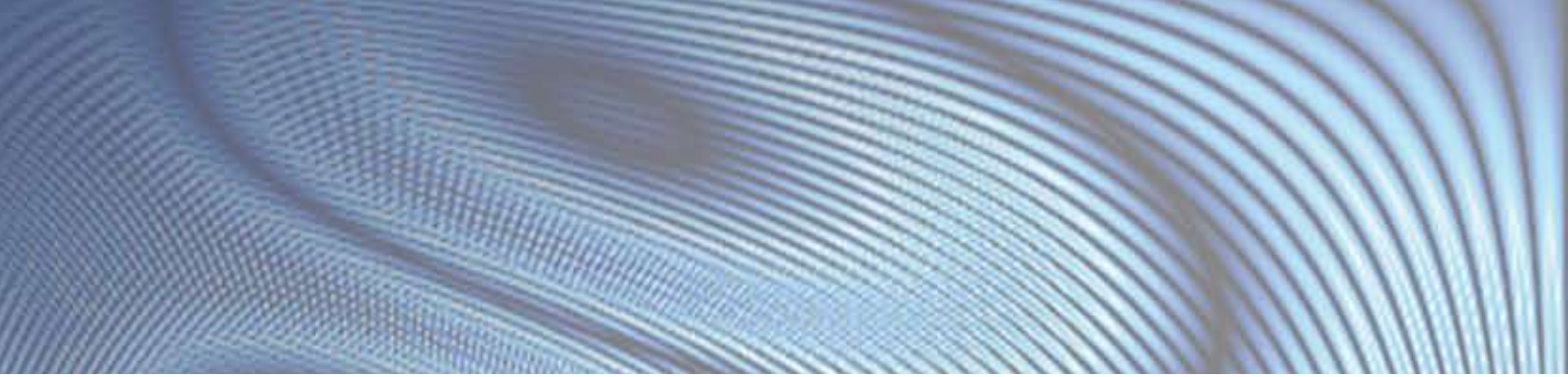


Synthetische Biologie **Eine neue Ingenieurwissenschaft entsteht**

Die Synthetische Biologie ist eine relativ junge Disziplin, die versucht, gezielt Zellen mit bestimmten Eigenschaften zu konstruieren. Noch steht sie am Anfang, doch die ersten Erfolge geben einen Eindruck des Potenzials, das in ihr steckt. Aber auch der Herausforderungen, die es zu meistern gilt.

SATW

Schweizerische Akademie der Technischen Wissenschaften
Académie suisse des sciences techniques
Accademia svizzera delle scienze tecniche
Swiss Academy of Engineering Sciences



Inhaltsverzeichnis

- 4 **Was ist und wie entsteht Leben?**
- 6 **Historischer Rückblick**
- 8 **Die Minimale Zelle**
- 10 **Eine neue Ingenieurwissenschaft entsteht**
- 12 **Mit DNA Daten verarbeiten**
- 14 **Risiken der Synthetischen Biologie**

Wissenschaft und Technik zum Wohle der Gesellschaft

Die Schweizerische Akademie der Technischen Wissenschaften (SATW) vereinigt Personen, Institutionen und Fachgesellschaften, die in den technischen Wissenschaften und deren Anwendung tätig sind. Sie fördert die Technik zum Wohle der Gesellschaft und stärkt das Verständnis der Gesellschaft für die Technik. Die SATW ist politisch neutral und nicht kommerziell orientiert. Zurzeit hat sie rund 240 Einzelmitglieder und 60 Mitgliedsgesellschaften. In verschiedenen Fachbereichen setzt die Akademie Arbeitsgruppen ein. Diese erarbeiten Studien sowie Empfehlungen und führen interaktive Veranstaltungen durch.

Vorwort

Was ist das Neue an der Synthetischen Biologie? Wie wird sie zu einer Ingenieurwissenschaft? Welche Risiken könnten solche Forschungsaktivitäten und Anwendungen bergen? Diesen und weiteren Fragen geht die SATW-Broschüre «Synthetische Biologie» mit sechs Kurzbeiträgen nach.

In der wissenschaftlichen Gemeinschaft gibt es keinen Konsens darüber, was Leben wirklich ist. Am ehesten wird man sich wohl auf die wichtigsten Kriterien einigen können, die Leben auszeichnen. Eingeleitet wird diese Broschüre – im Sinne eines Kontrapunktes zu naturwissenschaftlichen Sichtweisen – mit einer philosophischen Betrachtung, welche die vollständige Beschreibbarkeit und damit auch die Konstruktion des Lebendigen in Frage stellt. In den weiteren Beiträgen werden wichtige Begriffe der Synthetischen Biologie besprochen und Konzepte vorgestellt, mit denen die Komplexität biologischer Systeme reduziert werden können. Dies ist eine entscheidende Voraussetzung für deren industrielle Nutzung.

Die Synthetische Biologie versucht, gezielt Zellen mit bestimmten Eigenschaften zu konstruieren, und ist so im Begriff, sich als neue Ingenieurwissenschaft zu etablieren. Noch steht die junge Disziplin allerdings am Anfang und das Realisierte scheint eher eine Erweiterung der bisherigen gentechnologischen Arbeiten zu sein. Es gelang bereits, ein ganzes Genom eines Bakteriums Schritt für Schritt zu synthetisieren und in eine fremde Bakterienhülle einzuführen. Das «neue» Bakterium wies die Eigenschaften der neu eingeführten Gene auf. Viel Arbeit stecken Forschende in die Entwicklung von Minimalzellen. Diese enthalten nur noch die essenziellen Gene, die zum Zellwachstum nötig sind, und sollen als Chassis dienen, um weitere und neu entwickelte Gene und Funktionen einzubauen.

Die SATW will mit dieser Broschüre einen Beitrag dazu leisten, Chancen und Risiken dieser neuen Wissenschaftsrichtung aufzuzeigen, die zwar in Forscherkreisen intensiv diskutiert wird, aber in der Gesellschaft noch kaum bekannt ist. Die SATW erachtet es auch als wichtig, die Diskussion zu einer Zeit anzustossen, in welcher die Synthetische Biologie noch klar auf der Stufe der Grundlagenforschung angesiedelt ist.

Prof. Dr. Ulrich W. Suter
Präsident SATW

Prof. Dr. Andreas Zuberbühler
Präsident des Wissenschaftlichen
Beirats der SATW

Prof. Dr. Daniel Gyax
Präsident der Kommission für
angewandte Biowissenschaften

Was ist und wie entsteht Leben?

«Leben» beschreibt ein Phänomen, das sich einer fremdperspektivischen Definition sperrt, da es nur aus sich heraus bestimmt werden kann. Leben ist nur deshalb Leben, weil es sich selbst realisiert und nicht etwa fremd realisiert ist.

Die Frage, was Leben ist, hat die Menschen seit jeher bewegt. Der griechische Philosoph Aristoteles gab bereits im 4. Jahrhundert vor Christus eine Antwort, die bis heute Grundlage für Debatten rund um das Leben bildet. Sie enthält drei wichtige Elemente:

- Das Lebendige besteht aus einem Körper und einer Seele. Die Verbindung beider Substanzen ist demnach das, was Leben ausmacht. Es kann also weder ein körperloses noch ein seelenloses Lebendiges geben, erst das Zusammenspiel macht aus blosser Materie lebendige Materie.
- Das Lebendige ist in Bewegung. So unterscheidet es sich vom Nicht-Lebendigen. Auch nicht belebte Materie kann in Bewegung geraten, wie beispielsweise die Kugel, welche die schiefe Ebene hinunterrollt. Nicht belebte Materie ist aber nie Ursache ihrer Bewegung, sondern wird immer von aussen in Bewegung gesetzt. Nur das Lebendige kann sich selber bewegen.
- Alle Materie hat immer eine bestimmte Gestalt, eine «Form». Auch hier zeigt sich die Sonderstellung des Lebendigen, das die Form aus sich heraus bildet, während das Nicht-Lebendige von aussen in Form gebracht wird. Aristoteles nennt das Beispiel eines Tischlers, der aus der Materie Holz einen Stuhl fertigt und dabei die Materie nach seinen Vorstellungen «formt».

Die Bedeutung der Lebens-Beschreibungen von Aristoteles ist immens. Dies zeigt sich auch im Fortgang der Debatte im 20. Jahrhundert, beispielsweise in der so genannten Autopoiesis-Theorie, welche Humberto Maturana und Francisco Varela 1972 entwickelten.

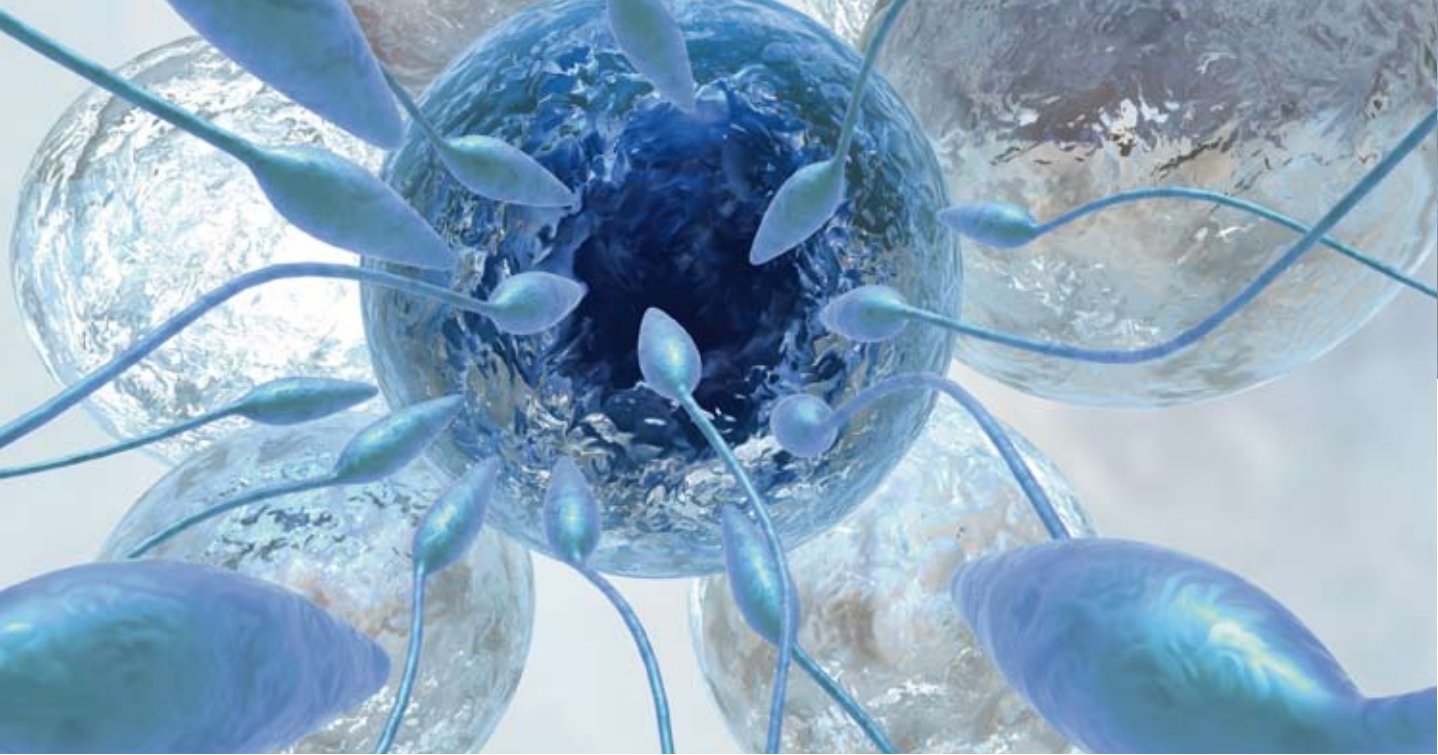
Leben stellt sich selbst her

Die beiden chilenischen Naturwissenschaftler mit starken Wurzeln in der Philosophie und in der Literatur stellten fest, dass wir Menschen, wenn wir Lebendiges beschreiben, immer die Aussenperspektive einnehmen und damit etwas objektivieren, was doch einen subjektiven Charakter hat, und dabei den Selbstcharakter des Lebendigen unterschlagen. Dass Lebendiges nicht nur Objekt, sondern auch und vor allem Subjekt – das heisst ein Selbst – ist, hatte bereits Aristoteles in dem Begriff der Selbst-Bewegung ausgedrückt. Anfang des 20. Jahrhunderts belegte der öster-

reichische Physiker und Wissenschaftstheoretiker Erwin Schrödinger mit Blick auf den Zweiten Hauptsatz der Thermodynamik, dass Lebendiges Eigenständigkeit zeigt. Maturana und Varela gingen nun einen Schritt weiter und beschrieben das Lebendige als dasjenige, das «sich selbst herstellt». Damit war die «Auto-Poiesis-Theorie» geboren.

Eine autopoietische Organisation stellt ein Netzwerk von Bestandteilen dar, das durch diese Bestandteile selbst hergestellt wird. Solch ineinander greifende Veränderung und Gestaltung geht gleichsam Hand in

Die Frage, was Leben ist, hat die Menschen seit jeher bewegt.



Hand mit der Schaffung der sie gestaltenden Hände. Maturana und Varela machen das Verständnis der autopoietischen Wirkung auch an der kleinsten autonomen lebendigen Einheit plausibel, der Zelle. Demnach lässt sich die Lebendigkeit eines lebenden Systems durch ein Miteinander und ein Zugleich von Schaffendem und Geschaffenem erklären. Im Unterschied zum aristotelischen Konzept der Selbstbewegung liefert die Autopoiesis-Theorie nun zusätzlich einen Ansatz, um Veränderung, Erhalt und Entstehung des Lebendigen verständlich zu machen.

Konstruktion von «Leben»?

Wie ist vor diesem Hintergrund die Möglichkeit zu sehen, neue Zellen mit bestimmten Eigenschaften zu konstruieren, wie dies die Synthetische Biologie will? Es wird nicht nur die Frage aufgeworfen, was Leben ist, sondern zugleich, wie Leben entsteht.

Naturwissenschaftlich kann man angeben, welche Materiestoffen, beispielsweise Kohlenstoff, und welche Vorgänge, beispielsweise Stoffwechsel, für das Lebendige unverzichtbar sind und dann feststellen, dass immer dann etwas lebt, wenn diese Bedingungen erfüllt sind. Doch diese Erklärung greift zu kurz: Leben ist ein Zustand, der sich von dem des Nicht-Lebens qualitativ unterscheidet. Es gibt keinen kontinuierlichen und quantitativen Übergang vom Nicht-Leben zum Leben; es geschieht ein Sprung. Der Grund dafür, dass es bislang nicht gelungen ist, diesen Sprung zu erklären, scheint nicht in naturwissenschaftlichem Unvermögen zu liegen, sondern in der Sache selbst: Gerade weil Lebendiges nicht vollständig als Objekt beschreibbar

ist, kann auch nicht mit von aussen angelegten Ursache-Wirkungszusammenhängen das Lebendige vollständig erklärt werden. Entsprechende Versuche müssen deshalb als reduktionistisch gelten, weil sie die Komplexität des Lebendigen zu kennen behaupten, die letztlich nur aus der Innenperspektive des Lebendigen selbst deutlich wird. Diese Position kann ein Beobachter jedoch nur annäherungsweise einnehmen. Was hier als Innenperspektive bezeichnet wird, lässt sich auch mit dem Begriff des Selbst bezeichnen, also der Annahme, dass Lebendiges ein Verhältnis mit sich selbst hat. Ein solches lässt sich durchaus von aussen beeinflussen, bleibt aber selbst dann ein internes, ohne das sich Lebendiges nicht begreifen lässt.

Historischer Rückblick

Ihre Wurzeln hat die Synthetische Biologie in der Gentechnologie, die in den letzten 30 Jahren zu einer Basistechnologie geworden ist. Doch erst der Paradigmenwechsel hin zur Systembiologie eröffnet nun die Perspektive, neue biologische Systeme zu konstruieren, wie es die Synthetische Biologie anstrebt.

Die Synthetische Biologie ist eine relativ junge Forschungsdisziplin. Ihre Wurzeln liegen in der Gentechnologie. Einen Meilenstein bildete in den 1970er Jahren die Entdeckung der so genannten Restriktionsendonukleasen durch Werner Arber am Biozentrum der Universität Basel. Diese Enzyme, auch als molekulare Scheren bekannt, schneiden DNA-Stränge an definierten Stellen auseinander. So konnten nun im Labor gezielt DNA-Fragmente präpariert werden. 1973 gelang es den Forschenden um Robert B. Helling von der University of California in San Francisco erstmalig, aus zwei DNA-Fragmenten einen neuen DNA-Ring, Plasmid genannt, zu konstruieren und diesen in das Bakterium *Escherichia coli* einzubauen. Dieses bahnbrechende Experiment zeigte auf, dass es möglich ist, durch Zusammensetzen von DNA-Fragmenten unterschiedlicher Herkunft neuartige Erbsubstanz zu erschaffen und diese in ein Lebewesen einzuführen, um dessen Eigenschaften zu verändern.

Die Möglichkeit, neue Erbsubstanz zu schaffen, regte bereits damals die Fantasie der Forschungskreise, aber auch der Öffentlichkeit an. Es wurden sowohl die Chancen beispielsweise in der Medizin als auch die Risiken gesehen. So gab es Befürchtungen, dass unerwartet gefährliche Bakterien entstehen könnten. An der Asilomar-Konferenz 1975 im kalifornischen Pacific Grove diskutierten Wissenschaftler, Juristen und Ethiker über mögliche Folgen der Gentechnologie. Diese Konferenz war wegweisend für die öffentliche Diskussion zu Technikfolgen und für die Aufstellung staatlicher Regelungen in der ganzen Welt.

Erfolge der Gentechnologie

Die Gentechnologie ist bis heute der wichtigste methodische Zugang zur Synthetischen Biologie. Die klassische Gentechnologie zielt auf relativ stark begrenzte einzelne Eingriffe ab und schafft gentechnisch veränderte Organismen. Gut 30 Jahre nach den ersten Durchbrüchen ist sie zu einer wichtigen Basistechnologie geworden und findet Anwendung in alltäglichen Produkten. So wird zum Beispiel ein Teil der Käseproduktion heute nicht mehr mit Labferment aus Kälbern, sondern mit gentechnisch hergestellten Enzymen produziert. Oder Insulin wird bereits seit den 1980er Jahren nicht mehr aus Schlachttieren aufwendig gewonnen, sondern grosstechnisch in Bakterienzellen hergestellt. Dieses Insulin ist nicht nur kostengünstiger, sondern ruft bei den Diabetes-Patienten – im Unterschied zu tierischem Insulin – auch keine Abwehrreaktionen des Immunsystems hervor, denn die Bakterien produzieren menschliches Insulin.

Die Systembiologie eröffnet neue Horizonte

Zu Beginn des 21. Jahrhunderts geschah – bedingt durch weit reichende technologische und methodische Entwicklungen – ein Paradigmenwechsel in der modernen Biologie: Der Blick ging weg von der detaillierten experimentellen Untersuchung einzelner Gene und Proteine und deren isolierter Funktion hin zu einem gesamten biologischen System, beispielsweise einer ganzen Zelle, eines Gewebes oder gar eines gesamten Organismus. Eine Vielzahl technologischer Fortschritte hatte diese Entwicklung getrieben, sodass man nun erstmalig Zellen umfassend untersuchen konnte. Startpunkt dieser Entwicklung bildeten die neuen Möglichkeiten, die Erbsubstanz DNA schnell und präzise zu sequenzieren.



2001 wurde in einer bisher beispiellosen langjährigen und internationalen Kooperation Hunderter Forschenden die Rohfassung des menschlichen Genoms veröffentlicht. Heute, also nur zehn Jahre später, wird die Sequenzierung und Analyse von kompletten Genomen, die so genannte Genomik, als Dienstleistung angeboten. Und schon in wenigen Jahren wird es wohl Realität, dass das Genom eines Individuums für nur 1000 US-Dollar sequenziert werden kann. Die Sequenz allein sagt allerdings wenig aus; es wird weiterhin aufwendig und schwierig bleiben, Rückschlüsse auf eine Vielzahl von Funktionen (und Fehlfunktionen) zu ziehen.

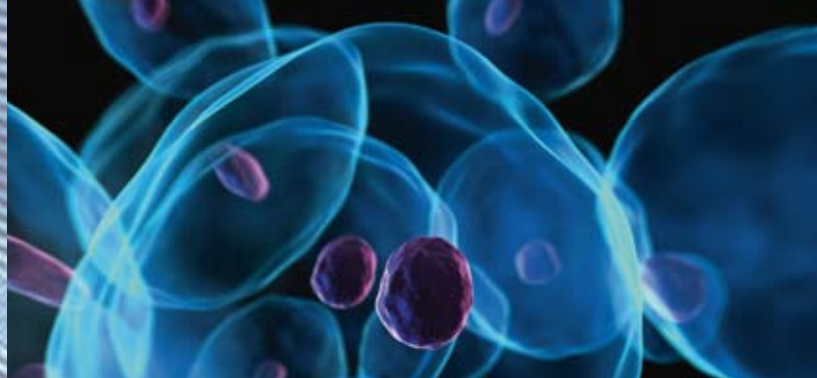
Die Genomik ist nicht die einzige «-omik»-Technologie, die den Blick der Forschenden auf Zellen oder andere biologische Systeme schärft und es ihnen erlaubt, deren Komplexität annähernd zu erfassen. Die Metabolomik ermöglicht es, Hunderte von Stoffwechselprodukten zu

Die Gentechnologie ist bis heute der wichtigste methodische Zugang zur Synthetischen Biologie.

erfassen; mit der Proteomik können Tausende von Proteinen analysiert werden. Eine weitere Technologie ist die Transkriptomik. Das Auslesen von Information aus dem Genom geschieht in zwei Schritten. In einem ersten Schritt wird eine Kopie der betreffenden Sequenz der DNA, also eines Gens, erstellt und zwar als so genannte Boten-RNA. Dieser Vorgang trägt den Namen Transkription. Die Sequenz der Boten-RNA wird im zweiten Schritt benutzt, um eine Aminosäurekette in der

gewünschten Reihenfolge zu bilden (die so genannte Translation). Die Transkriptomik ermöglicht es, Tausende unterschiedlicher Boten-RNAs zu identifizieren und zu quantifizieren. Dadurch wird erstmalig ein detaillierter Einblick in den physiologischen Zustand einer Zelle möglich, das heißt, darüber, welche Gene wann wie aktiv sind.

Ein besseres Verständnis der biologischen Systeme eröffnet nun die Perspektive, Zellen mit bestimmten Eigenschaften zu planen und letztlich auch zu konstruieren.



Die Minimale Zelle

Die Evolution hat äusserst komplexe Organismen hervorgebracht. Forschende suchen nach Wegen, diese Komplexität zu reduzieren, ohne die wichtigsten Fähigkeiten lebender Organismen zu beeinträchtigen. So entstehen Minimale Zellen, die als Basisorganismus für die Synthetische Biologie dienen.

Jeder lebende Organismus zeichnet sich durch einen bemerkenswerten Dualismus aus: Einerseits besitzt jedes Individuum einen Genotypen, das heisst die im Genom gespeicherte Information. Andererseits einen Phänotypen, das heisst das effektive Erscheinungsbild des Individuums, das sich in den Biomolekülen zeigt, wie Proteinen, Polysacchariden oder Lipiden. Ein Organismus ist somit das Zusammenspiel von Genotyp, Phänotyp sowie dem Milieu, in dem er lebt, und zudem als Folge der langen biologischen Evolution unterschiedlich komplex. Lebende Organismen sind fähig, sich zu entwickeln, sich zu reproduzieren, zu wachsen und zu differenzieren sowie einen Stoffwechsel aufrechtzuerhalten. Das unterscheidet sie grundlegend von unbelebten Systemen.

Reduzieren zur Minimalen Zelle

Die Entwicklung vom Unbelebten zum Belebten versetzt uns in grosses Staunen. Der Stachel der Neugier sitzt tief, zu verstehen, wie eine solche Umwandlung abläuft. Der berühmte Physiker und Nobelpreisträger Richard Feynman vertrat den Standpunkt: «What I cannot create, I do not understand». Die Herausforderung liegt nun darin, geeignete Prozeduren und Methoden zu finden, um die Komplexität biologischer Systeme zu reduzieren, ohne die oben erwähnten Fähigkeiten und Merkmale lebender Organismen zu beeinträchtigen. So entsteht eine Minimale Zelle, also eine Zelle mit einer minimalen Anzahl von Genen.

Forschende versuchen über zwei unterschiedliche Routen eine Minimale Zelle zu konstruieren: Einerseits gehen sie im so genannten «top-down»-Ansatz von komplexen und intakten Organismen beziehungsweise Zellen aus. Andererseits beginnen die Forschenden im so genannten «bottom-up»-Ansatz von Grund auf mit chemischen oder biochemischen Substanzen.

«bottom-up»-Ansatz

Der «bottom-up»-Ansatz orientiert sich an den Konzepten, wie das Leben entstanden ist. Forschende versuchen, eine neue synthetische oder halb-synthetische Zelle von Grund auf herzustellen, indem sie verfügbare oder synthetisierbare chemische Substanzen verwenden. Dies können das Genom, supramolekulare Komplexe oder diverse Biomoleküle sein, die sich unter

geeigneten Bedingungen spontan zu elementaren Protozellen formieren. Sie bilden dadurch ein zellähnliches Kompartiment, das sich zu einer selbst-reproduzierenden, autopoietischen Zelle entwickeln kann.

Ein Ansatzpunkt dabei ist, die chemische Struktur der DNA zu variieren. Dieses Polymer ist aus Nukleotiden aufgebaut, die aus drei Komponenten

bestehen: einer Nukleobase – Adenin, Guanin, Cytosin oder Thymin –, einem Zuckermolekül und einer Phosphatgruppe. Die Nukleobasen bilden Paare, nämlich Adenin mit Thymin sowie Guanin mit Cytosin. So entsteht der Doppelstrang der DNA. Die Phosphatgruppe bildet zusammen mit dem Zuckermolekül das

Die Minimale Zelle ist ein Basisorganismus oder Chassis, dem nach Bedarf weitere Funktionalitäten aufgesetzt werden können.



Rückgrat des Polymers und ihre negativen elektrischen Ladungen tragen unter anderem zur Stabilität der DNA bei. Alle Bemühungen von Forschenden dieses Rückgrat zu modifizieren blieben fruchtlos. Nicht einmal mit den besten ungeladenen Derivaten war es möglich, stabile Doppelstränge zu bilden. Dagegen gelang es, zusätzliche Nukleobasen zu synthetisieren, die Paare bilden, zu stabilen Doppelsträngen führen und auch vervielfältigt werden können. Die Fähigkeit, das Genom präzise zu kopieren, ist für biotechnologische Anwendungen unerlässlich.

«top-down»-Ansatz

Nur schon das Darmbakterium *Escherichia coli* verfügt über 4500 Gene. Beim Menschen sind es 25 000. Für eine Minimale Zelle müssen es viel weniger sein. Der «top-down»-Ansatz konstruiert eine Zelle, indem ein bestehendes Genom vereinfacht wird. Das Phänomen der Genomreduktion ist bekannt von Endosymbionten und intrazellulären Parasiten. Um zu überleben, stützten sich diese auf ein Genom, das nur essenzielle Gene für den Stoffwechsel, das Überleben der Zelle und dessen Vermehrung enthält. In ersten erfolgreichen Versuchen gelang es, ein minimales Genom mit 256 Genen zu rekonstruieren. In der Zwischenzeit wurde diese Zahl auf rund 150 reduziert.

Der Umstand, dass die Kosten der DNA-Synthese laufend geringer werden, belebt eine Variante des «top-down»-Ansatzes: Die Transplantation eines ganzen Genoms von einem Spender- in einen Wirtsmikroorganismus von derselben oder einer anderen Spezies. Das genetische Material erhält man durch Isolierung aus dem

Spenderorganismus oder durch Synthese. So gelang es Forschenden am J. Craig Venter Institute, die DNA aus dem Bakterium *Mycoplasma mycoides* Large Colony in Zellen des Bakteriums *Mycoplasma capricolum* zu transplantieren. Nach mehreren Zellteilungen verschwand das Genom der Wirtszelle und wurde komplett durch das Genom des Spenders ersetzt.

In Forschungskreisen ist man sich einig, dass nicht die Herstellung der DNA die grösste zu überwindende Hürde ist, sondern die Aktivierung der nackten DNA, da diese für den Wirtsorganismus toxisch oder sogar tödlich sein kann. Offenbar muss ein Gleichgewicht zwischen essenziellen und «toxischen» Genen erreicht werden.

Die Minimale Zelle ist ein Basisorganismus oder Chassis, dem nach Bedarf weitere Funktionalitäten aufgesetzt werden können. Damit das gelingt, muss dieser Basisorganismus über einige wichtige Charakteristika verfügen wie robuste Mechanismen zur Kontrolle und Synchronisierung der Zellteilung, niedrige Mutationsraten, einen optimierten Fluss von Stoffwechselenergie sowie eine widerstandsfähige Zellwand, damit die Zellen auch dichtgedrängt gezüchtet werden können.

Eine neue Ingenieurwissenschaft entsteht

Die Synthetische Biologie soll zu einer echten Ingenieurwissenschaft werden. Dazu muss sie allerdings einige Bedingungen erfüllen wie die Orthogonalität. Das bedeutet, dass die Bauteile der Synthetischen Biologie frei und unabhängig voneinander kombinierbar sein müssen. Gelingt dies, hat die Synthetische Biologie ein beachtliches wirtschaftliches Potenzial.

Basierend auf rationalem Design will die Synthetische Biologie biologische und synthetische Einheiten miteinander verknüpfen, um so selektiv Zellen mit bestimmten Eigenschaften zu konstruieren. Insgesamt zeichnet sich damit eine neue Ingenieurwissenschaft ab. Um in der industriellen Biotechnologie eingesetzt zu werden, sollen Zellen so gestaltet sein, dass sie für Bioreaktoren ideal angepasst sind und – je nach genetischer Ausstattung – unterschiedliche Produkte synthetisieren. Noch befindet sich die Synthetische Biologie im Grundlagenstadium. Für den Übergang zur Ingenieurwissenschaft muss sie fünf Prinzipien erfüllen, die Sven Panke von der ETH Zürich wie folgt formuliert hat:

- **Umfassendes Wissen:** Dabei spielt besonders die zelluläre Systembiologie eine wichtige Rolle.
- **Orthogonalität:** Gemeint ist, dass die kombinierten Teile voneinander unabhängig sein sollen, damit ein modularer Aufbau möglich ist und keine unvorhergesehenen Nebeneffekte auftreten.
- **Hierarchische Organisation:** Untersysteme müssen in der Synthetischen Biologie auf verschiedenen Abstraktionsebenen betrachtet werden können. Etwa im Unterschied zur Biotechnologie, in der die molekulare Sicht dominiert.
- **Standardisierung:** Biologische Systeme sind komplex und vielfältig. Ein Ansatz, die Komplexität zu reduzieren, ist die Verwendung standardisierter Bausteine.

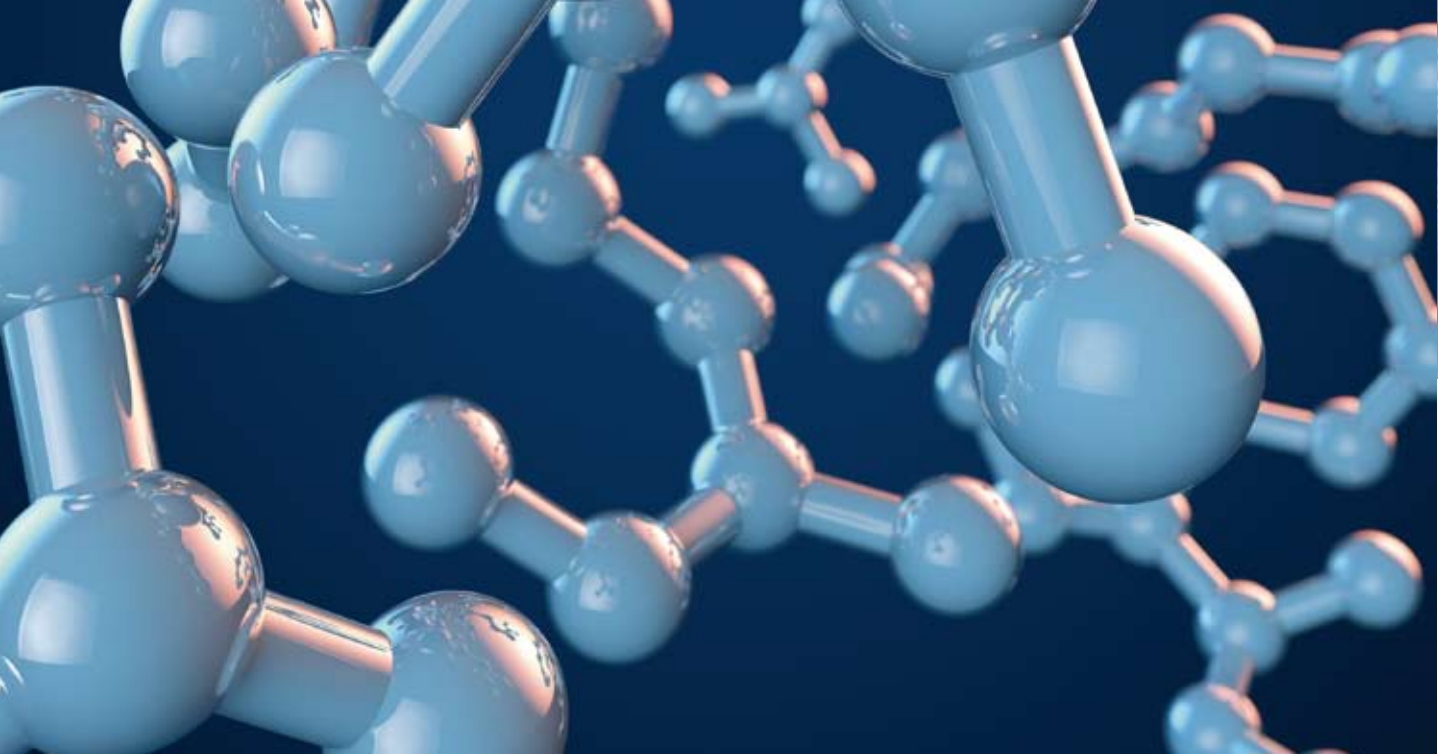
- **Trennung von Design, Entwurf und Herstellung:** In der Biotechnologie ist diese Trennung – anders als etwa im Autobau – noch nicht gegeben. Um eine wirkliche Ingenieurwissenschaft zu werden, muss dies allerdings geschehen.

Orthogonale Biosysteme zähmen Komplexität

Bei der Konstruktion neuartiger Biosysteme spielt die Komplexität eine zentrale Rolle: Neu eingebrachte Moleküle oder Schaltkreise treten in Wechselwirkung mit dem bestehenden System. Um möglichst unabhängig voneinander funktionierende Bausteine einzubauen, wird das Konzept der orthogonalen Biosysteme verfolgt. Orthogonalität bedeutet freie Kombinierbarkeit aller Bauteile. Das Konzept will Teilsysteme modifizieren, ohne gleichzeitig andere Teilsysteme erheblich zu stören oder zu verändern. Nimmt man als Vergleich den Autobau, ginge es beispielsweise darum, ein neues Autoradio einzubauen, ohne die Leistung der Scheibenwischer zu beeinflussen.

Erst wenn die Orthogonalität in biologischen Systemen verwirklicht werden kann, sind die Voraussetzungen für eine Synthetische Biologie im Sinne gezielter Eingriffe geschaffen, die über den rein empirischen Ansatz hinausgehen und die nicht in der zellulären Komplexität gefangen bleiben.

Als Beispiel sei das Engineering des genetischen Codes genannt: Ein Protein ist aus bis zu 20 unterschiedlichen Aminosäuren aufgebaut, welche die Struktur und Funktion des Proteins prägen. Es gibt freilich keinen chemischen oder biologischen Grund, warum nicht weitere



Aminosäuren Verwendung finden könnten. Um künstliche Aminosäuren an ausgewählten Positionen eines Proteins einzuschleusen, muss die DNA entsprechend modifiziert und der

Noch befindet sich die Synthetische Biologie im Grundlagenstadium.

Auslesevorgang der Erbinformation angepasst werden. Auf diese Weise können lebende Zellen so programmiert werden, dass sie beliebige Proteine synthetisieren, die beispielsweise als neue Werkstoffe für Zahnimplantate oder Knorpel- und Knochenersatz, als Medikamente oder als Katalysatoren für chemische Reaktionen oder auch für Forschungszwecke zur Aufklärung von Strukturen und Funktionen dienen können.

Wirtschaftliches Potenzial ist da

Noch lässt sich zwar die ökonomische Bedeutung der Synthetischen Biologie nicht verlässlich abschätzen; es sind jedoch bereits marktnahe Produkte in der Pipeline, die sowohl für die industrielle Verwertung als auch den gesellschaftlichen Nutzen viel versprechende Perspektiven bieten. Der Katalog umfasst Medikamente, neuartige Verfahren zur Gentherapie, die Produktion umwelt- und ressourcenschonender Fein- und Industriechemikalien, biogene Treibstoffe sowie neue Werkstoffe wie polymere Verbindungen.

Tatsächlich können schon kleinere Verbesserungen in biotechnologischen Prozessen, die durch Methoden der Synthetischen Biologie gelingen, eine erhebliche wirtschaftliche Relevanz haben. Ein Beispiel ist die als

Futtermittelzusatz benötigte Aminosäure Lysin, die derzeit mit klassischen biotechnologischen Verfahren im Massstab von 700 000 Tonnen – entspricht einem Marktwert von zwei Milliarden Schweizer Franken – jährlich produziert wird. Neue Prozesse könnten auf neue Rohstoffquellen zurückgreifen und so Ressourcen und Energie sparen und Abfälle vermeiden. Insgesamt zeichnen sich eine höhere Produktivität und ganz neue Produktionskonzepte ab.

Ausgehend von der bereits grossen Bedeutung der Biotechnologie in der chemischen Industrie könnte es in den nächsten Jahren zu einer regelrechten Biologisierung der Wirtschaft kommen, mit einem entsprechend grossen Anteil der Synthetischen Biologie.



Mit DNA Daten verarbeiten

Einige Vorgänge in der lebenden Zelle besitzen grosse Ähnlichkeiten mit Arbeitsweisen, mit denen Daten verarbeitet werden können. Interessant ist dies vor allem für Problemstellungen, an denen gängige Computer scheitern. Verschiedene Konzepte des «DNA Computing» wurden bereits entwickelt.

Dank der Synthetischen Biologie sollte es möglich werden, Biomoleküle so zusammzusetzen, dass sie Berechnungen durchführen können. Berechnung soll hier im allgemeinen Sinn verstanden werden, also als kontrolliertes Verarbeiten von Informationen, wie dies heute Computer tun.

Der britische Mathematiker Alan Turing entwickelte bereits 1936 ein Konzept für eine universell programmierbare Maschine, die Turingmaschine. Dabei ging er davon aus, dass sich eine jegliche Berechnung in kleinste und einfachste Schritte zerlegen lässt. Eine solche Maschine könnte alle Zeichen aus einer endlichen Anzahl Zeichen, die hintereinander auf einem Streifen geschrieben stehen, nacheinander lesen. Nachdem sie ein Zeichen gelesen hat, schreibt die Maschine, abhängig von ihrem Zustand und dem gelesenen Zeichen, auf Grund einer bestimmten, vorprogrammierten Arbeitsanweisung auf einem zweiten Streifen ein Zeichen, geht in einen anderen Zustand über und die eigene Position wird so verschoben, dass sie das nächste Zeichen lesen kann. Auf diese Weise lässt sich theoretisch jedes berechenbare Problem lösen. Die Turingmaschine ist jedoch ein Konzept, das mechanisch viel zu kompliziert und zu langsam ist, um realisiert zu werden; auch Turing selber hatte nie erwähnt, woraus eine solche Maschine bestehen könnte.

Erstaunlicherweise besitzen aber gewisse molekularbiologische Vorgänge grosse Ähnlichkeit mit der Arbeitsweise einer Turingmaschine. Beispielsweise die Transkription, der Vorgang, bei dem die Information des DNA-Stranges in Boten-RNA umgeschrieben wird. Der Informatiker und Molekularbiologe Leonard Adleman von der University of Southern California in Los Angeles präsentierte 1994 erste Ergebnisse für einen DNA-Computer. Damit war der Startschuss für das interdisziplinäre Forschungsgebiet des «DNA Computing» gefallen. In der Zwischenzeit sind viele verschiedene Konzepte entwickelt worden, wie die Information, die auf einem Stück DNA kodiert ist, benutzt werden kann, um Daten zu verarbeiten.

Lösung für den Handlungsreisenden

Mit einem der Konzepte lässt sich das bekannte und für herkömmliche Computer schwierige Problem des Handlungsreisenden lösen: Gegeben ist eine Anzahl Städte, zwischen denen es zwar Flugverbindungen gibt, jedoch nicht von jeder Stadt zu jeder anderen. Der Handlungsreisende muss nun jede Stadt einmal besuchen, jedoch nicht mehrmals. Da mit zunehmender Anzahl Städte die Anzahl der Möglichkeiten exponentiell steigt, benötigen solche Berechnungen sehr viel Rechenkapazität – oft zu viel, auch für heutige Supercomputer. Experimentell wurde nun jede Stadt und jede Flugverbindung mit einem kleinen Stück einzelsträngiger DNA dargestellt. Dabei kann das DNA-Stück für einen Flug von einer Stadt in eine andere sich einerseits mit dem DNA-Stück, das die Abflugstadt darstellt, und andererseits mit dem DNA-Stück, das die Ankunftsstadt darstellt, über komplementäre Basenpaarung ver-



binden. In einem Gemisch all dieser DNA-Stücke gehen innert Minuten diejenigen DNA-Stücke eine Verbindung ein, die komplementäre Regionen besitzen. Auf diese Weise werden im Teströhrchen alle möglichen Routen als zusammengesetzte DNA-Stücke dargestellt. Aufwendig an diesem Experiment ist es nun, dasjenige zusammenhängende DNA-Stück herauszufischen, das die Bedingung erfüllt, dass alle Städte einmal und nur einmal besucht werden dürfen. Dieser Aufwand nimmt aber mit der Anzahl der Städte nur linear zu und nicht exponentiell.

Anwendung könnte eine «Rechenmaschine» aus DNA und Enzymen in der Diagnose und Therapie bestimmter Krankheiten finden.

Mit diesem Konzept kann die korrekte Lösung innert kürzester Zeit hergestellt werden, da alle Möglichkeiten parallel verarbeitet werden. Dies steht im

Gegensatz zu herkömmlichen Computern, die bei diesem Problemtyp jede einzelne Möglichkeit sequenziell auf Korrektheit durchtesten. Aber auch dieses Konzept des DNA-Computing kennt Grenzen: Je grösser die Anzahl der Städte, desto mehr DNA-Stücke müssen in das Teströhrchen hinein. Dessen Kapazität ist irgendwann erreicht, und die Handhabung bei grösseren Volumina wird deutlich schwieriger.

Biologische Turingmaschine

Ein zweites Konzept erinnert eher an die Turingmaschine: Eine Maschine aus DNA und Enzymen kann selbstständig erkennen, ob bestimmte Boten-RNA vermehrt vorhanden sind, und bei entsprechend positivem Befund gleichzeitig ein therapeutisches Molekül freigeben. Anwendung könnte eine solche Maschine in der Diagnose und Therapie bestimmter Krankheiten finden, wie in einigen Krebsarten, bei denen bestimmte Proteine vermehrt und andere vermindert vorhanden sind. Dieser Zustand wird nämlich auch in der Menge der entsprechenden Boten-RNA gespiegelt. Bislang funktioniert dieses Konzept zwar erst im Teströhrchen. Doch immerhin konnte gezeigt werden, dass ein biochemisches Krankheitssymptom direkt mit den Rechenschritten eines molekularen Computers gekoppelt werden kann. Auf der Inputseite wird die Umgebung sensorisch erfasst; der Computer verarbeitet dann diese Information und setzt als Output beispielsweise therapeutische Moleküle frei.

Die Forschungsergebnisse lassen vermuten, dass in Zukunft diese Art von Computing von fundamentaler Bedeutung sein wird, nicht zuletzt für die Gesundheit des Menschen. Ob die Produktion der einzelnen Bestandteile, hauptsächlich der DNA, die chemisch-synthetisch hergestellt wird, der Nachfrage standhalten kann und ökologisch sinnvoll ist, lässt sich allerdings nur schwierig absehen.

Risiken der Synthetischen Biologie

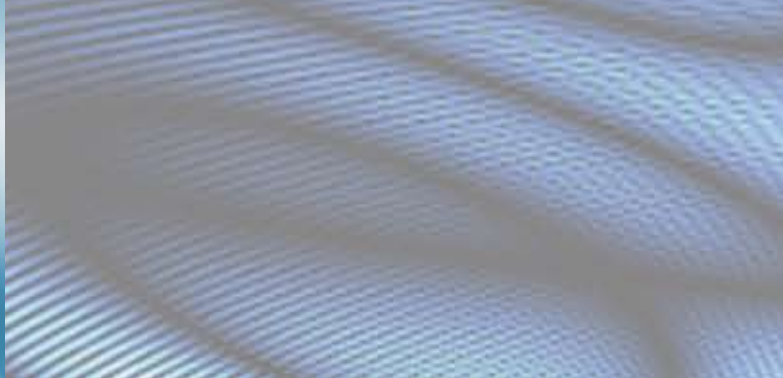
Wissenschaftliche Ergebnisse können auch als Waffen eingesetzt werden, ebenso die Erkenntnisse der Synthetischen Biologie. Massnahmen sollen sicherstellen, dass die Synthetische Biologie nicht zu gewollten oder ungewollten Schäden führt.

Wo Licht ist, ist auch Schatten. Die biologische Forschung hat dank einem besseren Verständnis der menschlichen Gesundheit und der Entwicklung neuer Medikamente und Impfstoffe zum Wohle und zum Fortschritt der Menschheit entscheidend beigetragen. Die Erkenntnisse aus der Forschung könnten jedoch auch – wie in jedem Wissenschaftsgebiet – dafür eingesetzt werden, Schaden anzurichten. So wurden infektiöse Keime und Toxine auch schon verwendet, um Menschen zu bedrohen oder gar zu schädigen.

Ebenso könnten neu geschaffene Produkte der Synthetischen Biologie auch zu unbeabsichtigten, unvorhersehbaren (Umwelt-)Schäden führen. Neben diesen ungewollten Risiken treten mit der Synthetischen Biologie neue potenzielle Bedrohungen auf, wie drei Beispiele illustrieren. Polio: 2002 gelang es Forschenden anhand öffentlich zugänglicher Sequenzdaten Polioviren, die Erreger der Kinderlähmung, im Labor zu synthetisieren. Pocken: 2001 hat ein australisches Forschungsteam ein gentechnisch verändertes Mäusepockenvirus erzeugt, das die Impfstoff-induzierte Immunität unerwartet umgangen hat. Diese Forschungsergebnisse haben weltweit zu grossen Diskussionen geführt, obwohl die Resultate selber wissenschaftlich nicht zu kritisieren sind. Grippe: 2005 wurde aus in Permafrost konservierten Leichen das Influenzavirus rekonstruiert, das als Spanische Grippe 1918 bis 1919 zu mehreren Dutzend Millionen Toten führte.

Der mögliche Missbrauch des Wissens oder auch die möglichen unvorhersehbaren Folgen verlangen neue «geeignete» Massnahmen und Protokolle, um die Risiken zu minimieren. Die möglichen Risiken der Synthetischen Biologie verteilen sich auf verschiedene Ebenen und umfassen die folgenden und weitere Bereiche:

- **Forschungskreise:** Was darf erforscht / entwickelt / synthetisiert werden? Wie weit geht die Forschungsfreiheit? Welche Daten sind kritisch in einer Publikation, das heisst, könnten missbraucht werden? Welche neuen Lebensformen könnten zu untolerierbaren Umwelt- und Gesundheitsrisiken führen?
- **Hersteller synthetischer DNA:** Müssen die angeforderten synthetischen DNA auf ihren Ursprung überprüft werden? Wer legt fest, was synthetisiert werden darf und was nicht?
- **Politik:** Wie weit darf diese in die Forschungsfreiheit eingreifen? Dürfen Forschungsaktivitäten über die Vergabe von Geldmitteln gesteuert werden? In wie weit dürfen Zeitschriften die Publikation wissenschaftlicher Resultate zensurieren?
- **Bevölkerung:** In wie weit kann diese die Forschung verlangsamen oder gar stoppen? Wie können wissenschaftliche Resultate der Bevölkerung kommuniziert werden?



Eine umfassende Biosicherheitskultur kann nur dann existieren, wenn sie auf ein grundlegendes Sicherheitsverständnis und auf sichere Methoden zurückgreifen kann. Um die Sensibilisierung gegenüber Biorisiken zu erhöhen, muss auf verschiedenen Ebenen angesetzt werden. Geeignete Massnahmen reichen von Sensibilisierung bis hin zu Schulung, einem Verhaltenskodex sowie nationaler und internationaler Gesetzgebung und entsprechenden Verträgen.

Eine zu starre Kontrolle von Biorisiken kann jedoch auch eine gegenteilige Wirkung haben, beispielsweise wenn die Massnahmen so umfassend werden, dass sie die wissenschaftliche Forschung und Innovation hemmen. Biologische Forschung ist heute für die Medizin, aber auch für die Landwirtschaft unverzichtbar. Ein Verbot der Synthetischen Biologie stellt keine Option dar. Es geht um das «Managen» der Risiken der Synthetischen Biologie. So soll das Risiko minimiert werden, dass Produkte der Synthetischen Biologie überhaupt unbeabsichtigt freigesetzt oder gestohlen, missbraucht und verschleppt werden können. Diese Meinung teilt auch die Eidgenössische Ethikkommission für Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH). Künftige Entwicklungen müssten im Auge behalten werden, aber es gebe kein grundsätzliches Veto gegen die Synthetische Biologie.

Das Bewusstsein für Biorisiken, Verhaltenskodices und für die (Weiter-)Bildung innerhalb einer Institution muss gefördert werden. Mit angemessenen Massnahmen sollte ein Vertrauensverhältnis der Gesellschaft zur Synthetischen Biologie geschaffen werden können.

Biorisk (deutsch: Biorisiko)

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis mit Schadensfolgen eintritt, sowie die Konsequenzen, die sich aus dem Ereignis ergeben.

Biosafety (deutsch: Biosicherheit)

Biosafety beschreibt die «Containment-Prinzipien», d.h. die Technik und die Grundsätze, die umgesetzt werden, um eine unbeabsichtigte Exposition oder Freisetzung von Krankheitserregern oder Toxinen zu verhindern.

Biosecurity (deutsch: Biosicherheit)

Biosecurity beschreibt den Schutz, die Kontrolle und die Verantwortlichkeiten, um unautorisierten Zugriff, Verlust, Diebstahl, Missbrauch oder bewusste Freisetzung zu verhindern.

Während das Deutsche nur ein Wort für Sicherheit kennt, kann im Englischen klar zwischen Safety und Security unterschieden werden. Es geht wie oben beschrieben um beide Aspekte, Safety und Security.

Dual-use (deutsch: Doppelter Verwendungszweck)

Ursprünglich wurde der Begriff zur Unterscheidung zwischen militärischen und zivilen Anwendungen benutzt. Mehr und mehr wird der Begriff jedoch in Zusammenhang mit friedlichen Aktivitäten oder mit Missbrauch verwendet.

SATW Geschäftsstelle
Seidengasse 16
CH-8001 Zürich
Telefon +41 (0)44 226 50 11
E-Mail info@satw.ch
www.satw.ch

Co-Autoren: Andreas Brenner, Daniel Gyga, Eric Kübler, Georg Lipps,
Urs Pauli, Alfred Pühler, Marc-Denis Weitze

Review: Klaus Ammann, Martin Fussenegger, Hans Hänni, Peter Mani,
Ulrich W. Suter, Andreas Zuberbühler

Redaktion: Beatrice Huber

Bilder: Fotolia

1. Auflage, April 2011

Glossar

Die **Autopoiese** ist die Fähigkeit, sich selbst erhalten, wandeln und erneuern zu können.

DNA steht für Desoxyribonukleinsäure, den chemischen Namen des Erbmoleküls. Dieses Polymer besteht aus vier unterschiedlichen Einheiten, Nukleotide genannt. Durch die Reihenfolge der Nukleotide wird die Erbinformation gespeichert. Im Menschen ist der Hauptteil der DNA in den Zellkern gepackt.

Endosymbionten sind Lebewesen, die in anderen leben, ohne diese – im Unterschied zu Parasiten – zu schädigen. Diese «Lebensgemeinschaft» ist im Gegenteil nützlich für beide.

Genom bezeichnet die Gesamtheit aller Gene eines Individuums. Ein Gen ist der Abschnitt auf der DNA, der die Information für ein einzelnes Protein enthält.

Ein **Plasmid** ist ein DNA-Ring ausserhalb der Chromosomen. Bakterienzellen besitzen Plasmide und können mit diesen untereinander DNA austauschen.

Ein **Regelkreis** ist ein in sich geschlossener Wirkungsablauf für die Beeinflussung einer Grösse. Im Regelkreis des Kühlschranks beispielsweise ist diese Grösse die Temperatur.

RNA steht für Ribonukleinsäure. Im Menschen, wie in allen Organismen mit einem Zellkern, wird RNA benutzt, um die Erbinformation aus der DNA in Proteine umzusetzen. Die beteiligten Prozesse heissen Transkription und Translation. Unzählige Viren, so das HIV oder Grippeviren, nutzen RNA als Erbmolekül.

Ein **Schaltkreis** ist eine Einheit oder eine Baugruppe einer elektrischen oder elektronischen Schaltung und erfüllt eine definierte Funktion.

Sequenzieren bezeichnet den Vorgang, mit dem die Sequenz, das heisst die Reihenfolge, der DNA-Nukleotide bestimmt wird. Heutzutage geschieht die Sequenzierung vollautomatisch.

Weiterführende Literatur

Michael B. Elowitz and Stanislas Leibler, «A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators», *Nature* 403 (6767), 335 (2000)

Dae-Kyun Ro, et al., «Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast», *Nature* 440(7086), 940 (2006)

Daniel G. Gibson, et al., «Complete Chemical Synthesis, Assembly, and Cloning of a Mycoplasma genitalium Genome», *Science* 319 (5867), 1215 (2008)

Daniel G. Gibson, et al., «Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome», *Science* 329 (5987), 52 (2010)

Human Genome Project: <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/hgp>

Ernst Grumach (Begr.), Hellmut Flashar (Hrsg.): Aristoteles. Werke in deutscher Übersetzung. 19 Bände, Akademie Verlag, Berlin 1956 ff.

Humberto Maturana and Francisco Varela, «Autopoiesis and Cognition», 1980

Stuart A. Kauffman, «The Origins of Order», Oxford University Press, 1993

Manfred Eigen, «Stufen zum Leben», Piper, 1987

Stanley Norman Cohen, Annie Chang, Herbert W. Boyer, Robert B. Helling, «Construction of Biologically Functional Bacterial Plasmids in vitro», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 70 (1973), 3240-3244

Ulrich Tröhler, «Asilomar-Konferenz zur Sicherheit in der Molekularbiologie von 1975», *Schweizerische Ärztezeitung*, 28/2000

Sven Panke, «Synthetic Biology – Engineering in Biotechnology», im Auftrag der SATW, www.satw.ch/organisation/kommissionen/bio/Berichte

Biorisk management, Laboratory biosecurity guidance, 2006, WHO

«Synthetische Biologie – Ethische Überlegungen», Bericht der Eidgenössischen Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich, Mai 2010

DFG/acatech/Leopoldina: Synthetische Biologie. Stellungnahme, Weinheim: Wiley, 2009

SATW

Schweizerische Akademie der Technischen Wissenschaften
Académie suisse des sciences techniques
Accademia svizzera delle scienze tecniche
Swiss Academy of Engineering Sciences



Mitglied der
Akademien der Wissenschaften Schweiz