

Haarzellen durch Behandlung mit Reparaturproteinen aus Seeanemonen rückgängig gemacht werden konnte. Dabei wurde in den Experimenten an den isolierten Zellen nicht die Wiederherstellung ihrer neuronalen Funktion demonstriert, aber es wurde gezeigt, dass sich die reparierten Zellen biochemisch wie normale Haarzellen verhalten. Weiter konnten die Autoren durch vergleichende Untersuchungen in Datenbanken zeigen, dass im Proteom der Maus (*Mus musculus*) für alle 37 Proteine aus dem Reparaturcocktail von Seeanemonen entsprechende Proteine (Homologe) vorkommen.

Die Autoren betonen wiederholt, dass die bei der Reparatur ablaufenden molekularen Prozesse ungeheuer komplex und bisher erst ansatzweise verstanden seien. Sie äußern die vorsichtige Hoffnung, dass man vielleicht durch weitere Forschung Wege finden könnte, wie krankhafte Schädigungen an menschlichen Haarzellen repariert werden könnten. In ihren jüngsten Erkenntnissen sehen die Autoren Hinweise darauf, dass im Verlauf der Evolution zumindest manche Teilschritte zur Reparatur von Schädigungen an Haarbündeln konserviert worden sind. Eine derartige Interpretation der molekularbiologischen Daten ist zwar durchaus üblich, aber keineswegs zwingend, man könnte auf der Basis eines biblischen Weltbildes auch darüber nachdenken, die bisherigen Erkenntnisse im Sinne einer Degeneration ursprünglicher komplexer Systeme zu betrachten. Den Autor dieser Zeilen lassen diese faszinierenden Erkenntnisse staunen über die komplexen molekularen Mechanismen, die in Lebewesen ablaufen, vor allem aber darüber, wie kunstvoll das alles konzipiert ist.

[TANG P-C & WATSON GM (2015) Proteomic identification of hair cell repair proteins in the model sea anemone *Nematostella vectensis*. Hearing Res. 327, 245-256. • TANG P-C, MÜLLER SMITH K & WATSON GM (2015) Repair of traumatized mammalian hair cells via sea anemone repair proteins. J. Exp. Biol. 219, 2265-2270.] H. Binder

■ Biotechnisch veränderte (semisynthetische) Organismen mit unnatürlichen Nukleinsäure-Bausteinen

Im Labor von Floyd E. ROMESBERG am Scripps Research Institute in La Jolla, Californien, USA synthetisieren Mitarbeiter Nukleotide (Bausteine des Erbmoleküls DNA) mit nicht natürlichen Nukleobasen mit dem Ziel, mit solchen Bausteinen den genetischen Code zu erweitern. Die Erbinformation soll im DNA-Makromolekül also nicht nur durch die vier etablierten H-Heterocyclen Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T) bzw. deren Basenpaare in der DNA-Doppelhelix (A-T und C-G) repräsentiert werden. Mit chemischen Varianten soll der Code modifiziert und erweitert werden.

Solche nicht natürlichen DNA-Bausteine werden von mehreren Arbeitsgruppen im Labor mit verschiedenen Zielsetzungen synthetisiert. Ist ein entsprechendes Basenpaar hergestellt, dann gilt es in einem nächsten Schritt, die Basenpaareigenschaften zu bestimmen und diese mit den Daten der natürlichen Basenpaare zu vergleichen. Um dem Ziel näher zu kommen, diese Basenpaare auch in biologischen Systemen zu nutzen, können dann die Bausteine in DNA-Sequenzen eingebaut und anschließend die Eigenschaften

der so veränderten Doppelhelix untersucht werden. Ein sehr kritischer Schritt ist dann der Versuch, im Reagenzglas (in vitro) zu testen, ob derart modifizierte DNA-Stränge in Transkriptions- und Translationsprozessen genutzt werden können (also bei der Übersetzung in Proteine).

MALYSHEW et al. (2014) haben erstmals demonstriert, dass DNA mit einem nicht natürlichen Basenpaar in biotechnisch modifizierten *E. coli*-Bakterien akzeptiert und beim Wachstum in der Kultur auch die synthetischen DNA-Basen an der entsprechenden Position eingebaut werden und erhalten bleiben. Um dies zu ermöglichen, hatten die Autoren die *E. coli*-Bakterien derart modifiziert, dass Transportproteine aus Algen in die Zellmembran integriert wurden. Diese stellten sicher, dass die nicht natürlichen Nukleotide, die als Triphosphate dem Medium zugegeben worden waren, ins Innere der Bakterienzelle gelangen und dort verfügbar sind. Das nicht natürliche Basenpaar wurde bei der Vermehrung der *E. coli*-Zellen nicht durch DNA-Reparaturmechanismen herausgeschnitten und entfernt, sondern das erweiterte genetische Alphabet wurde einigermaßen zuverlässig bei der Zellteilung vervielfältigt und weitergegeben. Die Organismen, die einen solchen erweiterten genetischen Code enthalten und nutzen,

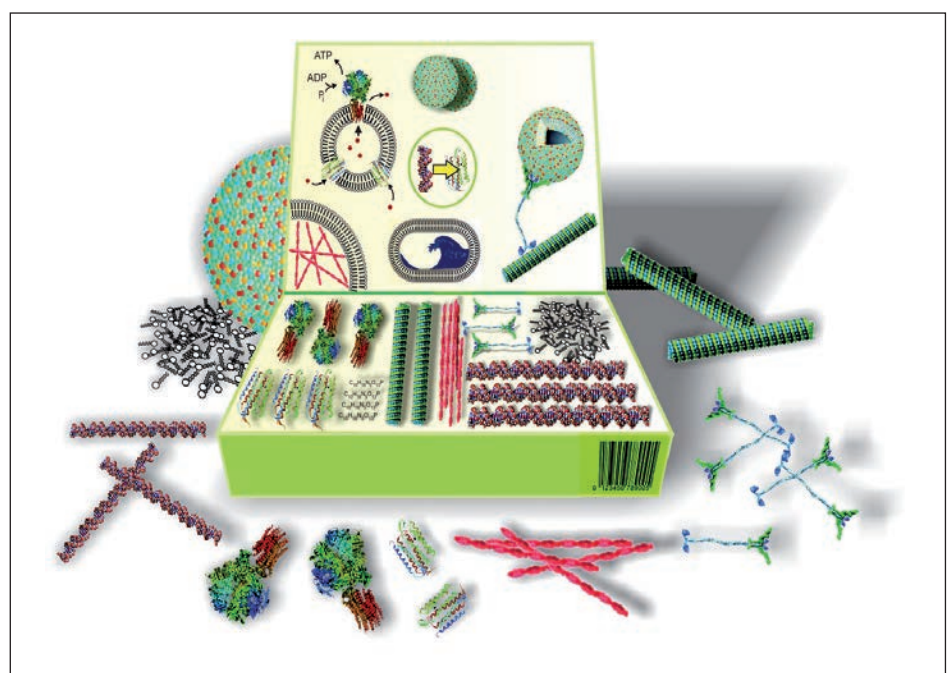


Abb. 1 Baukasten der synthetischen Biologie.
(© Jakob SCHWEIZER, MPI für Biochemie)

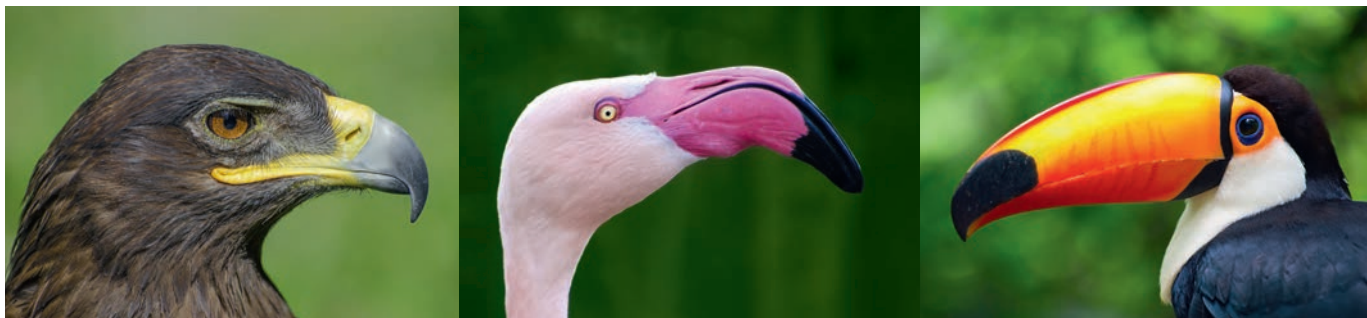


Abb. 1 Verschiedene Schnabelformen bei heutigen Vögeln; von links: Adler, Flamingo, Tukan. Nach einer aktuellen Studie entstanden verschiedenste Schnabeltypen in sehr kurzer Zeit. (fotolia.com)

bezeichnen MALYSHEW et al. (2014) als semisynthetische Organismen.

Dieser Prototyp einer Zelle, die in der Lage ist, einen erweiterten genetischen Code zu nutzen, hatte aber gravierende Begrenzungen. Die entsprechende *E.coli*-Kultur wuchs nur sehr langsam; die Zeit für die Verdoppelung der Zellen war im Vergleich zum ursprünglichen Stamm doppelt so hoch. Das nicht natürliche Basenpaar wurde unter verschiedenen Kulturbedingungen abgebaut – vermutlich aufgrund von Enzymen (Phosphatasen). Schließlich konnten die Bakterienzellen selbst unter optimalen Kulturbedingungen im Verlauf ihrer Vermehrung die genetische Modifikation nicht erhalten.

Um diese grundlegenden Hindernisse zu beseitigen und semisynthetische Mikroorganismen mit einem erweiterten genetischen Code zu kultivieren, veränderte die Arbeitsgruppe ihre Experimente (ZHANG 2017).

Die Autoren experimentierten mit Veränderungen des Transportproteins, das sich als zelltoxisch erwiesen hatte, und mit dessen gentechnischer Integration in *E. coli*. Weiter prüften sie auch alternative unnatürliche Basenpaare. Um zu verhindern, dass das bakterielle Immunsystem (Cas9) die veränderten Sequenzbereiche eliminiert, musste empirisch ermittelt werden, unter welchen Bedingungen dies möglich ist.

Schließlich erhielten ZHANG et al. (2017) einen semisynthetischen Mikroorganismus, der stabiles Wachstum zeigte und dabei synthetische Nukleotidtriphosphate in die Zellen aufnahm. In den Bakterienzellen wurden diese stabil in die Nukleinsäure eingebaut und bildeten

dort nicht natürliche Basenpaare, und zwar in vielen verschiedenen Sequenzumgebungen. So konnten die Autoren genetisch veränderte *E. coli* kultivieren, die in ihrem Erbgut sechs verschiedene DNA-Bausteine enthielten und somit drei Basenpaare bilden können. Diese könnten zukünftig, so die Hoffnung der Autoren, als Plattformen dienen, um experimentell den genetischen Code zu erweitern.

Unter technischen Gesichtspunkten ist das ein hochinteressantes Ergebnis, das vielfältige Möglichkeiten eröffnet. Betrachtet man jedoch die Mühe und den enormen Aufwand, der betrieben werden musste, um Bakterienzellen dazu zu bringen, die entsprechenden Veränderungen zu tolerieren und tatsächlich auch – zumindest im Rahmen der bisherigen experimentellen Überprüfung – stabil weiterzugeben, dann könnte dies auch ein Hinweis darauf sein, dass die Art und Weise, wie die Erbinformation im Erbgut abgespeichert ist, nicht so ohne weiteres ausgedehnt und „verbessert“ werden kann.

Wenn sich der Aufbau der DNA mit dem entsprechenden genetischen Code, der sich praktisch in allen Lebewesen etabliert hat, nur mit großem Aufwand manipulieren lässt, dann eröffnet das Fragen um den möglichen Ursprung dieser molekularen Strukturen. Sind es vielleicht doch Konstrukte, d.h. könnten sie letztlich geistigen Ursprungs sein? Jedenfalls sind die natürlichen Konstrukte auffällig robust und selbst mit modernsten Methoden bisher nicht nachhaltig zu modifizieren.

[MALYSHEW DA, DHAMI K, LAVERGNE T, CHEN T, DAI N, FOSTER JM, CORREA JR. IR & ROMESBERG FE (2014) A semi-synthetic organism with an expanded genetic alphabet. *Nature* 509, 385-388 • ZHANG Y, LAMB BM, FELDMAN AW,

ZHOU AX, LAVERGNE T, LI L & ROMESBERG FE (2017) A semisynthetic organism engineered for the stable expansion of the genetic alphabet. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* doi:10.1073/pnas.1616443114.] H. Binder

■ Anfangs explosiv – dann nur noch Fine-Tuning: Vielfalt der Vogelschnäbel

Die heute existierenden Vogelordnungen (Neornithes) erscheinen im Fossilbericht plötzlich in großer Vielfalt in den ältesten Schichten des Tertiärs. Wie bei vielen anderen Tier- und Pflanzengruppen ist von einer explosiven Entfaltung oder Radiation die Rede. In den letzten Jahren wurde zwar immer wieder über Funde von Vertretern der Neornithes auch in der Oberkreide berichtet, doch ändern diese nichts daran, dass die Vielfalt der Vogelbaupläne – gemessen an den Fossilfunden – nach der berühmten Kreide-Tertiär-Grenze abrupt und in einem geologisch kurzen Zeitraum zunimmt. Ein gemeinsamer Vorfahr ist nicht bekannt und der Fossilbericht gibt über die Anfänge der Neornithes fast keine Auskunft (ZHOU 2004, 456, 467). Vergleichend-biologische Studien der heutigen Vogelordnungen bestätigen dieses Bild: Cladogramme (Ähnlichkeitsbäume) lassen sich auf der Ebene der Ordnungen kaum auflösen (vgl. z.B. THOMAS 2015). Sie gleichen daher in den unteren Teilen eher einem Busch als einen Baum.

Eine solche vergleichende Studie führen COONEY et al. (2017) anhand von 3D-Scans von Schnäbeln von 2028 heutigen Vogelarten aus 194 Familien durch, die im Natural History Museum Tring (England) und im Manchester Museum archiviert sind und einen Großteil des Systems