

Drei Jahre später wurden sie eines Besseren belehrt. Im Mai 1961 feiern die Pioniere der Molekularbiologie ihren Triumph mit zwei Artikeln im Fachmagazin *Nature*.

Die messenger-RNA (mRNA) ist damit entdeckt – rund 60 Jahre bevor sie einen ganz großen Auftritt als Retter in der Pandemie hat. Es mutet aus heutiger Perspektive fast ein wenig symbolisch an, dass es für die Entdeckung der mRNA nie einen Nobelpreis gab – zu sehr war diese Leistung das Ergebnis eines Teams, und mehr als drei Wissenschaftler eines Fachgebiets zeichnet das Komitee nicht aus. Dabei ist mRNA viel mehr als nur ein Bote – doch das werden Wissenschaftler erst Jahrzehnte später entdecken.

Nun hatte man zwar die DNA, ihre Struktur und einen Mittelsmann für deren genetische Information gefunden. Offen hingegen blieb die Frage: Wie verschlüsselt die Natur ihre Informationen?

Der Code des Lebens

Heinrich Matthaei ist 91 Jahre alt, als wir dieses Buch schreiben. Der ehemalige Leiter der Abteilung Molekulare Genetik des Max-Planck-Instituts für Toxikologie und experimentelle Medizin hat noch immer ein kleines Labor unten im Keller. Bis vor wenigen Jahren kam er täglich, um seiner Forschung nachzugehen. »Des Ganzen Wirklichkeit« wolle er noch entdecken, sagte er in einem seiner letzten Interviews im *Spiegel*, im Austausch mit Gott. Er weiß wohl, dass ihn die meisten der jungen Leute, die gewöhnlich die Flure des Instituts bevölkern, für etwas verschroben halten.

Ähnlich befremdet dürfte Matthaeis Doktorvater in den späten 1950er Jahren gewesen sein. Wobei verschroben vermutlich nicht das geeignete Wort gewesen wäre – Matthaei war verbissen ehrgeizig. Grundlagen, Kausalitäten zu entdecken, das war es, was den jungen Biochemiker aus Bonn antrieb. Deshalb musste er raus aus der piefigen Bundeshauptstadt des Wirtschaftswunderlandes Deutschland. Ein Stipendium bringt ihn 1960 an die National Institutes of Health in Bethesda, Maryland – nur dreißig Autominuten von Washington D.C. entfernt. Matthaei findet sich inmitten der Crème de la Crème der US-amerikanischen Naturwissenschaften wieder: Seit 1953 verstrich kein Jahr, in dem nicht wenigstens ein Wissenschaftler aus einem der nationalen Institute mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde. Auch unser DNA-Struktur-Entdecker James Watson lehrte inzwischen dort. Watson und Crick sollten zwei Jahre später, nachdem Matthaei in Bethesda eintraf, die höchste wissenschaftliche Würdigung erhalten. Nichts Geringeres schwebt Heinrich Matthaei vor.

Und das Glück scheint ihm hold. Am NIH lernt er in Marshall Nirenberg einen Seelenverwandten kennen – wie er selbst ein Denker und Tüftler, der sich zu Höherem berufen fühlt. Sie beschließen, das nächste große Rätsel zu lösen: den Code des Lebens zu knacken.

Dabei befanden sie sich in bester Gesellschaft: In England hatte Francis Crick inzwischen entdeckt, dass jeweils drei Basen eine Aminosäure kodieren mussten. Da die Natur zwanzig Aminosäuren nutzt, wäre ein Baustein viel zu wenig gewesen. Auch mit einem Zwei-Buchstaben-Code wären nur sechzehn Verschlüsselungen möglich gewesen – zu wenig für den Anspruch des Lebens. Zuvor hatten Forscher bereits alle erdenklichen Möglichkeiten diskutiert: einen Vier-Basen-Schlüssel, überlappende Basenfolgen oder auch, dass – grammatikalisch korrekt – »jede vierte Base ein Komma« sei.

Letztendlich half 1958 ein Versuch mit den höchst primitiven Bakterienviren: Die Forscher manipulierten so lange an den Bausteinen eines bestimmten Proteins herum, bis rein rechnerisch klar war, dass nur die Abfolgen von immer drei Basen zu einem funktionierenden Eiweiß führen konnten. Fehlten ein oder zwei Basen, scheiterte der Versuch. Nicht aber, wenn drei Basen fehlten – das Protein besaß dann zwar eine Aminosäure weniger, aber das Leseraster der Dreierregel blieb ja erhalten. Die Truppe erkannte sogar, dass es ein Startsignal geben musste. Denn ohne Startpunkt kann der Dreiercode schließlich in drei verschiedenen Rastern gelesen werden, und nur eines davon ergibt Sinn.

Vier Jahre später aber rätselte Cricks Gruppe noch immer an der entscheidenden Frage herum: Wie sieht der Code aus? Dies, so spekulierte sie, werde der Schlüssel zum Leben sein, der Universalcode der Natur. Er bestimmt, was Pflanzen, Tiere und Menschen physisch ausmacht. Wer die Folge der Basen zu lesen vermöge, der könne Krankheiten heilen, Fähigkeiten oder auch Unzulänglichkeiten erklären, glaubte die Wissenschaft damals – noch ohne zu ahnen, wie viel komplexer das Leben reguliert wird. Aber noch fehlte die universelle Verschlüsselungstechnik der Natur.

Crick und sein Team fieberten danach, auch diesen Coup zu landen. Doch ganz ähnlich wie Watson und Crick zehn Jahre zuvor forderten nun der Juniorprofessor Marshall Nirenberg und sein Postdoc Heinrich Matthaei ihrerseits die Elite der Fachwelt heraus – zu der unsere DNA-Pioniere längst zählten. Nirenberg und Matthaei diskutierten, grübelten und planten wochenlang, bis ihnen im Frühjahr 1961 die entscheidende und sehr amerikanische Idee kam: Keep it simple – halte es einfach. Statt wie die Spezialisten ihres Fachs das gesamte System zu entschlüsseln, wollten sie erst einmal nur ein einziges Wort verstehen, den Code für eine einzige Aminosäure.

Ausgerechnet als es dann so weit war, verschwand Nirenberg zu einem Forschungsaufenthalt nach Berkeley. Matthaei arbeitete allein im Labor: Er mischte eine künstlich erzeugte mRNA aus den Basen UUU (dreimal grün) mit radioaktiv markierten Aminosäuren und versetzte sie mit einer Mischung aus Zellinhalten, die auch die Proteinfabriken enthielten. Dann ließ er die Flüssigkeit durch ein Filterpapier sickern. Die mit mRNA markierte Aminosäure blieb im Filter hängen, freie Aminosäuren hingegen ließ er durch. Am 27. Mai 1961 um drei Uhr morgens versandte Heinrich Matthaei das schicksalhafte Fax seines Versuchsprotokolls an Nirenberg, das als Poly-U-Experiment in die Geschichte eingehen sollte: Die mRNA mit der Basenabfolge Uracil, Uracil, Uracil kodiert die Aminosäure Phenylalanin. Übersetzt auf

die DNA heißt dies: Dreimal die Base Thymidin sind das Zeichen für Phenylalanin. Es war ihm gelungen, einen ersten Zugang zum Rätsel des genetischen Codes zu finden.

»The Nobel is Heinrich's«, soll Laborleiter George Tomkins laut Nachrichtenmagazin *Der Spiegel* zu Matthaei gesagt haben. Doch die Technik, mit deren Hilfe in den nächsten fünf Jahren alle weiteren zwanzig Aminosäuren entschlüsselt wurden, endet für den Deutschen tragisch. Am Ende erhalten Nirenberg und zwei US-Wissenschaftler, die die Voraussetzung für seinen Versuch geschaffen hatten, den Nobelpreis. Der Postdoc Heinrich Matthaei ging leer aus. Es gehört zu den umstrittenen Entscheidungen des Nobelpreiskomitees. Aus Sicht der Wissenschaft aber bleibt er der »Vater des genetischen Codes«, der die Versuche konzipiert und durchgeführt hat.

1962 – das Jahr der RNA

Ohne jeden Zweifel aber hatten auch die beiden Wissenschaftler, die gemeinsam mit Nirenberg ausgezeichnet wurden, den Nobelpreis verdient. Im Jahr 1970 gelang es dem indisch-amerikanischen Biochemiker Har Gobind Khorana zudem, das erste Gen – ein bakterielles Enzym, das Licht in Energie verwandelt – vollständig künstlich herzustellen. Und mehr noch: Khorana legte die Grundlagen für einen Test, dessen Name früher nur Molekularbiologen geläufig war, den inzwischen jedoch jedes Grundschulkind kennt: die PCR, die Polymerasekettenreaktion (engl. Polymerase Chain Reaction), mit deren Hilfe Erbmoleküle zu großen Mengen vervielfältigt und – wie bei den Corona-Tests – nachgewiesen werden können.

Für unsere Reise in die Welt der RNA aber ist der andere der drei Nobelpreisträger von unerlässlicher Bedeutung: Robert William Holley. Der Chemiker aus dem ländlichen Illinois war wohl tatsächlich der erste Wissenschaftler, der ein Faible für die kleine Schwester der DNA entwickelte. Bereits Mitte der 1950er Jahre – während der Rest der Forscherwelt darum rangelte, den genetischen Code zu entziffern – wandte er sich der RNA zu. Die kleinen Moleküle sind in Zellen nicht zu übersehen. Überall findet man RNA-»Bruchstücke«. Als einer der wenigen jedoch sah Holley in ihnen nicht nur Müll oder recycelbare Einzelteile der mRNA. Er vermutete, es müsse mehr dahinterstecken. Während Matthaei gerade den genetischen Code geknackt hatte, kam Holley mit der nächsten durchschlagenden Erkenntnis: Es gibt ein weiteres RNA-Molekül, das wie ein Abschleppunternehmen die Aminosäuren der Zelle aufnimmt und zu den Ribosomen transportiert – er nannte sie daher t(transfer)-RNA. Der Lieferdienst musste über zwei Andockstellen verfügen: eine für die Aminosäure und eine andere, mit der sie den Code, die richtige Farbzusammensetzung der mRNA in den Ribosomen, erkennt. Nach zwei Jahren Arbeit verstand er das Prinzip: tRNAs bestehen aus einer Kette von 76 RNA-Bausteinen, angeordnet wie ein dreiblättriges Kleeblatt mit Stiel. Am mittleren Kleeblatt liegen drei Basen, die das sogenannte Anticodon, also das

Gegenstück zum jeweiligen Codon auf der mRNA, bilden. An ihrem Stiel hängt die dazu passende Aminosäure.

Und noch eine RNA identifizierten Wissenschaftler im Jahr 1962. Sie heißt ribosomale RNA und ist ein Bestandteil der Proteinfabriken. Wobei »Bestandteil« nicht ganz das richtige Wort ist. Denn die Eiweißmanufakturen der Zellen bestehen zu zwei Dritteln aus RNA, nur der Rest sind Proteine, und die dienen als Positionshalter für die verschiedenen RNAs, die in Ribosomen wirken.

Halten wir also fest: Innerhalb von zehn Jahren entdeckte die Wissenschaft die Struktur der DNA, entschlüsselte den genetischen Code und konnte erklären, wie die Information auf dem Erbgut in die Zelle transportiert und umgesetzt wird: Die DNA im Zellkern wird als mRNA abgelesen, die in den Zellen zu den Ribosomen wandert und dort ihrerseits von tRNA abgelesen wird. Die tRNA trägt als Schwänzchen die jeweils passende Aminosäure. Je nach Länge der mRNA werden genauso viele Aminosäuren angehängt und von tRNA miteinander verknüpft, bis das Protein fertiggestellt ist.

Die Natur hat sich mit diesem Prinzip einen nahezu unendlichen Pool an Kombinationsmöglichkeiten geschaffen. Denn die zwanzig natürlichen Aminosäuren des Menschen können beliebig kombiniert werden. Angenommen, ein Protein hätte 150 Aminosäuren, dann trüge mRNA mindestens 450 Basen. Daraus ergeben sich schier unendliche Kombinationsmöglichkeiten von Proteinen. Das Römpp-Lexikon *Chemie* liefert dafür ein beeindruckendes Rechenbeispiel: Für unser Protein aus 150 Aminosäuren gäbe es danach $20 \text{ hoch } 150$ verschiedene Varianten. Könnte man all diese Proteine herstellen, würde das Eiweißknäuel, das daraus entstünde, unser Universum $10 \text{ hoch } 90$ -mal ausfüllen.

Ursprung und Akteure des Lebens: die RNA

Noch viele Jahre nach dieser Entdeckung kannte man nur diese drei Formen der RNA. Die Wissenschaft lernte, dass viele Viren die mRNA auch direkt als Erbmolekül nutzen: so etwa die nunmehr allgegenwärtigen Coronaviren. Sie bestehen lediglich aus der von einer charakteristischen Hülle umgebenen mRNA; und ein Teil dieser viralen mRNA mit der Information für ein Virusprotein steckt nun auch in den neuartigen mRNA-Impfstoffen, mit denen die Welt die Pandemie zu bewältigen versucht.

Wir wissen heute, dass es viele Typen von Ribonukleinsäuren gibt. Sie sind die zentralen Akteure in allen lebenden Zellen. Erste RNA-Moleküle entstanden schon vor mehr als vier Milliarden Jahren, lange bevor sich das erste Leben formte – auf einer Erde, die sehr anders aussah als heute. Ohne diesen erstaunlichen Zusammenschluss aus dem Zucker Ribose, Phosphorsäure und den stickstoffhaltigen Basen könnte es die lebendige Natur nicht geben. Und auch Viren wie Sars-CoV-2 nicht, die als solche eigentlich nicht lebendig sind. Ribonukleinsäuren waren nicht weniger als die ersten

Informationsträger, die ersten Enzyme, die ersten Strukturelemente des werdenden Lebens. Sie entwickelten sich in einer Zeit, in der Evolution noch nichts weiter war als die zufällige Kombination neuer chemischer Strukturen. Doch sie wurde zum frühesten Erbmolekül auf dem Planeten.

Erst danach entstand die zweite, etwas veränderte Form einer Nukleinsäure: Desoxyribonukleinsäure oder kurz DNA. Sie unterscheidet sich chemisch nur geringfügig – den Platz der Ribose hat in der DNA die Desoxyribose eingenommen. Das allerdings hatte für das im Entstehen begriffene Leben einen großen Vorteil – DNA ist chemisch viel stabiler. DNA wurde daher vor vier Milliarden Jahren zum Back-up der noch kleinen genetischen Information, zum Speichermedium der ersten lebendigen Existenzformen auf unserem Planeten. Deshalb besteht unser Erbgut auch heute noch aus DNA, der Akteur in unseren Zellen aber ist die RNA.

Die vielen anderen RNA-Typen blieben lange Jahre unerkannt – obwohl sie in den Laboren eine Quelle ständigen Ärgers waren. Trotz größter Sauberkeit im Labor schien der »Schlunz«, der abgebaute RNA-Müll, stets unvermeidbar. Denn der Müll, die kurzen RNAs, waren nicht zwingend von Enzymen angefressene ursprünglich lange mRNA-Moleküle gewesen. Sie gehören, so wie sie sind, in jede unserer Zellen. Bei weitem nicht alle RNA-Moleküle enthalten einen Code für Proteine, die Abfolge ihrer Bausteine kann auch eine Vielzahl von steuernden Funktionen in der Zelle vorgeben. Sie hören auf kryptische Namen wie lncRNA, circ-RNA oder miRNA. Auf ihnen ruht die große Hoffnung, die Aussicht auf die RNA-Revolution. Sie werden uns bislang undenkbare Therapien für die Medizin der Zukunft bescheren.

Alles Nonsens – der große Irrtum der Wissenschaft

Als der genetische Code endlich entschlüsselt war, wussten die Wissenschaftler eigentlich genug, um die Anweisungen der Gene zu lesen. Doch bis es wirklich so weit war, hatten sie noch einen langen Weg zu bewältigen. Irgendwann einmal ein ganzes Gen zu entziffern, die Information für ein einziges Eiweiß, das hielten die Pioniere damals für den größten denkbaren Erfolg. Sie bestimmten Base für Base für Base – was langwierig, umständlich und nur mithilfe hochgiftiger Chemikalien zu bewerkstelligen war. Nur um dann innerhalb von mehreren Tagen bis Wochen höchstens ein paar wenige Bausteine zu identifizieren. Später wurden neue Leseverfahren entwickelt, die viel schneller und automatisierbar waren. Die Macht dieser Maschinen erlaubte die Dekodierung der DNA in zuvor unvorstellbarem Tempo.

So gelang, was zunächst nur wenige für möglich gehalten hatten: Am 26. Juni 2000 präsentierten der damalige US-Präsident Bill Clinton und sein zugeschalteter britischer Amtskollege Tony Blair zusammen mit den leitenden Wissenschaftlern bei einer berühmt gewordenen Pressekonferenz im Weißen Haus den Rohtext des Humangenoms