

# Moderne Zauberlehrlinge

**Biotechnologen können heute Erbsubstanz im Reagenzglas vermehren, synthetische Viren herstellen und Säugetiere klonen. Ob das schon reicht, um tote Materie in lebende Wesen zu verwandeln, bleibt vorerst offen, aber immerhin gilt künstliches Leben (Artificial Life) inzwischen als ernst zu nehmende Wissenschaft.**

Wer noch immer glaubt, Biologen seien versponnene Sonderlinge, die mit Schmetterlingsnetzen durch die Natur streifen, der irrt. Durch die Biotechnologie ist das Fach in den Rang einer Ingenieurskunst aufgestiegen. Biologen arbeiten heute in Laboratorien und Rechenzentren, ihre Werkzeuge sind Biochips, Pipettierroboter und Computercluster, und eines ihrer aufregendsten Ziele besteht darin, neue Lebewesen zu erschaffen. Der Fachbegriff *Artificial Life* (AL) für die neue Kunst wirkt griffig, setzt aber voraus, wir wüssten genau, was „natürliches Leben“ ist. Welche ungelösten Probleme allein diese Grundsatzfrage aufwirft, zeigen die zahlreichen Definitionsversuche für den Lebensbegriff, von denen einige im Kasten auf der nächsten Seite zusammengestellt sind.

1828 gelang dem deutschen Chemiker Friedrich Wöhler erstmals die Synthese von Harnstoff aus Kaliumcyanat und Ammoniumsulfat und damit der Beweis, dass man organische Substanzen ohne „vis vitalis“ (Lebenskraft) im Labor herstellen kann. 1983 vervielfachte Kary Mullis außerhalb lebender Zellen durch die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) die Erbsubstanz DNA, 1991 erzeugten die Molekularbiologen Molla, Paul und Wimmer im zellfreien Milieu durch Umkopieren von synthetischer DNA in RNA ein infektiöses Polio-Virus-Genom, und 1996 produzierte der britische Embryologe Ian Wilmut aus dem Zellkern einer reifen Euterzelle und einer entkernten Eizelle das Klonschaf Dolly. Keiner dieser Pioniere hat tatsächlich neues Leben hergestellt, aber sie trugen dazu bei, den Übergang von toter Materie zu lebenden Organismen besser zu verstehen.

Was bei ihren Experimenten im Detail geschieht, das wissen die Biotechnologen erst in Ansätzen. Ihre Erkenntnisse basieren vor allem auf Beobachtung und Imitation der Natur und geschickter Ausnutzung ihrer Vorlagen. Insofern erinnert ihr Vorgehen an Goethes Zauberlehrling,

der sein „walle, walle“ auch nur nachmurmelte, ohne die Hintergründe des Zauberspruchs zu kennen - mit bekanntlich fatalen Folgen.

Besagt Louis Pasteurs Lehrsatz „omne vivum ex vivo“ nicht letztlich, dass alle Bemühungen um die Schaffung von Leben aus unbelebten Molekülen vergeblich bleiben werden, wie die Suche nach dem Perpetuum mobile? Dem halten Molekularbiologen entgegen, dass in den glühenden Urzeiten unseres Planeten vor über vier Milliarden Jahren Leben völlig unmöglich war, während nur „kurze Zeit später“, nämlich innerhalb von weniger als 0,3 Milliarden Jahren, komplette einzellige Organismen mit Zellwänden auftauchten. Von ihnen zeugen jedenfalls fossile Funde in Sedimentgesteinen aus Grönland, Kanada, Westaustralien und Südafrika. Insofern könne die Entstehung des Lebens nicht allzu schwierig gewesen sein, meint der Biologe und Autor Ernst Mayr in seinem 2005 erschienenen, sehr lesenswerten Buch „Das ist Evolution“ (Goldmann). Man brauche nur große Hitze und starke Strahlung, das richtige chemische Milieu und eine gute Portion Glück, dann könne es durchaus auch im Labor gelingen.

## Im Anfang war die RNA

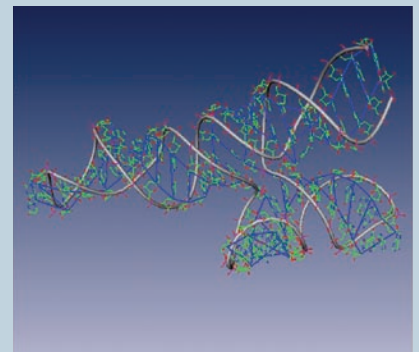
Die ersten Einzeller besaßen zwar noch keinen Zellkern (sog. Prokaryonten), bestanden aber wie alle heutigen Lebewesen, aus den Elementen Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und Stickstoff sowie in geringeren Mengen aus Phosphor, Natrium, Kalium und weiteren lebenswichtigen Elementen der Erdkruste. Als autotrophe (selbsternährende) Organismen wandelten sie anorganisches Material in organische Substanzen um und konnten auf diese Weise wachsen und sich vermehren.

Ihre genetische Grundlage war nach einer Hypothese des Nobelpreisträgers Walter Gilbert nicht die relativ kompliziert aufgebaute DNA-Doppelhelix, sondern eine einsträngige ribosomale RNA, die unter dem Einfluss starker UV-Strahlung zu einer Art Chimäre mutierte: Sie konnte ebenso wie DNA Information in Form von Basenpaaren speichern und zugleich wie ein Protein enzymatische Aktivität für ihre eigene Vermehrung entwickeln, vereinigte also zwei Eigenschaften im selben Molekül.

Diese mehr oder weniger zufällig entstandene Ur-RNA ist also der Vorläufer

der kernlosen Prokaryonten und damit allen Lebens. Für die Entwicklung der Eukaryonten mit ihren DNA-haltigen Zellkernen benötigte die Natur weitere 1,0 und für die Entstehung der heutigen Vielfalt höherer Organismen noch einmal etwa 2,5 Milliarden Jahre.

Trotz aller theoretischen und experimentellen Fortschritte können die Vorgänge, die sich am postulierten Übergang von unbelebter und belebter Materie abspielten, bisher weder am Computer simuliert noch im Labor praktisch nachvollzogen werden. Leider besitzen wir keine fossilen Funde aus jenen ersten Tagen des Lebens vor 3,5 bis 3,8 Milliarden Jahren, die als Vorbilder für gezielte Experimente dienen könnten, und so wie es aussieht, wird sich daran angesichts der damaligen



*Sollte es jemals gelingen, Leben synthetisch herzustellen, so führt der Weg nach der „RNA-Welt-Hypothese“ des Nobelpreisträgers Walter Gilbert über einsträngige, sich selbst replizierende Ribonucleinsäuren. Sie müssen sowohl vererbare Information als auch katalytische Aktivität besitzen.*

tektonischen Unruhe in der Erdkruste auch nichts ändern.

Deshalb bleibt viel Raum für Spekulationen: Spricht das plötzliche Auftreten von Leben dafür, dass die ersten Prokaryonten womöglich von einem anderen Stern kamen. Oder formte sie doch ein „großer Hexenmeister“, wie es die Schöpfungsgeschichte vieler Völker nahelegt? „Im Anfang war das Wort, und das Wort war bei Gott“ steht in der Bibel (Johannes 1,1). Ob dieses Wort eines Tages auch bei den AL-Forschern sein wird, bleibt vorerst offen. ■

gh

# In vivo et in silico

**Die Systembiologie ist eine junge Wissenschaft, die versucht, lebende Systeme gesamtheitlich zu verstehen und auf dem Computer nachzubilden. Die Forscher hoffen, aus diesem in-silico-Ansatz der Informatik auf die in-vivo-Realität der Biologie und Medizin schließen zu können. Erste praktische Nutzenanwendungen gibt es bereits.**

Die Erfolge der Molekularbiologie führten zwar innerhalb von nur zehn Jahren zu einem gewaltigen Wissenszuwachs über die Wirkungsweise einzelner Gene und Genprodukte, aber komplexe biologische Prozesse wie Zellstoffwechsel, interzelluläre Kommunikation oder Organfunktionen können mit diesen Technologien nicht verstanden werden.

Die Systembiologie soll diese Lücke mit experimentell überprüfbareren Computermodellen schließen und Voraussagen über physiologische und pathophysiologische Systemreaktionen erlauben.

## Methodisches Vorgehen

Grundsätzlich unterscheidet man einen Top-down-Ansatz, der komplexe, phänotypische Beobachtungen in immer detailliertere Teilprozesse zerlegt von einem Bottom-up-Ansatz, der biologische Basisprozesse zu komplexeren Einheiten zusammenfügt. Ob sich beide Wege irgendwann im Computermodell der „in-silico-Zelle“ treffen, ist noch offen. Eigentlich ist die Idee, Lebensprozesse mathematisch zu simulieren, schon relativ alt. Als Pioniere der Systembiologie

gelten die britischen Neurophysiologen und Nobelpreisträger Sir Alan Lloyd Hodgkin und Andrew Fielding Huxley, die 1952 mit einer Differenzialgleichung die Aktionspotenziale von Nervenzellen modellierten. Der Durchbruch für das neue Fach kam aber erst kurz vor der Jahrtausendwende mit der Zunahme der Rechnerleistung und der gleichzeitigen Datenflut der diversen Genom-, Transkriptom- und Proteomprojekte. Durch dieses Zusammentreffen von Technologie und Bedarf wurde die Modellierung von Prozessen am Computer zu einem Standardwerkzeug der Molekularbiologie.

## Praktische Anwendungen

Jenseits aller grauen Theorie gibt es durchaus medizinisch und wirtschaftlich erfolgreiche Anwendungen. Prof. Denis Noble, Kardiophysiologe an der Universität Oxford, der 1960 mit seiner Doktorarbeit über ein Computermodell des Herzens Aufsehen erregte, testet heute als Leiter der Oxford Cardiac Electrophysiology Group an seinem „virtual heart“ Medikamente und Defibrillationsgeräte. Beeindruckende Resultate erzielte auch Prof. Masura Tomita von der Keio Universität mit einem 127 Gene umfassenden Computer-Modell von *Mycoplasma genitalium* im Rahmen des „e-cell-Projekts“. Auch die Autoren dieses Beitrags sind in Förderprojekten des BMBF (HepatoSys, [www.systembiologie.de](http://www.systembiologie.de)) bzw. der DGKL e.V. (SimChip, [www.simchip.de](http://www.simchip.de)) maßgeblich involviert. Ihre Modelle sollen helfen, teure Versuche an Zellen und Tieren einzusparen und aus Tausenden von theoretisch denkbaren Experimenten die erfolgversprechendsten auszuwählen. ■

gh, re

## Was ist Leben

Chemisch gesehen basiert alles irdische Leben auf immer wiederkehrenden Motiven von Kohlenstoffketten und -ringen. Sie erfüllen eine geradezu unendliche Vielfalt von Funktionen, unter denen drei als Kardinalmerkmale lebender Organismen gelten: Fortpflanzung, Stoffwechsel und Kommunikation. Alle Lebewesen besitzen ein Erbgut, das sie an ihre Nachkommen weitergeben, sie wachsen, indem sie Stoffe aufnehmen und umwandeln, und sie interagieren untereinander und mit ihrer Umwelt über Rezeptoren, deren Reizung physiko-chemische Reaktionen wie z.B. Nahrungsaufnahme oder Flucht auslöst.

Die kleinste lebensfähige Einheit ist die von einer Membran umschlossene und sich selbst teilende Zelle. Viren und Mycoplasmen gelten deshalb nicht als eigenständige Lebewesen.

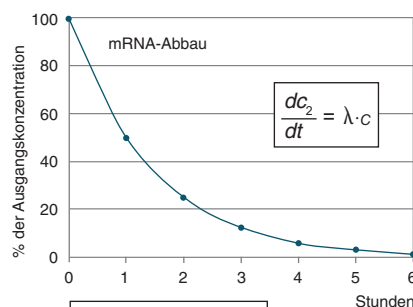
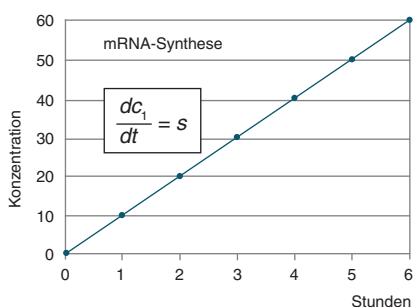
## Autopoiesis

1972 prägte der Neurobiologe Humberto Maturana diesen griechischen Begriff für „Selbsterschaffung“, um eine allgemeine Lebensdefinition zu geben. Entscheidend sind dabei drei Kriterien:

1. Jede lebende Einheit besteht aus Komponenten und ist nach außen begrenzt.
2. Die Interaktion der Komponenten bestimmt die Eigenschaften des Systems.
3. Die begrenzenden Komponenten werden vom System selbst produziert.

Interessant an dieser Definition ist, dass sie von der Kohlenstoffchemie unabhängig ist, auch auf soziale und technische Systeme angewendet werden kann und Raum lässt, außerirdisches Leben zu entdecken, das mit dem unseren nicht identisch ist.

## Online-Programm [www.simchip.de](http://www.simchip.de)



Differenzialgleichung für den Gesamtprozess:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{s}{\lambda} + e^{\lambda t} \cdot (c_0 - \frac{s}{\lambda})$$

## Einfache Formel mit großer Wirkung

Das DGKL-Förderprojekt SimChip modelliert die Gesamtheit aller mRNA-Konzentrationen der Zelle. Im Fließgleichgewicht sind Synthese und Abbau gleich, so dass sich ein einfacher Zusammenhang ergibt:

$$s = \lambda \cdot c \quad \rightarrow \quad c = \frac{s}{\lambda}$$

Mit dieser Formel kann man u.a. die Ergebnisse von Biochips verschiedener Hersteller normieren und die Genexpressionsmuster von Krebszellen simulieren.

[www.imo-hoffmann.org](http://www.imo-hoffmann.org)