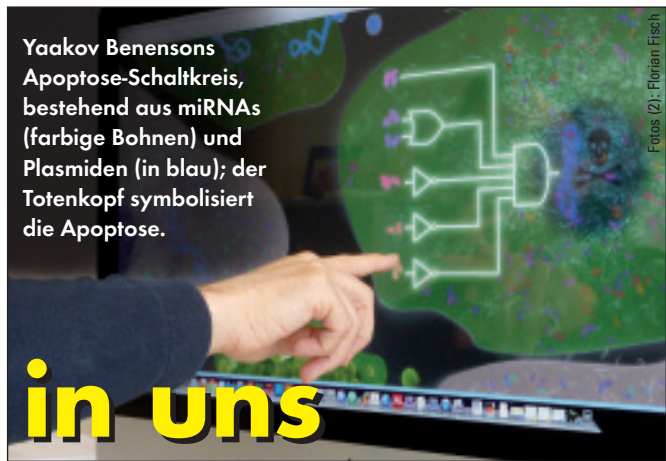


Basel – Zellinterne Diagnostik

Der Computer in uns

Yaakov Benensons Apoptose-Schaltkreis, bestehend aus miRNAs (farbige Bohnen) und Plasmiden (in blau); der Totenkopf symbolisiert die Apoptose.



Fotos (2): Florian Fisch

■ Der israelische Chemiker Yaakov Benenson trumpft mit einer Idee. Das Krebsmedikament der Zukunft führt seine Diagnose selbst durch.

Der Anti-Krebs-Bio-Mikro-Computer könnte in 20 Jahren injiziert werden, berichtete die „Tagesschau“ des Schweizer Fernsehens im September: „Im Reagenzglas entscheidet diese Substanz, ob Krebszellen da sind. Wenn ja, bringt sie diese dazu, sich selbst zu vernichten.“

Der Erfinder dieser Wundermaschine ist Yaakov („Kobi“) Benenson, Assistenzprofessor am Department für Biosysteme der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich im Biopark Rosental in Basel. Ganz entgegen den Erwartungen des Autors entpuppt er sich als zurückhaltender, mit leiser Stimme sprechender Mann mit kindlichem Gesicht. Und tatsächlich, er nennt sein System aus fünf von miRNAs gesteuerten Transgenen „Computer“. Ist das nicht ein wenig verwirrend für die Laien? „Nein, wieso? Möglicherweise stellen sich Laien darunter einen Laptop vor, aber ein Computer kann auch aus DNA bestehen. Statt aus elektronischen Schaltern besteht er aus Genschaltern“, besteht Benenson auf seiner Darstellung.

Biologische Turing-Maschine

Die Idee vom DNA-Computer ist bereits von den Physiologie-Nobelpreisträgern François Jacob und Jacques Monod entworfen worden. Die erste experimentelle Umsetzung einer DNA-Berechnung kam aber erst 1994 durch den US-amerikanischen Computerwissenschaftler und Molekularbiologen Leonard Adleman, der damit das Problem des Handelsreisenden lösen konnte: Wie kann eine Reiseroute durch verschiedene Städte gelegt werden, so dass dabei jede Stadt nur einmal besucht wird, wobei die Verbindungen nicht in alle

Richtungen existieren. Adleman löste das Problem mit Oligonukleotiden, die er im Reagenzglas ligierte und daraus mittels PCR, Elektrophorese und Affinitätschromatographie die richtige Lösung „herausfischte“ (*Science* 1994, 266:1021-4). Neue DNA-Computer können auch Quadratwurzeln berechnen – allerdings eher zu Demonstrationszwecken (*Science* 2011, 332:1196-201).

Benenson ist studierter Chemiker, kein Computerfreak, wie man vielleicht meinen könnte. Den Umgang mit den Maschinen beherrscht er aber schon: „Schon an der Sekundarschule programmierte ich ein wenig.“ Er dachte aber nicht, dass er diese Fähigkeit je in seinem Beruf brauchen würde. Erst als er ein spannendes Thema für seine Dissertation suchte, hatte er die Idee mit den Computern. Sein Doktorvater war der Computerwissenschaftler Ehud Shapiro am Weizmann Institut in Israel, der sich seine eigenen Gedanken zu DNA-Computern gemacht hatte.

DNA besitzt ähnliche Eigenschaften, wie sie Alan Turing, der Vater der Computerwissenschaften und Knacker des Enigma-Codes, in seinem Modell eines Computers entwarf. Ein langes Band, bestehend aus Symbolen (Codons), die gelesen und geschrieben werden. Die Replikation und Transkription sind eingeschränkt, aber die Translation entspricht beinahe der theoretischen Turing-Maschine: das Ribosom ist der Lese- und Schreibkopf, die

RNA das Programm und ausgegeben wird die Polypeptidkette.

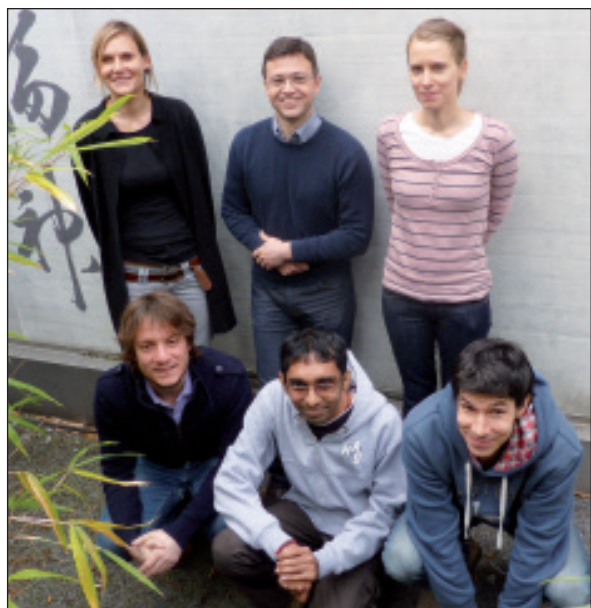
Der Ribosom-Computer war jedoch zu komplex. „Ich habe ein halbes Jahr nachgedacht und fand schließlich ein einfacheres System“, erinnert sich Benenson. Das Grübeln hat sich gelohnt. Ein Restriktionsenzym und eine Ligase bilden zusammen den Lese- und Schreibkopf, und die Ausgabe ist ein langes DNA-Fragment mit einem einsträngigen Überhang, an den sich die Programmweisungen, bestehend aus kurzen DNA-Fragmenten, anlagern können.

Der Mikroarzt

Gerechnet wird durch schrittweises Verdauen des langen DNA-Fragments. Je nachdem, welches Anweisungsfragment an den Anfang passt, wird durch das Restriktionsenzym eine andere Operation ausgeführt, das heißt ein anderes neues Ende freigelegt, wodurch sich dann automatisch die nächste Operation ergibt. Was am Schluss vom Ausgabefragment übrig bleibt, ist das Resultat, das man durch Gel-Elektrophorese quasi ausdrucken kann.

Selbstverständlich sind die Berechnungsmöglichkeiten mit dem Benenson-

Die Gruppe um Yaakov Benenson (hi. Mi.) entwickelte einen Mikrocomputer aus fünf genetischen Schaltern, der eines Tages in Eigenregie Krebs heilen könnte.



schen DNA-Computer beschränkt. Aus zwei codierten Zeichen, A und B, bestehend aus sechs Nukleotiden, kann das Resultat zum Beispiel aussagen, ob sich eine gerade Anzahl Bs auf dem Schreibband befindet oder ob niemals zwei Bs aufeinander folgen (*Nature* 2001, 414:430-4).

Dies war erst der Anfang. Noch während seiner Dissertation wurde Benenson 2004 vom Magazin *Technology Review* des Massachusetts Institute of Technology (MIT) zu einem der „100 weltbesten Innovatoren“ gekürt. Mit seinen bescheidenen 35 Jahren hat er bis heute bereits sieben Preise und Stipendien erhalten, ist Autor von zwanzig Top-Publikationen und ging ohne Umwege als Gruppenleiter ans Center for Systems Biology der Harvard University. Es war nicht allein die Fähigkeit, mit DNA zu rechnen, welche die Karriere des Chemikers beschleunigte, sondern er hatte eine Anwendung dafür: „Der Arzt in der Zelle.“

Dieser Mikroarzt oder Nanocomputer soll entscheiden oder berechnen, ob die Zelle eine Krebszelle ist und getötet werden muss. Das sei an sich nichts Neues, meint Benenson, denn auch ein ganz gewöhnlicher Wirkstoff funktioniert wie ein Computer. „Wirkstoffe nutzen eine einzelne Information zur Entscheidung, nämlich ob sie auf ihr Ziel passen. Dabei sind sie nicht hundertprozentig spezifisch“, so der Systembiologe. „Die Frage ist, welche Signale sind die besten für die technische Umsetzung.“ Benensons hat es mit miRNA versucht, deren Expression Zellen voneinander unterscheidet. Zum Beispiel entartete von gesunden Zellen oder Gebärmutterhalskrebszellen (HeLa) von menschlichen embryonalen Nierenzellen (HEK293).

If HeLa then Apoptose

In Zusammenarbeit mit der Gruppe von Ron Weiss am MIT hat Benensons Gruppe fünf genetische Schalter konstruiert, die ein Apoptosegen einschalten können. Drei davon sind HeLa-low-Schalter – die zu den miRNA komplementären Sequenzen sind der dem Apoptosegen entsprechenden nachgelagert. In HeLa-Zellen sind sie nur in niedriger Konzentration vorhanden, weshalb das RNAi-System die mRNA des Apoptosegens nicht degradiert. In Zellen mit hoher Konzentration der entsprechenden miRNA kann das Apoptosegen nicht exprimiert werden.

Daneben gibt es zwei verschachtelte HeLa-high-Schalter. In normalen Zellen unterdrückt ein LacI-Repressor die Expression des Apoptosegens. Wenn in HeLa-Zellen die vorgesehenen miRNAs in hoher

Konzentration vorhanden sind, wird die mRNA des *lacI*-Gens degradiert und das Apoptosegen exprimiert. „Das schwierigste ist, die ON- und OFF-Zustände klar voneinander zu separieren, denn miRNA ist leider nicht sehr effizient“, meint Benenson.

Erst wenn alle fünf miRNA-Typen in denselben Konzentrationen vorhanden sind wie in HeLa Zellen – erst, wenn alle Schalter „gedrückt“ sind – wird das Apoptosegen exprimiert. Eine fünffache Sicherheit, damit sich nicht die falschen Zellen das Leben nehmen (*Science* 2011, 333:1307-11). Drei Jahre und 200 Plasmide brauchten fünf Leute, um das System zu perfektionieren.

„Wir müssen immer noch zeigen, dass wir die Schaltung in eine Behandlung umsetzen können“, schränkt Benenson voreilige Hoffnungen ein. Die „Tagesschau“ war trotzdem begeistert. Benenson selbst ist eher von den Schaltkreisen begeistert, welche Diagnose, Entscheidung und Therapie in einem sind und deren Schaltelemente beliebig kombiniert werden können. Doch er glaubt an die Anwendung: „Die Gentherapie wird zunehmend zu einer Realität.“

Schmeicheleinheiten

Die ETH hat Benenson aus Harvard abgeworben und ihm eine Stelle als Assistenzprofessor gegeben. Weshalb ging er nach Basel? „Die ETH ist eine gute Universität, weshalb mir das Angebot schmeichelte“, sagt Benenson. Außerdem gefalle ihm die Abteilung Biosysteme: „Es ist selten, dass in einem Department Simulation, Mikroelektronik und synthetische Biologie zusammenkommen.“

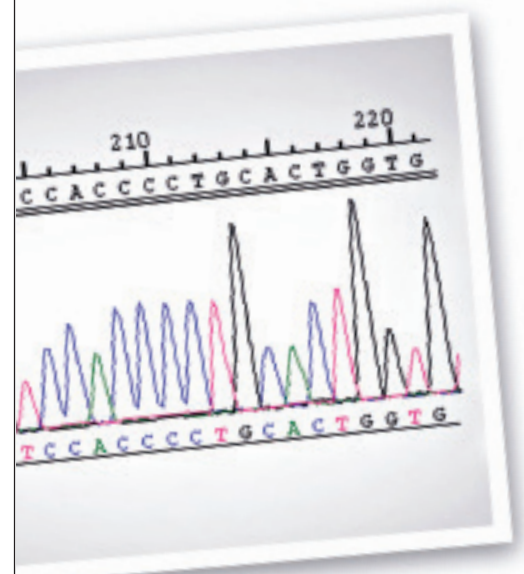
„Das Department aufzubauen, war eine innovative Idee. Sie muss sich noch bewähren“, so Benensons Einschätzung, und doch: „Es ist gut, Teil von etwas neuem zu sein.“

Mit Informationen zu laufenden Arbeiten hält Benenson, mit dem Hinweis auf Patente, zurück. In Zukunft will er an Schaltkreisen mit Transkriptionsfaktoren arbeiten, die mehr als nur „ON“ oder „OFF“ sind. „Transcriptional Logic“ nennt sich das. Daneben interessiert ihn auch „Robust Networks“ oder wie man Fehler in den Schaltkreisen vorbeugt. Zum Beispiel durch die Kontrolle der Anzahl Plasmidkopien in der Zelle oder ganz ohne Plasmide.

Auch der Anti-Krebs-Bio-Mikro-Computer braucht noch Entwicklungsarbeit. Oder in Benensons Worten: „Kein technisches System ist perfekt und deshalb müssen in jedem System auch mögliche Fehlfunktionen eingeplant werden.“

FLORIAN FISCH

ExoSAP-IT PCR cleanup reagent: The gold standard.



USB® ExoSAP-IT® PCR Product Cleanup reagent: one step to superior sequencing results.

- 100% sample recovery of PCR products in one step
- Single-tube convenience
- Cited in over 7,000 publications
- High-throughput formulation available

Be confident in your results
usb.affymetrix.com/superior