erfüllung uralter Menschheitsträume erhoffen, z.B. nicht nur bei Menschen

- den Altersverfall zu verhindern und sogar rückgängig zu machen,
- die Widerstandsfähigkeit gegen Viren, Prionen, Bakterien ... beliebig zu steigern,
- die Embryonen auf genetische Defekte zu überprüfen und gegebenenfalls gentechnisch sofort zu reparieren,

- die genetischen Anlagen sehr zu verbessern durch einen leistungsfähigeren Körper, bessere und auch neue Sinne, sehr viel höhere Intelligenz und höhere sittlich-ethische Verhaltensweisen ...

Es ist natürlich ganz klar, worauf das hinausläuft.

Craig Venter ist einer der Spitzenforscher in den USA, die kein Blatt vor den Mund nehmen und ganz klar sagen, daß mit HGP-write die Ablösung des Menschen durch höher entwickelte „Menschen“ zwangsläufig kommen wird wie auch das Verschwinden der natürlichen Menschen, also von uns.

Das mag in Jahrtausendfrist schon Geschichte sein, und wenn man vernünftig ist, sollte man das nicht nur akzeptieren, sondern auch aktiv herbeizuführen suchen.

Es gibt den Spruch: „Wenn man einen Teich trocken legen will, darf man nicht die Frösche fragen.“ Dieser Spruch gilt sinngemäß auch für die Menschen.

Wenn man die Menschen durch eine sittlich-ethisch höhere Species ersetzen will, so daß das Morden der Menschen untereinander und gegenüber der Tier- und Pflanzenwelt beendet wird, darf man nicht die Menschen fragen.

Im Verlauf der erhofften transhumanistischen Entwicklungen mögen die Forschungen bei HGP-write uns dazu befähigen, nicht nur beim Menschen den Altersverfall zu beenden, das Auftreten beliebiger Krankheiten zu verhindern, die Menschen körperlich und geistig leistungsfähiger zu machen, das Böse aus der Psyche des Menschen restlos zu entfernen ...

Man kann sich leicht klar machen, wie dumm-anthropozentrisch und altmodisch-atavistisch ein Mensch sein muß, um sich gegen diese wunderbare und hoffnungsvolle Entwicklung zu stellen, nämlich gegen die beschleunigte Evolution der Hominiden unter ihrer eigenen Regie auf künstlich-technischem Wege zu weit höher stehenden Formen, die nicht altern und nicht krank werden, nichts Böses tun und vor allem nicht töten und nicht morden ...

Es ist ein Abschätzung dafür interessant, wie sich die Populationen in den Nationen der Erde entwickeln werden, die fortschrittlich mit HGP-write, Human Enhancement, Human Brain Upgrading ... umgehen oder nicht. Weil die gentechnisch in das Genom des Menschen editierte

- Reduzierung der Anlagen zu Krankheiten, Krebs und Altersverfall und
- Verbesserung körperlicher, charakterlicher und geistiger Fähigkeiten

vererbbar sind und somit an die nächste Generation weitergegeben werden können, werden sich diese in das Erbgut eingebauten Verbesserungen allmählich in den Populationen der Staaten anreichern, die daran teilhaben, und das sind USA, England und vor allem China, das schon 2017 mit Reihenversuchen an menschlichen Embryos begonnen hat, die bald darauf in den USA mit verbesserten Ergebnissen wiederholt worden sind.

Genau diese Chance zum Teilhaben am Fortschritt veranlaßt die US-Regierung dazu, die Biohacker-Szene nicht zu sehr zu gängeln. Die Regierung der USA will auf keinen Fall ein Regelwerk erlassen, das die Innovation und/oder intelligente Leute behindert. Die Gesetze zur Steuerung biotechnologischer Experimente sind darum über Jahrzehnte nicht wesentlich geändert worden, so daß sich die Überwachung und Regulierung neuer Technologien auf ein veraltetes Regelwerk stützt. Das FBI ist aber dazu übergegangen, mit den vielen Gruppen der Biohacker in Kontakt zu treten und diese zur Selbstkontrolle anzuhalten. Der Biohacker, der notwendige Vorschriften nicht befolgt, verliert in diesen Gruppen seine Mitgliedschaft.

Professor George Church warnte vor der Herstellung pathogener Viren: „Jeder der sich auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie betätigt, sollte unter Beobachtung (Überwachung) stehen und jeder, der dazu gar keine Lizenz hat, ist verdächtig“.

Die Gesetze in Europa, USA und anderen Staaten beziehen sich meistens auf genetisch modifizierte Objekte (GMOs). Die Regeln für das Arbeiten auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie sind also nicht speziell für Genom Engineering geschaffen worden und eher aus Gewohnheit von anderen Bereichen übernommen. Speziell ungeeignet sind sie für die Anwendung neuer Geneditierungstechnologien wie CRISPR/cas9.

Deutschland geht nach Ansicht US-amerikanischer Forscher einen ganz falschen Weg, wenn es Genom Engineering außerhalb bestimmter Labors streng unter Strafe stellt, z.B. mit 3 Jahren Gefängnis. Man benötigt ein Regelwerk, aber es muß beim Genom Engineering

unterschieden werden zwischen potentiell gefährlichen Experimenten und sicheren Experimenten. Man darf nicht potentiell interessierte Forscher außerhalb der Mainstream-Labors abschrecken, und man darf nicht Innovationen verhindern oder die Öffentlichkeit vor Synthetischer Biologie ängstigen, etwa indem man sie als obskure und gefährliche Forschungsrichtung hinstellt.

Auch in den USA wenden sich kirchliche Prediger heftig gegen alle Verfahren, mit denen man Babies mit Hilfe von Technologie macht, also auch gegen In Vitro Fertilization (IVF), die aber schon seit Jahren in den USA sehr verbreitet ist. Noch größer ist ihr Widerstand gegen die gentechnische Verbesserung des Menschen mit dem Vorwurf, daß diese neuen Technologien künftige Generationen beeinflussen werden. Das menschliche Erbgut sei aber heilig und seine Editierung verletze Gottes Plan vom Menschen.

Auch der Vatikan hat sich eingeschaltet und es finden gegenwärtig Diskussionen über die moralischen Aspekte dieser neuen Technologien in Rom statt, und dabei ist der Harvard-Gentechniker George Church, der wesentlich dabei mithalf, während des Projekts HUGO von 1990 bis 2004 das komplette menschliche Genom zu sequenzieren. Er will zusammen mit Kollegen das menschliche Genom mit Hilfe der CRISPR-Technologie synthetisch herstellen, um den medizinischen Fortschritt voranzubringen.

Church behält die Ruhe und meint, daß die Kirche die neuen Gen-Editierungs-Technologien irgendwann genauso anerkennen wird wie damals bei Kopernikus, Galileo, Darwin ...

Gegenwärtig aber wendet sich die Katholische Kirche vehement gegen die Synbio-Techniken zur gentechnischen Verbesserung des Menschen.

Diese ganze Geschichte erinnert an die Audienz von Stephen W. Hawking beim Papst Jahrzehnte zuvor, als der Papst wissen wollte, wo noch Platz für Gott bei der Schöpfung des Universums gewesen sei. Die führenden Kosmologen waren zu der Meinung gekommen, daß die Feinabstimmung der Naturkonstanten auf 1 zu  $10^{60}$  beim Urknall durch die Inflation geleistet worden sei (Martin Rees). Hawking formulierte klar: Gott war für die Erschaffung unseres Universums nicht notwendig gewesen.

Bei der gentechnischen Verbesserung des Menschen (Human Enhancement) sehen wir auch hier, daß für die Erschaffung des neuen Menschen Gott nicht notwendig sein wird.

### **Altersumkehr bei Hunden und Menschen**

Antonio Regalado 9.5.2018

Ein kleines Harvard-Startup will das Altern von Hunden umkehren und später auch beim Menschen

George Church: Ein Mensch kann 130 Jahre alt werden im Körper eines 22-Jährigen.

Als einflußreichster Forscher auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie ist Professor George Church von Harvard Medical School und MIT Mitbegründer vom Startup Rejuvenate Bio mit Sitz in Harvard, das Hunde mittels Gentherapie verjüngen will.

Church: Hunde sind nicht nur die besten Freunde des Menschen, sondern eignen sich auch sehr gut dazu, um Gentherapien zur Verhinderung des Alterns auf den Markt zu bringen.

Die Forschergruppe beginnt ihre Tests an Beagles und will sie verjüngen, indem sie neue DNA-Instruktionen in ihre Körper bringt. Wenn das gelingt, will er das auch beim Menschen machen und selber einer der ersten Freiwilligen sein.

Rejuvenation Bio betont, daß es relativ leicht ist, Dossiers über klinische Studien über Hunde von der FDA (Food and Drug Administration) zu erhalten, viel leichter und schneller als bei Studien über Menschenversuche.

Seine Pläne zur Altersumkehr orientieren sich an wichtigen Ergebnissen, die man bei einfachen Organismen wie *C. elegans* worm und Fruchtfliege gewonnen hat: Man hat die Expression bei bestimmten Genen (tweaking) geändert. Durch Tweaking ihrer Gene kann ihre Lebenszeit auf das Doppelte und mehr verlängert werden.

Andere Forschungen haben gezeigt, daß mit Bluttransfusionen bei alten Mäusen mit Blut von jungen Mäusen manche Biomarker auf junges Niveau zurückgesetzt werden können.

Church: "Wir haben viele Versuche mit Mäusen gemacht, gegenwärtig arbeiten wir mit Hunden und dann gehen wir zu Menschen über."

Manche Versuche zur Lebensverlängerung durch Gentherapie fanden an 4 Beaglen in der Tufts Veterinary School in Boston statt.

Die MIT Technology Review stellte nach gründlichen Recherchen das Startup Rejuvenate Bio zur Lebensverlängerung vor mit einem geschätzten Markt für Haustiere von 72 Milliarden US\$ pro Jahr. Die MIT Review stützte sich dabei auf Publikationen, Patentanspruch von Harvard, Interviews mit Investoren und Hundezüchtern und auf öffentliche Äußerungen der Gründer.

Church: "Hunde sind für Gentherapien zur Lebensverlängerung sehr geeignet, weil sie dem Menschen nahestehende komplexe Organismen sind und ihre Halter dazu bereit sind, für ihre Hunde Gentherapien zu bezahlen. Wir machen zuerst Versuche mit Hunden, weil die FDA dann viel schneller die benötigten Genehmigungen erteilt, und wenn die erfolgreich sind, werden wir mit dieser Gentherapie als Produkt auf den Markt gehen, und dann werden wir Versuche mit Menschen machen."

Noah Davidsohn, Daniel Oliver, David Frei: Hundebesitzer sollten in einen Fund einzahlen, mit dem Studien zur Verjüngung von Haustieren bezahlt werden.

Die Gentherapien zur Lebensverlängerung werden zu einem entsprechenden Markt führen und Investoren für entsprechende Firmen anlocken. Es wird sicher gelingen, mittels Synthetischer Biologie und Biotechnologie den Sieg über die Altersprozesse zu erringen, aber man kann noch sagen, wann das geschieht.

David Sinclair, Harvard-Biologe im Labor von Church: "Die Verlängerung des Lebens ist die großartigste Sache des 21. Jahrhunderts."

Die Firma Rejuvenate Bio hat sich mit Investoren zusammengetan und die Unterstützung des US Special Operations Command gewonnen zur Verbesserung (Enhancement) von Militärhunden mittels biotechnischer Verfahren.

Harvard ist bemüht, ein weitläufiges Patent zu erhalten auf gentechnische Hilfsmittel zur Kontrolle der Altersprozesse bei vielen Tierarten ("cow, pig, horse, cat, dog, rat, etc.").

Rejuvenate will zuerst versuchen, bei Spaniels und Dobermanpinschern Herzkrankheiten (heart ailments) rückgängig zu machen und die Gewißheit zu bekommen, daß diese Verfahren auch beim Menschen zum Erfolg führen werden.

Die Versuche in Labors haben durchaus Hinweise darauf gegeben, daß das Altern durch Gentherapie rückgängig gemacht werden kann. So können z.B. Gentechniker jede eukaryontische Zelle eines Metazoons so zurückprogrammieren ("reprogram"), so daß diese alte Zelle zu dem jugendlichen Zustand zurückkehrt, wie man ihn in Embryos findet.

Das Problem liegt aber in der großen Anzahl von Zellen in einem Säugetier, in dem Billionen von Zellen in einem Konzert zusammenarbeiten.

J. Pedro de Magalhães, University of Liverpool, wartet mit seinem Team eine Datenbank für mit Langlebigkeit verbundenen Genen: "Es wird noch lange dauern, bis wir das Altern eines Säugetiers im Ganzen umkehren können".

2015 hat Church, der das Mammut wieder auferstehen lassen will, in seinem großen Labor damit begonnen, die Verjüngung von Mäusen mittels Gentherapien zu versuchen, und zwar mit Technologien, die neuartiger sind als CRISPR.

Die Verfahren der Gentherapien funktionieren so, daß man DNA-Sequenzen in einen Virus einbringt und diese genveränderten Viren in die Zellen von Tieren einsetzt.

Im Harvard-Labor hat man diese Methode dazu verwendet, um die Gen-Aktivität in alten Mäusen (sowohl bei Vergrößerung als auch bei Verringerung) so zu beeinflussen, daß bestimmte Moleküle zu Zuständen kommen, die man sonst nur bei jungen und gesunden Tieren vorfindet.

Die Harvard-Gruppe um Rejuvenate Bio arbeitet in ihrem Labor mit einem Paket von 60 Gentherapien, die sie an alten Mäusen testete, wobei sie auch verschiedene Gentherapien kombinierte. Sie plant nun einen wissenschaftlichen Bericht über Techniken zur Lebensverlängerung bei Nagetieren, und zwar durch Gentherapien an 2 Genen, die für Altersverfall und Krankheiten wie Herz- und Nierenversagen, Fettleibigkeit und Diabetes anfälliger machen.

Church will tatsächlich versuchen, beim Menschen die Altersprozesse rückgängig zu machen: "man muß erreichen, daß ein Mensch im Alter von 130 Jahren den Körper eines 22-Jährigen hat." Das deckt sich genau mit Zielen von Craig Venter (s.u.).

Im Silicon Valley finden solche Ideen in mehrfacher Hinsicht bei Milliardären Gehör, und zwar aus rein persönlicher Sicht der einzelnen alternden Menschen heraus und als ein

Riesengeschäft, das die Gesellschaft umkrempeln kann.

Davidsohn sagte den Investoren, daß man mittels Gentherapien eines Tages die biologische Uhr des Menschen kontrollieren kann und dem Menschen einen Körper geben kann, der dem eines normalen Menschen beliebigen Alters entspricht.

Die neue Firma Rejuvenate Bio hat Hundezüchter, Ethiker und Tierärzte kontaktiert in Fragen zu Verjüngung und Verlängerung der Lebenszeit. Man will zuerst auf dem Markt der Haustiere Fuß fassen, denn die US-Amerikaner geben zusammen im Jahr 20 Milliarden US\$ aus für Tierarztrechnungen – und dann geht man zu Menschen über.

Rejuvenate Bio hat sich an Besitzer von Schoßhunden mit Namen Cavalier King Charles Spaniels gewendet, um sie für Gentherapien für ihre Tiere zu interessieren, denn die Hälfte dieser winzigen Hunde fällt um das Alter von 10 Jahren Herz- und Kreislaufkrankungen (heart ailment, mitral valve disease) zum Opfer.

Davidsohn hat zur Behebung von Herzfehlern bei Mäusen eine Gentherapie verwendet, die ein bestimmtes Protein blockiert (TGF-beta), das die Funktion eines Hauptschalters hat bei den Krankheiten, die Herzventile verengen, verdicken, verformen, und dasselbe passiert bei Hunden.

Davidsohn und Oliver konnten in Chicago etliche Tausend US\$ für entsprechende Versuche einsammeln. Tatsächlich haben solche Vorhaben bei Patty Kanan, Präsident vom American Cavalier King Charles Spaniel Club, viel Interesse gefunden. Die Werbetrommel von Rejuvenate Bio läuft also in den USA auf vollen Touren, aber es gibt auch viel Skepsis bei potentiellen Geldgebern. Church versichert den Hundebesitzern, daß die Altersumkehr faktisch ist und die Hunde tatsächlich verjüngt werden.

Die Altersumkehr bei Hunden ist dann kontraindiziert, wenn die verjüngten Hunde ihre alternden Besitzer überleben. Das wurde den Gründern von Rejuvenate Bio von Lisa Moses im Rahmen einer Podiumsdiskussion in New Haven deutlich gemacht, wo auch Philosophen und Ethiker teilnahmen. Lisa Moses ist eine Tierärztin, die mit Harvard Medical School zusammen arbeitet. Dieser Einwand zeigte wieder einmal deutlich, daß neue Technologien sicher segensvoll sein können, aber mit Bedacht angewendet werden müssen, um eventuelle schlimme Begleiterscheinungen zu verhindern.

Lisa Moses wies auch darauf hin, daß Haustiere völlig unter Gewalt und Macht ihrer Besitzer leben und daß die Besitzer sorgsam abwägen müssen, ob sie mit ihren Tieren experimentieren lassen. Sie wies ferner darauf hin, daß zwar viele Leute dazu bereit sind, ihre alternden oder kranken Tiere von Tierärzten behandeln zu lassen, aber genau das wäre in vielen Fällen für das Tier eben nicht das Beste.

Matt Kaerberlein, ein Forscher an der University of Washington, im Rahmen einer Studie mit Namen Dog Aging Project, bei der man das Medikamena Rapamycin testet, ob es das Leben von Hunden verlängert: "Die Bemühungen zur Lebensverlängerung bei Tieren kann auch negative Folgen haben, die man in der Öffentlichkeit diskutieren sollte, und das betrifft mögliche Nebenwirkungen. Wenn man ein Gen ändert, welches verantwortlich für Herzschäden ist, dann könnte das Herz heilen, allerdings unter noch schädlicheren Nebenwirkungen bei anderen Organen. Ferner: Wenn die genetischen Änderungen nicht das bewirken, was sie sollten – was geschieht mit diesen Hunden?"

Insgesamt gesehen ist es bewundernswert und sehr beruhigend, daß Leute sich solche Gedanken machen und auch gehört werden.

Die Leitidee ist aber richtig, nämlich daß das US-amerikanische Start-up Rejuvenation Bio Verjüngung, Altersumkehr und Lebensverlängerung bei Menschen erreichen will.

Man versucht das zuerst bei Hunden, weil

- man Dossiers über klinische Studien über Hunde von der FDA (Food and Drug Administration) viel leichter und schneller erhalten kann als über Studien über Menschen und
- viele Hundebesitzer dazu bereit sind, für ihre Lieblinge zu zahlen, und mit diesem Geld werden die Vorbereitungen für den Übergang der Tests auf Menschen bezahlt.

Gentherapie ist eine therapeutische Technik, bei der ein neues Gen in eine Zelle verbracht wird, um eine Krankheit zu heilen. Diese Methode ermöglicht, Gene zu ändern oder zu ersetzen oder seine Expression zu ändern. Gegenwärtig verwendet man Gentherapien zur Behandlung von Krankheiten wie Krebs oder Bluterkrankheit.

## **Das Dog Aging Projekt von Dr. Matt Kaeberlein**

Nicola Bagalà May 28, 2018

Die Forschungsgruppe von Dr. Matt Kaeberlein forscht seit einigen Jahren an Verfahren zur Lebensverlängerung bei Hunden und Katzen, um sie später auch am beim Menschen anzuwenden. In Sicht auf den Fortschritt in Gerontologie (geroscience) in den letzten Jahren schätzt Dr. Kaeberlein, daß er und sein Team bereits in naher Zukunft den Altersprozeß bei Hunden und Katzen verlangsamen können, gestützt auf die Testverfahren bei Mäusen und Ratten.

Das DAB-Team wird geleitet von Dr. Kaeberlein, Professor der Pathology, Adjunct Professor von Genome Sciences und Oral Health Sciences an der Universität von Washington in Seattle, und in seinem Team arbeiten

- Dr. Daniel Promislow, Professor von den Departments für Pathology und Biology an der Universität von Washington in Seattle,
- Dr. Kate Crevy, Associate Professor für Small Animal Internal Medicine an der Texas A&M University's College für Veterinary Medicine
- Dr. Tammi Kaeberlein, Forscher am Department für Pathology an der Universität von Washington in Seattle,
- Dr. Silvan Urfer, Veterinär und Senior Fellow am Department für Pathology an der Universität von Washington in Seattle und
- Kelly Jin, ein post doc (doctoral student), der gerade für seinen Ph.D. in Molecular Medicine and Mechanisms of Disease an der Universität von Washington in Seattle arbeitet.

Das DOG-Team ist davon überzeugt, daß die Verlängerung der Lebenszeit von Haustieren nicht nur gut für sie selber ist, sondern auch für uns Menschen als ihre Halter. Wir alle wollen mit unseren Lieben ein längere Zeit unseres Lebens verbringen, und zu diesen zählen auch unsere Haustiere. Das DAP-Team beabsichtigt eine Longitudinal-Studie über das Altern von Hunden und führt bereits eine Teststudie an Hunden mit Vergabe von Rapamycin durch, und deren Phase 1 ist gerade beendet worden. Rapamycin ist ein mTOR-Pathway-Inhibitor.

Dr. Kaeberlein holte vor etwa 5 Jahren in sein UW Healthy Aging and Longevity Institute Daniel Promislow von der Universität von Washington in Seattle, der seit kurzer Zeit an einem NIH-Forschungsprojekt zur Erforschung der genetischen und körperlichen Ursachen für das Altern von Hunden arbeitete. Nach etlichen Diskussionen beschlossen sie, nicht nur das Altern von Hunden zu studieren, sondern auch Verfahren zu erforschen zur Verlangsamung des Alterns oder gar zur Altersumkehr zu entwickeln. Dabei stützten sie sich auf Modelle zur Erhöhung von Lebensspanne und Gesundheit von Nagetieren.

Dr. Kaeberlein ebntschied sich für den Einsatz von Rapamycin, weil es das am meisten erforschte und effektivste pharmakologische Medikament zur Lebensverlängerung bei Mäusen war, und man begann am besten damit bei Mäusen im mittleren Alter.

Nach weiteren Studien zur Verwendung von Rapamycin bei Hunden wurden faktische klinische Tests an Hunden beschlossen und ein solches Projekt auf einer Konferenz in Seattle 2014 vorgestellt.

Dr. Kaeberlein startete das DAG-Projekt mit seinem Team, das damals aus Promislow, seiner Frau und der Veterinärin Kate Creevy bestand. Tammi erstellte die Webseite und Dr. Kaeberlein widmete sich der Beschaffung von Forschungsgeldern für Phase I Tests der Vergabe von Rapamycin an Hunde.

Die Phase 1 umfaßte eine Testserie der Vergabe von Rapamycin über 10 Wochen an Hunde mit streng wissenschaftlicher statistischer Durchführung (randomized, double-blind, placebo-controlled study). Das Ergebnis der Studie war so positive wie wir es gehofft haben.

Wichtig war, daß sich keine negative Seiteneffekte oder Nebenwirkungen bei den Hunden zeigten, die Rapamycin erhalten hatten, wohl aber statistisch signifikante Verbesserungen bei zwei von drei Messungen von altersbedingten Herzfunktionen.

Gegenwärtig werden für Phase 2 der Rapamycin-gestützten Tests die Hunde angemeldet.

Diese Versuchsserie wird von der Donner Foundation gefördert und läuft für 1 Jahr. Auch hier wird wieder zusätzlich der Einfluß von Rapamycin auf Herzfunktionen, kognitive Funktionen und Aktivität (Lebhaftigkeit der Hunde) gemessen.



Abhängig von der NIH-Forschungsförderung können wir die Anmeldung der Hunde für die DAP-Longitudinal-Studie und Phase 3 der Rapamycin-gestützten Tests bis Ende 2018 oder Frühjahr 2019 starten. In 3 bis 4 Wochen werden wir über die Einzelheiten der Forschungsförderung Bescheid erhalten. Man meldet seinen Hund auf der Webseite [www.dogagingproject.com](http://www.dogagingproject.com) des Dog-Aging-Projekts an für

- Longitudinal Study of Aging (zugänglich für Hunde jeder Rasse, jeden Alters und jeder Größe) oder
- Rapamycin Intervention Trials (zugänglich nur für gesunde Hunde, die mindestens 6 Jahre alt und mindestens 18 kg Gewicht).

Gegenwärtig verwendet man noch wegen der Begrenzung des Budgets als Medikament nur Rapamycin, es gibt aber Überlegungen zu einem begleitenden Testprogramm mit weiteren Medikamenten, die man von der Gerontologie her kennt und wo man das verantworten kann. Dazu könnten gehören: NAD<sup>+</sup> Precursor, Metformin, Acarbose, Deprenyl, 17 $\alpha$ -Estradiol, Spermidin und NDGA. Jeder Hundebesitzer kann schon heute selber seinem Hund NAD<sup>+</sup> Precursor oder Rapamycin geben, wenn er sich an die Vorgaben hält. Nach unseren Berechnungen bedarf es 3 Jahre Behandlung bei einem Hund von etwa 6 Jahren Alter und zulässiger Größe, damit seine Lebensdauer signifikant verlängert wird. Da die Wartezeit nach der Anmeldung um 1,5 Jahre beträgt, sind es also von der Anmeldung bis zum Erfolg um die 5 Jahre. Verbesserungen der Herzfunktionen können aber schneller erreicht werden.

Was man bei Hunden erreichen kann, wird man mit oft derselben Behandlung auch bei Katzen erreichen, aber bei manchen Medikamenten ist es doch so, daß sie zwar für Hunde zulässig sind, aber für Katzen toxisch – und umgekehrt. Rapamycin wirkt auch korrekt bei Katzen, aber es gibt 2 Gründe, daß man die Tests mit Hunden beginnt: Sie altern schneller als Katzen und es ist leichter, ihnen eine Pille zu geben als einer Katze.

Wenn die Tests ergeben, daß Rapamycin das Altern verlangsamt, wird durch größer werdenden Bedarf der Preis für Rapamycin sinken. Gegenwärtig liegen die Kosten bei 50 bis 100 US\$ pro Monat, je nach Größe des Hundes und der Medikamentendosis. Einige Medikamente sind noch billiger als Rapamycin.

Die ITP-Studie zeigte, daß die Vergabe von Rapamycin an Mäuse im mittleren Alter ihre Lebensdauer verlängert. Man hat sogar festgestellt, daß man nicht nur den Altersprozeß verlangsamen, sondern auch umkehren kann – es gibt eine Verjüngung der Tiere bei NAD<sup>+</sup> Precursor, Senolytics, Injektion von Blut von jungen Mäusen ... Bei älteren Menschen kann mTOR-Inhibition die Immunfunktionen verjüngen, und so wird auch Rapamycin beim Menschen wirken, wenn es bei Mäusen wirkt. Die Verjüngung betrifft vor allem die Organe – ob der ganze Körper sich verjüngt, ist schwieriger festzustellen. Eine Altersumkehr muß man noch beweisen. Ob man auf diese Weise Unsterblichkeit jemals wird erreichen können, ist sehr zweifelhaft, weil der Altersprozeß ein sehr komplexer biologischer Vorgang ist. Man wird eine Lebensverlängerung um 50% erreichen können.

Hallmarks of Aging von 2013 beschreibt verschiedene Altersprozesse vor allem bei Menschen. Hunde altern 7 bis 10 mal schneller als Menschen, sie haben ähnliche Krankheiten wie Menschen, aber es sterben an Herz-Kreislauf-Krankheiten viel mehr Menschen. Man kann annehmen, daß jedes Medikament, das bei Hunden wirkt, bei Menschen ähnlich wirken wird.

Es ist problematisch, ob Alter ein molekularer Prozeß ist. Schon Mutationen an einem Gen können den Altersprozeß beeinflussen, und das bisher bei jedem Tier in unseren Labors. Sie können die Lebensspanne verlängern und die meisten Altersprozesse verzögern.

Mit mTOR-Inhibition kann man auf alle Hallmarks gleichzeitig einwirken.

In den letzten Jahren hat man Senolytics bei Studien zur Lebensverlängerung bei Menschen durchgeführt, die Erfolg zu zeigen schienen. Senolytics wird aber kaum effektiver sein als Rapamycin, und das bei Hunden und Menschen. Eine Kombination der Behandlung mit Senolytics und mTOR-Inhibition könnte nützlich sein.

Gegenwärtig besteht noch das Problem, daß Forschungsgelder für Gerontologie zu schwer zu beschaffen sind, weil man sie nicht als exakte Wissenschaft ansieht, und es gibt noch das Problem der mangelnden Reputation.

Man kann jedoch abschätzen, daß in 3 bis 5 Jahren die faktische Lebensverlängerung für Hunde erreicht ist, und wenn man das tatsächlich auch in der Tat zeigen kann, werden auch die Forschungsgelder für Gerontologie viel leichter zu beschaffen sein.

### **John Craig Venter will Ursachen für Altern bekämpfen**

Matthew Herper 28.2.2017 Forbes

Craig Venter will ebenfalls die genetischen Ursachen für den Altersverfall herausfinden.

Venter wuchs in Millbrae, California, auf, nahe dem heutigen Silicon Valley. Im Alter von 20 Jahren, zur Regierungszeit von US-Präsident Lyndon Johnson, bekam er die Einberufung für den Einsatz im Vietnamkrieg als Marinearztshelfer (Navy hospital corpsman). Er erlebte die Tet-Offensive mit den vielen Verwundeten, wo im Navy-Hospital zu entscheiden war, wer zuerst medizinisch zu behandeln sei, und das war eine Aufgabe, die ihn psychisch sehr belastet hat.

Nach seiner Rückkehr in die USA ging er an die University of California, San Diego, wo er Medizin, Physiologie und Pharmazie studierte und seinen Ph.D. erwarb, dann wurde er Professor an der State University of New York bei Buffalo 1976. 1984 schloß er sich den National Institutes of Health an (NIH).

Er erfuhr den Konflikt bei der Entscheidung zwischen Wissenschaft und industriellem Geldfluß. Das NIH meldete seine Arbeiten unter seinem Namen als Patent an, gegen seinen Willen. Es kam zu den ersten Mißverständnissen mit Kollegen, sogar mit James Watson.

In California baute Perkin-Elmer DNA-Sequenzierer für bakterielle Genome. Venter gründete 1998 mittels Risikokapital die Firma Celera Genomics zur Sequenzierung mit diesen Maschinen von Perkin Elmer das menschliche Genom.

*Für die Arbeit von Venter und Celera bei HGP-read siehe „HGP-write – Neukonstruktion des Menschen – Konstruktion von Androiden“ von 2018, von der Webseite [www.aionik.de](http://www.aionik.de) kostenlos herunterzuladen.*

HGP-read erbrachte die durchschnittlichen menschlichen DNA-Sequenzen, aber interessant sind eben die Unterschiede in den Genomen verschiedener Menschen, wie sie Haarfarbe, Augenfarbe, Nasengröße ... und auch die Veranlagung zu Krankheiten steuern.

Venter meint, daß er diese Fragen mit seinen modernen Desktop-DNA-Sequenzierern beantworten kann, die das Genom eines Menschen in wenigen Tagen für etwa 1000 US\$ sequenzieren können.

Craig Venter erhielt von Investoren wie Celgene und GE Ventures für das neue Startup Human Longevity 300 Millionen US\$ mit dem Ziel, die beim Projekt HGP-read erhaltenen DNA-Sequenzen auf ihren Einfluß auf Krankheit, Altern und Sterben zu überprüfen und mittels dieser Informationen die Mittel zur Lebensverlängerung zu finden, zumindest für einige Jahre, wenn möglich für einige Jahrzehnte).

Die Firma Illumina mit Sitz in San Diego, die die von Venter benutzten Desktop-DNA-Sequenzierer baut, ist auch Investor in Human Longevity.

Craig Venter: "Unsere Arbeit erfordert, daß wir bei vielen gesunden Menschen CT-Scans (Scans mit Computertomographen, MRI, Screening) machen und sie dabei gründlich auf Herz-Kreislaufkrankheiten überprüfen."

Jede Untersuchung eines Menschen mit CT-Scan kostet 25000 US\$ und darum wird ein Screening auch als \$25000 physical bezeichnet.

Etliche Ärzte lehnen Einsatz von CT-Scans bei Gesunden ab, weil sie meinen, daß sie mehr schaden als nutzen, wie z.B. Steven Nissen, Chairman of Cardiology, Cleveland Clinic.

Venter fragt aber dagegen, woher man vor dem Screening weiß, daß der Betreffende gesund ist. Venter: "Die Ärzte verwenden Definitionen für "gesund" aus dem Mittelalter: Wenn ein Mensch gut aussieht und sich auch so fühlt, dann sei er gesund ... In Vietnam studierte ich die Ergebnisse von Autopsien von Leuten im Alter zwischen 18 und 22 Jahren, und bei vielen stellte ich Herz-Kreislauf-Krankheiten fest,"

Venter stößt nicht nur bei Arbeitskollegen an, die ihn für überheblich und arrogant halten und ihm vorwerfen, mehr an Profit als an Wissenschaft interessiert zu sein.

Georg Church, der eine hohe Meinung von Venter hat, bedauert, daß sich so viele Leute von Venter irritiert fühlen.

Mit Human Longevity kann sich Venter neue Verdienste erwerben und den Menschen eine Antwort auf folgende Frage geben: Wie und wann werde ich sterben ?

Anfänglich sequenzierte Human Longevity die DNA von 40000 Menschen, die an klinischen Versuchen der pharmazeutischen Unternehmen Roche und AstraZeneca teilgenommen hatten. Venter entdeckte, daß junge Leute genetische Besonderheiten haben, die man bei alten Menschen nicht mehr findet: Die jungen Leute haben genetische Besonderheiten, die mit zunehmendem Alter verschwinden. Würde man die Ursachen dafür finden, könnte die Genomsequenzierung der Lebenserhaltung dienen.

Um bedeutend mehr klinische Daten über die Menschen zu erhalten, begann Venter mit klinischen Versuchen mit CT-Scans zuerst für 500 Menschen. Weil die Leute bereit waren, dafür jeweils 25000 US\$ zu bezahlen, konnte Venter 2 Vorteile verbuchen:

- Eine Massenstudie mit CT-Scans am Menschen und
- Anhäufung von Geld für neue Investitionen für neue Projekte.

Venter möchte 2000 Menschen jährlich mit CT-Scans untersuchen, was 50 Millionen US\$ einbringen sollte. Auch damit stößt Venter auf Ablehnung bei Fachkollegen: Gesundheit sollte kein Luxus nur für Reiche sein.

Benjamin Davies, Urologe bei der University of Pittsburgh, zu Reihentests bei Gesunden: "CT-Scans bei Gesunden zeigen, daß nur 1,5% Krebs hatten".

Otis Brawley, chief medical officer of the American Cancer Society, meinte, daß Venters Arbeit faszinierende Wissenschaft sei – wenn die Leute verstehen, daß sie einen Beitrag zur Forschung leisten und sie hier nicht medizinisch notwendig behandelt werden.

Venter meint dagegen, daß seine früheren CT-Scans zuwenig Daten erbrachten und keineswegs zuviel. Er war der erste Mensch, der seine DNA sequenzierte und er glaubte aus dem Ergebnis sehen zu können, daß er keine Veranlagung dazu hatte, Krebs zu bekommen – aber im Alter von 70 Jahren bekam er Prostatakrebs, den er operieren ließ.

Man versuchte, das Auftreten von Prostatakrebs durch die Wirkung von Testosteron auf die Gene seiner Körperzellen zu erklären, das er zusätzlich gegen den Rat seiner Ärzte eingenommen hatte – weil er durch Studien seines eigenen Körpers zuvor glaubte herausgefunden zu haben, daß sein Körper zuwenig Testosteron erzeugt.

Es kann also auch von Nachteil sein, wenn man zuviel klinische Untersuchungen am Körper des Menschen macht, weil das auch zu falschen Behandlungen führen und zur Hypochondrie verleiten kann. So meinten um 40% der Teilnehmer an CT-Scans, es wäre bei ihnen doch etwas Ernstes gefunden worden. Bei Ham Smith wurde mittels CT-Scan Lungenkrebs entdeckt, der sofort klinisch behandelt werden mußte, was ihm das Leben gerettet hat. Venter meint, daß Smith sonst wenige Wochen später gestorben wäre.

Bei den meisten Patienten von Human Longevity zeigen die CT-Scans keineswegs so deutlich eine Krankheit an, aber sicher ist es verlockend, möglichst viel über den eigenen Gesundheitszustand zu wissen.

Venter meint wie viele andere Wissenschaftler nach der Beendigung von Projekt HUGO, daß man nun zum Schreiben von DNA übergehen muß. Seit 2016 geht man von HGP-read zu HGP-write über, eingeschlossen die vollständige synthetische Herstellung eines Genoms, was Venter zusammen Hamilton Smith und Daniel Gibson leistete: Sie stellten 2010 den Genom für das Bakterium *Mycoplasma mycoides* vollständig synthetisch her, mit geringfügigen willkürlich angebrachten Änderungen, und zwar mit Hilfe von Risikokapital, weil es dafür keine öffentlichen Forschungsgelder gab. Sie setzten das künstliche Genom in ein Bakterium ein und zerstörten das originale Genom des Bakteriums – das Bakterium lebte.

Bei weiteren Forschungen stießen sie auf das bekannte Problem der scheinbar überflüssigen Gene, und das nun auch bei Bakterien. Sie fanden bei einem Bakterium 473 Gene, aber sie konnten nur für 250 Gene nachweisen, daß sie für die Lebensfunktionen des Bakteriums wichtig sind. Bei 149 Genen fragten sie sich, wozu diese da sind. Es kam die Frage auf nach dem Minimalgenom, das bereits alles das leistet, was das originale Genom mit scheinbar überflüssigen Genen leistet.

Craig Venter segelte 2004 auf seinem 30-m-Segelboot Sorcerer II wie Charles Darwin 1831 auf dem Schiff Beagle um die Welt und entdeckte Tausende von neuen Arten (species).

Venter beteiligte sich 2005 an der Gründung der Firma Synthetic Genomics Inc. (SGI).

Es kam 2009 von Exxon Mobil ein Auftrag im Wert von 300 Millionen US\$ zur Herstellung von Algen, die Biotreibstoff billig herstellen, billiger als Gasoline.

Weitere SGI-Projekte betreffen

- die Herstellung von Medikamenten und Impfstoffen in einer Partnerschaft mit Johnson & Johnson in medizinischer Forschung,
- die Herstellung von Schweinen, deren Organe in Menschen transplantiert werden können in einer Partnerschaft mit der Biotechnologie-Firma United Therapeutics,
- die Konstruktion eines DNA-Druckers zur leichten Veränderung genetischen Materials im Preis zwischen 50000 und 75000 US\$. Davon wurden bisher 50 Stück verkauft. SGI chief executive Oliver Fetzter schätzt für ihn den Markt auf 500 Millionen US\$.

## **Genompionier Craig Venter will die genetischen Ursachen für das Sterben herausfinden**

Chris Crouse 28.3.2018

- Craig Venter sequenzierte das erste menschliche Genom 2000.
- Sein letztes Startup verbindet Genomsequenzierung mit anderen medizinischen Tests, um tödliche Krankheiten in Menschen zu entdecken, die für andere Mediziner als gesund erscheinen. Diese Tests sind heute noch sehr teuer.
- Der Forscher und Gründer von Human Longevity glaubt, daß er bewirken kann, daß Menschen alter werden können als heute, in der Regel über 100 Jahre.

John Craig Venter, der hervorragende Gentechniker, widmet sich einem, neuen Ziel, und zwar will er die genetisch bedingten Ursachen für den Altersverfall und Sterben herausfinden. Mit einer großen Testserie an scheinbar gesunden Menschen (mit den Kosten für die einzelnen Tests um 4950 bis 25000 US\$ will Venter die genetischen Ursachen für Krankheiten und Altersverfall herausfinden.

Venter (Gründer, Executive Chairman und der Leiter der wissenschaftlichen Strategie von Human Longevity): "Wir machen von jedem Genom eine vollständige Gensequenzierung. Interessant ist dabei, wie der klinische Befund für die scheinbar gesunde Testperson ist und was wir mit unserem Test an verborgenen Krankheiten herausfinden. Bei Human Longevity, einer Firma mit dem Ziel der Gesundheitsvorsorge, wollen wir die tieferen Ursachen für Altersverfall und Krankheiten herausfinden. Diese Firma ist ein guter Detektiv, die auf Entdeckungen aus ist und nicht auf Diagnosen."

Die 4 Kerngebiete dieser Firma sind Krebserkennung, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, körperliche und neurologische Degeneration und Neurovaskular-Krankheiten.

Venters Firma konnte bei etwa 40% der scheinbar gesunden Testpersonen Hinweise auf vorliegende Krankheiten entdecken. Sie reklamiert für sich, daß viele der aufgefundenen Hinweise auf vorliegende Krankheiten sonst nicht bekannt geworden wären. Sie fanden Krebs und Tumore in den Phase 0 und 1 in Leuten, die davon gar keine Beschwerden fühlten. Dagegen wird üblicherweise bei den meisten Menschen ein Krebs erst im Stadium Phase 4 entdeckt, wenn sie durch Schmerzen darauf aufmerksam geworden sind und der Krebs schwerer zu heilen ist.

Venter: "Bei den ersten paar tausend Menschen untersuchten wir nur Menschen, die sich selbst für gesund hielten. Sie fühlten sich gut und sie sahen auch gut aus, aber wir fanden Hinweise auf vorliegende Krankheiten."

Leute, die sich dem Haupttestprogramm unterzogen (es schließt CT-Scans mit dem Computertomographen oder MRI für den ganzen Körper ein, Knochendichtemessungen und neben anderen Tests und Auswertungen auch eine vollständige Genomsequenzierung) erhalten einen ausführlichen Bericht von 300 bis 400 Seiten über ihren Gesundheitszustand. Die höchste HNX-Platin-Mitgliedschaft bei Human Longevity kostet die Leute anfänglich 25000 US\$, ausgelegt für 3 Jahre. Nach diesen 3 Jahren betragen die Kosten für zusätzliche Tests jährlich 6000 US\$.

Die normale HNX-Mitgliedschaft, die Genomsequenzierung und CT-Scans für den ganzen Körper umfaßt, kostet 4950 US\$ im 1. Jahr und 2950 US\$ für jedes weitere Jahr.

Venter: "Nur ein kleiner Teil der Menschen erreicht ein Alter von über 90 Jahren. Wir dagegen hoffen, daß die meisten Leute 100 Jahre und noch alter werden."

Die Firma hat Krebs bei 5% der Leute über einem Alter von 50 Jahren entdeckt, und die wußten von ihrem Krebs gar nichts. Das Screening (CT-Scan) zeigte bei 1% der Menschen ein unentdecktes Aneurysma. Hinweise auf Krankheiten fand man auch bei vielen Leuten unter 50.

Venter: "Rund 40% der Männer, die ein Alter von 50 Jahren erreichen, wollen gar nicht 74 Jahre alt werden, und bei Frauen sind das 28%. Longevity will so etwas Altmodisches ändern."

Viele Mediziner lehnen diese umfassenden Testprogramme bei scheinbar gesunden Menschen ab, weil auch immer die Gefahr falscher Diagnosen besteht, aber Venter wendet sich gegen die übliche Auffassung von "gesund". Er meint, daß die Tests an "gesunden" Menschen ergeben können, daß ein Mensch die Veranlagung zu einer Krankheit hat, die er erst im höheren Alter bekommen wird. So kann bei gesunden Menschen die Veranlagung zu Diabetes gefunden werden, und diese Menschen können wegen diesem Wissen ihren Lebensstil so gestalten, daß Diabetes bei ihnen doch nicht auftritt. So fand Venter schon verschiedene Krebsarten im Vorstadium bei 18-Jährigen, und diese wie auch ihre Familien wollen bei Human Longevity für weitere Untersuchungen bleiben. Wenn dann eines Tages der Krebs tatsächlich ausgebrochen ist, kann er sofort bekämpft werden.

Es gibt auch "gesunde" Menschen, bei denen die Tests keine Krankheiten gezeigt haben, aber auch dann haben die Leute einen Vorteil, weil sie das nun bestätigt bekommen haben. Venter: "Manche Leute fühlen sich ganz gesund, haben aber einen Elternteil, der an einer bestimmten Krankheit wie z.B. Alzheimer verstarb, und dann werden sie froh sein, wenn die Tests ihr gesundes Gehirn gezeigt haben. Die Menschen sind zu jeder Zeit in Sorge um ihr Leben, und wir versuchen eben, den Menschen mehr die Kontrolle über ihr Leben zu geben und ersparen es ihnen, daß sie darauf warten müssen, zu erfahren, an welcher Krankheit sie sterben müssen."

Human Longevity verwendet einen Algorithmus zur Auswertung der CT-Scans des Gehirns (brain MRI). Venter: "Wir untersuchen besonders Hirnregionen, von denen wir wissen, daß sie am meisten Kennzeichen von Alzheimer aufweisen, und wir schauen ganz genau hin und versuchen genaue Vorhersagen zu machen für die Entwicklungsstadien von Alzheimer mit zunehmendem Alter." Bei der Entwicklung von Alzheimer hat das Alter den meisten Einfluß, denn es gibt eine starke Korrelation zwischen Beanspruchung und Demenz, bewirkt durch Fehler des Herz-Kreislauf-Systems, das dadurch schlechter mit Blut versorgt wird. Mit präventiven Messungen senkt man das Risiko.

Venter, auch Chairman und CEO vom J. Craig Venter Institute, einer Nonprofit-Genom-Forschungsorganisation und einer der leitenden Wissenschaftler von Synthetic Genomics:

"Wir verstehen auch nach der vollständigen Sequenzierung des Genoms nur um 1% des Genoms des Menschen. Heutige Genomtestfirmen mögen auf diesem neuen Markt großen Erfolg bei Kunden haben, aber ihre Tests sind oft sehr unvollständig und ergeben falsche Ergebnisse, und genau dadurch kommen neue Risiken."

Venter meint, daß die FDA bisher noch nicht den Weg zu einer vernünftigen Regulierung des Markts der Genomanalysen von Menschen gefunden hat und führt ein negatives Beispiel mit der Firma 23andMe von 2013 an. Die FDA arbeitet bisher nicht genau und konsequent genug. Venter: "Die FDA macht auf diesem neuen Markt der käuflichen Genomanalysen keinen guten Job. Vor allem prüft sie die Fehlerfreiheit der vorgelegten Daten nicht nach. Die Leute in der FDA mögen zwar ehrenvolle Absichten haben, aber sie sind mit ihren Arbeitsmethoden überfordert. Bei einem Genom von 6.4 Milliarden genetischen Buchstaben brauchen sie bei der Prüfung einen entsprechenden mengenmäßigen Durchsatz, und davon sind sie weit entfernt. Sie müßten auf die Expertise von Fremdfirmen zurückgreifen. Wir tragen alle diese Daten zusammen, aber wir befinden uns noch in einem frühen Stadium."

Venter meint noch, daß es noch SF ist, von einem Alter von 130 zu träumen, aber Wissenschaftler können heute noch keine absolute Altersgrenze für Menschen angeben. Je früher Wissenschaftler im Genom Risiken für Krankheiten finden können und daraus Vorgaben für einen vernünftigen Lebensstil ableiten können, um so größer sind die Chancen auf ein längeres Leben.

## **Erdenformung von Mars mit Hilfe von Bakterien**

Jason Koebler 20.5.2015

Craig Venter und Elon Musk (bekannt von SpaceX and Tesla) wollen auf originelle Weise den Mars erdenformen: Man bringt das menschliche Genom in Bakterien ein und schickt diese zu anderen Planeten, vor allem zum Mars. Das wird von Venter als biologische Teleportation (biological teleportation) bezeichnet.

Elon Musk ist sehr an der Kolonisierung anderer Planeten interessiert. Musk will mit dem Genomdrucker (genome printer, digital biological converter = DBC) von Venter Bakterien drucken, die den Mars erdenformen sollen. Dieser Konverter implantiert DNA-Sequenzen in eine universelle Empfängerzelle, die zu anderen Planeten geschickt wird und dort die Erdenformung durchführt.

Mit Hilfe des Genomdruckers sollen nützliche Mikroben, Medizin, Nahrung ... für Marsbewohner hergestellt werden. Musk denkt an eine sich selbst ernährende Marskolonie mit großen Gewächshäusern und geschlossenen Wohnbereichen.

Venter's DBC druckt gegenwärtig nur kleine DNA-Sequenzen von Virengröße, aber er will erreichen, daß er lebendige Zellen druckt. Für den DBC will Venter eine universelle Empfängerzelle (universal recipient cell) erschaffen, die jeden synthetischen Genom aufnehmen und zum Leben bringen kann. Er denkt daran, daß man das, was man mit dem DBC auf dem Mars erschaffen hat, zur Erde zur Untersuchung zurückschicken kann.

Die Aufheizung vom Mars ist notwendig, aber bisher noch ein Problem. Musk und Venter meinen, daß man die von der Erde bekannten extremophilen Bakterien zum Mars schickt, wo sie vielleicht überleben und ihn langsam für Siedler über Jahrhunderte erdenformen können.

## **Der DBC von Craig Venter**

Jordan Pearson 15.6.2017 zum DBC von Venter

Zur Zeit druckt der DBC von Venter Proteine. In ferner Zukunft soll er auch menschliche Babies drucken können. Der DBC empfängt die Konstruktionsdaten für die DNA digital über das Internet und baut die DNA biologisch zusammen mit Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin. Der Genomdrucker (genome printer) wird darum auch als digital biological converter (DBC) bezeichnet.

Venter hat den DBC in seinem Buch von 2013 "Life at the Speed of Light" angekündigt.

Synthetic Genomics entwickelte als Vorläufer vom DBC den BioXp, der bedingt DNA erstellen kann. Nach der erfolgreichen Synthese von einem Impfstoff (avian flu vaccine) durch BioXp 2013, trat Elon Musk von SpaceX an Venter heran und äußerte sein Interesse an einem sehr verbesserten DBC für das Drucken von Bakterien, die geeignet zur Erdenformung des Mars sind. Sie meinten, daß es zunehmend Vorteile bringt, Bakterien und Impfstoffe (vaccine) auf dem Mars arbeiten zu lassen und nicht auf Raumschiffe zu warten, deren Besatzung die Erdenformung betreibt.

Der DBC wurde in Nature Biotechnology im Juni 2017 sogar detailliert beschrieben. Seine Leistungen sollten sein: Drucken von DNA, RNA, Viren, einigen Arten von Impfstoffen und Bakteriophagen zur Verhinderung von Infektionen. Er kann auch das synthetische Bakterium drucken, das Venter 2016 synthetisiert hat (mit 437 Genen ist es die einfachste Lebensform).

Venter hofft, mit dieser Publikation auf soviel Interesse und potentielle Geldgeber zu stoßen, daß die Verbreitung des DBC zum Beginn einer weltweiten Revolution in der Medizin führt. Nachteilig z.Z. ist noch, daß der DBC sich schwer tut mit der DNA-Synthese, die sehr teuer und nicht fehlerfrei ist. Venter hofft auf zukünftige Verbesserungen.

Venter meint, daß man den DBC mit einem Desktop Computer verbinden und dann per Email den Bauplan für Insulin oder einen Impfstoff an den DBC sendet, der das Gewünschte sofort druckt. Er betont, daß es viel besser wäre, bei der großen Menge von Medikamenten auf Proteinbasis, sie nicht in der Apotheke zu holen, sondern ihre Bauanleitung bei Bedarf per Email an den DBC zu senden, der sie synthetisiert. Das ergäbe eine völlig andere Welt.

Venter möchte den DBC an alle größeren Hospitäler, Kliniken und Gesellschaften verkaufen. Bei einer durch Viren ausgelösten Pandemie könnte man die digitale Beschreibung für den Impfstoff rund um die Welt an alle DBCs schicken, die den Impfstoff sofort drucken und vor Ort überall verfügbar machen.

Bei Synthetic Genomics arbeitet auch Daniel Gibson, nach dem eine Methode des Zusammenbaus von DNA benannt worden ist (Gibson assembly).

Gibson erledigt die Feinarbeiten beim DBC und weiß um die Probleme um das Drucken von Genomen (DNA-Sequenzen), die größer als Viren sind. Gegenwärtig ist am meisten problematisch, daß der Zusammenbau von DNA-Sequenzen sehr große Mengen an Abfall produziert, und das macht auch die DNA-Synthese so sehr teuer. Dieses Problem muß zuerst gelöst werden.

Bei der Synthese von DNA-Sequenzen durch den DBC können unerwünschte Mutationen auftreten, was zwar bei Viren noch nicht so häufig ist, aber bei größeren DNA-Sequenzen.

Gibson betont, daß es für die Fehlfunktionen eines Proteins, eines Medikaments oder einer Zelle ausreicht, daß auch nur eine einzige DNA-Base falsch ist. Um den DBC zu vollenden, bedarf es des ganzen technologischen Könnens von Synthetic Genomics, was bereits geleistete Innovationen betrifft und auch zukünftige.

Venter meint, daß die Menschheit vom ersten Flugzeug der Gebrüder Wright bis zum Überschallflugzeug nur kurze Zeit benötigt hat. Beim Projekt HUGO benötigte man zur vollständigen DNA-Sequenzierung des menschlichen Genoms den Zeitraum von 1990 bis 2004, und heute sequenzieren wir das Genom eines Menschen in 15 Minuten, und das 24 Stunden am Tag. Venter sequenzierte und veröffentlichte seinen eigenen Genome 2007.

Noch steht der DBC dem ersten Flugzeug der Gebrüder Wright näher als dem "ultimate biological teleporter". Auch wenn der DBC nie zu den erhofften Höchstleistungen entwickelt werden kann, so lohnt es sich doch, an ihm weiter zu arbeiten, da man mit seiner Hilfe Pandemien bestens bekämpfen und zu einer Medikamentproduktion vor Ort (on-site medicine) gelangen kann.

Soll die Genomsynthese wirklich eine Routineangelegenheit werden, dann muß man dafür neue Technologien entwickeln. 2008 wurde ein kleines bakterielles Genom mit weniger als 1 Million Basenpaaren synthetisch erstellt und 2010 in eine synthetische Zelle eingeführt.

Gegenwärtig arbeiten Forscherteams in vielen Ländern daran, die Chromosomen der 16 baker's Hefe mit 12 Millionen Basenpaaren zu synthetisieren und 2017 erschienen bereits 5 Berichte darüber. Man wiederholte auch das frühere, erfolgreich abgeschlossene Projekt Sc2.0 (synthetic yeast project).

Das menschliche Genom ist soviel größer als das von Bakterien oder Hefe, daß es neuer Techniken zur Synthese von langen DNA-Sequenzen bedarf. Die Erstellung ultrasicherer (virusresistenter) menschlicher Zellen erfordert z.B., daß man etwa 1% des Genoms ändern muß, und zwar verteilt über den ganzen Genom.

Es ist dann die Frage, wie man in einer menschlichen Zelle operieren oder bewirken kann, daß durch die 3D-Struktur Genexpression so stattfindet, daß eine gesunde Zelle entsteht.

Man erwartet von Forschergruppen, die bei GP-write beteiligt sind, daß sie notwendige Arbeiten auch mit herkömmlichen Verfahren leisten, aber es werden dringend Leute benötigt, die neue Wege gehen und neue Technologien entwickeln für Entwurf, Synthese, Testen und Analyseverfahren für größere Genome.

Quelle: <http://engineeringbiologycenter.org/>

Zu den benötigten technischen Hilfsmitteln gehört Software für

- Entwurf in Zusammenarbeit mit beliebigen Teams (collaborative design),
- Modelle dafür, wie sich der Phänotyp aus dem Genotyp ergibt (genotype-to-phenotype),
- die Synthese von auch schwierigen DNA-Sequenzen, um sie zu verbessern, zu beschleunigen und zu verbilligen, auch wenn diese DNA-Sequenzen Wiederholungen oder viele GC-Sequenzen enthalten,
- zunehmende Automatisierung aller Vorgänge.

Weil die Arbeiten nicht alle in einem einzigen Labor geleistet werden können, ist großer Wert darauf zu legen, die besten Neuentwicklungen vieler Labors in aller Welt zusammen zu fassen und deren Forscherteams zur effektiven Zusammenarbeit bei großen Projekten zu bringen (collaborative projects).

Labors und Forschergruppen rund um die Welt führen die ihnen im Rahmen des Genomprojekts zugewiesenen Arbeiten durch, teilen ihre Ergebnisse und Innovationen anderen

Gruppen zur weltweiten Zusammenarbeit in kompatiblen Versionen mit und haben selber Zugriff auf die Forschungsergebnisse der anderen Gruppen.

Ganz wichtig sind die Innovationen der vielen Forschergruppen, denn Synthese und Test großer Genome müssen sehr viel schneller und billiger werden, und dazu benötigt man viele neue Technologien und Verbesserungen.

### **Anwendungen von Synthetischer Biologie**

Beispiele für neue Technologien, basierend auf CRISPR-Cas9 zur Editierung von Genen:

- Korallenriffe restaurieren,
- Gentherapie zur Heilung der Bluterkrankheit mit einer einzigen physiologischen Zellenbehandlung.

Die Editierung von Genen mittels CRISPR-Cas9 ermöglicht vieles, was man früher ins Reich der Science Fiction verwies. Zwar zeigen sich noch viele Schwächen der CRISPR-Technologie, wenn man sehr viele Änderungen mit ihr durchführen will, aber man hofft auf einen raschen Fortschritt.

Jeder Tag bringt die Forscher in Reichweite neuer biotechnologischer Ziele.

Firmen stellen CRISPR-Bausätze für zu Hause (at-home CRISPR kits) her, die wie biologische Suchmaschinen (biological search engines) arbeiten.

Es sieht so aus, daß in den letzten 30 Jahren etwa die Hälfte aller Korallenriffe abgestorben ist, und in einer Studie von 2017 wird befürchtet, daß bis 2050 noch einmal 90% aller Korallenriffe verschwunden sind. Eine weitere Studie der Stanford University School of Medicine study läßt hoffen, daß man mittels CRISPR die Gene von Korallenpolypen so verändern kann, daß sie überleben. Dafür ist es erforderlich, das Genom der Korallenpolypen genau zu studieren. In Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS) spezialisierte Phillip Cleves am 25.4.2018 in einem Artikel Ziele des DNA-Editings an Korallen: "Wir müssen zuerst herausfinden, wie Korallenkolonien arbeiten. Daraus muß sich ergeben, wie man Korallenkolonien neu beleben kann. ... Es kann sein, daß es bereits Korallen mit solchen Genkombinationen gibt, daß sie in wärmerem Wasser besser überleben können."

Cleves hofft, daß sein Artikel für andere Forscher, die an der Gen-Editierung von Korallen arbeiten, als Vorlage dient.

Wissenschaftler vom Salk Institute haben kürzlich die Stammzellentechnologie und CRISPR-Cas9-Technologie für eine Gentherapie kombiniert. Das Ziel war, bei der Bluterkrankheit durch eine Gentherapie mit einmaliger Injektion ("one-shot" hemophilia gene treatment) das Gerinnen des Blutes zu verbessern.

Zur Zeitschrift Genetic Engineering & Biotechnology News sagte der Forschungsleiter Suvasini Ramaswamy zu seinen Studien, daß trotz aller gegenwärtiger Probleme diese Zelltherapie unter Verwendung von mit CRISPR geneditierten Stammzellen (autologous and heterologous cell therapy) zur erfolgreichen Behandlung dieses einen fehlerhaften Gens Hemophilia B führen wird, und ähnliches gilt für andere Krankheiten.

Aus Tierversuchen mit bluterkranken Mäusen schloß man, daß man vielleicht eines Tages die Bluterkrankheit mit nur einer einzigen Injektion heilen kann. Geneditierte Leberzellen, hergestellt aus Stammzellen, funktionierten in bluterkranken Mäusen für fast ein Jahr.

### **Die Firma Nebula Genomics, Longgenesis Team arbeitet an einem Lebensdaten-Ecosystem (life data economics), data sharing platforms**

By Laura Lovett 16.5.2018

DNA, Gesundheitsprotokolle und Bluttestergebnisse eines Menschen sind nicht nur für diesen sehr interessant, sondern auch für Forscher. Viele junge Firmen drängen auf den Markt zum Verkauf solcher personenbezogener Daten an Forscher und Institutionen zur Gesundheitsfürsorge.

Diese Entwicklung verstärkt sich und besonders 2 Firmennamen sind bekannt geworden bei gesundheitsbezogenen Daten und der Bereitstellung von Plattformen:

Nebula Genomics: Dieses Startup erstellt eine Plattform für den Handel mit Daten über Genome und klinische Befunde.



Longgenesis: Ein Firmenkonsortium von Insilico Medicine und Bifury Group mit Sitz in Hongkong erstellt eine Plattform mit blockchain technology für den Austausch von Gesundheitsdaten.

Dieses neue Gebiet bezeichnet man mit life data economics.

Im letzten Jahrzehnt sind Gesundheitsdaten für Forscher und Klinikangehörige leichter zugänglich geworden, was bezeichnet wird mit "big data revolution."

Es hat sich gezeigt, daß man mit diesen Daten Erfolge vermelden kann auf dem Gebiet der KI (AI) und damit Forschung und Entwicklung unterstützen kann, so daß Forscher und Firmen zunehmend bereit dazu sind, ihre Abschottung gegeneinander zu beenden.

Sie wollen Plattformen bereitstellen, die blockchain technology verwenden, um einen Markt für den Austausch für genetische Daten, Gesundheitsprotokolle und andere biologische Informationen.

Longgenesis verwendet AI für Speicherung und Austausch gesundheitsbezogener Daten und Ergebnisse. Nebula Genomics verwendet blockchain technology zur Speicherung der genomischen Daten von Teilnehmern. Man will diese beiden Technologien kombinieren.

Alex Zhavoronkov, Gründer und CEO von Insilico Medicine und CSO von Longgenesis: "In der Vergangenheit wurde der Wert personenbezogener Daten hauptsächlich gegeben durch das Profitpotential bei Verkauf von Gütern und Dienstleistungen, aber mit dem Fortschritt auf dem Gebiet der AI und Biotechnologie werden die verschiedenen Typen von Daten über die ganze Lebenszeit gesammelt und ermöglichen eine bedeutende bessere Gesundheitsfürsorge für den einzelnen Menschen als auch für die Gemeinschaft. Im Umfeld von Gesundheit und Langlebigkeit benötigen wir neue Preis-Leistungs-Tabellen zur Erfassung von time-, timing-, relationship-, resolution-, and combination-value of life data."

Sie wollen Feldstudien durchführen, um den wahren Wert von diesen Lebensdaten zu bestimmen, und zwar spezifisch für drug discovery und overarching human health.

Damit hofft man, den Datenaustausch effektiver zu machen, um den Forschern ein vollständigeres Bild von Patienten zu geben.

Dennis Grishin, CSO und Mitbegründer Nebula Genomics: "Gegenwärtig ist die Beschaffung von Genom-Daten noch mühsam und teuer, weil die Forscher von Pharma- und Biotechfirmen alles selber per Hand machen müssen von Datenbeschaffung über Preisgestaltung und Vertragsabschluß bis zur Bezahlung. Wir dagegen benutzen intelligente Verträge zur automatisierten Datenbeschaffung und arbeiten um Größenordnungen schneller."

In den letzten Jahren sind mittels Cryptocurrency Kauf und Verkauf von Personendaten viel schneller geworden. Mit Cryptocurrency bezeichnet man digitale Zeichen, die von Blockchain zurückgeliefert werden, eine Technologie, mit der die Überprüfung des Datenflusses leicht wird und seine Verfälschung erschwert wird.

Nach Durchführung der Genomsequenzierungen der Teilnehmer durch die Firma Nebula Genomics übergibt sie die Daten an eine Agentur für den Verkauf der Personaldaten an Forscher und pharmazeutische Firmen via Cryptocurrency. Ferner speichert sie die genetischen Informationen in einem Blockchain-basierten Netzwerk.

Mitbegründer Dennis Grishin sagte, daß das Programm von Nebula Genomics nach gründlichen Studien der Vorgänge im Bereich von Genomics gestaltet worden ist, mit Blick auf die hohen Kosten, Wahrung der Privatsphäre und den sehr großen Bedarf an Daten. Es wird eine Plattform angeboten, die die Leute dazu ermutigen soll, ihre Personendaten anderen mitzuteilen und so der Forschung zu helfen.

George Church, Mitbegründer von Nebula Genomics und Professor bei Harvard und MIT: "Man einzelnen Menschen als auch kommerziellen Anbietern von Daten wie Biobanks gestatten, die Besitzrechte an ihren Genomdaten auf unserer Plattform zu behalten und daraus Profit zu ziehen. Auf diese Weise will Nebula Genomics den Aufbau großer Datenbestände beschleunigen. Wir sammeln alle Daten in einem einzigen Netzwerk, bei dem Forscher die Daten einfach und sicher abrufen können. Wir erschaffen einen Marktplatz für den billigen und effizienten Warenverkehr für Genomdaten. Longgenesis hat eine ähnliche Plattform geschaffen, aber für Langzeitgesundheitsdaten (longitudinal health data), so daß sich unsere Plattformen einander gut ergänzen."

## **Biosecurity – Synbio-Sicherheit**

Die Forscher auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie (Synbio) nehmen ihre Verpflichtung zur Biosecurity sehr ernst. Die Synthetische Biologie (Synbio) kann viel Segen bringen, aber auch viel Übles.

Die Gentechniker müssen in ihre Forschungsarbeit ethische und soziale Aspekte einbeziehen. Unterrichtung über Biosecurity gehört bereits zu Synbio-Meetings.

Sogar das FBI ist daran beteiligt, und jährlich werden iGEM-Studenten bei Giant Jamboree entsprechend informiert. Es gibt Initiativen zur Einschätzung von Biogefahren und potentieller Bioalarme.

Sollten Forscher auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie eine Lizenz für ihre Arbeit benötigen ?

18.5.2018 Kostas Vavitsas

<https://orcid.org/0000-0002-6828-1000>

Ein kürzlich in der New York Times erschienener Artikel über die zunehmende Popularität von Genome Engineering und Synthetischer Biologie (Synbio) bewirkte eine hitzige Diskussion über DIY-Biologie, Biohacking, Biosecurity und die dringend notwendige Regulierung der Arbeiten auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie.

Emily Baumgaertner behandelt das Thema DIY-Biologie besonders unter dem Aspekt der Sicherheit. Sie spricht über DIY-Biologie in einem sehr negativen Ton und bezeichnet sie als riskant für diejenigen, die mit ihr arbeiten, und auch für die Gesellschaft, wobei sie persönliche Erlebnisse und Unfälle anführt.

Ein Toolkit zur Demokratisierung von Genom Engineering ist inzwischen für jedermann erhältlich. Man benötigt keine besonders teure Ausrüstung, um mit Bakterien und Microorganismen zu arbeiten. Die Fortschritte bei Geneditierungstechnologien ermöglichten eine erhebliche Senkung der Kosten zur Durchführung komplizierter molekularbiologischer Experimente zu Hause. Schon viele Leute haben ein solches Hobby. Das ist der Weg zur Demokratisierung von Genom Engineering (genetic engineering).

Es sollte sich jedoch jeder dessen bewußt sein, daß er erhebliche Risiken eingeht, wenn er an sich selber Genexperimente durchführt, etwa für einen besseren Muskelaufbau oder zur Bekämpfung von HIV, wie kürzlich Unfälle gezeigt haben.

Gefahren kommen aber durch Genexperimente nicht nur für denjenigen, der Selbstversuche macht, sondern auch für die anderen Menschen, wenn jemand mit Absicht oder nicht pathogene Viren herstellt, die den Menschen angreifen.

Professor George Church warnte in einem Artikel in der New York Times vor der Herstellung pathogener Viren: "Jeder der sich auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie betätigt, sollte unter Beobachtung (Überwachung) stehen und jeder, der dazu gar keine Lizenz hat, ist verdächtig". Professor Drew Endy zweifelte aber, ob man eine Lizenz dafür fordern sollte.

Es ist nun so, daß Gesetze und Regelwerke sich auf die Produkte der Gentechnik beziehen, aber nicht auf die Technologien und Verfahren, mit denen man sie erhält. Die Gesetze in Europa, USA und anderen Staaten beziehen sich meistens auf genetisch modifizierte Objekte (GMOs). Die Regeln für das Arbeiten auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie sind also nicht speziell für Genom Engineering geschaffen worden und eher aus Gewohnheit von anderen Bereichen übernommen. Speziell ungeeignet sind sie für die Anwendung neuer Geneditierungstechnologien wie CRISPR/cas9.

Ein besseres Regelwerk wäre der erste Schritt auf dem Weg zum verantwortlichen Gebrauch von Synthetischer Biologie und Biohacking. Hobby-Gentechniker müssen wissen, was legal und ein sicheres Arbeiten mit Geneditierung ist und daß sie bei Verstößen zur Verantwortung herangezogen werden.

Deutschland geht sicher einen ganz falschen Weg, wenn es Genom Engineering außerhalb bestimmter Labors streng unter Strafe stellt, z.B. mit 3 Jahren Gefängnis. Man benötigt ein Regelwerk, aber es muß beim Genom Engineering unterschieden werden zwischen potentiell gefährlichen Experimenten und sicheren Experimenten.

Man darf nicht potentiell interessierte Forscher außerhalb der Mainstream-Labors abschrecken, und man darf nicht Innovationen verhindern oder die Öffentlichkeit vor Synthetischer Biologie ängstigen, etwa indem man sie als obskure und gefährliche Forschungsrichtung hinstellt.

DIY-Biologen sollten ihre Arbeit durchführen, sich selber und die Öffentlichkeit fortbilden und auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie forschen können.

Die Gemeinden sind zur Zusammenarbeit mit den Autoritäten bereit und zu deren Prinzipien gehören Transparenz und Offenheit.

Es ist aber auch grundfalsch, wenn Leute behaupten, daß Genome Engineering von jedem Idiot geleistet werden kann. Wie Devang Mehta richtig sagt, können auch einfache Experimente mit Bakterien sehr knifflig sein, und daß auch in gut ausgerüsteten Labors. Es ist für Leute ohne jahrelange Ausbildung auf höchstem Niveau nicht möglich, auf vernünftige und verantwortliche Weise Genome Engineering zu betreiben.

Gegenwärtig besteht noch keine Gefahr, daß übelgesinnte Privatpersonen pathogene Viren herstellen und freisetzen können, aber das wird sich in Zukunft sicher ändern mit dem Fortschritt in Automatisierung und computerunterstütztem Entwurf.

Mit dem Fortschritt von Technologie und unserem Wissen über biologische Systeme können wir aber auch übelwollende Biohacker besser bekämpfen.

Ganz klar ist, daß es eine spezielle Verbrechensverhütung gegen mißbräuchliche Anwendung von Synthetischer Biologie geben muß, und dazu gehören bereits sehr gute Ausbildung und die Fähigkeit zur Einschätzung der Risiken.

Schon heute gibt es Synbio-Firmen, die synthetische DNA-Sequenzen auf pathogene Organismen abprüfen (was durch private (at-home) Gensyntheser überflüssig werden mag). Das steht im erheblichen Kontrast zur Cybersecurity, die erst entwickelt wurde, als Computeranwendung und vor allem das Internet ein fester Bestandteil unseres Lebens geworden waren.

DIY-Biologie hat ihren festen Platz in Synthetischer Biologie. Sie ist Ausdruck der Kultur von Offenheit und Transparenz auf diesem Gebiet, die dazu beiträgt, daß man dem Anspruch auf Sicherheit gerecht wird und hinreichend öffentliche Belange einbeschließt und berücksichtigt. Es ist klar, daß die Arbeiten auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie besonders bei Experimenten mit Menschen oder pathogenen Viren besonderer Vorsicht und Überwachung bedürfen, aber es ist grundfalsch, die großen Vorteile von Synbio nicht nutzen zu wollen, etwa aus Angst vor Mißbrauch und wegen einem Wust an unnötigen Restriktionen.

Biohacker benötigen zwar keine Lizenz, aber man muß sie dazu auffordern, Transparenz zu üben und vor ihrem personalen Umfeld die nötige Verantwortung zu zeigen. Wenn sie sich daran halten, machen sie eine großartige Arbeit.

Zu gefährlichen Alleingängen (stunts) beim Biohacking auch Xavier Symons, 26.5.2018

Nach dem Tod eines der bestbekanntesten Vorreiter in der neuen Biohacking-Bewegung, Alan Traywick, 28, am 29.4.2018 in Washington DC, will man die Gefahren des Biohackings genauer untersuchen. Es sieht so aus, daß er etwas von der Droge Ketamine zu sich nahm, das Bewußtsein verlor und erstickte – aber sicher ist das nicht. Es kann auch sein, daß der Tod von Traywick nicht im Zusammenhang mit Biohacking gestanden hat, aber dennoch ist nun eine verstärkte Diskussion darüber aufgekommen, ob Biohacking (eingeschlossen Veränderungen und Vergrößerungen des eigenen Körpers mit dem Ziel, erhöhte Fähigkeiten zu bekommen) einer strikten Regulierung zu unterworfen sind.

Traywick wurde weltweit bekannt, als er sich selber im Februar 2018 im Selbstversuch vor einem breiten Auditorium auf der Biohacking-Konferenz in Austin, Texas, eine Injektion gab im Rahmen einer erst noch im Stadium des Experiments stehenden Herpes-Behandlung.

Bei anderen Biohacking-Stunts haben DIY-Biologen sich selber mit CRISPR gegen HIV zu behandeln versucht.

### **Testen Sie sich selbst mit der CRISPR-Search-Engine auf Krankheiten**

Mammoth Biosciences stellt eine Engadget-App zur Anwendung von CRISPR-Cas9 vor: Mammoth Biosciences möchte, daß jedermann ein tragbares CRISPR-Testgerät zu Hause hat. Der Test verwendet CRISPR-Technologie zur Entdeckung von Bakterien, genetischen Mutationen und Viren in Blut, Urin oder Speichel.

CEO Trevor Martin von Mammoth Biosciences schwärmt davon, daß Menschen sich selber schnell auf Krebs testen können. Man kann damit auch testen, welche Art von Grippevirus man sich eingefangen hat und kann sich entsprechend behandeln. Gegenwärtig laufen noch die Tests, aber die Marktreife wird erst in einigen Jahren erreicht sein.

Sicher ist das Konzept genial: Benutzer geben etwas Körperflüssigkeit auf einen Papierstreifen. Dann laden sie mit ihrem Smartphone ein Photo hoch mittels einer vordefinierten App und warten auf den Rückfluß von Ergebnissen von der Firma. Benutzer können auch professionelle Beratung bzgl. Der Testergebnisse erhalten.

Forscher wollen dieses Verfahren auf landwirtschaftliche belange ausweiten.

Mammoth Biosciences-Mitbegründer und CRISPR-Pionier Jennifer Doudna teilte Engadget mit: "Die Anwendung reicht von einzelnen Menschen bis zu Instituten der Gesundheitsfürsorge, bis zu Landwirtschaft, Bergbau und weiter. Mammoth bringt CRISPR aus den Labors heraus und bringt dadurch etwas hervor, das die Gesellschaft entscheidend verändert..."

Die Industrielle Revolution 4.0 erfordert diese Art von Demokratisierung und technologischer Integration. Hoffentlich werfen zukünftige Forscher sich der Weiterentwicklung dieser Technologie anschließen und Hypochonder wie ich können Arztbesuche und damit wertvolle Zeit sparen.

### **Ein neues CRISPR-Startup von Feng Zhang, Corie Lok, 27.4.2018**

Jennifer Doudna vom Synbio-Labor der University of California, Berkeley, hat letzte Woche das neue CRISPR-Startup zur Diagnostik Mammoth Biosciences vorgestellt, und prompt ist ihr wenige Tage darauf Feng Zhang vom Broad Institute mit der Vorstellung eines eigenen neuen CRISPR-Startups gefolgt. Das Boston Business Journal berichtet, daß Feng Zhang Mitbegründer der Firma Beam Therapeutics ist und dafür die ersten 13 Millionen US\$ erhalten hat (of a Series A round of financing), aber andere sagen, daß David Liu von Broad Institute und Harvard University der Gründer ist und Zhang ein Mitglied ist (board member), was ein Sprecher von Beam Therapeutics nicht kommentieren wollte.

Das Startup verwendet Base-Editing, eine abgeänderte Version der CRISPR-Gen-Editing-Technologie ist, mit der Forscher einzelne Buchstaben des genetischen Codes editieren können. Man hofft, damit noch präziser im Genom editieren kann.

Beam Therapeutics ist die Firma, die zuletzt die Arbeit auf diesem Gebiet mit zunehmender Anzahl von Mitbewerbern aufgenommen hat.

Die Firma von Doudna heißt Mammoth Biosciences und arbeitet auf einer CRISPR-basierten Niedrigpreis-Diagnostik. The Broad Institute hat seine eigenen Diagnostik-Verfahren, die es sich zum Gebrauch von Forschern in aller Welt lizenzieren lassen will.

Zhang ist Mitbegründer von den beiden anderen Firmen

- Arbor Biotechnologies, die im März 2018 verkündete, daß sie eine neue Art von CRISPR-RNA-Editing-Enzym entdeckt hat, bezeichnet mit Cas13d, und
- Editas Medicine (NASDAQ:EDIT), die in Konkurrenz steht mit den beiden Firmen Intellia Therapeutics (NASDAQ:NTLA) und CRISPR Therapeutics (NASDAQ:CRSP), für das Testen von CRISPR-Gen-Editing-Therapien bei Menschen.

Im Mai 2018 gibt es das neue Event "What's Hot in Boston Biotech" am Broad Institute, wo Zhang über die nächsten Ziele des Gen-Editings sprechen will – über Versuche an Menschen.

### **Inaktivierung von PERVs**

George M. Church, Luhan Yang

Inaktivierung von PERVs (porcine endogenous retroviruses) unter Verwendung von CRISPR-Cas9

Science 22.9.2017, Vol. 357, Issue 6357, pp. 1303-1307

Die Xenotransplantation (Transplantation von Tierorganen in Menschen) bietet angesichts des enormen Mangels an menschlichen Spendern eine Alternative an. Einige Organe von Schweinen haben ähnliche Größe und Funktion wie die bei Menschen.

Das Problem liegt darin, daß das Genom von Schweinen einen bestimmten Retrovirus enthält, den PERV (porcine endogenous retrovirus), daß sich bei Übertragung auf den Menschen bei ihm sehr schädlich auswirkt.

Wir zeigten schon früher die Möglichkeit auf, in einer unsterblichen Schweinezelllinie die Aktivität von PERVs zu unterbinden. Wir können nun bestätigen, daß PERVs menschliche Zellen infizieren und wir beobachten die horizontale Übertragung von PERVs unter

menschlichen Zellen. Mittels der CRISPR-Cas9-Technologie konnten wir alle PERVs in einer primary Schweinezelllinie inaktivieren und erzeugten PERV-inaktivierte Schweine über somatischen Zellkerntransfer. Unsere Studie beweist den Wert der PERV-Inaktivierung zur Verhütung von Virenübertragung zwischen verschiedenen Spezies und zeigt die erfolgreiche Produktion von PERV-inaktivierten Tieren, und das ist ein wichtiger Beitrag für die Sicherheit der klinischen Xenotransplantation.

Niu et al. gelang es, in Schweinen alle Kopien der PERVs zu deaktivieren durch CRISPR-Cas9-Genome-Engineering (siehe den Ausblick von Denner). Dadurch gewinnt man nicht nur wertvolle Einsichten in die PERV-Aktivitäten, sondern es öffnet sich auch das Tor zur Xenotransplantation vom Schwein in den Menschen als sichere Quelle von Organen und anderen Körperteilen.

Forscher: Luhan Yang, George Church, Dong Niu, Hong-Jiang Wei, Lin Lin, Haydy George, Tao Wang, I-Hsiu Lee, Hong-Ye Zhao, Yong Wang, Yinan Kan, Ellen Shrock, Emal Lasha, Gang Wang, Yonglun Luo, Yubo Qing, Deling Jiao, Heng Zhao, Xiaoyang Zhou, Shouqi Wang, Hong Wei, Marc Güell

Beteiligte Forschungsinstitute:

Department of Genetics, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA.

Research Institute of Shenzhen Jinxinnong Technology, Shenzhen 518106, China.

Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering, Harvard University, Cambridge, MA 02138, USA.

eGenesis, Cambridge, MA 02139, USA.

College of Animal Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China.

State Key Laboratory for Conservation and Utilization of Bio-Resources in Yunnan, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China.

College of Animal Science and Technology, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China.

Department of Biomedicine, Aarhus University, 8000 Aarhus C, Denmark.

Department of Laboratory Animal Science, College of Basic Medical Sciences, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China.

### **Der "Mammophant" von George Church**

Gerade wenn man den Eindruck hat, daß Klimaforscher mit ihren Vorhersagen zur globalen Erwärmung nicht lächerlicher sein können, wird man dennoch überrascht, wenn sie vorschlagen, die Straßen zur besseren Wärmerückstrahlung weiß zu streichen.

Um die Sibirische Steppe wieder in Grasland zurückzuverwandeln, hoffen Wissenschaftler, daß ihnen der Gentechniker George Church von Harvard einen Mammut-ähnlichen Elefant gentechnisch herstellen kann als Mammut-Elephant-Hybrid (Mammophant). Damit wollen sie erreichen, daß der Permafrost verstärkt wird, um die globale Erwärmung zu vermindern.

Im Permafrostboden, der aus der Eiszeit vor 20000 Jahren herrührt, sind große Mengen an Kohlendioxid gespeichert, das von toten Pflanzen herrührt. Wissenschaftler befürchten, daß die globale Erwärmung den Permafrostboden auftauen und riesige Mengen an CO<sub>2</sub> und Methan freisetzen kann, was die Erde wegen des zunehmenden Treibhauseffekts noch schneller aufheizen würde.

Man glaubt nun, daß in der Eiszeit Mammuts und andere große Pflanzenfresser in Sibirien Bäume entwurzelten, Büsche und Moore zertrampelten und die Landschaft zerstörten.

Manche Wissenschaftler glauben, daß sie durch ihre Aktivitäten die Steppe fruchtbar und baumfrei hielten. Weil nun Gras weniger Sonnenlicht aufnimmt als Bäume, könnte es theoretisch sein, daß Mammuts als natürliche Holzfäller das Auftauen des Permafrostbodens verhindern könnten, so daß CO<sub>2</sub> und Methan aus dem Boden nicht in die Atmosphäre gelangen. Der Gentechniker Professor George Church von Harvard meint, daß er in wenigen Jahren einen Elefantenembryo mit wesentlichen Erbmerkmalen des Mammuts erschaffen kann. Damit würde man nicht nur die globale Erwärmung mindern, sondern auch den bedrohten asiatischen Elefanten in einer veränderten Form erhalten. Das Projekt begann 2015 und bisher hat man bis 45 genetische Veränderungen angebracht, die betreffen: Kleinere Augen als beim Elefanten, viel Unterhautfett, Haare und Blut.

Wenn ein solches hybrides Mammut erschaffen worden ist, will man es in den Pleistozänpark im Nordosten Sibiriens bringen. Seit 1996 versucht der russische Geophysiker Sergei Zimov mit seinem Team dort das subarktische Grasland in der Eiszeit wiederzuerschaffen. Dann könnten Bisons, Moschusochsen, Pferde, Elche und Rentiere dafür sorgen, daß der Park eine Grassteppe bleibt.

Es gibt z.Z. noch viele Diskussionen darüber, ob man das machen soll und verantworten kann. Das Mammut starb vor Jahrtausenden aus und es ist unbekannt, wie sich seine Wiedererschaffung auf seine Umgebung auswirken wird.

Church jedoch meint: Die Mammutts verhindern das Auftauen der Tundra, indem sie durch den Schnee stampfen und für Luftzufuhr sorgen. Im Sommer legen sie die Bäume um und sorgen für das Graswachstum. Die Frage bleibt, ob die Mammutts genug zu essen haben werden und ob sie andere Species verdrängen. Der Film Jurassic Park war besonders spannend durch den wieder erschaffenen T-Rex. Angeblich hat man in Montana in einem T-Rex-Skelett noch Gewebereste gefunden, die seine Wiederschaffung möglich machen.

Es bleibt die Frage, ob der Mensch Gott spielen darf.

### **Forschungen zur Entstehung von Krebs – Using CRISPR for High-throughput Genetic Assessment**

Carmen Leitch 26.5.2018 Wyss Institute, Nature Biotechnology

George Church, Ph.D., Professor of Genetics at Harvard Medical School (HMS) and of Health Sciences and Technology at Harvard and the Massachusetts Institute of Technology (MIT): "Das CRISPR/Cas9-System ermöglicht eine effizientere und präzisere Methode, um in Hefe eine größere Menge an gentechnischen Veränderungen (high-throughput "functional genomics") zu erreichen, als dies mit früheren Verfahren möglich gewesen ist. Das gestattet uns auch, knifflige menschliche Genabweichungen in Hefezellen zu konstruieren und zu testen, die locker mit bestimmten Merkmalen oder Abweichungen verbunden worden sind, und herauszufinden, welche tatsächlich relevant sind."

Sehr geringfügige Veränderungen in Genen, bei denen ein einzelnes Nukleotid (A, T, G oder C) mit einem anderen vertauscht worden ist, bilden einen häufigen Satz von genetischen Mutationen bei menschlichen Zellen, bezeichnet als Punktmutationen. Kleine Löschungen oder Einfügungen sind ein anderer Typ von Punktmutationen. Größere Mutationen sind seltener. Die Forscher benutzten CRISPR/Cas9 zum Studium von Punktmutationen.

CRISPR/Cas9 ist ein Verfahren zur Editierung DNA in einem ganz bestimmten Teil des Genoms, geleitet von einem kleinen Stück RNA (als sgRNA bezeichnet), das von einem Investigator hergestellt wird. Der Gen-Editor macht genau dort einen Schnitt, wo die sgRNA hinführt und die Reparatur von der Zelle durchgeführt wird. Dieser Prozeß kann noch von einem Forscher durch Hinzufügen von einem Template noch verbessert werden, so daß der Zellenreparaturmechanismus (homology-directed recombination - HDR) das Genom an einem bestimmten Ort auf eine bestimmte Weise ändert, so wie das der gewünschten DNA-Editierung entspricht.

Post-doc (postdoctoral fellow) Xiaoge Guo, Ph.D. "Wir haben eine Strategie dafür entwickelt, damit die Blaupausen für sgRNA und Donortemplate in einem stabilen und zur Vererbung fähigen extra-chromosomalen DNA-Molekül zusammengebunden werden. Durch dieses Verfahren können wir große Bibliotheken an Varianten mit einer Reaktion erzeugen, um viele unterschiedlichste Kombinationen von sgRNAs und Donortemplates Hefezellen hinzuzufügen und diese Kombinationen zu identifizieren, die ein bestimmtes Zellverhalten bei nachfolgenden Generationenfolgen stimulieren."

Die Forscher zeigten das Funktionieren dieser Technik, indem sie das Gen für ein kritisches Enzym (Protein) in einem Haufen von Hefezellen änderten. Die überlebenden Zellen dieser Zellpopulation pflanzten sich fort und das zeigte die Mutationen, die ihr Überleben bewirkt hatten. Das Team entfernte durch Editierung auch Zellen einer bestimmten Zellfamilie, über die wenig bekannt ist. Sie konnten dann potentielle Funktionen den Genen zuweisen, nachdem die editierten Hefezellen unterschiedlichen Umgebungsbedingungen unterworfen worden waren.

Alejandro Chavez, M.D., Ph.D., Assistant Professor at Columbia University, von Church ausgebildet: "Neben der Methode, neue Funktionen Genen und größeren Genfamilien

zuzuweisen, haben wir auch den Vorteil der Untersuchung von nicht für ein Protein kodierenden DNA-Sequenzen im Genom, um unser Verständnis für Genregulation und Chromosomenbiologie zu verbessern."

James J. Collins, Ph.D., a Professor of Biological Engineering at MIT "We können auch die guide+donor-Methode für Synbio-Anwendungen benutzen zur Herstellung von Hefezellen mit einem bestimmten Metabolismus und industriell relevanten Fähigkeiten, oder um sie in pathologische Hefetypen zu übertragen, um die Gene und Genfunktionen zu erforschen, die ihre infektiösen Fähigkeiten betreffen."

Wyss Institute Founding Director Donald Ingber, M.D., Ph.D., der auch am HMS, Boston Children's Hospital arbeitet und Professor of Bioengineering ist an der Harvard John A. Paulson School of Engineering and Applied Sciences: "Diese neueste Anwendung der CRISPR-Cas9-Technologie, die durch gute Zusammenarbeit zwischen den Labors von Church und Collins entstanden ist, öffnet einen weiteren Weg zur Erforschung von früher verborgenen molekularen Mechanismen, durch die einerseits Zellen ihre eigene Physiologie reparieren können und andererseits bei falscher Regulation zu Infektionen und Krankheiten beim Menschen führen."

Unsere Organe entwickeln sich aus Stammzellen, die sich bis zu ihrer Spezialisierung zu jeder Art von Körperzellen entwickeln können, und bis diese Spezialisierung geschehen ist, wachsen die Zellen schnell und teilen sich oft.

Nun fanden Forscher, daß sich manchmal reife Zellen eines Organs zurückentwickeln in einen Zustand, in dem sie sich wieder schnell teilen. Im EMBO-Journal wurde gemeldet, daß ganz unabhängig vom Organ dies ein universeller Prozeß sein könnte, bei dem nach einigen Veränderungen reife Zellen sich wieder wie jung verhalten und sich schnell teilen, **und genau das kann zu Krebs führen.**

### **CRISPR Used for High-Throughput Genetic Assessment**

23.5.2018, Megan Humphrey

Dieser Artikel behandelt dasselbe Thema wie im vorherigen Artikel mit ähnlichen Worten – publiziert in Nature Biotechnology.

### **Fortschritte in der Krebstherapie**

Forscher der Washington University School of Medicine in St. Louis haben entdeckt, daß reife Zellen, die dazu übergehen, sich wieder schnell zu teilen, sie das alle auf dieselbe Weise machen, unabhängig von dem Organ, zu dem sie gehören. So können Magen­zellen vom reifen Zustand in einen stammzellenähnlichen Zustand übergehen.

Wenn alte Zellen wieder mit der schnellen Teilung beginnen (bezeichnet als Paligenosis), mag das an einer Anzahl von Mutationen liegen. Es scheint, daß Zellen von Leber, Magen, Pankreas und Niere alle dieselben Gene verwenden und dieselben Prozesse durchführen, wenn die Teilungen wieder beginnen. Weil die Mechanismen zur Krebsentstehung ähnlich sein können, könnte das Ideen liefern zur Behandlung der unterschiedlichen Krebsarten.

Jason C. Mills, MD, Ph.D., Senior Investigator bei der Magenkrebsforschung, Professor für Medizin in der Abteilung für Gastroenterology. "Als wir in den 1970er Jahren mit der Krebsforschung begannen, dachten wir, daß alle Krebsentwicklungen im Körper ähnliche Ursachen haben. Wir entdecken dann, daß Krebsarten von einem zum anderen Organ sehr verschieden sein können und von Person zu Person. Aber wenn es so ist – wie diese Studien zeigen –, daß der Übergang von reifen Zellen zu stammzellähnlichen Zuständen immer gleich ist, ganz unabhängig vom Organ, in dem das geschieht, können wir Therapien entwickeln zur Verhinderung von Krebsentstehung, ganz unabhängig davon, wo er im Körper entsteht."

Nach der Untersuchung von Zellen von verschiedenen Organen in Menschen und Mäusen und von Zellen von Läsionen und Tumoren (auch im Vorstadium) von über 800 Patienten konnten die Forscher bestätigen, daß reife Zellen von jedem Gewebe im Körper nach einer Beschädigung oder Infektion in einen stammzellähnlichen Zustand übergehen können, in dem sie sich wiederholt teilen. Wenn das geschieht, gibt es seine Expression derselben Gene in allen den Zellen, die vom reifen in den stammzellähnlichen Zustand übergehen.

Spencer G. Willet, Ph.D., Mitarbeiter im Labor von Mills: "Zuerst sahen wir eine erhebliche Zunahme der Aktivität von Genen, die mit der Degeneration der Zelle verbunden sind, und dann zeigte der weitere Verlauf der Zellentwicklung, daß Degeneration und Freigabe von Nährstoffen das Zellwachstum aktivieren und die alten Zellen wieder zur Teilung bringen."

Paligenosis ist wahrscheinlich verwandt mit dem programmierten Zelltod, der ein Teil der Organentwicklung ist, die wir als Apoptosis bezeichnen – so Mills. Es scheint, daß dieser Prozeß in jeder reifen Zelle ablaufen kann, ganz unabhängig davon, wo sie sich im Körper befindet. Die Natur hat einen Weg gefunden, daß reife Zellen wieder zur Teilung kommen, unabhängig von dem Ort im Körper, wo sie sich befinden.

Willet, Mills und Kollegen meinen, daß mit diesen Entdeckungen man neue therapeutische Verfahren zur Krebsbehandlung finden kann, weil die Entwicklung von Tumoren immer auf dieselbe Weise stattfindet, unabhängig vom Organ.

Jason C. Mills "Wenn man diese Reprogrammierung von Zellen mit Abbruch und Wiederaufbau eines Gebäudes vergleicht, wäre der langsame Weg, jeden Ziegelstein wegzunehmen und ihn durch einen anderen zu ersetzen, einen nach dem anderen. Aber die Natur ist raffinierter, als nur das Programm zum Bau rückwärts laufen zu lassen. Es wird stattdessen ein Programm zum Abwracken gestartet (wrecking ball program): Wenn sich eine reife Zelle wieder teilt, läuft ein Programm ab zur Säuberung und dann zum Neubau, und dieses Programm läuft in allen Zellen im ganzen Körper identisch ab."

Siehe hierzu die Publikationen der Cancer Treatment Centers of America.

### **Eine Anleitung für Laien zu Gentests**

Haben Sie schon einmal daran gedacht, Ihren Genom sequenzieren zu lassen ?

Hier werden die verschiedenen Testarten erklärt, Sie erfahren, was Sie lernen müssen und was Sie damit zu tun haben.

Unser Genom ist die Blaupause für unseren Körper. Das Genom definiert letztlich, ob wir groß werden oder kleiner bleiben, breit oder schmal, blau- oder braunäugig, gesund sind oder Veranlagung zu einfacheren Mängeln oder schweren Krankheiten haben ...

Das gesamte menschliche Genom besitzt um 20000 Gene.

Wissenschaftler empfehlen für das Verstehen und auch die psychologische Bewältigung der Ergebnisse des Genomsequenzierens die fachliche Beratung durch einen Genetiker.

Ein kürzlich erschienener Artikel, publiziert von führenden Wissenschaftlern, über Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft der DNA-Sequenzierung endete in seiner Präambel mit dieser Vorhersage: "In ihrer historischen Bedeutung wird die DNA-Sequenzierung einmal an die vom Mikroskop heranreichen."

Die meisten Wissenschaftler, ob Biologen oder nicht, stimmen dem zu. Auf wissenschaftlichen Konferenzen und Meetings und in Forschungslabors auf der ganzen Welt wird oft ein Problem so formuliert: "Haben Sie es sequenziert ?"

Nicht nur Wissenschaftler bauen darauf, daß das Genomsequenzieren schon in naher Zukunft die Wissenschaft verändert. 2015 hat Präsident Barack Obama in sein National Budget um 30 Milliarden US\$ eingeplant für medizinische Forschung, und darin war auch ein Betrag für die National Institutes of Health's (NIH) enthalten zur Förderung der Genomsequenzierung von 1 Million Freiwilligen. Obama meinte, daß DNA-Sequenzierung und Präzisionsmedizin die größten Chancen liefern für medizinische Breakthroughs von einer bisher nicht erahnten Größe.

Mit Hilfe der Genomsequenzierung erhält man Kenntnis über die DNA-Sequenzen, die unseren Körper gestalten. Die vollständige Sequenzierung des Genoms des Menschen ist erst 2004 gelungen, also erst vor wenigen Jahren. Nun können wir aus den DNA-Sequenzen ablesen, worin sich die Genome von Ratten und Menschen unterscheiden. Mit dem Übergang von HGP-read zu GP-write will man nun sehen, wie das Editieren der DNA sich auf den Organismus auswirkt.

Körperliche Besonderheiten können bei der breiten Bevölkerung in Massenuntersuchungen mit CT-Scans ((siehe Craig Venter mit den Arbeiten von Human Longevity) ermittelt werden und es wird analysiert, ob das durch Vererbung Bedingt ist, ob sie eine Mutation haben, ob ihr Körper z.B. auf Drogenkonsum reagiert oder ob sie eine Krankheit wie Krebs haben oder dazu neigen und ihren Lebensstil entsprechend ändern, um ihr Leben zu erhalten.



Durch den Aufbau einer umfassenden Datenbank für Millionen sequenzierter Genome von Menschen haben die Wissenschaftler die Möglichkeit, die Ursachen z.B. für Herzkrankheiten und Diabetes herauszufinden, und das könnte ein wichtiger Schritt sein für Ansätze zu erfolgreicher medizinischer Behandlung mit Heilung.

Auch Sie können schon heute zu einem sehr angemessenen Preis und in kurzer Zeit durch eine Genomsequenzierung ermitteln lassen, wie die DNA-Sequenzen Ihres Genoms auf Ihren Körper wirken. Der Umfang der Genomsequenzierung bestimmt dabei, wie gut die Antworten sind. Hier werden Methoden, Techniken und die heute verfügbaren Technologien der DNA-Sequenzierung kurz erklärt in einem Glossar.

DNA (deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure oder DNS): Sie ist in den Organismen Träger der genetischen Anlagen und liefert alle genetischen Informationen für das Zellwachstum.

Genom: Der komplette Satz an DNA in einem Organismus. Bei Menschen beinhaltet sie um 3 Milliarden Basenpaare mit den Buchstaben A, C, G und T für die Basen Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin) oder Nukleotide. Die 23 Chromosomen des Menschen werden aus den DNA-Strängen unterschiedlicher Länge gebildet, auf denen die Information für grob 20000 Gene ist, wobei etwa ein Gen für ein Protein kodiert.

Genotyping: Zur Einordnung der genetischen Anlagen einer Person in eine große Gruppe von Mutationen und Varianten kann man einen DNA-Chip verwenden, ein Microarray oder eine komplette Genomsequenzierung.

SNP Genotyping: Eine Methode zur Ermittlung des Genotyps unter Auswertung von 0.1% des Genoms durch SNP-Messung (SNP = single nucleotide polymorphisms). Der Genotyp gibt die allgemeinsten Klassen der Erscheinungsformen des Menschen an.

Sequencing: DNA-Sequenzierung zur Ermittlung der exakten Reihenfolge der Nukleotide (Basenpaare) auf dem DNA-Strang.

Whole Exome Sequencing: Ermittlung der genauen Reihenfolge der Nukleotide innerhalb der Proteinkodierenden Regionen eines Genoms. Das umfaßt um 1 bis 2% des ganzen Genoms an den Stellen, an denen viele Mutationen entstehen, die entsprechend den Mendelschen Gesetzen vererbte Krankheiten bewirken.

Whole Genome Sequencing (WGS): Bestimmung der genauen Reihenfolge der Basenpaare im gesamten Genom mit seinen über 3 Milliarden Basenpaaren.

Wer sein Genom sequenzieren lassen will, dem stehen 3 Verfahren offen:

- SNP genotyping,
- whole exome sequencing und
- whole genome sequencing.

Next-Gen Sequencing: Eine DNA-Sequenzierung des gesamten Genoms mit einer Technik, die effizienter, schneller und nicht so teuer wie traditionelle Techniken ist mit Multiplexing oder gleichzeitiger DNA-Sequenzierung zusammengesetzter Genom-Teile.

Mendelian Disease: Das ist eine vererbte Krankheit, deren genetische Ursache auf einer bestimmten Stelle des Genoms liegt. Beispiele dafür sind Cystic Fibrosis und Sichelzellenanämie (sickle cell anemia).

Complex Disease: Eine Krankheit, die nicht durch ein einziges fehlerhaftes Gen, sondern durch eine ganze Reihe fehlerhafter Mutationen im gesamten Genom bestimmt wird, aber auch durch Lebensstil und Umgebungsbedingungen des Menschen. Beispiele dafür sind Herzkrankheiten, Typ 2-Diabetes und Nierenversagen.

## **Unzufriedenheit mit der Laxheit staatlicher Aufsicht**

### **Pferdepocken (Horsepox)**

Ryan Christopher Jones, The New York Times, Mai 2018

Ein Forscherteam an der University of Alberta hat einen ausgestorbenen Verwandten der Pocken – die Pferdepocken – synthetisch neu erschaffen. Sie besorgten sich per Post DNA-Stränge und fügten sie in 6 Monaten zusammen bei einem Kostenaufwand von 100000 US\$. Sie konnten das alles machen, ohne daß sich staatliche Kontrollinstitutionen einschalteten.

Das Team hatte die DNA-Fragmente von einer Firma gekauft. Nachdem die Forscher das Genom synthetisiert und in Zellen eingesetzt hatten, die bereits von einem anderen Typ von Pockenvirus infiziert worden waren, produzierten die Zellen Viren.

Es hatte zuvor über Jahrzehnte bei Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta und einem Forschungszentrum in Rußland heftige Diskussionen darüber gegeben, ob man nicht die verbliebenen 2 Pockenvirenarten vernichten sollte, und nun stellte sich heraus, daß man die Pockenviren eigenhändig synthetisch herstellen kann.

Die Publikation im Journal PLOS One beinhaltet eine ausführliche Beschreibung der Synthesemethoden und viele neue Tipps und Tricks zur Umgehung von Verboten, und das rief Gregory D. Koblenz auf den Plan, den Direktor vom biodefense graduate program der George Mason University.

Studenten des Genspace lab in Brooklyn veranstalteten ein "Biohacker Boot Camp", bei dem Teilnehmer in wichtigen Synbio-Techniken für Experimente zu Hause lernen konnten.

Dr. Koblenz: "sicher wußten wir, daß das möglich ist. Wir wußten auch, daß Nordkorea eines Tages eine Fusionsbombe bauen kann, aber wir sind dennoch entsetzt, wenn das tatsächlich eintritt."

Experten drängten das Journal, die Publikation dieses Artikels abzusetzen und bezeichneten sie als unklug, ungerechtfertigt und gefährlich. Noch vor der Publikation war ein Bericht von einem Meeting der World Health Organization erschienen mit der Aussage, daß es für solche Experimente keineswegs exzeptioneller biochemischer Kenntnis und Erfahrung bedarf oder großer Geldmittel oder eines großen Zeitaufwands."

Jedoch sagte der Leiter der Forschungsgruppe, David Evans, ein Virologe an der University of Alberta, daß er etliche Male Angehörige verschiedener kanadischer Regierungsstellen von seinen Pockenvirusexperimenten unterrichtet hatte und von keinem war ein Einwand gekommen.

Bisher glaubten viele Experten, daß es für Synbio-Amateure zu schwierig wäre, selber Killerviren zu erschaffen. Aber inzwischen haben die Biohacker gewaltig aufgerüstet mit der entsprechenden Computer- und Programmausstattung und mit der Aneignung guter Sachkenntnis, so daß nun Experten für Biosicherheit befürchten, daß die Möglichkeit zu gefährlichem Mißbrauch sehr zugenommen haben.

Dr. George Church, Forscher an Harvard und ein führender Gentechniker: "Die Freisetzung von z.B. tödlichen Viren kann tatsächlich eines Tages geschehen. Man könnte z.B. Anthrax herstellen, der immun gegen heutige Medikamente ist, oder hochansteckende Influenza. Es sind sogar solche Bauanleitungen online. Wenn sie dazu bereit sind, sich selber Hormone zur Vergrößerung ihrer Muskeln zu spritzen, werden sie auch dazu bereit sein, Schlimmeres zu tun. Jeder der Genomsynthese betreibt, sollte unter Überwachung stehen, und jeder, der das ohne Lizenz macht, ist verdächtig."

Die Regierung der USA will auf keinen Fall ein Regelwerk erlassen, das die Innovation behindert oder intelligente Leute gängelt. Die Gesetze zur Steuerung biotechnologischer Experimente sind über Jahrzehnte nicht wesentlich geändert worden, so daß sich die Überwachung und Regulierung neuer Technologien auf ein veraltetes Regelwerk stützt.

Ryan Christopher Jones für The New York Times

Das Regelwerk zur Überwachung und Steuerung besteht aus einem Flickwerk, wobei verschiedene Institutionen für unterschiedliche Forschungszweige zuständig sind, und die Grauzonen nehmen mit dem weiteren Fortschritt der Technologien zu.

Akademische Forscher müssen sich strenger Richtlinien unterwerfen, wenn sie staatliche Förderung beantragen, aber mehr als die Hälfte der nationalen Forschung und Entwicklung wird nicht von Regierungstellen gefördert. 2013 ergab eine Anfrage zur Forschungsförderung zur Herstellung einer leuchtenden Pflanze fast eine halbe Million US\$ auf Kickstarter, die Webseite für Risikokapital (crowdfunding).

Dr. William So, Ein Synbio-Spezialist für Gegenmaßnahmen am FBI: "Es gibt keine nationale Steuerung für Forschung, die weder national noch bundesstaatlich gefördert wird. Das FBI vertraut darauf, daß die Biohacker selber so klug sind, verdächtiges Verhalten anderer Biohacker zu melden."

Dr. Thomas V. Inglesby, Direktor vom Johns Hopkins Center for Health Security in Baltimore: "Ich bin davon überzeugt, daß das FBI sein Bestes tut mit dem, was es hat. Aber wenn einer wirklich Schlimmes tun will, kann man ihn kaum stoppen."

Das FBI hat damit begonnen, sich mit gutwilligen Biohacking-Labors zusammen zu tun, darunter Genspace in Sunset Park, Brooklyn. Hinter einer unverdächtigen Stahltür an einer sandigen, mit Graffiti geschmückten Straße werden Biohacker trainiert, darunter Musiker, Ingenieure und Ruheständler. Sie treffen sich regelmäßig für Crashkurse für Genetic Engineering. Die Teilnehmer im "Biohacker Boot Camp" lernen grundlegende Techniken zum für gentechnische Experimente zu Hause, wie z.B. die Herstellung von leuchtenden Algen.

Michael Flanagan, der Leiter des Bootcamps: "Die Doppelhelix ist das hervorragende Bild des 20. Jahrhunderts und hat als Konkurrenten vielleicht vielleicht nur den Atompilz."

Der Eingang von Genspace ähnelt dem Ruheraum in einem College, ganz mit Sofas, Mikrowellenautomaten und Minifrieteusen ausgestattet. Aber das Labor selber ist wissenschaftlich repräsentativ: 2 Stockwerke aus weißen Ziegelwänden, wertvolle elektronische Ausrüstung, hohe Wandschränke mit Experimentierzubehör, vor allem aus Glas, und jede Menge an Reagenzien.

Die Zusammenarbeit mit dem FBI hat Genspace gewissermaßen geadelt. Daniel Grushkin, der Mitbegründer, machte zuerst Experimente mit Bakterien im Wohnzimmer, über Pizza und Bier. Dann mietete sich die Gruppe Räume in einem Innovationszentrum um, mit Robotikern, Synbio-Designern, miniature-cupcake makers, und bauten sich ein Entwicklungslabor (makeshift lab) mit alten Patio-Glastüren. Dann wandte sich Mr. Grushkin an das FBI: "Es mag sein, daß wir von Leuten bei Ihnen denunziert werden als Nichtwissenschaftler, die sich an Wissenschaft in einem überalterten Gebäude versuchen, aber wir keine Meth-Kocher oder Bioterroristen."

Mr. Grushkin wurde ein Bahnbrecher für Biohacking-Risiko-Management, z.T. weil er erkannt hat, daß er nicht zulassen darf, daß Neulinge an lebendigen Organismen Synbio-Experimente veranstalten. Diese Gruppe besteht weniger aus Biohackern und mehr aus braven Experimentatoren.

Erin Brethauer für The New York Times

Josiah Zayner, ein ehemaliger NASA-Wissenschaftler, ging in die Biohacker-Szene über und verbreitete im Internet Regelwerke für das Biohacking, er verbot infektiöse Reagenzien in Labors und mittels einer Spende von fast 500000 US\$ schuf er ein Regelwerk für Biosecurity für fast 50 Biohacker-Labors im ganzen Land.

Er steht mit dem FBI auf sehr gutem Fuß. Wer die Sicherheitsvorschriften für Biohacker-Labors nicht einhält, verliert die Mitgliedschaft. Dadurch muß der Regelverletzer allein arbeiten, aber er ist weiterhin unter Tausenden von Enthusiasten, die kommunizieren über Facebook, Emails und verbotene Webseiten.

Josiah Zayner hat viele Biohacker inspiriert. Er trägt eine GoPro-Kamera an seiner Stirn macht seine Experimente in seiner Garage. Er war der Mann, der im Selbstversuch sich selber hergestellte Medikamente injizierte, um größere Muskeln zu bekommen.

Mr. Zayner ist auch Chief Executive des Biohacking Start-up mit Namen The Odin. Seiner YouTube-Zuhörerschaft zeigte er in einer Sommernacht seinen Vorderarm und sagte, daß dies Tag 1 seines Selbstversuchs mit Genetic Engineering sei.

Mr. Zayner gab in einem Interview zu, daß ein Biohacking-Unfall bei seinen Nachahmern vorstellbar sei: "Ich sehe ein, daß sie nicht alle Leute mit Ebola experimentieren lassen dürfen. Wenn einer mit Ebola arbeitet und sein Haus brennt nieder, dann könnte sich Ebola ausbreiten."

Mr. Zayner ist besorgt über die Bewegung, die er selber mit angestoßen hat. Er will deshalb in den D.I.Y.-Crispr-Toolkits von The Odin Frösche beilegen, um seine Anhänger dazu zu ermuntern, an diesen zu experimentieren anstatt an sich oder anderen Menschen.

### **Biohacking und Biosecurity**

Erin Brethauer, The New York Times, Mai 2018

Schon als Teenager hat sich Keoni Gandall in seinem Kinderzimmer in Huntington Beach, Calif., ein kleines Labor eingerichtet. Während seine Freunde Videospiele kauften, beschaffte er sich eine kleine Laborausstattung: Transilluminator, Zentrifuge, 2 Thermocycler ... Er hatte ein Hobby, das einst rein die Domäne von Ph.D.'s in Weiß in institutionellen Labors gewesen war. Er wollte mit Hilfe eines automatisierten Laborrobots DNA klonen und

komplette Genome zu Hause herstellen, und dabei war er nicht allein, denn in den letzten Jahren sind Biohacker im ganzen Lande dazu übergegangen, selber Gen-Editierung zu betreiben. Die Ausrüstung ist billiger geworden und durch die Gen-Editierungstechniken (meistens Crispr-Cas9) sind weit verbreitet, und Biohacker versuchen damit Erstaunliches zu erreichen. Inzwischen ist es zu mehr als D.I.Y.-Mißgriffen gekommen. Ein Jahr zuvor hat sich ein Biohacker im Verlauf einer Konferenz eine modifizierte DNA injiziert, um muskulöser zu werden, was aber nicht zum erhofften Ergebnis führte.

Im Frühjahr 2018 fand in Austin, Texas, die Body Hacking Con statt, und ein Biohacker injizierte sich etwas, das ihn von Herpes befreien sollte – ebenfalls ein Fehlschlag.

Ein anderer Biohacker injizierte sich etwas, das er für die Behandlung von HIV gemacht hatte, was ebenfalls nicht zum erhofften Ergebnis führte.

Keoni Gandall hat sich ein Labor zu Hause in Palo Alto, Calif., eingerichtet. Er hat einen Schulabschluß. Seine gentechnischen Experimente gelten als leichtsinnig.

Mr. Gandall ist inzwischen 18 Jahre alt und Laborant (Fellow) bei Stanford. Er möchte, daß jedermann freien Zugang zur Gen-Editierungs-Technologie bekommt, denn er meint, daß die zukünftigen Biotech-Erfindungen von denjenigen gemacht werden, von denen man das am wenigsten erwartet. Allerdings gibt er zu, daß da auch Raum für Katastrophen ist, wenn das jeder unkontrolliert macht. Er fordert mehr DNA-Synthese-Regulierung. Wenn jeder einen DNA-Synthesizer auf seinem Smartphone hat, könnten Biowaffen hergestellt werden.

### **Wettlauf in der Synbio-Herstellung von Biowaffen**

Erin Brethauer für The New York Times

Auch Biohacker wie Mr. Gandall, Fellow in einem Bioengineering-Labor der Stanford University, geben zu, daß eine Synbio-Entwicklung stattfindet, die immer schneller und unkontrollierter wird. Hier wird auf den DBC von Craig Venter verwiesen. Wenn reiche Biohacker sich mit solchen Geräten ausrüsten können, haben sie eine bessere Synbio-Ausrüstung als Fachwissenschaftler und Labors.

Der DBC (all-in-one desktop genome printer) druckt die Basenpaare A, T, G und C und erstellt auf diese Weise beliebig gewünschte DNA-Sequenzen. Ein solches Gerät (bezeichnet als BioXp 3200) gibt es für Forschungslabors schon für 65000 US\$.

Meistens beginnen aber Biohacker ihre Experimente zu Hause mit DNA Playground von Amino Labs, einem genetischen "Backofen" mit Namen Easy Bake, der weniger kostet als ein iPad, oder mit dem Crispr gene-editing kit von The Odin für \$159. Alle diese Werkzeuge können in falschen Händen Unheil anrichten, aber sie können Biohackern auch ihre Karriere ermöglichen wie Mr. Gandall, der beruhigend sagt: "Es bedarf etlicher Zeit, bevor jemand Pferdepocken synthetisieren kann."

Wenn aber erfahrene und gemeingefährliche Biohacker biologische Waffen synthetisieren, könnten sich die Killerviren usw. rasch ausbreiten, und das zuerst unbemerkt entsprechend der Inkubationszeit. Das wird gefördert durch kommerzielle Versandhäuser, die aber auch wirklich an jeden DNA-Fragmente verschicken, Voraussetzung ist nur, daß der Kunde gut bezahlt.

Dennoch fordert Mr. Gandall freien Zugang zu Gen-Editing-Technologien.

### **Die Synthetische Biologie vor der religiösen Frage**

Pascual Jordan, einer der Mitentwickler der Quantenmechanik um 1927, hat sich wie andere Physiker seiner Zeit mit der Auswirkung dieser neuen Denkrichtung auf religiöse Vorstellungen beschäftigt. In seinem Buch "Der Naturwissenschaftler vor der religiösen Frage" um 1965 hat Jordan diskutiert, wie sich Physik allgemein und Religion zueinander verhalten. Albert Einstein hatte gemeint, daß er sich einen Gott nicht vorstellen kann, der sich um die persönlichen Belange der Menschen kümmert. Eine krassere Ablehnung des üblichen religiösen Glaubens ist nur noch vom Atheismus zu erwarten, denn die gängigen Religionen leben ja gerade davon, daß die Leute wähnen, daß sich Gott um sie kümmert. Otto Hahn meinte, daß es doch gut sei, Christ zu sein. Viele Physiker waren der Meinung, daß aus dem, was man von den Naturwissenschaften her über die Natur weiß, nicht auf das schließen kann, was man in der Natur tun soll und darf.

Nun begegnet man Dutzende von Jahren später ähnlichen Fragen auf dem Gebiet der

Synthetischen Biologie und besonders IVF und Baby-making Technologien.

### **Vorbehalte des Klerus gegen IVF, Baby-making Technologien u.a.**

Erin Brethauer for The New York Times

Mr. Gandall stellt in seinem Synbio-Labor an der Universität Stanford genetisches Material für öffentlichen Gebrauch her. Manche Biosecurity-Experten halten seine Arbeit für gefährlich. Lawrence O. Gostin, Ausbilder für pandemische Influenza-Vorsorge zur World Health Organization: "Es gibt nur 2 Massenvernichtungswaffen, die jeweils 30 Millionen Menschen töten können, und zwar Waffen nuklearer oder biologischer Natur. Die US-Behörden kümmern sich zwar um die Vorsorge bei Nuklearwaffen, aber nicht bei biologischen Waffen."

Die Washington Post hat eine riesige Sammlung von Artikeln und Videos über den boomenden Markt von Baby-making Technologien unter der Überschrift "Fertility Frontier."

Es gibt z.B. ein Video mit einer 29-jährigen Frau, die ihre Eier einfrieren lassen will.

Ein neues Video setzt sich unter religiösen Aspekten mit den Baby-making Technologien auseinander, schön aufgemacht und mit Graphiken. Es kommt zu dem Schluß, daß die Klerikalen sich mit der Fertility Science beschäftigen müssen, auch wenn sie diese ablehnen. Seit den Anfängen der IVF (in vitro fertilization) und verwandten Technologien sind durch ihre Anwendung um 7 Millionen Babies geboren worden. Die IVF-Kliniken setzen weltweit 17 Milliarden US\$ um.

Die Entwicklungen auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie und besonders der Baby-making-Technologien haben mal wieder die Theologen aller Welt auf den Plan gerufen. Man fragt sich verstärkt:

- Wann beginnt das Leben ?
- Beginnt Leben bereits bei der Empfängnis ?
- Ist es seine Sünde, befruchtete Eier zu zerstören ?
- Was definiert einen Elternteil ?
- Ist die Frau die Mutter, von der das Ei stammt, oder die Frau, die es austrägt ?
- Wodurch wird die Heirat definiert ?
- Wenn der Samen eines Mannes das Ei von einer Frau befruchtet, die nicht seine Frau ist, ist das bereits Ehebruch ?

Die moralischen Fragen werden schnell komplexer. Forscher entwickeln Gen-Editing-Tools, mit deren Hilfe Eltern durch vorherige Auswahl oder anschließende Korrektur bevorzugte Eigenschaften ihres Kindes bekommen können. Forscher entwickeln die künstliche Gebärmutter (Biotechplazenta), die Föten binnen 9 Monaten zum fertigen Baby entwickeln, außerhalb des Mutterleibs. Forscher entwickeln Techniken, zur Herstellung von Babies, die mehr als 2 Elternteile haben, weil sie die Erbsubstanz von mehr als 2 Menschen in sich haben.

Alle bei der Herstellung von gentechnisch verbesserten Babies involvierten Personen oder die Menschen, die durch Baby-making Technologien ihre eigenen Kinder erhalten haben, ignorieren religiöse oder moralische Einwände. Das gilt auch für gute Katholiken, die bewußt die Lehren ihrer Kirche ignorieren, auch bei der Baby-Herstellung mit IVF.

Kirchliche Prediger wenden ein, daß diese neuen Technologien künftige Generationen beeinflussen werden, daß das menschliche Erbgut heilig ist und seine Editierung Gottes Plan vom Menschen verletzt. Auch der Vatikan hat sich eingeschaltet und es finden gegenwärtig Diskussionen über die moralischen Aspekte dieser neuen Technologien in Rom statt.

Dabei ist der Harvard-Gentechniker George Church, der wesentlich dabei mithalf, während des Projekts HUGO von 1990 bis 2004 das komplette menschliche Genom zu sequenzieren. Er will zusammen mit Kollegen das menschliche Genom mit Hilfe der CRISPR-Technologie synthetisch herstellen, um den medizinischen Fortschritt voranzubringen. Church behält die Ruhe und meint, daß die Kirche die neuen Gen-Editierungs-Technologien irgendwann genauso anerkennen wird wie damals bei Kopernikus, Galileo, Darwin...

Gegenwärtig aber wendet sich die Katholische Kirche vehement gegen die Synbio-Techniken zur gentechnischen Verbesserung des Menschen.

Rev. Michael J.K. Fuller, Executive Director vom Secretariat of Doctrine and Canonical Affairs for the U.S. Conference of Catholic Bishops. "Technologie ist eine großartige Sache,

aber diese Synbio-Technologie ändert uns. Irgendwann müssen wir fragen, wie weit sie uns ändert und ob das gut ist.”

Diese scharfe Kritik gilt nur für katholische Klerikale, nicht aber für evangelische und Pentecostal Protestanten, und diese repräsentieren einen Bevölkerungsanteil in den USA wie die Katholiken. Evangelische Klerikale und Vertreter verwandter Strömungen sind schon seit langer Zeit offen für IVF und darum hört man ihre Meinung kaum in der Öffentlichkeit. Dort steht der falsche Eindruck, daß alle Christen so denken wie die Katholiken.

Es trafen sich im Herbst 2017 im Gillette Stadium in Boston Familien, deren Kindernachwuchs durch Technologien wie IVF ermöglicht worden ist. Die Firma Boston IVF war der Sponsor und betonte, daß allein schon durch ihre Arbeit die Geburt von 90000 Babies ermöglicht hat.

Hier ist nun interessant, zu erfahren, wie es den Familien möglich gewesen ist, sich gegen die IVF-Ablehnung anderer Menschen durchzusetzen, die meinten, daß Gott eben nicht gewollt habe, daß sie Kinder bekommen. Die Familien entschieden, daß sie ihr Schicksal nicht von biologischen Zufälligkeiten abhängig machen wollen.

2013 gab es eine Studie vom Pew Research Center zu diesem Thema, die belegte, daß in den USA 88% der Menschen der Meinung sind, daß IVF moralisch nicht verwerflich ist. Sogar 87 % der Katholiken befürworteten IVF, wobei sie bewußt die Position ihrer Kirche verwerfen.

Interessant ist auch, wie die Muslime über IVF denken. Gemäß der Lehre des Islam ist Sterilität eine Krankheit, und ihr Prophet Mohammed hat gemeint, daß man jederzeit Krankheiten durch Heilmittel bekämpfen darf. Die Muslime haben sich demgemäß zur IVF positiv gestellt unter der Bedingung, daß es bei Ei und Samen von 2 Elternteilen bleibt und nicht ein dritter Elternteil dazu kommt.

In manchen IVF-Kliniken predigen Rabbiner oder Kaplane über IVF-befruchteten Eiern.

Die Klinik in Brooklyn für Genesis Fertility and Reproductive Medicine Klinik arbeitet mit Friedman und Rabbi Avrohom Friedlander und war eine der ersten US-Kliniken, die IVF zur Erfüllung des Kinderwunschs ihrer orthodoxen und hasidischen Patienten einsetzte.

IVF-Klinikgründer Richard Grazi: “Religiöse Paare beliebiger Religion, die von ihrer Unfruchtbarkeit erfahren, halten das für göttliche Bestrafung, mit allen den damit verbundenen psychischen Belastungen und Qualen.”

Hier ist auf die Unterschiedlichkeit der Vorstellungen hinzuweisen:

Es gibt Paare, die sich mit ihrer Kinderlosigkeit abfinden, weil sie glauben, daß Gott nicht will, daß sie Kinder haben. Es gibt sogar Menschen, die meinen, daß Gott nicht will, daß sie heiraten.

Es gibt aber auch Paare, die eine solche Einstellung für Unsinn halten und daß sie alles versuchen, um auf medizinisch-technischem Wege Kinder zu bekommen.

Es ist wohl falsch, einer fatalistischen theologischen Linie anzuhängen, bei der man sich damit abfindet, daß Gott sagt, daß er nicht will.

Man kann zu diesem Thema viele Berichte unter Googlen mit “Washington Post” und “fertility frontier” finden. Schlagworte: infertility treatments, Fertility Frontier, fertility, The Washington Post, IVF, freezing eggs

Katholische Klerikale stellen klar, daß IVF ihrem ganzen Wesen nach unmoralisch und sogar Sünde ist, weil sie unabhängig vom Geschlechtsverkehr erfolgt.

### **Die Geschichte von Genen, Genome Sequencing und notwendigen Technologien**

Im Zellkern befinden sich die Chromosomen, die sich aus DNA-Sequenzen aufbauen. Die DNA ist eine Doppel Helix. Alle DNA-Sequenzen zusammen enthalten 3 Milliarden Nukleotide, im der Doppelhelix wie die Sprossen einer Leiter angeordnet.

Die Gene werden durch Gruppen von Nukleotiden definiert. Die Gene bestimmen die Herstellung der RNAs und Proteine, die die biologische Arbeit in einer Zelle erledigen.

Es gibt 4 Typen von Nukleotiden: Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin (A, C, G und T).

Die Kopie von DNA-Abschnitten in RNS zur Translation in den Ribosomen bezeichnet man als Transkription. Bei der Translation wird in den Ribosomen gemäß der RNS die Polypeptidkette synthetisiert, die sich nach Fertigstellung zum Protein in eine 3D Konfiguration faltet.

Stuart Kim, Professor Emeritus of Developmental Biology at Stanford University: "Das Genom des Menschen umfaßt etwa 20000 Gene, und diese 20000 Genes machen uns. Die Gene bestimmen die Eigenschaften, körperlich Merkmale, geistigen Anlagen ... der Menschen, und sie bestimmen die Unterschiede zwischen Menschen."

Sanger Sequencing, the First Rapid DNA Sequencing

Stuart Kim, Professor Emeritus of Developmental Biology at Stanford University.

Es gelang zuerst dem Harvard-Gentechniker Allan Maxam, Wally Gilbert und dem britischen Biochemiker Fred Sanger (NIH), ein Verfahren zum Lesen der Nukleotide (Basenpaare) zu entwickeln, und das wurde zu einem Instructionmanual für unsere eigenen Körper.

1977 erfand Sanger das Verfahren "rapid DNA sequencing" oder "Sanger Sequencing", mit dessen Hilfe kurze DNA-Stücke synthetisiert werden konnten, wobei man zum Nachweis die "terminating bases" mit einem radioaktiven Marker versah. Mit Hilfe des radioaktiven Markern wurde die Reihenfolge der Nukleotide ermittelt. Die DNA-Fragmente wurden sequenziert mit Hilfe der Elektrophorese. Bei diesem Verfahren werden die DNA-Fragmente durch ein elektrisches Feld durch eine Gelmatrix gezogen.

Zum ersten Mal konnte mit Hilfe der Sanger-DNA-Sequenzierung die Anordnung der Nukleotide (Basenpaare) im menschlichen Genom gelesen werden, aber nur sehr langsam, und das war auch noch sehr teuer.

Nach einer Automatisierung konnte man mit Hilfe der Sanger-Sequenzierung (DNA-Sequenzierer) in den späten 1980ern etwa 1000 Basenpaare an einem Tag lesen, und das menschliche Genom enthält 3 Milliarden Basenpaare.

In den 1990ern konnte man für das Projekt HUGO die Verfahren zur automatisierten DNA-Sequenzierung laufend genauer und schneller machen, und dabei konnte man die genetischen Merkmale für genetisch bedingte Krankheiten ermitteln wie z.B. für Huntington und Cystic Fibrosis.

Das Projekt HUGO (Human Genome Project) gab den automatisierten DNA-Sequenzierern einen großen Entwicklungsschub. An ihm arbeiteten von 1990 bis 2004 Forscher in USA, UK, Japan, Frankreich, Deutschland, Spanien und China. Das Genom stammte von einem Menschen mit europäischen und afrikanischen Vorfahren aus Buffalo, New York.

Das Projekt dauerte von 1990 bis 2004 und kostete über 3 Milliarden US\$.

Man ging dann sofort dazu über, eine Genom-Datenbank für möglichst viele Genome verschiedener Menschen zu erfassen und so eine Vorstellung von der Bandbreite der genetischen Veranlagungen der Menschen auf der ganzen Welt zu erhalten. Es galt, die genetischen Unterschiede der Menschen, ihre Mutationen und genetisch bedingten Ursachen für Krankheiten zu ermitteln und diese in großen Genom-Datenbanken allen Wissenschaftlern verfügbar zu machen.

Die neuen Projekte machten eine sehr viel schnellere und billigere DNA-Sequenzierung erforderlich, was mit Next-Gen Sequencing (NGS) bezeichnet wurde. Zuerst war das Ziel, den Preis auf 1000 US\$ für die Sequenzierung eines Genoms zu drücken.

George Church leistete für NGS entscheidende Pionierarbeiten, wie auch John Craig Venter. Church ließ sich vom Telegraph inspirieren, bei dem man über einen Draht mehrere Meldungen gleichzeitig übermitteln kann.

Automated Sanger sequencing read nucleotide pairs out of capillaries; a machine might have 96 capillaries that could each produce base pair results in the hundreds.

Church's version, called multiplexing, allowed for millions of base pairs in a single tube to be analyzed at once.

Church: "It wasn't about speed. Speed is a red herring. You could always make sequencing faster by running multiple machines at once. But to save money, we had to rethink that. The answer was multiplexing."

In den frühen 2000er Jahren entwickelte man die "DNA chips" für das Lesen der Genome. Das erfolgreichste ist bisher SNP zur Ermittlung des Genotyps (single nucleotide polymorphism genotyping). Mit SNP erfolgt keine Genomsequenzierung. Er bricht ihn auf in Millionen von DNA-Stücken, die auf "ja" oder "nein" entscheiden und verbreitete Mutationen und Genvarianten ermitteln, zu einem Preis von weniger als 200 US\$.

Man speiste damit Datenbanken für die Genome von Millionen Menschen zur Ermittlung von genomischen Trends. Leider werden etliche wichtige Mutationen noch nicht berücksichtigt.

## **Nanopore-Sequenzierung verwendet synthetische DNA und optisches Auslesen**

Jedes Nukleotid in der Target-DNA, das sequenziert werden soll, wird zuerst in einen längeren DNA-Strang konvertiert, zusammengesetzt aus Paaren von 2 verschiedenen Code-Units; Jede Code-Unit ist ein Oligomer von 12-Basen-Länge. Nach Vermischung der konvertierten DNA mit molekularem Leuchtern (beacons), die komplementär zu den Code-Units sind, verwendet man eine Nanopore (eine Pore von 1 Nanometer Durchmesser) zum Abstreifen dieser Leuchter. Die Sequenz der originalen DNA wird nun gelesen durch Auffindung der einzelnen kurzlebigen Photonenausbrüche wenn jedes Oligomer abgestreift wird.

Die Verfahren zur Sequenzierung werden laufend verbessert. Die letzte Methode ist die Nanopore-Sequenzierung, in der ein einzelner DNA-Strang durch eine Nanopore (eine Pore von 1 Nanometer Durchmesser) gedrückt wird und seine Nukleotidsequenzen in Echtzeit durch Störung in einem elektrischen Feld gemessen werden. Die entsprechenden Geräte passen in Ihre Tasche und gestatten die DNA-Sequenzierung im elektrischen Feld wie in einem Labor. Für Wissenschaftler liefert diese Technologie die Grundlage für ein nützliches Meßgerät, und für die anderen bedeutet es, daß man schneller, leichter und effektiver Antworten auf Fragen zu genetischen Merkmalen und genetischer Gesundheit.

## **Wie verschiedene Methoden der DNA-Sequenzierung arbeiten**

### **SNP Genotyping**

#### **Common-SNP-Genotyping**

Die Firma 23andMe und ihre Mitbewerber sind durch Common-SNP-Genotyping zu einem Preis von 200 US\$ bekannt geworden. Das Common-SNP-Genotyping liest nur einen sehr kleinen Teil des Genoms, der durch Abweichungen auffällt, um häufige Mutationen und Varianten zu ermitteln, die man mit Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) bezeichnet.

Das menschliche Genom baut auf über 3 Milliarden Nukleotiden auf 23 Chromosomen auf. Grob gesprochen sind 2 Menschen vom selben Typ, wenn sie bis auf 3 Millionen Nukleotide übereinstimmen, also in einem Verhältnis 1000 zu 1. An einem der 1000 Orte mag Ihre Gensequenz ein 'G' haben und meine ein 'T'. Diese Abweichung wird als SNP bezeichnet. Viele von diesen SNPs mögen eher uninteressant sein, aber eine geringe Menge von ihnen kennzeichnet unseren Genotyp.

SNP-Genotyping verwendet ein DNA-Chip, auch als Microarray bezeichnet (dabei wird ein Spritzer von kleinen DNA-Strängen über einen Chip von etwa 2,5 cm \* 2,5 cm verteilt), um Mutationen schnell und billig zu identifizieren.

Die DNA-Stränge werden in kleine Stücke zerteilt (DNA-Spots) und auf den Chip gegeben.

Wenn ein SNP vorhanden ist, hängt er am korrespondierenden DNA-Spot, und an diesen Stellen klebt die polymorphe DNA am Chip und eine chemische Reaktion bewirkt ein Leuchten. Ein Computer liest die entsprechenden Stellen auf dem Chip zur Ermittlung der SNPs im DNA-Strang.

SNP-Genotyping erfaßt einen großen Bereich von Mutationen und genetischen Merkmalen, wozu gehören: Haarverlust, Geschmackssinn, Reaktionen auf Medikamente, Gewicht, Schlafverhalten ..., ferner Eignung für Krankheitsübertragung, Weitergabe von genetischen Krankheiten an Ihre Kinder, einige Mendel-Krankheiten, bewirkt durch einen einzigen Ort im Genom oder Genmutation, wie Beta-Thalassaemia, Cystic Fibrosis und Sichelzellenanämie. Gegenwärtig kann SNP-Genotyping nicht zur Diagnose von komplexen Krankheiten wie die am Herzen oder für Diabetes verwendet werden. Aber das Lesen von Hunderten oder Tausenden von individuellen genetischen Varianten kann dennoch zum Erkennen komplexer Krankheiten führen, wenn man die Daten mit denen von Hunderttausenden von Menschen mit sequenziertem Genom vergleicht. Einige Wissenschaftler sind der Meinung, daß man mit Hilfe von SNP-Chips am besten zum besseren Verständnis für genetische Faktoren solcher Krankheiten kommt.

Das SNP-Genotyping hat den Nachteil, daß seine Ergebnisse auf die Microarrays von DNA-Spots auf den Chips begrenzt sind. Damit kann man also nur einen winzigen Teil des Genoms untersuchen, etwa 0,1%, beschränkt auf den Bereich des Genoms, von dem man weiß, daß er die Unterschiedlichkeit der Menschen aufzeigt. Die von ihm gefundenen Polymorphismen bezeichnet man als "bekannte Polymorphismen" und man findet sie immer



wieder in den unterschiedlichsten Menschen. Die Einstufung der Menschen in Genotype beruht auf der Prüfung von nur 0.1% des Genoms, von 3 Millionen Nukleotiden, und das SNP-Genotyping gibt für jeden Menschen an, inwieweit er von der DNA-Sequenzierung des menschlichen Referenz-Genoms abweicht. Für eine bestimmte Stelle des Genoms mag gelten, daß 10% der Bevölkerung dort ein "G-Nucleotid anstatt eines "A".

#### Private SNP-Genotyping

Neben diesen Common-SNPs hat jede Person über 300000 "private" SNPs, die man nur bei ihr findet oder ihren näheren Verwandten. Weil die private SNPs an jedem Platz im Genom vorkommen, können Sie nicht mit dem DNA-Chip analysiert werden sondern nur mit der Next-Gen Sequenzierung des gesamten Genoms. Betrachten wir z.B. das Gen BRCA2, dessen Vorhandensein eine hohe Wahrscheinlichkeit für Brustkrebs angibt. Die meisten Mutationen in diesem Gen sind private und erfordern DNA-Sequenzierung zum Auffinden der spezifischen Mutationen einer Person und ihrer weiblichen Verwandten. Zusätzlich hat man in diesem Gen 3 Common-Mutationen gefunden, die man wiederholt gesehen hat – aber nur in jüdischen Frauen.

23andMe hat zwar kürzlich damit begonnen, Tests auf Mutationen von BRCA2 anzubieten, aber nur für Common-Mutationen, die nur bei Menschen jüdischer Abstammung wirken. Andere Diagnostic-Tests, die sich auf die Sequenzierung des ganzen BRCA2-Gens stützen, sind erforderlich, um die Private-Mutationen zu entdecken, die in den meisten Fällen die Verursacher sind.

Das neue Regelwerk der FDA von 2013 für Verbraucherschutz (straight-to-consumer model) bei Diagnose und Krankheitsbehandlung hat die Auskunftsmöglichkeiten der Firmen an ihre Kunden vorläufig eingeschränkt. 23andMe bewirbt nun seine Leistungen mit anderen Worten. Die Firma mußte die Liste ihrer Angebote für die Kunden erheblich kürzen. Obwohl also 23andMe die technischen Mittel hat, um die Risiken für Hunderte verschiedener Krankheiten zu entdecken, darf sie den Kunden nur wenige mitteilen – vorläufig, denn es ist zu erwarten, daß wegen der schnellen Synbio-Entwicklung die FDA bald ein neues Regelwerk erlassen wird.

#### Whole Exome-Sequenzierung (WES)

Nur ein kleiner Teil des Genoms kodiert für Proteine, und das sind um 1% des Genoms, den man als Exome bezeichnet. Wissenschaftler und Ärzte vermuten im Exome den wesentlichen Sitz der wesentlichen Ursachen für genetische Krankheiten.

Whole Exome-Sequenzierung wurde in den späten 2000er Jahren erforscht. Dabei nahm man sich Exome-Anteile des Genoms vor, die um 180000 Basenpaare umfaßten (jeweils um 0,07% des Genoms). Anfängliche Techniken verwendeten DNA-Chips, wie man sie meistens beim SNP-Genotyping verwendet. Nun gilt aber die Untersuchung nicht den SNPs, sondern allen Exomes auf dem Genom (Verwendung von whole exome chips). Seit der Erfindung der Next-Gen-Sequenzierung wird Whole Exome-Sequenzierung dazu benutzt, um Tausende von Genen im Exome gleichzeitig zu lesen. Wissenschaftler bezeichnen das als "Targeted Sequenzieren". Sie sequenzieren die Nukleotid-Basen-Paare von nur speziellen Regionen des Genoms.

Whole Exome-Sequenzierung bietet etliche Vorteile. Für nur 300 bis 500 US\$ können sich Menschen den wichtigsten Teil ihres Genoms sequenzieren lassen, wobei Redundanz der Leseverfahren das Fehlerrisiko der Analyse mindert.

Whole Exome-Sequenzierung ist billiger, weil es nur einen kleinen Teil des Genoms betrifft, und darum kann der Kunde sich im Laufe der Zeit mehrmals untersuchen lassen, was erst einmal eine zunehmende Genauigkeit der Analyse verspricht und Tumore im Wachstum bei erkrankten Zellen erkennen läßt. Es können unterschiedliche Mutationen von Krebs durch im Abstand von einigen Jahren aufeinanderfolgendes Sequenzieren erfaßt werden, wodurch Ärzte ein bedeutend besseres Krankheitsbild erhalten können.

Whole Exome-Sequenzierung bietet weitere Vorteile bei der Suche nach Mutationen. Im Gegensatz zu SNP-Genotyping kann Whole Exome-Sequenzierung eine große Anzahl von unterschiedlichen Mutationen finden, auch solche beim BRCA2-Gen, die Krebs erzeugen. Whole Exome-Sequenzierung prüft nicht nur auf eine bestimmte Mutation ab, wie etwa beim einem Common-SNP). Es liest das ganze Exome und dadurch kann man gegebenenfalls eine

große Anzahl von gefährlichen Mutationen entdecken. Das gilt besonders für eine große Anzahl von seltenen Mutationen in den Genen, die für Mendelsche Krankheiten verantwortlich sind.

Whole Exome-Sequenzierung sequenziert nicht die anderen 99% des Genoms, so daß es Gen-kodierende Teile erfaßt, aber Teile für Genexpression in den Introns nicht erfaßt. In den Introns gibt es Informationen ("control sequences"), die den Genen sagen, wieviel RNA zu erzeugen ist und in welchen Zellen. Man findet in den Introns auch "Translocations" or Inversions.

#### Whole Genome Sequencing

Mit SNP-Genotyping operiert mit etwa 0.1% des Genoms und Whole-Exome-Sequenzierung verwendet 1%. Whole Genome Sequencing (WGS) verwendet den ganzen Genom, also 100%. Das Letztere wurde im Projekt HUGO (HGP-read) von 1990 bis 2004 zum ersten Mal geleistet mit einem finanziellen Aufwand von 3 Milliarden US\$. Weil seitdem ein geradezu unglaublicher technischer Fortschritt bei der Genom-Sequenzierung stattgefunden hat, kann sich jedermann seinen eigenen Genom mit seinen 3 Milliarden Basenpaaren aus (Paaren von A, C, G und T) für weniger als 1000 US\$ in wenigen Tagen Sequenzieren lassen. Die Firma Veritas, von George Church 2014, gegründet, macht das, aber auch Craig Venter mit seinen etlichen Firmen.

Wie bei der Whole Exome-Sequenzierung verwendet man die Next-Gen-Sequenzierung. Church bestätigt, daß er ein Verfahren verwendet, das er mit Multiplexing bezeichnet und mit dem sehr viel Computereinsatz verbunden ist.

Beim WGS gibt es noch zahlreiche Probleme, aber es zeichnet sich ab, daß es schnell und preiswert die Aufgabe erledigt, eine Blaupause von unserem gesamten Genom zu liefern.

Sicher ist die Verbilligung von WGS sehr erstaunlich, von 3 Milliarden US\$ auf weniger als 1000 US\$, aber das ist immer noch nicht genug, denn es bleibt dennoch der größte Teil der Menschheit ausgeschlossen. Gegenwärtig wird daran geforscht, welche funktionalen Konsequenzen irgendwelche Änderungen in den DNA-Sequenzen haben. Bei den meisten Genen wissen wir nicht, welchen Einfluß eine Genmutation auf den Körper hat, ob sie Krankheiten bewirkt oder eventuell sogar dem Körper nützt. Am leichtesten findet man heraus, ob ein Gen bei einer Krankheit eine ursächliche Wirkung hat, wenn man eine Gruppe von Menschen mit Mutationen an diesem Gen findet und nachforscht, ob bei ihnen eine stärkere Veranlagung zu einer bestimmten Krankheit existiert. Wenn nun aber diese Mutation sehr selten ist, wird man Schwierigkeiten damit haben, andere Menschen mit derselben Mutation zu finden und damit bleiben die Konsequenzen dieser Mutation auf die Gesundheit des Menschen unklar. Je größer der Datensatz ("population sequence") ist, auf den man dabei für Vergleiche zugreifen kann, umso mehr Probleme kann man mit WGS lösen. Darum sollte der Genom von möglichst vielen Menschen sequenziert und eine allgemein zugängliche Datenbank eingetragen werden. Eine verlässliche Aussage über die Funktion eines Gens oder einer Mutation davon auf Krankheitsanfälligkeit muß sich auf möglichst viele WGS gründen.

Church und andere Forscher begannen um 2007 mit Arbeiten an einer Datenbank wie Population Sequence mit dem Namen Knome. Damals kostete die Genomsequenzierung 350000 US\$. Man setzte auf eine laufende Verbilligung der Genomsequenzierungen mit ihrer Verbreitung, und inzwischen ist der Preis so niedrig, daß der gesellschaftliche Nutzen groß genug geworden ist. Aber trotz des niedrigen Preises werden zuwenig WGS durchgeführt. Die Datenbank müßte die Genomsequenzierungen von Milliarden Menschen haben.

Gegenwärtig kann man auf Grund der vorliegenden Datenbank schon vernünftig arbeiten, aber bedeutend besser wären die Ergebnisse bei Milliarden WGS, den dann könnte man die Risikofaktoren für komplexe Krankheiten wie Typ-2-Diabetes und Herzkrankheiten ermitteln. Church meint, daß auch ein Fortschritt bei der Deutung der Risikofaktoren für Mendelsche Krankheiten Vorteile bei der Erforschung der Risikofaktoren für komplexe Krankheiten bringen würde. So könnte bei der Erforschung der Mendelschen Krankheiten die der komplexen Krankheiten als Nebenprodukt abfallen.

Firmen wie Veritas, die WGS-Dienste leisten, geben große Vorteile für die Erkennung des Carrier Status, der angibt, ob eine Person zwar Träger einer Krankheit ist, aber diese nicht

bei ihm ausgebrochen ist, aber doch an seine Kinder weiter vererbt wird. Eine solche im Erbgut versteckte Krankheit ist Cystic Fibrosis. Sie kann sich bei Nahrung, Körperbau und Medikamentenverträglichkeit auswirken.

Veritas gibt 1200 Krankheiten an, die durch WGS aufgefunden werden können, und darunter sind neurologische Krankheiten und Mängel im Immunsystem, Herz-Kreislauf-Krankheiten und einige Krebsarten. Man kann schon heute WGS gut zur Ermittlung pathogener Mutationen bei Genen einsetzen, die Krankheiten verursachen. Der Brustkrebs wird z.B. durch pathogene Mutationen im Gen BRCA2 bewirkt.

WGS ermöglichte erfolgreiche Studien in einigen nördlichen Ländern, wo das Genom von Tausenden von Freiwilligen sequenziert worden ist. Bei einer WGS-Studie über die Genome von 2600 Isländern im Jahr 2014 enthüllte die Veranlagung zu seltenen Krankheiten, was man durch Genotyping oder andere Sequenzierungsverfahren nicht entdeckt hätte.

Die meisten Wissenschaftler stimmen darn überein, daß WGS das Sequenzierungsverfahren für die Zukunft sein wird.

Church: "Wenn man WGS für das ganze Personal durchgeführt hat, wird das Vorteile für deren weitere Lebenszeit bringen. Man kann sich dafür interessieren oder nicht, ob man von Geburt an Träger für bestimmte Krankheiten ist. Eine App am Smartphone könnte sagen, mit welchem Menschen man kompatibel ist. Damit weiß man aber nicht, ob die Krankheit bei einem ausgebrochen ist oder nicht." Er meinte ferner, daß mit Verfahren der Real-Time-Sequenzierung unter Verwendung der Nanopore-Technologie man die Luft um sich herum und Nahrungsmittel sequenzieren kann, um pathogene Substanzen oder Allergene aufzuspüren.

### **Nach Ihrer Genom-Sequenzierung ist genetische Beratung lebenswichtig**

Whole Genome Sequencing = WGS

Genetic Counselor = Genetischer Berater

Die Zunahme an verfügbarer Genomsequenzierung hat einen weiteren Boom bewirkt, und zwar den der genetischen Beratung für die komplizierten Testergebnisse für Patienten. Das ist vom Arbeitsgebiet her sehr schwierig, denn es umfaßt u.a. Biologie, Medizin und Psychologie. Hier hat sich der neue Berufsstand der genetischen Berater (genetic counselors) etabliert. Er besteht aus Fachleuten mit einem entsprechenden Berufsabschluß.

Church: "Genetic counseling ist lebenswichtig". Die Genomsequenzierung bringt bei einem haploiden Chromosomensatz Informationen über 3 Milliarden Basenpaare und bei einem diploiden 6 Milliarden Basenpaare, bei einer 30-fachen Redundanz. Sie erzeugt 30 leicht unterschiedliche Versionen von jedem der 6 Milliarden Basenpaare.

Church: "Stellen Sie sich vor, 30 Kopien einer Novelle zu lesen, wobei jede ein wenig anders ist. Und jede Novelle ist 6 Milliarden Basenpaare lang. Der Genetic Counselor muß Ihnen dabei helfen, die Ergebnisse zu verstehen."

Nützliche Interpretationen können auf automatisierte Weise billig und risikoarm erstellt werden. Church: 95% des sequenzierten Genoms haben nach gegenwärtigem Wissen keine Bedeutung und der Rest von 5% kann zum größten Teil durch billige Nachfolgediagnostiken erfaßt werden.

Gillian Hooker, Direktor der National Society of Genetic Counselors: Dieses Arbeitsgebiet wird zusätzlich erschwert durch psychologische Aspekte. Die Leute haben nicht so sehr Probleme mit dem komplizierten Test, sondern mit dem, was die Testergebnisse für sie und ihre Familien bedeuten, und zwar für den Rest ihres Lebens. Man muß die sehr emotionale Bedeutung von Gesundheit und Lebensrisiken beachten.

Genetische Berater (Genetic counselors) machen eine Anzahl von Ansätzen, in Abhängig von der finanziellen Lage und medizinischen Situation des Patienten. Oft fangen sogar Patienten mit gründlicher genetischer Beratung an, bevor sie das eigentliche Genom-Sequenzieren durchführen lassen.

Hooker: "Wir wollen, daß Sie wissen, welchen Nutzen sie vom Genom-Sequenzieren haben, so daß sie sicher sind, daß sie das auch wollen."

Hat sich ein Patient nach einem Gespräch mit dem genetischen Berater als zum Genom-Sequenzieren bereit erklärt, ordnet der Berater einen Test beim Genlabor an und bespricht das Ergebnis mit dem Patienten.

Hooker: "Es sind die Einzelheiten der Basenpaare mit A, C, G und T nicht so interessant, sondern deren Interpretation durch den Fachmann. Die wesentlichen Fragen des Patienten sind der Art "Was bedeutet das für mich und meine Familie ?" Wenn die Leute das nicht verstehen, können sie auch keine Lebensvorsorge treffen."

Church: Das Ziel ist eine genaue Übersetzung des Ergebnisses der Genom-Sequenzierung und damit recht einfach. Der Berater erläutert Aspekte in verständlicher Form wie Überträgerstatus (carrier status), präventive chirurgische Eingriffe und Möglichkeiten der Medikation."

Church: "Wenn ein Patient bei der Firma Veritas eine Genom-Sequenzierung (WGS) durchführen läßt, erhält er nur einen kurzen klaren Bericht mit den wichtigsten Daten. Wenn eine Firma dem Patienten einen 50-Seiten-Bericht gibt, ist das sehr verdächtig. Das dient dann eher dazu, um Eindruck zu schinden oder zu betrügen."

Die Möglichkeiten zur Auswertung der Genom-Sequenzierungen nehmen laufend zu und damit die Arbeitsfelder der genetischen Berater. Gegenwärtig sind viele bei WGS-Firmen angestellt oder arbeiten in Labors, Hospitälern und Versicherungsgesellschaften. Sie helfen dabei, die WGS-Testergebnisse korrekt zu deuten auf die Veranlagung zu pänatalen Krankheiten, Krebs, Herz-Kreislauf-Krankheiten, Verfallserscheinungen im Erwachsenenalter und neurologischen Krankheiten.

Hooker: "Sie stellen sich auf jeden Patienten ein. Einige Familien befinden sich auf einer Diagnostic Odyssey. Sie sind schon seit langer Zeit auf der Suche. Andere Familien sind auf der Suche nach bestimmten Veranlagungen etwa in der Art: Wenn die Mutter in jungen Jahren an Brustkrebs gestorben ist, kann man bei der Tochter durch WGS testen, ob sie die entsprechenden Anlagen hat."

Hooker: Man kann die WGS-Tests immer besser für bestimmte Personen modifizieren, so daß sie noch genauere Informationen über Personen liefern, z.B. die Verträglichkeit mit Medikamenten. Aus dem WGS-Test kann man ersehen, welches Medikament für sie am besten ist. Das ist ein besseres Verfahren als der bisherige statistische, daß man den Leuten sagt, daß 60% der Patienten auf dieses Medikament ansprechen.

Sehr gut ist eine wissenschaftliche Publikation von der Firma Elysium Health, die die WGS-Testergebnisse und Fortschritte in Wissenschaft und Technologie übersetzt in eine effektive, wissenschaftlich getützte Beratung. Alle ihre Berichte dienen Zwecken der Ausbildung. Sie wollen die Leute dazu ermutigen, selber wissenschaftliche Lektüre zu studieren und die Aufnahme von wissenschaftlichen Errungenschaften in der Bevölkerung zu verbessern.

## **Fünf Wahrheiten zur Synthetischen Biologie**

### **Kann Bio Engineering der Komplexität von lebenden Systemen gerecht werden ?**

Roberta Kwok

Bei der Lektüre von Berichten über Arbeiten zur Synthetischen Biologie hat man öfters den Eindruck, daß die Manipulierung lebender Systeme nur durch die Vorstellungskraft begrenzt wird.

Da lesen wir, daß Forscher bald Zellen daraufhin programmieren können,

- große Mengen von Biotreibstoff aus erneuerbaren Quellen erzeugen zu können,
- Toxine aufzuspüren oder
- die vom Körper benötigten Mengen an Insulin abzugeben,

und alle diese Vorstellungen werden von der Idee befügelt, daß Genome Engineering sich so verhält wie Engineering beliebiger Hardware.

Die Formel lautet: Bestimme die DNA-Sequenzen (hier bezeichnet als Parts) für die benötigten Funktionen, packe diese Parts in Devices (größere Funktionseinheiten), um komplexere Funktionen bewältigen zu können, und führe die Devices in Zellen ein.

Weil das Leben sich weithin auf denselben genetischen Code stützt, könnte Synbio einen ganzen Werkzeugkasten für wiederverwendbare genetische Komponenten herstellen, als biologische Versionen von Transistoren und Schaltern, die man nach Lust und Laune in Schaltkreise (circuits) einsetzt. Diese Analogien werden aber der weitaus größeren Komplexität von Lebensfunktionen nicht gerecht.

Rob Carlson, ein führender Kopf bei Biodesic in Seattle, Washington, einer Firma für Engineering, Consulting und Design: "Es gibt nur wenige molekulare Operationen, die man so verstehen kann wie mechanische oder elektronische Bauteile.

Die Schwierigkeiten werden exponentiell größer mit der Größe der Netzwerke, was die Möglichkeit zum Bau immer komplexerer Systeme begrenzt.

Obwohl schon 2009 bekannt war, daß sich jährlich die Anzahl der publizierten Synbio-Circuits (Synbio-Schaltkreise, -Funktionseinheiten) erhöht hat, blieb die Komplexität dieser Circuits nahezu gleich und die Anzahl der vom Amt für Registry of Standard Biological Parts bezogenen Parts in ihnen nahm nicht mehr zu.

Bei jedem Schritt von der Bestimmung der Parts bis zu Entwurf und Zusammenbau des Systems gibt es neue Herausforderungen.

Christina Agapakis, graduierte Studentin für Synbio-Forschung bei Harvard Medical School in Boston, Massachusetts: "Es geht eine ganze Menge an echter Biologie beim Genome Engineering ein." Man kann 5 Hauptprobleme rein biologischer Natur klassifizieren:

- - Viele Parts sind nicht genau definiert.
- - The Parts arbeiten nach dem Prinzip von Lego – eine Falschaussage.
- - Die gesamten Funktionen der Schaltkreise (circuits) sind nicht vorhersagbar.
- - Viele Parts sind nicht kompatibel.
- - Unterschiedlichkeit der Parts kann ein biologisches System zur Fehlfunktion bringen.

### **Viele Parts sind nicht genau definiert.**

Ein biologischer Part kann sein: eine DNA-Sequenz, die für ein bestimmtes Protein codiert bis zu einem Promoter, oder die Genexpression steuert.

Das Problem ist, daß viele Parts noch nicht genau charakterisiert sind. Sie wurden vielleicht auch noch nicht auf alle ihre Funktionen und Wirkungen getestet, oder wenn doch, können sich diese in verschiedenen Zelltypen oder unter verschiedenen Laborbedingungen anders verhalten.

Im Massachusetts Institute of Technology in Cambridge ist das Amt für Registry of Standard Biological Parts angesiedelt, und dieses hat z.B. mehr als 5000 Parts, die man bestellen kann, aber es gibt keine Garantie für ihr korrektes Funktionieren (so Director Randy Rettberg). Der International Genetically Engineered Machine (iGEM) Wettbewerb wurde 2004 als jährliches Ereignis gestartet, und Studenten, die daran teilnehmen, schicken die von ihnen entwickelten Parts ein. Die Studenten benutzen dabei Parts von einem Toolkit oder entwickeln neue zum Entwurf von Synbio-Systemen, aber viele von ihnen haben nicht die Zeit, die Parts genau zu charakterisieren.

### **The Parts arbeiten nach dem Prinzip von Lego – eine Falschaussage.**

Fälschlicherweise wird in den Medien verbreitet, daß Genome Engineering Entwurf und Konstruktion lebender Systeme leicht macht, aber das Gegenteil ist der Fall. So sind viele Parts in ihrer Wirkung nicht genau beschrieben und vor allem nicht genau vorhersagbar in ihren Wirkungen in verschiedenen Konfigurationen und unter verschiedenen Bedingungen.

J. Swart und M. Knowles beschreiben Spezialfälle.

Als man versuchte, die Laktose-Fermentation in Mikrobese zu optimieren, hat ein bei iGEM teilnehmendes Team der University of Pavia in Italien etliche vom Amt für Registry of Standard Biological Parts zugeschickte Promoter getestet, indem sie diese in Escherichia coli einsetzten, ein Standardbakterium in Labors. Die meisten Promoter arbeiteten auch, aber manche hatten nur eine geringfügige Dokumentation, ein Part arbeitete jedoch nicht. Man fand heraus, daß 1500 Parts vom Amt für Registry of Standard Biological Parts nicht so arbeiteten, wie sie sollten, d.h. sie arbeiteten anders, als die Person beschrieben hat, die sie eingeschickt hat und 50 Parts erwiesen sich als fehlerhaft (so Rettberg).

Abweichungen wurden über etwa 200 weitere Parts berichtet, und es ist nicht bekannt, wie viele der anderen Parts getestet worden sind.

Das Amt für Registry of Standard Biological Parts will nun die Qualität der Parts verbessern und fordert die Teilnehmer auf, eine Dokumentation über die Funktionen und Wirkungen der Parts beizufügen, und ebenfalls die DNA-Sequenzierung der Parts, um sicher zu gehen, daß die Beschreibungen stimmen (so Rettberg).

Die Gentechniker Adam Arkin und Jay Keasling von der University of California, Berkeley, und Drew Endy von der Stanford University in Stanford, California, haben zusammen das Projekt BIOFAB für die professionelle Entwicklung und genaue Beschreibung neuer und bereits existierender Parts gestartet. Dafür erhielten sie von der National Science Foundation im letzten Jahr einen Preis im Wert von 1,4 Millionen US\$, wodurch sie Mitarbeiter einstellen konnten (so Arkin).

Endy hat angeregt, Meßverfahren und Ausrüstungen der Labors mehr zu standardisieren.

Man sollte z.B. die Promoteraktivität in Bezug zu einem Referenzpromoter zu messen suchen anstatt das absolute Ausmaß seiner Aktivität. Auf diese Weise konnte das Team von Endy bestätigen, daß man die Hälfte der Abweichungen, die durch unterschiedliche experimentelle Bedingungen und Instrumente bewirkt werden, verhindern kann.

Leider ist es äußerst schwierig, Meßverfahren zu standardisieren, besonders für Säugetierzellen, bei denen es sehr schwierig ist, vorherzusagen, in welchen Teil des Genoms die in die Zelle eingeführten Gene eingebaut werden, und oft bewirken auf dem Genom benachbarte Partien Genexpression.

Martin Fussenegger, Gentechniker am Swiss Federal Institute of Technology (ETH) Zurich: "Das ist der Typ von Komplexität, dem man mit standardisierten Verfahren und Beschreibungen kaum beikommen kann."

### **Die gesamten Funktionen der Schaltkreise (circuits) sind nicht vorhersagbar**

Sogar wenn die Funktionen eines jeden Parts bekannt sind, kann es sein, daß sie doch nicht wie erwartet arbeiten, wenn man sie zusammengibt (so Keasling). Das bewirkt, daß Gentechniker trotz aller Dokumente und Kenntnisse nach dem Prinzip von Versuch und Irrtum (trial-and-error) arbeiten müssen, und das ist ein gewaltiger Unterschied zu anderen modernen Engineering-Technologien z.B. in Elektronik und Mechatronik.

Luis Serrano, Gentechniker am Centre for Genomic Regulation in Barcelona, Spain: "Gegenwärtig geht es uns noch wie den Gebrüdern Wright, die aus Holz und Papier ein Flugzeug zusammenbauen wollen. Man fliegt einen Prototyp und baut eine Bruchlandung. Man fliegt nach entsprechenden Verbesserungen den nächsten Prototyp und fliegt ein bißchen besser."

Slim Films und H. Campbell

Es ist schon richtig, daß die Arbeit der Gentechniker durch teure Rechner und komplexe Computerprogramme sehr verbessert und erleichtert werden kann, aber es bleibt, daß die Zelle ein komplexes, veränderliches und sich entwickelndes biologisches System ist, das sich ganz anders verhält als ein elektronisches System.

Bioengineer Jim Collins und seine Kollegen an der Boston University in Massachusetts haben viele Fehlschläge erlebt, als sie versuchten, in Hefezellen ein System einzubauen mit dem Namen Toggle Switch. Sein Labor hatte um 10 Jahre zuvor an E. coli gearbeitet mit dem Ziel, daß die Zellen zur Expression eines Gens gebracht werden (nennen wir es Gen A) und dann auf ein chemisches Signal hin die Expression bei Gen A abschalten und bei einem anderen Gen B einschalten. Aber die Zellen führten die Genexpression für B nicht kontinuierlich durch und gingen wieder über zur Expression von Gen A.

Collins meinte, daß die Promoter, die die beiden Gene kontrollieren, nicht ausbalanciert waren und deshalb A stärker war als B, und es bedurfte von 3 Jahren Forschung von Tweaking des Systems, damit es korrekt arbeitete. Collins und seine Kollegen haben 2009 dargelegt, daß Computermodelle wertvoll sein können. Sie bauten leicht unterschiedliche Versionen von 2 Promotoren. Sie schufen von jedem Promoter eine Version, um einen genetischen Timer zu bauen, das ist ein System, das bewirkt, daß Zellen nach einer Verzögerungszeit die Genexpression umschalten von einem Gen zum anderen. Sie testeten die Timer, fütterten mit den Ergebnissen ein Synbio-Expertensystem und ließen sich ausgeben, wie sich Timer von anderen Versionen verhalten werden. Mit solchen Synbio-Expertensystemen könnte das zeitraubende Verfahren nach Versuch und Irrtum mit Hilfe von Computern abgekürzt werden – so Collins.

Frances Arnold, Chemiker am California Institute of Technology in Pasadena spricht den Effekt der gesteuerten (directed) Evolution an, wodurch Mutationen von DNA-Sequenzen entstehen, und durch Abfolgen von Screening ihrer Leistung und Auswahl der besten Kandidaten kann das System optimiert werden.

Das Labor von Arnold benutzt diese Technik zur Entwicklung von Enzymen, die man bei der Herstellung von Biotreibstoff benötigt.

Mit dem Größerwerden der Circuits (Synbio-Schaltkreise, -Funktionseinheiten) werden die Prozesse für Zusammenbau und Testen immer schwieriger. Das Keasling-Team hat ein System entwickelt, das etwa ein Dutzend Gene verwendet, um eine Vorstufe (precursor) von Artemisinin in Mikroben zu entwickeln. Artemisinin ist ein Baustein eines Medikaments gegen Malaria und diese Großtat wird oft zitiert. Keasling schätzt den Arbeitsaufwand über alle notwendigen Arbeiten (eingeschlossen für Freilegung von Genen für die weiteren Arbeiten und für Entwickeln oder Verbessern von Parts zur Kontrolle ihrer Expression) auf 150 Mannjahre. Die Forscher mußten z.B. viele Part-Varianten testen, bis sie eine Konfiguration fanden, die eine hinreichend erhöhte Produktion eines bestimmten Enzyms (Proteins) leistete, das für die Wegnahme eines toxischen Zwischenstadium-Moleküls gebraucht wurde. Reshma Shetty, Mitbegründer des Start-ups Ginkgo BioWorks in Boston, Massachusetts: "Die Leute denken nicht daran, solche Projekte abzubrechen, etwa weil sie zu lange dauern oder zuviel Geldaufwand erfordern."

Zur Verhinderung solcher Engpässe entwickelt Ginkgo BioWorks ein automatisiertes Verfahren zur Kombinierung von genetischer Parts. Die Parts haben vordefinierte flankierende Sequenzen, vorgegeben von einem Satz von Regeln, der als BioBrick-Standard bezeichnet wird, und der Zusammenbau geschieht durch Roboter. "Wir sind noch wie die Gebrüder Wright, die Stücke von Holz und Papier zusammenfügen."

Luis Serrano

Die Gentechniker (Synbio-Forscher) J. Christopher Anderson und seine Kollegen bei Berkeley entwickeln ein System, bei dem Bakterien die Arbeit erledigen. Gentechnisch angepasste E. coli-Bakterien, als Assemblerzellen bezeichnet, wurden per Synbio mit Enzymen ausgestattet, die DNA-Parts aufschneiden und zusammenbauen können. Andere E. coli-Bakterien wurden gentechnisch zu Selection-Zellen abgeändert und diese sortieren die fertigen Produkte von den übriggebliebenen Parts aus. Das Team plant die Verwendung von virusähnlichen Partikeln (bezeichnet als Phagemids), die die DNA von den Assemblerzellen zu den Selectionzellen bringt. Anderson meint, daß dieses System die Zeit für eine BioBrick-Assembler-Phase von 2 Tagen auf 3 Stunden verkürzen kann.

### **Viele Parts sind nicht kompatibel**

Endlich hergestellt und in die Zelle eingebracht, können Synbio-Circuits unbeabsichtigte Auswirkungen auf ihre Gastzelle haben. Chris Voigt, Gentechniker an der University of California, San Francisco, begegnete diesem Problem nach seiner Doktorprüfung (als postdoc) bei Berkeley 2003. Voigt hatte genetische Parts vor allem vom Bacterium Bacillus subtilis in ein Switch System gepackt, von dem erwartet wurde, die Expression von bestimmten Genen einzuschalten als Antwort auf einen bestimmten Reiz. Er wollte das Switch System unabhängig von B. subtilis studieren, in anderen genetischen Netzwerken, und somit packte er den Synbio-Circuit in E. coli und mußte feststellen, daß das nicht funktionierte. Chris Voigt; "Durch das Mikroskop gesehen sah man kranke Zellen. An dem einen Tag machen sie das Eine, und am anderen Tag das Andere."

Der Blick in die Literatur zeigte, daß eines der Parts des Circuits in dramatischer Weise die natürliche Genexpression von E. coli zerstörte. Voigt: "Am Design des Circuits war nichts falsch. Es war so, daß einer der Parts nicht kompatibel war. The field has had its hype phase. Now it needs to deliver."

Martin Fussenegger

Der Gentechniker Lingchong You von der Duke University in Durham, North Carolina, und seine Kollegen konnten bestätigen, daß sogar ein einfacher Circuit, der ein fremdes Gen enthält, das seine eigene Expression unterstützt, in Gastzellen ein komplexes Verhalten steuern kann. Wenn der Circuit in E. coli aktiviert wurde, verminderte er das Zellwachstum, was manchmal die Produktion von Protein gemäß diesem Gen verminderte. Man bezeichnet das als Bistabilität: In einigen Zellen fand die Genexpression statt, in anderen nicht.

Zur Minderung unerwarteter Wechselwirkungen entwickeln Forscher 'orthogonale' Systeme, die von der natürlichen Zellmaschinerie unabhängig arbeiten. Gentechniker (Synthetic biologist) Jason Chin vom Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology in

Cambridge, UK, und seine Kollegen haben ein Proteinproduktionssystem in *E. coli* erschaffen, das unabhängig von der Zellmaschinerie funktioniert. Zur Transkription der DNA in RNA benutzte das Team ein Polymeraseenzym, das Gene nur dann erkennt, wenn sie eine bestimmte Promotersequenz haben, die es in den natürlichen Genen dieser Zelle nicht gibt. Entsprechend können die orthogonalen 'O-Ribosomen' des Systems, die die Translation von RNA in Proteine durchführen, nur 'O-mRNA' lesen, die eine bestimmte Sequenz enthält. Dabei kann O-mRNA von den natürlichen Ribosomen der Zelle nicht gelesen werden.

Jason Chin: "Ein paralleles System ermöglicht den Biologen das Tweaken von Komponenten nach freier Wahl, ohne die zellinterne Maschinerie zu zerstören, die für das Überleben der Zelle notwendig ist." Sein Team hatte z.B. beim O-Ribosom den für die Dekodierung der DNA-Sequenz benötigten Part herausgenommen, um die Produktion zu beschleunigen. Das ermöglicht der Zelle, die Proteinherstellung zu beschleunigen.

Eine andere Möglichkeit ist, das synthetische Netzwerk vom Rest der Zelle physikalisch zu trennen. Wendell Lim, Gentechniker (synthetic biologist) an der University of California, San Francisco, experimentiert mit der Herstellung von membran-gebundenen Abteilen, die die genetischen Circuits einschließen. Lim's team arbeitet mit Hefe, aber in ähnlicher Weise könnte man mit Bakterien arbeiten.

### **Unterschiedlichkeit der Parts kann ein biologisches System zur Fehlfunktion bringen (Variability crashes the system).**

Gentechniker (Synthetic biologists) müssen sich versichern, daß die Circuits gut funktionieren. Die molekularen Aktivitäten in den Zellen neigen zu zufälligen Fluktuationen oder Nebenfunktionen. Unterschiedliche Wachstumsbedingungen können auch das Verhalten beeinflussen, und langfristig können zufällige genetische Mutationen die Funktionen des Circuit vollständig zerstören.

Michael Elowitz, Gentechniker am California Institute of Technology in Pasadena, beobachtete das Zufallsverhalten von Zellen etwa vor 10 Jahren, als sie einen genetischen Oszillator bauten. Das System enthielt 3 Gene, deren Wechselwirkung bewirkte, daß in der Zelle die Produktion eines fluoreszierenden Proteins eingeschaltet und wieder ausgeschaltet wurde, wodurch die Zellen abwechselnd blinkten. Allerdings antworteten die Zellen nicht alle in derselben Weise. Einige Zellen blinkten heller, andere schwächer, einige blinkten schneller, andere langsamer.

Elowitz meint, daß die Unterschiede viele Ursachen haben können. So kann eine Zelle die Genexpression abrupt oder allmählich durchführen. Zellen können unterschiedliche Mengen von mRNA und Proteinproduktionsmaschinerie enthalten, wie Polymerase-Enzyme und Ribosomen. Weiterhin kann die Anzahl der Kopien des genetischen Circuits in einer Zelle über die Zeit fluktuieren.

Jeff Hasty, Gentechniker an der University of California, San Diego, und seine Kollegen beschrieben einen Oszillator mit einem konsistenteren Verhalten 2008. Sie verwendeten ein anderes Circuitdesign und mikrofluidische Devices, die eine genaue Feinkontrolle der Wachstumsbedingungen garantierten. Das Team konnte fast jede Zelle in derselben Rate blinken lassen, allerdings nicht synchron. Hasty's Team vermutete, daß es möglich sein könnte, das Blinken mit Hilfe der Zell-Zell-Kommunikation zu synchronisieren. Hasty meint, daß es besser ist, das Zellrauschen nicht zu eliminieren, sondern es zu nutzen. Er verweist auf die Physik, wo Rauschen es manchmal ermöglicht, ein Signal besser zu entdecken. Z.B. könnte das Rauschen (noise) in der Zelle es ermöglichen, daß einige Zellen unterschiedlich auf die Nähe anderer Zellen reagieren, wodurch die Population besser überleben kann.

Inzwischen hat der Gentechniker George Church von der Harvard Medical School in Boston, Massachusetts, Versuche unternommen, die Bakterien gegen Belastung stabiler zu machen. Church meint, das Gelingen könnte durch Einführung einer genaueren DNA-Replikationsmaschinerie, wodurch Teile des Genoms weniger anfällig für Mutationen werden, und Hinzufügung von weiteren Kopien des Genome in die Zelle. Insgesamt gilt, daß Stabilität kein Problem für einfache Systeme ist, aber sie wird problematisch, wenn mehr und mehr Komponenten hinzugefügt werden.

Gentechniker haben in bisher nicht dagewesener Weise Fähigkeit und Macht zum Hacken des Lebens erhalten. Die Civil Society Organization "ETC Group" sagt sogar in ihrer



Anleitung zur Synthetischen Biologie (Synbio), daß ihre Aktivitäten dem ähnelt, Gott zu spielen. Es muß aber betont werden, daß Synbio einen großen praktischen Nutzen verspricht, und hier hat die Synbio große Fortschritte gemacht.

Forscher haben kürzlich Devices entwickelt, die E. coli ermöglichen, Ereignisse zu zählen. Sie können erkennen, wie oft sie helle und dunkle Stellen entdeckt haben.

Einige Systeme wurden vom Status des Bakteriums zu komplexeren Zellen entwickelt.

Das Gebiet erhält auch mehr Legitimität mit dem neuen Synthetic-Biology Centre am Imperial College London und einem Programm vom Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering in Boston, das kürzlich an der Harvard University gegründet worden ist.

Fussenegger: "Inzwischen ist für die Gentechniker (synthetic biologists) die Zeit der praktischen Anwendungen gekommen. Die Synbio hatte ihre Hypephase, und nun kommen wir zur praktischen Anwendung."

Das Precursorsystem für Artemisinin von Keasling nähert sich der praktischen Anwendung in Zusammenarbeit mit der Pharmazie-Firma Sanofi-Aventis mit Sitz in Paris. Das Ziel ist, daß das Produkt auf industriellem Niveau um 2012 verfügbar ist.

Etlche Firmen versuchen die Produktion von Biodiesel durch genveränderte Mikroben.

Die meisten praktischen Anwendungen erfordern Zeit.

Mit dem Fallen der Kosten für die DNA-Synthese und mit der Zunahme der Leute, die mit Biological Parts experimentieren, wird sich die Synbio schneller entwickeln (so Carlson).

### **CRISPR Developer Intellia Deals With Regeneron, Jumps Into IPO Queue**

Alex Lash, April 11th, 2016, Xconomy's National Biotech Editor

Intellia Therapeutics, a developer of human medicines based on the gene editing technology CRISPR-Cas9, has thrown its hat in the IPO ring. It's also shooting directly at the liver.

The Cambridge, MA-based company filed paperwork to go public today. It also announced a deal with Tarrytown, NY-based Regeneron Pharmaceuticals (NASDAQ: REGN) to develop a therapy for a rare liver disease, bringing \$75 million immediately into Intellia's coffers.

CRISPR-Cas9 became a mainstream fascination last year not just because of its potential to cure a number of genetic diseases, but also the possible ethical perils of genetic tinkering. Yet a handful of companies have moved forward with noncontroversial programs to go after diseases without messing with eggs, sperm, or human embryos—the so-called "human germline" that many feel is taboo, at least for now.

Intellia is one of those companies. Its Cambridge neighbor, Editas Medicine (NASDAQ: EDIT), forged ahead with an IPO in February, raising \$94 million. Intellia has set an initial IPO goal of \$120 million, although there's no guarantee its debut—if it happens at all—will end up at that lofty amount.

A third CRISPR-Cas9 company, Crispr Therapeutics, with offices both in the U.K. and Massachusetts, could follow soon, having already raised nearly \$100 million in private funds and sealed two big partnerships.

Intellia has decided to run full-bore at an area that many in the gene editing field have said will be a difficult target. It wants to send the gene-editing machinery of CRISPR into liver cells, via a patient's bloodstream, and make cuts in DNA that help fix diseases that originate in that organ. The Regeneron deal could span several programs, but the first joint project aims to treat a disease called transthyretin amyloidosis (ATTR). ATTR is one of three specific liver diseases Intellia says it is targeting, and it also happens to be the target of a Phase 3 program from Alnylam Pharmaceuticals (NASDAQ: ALNY).

Intellia wants to deliver CRISPR into liver cells using technology called lipid nanoparticles, or LNPs, that it licensed from Novartis, its largest corporate partner.

The firm is also pursuing the liver diseases alpha-1 antitrypsin deficiency and hepatitis B infection, and it says it is exploring treatments for a group of diseases called inborn errors of metabolism, which are typically rare diseases caused by a single gene gone awry. In its IPO paperwork filed this afternoon, Intellia says it would like to have one or two liver-focused programs pointed toward clinical trials in the next 12 to 24 months.

The CRISPR race to the clinic is on. Editas has said it aims to have its first program, for a rare form of blindness called Leber congenital amaurosis, in clinical trials by 2017.

Firms also want to use CRISPR to edit cells outside the body for greater therapeutic powers then reintroduce them into patients. Intellia has a wide-ranging deal with Novartis to develop treatments that use modified T cells, known as CAR-T, and hematopoietic stem cells. Editas is working with Juno Therapeutics (NASDAQ: JUNO) of Seattle to create next-generation CAR-T cells, as well.

One goal before any of these programs can be tested in people is a reasonable assurance that the enzyme Cas9, which serves as CRISPR's molecular scissors, is actually cutting DNA where it is meant to cut. There is great debate among researchers and drug developers how much off-target activity should be considered unsafe—potentially causing DNA damage instead of repair—and whether that activity is detectable.

When asked if he and his peers are using CRISPR-Cas9 to edit T cells for cancer experiments, Cameron Turtle, an oncologist and researcher at the Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle, said not yet. "We need to see better specificity"—that is, more accuracy hitting the right spot—"and improvements in the engineering of CRISPR-Cas9 systems." Turtle has worked on T cell programs affiliated with Juno.

The entire field is moving fast. CRISPR, long known as a bacterial defense system against invading viruses, emerged four years ago as a potential system for editing the DNA of all sorts of organisms with a paper from researchers Jennifer Doudna of the University of California, Berkeley, Emmanuelle Charpentier, and others. Doudna has since founded Caribou Biosciences, of Berkeley, CA. Caribou holds exclusive rights to the Berkeley share of the IP, and it licensed therapeutic use to Intellia, which launched in late 2014 after incubation within Atlas Venture. Those IP ties mean that Intellia has a lot riding on the big CRISPR patent fight, which pits The Broad Institute against Berkeley, the University of Vienna, and Charpentier. If the U.S. Patent and Trademark Office rules in favor of the Broad, Intellia's rights could be curtailed.

Caribou is the largest shareholder, with a 21.5 percent pre-IPO stake. Next in line is Novartis (20.3 percent), Atlas (17 percent), OrbiMed Advisors (9.3 percent), and Fidelity (7.1 percent). Nesson Bermingham, the former Atlas partner, leads all management with a 3 percent stake.

### **Das Problem der multiresistenten Bakterien (drug-resistant bacteria)**

Sara Kassabian is the social media programs manager at PLOS and managing editor of PLOS ECR Community Blog. Sara completed her MS in Global Health at the University of California San Francisco (UCSF), where her research focused on maternal-child health policy and has a background in journalism.

Artificial antimicrobial peptides could help overcome drug-resistant bacteria

During the past several years, many strains of bacteria have become resistant to existing antibiotics, and very few new drugs have been added to the antibiotic arsenal.

To help combat this growing public health problem, some scientists are exploring antimicrobial peptides — naturally occurring peptides found in most organisms. Most of these are not powerful enough to fight off infections in humans, so researchers are trying to come up with new, more potent versions.

Researchers at MIT and the Catholic University of Brasilia have now developed a streamlined approach to developing such drugs. Their new strategy, which relies on a computer algorithm that mimics the natural process of evolution, has already yielded one potential drug candidate that successfully killed bacteria in mice.

"We can use computers to do a lot of the work for us, as a discovery tool of new antimicrobial peptide sequences," says Cesar de la Fuente-Nunez, an MIT postdoc and Areces Foundation Fellow. "This computational approach is much more cost-effective and much more time-effective."

De la Fuente-Nunez and Octavio Franco of the Catholic University of Brasilia and the Dom Bosco Catholic University are the corresponding authors of the paper, which appears in the April 16 issue of Nature Communications. Timothy Lu, an MIT associate professor of electrical engineering and computer science, and of biological engineering, is also an author. Artificial peptides

Antimicrobial peptides kill microbes in many different ways. They enter microbial cells by damaging their membranes, and once inside, they can disrupt cellular targets such as DNA, RNA, and proteins.

In their search for more powerful, artificial antimicrobial peptides, scientists typically synthesize hundreds of new variants, which is a laborious and time-consuming process, and then test them against different types of bacteria.

De la Fuente-Nunez and his colleagues wanted to find a way to make computers do most of the design work. To achieve that, the researchers created a computer algorithm that incorporates the same principles as Darwin's theory of natural selection. The algorithm can start with any peptide sequence, generate thousands of variants, and test them for the desired traits that the researchers have specified.

"By using this approach, we were able to explore many, many more peptides than if we had done this manually. Then we only had to screen a tiny fraction of the entirety of the sequences that the computer was able to browse through," de la Fuente-Nunez says.

In this study, the researchers began with an antimicrobial peptide found in the seeds of the guava plant. This peptide, known as Pg-AMP1, has only weak antimicrobial activity. The researchers told the algorithm to come up with peptide sequences with two features that help peptides to penetrate bacterial membranes: a tendency to form alpha helices and a certain level of hydrophobicity.

After the algorithm generated and evaluated tens of thousands of peptide sequences, the researchers synthesized the most promising 100 candidates to test against bacteria grown in lab dishes. The top performer, known as guavanin 2, contains 20 amino acids. Unlike the original Pg-AMP1 peptide, which is rich in the amino acid glycine, guavanin is rich in arginine but has only one glycine molecule.

#### More powerful

These differences make guavanin 2 much more potent, especially against a type of bacteria known as Gram-negative. Gram-negative bacteria include many species responsible for the most common hospital-acquired infections, including pneumonia and urinary tract infections.

The researchers tested guavanin 2 in mice with a skin infection caused by a type of Gram-negative bacteria known as *Pseudomonas aeruginosa*, and found that it cleared the infections much more effectively than the original Pg-AMP1 peptide.

"This work is important because new types of antibiotics are needed to overcome the growing problem of antibiotic resistance," says Mikhail Shapiro, an assistant professor of chemical engineering at Caltech, who was not involved in the study. "The authors take an innovative approach to this problem by computationally designing antimicrobial peptides using an 'in silico' evolutionary algorithm, which scores new peptides based on a set of properties known to be correlated with effectiveness. They also include an impressive array of experiments to show that the resulting peptides indeed have the properties needed to serve as antibiotics, and that they work in at least one mouse model of infections."

De la Fuente-Nunez and his colleagues now plan to further develop guavanin 2 for potential human use, and they also plan to use their algorithm to seek other potent antimicrobial peptides. There are currently no artificial antimicrobial peptides approved for use in human patients.

"A report commissioned by the British government estimates that antibiotic-resistant bacteria will kill 10 million people per year by the year 2050, so coming up with new methods to generate antimicrobials is of huge interest, both from a scientific perspective and also from a global health perspective," de la Fuente-Nunez says.

The research was funded by the Ramón Areces Foundation and the Defense Threat Reduction Agency (DTRA).

#### Getting the community engaged

People love a concrete motivating idea and scientists are often looking back at the race to the moon landing as an example. "Moonshot" initiatives are supposed to bring the community together around a larger goal to work toward and use to spark broader discussions. Part of the messaging beyond scientific accuracy has to be motivating the field as one speaker said, "get people as excited about GP-write as they were about going to the moon". I'm not

sure if the excitement will be that widespread for something that's not tied in with a Cold War but specific goals within the scientific community can certainly be motivating.

"Get people as excited about GP-write as they were about going to the moon"

The communications and public outreach working group talked about their efforts at media outreach and new graphics (two good examples are embedded in this post). Certainly they want to at least make sure scientifically accurate stories get out there and avoid controversies like there were around the supposedly secret meeting in which this project launched.

That rocky start in media coverage and accusations of not properly considering the surrounding bioethics has to be on the minds of the GP-write team. There has to be a conversation with the public that considers various concerns and communicates in a transparent and understandable way. After the first overview session, the next session was on "social, legal and ethical issues". They stressed engagement and conversation that doesn't assume that other stakeholders understand all of the technical details.

A common community concern that can come up in discussions is safety around synthetic biology or genome synthesis projects. Although it seems that most of the projects being discussed at GP-write are not themselves a major safety concern (I didn't hear any desires to synthesize pathogens), there could still be concerns around genome synthesis technology. When journalist Antonio Regalado asked "What should I be scared of when it comes to synthetic chromosome?" it was met mostly with talk of future misuse of the underlying technology or release of synthetic organisms that would have unknown impacts on the environment.

At the moment, GP-write is not a major source of funding like some big scientific projects out there since teams will be expected to find their own funding as they participate in the overall project. It may still find more funding but I think there can be plenty of value is in organizing researchers and stakeholders. In the end if GP-write is a success it will be because it organized and motivated globally-dispered researchers around some big concrete goals.

Synthetic biologists are building organisms that can satisfy our material needs in a cleaner, greener way.

James Mitchell Crow explains.

JEFFREY PHILLIPS

Imagine a future where synthetic jellyfish roam waterways looking for toxins to destroy, where eco-friendly plastics and fuels are harvested from vats of yeast, where viruses are programmed to be cancer killers, and electronic gadgets repair themselves like living organisms.

Welcome to the world of synthetic biology, or 'synbio', where possibilities are limited only by the imagination. Its practitioners don't view life as a mystery but as a machine – one that can be designed to solve a slew of pressing global health, energy and environmental problems.

It's a plug-and-play approach. Eager researchers can order DNA sequences online in much the same way electronics enthusiasts buy parts on eBay. Working components are listed in inventories of standardised biological parts. The culture is highly collaborative, with synthetic biologists sharing data and tools in the same spirit that drives the open-source, copyleft and maker movements.

BIOLOGY

The front man for the field would have to be the audacious Craig Venter. In 2010 his team created the world's first synthetic life form – a replica of the cattle bacterium *Mycoplasma mycoides*. Dubbed 'JCVI-syn 1.0', its DNA code was written on a computer, assembled in a test tube and inserted into the hollowed-out shell of a different bacterium. Its creators embedded their names in watermarks in the DNA, along with two quotes. From writer James Joyce: "To live, to err, to fall, to triumph, to recreate life out of life." From pioneering quantum physicist Richard Feynman: "What I cannot create, I do not understand."

For Venter this was just one of many firsts. He holds joint credit for the first sequencing of the three-billion-letter DNA code of the human genome in 2001; in 2007 he became the first human to have their individual genome sequenced.

In 2016 he announced the answer to the meaning of life. It's 473 – at least for *M. mycoides*. That's the minimal number of genes the bacterium needs to survive. Venter's team discovered this by stripping down JCVI-syn 1.0 to create JCVI-syn 3.0. The leaner life form has about half as many genes as its precursor.

Venter wasn't just motivated by intellectual curiosity. A pared-down life form might serve as a chassis on which to build something useful to humankind. Bolt on the right handful of genes and you could have an ecologically friendly microbe factory to produce drugs or biofuels or artificial meat.

Such ambitions might seem doomed in a world where people are terrified by far more modestly engineered organisms such as GM crops. But synthetic biologists are an optimistic lot. They are working hard to win society over with their vision of creating a smarter, greener, more sustainable world.

"To me it comes back to the idea of sustainability," says Claudia Vickers, who runs a synbio lab at the University of Queensland and heads the CSIRO's \$30 million Synthetic Biology Future Science Platform. Ian Paulsen, whose lab at Macquarie University in Sydney is part of a global project to create synthetic yeast, concurs: "One could make the case that the synthetic biology community is the most ethically engaged scientific community there has ever been."

**A PARED-DOWN LIFE FORM MIGHT SERVE AS A USEFUL CHASSIS. BOLT ON THE RIGHT HANDFUL OF GENES AND YOU COULD HAVE AN ECOLOGICALLY FRIENDLY MICROBE FACTORY TO PRODUCE DRUGS OR BIOFUELS OR ARTIFICIAL MEAT.**

Synthetic biology gets less attention than genetic engineering but practitioners use many of the same techniques. There are long-standing examples, like Golden Rice engineered to produce vitamin A, which could be tagged with either label.

Historically, genetic engineers have tinkered with organisms. Synthetic biologists have a far bolder mindset. As Polish geneticist Waclaw Szybalski put it at a conference back in 1973: "Up to now we are working on the descriptive phase of molecular biology ... But the real challenge will start when we enter the synthetic phase ... We will then devise new control elements and add these new modules to the existing genomes or build up wholly new genomes."

Finally, Szybalski predicted, the work would move to building "other organisms".

Synthetic biologists, quips Vickers, "are largely biologists masquerading as engineers or vice versa". While they work with biology – genomes (DNA codes), transcriptomes (parts of the DNA that are uploaded) and proteomes (what proteins are being made) – they like to translate that work into engineering concepts and language.

In genetics speak, for example, regulatory stretches of DNA are called 'promoters'; they are in turn regulated by 'repressor' or 'inducer' molecules. In synbio speak, promoters are called 'switches' and the molecules that regulate them 'actuators'. Working circuits of switches and actuators are 'logic gates'.

{recommended 6988%}

Is designing a tailor-made organism as straightforward as putting together some circuit components? No, says Vickers, life is much messier. "We would like to be able to treat biology like it's an electrical circuit, but biological complexity is confounding much of the time."

Synthetic biologists develop their projects through standard engineering cycles of 'design, build, test'. The design phase involves computer modelling of the components' behaviour. The build stage involves the genetic engineering. The test step assesses if it works – and all too often unpredicted DNA interactions and toxicities mean it does not work as expected.

Even the simplest biological organisms have DNA sequences no one entirely understands. Take Venter's minimalist life form, JCVI-syn 3.0, with its 473 genes. While all these genes are necessary for the bacterium to live, the team – which has spent decades studying *M. mycoides* – has no idea what a third of them do. "As a synthetic biologist I find this so humbling," Vickers says.

If the genetic logic of simple bacteria is mysterious, synthetic biologists are likely to encounter far more spanners in the works as they attempt to move up the evolutionary tree.

Here the 'Yeast 2.0 project' may help. This international initiative is rebuilding the yeast genome from scratch. Think of it as building a custom model racer rather than tinkering with a stock car. By starting with the nuts and bolts, scientists may be able to overcome the tangled legacy of millions of years of evolution to engineer a super-sleek genome in which they know how every gene contributes to life.

At least, that's the hope.

Life may turn out to be harder to tame than the synthetic biologists initially thought. Nevertheless, they have already scored some impressive runs and their imagination remains unfettered – with a wild array of projects on the drawing board that span the solidly utilitarian to the truly fantastic.

## JEFFREY PHILLIPS

### Artemisinin

Synthetic biology's greatest success story so far is the synthesis of artemisinin, the key ingredient in today's best malaria drugs. Its large-scale production was made possible by Jay Keasling and colleagues at the University of California, Berkeley, who worked out how to make it using the humble yeast.

Artemisinin was first isolated from the sweet wormwood plant, *Artemisia annua*, in the early 1970s by Chinese chemist Youyou Tu – a discovery that would ultimately win her a share of the 2015 Nobel Prize in Medicine.

When she first isolated artemisinin, Tu was part of a secret government project to help China's North Vietnamese allies, who weren't just battling human foes but strains of malaria resistant to chloroquine, the most widely used malarial medicine. Searching for alternatives in traditional Chinese medicine, Tu found her breakthrough in *The Handbook of Prescriptions for Emergency Treatments*, written some 1700 years ago by physician Ge Hong.

The prohibitions of the Cultural Revolution prevented Tu from publishing her work till 1981, when it provided a shot in the arm for the battle against chloroquine-resistant malaria across Asia and Africa. By the early 2000s, the World Health Organisation was recommending artemisinin-based medicines as first-line treatments. Its supply, however, was limited and erratic due to the vagaries of growing sweet wormwood. In 2001 Keasling and colleagues set out to find a cheaper and more reliable way to make it.

The sweet wormwood plant makes artemisinin from a precursor molecule called farnesyl pyro-phosphate (FPP). Yeast cells also make FPP, which they use as the starting material for ergosterol, a building block of yeast cell walls.

Keasling's team turned up the controls on the yeast genes that make FPP and turned down the genes that convert FPP into ergosterol. They then took a sweet wormwood gene that turns FPP into artemisinic acid and inserted it into the yeast genome. In the lab it was a small step to turn artemisinic acid into artemisinin.

Keasling and his collaborators established a company called Amyris to commercialise synthetic artemisinin. In 2008 it handed the technology over to French pharmaceutical giant Sanofi.

### Biofuels

Yeast-made artemisinin captured hearts and minds by showing synthetic biology could make a life-saving malaria drug affordable. For its follow-up act, Amyris wanted to turn yeast into something equally compelling and biofuel was the answer. The Amyris scientists engineered a synthetic pathway that converted FPP into the hydrocarbon farnesene, the only biofuel sufficiently energy-dense to be approved for use in aviation fuel. Along with being a substitute for fossil fuels, farnesene also has the environmental benefit of not belching particulates and sulfur. When burned, it smells like green apples.

Venter, meanwhile, has been chasing the holy grail of turning algae into a commercially robust source of biofuel. It is a dream that over the past decades has defeated many biotech companies. Venter's company Synthetic Genomics – bankrolled by the world's largest oil and gas company, ExxonMobil – turned to synthetic biology for the answer.

## JEFFREY PHILLIPS

Algae produce oil and require only briny water and sunlight to grow. But harvesting the oil is still expensive. To make it economically viable requires ramping up the algae's rate of growth and the amount of oil produced. Until now, it has been an either/or situation – you can double their oil output if you starve algae of nitrogen, but that cripples their growth.

The Synthetic Genomics team identified the genetic switch for producing oil in the algae species *Nannochloropsis gaditana*, then tweaked it to produce oil even when nitrogen is plentiful. The result, reported in the journal *Nature Biotechnology* in June 2017, was a doubling of the algae's oil content – from 20% to more than 40% – with no significant impact on the algae's growth.

It is still not enough for commercial viability, but Venter remains upbeat that eventually algae will provide a viable alternative energy source.

#### Cosmetics

While profits from biofuels might still be many years away, synthetic-biology startups see more immediate returns in tooling their living factories to make high-margin commodities.

#### JEFFREY PHILLIPS

Yeast-produced farnesene is being used to make personal-care products such as vitamin E, patchouli oil and squalene, a compound once harvested from the livers of sharks, which is prized for its attributes as a skin moisturiser and other therapeutic benefits.

The chemistry that gives farnesene the smell of green apples is being leveraged at Vickers' lab at the University of Queensland. Her team has gone back to the drawing board to engineer yeast and bacteria to produce hydrocarbons like farnesene that, among other things, emit marketable fragrances.

Length is everything for this class of hydrocarbons, known as isoprenoids. Vickers says her team produces 10-15 hydrocarbon chains that not only emit nice smells but can also help make biofuels, insect repellents, vitamins and hormones used in agriculture to modify plant structure and growth.

#### Rubber and plastic

Pare isoprenoids down to a five-hydrocarbon chain and you have isoprene, the raw material for rubber, which was traditionally tapped from the rubber tree. Synthetic rubber was first made in the early 1900s, and now almost all rubber comes from processing close to a million tonnes of isoprene from crude oil each year.

Genencor, a California-based company, engineered bacteria to produce isoprene in a more sustainable way. Dupont bought the company and has produced bio-isoprene to make concept tyres with Goodyear.

Synthetic biology also offers a greener option for plastics like nylon. Currently, nylon production from crude oil accounts for 10% of human-made emissions of nitrous oxide, a greenhouse gas about 300 times more potent than carbon dioxide. Keasling's lab at Berkeley has engineered a bacterium that produces adipic acid, the molecule used to make nylon.

While the competition with petroleum-based products is fierce and dynamic, these synthetic biology products – drugs, cosmetics, perfumes and plastics – are already transforming the way we manufacture staple commodities of modern life. Synthetic biologists also have more way-out products on their drawing boards.

#### Arsenic sensor

Every day an estimated 200 million people drink water poisoned by high levels of arsenic. If only they had a quick test to check their wells.

Enter synthetic biology. The Arsenic Biosensor Collaboration involving researchers from the universities of Cambridge and Edinburgh is developing a cheap, reliable arsenic test that exploits the natural capabilities of bacteria. The microbes can sense arsenic concentrations of less than 10 parts per billion – WHO's threshold for safe drinking.

The technology originates from two projects undertaken for the international Genetically Engineered Machines (iGEM) competition, where undergraduate students team up to solve global problems with the help of synthetic biology.

Chris French at Edinburgh University led a team that turned the *E. coli* bacterium into an arsenic sensor by rewiring two genes. One gene senses arsenic and activates genes to pump it out of the cell; the other allows the bacteria to digest the sugar lactose, producing

lactic acid. The rewiring involves putting the gene for digesting lactose under the control of the arsenic sensor. When arsenic is detected, the lactose-digesting gene switches on. The lactic acid it produces makes the water more acidic, which can be detected using a cheap pH indicator: if the reading is blue, the water is safe; yellow means it is dangerous.

At the University of Cambridge, a group led by Jim Ajioka turned the invention into a credit-card-sized sensor for practical field use.

“The science is the simple bit,” says French. The real hurdle now is getting regulatory approval. Countries that could benefit most from the technology, such as Bangladesh, don’t have the regulatory framework to test and approve the biosensor. The plan is to partner with researchers in the US to get the biosensor tested and approved there. That should smooth the path for its acceptance elsewhere.

#### Cancer-killing viruses

Timothy Lu earned a degree in computer science at MIT before moving on to medicine and a PhD at Harvard Medical School. His lab at Harvard, the Synthetic Biology Group, boasts a mix of computation, medical and biology specialists. The hybrid vigour is resulting in some dazzling devices. At the medical end of the spectrum, the team has programmed viruses to boost the immune system’s ability to fight cancer. So far they have fought off ovarian cancer in mice, as published in a 2017 paper in the journal *Cell*.

Cancer spreads when a contingent of the immune army known as killer T- cells are not doing their job properly. Sometimes they don’t detect the cancer cells; other times the cancer cells disarm their weaponry.

To improve their kill rate, Lu’s group loaded a virus with a gene circuit that carries alarm signals called cytokines. When the virus infects a cancer cell, the circuit sends an alarm that alerts killer T-cells to the cancer. It also releases a compound to stop the cancer cell from disarming the killer T-cell.

The gene circuit only responds in the presence of two cancer-specific proteins – myc and E2F – to ensure normal cells infected by the virus do not end up as collateral damage. The genes operate like a ‘logic gate’ in an electronic circuit, with the virus unleashing its payload only when both proteins are detected. “Computing language makes the design process easier,” says Lu.

#### Cells that build circuits

While Lu and other synthetic biologists love to use circuit metaphors to describe their living machines, Lu’s team has made the metaphor real by designing bacteria to produce working electronic circuit boards.

#### JEFFREY PHILLIPS

As a clinician, Lu knew bacteria shield themselves from antibiotics by ganging up together and producing a biofilm. This is made up of proteins called curli fibres that tangle like velcro to form a tight sheet. As a synthetic biologist, Lu wondered if the biofilm might be directed to form the fabric of a living circuit.

Lu’s group re-engineered bacteria DNA so some of the curli fibre proteins (CsgA) would bind metals – something many proteins can do. They programmed different bacteria so some produced metal-binding curli fibres while others did not. This enabled them to program a pattern into the biofilm – a bit like imprinting a pattern on fabric. Then they sprinkled gold atoms onto the biofilm to create pathways of gold wires. To complete the circuit board, the scientists equipped other curli fibres to bind to ‘quantum dots’ – nanoscale semi-conductors that emit light.

Lu describes the work, published in *Nature Materials* in 2014, as a proof of concept to inspire what is possible: think environmental sensors for metals, sponges to extract gold from tailings and self-repairing solar panels.

In 2017 Lingchong You of Duke University was inspired to make a nanoscale pressure sensor. He used the technique to generate biofilms that form dome-like structures the size of a freckle. Each dome was connected to an LED light bulb through copper wiring. When pressure was applied to the domes, it changed the conductivity and the brightness of the bulbs. Hey presto: a living, self-repairing pressure sensor. Robot skin, anyone?

#### Jellyfish sentinels



Believe it or not, Nina Pollak at the University of Sunshine Coast in Queensland is synthesising jellyfish to clean up toxic spills.

In 2012 the Austrian-born scientist was inspired by a bold study, published by Kevin Kit Parker at Harvard's Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering. Parker's group had transformed rat heart muscle cells into a swimming creature dubbed a 'medusoid' (medusa being the scientific name for the typical form of a jellyfish).

Beginning with a computer design, the researchers laid rat heart muscle cells on a scaffold of silicone polymer shaped like an eight-petalled flower. The creation could be made to swim with pulses of electricity: flowing current caused the muscle to contract; when the current stopped it relaxed and the medusoid's elastic silicone pulled it back to its original shape. The motion echoed that used by jellyfish to propel themselves.

#### JEFFREY PHILLIPS

Parker's goal with the medusoid was to model the beating of a heart and test new drugs; Pollak envisioned the possibility of creating an aquatic rover to detect and clean up ocean pollutants. Her approach relies on coaxing mouse embryonic stem cell to form heart cells whose beat should provide locomotion. The stem cells will also be engineered to carry a gene that senses toxic organophosphate – a pesticide common in agricultural run-off – and other genes that can then break toxic chemicals down. The end result: a jellyfish-like organism that can hunt and destroy pollutants.

The ambitious project seems set to consume the rest of Pollak's working career – a worthwhile cause, she says, if it delivers a solution for toxic spills. "There is heaps going on in synthetic biology. It's about combining what we already know to make something new and great."

#### Economics

So will the glowing vision of the future offered by synthetic biology become a reality? A large part of the answer depends on how readily society will accept artificial life forms in our midst. Another part comes down to simple economics.

The history of artemisinin and biofuels is instructive. Large investments in synbio companies to commercialise these products have failed to deliver the expected returns.

#### BIOLOGY

The price of natural artemisinin in 2011 was more than US\$800 a kilogram. With the cost of producing synthetic artemisinin about US\$350 a kilogram, pharmaceutical maker Sanofi invested big in facilities for large-scale production. Then increased cultivation of sweet wormwood and a series of bumper harvests saw the cost of making natural artemisinin crash to less than US\$200 a kilogram.

The same forces of supply and demand have hindered biofuels. In 2008 the future looked bright as crude oil hit US\$140 a barrel, with all signs the price would only go up. Then the global financial crisis hit, followed by the natural gas fracking boom, which slashed US demand for oil imports. By 2016 the price of crude was less than \$40 a barrel, obliterating the business case for alternative fuel production.

As Vickers puts it: "The most important -omics is economics."

#### Pig organs for human patients: A challenge fit for CRISPR

May 31, 2018 by Caroline Perry, Harvard University

Through a new license, Harvard lab's innovations in genome engineering might help to solve the shortage of organs for transplant. Credit: Harvard University

Over the past few years, researchers led by George Church have made important strides toward engineering the genomes of pigs to make their cells compatible with the human body. So many think that it's possible that, with the help of CRISPR technology, a healthy heart for a patient in desperate need might one day come from a pig.

"It's relatively feasible to change one gene in a pig, but to change many dozens—which is quite clear is the minimum here—benefits from CRISPR," an acronym for clustered regularly interspaced short palindromic repeats, said Church, the Robert Winthrop Professor of Genetics at Harvard Medical School (HMS) and a core faculty member of Harvard's Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering. Xenotransplantation is "one of few" big

challenges (along with gene drives and de-extinction, he said) "that really requires the 'oomph' of CRISPR."

To facilitate the development of safe and effective cells, tissues, and organs for future medical transplantation into human patients, Harvard's Office of Technology Development has granted a technology license to the Cambridge biotech startup eGenesis.

Co-founded by Church and former HMS doctoral student Luhan Yang in 2015, eGenesis announced last year that it had raised \$38 million to advance its research and development work. At least eight former members of the Church lab—interns, doctoral students, postdocs, and visiting researchers—have continued their scientific careers as employees there.

"The Church Lab is well known for its relentless pursuit of scientific achievements so ambitious they seem improbable—and, indeed, [for] its track record of success," said Isaac Kohlberg, Harvard's chief technology development officer and senior associate provost. "George deserves recognition too for his ability to inspire passion and cultivate a strong entrepreneurial drive among his talented research team."

The license from Harvard OTD covers a powerful set of genome-engineering technologies developed at HMS and the Wyss Institute, including access to foundational intellectual property relating to the Church Lab's 2012 breakthrough use of CRISPR, led by Yang and Prashant Mali, to edit the genome of human cells. Subsequent innovations that enabled efficient and accurate editing of numerous genes simultaneously are also included. The license is exclusive to eGenesis but limited to the field of xenotransplantation.

Could these technologies help bring life-saving tissues and organs to patients in need? The U.S. Department of Health and Human Services' Organ Procurement and Transplantation Network tracks the statistics. About 114,000 people in the United States are on a waitlist for organ transplants. In the general population, only three in 1,000 people die in a way that would enable their organs to be donated—and then only if they are registered donors. Meanwhile, every day, 20 people on that waitlist die waiting.

The prospect of using living, nonhuman organs, and concerns over the infectiousness of pathogens either present in the tissues or possibly formed in combination with human genetic material, have prompted the Food and Drug Administration to issue detailed guidance on xenotransplantation research and development since the mid-1990s. In pigs, a primary concern has been that porcine endogenous retroviruses (PERVs), strands of potentially pathogenic DNA in the animals' genomes, might infect human patients and eventually cause disease.

That's where the Church lab's CRISPR expertise has enabled significant advances. In 2015, the lab published important results in the journal Science, successfully demonstrating the use of genome engineering to eliminate all 62 PERVs in porcine cells. Science later called it "the most widespread CRISPR editing feat to date."

In 2017, with collaborators at Harvard, other universities, and eGenesis, Church and Yang went further. Publishing again in Science, they first confirmed earlier researchers' fears: Porcine cells can, in fact, transmit PERVs into human cells, and those human cells can pass them on to other, unexposed human cells. (It is still unknown under what circumstances those PERVs might cause disease.) In the same paper, they corrected the problem, announcing the embryogenesis and birth of 37 PERV-free pigs.

"Taken together, those innovations were stunning," said Vivian Berlin, director of business development in OTD, who manages the commercialization strategy for much of Harvard's intellectual property in the life sciences. "That was the foundation they needed, to convince both the scientific community and the investment community that xenotransplantation might become a reality."

"After hundreds of tests, this was a critical milestone for eGenesis—and the entire field—and represented a key step toward safe organ transplantation from pigs," said Julie Sunderland, interim CEO of eGenesis. "Building on this study, we hope to continue to advance the science and potential of making xenotransplantation a safe and routine medical procedure."

It's not, however, the end of the story: An immunological challenge remains, which eGenesis will need to address. The potential for a patient's body to outright reject transplanted tissue has stymied many previous attempts at xenotransplantation. Church said numerous genetic changes must be achieved to make porcine organs fully compatible with human patients.

Among these are edits to several immune functions, coagulation functions, complements, and sugars, as well as the PERVs.

"Trying the straight transplant failed almost immediately, within hours, because there's a huge mismatch in the carbohydrates on the surface of the cells, in particular alpha-1-3-galactose, and so that was a showstopper," Church explained. "When you delete that gene, which you can do with conventional methods, you still get pretty fast rejection, because there are a lot of other aspects that are incompatible. You have to take care of each of them, and not all of them are just about removing things—some of them you have to humanize. There's a great deal of subtlety involved so that you get normal pig embryogenesis but not rejection.

## CRISPR Gene-Editing Pioneers Win Kavli Prize for Nanoscience

By John Rennie

May 31, 2018

Despite being introduced only a half dozen years ago, the simple and powerful DNA editing tool called CRISPR-Cas is now routinely hailed as one of the greatest biotechnology advances of the past century. This morning, three pioneers in the development of this nanotechnology — Emmanuelle Charpentier of the Max Planck Institute for Infection Biology in Berlin, Jennifer Doudna of the University of California, Berkeley, and Virginijus Šikšnys of Vilnius University in Lithuania — were awarded a Kavli Prize, among the most prestigious accolades recognizing outstanding accomplishments in nanoscience, astrophysics and neuroscience.

“A Swiss army knife that allows you to repair genes” is the way Charpentier has described CRISPR (as it’s usually called for short). Laura H. Greene, the chief scientist of the National High Magnetic Field Laboratory and a past president of the American Physical Society, called it “a breakthrough nanotool” at the announcement ceremony. “Its capabilities for positive innovations will really cause revolutions in many, many fields, including medicine, biology and agriculture.”

It’s all the more impressive that CRISPR is a technology directly inspired by odd features in the genomes of most bacteria: sets of highly repeated palindromic base sequences interspersed with stretches of other DNA. Bacteria create these by editing their own DNA to slip snippets of genes from invading viruses between the repeats. In this way, the bacteria and their descendants retain a “memory” of those viruses that helps the bacteria quickly mount defenses against similar infections.

### World Science Festival

Early on, Charpentier and Doudna recognized how the CRISPR system in bacteria and the Cas9 enzyme for cutting DNA might be combined and co-opted to create a system for precisely editing genomes. Their transatlantic collaboration yielded such a system, which they described in *Science* in June 2012. Meanwhile, Šikšnys and his European colleagues arrived independently and simultaneously at much the same solution. Their work was published in the *Proceedings of the National Academy of Sciences* in September 2012.

(Conspicuously absent from the list of honorees are names such as Feng Zhang of the Broad Institute and the Massachusetts Institute of Technology, who holds a patent on CRISPR technology, and George Church of Harvard University, who published early studies with Zhang that applied the technique to human cells. The fight over credit for CRISPR has been fierce and public, and will no doubt come to a head again when the work receives its inevitable Nobel Prize.)

In a 2015 story for *Quanta*, Carl Zimmer reviewed the history of CRISPR and its extraordinary potential, not only as an engine for biotechnology innovation but as an instrument for basic biological research.

Part of what many find either exciting or daunting about CRISPR is that it could be used to make “gene drives” — special gene-editing assemblies of DNA that would spread to all of an individual’s offspring and could eventually add or eliminate a trait from an entire population in the wild. Gene drives have long seemed tempting to researchers who would, say, like to make mosquitoes that are incapable of carrying malaria, but a technology for making them was unavailable. CRISPR changed that. But as Brooke Borel reported in a pair of stories from 2016, scientists aiming to redesign wild populations with CRISPR gene drives may find

that evolution resists them at every turn and that controlling the spread of gene drives to where they're wanted may be much trickier than it seems.

In addition to the nanoscience award, the 2018 Kavli Prize in astrophysics went to Ewine van Dishoeck of Leiden University in the Netherlands for her studies of the chemical processes that shape the growth and evolution of interstellar ices. The behavior of these materials pivotally affects how stars and planets accrete out of the diffuse, cold interstellar medium. Van Dishoeck and her group led the way in bringing quantitative understanding to this subject.

This year's Kavli Prize for neuroscience was shared by James Hudspeth of the Rockefeller University, Robert Fettiplace of the University of Wisconsin, Madison, and Christine Petit of the Pasteur Institute in France. Hudspeth and Fettiplace made independent, complementary discoveries about how our sense of hearing arises from the conversion of vibrations of the tiny hair cells in the inner ear into nerve signals. Petit identified more than 20 genes that crucially govern the development of the inner ear and hearing, and she showed how mutations of those genes contribute to forms of hereditary deafness.

Committees organized by the Kavli Foundation, the Norwegian Academy of Science and Letters and the Norwegian Ministry of Education and Research selected the winners, who will be honored with gold medals at a September ceremony in Oslo. Each prize comes with a \$1 million award to be split between the awardees.

Who gets credit for CRISPR? Prestigious award singles out three, and leaves out a notable scientist

By Sharon Begley @sxbegle

May 31, 2018

Jennifer Doudna (left) and Emmanuelle Charpentier at the 2014 Breakthrough Prize Awards ceremony. They were awarded the Kavli Prize in nanoscience along with Virginijus Šikšnys. Steve Jennings/Getty Images for Breakthrough Prize

One of the world's richest science awards, given only in alternate years, will go to three discoverers of the CRISPR-Cas9 genome-editing tool, the Norwegian Academy of Science and Letters announced on Thursday. Emmanuelle Charpentier of the Max Planck Institute for Infection Biology, Jennifer Doudna of the University of California, Berkeley, and Virginijus Šikšnys of Vilnius University will each receive a gold medal and share the \$1 million that comes with the Kavli Prize in nanoscience (there are also Kavli prizes for astrophysics and neuroscience).

It was only the latest verdict on the controversial question of who deserves credit for turning a bacterial immune system into a revolutionary genome-editing tool. As multiple companies worth billions of dollars race to turn CRISPR into a human therapeutic, everyone from prize juries to patent offices to U.S. judges (to, perhaps, Nobel committees) is clashing over who did what when and how important their contribution was. And in a reminder that the patent system lives in its own odd world, a scientist who has won far fewer awards for his CRISPR work, Feng Zhang of the Broad Institute of MIT and Harvard, nevertheless holds the key CRISPR patents, a situation that UC is hotly contesting on behalf of Doudna and Charpentier.

Teams led by that duo and, separately, by Šikšnys first showed that the immune system of bacteria, CRISPR, could be paired with the Cas9 enzyme to alter purified DNA floating outside cells, in test tubes. Their seminal achievement was to show what specific molecular components, including RNA, are necessary to turn CRISPR into a genome-editor.

But bad luck with a journal made Šikšnys the forgotten man of CRISPR: Cell rejected<sup>2</sup> his paper in April 2012 without sending it out for peer review. In contrast, when Doudna, Charpentier, and their colleagues showed that Cas9 could be programmed to cut DNA, their paper sped through the review process at Science and was published online<sup>3</sup> in late June 2012. Šikšnys and his co-authors, meanwhile, had scrambled to find a more receptive journal and landed at Proceedings of the National Academy of Sciences, which published their paper<sup>4</sup> three months after the Berkeley team's.

Both groups knew what they had. The Šikšnys team said its findings "pave the way for engineering of universal programmable RNA-guided" DNA-cutting enzymes, while Team

Doudna pointed out that CRISPR could be exploited “for RNA-programmable genome editing.”

That’s only the beginning of the tangled history of CRISPR credit. In early 2013, Harvard biologist George Church and the Broad’s Zhang published simultaneous papers showing that CRISPR can be programmed to cut the genome inside human cells, a step toward turning CRISPR into a disease treatment. By then seemingly everyone had filed for patents, and Zhang, though he filed after Doudna and Charpentier, was awarded foundational CRISPR patents starting in 2014. Those are now the subject of a bitter, years-long, but with any luck almost-at-an-end<sup>6</sup> legal dispute pitting financially strapped UC against the mega-endowment<sup>7</sup> Broad.

Since the Broad has won all the legal rounds so far, those rooting for Doudna and Charpentier point to a profound disconnect between law and science: The duo has almost run the table of major awards for CRISPR. They shared the 2015 Breakthrough Prize<sup>8</sup>, the 2015 Gruber Prize<sup>9</sup> in genetics, the 2016 Warren Alpert Prize<sup>10</sup> (with Šikšnys, Rodolphe Barrangou, and Philippe Horvath), and several others. The Kavli nanoscience prize, chosen by a committee of five physicists<sup>11</sup>, is now the latest.

Related:<sup>12</sup>

As CRISPR patent fight nears the endgame, where are settlement talks? <sup>12</sup>

Zhang, in contrast, shared the 2016 Gairdner International Award<sup>13</sup> with Doudna and Charpentier and two other scientists for developing CRISPR-Cas “as a genome editing tool for eukaryotic cells.” The trio also shared the 2014 Gabbay Award<sup>14</sup>, the 2016 Tang Prize, and others. Zhang won last year’s Lemelson-MIT<sup>15</sup> award solo.

The Kavli committee bars reporters from contacting the winners, who learned the news only this morning, in advance, or asking CRISPR watchers what they think the latest prize might mean for the prestigious ones awarded every October<sup>16</sup>.

Nebula Genomics readies a marketplace to sell a precious dataset: You

In partnership with startup Longgenesis, the blockchain-based marketplace will be decentralized, encrypted and compliant with GDPR.

Barry Levine on June 1, 2018 at 9:26 am

Your medical and health history may become more than just a blueprint for your doctor’s actions, if a new partnership succeeds.

Nebula Genomics and Longgenesis have partnered to create a new blockchain-based marketplace that will market and sell genomic, clinical and health record data.

The San Francisco-based Nebula Genomics startup was co-founded by genomics pioneer and Harvard professor George Church, and the Hong Kong-based Longgenesis was launched by bioinformatics expert and anti-aging researcher Dr. Alex Zhavoronkov.

Nebula co-founder Kamal Obbad told me that “both companies have had similar goals” of creating such a marketplace, but Longgenesis has been focused on clinical data, while Nebula has concentrated on genomic data.

Obbad said a public beta is expected to be released by end of summer, with both a consumer and enterprise version.

Consumers will be able to visit the website of the marketplace, branded as Nebula Genomics, and enter health, medical and genomic data — test results that are self-reported or from a lab, electronic health records or clinical data. Nebula will also offer a genome testing service, where it sends the consumer a collection kit and returns a genomic sequencing, which can be made available to the marketplace.

The consumer data will be anonymized, Obbad said, and consumers will grant consent that is compliant with the newly implemented General Data Protection Regulation (GDPR). The consent forms, he said, will specify the exact uses and the permitted vendors, including whether the anonymized data will be available to medical research firms on an individual or aggregate basis.

Why sell your medical data?

Of course, it might be impossible to anonymize a genomic sequence, since that is literally what defines an individual. But Obbad noted that all the health/medical data is encrypted, and the owner of the data possesses one of the two required keys.

Obbad said there are currently “no plans” to allow the data to be used for ad targeting, but added that, even if it were eventually allowed for such a use, it would only become available after the owner had granted consent.

Consumers will provide this data, he said, for one of three possible reasons. First, they might want to make money, with prices set by the buyers and payment in cryptocurrency.

Second, they might want to participate in a medical study, or, third, they might want to receive additional services, such as having their genomic data analyzed. The Nebula marketplace is offering a platform on which outside developers can create and offer third-party services.

Blockchain technology is being employed, Obbad said, because it provides a “trusted” and decentralized infrastructure. Nebula is utilizing the Exonum protocol, which has an automated consensus structure and faster processing than, say, the popular Ethereum. An individual or institution’s data can actually reside anywhere, he said, since it’s encrypted and the Nebula marketplace governs who can buy access and under what circumstances, as agreed upon by the owner.

The enterprise service will allow institutions to offer their large data sets of health, clinical or genomic data, which he said will similarly be bound by use case-specific consent from the data owners.

This Nebula marketplace is only the latest effort to monetize health and medical data. Earlier this month, for instance, ad exchange PulsePoint unveiled a healthcare ad market targeted at patients and doctors.

And Estonia-based Lightstreams has launched a blockchain-based network with a new Permissioned Block protocol that it says could allow a user to securely control her own medical data. Both the Lightstreams and the Nebula efforts see decentralized storage as a security advantage, because there is no single point of failure, rather than as a weakness because there are so many targets in so many different situations.

Among direct competitors. Obbad pointed to Luna DNA, which he said is a community-owned databank of health data focused on discovery, while Nebula is “building tools that others can use” for sharing and generation of health data sets. Genome sequencing service 23andMe, he added, is building a biobank, but Nebula is looking to acquire “richer data sets” that include diverse data types.

Barry Levine

Barry Levine covers marketing technology for Third Door Media. Previously, he covered this space as a Senior Writer for VentureBeat, and he has written about these and other tech subjects for such publications as CMSWire and NewsFactor. He founded and led the web site/unit at PBS station Thirteen/WNET; worked as an online Senior Producer/writer for Viacom; created a successful interactive game, PLAY IT BY EAR: The First CD Game; founded and led an independent film showcase, CENTER SCREEN, based at Harvard and M.I.T.; and served over five years as a consultant to the M.I.T. Media Lab. You can find him at LinkedIn, and on Twitter at xBarryLevine.

Minnesota Pig Farmer Shares Perspective on Gene Editing

National Pork Board

June 1, 2018 11:01 AM

June 1, 2018 by Rhonda Brooks Pork producer Randy Spronk will represent the farm perspective during an ethics panel at CRISPRcon, June 4-5, in Boston. Through speakers, panels and interactive discussions, CRISPRcon offers a forum for gene editing stakeholders to share ideas, ask and answer questions, and explore the future of the technology. Spronk will join researchers, academics, human health experts, agriculture professionals, non-profit leaders and regulators at this conference organized by the Broad Institute of MIT and Harvard and the McGovern Institute for Brain Research at MIT.

The future potential benefits of gene editing spans many aspects of life – from human and animal health to agriculture and conservation. Gene editing makes precise, intentional and beneficial changes in the genetic material of living things. As one of the tools used for gene editing, CRISPR technology shows tremendous promise for improvements in human health and food production.

"Gene editing will give us, as farmers, more options in how we produce pork in a way that is responsible for people, pigs and the planet," said Spronk, a third-generation farmer from Edgerton, Minn. Spronk is a former president of the National Pork Producers Council who, along with his son, raises pigs, soybeans and corn.

Spronk will participate in the CRISPRcon closing panel, "Infinity and Beyond? Exploring and Determining Limits for Gene Editing." Other panelists are Nnimmo Bassey, Health of Mother Earth Foundation; George Church, Wyss Institute at Harvard Medical School, and Rev. Kevin Fitzgerald, Georgetown University. The panel will be moderated by Tamar Haspel, Washington Post columnist. Spronk's participation at CRISPRcon is supported by the Pork Checkoff and National Pork Producers Council.

One of the most devastating diseases to pigs is Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome (PRRS). Before gene editing, there has not been an effective cure for the PRRS virus, which results in tremendous suffering and often premature death of affected pigs. Through gene editing, genetic resistance to PRRS can be created through a process that mirrors what could happen naturally or through traditional genetic selection. Decreasing PRRS cases would alleviate pigs' suffering, reduce the use of medically important antibiotics, and help farmers keep pace with the growing demand for more and better food, while using fewer natural resources.

The agriculture community is keenly aware of uses for gene editing that can bring benefit to people through improved health and food, to pigs through enhanced animal welfare, and to the planet by producing more food with reduced natural resources.

"As a farmer and pork producer, I believe we should openly and transparently communicate the potential benefits and responsible use of gene editing," Spronk said. "I welcome every chance I get to talk to people about how I farm, and the CRISPRcon event will provide a national platform to visit with many others about how we can use gene editing to improve food production."

#### Synthego Launches Engineered Cells Product Portfolio as Next Step in Delivering Genome Engineering Access to All Scientists

Engineered Cells single-click ordering and knockout guarantee removes barriers to world-class CRISPR results

REDWOOD CITY, Calif., June 6, 2018 /PRNewswire/ -- Synthego, the leading genome engineering solutions company, launches its Engineered Cells Portfolio with immediate access to Knockout Clone and Pool, and Advanced Cells. The Knockout Clone and Pool products enable single-click online ordering of any human cell line with a guaranteed CRISPR knockout. This guarantee combined with simplified access to CRISPR modified cells eliminates the hurdle of learning new methods and optimizing protocols, allowing scientists to focus on quality results. Advanced Cells allow researchers to leverage Synthego's CRISPR expertise to design and execute complex cell modification projects.

CRISPR gives scientists the power of genome editing to tackle the biggest challenges presented in research, drug development and agriculture. Gaining the potential to make the edit you want is unprecedented, but the massive learning curve coupled with unpredictable results highlights the need to make CRISPR accessible to all.

"Gene editing technologies like CRISPR have dramatically improved how researchers make genomic modifications. As with many new biological tools, not everyone has the access, time and ability to learn and use CRISPR efficiently to get the results they want. Due to these barriers, there is significant demand for products that make CRISPR accessible to the masses so researchers can focus on experimental outcomes rather than method development," said George Church, professor at Harvard & MIT. "Synthego is poised to meet that demand through the technology they have developed to automate CRISPR gene editing technology for engineering cells."

Furthermore, unpredictable results with utilizing CRISPR "do-it-yourself" methods like in vitro transcription and plasmid are slow and complicated. Leading scientists to look for products that have all the advantages of CRISPR without these downsides.

"Scientists want to use the best standard techniques in genome engineering, but it takes months to years to get cell line processes optimized in their lab," said Paul Dabrowski, CEO

of Synthego. "With our experience running tens of thousands of genomic modifications supported by our platform built on deep bioinformatics modeling and automation in a smart factory, we are productizing Engineered Cells. Every scientist now has easy access to the full power of CRISPR, without any learning curve. This launch marks a milestone for the genome engineering industry that will enable a new generation of researchers to focus on understanding biology and making cures, rather than learning and optimizing gene editing methods."

More about Synthego's Engineered Cells Portfolio

Synthego's Engineered Cells Portfolio includes:

- Knockout Cell Pools provide researchers the ability to purchase engineered cell populations with a first-ever guarantee of 50 percent or greater knockout frequency with a single click. These engineered cells will be delivered in as few as 4 weeks. The high knockout frequency allows researchers to use the pools directly in many assays or efficiently generate clonal populations.
- Knockout Cell Clones give researchers the most complete access to CRISPR, no additional steps are required. These engineered cell clones are 100 percent sequence verified to contain the gene of interest knocked out and are delivered in as few as 8 weeks.
- Advanced Cells opens up a new world for researchers working on more complex gene editing projects. Researchers can leverage Synthego's experienced team to design, execute and analyze genome editing projects that go beyond single-gene knockouts, including knock-ins (protein modifications, protein tagging, transgene insertions) and editing complex primary cells and stem cells.

"For important projects where it's critical we get the highest quality editing as quickly as possible, it makes the most sense to work with Synthego to have them engineer the cells for us," said Leif Oxburgh, Senior Scientist, Maine Medical Center Research Institute.

To find out more about Synthego Engineered Cells visit

About

Synthego:

Synthego is the genome engineering innovation company. The company's automated, full stack genome engineering platform enables broader access to CRISPR to accelerate basic scientific discovery, uncover cures for diseases and develop novel synthetic biology applications. Headquartered in Silicon Valley, Synthego is used by scientists from the largest global biotechnology companies and global biology universities to unlock the potential of gene editing.

Contact:

Bateman Group for Synthego PR

The Supercomputer That Could Map the Human Brain

By Samia Bouzid on Wed, 06 Jun 2018

Bobby Kasthuri has a problem.

In an effort to understand, on the finest level, what makes us human, he's set out to create a complete map of the human brain: to chart where every neuron connects to every other neuron. The problem is, the brain has more connections than the Milky Way has stars. Just one millionth of the organ contains more information than all the written works in the Library of Congress. A map of the brain would represent the single largest dataset ever collected about anything in the history of the world.

A supercomputer, called Mira, at Argonne National Laboratory

Making that map seems like a task that could consume not just one lifetime, but dozens. Yet in just three years, it might just be possible.

Kasthuri, a neuroscientist at Argonne National Laboratory, is one of many scientists whose research will use a new supercomputer the lab is building, which is scheduled to be deployed by 2021. The computer, called Aurora 21, will run one quintillion operations in parallel—a billion billion calculations—putting it on par with the processing power of the human brain. For the U.S., which has lagged behind China in an intensifying supercomputing race since



2013, this milestone—exascale computing power—is both a national status symbol and a scientific game-changer.

The demands for a simulation of the brain are immense, and just building a computer like Aurora 21 is a massive undertaking. The finished computer is expected to cost hundreds of millions of dollars. It will occupy around a quarter-acre, have thousands of miles of wiring, and, if supercomputer trends continue, draw as much electricity as a medium-sized city.

Aurora 21 is designed for more than just simulating our brains. It will be able to perform computationally demanding simulations for tasks as diverse as predicting the weather, tracing the evolution of the cosmos, and understanding how new medicines will interact with the human body.

“The metric of success is what kind of science you enable.”

Every computing milestone brings new possibilities for research, says Rick Stevens, Argonne’s associate laboratory director for computing, environment, and life sciences. But this one holds particular promise for neuroscience. In providing the capacity to simulate the brain, the supercomputer could illuminate the largely mysterious processes that underpin human learning, behavior, and even psychiatric disorders.

The promise of breakthroughs like these drive this arms race, says Michela Taufer, professor of high-performance computing at the University of Tennessee, Knoxville. The victor won’t necessarily have the biggest computer or the most medals, she says. “The metric of success is what kind of science you enable.”

#### Mapping the Brain

Early in his career, Kasthuri was struck by the fact that a fruit fly hatches from its egg fully competent, already knowing how to fly, while a human baby is born so utterly helpless that it’ll die of starvation without someone to feed it. He knew that this helplessness, the years we spend developing into functional adults, had to be key to what makes us human.

“We trade off being competent for being able to learn almost anything,” Kasthuri says. We’re born with a blank slate of some 100 billion neurons that get arranged and rearranged over time to create the hardware we run on.

But no one really understands how, exactly, that hardware is wired. So it’s at the level of these neurons that Kasthuri has set out to explore the brain.

With the help of Aurora 21, he’ll be able to piece together millions of two-dimensional images, reconstructing the brain in three dimensions—essentially creating a map, known as a connectome. In many ways, it’s like a city map. “That map of the streets in the city is going to tell you something about what that dynamic city is like,” Kasthuri says, like which parts sustain the most traffic and which parts are directly connected to others.

An exascale computer would be the first machine capable of crunching through such a massive amount of data at an efficient pace—in theory, letting scientists like Kasthuri map multiple brains. “There’s no way we want to do just one brain,” Kasthuri says. The most interesting findings, he expects, will come from comparisons. How does the connectome vary between two adults with different skills? Between an adult and a baby?

Kasthuri even hopes to compare a human brain with that of an octopus. Our last common ancestor was probably some worm-like creature that lived 600 million years ago, meaning that the octopus, which can learn and solve problems much like humans, evolved independently. But Kasthuri wonders what structural principles our brains share and what those principles reveal about how we think and learn. “Is there only one plan for a brain that can problem-solve?” Kasthuri wonders. “Or is there more than one way to skin that cat?”

The Aurora 21 supercomputer will perform computationally demanding simulations for tasks as diverse as predicting the weather, tracing the evolution of the cosmos, and understanding how new medicines will interact with the human body.

That’s not something an unaided human could discern. It would be like looking at New York City’s roads, subway lines, air traffic, and shipping lanes and trying to understand where everyone is going. Fortunately, it’s just the job for a high-performance computer. Stevens, who has been working on plans for Aurora 21 since 2007, jokes that it helps that supercomputers don’t get bored poring over millions of images. “We need this kind of idiot-savant brain to understand the real brain,” he says.

#### Beyond the Structural Map

The structural map is just one part of the story, though. With just a street map, Kasthuri says, you never really know where traffic might build up or why. Likewise, the structure of the brain is just a starting point.

Kasthuri hopes to combine a structural map with collaborators' maps of the brain's electrical activity, or "traffic," to see how the two together influence a person's learning and behavior. Many disorders, such as autism and schizophrenia, are likely rooted in anomalies in the structure of neurons.

If successful, the technology could make waves in the medical field. Susie Huang, a radiologist at Massachusetts General Hospital and researcher with the Human Connectome Project, says that many disorders, such as autism and schizophrenia, are likely rooted in anomalies in the structure of neurons.

"A lot of how we diagnose disease is looking under a microscope and saying, 'OK, these cells are altered, so therefore you have this kind of disease,'" she says. But MRIs and other current brain-imaging methods are too coarse and can't easily suss out such anomalies. They can't tie together cause and effect.

A fine-grained map of the brain could change that, she says, and help doctors diagnose psychiatric disorders or possibly even predict them.

#### A Changing Field

For other neuroscientists, like Columbia University's Rafael Yuste, the most exciting part is not the map itself but how a national lab for neuroscience could transform the field. "Neuroscience has operated always a little bit like a ma-and-pa store," he says, with small labs working within the limits of their budgets and the tools they can develop. But more recently, it's begun to outgrow that model.

Kasthuri says that neuroscience has quietly evolved into a big-data field—"and we didn't realize it as a community till five or ten years ago."

Other fields have had to cope with similar growing pains. It's a phase that the field of physics outgrew decades ago as researchers around the world started getting their data from large observatories and particle accelerators. Now, Yuste and Kasthuri believe, neuroscience needs to scale up, too.

Aurora 21 will help catalyze that transformation. It's happened in other fields like physics, where massive, expensive tools push scientists to work together more by sharing time on the machines to gain access to their potential for discovery. In the process, those collaborations advance the field in a way that a lone machine or hundreds of independent scientists never could. Yuste hopes that this is the beginning of more collaborative and ambitious neuroscience.

#### The human connectome

Yuste led the team that first proposed a detailed map of the brain's activity in the summer of 2011 at a meeting discussing the future of the field. He argued that the holy grail of neuroscience was to break the neural code—that is, to read the activity of every neuron in the brain and map that activity to a behavior. It was a goal separate from Kasthuri's connectome but similar in scope. "Many people were very critical," Yuste recalls. "They said that you couldn't do it—it was impossible."

Then, he says, George Church, one of the pioneers of the Human Genome Project, stood up from the seat next to him. Church said he'd heard these criticisms before. People had said similar things about the Human Genome Project, and they'd been wrong. Yuste says that's when the conversation shifted.

Church is more modest about his role. "I'm not one to twist arms," Church says. "There are a lot of things that I've run up the flagpole that, if nobody salutes, I just slink away with my tail between my legs." But he says the moment was right for this one. The technology, the excitement, the ambition—they were all there.

Yuste and Church supported what ended up being the multi-billion-dollar BRAIN Initiative, an Obama-era grand challenge which funds research that attempts to understand how the brain works. Both Yuste's and Kasthuri's work on mapping the brain are just two of the "impossible" projects that the initiative has set in motion.

“It’s not exactly analogous, but I often think of the moonshot,” Kasthuri says. He thinks about how the average age of a NASA scientist was only 28 when the first crew landed on the moon in 1969 and about how the challenge fascinated a generation of scientists.

Kasthuri can’t be sure how his project will play out. In some respect, it’ll probably fail, he says with a laugh. “It seems enormous and monumental. A lot of those things don’t work,” he adds. “That’s just the nature of trying to do something incredibly hard.” But he’s inspired by having a challenge that captures his imagination.

For Taufer, the high-performance computing scientist, supercomputers like Aurora 21 swing open the door to possibilities that don’t exist in real life—the ability to test medicine, infrastructure, even weaponry free of the cost, safety, and ethical concerns that constrain real-life experiments.

But as grandiose as the possibilities are, Taufer emphasizes that the applications will work their way into our everyday lives, from predicting the weather to assessing the safety of our aging bridges and fighting common diseases like Alzheimer’s.

Despite the stiff competition between the U.S. and China, ultimately the supercomputer age is not about any one country or any one project, Taufer says, but about the diversity of science being made possible. “I look at this machine and I see a key to a solution.”

22.11.2017 George Church:

### **Klinische Anwendungen für Human Germline Repair**

Die Forscher Ma, Mitalipov und Kollegen berichteten, daß bei Verwendung von CRISPR/Cas9 für Germline Editing bei Embryos die Erfolgsrate auf 72% gesteigert werden konnte mit folgenden Kennzeichen:

- providing that nuclease in protein form rather than DNA form (intended to reduce off-target damage);
- including it as part of intracytoplasmic sperm injection before the sperm chromosomes duplicate (to reduce the likelihood of mosaic mixtures within embryos).

The synthetic DNA intended to correct the sperm’s mutation was marked with two nucleotide changes but was not found in the final embryos, a finding explained by the authors as the result of repair of the Cas9-cut genome using maternal DNA rather than the synthetic DNA. Nevertheless, one hopes that the researchers checked the haplotypes of the embryo blastomeres to determine whether the maternal copy was indeed copied, rather than the paternal copy’s simply being lost.

What might be future steps toward repairing the human germline? In the face of parental or societal concern about embryonic life, it would be best if the fraction of unaffected embryos could be closer to 100%. We can see how to get very close to fully normal embryos through clonal analysis of treated stem cells rather than direct action on embryos – selectively using stem-cell clones found to have no off-target errors, no on-target errors, no errors unrelated to editing (i.e., spontaneous point mutations or chromosome aneuploidy), and no epigenetic errors.

Second, the allele-specific editing of Ma, Mitalipov, and colleagues depended on the existence of a big difference between the two alleles – a 4-base-pair deletion. A different strategy might be needed to fix more typical genetic problems involving a single-nucleotide variant (SNV). A major difficulty is that after an SNV is repaired, CRISPR tends to keep cutting the genome until a larger mutation stops it. Alternatives include adeno-associated virus–vectored donor DNA and PerfectMatch TAL editing (deployable at every possible position in the genome, in contrast to Cas9, which is limited to about 9% of the sites in the genome). Another strategy is to introduce adjacent “silent” mutations in the donor DNA to prevent postrepair recleavages. Finally, potential non-nuclease solutions, though more cumbersome to program, avoid the problem of random on-target errors posed by nucleases.

A third improvement would be to reduce risk to embryos by intervening earlier, before sperm are formed. Though it’s tempting to dismiss such technology as being limited to a small market or being far off technically, it would be more helpful to prepare thoughtfully for its potential early arrival and broad application, given the pace of development of next-generation sequencing for noninvasive prenatal testing and prenatal genetic screening in conjunction with in vitro fertilization. Of 130 million babies born each year worldwide, roughly

7 million have serious inherited genetic disorders. Even though some of these cases could be averted through noninvasive prenatal testing or prenatal genetic screening, both procedures result in the discarding of embryos, which many people find unacceptable. In 2004, a Vatican commission stated that “Germ line genetic engineering with a therapeutic goal in man would in itself be acceptable . . . in the stem cells that produce a man’s sperm, whereby he can beget healthy offspring with his own seed by means of the conjugal act.” Studying the acceptability of such an alternative to discarding of embryos in various cultures seems worthwhile.

A June 2015 report from the Congressional Subcommittee on Research and Technology claimed that “an April editorial in *Science Magazine* called for a prudent path forward for genomic engineering. It recommended a moratorium on further research.” The cited article,<sup>5</sup> however, did not include the word “moratorium” (or “ban” or “pause”). Moreover, a recent report by the National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM) concluded that “germline genome-editing research trials might be permitted, but only following much more research aimed at meeting existing risk/benefit standards for authorizing clinical trials and even then, only for compelling reasons and under strict oversight.” The report goes on to list 10 criteria, including “converting such genes to versions that are prevalent in the population and are known to be associated with ordinary health” and “long-term, multigenerational follow-up.”

This NASEM recommendation is not fundamentally different from the Food and Drug Administration (FDA) approval process for other new therapies. But the Section 749 rider on the Consolidated Appropriations Act of 2016 undermines the FDA mandate to save lives, in asserting that “none of the funds made available by this Act may be used to notify a sponsor or otherwise acknowledge receipt of a submission for an exemption for investigational use of a drug or biological product . . . in research in which a human embryo is intentionally created or modified to include a heritable genetic modification.” This prohibition ignores the current medical practice of modifying human genes in would-be parents during cancer chemotherapy. Are such random germline mutations really more acceptable than careful restoration of a verified normal state?

As others have argued, Congress’s interfering with the normal FDA investigational new drug application process can put the United States at a competitive disadvantage in what may be the highest-impact technology of the century. But a deeper question is, do we want to lose the moral high ground on what would be a way of reducing abortions and losses of embryos? Do we want legal inertia based on lack of awareness of moral options to force Americans to go abroad to have healthy babies by means of sperm editing? Britain’s population has been actively engaged in these topics, and some of the leadership of China have high levels of technical knowledge.

Finally, some critics fret about the slippery slope of human enhancement and the impossibility of obtaining consent from future generations. Doing nothing merely for fear of unknown risks is itself risky — greatly restricting the advance of medicine. It may seem tempting to draw a line for permissible gene editing at some qualitative or quantum step such as “germline versus soma” or “enhancement versus basic health,” but the reality is that we often regulate practices on the basis of ethical costs and benefits at specified points along a continuum — for example, speed limits, blood alcohol levels, and age limits. We already embrace many enhancements inherited over multiple generations — generally without consulting future grandchildren — for example, education, homes, and extinction of pathogens through the use of vaccinations. The issue for many critics lies not in enhancement relative to our ancestors, but rather relative to one another. We should study cases in which technologies are equitably distributed to all 7.5 billion of us, such as the extinction of smallpox and polio through global enhancement of immunity.

As we list compelling reasons to repair human DNA (both soma and germline), we include infirmity of our embryos, infertility in adults, and cognitive decline in our oldest citizens. When people aim to restore health, they might justifiably aim slightly higher than average. I believe we should be regulating therapies on the basis of measured outcomes, rather than a priori guesses, just as we should evaluate employees on the basis of their actual performance, rather than poor predictors such as appearance. As we reduce the cost and improve the

quality of DNA editing, it is critical to enable diverse conversations and broad education on this topic. It will be important for us to guard against commercial manipulation of perceived medical needs, but not at the cost of preventing the development and use of a whole category of promising preventive medicine.

## 1.5 Kleine Einführung in Biochemie und Molekularbiologie

Manfred Eigen „Stufen zum Leben“, Piper Verlag 1987

Albert L. Lehninger „Biochemie“, Weinheim, New York, Verlag Chemie, 1977, 1998

Albert L. Lehninger, David L. Nelson und Michael M. Cox: Prinzipien der Biochemie. 2. Auflage. Studienausgabe. Spektrum, Akad. Verlag, Heidelberg/ Berlin/ Oxford 1998, ISBN 3-8274-0325-1

Albert L. Lehninger, David Nelson, Michael Cox: Lehninger Biochemie : mit 131 Tabellen. 4., vollst. überarb. und erw. Auflage. Springer, Berlin/ Heidelberg 2009, ISBN 978-3-540-68637-8.

DNS oder DNA	Desoxyribonukleinsäure
RNS oder RNA	Ribonukleinsäure
Eukaryonten oder Eukaryoten	Sauerstoff atmende Zellen

Albert Lester Lehninger (1917-1986) studierte an der Wesleyan University in Middleton Biochemie (BA 1939) sowie an der University of Wisconsin in Madison bei Edgar John Witzemann. MS 1940, Ph.D. 1942. 1945 wurde er Ass. Prof., 1949 Assoc. Prof. für Biochemie an der University of Chicago.

Von 1952 bis 1978 war er Professor für Physiologische Chemie an der Johns Hopkins University in Baltimore (Maryland). Er hatte Lehr- und Forschungsaufenthalte 1951 bis 1952 in Frankfurt am Main und Cambridge sowie 1964 in Rom, Padua und Göttingen.

Er entdeckte zwischen 1948 und 1950 zusammen mit Eugene Patrick Kennedy, dass sich bei Eukaryoten (oder Eukaryonten) in den Mitochondrien der Citrat-Zyklus, die Fettsäuren-Oxidation sowie die oxidative Phosphorylierung vollzieht. Damit klärten die beiden wesentliche Etappen der Energiegewinnung in lebenden Organismen.

1948 wurde Lehninger mit dem Pfizer Award in Enzyme Chemistry ausgezeichnet, 1986 mit dem Passano Award. Lehninger war Hauptautor mehrerer Lehrbücher der Biochemie, die in verschiedenen Ausgaben zahlreiche Auflagen erlebten. 1959 wurde er in die American Academy of Arts and Sciences gewählt, im Jahr 1973 zum Mitglied der Leopoldina.

Es ist immer nützlich, zuerst einige allgemeinere Probleme zu behandeln und die Sicht also von Anfang an auszuweiten. Das Phänomen der biochemischen, lebenden Fabriken, das sich besonders in den leistungsfähigen sauerstoffatmenden Eukaryoten manifestiert, die dem Volumen nach bis zu 10000-mal größer werden als Prokaryoten wie Bakterien, zeigt Dringlichkeit und globale Bedeutung des folgenden, auch astrophysikalischen Problems:

- Gegeben sei eine beliebig ausgedehnte, massereiche, energiereiche, zusammengesetzte ... Gas- und Staubwolke in beliebiger Entfernung zu beliebigen anderen astrophysikalischen Objekten.

- Gesucht ist dann nach allen möglichen Entwicklungen, Wertschöpfungen und Realitäten, die sich aus dieser Gas- und Staubwolke bei Sicht auf beliebig große Zeiträume entwickeln können, und nach allen Wirkungen, die sie bei Sicht auf beliebig große Zeiträume ausüben kann - innerhalb unseres Universums und darüber hinaus.

Dieser Kalkül soll alle möglichen chemischen Zusammensetzungen der Gas- und Staubwolke als auch alle ihre Verteilungsformen, Größen, Massen, Energieinhalte, physikalischen Wertschöpfungen, Neuentwicklungen und realisierten Systeme, auch alle psychischen Wertschöpfungen und Systeme und noch höhere Phänomene - von denen wir heute noch gar keine Ahnung haben - umfassen.

Kann ein solcher Kalkül die Entwicklung von Eukaryoten vorhersagen ?

Organische Einzeller wie Amöben sind Organismen der Stufe 0 und im Prinzip lebendige biochemische Fabriken. Nicht nur dem Phänomen so leistungsfähiger biochemischer, lebendiger Fabriken ist gründlich Beachtung zu schenken, sondern auch den Verbänden aus diesen lebenden Fabriken, den Organismen in Form von einfachen Metazoen, Tieren, Pflanzen, Menschen ... (das sind Organismen der Stufe 1) auf unserem Planeten.

Die Entwicklung der höheren psychischen Funktionen wie Genialität, Intelligenz, Vernunft, Hoffnung, Trauer, Lebenslust, Forscherdrang, Schaffensdrang usw. ist besonders in der Richtung zu untersuchen, welche Höherentwicklungen im Verlauf der weiteren biologischen Evolution auf dem psychischen, geistigen oder sonstigen Gebieten zu erwarten sind.

Könnte man z.B. bei gründlicher Kenntnis der Eukaryoten darauf kommen, daß Verbände aus ihnen zu vernünftigem Handeln, zum Bau von Großraketen, Robotern, Weltraumstationen, automatischen Fabriken usw. fähig sein würden ?

Kann überhaupt die mögliche biologische Realität einer fernen Zukunft auch nur im Ansatz aus der Kenntnis seiner Bauelemente – also hier der eukaryotischen Zellen – berechnet werden ?

Die Natur wählte auf der Erde den Weg zur Schöpfung höherer Wertschöpfungen über Biomoleküle wie Nukleinsäuren, Proteine, Lipide und Saccharide. Es wird in den vielen Universen sicher viele Wege zur Realisierung von Leben geben, von biologischem, technischem und kristallinem Leben, von natürlichem und synthetischem Leben.

In manchen Universen mag technisches Leben möglich sein auf der Basis von elektronischen Schaltungen und Silikonverbindungen nach dem Schema der binären Logik (Boole'schen Algebra oder Schaltalgebra). Ob das in unserem Universum möglich ist, weiß man heute noch nicht.

Zahlreiche Pionierleistungen auf dem Gebiet der Mathematik sind dadurch entstanden, daß sich Mathematiker die Natur zum Vorbild nahmen und ihre Strukturen mathematisch erforschten. Es ist darum vielversprechend, sich anzuschauen, wie die Natur nach dem Verfahren der molekularen Logik (siehe das Lehrbuch von A. Lehninger „Biochemie“) biologisches Leben schafft.

### **Molekulare Logik des lebendigen Zustands von Albert L. Lehninger**

Albert L. Lehninger "Biochemie", Seite 3 bis 15, Walter de Gruyter 1987, 1994, 1998

DNS Desoxyribonucleinsäure (engl.: DNA)

RNS Ribonucleinsäure (engl.: RNA)

Albert L. Lehninger formuliert die Postulate für die molekulare Logik in lebenden Organismen in dem Bemühen, das Leben aus möglichst einfachen Gesetzmäßigkeiten her zu verstehen ("aufzubauen").

Vorspann zur molekularen Logik:

- Lebende Organismen bestehen aus "leblosen" Molekülen.
- Diese Moleküle folgen für sich alleine physikalischen und chemischen Naturgesetzen, wie das auch bei jeder unbelebten Materie der Fall ist.
- Ansammlungen von solchen "leblosen" Molekülen zeigen aber bei geeigneter Struktur Eigenschaften, die in Richtung Belebtheit weisen.

Aussagen der molekularen Logik über lebende (!) Organismen, die hier als Organismen 1. Stufe bezeichnet werden:

1. Lebende Systeme sind sehr kompliziert:

- Lebende materielle Systeme sind äußerst kompliziert und hoch organisiert.
- Organismen weisen zahlreiche komplizierte innere Strukturen auf, die aus vielen Arten komplexer Moleküle aufgebaut sind.
- Organismen kommen in einer ungeheuren Artenvielfalt vor.

2. Zweckbestimmung der Untersysteme in Organismen

- Jeder Bestandteil eines Organismus scheint einem bestimmten Zweck zu dienen oder eine bestimmte Funktion auszuüben. Das gilt für Organe in Metazoen wie Herz und Lunge oder für Organellen und Zellkomponenten in Einzellern.
- Selbst spezielle chemische Verbindungen innerhalb der Zelle wie bestimmte Arten von Proteinen oder Lipiden haben ganz spezifische Funktionen.
- Es ist sinnvoll und nützlich, zu fragen, welche bestimmten Aufgaben und Funktionen ein bestimmter Teil in einem Organismus, ein bestimmtes Molekül oder eine bestimmte chemische Reaktion hat bzw. ausübt.

3. Energieaufnahme und Stoffwechsel:

- Organismen haben die Fähigkeit, ihrer Umwelt Energie in Form von organischen Nährstoffen oder Sonnenenergie zu entziehen, diese umzuwandeln und zu verbrauchen.
- Mit dieser von außen her aufgenommenen Energie bauen Organismen ihre eigenen komplizierten und energiereichen Strukturen auf.

4. Reproduktion, Fortpflanzung:

- Organismen können sich sehr präzise selbst kopieren oder reproduzieren.  
Dabei benötigen sie keine externen Anlagen oder "Maschinen", sondern haben alle technisch-biologischen Vorrichtungen dafür innerhalb ihres Körpers.

- Diese Reproduktionsfähigkeit bleibt über viele "Generationen" erhalten.

Was ist Leben ? Sind lebende Organismen aus Makromolekülen zusammengesetzt, die ihrerseits schon belebt sind, z.B. wie Desoxyribonukleinsäure (DNS oder DNA) und Ribonukleinsäure (RNS oder RNA) ?

Die Biomoleküle, die einen lebenden Organismus bilden, gehorchen allen physikalischen und chemischen Gesetzen, auch die DNA (auch in Deutschland hat sich die Bezeichnung DNA für die DNS eingebürgert).

Lehninger betont, daß aber darüber hinaus diese lebenden Organismen Gesetzen zu folgen scheinen, die er mit der molekularen Logik im lebenden Zustand beschreibt.

Im folgenden Text wird diese Axiomatik aufgeführt:

1. Alle lebenden Organismen enthalten organische Makromoleküle, die nach einem einheitlichen Plan gebildet werden.

- Die Struktur biologischer Makromoleküle ist von erstaunlicher Einfachheit.
- Alle lebenden Organismen verwenden dieselbe Art von Bausteinmolekülen und scheinen demnach einen gemeinsamen Ursprung zu haben.
- Die Identität jeder Spezies oder jedes Organismus wird durch seinen charakteristischen Bestand an Nucleinsäuren und Proteinen gewährleistet.
- Alle Biomoleküle haben spezifische Funktionen in Zellen.

2. Lebende Organismen tauschen Energie und Materie aus, wobei gilt:

- Enzyme, die Katalysatoren der lebenden Zelle, beschleunigen strukturierte Sequenzen chemischer Reaktionen.
- Zellen benutzen chemische Energie.
- Der Zellstoffwechsel wird ständig reguliert.

Hier gelten die Axiome:

- Lebende Organismen erzeugen und erhalten ihre komplexen, geordneten und sinnvollen Strukturen auf Kosten freier Energie aus ihrer Umgebung, an welche sie eine weniger nützliche Form von Energie zurückführen.

- Lebende Zellen sind sich selbst regulierende "chemische Maschinen", die
- bei konstanter Temperatur und
- nach dem Prinzip der größten Wirtschaftlichkeit arbeiten.
- Die Energieversorgung aller Organismen erfolgt direkt oder indirekt durch Sonnenenergie.

- Die Pflanzen- und Tierwelt - also alle lebenden Organismen - hängen durch Energie- und Stoffaustausch über ihre Umgebung voneinander ab.

3. Lebende Organismen reproduzieren sich mit großer Genauigkeit.

- Die genetische Information ist in submolekularen Einheiten verschlüsselt; diese Einheiten sind die 4 Arten von Nucleotiden, aus denen die DNA zusammengesetzt ist.
- Die genetische Information in der DNA ist von großer Beständigkeit und festgelegt in Form einer linearen (also eindimensionalen) Sequenz der Nucleotidbausteine der DNA, wobei die Beständigkeit der genetischen Information auf die strukturelle Komplementarität im Aufbau der DNA bewirkt wird (Doppelhelix).

### **DNA und Leben**

Die DNA ist ein Riesenmolekül von linearer Struktur mit periodischen Nahezuwiederholungen - das ist ihre Einfachheit.

Ihr Bauplan selber und ihre Funktion im lebenden Organismus ist von ungeheurer Komplexität und Spezifität, was auch heute noch nicht verstanden ist – darum das Projekt HGP-write zur Förderung der Synthetischen Biologie.

Die DNA ist ein gutes Beispiel dafür, was eine Eigenschaft des Lebens ist: Die ungeheure Komplexität, Vielfalt und Leistungsfähigkeit wird erreicht durch Steuerung gemäß eines linearen Informationsträgers, der mit einem Turing-Band gewisse Ähnlichkeiten hat.

Wir bezeichnen Bakterien als "Keime", einfachste Lebewesen, Prokaryoten ..., aber diese weisen schon eine hochkomplexe Struktur auf.

Das Darmbakterium Escherichia coli (E.coli.) wird wegen seiner fortgeschrittenen Entschlüsselung und Anwendung in der Molekularbiologie gerne als Vergleichszelle



angeführt. Eine einzige Zelle von E.coli weist 5000 verschiedene organische Verbindungen (Biomoleküle) auf, darunter bis zu 3000 verschiedene Arten von Proteinen und bis zu 1000 verschiedene Nukleinsäuren. Proteine und Nukleinsäuren werden als informative Makromoleküle bezeichnet.

In vielen Species werden für die Steuerung derselben Funktionen im lebenden Organismus ganz verschiedene Proteine verwendet.

Wie weit kann man hier von der Natur lernen, um ganz neue Formen von biologischem, technischem, kristallinem ... Leben zu schaffen ?

Wegen der ganz überragenden Rolle von Biochemie, Molekularbiologie, Genetik, Gentechnik, Genveredelung usw. sind die Verfahren der Natur zur Schaffung von Leben und damit verbundenen höheren Wertschöpfungen gründlich zu untersuchen. Das Studium der Biochemie erweist sich als überaus wichtig dafür, zu lernen, wie die Natur Realität, Leben und Intelligenz „macht“, ebenso wie das Studium der Astrophysik (Entwicklung von Galaxien, Sternen und Sonnensystemen) sowie der Elementarteilchenphysik und Kosmologie lehrt, wie die Natur Realität, Metrik und Physik macht.

Der hier angegebene Ausflug in Biochemie und Molekularbiologie ist notwendig, weil diese Wissenschaften essentiell wichtig sind für das Verständnis biologischer Organismen. Der Leser soll Appetit bekommen auf viel mehr Daten und Verständnis, zu finden im Internet, bei Büchern von Manfred Eigen, Albert L. Lehninger ...

Der britische Bioinformatiker Aubrey de Grey behauptete 1999 in seiner Schrift "The Mitochondrial Free Radical Theory of Aging", daß Altern und Tod schon mit heutigen technischen Mitteln aufgehalten werden könnten und in 25 Jahren könnte man die biologische Unsterblichkeit erreichen.

Unsterblichkeit gibt es bereits bei prokaryotischen Einzellern seit Jahrmilliarden.

Eukaryotische Einzeller und Kolonien von Bakterien können sich unter idealen Bedingungen durch Zellteilung beliebig vermehren, die Mitose klappt 100%-ig und darum kennen sie keinen Altersverfall.

Aber es gibt auch Kolonien aus eukaryotischen Zellen – also manche Metazoen –, die relativ unsterblich sind, darunter sind Arten von Süßwasserpolyphen, Quallen, Seegurken und Pilzen. Im Normalfall gibt es aber Altern und Tod bei den Metazoen.

Z.Z. studiert man eine bestimmte Species von „unsterblichen“ Hefepilzen, um mehr über den Alterungsprozess von Zellen zu lernen.

Menschliche Keim-, Stamm- oder auch Krebszellen altern nicht.

Viele Transhumanisten wollen das Genom der Menschen verbessern, die Lebensdauer des Menschen verlängern und insbesondere eine neue, unsterbliche menschliche Spezies erschaffen.

### **Telomere, Telomerase und Zellalterung**

Telomere sind „Kappen“ am Ende der Chromosomen, die jedes Mal, wenn sich eine Zelle teilt, verkürzt werden. Die Länge der Telomere ist eng mit dem individuellen biologischen Alter verbunden. In unserem Körper gibt es Billionen von Zellen und zu jeder Zeit teilen sie sich um uns gesund und munter zu halten. Der Prozess wird gesteuert durch Gene, die in 23 Paaren von Chromosomen im Zellkern einer jeden Zelle enthalten sind.

Chromosomen sind lange DNA-Sequenzen, die unser genetisches Material enthalten. Jedes Paar Chromosomen enthält die genetischen Informationen von Vater und Mutter.

Von besonderem Interesse für die Wissenschaft sind die Enden jedes Chromosoms, genannt Telomere. Die Länge der Telomere ist bei verschiedenen Arten unterschiedlich. Bei Menschen beträgt die Länge etwa 10000 Basen, nach mehreren Zellteilungen (etwa 50–100) kann sie auf eine Länge um 5000 Basen schrumpfen. Danach teilt sich die Zelle nicht mehr. Es gehen Sequenzinformationen an den DNA-Enden verloren und die Chromosomenlänge nimmt mit jeder Zellteilung und der damit verbundenen DNA-Replikation ab.

Bei jeder Zellteilung kann ein Stück (ca. 100 Nukleotide) der Telomere verloren gehen.

Die Verkürzung der Telomere z.B. findet sich z.B. oft auch bei einfachsten Organismen.

Telomere haben anscheinend keine genetische Funktion und sind einfach DNA-Abschnitte (Wiederholungen von Basenpaaren), um den Rest des Chromosoms zu schützen. Diese

kleinen DNA-Stückchen sind entscheidend für eine gesunde Zellfunktion und werden verglichen mit der Kappe am Schnürsenkel-Ende, weil sie das „Ausfransen“ des Chromosoms verhindern.

Die Telomere werden bei jeder Zellteilung immer kürzer. Werden sie zu kurz, erreicht die Zelle das Seneszenz-Stadium und kann sich nicht mehr teilen. Dieses Ergebnis wird mit den verschiedenen Erscheinungen und Bedingungen des Alterns in Verbindung gebracht.

Die Aufrechterhaltung der Telomeren-Länge beugt altersbedingten Schwächen vor.

Man fand heraus, dass die Zellen sich nur in begrenzter Anzahl teilen. Dies wird das Hayflick-Limit genannt. Zellen, die dieses Limit erreichen, sind zu alt zur Teilung geworden.

1984 entdeckten die Wissenschaftler Carol Greider und Elizabeth Blackburn ein menschliches Enzym mit dem Namen Telomerase, welches die Telomere aufrechterhält und tatsächlich deren kurze Enden wieder zu originaler Länge wiederherzustellen vermag.

Die Telomerase ist ein Enzym des Zellkerns, welches aus einem Protein- (TERT) und einem langen RNA-Anteil (TR) besteht. Dieses Enzym stellt die Endstücke der Chromosomen, die sogenannten Telomere, wieder her.

Das Enzym ist eine reverse Transkriptase, welche den RNA-Anteil als Matrize verwendet. Die Telomerase verhindert in bestimmten Zellen durch die Wiederherstellung der Telomere, dass die Chromosomen mit jeder Zellteilung kürzer werden und umgeht so das Altern der Zelle, allerdings nur in Bezug auf die Telomerenverkürzung.

Bei den meisten normalen Zellen ist die Aktivität der Telomerase nicht nachweisbar. Aktiv ist die Telomerase nur bei einzelligen Organismen sowie in sich kontinuierlich teilenden Zellen, wie Knochenmarkszellen, Zellen der Keimbahn (siehe auch Keimzelle), Embryonalzellen (= embryonale Stammzellen), Stammzellen sowie bei bestimmten Arten von Immunzellen bei mehrzelligen Organismen.

Die Telomerase ist außerdem aktiv in Krebszellen und verhilft ihnen dadurch dazu, sich unendlich oft zu teilen und im Körper zu wuchern. Nicht entartete Zellen können sich nur einer bestimmten Anzahl von Zellteilungen unterziehen (Hayflick-Grenze).

### **Dreckeffekte - der rationale Ansatz von Norbert Wiener mit seiner Kybernetik**

Es wird hier davon ausgegangen, daß

- die biologischen Organismen einschließlich des Menschen biomechanische Maschinen sind und
- die eukaryotischen Körperzellen und die Bakterien biochemische Fabriken.

Das war schon die Idee von Norbert Wiener in seinem Buch „Cybernetics“ von 1949.

Vielleicht ist es so:

- Der Urknall ist ein Dreckeffekt im einbettenden Multiversum, Hyperraum, Metauniversum ... gewesen ... und wiederholt sich laufend.
- Entwicklung und Wirkung von Sternen und Sonnensystemen sind ein Dreckeffekt nach dem Urknall.
- Das Leben ist ein reiner Dreckeffekt nach der Entstehung von Sonnensystemen auf den Oberflächen geeigneter Planeten.
- Bewußtsein ist ein reiner Dreckeffekt komplexer biologischer neuronaler Systeme.

Mit der Bezeichnung Dreckeffekt drückt man aus, daß das so Bezeichnete nach typisch menschlicher Betrachtungsweise keiner erkennbaren teleologischen Entwicklung folgt.

Wir Menschen sollten uns mit der alternativen Möglichkeit vertraut machen, daß alles Werden überhaupt keinen Sinn nach menschlichem Verständnis hat, und auch keinen Anfang und kein Ende. Wir sollten uns vor der Übertragung typisch menschlicher Vorstellungen auf die globale Realität hüten: Sie mag keinen Anfang, kein Ende und keinen Sinn haben (wie im Steady State-Modell von Fred Hoyle von 1948 zum Ausdruck kommt). Allerdings: Wir fragen auch nicht nach dem Sinn eines Schachspiels. Betrachten wir also ganz locker alles Werden, alles Reale, alles Geschehen ... als Teil eines großen Schachspiels, bei dem man sich das Vergnügen macht, die besten Schachzüge zu finden, und genau das ist der Sinn des Schachspiels.

## **Biochemie, Anthropische Kosmologie, Nukleinsäuren**

Um aus dem sterblichen Menschen unsterbliche Androiden zu machen, ist die Beherrschung einer entsprechend fortgeschrittenen Synthetischen Biologie notwendig – mehr nicht. Das Genom von Menschen soll sich angeblich nur in 1% des Genoms von dem des Schimpansen unterscheiden – vielleicht wird auch gelten, daß sich das Genom von Androiden nur um 1% von dem Genom des Menschen unterscheidet.

Biochemische Fabriken

ATP Adenosintri-phosphat

ADP Adenosindiphosphat

NBE Natürliche biologische (apersonale) Evolution

Schon vor der Entwicklung der Biochemie, die als eigene Forschungsdisziplin etwa ab 1970 vorlag, hatten Wissenschaftler versucht, das Rätsel der Entstehung des Lebens auf der Erde zu lösen. Die These der Panspermie, der Befruchtung der Erde mit fertigen Bakterien, die in Meteorite eingeschlossen durch den Weltraum auf die Erde gelangten und dort als Ausgangspunkt der Natürlichen Biologischen Evolution (NBE) dienten, von Francis Crick und Fred Hoyle etwa um 1980 vertreten, ist inzwischen salonfähig geworden. Man hofft, durch Funde von biologischen Organismen auf dem Mars dafür Hinweise zu bekommen. Tatsache ist, daß die einheitliche Translationstafel (s.u.) bei den Bakterien schon fast in der Anfangszeit vorgelegen hat, und das ist eigenartig.

Gibt es einen kosmischen Selbstzusammenbaukasten ? Die entscheidenden Strukturen befinden sich noch nicht einmal auf der Stufe der höheren Biomoleküle, supramolekularen Komplexe und Lebensformen, sondern auf der Stufe von Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff (Wasser !), Phosphor und anderer für das Leben wichtiger Elemente.

Wahrscheinlich liegen die Ursachen dafür sogar noch weit darunter im subatomaren Bereich. Es sieht so aus: Die Elemente sind so beschaffen, daß sie in geeigneten Umgebungen Lebensformen bilden müssen.

Solche Vorstellungen führten zur Entwicklung der Anthropischen Kosmologien. Zu ihren Vordenkern gehörte schon in den 1920er Jahren Lawrence Henderson.

Die Evolution der Biomoleküle realisierte im Zeitraum von 300 bis 600 n.E. nur das, was prinzipiell durch die Physik und Chemie der Atome und Moleküle möglich war, einschließlich der Erzeugung von Biomolekülen nach Matrizen wie in den Ribosomen.

Das Leben auf der Erde hat bis heute etwa 4 Milliarden Jahre hinter sich – und das gesamte Leben und Lebenspotential an Eukaryoten und Eukaryotenverbänden auf der Erdoberfläche kann in 1,5 Milliarden Jahren durch die zunehmende Strahlungskraft der Sonne vernichtet werden.

Das Studium von Biochemie und Molekularbiologie soll helfen, den Wert des Lebens zu verstehen und die Verpflichtung zu seiner Erhaltung anzuerkennen, besonders in zeitlich sehr langfristiger Sicht.

Es folgen einige Modelle zur Entstehung der ersten Zellen (Bakterien, Prokaryoten), wobei jedes voraussetzt, daß in geeigneten Tümpeln oder flachen Urmeeren durch Hitze, Blitze und UV-Licht vielerlei Biomoleküle auf abiotischem Wege entstanden sind, die dann die Anfangsobjekte in der biochemischen Evolution, in der Evolution der Biomoleküle, darstellten (siehe Experimente von Miller, Thesen von Urey).

Solche einfachen Biomoleküle - abiotisch entstanden - sind u.a. Blausäure, Aminosäuren, Purine, Pyrimidine, Formaldehyd, Zucker wie Glucose oder Fructose, Mono- oder Dikarbonsäuren, Alkohole wie Methanol sowie Cyanoacetylen:

- Oparin, 1927 (Protobionten): Entstehung erster Protozellen durch Koazervatbildung, ein üblicher Prozeß in wäßrigen Lösungen stark hydratisierter Polymere zur Bildung von Tröpfchen, die auch andere Biomoleküle wie Glucose oder Aminosäuren enthalten können. Bei ihnen kann Stoffwechsel (durch einfache katalytische Prozesse bewirkt) beobachtet werden, mit Wachstum der Protozelle und Teilung bei kritischer Größe. Das sind die Koazervattröpfchen oder Protobionten, wo sich um ein oder mehrere biologische Makromoleküle mit katalytischer Aktivität eine Membran bildet.

- Fox u.a. (Protenoide): Es entstehen spontan zellähnliche Strukturen bei Abkühlung heißer, hinreichend konzentrierter Lösungen bei geeignetem pH-Wert. Diese zellähnlichen

Strukturen enthalten Aminosäuren mit unpolaren Resten. Sie haben eine doppelschichtige Membran, aber ohne Lipide. Diese heißen Protenoide. Die runden Tröpfchen der Protenoide zeigen katalytische Aktivität, ferner Teilung und Sprossung. Die Aminosäurezusammensetzung der Protenoide ist nicht zufällig und trägt Information, als 1. Schritt der Evolution der genetischen Information. Es ist ein Informationsfluß von den Protenoiden auf später dazukommende Nucleinsäuren denkbar.

- Muller, 1929 n.Chr.: Der Anfang des Lebens geschah nur über Nucleinsäuren, ohne Proteine. Durch rein abiotische Prozesse entstanden Gene. Seine Thesen erfuhren eine spätere Stützung durch die allmähliche Entwicklung der Biochemie ab 1970. Eine Nucleinsäure beginnt zu leben, wenn sie Proteine codieren, sich selbst replizieren und einer Mutation unterliegen kann. Erst später kommen Membran, Katalysatoren usw. hinzu.

Die Enträtselung der Struktur der Nucleinsäuren, besonders der Desoxyribonucleinsäure (DNA) und der Ribonucleinsäure (RNS, aber auch hier hat sich in Deutschland die Bezeichnung RNA für RNS eingebürgert) durch Francis Crick und Jim (James) Watson 1953, sowie durch Erforschung von genetischem Code und von Viren brachte wichtige neue Aspekte, besonders durch

- Molekularstruktur und Replikation von Viren in Wirtszellen,
- Vielfalt biologischer Funktionen von Nucleotiden in Zellen (nicht nur als Baueinheiten der Nucleinsäuren),
- Rolle der ribosomalen RNA bei der Proteinsynthese in Ribosomen.

Nach dieser Theorie könnten einige Viren die Vorstufen von Prokaryoten, der einfachsten lebenden chemischen Zellfabriken, gewesen sein, und andere Viren mögen sich durch degenerierende Bakterien (Prokaryoten) entwickelt haben (also eine Rückentwicklung):

- Der Tabakmosaikvirus besteht aus einer Nucleinsäure und einer Proteinhülle, die sich aus einer Vielzahl identischer Proteine als Baueinheiten aufbaut. Er besitzt wenig Gene.

- Dagegen besitzen die Vaccinia- und Pockenviren Hunderte von Genen auf ihrer Nucleinsäure, sowie eine Phospholipidmembran wie Prokaryoten und einige Enzyme. Diese Viren erreichen fast die Größe der kleinsten und einfachsten Prokaryoten. Diese Viren sind kleinen Bakterien (Bazillen) ähnlich, die innerhalb spezifischer Wirtszellen als Parasiten leben und außerhalb der Wirtszellen nicht kultiviert werden können. Im Gegensatz zu Viren haben diese Bakterien sowohl DNA als auch RNA.

Vorläufige Definition eines Virus:

- Besitzt oft nur RNA oder DNA,
- repliziert sich allein über seine Nucleinsäure, in ihr steckt die für die Replikation benötigte gesamte genetische Information, für sich selbst als auch für die Enzyme, die für die Herstellung der Nucleinsäure und Proteine des Virus in der Wirtszelle notwendig sind,
- hat für Übertragung von Stoffwechselenergie kein ATP-ADP-System (ATP = Adenosintriphosphat, ADP = Adenosindiphosphat),
- kann nicht wachsen und sich nicht teilen (außerhalb der Wirtszelle). Viren können Übergangsformen von biologischen Makromolekülen zu Prokaryoten sein, sie können aber auch degenerierte Prokaryoten sein.

## Nukleotidchemie

Manfred Eigen „Stufen zum Leben“, Piper Verlag 1987

M. Eigen schildert insbesondere die möglichen Entwicklungswege vom Nichtleben zum Leben, die anscheinend schon 4 Milliarden Jahre vor der Entstehung der Menschheit auf der Erde zu einfachsten Prokaryoten geführt hat. In seinem Buch findet man auch Vorschläge, wie man Experimente mit Tieren durch hochentwickelte Experimente mit Zellkulturen ersetzen kann.

Die Wege, über die man zu höherem Wissen zu gelangen sucht, sind nicht ethisch wertfrei. Durch Schuld darf man nicht zu tieferer Wahrheit kommen, und letztlich richtet sich dann die „Wahrheit“ - wann und in welcher Form auch immer - gegen die Intelligenzen, die glauben, daß sie Herren des Lebens sind.

Darum gilt:

- Keine unüberlegten Versuche mit höheren Geschöpfen wie Säugetieren, bei denen der Mensch ihnen Leid antut !
- Die Menschen sollen ferner endlich mit dem Massenmord an der Tier- und Pflanzenwelt aufhören.

Wenn wir die Grundlagen und Höherentwicklungen des Lebens erforschen oder es wagen, selber als Schöpfer zu arbeiten, darf das nur in der Haltung geschehen, daß wir dem Leben mit größter Ehrfurcht und unbedingter Liebe zur lebendigen Schöpfung begegnen.

Viele Intelligente Wesen (IW) vieler Species von IW (IWA) und Technische Zivilisationen (TZ) in Zeit und Raum mögen diese Probleme sehen und versuchen, sie zu lösen. Fundamental wichtig dabei ist die Ehrfurcht vor dem Leben, wie sie Albert Schweitzer lehrte.

Achtung, Liebe und Fürsorge für die höheren Geschöpfe (wie die höherstehenden Metazoen) sind wichtige und unabdingbare Voraussetzungen für ein tieferes Verständnis von Leben und lebendiger Schöpfung vor dem Hintergrund von Milliarden, Billionen ... Jahren.

Schon bei einer oberflächlichen Schau auf die biochemischen Bausteine und Produkte des Stoffwechsels oder der Überträger von Energie fällt die große Bedeutung der Nukleotide und Nukleoside auf.

Am unmittelbarsten treten die Mononukleotide als Bausteine der DNA und der verschiedenen Typen der RNA hervor. Derivate von Mononukleotiden sind die Überträger von Energie (ATP-ADP-System) oder von Wasserstoff, Elektronen, Zuckern und Lipiden.

Die Nukleotidchemie ist allgemein wichtig für Stoffwechsel, Energieübertragung und Fortpflanzung, speziell für das Grundgerüst der Teichonsäure, Phosphoglyceride und Phosphodiesterbindung.

Manche weitschauenden Forscher wie Crick und Orgel wandten ihr Augenmerk verstärkt auf die ersten Anfänge der Nukleotidchemie, eine Evolution der Nukleotide und ihrer durch sie aufgebauten Makromoleküle. Wenige Forscher suchten zuerst die Antwort auf die Frage nach dem Ursprung des Lebens in der Entstehung von Ribosomen, Transfer-RNA (tRNA) und genetischem Code. Forscher wie Francis Crick, James Watson und Manfred Eigen kamen vielleicht der Wahrheit sehr nahe.

Auch wenn man göttlichem Wirken oder teleologischen Kräften mißtrauisch gegenüber steht, so folgt aus den physikalischen Eigenschaften u.a. von Wasser, Kohlenstoff, Sauerstoff und Phosphor, daß sich in geeigneten physikalischen Umgebungen Leben auf der Basis einer Nukleotidchemie entwickeln muß, was an einen Baukasten mit der Option zur Selbstzusammensetzung erinnert. Fred Hoyle: Das Universum ist Bauarbeit.

Das wahrhaftig echt Verblüffende ist, daß wie in der Evolution des Lebens auf der Erde für die Entwicklung der Prokaryoten mit einheitlicher Translationstafel höchstens 500 Millionen Jahre, wahrscheinlich nur 300 Millionen anzusetzen sind, und das erscheint für eine reine NBE als zu wenig.

Der Evolutionsschritt von Biomolekülen wie Glucose oder Aminosäuren zu Prokaryoten, Bakterien oder Blaualgen ist also eigenartig schnell verlaufen, der von der einfachsten Zelle zu Eukaryoten dauerte aber 2 Milliarden Jahre, wie erwartet. Dieser kurze Zeitraum von 300 Millionen Jahren könnte auch bedeuten, daß es zwischen Nichtleben und Leben keine echte Grenze gibt: Leben mag tatsächlich mit einigen Nukleotiden angefangen haben.

Die Entwicklung der einfachsten Einzeller (ohne Zellkern, ohne Organellen, also vor der Stufe der Bakterien, „Bazillen“ oder Prokaryoten) mochten aus der Vereinigung mehrerer Evolutionsströme für verschiedene biologische Makromoleküle entstanden sein, wobei die Nukleotidchemie die wichtigste Komponente darstellte.

Einige Beispiele solcher Evolutionsströme:

- Protenoide und Protobionten,
- Mikrosphären,
- Nukleotid-Systeme als Proto-Ribosomen,
- Protoviren, noch nicht mit der Eigenschaft als Bakteriophagen oder Parasiten in Wirtszellen, sondern als „lebende“ Gene (Nukleinsäuren).

Nicht nur der Nukleotidchemie, sondern auch den Katalysatoren - in Membrane oder gelartige Substanzen eingeschlossen - kommt dabei eine große Bedeutung zu. Solche Katalysatoren konnten Polypeptide gewesen sein, also Aminosäureketten.

Ganz gewiß enthielten die ersten „Zellen“ oder Zelloide nicht schon gleichzeitig

- Polypeptide,
- Polysaccharide,
- Polynukleotide,
- Proteine als Enzyme oder Baueinheiten,
- sonstige Katalysatoren,
- Membrane und
- Matrizen-DNA.

Bakterien, die diese Biomoleküle alle schon in dem wundersamen Lebens-Funktions-Netz enthalten, sind bereits hochentwickelte Lebensformen.

Einen Hinweis liefert vielleicht, daß die organischen Verbindungen von Lebensformen

- asymmetrische Kohlenstoffatome besitzen und

- nur in einer stereochemischen Konfiguration vorliegen,

so daß sie optisch aktiv sind, während die natürlichen Gemische etwa von Zuckermolekülen nicht optisch aktiv sind (racemische Gemische).

Weiterhin bestehen Proteine nur aus L-Aminosäuren, obwohl auch Ketten nur aus D-Aminosäuren stabile Alphahelices bilden können.

Dieses Phänomen hat eine gewisse Ähnlichkeit mit dem, daß die Galaxien nur aus Materie, aber nicht aus Antimaterie aufgebaut sind - es ist eben dasselbe Universum.

Gibt es da etwa einen Zusammenhang, der seine Ursachen in Prozessen kurz vor bzw. nach dem Urknall gehabt hat ?

### **Ausflug in die Biochemie lebender, chemischer Fabriken**

Der in der Tier- und Pflanzenwelt häufigste Zucker ist D-Glucose, ein Ringmolekül mit 6 Kohlenstoff-Atomen (C-Atomen) als Gerüst. Über ihn verläuft hauptsächlich in den Pflanzen die Herstellung der übrigen Zucker.

Für die meisten Organismen auf der Erde ist D-Glucose ein sehr wichtiger Bestandteil der Nahrung und die wichtigste Baueinheit der häufigsten Polysaccharide wie Stärke und Zucker. Von den 20 Aminosäuren, die in Proteinen vorkommen (biologische Aminosäuren) sind 19 Aminosäuren optisch aktiv, also alle außer Glycin. Alle Proteine enthalten nur L-Aminosäuren bzw. ihre Reste.

Die meisten Enzyme, die auf Reaktionen katalytisch einwirken, bei denen Aminosäuren zusammengebaut oder eingebaut werden, besitzen asymmetrische Bindungsstellen und unterscheiden zwischen den D- und L-Formen der Aminosäuren.

Alle natürlichen Protein-Aminosäuren sind vom L-Typ. Besonders wichtig sind stereochemische Eigenschaften und Effekte bei den Nukleinsäuren, deren Doppelhelix auch nur in bestimmten stereochemischen Formen auftritt, obwohl es auf den ersten Blick so erscheint, daß links- und rechtsgängige Helices völlig gleichberechtigt sind.

Die Polysaccharide werden bei den Bakterien für den Aufbau der Zellwände genutzt, da die Monosaccharid-Moleküle lange lineare oder verzweigte Ketten, auch richtige Netzwerke, bilden können.

Die Zellwände der Bakterien sind starre Gebilde, die hohen mechanischen und osmotischen Drücken widerstehen müssen. Der Aufbau der Zellwände vieler Bakterienarten kann durch Antibiotika wie Penicillin gehemmt werden, aber die Bakterien haben die Fähigkeit, durch geeignete Mutationen Antibiotika unwirksam werden zu lassen.

Die Zellwände der Bakterien enthalten zwar viele Polysaccharide, aber je nach Bakterienart auch noch mehr oder weniger Lipide (Fette). Die Polysaccharide bilden parallele Ketten, die durch Peptidketten bei echter chemischer Bindung (kovalent) quervernetzt sind. Das bedeutet, daß dieses Zellhüllengerüst ein einziges Molekül ist, das mehr als die Hälfte des gesamten Gewichtes der Zellwand ausmacht. Die Bakterienzellwand wird dann vervollständigt durch den Einbau weiterer Substanzen in dieses große Zellhüllenmolekül. Dieses Zellhüllengerüst kann aus bis zu 20 Schichten bestehen.

Lipide sind Fette, die nicht nur als wichtige Bausteine der Membrane dienen, sondern auch als energiereiche Brennstoffspeicher.

Polypeptide sind Verbindungen von Aminosäuren zwischen ihrer jeweiligen Carboxyl- und Alpha-Amino-Gruppe (Peptidbindung).

Proteine (Eiweiß) werden durch Hunderte solcher Peptidbindungen von etwa 20 Aminosäuren aufgebaut.

Lipoproteine sind Gemische aus Lipiden und Proteinen, die nicht durch kovalente (echte chemische) Bindungen zusammengehalten werden.

Der Aufbau der Prokaryoten:

1. Zellwand. Sie ist zwar starr und schützt das Lebewesen vor mechanischen und osmotischen Drücken, aber sie ist auch porös, so daß kleinere Moleküle hindurchtreten können. Das starre Gerüst wird aus Polysacchariden in mehreren Schichten gebildet, die durch Polypeptidketten quervernetzt sind. Davor ist im Innern eine Membran, die etwa jeweils zur Hälfte aus Lipid und Protein besteht.

2. Im Innern der Zelle ist der DNA-Strang am wichtigsten. Er enthält die genetische Information der Zelle. Dieses Molekül ist eine Doppelhelix, bis zu 1,2 mm lang, aber extrem verknäult. Dieser Strang verdoppelt sich bei der Zellteilung (Mitose).

3. Die Orte der Proteinsynthese sind die Ribosomen, die etwa zu 65% aus RNA und zu 35% aus Protein bestehen. In der Prokaryotenzelle sind um 15000 Ribosomen, die die bis zu 3000 verschiedenen Proteinarten herstellen. Die Ribosomen lesen die genetische Information für die Proteinsynthese nicht direkt an der DNA ab, sondern dafür wird eine Kopie der DNA erstellt, die zwar die exakt gleiche Nucleotidsequenz aufweist, aber chemisch leichter geändert werden kann. Das ist die Boten- oder Messenger-RNA (mRNA). Dieser Vorgang wird als Transkription bezeichnet. Die mRNA wird in entsprechend vielen Exemplaren hergestellt. Sie wandert zu den Ribosomen, wo sie in einer Furche zwischen den Hauptkomponenten eines Ribosoms angeheftet wird. Die Proteinsynthese verläuft dann so, daß beim Durchlaufen der informationsreichen Nucleotideinheiten der mRNA durch die Furche des Ribosoms die Art und Weise der einzelnen Peptidbindungen gesteuert wird, also welche Aminosäuren als nächste an das entstehende Protein kovalent angebunden werden. Die Folge der Nucleotidsequenzen bestimmt also ganz eindeutig die Folge der Aminosäuren im entstehenden Eiweißmolekül (Protein). Der Zusammenbau des Proteins gemäß der mRNA wird Translation genannt.

4. Die ganze Zelle ist vom Cytosol erfüllt, einer hochviskosen Flüssigkeit mit einem Proteingehalt mit mehr als 20%. In diesem recht einheitlichen Cytosol sind die Enzyme gelöst, die als Proteine bei der Translation gebildet worden sind und nun ihre chemisch-biologische Funktion ausüben. Weiterhin befinden sich im Cytosol vielerlei Substanzen aus dem Stoffwechsel der Zelle. Recht hoch ist der Anteil an anorganischen Salzen im Cytosol.

5. Im Cytosol gibt es Speicherkörner, die aus energiespeichernden chemischen Substanzen bestehen. Das können Polymere aus Zucker sein, aber auch etwa aus Poly- $\beta$ -hydroxybuttersäure. Wenn Betriebsstoffe benötigt werden findet der Abbau dieser Substanzen zu freier Glucose bzw. zu freier  $\beta$ -Hydroxybuttersäure statt.

## Eukaryoten und einfachste Mehrzeller

Die frühesten eukaryotischen Zellen besaßen die Fähigkeit, auf anaerobe Funktion - also auf Atmung in einer Atmosphäre oder wässrigen Lösung ohne freien Sauerstoff - umzuschalten. Eukaryoten sind sauerstoffatmende oder aerobe Zellen.

Das Zellvolumen heutiger eukaryotischer Zellen ist bis zu 10000-mal größer als das von Prokaryoten, und Eukaryoten sind sehr viel komplizierter als Prokaryoten.

Seit Hunderten von Millionen Jahren sind fast ausschließlich eukaryotische Zellen die Bausteine der Mehrzeller, und zwar sowohl bei Tieren als auch bei Pflanzen.

Das galt auch für Pilze, Protozoen und die meisten Algen.

Die Eukaryoten tierischer Art benötigen freien Sauerstoff, die Eukaryoten pflanzlicher Art Kohlendioxid und Sonnenlicht, woraus sie Zucker synthetisieren können, als Grundsubstanz zur Synthese der anderen organischen Verbindungen.

In den eukaryotischen Zellen gibt es im Gegensatz zu den Prokaryoten viele von Membranen umschlossene Bereiche, wie z.B. den Zellkern, der die Molekülstränge der DNA enthält als Träger der genetischen Information. Weitere von Membranen umschlossene Bereiche sind Mitochondrien, Golgi-Apparat und endoplasmatisches Reticulum, sogenannte Organellen.

Aufbau der eukaryotischen (Sauerstoff atmenden) Zellen:

### 1. Organellen

Dazu gehören der Zellkern mit den darin eingeschlossenen DNA-Strängen als Trägern der Erbinformation, häufig im Verbund mit Proteinen zu den Chromosomen zusammengesprochen, Mitochondrien, Chloroplasten bei den pflanzlichen Zellen und Golgi-Apparat.

### 2. Supramolekulare Komplexe mit einem Molekular- bzw. Partikelgewicht bis zu 1 Milliarde.

Das sind Ribosomen, ausschließlich tätig für die Proteinsynthese gemäß der Information der mRNA, weiterhin Enzymkomplexe, kontraktile Systeme und Mikrotubuli.

### 3. Makromoleküle mit einem Molekulargewicht bis zu 1 Milliarde

- Nukleinsäuren, Proteine als informative Makromoleküle
- Polysaccharide und Lipide als einfache organische Substanzen mit den 2 Hauptfunktionen, als Brennstoffspeicher und als Stützelemente des Organismus.

### 4. Baueinheiten der Makromoleküle und organische Substanzen des Cytoplasmas mit einem Molekulargewicht bis 350

- Nucleotide (Bausteine der Nukleinsäuren),
- Aminosäuren (Bausteine der Polypeptide und Proteine),
- Monosaccharide (Bausteine der Di-, Tri- und Polysaccharide),
- Fettsäuren, einfache organische Carbonsäuren wie Palmitin- oder Stearinsäure,
- Glycerin, ein 3-wertiger Alkohol, der in Verbindung mit Fettsäuren die Fette ergibt.

Aus der Umgebung beziehen die Eukaryoten einfache organische, aber auch einfache biologische Substanzen (Fressen organischer Partikel wie bei der Amöbe), sowie Sauerstoff, Stickstoff, Kohlendioxid, Wasser, Ammoniak, Zucker und viele weitere.

Werden die Eukaryoten in einen Organismus eingebaut, können sie je nach ihrer Aufgabe darin ihre innerzellulären Funktionen in einem erheblichen Ausmaß verändern.

Freie Eukaryoten wie Amöben und Pantoffeltierchen vermehren sich durch perfekt beherrschte Mitose und sind prinzipiell „unsterblich“ wie ihre einfacheren Vorformen, die Prokaryoten. Auch Eukaryoten, die locker in einer Zellkolonie eingebunden sind und für ihre eigene Fortpflanzung sorgen, sind noch unsterblich. Der Tod tritt in die Welt der Eukaryoten ein mit der geschlechtlichen Fortpflanzung, mit der Reduktionsteilung (Meiose).

Aufbau tierischer Eukaryoten:

### 1. Zellhülle und -membran

Je nach Ort und Funktion im Gesamtorganismus sind die Zellwände recht verschieden. Innerhalb des Organismus sind sie meistens sehr dünn, bestehend aus Polysacchariden, Glykolipiden und Glykoproteinen. Die Membran - in allen Eukaryoten mehr oder weniger gleich – bestehen aus einer Doppelschicht von Lipiden, in die Proteine eingebettet waren. Der Anteil von Lipid und Protein an der Membran ist etwa jeweils 50%. Die Vielfalt der Lipide ist größer als bei den Prokaryoten. Sind die Zellen in einen Organismus eingebaut, spielt ihre



äußere Zellwand eine bedeutende Rolle für das Erkennen der Zellen desselben Organismus untereinander.

## 2. Zellkern (Nucleus)

Im Zellkern ist die DNA zusammen mit Proteinen zu den Chromosomen komprimiert. Zusätzlich gibt es im Zellkern noch erhebliche Mengen an RNA. Bei der einfachen Zellteilung (Mitose) verdoppeln die Eukaryoten die DNA-Stränge und es entstehen zwei Tochterchromosomensätze.

## 3. Mitochondrien

Je nach Ort und Funktion der Eukaryoten enthalten sie bis zu 1000 Mitochondrien. Sie sind von birnenförmiger Gestalt, mit einer Ausdehnung um 1 Mikrometer. Immerhin nehmen sie bis zu 20% des Volumens des Cytoplasmas ein. Das Innere ist reich an Enzymen. In den Mitochondrien werden die Brennstoffe wie Kohlenhydrate, Lipide und Aminosäuren zu Kohlendioxid und Wasser oxidiert, also verbrannt. Dabei wird die freigesetzte Energie in Adenosintriphosphat (ATP) umgewandelt. Elektronentransport und Energieumwandlung erfolgen durch Enzyme (Proteine).

## 4. Cytoplasma

Aufbau und Funktion entsprechen etwa dem Cytosol der Prokaryoten.

## 5. Endoplasmatisches Reticulum und Ribosomen

Die Ribosomen der Eukaryoten funktionieren etwa so wie die der Prokaryoten, werden aber größer. Es gibt sie fest an die Oberfläche des endoplasmatischen Reticulums gebunden oder auch frei im Cytoplasma treibend. Das endoplasmatische Reticulum ist ein zusammenhängender Verbund flacher Vesikel im Cytoplasma, deren Innenräume (Zisternen) miteinander in Verbindung stehen und das Cytoplasma mit feinen Kanälen durchziehen. Die gesamte Oberfläche des endoplasmatischen Reticulums ist dicht mit Ribosomen besetzt. Die in den Ribosomen gemäß der mRNA erzeugten Proteine wandern durch die Membran und gelangen in das reich verzweigte Kanalsystem zwischen den Zisternen, durch das sie zu ihren Bestimmungsorten gelangen.

## 6. Dictyosom

Im Cytoplasma gibt es kleine membranumhüllte Blasen, in denen sich die Substanzen sammeln, die aus der Zelle nach außen abgegeben werden sollen. Sie haben also die Aufgabe der Sekretion von Abfallstoffen bzw. von Stoffen, die der Gesamtorganismus benötigt. Diese Blasen oder Vesikel werden aus flächigen membranumhüllten Bereichen abgeschnürt, die oft in Gruppen auftreten. Kleine Blasen (Vakuolen) schnüren sich von den großen ab und reichern in sich sekretorische Produkte an.

## 7. Microbodies (Peroxisomen)

Sie stellen eine besondere Art von Vesikeln dar, in denen häufig kristalline Bereiche zu erkennen sind. In diesen Vesikeln werden bestimmte Verbindungen oxidiert, wofür sie eine Anzahl oxidativer Enzyme enthalten.

## 8. Lysosom

Dies ist ein Vesikel mit hydrolytischen Enzymen (Ribonuclease, Phosphatase) mit der Aufgabe, eingeführte Zellkomponenten zu verdauen.

Eukaryotische pflanzliche Zellen enthalten die meisten Organellen und Strukturen, die auch für eukaryotische tierische Zellen typisch sind, wie Kern, Mitochondrien, Golgi-Apparat sowie endoplasmatisches Reticulum und Ribosomen.

Zusätzlich kommen aber in den Blattzellen der Pflanzen noch sogenannte Plastide wie die Chloroplasten (die Organellen für die Photosynthese) vor, und es gibt die Zentralvakuolen, die es in viel kleineren Formen in den tierischen Eukaryoten-Zellen als kleine Vakuolen gibt, die aber bei den tierischen Zellen meistens die Aufgabe haben, sekretorische Produkte aus der Zelle herauszubringen. Ferner haben z.B. die Blattzellen dicke und feste Zellwände.

Aufbau eukaryotischer pflanzlicher Zellen:

### 1. Zellhülle und -membran

Je nach Ort und Funktion im Gesamtorganismus sind die Zellwände recht verschieden. Die Zellwände der Blattzellen sind z.B. dick, fest und schachtelförmig. Sie bestehen aus einem dichten Gemisch aus Cellulosefibrillen, Polysacchariden und Proteinen. Die Zellmembran ist etwa wie bei tierischen Eukaryoten, besitzt aber noch weitere aktive Transportsysteme für

besondere Nährstoffe, anorganische Salze und bestimmte Enzyme.

## 2. Zellkern (Nucleus)

Wie bei tierischen Eukaryoten.

## 3. Mitochondrien

Im wesentlichen wie bei tierischen Eukaryoten, aber sie enthalten etwas DNA.

## 4. Cytoplasma

Aufbau und Funktion entsprechen etwa dem der tierischen Eukaryoten.

## 5. Endoplasmatisches Reticulum und Ribosomen

Aufbau und Funktion entsprechen etwa dem der tierischen Eukaryoten.

## 6. Chloroplasten

Die Chloroplasten gehören zu den Plastiden, membranumhüllten Organellen mit DNA. Chloroplasten enthalten Chlorophyll und dienen der Photosynthese. Im Vergleich zu Mitochondrien sind sie ziemlich groß. In einer Zelle können bis zu 4 Chloroplasten sein. In erster Linie dienen sie dazu, Lichtenergie in chemisch gebundene Energie überzuführen, und dabei erzeugen sie Adenosintriphosphat (ATP) aus Adenosindiphosphat. Die darin gebundene chemische Energie wird benötigt, um aus Kohlendioxid, Wasser und anderen einfachen chemischen Verbindungen Glucose und andere biochemische Verbindungen herzustellen. Sie erzeugen also die Energie für die Biosynthese, für die Herstellung von Biomolekülen aus anorganischen Substanzen. Bei der Photosynthese wird Sauerstoff frei. Im Licht sind die Chloroplasten Hauptlieferant von Energie, im Dunkeln sind das die Mitochondrien wie bei den tierischen Eukaryoten, wobei sie auch Sauerstoff atmen müssen.

7. Vakuolen Im Gegensatz zu den tierischen eukaryotischen Zellen sind die Vakuolen mehr Abfallbehälter. Bei jungen Zellen sind sie klein, in alten Zellen können sie so groß werden, daß sie das Cytoplasma an die Wand drücken. Sie enthalten in gelöster Form Zucker, Salze, organische Säuren, Proteine, Pigmente, Sauerstoff und Kohlendioxid. Manchmal wird die Konzentration dieser Abfallstoffe in den Vakuolen so hoch, daß sie sich in kristalliner Form abscheiden.

## **Wahrscheinlichkeit zur Entstehung von Leben**

Die Entwicklung von chemischen, biologischen Fabriken mit den Kennzeichen des Lebens findet auf allen geeigneten Planeten in allen geeigneten Sonnensystemen statt – also überall, wo die physikalischen Umstände das erlauben.

Es ist fast schon banal, ob das Leben auf der Erde und besonders die DNA außerirdischen Ursprungs sind. Ist das der Fall, wird das Schöpfungsproblem nur in eine andere Welt, in ein anderes Sonnensystem und auf einen anderen Planeten verlagert - das ist alles.

Ähnlich ist das bei der Frage, ob das Leben in einem bestimmten Universum, das Leben und Zivilisation in sich trägt, sich auch in diesem Universum aus einfachsten Formen entwickelt hat. Wenn nicht, ist es von außen in dieses Universum hineingekommen - das ist alles.

Es wird hier davon ausgegangen, daß die sehr heiße Uratmosphäre der Erde - das ist gemäß unserer Zeitskala um 0.n.E. oder 4,6 Milliarden Jahren - große Anteile von Kohlendioxid, Methan, Ammoniak, Stickstoff, Wasserdampf, Schwefelverbindungen und dazu noch etliche Edelgase enthielt und in ihrer Zusammensetzung der Kometenmaterie oder den Atmosphären der Gasriesenplaneten gar nicht so unähnlich war. Nach hinreichender Abkühlung der Erdoberfläche bildeten sich aus den laufend auf die Erdoberfläche niedergehenden Regenfällen und Kometenschauern erst sehr heiße Urmeere, die allmählich abkühlten zu Urmeeren. Damit ist das Biotop gegeben, in dem die Evolution der Biomoleküle in eine Evolution der Lebensformen überging und innerhalb von nur 300 bis 600 Millionen Jahren zu einfachsten Prokaryoten mit einheitlichem Gencode führte, die vorerst nur bestanden aus

- einem einzigen DNA- oder RNA-Doppelstrang (Doppelhelix),
- einer Membran darum, zu je 50% aus Lipiden und Proteinen bestehend, und
- einem Ansatz von Cytosol.

Die Elemente C, H, O, N, S und P und das Molekül Wasser sind eigenartigerweise genau so beschaffen, daß sie in geeigneten Umgebungen Lebensformen bilden müssen. Das erinnert an einen Selbstzusammenbaukasten.

Die Entstehung des Lebens nach der hinreichenden Abkühlung der Erde vielleicht schon ab 300 n.E. in günstigen Bereichen lief in Form einer Evolution von Biomolekülen ab, die sich in einfacheren Formen auch in Meteoriten nachweisen lassen. Nukleotide und Aminosäuren bildeten sich in Lagunen, sowie auch andere Biomoleküle, wie Blausäure (HCN), Cyanoacetylen, Cyanamid, Purine, Pyrimidine, Formaldehyd, Zucker, Malon- und Bernsteinsäure, Isocyansäure, Methanol, Ameisensäure, Polypeptide, Oligopeptide (abiotisch entstandene Polypeptide aus verschiedenen Aminosäuren), Polynukleotide und Oligonukleotide (abiotisch entstandene Polynukleotide aus verschiedenen Nukleotiden).

Dabei ist zu beachten: Zuerst lagen immer racemische Gemische von organischen Verbindungen vor, so daß sie keine optische Aktivität zeigten. So sind Gemische aus D- und L-Aminosäuren optisch inaktiv, aber die biologischen L-Aminosäuren in Proteinen sind optisch aktiv.

Eine besondere Bedeutung kommt den Nukleotiden zu, sowohl in der Evolution der Biomoleküle als auch der ersten Lebensformen. Die Bausteine der Nukleotide sind Pyrimidine, Purine, Ribose, 2-Desoxyribose und Phosphorsäurereste.

Bei der abiotischen Entstehung der Nukleotide und Polynukleotide wird die 2',5'-Bindung gegenüber der biologischen 3',5'-Bindung bevorzugt.

Es mußte eine Evolution zu den biologischen Nukleotiden und Oligonukleotiden stattfinden, vermutlich durch ihre Fähigkeit, sich zu replizieren und/oder Proteine für die Selbstreplikation zu bilden. Solche erste Oligonukleotide mochten die ersten Lebensformen gewesen sein, eine Art von Protoviren, die noch keine Spezialisierung als Parasiten entwickelt hatten, denn zu dieser Zeit um 450 n.E. (?) gab es noch keine Prokaryoten.

In der Evolution der Biomoleküle waren Bedeutung und Beginn der Entwicklung von Polymeren aus den zuerst entwickelten wichtigeren Biomolekülen wie

- Nukleotiden (informativ Makromoleküle),
- Peptiden,
- Lipiden und
- Sacchariden

sehr unterschiedlich.

### **Zur Evolution der Eukaryoten und einfachen Metazoen**

Die Prokaryoten (Eubakterien und ihre Vorläufer, Blaualgen oder Cyanobakterien und viele andere) reicherten im Verlauf von nur 2 Milliarden Jahren in der bodennahen Atmosphäre etwa 2% Sauerstoff an.

Schätzwert der Zusammensetzung der Atmosphäre unserer Erde vor 2 Milliarden Jahren: 48% Kohlendioxid, 48% Stickstoff, 2% Sauerstoff, 1% Wasserdampf mit einem Rest anderer Gase). Man muß also annehmen, daß schon früher an vielen Orten auf der Erde - besonders in der Umgebung von großen Blaualgenkolonien - hinreichend viel freier Sauerstoff für die Entwicklung von Eukaryoten vorgelegen hatte.

Die so viel leistungsfähigeren und größeren sauerstoffatmenden Eukaryoten wurden allmählich über 2,5 Milliarden Jahre aus Prokaryoten so hoch entwickelt, daß sie vor 1,5 Milliarden Jahren als Bausteine von Metazoen (Vielzellern) verwendbar wurden.

Die Evolution der Eukaryoten geschah auf folgenden Wegen:

- Prokaryoten lernten, nach Bedarf und Gelegenheit auf Sauerstoffatmung umzuschalten (wobei sie u.a. den vorher selber erzeugten freien Sauerstoff atmeten),
- Prokaryoten hatten zumindest in kleinen Bereichen (z.B. im Bakterien Schleim) soviel freien Sauerstoff angereichert, daß er von speziell auf Sauerstoffatmung eingerichteten Zellen (also einfachsten Eukaryoten) verbraucht werden konnte.

Beim letzteren Fall mußte die Sauerstoffversorgung so weit gesichert sein, daß eine Evolution der Eukaryoten möglich wurde.

Dadurch erscheint eine Entwicklungszeit von mehr als 2 Milliarden Jahren für die Eukaryoten als möglich, was ihre große Leistungsfähigkeit erklärt. Man kann davon ausgehen, daß sie erst um 4,3 Milliarden n.E. – also vor 300 Millionen Jahren – den Entwicklungsstand rezenter Eukaryoten erreicht hatten - mit Meiose und allen anderen Eigenschaften und Leistungen.

Selbstzusammenbau höherer Makromoleküle, zunehmende Dichte an solchen Molekülen im wässrigen Medium, DNA-/RNA-Replikation und die Matrizenfunktion der Nucleinsäuren verdrängten vor 4 Milliarden Jahren zunehmend die Prozesse, die durch das einfache Massenwirkungsgesetz bei chemischen Reaktionen bestimmt sind. Die Evolution der organischen Makromoleküle oder höheren Biomoleküle fußte wesentlich auf dem Phänomen des Selbstzusammenbaus von supramolekularen Komplexen wie Mitochondrien, Ribosomen, Chloroplasten ... Polare Phospholipide bilden auch ohne Anwesenheit von Proteinen Membrane mit 2 Schichten aus, rein auf Grund von hydrophilen und hydrophoben Wechselwirkungen. Dabei trifft man viele Eigenschaften biologischer Membrane bei diesen Membranen nichtbiologischer Herkunft an:

- gleiche Schichtdicke,
  - hohe Werte für elektrischen Widerstand und Kapazität,
  - geringe Durchlässigkeit für Elektrolyte,
- Proteine können sich leicht an die Membran anlagern.

Aber auch die Katalysatorfähigkeit von Polypeptiden sowie die Replikationsfähigkeit und Matrizenfunktion der Nucleinsäuren sind ganz entscheidende Faktoren in der Evolution zu Lebensformen. Als in der Evolution der Biomoleküle die Nucleinsäuren bevorzugt „überlebten“ oder sich vermehrten, die die Fähigkeit besaßen, sich mit einer doppelschichtigen Membran z.B. aus Phosphoglycerid-Molekülen zu umgeben, ging die Evolution der Biomoleküle nahtlos in eine Evolution der Lebensformen, der Prokaryoten, über. Es entwickelten sich die ersten Zellen. Bei den Bakterien ist die DNA mit einem Ende an der Membran befestigt. Micellen aus Lipiden können auf vielerlei Weise spontan in Wasser entstehen, wobei sie die typische Doppelschicht ausbilden. Dieser regelrecht und erste „Hausbau“ wurde viele, viele Male neu „erfunden“, wobei immer neue Formen realisiert wurden. Im Laufe einer mehrere Hunderte von Millionen Jahre umfassenden Evolution wurde etwa von 300 bis 600 n.E., d.h. vor 4,3 bis 4,0 Milliarden Jahren, der Satz und das System von Biomolekülen geschaffen, die für die Prokaryoten dann verbindlich wurden.

Die Aktivität schon der ersten Proto-Zellen bewies das große charakteristische Kennzeichen der Natur, nämlich die Umweltformung. Die ersten Biomolekülverbände reicherten durch ihre Aktivität immer mehr Biomoleküle in ihrer Umwelt an und erleichterten dadurch Zufallskombinationen, die zu lebensfähigen Zellen führten, was sich dann auch viele Milliarden Male wiederholte.

Die Blaualgen wirkten ab 700 n.E. im größeren Umfang auf ihre Umwelt ein, indem sie allmählich freien Sauerstoff in ihrer Umgebung anreicherten, die fossilen Stromatolithen schufen (auf der Erde ab etwa 3,8 Milliarden Jahren oder 800 Millionen n.E. nachweisbar). Die Evolution der Biomoleküle realisierte im Zeitraum von 300 bis 600 n.E. nur das, was prinzipiell durch die Physik und Chemie der Atome und Moleküle möglich ist, einschließlich der Erzeugung von Biomolekülen nach Matrizen wie in den Ribosomen.

Als erst einmal die Evolution der Prokaryoten im Gange ist, verarmten die Gewässer zunehmend an Biomolekülen, da sie den Zellen als Nahrung dienten. So entwickelte sich die Fähigkeit der Photosynthese, mit Hilfe von Licht den eigenen Bedarf an Glucose zu decken. Jetzt schufen über die Hunderte von Millionen Jahren die ersten anaeroben Zellen allmählich eine mit Sauerstoff angereicherte Atmosphäre, als unbedingte Voraussetzung für die aeroben Zellen, die in Form der Eukaryoten sehr viel höhere Entwicklungsstufen als die Prokaryoten erreichten. Die Eigenschaften der Eukaryoten, der sauerstoffatmenden Zellen, kommen in der Evolution der Lebensformen auf der Erde erst spät voll zur Geltung. Ihre Entstehung ist erst möglich, nachdem Prokaryoten zumindest in ihrer näheren Umgebung Sauerstoff angereichert hatten, und ihre Evolution konnte erst beginnen, nachdem sich in größeren zusammenhängenden Bereichen hinreichend viel freier Sauerstoff gebildet hatte.

Die Entwicklung der Kennzeichen der Zellen der höheren Organismen mit

- Mitose, Zell- und Kernteilung, wobei der doppelte Chromosomensatz sich aufteilt, von Spindelfasern geleitet, und sich zwei komplette Zellhälften mit jeweils einem identischen Chromosomensatz bilden,
- Meiose, Reduktionsteilung, bei geschlechtlicher Fortpflanzung, wobei sich die Zahl der Chromosomen halbiert,

dauerte etwa von 3,3 Milliarden bis 4,3 Milliarden n.E. entsprechend der Zeit vor 1,3 bis 0,3 Milliarden Jahren, und umfaßte damit mehr als 1 Milliarde Jahre. Hier ist aber zu beachten, daß die Evolution der ersten Eukaryoten aus Prokaryoten vorher bereits um die 3 Milliarden Jahre gedauert hatte ! Man muß sich also ganz klar machen: Die eukaryotischen „modernen“ Zellen mit Meiose sind erst „fertig“ zu Ende des Karbon, als es in den Meeren von Fischen usw. wimmelte und auf dem Land von Lurchen, knapp 4 Milliarden Jahre nach der Entstehung der ersten Biomoleküle in Urmeeren auf der Erde, 330 Millionen Jahre vor dem Auftreten des Menschen !

### **Informative Makromoleküle**

Ribonukleinsäuren und Proteine sind informative Makromoleküle. Lipide und Polysaccharide sind zwar auch große Biomoleküle, aber keine Informationsträger. Alle Biomoleküle, die in den Eukaryoten und ihren Verbänden gefunden werden, hängen durch eine Evolution der organischen Moleküle zusammen, die zu den o.g. Biomolekülen führte.

Die alleinigen Träger der genetischen Information sind die kettenförmigen Makromoleküle DNS (Desoxyribonukleinsäure) und RNA (Ribonukleinsäure) in der Form einer Doppelhelix. Sie dienen der Speicherung bzw. der Übertragung genetischer Information. Ihr Anteil am Trockengewicht der Zellen liegt bei 5 bis 15%.

Die Chromosomen, die Ribosomen und die Viren sind Nukleinsäure-Protein-Komplexe.

Bei den Polypeptiden sind die Aminosäuren die Grundbausteine und damit auch bei den Proteinen, die ja nichts anderes als spezielle Polypeptide sind, die in Organismen vorkommen. Es gibt in natürlichen Proteinen nur die folgenden 20 Alpha-Aminosäuren, die eine Carboxyl-Gruppe (als Säure) und eine Alpha-Amino-Gruppe (als Base) enthalten, die bei der sogenannten Peptidbindung unter Abgabe eines Wassermoleküls kovalent gebunden werden: Glycin, Threonin, Asparagin, Asparaginsäure, Valin, Alanin, Leucin, Cystein, Glutamin, Glutaminsäure, Lysin, Prolin, Tyrosin, Histidin, Isoleucin, Tryptophan, Arginin, Serin, Methionin, Phenylalanin.

In Organismen hat man aber über 150 verschiedene Aminosäuren nachgewiesen.

Proteine enthalten Kohlenstoff (C), Wasserstoff (H), Stickstoff (N) und Sauerstoff (O) in erheblichen Mengen sowie sehr viel weniger Schwefel (S). Einige Proteine enthalten noch Phosphor (P), Eisen (Fe), Zink (Zn) und Kupfer (Cu). Durch diese Spurenelemente erhalten sie oft erst ihre spezifische enzymatische oder sonstige biologische Wirkung. Über 50% des Trockengewichts einer Zelle kommen auf ihre Proteine, so daß die Proteine die häufigsten organischen Moleküle der Zellen sind, wenn man Speicher-, Abfall- und Stützsubstanzen der Zellen nicht berücksichtigt.

Schon einfache Bakterien wie *Escherichia coli* enthalten bis zu 3000 verschiedene Proteine, die zum Aufbau und als Enzyme dienen. Die Molekulargewichte der Proteine sind groß und können sehr groß werden. Bei saurer Hydrolyse zerfallen sie in die o.g. Bausteine (nur Alpha-Aminosäuren).

Es gibt einfache und zusammengesetzte Proteine, wobei die einfachen aus einer einzigen oder aus mehreren unverzweigten Polypeptidketten bestehen können, aber nur Aminosäuren enthalten.

Die zusammengesetzten Proteine wie

- Nukleoproteine (enthalten noch Nukleinsäure),
- Lipoproteine (enthalten noch Lipide, also Fette),
- Phosphoproteine,
- Metallproteine und
- Glykoproteine

enthalten noch entsprechende andere Substanzen.

Proteine spielen als Baustoffe in Zellen und Organismen eine große Rolle, aber ihre überragende Rolle liegt in der Fähigkeit vieler Proteine in den Zellen, als Katalysatoren für ganz bestimmte Reaktionen zu dienen, wobei die Reaktionen viele, viele Male schneller ablaufen und meistens auch ohne „unerwünschte“ Nebenprodukte.

Das ist ihre Fähigkeit, als Enzyme zu wirken, die überaus erstaunlich und wirkungsvoll ist.

Bei den Nucleinsäuren sind die Grundbausteine die Nucleotide, die folgenden Aufbau haben:

- Eine stickstoffhaltige heterocyclische aromatische Base, die sich entweder vom Pyrimidin oder Purin ableitet, wobei sowohl bei der DNA als auch bei der RNA zum weitaus größten Teil jeweils nur 4 verschiedene Basen verwendet werden (es kommen aber prinzipiell über 30 verschiedene Basen in den Nucleinsäuren vor),
- eine Pentose (ein Zucker), bei der DNA die 2-Desoxy-D-Ribose und bei der RNA die D-Ribose (der Unterschied ist ein zusätzliches Sauerstoffatom am 2. Kohlenstoffatom der D-Ribose, so daß bei der 2-Desoxy-D-Ribose eine OH-Gruppe anstelle eines der beiden Wasserstoff-Atome des 2. C-Atoms kovalent gebunden ist) und
- ein Molekül Phosphorsäure.

Diese 3 chemischen Substanzen sind zu einem Nucleotid kovalent, d.h. chemisch, gebunden. Sie bilden die sogenannte monomere Baueinheit der Nucleinsäuren. Die Nucleotide unterscheiden sich nur nach ihrer stickstoffhaltigen Base, nach der sie auch benannt sind.

Für diese Nucleotide gilt:

- Die Nucleotide sowohl bei der DNA als auch bei der RNA besitzen meistens nur 4 verschiedene Basen. Vor allem bei der DNA von Viren kommen aber auch Methyl-Derivate dieser Basen vor.
- Die Nucleotide der DNA verwenden als diese 4 Basen die Purin-Derivate Adenin und Guanin und die Pyrimidin-Derivate Cytosin und Thymin.
- Die Nucleotide der RNA verwenden als diese 4 Basen die Purin-Derivate Adenin und Guanin und die Pyrimidin-Derivate Cytosin und Uracil. Thymin ist dabei 5-Methyluracil.
- Die Pentose der DNA ist die 2-Desoxy-D-Ribose, die der RNA die D-Ribose. In den Nucleotiden liegen beide Zucker als Furanosen vor.

Die Phosphat-Gruppe der Nucleotide ist mit dem Kohlenstoffatom 5 der Pentose verestert.

Das war aber nicht immer so. Man kann davon ausgehen, daß die Phosphat-Gruppe am Anfang der Evolution der Biomoleküle am Kohlenstoffatom 2 oder 3 kovalent gebunden war. Durch Hydrolyse kann die Phosphat-Gruppe eines Nucleotids entfernt werden, wodurch ein Nucleosid entsteht: Die Nucleoside sind die 5'-Phosphate ihrer entsprechenden Nucleoside. Es gibt auch natürlich vorkommende 5'-Diphosphate und 5'-Triphosphate in den Zellen.

DNA und RNA bestehen aus kovalent gebundenen Ketten von Nucleotiden, wobei abwechselnd Phosphat- und Pentose-Gruppen - über Phosphodiesterbrücken kovalent gebunden - das Stützskelett bilden. Die Purin- und Pyrimidinbasen der Nucleotide bilden Seitengruppen, ähnlich wie bei den Polypeptiden die Aminosäure-Reste Seitenketten bilden.

Die DNA der Viren, Prokaryoten (Bakterien) und Organismen (Verbänden von Eukaryoten) kommt normalerweise in der Form vor, daß 2 DNA-Stränge eine komplementäre Doppelhelix bilden.

Prokaryotische Zellen besitzen immer nur eine DNA-Doppelhelix, die ein Molekulargewicht von über 2 Milliarden und bis zu 1% der Zellmasse ausmachen kann. Die DNA ist in Bakterien nie mit Protein assoziiert. Es gibt in ihrem Cytoplasma manchmal kleine DNA-Moleküle, die nicht mit der großen DNA-Doppelhelix verbunden sind. Sie heißen Plasmide oder Episomen.

Eukaryotische Zellen besitzen meistens mehrere DNA-Doppelhelices, die mit Protein einen Verbund eingehen und die Chromosomen im Zellkern bilden. Diploide eukaryotische Zellen besitzen auch in den Mitochondrien etwas DNA (extrachromosomale DNA), die mit ihrem Molekulargewicht von etwa 10 Millionen etwa 0,1 bis 0,2% der DNA der ganzen Zelle ausmacht.

Auch die Chloroplasten pflanzlicher Eukaryoten besitzen ein kleines DNA-Molekül. Die DNA der Viren reicht von 2 bis 100 Millionen, je nach Virusart. Manche Viren enthalten auch RNA.

Die Zelle besitzt etwa 2- bis 8-mal soviel RNA wie DNA, wobei es 3 große unterschiedliche Klassen der RNA-Moleküle mit bestimmten Funktionen, charakteristischen Molekulargewichten und chemischen Besonderheiten gibt:

- Messenger-RNA oder Boten-RNA (mRNA)

Ihre Nucleotide enthalten nur die Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Uracil.

Bei der Transkription wird von der DNA eine Kopie gezogen in Form der einsträngigen mRNA. In den Eukaryoten geschieht das nicht nur im Zellkern, sondern auch in den Mitochondrien. Nach dem Kopiervorgang (Transkription) der DNA wandert die so erzeugte mRNA durch das Cytosol zu den Ribosomen, wo sie bei der Proteinsynthese als Muster, Vorlage, Matrize oder Template die Reihenfolge der Aminosäuren bei der Bildung der Peptidketten definiert. Demnach wird für jedes Protein - meistens ein Enzym - eine bestimmte mRNA benötigt, die sich von den anderen mRNA-Formen charakteristisch unterscheidet.

Schon Bakterienzellen enthalten bis zu 3000 verschiedene Proteine. Entsprechend groß ist die Anzahl der verschiedenen mRNA oder charakteristischen Abschnitten davon zur Proteinsynthese.

- Transfer-RNA (tRNA)

Ihre Nukleotide enthalten bis zu 10% andere Basen als die 4 Hauptbasen. Ihre Aufgabe besteht darin, für die Proteinsynthese benötigte Aminosäuren zu den Ribosomen zu bringen. Die tRNA ist durchschnittlich viel kleiner als die mRNA. Es gibt gemäß den 20 in Proteinen verwendeten Aminosäuren nicht nur 20 tRNA-Arten, sondern es kann auch mehrere tRNA-Arten für eine bestimmte Aminosäure geben.

- Ribosomale RNA (rRNA)

Einige Basen von Nukleotiden liegen in methylierter Form vor. Die rRNA macht bis zu 65% des Gesamtgewichts der Ribosomen aus, wobei sie in Prokaryoten in 3 und in Eukaryoten in 4 Hauptformen auftritt.

In Bakterien befindet sich die gesamte bei der Transkription an der DNA gebildete RNA nach ihrer Entstehung im Cytoplasma.

In Eukaryoten liegt je nach Zelltyp ein unterschiedlich großer RNA-Anteil im Kern, in den Mitochondrien, etwa 50% aller RNA in den Ribosomen und der Rest im Cytosol.

Die genetische Information ist in der DNA gespeichert, und die genetische Information wird bei der Transkription z.T. in eine mRNA kopiert, die genau nach der Nukleotidsequenz des betreffenden DNA-Abschnitts enzymatisch hergestellt wird. Die gegenüber der DNA viel kürzere und leichtere mRNA enthält also nur einen oft nur geringen Teil der genetischen Information der betreffenden DNA. Durch das Cytosol wird die mRNA zu den Ribosomen für die Proteinsynthese gebracht.

Die schon erwähnten Komplexe aus Nukleinsäuren und Proteinen (supramolekulare Komplexe) werden durch nicht-kovalente Bindungen zusammengehalten. Zu diesen Komplexen gehören

- die Ribosomen,
- die Viren und
- die Chromosomen

der Eukaryoten.

Die Ribosomen kommen in allen Zellarten vor. Ihre Funktion besteht in der Biosynthese von Proteinen, die in allen Zellen benötigt werden, als Aufbaustoffe oder Enzyme. Etwa 15000 Ribosomen befinden sich in einer Prokaryotenzelle und machen um die 25% des Trockengewichts der Zelle aus. Sie bestehen zu 60 bis 65% aus rRNA und zu 40 bis 35% aus Proteinen. Bei den Prokaryoten befinden sich alle Ribosomen im Cytosol.

Bei der Synthese eines Proteins sitzen die Ribosomen wie Perlen an einer Schnur nacheinander an der mRNA und synthetisieren nach dieser Matrize die Polypeptidkette, wobei jeweils die Alpha-Aminogruppe der einen Aminosäure mit der Alpha-Carbonylgruppe der anderen Aminosäure verbunden wird (Peptidbindung der Proteine).

Die erhaltene Polypeptidkette faltet sich unter Energiegewinn zusammen, wobei es zu formstabilisierenden Brückenbildungen (Disulfid-Brücken oder Wasserstoffbrücken) kommt, und infolge dieser Faltung erhält die eher lineare Polypeptidkette die charakteristische räumliche Konfiguration (Konformation) der Proteine und Enzyme, besonders der globulären wie Häm- oder Myoglobin, wodurch sie erst ihre spezifische biochemische Wirkungsfähigkeit erhält.

Faltet sich der Proteinstrang etwa durch Kochen in starker Lauge wieder auseinander (Denaturierung), hat die dadurch entstandene lineare Polypeptidkette z.B. keine

enzymatische Wirkung mehr. Wird die Peptidkette nicht zerstört, faltet sie sich nach Wiederherstellung natürlicher Bedingungen wieder exakt wie vorher zu dem räumlichen Gebilde Protein zusammen

Bei den Eukaryoten befinden sich die meisten Ribosomen ebenfalls frei im Cytoplasma, viele sind aber auch an der Oberfläche des endoplasmatischen Retikulums gebunden oder befinden sich in Mitochondrien und Chloroplasten.

Die Ribosomen bestehen aus 2 verschiedenen großen Untereinheiten, die sich geometrisch so zusammenfügen, daß zwischen ihnen eine Spalte bleibt, mit der sie sich an die mRNA heften, die ihnen als Vorlage für die Proteinsynthese dienen soll.

Beide Untereinheiten enthalten rRNA und Polypeptidketten. Sie haben den Charakter von chemischen Fabriken. Die benötigten Aminosäuren werden von der tRNA herangeschafft. Die Ribosomen der Eukaryoten sind größer als die der Prokaryoten. Ribosomen besitzen z.T. die Fähigkeit der Selbstzusammensetzung (self assembly). Trennt man Ribosomen sehr vorsichtig in ihre Bestandteile auf, ist es u.U. möglich, daß man durch ihr erneutes Zusammengeben wieder funktionsfähige Ribosomen erhält.

Im Gegensatz zu Chromosomen und Ribosomen, die nicht selbständig „lebensfähige“ Teile einer Zelle sind, besitzen die Viren viele Eigenschaften des Lebens, auch wenn sich manche Viren als reine Nukleinsäuren auskristallisieren lassen.

Der wesentliche Bestandteil eines Virus ist seine Nukleinsäure. Viele Virenarten enthalten zusätzlich noch charakteristische Proteinanteile. Z.B. weisen viele Viren eine feste Hülle aus Proteinen auf, in der sich die Nukleinsäure in einem hoch geordneten Zustand befindet, nämlich eingerollt.

Viren befallen zwar alle Zellarten, aber die meisten Viren benötigen ganz bestimmte Wirtszellen. Viren, die Bakterienzellen angreifen, heißen Bakteriophagen. Sie haben eine ganz charakteristische Gestalt:

Die Nukleinsäure des Virus befindet sich eingerollt in einer regelmäßig vielfächigen Proteinhülle. An dieser Hülle (Kopf des Virus) befindet sich ein Rohr aus Protein, an dessen anderem Ende 6 Beinchen und ein Stachel sitzen. Wenn dieses Virus auf ein Bakterium stößt, heftet es sich an seiner Oberfläche fest, stößt den Stachel hinein und spult die im Kopf aufgerollte DNA in die Zelle ab. Während die Proteinhülle des Virus, die leer außen geblieben ist, keinerlei Funktion mehr hat, stellt die Virus-DNA die Produktion der Proteine auf ihren Bedarf um und stellt in der Wirtszelle Millionen von Duplikaten von sich selbst her, bis die Wirtszelle tot ist. Nach dem Verlassen der toten Zelle sind Millionen neuer Viren entstanden.

Es gibt auch RNA-Viren, die zu den Ribosomen wandern und anstelle der mRNA der Wirtszelle als Matrize für die Proteinsynthese dienen. Diese Proteine werden etwa als Bauelemente der Virushülle oder als Enzyme für die Replikation der Virus-RNA benötigt.

Zu den kleinsten Viren gehören die Bakteriophagen. Die kleinsten Viren besitzen eine DNA von nur 5000 Nukleotiden. Andere Bakteriophagen können eine DNA mit über 200000 Nukleotiden besitzen. Mit zunehmender Größe der Viren besitzen sie immer mehr Proteinuntereinheiten.

## **Die Bedeutung von Wasser**

Aus Kohlendioxid, Wasser und Stickstoff bilden sich in geeigneten Medien einfache organische Moleküle wie Aminosäuren, Nukleotide, Zucker und Fettsäuren. Über echte chemische (kovalente) Bindungen werden diese zu Biomolekülen wie Proteine, Nukleinsäuren, Polysaccharide und Lipide zusammengebaut. Dabei bilden die Aminosäuren über Peptidbindung die Proteine, die Mononukleotide über Aneinanderreihung die Nukleinsäuren, die Monosaccharide die Polysaccharide und die Fettsäuren die Lipide. Wichtig sind dabei zur Bindung Wasserstoff- und Disulfid-Brücken.

Dem Wasser als Medium kommt bei der Bildung der Biomoleküle eine sehr große Bedeutung zu, so wie dem Kohlenstoff zur Bildung von organischen Molekülen. Erst die sehr spezifischen Eigenschaften von Kohlenstoff und Wasser haben das Leben auf der Erde ermöglicht.

Über nicht kovalente Bindungen bilden sich aus den Biomolekülen die supramolekularen



Komplexe wie Lipoproteine und Ribosomen. Diese können schon die Qualität von Organellen erreichen, oder das leisten dann weitere Zusammenschlüsse von supramolekularen Komplexen, die dann Organellen ergeben wie z.B. Zellkern, Mitochondrien, Chloroplasten bei pflanzlichen Zellen, kontraktile Systeme und Endoplasmatisches Reticulum mit Golgi-Apparat.

Die einfachsten Prokaryoten sind:

- Eubakterien und ihre Vorgänger,
- Blaualgen oder Cyanobakterien,
- Spirochäten,
- Rickettsien,
- Mycoplasmen und
- pleuropneumonia-ähnliche Organismen.

Das Gewicht des Bakteriums E.coli beträgt 2 Picogramm, das der eukaryotischen Leberzelle einer Ratte 8000 Picogramm. Alle Zellen bestehen etwa zu 70% aus Wasser, wobei die Stützskelette jenseits der Membran wie bei pflanzlichen Zellen oder Diatomeen nicht berücksichtigt werden dürfen.

### **Genetischer Code und höheres Leben**

Meistens ist die genetische Information in der DNA gespeichert, sie kann aber bei einigen Viren in der RNA gespeichert sein, die manchmal noch in DNA übersetzt werden kann (reverse Transkription).

Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin sind die Basen, die am weitaus häufigsten in der DNA vorkommen. Dabei kommt Adenin genauso häufig vor wie Thymin, und Guanin ist genauso häufig wie Cytosin, d.h. die Summe der Purin-Basen ist immer gleich der Summe der Pyrimidin-Basen.

Je verwandter 2 Organismen miteinander sind, um so ähnlicher ist die Basenzusammensetzung ihrer DNA. Jede Art, die auf eukaryotischen Zellen aufbaut, besitzt einen definiten Chromosomensatz (Chromosomen sind Komplexe aus DNA und Protein mit einem Anteil von etwa 65% DNA), der sich von denen anderer Arten unterscheidet. Innerhalb einer Art gibt es weitere feinere Unterschiede im Chromosomensatz von einem Vertreter derselben Art zum anderen.

Ein DNA-Molekül liegt in der Form einer Doppelhelix vor: 2 rechtsläufige schraubenförmige Polynukleotidketten winden sich um eine gemeinsame Achse. Die beiden einzelnen DNA-Stränge sind so miteinander verdreht, daß sie ohne Abspulen nicht voneinander getrennt werden können. Die 3',5'-Phosphodiesterbrücken zwischen den Nukleotiden verlaufen bei den Strängen in entgegengesetzter Richtung (antiparallel). Die Purin- und Pyrimidin-Basen jedes Stranges sind derart auf der Innenseite der Doppelhelix angeordnet, daß ihre Flächen parallel zueinander und senkrecht zur Längsachse der Doppelhelix sind. Die hydrophoben Basen liegen im Innern der Doppelhelix, die polaren Zucker-Reste und die negativ geladenen Phosphat-Gruppen auf der Außenseite, wodurch zusätzliche Wechselwirkungen mit der umgebenden wäßrigen Lösung zustandekommen, die ebenfalls stabilisierend auf die Doppelhelix wirken. Darum ist die DNA eine relativ starke Säure.

Die Stabilität der DNA hängt sehr davon ab, wie sauer oder basisch die umgebende wäßrige Lösung ist. Außerhalb des physiologischen Bereichs ist die DNA instabil und entschraubt sich. Das kommt daher, daß die Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen den Basenpaaren von ihrem Ionisierungsgrad abhängt.

Lösungen doppelsträngiger DNA ändern ihr Verhalten, wenn sie

- starken Säuren oder Basen,
- Hitze,
- Substanzen wie Alkoholen und Ketonen oder
- Substanzen wie Harnstoff und Amiden

ausgesetzt werden. Dabei denaturiert allmählich die DNA, und zwar sind die denaturierenden Stoffe und Bedingungen sehr ähnlich denen, mit denen globuläre Proteine entfaltet - denaturiert - werden.

Bei der Denaturierung der DNA werden keine kovalenten Bindungen aufgebrochen, sondern

die doppelsträngige DNA wird entschräubt und in die beiden helikalen Einfachketten aufgetrennt.

Die Basen des einen Stranges haben Wasserstoffbrücken zu denen des anderen Stranges jeweils in derselben Ebene, wobei Adenin immer nur mit Thymin und Guanin immer nur mit Cytosin Wasserstoffbrücken ausbilden.

Dabei bilden sich die Paare Adenin-Thymin und Guanin-Cytosin, woraus sich ergibt:

- In (fast) jeder DNA gibt es genauso viele Moleküle von Adenin wie von Thymin bzw. wie von Guanin und Cytosin.

- In (fast) jeder DNA ist die Summe der Moleküle von Adenin und Guanin gleich der Summe der Moleküle von Cytosin und Thymin.

Diese Wasserstoffbrücken verleihen der Doppelhelix wesentlich mehr Stabilität.

Jeder vollständige Umgang der Doppelhelix umfaßt genau 10 Nukleotid-Reste und mißt 3,4 Nanometer. Der Durchmesser der Doppelhelix beträgt 2 Nanometer. Die beiden antiparallelen Ketten der DNA sind komplementär zueinander:

An der Stelle, wo in dem einen Strang Adenin auftritt, ist bei der anderen Thymin und umgekehrt. Dasselbe gilt für Guanin und Cytosin der doppelsträngigen DNA. Die beiden Stränge der Doppelhelix tragen exakt dieselbe Information, nur in umgekehrter Reihenfolge.

Bei der Replikation wird jeder der beiden Stränge zur Matrize und es entstehen aus dem einen Doppelstrang 2 Doppelstränge mit exakt derselben genetischen Information, bezeichnet als semikonservative Replikation.

Die DNA des Bakteriums E.coli hat ein Molekulargewicht von 2,8 Milliarden bei einer Dicke von 2 Nanometer und einer Länge von 1,36 mm im aufgerollten Zustand. Dieser Doppelstrang liegt normalerweise als vielfach gefaltetes Ringmolekül in der Zelle vor, wobei er durch RNA zusammengehalten wird. Für die Replikation muß die kompakt gefaltete DNA entfaltet werden.

Viele Bakterien besitzen noch 1 bis 20 kleinere ringförmige DNA-Doppelstränge, die Plasmide, viraler DNA nicht unähnlich. Einige von ihnen, die Episomen, werden in die Chromosomen der Wirtszelle eingebaut.

Die Kerne eukaryotischer Zellen enthalten wenige bis viele Chromosomen, wobei jedes Chromosom aus einem großen DNA-Doppelstrang in einem Komplex mit Protein besteht. Z.B. besitzt die Fruchtfliege Drosophila 8 Chromosomen, von denen das längste bei Entfaltung 4 cm lang ist bei einem Molekulargewicht von 80 Milliarden. Die Gesamtlänge der doppelsträngigen DNA in Säugetieren, über alle Chromosomen gerechnet, beträgt um 2 Meter, entsprechend 5,5 Milliarden Basenpaaren.

Der Mensch hat 46 Chromosomen (diploid). Die Zellen der Eukaryoten-Organismen liegen in diploider Form vor außer bei den Samenzellen, die haploid - einfach - wie bei Prokaryoten sind. Die menschlichen Samen- und Eizellen haben nur 23 Chromosomen (haploid).

Während der Interphase, dem Zeitraum zwischen den Mitosen, enthält der Zellkern ein unregelmäßiges Netzwerk aus Chromatin. Diese Substanz erhielt den Namen, weil sie sich leicht mit basischen Farbstoffen anfärben ließ. Zu dieser Zeit sind die Chromosomen nicht scharf abgegrenzt.

Während der Metaphase, der Mitose, sind die Chromosomen am deutlichsten ausgebildet. Die menschlichen Chromosomen enthalten etwa 15% DNA, 10% RNA und 75% Protein. Sie bestehen aus langen Chromatinfibrillen von etwa 20 bis 30 Nanometer Durchmesser und 0,7 bis 0,8 mm Länge. Jede Chromatinfibrille enthält vermutlich einen DNA-Doppelstrang von 4 cm Länge, der von Protein umgeben ist.

Die Faltung der DNA ist sehr kompliziert, Entrollung und Kopieren der DNA ein biotechnisches Wunderwerk. Auf bestimmte chemische Signale hin können Teile der aufgefalteten DNA entschräubt und der Transkription zugänglich gemacht werden, wobei bestimmte Proteine - Histone - eine gewichtige Rolle spielen. Die Histone gehören zu den DNA-umhüllenden Proteinen in den Chromatinfibrillen.

Die DNA in den Mitochondrien eukaryotischer Zellen ist doppelsträngig, ringförmig und hat ein Molekulargewicht um 10 Millionen. Sie ähnelt in ihrer Größe der DNA der Bakteriophagen. Die Mitochondrien besitzen etwa 6 DNA-Moleküle, was 1% des DNA-Gehalts der ganzen Zelle ausmacht. Die DNA-Replikation benötigt viele Enzyme wie die

Polymerase I, II und III sowie RNA-Moleküle.

Alle wirken sie zusammen, damit der richtige Startpunkt auf der DNA gefunden und die DNA in den betreffenden Bereichen hinreichend entfaltet (entschraubt) ist.

Die DNA-Replikation verläuft in eukaryotischen Zellen auf sehr viel komplexeren Wegen als in prokaryotischen Zellen. Auch bei der Transkription der DNA, der Synthese von mRNA für die Ribosomen zur Erzeugung der Proteine, sind zahlreiche Enzyme und RNA-Moleküle beteiligt, wobei wieder das Auffinden des richtigen Startpunkts auf der DNA und die korrekte Entschraubung der betreffenden Bereiche exakt gelöst werden müssen.

Auf der Stufe der Hemmung der Replikation oder Transkription wirken einige Gifte der Organismen. Beispiele:

- Das Hauptgift des grünen Knollenblätterpilzes Alpha-Amanitin blockiert eine der RNA-Polymerasen aus dem Kern eukaryotischer Zellen, während die RNA-Polymerasen in Bakterien, Mitochondrien und Plastiden nicht angegriffen werden (Hinderung der Transkription).
- Actinomycin D, ein Antibiotikum aus einer Streptomyces-Art, verhindert die Kettenverlängerung des zu synthetisierenden RNA-Moleküls und verhindert dadurch die Transkription.
- Äthidiumbromid bindet die DNA und blockiert ihre Matrizenfunktion, wodurch Replikation und Transkription verhindert werden.
- Aflatoxin, erzeugt durch einen auf Erdnüssen wachsenden Pilz, verhindert die Matrizenfunktion der DNA und erzeugt Leberkrebs.

### **Kartierung der Gene auf den Chromosomen**

Im wesentlichen ist die biologische Information des Organismus, auch von Bakterien und Viren, in seinen Chromosomen in der Weise gespeichert, daß bestimmte Abschnitte auf der DNA in den Chromosomen bestimmten biologischen Eigenschaften des Organismus entsprechen.

Darum ist es ein wichtiges Ziel, Genkarten zu erstellen, wo man auf der DNA die Stellen angibt, die bestimmten biologischen Daten eines Organismus entsprechen. Diese Kartierung von Genen konnte schon zu Ende des 20. Jahrhunderts bei einigen Viren durchgeführt werden und es liefen Projekte zur Kartierung der menschlichen Chromosomen.

Die Gene sind solche zusammenhängenden Bereiche auf der DNA, die einem biologischen Merkmal des Organismus entsprechen und mutierbar sind. Ein Gen, das die Aminosäuresequenz einer einzelnen Polypeptidkette eines Proteins bestimmt, kann 300 bis 5500 Nukleotide und mehr umfassen. Da 3 aufeinanderfolgende Nukleotide in der DNA eine Aminosäure des zu synthetisierenden Proteins bestimmen, reicht ein Gen für die Synthese von Polypeptidketten von 100 bis 1800 Aminosäuren.

So lang sind auch die Polypeptidketten in den meisten Proteinen. Je verwandter 2 Organismen sind, um so größer ist die Anzahl und Länge der Bereiche auf ihrer DNA bzw. ihren Chromosomen, die gleich sind (Sequenzhomologien).

Es gibt verschiedene Methoden, um Mutationen an Genen zu erreichen, wobei man die DNA

- Gamma- oder Röntgenstrahlen, ultraviolettem Licht (Hautkrebs !) oder
- chemischen Substanzen wie Lysergsäurediamid (LSD), Coffein, 5-Bromuracil, Acridin aussetzt.

Es gibt zahlreiche Schutz- und Reparaturmechanismen der Zellen, um Änderungen der DNA zu verhindern oder rückgängig zu machen. Ebenso kann sich die Zelle gegen eingedrungene Fremd-DNA schützen, was meistens über entsprechende Enzyme abgewickelt wird. Daß dieser Schutz aber keineswegs vollständig ist, sieht man an den vielen Krankheiten bei Eukaryoten-Organismen, die von Viren ausgelöst werden.

## **Biosynthese von Proteinen gemäß der mRNA in den Ribosomen (Translation)**

Die Proteinsynthese (Translation) gemäß der mRNA erfolgt bereits, während bei der DNA der betreffende Abschnitt zur mRNA kopiert wird (Transkription), unter Mitwirkung zahlreicher Enzyme, besonders der RNA-Polymerase. Die Ribosomen beginnen auch in prokaryotischen Zellen bereits mit der Translation, während noch die DNA in die mRNA transkribiert wird. Die Transkription erfolgt durch die Enzyme derart, daß nacheinander Teile des zu kopierenden Abschnitts der DNA entschräubt und zur mRNA kopiert werden, und noch während der Transkription heften sich bereits Ribosomen an die entstehende mRNA und führen abschnittsweise die Translation an der mRNA durch.

Die Ribosomen in den Zellen sind die Orte der Proteinsynthese, die in mehreren Schritten unter Verwendung zahlreicher Enzyme abläuft. Als wichtiger Energiespender dient dabei Adenosintriphosphat (ATP), das von den energieliefernden Mitochondrien bereitgestellt und bei den Synthesereaktionen in Adenosindiphosphat (ADP) bzw. Adenosinmonophosphat (AMP) umgewandelt wird.

Die als Matrize dienende mRNA läuft schrittweise durch eine Furche zwischen den Hauptkomponenten des Ribosoms. Bei der Synthese liefern die Transfer-Ribonukleinsäuren (tRNA) nacheinander die jeweils am nächsten benötigten Aminosäuren an.

Die Ribosomen sitzen an der Messenger-RNA oder Boten-RNA (mRNA) wie Perlen auf einer Schnur und synthetisieren gleichzeitig gemäß der genetischen Information auf der mRNA verschiedene Abschnitte der Polypeptidkette, die nach ihrer Herstellung zu dem benötigten Protein aufgefaltet wird oder sich mit anderen Polypeptidketten zum gewünschten Protein zusammenfaltet, wie das z.B. beim Hämoglobin der Fall ist, das aus 4 zusammengefalteten Polypeptidketten besteht.

Die Anknüpfung der nächsten Aminosäure an die wachsende Polypeptidkette wird durch das aktuelle Basentriplett (Codon) auf der als Matrize dienenden mRNA diktiert.

Für den Einbau in Proteine werden von den über 150 in Zellen vorkommenden verschiedenen Aminosäuren nur 20 verwendet. Nach Anbau einer neuen Aminosäure an die Polypeptidkette wandert das Ribosom zum nächsten Codon auf der mRNA. Start- und Endpunkt der Biosynthese werden durch bestimmte chemische Signale auf der mRNA definiert, wobei spezifische Enzyme und weitere Proteine die entsprechenden Reaktionen durchführen, bis zur letztlichen Ablösung der synthetisierten Polypeptidkette von den Ribosomen.

Die Richtung des Wachstums der zu synthetisierenden Polypeptidkette erfolgt von der amino-terminalen Aminosäure her, wobei sich deren Alpha-Carboxy-Gruppe („Schwanz“) mit der Alpha-Amino-Gruppe („Kopf“) der neu anzubauenden Aminosäure (die von der tRNA angeliefert wird) verbindet usw. Bei 37 Grad Celsius beträgt die Geschwindigkeit der Anlagerung zwischen 1 bis 20 Aminosäuren pro Sekunde, je nach Zelltyp.

Bei 0 Grad Celsius ist der Anbau neuer Aminosäuren fast gestoppt.

Die tRNA-Moleküle besitzen eine bestimmte 3-dimensionale Konformation (Faltung ohne neue kovalente Bindungen) und damit räumliche Struktur, die notwendig und spezifisch für ihre Funktion - die Anlieferung der richtigen nächsten Aminosäuren - ist. Etwa 65% der tRNA liegen in doppelhelikaler Struktur vor. Die tRNA bindet die betreffende Aminosäure an ihren „Aminosäure-Arm“. Das andere Ende der tRNA hat Kleeblattform und besitzt bis zu 5 verschiedene Arme. Ein Arm, der „Anticodon-Arm“, trägt ein spezifisches Nukleosid-Triplett, das eindeutig die auszuwählende Aminosäure bestimmt. Die anderen Arme haben ebenfalls wichtige Funktionen, u.a. sind sie Anheftungs- bzw. Erkennungsstellen für Enzyme. Aber für jede Nukleinsäure gibt es mehr als nur eine tRNA. Z.B. besaßen E.coli-Zellen für die 20 Aminosäuren etwa 80 verschiedene tRNA-Moleküle. In den Nukleosiden der tRNA werden über 40 seltene Basen verwendet. Im Vergleich mit mRNA und DNA kommen diese seltenen Basen in der tRNA relativ häufig vor.

Die Ribosomen im Cytoplasma von Eukaryoten sind wesentlich größer als die von Prokaryoten. Die rRNA tierischer Zellen ist etwas größer als die pflanzlicher Zellen bei einem Molekulargewicht von etwa 1,6 Millionen pro rRNA. In die Furche zwischen den beiden verschieden großen Untereinheiten eines Ribosoms, durch die die mRNA läuft, passen gleichzeitig etwa 8 Codons der mRNA.

In allen Prokaryoten beginnt die Synthese der Polypeptidkette mit der Aminosäure Methionin, die durch das Initiationscodon Adenin-Uracil-Guanin oder AUG codiert wird. Die Synthese endet, wenn ein Terminationsfaktor auf der betreffenden mRNA erkannt wird. Es gibt 3 Terminationscodons. Nach der Fertigstellung können an der Peptidkette weitere chemische Prozesse ablaufen, z.B. können Disulfidbrücken kovalent gebildet werden.

Diese Reaktionen werden von bestimmten Enzymen bewirkt. Die Proteinsynthese in Ribosomen kann durch eine Vielzahl chemischer Substanzen gehemmt werden, die als Medikamente oder toxische Gifte fungieren, wie Tetracyclin, Puromycin, Streptomycin, Neomycin und Kanamycin als Antibiotika, Chloramphenicol, Cycloheximid (Actidion), Emetin (ein Alkaloid), das Diphtherie-Toxin (von diphtheriekranken Organismen erzeugt), toxische Proteine von Pflanzen wie Abrin und Ricin.

Die Proteinsynthese muß in einem äußerst hohen Genauigkeitsgrad erfolgen, wenn man sieht, wieviele Translationsvorgänge in Zellen und Organismen stattfinden.

Es gibt für Fehlerfälle dennoch zahlreiche Reparaturmechanismen, wo wieder Enzyme die Hauptrolle spielen. Die Evolution der Organismen beruhte auf der Auslese der geeignetsten Mutanten. Durch fehlerhaft arbeitende Enzyme, radioaktive Strahlung oder Chemikalien finden laufend auch nur geringfügigste Änderungen statt, die über Tausende von Generationen zu neuen Arten führen können.

Mit fortschreitendem Alter höherer Organismen nimmt die Fehlerrate bei der Proteinsynthese zu. Die wesentlichen morphologischen Erscheinungen des Alterns höherer Organismen sind jedoch genetisch bedingt. Die endogene Veranlagung wird dabei aber stark von exogenen Signalen beeinflusst.

### **Translationstafel**

Die informativen Makromoleküle Nucleinsäuren und Proteine unterscheiden sich u.a. auch darin, daß die Information bei

- den Nucleinsäuren in einem Alphabet mit 4 Buchstaben (Adenin, Guanin, Thymin und Cytosin bei der DNA; Adenin, Guanin, Cytosin und Uracil bei der RNA) und
- den Proteinen aus einem Alphabet mit den 20 Buchstaben der in Proteinen vorkommenden Alpha-Aminosäuren

besteht. Bei der Translation wird die eindimensionale Information der mRNA, enthalten in der Reihenfolge ihrer Basen von Nucleotid zu Nucleotid, zuerst in die ebenfalls eindimensionale Aminosäuresequenz der zu synthetisierenden Polypeptidketten und dann über molekülspezifische Faltung und proteinspezifische Zusammenlagerung verschiedener Peptidketten zu Proteinen umgesetzt.

Das Ziel der Morphogenese ist die Erforschung der Vorgänge, die aus der linearen genetischen Information der DNA die 3-dimensionalen Strukturen des betreffenden Organismus der Stufen 0 oder 1 - also Prokaryoten, Eukaryoten und Metazoen - und das überaus komplexe Funktionieren in ihm bewirken. Es ist nicht so, daß die genetische Information so fein ist, daß sie jedem Molekül sagt, wo es hin soll und was es machen soll. Die genetische Information basiert darauf, Molekülgruppen meistens nur so weit zu steuern, wie das im Rahmen der Naturgesetze nötig ist.

Die Zelle nutzt die Naturgesetze aus, wodurch z.B. komplexere Makromoleküle dazu veranlaßt werden, supramolekulare Komplexe zu bilden. Das ist die Fähigkeit zum Selbstzusammenbau der supramolekularen Komplexe, weil sie auf Grund der Struktur der zusammenwirkenden Makromoleküle chemisch gar nicht anders können.

Wir befinden uns hier an einer Stelle, wo die Definition biologischer Prozesse durch rein chemische Prozesse direkt ersichtlich ist. Vor allem die Ribosomen sind ein Musterbeispiel für die Selbstzusammensetzung vieler Makromoleküle zu einem biologischen supramolekularen Komplex. Hier sieht man direkt, wie aus Chemie plötzlich Leben wird.

Dasselbe gilt für viele Viren, deren Bestandteile wie Hüllproteine und DNA oder RNA reine Chemie sind, wobei aber die DNA oder RNA schon Lebensfunktionen steuern kann, wenn sie in eine Wirtszelle eingedrungen ist.

In Geometrie und Chemie der wenigen Makromoleküle der Viren steckt die Information zum Selbstzusammenbau, und dieses Prinzip gilt in vielen Fällen auch bei den supramolekularen Komplexen der Eukaryoten, wo sehr viel mehr Makromoleküle zusammenwirken.

Der Ausführlichkeit des genetischen Codes sind also doch recht enge Grenzen gesetzt.

Jede Aminosäure, die bei den Ribosomen an der zu synthetisierenden Polypeptidkette angebaut wird, ist durch eine Gruppe von 3 aufeinanderfolgenden Nukleotiden mit bestimmten Basen auf der als Matrize dienenden mRNA definiert. Ein solches Basentriplett heißt Codon.

Über die Codons auf der mRNA können 64 verschiedene Aminosäuren codiert werden. Das Ablesen der Codons auf der mRNA erfolgt in einer bestimmten Richtung, und zwar von der 5'-Phosphat-Gruppe in Richtung zur freien 3'-Hydroxyl-Gruppe. Diese 5' → 3'-Richtung ist dieselbe wie bei der Biosynthese von DNA und RNA.

Es gibt dabei einen bestimmten Startpunkt, und darauf folgen dann die Codons, wobei es keine „Leerzeichen“ oder „Kommas“ gibt. Der Endpunkt wird durch eines von 3 Beendigungs-Codons (Terminations-Codons) definiert.

Die mRNA stellt eine kontinuierliche lineare Information dar, wo ein falscher Startpunkt für das Ablesen die nachfolgende Information sehr verändern kann. Dasselbe gilt für den Ableseprozeß, wenn einzelne Basen überlesen oder „erfunden“ werden. Werden Codons gelesen, aber falsch wiedergegeben, wirken sich die Fehler bedeutend weniger aus, da ja dann die meiste Information richtig gelesen wird, besonders die nachfolgende Information. Außer Tritt kommt der Ablesevorgang also nur, wenn einzelne Nukleotide beim Ablesen ausgelassen oder „erfunden“ werden.

Die angegebene Translationstafel oder Codierungstabelle gilt biologisch für fast alle Lebewesen aus der Hauptevolutionsphase der Erde. Es sind aber auch schon Unterschiede bekannt zwischen den Translationstafeln für Prokaryoten und Eukaryoten.

Es gibt weiterhin Proteine, die Aminosäuren enthalten, die nicht durch Codons auf der mRNA definiert werden, sondern die erst nach der Translation durch Einwirkung bestimmter Enzyme angebaut werden.

Die Paarung von Codon und Anticodon in der tRNA ist überaus sinnreich und raffiniert. Die weiter unten erwähnte Degeneration des Codes ist die Basis für einen wesentlichen Schutz der Translation gegenüber Fehlern in der mRNA oder bei der Translation selbst.

Wichtig ist die Fähigkeit, nach der Translation auf enzymatischem Wege bestimmte Nachbesserungen für Fehler durchführen zu können.

Das Initiations-Codon AUG startet die Translation. Die Terminations-Codons UAA, UAG und UGA beenden jeweils die Translation.

Wie aus der Translationstafel zu ersehen ist, ist die Degeneration des Codes nicht beliebig, sondern gehorcht einer gewissen Gesetzmäßigkeit, die sicher in der biologischen Evolution Vorteile brachte und sich dadurch in dieser speziellen Form durchsetzte. Interessant ist z.B., daß das Initiations-Codon AUG einzig ist (für Methionin bei Eukaryoten, die Starter-Aminosäure bei Prokaryoten ist N-Formylmethionin), daß es aber 3 Terminations-Codons gibt, und zwar UAG, UAA und UGA.

Bei Prokaryoten kennzeichnet das Codon ebenfalls Methionin als Starter-Aminosäure. Die Degeneration des Codons betrifft oft nur die 3. Base im Codon.

In Proteinen kommen fast nur die folgenden 20 Aminosäuren vor.

Nr.	Kürzel	Aminosäure	Anzahl der Codons
1.	Ala A	Alanin	4
2	Arg R	Arginin	6
3.	Asn N	Asparagin	2
4.	Asp D	Asparaginsäure	2
5.	Cys C	Cystein	2
6	Gln Q	Glutamin	2
7	Glu E	Glutaminsäure	2
8.	Gly G	Glycin	4
9.	His H	Histidin	2
10.	Ile I	Isoleucin	3
11.	Leu L	Leucin	6
12	Lys K	Lysin	2
13.	Met M	Methionin	1
14.	Phe F	Phenylalanin	2
15	Pro P	Prolin	4
16	Ser S	Serin	6
17.	Thr T	Threonin	4
18.	Trp W	Tryptophan	1
19.	Tyr Y	Tyrosin	2
20.	Val V	Valin	4

Es gibt für die verschiedenen 20 Protein-Aminosäuren unterschiedlich viele Codons in der mRNA.

In den Nucleinsäuren kommen meistens nur die folgenden 5 Purin- und Pyrimidinbasen vor:

Die DNA besitzt fast nur die beiden Purinbasen

- 1 Adenin A
- 2 Guanin G

und die beiden Pyrimidinbasen

- 3 Cytosin C
- 4 Thymin T

Die RNA besitzt oft nur die beiden Purinbasen

- 1 Adenin A
- 2 Guanin G

und die beiden Pyrimidinbasen

- 3 Cytosin C
- 4 Uracil U

Die mRNA besitzt selten andere Basen als Adenin, Guanin, Cytosin und Uracil, die tRNA verwendet sie ungleich viel häufiger, wobei über 40 weitere unterschiedliche Basen auftreten.

Die Codierung der Aminosäuren durch die Codons auf der mRNA für das zu synthetisierende Protein ist nicht eindeutig, d.h. der Code ist degeneriert. Es kennzeichnen oft mehrere unterschiedliche Basensequenzen dieselbe Aminosäure.

### Translationstafel:

UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys
UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys
UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Ende	UGA	Ende
UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Ende	UGG	Trp
CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg
CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg
CUA	Leu	CGA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg
CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGC	Arg
AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser
AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser
AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg
AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg
GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly
GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly
GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly
GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly

Die Abkürzungen für die Purin- und Pyrimidinbasen in den Nukleotiden der Nukleinsäuren dürfen nicht mit den Abkürzungen für die Aminosäuren in den Proteinen verwechselt werden.

Es gibt noch andere Darstellungen für diese Zuordnung mit fast identischem Informationsgehalt, wozu auch die Darstellungsart gehört, die als Codon-Sonne bezeichnet wird.

Crick und Watson, die 1953 die Struktur der DNA erkannt hatten, haben viele wissenschaftliche Artikel und Bücher, aber auch populärwissenschaftliche geschrieben. Literaturangaben siehe „Ein irres Unternehmen“ von Francis Crick, Piper Verlag 1990 (1988).

### Regulation des Zellhaushalts

Themen:

- Herstellung der richtigen Proteine in der richtigen Anzahl
- Genexpression bei der Transkription DNA → mRNA

In der biologischen Zelle gibt es schon bei Prokaryoten über 3000 verschiedene Proteine und über 15000 Ribosomen. Die Proteine (meistens Enzyme) werden fast nur nach Bedarf produziert, was komplizierte und leistungsfähige Regulationsmechanismen erfordert.

Die Umstellung der Proteinproduktion der Ribosomen kann oftmals sehr schnell erfolgen, wenn sich z.B. das Nahrungsangebot im umgebenden Medium der Zelle ändert, daß andere Enzyme zur Aufbereitung der Nährstoffe benötigt werden.

Noch einmal ungleich viel komplexer verläuft die Steuerung der richtigen Proteine in der richtigen Anzahl in eukaryotischen Zellen eines Organismus, wobei nicht nur die eukaryotischen Zellen alleine schon bis zu 10000-mal größer sein können als Prokaryoten und entsprechend größere und mehr Ribosomen haben und mehr Proteine benötigen, sondern auch die Zelldifferenzierung in den Organismen eine enorme Variabilität des Zellhaushalts von Zelle zu Zelle erfordert.

Nicht nur ist also die Biosynthese von Biomolekülen wie Nukleinsäuren und Proteinen sehr komplex und über die Enzymtechnik sehr ausgereift, sondern auch die Steuerung der Bioproduktion ist überaus technisch ausgereift.

Zu den verwendeten Steuerungsmechanismen gehören vor allem die folgenden beiden Verfahren:

- Regulation der Transkription DNA → mRNA, die einzelne oder mehrere Proteine codieren.
- Regulation der Translation, wobei Beginn der Synthese von Polypeptidketten und die Synthese selbst gesteuert werden.



Die Natur hat dabei den Weg gewählt, mindestens die folgenden beiden verschiedenen Typen von Enzymen zu verwenden:

- Die konstitutiven Enzyme sind fast unabhängig von Regelung und Steuerung nach Bedarf und werden in konstanten Mengen pro Zeit produziert.
- Die induzierbaren Enzyme werden bedarfsabhängig produziert. Die Steuerung nach Bedarf kann dabei so schnell und wirkungsvoll sein, daß nach einer Änderung des Nahrungsangebots schon wenige Minuten später die benötigten Enzyme in vieltausendfacher Anzahl (als vorher von ihnen in der Zelle waren) vorliegen und weiter produziert werden.

Diese sehr große Leistungsfähigkeit erinnert an die enorme Leistungskraft der Proteinsynthese über Enzyme.

Die Regulation der Produktion ist auch so leistungsfähig, die Wirkungen anderer Enzyme in der Zelle zu berücksichtigen, denn es wirken ja in den Zellen laufend Tausende von Enzymen gleichzeitig. Dabei umfaßt die Genexpression auch die Unterdrückung von Proteinen, die nicht mehr weiter benötigt werden. Repression und Induktion von Proteinen und ihrer Produktion werden also von der Zelle gleichermaßen geleistet.

Bei den Arbeiten zur Genkartierung stellte man fest, daß auf der DNA solche Gene sind, die die Synthese von Proteinen definieren (Struktur-Gene oder z-Gene), und solche, die die Syntheserate für die Produktion dieser Proteine steuern (Regulator-Gene oder i-Gene).

Bei gewissen Fällen der Mutation des i-Gens kann die Synthese des betreffenden Proteins nicht mehr unterdrückt werden und die Zelle produziert das betreffende Protein unabhängig vom Bedarf. Die Stellen an der DNA, an die die Repressor-Moleküle gebunden werden sollen, heißen Operator-Gene oder o-Gene.

Wie es Repressor-Moleküle für die Unterdrückung der Produktion spezifischer Proteine gibt, besitzt die Zelle auch Induktor-Moleküle, die die Produktion anregen, wobei die Wirkung bestimmter Repressoren und Induktoren immer nur auf wenige Proteine beschränkt ist, wie das ja auch für die Struktur- und Regulatorgene gilt.

Die weitere Produktion von bestimmten Proteinen kann auch durch die synthetisierten Proteine selber unterbunden werden (Endproduktrepression).

Man fand noch weitere Steuerungseinrichtungen auf der DNA wie den Promotor, der der RNA-Polymerase als Startsignal dient, mit der Transkription zur mRNA zu beginnen.

Ein weiterer Ansatz zur Steuerung der Proteinsynthese liegt in der Menge der ribosomalen RNA pro Zelle, die reguliert werden kann. Ein Ribosom kann bei 37 Grad C bis zu 20 Aminosäure-Reste pro Sekunde an die Polypeptidkette binden.

Die Zelle kann nun auch die Erzeugung ribosomaler RNA steuern, so daß etwa bei Fehlen von Aminosäuren die Anzahl der Ribosomen auf die Hälfte absinkt. Also ist auch die Anzahl der Ribosomen pro Zelle innerhalb gewisser Grenzen bedarfsabhängig.

Bei den eukaryotischen Zellen eines Organismus kommt noch das weitere technische Problem, daß die gesamte genetische Information des Organismus in jedem Chromosomensatz jeder Zelle vorhanden ist, daß aber jede Zelle des Organismus von dieser großen Informationsmenge nur einen sehr kleinen Teil transkribieren darf, nämlich den Abschnitt auf der DNA, der die Information für die bestimmte Zelle enthält.

Bei eukaryotischen Zellen wird also der größte Teil der DNA der Zellen unterdrückt, da er für sie gar nicht gültig ist. Dafür sorgen u.a. bestimmte Proteine wie die Histone, die besonders häufig im Chromatin zu finden sind. Sie „maskieren“ die nicht benötigte oder nicht zugelassene Information.

Sie liefern aber nur einen Teil des Steuerungsapparates zur Maskierung genetischer Information. Höhere Organismen können weitere Verfahren zur Steuerung der Proteinsynthese entwickeln wie die durch Hormone oder die bei der Zellteilung und ihren Zwischenphasen (der Zeit zwischen 2 Mitosen) verwendeten.

Die etwa 1 Million verschiedenen Immunglobuline der körpereigenen Anwehr höherer Säugetiere gegen Fremdproteine können kaum durch den genetischen Code exakt definiert werden, sondern es ist z.B. möglich, daß im Gencode verankert ist, der Immunabwehr eine gewisse Fähigkeit zu geben, adaptiv auf fremde Proteine zu wirken, wobei sie sich nach

„Studium“ der Geometrie und Valenzen der Fremdproteine so wandeln, daß sie sich unlösbar mit ihnen verbinden und auf diese Weise für den Organismus unschädlich machen können.

Es ist anzunehmen, daß die Determinierung des Organismus nach Struktur und Funktion der Interpretation bedarf und durch die Wahl des Wortes „Determinismus“ falsch verstanden werden kann.

Die Determinierung durch die Translationstafel hörte sicher oft da auf, wo einfache Naturgesetze die gewünschte Arbeit übernahmen, wenn auch in einem ungeheuer komplizierten Zusammenspiel zwischen einer riesigen Anzahl von Makromolekülen und supramolekularen Komplexen. Prinzip und Leistungen der Immunabwehr höherer Eukaryotenverbände gehörten zu den Wunderwerken des Lebens.

## **Gentechnik und Synthetische Biologie**

Weil die einzige Hoffnung für das Leben auf der Erde in einer hinreichenden gentechnischen Veredelung des menschlichen Genoms begründet liegt, wird die Gentechnik zu der wesentlichen Schlüsselwissenschaft in den nächsten Jahrzehnten. Ein wesentliches Ziel wird die künstlich-technische Erschaffung neuer Arten von Pflanzen, Tieren und Intelligenten Wesen (IW) sein.

Dagegen ist es heute noch völlig offen, ob die Menschen in den nächsten Jahrzehnten wirklich so etwas bauen können wie bewußt-intelligente Roboter. Was man bisher mit Künstlicher Intelligenz (KI, engl. AI) bezeichnet, verdient diese Bezeichnung keineswegs.

Wir wissen heute noch nicht, ob Metrik, Physik, Naturkonstanten ... unseres Universums den Bau einer „Singularität“ ermöglichen, also eines sich selber bewußten intelligenten KI-Produkts auf der Basis von Silizium wie bei HAL 9000 in dem SF-Roman „Odyssee im Weltraum – 2001“ von Arthur C. Clarke.

Die vollkommen beherrschte Gentechnik ist ein wichtiges Ziel der Forschung, vor allem die 100%-ig beherrschte synthetische Konstruktion unserer Nachfolger, die bedeutend intelligenter und sittlich-ethisch hochstehender als wir natürlichen Menschen sind.

Bei den Tieren und Pflanzen, die durch die Natürliche Biologische Evolution (NBE) entwickelt worden sind, wirft fundamentale die synthetische Konstruktion von tier- und pflanzenähnlichen Lebewesen ethische Fragen auf:

Wie hoch ist z.B. das Wohn- und Lebensrecht derer zu werten, die bereits schon als Tiere und Pflanzen leben, durch NBE erschaffen ?

Solche Fragen lassen sich nur in Sicht auf das zukünftige Schicksal unserer Sonnensystems und Universums ohne den Eingriff von Superzivilisationen und Superintelligenzen beantworten – in Sicht auf Dutzende von Milliarden Jahren.

Das über NBE entstandene biologische Leben – auch das heutige – hat nicht die zeitliche Durchdringungskraft, um die Entwicklung des heimatlichen Sterns oder Universums zu steuern oder auch nur deren Wirkungen zu überstehen.

Nur von hinreichend gentechnisch verbesserten und veredelten „Menschen“ auf dem Entwicklungsweg zu Superintelligenzen kann man erwarten, daß sie zu einer solchen Machtfülle gelangen, daß sie astrophysikalische und kosmologische Entwicklungen im hinreichenden Ausmaß meistern oder sogar steuern können.

Ob ein Verbund aus künstlichen Lebensformen – biologischer, technischer, kristalliner ... Natur – erschaffen werden kann und was er zu leisten vermag, können wir heute überhaupt nicht abschätzen, aber es ist offensichtlich, daß der Einbau von Solarzellen in Lebensformen diese in heißen, unwirtlichen Gegenden viel besser überleben lassen könnten. Kristallines Leben im Verbund mit elektromechanischen und biologischen Lebenseinheiten könnte auf sehr heißen Welten einen sehr starken Überlebensvorteil haben.

Es ist die Aufgabe von Paradiesformung und -erhaltung, um dem „alten“ biologischen Leben das Dasein in reicher Vielfalt, großer Harmonie und Schönheit durch Bau und Erhalt von Paradiesen zu ermöglichen, aber zumindest in der Anfangsphase muß das alte Leben Raum geben für das neue Leben, damit sich dieses zu Supermaschinen, Superzivilisation und Superintelligenzen höher entwickeln kann.

Ist das aber geschehen, dann muß das neue Leben dem alten Leben wieder seinen Raum zurückgeben, was eigentlich ganz automatisch kommt, denn Superintelligenzen leben nicht

auf Planeten, sondern in hochkomplexen künstlich-technischen Gebilden im interplanetaren Weltraum.

Die Gentechnik bringt tatsächlich genau das, wonach es aussieht, aber ihr Einsatz muß unter kosmologischen Aspekten betrachtet werden.

In der Gentechnik wird das Genom beliebiger Lebewesen gezielt geändert, z.B. mit der Methode CRISPR/cas9. Allgemein wird

- ein DNA-Strang in der Retorte nach Plan geändert und
- in eine lebende Zelle eingeschleust.

Es erfordert viele experimentelle Erfahrung, um vorherzusagen, wie sich eine künstlich erzeugte Mutation am Genom tatsächlich auswirkt.

Durch sehr viele Experimente schafft man sich das Instrumentarium für die Genmanipulation. Der normale Forschungsweg sollte sein, daß man vor Experimenten mit Eukaryoten oder sogar Metazoen versucht, mittels Computerprogrammen, Expertensystemen und beliebig vielen Experimentketten an Prokaryoten alleine soviel Wissen zu erarbeiten, daß man bei Experimenten mit Eukaryoten eben genau weiß, was ein Eingriff für Folgen haben wird.

1972 gelang es an der Universität von Stanford/USA, eine Chimäre aus 2 verschiedenen Plasmiden in ein Bakterium E. coli einzuschleusen.

Nach 4 Jahren hatte man dann leistungsfähige Methoden zur Genisolierung entwickelt.

Um diese Zeit verstand man unter Gentechnik (Genmanipulation) noch die Einschleusung fremder DNA auf geeigneten Vektoren (wie den Plasmiden) in eine Zelle des E. coli, wodurch folgendes möglich wurde (bis 1975):

- Isolierung und Reinigung von Genen.
- Beobachtung der Expression fremder Gene in Bakterien.
- Herstellung von genetisch geänderten Bakterien auf diesem Wege, um gezielt Bakterien zu erzeugen, die z.B. gewünschte Proteine bauen.

1977 gelang es auf gentechnischem Wege, das Genom von Escherischia coli (E. coli) so zu ändern, daß es Somatostatin (ein Hormon aus 14 Aminosäuren) produzieren konnte.

1978 wurde gentechnisch ein E. coli geschaffen, das Ovalbumin (das eigentliche Eiweiß im Ei des Huhns, ein Polypeptid aus 345 Aminosäuren) herstellte.

1979 wurde E. coli so geändert, daß es Insulin herstellen konnte.

Damit begann die industrielle Nutzung der Gentechnik: Das von Boyer, Itakura und Mitarbeitern gentechnisch geänderte E. coli wurde von einer Firma wirtschaftlich genutzt und das Präparat kam unter dem Namen Humulin 1983 auf den Markt.

1981 wurden gereinigte Gene in die befruchteten Eizellen von Mäusen gebracht, diese Eizellen den Mäusen in die Gebärmutter eingepflanzt und die Mäuse brachten dann genetisch geänderte Junge zur Welt. Dabei lagert sich das injizierte Gen irgendwo auf den Chromosomen an irgendeiner Stelle einer DNA an. Es ist die Frage, ob es auch genetisch exprimiert wird – eine wissenschaftliche und ethisch verantwortliche Arbeitsweise ?

Erste Anwendungen der Gentechnik:

- Gentechnische Konstruktion von Bakterien, die in hinreichender Menge und auch wirtschaftlich zur Erzeugung von "Medikamenten" eingesetzt werden können.
- Behebung von Erbkrankheiten durch Änderung des Genoms des Menschen.

Beispiele für Krankheiten, wo die Gentechnik auf mindestens einem der beiden o.g. Wegen eingesetzt werden kann:

- Hämophilie (Bluterkrankheit): Faktor VIII - ein spezielles Protein - fehlt im Blut des Menschen, so daß schon kleine Verletzungen lange Blutungen nach sich ziehen.
- Diabetes (Zuckerkrankheit): Der Körper hat nicht mehr die Fähigkeit, Insulin in hinreichenden Mengen abzubauen.
- Sichelzellenanämie: Die roten Blutkörperchen haben eine geometrisch ungünstige Form, so daß sie Sauerstoff weniger gut binden.
- Mißbildungen an den Chromosomen wie beim Mongolismus, wo beim Genom des Mannes ein Y-Chromosom zuviel ist.

Weitere Anwendungen der Gentechnik

- Herstellung von Pflanzen, die besser geschützt sind gegen Kälte, Parasiten, Trockenheit, Krankheiten usw., oder die mehr Früchte erzeugen, bessere und vor allem verschiedenartigere Proteine und Vitamine in einzelnen Teilen von Früchten, Blättern,

Stengel ...

Bei den Gentechnikfirmen stand ab den frühen 1980er Jahren fest, daß man mit gentechnisch geänderten Baumwoll-, Mais-, Sojapflanzen ... das ganz große Geschäft machen kann - und sie gaben unsauber gearbeitetes Erbgut heraus, um möglichst schnell ans Geld zu kommen. Ein solches unverantwortliches Verhalten kann verhindert werden, wenn man es privaten Betrieben allgemein verbietet, mittels grüner Gentechnik Profite zu machen oder gesetzlich festlegt, daß grüne Gentechnik nur und nur von staatlichen ingenieurwissenschaftlichen Instituten betrieben werden darf und daß das frei gegebene, künstlich-technisch hergestellte Erbgut kostenlos an die Landwirte verteilt wird.

Gentechnisch veränderte Pflanzen können sicher zur Lösung des Nahrungsproblems führen. Also muß man die grüne Gentechnik fördern, aber alle Produkte der grünen Gentechnik müssen vor Freigabe gründlich geprüft werden. Man muß für Innovationsbestrebungen und innovative Produkte dankbar sein, aber der Gemeinschaft und auch der Tierwelt dürfen dadurch keine Schäden erwachsen. Man muß den Leuten, die Innovationen hervorbringen wollen und können, hinreichend Entwicklungsraum geben, aber man muß sicher sein, daß nicht die primitive Gier alle ethischen Bedenken hinwegschwemmt. .

Man muß gentechnisch so sauber arbeiten, daß im Genom der neuen Pflanze z.B. keine Restbestände sind, die von den molekularbiologischen Gentransferprozessen herrühren und mit dem gentechnischen Implantat gar nichts zu tun haben.

Verantwortungslose Gentechnikfirmen belassen gentechnische Etiketten. Diese sind ins Erbgut der Pflanze künstlich eingesetzte Molekülketten, die mit dem gentechnisch eingefügten gewünschten DNA-Strang gar nichts zu tun haben und nur Funktionen für die molekularbiologische Tätigkeit des Gentechnikers erfüllen. Das Belassen solcher Etiketten im Genom der Pflanze bei der Auslieferung an den Kunden – also an den Landwirt – ist ein handwerklicher Fehler der Gentechnikfirmen, der nicht akzeptiert werden darf.

Gentechnik und besonders die Erschaffung von neuen Geschöpfen und besonders von Androiden ist gut, wenn man seine Sache auch versteht, die Mechanismen beherrscht und kein Geschöpf gequält wird oder sonstwie unnötig Ungemach erleidet.

Bei der künstlich-technisch-synthetischen Herstellung von Geschöpfen hat man dringlich darauf zu achten, daß Leiden, Not, Qualen ... dadurch nicht bewirkt werden.

Man muß bei der technisch-künstlichen Erschaffung von bewußtem Leben genau wissen, was man tut – das ist kein Gebiet des Experimentierens mehr.

Um 2025 wird man die gezielte Verbesserung des menschlichen Genoms mit Methoden wie CRISPR/cas9 leisten können. 2045 wird man die ersten gentechnisch verbesserten „Menschen“ aus der Retorte ziehen können, auf dem Weg zur Herstellung gentechnisch veredelter, vollkommener, unsterblicher ... „Menschen“ (= Androiden, Elfen oder Engeln).

Dabei ist die Retorte natürlich eine Biotech-Plazenta, in die man die gentechnisch veredelte und befruchtete Eizelle zum Austragen unter Kontrolle und Nachregelung verbracht hat.

## 1.6 Gentechnik an Amöben, Algen und Pantoffeltierchen

Die Anwendung der Synthetischen Biologie im Sinne von GP-write wird zur Entwicklung neuer Arten von Pflanzen, Tieren und Hominiden führen, und diese neuen Arten mögen maßgeschneidert sein und können zu einem gewaltigen Entwicklungsschub zu viel höher entwickelten Arten führen, aber sie können auch zu Fehlentwicklungen führen, weil man die Sache doch noch nicht richtig beherrscht hat. Das erinnert an

- die Büchse der Pandora,
- den bösen Geist in der Flasche und
- den Zauberlehrling ...

Wenn es gelingen würde, den Genom von Amöben, einzelligen Algen und Pantoffeltierchen maßgeschneidert für neue „Arten“ synthetisch herzustellen, würde man einen großen Schritt in der Richtung leisten, echtes Leben zu erschaffen.

Die hier verwendeten Daten wurden Wikipedia entnommen und sie werden nur in dem Umfang aufgeführt, wie das für eine Diskussion in Richtung Synthetische Biologie erforderlich ist.

Die Amöben sind eng verwandt mit einzelligen Kugelalgen (wie Rot- und Grünalgen) – es gibt sie gewissermaßen als „Tiere“ und „Pflanzen“. Dabei ist zu betonen, daß richtige Tiere und Pflanzen Vielzeller sind, oft hoch entwickelte Metazoen, aber Amöben und Pantoffeltierchen sind Einzeller.

Bei Kugelalgen ist man sich sicher, daß sie auf unterschiedliche Weise entstanden sind und keine Species bilden. Das kann man auch für Amöben annehmen.

Amöben sind so interessant, weil sie als einzeln und frei lebende Einzeller ein Verhalten zeigen, das an willentliche Steuerung erinnert, wie auch bei den Pantoffeltierchen, aber einen noch einfacheren Bauplan als Pantoffeltierchen haben.

Amöben sind ein hervorragendes Forschungsobjekt der Synthetischen Biologie, aber sie sind schon von Natur aus oft pathogen, und durch neue, gentechnisch zugefügte Eigenschaften können sie extrem pathogen werden.

Es ist nicht nur richtig, sondern geradezu notwendig, sich über die Gefahren der Forschung Gedanken zu machen, aber auch über Sinn und Unsinn eines Moratoriums in der Synthetischen Biologie.

Die GP-write-Forschung kann große Gefahren mit sich bringen, aber was ist, wenn man nicht beizeiten auf diesem Gebiet forscht ?

1938 haben Hahn und Straßmann die Spaltbarkeit von Uran-235 in einer Kettenreaktion nachgewiesen. Aus Angst vor der A-Bombe in den Händen von Adolf Hitler haben die USA das Manhattan-Projekt gestartet und im August 1945 wurde über Hiroshima und Nagasaki je eine Kernspaltungsbombe abgeworfen.

Wie wäre die Geschichte verlaufen, wenn die USA das Manhattan-Projekt nicht gestartet hätten ? Im Jahr 2017 wartet der Regierungschef von Nordkorea mit Kernspaltungs- und Kernfusionsbomben auf – aber das hätte er ohne die Erkenntnisse aus dem Manhattan-Projekt niemals leisten können.

Offensichtlich kann die Forschung zu Entwicklungen führen, die ohne diese Forschungen nicht so hätten stattfinden können.

Die Entwicklung von V1 und V2 zu Ende des 2. Weltkriegs schien zuerst glauben zu machen, daß gegen sie keine Gegenwehr möglich ist. Aber noch im 2. Weltkrieg fanden die Briten heraus, daß man z.B. die V1 durch geschickte Anhebung einer ihrer Tragflächen vom Kurs abbringen konnte, und um ein halbes Jahrhundert nach dem 2. Weltkrieg hat man Boden-Luft-Raketen (Antiraketen-Raketen) speziell für den planmäßigen Abschluß von Interkontinentalraketen entwickelt.

Wenn man z.B. sich selbst reproduzierende Nano-Maschinen entwickelt, sollte man gleichzeitig technische Systeme entwickeln, mit deren Hilfe man sie eliminieren kann.

Wenn man Amöben, Kugelalgen und Pantoffeltierchen ... mit zusätzlichen Fähigkeiten versieht, sollte man gleichzeitig technische Systeme entwickeln, mit deren Hilfe man sie eliminieren kann.

Die Synthetische Biologie führt uns ganz deutlich vor Augen, daß der Mensch mit dem Bösen in seiner Psyche zur größten Gefahr von allem Leben auf der Erde wird, weil den

bösen Menschen alle die Großleistungen zugänglich werden, die von den Genies der Menschen erschaffen werden. In der SF-Literatur sind diese Probleme schon in den 1960er Jahren deutlich beschrieben worden.

Die Forschungen an Amöben, einzelligen Algen und Pantoffeltierchen sind also richtig, aber noch richtiger und vor allem dringender sind die Forschungen zur hinreichenden gentechnischen Veredelung des Menschen.

Amöben sind eine Lebensform, keine Verwandtschaftsgruppe (Taxon). Konsequenz: Sie sind über die Hunderte von Millionen Jahren immer wieder neu durch Naturprozesse entstanden, wie auch die vielen Typen von einzelligen Algen.

Amöben sind zwischen 0,1 und 0,8 mm groß. Die meisten Arten sind nackt, aber es gibt auch Amöben mit fester Hülle.

Es gibt Amöben, die sich durch Fressen von kleineren Organismen (Phagocytose) ernähren, und solche, die Chloroplasten enthalten und Photosynthese betreiben.

Es gibt verschiedene autotrophe (Photosynthese treibende), zu den Algen gezählte Vertreter der Amöben. Manche Amöben zählt man wegen ihrer Chloroplasten zu den Grünalgen.

Amöben sind fast überall zu finden. Manche Gattungen sind global von der Arktis bis zur Antarktis verbreitet, und viele können sogar aus der Luft isoliert werden, wobei es sich zumeist um Dauerstadien (Zysten) handelt.

Die Amöbe ist Einzeller und besitzt Stoffwechsel, Wachstum, Fortpflanzung und Reizbarkeit. Sie benötigt eine feuchte Umgebung (Süß- oder Salzwasser). Mit ihrer Größe von rund 0,5 mm ist sie mit dem bloßen Auge gerade noch erkennbar. Amöben reagieren auf äußere Reize wie Berührung, Licht und Erschütterungen. Amöben sind meist durchsichtig und können ihre Form ständig verändern. Sie hat die Zellmembran als Außenhaut.

Der äußere „Körper“ der Amöbe ist das strukturlose dickflüssige Zellplasma (Außenplasma, Ektoplasma), und innen ist das dünnflüssige, körnige Innenplasma (Endoplasma) mit vielen strukturellen Einheiten wie kleinen Bläschen (Wasservakuolen, kontraktilen Vakuolen, Nahrungsvakuolen) und pulsierenden Organellen.

Der Zellkern (nucleus) ist meistens schlecht erkennbar.

Im Inneren liegt die pulsierende Vakuole. Wasser, das eingedrungen ist, wird in sie befördert. Dadurch wird sie immer größer und platzt schließlich an der Zellmembran. Das Wasser dringt mit anderen Abfallstoffen nach draußen.

Wenn die Amöbe eine bestimmte Größe erreicht hat, teilt sie sich (Mitose). Durch ungeschlechtliche Vermehrung sind zwei neue Tiere entstanden. Bei günstigen Bedingungen teilen sie sich erneut.

Verschlechtern sich die Lebensbedingungen der Amöbe, bildet sich aus ihr eine Zyste. Sie scheiden überflüssiges Wasser aus, kugeln sich ab und umgeben sich mit einer Kapsel. In dieser Dauerform kann die Amöbe lange Zeit überstehen.

Die Amöbe hat keine feste Gestalt. Sie bildet fortlaufend Scheinfüßchen aus – daher ihr Name Wechseltierchen. Die Amöbe bewegt sich mit Hilfe ihrer Scheinfüßchen „vorwärts“. Dabei bewegt sich das Außenplasma vor und das Innenplasma folgt nach. Berühren diese Scheinfüßchen ein Hindernis, werden sie zurückgezogen, aber wenn die Scheinfüßchen auf etwas treffen, das sie als Nahrung erkennen, umfließen sie diese von allen Seiten und hüllen sie mit dem Zellplasma ein. Wenn die Nahrung völlig vom Zellplasma umhüllt ist, bildet sich eine Nahrungsvakuole. In ihr wird die Nahrung verdaut und die Nährstoffe gelangen ins Zellplasma. Die unverdauten Reste bleiben beim Weiterfließen liegen.

Amöben fangen ihre Beute, Bakterien und andere Einzeller, indem sie diese mit ihren Scheinfüßchen umfließen und dann in ihrem Körper innerhalb von Nahrungsvakuolen einschließen und verdauen. Den Anreiz für die Amöbe, ihre Nahrung zu umfließen, bieten übrigens die Beuteorganismen selbst: Es sind Berührungsreize, auf die hin es zu einer verstärkten Ausbildung von Pseudopodien in Richtung Beute kommt.

Diese Art der Aufnahme fester Nahrungspartikel nennt man Phagozytose. Im Inneren der Nahrungsvakuole wird die Nahrung durch Verdauungsenzyme zerkleinert und in eine wasserlösliche Form gebracht. Verwertbares wird durch die Vakuolenmembran in das Cytoplasma übernommen; diesen Vorgang nennt man Resorption.

Daneben gibt es auch die Aufnahme von Flüssigkeiten und darin gelösten Substanzen in

Form der Pinozytose. Oft bilden die Amöben dafür einen längeren Pinozytosekanal aus, an dessen Ende ein flüssigkeitsgefülltes Bläschen ins Zellinnere abgeschnürt wird.

Süßwasser-Amöben verfügen über eine kontraktile Vakuole, die den Wasserhaushalt regelt. Da Amöben durch die Nahrung ständig Ionen aufnehmen, kommt es in ihrem Innern zur Erhöhung des osmotischen Drucks, weil Wasser aus der hypotonischen Umgebung in das höher konzentrierte Cytoplasma diffundiert. Dies muss die Amöbe unter Energieeinsatz ausgleichen, um nicht zu platzen. Dazu pumpt die pulsierende Vakuole Wasser aus der Zelle.

Dass es sich beim Plasma um eine lebende Substanz handelt, erkennt man deutlich an den Plasmaströmungen im Inneren der Amöbe, durch die sämtliche Einschlusskörper mitbewegt werden. Besonders augenfällig wird die Plasmabewegung an den Stellen, an denen sich neue Pseudopodien ausbilden.

Im Endoplasma liegt als ovales oder linsenförmiges Gebilde auch der Zellkern (Nucleus). Er enthält die Erbinformation der Amöbe in Form von Desoxyribonucleinsäure (DNA). Wenn man die Nucleotid-Bausteine aller im Zellkern liegenden DNA-Moleküle zusammenzählt, kommt man bei *Amoeba proteus* auf insgesamt 290 Milliarden Basenpaare.

Dies ist eine erstaunlich hohe Zahl. Im Vergleich dazu besteht das menschliche Genom nur aus 2,9 Milliarden Basenpaaren.

Der Kern der Amöbe ist im Lichtmikroskop meistens sehr schlecht zu sehen.

Viel besser dagegen erkennt man im Endoplasma neben den kleineren Körnchen ein helleres, kreisrundes Bläschen von etwa 50 Mikrometer Durchmesser, das allmählich größer wird, um dann plötzlich wieder zu verschwinden. Es handelt sich um die so genannte kontraktile Vakuole, ein pulsierendes Bläschen, in dem sich periodisch überschüssiges Wasser anreichert, das in den Amöbenkörper eingedrungen ist. Winzige Blasen und Röhren mit einem Durchmesser von ca. 30 bis 50 Nanometern und größere Vesikel mit einem Durchmesser von 120 bis 200 Nanometern umgeben die kontraktile Vakuole in Form einer 0,5 bis 2 Mikrometer dicken Schicht. Diese Zuleitungskanäle, die zur Energieversorgung von vielen Mitochondrien begleitet werden, sammeln zunächst das Wasser aus dem Plasma, um es dann in die große Vakuole abzugeben, die sich in regelmäßigen Abständen, in der Regel alle 5 Minuten, leert. Bei Amöben hat das pulsierende Bläschen keinen festen Platz im Plasma, sondern bewegt sich wie die anderen Einschlusskörper mit dem Plasmastrom mit. Daher kann das Wasser an jeder beliebigen Stelle der Amöbenmembran nach außen abgegeben werden.

An der Oberfläche ihrer Zellmembran erzeugen die Amöben auch bestimmte Signalstoffe, so genannte Kairomone, die ins Wasser abgegeben werden und die Amöben offenbar davor schützen, von allzu gefräßigen Artgenossen verspeist zu werden.

Einige andere Einzeller, die den Amöben als Beute dienen könnten, wie etwa das Wimperntierchen *Euplotes*, sind jedoch ebenfalls in der Lage, diese Kairomone zu wittern. Sie schwimmen davon, wenn sich ihnen eine Amöbe nähert.

Die Amöbe lebt meist in Pfützen, am Grund von Tümpeln und Seen und gelegentlich auch in feuchten Böden. Besonders häufig ist sie in pflanzenreichen stehenden Gewässern, vor allem in fauligen, bakterienhaltigen Teichen und Weihern, anzutreffen, wo sie auf faulenden Pflanzenstengeln und Blättern herumkriecht. Sie ernährt sich von Bakterien, winzigen Algen, Arcellen oder Pantoffeltierchen, die sie umschließt und im Zellinneren verdaut.

Die Fortpflanzung der Amöben erfolgt meistens asexuell durch Mitose. Verbreitet scheinen jedoch auch parasexuelle Aktivitäten vorzukommen.

Die Fortpflanzung erfolgt ungeschlechtlich durch Zweiteilung, wobei nach der Teilung des Zellkerns der Zelleib einfach in der Mitte durchgeschnürt wird. Einige Arten sind aber auch zu einer Vielfachteilung fähig, bei der sich zunächst etliche Zellkerne innerhalb einer einzigen Zelle bilden. Diese vielkernige Zelle zerfällt dann wenig später in viele einkernige Einzelzellen.

Um ungünstige Umweltbedingungen, z.B. Trockenheit, zu überstehen, runden sich etliche Amöben ab und schließen sich in eine Cyste, eine widerstandsfähige Kapsel, als Dauerform ein. Innerhalb einer solchen Cyste erfolgt meist auch die Vielfachteilung. Nachdem sich jeder der vielen Tochterkerne mit einer Portion Plasma umgeben hat, bricht die Cystenhülle auf, und zahlreiche kleine Tochteramöben kommen zum Vorschein.

Die ersten Schritte der Mitose werden im abgekugelten Zustand vollzogen. Die Verteilung des genetischen Materials bereitet den Amöben aber wegen der großen, unübersichtlichen Anzahl an Chromosomen um 600 einige Schwierigkeiten.

Bei Amöben ist der Spindelapparat, der die Chromosomen mit Hilfe von winzigen Spindelfasern zu den Zellpolen zieht, nicht von Anfang an als eine einzige Kernteilungsspindel ausgebildet. Zunächst liegen alle Spindelfasern mehr oder weniger parallel und im rechten Winkel zur Äquatorialebene zwischen zwei breiten Polkappen. Währenddessen werden auch die vielen Chromosomen sichtbar, die sich in der Metaphase zur Äquatorialplatte anordnen. Im Anschluss daran neigen sich die Enden einiger benachbarter Spindelfasern gegeneinander, so dass man den Eindruck hat, als lägen für eine Weile mehrere Spindeln nebeneinander und es würden an beiden Enden mehrere Zellpole vorhanden sein. Erst in der Anaphase vereinigen sich die Spindelfasern zu einer großen Kernteilungsspindel, mit deren Hilfe die vielen Tochterchromosomen zu den beiden Zellpolen gezogen werden.

Wäre es möglich, diese gut zu beobachtenden Einzeller auf gentechnischem Wege mit neuen Eigenschaften zu versehen ?

Könnte man durch gentechnische Variationen (DNA-Schreiben) Amöben erzeugen, die sich langsamer oder schneller bewegen, die weniger oder mehr Appetit zeigen, die mehr auf äußere Reize wie Licht und Berührung reagieren oder weniger ?

Durch die Eigenheiten der Zellteilung (Mitose) bei Amöben sind die beiden entstehenden Tochteramöben identische Kopien ihres Muttertiers, und das gilt nicht nur für den Zellkern (Nukleus), sondern auch für das Protoplasma.

Ist das Protoplasma der Amöbe auch selbstorganisierend und selbstreproduzierend ?

Was ist genau Protoplasma ?

Was steuert bei der Amöbe die Scheinfüßchen ?

Offensichtlich muß das Protoplasma die Formung und Bewegung der Scheinfüßchen der Amöbe steuern – aber wie ?

Wie erkennt sie Nahrung ?

Wie funktionieren ihre Reizleitung, Reizbeantwortung, Fortbewegung ... genau ?

Hier könnte man die Synthetische Biologie (GP-write) einsetzen, um diese Fragen zu klären und neuartige Amöben herzustellen mit neuartigen Fähigkeiten, und das gilt insbesondere für die einzelligen Kugelalgen mit Chloroplasten.

Mittels GP-write ist die DNA ihres Zellkerns systematisch in langen Versuchsreihen zu verändern und zu studieren, wie sich diese Änderungen auswirken.

Vielleicht kann man Amöben, Kugelalgen und Pantoffeltierchen mittels GP-write vollständig herstellen, mit neuen und ganz unterschiedlichen Fähigkeiten.

Algen – sie reichen in der Umgangssprache von Prokaryoten (Blualgen, wie Bakterien oder Keime) über kernhaltige, eukaryotische und photoautotrophe Einzeller (mit Amöben verwandt) zu vielzelligen Pflanzen, dem Tang oft ähnlich.

Hier werden die einzelligen Algen wie Kugel-, Rot- und Grünalgen diskutiert.

Die Plastiden nahezu aller Algen enthalten Chlorophyll a (Chlorophylle), daneben meist noch eine weitere Chlorophyllkomponente und akzessorische Pigmente, wie Phycobiline (Phycobiliproteine), Carotine und Xanthophylle (Carotinoide).

Die meisten Algen sind an das Leben im Wasser gebunden. Die eukaryotischen Algen sind entstanden, indem eine heterotrophe eukaryotische Zelle einen Cyanobakterien-ähnlichen Prokaryoten aufgenommen (primäre Endocytobiose; Endosymbiontenhypothese) und ihn auf die Stufe eines Organells reduziert hat. Heute weiß man, daß Algen mit zwei Plastidenmembranen in primärer Endocytobiose entstanden sind, während Algen mit Plastiden mit mehr als 2 Hüllmembranen durch die Aufnahme einer bereits plastidenhaltigen eukaryotischen Zelle in eine andere eukaryotische Zelle entstanden sind (sekundäre Endocytobiose). Dies wird unter anderem durch das Vorkommen eines zwischen der zweiten und dritten Membran gelegenen Restzellkerns (Nucleomorph) bei den Cryptophyta und Chlorarachniophyta belegt.

Die meisten Algenzellen sind von einer festen Zellwand umgeben, bestehend aus einer gelartigen, leicht verschleimenden, nicht kristallinen Grundsubstanz (meist Pektin), die in ein



kristallines, meist fibrilläres Grundgerüst eingelagert ist. Strukturbildende Makromoleküle des Grundgerüsts sind überwiegend Cellulose, seltener Xylane oder Mannane. Häufig sind die Zellwände durch Inkrustierung mit amorpher Kieselsäure (Kieselalgen) oder Calcium- bzw. Magnesiumcarbonaten (Dasycladales) verhärtet.

Viele Algengruppen, wie die Kalkflagellaten und die Corallinaceae, sind daher auch erdgeschichtlich bedeutsame Gesteinsbildner (Kalk). Als weitere Wandsubstanzen können Hemicellulose, Alginsäure (bei Braunalgen) oder Agar (bei Rotalgen) eingelagert sein. Als Reservestoffe werden, häufig im Bereich der Pyrenoide (Chloroplasten), Chrysose, Stärke, Florideenstärke und Paramylon gebildet.

Die meisten Algen können sich sowohl vegetativ (asexuell) wie sexuell fortpflanzen. Grundlage der vegetativen Fortpflanzung ist die Mitose. Das hat zur Folge, daß stets erbgleiche Nachkommen entstehen. Die einfachste Form ist die Zweiteilung (Schizotomie). Nach der Mitose erfolgt eine weitgehend äquale Teilung des Protoplasten, so daß aus einer Mutterzelle zwei nahezu gleich große Tochterzellen entstehen. Vielfach bleibt dabei von der Mutterzelle kein Rest übrig, man spricht dann auch von der "potentiellen Unsterblichkeit" dieser Einzeller. Einen größeren Propagationswert hat die Schizogonie. Hierbei laufen in einer Zelle (Sporangium) mehrere mitotische Teilungen ab, und es werden mehrere Tochterzellen (Sporen) gebildet, die nach Aufreißen der Sporangienwand frei werden und heranwachsen. Eine weitere Art der vegetativen Fortpflanzung ist der Zerfall mehrzelliger Algen in wenigerzellige Teile, die ihrerseits durch Zellteilung wieder heranwachsen können. Einige Arten bilden auch Planosporen aus.

Die sexuelle Fortpflanzung teilt sich in die beiden Teilschritte der Gametenverschmelzung (Syngamie) und der Meiose. Viele Einzeller und alle Mehrzeller bilden in einer Zelle (Gametangium) mehrere Gameten aus, so daß pro Individuum mehrere und kleinere Geschlechtszellen gebildet werden (Merogamie).

Für das Auffinden der konträrgeschlechtlichen Gameten haben bei vielen Algen die von den weiblichen Individuen abgegebenen Gametenlockstoffe (Sexuallockstoffe mit Pheromon-Charakter) große Bedeutung. Das Verschmelzungsprodukt zweier Geschlechtszellen ist die Zygote. Sie hat bei Süßwasseralgen häufig die Funktion eines Überdauerungskörpers. Entsprechend dick und widerstandsfähig wird die Zygotenwand ausgebildet.

Knapp 71% der Erdoberfläche sind von Meeren bedeckt; von dem verbleibenden Festlandteil entfallen ca. 3% auf freie Wasserflächen, Schnee- oder Eisfelder.

Im Meerwasser herrschen Braun- und Rotalgen vor sowie die Dinophyceae (Pyrrhophyceae, Feueralgae) und Chrysophyceae, im Süßwasser und auf dem Festland die Grünalgen und Xanthophyceae.

Algen können nahezu überall auf der Erdoberfläche frei schwimmend oder festsitzend vorkommen, sowohl auf feuchten Standorten, in Trockengebieten, in heißen Quellen wie auf Eis und Schnee.

Die Plankton-Algen sind die wichtigsten Primärproduzenten für energiereiche, organische Substanzen (Reservestoffe) in den Nahrungsketten der Meere und Binnenseen (Algenfresser).

Algen haben eine wesentliche Bedeutung für die biologische Abwasserreinigung (Selbstreinigung) und dienen in diesem Zusammenhang auch der Charakterisierung der Gewässergüte (Saprobienindex).

Durch Eutrophierung ausgelöste Wasserblüten (Algenmatten, Algizide) können beträchtliche Schäden in der Fischereiwirtschaft und im Tourismus bewirken.

Die Massenentwicklung von Algen kann mit der einhergehenden Bildung von Algengiften auch die Gesundheit des Menschen gefährden.

Schon seit alters her werden unter anderem Meeresalgen wirtschaftlich genutzt. Einige Arten werden sogar für die menschliche Ernährung (Algenkulturen, Meereswirtschaft) und als Baumaterial (Algilit) genutzt. Braunalgen finden Verwendung als Futterzusatz und Dünger sowie bei der Iod- und Soda-Gewinnung. Von großer wirtschaftlicher Bedeutung sind die Phycokolloide aus den Zellwänden der Braunalgen (Alginsäure) und Rotalgen (Agar-Agar, Carrageenan). Weiter werden Kieselalgen, Grünalgen, Rotalgen und Braunalgen wirtschaftlich genutzt (Astaxanthin). Da einige Algen in extrem CO<sub>2</sub>-haltigem, saurem, alkalischem oder schadstoffbelastetem Milieu vorkommen können, wird sogar eine Nutzung

bei der Rauchgasreinigung erprobt.

Die Pantoffeltierchen (Paramecium) stehen schon auf einer höheren Entwicklungsstufe als Amöben und einzellige Algen. Pantoffeltierchen sind frei lebende und bewegliche, rundum bewimperte Einzeller mit einer Länge zwischen 50 und 300 Mikrometer. Pantoffeltierchen haben ihren Namen nach ihrer Gestalt (sohlen- oder „pantoffelförmige“). Sie kommen vor in Gewässern, wie z. B. Tümpeln, Teichen, Seen, Flüssen, aber auch in Wasserpflüzen.

Im Wasser sind sie frei schwimmend, wobei sie sich fast immer nach links spiralförmig um ihre Achse drehen. Auf der Unterseite (Ventralseite) sitzt ein grubenförmiges Mundfeld und am hinteren Ende geht es in den Mundtrichter (Vestibulum) mit Mundöffnung (Zellmund) über. Im Endoplasma befinden sich zahlreiche Organellen, oft auch Kristalle.

Normalerweise sind zwei kontraktile Vakuolen vorhanden. Diese pulsieren alternierend.

Es hat einen großen Zellkern und etliche viel kleinere (Mikronuklei), die meist in unmittelbarer Nachbarschaft liegen.

Die Pantoffeltierchen (Paramecium) sind eine Gattung von rundum bewimperten Protisten. Das Merkmal „Wimpern“ haben die Pantoffeltierchen mit einigen anderen Einzellern gemeinsam, die man traditionell zu den Wimpertierchen (Ciliata, Ciliophora) zählt. Pantoffeltierchen leben vorwiegend im Süßwasser, einige Arten wie Paramecium woodruffi kommen auch im Brackwasser von Flussmündungen, selten sogar im Meer, vor. Sie leben in Gewässern wie z. B. Tümpeln, Teichen, Seen, Flüssen, aber auch in Wasserpflüzen.

Sie sind ein wichtiger Bestandteil des Ökosystems Süßwasser.

Die größten Arten zählt man zu den „Riesen“ unter den Einzellern, da sie schon mit bloßem Auge als kleine, weiße Pünktchen in einem Wassertropfen zu erkennen sind.

Pantoffeltierchen fallen unter dem Mikroskop durch schnelles Umherschwimmen auf. Sie sind außen von vielen (etwa 10.000) Wimpern (Zilien) umgeben, die der Fortbewegung dienen. Durch das rhythmische Krümmen und Wiederaufrichten der Wimpern ziehen sich Schlagwellen über den Körper des Pantoffeltierchens. Durch die spiralförmige Anordnung dieser Wimpern wird das Pantoffeltierchen um seine Längsachse gedreht, wodurch die körperbedingte seitliche Bahnabweichung nicht zur Kreisbewegung, sondern zur Schraubenbahn wird. Es hat für einen Einzeller eine recht große Geschwindigkeit von 1 bis 1,4 mm/s. Hindernisse oder Engpässe passiert das Pantoffeltierchen mit Leichtigkeit, da es sich aufgrund einer elastischen Zellmembran (genauer: Pellicula) mühelos an ihnen vorbei- oder hindurchbewegen kann. Drehungen in jede Richtung sind möglich, bei Schreckreaktionen sogar durch Umkehr des Cilienschlages ein plötzliches Rückwärtsschwimmen.

Das Pantoffeltierchen nimmt seine Beute und Nahrung durch seinen „chemischen“ Sinn (Chemorezeptoren) und durch Tastreize (andere molekulare Rezeptoren) wahr. Es ernährt sich vorwiegend von Bakterien, die durch Wimpernschläge zum Mundfeld befördert werden. Die Wimpern wirken also auch bei der Nahrungsaufnahme mit, indem sie Nahrungspartikel heranstrudeln. Mit Hilfe der Mundfeldbewimperung gelangen die Bakterien über das Mundfeld zum Zellmund, wo sie anschließend im Zellschlund in eine Nahrungsvakuole importiert werden. Dieser Vorgang heißt Endocytose.

Zu dieser Nahrungsvakuole führen zahlreiche bandartige Strukturen, mithilfe derer viele Membranbläschen herantransportiert werden, die die Nahrungsvakuole vergrößern. Hat sie eine bestimmte Größe erreicht, schnürt sie sich ins Zellinnere ab. Überschüssiges Wasser wird der Nahrungsvakuole entzogen.

Zunächst gelangen Acidosomen in die Nahrungsvakuole und senken den pH-Wert auf 1,2 ab. Über Lysosomen gelangen Verdauungsenzyme ins Bläschen, das von nun an Verdauungsvakuole heißt. Während die Verdauung abläuft und die Bakterien zersetzt werden, wird die Verdauungsvakuole auf einer ovalförmigen Bahn durch die Zelle transportiert. Dies nennt man Cyclose.

Die verwertbaren Nahrungsstoffe werden resorbiert und die unverdaulichen Substanzen über die Cytopyge (den so genannten Zellafter) ausgeschieden. Damit dies geschehen kann, muss das Verdauungsbläschen als Kontaktvakuole am Zellafter Kontakt mit der Zellmembran aufnehmen. Dieser Vorgang heißt Exozytose. Da es nahezu ständig Nahrung in sich hineinstrudelt, kann ein Pantoffeltierchen innerhalb weniger Stunden seine Körpermasse verdoppeln.

In die Zelle eingedrungenes überschüssiges Wasser wird mit Hilfe von sternförmig angeordneten Zuführungskanälen in die Sammelblasen von zwei pulsierenden Bläschen (kontraktilen Vakuolen) geleitet und aus diesen über einen Exkretionsporus aktiv ausgeschieden.

Pantoffeltierchen vermehren sich normalerweise ungeschlechtlich durch Querteilung in zwei Tochterzellen. Das Pantoffeltierchen zieht sich in die Länge und das Mundfeld teilt sich. Es bildet sich jeweils eine weitere pulsierende Vakuole aus. Der Mikronukleus und der Makronukleus verdoppeln sich. Das Pantoffeltierchen schnürt nun noch den Zelleib so durch, dass jedes der beiden auf diese Weise neu entstehenden Individuen einen Kleinkern, einen Großkern, zwei pulsierende Vakuolen und ein Mundfeld enthält.

Das Pantoffeltierchen teilt sich unter günstigen Bedingungen bis zu siebenmal pro Tag.

Gelegentlich kommt es auch zu geschlechtlichen Vorgängen, die man Konjugation nennt und bei denen die Paramecien mit anderen Individuen der gleichen Art Erbinformationen austauschen. Zwei Pantoffeltierchen legen sich dazu an den Mundfeldern aneinander. Die Zellmembranen verschmelzen in diesem Bereich, die Wimpern verschwinden. Die Großkerne lösen sich allmählich auf. Die Kleinkerne teilen sich durch Reduktionsteilung in vier haploide Tochterkerne. Von diesen vier sterben drei ab, und einer teilt sich zu zwei haploiden Kernen. Jeweils ein Tochterkern wandert in das andere Pantoffeltierchen, um mit dem dort verbliebenen Tochterkern zu einem neuen diploiden Kern zu verschmelzen. In jedem Individuum teilt sich der durch Verschmelzung entstandene neue Kern in zwei Tochterkerne. Der eine ist der neue Kleinkern, der andere entwickelt sich (unter mehrfacher Verdoppelung und vollständiger Neuorganisation der Chromosomen) zu einem Großkern. Nun trennen sich die Konjugationspartner wieder, Wimpern und Mundfelder werden im fehlenden Abschnitt ergänzt. Die Konjugation wird unter anderem durch jahreszeitliche Änderungen oder sich verschlechternde Umweltbedingungen stimuliert.

Das Pantoffeltierchen reagiert sehr stark auf Reize der Umgebung (Berührung, Temperatur, chemische Reize, Belichtung). In geschlossenen Glasröhren schwimmen sie immer in Richtung Wasseroberfläche, obwohl sie schwerer als Wasser sind. Sie reagieren auf Schwerkraft (Gravitaxis). Pantoffeltierchen nehmen chemische und thermische Reize nur mit dem vorderen Teil des Körpers wahr.

Trifft ein Pantoffeltierchen auf ein Hindernis, schwimmt es durch Umkehrung des Wimpernschlages ein Stück zurück und vollführt eine leichte Drehung. Dann schwimmt es wieder nach vorn. Trifft es wieder auf das Hindernis, so probiert es das Pantoffeltierchen solange mit dieser Methode, bis es an dem Hindernis vorbeikommt. Das Pantoffeltierchen arbeitet koordiniert, da nicht nur die betroffene Stelle, sondern das ganze Lebewesen die Reaktion ausführt.

Zu den Feinden der Pantoffeltierchen gehören Amöben und andere Einzeller. Amöben und Sontentierchen umhüllen das Pantoffeltierchen mit Scheinfüßchen und verdauen es anschließend in einer Nahrungsvakuole.

Gegen Angreifer versucht sich das Pantoffeltierchen mit Hilfe der Trichocysten zu wehren. Es handelt sich dabei um stäbchenförmige Gebilde enthaltende Haarbläschen, deren Spitzen kalzifiziert sind, die direkt unterhalb der Zellmembran liegen und bei Gefahr lange, klebrige Proteinfäden (Eiweißfäden) ausschleudern. Sobald ein Angreifer ein Pantoffeltierchen berührt, verlängern sich diese Gebilde explosionsartig und schießen die Proteinfäden ins Wasser. Ein ganzes Büschel der Proteinfäden kann dem Pantoffeltierchen helfen, sich Feinde vom Leib zu halten. In den abgeschossenen Proteinfäden können sich manche Fressfeinde verfangen und letztendlich auch absterben. Ausgestoßene Trichocysten werden durch neue ersetzt, die in Vesikeln im Cytoplasma entstehen.

Wie viele Ciliaten, sind Pantoffeltierchen kerndimorph, d. h. der Zellkern kommt in zwei verschiedenen Formen vor. Ein großer Zellkern, Makronukleus genannt, ist somatisch aktiv, in ihm werden Gene abgelesen und transkribiert. Ein oder mehrere kleine Zellkerne, oder Mikronuklei, sind in dieser Zeit Ruhestadien. Ihre Gene werden nicht transkribiert. Bei der normalen, ungeschlechtlichen Zellteilung werden Makro- und Mikronukleus wie üblich separat, über eine Mitose, verdoppelt und auf die Tochterzellen verteilt. Bei der geschlechtlichen Fortpflanzung (einer Meiose), entweder über ein Konjugation zwischen

zwei Zellen oder über Autogamie, wird der Makronukleus nicht verdoppelt, sondern zerstört. Anschließend wird aus einem Mikronukleus ein neuer Makronukleus gebildet.

Der genetische Gehalt in Makro- und Mikronukleus ist identisch, d. h. in ihnen sind im Prinzip dieselben Gene vorhanden. Allerdings wird das Genom bei der Bildung des Makronukleus vollkommen umgebaut. Alle Chromosomen werden mehr als achthundert Mal verdoppelt. Anschließend werden aus zahlreichen kurzen Sequenzstücken daraus funktionale Gene zusammengesetzt. Repetitive DNA und Transposonen werden ausgeschnitten. Durch den vollständigen Umbau ist der Makronukleus anschließend homozygot.

Da alle Kopien des Makronukleus bei einer geschlechtlichen Fortpflanzung verloren gehen, werden letztlich nur Mutationen im Mikronukleus dauerhaft vererbt. Dadurch besitzen Pantoffeltierchen eine äußerst geringe Mutationsrate.

Manche Pantoffeltierchen besitzen etwa die doppelte Anzahl an Genen wie der Mensch.

Die Anwendung der Synthetischen Biologie auf einzellige Algen ist bereits im Gange und kann am schnellsten zu neuen Algenarten mit großer wirtschaftlicher Bedeutung führen.

Die Forschungen an Amöben und Pantoffeltierchen sind eher rein wissenschaftlich motiviert, weil ihnen die Chloroplasten fehlen, die den Algen gestatten, das Sonnenlicht zur Herstellung von Biomolekülen zu nutzen. Die Fähigkeit der Algen, sich photoautotroph mittels ihrer Chlorophyll-haltigen Chloroplasten zu ernähren, ist der Schlüssel zu ihrer gentechnischen Aufrüstung zu biotechnischen „Helfern“.

Amöben und Pantoffeltierchen sind in ihrer Nahrung auf kleinere Organismen angewiesen, aber Grün-, Braun- und Rotalgen benötigen nur Sonnenlicht, Wasser und Kohlendioxid.

## **Algen und Tang**

Algen sind meistens rein phototroph: Durch eingelagertes Chlorophyll betreiben sie Photosynthese und verbrauchen dadurch Kohlendioxid. Es gibt aber auch im Meer treibende einzellige Algen, die sich z.B. durch Aufnahme von Bakterien ernähren (mixotroph).

Der Tang zählt zu den Makroalgen, ist eine echte Pflanze und rein phototroph. Tang kann bis 60 m lang werden und ganze Tangwälder vor allem in Küstennähe bilden. Tang gilt in Südostasien zu den häufig verzehrten Nahrungsmitteln. Oft wird er als Algenkost bezeichnet. Tang ist der Quastenflosser *Latimeria* unter den Pflanzen, denn vor etwa 450 Millionen Jahren wanderten die Tangpflanzen immer mehr in die Uferbereiche von Flüssen und Meeren und fielen bei Ebbe trocken und wurden bei Flut wieder bewässert. Aus den Tangpflanzen, die am höchsten die Ufer hinaufkletterten und am längsten auf die Überflutung bei der Flut verzichten konnten, entwickelten sich die Landpflanzen.

Zu den Mikroalgen zählen die Cyanobakterien – prokaryotische Bakterien oder „Keime“. Sie werden nur aus traditionellen Gründen auch als „Blualgen“ bezeichnet.

Die meisten Mikroalgen sind eukaryotische Einzeller, von denen einige Geißeln haben wie die Flagellaten, andere nicht. Gelbgrüne Algen und Goldalgen leben oft in Süßwasser, Braunalgen, Rotalgen, Grünalgen, Kieselalgen (Diatomeen) oft nur im Meer. Einige Goldalgen bewegen sich fort wie Amöben mittels der Ausbildung von Scheinfüßchen (Pseudopodien). Im Wasser frei schwebende Algen bilden das Phytoplankton, den photoautotrophen Teil des Planktons. Die Mikroalgen des Meeres betreiben zwar viel Photosynthese, ernähren sich aber auch durch Verzehr von Bakterioplankton. Mixotrophie gibt es auch bei prokaryotischen Süßwasseralgen wie dem „Augentierchen“ *Euglena*.

Kieselalgen (Dinoflagellaten) haben Chlorophyll, sind oft durch Farbstoffe aber eher braun. Sie gibt es mit oder ohne Geißeln. Ihre Silikat-Gehäuse sind am Meeresgrund gesteinsbildend.

Flechten stellen ein Symbioseprodukt von Pilzen und Algen dar. Sie bilden sogar gemeinsame Vermehrungsorgane aus.

Einzellige Algen, ob pro- oder eukaryotisch, werden in ihrer Nutzbarkeit erforscht zur Herstellung von Wasserstoff und Biodiesel, zur Säuberung von Abwässern ... Algen, Pilze und Flechten stellen ideale Forschungsobjekte für GP-write dar. Es ist aber immer zu beachten, daß man keine neuen Arten erzeugt, die für Metazoen gefährlich sein können.

## Literaturempfehlung

Lisa Randall „Verborgene Dimensionen – eine Reise durch den extradimensionalen Raum“  
2006

George Church „Regenesis“ 1912,

Nick Bostrom „Superintelligence“ 2014

Die Bücher von Werner Heisenberg, Manfred Eigen, Steven Weinberg, Alan Guth, Kip Thorne, Andrei Linde, Stephen W. Hawking, John Craig Venter ...

Bücher von Computerdruck & Verlag:

"Modernisierung von Religionen"

"Heiliger Krieg - Religionen und ihr Mißbrauch"

„Das Standardwerk über die Ewigkeit“

„Im Kyberzoikum“

„Die neue Bibel“

„Zivilisationsmechanik“

„Von Zeitalter zu Zeitalter – Wege zur Unsterblichkeit“

„Kritische Fragmente – Technikfeindlichkeit und Deutschenfeindlichkeit der 1968er“

„HGP-write – Neukonstruktion des Menschen – Konstruktion von Androiden“

Dieses Buch wird fortlaufend überarbeitet. Es erscheint 2020 oder später und die überarbeiteten Versionen werden von Zeit zu Zeit ins Netz gestellt.

„Fortschritte in Synthetischer Biologie“, eine Sammlung von Artikeln zur Synthetischen Biologie, die fortlaufend ergänzt wird.

Auf der Internetseite [www.aionik.de](http://www.aionik.de) können alle diese Schriften kostenlos heruntergeladen werden. Die o.g. Titel sind am Ende der Liste zu finden.