

Begleittext zum Foliensatz

# Synthetische Biologie – Eine Einführung

- Was ist Synthetische Biologie?
- Mögliche Anwendungsgebiete
- Ethische Fragen

---

Open Science – Lebenswissenschaften im Dialog

Stand Juni 2012



OPEN  
SCIENCE  
Lebenswissenschaften im Dialog

Herausgeber:

Open Science – Lebenswissenschaften im Dialog  
Campus Vienna Biocenter V / E1  
1030 Wien

Open Science steht für den Dialog zwischen Wissenschaft und Öffentlichkeit. Der gemeinnützige, wissenschaftliche Verein setzt sich dafür ein, Lebenswissenschaften sichtbar, erlebbar und verständlich zu machen und eine eigenständige Meinungsbildung zu Themen der Lebenswissenschaften zu ermöglichen.

Diese Unterrichtsmaterialien wurden von dialog<>gentechnik im Rahmen des Projektes CI.SYN.BIO erstellt und vom Österreichischen Genomforschungsprogramm GEN-AU gefördert.



[www.gen-au.at](http://www.gen-au.at)



[www.idialog.eu](http://www.idialog.eu)

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Was ist Synthetische Biologie? (Folie 3) .....	3
Ziele der Synthetischen Biologie (Folie 4) .....	3
Was ist neu an der Synthetischen Biologie? (Folie 5) .....	4
Worauf basiert Synthetische Biologie? (Folie 6) .....	4
Unterschied Gentechnik/Synthetische Biologie (Folie 7) .....	5
„Bioeconomy?“ Vision oder baldige Realität? (Folie 8) .....	5
Mögliche Anwendungsgebiete (Folie 10) .....	5
Vier Beispiele für charakteristische Forschungsansätze (Folie 11) .....	6
Chemische Synthese von Genen und Genomen (Folie 12) .....	7
Chemische Synthese von Genen und Genomen / <i>Mycoplasma mycoides</i> JCVI-syn1.0 (Folien 13 und 14) .....	7
Entwicklung von Minimalzellen (Folie 15) .....	8
Wozu Minimalzellen? (Folie 16) .....	8
Minimalgenom: bottom up Ansatz (Folie 17) .....	8
Minimalgenom: top down Ansatz (Folie 18) .....	9
Design von maßgeschneiderten Stoffwechselwegen (Folie 19) .....	9
Protozellen (Folien 20 und 21) .....	10
Missbrauchgefahren (Folie 23) .....	10
Risikopotential der Synthetischen Biologie (Folie 24) .....	11
Synthetische Biologie – weitere ethische Fragen (Folie 25) .....	12
Literaturliste (Folie 27) .....	13

## Was ist Synthetische Biologie? (Folie 3)

Synthetische Biologie ist ein Forschungsfeld, das sich seit ca. 10 Jahren entwickelt. Begonnen hat dieser Trend in den USA um das Jahr 2000. WissenschaftlerInnen möchten komplexe zelluläre Prozesse und Strukturen auf molekularer Ebene aufklären und sie durch Computer-Modelle und -Nachbildungen technisch nutzbar machen. Im Gegensatz zur synthetischen Chemie, die ein Jahrhundert zuvor unsere Alltagswelt maßgeblich verändert hat (mit z.B. chemisch synthetisierten Naturstoffen), geht es bei der synthetischen Biologie um **technische Veränderungen der belebten Natur**, vor allem um die Erzeugung von Bakterien mit Eigenschaften, wie sie in der Natur nicht zu finden sind. Diese Technologien sollen erlauben, einzellige Lebewesen komplett nach eigenen Wünschen zu modellieren und so ganz neue Lebensformen zu schaffen. Es gibt viele Visionen und Spekulationen über mögliche Anwendungen - wie z.B. Mikroben, die pathogene Veränderungen im Körper aufspüren, Schadstoffe im Boden unschädlich machen oder Energieträger erzeugen, etc. Die Disziplin „Synthetische Biologie“ steckt auf jeden Fall noch in ihren Kinderschuhen. Bei vielen Forschungsarbeiten, die unter dem Titel „Synthetische Biologie“ laufen, handelt es sich nach wie vor um Grundlagenforschung, Anwendungen erscheinen in vielen Bereichen weit entfernt. Auch in Europa wird zu dieser Thematik geforscht. Seit 2003 beschäftigt sich die Europäische Kommission mit dem Thema „Synthetische Biologie“ und entwickelt Forschungsförderungsprogramme dazu. Derzeit konzentriert sich die Synthetische Biologie noch überwiegend auf Grundlagenforschung. Vorhersagen, welche Anwendungen im Jahr 2050 Wirklichkeit sein könnten, bleiben Spekulationen.

## Ziele der Synthetischen Biologie (Folie 4)

Die in Folie 4 dargestellte Definition für Synthetische Biologie stellt einen Kompromiss dar, auf den sich Europäische ExpertInnen 2007 geeinigt haben. Diese Definition ist eine von vielen und zeigt, worum es ungefähr gehen kann, wenn von Synthetischer Biologie die Rede ist.

Ein wichtiger Aspekt der Synthetischen Biologie ist der Erkenntnisgewinn über grundlegende molekulare Prozesse in der Zelle über den Weg des Nachentwerfens und Nachbauens. Beispielsweise kann es darum gehen, Wissen um die Voraussetzungen für die Lebensfähigkeit von Zellen zu generieren, indem Genome von Mikroorganismen verändert, neu zusammengestellt, Teile davon entfernt etc. werden. Kennzeichnend für die Synthetische Biologie ist ihre Ausrichtung auf neue Anwendungsmöglichkeiten - Organismen sollen auf neue Art und Weise in Hinblick auf bestimmte Aufgaben entwickelt werden.

Viele Forschungsarbeiten konzentrieren sich darauf, biologische Systeme neu zu entwickeln, so dass sie als Modul einfach reproduzierbar und mit anderen derartigen biologischen Modulen beliebig kombiniert werden können („Baukastenprinzip“). Modularisierung und Standardisierung – Prinzipien der Ingenieurwissenschaft und der **Informatik** sollen zum Tragen kommen. **Beispielhaft dafür findet seit 2003 jährlich der vom Massachusetts Institute of Technology veranstaltete „international Genetically Engineered Machines“ (iGEM) Wettbewerb** statt. Junge WissenschaftlerInnen und Studierende konstruieren und entwickeln DNA-basierte biologische Regelkreise, Proteine mit nicht natürlichen Eigenschaften oder künstliche Zell-Zell Kommunikationsprozesse, u.v.m. Alle entwickelten genetischen Module müssen kompatibel

Endstücke haben und werden in einer weltweit zugänglichen Materialdatenbank („BioBricks“-Datenbank) deponiert. Sie soll als „Baukasten“ genutzt werden, um die zukünftige Entwicklungen komplexer biologischer Systeme zu vereinfachen und zu beschleunigen.

## Was ist neu an der Synthetischen Biologie? (Folie 5)

Die Synthetische Biologie hat ihre Wurzeln bereits am Beginn des 20. Jahrhunderts. Der in den USA und Deutschland lehrende Biologe Jacques Loeb erklärte bereits 1906 die „Abiogenesis“, die Erzeugung von Leben aus unbelebter Natur, zu einem Ziel der Biologie. Charakteristisch für die Synthetische Biologie ist, dass es viele Anknüpfungspunkte an bestehende Forschungsrichtungen wie Gentechnik, Systembiologie, Ingenieurwissenschaften, Informationstechnik und Nano-technologien gibt. Gelingt es, innovative Technologien interdisziplinär zu entwickeln, spricht man auch von „converging sciences“ (oder „converging technologies“). Die Synthetische Biologie gilt als Paradebeispiel der „converging sciences“. Sie verändert nicht mehr nur einzelne Gene – wie die Gentechnik – sondern ganze Genome sind in ihrem Fokus. Sie kann als Weiterentwicklung der gen- und biotechnologischen Verfahren gesehen werden. Das spezifische Merkmal der Synthetischen Biologie ist, dass sie biologische Systeme wesentlich verändert und gegebenenfalls mit chemisch synthetisierten Komponenten zu neuen Einheiten kombiniert. Basierend auf einem vom Menschen entworfenen Design sollen synthetische und biologische Einheiten zusammengeführt werden, um neuartige polymere Moleküle, Gewebe, ganze Zellen und Organismen zu schaffen.

## Worauf basiert Synthetische Biologie? (Folie 6)

Die Entdeckung der molekularen Struktur des Genoms Mitte des 20. Jahrhunderts kann als historischer Höhepunkt und Basis der modernen Biologie gesehen werden. Erst dadurch konnten die Phänomene des Lebens auf molekulare Prozesse zurückgeführt werden. Mit den Fortschritten der molekularen Genomforschung haben auch die molekularen Technologien zugenommen, Genome zu manipulieren.

Die wissenschaftlichen Fortschritte im Bereich der Synthetischen Biologie gehen einher mit den sinkenden Kosten und steigenden technischen Möglichkeiten der DNA-Synthese. In den letzten Jahren sind Geschwindigkeit und Präzision der DNA-Synthese kontinuierlich verbessert worden, die Kosten sind gesunken. Auch die Länge *de novo* herstellbarer DNA steigt laufend: 2004 – 32.000 Basenpaare, 2008 – rund 580.000 Basenpaare. Beispiele für Viren und Bakterien, deren Genome bereits *in vitro* synthetisiert wurden, sind Poliovirus (7500 bp), Spanischer Grippevirus und *Mycoplasma genitalium* (ca. 583 000 bp). Synthetische Gene können bereits per E-mail bei entsprechend spezialisierten Firmen im Postversand bestellt werden (mehrere Duzend Firmen weltweit). Während kurze DNA-Fragmente von 10 bp bis 1000 bp innerhalb weniger Tage lieferbar sind, kann die Synthese eines relativ großen Genoms (z.B. eines hypothetischen Minimalgenoms in der Größe von ca. 110 kb) mit allen notwendigen Qualitätskontrollen derzeit bis zu einem Jahr dauern. Zum Vergleich: Das Genom von *E. coli* umfasst ca. 4600 Mb, das menschliche Genom ca. 3000 Mb.

Ein weiteres Kriterium ist, dass die Techniken der DNA-Sequenzierung ebenfalls laufend weiterentwickelt werden, die Preise für die Sequenzierung eines Basenpaares fallen kontinuierlich.

## Unterschied Gentechnik/Synthetische Biologie (Folie 7)

Die Entwicklung der Gentechnologie hat in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts begonnen und beschränkte sich auf den Austausch einzelner, kürzerer Gensequenzen eines bestehenden Organismus. Die aktuelle Entwicklung der Synthetischen Biologie geht in Richtung des Modellierens von einzelligen Lebewesen komplett nach den eigenen Wünschen. Ganze Genome stehen im Fokus der Forschung. Nach wie vor kann jedoch Leben nicht aus dem „Nichts“ erschaffen werden, die Grenzen zwischen Gentechnik und Synthetischer Biologie sind oft nicht eindeutig. Viele der Forschungstätigkeiten der Synthetischen Biologie können auch der klassischen Gentechnik oder dem „metabolic engineering“ (die gezielte Veränderung von Stoffwechselvorgängen in der Zelle) zugerechnet werden, eine Trennung ist nicht immer möglich.

## „Bioeconomy?“ Vision oder baldige Realität? (Folie 8)

Wird ein neuer Wirtschaftszweig - die Bioeconomy (auch Bioökonomie) – sich mithilfe der Synthetischen Biologie rasant weiterentwickeln? Bei der Bioökonomie dreht sich alles um die umweltschonende Nutzung nachwachsender Ressourcen. So sollen Nahrungsmittel, Chemikalien oder Energieträger umweltschonend produziert werden. Das läuft in mehreren Schritten ab: Von der Bereitstellung von [Biomasse](#) über deren enzymatischen Aufschluss bis hin zur biotechnologischen Veredelung der Produkte. Hier ist das Know-how der Synthetischen Biologie gefragt. Beim jetzigen Stand der Technik ist es jedoch unklar, wo tatsächlich Durchbrüche stattfinden, die unser Alltagsleben nachhaltig prägen werden. Viele Forschungsbereiche sind weit von einer Anwendung entfernt (Ausnahme Artemisinin, siehe Folie 19). Es zeichnen sich jedoch bereits jetzt attraktive Marktpotenziale ab, vor allem in den Bereichen der Bioenergie, der Weißen Biotechnologie (auch als industrielle Biotechnologie bezeichnet) sowie der Medizin.

Damit die Visionen der Synthetischen Biologie zum Tragen kommen können (siehe charakteristische Forschungsansätze, Folie 11), braucht es entsprechende Grundlagenforschung. Beispiele dafür sind die Methoden, um künstliche Genome in Bakterien einzusetzen, neuartige Trägermoleküle für die genetische Information (anstatt der üblichen vier Basen Adenin, Guanin, Thymin und Cytosin), das Einbauen von nicht-natürlich Aminosäuren in synthetische Organismen oder das Nachbilden und Steuern von molekularen Zellstrukturen wie z.B. Stoffwechselwegen (auch als „metabolic engineering“ bezeichnet).

## Mögliche Anwendungsgebiete (Folie 10)

**Zur Produktion von Arzneimitteln:** Die gentechnische Produktion von Arzneimitteln in Mikroorganismen findet bereits großtechnisch statt (Beispiel Insulin – mithilfe der rekombinanten DNA-Technologie wird das menschliche Insulin-Gen in das Genom von *E.coli* eingeschleust). Mithilfe der Synthetischen Biologie könnte eine neue Standardtechnologie entwickelt werden – mit einem genetisch minimierten Basisorganismus, der – je nach gewünschtem Produkt – mit einer neuen, maßgeschneiderten DNA ausgestattet wird. So sollen Arzneimittel oder Feinchemikalien in Zukunft günstiger und effektiver in synthetischen Bakterien hergestellt werden.

**Zur Herstellung von humanen Geweben:** Hier geht es vor allem um Forschungsarbeiten, die Signalproteine in Stammzellen so verändern, dass Stammzellen einfacher kultiviert und gezielt in die gewünschten Zelltypen spezialisiert werden können.

Synthetische Mikroorganismen könnten auch für die **Herstellung von Ethanol und Wasserstoff** – Alternativen zu konventionellen Treibstoffen – genutzt werden. Das Ziel ist hier, einem Minimalbakterium ein synthetisches Genom zur Erzeugung von Biokraftstoff einzusetzen (Aufbau neuer Stoffwechselwege in Bakterien, um bisher ungenützte Agrarrohstoffe zu nützen, wie Stroh, Holz, Schilfrohr, etc. nutzbar zu machen...). Diese Forschungsarbeiten ziehen aufgrund ihres Potenzials viel Aufmerksamkeit auf sich und werden vor allem in den USA mit entsprechendem finanziellen Aufwand betrieben. Auch **bei Umweltschäden** könnte die synthetische Biologie ihren Beitrag leisten, indem Pilze so umcodiert werden, dass sie die Fähigkeit zum Abbau von Schadstoffen erhalten. Diese Idee ist allerdings eher noch den Visionen zuzurechnen.

## Vier Beispiele für charakteristische Forschungsansätze (Folie 11)

Die Forschungslandschaft innerhalb der synthetischen Biologie ist einer rasanten Entwicklung unterworfen. Hier sollen nun einige charakteristische Forschungsansätze näher erläutert werden.

Zu den wichtigen Fortschritten in Richtung einer Synthetischen Biologie gehört, dass es durch die Weiterentwicklung der **DNA-Synthesetechnologien** mittlerweile möglich ist, Gene und ganze Genome ohne Matrize (Vorlage) zu synthetisieren. Das ist die Basis dafür, biologische Funktionen auf dem Reißbrett zu entwerfen, dem Grundgedanken der Synthetischen Biologie. Spektakuläre Beispiele der Genomsynthese sind die Totalsynthese des Poliomyelitis-Virus Genoms (rund 7,5 kb) und des sehr viel größeren *Mycoplasma*-Genoms (siehe Folie 13).

Ein konkretes Forschungsziel ist die Entwicklung von **Minimalzellen**, die nur unbedingt lebensnotwendige Komponenten enthalten. Diese Minimalzellen sind durch ihre Minimalgenome definiert. Weiteres siehe Folien 15 – 18. Diese Minimalgenome sollen mit der gewünschten DNA ausgestattet werden, um bestimmte Funktionen zu erfüllen.

Ein weiteres typisches Beispiel für Synthetische Biologie ist das **Design von maßgeschneiderten Stoffwechselwegen** („metabolic engineering“), um humane Proteine oder Feinchemikalien in Mikroorganismen (Bakterien oder Hefen) zu produzieren. Hier ist das Ziel, den gewünschten Stoffwechselweg „am Reißbrett“ zu entwerfen, die dazu erforderlichen DNA-Sequenzen chemisch zu synthetisieren und zu kombinieren und anschließend in einen geeigneten Empfängerorganismus zu transferieren. Details siehe Folie 19.

Die Schaffung von **Protozellen** ist ein weiterer typischer Forschungsansatz der Synthetischen Biologie. Es handelt sich dabei um vollkommen künstliche Systeme, die Eigenschaften lebender Zellen besitzen. Details siehe Folien 20 und 21.

Weitere spannende Forschungsansätze sind jene der orthogonalen Biosysteme. Das sind künstliche konstruierte Systeme, deren eingebrachte Teilsysteme („Bausteine“) möglichst unabhängig voneinander funktionieren. Orthogonalität ist ein technikwissenschaftliches Konstruktionsprinzip und bedeutet hier,

dass unabhängige Bauteile frei kombiniert werden können – ein Voraussetzung für das Schaffen von künstlichen Biosystemen. Ein Beispiel dafür ist das Engineering des genetischen Codes: Um künstliche (nicht natürlich vorkommende) Aminosäuren an ausgewählten Positionen eines Proteins einzuschleusen, können z.B. Codons (DNA-Code) verändert und die zelluläre Translationsmaschinerie entsprechend angepasst werden. Dadurch wird die Sicherheit des biologischen Systems erhöht, denn nur jene Organismen, die eine veränderte Translationsmaschinerie besitzen, können die modifizierten Gene übersetzen und so Proteine mit den gewünschten Eigenschaften herstellen. Ein weiteres Beispiel ist ein verändertes Ribosom, das anstatt von drei Basen pro Codon einen Leseraster verwendet, der aus vier Basen pro Codon besteht. Dadurch können zwei unabhängig voneinander arbeitende RNA-Protein Übersetzungssysteme in einer Zelle etabliert werden. Ein natürliches für normale zelluläre Proteine und ein orthogonales System z.B. zur Synthese von Polymeren aus nicht natürlich vorkommenden Aminosäuren (könnten als neue Werkstoffe für Knorpelersatz oder Zahnimplantate dienen). Durch dieses Prinzip sollen synthetische biologische Systeme an Sicherheit gewinnen.

## Chemische Synthese von Genen und Genomen (Folie 12)

Die technologischen Grundlagen der Gensynthese wurden vor mehr als 20 Jahren etabliert. Technologische Fortschritte steigern kontinuierlich die Produktivität und Qualität der Prozesse und senken laufend die Kosten. Heute gibt es weltweit mehrere Dutzend Firmen, die DNA-Synthesen anbieten. Kurze DNA-Fragmente von 10 – 1000 Basenpaaren (1 kb) sind innerhalb weniger Tage lieferbar. Die Synthese eines relativen großen Genoms von rund 110 kb mit allen notwendigen Qualitätskontrollen kann derzeit bis zu einem Jahr dauern. Nochmals zur Erinnerung: Das Genom von *Escherichia coli* K12 umfasst rund 4,6 Mb, das menschliche Genom rund 3000 Mb. Neben der Synthese von künstlichen Genomen kommen synthetische DNA Moleküle für DNA-basierte Impfstoffe (DNA-Vakzine) bei der somatischen Gentherapie zum Einsatz. Wird ein DNA-Vakzin geimpft, reagiert die körpereigene Proteinsynthesemaschinerie mit der Bildung von Antigenen, die eine Immunreaktion hervorrufen. Antigene (Proteine) müssten nicht mehr großtechnisch produziert und aufgereinigt werden. Derzeit laufen klinische Studien zu einem komplexen DNA-Impfstoff gegen HIV-1. Die Synthese von DNA-Vakzinen in einem großtechnischen Umfang ist jedoch noch zu kostspielig. Bei der somatischen Gentherapie soll rekombinante, chemisch synthetisierte DNA in Körperzellen transferiert werden, um Krankheiten (z.B. Krebs oder degenerative Erkrankungen) zu lindern oder zu heilen. Hierfür gibt es zahlreiche Anwendungen, die im Stadium der präklinischen Entwicklung oder klinischen Prüfung sind.

## Chemische Synthese von Genen und Genomen /

### *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0 (Folien 13 und 14)

2010 folgte die wissenschaftliche Sensation, das erste künstliche Bakterium, *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0 wurde im Craig Venter Institute geschaffen. Dafür wurde das Genom von *Mycoplasma mycoides* in mehreren Etappen nachgebaut (Details siehe Folie 14). Kurze, chemisch synthetisierte DNA-Fragmente wurden in mehreren Etappen in Hefe und *Escherichia coli* zusammengebaut. Dieses künstliche Erbgut



wurde dann in die Bakterienart *Mycoplasma capricolum* eingesetzt und verdrängte dort das natürliche Erbgut. Nicht alle Gene waren wirksam, 14 Gene waren verschwunden oder nicht funktionsfähig. Wichtig ist zu beachten, dass das Team von Craig Venter kein gänzlich neues Lebewesen geschaffen hat, sondern „nur“ das natürlicherweise vorkommende Genom *in vitro* synthetisiert und auf einen bereits existierenden ähnlichen Organismus übertragen wurde.

## Entwicklung von Minimalzellen (Folie 15)

Eine Reihe von Forschungsprojekten befasst sich mit dem Herstellen eines Organismus, der die Basiseigenschaften des Lebens verwirklicht. So genannte Minimalzellen sind durch ihre Minimalgenome definiert. Sie enthalten nur jene Gene, die für das Leben eines bestimmten Organismus unter bestimmten Bedingungen nötig sind.

Mitte der 1990er Jahre starteten in den USA umfangreiche Genomsequenzierungsprojekte. Sie haben gezeigt, dass bakterielle bzw. virale Genome stark in ihrer Größe variieren: *Haemophilus influenzae* (1,83 Mb), *Mycoplasma genitalium* (0,58 Mb), *Mycoplasma pneumoniae* (0,82 Mb), *Nanoarchaeum equitans* (0,49 Mb) usw. Als kleinstes bakterielles Genom wird heute das des Endosymbionten *Carsonella ruddii* gehandelt, das nur noch 0,16 Mb misst. Für alle diese Bakterien gilt, dass ihr Genom deswegen so klein ist, weil sie ihren Lebensstil an bestimmte Wirte angepasst haben. Sie sind deswegen auch im Labor schwierig zu handhaben und zu kultivieren.

Grundsätzlich lassen sich zwei Wege unterscheiden, wie ein Minimalorganismus entstehen kann. Soll ein Minimalorganismus von Grund auf neu erzeugt werden, spricht man vom „bottom-up“ Ansatz, er wird auch als „*in vitro* Ansatz“ benannt. „Top-down“ Ansätze oder „*in vivo* Ansätze“ versuchen, das Genom von existierenden Bakterien so zu minimieren, bis der Organismus nur mehr über die Grundeigenschaften des Lebens verfügt.

## Wozu Minimalzellen? (Folie 16)

Forschung an Minimalzellen ist einerseits Grundlagenforschung und geht der Frage nach, welche Gene für einen Mikroorganismus unter bestimmten Bedingungen lebensnotwendig („essentiell“) sind, wie Genome organisiert sind, reguliert werden, verschiedenste molekulare Strukturen zusammenspielen, etc.

Eine weiterführende, anwendungsorientierte Idee ist es, derartige Minimalgenome (als „Betriebssystem“ bezeichnet) mit bestimmten Genomsequenzen (als „Programme“ bezeichnet) so zu ergänzen, dass bestimmte Funktionen erfüllt werden, z.B. die Produktion eines bestimmten Arzneimittels in der Minimalzelle. Der Basisorganismus würde als „Chassis“ fungieren, auf das jeweils gewünschte Funktionen aufgesetzt werden können. In der Literatur werden auch Formulierungen wie „Hardware“ (Minimalzelle) und „Software“ (für gewünschte Genomsequenz) dafür verwendet.

## Minimalgenom: bottom up Ansatz (Folie 17)

Beim bottom-up Ansatz wird das Minimalgenom aus einzelnen DNA-Fragmenten aufgebaut, chemisch synthetisiert und in eine Zellhülle eingebracht. Die *de novo* Erzeugung einer Minimalzelle im Labor ist das

Herzstück der Synthetischen Biologie, ein biologisches System soll *in vitro* von Grund auf neu geschaffen werden. Bis jetzt ist das allerdings noch nicht gelungen.

Wichtige Einzelschritte und erste Grundzüge des bottom-up Ansatzes sind bereits erprobt worden. Vor allem der Amerikaner Craig Venter ist dabei federführend. Seiner Arbeitsgruppe gelang erstmals die chemische Komplettsynthese eines Genoms - des 583.000 bp großen Genoms von *Mycoplasma genitalium*. Es wurde aus 5000 – 7000 bp großen DNA-Stücken *in vitro* und *in vivo* zusammengesetzt. Der nächste Durchbruch gelang mit der Transplantation eines kompletten mikrobiellen Genoms in eine Zellohülle – das Genom von *Mycoplasma mycoides* wurde in *Myplasma capricolum* Zellohülle eingeschleust und war funktionsfähig. Höhepunkt dieser Entwicklung ist die Transplantation eines künstlich synthetisierten Genoms in Bakterien (siehe Folie 14).

Es muss jedoch auch bedacht werden, dass die Entwicklung einer neuen, minimalen Genomsequenz am Reißbrett ein enormes Wissen über das Zusammenspiel der einzelnen molekularen Zellmaschinerien und -bestandteile erfordert. Bis jetzt wurden nur bekannte Gensequenzen synthetisch hergestellt und auf ihre Funktionsfähigkeit (durch die Übertragung in andere Bakterien) getestet.

### Minimalgenom: top down Ansatz (Folie 18)

Der top-down Ansatz wurde bereits bei mehreren Mikroorganismen erprobt (z.B. bei *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Saccharomyces cerevisiae*). Entfernt werden können z.B. Genregionen, die die Nutzung verschiedenster Nahrungsquellen erlauben oder Antworten für Stresssituationen kodieren (nicht essentielle Gene). Nur jene Gene, die den Stoffwechsel und die Fortpflanzungsfähigkeit des Organismus sicherstellen, müssen bestehen bleiben. Minimalzellen haben grundsätzlich dadurch eine verringerte Fitness gegenüber Wildtyp-Zellen, da ja alle Gene fehlen, die eine Anpassung an veränderte Umweltbedingungen ermöglichen. Dies ist vor allem aus Sicherheitsgründen relevant, da sich derartige Minimalzellen für biotechnologische Prozesse und gezielte Freisetzungen (z.B. für Boden-sanierungen...) eignen könnten. WissenschaftlerInnen erwarten, dass sie in natürlichen Ökosystemen nicht bestehen könnten.

### Design von maßgeschneiderten Stoffwechselwegen (Folie 19)

Der gezielte Transfer einzelner Gene in fremde Wirtsorganismen ist bereits seit den 1970er Jahren möglich. So können mehrere zehntausend Basenpaare in fremde Genome transferiert werden (z.B. bei der Entwicklung transgener Pflanzen, Produktion rekombinanter Proteine etc.). Die Synthetische Biologie zielt hingegen auf die Konstruktion von artifiziellen, in der Natur in dieser Form nicht vorkommenden, neuartigen Biosyntheseprozessen ab. Das basiert auf detaillierten Kenntnissen der Biosynthesewege, einem rationalen Konzept und der Weiterentwicklung des gentechnisch experimentellen Methodenrepertoires.

Bekanntestes und am weitesten vorangeschrittenes Beispiel ist die Produktion des Antimalaria-Mittels Artemisinin mithilfe der Synthetischen Biologie. Dieser Stoff musste bisher aufwendig und kostspielig aus einer Heilpflanze extrahiert werden. Er reagiert mit den hohen Eisenkonzentrationen in den Malariaerregern (Plasmodien), freie Radikale werden gebildet, die die Zellmembranen der Erreger

angreifen. Mehrere metabolische Abläufe, die aus verschiedenen Organismen stammen (Pflanze *Artemisia annua*, Hefe) wurden jahrelang konzipiert, gentechnisch kombiniert und schrittweise optimiert, so dass eine Vorläufersubstanz von Artemisinin in Hefe produziert werden kann. Bei der Umsetzung des Verfahrens arbeiten derzeit die NGO One World Health, das Biotechnologieunternehmen Amrys, die Bill Gates Foundation, sowie das Pharmaunternehmen Sanofi-Aventis zusammen. Das Ziel dieser Arbeiten ist die kostengünstige Herstellung des Malaria Mittels für Menschen der Dritten Welt. Laut WHO sind ca. 216 Millionen Menschen mit Plasmodien infiziert.

Ein weiteres vorangeschrittenes Beispiel ist die Synthese von Hydrocortison aus Ethanol in der Bäckerhefe. Hierfür musste ein synthetischer Stoffwechselweg konzipiert werden, der 13 Gene, davon 8 menschliche, beinhaltet. Die herkömmliche Synthese beinhaltet mehr als 23 chemische und biotechnologische Reaktionsschritte. Die kostengünstige Herstellung steht im Vordergrund.

## Protozellen (Folien 20 und 21)

Protozellen sind künstliche Systeme mit Eigenschaften von lebenden Zellen, wie z.B. dem Vorhandensein eines mutierbaren Informationsspeichers, eines Stoffwechsel-systems und einer umhüllenden Membran, die das System abgrenzt. Sie werden aus DNA, RNA, Proteinen und Lipiden in vitro gebaut und sind zum „bottom up“ Ansatz zu rechnen. Bekanntestes Beispiel ist ein Lipid-Membranvesikel mit eingeschlossenen RNA-Replikationssystemen. RNA kann als Informationsträger und als Enzym (auch als katalytische RNA bezeichnet) fungieren. Dieser Vesikel kann Ribonukleotide aufnehmen und durch Verschmelzung mit im Medium vorhandenen Fettsäure-Mizellen wachsen, bis spontan zwei „Tochterzellen“ entstehen. Ziel der Forschung ist es, die Entstehung von lebenden Zellen aus einer evolutionären Sicht zu verstehen. Weiters könnten synthetisch hergestellte Miniatur-Fabriken entwickelt werden, um Medikamente oder Feinchemikalien zu produzieren.

## Missbrauchgefahren (Folie 23)

Der vorsätzliche Missbrauch von biologischen Organismen oder wissenschaftlichen Errungenschaften (z.B. bestimmte Technologien) für terroristische Zwecke ist eine latente Bedrohung. Die Möglichkeit des Missbrauches einer Technologie wird auch als „dual-use Problematik“ bezeichnet. „Dual“ bezieht sich auf die Möglichkeit, eine Technologie sowohl zivil (friedliche) als auch militärisch (missbräuchlich) zu nützen. Im Hinblick auf die Synthetische Biologie geht es um das Schaffen oder Rekonstruieren von gefährlichen biologischen Organismen. Spezielles Gefährdungspotential der Synthetischen Biologie ist der immer leichter werdende Zugang zu genetischen Daten von pathogenen Organismen und bakteriellen Toxinen sowie der Trend zu Standardisierung und Modularisierung, was die Möglichkeiten einer missbräuchlichen Verwendung steigert. Terroristische Organisationen, Staaten oder Einzelpersonen könnten dies nutzen und pathogene Mikroorganismen rekonstruieren oder neu entwickeln. Im Jahr 2002 konnten WissenschaftlerInnen den Poliovirus nachbilden, indem sie die benötigten Nukleinsäuren bei entsprechenden Synthese-Firmen bestellten und im Labor zu einem funktionsfähigen Virus zusammensetzten. 2005 isolierten ForscherInnen die RNA eines ausgestorbenen Virus aus dem Gewebe

Toter, die 1918-1920 an Spanischer Grippe starben. Es gelang ihnen, den bereits ausgestorbenen Virus zu synthetisieren. Eine Diskussion, ob derartige Forschungsergebnisse veröffentlicht werden sollen, begann.

ExpertInnen schätzen es eher unwahrscheinlich ein, dass Pathogene mittels Synthetischer Biologie neu erschaffen werden, da synthetische Viren bisher dazu tendieren, Mutationen anzusammeln und ihre Eigenschaften zu verlieren. Aktuell erscheint die Gewinnung aus der Natur der einfachere Weg. Jedoch ist klar, dass Informationen über RNA oder DNA pathogener Organismen aus verschiedenen Datenbanken oder Publikationen frei bezogen werden können. Nukleinsäuren können zu erschwinglichen Preisen synthetisiert werden und labortechnisch relativ einfach zu hochwirksamen Krankheitserregern zusammengebaut werden.

Biosecurity verfolgt das Ziel, Möglichkeiten eines Missbrauchs durch gezielte Maßnahmen so weit wie möglich zu minimieren. Wirksame Barrieren zu schaffen ist jedoch eine Herausforderung, da es mit den Mitteln der modernen Informations-technologien vielleicht gar nicht mehr notwendig ist, pathogene Organismen „leibhaftig“ an sich zu bringen, sondern Sequenzdaten ausreichen, um einen pathogenen Organismus zu schaffen. Auf nationaler und internationaler Ebene gibt es eine Reihe von Verordnungen, die den Missbrauch von neuen Technologien verhindern sollen. Diese Regularien werden durch freiwillige Selbstverpflichtungen aus Forschung und Industrie zusätzlich unterstützt. Zum Beispiel veröffentlichte die Deutsche Forschungsgemeinschaft 2008 einen Verhaltenskodex für die Arbeit mit hochpathogenen Mikroorganismen. In der Industry Association Synthetic Biology (IASB) oder dem International Consortium for Polynucleotide Synthesis (ICPS) organisierte Unternehmen haben sich verpflichtet, die Adressen ihrer KundInnen und die zu synthetisierenden Sequenzen mit einer speziellen Software auf Pathogenitätsfaktoren und Toxine zu überprüfen. Auffällige oder suspekte Aufträge werden abgelehnt. Diskutiert wird auch, ob die Abgabe und der Besitz der technischen Ausrüstung und der Reagenzien für die Gensynthese und DNA-Sequenzierung kontrolliert werden soll.

## Risikopotential der Synthetischen Biologie (Folie 24)

Die enge Verwandtschaft von Synthetischer Biologie und Gentechnik spiegelt sich auch in einem zentralen Aspekt wider, dem Risiko der unkontrollierten Verbreitung von synthetischen Organismen. Wie in der Abbildung auf Folie 18 dargestellt, kann man einerseits unterscheiden, für welchen Objektbereich (Mensch vs. Natur und Umwelt) synthetische Organismen eine Gefahr darstellen. Andererseits kann unterschieden werden, ob sich die Gefährdung auf Forschung und Produktion oder auf die jeweilige Anwendung selbst bezieht.

Bei Fragen der Laborsicherheit könnten sich ForscherInnen ungewollt mit pathogenen synthetischen Mikroorganismen infizieren oder synthetische Organismen könnten aus dem Labor entweichen und das natürliche Ökosystem nachhaltig stören. Im Hinblick auf Anwendungen synthetischer biologischer Produkte gibt es auch ein Gefahrenpotential. Zum Beispiel könnten synthetische Organismen, die zur Bodensanierung eingesetzt wurden, das biologische Gleichgewicht stören oder eine Gefahr für Menschen darstellen. Werden synthetische Viren oder Bakterien zu Therapie Zwecken beim Menschen verwendet, sind unerwartete Nebenwirkungen möglich.

All diese Gefahren sind prinzipiell aus der Gentechnik bekannt, daher gibt es bereits eine Vielzahl von gesetzlichen Regelungen und eine Form der Risikobewertung, die sich an einer Analyse des Verhaltens von Spender- und Empfängerorganismus orientiert. Werden jedoch gänzlich neue synthetische Lebensformen erzeugt (was bis jetzt noch nicht der Fall war), kommt die klassische Risikobewertung an ihre Grenzen. Es gibt Ideen, wie das Risikopotential von synthetischen Lebensformen mit den Mitteln der Synthetischen Biologie selbst minimiert werden könnte. Diesen Organismen könnte zum Beispiel ein Gen zur automatischen Selbstzerstörung eingebaut werden, das bei unkontrollierter Vermehrung von selbst aktiviert wird. Synthetische Organismen könnten einen genetischen Bauplan besitzen, der nicht auf den natürlichen vier vorkommenden Basen der DNA aufbaut – so könnte eine Verbindung mit natürlichen Organismen verhindert werden.

Leben zu erzeugen heißt bis zu einem bestimmten Grad auch immer, etwas zu erschaffen, das aufgrund seiner Fähigkeit zur Fortpflanzung und Mutation Eigenständigkeit gewinnt und sich der Kontrolle entzieht. Die in der Literatur häufig verwendeten ingenieur- und informationswissenschaftlich inspirierten Metaphern für synthetische Organismen wie „hardware“ und „software“, „chassis“ oder „living machines“ erwecken den Eindruck, man habe es bei synthetischen Organismen nicht mit fortpflanzungsfähigem und veränderbarem Leben zu tun.

## **Synthetische Biologie – weitere ethische Fragen (Folie 25)**

Diese Fragen sollen zum Nachdenken anregen.

## Literaturliste (Folie 27)

Joachim Boldt, Oliver Müller, Giovanni Maio

### **Synthetische Biologie. Eine ethisch-philosophische Analyse**

Herausgeber: Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich EKAH und Ariane Willemsen,

Bern. 2009.

Deutsche Forschungsgemeinschaft, acatech - Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina.

### **Synthetische Biologie. Stellungnahme.**

2009.

European Academies Science Advisory Council easac.

### **Realising European potential in synthetic biology: scientific opportunities and good governance.**

2010.

Christoph Then, Sylvia Hamberger.

Synthetische Biologie Teil 1: **Synthetische Biologie und künstliches Leben – Eine kritische Analyse.**

TEST BIOTECH, 2010.