

Unverkäufliche Leseprobe aus:

J. Craig Venter

Leben aus dem Labor

Von der Doppelhelix zum künstlichen Organismus

Alle Rechte vorbehalten. Die Verwendung von Text und Bildern, auch auszugsweise, ist ohne schriftliche Zustimmung des Verlags urheberrechtswidrig und strafbar. Dies gilt insbesondere für die Vervielfältigung, Übersetzung oder die Verwendung in elektronischen Systemen.

© S. Fischer Verlag GmbH, Frankfurt am Main

1. DUBLIN, 1943–2012

Wie lassen sich die Vorgänge in Raum und Zeit, welche innerhalb der räumlichen Begrenzung eines lebenden Organismus vor sich gehen, durch die Physik und Chemie erklären? ... Wenn die heutige Physik und Chemie diese Vorgänge offenbar nicht zu erklären vermögen, so ist das durchaus kein Grund, die Möglichkeit ihrer Erklärung durch die Wissenschaften zu bezweifeln.

Erwin Schrödinger, *Was ist Leben?*
(1944)¹

»Was ist Leben?« Nur drei einfache Worte, und doch wirft jedes davon ein ganzes Universum von Fragen auf, die alles andere als einfach sind. Was genau trennt eigentlich das Belebte vom Unbelebten? Welches sind die Grundzutaten des Lebens? Wo regte sich das Leben zum ersten Mal? Wie entwickelten sich die ersten Lebewesen? Gibt es überall Leben? Wie weit ist Leben im Kosmos verbreitet? Angenommen, auf fernen Planeten existieren andere Lebensformen: Sind sie so intelligent wie wir oder sogar noch intelligenter?

Bis heute sind diese Fragen nach Wesen und Ursprung des Lebens die größten und am hitzigsten diskutierten in der ganzen Biologie. Auf ihnen ruht das Fachgebiet, und auch wenn wir nach wie vor nicht alle Antworten kennen, haben wir in den letzten Jahrzehnten bei ihrer Untersuchung gro-

ße Fortschritte gemacht. Wir haben die Suche in einer Zeit, an die heutige Menschen sich noch erinnern, weiter vorangebracht als die rund 10 000 Generationen, seit moderne Menschen über unseren Planeten wandeln.² Heute sind wir in das »digitale Zeitalter der Biologie« eingetreten, wie ich es nenne: Die ehemals getrennten Domänen der Computerprogramme und der Programmierung des Lebendigen wachsen zusammen, und daraus entstehen neue Synergien, welche die Evolution in radikal neue Richtungen lenken werden.

Sollte ich einen Zeitpunkt benennen, in dem nach meiner Einschätzung die moderne biologische Wissenschaft geboren wurde, so würde ich mich für den Februar 1943 entscheiden. Es geschah in Dublin, wo der österreichische Physiker Erwin Schrödinger (1887–1961) sich mit der zentralen Frage der gesamten Biologie beschäftigte. Dublin war seit 1939 Schrödingers Heimat – einerseits war er dadurch den Nazis entkommen, andererseits stand die Stadt aber auch seinem unkonventionellen Familienleben tolerant gegenüber (er lebte in einer Dreierbeziehung und suchte zur Inspiration nach »stürmischen sexuellen Abenteuern«);³ außerdem hatte Éamon de Valera, der damalige Taoiseach (Gälisch für Premierminister) Irlands, die Initiative ergriffen und ihn eingeladen, in dem Land zu arbeiten.

Schrödinger hatte 1933 den Nobelpreis für seine Bemühungen zur Entwicklung einer Gleichung für Quantenwellen erhalten, mit der er das Verhalten subatomarer Teilchen, das ganze Universum und alles dazwischen erklären wollte. Jetzt, zehn Jahre später, hielt Schrödinger unter der Schirmherrschaft des Dublin Institute for Advanced Sciences, an dessen Gründung er zusammen mit de Valera mitgearbeitet hatte, am Trinity College der irischen Hauptstadt eine Reihe von drei Vorträgen, die noch heute zitiert werden. Die Anregung zu den Veranstaltungen unter der Überschrift »What Is Life? The Physical Aspect of the Living Cell« [»Was ist Leben? Die Sicht des Physikers auf die lebende Zelle«] bezog er zum

Teil aus dem Interesse seines Vaters für Biologie, zum Teil auch aus einem 1935 erschienenen Fachartikel,⁴ der aus einer früheren Begegnung von Physik und Biologie im Vorkriegsdeutschland erwachsen war. Die deutschen Physiker Karl Zimmer und Max Delbrück hatten damals in Zusammenarbeit mit dem russischen Genetiker Nikolai Timofejew-Resowkskij eine Schätzung für die Größe eines Gens erarbeitet (»ungefähr 1000 Atome«); die Grundlage bildete die Fähigkeit von Röntgenstrahlen, Gene von Tauflieden zu schädigen und Mutationen auszulösen.

Schrödinger begann die Vortragsreihe am Freitag, dem 5. Februar um 16 Uhr 30; vor ihm im Publikum saß der Taoiseach. Ein Reporter des Magazins *Time* war anwesend und berichtete, wie »Menschenmassen vor dem gerappelt vollen Hörsaal abgewiesen wurden. Kabinettsminister, Diplomaten, Wissenschaftler und Angehörige der feinen Gesellschaft applaudierten lautstark einem schmalen, in Wien geborenen Physikprofessor, der über den Ehrgeiz aller anderen Mathematiker hinausgewachsen war.« Am nächsten Tag brachte *The Irish Times* einen Artikel über »die lebende Zelle und das Atom«, der gleich zu Beginn von Schrödingers Behauptung berichtete, man könne die Vorgänge im Inneren einer lebenden Zelle allein mit Chemie und Physik beschreiben. Der Vortrag war so publikumswirksam, dass die ganze Reihe an den nachfolgenden Montagen wiederholt werden musste.

Aus seinen Vorträgen machte Schrödinger ein kleines Buch, das im folgenden Jahr erschien, zwei Jahre vor meiner Geburt. *Was ist Leben?* beeinflusste ganze Biologengenerationen. (50 Jahre nachdem Schrödinger seine bemerkenswerten Vorträge gehalten hatte, feierten Michael P. Murphy und J. O'Neill vom Trinity College den Jahrestag und luden dazu herausragende Wissenschaftler aus verschiedenen Fachgebieten ein; zu der hochkarätigen Gästeliste gehörten Jared Diamond, Stephen Jay Gould, Stuart Kauffman, John Maynard Smith, Roger Penrose, Lewis Wolpert sowie die

Nobelpreisträger Christian de Duve und Manfred Eigen. Sie alle sollten voraussagen, was das nächste halbe Jahrhundert bringen könnte.) Ich hatte *What Is Life?* mindestens fünf Mal gelesen, und jedes Mal hatte es für mich je nach dem Stadium meiner Karriere eine andere Bedeutung und eine neue Wichtigkeit.

Dass Schrödingers schmales Bändchen sich als so einflussreich erwies, hat im Kern einen einfachen Grund: Es setzt sich aus einem kühnen neuen Blickwinkel mit den zentralen Themen der Biologie auseinander – mit der Vererbung und der Frage, wie Lebewesen sich Energie nutzbar machen und damit Ordnung aufrechterhalten. Klar und knapp argumentierte er, Leben müsse den Gesetzen der Physik folgen, und man könne deshalb mit Hilfe der physikalischen Gesetze wichtige Schlussfolgerungen über das Wesen des Lebendigen ziehen. Schrödinger beobachtete, dass Chromosomen »eine Art Code enthalten müssen, der über das gesamte Muster der zukünftigen Entwicklung eines Individuums bestimmt«. Er gelangte zu dem Schluss, dass der Code »eine gut geordnete Verbindung von Atomen enthalten muss, die eine ausreichende Widerstandsfähigkeit besitzt und ihre Ordnung dauerhaft aufrechterhalten kann«; außerdem erklärte er, wie die Zahl der Atome in einem »aperiodischen Kristall« eine für die Vererbung ausreichende Informationsmenge tragen kann. Mit dem Begriff »Kristall« wollte er auf Stabilität hinweisen, und er bezeichnete ihn als »aperiodisch«, das heißt, er konnte im Gegensatz zu einem »periodischen«, sich wiederholenden Muster (das, wie die *Irish Times* erklärte, »eine gewöhnliche Tapetenbahn im Vergleich zu einem kompliziert gemusterten Wandteppich« ist) einen hohen Informationsgehalt haben. Schrödinger vertrat die Ansicht, dieser Kristall müsse nicht extrem komplex gebaut sein, um eine Riesenzahl an Veränderungen enthalten zu können, sondern er könne so einfach sein wie ein Binärcode, beispielsweise das Morsealphabet. Soweit mir bekannt ist, wurde damit zum ersten Mal die

Tatsache erwähnt, dass der genetische Code so einfach wie ein Binärcode sein kann.

Leben hat unter anderem die höchst bemerkenswerte Eigenschaft, dass es Ordnung schaffen kann: Es formt aus dem chemischen Chaos in unserer Umgebung einen kompliziert gebauten, geordneten Körper. Auf den ersten Blick wirkt diese Fähigkeit wie ein Wunder, das dem düsteren Zweiten Hauptsatz der Thermodynamik widerspricht, der besagt, dass alles zwangsläufig von der Ordnung in die Unordnung abrutschen muss. Aber dieses Gesetz gilt nur für »geschlossene Systeme«, beispielsweise für ein luftdicht verschlossenes Reagenzglas; Lebewesen dagegen sind offen (oder sie sind Teile eines größeren geschlossenen Systems), denn sie sind für Energie und Masse aus ihrer Umgebung durchlässig. Sie verbrauchen große Energiemengen, um Ordnung und Komplexität in Form von Zellen zu schaffen.

Schrödinger beschäftigte sich in einem großen Teil seines Vortrages mit der Thermodynamik des Lebendigen, einem Thema, das im Vergleich zu den Erkenntnissen über Genetik und Molekularbiologie relativ wenig erforscht ist. Er beschrieb die Fähigkeit des Lebendigen, einen »Strom der Ordnung« auf sich selbst zu richten und damit dem Zerfall zu einem atomaren Chaos zu entgehen – und gleichzeitig Ordnung aus einer geeigneten Umwelt zu »trinken«. Außerdem hatte er sich mit der Frage beschäftigt, in welchem Zusammenhang ein »aperiodischer Feststoff« mit dieser kreativen Leistung steht. Das Codeprogramm enthält die Mittel und Wege, um chemische Substanzen aus der Nachbarschaft so anzuordnen, dass sie Wirbel im großen Strom der Entropie nutzen und sie in Form einer Zelle oder eines Organismus lebendig machen können.

Schrödingers Hypothese wurde für eine ganze Reihe von Physikern und Chemikern zur Anregung, ihre Aufmerksamkeit der Biologie zuzuwenden, nachdem der Beitrag ihres Fachgebiets zum Manhattan-Projekt – dem großen Vorhaben,

während des Zweiten Weltkrieges die Atombombe zu bauen – sie ernüchert hatte. Zur Zeit von Schrödingers Vortrag glaubte die wissenschaftliche Welt, nicht DNA, sondern Proteine seien die Grundlage des genetischen Materials. Im Jahr 1944 folgte dann der erste eindeutige Beleg, dass in Wirklichkeit kein Protein, sondern die DNA der Informationsträger ist. Schrödingers Buch motivierte den Amerikaner James Watson und den Briten Francis Crick, das Codeprogramm aufzuklären; damit gelangten sie schließlich zur DNA, und sie entdeckten die schönste Struktur der gesamten Biologie: die Doppelhelix, in deren Windungen die Geheimnisse der Vererbung liegen. Die beiden Stränge der Doppelhelix sind zueinander komplementär und verlaufen in entgegengesetzter (antiparalleler) Richtung. Deshalb kann eine Doppelhelix sich wie ein Reißverschluss in der Mitte trennen, und jede Seite kann als Vorlage oder Matrize für die andere dienen; auf diese Weise wird die Information in der DNA kopiert und an die Nachkommen weitergegeben. Am 12. August 1953 schrieb Crick an Schrödinger einen Brief, in dem er genau das andeutete; er fügte hinzu: »Ihr Begriff ›aperiodischer Kristall‹ wird sehr zutreffend sein.«

In den 1960er Jahren entdeckte man, wie dieser Code im Einzelnen funktioniert, und anschließend klärte man ihn auf. Daraufhin formulierte Crick 1970 das »zentrale Dogma«, das besagt, auf welchem Weg die genetische Information durch biologische Systeme fließt. In den 1990er Jahren leitete ich die Arbeitsgruppe, die das erste Genom einer lebenden Zelle auslas, und später arbeitete unter meiner Leitung eines der beiden Teams, die das genetische Programm des Menschen aufklärten; der höchst öffentlichkeitswirksame Wettlauf mit Watson und anderen war häufig von Konflikten, Zank und politischen Erwägungen geprägt. Zur Jahrtausendwende konnten wir erstmals einen echten Blick auf die bemerkenswerten Details des aperiodischen Kristalls werfen, der den Code für das Leben der Menschen enthält.

In Schrödingers Gedanken steckte auch die unausgesprochene Vorstellung, dass sein Codeprogramm seine Signale seit dem Anbeginn des Lebens vor rund 4 Milliarden Jahren aussendet. Der Biologe und Autor Richard Dawkins entwickelte diese Idee weiter und zeichnete das anschauliche Bild eines Flusses, der in Eden entspringt.⁵ Dieser langsam strömende Fluss besteht aus Informationen, aus dem Code zum Aufbau von Lebewesen. Die DNA wird nicht absolut originalgetreu kopiert, und in Verbindung mit den Schäden durch Sauerstoff und ultraviolette Strahlung, die sich im Laufe der Generationen ereignet haben, ist es in der DNA zu so vielen Veränderungen gekommen, dass neue, abweichende Arten entstehen konnten. Der Fluss teilt und gabelt sich immer wieder, so dass im Laufe der Jahrmilliarden unzählige neue biologische Arten entstehen.

Vor einem halben Jahrhundert schätzte der große Evolutionsgenetiker Motoo Kimura, dass die Menge der genetischen Information während der letzten 500 Millionen Jahre um etwa 100 Millionen Bit gewachsen ist.⁶ Die Information in der DNA nimmt heute in der biologischen Wissenschaft eine beherrschende Stellung ein – die Biologie ist im 21. Jahrhundert geradezu zu einer Informationswissenschaft geworden. Der südafrikanische Biologe und Nobelpreisträger Sydney Brenner erklärte, das Codeprogramm müsse »den Kern jeder biologischen Theorie bilden«.⁷ In der biologischen Systematik tragen heute DNA-Strichcodes dazu bei, Arten voneinander zu unterscheiden.⁸ Andere nutzen DNA zu Computerberechnungen⁹ oder als Mittel zur Informationsspeicherung.¹⁰ Ich selbst habe Vorhaben geleitet, in denen es nicht nur darum ging, den digitalen Code des Lebendigen abzulesen, sondern wir wollten ihn auch schreiben, im Computer simulieren und sogar in neugeschriebener Form zur Herstellung lebender Zellen verwenden.

Am 12. Juli 2012, fast sieben Jahrzehnte nachdem Schrödinger seine Vorträge gehalten hatte, war ich auf Einladung

des Trinity College in Dublin. Man hatte mich gebeten, zu Schrödingers großem Thema zurückzukehren und auf der Grundlage der modernen Wissenschaft neue Erkenntnisse und Antworten auf die tiefgreifenden Fragen nach der Definition des Lebens zu präsentieren. Noch heute interessieren sich alle aus naheliegenden Gründen für solche Antworten, und ich habe auch sehr persönliche Motive. Als junger Soldat hatte ich in Vietnam zu meiner Verblüffung gelernt, dass zwischen Belebtem und Unbelebtem häufig nur ein geringfügiger Unterschied besteht: Ein winziges Gewebestück unterscheidet unter Umständen einen lebenden, atmenden Menschen von einer Leiche; selbst bei guter medizinischer Versorgung hängt das Überleben unter Umständen zum Teil davon ab, ob der Patient positiv denkt, ob er aufgeschlossen und optimistisch bleibt und damit den Beweis antritt, dass aus Kombinationen lebender Zellen eine höhere Komplexität erwachsen kann.

An einem Donnerstagabend um 19.30 Uhr stieg ich, gestärkt durch jahrzehntelangen Fortschritt der Molekularbiologie, auf dasselbe Podium, auf dem auch Schrödinger aufgetreten war; wie er stand ich in dem Raum, der heute als Prüfungssaal des Trinity College dient und einen unvergleichlichen Hintergrund abgibt, und vor mir saß der Taoiseach. Unter einem riesigen Kronleuchter, vor Porträts von William Molyneux und Jonathan Swift, blickte ich in ein Publikum aus 400 nach oben gewandten Gesichtern und in das helle Licht von Kameras aller Arten und Größen. Anders als Schrödinger wusste ich, dass mein Vortrag aufgezeichnet, per Livestream übertragen, in Blogs beschrieben und per Twitter verbreitet werden würde, wenn ich wieder einmal der Frage nachging, zu deren Beantwortung mein Vorgänger so viel beigetragen hatte.

Im Laufe der nächsten 60 Minuten erklärte ich, warum das Leben letztlich aus DNA-getriebenen biologischen Maschinen besteht. Alle lebenden Zellen laufen mit einer Software

aus DNA, die Hunderte oder Tausende von Proteinrobotern steuert. Seit Jahrzehnten, seit wir zum ersten Mal herausgefunden haben, wie man die Software des Lebendigen durch DNA-Sequenzierung ablesen kann, haben wir das Lebendige digitalisiert. Heute können wir in umgekehrter Richtung vorgehen: Wir gehen von einem Computer-Digitalcode aus, gestalten eine neue Lebensform, synthetisieren mit chemischen Methoden ihre DNA und fahren sie dann hoch, so dass ein echtes Lebewesen entsteht. Und da es sich um digitale Information handelt, können wir sie mit Lichtgeschwindigkeit an jeden beliebigen Ort schicken und am anderen Ende sowohl die DNA als auch das Leben neu erschaffen. Neben dem Taoiseach Enda Kenny saß mein alter, selbsternannter Rivale James Watson. Nachdem ich geendet hatte, kam er aufs Podium, schüttelte mir die Hand und gratulierte mir freundlich zu einem »sehr schönen Vortrag«.¹¹

»Leben aus dem Labor. Von der Doppelhelix zum künstlichen Organismus« basiert zum Teil auf meinem Vortrag am Trinity College und handelt von dem unglaublichen Fortschritt, den wir erzielt haben. In dem Zeitraum eines einzigen Menschenlebens sind wir von Schrödingers »aperiodischem Kristall« über die Aufklärung des genetischen Codes bis zur Konstruktion eines synthetischen Chromosoms und dann einer synthetischen Zelle gelangt, womit bewiesen war, dass DNA die Software des Lebendigen ist. Grundlage für dieses Unternehmen waren die ungeheuren Fortschritte, die eine lange Reihe außerordentlich hochbegabter Personen in Labors auf der ganzen Welt während des letzten Jahrhunderts erzielt hat. Ich werde einen Überblick über die Entwicklung der molekularen und synthetischen Biologie geben – einerseits um dem gewaltigen Unternehmen meinen Tribut zu zollen, andererseits um die Beiträge anzuerkennen, die von wichtigen, führenden Wissenschaftlern geleistet worden sind. Es ist nicht mein Ziel, eine umfassende Geschichte der synthetischen Biologie zu schreiben, aber ich möchte einen

kleinen Eindruck davon vermitteln, welche Leistungen jenes außergewöhnliche, auf Zusammenarbeit gegründete Projekt erbringen kann, das wir Naturwissenschaft nennen.

DNA wird als digitalisierte Information nicht nur in Computerdatenbanken abgelegt, sondern man kann sie auch als elektrische Welle mit Lichtgeschwindigkeit oder nahezu mit Lichtgeschwindigkeit übertragen; mit einer solchen biologischen Teleportation kann man Proteine, Viren und lebende Zellen an einem weitentfernten Ort neu erschaffen und damit vielleicht unsere Sichtweise auf das Lebendige ein für alle Mal verändern. Mit diesen neuen Kenntnissen über das Leben und die in jüngster Zeit erzielten Fortschritte zu seiner Handhabung öffnet sich eine Tür zu wahrhaft spannenden neuen Möglichkeiten. Während das Industriezeitalter zu Ende geht, erleben wir den Anbeginn einer neuen Ära der biologischen Gestaltung. Die Menschheit steht im Begriff, in eine neue Phase der Evolution einzutreten.