

## Die Erfindung der grünen Gentechnik

*Anfang der 1980er Jahre wurden die ersten gentechnisch veränderten Pflanzen hergestellt. Das war ein wissenschaftlicher Durchbruch und der Beginn der grünen Gentechnik. Als Werkzeug für diese gentechnische Veränderung nutzte man das Bakterium *Agrobacterium tumefaciens*. Auch heute noch wird dieses Bakterium in Laboren weltweit eingesetzt. Die natürliche Lebensweise von *Agrobacterium* ist schon für sich hochinteressant. Aber wie Wissenschaftler aus einem Pflanzenschädling eine hocheffiziente Genfähre gemacht?*

### **Tumore als Lebensraum**

Auch Pflanzen können Tumore entwickeln, also unkontrollierte Zellwucherungen. Diese Tumore können die betroffenen Pflanzen schwer schädigen, z.B. indem sie Transportkanäle, sogenannte Leitbündel abdrücken und damit die Verteilung von Wasser und Nährstoffen stören. Dies kann sogar zum Absterben der Pflanze führen. Anfang des 20. Jahrhunderts konnten Wissenschaftler zeigen, dass bestimmte Pflanzentumore, die sogenannten Wurzelhalsgallentumore, durch das Bodenbakterium *Agrobacterium tumefaciens* ausgelöst wird. Ein Bakterium, das Tumore verursachen kann, ist beunruhigend, und es stellt sich die Frage nach dem biologischen Sinn. Welchen Zweck hat es, aus Sicht der Bakterien, Tumore in Pflanzen auszulösen? Die Antwort: Sie schaffen sich einen optimalen Lebensraum. Denn sie besiedeln die von ihnen verursachten Tumore. Sie vermehren sich in den Zellwucherungen und irgendwann werden die Bakterien von dort wieder in den Boden freigesetzt. Das allein wäre schon eine raffinierte Strategie. Aber es kommt noch besser: Um einen Vergleich zu bemühen. Sie zwingen nicht nur andere, ein Haus für sich zu bauen, sie lassen auch noch für sich kochen. Denn in den Tumoren konnte Wissenschaftler sehr seltene stickstoffreiche Verbindungen nachweisen: sogenannte Opine. Diese Verbindungen kommen in Pflanzen eigentlich nicht vor. Opine sind zwar sehr nährstoffreich, aber praktisch kein Lebewesen kann sie abbauen und verwerten. Kein Lebewesen, außer den Agrobakterien. Sie haben spezifische Enzyme, um die nährstoffreichen Opine zu verwerten. Ein geniales System: Erstens: Sie schaffen sich einen Lebensraum, indem sie Zellwucherungen in Pflanzen verursachen, um sich in diesen Zellwucherungen zu vermehren. Und zweitens: Sie bringen die Pflanzen dazu, Nährstoffe herzustellen, die nur sie, also die Bakterien, verwerten können. Ein Schlaraffenland. Nachdem dies aufgeklärt war, stellten sich weitere Fragen. Biologen wollten nun herausfinden, wie ein Bakterium Pflanzen zur Bildung von Tumoren zwingen kann.

### **Die Suche nach der Ursache**

Glücklicherweise kennt man keine Bakterien, die Tumore beim Menschen in der Art auslösen können, wie es *Agrobacterium* bei Pflanzen macht. Es gibt zwar bestimmte Magenbakterien, die unter Umständen Magenkrebs auslösen können. Aber das ist ein komplexer mehrjähriger Prozess und nicht, wie bei *Agrobacterium*, die Folge einer einfachen Infektion. Dennoch kennt man viele krankmachende Bakterien, die Zellen und Gewebe des menschlichen Körpers angreifen und schädigen können. Dadurch können die Bakterien tiefer in das Gewebe

eindringen oder sie bekommen Zugang zum nährstoffreichen Zellinneren. In der Regel produzieren Bakterien hierfür bestimmte Proteine, die sie direkt in menschliche Zellen übertragen oder die von außen auf die Zellen einwirken. Zunächst gingen die Wissenschaftler davon aus, dass Agrobakterien ähnlich wirken könnten. Dass sie einen Stoff herstellen, der dann die Zellwucherungen in Pflanzen auslöst. Dies war zunächst die wahrscheinlichste Hypothese. Doch Untersuchungen in der Mitte des 20. Jahrhunderts, vor allem durch den amerikanischen Wissenschaftler Armin Braun, widerlegten diese Hypothese. Denn dann dürften sich die Tumore nur ausbilden, wenn Bakterien vor Ort sind. Aber dem war nicht so. Pflanzenzellen, die mal Kontakt mit Agrobakterien hatten, bildeten auch noch Tumore aus, wenn die Bakterien gar nicht mehr vorhanden waren. Ein von den Bakterien produzierter Stoff konnte also nicht die Zellwucherungen auslösen, denn die Tumore entstanden ja auch, wenn die Bakterien und damit die von ihnen produzierten Stoffe gar nicht mehr in Kontakt mit der Pflanze standen.

Offenbar hat Agrobakterium die Fähigkeit, Pflanzenzellen dauerhaft zu verändern. Man spricht auch von einer Transformation. Die Pflanzenzellen bekommen neue Eigenschaften, die auch an nachfolgende Zellen weitergegeben werden. Auch wenn es aus Sicht der Pflanzen eher unerwünschte Eigenschaften sind, nämlich die Zellwucherungen und die Produktion von Opinen. Und Opine sind, wie wir gehört haben, für die Pflanze nutzlos. Diese Erkenntnisse führten zu einer neuen Hypothese: Wenn Agrobakterien neue, vererbare Eigenschaften in Pflanzenzellen übertragen können, dann müssen Sie Gene, also DNA übertragen. Diese Gene werden in das Erbgut der Pflanzenzelle eingebaut und bei der Zellteilung an neu entstandene Pflanzenzellen weitergegeben. Deshalb genügt ein Kontakt zwischen Bakterium und Pflanzenzelle, eine Infektion: Dabei werden die Gene übertragen, die Pflanze ist anschließend dauerhaft verändert. Auch in Abwesenheit des Bakteriums kommt es nun zur Tumorbildung und zur Opinproduktion. Eine faszinierende und vor allem gewagte Hypothese. Schließlich sind Bakterien- und Pflanzengene sehr unterschiedlich. Es war schwer vorstellbar, dass Bakteriengene in Pflanzen übertragen werden können und dort auch noch funktionieren: Dass sie dort abgelesen werden und es zur Bildung entsprechender Proteine kommt. Diese Hypothese musste erstmal bewiesen werden.

### **Natürlicher Gentransfer**

In den 1970er Jahren kam es zu einem fieberhaften Wettlauf zwischen zwei Forschergruppen: Einer amerikanischen Gruppe um die Biologin Mary Chilton und einer belgischen Gruppe um die Wissenschaftler Jeff Schell und Marc Van Montagu. Beide Gruppen entdeckten wichtige Puzzlestücke zur Funktionsweise von Agrobakterium, doch Mary Chilton und ihrer Gruppe gelang schließlich der entscheidende Durchbruch: Sie konnten nachweisen, dass bakterielle DNA vom Agrobakterium in die Pflanzenzelle übertragen und in das pflanzliche Erbgut eingebaut wird. Durch weitere Forschungen konnte der Mechanismus der Genübertragung aufgeklärt werden. Es läuft folgendermaßen ab: Agrobakterien dringen durch Wunden ins Pflanzengewebe ein. Diese Wunden können z.B. durch Tiere entstehen oder im Labor künstlich erzeugt werden. Nun kommt es zur DNA-Übertragung vom Agrobakterium in die Pflanzenzelle. Alle dafür notwendigen Gene befinden sich auf einem Plasmid, also einem DNA-

Ring im Agrobakterium. Das sogenannte Ti-Plasmid, wobei die Buchstaben TI für tumor-induzierend stehen. Allerdings wird nicht das gesamte Plasmid in die Pflanzenzelle übertragen, sondern nur ein bestimmter DNA-Bereich: Die T-DNA oder Transfer-DNA. Die T-DNA wird vom Bakterium in die Pflanzenzelle übertragen und ins Erbgut der Pflanze eingebaut. Auf der T-DNA sind Gene, die die Produktion bestimmter Pflanzenhormone bewirken. Und diese Hormone regen die Pflanzenzellen zur unkontrollierten Teilung an, was schließlich zur Tumorbildung führt. Das Bakterium enthält Gene, die zur Produktion von *pflanzen-eigenen* Hormonen führen. Das wäre so ähnlich, wie wenn Darmbakterien des Menschen Gene enthalten, die zur Bildung menschlicher Hormone, z.B. von Insulin oder Testosteron führen. Zusätzlich zu den tumorauslösenden Genen finden sich dort auch Gene zur Herstellung von Opinen: Damit enthält die t-DNA die beiden wichtigen Funktionen: Tumorbildung und Opin-Herstellung. Neben der T-DNA sind auf dem Ti-Plasmid noch alle notwendigen Gene, um den Transfer der T-DNA in die Pflanzenzelle zu ermöglichen. Insgesamt 20 bis 30 Gene, außerdem Gene zur Verwertung von Opinen. Ein wahrlich komplexes und faszinierendes System! Nun wusste man also, wie Wurzelhalsgallentumore bei bestimmten Pflanzen entstehen. Ein scheinbar exotisches Forschungsthema für verkopfte Wissenschaftler. Und doch war der Weg zur grünen Gentechnik nicht mehr weit.

### **Agrobakterium als Genfährer**

Die nächsten Schritte waren naheliegend. Um Pflanzen gentechnisch zu verändern, möchte man fremde Gene, fremde DNA in Pflanzenzellen einführen. Und genau das macht Agrobakterium, und zwar sehr effizient: Es führt über die T-DNA fremde Gene in Pflanzenzellen ein. Man musste das Bakterium aber zunächst entschärfen, bevor man es als Werkzeug für die frühe Gentechnik nutzen konnte. Schließlich wollte man bestimmte Gene übertragen, und zwar ohne, dass dabei Pflanzentumore entstehen, die die Pflanze schädigen könnten. Deshalb entfernte man die Tumorgene aus der T-DNA. Außerdem die Gene zur Opin-Synthese. Opine sind zwar wertvoll für Agrobakterien aber unnötig bei der Herstellung gentechnisch veränderter Pflanzen. Jetzt hatte man die gesuchte Genfährer. Betrachten wir ein Beispiel: Ein Resistenzgen gegen einen bestimmten Schädling soll in eine Pflanzenzelle eingebaut werden: Dazu muss man das Gen einfach in den entschärften T-DNA-Bereich des Ti-Plasmids einbauen. Das Ti-Plasmid überträgt man in die Agrobakterien. Die Bakterien übertragen nun die T-DNA mit dem Resistenzgen in die Pflanzenzellen, dort wird das Gen in das Erbgut der Zellen eingebaut. Ausgehend von diesen veränderten Zellen können die gentechnisch veränderten Pflanzen gezüchtet werden. Ein hocheffizientes System mit dem jedes beliebige Gen in eine Pflanze eingebaut werden kann. Anfang der 1980er Jahre wurden die ersten gentechnisch veränderten Pflanzen mit diesem Verfahren hergestellt. Und ganz vorne dabei bei diesen Forschungen war wieder die Arbeitsgruppe von Mary Chilton und die Arbeitsgruppe um Jeff Schell und Marc Van Montagu. Und ein weiterer Akteur betrat in diesen Jahren die Bildfläche: Die Biotech-Firma Monsanto.

Monsanto war bis Ende der 1970er Jahre ein reiner Chemie-Konzern. Doch man verfolgte die Forschungen zur Funktionsweise von Agrobakterium und erkannte früh die Möglichkeiten. Monsanto engagierte Vertreter der beiden konkurrierenden Arbeitsgruppen als Berater und

kam so an das notwendige Know-How. In den Firmenlaboren wurde Agrobakterium als Genfähre optimiert und die grüne Gentechnik als neues Betätigungsfeld zielstrebig ausgebaut. Mitte der 90er Jahre kamen die ersten gentechnisch veränderten Pflanzen auf den Markt. Eines der ersten Produkte von Monsanto war eine Herbizid-resistente Sojapflanzen. Die Firma verkaufte die resistenten Pflanzensamen und gleich noch das passende Herbizid dazu: Das berühmt-berüchtigte Glyphosat. Einige Jahre danach brachte Monsanto den BT-Mais auf den Markt. Diese Maissorte ist resistent gegen bestimmte tierische Schädlinge. Die Firma Monsanto, die mittlerweile vom Bayer-Konzern übernommen wurde, ist untrennbar mit den Anfängen der grünen Gentechnik verbunden. Und sie hat maßgeblich zur Weiterentwicklung von *Agrobacterium tumefaciens* als Genfähre beigetragen. Begonnen hatte aber alles vor über 100 Jahren mit Grundlagenforschung. Die ersten Wissenschaftler, die *Agrobacterium tumefaciens* erforscht haben, wollten einfach nur verstehen, wie es möglich ist, dass ein Bakterium Tumore in Pflanzen auslösen kann. Das basierend auf diesen Forschungen ein völlig neuer biotechnologischer Industriezweig entstehen würde, konnte damals niemand ahnen.