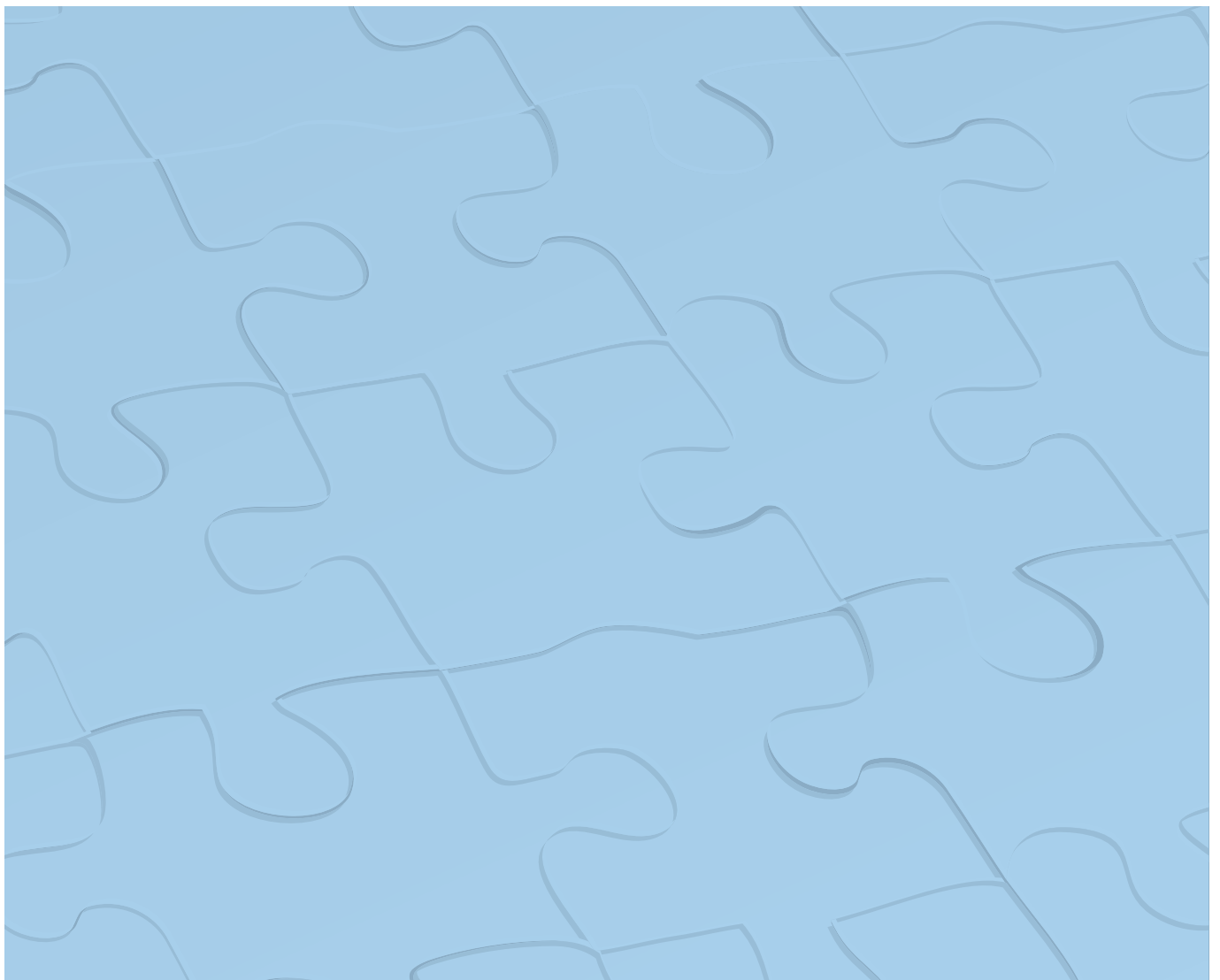


# Synthetische Biologie

## Stellungnahme



Deutsche  
Forschungsgemeinschaft



DEUTSCHE AKADEMIE DER  
TECHNIKWISSENSCHAFTEN



Leopoldina

Nationale Akademie  
der Wissenschaften



# Synthetische Biologie

Stellungnahme

### Deutsche Forschungsgemeinschaft

Kennedyallee 40 · 53175 Bonn  
Postanschrift: 53170 Bonn  
Telefon: +49 228 885-1  
Telefax: +49 228 885-2777  
postmaster@dfg.de  
www.dfg.de

### acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften

acatech-Geschäftsstelle: Hofgartenstraße 2, 80539 München  
Telefon: +49 89 520309-0  
Telefax: +49 89 520309-9  
info@acatech.de  
www.acatech.de

### Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina

Nationale Akademie der Wissenschaften  
Leopoldina-Geschäftsstelle: Emil-Abderhalden-Straße 37, 06108 Halle/Saale  
Postanschrift: Postfach 110543, 06019 Halle/Saale  
Telefon: +49 345 47239-0  
Telefax: +49 345 47239-19  
leopoldina@leopoldina-halle.de  
www.leopoldina-halle.de

# Inhalt

<b>Vorwort</b> .....	4
<b>Kapitel 1</b>	
<b>Zusammenfassung und Empfehlungen</b> .....	7
<b>Kapitel 2</b>	
<b>Einführung</b> .....	11
<b>Kapitel 3</b>	
<b>Ausgewählte Forschungsfelder</b> .....	15
3.1. Chemische Synthesen von Genen und Genomen .....	15
3.2. Entwicklung von Minimalzellen – Zellen reduziert auf essenzielle Lebensfunktionen .....	16
3.3. Generierung von Protozellen – Artificielle Systeme mit Eigenschaften lebender Zellen .....	18
3.4. Design von maßgeschneiderten Stoffwechselwegen .....	19
3.5. Konstruktion von komplexen genetischen Schaltkreisen .....	20
3.6. Schaffung von orthogonalen Biosystemen .....	21
<b>Kapitel 4</b>	
<b>Aktuelle Herausforderungen</b> .....	23
4.1. Ökonomische Aspekte .....	23
4.1.1 Marktpotenziale .....	23
4.1.2 Patentrechtliche Fragen .....	24
4.2. Forschungsförderung und Ausbildung .....	25
4.3. Sicherheitsfragen .....	26
4.3.1 Biologische Sicherheit (Biosafety) .....	26
4.3.2 Synthetische Biologie als Sicherheitstechnik .....	27
4.3.3 Schutz vor Missbrauch (Biosecurity) .....	28
4.3.4 Begleitendes Monitoring .....	29
4.4. Ethische Fragen .....	29
<b>Anhang</b>	
A) Textgenese und Zusammensetzung der Arbeitsgruppe .....	33
B) Programm des Workshops .....	35
C) Glossar .....	36

# Vorwort

Auf Grundlage der Disziplinen Biologie, Molekularbiologie, Chemie, Biotechnologie sowie der Informationstechnologie und Ingenieurwissenschaften entwickelt sich derzeit ein neues Forschungsfeld, das als Synthetische Biologie bezeichnet wird. In jüngster Zeit hat es – auch international – besondere Aufmerksamkeit erlangt.

Die Synthetische Biologie kann wesentlich zum Erkenntnisgewinn in der Grundlagenforschung beitragen. Darüber hinaus eröffnet sie mittelfristig Möglichkeiten biotechnologischer Anwendungen, wie zum Beispiel im Bereich neuer und verbesserter Diagnostika, Impfstoffe und Medikamente oder auch bei der Entwicklung neuer Biosensoren oder Biomaterialien bis hin zu Biokraftstoffen.

Gleichzeitig wirft das Forschungsgebiet neue Fragen auf, zum Beispiel zu rechtlichen Aspekten im Rahmen der biologischen Sicherheit oder dem Schutz vor Missbrauch, ebenso zur wirtschaftlichen Verwertung und zu ethischen Aspekten.

Vor diesem Hintergrund haben die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften – und die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften – ihre Kräfte gebündelt und eine gemeinsame Stellungnahme zu den möglichen Chancen und Risiken der Synthetischen Biologie erarbeitet.

Um einen konstruktiven Dialog zwischen den Disziplinen anzuregen, wurde von den drei Organisationen ein gemeinsamer, internationaler Workshop initiiert. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus den Bereichen Biochemie, Molekularbiologie,

Genetik, Mikrobiologie, Virologie, der Chemie und Physik sowie aus den Sozial- und Geisteswissenschaften trafen sich zu einem Informationsaustausch, ergänzt durch Vertreterinnen und Vertreter aus öffentlichen Einrichtungen und der Industrie. Die Informationen aus den Vorträgen und den ausführlichen Diskussionsrunden bilden die Grundlage für die folgende Stellungnahme. Diese richtet sich an Vertreterinnen und Vertreter der Politik und Behörden, an die Öffentlichkeit und nicht zuletzt an die wissenschaftliche Gemeinschaft.

Die Synthetische Biologie konzentriert sich derzeit noch überwiegend auf die Grundlagenforschung.

Wie bei jeder neuen Technologie, die einen bedeutenden Einfluss entwickelt, ist neben den wirtschaftlichen Chancen und dem wissenschaftlichen Forschungsinteresse auch die Frage der nicht beabsichtigten Nebenfolgen frühzeitig zu behandeln. Dies bedeutet vor allem, dass Risiken und Chancen, soweit möglich, abgeschätzt werden und die Lehren daraus bereits in das Design und die Anwendungsbedingungen der neuen Technologie einfließen müssen. Zudem ist der frühzeitige und offene Dialog mit der Öffentlichkeit wie bei jeder neuen Technologie wichtig. Nur so kann in einer demokratischen und pluralen Gesellschaft ein verantwortungsvolles Innovationsklima geschaffen werden.

So ist nicht nur die Hoffnung auf Erkenntnis groß, sondern auch der Bedarf für eine breite wissenschaftliche sowie öffentliche Erörterung der Fragen bei zukünftigen Anwendungsmöglichkeiten, da die Chancen und Herausforderungen einer sorgfältigen Abwägung unterzogen werden sollen.

Juli 2009

**Prof. Dr.-Ing. Matthias Kleiner**  
Präsident  
Deutsche  
Forschungsgemeinschaft

**Prof. Dr. Reinhard Hüttl**  
Präsident  
acatech – Deutsche Akademie  
der Technikwissenschaften

**Prof. Dr. Volker ter Meulen**  
Präsident  
Deutsche Akademie der  
Naturforscher Leopoldina

# Kapitel 1

## Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Synthetische Biologie basiert auf den Erkenntnissen der molekularen Biologie, der Entschlüsselung kompletter Genome, der ganzheitlichen Betrachtung biologischer Systeme und dem technologischen Fortschritt bei der Synthese und Analyse von Nukleinsäuren. Sie führt ein weites Spektrum an naturwissenschaftlichen Disziplinen zusammen und verfolgt dabei ingenieurwissenschaftliche Prinzipien. Das spezifische Merkmal der Synthetischen Biologie ist, dass sie biologische Systeme wesentlich verändert und gegebenenfalls mit chemisch synthetisierten Komponenten zu neuen Einheiten kombiniert. Dabei können Eigenschaften entstehen, wie sie in natürlich vorkommenden Organismen bisher nicht bekannt sind.

Die Synthetische Biologie steht für ein Forschungs- und Anwendungsgebiet, das sich nicht strikt von den herkömmlichen gentechnischen und biotechnologischen Verfahren unterscheidet und deshalb als eine Weiterentwicklung dieser Disziplinen und der damit verfolgten Ziele verstanden werden kann. Die vorliegende Stellungnahme behandelt im ersten Teil ausgewählte grundlagenorientierte Gebiete der Synthetischen Biologie:

- ▶ Die technologischen Fortschritte bei der Synthese und Analyse von Nukleinsäuren. Durch sie werden nicht nur die Verfahren der rekombinanten Gentechnik erleichtert, sondern auch erhebliche Fortschritte bei der Gentherapie eröffnet.
- ▶ Die Konstruktion von Minimalzellen mit synthetisch hergestellten oder genetisch verkleinerten Genomen mit dem Ziel, eine kleinste lebensfähige Einheit zu gewinnen. Derartige Zellen sind unter definierten Laborbedingungen lebensfähig, haben jedoch eingeschränkte Fähigkeiten, sich an natürlichen Standorten zu vermehren.
- ▶ Die Synthese von Protozellen mit Merkmalen lebender Zellen. Es ist beabsichtigt, sie langfristig – ebenso wie die Minimalzellen – als „Chassis“ für die Herstellung von Substanzen einzusetzen.
- ▶ Die Produktion neuer Biomoleküle durch bakastenartiges Zusammenfügen einzelner Stoffwechselfunktionen. Diese können aus verschiedensten genetischen Spenderorganismen stammen.

- ▶ Die Konstruktion regulatorischer Schaltkreise, die auf externe Reize reagieren. Diese erlauben es, komplexe biologische oder synthetische Prozesse zu steuern.
- ▶ Die Konzeption sogenannter „orthogonaler Systeme“. Dabei werden modifizierte zelluläre Zellmaschinerien eingesetzt, um beispielsweise neuartige Biopolymere zu erzeugen.

Die gegenwärtigen Arbeiten auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie bewegen sich überwiegend noch auf der Ebene der Grundlagenforschung. Es ist zu erwarten, dass daraus wichtige wissenschaftliche Erkenntnisse resultieren werden, die die Entwicklung von neuen Medikamenten und Therapieverfahren sowie die Produktion von Industriechemikalien und die Konzeption von katalytischen Prozessen nachhaltig beeinflussen. Damit kann es der Synthetischen Biologie gelingen, Organismen herzustellen, die nur unter kontrollierten Bedingungen überleben können.

Wie ist das Marktpotenzial einzuschätzen? Welches sind die wissenschaftlichen Rahmenbedingungen? Birgt die Synthetische Biologie neben diesen vielfältigen Chancen auch mögliche Risiken? Diese Fragen werden aus aktueller Sicht im zweiten Teil der Stellungnahme behandelt. Dabei werden folgende Aspekte diskutiert:

- ▶ Die ökonomische Bedeutung der Synthetischen Biologie lässt sich derzeit zwar noch nicht präzise abschätzen; es sind jedoch bereits marktnahe Produkte erkennbar, die sowohl für die industrielle Verwertung als auch den gesellschaftlichen Nutzen vielversprechende Perspektiven bieten. Der Katalog umfasst Medikamente, Nukleinsäure-Vakzine, neuartige Verfahren zur Gentherapie, umwelt- und ressourcenschonende Fein- und Industriechemikalien, Biobrennstoffe sowie neue Werkstoffe wie polymere Verbindungen.
- ▶ Die wissenschaftlichen Rahmenbedingungen für die Synthetische Biologie in Deutschland werden als günstig eingeschätzt. Es gibt sowohl auf europäischer als auch nationaler Ebene erste Förderprogramme, die diese Disziplinen gezielt berücksichtigen. Durch die Überlappung mit konventionell biotechnologischen und molekularbiologischen Vorhaben werden Projekte der Synthetischen Biologie auch in anderen Themenschwerpunkten gefördert. Grundlegende

Infrastrukturen sind vorhanden oder in existierenden Forschungszentren ausbaufähig. Eine positive Ausgangssituation wird in der Stärke der Fachrichtungen Chemie und Mikrobiologie gesehen. Die interdisziplinäre Ausrichtung der Synthetischen Biologie erfordert ein abgestimmtes Ausbildungskonzept für Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftler sowie Ingenieurinnen und Ingenieure.

- ▶ Ähnlich wie bei der Gentechnik, aber auch der konventionellen Züchtung treten bei der Synthetischen Biologie Risiken in Bezug auf biologische Sicherheit (Biosafety) oder in Bezug auf Missbrauchsmöglichkeiten (Biosecurity) auf. Es ist noch eine offene Frage, ob die Risiken der Synthetischen Biologie anders gelagert oder in ihrer Größenordnung anders einzuschätzen sind als die Risiken der bisherigen Genforschung. Zunächst ist davon auszugehen, dass die bestehenden Regelungen und Regulierungen ausreichen, um diese Risiken zu vermeiden oder abzumildern. Wichtig ist aber eine gesellschaftliche Begleitforschung, die frühzeitig neue Risiken erkennen hilft, damit mögliche Fehlentwicklungen von vornherein vermieden werden können. In Bezug auf die biologische Sicherheit sind die Risiken der gegenwärtigen Forschung innerhalb der Synthetischen Biologie durch gesetzliche Regelungen angemessen erfasst und reguliert. Einige der in der Synthetischen Biologie verwendeten Ansätze tragen sogar zu einer Erhöhung der biologischen Sicherheit im Umgang mit genetisch modifizierten Organismen bei. Ein mögliches Missbrauchspotenzial der Synthetischen Biologie stellt der kommerzielle Erwerb von DNA-Sequenzen dar, basierend auf öffentlich verfügbaren Genomdaten. In Deutschland existieren aber schon heute gesetzliche Regelungen, die dieses Missbrauchsrisiko einschränken (GenTG, Infektionsschutzgesetz, Kriegswaffenkontrollgesetz, Außenwirtschaftsgesetz). Neben den gesetzlichen Regelungen existieren noch freiwillige Selbstverpflichtungen, die innerhalb der wissenschaftlichen Gemeinschaft und der Industrie beim Umgang mit Toxinen und Krankheitserregern sowie bei der Überprüfung der Seriosität der Besteller von Nukleinsäuresequenzen gelten. Auch haben sich Forscher und Hersteller synthetischer Nukleinsäuren darauf verständigt, die potenziellen Gefahren, die von den angeforderten Nukleinsäurepräparaten ausgehen könnten, zu bestimmen und durch geeignete Maßnahmen zu entschärfen.
- ▶ Weil sich bei einigen Anwendungen die Grenzen zwischen Lebendigem und Technisch-Konstruiertem verwischen, hat dies in der Öffentlichkeit zu der Besorgnis geführt, dass hier der Mensch ethische Grenzen überschreite. Dabei wird argumentiert, dass die Identität des Lebendigen leide, wenn neuartiges Leben geschaffen werde, und dass sich der Mensch durch solche

Eingriffe zum Schöpfer aufspiele. Dem wird entgegengehalten, dass eine Beeinflussung der natürlichen Evolution keineswegs grundsätzlich ethisch unzulässig sei und auch nicht den Respekt vor dem Leben schmälern müsse. Mit der Anwendung der Synthetischen Biologie sind zudem erhebliche Nutzenpotenziale verbunden, wie etwa für die Medizin oder den Umweltschutz. Aus ethischer Sicht bedarf es einer angemessenen Beurteilung und Abwägung gegen mögliche Risiken der Synthetischen Biologie. Solche und andere Fragen müssen im Diskurs mit allen gesellschaftlichen Gruppen erörtert werden.

Als Resümee der vorliegenden Stellungnahme werden folgende Empfehlungen gegeben:

(1) Die Synthetische Biologie stellt eine konsequente Weiterentwicklung bestehender Methoden der molekularen Biologie dar und besitzt ein großes Innovationspotenzial, von dem sowohl die Grundlagenforschung als auch die industrielle Anwendung profitieren werden. Da sich die anwendungsbezogenen Projekte vorwiegend noch auf konzeptionellen Ebenen bewegen, sollte die Grundlagenforschung gestärkt und zukünftig bei der Planung wissenschaftlicher Förderprogramme Berücksichtigung finden.

(2) Der Erfolg der Synthetischen Biologie wird maßgeblich davon abhängen, inwieweit es gelingen wird, die verschiedensten Disziplinen in Forschungszentren und Forschungsverbänden zusammenzuführen und Infrastrukturen zu bündeln. Darüber hinaus sollten angehende junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Rahmen des Bachelor-, Master- und Graduiertenstudiums mit der Thematik vertraut gemacht und durch Öffnung neuer beruflicher Perspektiven auf das Fachgebiet vorbereitet werden.

(3) Bei der ökonomischen Verwertung der Synthetischen Biologie ist zu beachten, dass diese nicht nur von einer starken, im internationalen Wettbewerb konkurrenzfähigen Forschung abhängt, sondern dass auch die rechtlichen und die gesellschaftlichen Rahmenbedingungen mitbestimmend für den Erfolg oder Misserfolg dieser neuen Technologie sind. Für eine wirtschaftlich erfolgreiche Verwertung der neuen Technologie sowie für ihre gesellschaftliche Akzeptanz ist eine frühzeitige Begleitforschung zu den Chancen und Risiken sinnvoll. Dabei gilt es, das technische Design sozialverträglich auszuloten, um eine Verstärkung der Chancen und eine Minderung der Risiken herbeizuführen. Die wirtschaftliche Verwertung der im Rahmen der Synthetischen Biologie entwickelten Verfahren und Produkte sollte prinzipiell dem gleichen patentrechtlichen Schutz unterliegen, der auch für die herkömmlichen rekombinanten Genprodukte oder Genfragmente gilt. Minimalzellen und Protozellen sollten urheberrechtlich geschützt werden können (am besten durch Patente), um

einen wirtschaftlichen Anreiz für Investitionen in neue Techniken zu geben.

(4) Bezüglich der biologischen Sicherheit (Biosafety) und des Missbrauchsrisikos (Biosecurity) sind die bestehenden Gesetze in Deutschland nach dem heutigen Forschungsstand ausreichend. Aufgrund der dynamischen und vielfältigen Entwicklungen wird jedoch empfohlen,

- ▶ die Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) zu beauftragen, ein wissenschaftliches Monitoring durchzuführen, um die aktuellen Entwicklungen sachverständig und kritisch zu begleiten und
- ▶ für Freisetzung und Handhabung in geschlossenen Systemen von Organismen der Synthetischen Biologie, die keinen Referenzorganismus in der Natur haben, klar definierte Kriterien zur Risikoabschätzung festzulegen.

Zur Reduzierung des Missbrauchsrisikos wird vorgeschlagen,

- ▶ eine Kontaktstelle mit einer standardisierten Datenbank zur Überprüfung der DNA-Sequenzen einzurichten, an die sich Unternehmen bei fragwürdigen Bestellungen wenden können und
- ▶ Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter im Rahmen von Unterweisungen nach der Gentechnik-Sicherheitsverordnung (GenTStV) über mögliche

Missbrauchsrisiken der Synthetischen Biologie aufzuklären.

- ▶ Sollten sich zusätzliche Regeln für die Risikobewertung, Überwachung und Kontrolle der Forschung und Anwendung der Synthetischen Biologie im Verlauf der Entwicklung als notwendig herausstellen, so wird empfohlen, diese in Form von international anerkannten Grundsätzen zu verfassen, die Vorbild für nationale Regelungen sein könnten.

(5) Soweit bewährte Methoden der Technikfolgenbeurteilung und der Risikoanalyse nicht greifen oder bei den zu erwartenden Auswirkungen hohe Unsicherheiten herrschen, muss das Vorsorgeprinzip gelten. Außerdem ist es ratsam, durch die Schaffung geeigneter interdisziplinärer Diskussionsplattformen die Selbstkontrolle der Wissenschaft zu fördern. Für Fragen der ethischen Beurteilung von technisch konstruierten Lebensformen sollte möglichst zeitnah ein öffentlicher Dialog geführt werden. In diesem Dialog sollten die Argumente ausgetauscht und die verschiedenen Interpretationen des Lebendigen gegenüber dem Nichtlebendigen diskutiert werden. Als Ziel des Diskurses ist die ethische Bewertung kopierender oder auch de novo synthetisierender Interventionen in die vorgefundene Natur anzustreben.

## Kapitel 2

## Einführung

In einem interdisziplinären Umfeld von Biologie, Chemie, Physik, Mathematik, Ingenieurwissenschaften, Biotechnologie und Informationstechnik verstärkt sich seit wenigen Jahren eine Forschungsrichtung, die als Synthetische Biologie bezeichnet wird.<sup>1,2,3,4,5</sup> Wissenschaftler der unterschiedlichsten Fachrichtungen arbeiten dabei zusammen, um biologische Systeme mit neuen, definierten Eigenschaften zu konzipieren. Dabei sollen die Systeme vornehmlich künstlich hergestellt bzw. nachgebaut werden, mit dem Ziel, neue biologische Komponenten sowie neuartige lebende Organismen, die in der Natur in dieser Form nicht bekannt sind, zu gewinnen. Geleitet von ingenieurwissenschaftlichen Prinzipien, werden dabei fortgeschrittene Methoden der Molekularbiologie, der rekombinanten Gentechnik und der chemischen Synthese von biologischen Bausteinen vereint. Basierend auf einem von Menschen entworfenen rationalen Design sollen durch die Zusammenführung von synthetischen und biologischen Einheiten neue Stoffe und Systeme, zum Beispiel neuartige polymere Moleküle, Gewebe, ganze Zellen und Organismen, geschaffen werden.

Sind diese der Synthetischen Biologie zugrunde liegenden Strategien und die daraus resultierenden Produkte tatsächlich revolutionär neu? Bereits im Jahr 1912 erschien in der Veröffentlichung von Stéphane Leduc der Begriff „La Biologie Synthétique“<sup>6</sup> und im gleichen Jahr formulierte Jacques Loeb, dass es möglich sein sollte, künstliche lebende Systeme zu generieren.<sup>7</sup> Nach der Verwendung des Begriffs „Synthetische Biologie“ in den Ausführungen von Waclaw Szybalski<sup>8</sup> wird der heutige Sinninhalt der Synthetischen Biologie vor allem geprägt durch den Bericht von

Eric Kool aus dem Jahr 2000 zum Einbau von künstlichen chemischen Komponenten in biologische Systeme.<sup>9</sup> Durch die technologischen Innovationen bei Nukleinsäuresynthesen und DNA-Sequenzierungen hat das Gebiet der Synthetischen Biologie zweifelsfrei einen rasanten dynamischen Verlauf genommen. Es besteht allerdings ein fließender Übergang zwischen der Synthetischen Biologie und den seit über 30 Jahren im Einsatz befindlichen gentechnologischen Verfahren, zum Beispiel zur Gewinnung von rekombinanten Genprodukten.

Das Potenzial der Synthetischen Biologie ist weit gefächert. Die Forschungsrichtung trägt erheblich zum Erkenntnisgewinn auf der Ebene der Grundlagenforschung bei, indem sie zum Beispiel versucht, Antworten auf die Frage nach den Voraussetzungen für die Lebensfähigkeit von Zellen zu liefern. Darüber hinaus eröffnet die Synthetische Biologie neue Möglichkeiten biotechnologischer Anwendungen, beispielsweise die Entwicklung verbesserter, auf den individuellen Patienten zugeschnittener Pharmaka, Impfstoffe und Diagnostika, die Bereitstellung synthetischer Genvektoren für eine erfolgreiche Gentherapie sowie die Konzeption spezifischer Biosensoren, biologischer Brennstoffzellen und Zellfabriken für die Produktion neuartiger Biomaterialien. Die Synthetische Biologie umfasst Verfahren zur großtechnischen Gewinnung von Biobrennstoffen wie Ethanol, Methanol und Wasserstoff und zur Beseitigung umweltschädlicher Substanzen. Sie strebt an, Organismen in ihren Merkmalen so gezielt zu verändern, dass sie, mit grundlegend neuen, vom Menschen entworfenen Eigenschaften versehen, besondere Leistungen vollbringen.

- 
- 1 Hartwell LH, Hopfield JJ, Leibler S, Murray AW; From molecular to modular cell biology. *Nature*, 1999, 402, C47–C52.
  - 2 Benner SA, Sismour AM; Synthetic Biology. *Nat. Rev. Genet.*, 2005, 6, 533–543.
  - 3 Endy D; Foundations for engineering biology. *Nature*, 2005, 438, 449–453.
  - 4 Andrianantoandro E, Basu S, Karig DK, Weiss R; Synthetic biology: new engineering rules for an emerging discipline. *Mol. Syst. Biol.*, 2006, 2, 0028.
  - 5 Heinemann M, Panke S; Synthetic Biology – putting engineering into biology. *Bioinformatics*, 2006, 22, 2790–2799.
  - 6 Leduc S; La biologie synthétique. In: *Études de biophysique*. A. Poinat (ed.), Paris, 1912.
  - 7 Loeb J; The mechanistic conception of life. In: *Biological Essays*. University of Chicago Press, Chicago, 1912.
  - 8 Szybalski W; In vivo and in vitro Initiation of Transcription, 405. In: A. Kohn and A. Shatky (Eds.), *Control of Gene Expression*, 23–24, and Discussion, 404–405 (Szybalski's concept of Synthetic Biology), 411–412, 415–417. New York: Plenum Press, 1974.
  - 9 Vgl. Rawls R; Synthetic Biology makes its debut. *Chem. Eng. News*, 2000, 78, 49–53.

Die vorliegende Stellungnahme zielt in Kapitel 3 darauf ab, zunächst den naturwissenschaftlichen Hintergrund für ausgewählte Bereiche der Synthetischen Biologie zu vermitteln und die Bedeutung für den allgemeinen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn aufzuzeigen. Sechs Themenkomplexe werden vertiefend diskutiert:

- ▶ Die chemisch-enzymatische Synthese von Nucleinsäuren bis hin zu kompletten Genomen. Sie ist ein Instrumentarium, mit dem Gensequenzen gezielt optimiert und verändert werden können. Entstehende Produkte können beispielsweise bei der Herstellung von DNA-Vakzinen und in der somatischen Gentherapie zum Einsatz kommen.
- ▶ Die Konstruktion von Zellen mit einem Minimalgenom. Diese auch als „Chassis“ bezeichnete genetische Plattform trägt das Mindestmaß an unentbehrlichen Informationen für die Lebensfähigkeit einer Zelle. Minimalzellen geben Aufschluss über die evolutionäre Anpassung von Organismen an natürliche Standorte.
- ▶ Die Synthese von Protozellen. Deren Bauplan folgt entweder biologischen oder physikalischen Prinzipien. Protozellen können als Modelle lebender Zellen betrachtet werden.
- ▶ Die Produktion von Biomolekülen in einem bisher noch nicht verfügbaren Maßstab. Durch gentechnisches Zusammenfügen kompletter Stoffwechselreaktionswege nach dem Baukastenprinzip („BioBricks“) kann es gelingen, neuartige Substanzen oder Produktionsformen zu entwickeln.
- ▶ Die Konzeption von regulatorischen Schaltkreisen („regulatory circuits“). Sie sind mit empfindlichen sensorischen Funktionen ausgestattet und können netzartig zelluläre oder industrielle Prozesse steuern.
- ▶ Der Einsatz modifizierter zellulärer Maschinen im Rahmen der sogenannten „orthogonalen Systeme“. Diese Vorgehensweise erlaubt beispielsweise die Herstellung von polymeren Verbindungen aus chemischen Bausteinen nach dem Reißbrettprinzip.

Das umfangreiche, zum Teil noch visionäre Spektrum der Synthetischen Biologie wirft zudem eine Vielzahl von Fragen auf, die in Kapitel 4 der Stellungnahme angesprochen werden:

- ▶ Worin besteht der wirtschaftliche Nutzen der Synthetischen Biologie und inwieweit profitiert die Gesellschaft von den neuen Entwicklungen?
- ▶ Besteht die Gefahr der Entstehung von Monopolen auf diesem Forschungsgebiet?
- ▶ Geht von der Synthetischen Biologie ein besonderes Risikopotenzial aus, das zusätzliche Sicherheitsvorkehrungen erfordert, oder reichen die vorhandenen gesetzlichen Bestimmungen und die dafür zuständigen Überwachungsstellen für den Einsatz der Synthetischen Biologie aus?
- ▶ Welche ethischen Überlegungen begleiten die Synthetische Biologie, insbesondere solche Projekte, die auf die Herstellung synthetischer Zellen abzielen oder die Freisetzung neuartiger Organismen vorsehen?



## Kapitel 3

## Ausgewählte Forschungsfelder

### 3.1. Chemische Synthesen von Genen und Genomen

Zu den wichtigen Fortschritten in Richtung einer Synthetischen Biologie gehört, dass DNA beliebiger Sequenz und fast beliebiger Länge ohne Matrize synthetisiert werden kann und damit die *de-novo*-Synthese von Genen und sogar ganzer Genome möglich geworden ist. Damit lassen sich neue biologische Funktionen prinzipiell auf dem Reißbrett entwerfen und für Forschungs- und Anwendungszwecke einsetzen. Eine unschätzbare Hilfe dabei sind die Informationen, die durch die neuen Hochdurchsatz-Sequenzieretechnologien bereitgestellt werden.<sup>10,11</sup>

In der herkömmlichen Oligonukleotidsynthese werden kurzkettige Einzelstrang-DNA-Moleküle (~5 bis ~50 Nukleotide) in automatisierten Prozessen sequenzspezifisch synthetisiert. Die Gensynthese verknüpft mehrere Oligonukleotide mittels gestaffelter Polymerasekettenreaktionen, Chip-basierter Methoden oder den Zusammenbau an der Festphase und Plasmidklonierungen zu langkettigen synthetischen DNA-Sequenzen.<sup>12</sup> Somit können mehrere Kilobasen (kb) Erbinformation gemäß der Sequenzvorgabe des Experimentators erzeugt werden. Die Maximalvariante der Gensynthese ist die Genomsynthese, bei der die gesamte Erbinformation von Viren oder Bakterien und künftig auch die minimaler eukaryonter Genome (s. Kap. 3.2.) neu aufgebaut wird. Spektakuläre Beispiele der letzten Zeit sind die Totalsynthese des Poliomyelitis-(Kinderlähmungs-) Virus-Genoms (~7,5 kb)<sup>13</sup> und des sehr viel größeren *Mycoplasma*-Genoms (~583 kb)<sup>14</sup>.

Die neuen Möglichkeiten zur Synthese definierter, großer DNA-Fragmente werden die gesamte le-

benswissenschaftliche Forschung entscheidend beeinflussen. Langkettige DNA-Sequenzen werden kommerziell und in hoher Qualität für jedes Labor und für nahezu jede Anwendung zugänglich. Dies wird langfristig zur Einsparung von Finanzmitteln und zur Verminderung des Zeitaufwands für die Herstellung genetischer Konstrukte führen.

Die Möglichkeit, Erbinformation von potenziell hoch pathogenen Viren durch DNA-Synthesen zu erzeugen, birgt aber auch Gefahren von Missbrauch. In diesem Zusammenhang hat die gezielte Bestellung „biowaffengeeigneter“ DNA-Sequenzen durch einen britischen Reporter Aufsehen erregt.<sup>15</sup> Daher unterliegen die Anbieter von DNA-Synthesen besonderen Auflagen, deren Inhalte Gegenstand laufender Diskussionen sind. Führende kommerzielle Anbieter von DNA-Synthesen versuchen, potenziellen Gefahren durch selbstverpflichtende Kodices vorzubeugen (s. Kap. 4.3.).

Die technologischen Grundlagen der Gensynthese wurden vor mehr als 20 Jahren etabliert. Technologische Fortschritte steigern die Produktivität und Qualität der Prozesse und senken kontinuierlich die Kosten. Heute bieten weltweit mehrere Dutzend Firmen kommerziell DNA-Synthesen an. Darunter befinden sich marktführende Unternehmen in Europa (Deutschland) und den USA. Während kurze DNA-Fragmente von 0,1 bis 1 kb innerhalb weniger Tage lieferbar sind, kann die Synthese eines relativ großen Genoms (zum Beispiel ein hypothetisches Minimalgenom in der Größe von ~110 kb)<sup>16</sup> mit allen notwendigen Qualitätskontrollen derzeit bis zu einem Jahr dauern. Zum Vergleich: Das Genom des Bakteriums *Escherichia coli* K-12 umfasst ~4,6 Mb und das menschliche Genom ~3000 Mb.

<sup>10</sup> Hall N; Advanced sequencing technologies and their wider impact in microbiology. *J. Exp. Biol.*, 2007, 210, 1518–1525

<sup>11</sup> Church GM; Genomes for all. *Sci. Am.*, 2006, 294, 46–54.

<sup>12</sup> Tian J, Gong H, Sheng N, Zhou X, Gulari E, Gao X, Church G; Accurate multiplex gene synthesis from programmable DNA microchips. *Nature*, 2004, 432, 1050–1054.

<sup>13</sup> Cello J, Aniko VP, Wimmer E; Chemical synthesis of poliovirus cDNA: Generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science*, 2002, 297, 1016–1018.

<sup>14</sup> Gibson DG, Benders GA, Andrews-Pfannkoch C, Denisova EA, Baden-Tillson H, Zaveri J, Stockwell TB, Brownley A, Thomas DW, Algire MA, Merryman C, Young L, Noskov VN, Glass JL, Venter JC, Hutchison CA 3rd, Smith HO; Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome. *Science*, 2008, 319, 1215–1220.

<sup>15</sup> Randerson J; Revealed: the lax laws that could allow assembly of deadly virus DNA. *The Guardian*, 14 June 2006; [www.guardian.co.uk/world/2006/jun/14/terrorism.topstories3](http://www.guardian.co.uk/world/2006/jun/14/terrorism.topstories3)

<sup>16</sup> Forster AS, Church GM; Towards synthesis of a minimal cell. *Mol. Syst. Biol.*, 2006, 2, 45.

Die chemische Synthese von DNA ermöglicht ferner die Entwicklung neuartiger, sequenzoptimierter DNA-Bibliotheken oder den Aufbau rekombinanter Gensequenzen, die mehrere künstlich zusammengefügte funktionelle Domänen vereinigen. So dient die DNA-Synthese der Herstellung Kodon-optimierter Varianten menschlicher cDNAs, die unter Beibehaltung der natürlichen Aminosäuresequenz über bessere Expressionseigenschaften nach dem Gentransfer in menschliche oder nicht menschliche Zellen verfügen.

Die gegenwärtige Anwendung synthetischer DNA im Bereich der Medikamentenentwicklung betrifft DNA-Vakzine und die somatische Gentherapie.

Im ersten Anwendungsbeispiel, DNA-Vakzine, werden diese wie herkömmliche Impfstoffe eingesetzt und führen zur Bildung von Antigenen unter Nutzung der körpereigenen Proteinsynthesemaschinerie. Die so gebildeten Antigene rufen ihrerseits eine Immunantwort hervor. Für den Hersteller der Vakzine entfielen die Produktion und Reinigung der Antigene im großen Maßstab. Dadurch würde eine größere Flexibilität bei der Auswahl antigener Proteine eröffnet. Beispielsweise ist es durch die Synthese einer Kodon-optimierten Variante von Genombereichen des humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) gelungen, einen komplexen DNA-Impfstoff gegen HIV-1 zu erzeugen, das multiple Antigene präsentieren kann.<sup>17</sup> Deren potenzielle Eignung zur Prävention der HIV-1-Infektion muss noch in umfangreichen klinischen Studien geprüft werden. Für die Herstellung von DNA-Vakzinen im großtechnischen Maßstab auf dem Wege der chemischen Synthese ist allerdings der Kostenfaktor derzeit noch viel zu hoch.

Im zweiten Anwendungsbeispiel, der somatischen Gentherapie, ist beabsichtigt, den Transfer rekombinanter DNA in Körperzellen zu nutzen, um Krankheiten zu lindern oder zu heilen. Zahlreiche Anwendungen befinden sich im Stadium der präklinischen Entwicklung oder klinischen Prüfung für Indikationen wie Krebs und entzündliche, degenerative oder monogene Erkrankungen. Zudem

werden mittels der Synthese langer Genabschnitte auch neuartige, *in silico* konzipierte Aminosäuresequenzen leichter zugänglich. Solche „Designerproteine“ können beispielsweise antivirale Aktivität aufweisen. Wie bei allen Anwendungen der somatischen Gentherapie müssen die biologischen Eigenschaften und möglichen toxikologischen oder immunologischen Reaktionen in umfangreichen präklinischen Studien evaluiert werden, bevor der Einsatz am Menschen möglich wird.

### 3.2. Entwicklung von Minimalzellen – Zellen reduziert auf essenzielle Lebensfunktionen

Die Synthetische Biologie verfolgt als eines ihrer Ziele die Entwicklung von sogenannten Minimalzellen, die nur unbedingt lebensnotwendige Komponenten enthalten. Minimalzellen sind durch ihre Minimalgenome definiert. Ein Minimalgenom enthält nur solche Gene, die für ein Leben eines bestimmten Organismus unter definierten Bedingungen benötigt werden. Durch die Generierung von Minimalzellen wird zum einen ausgelotet, unter welchen Bedingungen welche Gene einer lebenden Zelle essenziell sind, und zum anderen eine Plattform („Chassis“) für den Aufbau neuer Funktionen geschaffen.

Umfangreiche Genomsequenzierungsprojekte haben in der Zwischenzeit gezeigt, dass bakterielle Genome stark in ihrer Größe variieren. Die ersten bakteriellen Genome, die 1995 in den USA sequenziert wurden, betreffen das *Haemophilus influenzae*-Genom mit 1,83 Mb<sup>18</sup> und das *Mycoplasma genitalium*-Genom mit 0,58 Mb<sup>19</sup>. Mit der Sequenzierung des 0,82 Mb großen *Mycoplasma pneumoniae*-Genoms<sup>20</sup> zählt auch eine deutsche Gruppe zu den Pionieren der bakteriellen Genomforschung. In der Zwischenzeit wurden noch deutlich kleinere bakterielle Genome sequenziert: Das *Nanoarchaeum equitans*-Genom<sup>21</sup> hat eine Größe von 0,49 Mb und das *Buchnera aphidicola*-Genom<sup>22</sup> von 0,42 Mb. Als kleinstes bakterielles Genom wird

heute das Genom des Endosymbionten *Carsonella ruddii*<sup>23</sup> gehandelt, das nur noch ~0,16 Mb misst. Für alle diese Bakterien gilt, dass ihr an bestimmte Wirte angepasster Lebensstil ihre geringe Genomgröße bedingt. Allerdings zieht dieser Lebensstil auch nach sich, dass diese Bakterien experimentell schwierig zu handhaben sind, was einen großen Nachteil bei der Aufklärung essenzieller Lebensfunktionen darstellt.

Zur Entwicklung von Minimalgenomen kann ein *top-down*- oder ein *bottom-up*-Ansatz gewählt werden. Der *top-down*-Ansatz nutzt die gezielte Reduktion vorhandener Genome, während der *bottom-up*-Ansatz das Minimalgenom aus einzelnen DNA-Fragmenten aufbaut.

Mit der Erzeugung von Minimalzellen verfolgt die Synthetische Biologie zunächst ein wissenschaftliches Ziel. Es sollen vereinfachte zelluläre Systeme generiert werden, die es erleichtern, über die parallele Erfassung von Transkriptom-, Proteom- und Metabolom-Daten das systematische Zusammenspiel von essenziellen Zellmodulen mithilfe der mathematischen Modellierung im Rahmen der Systembiologie zu verstehen.

Zusätzlich ist noch ein anwendungsorientiertes Ziel von Interesse, das die Verwendung von Minimalzellen für unterschiedliche biotechnologische Produktionsprozesse vorsieht. In das Minimalgenom einer Zelle, die als „Chassis“ genutzt wird, können genetische Komponenten für gewünschte Stoffwechselleistungen eingebaut und im Hinblick auf eine effiziente Produktion optimiert werden. Im Weiteren spielt bei der beschriebenen Entwicklung von Produktionsstämmen auch der biologische Sicherheitsaspekt eine Rolle. Zunächst wird auf dem Weg zur Erzeugung von Minimalgenomen darauf zu achten sein, dass diese Minimalgenome keine Pathogenitätsdeterminanten tragen. Darüber hinaus ist von großer Bedeutung, dass die Vermehrungsfähigkeit von Minimalzellen in der natürlichen Umwelt stark reduziert ist, da dem Minimalgenom ja gerade all die Gene fehlen, die eine Anpassung an komplexe und variable Umweltbedingungen ermöglichen. Damit hat eine Minimalzelle grundsätzlich eine reduzierte Fitness

gegenüber Wildtypzellen und eignet sich aus Sicherheitsaspekten besonders für biotechnologische Prozesse und für eine gezielte Freisetzung.

Der *top-down*-Ansatz zur Erzeugung minimaler Genome wurde in der Zwischenzeit bereits bei mehreren Mikroorganismen erprobt, und zwar bei dem Gram-negativen Bakterium *Escherichia coli* (*E. coli*)<sup>24</sup>, bei den Gram-positiven Bakterien *Bacillus subtilis*<sup>25</sup> und *Corynebacterium glutamicum*<sup>26</sup> sowie bei der Hefe *Saccharomyces cerevisiae*<sup>27</sup>. Generell werden zur Genomreduktion nicht essenzielle Gene und intergenische Regionen entfernt. Hierunter fallen zum Beispiel Genregionen, die die Nutzung variabler Nahrungsquellen erlauben oder Elemente für Antworten auf Stresssituationen kodieren. Die Identifizierung von solchen nicht essenziellen Genregionen kann über verschiedene Techniken erfolgen. Als sehr erfolgreich hat sich die Mutationsanalyse erwiesen, wobei u.a. mit Transposons zur Markierung der Mutationsorte gearbeitet wird. Zur gezielten Ausschaltung von Genbereichen durch Deletion ist die annotierte Genomsequenz von ausschlaggebender Bedeutung. Ein interessanter Nebeneffekt ergibt sich dabei aus der systematischen Entfernung von Insertionselementen und Transposons, da hierdurch die für die technische Anwendung wichtige Genomstabilität gesteigert werden kann. Der *top-down*-Ansatz zur Reduktion eines bakteriellen Genoms ist u.a. bei *E. coli* intensiv verfolgt worden. Das *E.-coli*-K-12-Genom konnte unter Beibehaltung der Lebensfähigkeit der Zelle in der Zwischenzeit von 4,6 Mb auf 3,7 Mb reduziert werden.<sup>28</sup>

Der *bottom-up*-Ansatz zur Erzeugung von minimalen Genomen geht vom Entwurf einer Gesamtsequenz eines Minimalgenoms am Reißbrett aus, das nach chemischer Komplettsynthese in eine Zellhülle eingebracht wird und zelluläres Leben ermöglichen soll. Ein solcher *bottom-up*-Ansatz kann ohne Zweifel als ein Herzstück der Synthetischen Biologie betrachtet werden. Allein die Entwicklung von Gesamtsequenzen minimaler Genome am Reißbrett erfordert enormes Wissen über das Zusammenspiel einzelner Zellmodule. Ein solches Zusammenspiel muss mit vielfältigen Methoden der Systembiologie erarbeitet werden. Weitere wichtige Einzelschritte des *bottom-*

17 Bojak A, Wild J, Deml L, Wagner R. Impact of codon usage modification on T cell immunogenicity and longevity of HIV-1 gag-specific DNA vaccines. *Intervirology*, 2002, 45, 275–286.

18 Fleischmann RD, Adams MD, White O, Clayton RA, Kirkness EF, Kerlavage AR, Bult CJ, Tomb JF, Dougherty BA, Merrick JM et al.; Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd. *Science*, 1995, 269, 496–512.

19 Fraser CM, Gocayne JD, White O, Adams MD, Clayton RA, Fleischmann RD, Bult CJ, Kerlavage AR, Sutton G, Kelley JM, Fritchman RD, Weidman JE, Small KV, Sandusky M, Fuhrmann J, Nguyen D, Utterback TR, Saudek DM, Phillips CA, Merrick JM, Tomb JF, Dougherty BA, Bott KE, Hu PC, Lucier TS, Peterson SN, Smith HO, Hutchison CA 3rd, Venter JC; The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium*. *Science*, 1995, 270, 397–403.

20 Himmelreich R, Hilbert H, Plagens H, Pirkel E Li BC, Herrmann R; Complete Sequence analysis of the genome of the bacterium *Mycoplasma pneumoniae*. *Nucl. Acids Res.*, 1996, 24, 4420–4449.

21 Waters E, Hohn MJ, Ahel I, Graham DE, Adams MD, Barnstead M, Beeson KY, Bibbs L, Bolanos R, Keller M, Kretz K, Lin X, Mathur E, Ni J, Podar M, Richardson T, Sutton GG, Simon M, Soll D, Stetter KO, Short JM, Noordewier M; The genome of *Nanoarchaeum equitans*: insights into early archaeal evolution and derived parasitism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 22, 12984–12988.

22 Pérez-Brocail V, Gil R, Ramos S, Lamelas A, Postigo M, Michelena JM, Silva FJ, Moya A, Latorre A; A small microbial genome: the end of a long symbiotic relationship? *Science*, 2006, 314, 312–313.

23 Nakabachi A, Yamashita A, Toh H, Ishikawa H, Dunbar HE, Moran NA, Hattori M; The 160-kilobase genome of the bacterial endosymbiont *Carsonella*. *Science*, 2006, 314, 267.

24 Pósfai G, Plunkett G, Feher T, Frisch D, Keil GM, Umenhoffer K, Kolisnychenko V, Stahl B, Sharma SS, de Arruda M, Burland V, Harcum SW, Blattner FR; Emergent properties of reduced-genome *Escherichia coli*. *Science*, 2006, 312, 1044–1046.

25 Morimoto T, Kadoya R, Endo K, Tohata M, Sawada K, Liu S, Ozawa T, Kodama T, Kakeshita H, Kageyama Y, Manabe K, Kanaya S, Ara K, Ozaki K, Ogasawara N; Enhanced recombinant protein productivity by genome reduction in *Bacillus subtilis*. *DNA Res.*, 2008, 15, 73–81.

26 Suzuki N, Nonaka H, Tsuge Y, Inui M, Yukawa H; New multiple-deletion method for the *Corynebacterium glutamicum* genome, using a mutant *lox* sequence. *Appl. Env. Micr.*, 2005, 71, 8472–8480.

27 Murakami K, Tao E, Ito Y, Sugiyama M, Kaneko Y, Harashima S, Sumiya T, Nakamura A, Nishizawa M; Large scale deletions in the *Saccharomyces cerevisiae* genome create strains with altered regulation of carbon metabolism. *Appl. Micr. Biotechnol.* 2007, 75, 589–597.

28 Pósfai G, Plunkett G, Feher T, Frisch D, Keil GM, Umenhoffer K, Kolisnychenko V, Stahl B, Sharma SS, de Arruda M, Burland V, Harcum SW, Blattner FR; Emergent properties of reduced-genome *Escherichia coli*. *Science*, 2006, 312, 1044–1046.

up-Ansatzes sind jedoch bereits erprobt worden. So gelang der Gruppe um Craig Venter die chemische Komplettsynthese des 0,583 Mb großen Genoms von *Mycoplasma genitalium*.<sup>29</sup> Dieses Ergebnis kann als wissenschaftlicher Durchbruch betrachtet werden in Anbetracht der Tatsache, dass dieses Genom aus 5 bis 7 kb großen DNA-Stücken *in vitro* und *in vivo* zusammengesetzt wurde. Außerdem wurde bereits gezeigt, dass ein komplettes mikrobielles Genom in eine Zellohülle transplantiert werden kann. Dies gelang mit dem *Mycoplasma-mycooides*-Genom, das sich nach Transplantation in eine *Mycoplasma-capricolum*-Zellohülle als funktionsfähig erwies.<sup>30</sup> Damit sind erste Grundzüge des *bottom-up*-Ansatzes zur Erzeugung von synthetischen Minimalzellen mit Minimalgenomen bereits verwirklicht.

Es stellt sich nun die interessante Frage, welche Größe ein Minimalgenom jeweils haben muss, um bestimmte Lebensvorgänge verschiedener Organismen zu vermitteln. Diese Frage kann nur zufriedenstellend beantwortet werden, wenn für ausgewählte Mikroorganismen sowohl der *top-down*- als auch der *bottom-up*-Ansatz in einer vereinten Strategie verfolgt wird.

### 3.3. Generierung von Protozellen – Artificielle Systeme mit Eigenschaften lebender Zellen

Im Gegensatz zu Minimalzellen sind Protozellen keine lebenden Zellen, sondern artificielle Einheiten. Sie sind im Labor konstruierte, selbst replizierende Nanosysteme, die viele Eigenschaften von lebenden Zellen aufweisen wie zum Beispiel das Vorhandensein eines mutierbaren Informationsspeichers, eines Stoffwechselsystems und einer umhüllenden Membran, die das System abgrenzt, dennoch für den Austausch von Energie und Materie mit der Umgebung selektiv offen ist. Protozellen gelten als Brücke zwischen belebter und unbelebter

Materie.<sup>31,32</sup> Die Synthese von Protozellen soll helfen, die Prinzipien, die Funktionsweisen und die Entstehung von lebenden Zellen zu verstehen. Damit stellt das Design von Protozellen einen Weg zu lernen dar, nach welchen Grundprinzipien eine lebende Zelle tatsächlich funktioniert und entstehen konnte. Diese Fragestellungen ergeben sich ebenso bei der Generierung von Minimalzellen, weshalb in der Literatur oft Minimalzellen mit zu den Protozellen gezählt werden, obwohl die beiden Begriffe nicht im eigentlichen Sinn synonym sind.<sup>32</sup>

Biobasierte Protozellen werden aus den elementaren Bausteinen von lebenden Zellen konstruiert (DNA, RNA, Proteine, Lipide). Sie können als mögliche Vorläufer von lebenden Zellen angesehen werden. Ein prominentes Beispiel hierfür sind Lipid-Membranvesikel mit eingeschlossenen RNA-Replikationssystemen, die in der Lage sind, Ribonukleotide aufzunehmen und durch Verschmelzung mit im Medium vorhandenen Fettsäure-Mizellen zu wachsen, bis sie sich spontan in zwei „Tochterzellen“ teilen.<sup>33,34,35</sup> Bemerkenswert ist auch, dass zellfreie Expressionssysteme (DNA → RNA → Protein) in Lipidmembranvesikel eingebracht werden konnten, was zur Bildung von Nanosystemen führte, die Merkmale lebender Zellen zeigen.<sup>36,37</sup>

Aber auch chemisch-synthetische künstliche Einheiten mit integrierten komplexen elektrischen Schaltkreisen haben sich zu künstlichen Zellen programmieren lassen, die Funktionen von lebenden Zellen simulieren.<sup>38</sup>

Neben dem Wissensgewinn verspricht die Entwicklung von Protozellen verschiedenster Herstellung interessante angewandte Perspektiven. So könnten synthetisch hergestellte Miniatur-Fabriken für die Produktion von Medikamenten und Feinchemikalien auf der Basis von Protozellen entwickelt werden, eine Option, die allerdings derzeit noch eine Zukunftsvision ist.<sup>37</sup>

29 Gibson DG, Benders GA, Andrews-Pfannkoch C, Denisova EA, Baden-Tillson H, Zaveri J, Stockwell TB, Brownley A, Thomas DW, Algire MA, Merryman C, Young L, Noskov VN, Glass JI, Venter JC, Hutchison CA 3rd, Smith HO; Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome. *Science*, 2008, 319, 1215–1220.

30 Lartigue C, Glass JI, Alperovich N, Pieper R, Parmar PP, Hutchison CA 3rd, Smith HO, Venter JC; Genome transplantation in bacteria: changing one species to another. *Science*, 2007, 317, 632–638.

31 Rasmussen S, Chen L, Deamer D, Krakauer DC, Packard NH, Stadler PF, Bedau MA; Transitions from nonliving to living matter. *Science*, 2004, 303, 963–965.

32 Rasmussen S, Bedau MA, Chen L, Deamer D, Krakauer DC, Packard NH and Stadler PF (eds.); *Protocells. Bridging Nonliving and Living Matter*. MIT Press, Cambridge, 2008.

33 Hanczyc MM, Fujikawa SM, Szostak JW; Experimental models of primitive cellular compartments: Encapsulation, growth and division. *Science*, 2003, 302, 618–622.

34 Chen IA, Roberts RW, Szostak JW; The emergence of competition between model protocells. *Science*, 2004, 305, 1474–1476.

35 Mansy SS, Schrum JP, Krishnamurthy M, Tobé S, Treco D, Szostak JW; Template-directed synthesis of a genetic polymer in a model protocell. *Nature*, 2008, 454, 122–125.

36 Ishikawa K, Sato K, Shima Y, Urabe I, Yomo T; Expression of a cascading genetic network within liposomes. *FEBS Lett.*, 2004, 576, 387–390.

37 Noireaux V, Libchaber A; A vesicle bioreactor as a step toward an artificial cell assembly. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2004, 101, 17669–17674.

38 McCaskill, JS; Evolutionary microfluidic complementation towards artificial cells. in: *Protocells. Bridging Nonliving and Living Matter*. eds.: Rasmussen S, Bedau MA, Chen L, Deamer D, Krakauer DC, Packard NH and Stadler PF. MIT Press, Cambridge, 2008, 253–294.

Nach dem gegenwärtigen Wissensstand stammen alle heute lebenden Organismen von einem Urzellen-Pool (Progenoten) ab, aus dem sich vor etwa vier Milliarden Jahren auf dieser Erde alles Leben entwickelt hat. Die heutige Wissenschaft ist noch weit davon entfernt, die Evolution des Lebens im Reagenzglas vollständig nachvollziehen zu können und lebende Zellen komplett *de novo* aufzubauen. Aber bereits bei der Synthese von Protozellen wird die Frage angesprochen, wo die Grenzen zwischen toter und lebender Materie liegen und was Leben eigentlich ausmacht. Hierzu gibt es bereits ethische Richtlinien.<sup>39</sup> Ob die Wissenschaft bei dem Versuch, lebende Zellen zu synthetisieren, ethische Grenzen überschreitet, bedarf eingehender Diskussion. Sollte es tatsächlich gelingen, Blaupausen für lebende Zellen mit neuen Eigenschaften zu entwerfen, muss die Wissenschaft diese Frage beantworten. Ausführungen hierzu finden sich im Kapitel 4.4.

### 3.4. Design von maßgeschneiderten Stoffwechselwegen

Als ein typisches Beispiel für die Synthetische Biologie wird häufig das Design von maßgeschneiderten Stoffwechselwegen („metabolic engineering“) angeführt. Im klassischen Sinne versteht man darunter die Modifizierung bzw. Ergänzung vorhandener Biosynthesekapazitäten entweder in bekannten Produktions- oder in Fremdorganismen. Der gewünschte Stoffwechselweg wird in diesem Fall mit Regelschaltkreisen und Integrationsmodulen auf dem Reißbrett entworfen. Die dazu erforderlichen DNA-Sequenzen werden chemisch synthetisiert, zusammengefügt (rekombiniert) und anschließend in einen geeigneten Empfängerorganismus transferiert.

Der gezielte Transfer einzelner Gene in fremde Wirtsorganismen, wie das Bakterium *Escherichia coli*, die Hefe *Saccharomyces cerevisiae* oder selbst in Humanzellen ist seit den 1970er-Jahren gängige Laborpraxis. Dieser Ansatz, der bereits den Transfer von DNA in einem Umfang von mehreren zehntausend Basenpaaren umfasst, ist besonders im Bereich der Antibiotika- und Aminosäureherstellung

oder auch in der Entwicklung transgener Pflanzen beschriftet worden.<sup>40</sup> Im Vordergrund steht dabei die Optimierung des Synthesepotenzials eines Produktionsstammes. Somit wird beim *metabolic engineering* wissenschaftliches Interesse mit einer kommerziellen Anwendung kombiniert.<sup>41</sup>

In jüngerer Zeit konnten auch Wege für künstliche und in der Natur in dieser Form nicht vorkommende neuartige Biosyntheseprozesse eröffnet werden. Bei dieser Vorgehensweise handelt es sich allerdings weniger um eine neue Technologie als um eine Weiterentwicklung des *metabolic engineering*, wie es seit Mitte der 1980er-Jahre bekannt ist. Handelte es sich bis dahin um die gezielte Veränderung einzelner Gene oder ihrer Regulatoren in einem mehrere Gene umfassenden Biosynthese-Gencluster, gelang 2003 die gentechnische Konstruktion eines kompletten Biosyntheseweges für Isoprenoide in *E. coli*. Dieses Bakterium wurde so programmiert, dass es eine Vorstufe des Antimalaria-Medikaments Artemisinin, die Artemisinsäure, synthetisiert.<sup>42</sup> Dabei wurden Gene aus der Pflanze *Artemisia anna*, der Bäckerhefe sowie bakterielle Gene in *E. coli* zusammengesetzt und mit den notwendigen bakteriellen Kontrollregionen für eine regulierte Genexpression versehen. Drei Jahre später konnte auch die Hefe zum Artemisinsäureproduzenten programmiert werden.<sup>43</sup> Bei der Umsetzung des Verfahrens arbeiten derzeit die Non-Governmental Organisation (NGO) One World Health, das Biotechnologieunternehmen Amrys, die Bill Gates Foundation sowie das Pharmaunternehmen Sanofi-Aventis zusammen. Das Ziel dieser Arbeiten ist die Herstellung des Malariamittels, um es für Patienten in Ländern, in denen die Malaria endemisch ist, kostengünstig verfügbar zu machen.

Ein weiteres Beispiel ist die Synthese von Hydrocortison aus Ethanol in der Bäckerhefe. 2003 gelang dieses Verfahren durch das funktionale Umschalten von 13 Genen, von denen acht menschlichen Ursprungs sind. Auch hier steht die preisgünstige Herstellung des Produkts im Vordergrund.<sup>44</sup> Im Vergleich zur herkömmlichen Totalsynthese von Hydrocortison, die bis zum Endprodukt über 23 chemische und biotechnologische Reaktionsschritte verläuft, stellt dieses Verfahren einen wichtigen Fortschritt im Produktionsverfahren dar.<sup>45</sup>

39 Bedau MA, Parke EC, Tangen U, Hantsche-Tangen B; Ethical guidelines concerning artificial cells. [www.istpace.org/Web\\_Final\\_Report/the\\_pace\\_report/Ethics\\_final/PACE\\_ethics.pdf](http://www.istpace.org/Web_Final_Report/the_pace_report/Ethics_final/PACE_ethics.pdf)

40 Rodriguez E, McDaniel R; Combinatorial biosynthesis of antimicrobials and other natural products. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2001, 4, 526–534.

41 Durot M, Bourguignon PY, Schachter V; Genome-scale models of bacterial metabolism: reconstruction and applications. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2009, 33, 164–190.

42 Martin VJ, Pitera DJ, Withers ST, Newman JD, Keasling JD; Engineering a mevalonate pathway in *Escherichia coli* for production of terpenoids. *Nat. Biotechnol.* 2003, 21, 796–802.

43 Ro DK, Paradise EM, Ouellet M, Fisher KJ, Newman KL, Ndungu JM, Ho KA, Eachus RA, Ham TS, Kirby J, Chang MC, Withers ST, Shiba Y, Sarpong R, Keasling JD; Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature*, 2006, 440, 940–943.

44 Szczebara FM, Chandelier C, Villeret C, Masurel A, Bourot S, Dupont C, Blanchard S, Groisillier A, Testet E, Costaglioli P, Cautet G, Degryse E, Balbuena D, Winter J, Achstetter T, Spagnoli R, Pompon D, Dumas B; Total biosynthesis of hydrocortisone from a simple carbon source in yeast. *Nat. Biotechnol.*, 2003, 21, 143–149.

45 Redaktion PROCESS; Hefezelle als Wirkstofffabrik. *PROCESS*, 22.02.2007; [www.process.vogel.de/articles/58824/](http://www.process.vogel.de/articles/58824/)

Neben den oben genannten Arbeiten, die im Bereich der pharmazeutischen Entwicklung angesiedelt sind, gewinnt die Konstruktion synthetischer Gencluster bzw. artifizieller Biosynthesewege auch im Umfeld der industriellen „weißen“ Biotechnologie zunehmend an Bedeutung. Es wird unter anderem angestrebt, petrochemische Herstellungsverfahren durch nachhaltige Bioverfahren unter Verwendung nachwachsender Rohstoffe zu ersetzen. Beispielhaft hierfür steht die Bildung eines Ausgangsstoffes für die Herstellung von Nylon.<sup>46</sup>

Einen bemerkenswerten Fortschritt stellt der Transfer umfangreicher Gencluster, die für neue Naturstoffe kodieren, in fremde Wirtsbakterien dar. Darüber hinaus lassen sich „stumme Gencluster“ in ihrer Expression aktivieren. Zum Beispiel gelang die funktionale Expression eines Genclusters für die Bildung eines Naturstoffes aus dem Myxobakterium *Stigmatella* in *Pseudomonas*. Dadurch wurde auch die Möglichkeit eröffnet, den Naturstoff gezielt zu verändern und erheblich verbesserte Produktausbeuten zu erzielen.<sup>47,48</sup> Ferner gibt es inzwischen verbesserte DNA-Transfersysteme, die eine Klonierung von Genclustern > 80 kb in *E. coli* und deren Expression in anderen Wirtsorganismen, zum Beispiel *Streptomyces lividans*, erlauben. Dieses konnte jüngst für das Polyketidantibiotikum Meridamycin demonstriert werden.<sup>49</sup>

Die Reihe der ausgewählten Beispiele ließe sich weiter ergänzen. Ihnen ist gemein, dass sie auf der detaillierten Kenntnis der Biosynthesewege, einem rationalen Konzept („rational design“) und der Weiterentwicklung des gentechnisch experimentellen Methodenrepertoires beruhen. Basierend auf der DNA-Sequenzierung einer Vielzahl von Biosynthesegenclustern und der Aufklärung der zugrunde liegenden Expressionskontrollen wird es in Zukunft üblich sein, die DNA statt auf dem zeitaufwendigen, klassischen Klonierungsweg auch kostengünstig synthetisch herzustellen (s. Kap. 3.1.). Darüber hinaus ist die Möglichkeit gegeben, die genetische Information dem jeweiligen Produktionswirt optimal anzupassen. Hier bietet sich ein bislang noch nicht hinreichend ausgeschöpftes Anwendungspotenzial an.

Inwieweit beim *metabolic engineering* auch synthetisch konstruierte Produktionswirte wie Mini-

malzellen und Protozellen zum Einsatz kommen werden, ist von deren Produktbildungskapazitäten abhängig.

### 3.5. Konstruktion von komplexen genetischen Schaltkreisen

Seit der Beschreibung genetischer Schaltkreise durch Jacob und Monod<sup>50</sup> in den 1960er-Jahren sind Molekularbiologen daran interessiert, die vielfältigen Möglichkeiten zu nutzen, um zelluläre Regulationsvorgänge zu modifizieren und in extern kontrollierbare, genetische Schaltkreise zu überführen.

DNA entwickelt ihre biologische Funktion erst über die exakte Steuerung der Genaktivität. Viren, Bakterien und eukaryontische Zellen nutzen hierzu eine Fülle komplexer Regelmechanismen, die auf der Ebene der Nukleinsäuren als regulatorische Motive niedergelegt sind und in Wechselwirkung mit zellulären Faktoren (RNAs oder Proteine) treten. Die Genaktivität kann so auf allen Ebenen der Genexpression – von der Bildung des Primärtranskripts über die (in Eukaryonten anzutreffende) post-transkriptionelle Modifikation bis hin zur Proteinbiosynthese – fein auf die metabolischen und gewebespezifischen Anforderungen des Zellhaushalts abgestimmt werden.

Das heute in der Biotechnologie am häufigsten eingesetzte künstliche Regelsystem nutzt sogenannte Tetracyclin-sensitive Promotoren. Diese beruhen auf der Adaptation eines bakteriellen Antibiotika-Spürsystems für die kontrollierte Genexpression in Zellen. Tetracyclin-sensitive Promotoren spielen bereits seit vielen Jahren eine große Rolle in der Funktionsanalyse von Genen und sind auch für die biotechnologische Produktherstellung oder die therapeutischen Anwendungen im Sinne einer somatischen Gentherapie interessant.<sup>51</sup>

Eine Vielzahl weiterer genetischer Schaltkreise wurde in den vergangenen Jahren in Zellen eingeführt, die neben der transkriptionellen Kontrolle auch post-transkriptionelle Mechanismen ansteuern; auch das Tetracyclin-regulierte System bleibt weiterhin Gegenstand umfangreicher Optimierungen.<sup>52</sup> Werden nun mehrere solcher Schaltkreise kombiniert, können über positive und negative Rückkopplungen

komplexe kybernetische Systeme unterschiedlicher Ausprägung entstehen. Eine paradigmatische Rolle spielt der sogenannte Repressilator, ein oszillierendes regulatorisches System, das auf der Kombination von drei bakteriellen Repressorproteinen beruht.<sup>53</sup> Die Konstruktion noch komplexerer genetischer Schaltkreise wird in zunehmendem Maße von der Entwicklung funktionell definierter Module im Sinne der „BioBricks“ profitieren. Ihr Zusammenspiel ist nur bedingt berechenbar und muss daher empirisch überprüft werden.<sup>54,55</sup> Insofern sind die Grenzen zwischen klassischer Biotechnologie und Synthetischer Biologie bei der Entwicklung künstlicher Schaltkreise fließend.

Vom Grundsatz her sollte die Abhängigkeit von Organismen mit künstlichen genetischen Schaltkreisen in ihrer Regulation von exogen applizierbaren Pharmaka bzw. anderen Formen chemisch oder physikalisch definierter Induktoren die biologische Sicherheit erhöhen.

### 3.6. Schaffung von orthogonalen Biosystemen

Bei der Konstruktion neuartiger Biosysteme spielt die Komplexität eine zentrale Rolle: Neu eingebrachte Moleküle oder Schaltkreise interagieren mit dem bestehenden System. Um möglichst unabhängig voneinander funktionierende Bausteine zu integrieren, verfolgt man das Konzept orthogonaler Biosysteme. Ein möglicher Ertrag ist eine Verbesserung der biologischen Sicherheit.

Orthogonalität bedeutet in diesem Zusammenhang die freie Kombinierbarkeit unabhängiger Bauteile und ist ein technikwissenschaftliches Konstruktionsprinzip, das unter anderem in der Informatik eine wichtige Rolle spielt. Die mit Orthogonalität verbundene Strategie hat zum Ziel, Teilsysteme zu verändern, ohne gleichzeitig andere Teilsysteme erheblich zu stören. Die Verwirklichung von Orthogonalität in biologischen Systemen wird als Voraussetzung für eine Synthetische Biologie im Sinne gezielter Eingriffe gesehen, die über den rein empirischen Ansatz hinausgehen und die nicht in der zellulären Komplexität gefangen sind.<sup>56</sup> Um unabhängig voneinander funktionieren zu können, sollten orthogonale Teilsysteme möglichst „unsichtbar“ für den Rest der Zelle sein, also deren Wechselwirkung mit den natürlichen (Teil-)Systemen minimal beeinflussen.

Ein Beispiel ist das Engineering des genetischen Codes: Die Proteine sind in der Regel aus 20 verschiedenen Aminosäuren aufgebaut, die deren Struktur und Funktion prägen. Es gibt freilich keinen chemischen oder biologischen Grund, warum nicht andere als die 20 „kanonischen“ Aminosäuren als Bausteine für Proteine biologische Verwendung finden könnten. Um künstliche Aminosäuren an ausgewählten Positionen eines Proteins einzuschleusen, können beispielsweise Kodons modifiziert und die zelluläre Translationsmaschinerie entsprechend angepasst werden, die genetische Information wird dann am Ribosom anders übersetzt.

Ein Ansatz, den genetischen Code gezielt für eine künstliche Aminosäure zu erweitern, basiert darauf, das am wenigsten verwendete Stopp-Kodon für den Einbau dieser Aminosäure zu verwenden. Hierzu müssen eine entsprechend modifizierte Transfer-RNA (tRNA) und das Beladungsenzym in die Zelle eingebracht werden. Idealerweise erkennt diese tRNA ausschließlich das Stopp-Kodon und fügt bei der ribosomalen Proteinsynthese hierfür die zusätzliche Aminosäure ein, ohne dass die Wirkung der bereits vorhandenen tRNAs berührt wird.<sup>57</sup>

Ein anderes Beispiel für ein orthogonales System ist ein verändertes Ribosom, das ein Leseraster aus Quadrupletts, das heißt aus vier statt den üblichen drei Basen je Kodon, bearbeitet.<sup>58</sup> Ziel ist es, zwei unabhängig voneinander arbeitende Übersetzungssysteme in einer Zelle zu etablieren: ein „natürliches“ zur Synthese normaler Zellproteine und ein „orthogonales“ zur Synthese von Polymeren aus nicht natürlich vorkommenden Aminosäuren. Auf diese Weise könnten lebende Zellen zur Synthese beliebiger Aminosäurepolymere programmiert werden, die als neue Werkstoffe (Zahnimplantate, Knorpel- und Knochenersatz), als therapeutische Wirkstoffe und für Forschungszwecke zur Struktur- und Funktionsaufklärung dienen könnten.

Orthogonale Biosysteme stellen eine Erhöhung der biologischen Sicherheit in Aussicht. So können zum Beispiel Gene, die über einen nicht natürlichen genetischen Code für die Synthese eines bestimmten Genprodukts programmiert sind, ausschließlich in Organismen mit diesem orthogonalen Translationsystem entschlüsselt werden (s. Kap. 4.3.).

46 Niu W, Draths KM, Frost JW; Benzene-free synthesis of adipic acid. *Biotechnol. Prog.*, 2002, 18, 201–211.

47 Wenzel SC, Gross F, Zhang Y, Fu J, Stewart AF, Müller R; Heterologous expression of a myxobacterial natural products assembly line in pseudomonads via red/ET recombineering. *Chem. Biol.*, 2005, 12, 349–356.

48 Perlova O, Gerth K, Kuhlmann S, Zhang Y, Müller R; Novel expression hosts for complex secondary metabolite megasynthetases: Production of myxochromide in the thermophilic isolate *Coralococcus macrosporus* GT-2. *Microb. Cell Fact.*, 2009, 8, 1–11.

49 Liu H, Jiang H, Haltli B, Kulowski K, Muszynska E, Feng X, Summers M, Young M, Graziani E, Koehn F, Carter GT, He M; Rapid cloning and heterologous expression of the meridamycin biosynthetic gene cluster using a versatile *Escherichia coli*-*Streptomyces* artificial chromosome vector, pSBAC (perpendicular). *J. Nat. Prod.*, 2009, 72, 389–395.

50 Jacob F, Monod J; Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J. Mol. Biol.*, 1961, 3, 318–356.

51 Goosen M, Bujard H; Studying gene function in eukaryotes by conditional gene inactivation. *Annu. Rev. Genet.*, 2002, 36, 153–173.

52 Greber D, Fussenegger M; Mammalian synthetic biology: engineering of sophisticated gene networks. *J. Biotechnol.*, 2007, 130, 329–345.

53 Elowitz MB, Leibler S; A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *Nature*, 2000, 403, 335–338.

54 Stricker J, Cookson S, Bennett MR, Mather WH, Tsimring LS, Hasty J; A fast, robust and tunable synthetic gene oscillator. *Nature*, 2008, 456, 516–519.

55 Tigges M, Marquez-Lago TT, Stelling J, Fussenegger M; A tunable synthetic mammalian oscillator. *Nature*, 2009, 457, 309–312.

56 Panke S; *Synthetic Biology – Engineering in Biotechnology*. 2008, Swiss Academy of Technical Sciences (Ed.)

57 Budisa N, Weitze MD; Den Kode des Lebens erweitern. *Spektrum der Wissenschaft*, Januar 2009, 42–50.

58 Wang K, Neumann H, Peak-Chew SY, Chin JW; Evolved orthogonal ribosomes enhance the efficiency of synthetic genetic code expansion. *Nat. Biotechnol.*, 2007, 25, 770–777.

## Kapitel 4

## Aktuelle Herausforderungen

### 4.1. Ökonomische Aspekte

#### 4.1.1 Marktpotenziale

Die ökonomischen Aussichten der Synthetischen Biologie lassen sich an den kommerziellen Verwendungsmöglichkeiten im industriellen und medizinischen Bereich messen sowie an Lizenzeinnahmen und am Schutz des geistigen Eigentums durch Patente ablesen. Wenn sich die Synthetische Biologie bislang auch noch weitgehend im Forschungsstadium befindet, so zeichnen sich bereits jetzt attraktive Marktpotenziale ab. Dabei liegen die ökonomisch interessantesten Möglichkeiten in der erhöhten Produktivität durch die Verbesserung von Herstellungsprozessen, der Gewinnung neuer Produkte, der Beschleunigung von Entwicklungszeiten durch Standardisierung biologischer Bauteile und Etablierung neuer Produktionskonzepte. Hohe Marktpotenziale bezogen auf den Produktionsstandort Deutschland sind vor allem im Bereich der Weißen Biotechnologie, der Bioenergie sowie in der Medizin zu erwarten. Neue Produktionsverfahren zeichnen sich durch die Schaffung bislang nicht bekannter Synthesewege ab, und Möglichkeiten werden eröffnet, Produktionsstämme mit verbesserten Eigenschaften zu konstruieren. Zudem entwickeln sich Dienstleistungen im Bereich der Analyse und Herstellung von Nukleinsäuren, die auf Technologien zurückgreifen, die bereits unter Patentschutz stehen.

Die in Deutschland traditionell starke chemische Industrie nutzt bereits heute vielfältige Verfahren der Weißen Biotechnologie. Hieran lässt sich erkennen, welches Potenzial in der Schaffung neuer Prozesse mittels Synthetischer Biologie liegt. Diese Prozesse könnten neue Rohstoffquellen nutzen, natürliche Ressourcen sparen helfen und Abfälle vermeiden. Zum Beispiel wird die als Futtermittelzusatz benötigte Aminosäure Lysin derzeit mit klassischen biotechnologischen Verfahren im Maßstab von 700 000 Tonnen jährlich produziert, was einem Marktwert von 1,4 Milliarden Euro entspricht. In Anbetracht dieses hohen Umsatzes können schon kleinste Optimierungen in dem biotechnologischen Verfahren erhebliche wirtschaftliche Relevanz haben. Deshalb hat das *metabolic*

*engineering* in dem Marktkonzept eine beachtliche Bedeutung (s. Kap. 3.4.).

Mit der Umstellung einer auf fossilen Rohstoffen basierten Produkt- und Energiewirtschaft auf erneuerbare Ressourcen gibt es zukünftig zwei Ansätze zur konzeptionellen Umstellung dieser Industriezweige. Aus ökonomischen Erwägungen ist es zunächst sinnvoll, heute verwendete Ausgangsverbindungen auf der Basis nachwachsender Rohstoffe zu produzieren, da auf diese Weise bestehende Produktionsanlagen weiter genutzt werden können. Mittelfristig ist ein Ersatz petrochemischer Ausgangsverbindungen durch biologisch leicht zugängliche Substanzen anzustreben, was eine schrittweise Umstellung der Produktionsverfahren und -anlagen zur Folge hätte.<sup>59</sup>

Die Synthetische Biologie verspricht auch neue Strategien zur Gewinnung von Biokraftstoffen. Biokraftstoffe der ersten Generation basieren auf Pflanzen, die auch als Nahrungsmittel dienen. Angesichts begrenzter Kapazitäten der Agrarflächen entsteht so eine Spannung zum Nahrungsmittelanbau. Verfahren zur Herstellung von Biokraftstoffen der zweiten Generation nutzen die ganze Pflanze, also insbesondere Teile, die als Nahrungsmittel nicht infrage kommen. Solche Verfahren, bei denen beispielsweise Ethanol aus Agrarabfällen und pflanzlichen Reststoffen gewonnen wird, könnten durch die Synthetische Biologie beflügelt werden. Auch die Gewinnung von Bio-Wasserstoff aus Wasser und Sonnenenergie könnte langfristig mithilfe maßgeschneiderter Mikroorganismen oder biomimetisch konzipierter Katalysatoren ein technisch durchaus realisierbares Verfahren werden. Forschungen auf diesen Gebieten werden durch große Ölkonzerne und durch die Energiewirtschaft aufmerksam verfolgt und teilweise unterstützt.

Viefältige Marktpotenziale bieten sich für die Synthetische Biologie im Bereich der medizinischen Diagnostik und Prävention, der Arzneimittelentwicklung sowie dem Einsatz alternativer Therapieverfahren an. Auf mögliche Anwendungen im Bereich der Medizin, der Arzneimittelentwicklung und der Wirkstoffproduktion wurde in den Kapiteln 3.1. und 3.4. bereits hingewiesen.

<sup>59</sup> Eine starke Biologisierung der Wirtschaft im Rahmen einer Bioökonomie wird prognostiziert: Man erwartet, dass Biomaterialien und Bioenergie bis 2030 ein Drittel der Industrieproduktion in Europa ausmachen werden, vgl. "En Route to the Knowledge-based Bio-Economy", Cologne Paper, Mai 2007.

Um neue Marktpotenziale wirtschaftlich gewinnbringend zu erschließen und um den Transfer des Grundlagenwissens in die Anwendung zu beschleunigen, sind eine weitere Stärkung der interdisziplinären Arbeitsweise und eine frühe Beteiligung der ingenieurwissenschaftlichen Fachrichtungen erforderlich.

#### 4.1.2 Patentrechtliche Fragen

Gene und Genfragmente, die für eine bestimmte Funktion kodieren, lassen sich patentieren, in Europa geregelt durch die EU-Richtlinie 98/44/EC<sup>60</sup> und deren Implementierung in das Europäische Patentübereinkommen. Dies trifft auch auf synthetische Elemente zu, die teilweise als „BioBricks“ bezeichnet werden. Für Aufsehen haben 2007 US-amerikanische und internationale Patentanmeldungen des J. Craig Venter Institute gesorgt, in dem exklusive Eigentumsrechte an mehreren essenziellen Genen von *Mycoplasma* und einem synthetischen Organismus (*Mycoplasma laboratorium*) angemeldet wurden, der mithilfe dieser Gene wachsen und sich eigenständig replizieren können soll. Die Tür zur Sicherung von Eigentumsrechten an gentechnisch veränderten Organismen (GVO) wurde bereits 1980 durch eine Entscheidung des amerikanischen Obersten Gerichtshofs aufgestoßen, der im Fall Chakrabarty befand, dass ein GVO nicht als Produkt der Natur angesehen werden kann und daher grundsätzlich, das heißt, sofern weitere Voraussetzungen (zum Beispiel Neuheitswert) erfüllt sind, patentierbar ist.<sup>61</sup> In Europa sind mikrobiologische Verfahren und die mithilfe dieser Verfahren gewonnenen Erzeugnisse grundsätzlich patentierbar (Art. 53b) EPÜ). Ebenso ist biologisches Material, das mithilfe eines technischen Verfahrens aus seiner natürlichen Umgebung isoliert oder hergestellt wird, auch wenn es in der Natur schon vorhanden war, patentierbar (Regel 27a) EPÜ).

Die Patentierung von GVO gewährt demjenigen, der – etwa aufgrund aufwendiger Forschung und durch geistige Leistung – eine Erfindung gemacht hat, einen Marktvorsprung, indem er andere auf Zeit von der gewerblichen Benutzung der patentierten Erfindung ausschließen oder sie ihnen gegen Lizenzen gestatten kann. Zudem fördern Patente die wissenschaftliche Entwicklung dadurch, dass die Erfindung so deutlich und vollständig zu offenbaren ist, dass ein Fachmann sie ausführen kann; damit werden der Öffentlichkeit Kenntnisse

zur Verfügung gestellt, auf deren Grundlage Weiterentwicklungen und Verbesserungen stattfinden können. Jedoch wird auf die Gefahr einer Monopolstellung auf synthetische Organismen verwiesen, die zu einer Vormachtstellung einzelner Unternehmen führen könnte.<sup>62</sup> Dies kann insbesondere kritisch sein, wenn sich bestimmte Plattformtechnologien als Standard oder de-facto-Standard etablieren. Befürchtet wird ein mangelnder Zugang zu gesellschaftlich wichtigen Forschungsmaterialien und Anwendungsmöglichkeiten, falls entsprechende Patente zu weit gefasst sind. Ein weiteres Problem könnte die Entstehung von sogenannten „Patent thickets (Patentdickichten)“, wie sie aus der Elektronikindustrie bekannt sind, darstellen.<sup>63</sup> Da für die Synthetische Biologie oft eine große Anzahl von „Bausteinen“ benötigt wird, könnte die Existenz zahlreicher Rechte an diesen Bausteinen, die möglicherweise von verschiedenen Rechteinhabern gehalten werden, die Entwicklung neuer Produkte erschweren.<sup>64</sup> Um einen solchen Trend zu verhindern, wird von einigen Organisationen, wie der gemeinnützigen BioBricks Foundation, Wert auf frei zugängliche Ressourcen für die Synthetische Biologie gelegt. Die Stiftung hat sich insbesondere zum Ziel gesetzt, DNA-Bausteine, mit denen Biosynthesysteme zusammengesetzt werden können, der Öffentlichkeit frei zugänglich zu machen.<sup>65</sup> Es ist allerdings nicht immer ersichtlich, ob nicht doch gewisse Einzelbestandteile der zur Verfügung gestellten „BioBricks“ bereits anderweitig patentrechtlich geschützt sind.

Von weiten Patenten kann eine mittelbare Behinderung der Forschung insofern ausgehen, als kommerzielle Unternehmen wenig geneigt sind, in Forschungsbereiche zu investieren, deren spätere anwendungsbezogene Umsetzung bereits umfassend von Patenten erfasst ist. Auch eine unmittelbare Behinderung der Forschung ist nicht von der Hand zu weisen. Handlungen zu Versuchszwecken, die sich auf den Gegenstand der patentierten Erfindung beziehen, sind nach § 11 Nr. 2 PatG ausdrücklich von der Wirkung des Patents ausgenommen. Gleiches gilt für die Nutzung biologischer Materialien zum Zweck der Züchtung, Entdeckung und Entwicklung einer neuen Pflanzensorte (§ 11 Nr. 2a PatG) sowie für Studien und Versuche sowie die sich daraus ergebenden praktischen Anforderungen, die für die Erlangung einer arzneimittelrechtlichen Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Europäischen Union oder

<sup>60</sup> Directive 98/44/EC of the European Parliament and of the Council of 6 July 1998 on the legal protection of biotechnological inventions. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1998:213:0013:0021:EN:PDF>

<sup>61</sup> Diamond vs. Chakrabarty, 447 U.S. 303 (1980), US Supreme Court, <http://caselaw.lp.findlaw.com/scripts/getcase.pl?navby=CASE&court=US&vol=447&page=303>

<sup>62</sup> Siehe zum Beispiel ETC Group (Action group on Erosion, Technology and Concentration); Extreme Genetic Engineering: An Introduction to Synthetic Biology. 2007, 1–64.

<sup>63</sup> Shapiro C; Navigating the Patent Thicket: Cross Licenses, Patent Pools, and Standard Setting. Innovation Policy and the Economy, 2000, 1, 119–150.

<sup>64</sup> Henkel J, Maurer SM; The economics of synthetic biology. Mol. Syst. Biol., 2007, 3, 117.

<sup>65</sup> <http://bbf.openwetware.org/>

einer arzneimittelrechtlichen Zulassung in den Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder in Drittstaaten erforderlich sind (§ 11 Nr. 2b PatG). Das Versuchsprivileg findet seine Grenze unter anderem darin, dass Versuche nur dann unschädlich sind, wenn sie den patentierten Gegenstand als Objekt der Untersuchung nutzen und nicht lediglich als ein Mittel zu deren Durchführung.

#### 4.2. Forschungsförderung und Ausbildung

Die Synthetische Biologie ist seit etwa 2003 in den Blickpunkt der Forschungsförderung geraten. Inzwischen gibt es eine Reihe nationaler Schwerpunkte, zum Beispiel in Großbritannien, Dänemark, in den Niederlanden und der Schweiz sowie in Frankreich und Deutschland, wofür beispielhaft der im Rahmen der Exzellenzinitiative von der DFG geförderte Exzellenzcluster „biost“ (Biological Signalling Studies) der Universität Freiburg steht, der die Methoden der Synthetischen Biologie mit Studien zur biologischen Signalübertragung verbindet.

Von den einzelnen europäischen Fördermaßnahmen, die gezielt Themen der Synthetischen Biologie zum Inhalt haben, werden hier nur einige beispielhaft aufgeführt. Bereits im 6. Rahmenprogramm der Europäischen Kommission wurden von 2007 bis 2008 innerhalb der „NEST (New and Emerging Science and Technology) Pathfinder Initiative“ 18 Projekte mit einem Volumen von 24,7 Millionen Euro gefördert. Darunter befanden sich nicht nur Vorhaben, die auf die Entwicklung neuer Produkte und Methoden ausgerichtet waren, sondern auch Projekte zur Forschungskommunikation (SynBioComm), Fragen der biologischen Sicherheit und ethische Aspekte (SYNBIOSAFE) sowie strategische Planungen (TESSY – Towards a European Strategy for Synthetic Biology). Es ist davon auszugehen, dass der NEST-Initiative, die 2008/09 ausläuft, neue Projekte im 7. Rahmenprogramm folgen werden. Darüber hinaus wurde von der Europäischen Kommission von 2004 bis 2008 das integrierte Projekt „Programmable Artificial Cell Evolution“ (PACE) gefördert. Die Projektgruppe hat „Ethical guide lines concerning artificial cells“ herausgegeben, die den derzeitigen Stand der Diskussion für dieses Teilgebiet wiedergeben.<sup>66</sup>

Auch die European Science Foundation (ESF) hat besondere Förderprogramme im Rahmen der Synthetischen Biologie aufgelegt, zum Beispiel eine Ausschreibung zum EuroCore EuroSYNBIO (Synthetic Biology: Engineering Complex Biological Systems). Die Mittel für dieses Programm kommen von den jeweiligen beteiligten nationalen Förderorganisationen, in Deutschland von der DFG. Neben diesen koordinierten Aktivitäten werden auch

die themenoffenen Förderverfahren der DFG, zum Beispiel die Einzelförderung, für Projekte aus dem Bereich der Synthetischen Biologie genutzt.

Dieser Überblick zeigt, dass zahlreiche Förderinstrumente zur Forschung auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie verfügbar und bei Bedarf ausbaufähig sind. Der Erfolg all dieser Fördermaßnahmen wird jedoch maßgeblich davon abhängen, inwieweit es gelingen wird,

- ▶ die unterschiedlichen fachlichen Disziplinen zusammenzuführen, um Synergien zu erzeugen;
- ▶ die vorhandenen Infrastrukturen optimal zu nutzen und durch konzertierte Maßnahmen effizient zu ergänzen;
- ▶ weitsichtig die Grundlagenforschung zu berücksichtigen, da sich noch viele Gebiete der Synthetischen Biologie auf der Ebene des elementaren Erkenntnisgewinns bewegen;
- ▶ zugleich frühzeitig den Anwendungsaspekt in die strategische Planung einzubeziehen, um eine schnellere Transformation in die industrielle Nutzung zu erwirken;
- ▶ durch Information und Kommunikation eine Transparenz zu schaffen, die zur Akzeptanz dieser Forschungsrichtung in der Öffentlichkeit beiträgt.

Schließlich wird der Erfolg der Synthetischen Biologie von der Qualifikation, dem Ideenreichtum und der Motivation junger Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler abhängig sein.

Um der letztgenannten Voraussetzung gerecht zu werden, ist es erforderlich, Aspekte der Synthetischen Biologie in den Ausbildungsplänen von Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftlern und Ingenieurinnen und Ingenieuren zu verankern. Die Bachelor- und Masterstudiengänge in Europa und eine zunehmende Zahl von Graduiertenkollegs und Doktorandenakademien bieten hierzu Möglichkeiten, die bisher nicht in einem wünschenswerten Umfang genutzt werden. So sollten Biologinnen und Biologen bereits zu einem frühen Zeitpunkt die Möglichkeit erhalten, ihre grundlegenden Kenntnisse in Chemie, Physik und Mathematik zu vertiefen, um ihre Fähigkeit zum quantitativen Denken zu stärken. Andererseits sollten auch Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftler aus nicht lebenswissenschaftlichen Disziplinen sowie Ingenieurinnen und Ingenieure Einblicke in die Physiologie und Biochemie lebender Organismen und in die Techniken der Molekularbiologie erhalten. Dies ist für eine gemeinsame Sprachfindung, ein konzertiertes Vorgehen und ein produktives Handeln unerlässlich.

<sup>66</sup> Bedau MA, Parke EC, Tangen U, Hantsche-Tangen B; Ethical guidelines concerning artificial cells. [www.istpace.org/Web\\_Final\\_Report/the\\_pace\\_report/Ethics\\_final/PACE\\_ethics.pdf](http://www.istpace.org/Web_Final_Report/the_pace_report/Ethics_final/PACE_ethics.pdf)

Diese Vorgehensweise könnte in einem frühen Stadium der Ausbildung gezielt Interessen wecken, junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler für eine interdisziplinäre Arbeit begeistern und die Bereitschaft zur Teamarbeit fördern. Eine Möglichkeit zur Motivation bietet unter anderem der seit 2003 stattfindende Wettbewerb iGEM (international Genetically Engineered Machine Competition), bei dem Arbeitsgruppen aus der ganzen Welt ihre Ideen im Rahmen der Synthetischen Biologie einer kritischen Jury präsentieren.

Schließlich sollten den Studienabsolventinnen und -absolventen, die einen anspruchsvollen Ausbildungsweg durchlaufen haben, auch attraktive berufliche Aussichten sowohl im akademischen als auch industriellen Bereich geboten werden.

### 4.3. Sicherheitsfragen

Die meisten der im Kapitel 3 aufgeführten Forschungsrichtungen der Synthetischen Biologie verwenden molekularbiologische Methoden der Gentechnik. Über die Gentechnik hinaus wird durch die Umsetzung ingenieurwissenschaftlicher Prinzipien in der Synthetischen Biologie ein neuer Aspekt eingeführt.<sup>67,68,69,70</sup> Dieser Ansatz führt nach Meinung einiger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler weg vom bisherigen Analysieren und Modifizieren, hin zum Synthetisieren und Konstruieren in der Synthetischen Biologie.<sup>71</sup> Das Ziel der Synthetischen Biologie, Genome *in vitro* zu synthetisieren und neuartige Organismen ohne Referenz in der Umwelt zu kreieren, stellt an die biologische Sicherheit in Laboratorien oder bei Freisetzungen (Biosafety) bisher keine zusätzlichen Anforderungen und birgt hinsichtlich der Missbrauchsmöglichkeiten (Biosecurity) dieser Technologie aus heutiger Sicht keine andersartigen Risiken als die Gentechnik. Eine gesetzliche Regulierung speziell für die Synthetische Biologie ist derzeit aus diesen Gründen nicht erforderlich.

Aufgrund der schnellen Entwicklung wird zum jetzigen Zeitpunkt jedoch ein Monitoring der Ar-

beiten auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie durch die ZKBS (Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit) empfohlen und die Einrichtung einer behördlichen Kontaktstelle für Unternehmen aus dem Bereich der *in-vitro*-Synthese von Nucleinsäuren vorgeschlagen. Diese Kontaktstelle sollte den Unternehmen Informationen zum Risikopotenzial einzelner Nucleinsäuren zur Verfügung stellen können. Die Einrichtung einer wissenschaftlich fundierten und international abgestimmten Datenbanklösung erscheint hierfür notwendig (s. Kap. 4.3.3).

#### 4.3.1 Biologische Sicherheit (Biosafety)

Biologische Systeme unterliegen dem Einfluss vielfältiger Signale, die über Signalkomponenten – ähnlich einem elektronischen Schaltplansystem – in das Netzwerk Zelle integriert werden und der evolutionären Veränderung unterliegen. Über unvermutete und neue Wechselwirkungen könnten bei künstlichen biologischen Systemen unerwartete Eigenschaften auftreten und zu unkalkulierbaren Risiken bei einer absichtlichen oder unabsichtlichen Freisetzung von solchen Systemen führen.<sup>72,73,74,75</sup>

Die gleiche Diskussion um die Komplexität biologischer Systeme und potenzieller Risiken gab es Mitte der 1970er-Jahre, nachdem erstmals DNA über Artgrenzen hinweg von einem Organismus auf einen anderen übertragen wurde.<sup>76</sup> Als wesentliche Risiken bei der Herstellung von gentechnisch veränderten Organismen wurden deren absichtliche und unabsichtliche Freisetzung mit unvorhersehbaren Folgen für die Gesundheit von Menschen und Tieren sowie für die Umwelt in ihrem Wirkungsgefüge betrachtet. Diesen Bedenken wurde und wird Rechnung getragen, indem für die Gentechnik ein Risikomanagement etabliert wurde, das für gentechnische Experimente das vermutete Risiko als vorhandenes Risiko annimmt (Vorsorgeprinzip).<sup>77</sup> Mit dem Arbeiten in risikobezogenen Sicherheitslaboren und durch den schrittweisen Übergang vom Sicherheitslabor über zum Beispiel ein Gewächshaus bis hin zur Freisetzung wurde ein technisches Management des angenommenen Risikos von GVO möglich. Mithilfe der biologi-

sehen Sicherheitsforschung wurden als biologische Sicherheitsmaßnahmen bezeichnete Vektor-Empfänger-Systeme entwickelt, die außerhalb einer gentechnischen Anlage nicht vermehrfähig sind, eine begrenzte Lebenserwartung haben und in einem geringeren Umfang als Wildtyporganismen am horizontalen Gentransfer teilnehmen.<sup>78</sup> Dieses Risikomanagement für gentechnische Arbeiten und die beschriebenen Werkzeuge bilden die Grundlage der Risikobewertung für GVO und gentechnische Arbeiten nach dem deutschen Gentechnikgesetz (GenTG), welches die Systemrichtlinie 98/81/EWG und die Freisetzungsrichtlinie 2001/18/EG der EU umsetzt.<sup>79</sup>

Nach dem GenTG entsprechen die meisten der in Kapitel 3 beschriebenen Arbeiten der Synthetischen Biologie gentechnischen Arbeiten. Eine neue Qualität der aus der Gentechnik bekannten Risiken aufgrund des großen Umfangs an neu rekombinierter Nucleinsäuresequenz ist in diesen Arbeiten nicht zu erkennen; in der Gentechnik werden schon seit vielen Jahren Nucleinsäureabschnitte von 50 kb bis mehrere 100 kb über spezielle Vektoren, wie BACs oder YACs, in Zellen übertragen.<sup>80</sup>

Für absichtliche Freisetzungen von Organismen der Synthetischen Biologie, für die kein charakterisierter Referenzorganismus in der Natur existiert, ist vor der Genehmigung einer Freisetzung in die Umwelt die Etablierung neuer Evaluationssysteme (Modellökosysteme wie Mikro- und Mesokosmen) zur Risikoabschätzung zu erwägen. Hier bietet das GenTG die Grundlagen für die Charakterisierung dieser Organismen, damit eine sinnvolle Risikobewertung durchgeführt werden kann.

Einige Teilbereiche der Synthetischen Biologie fallen nicht zwangsläufig unter das GenTG. So sind beispielsweise die *de-novo*-DNA-Synthese als Technik der Veränderung genetischen Materials und die Bewertung von mittels Synthetischer Biologie hergestellten Organismen mit einer natürlich vorkommenden Sequenz, die nicht über Rekombinationstechniken zusammengefügt wurde, noch nicht abschließend bewertet. Allerdings ist eine Risikobewertung und -kontrolle dieser Organismen mit den Werkzeugen des GenTG problemlos möglich. Eine eventuell in Zukunft notwendige Präzisierung der Zuordnung von Organismen, die nicht von natürlichen Organismen abgeleitet, sondern *de novo* erschaffen werden, sollte bei einer späteren

Aktualisierung des GenTG überprüft werden. Das GenTG ist derzeit nicht anwendbar auf artifizielle Zellen, also solche, die nicht fähig sind, sich zu vermehren oder genetisches Material zu übertragen. Aber auch solche Bereiche der Synthetischen Biologie sind über das Chemikaliengesetz, das Arbeitsschutzgesetz und – wenn es sich um Arzneimittel handelt – das Arzneimittelgesetz in eine Risikobewertung zum Schutz von Mensch und Umwelt einbezogen.<sup>81,82,83</sup> Aus Sicht der biologischen Sicherheit besitzen weder zellähnliche Systeme noch subgenomische, replikationsdefekte Nucleinsäuren ein Gefährdungspotenzial, weil beide nicht infektiös und nicht vermehrfähig sind und sich demzufolge nicht ausbreiten können.

Insofern sind die derzeitigen Arbeiten der Synthetischen Biologie in eine umfassende und ihrem Risiko angemessene Beurteilung eingebunden, sodass augenblicklich keine neuen gesetzlichen Regelungen für erforderlich gehalten werden.

#### 4.3.2 Synthetische Biologie als Sicherheitstechnik

Die in Abschnitt 3.1 dargestellte *de-novo*-Synthese von Nucleinsäuren bietet Möglichkeiten, einen Beitrag zur Erhöhung der Sicherheit bei absichtlicher und unabsichtlicher Freisetzung zu leisten. Vor der Herstellung einer synthetischen Nucleinsäure aus chemischen Bausteinen muss die Sequenzabfolge am Computer definiert werden. Synthetisch hergestellte Elemente oder Organismen besitzen somit eine bekannte Nucleinsäuresequenz. Die Optimierung der *in-vitro*-Synthese von Nucleinsäuren zur Produktion immer längerer Sequenzen ist eine Methode, selten vorkommende Klonierungsartefakte weiter zu minimieren; sie kann darüber hinaus zur Vermeidung von mobilen genetischen Elementen in synthetisch hergestellten Genomen genutzt werden. Durch die *in-vitro*-DNA-Synthese können auch nicht natürliche Nucleotide zur Herstellung der Bauteile und Organismen verwendet werden, die nur von spezifisch veränderten und in der Natur nicht vorkommenden Polymerasen erkannt werden.

Unabhängig von der *in-vitro*-DNA-Synthese ist auch die Verwendung von nicht natürlichen Aminosäuren denkbar, die nur von entsprechend angepassten Ribosomen in Polypeptide eingebaut werden können. Durch die Abhängigkeit von künstlichen

67 Forum Genforschung: Synthetic Biology. 2007, Platform of the Swiss Academy of Science.

68 Benner SA, Sismour AM; Synthetic Biology. Nat. Rev. Genet., 2005, 6, 533–543.

69 Heinemann M, Panke S; Synthetic Biology – putting engineering into biology. Bioinformatics, 2006, 22, 2790–2799.

70 Keasling JD; Synthetic biology for synthetic chemistry. ACS Chem. Biol., 2008, 3, 64–76

71 van Est R, de Vriend H, Walhout B; Constructing Life. The World of Synthetic Biology. The Hague, Rathenau Institute. 2007, 1–16.

72 Bhutkar A; Synthetic biology: navigating the challenges ahead. J. Biolaw Bus., 2005, 8, 19–29.

73 Church G; Let us go forth and safely multiply. Nature, 2005, 438, 423.

74 Schmidt, M; SYNBIOSAFE – safety and ethical aspects of synthetic biology. 2007, Internet Communication.

75 Tucker JB, Zilinskas RA; The Promise and Perils of Synthetic Biology. The new Atlantis. Spring 2006, 25–45.

76 Berg P, Baltimore D, Boyer HW, Cohen SN, Davis RW, Hogness DS, Nathans D, Roblin R, Watson JD, Weissman S, Zinder ND; Letter: Potential biohazards of recombinant DNA molecules. Science, 1974, 185, 303.

77 Berg P, Baltimore D, Brenner S, Roblin RO (III), Singer MF; Asilomar conference on recombinant DNA molecules. Science, 1975, 188, 991–994.

78 Kruczek I, Buhk HJ; Risk evaluation. Methods Find Exp. Clin. Pharmacol., 1994, 16, 519–523.

79 Gentechnikgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 16. Dezember 1993 (BGBl. I S. 2066), zuletzt geändert durch Artikel 1 des Gesetzes vom 1. April 2008. Bundesgesetzblatt, 499.

80 Burke DT, Carle GF, Olson MV; Cloning large segments of exogenous DNA into yeast by means of artificial chromosome vectors. Science, 1987, 263, 806–812.

81 Chemikaliengesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 2. Juli 2008. Bundesgesetzblatt, 1146.

82 Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I 3394), zuletzt geändert durch Artikel 9 Abs. 1 des Gesetzes vom 23. November 2007. Bundesgesetzblatt, 2631.

83 Arbeitsschutzgesetz vom 7. August 1996 (BGBl. I S. 1246), zuletzt geändert durch Artikel 15 Abs. 89 des Gesetzes vom 5. Februar 2009. Bundesgesetzblatt, 160.

Nährstoffen sind die synthetischen Elemente in der Natur nicht aktiv bzw. synthetisch hergestellte Organismen nicht überlebensfähig. Mit der zusätzlichen Integration von synthetischen Schaltkreisen (s. Kap. 3.5.) oder Inaktivierungsmechanismen in die Genome von synthetisch hergestellten Organismen und durch die Verwendung nicht natürlicher Nährstoffe ist eine mehrfache Absicherung realisierbar. Die Synthetische Biologie baut somit auf dem Konzept der biologischen Sicherheitsmaßnahmen aus der Gentechnik auf und macht die Minimalzelle, die nur in einer definierten Umgebung eine begrenzte Aufgabe erfüllen kann, zum Ziel einer konsequenten Weiterentwicklung, die das Gefährdungspotenzial im Falle einer Freisetzung weiter verringert.

#### 4.3.3 Schutz vor Missbrauch (Biosecurity)

Der vorsätzliche Missbrauch biologischer Substanzen und Organismen für terroristische Zwecke ist eine latente Bedrohung, welche in vielfältigen Variationen diskutiert wird und unterschiedlichste Szenarien bereithält (zum Beispiel Anschlagsszenarien durch Pocken, Ebola, Anthrax, Ricin). Geeignete Maßnahmen zum Schutz vor missbräuchlicher Anwendung sind daher notwendig.

Neue technische Methoden zur Genomsequenzierung und die Bereitstellung von Genomsequenzen in öffentlichen Datenbanken erleichtern grundsätzlich den Zugang zu genetischen Daten, auch von pathogenen Organismen und biologischen Toxinen. Dieser leichter werdende Zugriff auf Genomdaten und insbesondere die Möglichkeit, definierte Nukleinsäuresequenzen direkt über das Internet bei DNA-Synthese-Firmen zu bestellen, werden daher als spezifisches Gefährdungspotenzial der Synthetischen Biologie diskutiert.<sup>84,85,86,87</sup> In diesem Zusammenhang ist zu bedenken, dass im Bereich der Viren in den vergangenen Jahren bereits eine Reihe von Genomen hoch pathogener Erreger synthetisiert wurde, zu denen u.a. das Poliomyelitis-(Kinderlähmungs-)Virus gehört. Es besteht die Befürchtung, dass Einzelpersonen, terroristische Organisationen oder Staaten damit die Möglichkeit haben, pathogene Organismen oder Toxine zu rekonstruieren und für feindliche oder kriegerische Handlungen einzusetzen. Einen ähnlich bedenklichen Ansatz könnten Personen verfolgen, die wie Computer-Hacker und Computer-Virenkonstrukteure als interessierte Laien Zugang zu einzelnen synthetischen Elementen oder den

notwendigen Ausgangsstoffen bekommen und in einer unkontrollierten Umgebung synthetische Systeme bis hin zu Mikroorganismen herstellen.

Aufgrund der Vielzahl von Eigenschaften, die einen Krankheitserreger auszeichnen (zum Beispiel Pathogenität, Infektiosität, Wirtsspezifität), wird weniger davon ausgegangen, dass neue, infektiösere Pathogene synthetisch erschaffen werden könnten, sondern vielmehr davon, dass existierende Erreger rekonstruiert oder modifiziert werden (s. Kap. 3.1.). Aufgrund der hohen technischen und logistischen Anforderungen werden die Möglichkeiten von Einzelpersonen, diese Techniken zu missbrauchen, als gering eingeschätzt.

Wie bei allen *dual-use*-Technologien verfolgt der Schutz vor Missbrauch oder „Biosecurity“ auch bei der Synthetischen Biologie das Ziel, die Eventualität eines Missbrauchs durch gezielte Maßnahmen so weit wie möglich zu minimieren. In Deutschland existieren verschiedene gesetzliche Regelungen, die das Missbrauchsrisiko der Synthetischen Biologie schon jetzt weitgehend einschränken. Im Gentechnikgesetz wird die Genehmigung zur Errichtung und für den Betrieb einer gentechnischen Anlage abhängig gemacht von der Zuverlässigkeit des Betreibers und der für die Leitung und Aufsicht verantwortlichen Personen. Außerdem dürfen keine Tatsachen vorliegen, die dem Abkommen zu chemischen und biologischen Waffen und dem Kriegswaffenkontrollgesetz entgegenstehen.<sup>88</sup> Nach dem Gesetz über die Kontrolle von Kriegswaffen ist es in Deutschland verboten, biologische oder chemische Waffen zu entwickeln, herzustellen oder mit ihnen Handel zu treiben. Zudem verzichtet die Bundesrepublik Deutschland auf die Herstellung der in der Kriegswaffenliste aufgeführten biologischen Kampfmittel, zu denen genetisch modifizierte Mikroorganismen oder genetische Elemente, die von den in dieser Liste aufgeführten pathogenen Mikroorganismen abstammen, gehören.<sup>89</sup> Nach dem Außenwirtschaftsgesetz bedarf die Ausfuhr von genetischen Elementen und genetisch modifizierten Organismen in Nicht-EU-Staaten einer Genehmigung durch das Bundesamt für Wirtschaft und Ausfuhrkontrolle (BAFA).<sup>90</sup> Einer besonderen Kontrolle unterliegt auch der Versand größerer DNA-Fragmente durch die Gewerbeaufsicht, das BAFA, durch die HADEx und K-Liste, die in besonderem Maße den Versand von Genen oder Genfragmenten einschränkt, die zur Herstellung biologischer Waffen verwendet werden können.

84 Bhutkar A; Synthetic biology: navigating the challenges ahead. J. Biolaw. Bus., 2005, 8, 19–29.

85 Schmidt M; SYNBIOSAFE – safety and ethical aspects of synthetic biology. 2007, Internet Communication.

86 Schmidt M; Diffusion of synthetic biology: a challenge to biosafety. Syst. Synth. Biol., 2008, 2, 1–6.

87 Tucker JB, Zilinskas RA; The promise and perils of synthetic biology. New Atlantis, 2006, 12, 25–45.

88 Gentechnikgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 16. Dezember 1993 (BGBl. I S. 2066), zuletzt geändert durch Artikel 1 des Gesetzes vom 1. April 2008. Bundesgesetzblatt, 499. 1-4-2008.

89 Gesetz über die Kontrolle von Kriegswaffen in der Fassung der Bekanntmachung vom 22. November 1990 (BGBl. I S. 2506), zuletzt geändert durch Artikel 24 der Verordnung vom 31. Oktober 2006. Bundesgesetzblatt, 2407. 2006.

90 Außenwirtschaftsgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 26. Juni 2006. Bundesgesetzblatt, 1386. 2006.

Diese Regularien werden durch freiwillige Selbstverpflichtungen aus Forschung und Industrie zusätzlich unterstützt. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft versucht mit dem im April 2008 veröffentlichten Verhaltenskodex<sup>91</sup> für die Arbeit mit hoch pathogenen Mikroorganismen und Toxinen die Aufmerksamkeit insbesondere von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern für die Frage des möglichen Missbrauchs von Arbeiten in diesem Gebiet zu wecken und Hinweise für den Umgang zu geben.

In der Industry Association Synthetic Biology (IASB)<sup>92</sup> oder dem International Consortium for Polynucleotide Synthesis (ICPS)<sup>93</sup> organisierte Unternehmen haben sich in ihren Arbeitsgrundsätzen verpflichtet, die Adressen ihrer Kunden und die zu synthetisierenden Sequenzen auf Pathogenitätsfaktoren und Toxine zu überprüfen und auffällige oder suspekte Aufträge abzulehnen. Die Unternehmen verfolgen teilweise einen sehr konservativen Kurs, indem sie nach der Überprüfung Auftragsanfragen sogar ablehnen, auch, um eine mögliche Gefährdung ihrer eigenen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter auszuschließen. Über all diese Maßnahmen hinaus wäre eine Optimierung und Standardisierung der verwendeten Screening-Methoden, mit denen DNA-Sequenzen auf mögliche Pathogenitätsfaktoren oder Toxine untersucht werden, hilfreich. Eine wissenschaftlich fundierte Datenbanklösung zur standardisierten Überprüfung von DNA-Sequenzen erscheint notwendig – diese darf jedoch nicht nur auf Deutschland oder Europa beschränkt bleiben. In Zweifelsfällen brauchen Firmen, die synthetische Nukleinsäuren herstellen, aber eine nationale Kontaktstelle, an die sie sich bei auffälligen Bestellungen wenden können.

Die immer leichtere Verfügbarkeit von DNA-Sequenzen wird zu einer Verbreitung von Techniken der Molekularbiologie und Genetik in andere wissenschaftliche Disziplinen wie zum Beispiel die Ingenieurwissenschaften führen, in denen bisher kaum Erfahrungen im Umgang mit biologischen Agenzien vorliegen. In diesen Bereichen sollte zukünftig die Gentechnikrichtlinienverordnung für die Projektleitung gelten.

#### 4.3.4 Begleitendes Monitoring

Die schnellen und vielfältigen Entwicklungen der Synthetischen Biologie lassen nur schwer abschätzen, ob sie zukünftig andere Regelungen verlangen. Daher ist eine kontinuierliche wissenschaftliche Begleitung und gegebenenfalls Evaluation von Fragen der biologischen Sicherheit erforderlich. Der Gesetzgeber sollte die ZKBS mit der sicherheitsrelevanten wissenschaftlichen Begleitung der Synthetischen Biologie beauftragen. Dieses im GenTG verankerte Gremium berät seit 1978 die Bundesregierung und die Länder in Fragen der Sicherheit

in der Gentechnik. In der ZKBS wirken neben der Wissenschaft weitere gesellschaftliche Gruppierungen mit, die zum Beispiel den Arbeitsschutz, Verbraucherschutz und Umweltschutz vertreten. In Kooperation mit den für die Genehmigung und Überwachung von gentechnischen Arbeiten und Anlagen zuständigen Behörden der Länder und des Bundes hat sie in den letzten 30 Jahren ein gesellschaftlich akzeptiertes System der Risikobewertung für im Genom modifizierte Organismen mit entwickelt. In diesem System wird kontinuierlich der aktuelle Stand von Wissenschaft und Technik berücksichtigt. Anhand ihrer Sach- und Fachkompetenz ist die ZKBS in der Lage, die wissenschaftliche Literatur zur Synthetischen Biologie sicherheitsbezogen zu verfolgen. Darüber hinaus könnte die oben vorgeschlagene Kontaktstelle in Kooperation mit der ZKBS bei Erkennbarwerden neuer Risiken Ansatzpunkte zur Justierung der bestehenden Regularien an die Anforderungen des Gefährdungspotenzials der Synthetischen Biologie erarbeiten.

Wie schon bei der Gentechnik sollten eventuell notwendige, dann noch auszuarbeitende Regeln für die Überwachung und Kontrolle der Forschung und Anwendung der Synthetischen Biologie nicht nur von einzelnen Staaten national aufgestellt werden, sondern als international anerkannte Grundsätze formuliert werden, an denen sich nationale Regelungen orientieren.

## 4.4. Ethische Fragen

Die beispielsweise im Abschnitt 4.3. diskutierten Fragen nach unbeabsichtigten Schäden oder vorsätzlichem Missbrauch im Zusammenhang mit der Synthetischen Biologie sind für deren ethische Beurteilung ebenso relevant wie die in Abschnitt 4.1. implizierten Gerechtigkeitsfragen etwa im Zusammenhang mit geistigen Eigentumsrechten, Patenten und Nutzungsrechten. Solche Probleme sind – was sie keineswegs relativiert – im Prinzip aus anderen Sektoren der modernen biomedizinischen Forschung bekannt und sollten vor diesem Hintergrund diskutiert und gehandhabt werden.

Da weite Bereiche der Synthetischen Biologie eine Weiterentwicklung der molekularen Biologie und Gentechnik darstellen, sind viele bewährte Methoden der Technikfolgenabschätzung und der Risikobeurteilung anwendbar. Allerdings sind in den Fällen, bei denen es keine natürlichen Referenzsysteme gibt, neue Maßstäbe für die Risikobeurteilung notwendig. Denn mit der Neuentwicklung von synthetischen Organismen eröffnen sich noch wenig erforschte Unsicherheitspielräume, die einen sorgfältigen Umgang erforderlich machen. Vor allem bei hoher Komplexität und

91 [www.dfg.de/aktuelles\\_presse/reden\\_stellungnahmen/2008/download/codex\\_dualuse\\_0804.pdf](http://www.dfg.de/aktuelles_presse/reden_stellungnahmen/2008/download/codex_dualuse_0804.pdf)

92 [www.ia-sb.eu/](http://www.ia-sb.eu/)

93 <http://pgen.us/ICPS.htm>



Unsicherheit sind die Regeln des Vorsorgeprinzips anzuwenden. Darunter fallen vor allem das Prinzip des „containment“ von Anwendungen (räumliche oder zeitliche Begrenzung), ein intensives Monitoring der Folgen und eine flexible problemgerechte Anpassung der Regulierung an die empirische Praxis. Für die Beurteilung der Folgen sind Szenarien zu erarbeiten, die auch unbeabsichtigte Schädigungen von Menschen, Landwirtschaft und Umwelt berücksichtigen. Manche Risiken können durch spezifische Mechanismen der Synthetischen Biologie verringert werden, etwa dadurch, dass die hergestellten Entitäten außerhalb des Labors voraussichtlich nicht überlebensfähig sind oder nicht an der Evolution teilhaben. Grundsätzlich ist aus ethischer Sicht der mögliche Schaden (Risiko) gegen den möglichen Nutzen (Chancen) abzuwägen.

Genuin neue ethische Fragen sehen manche Bioethiker durch den Anspruch der Synthetischen Biologie aufgeworfen, neuartiges Leben zu erschaffen. Hier nämlich gehe es um fundamentale und neue Aspekte unseres Verständnisses von Leben im Gegensatz zu Artefakten oder Maschinen, um Fragen nach Wert und Gefährdung des Lebendigen und insofern auch um das Selbstverständnis des Menschen.<sup>94</sup> Schon diese These von der Neuartigkeit der ethischen Fragen wird allerdings von anderen Bioethikern bestritten, die keinen Bedarf für eine eigene „Synthetic Bioethics“ sehen,<sup>95</sup> sondern die genannten Fragen als Facetten bekannter Probleme ansehen und behandeln wollen – bekannt aus den Debatten zur Herstellung transgener Pflanzen und Tiere, zum Klonen, zur Chimärenbildung oder Zellreprogrammierung, aber auch zur assistierten Reproduktion und zum genetischen Enhancement.

Unstrittig ist jedoch, dass diese Fragen unter den Experten für Ethik aufgearbeitet und dann in die öffentliche Diskussion eingebracht werden sollen. Dies sollte bereits im Vorfeld der geplanten technischen Weiterentwicklungen geschehen. Es ist vorstellbar, dass für die strukturierte Diskussion eine entsprechende Plattform vorgesehen wird.

Für diese anstehenden Debatten lassen sich einige Thesen und Desiderate formulieren.

(1) Es ist weder das Ziel noch ein für absehbare Zeit realistisch erscheinendes Ergebnis der Synthetischen Biologie, durch Synthese oder Manipulation neuartige höhere Lebewesen zu schaffen. Es geht ihr vielmehr um die Veränderung und die *de-novo*-Synthese von Mikroorganismen, einzelnen Zellen und Zellpopulationen. Gleichwohl führt bereits diese begrenzte Zielsetzung zu grundlegenden Fragen nach der Definition des Lebens; auch sollten

weitergehende Optionen zumindest hypothetisch im Auge behalten werden.

(2) Unser alltägliches Vorverständnis von ‚Leben‘ wird von einer Pluralität zum Teil unvereinbarer kultur- und traditionsrelativer Kriterien bestimmt (morphologische Schemata, religiös geprägtes Naturverständnis, naturwissenschaftliche Allgemeinbildung). Darüber hinaus gehen aber auch verschiedene wissenschaftliche Disziplinen mit ihren spezifischen Forschungsansätzen und Zielen von einem unterschiedlichen Verständnis des Lebens aus. Wenn man zum Beispiel ein in den Naturwissenschaften gängiges Konzept zur Definition des Lebens verallgemeinern würde, wonach die Aufrechterhaltung des Stoffwechsels, die Fähigkeit zur evolutionären Veränderung und die Fähigkeit zur Reproduktion drei notwendige Bedingungen von Leben sind, würden etwa Maultiere, die wie viele Hybride<sup>96</sup> nicht fortpflanzungsfähig sind, nicht unter die Definition des Lebendigen (und damit zum Beispiel auch nicht unter die Tierschutzgesetze) fallen – ein offensichtlich unangemessenes Ergebnis. Für eine effiziente, in verständlicher und verlässlicher Kommunikation geführte Debatte über die Herausforderungen der Synthetischen Biologie bedarf es deshalb einer problem-angemessenen, möglichst einheitlichen Bestimmung des Lebendigen und einer möglichst eindeutigen Abgrenzung gegen das Nichtlebendige. Von daher sind die von manchen Vertreterinnen und Vertretern der Synthetischen Biologie verwendeten Begriffe und Metaphern (zum Beispiel ‚lebendige Maschinen‘) semantisch problematisch, indem sie die Grenze zwischen Lebendigem und ‚toter Materie‘ zu verwischen scheinen.

(3) Bei der Beschreibung von Entitäten ist bereits begrifflich – und vor aller Bewertung – zwischen ihren Eigenschaften, etwa ihren Funktionsfähigkeiten und Entwicklungspotenzialen, und den Bedingungen ihrer Entstehung (durch natürliche Prozesse, durch Synthese oder durch genetische Eingriffe) zu unterscheiden. Nur so lässt sich der potenziellen Komplexität denkbarer Formen des Lebendigen gerecht werden.

(4) Moralische Argumente zugunsten der Herstellung synthetischen Lebens beziehen sich auf den erhofften Nutzen für Medizin, Landwirtschaft, Energieproduktion oder Umwelt, dem zufolge die Anwendung der Synthetischen Biologie nicht nur erlaubt, sondern sogar geboten ist. Ferner wird die Synthetische Biologie unter Hinweis auf ökonomische Vorteile und schließlich auf die Forschungsfreiheit gerechtfertigt, die allerdings nach allgemeinem Konsens durch andere Grundrechte wie das Recht auf körperliche Unversehrtheit in Schranken gehalten wird.

(5) Zu den *fundamentalen* ethischen Einwänden gegen Anwendungen der Synthetischen Biologie könnten gehören:

- (a) dass diese unzulässig in die Schöpfung oder sakrosankten Prozesse der Natur eingriffen (man spiele Gott),
- (b) dass sie durch die Herstellung neuartiger Lebewesen die Integrität der Natur zerstöre bzw. die Ordnung der Lebewesen und Arten beschädige oder
- (c) dass wir das Leben im Zuge seiner fortschreitenden ‚Herstellbarkeit‘ vielleicht nicht mehr in angemessener Weise respektieren und schützen würden.<sup>97</sup>

Die beiden ersten Arten von Einwänden leben von starken weltanschaulichen bzw. metaphysischen Prämissen, die sicher nicht von allen Menschen, auch innerhalb von religiösen Gemeinschaften, geteilt werden.

(a) Argumenten des unzulässigen Eingriffs in die Schöpfung oder in die Abläufe der Natur liegt etwa die religiöse Vorstellung zugrunde, nur Gott dürfe Leben schaffen. Hier werden also nicht die möglichen Produkte der Eingriffe kritisiert, sondern der Prozess ihrer Herstellung. Doch auch wenn man zugesteht, dass die Welt von einem Gott erschaffen wurde, folgt daraus noch nicht, dass es dem Menschen verboten sein soll, Leben synthetisch zu erzeugen. Wenn man unterstellt, dass allen oder einigen Lebewesen ein eigenständiger intrinsischer Wert zukommt, ist zudem keineswegs ausgeschlossen, dies auch auf synthetisch hergestelltes Leben zu beziehen. Und schließlich lässt sich nicht plausibel machen, warum andere tief gehende Eingriffe in die Natur (zum Beispiel medizinische Behandlungen) dann grundsätzlich positiver beurteilt werden dürften.

(b) Auch Argumente, denen zufolge es ethisch problematisch ist, *neuartige*, also in der bisherigen Natur nicht vorkommende Lebewesen herzustellen, können in dieser Grundsätzlichkeit nicht überzeugen. So lässt sich die Vorstellung von einer an sich integren Natur, die lediglich durch den Menschen gestört wird, kaum mit elementaren Erfahrungen von Selbsterstörung der Natur, natürlicher Aggression, dem Vorkommen von Seuchen und schweren Krankheiten usw. in Einklang bringen. Überdies widerspricht die Idee einer fixen und sakrosankten Ordnung der Lebewesen und Arten bereits den natürlichen biologischen Phänomenen der Veränderung, der Durchmischung oder dem Aussterben von Arten.

(c) Der Einwand, die Anwendungen der Synthetischen Biologie könnten unser Grundverständnis vom Leben im Allgemeinen und von der Schutzwürdigkeit menschlichen Lebens im Besonderen negativ beeinflussen, bedarf in seiner Bedrohlichkeit gewiss der gründlichen Analyse, erscheint aber doch auf den ersten Blick einigermaßen spekulativ. Die Baupläne des Lebendigen besser verstehen, reproduzieren oder manipulieren zu können, sollte an unseren ethischen Einstellungen gegenüber Natur und Individuen ebenso wenig etwas ändern, wie es die teilweise Beherrschbarkeit krankhafter Veränderungen getan hat.

(6) Die Debatte über die Selbstregulierung der Wissenschaft wird gerade in Bezug auf die Synthetische Biologie kontrovers geführt. In der Wissenschaft wird die verantwortliche Wahrnehmung der Forschungsfreiheit durchaus ernst genommen. Im Jahr 2006 wurden auf der Tagung „Synthetic Biology 2.0“ in Berkeley Konzepte zur Selbstregulierung diskutiert und der Öffentlichkeit vorgestellt<sup>98</sup>. Dabei wurden vor allem Wege gesucht, eine Balance zwischen freier Zugänglichkeit von Daten und der Verhinderung von deren Missbrauch zu finden. In einem offenen Brief haben allerdings 35 NGOs diesen Ansatz der Selbstregulierung als nicht ausreichend kritisiert und einen weiterreichenden gesellschaftlichen Dialog gefordert.<sup>99</sup> In dem Brief wird eine Parallele zu der „Asilomar Conference on Recombinant DNA“ gezogen, bei der 1975 eine Gruppe von 140 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern auf der Basis des Vorsorgeprinzips zu Selbstregulierung im Umgang mit rekombinanter DNA aufgerufen hatte. Dieser Aufruf habe dazu geführt, dass die Kontrolle der Gentechnologie lange Zeit in zu großem Maße der Wissenschaft überlassen wurde. Die Ansätze der Selbstregulierung der Wissenschaft sind seit dem oben genannten Konzeptvorschlag bisher nicht fortgesetzt worden.

(7) Alle diese Überlegungen gilt es für das innovative Forschungsgebiet der Synthetischen Biologie gründlich, interdisziplinär und kontextübergreifend zu diskutieren. Erforderlich sind daher eine frühzeitige ethische Begleitforschung und kritische Reflexion auf die verantwortungsvolle Wahrnehmung der Forschungsfreiheit in der Wissenschaft. Zudem bedarf es intensiver Bemühungen, die Öffentlichkeit frühzeitig über das Geschehen im Labor aufzuklären, Risiken und Chancen aufzudeckeln und die ethische Reflexion zu ermöglichen.<sup>100</sup>

<sup>97</sup> Vgl. Boldt J, Müller O, Maio G; Synthetische Biologie. Eine ethisch-philosophische Analyse. 2009, Bern: Kap. 6.

<sup>98</sup> Vgl. Schmidt M, Torgersen H, Ganguli-Mitra A, Kelle A, Deplazes A, Biller-Andorno N; „SYNBIOSAFE e-conference: online community discussion on the societal aspects of synthetic biology“, in: Systems and Synthetic Biology (Online First Publication, 2008 Sep 18): 11 S. Public declaration from the Second International Meeting on Synthetic Biology (May 20–22, 2006, Berkeley, CA), <http://hdl.handle.net/1721.1/32982> (Juli, 2008).

<sup>99</sup> NEWS RELEASE, 19th May 2006, Global Coalition Sounds the Alarm on Synthetic Biology, Demands Oversight and Societal Debate, [www.etcgroup.org/en/materials/publications.html?pub\\_id=8](http://www.etcgroup.org/en/materials/publications.html?pub_id=8) (November 2008)

<sup>100</sup> So auch Schmidt M, Torgersen H, Ganguli-Mitra A, Kelle A, Deplazes A, Biller-Andorno N; „SYNBIOSAFE e-conference: online community discussion on the societal aspects of synthetic biology“, in: Systems and Synthetic Biology (Online First Publication, 2008 Sep 18): 11 S.

<sup>94</sup> So Boldt J, Müller O; Newtons of the leaves of grass. Nat. Biotechnol., 2008, 26, 387–389; Boldt J, Müller O, Maio G; Synthetische Biologie. Eine ethisch-philosophische Analyse. 2009, Bern: Kap. 6.

<sup>95</sup> Zum Beispiel: Parens E, Johnston J, Moses J; Ethics. Do we need “synthetic bioethics”? Science, 2008, 321, 1449.

<sup>96</sup> Hier ist das Hybrid aus einer Kreuzung zwischen einer Pferdestute und einem Eselshengst hervorgegangen.

# Anhang

## A) Textgenese und Zusammensetzung der Arbeitsgruppe

Die drei beteiligten Organisationen (DFG, acatech und Leopoldina) haben zunächst einen gemeinsamen Workshop vorbereitet, der am 27. Februar 2009 in Berlin stattfand (Programm siehe Anhang B). Die Referenten und Teilnehmer legten mit ihren Vorträgen und Diskussionsbeiträgen die Grundlage für diese Stellungnahme, die im Anschluss an den Workshop von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe „Synthetische Biologie“ unter dem Vorsitz von Frau Prof. Dr. Bärbel Friedrich als

Vorsitzende der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung der DFG erarbeitet wurde. Die Mitglieder der Arbeitsgruppe sind unten aufgeführt. Für die Erstellung einzelner Textteile wurden weitere Expertinnen und Experten hinzugezogen. Die Stellungnahme wurde einem Begutachtungsprozess unterzogen und anschließend von den Präsidien der DFG, acatech und Leopoldina verabschiedet.

### Mitglieder der Arbeitsgruppe

<b>Professor Dr. Christopher Baum</b> Mitglied der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung	Medizinische Hochschule Hannover Abteilung Experimentelle Hämatologie Carl-Neuberg-Straße 1 / OE 6960, K 11, Raum 1120 30625 Hannover
<b>Dr. Matthias Brigulla</b>	Bundesamt für Verbraucherschutz Referat 402 Mauerstraße 39–42 10117 Berlin (zurzeit abgeordnet an das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz)
<b>Professor Dr. Bärbel Friedrich</b> Mitglied der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung Vizepräsidentin der Leopoldina	Humboldt-Universität zu Berlin Institut für Biologie Chausseestraße 117 10115 Berlin
<b>Professor Dr. Carl F. Gethmann</b> Mitglied acatech Mitglied der Leopoldina	Universität Duisburg-Essen Fachbereich Geisteswissenschaften Institut für Philosophie Universitätsstraße 12 45141 Essen
<b>Professor Dr. Jörg Hacker</b> Vizepräsident der DFG Mitglied der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung Mitglied der Leopoldina	Robert Koch-Institut (RKI) Nordufer 20 13353 Berlin
<b>Professor Dr. Klaus-Peter Koller</b> Mitglied der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH F&E, External Innovation Bldg. H 831 Industriepark Höchst 65926 Frankfurt
<b>Professor Dr. Bernd Müller-Röber</b> Mitglied acatech	Universität Potsdam Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät Institut für Biochemie und Biologie Karl-Liebknecht-Straße 24–25 14476 Golm
<b>Professor Dr. Alfred Pühler</b> Mitglied acatech Mitglied der Leopoldina	Universität Bielefeld Centrum für Biotechnologie (CeBiTec) Universitätsstraße 27 33615 Bielefeld
<b>Professor Dr. Bettina Schöne-Seifert</b>	Universitätsklinikum Münster Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin Von-Esmarch-Straße 62 48149 Münster

<b>Professor Dr. Jochen Taupitz</b>	Universität Mannheim Institut für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik der Universitäten Heidelberg und Mannheim Schloss / Postfach 68131 Mannheim
<b>Professor Dr. Rudolf Thauer</b> Mitglied des Präsidiums der Leopoldina	Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie Karl-von-Frisch-Straße 35043 Marburg
<b>Professor Dr. Angelika Vallbracht</b> Mitglied der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung	Universität Bremen Zentrum für Umweltforschung und nachhaltige Technolo- gien (UFT) Abteilung Institut für Virologie Postfach 330440 28359 Bremen

#### Von den Geschäftsstellen

<b>Dr. Ingrid Ohlert</b>	Deutsche Forschungsgemeinschaft Fachgruppe Lebenswissenschaften Kennedyallee 40 53175 Bonn
<b>Dr. Nikolai Raffler</b>	Deutsche Forschungsgemeinschaft Fachgruppe Lebenswissenschaften Kennedyallee 40 53175 Bonn
<b>Dr. Marc-Denis Weitze</b>	Deutsche Akademie der Technikwissenschaften (acatech) Hofgartenstraße 2 80539 München

Für die Unterstützung bei der Ausarbeitung danken wir Herrn Prof. Dr. Nediljko Budisa (Max-Planck-Institut für Biochemie, Planegg), Herrn Dr. Jürgen Eck (B.R.A.I.N. AG, Darmstadt), Frau Dr. Margret Engelhard (Europäische Akademie zur Erforschung von Folgen wissenschaftlich-technischer Entwicklungen Bad Neuenahr-Ahrweiler GmbH), Herrn Prof. Dr. Jürgen Heesemann (Universität München), Herrn Prof. Dr. Hans-Dieter Klenk (Universität Marburg) und Frau Prof. Dr. Petra Schwillke (Technische Universität Dresden).

Besonderer Dank gilt den Mitgliedern der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung, die die Erarbeitung der Stellungnahme in der DFG initiiert hat, für ihre hilfreichen Kommentare und ihre Unterstützung.

([www.dfg.de/dfg\\_im\\_profil/struktur/gremien/senat/kommissionen\\_ausschuesse/senatskommission\\_grundsatzfragen\\_genforschung/index.html](http://www.dfg.de/dfg_im_profil/struktur/gremien/senat/kommissionen_ausschuesse/senatskommission_grundsatzfragen_genforschung/index.html)).

Für die Vorbereitungsphase gilt unser Dank den Sprechern und Teilnehmern des Workshops „Synthetische Biologie“ am 27. Februar 2009 in Berlin.

## B) Programm des Workshops

### Workshop „Synthetic Biology“

#### Thursday, 26 February 2009 – Hotel NH Berlin Mitte (Leipziger Straße 106–111)

##### Arrival of participants

19.30 – 21.00 Reception at the Hotel (Prof. Matthias Kleiner)

#### Friday, 27 February 2009 – Landesvertretung Sachsen-Anhalt (Luisenstraße 18)

09.00 – 09.20 Welcome (Prof. Matthias Kleiner, Prof. Reinhard Hüttel, Prof. Bärbel Friedrich)

##### Part I Moderation: Prof. Jörg Hacker

09.20 – 09.55 Minimal Genomes (Prof. György Pósfai, Szeged, HU)

09.55 – 10.30 Protocells (Prof. John McCaskill, Bochum, DE)

10.30 – 11.05 Orthogonal Biosystems (Prof. Jason Chin, Cambridge, UK)

11.05 – 11.25 Coffee Break

11.25 – 12.00 Genetic Circuits (Prof. Martin Fussenegger, Zürich, CH)

12.00 – 13.30 Discussion (Prof. Alfred Pühler)

13.30 – 14.30 Lunch Break

##### Part II Moderation: Prof. Bärbel Friedrich

14.30 – 15.05 Ethical Issues (Prof. Paul Martin, Nottingham, UK)

15.05 – 15.40 Socioeconomical Issues (Prof. Ralf Wagner, GeneArt, Regensburg, DE)

15.40 – 16.15 Legal Issues (Dr. Berthold Rutz, European Patent Office, München, DE)

16.15 – 16.45 Coffee Break

16.45 – 17.20 Biosafety and Biosecurity Issues (Dr. Markus Schmidt, Vienna, AT)

17.20 – 18.50 Discussion (Prof. Klaus-Peter Koller)

18.50 – 19.00 Closing Remarks (Prof. Rudolf Thauer)

19.00 – 21.00 Dinner --- Restaurant „Habel Weinkultur“ (Luisenstraße 19)

#### Saturday, 28 February 2009 – Hotel NH Berlin Mitte (Leipziger Straße 106-111)

##### Departure

## C) Glossar

**BAC:** Bacterial Artificial Chromosome; Vektor zur → Klonierung von großen Genomabschnitten in Bakterien, zum Beispiel *Escherichia coli*.

**BAFA:** Bundesamt für Wirtschaft und Ausfuhrkontrolle

**BioBrick:** Charakterisierter genetischer Baustein oder genetisches Schaltelement.

**BMBF:** Bundesministerium für Bildung und Forschung

**bp:** Basenpaar

**cdNA:** (engl. *complementary DNA*). Es handelt sich um eine → DNA, die i.d.R. mittels des Enzyms reverse Transkriptase meist aus → mRNA synthetisiert wird.

**Codon:** → Kodon

**de novo:** (lat.) von Neuem, von Grund auf

**DNA:** Desoxyribonukleinsäure (engl. *desoxyribonucleic acid*, DNA); chemischer Grundbaustein der Erbsubstanz. Die DNA enthält die Informationen für die Herstellung aller für die Körperfunktionen nötigen Eiweiße.

**EPÜ:** Europäisches Patentübereinkommen

**Expression:** (→) Genexpression ist das Umsetzen der Information, die in der DNA eines Gens gespeichert ist, zu Zellstrukturen und Signalen. Diese liegen oft in Form von Proteinen vor. Die Expression von Genen ist ein komplexer Prozess, der aus vielen verschiedenen Einzelschritten besteht. Generell kann die Regulation der Genexpression auf verschiedenen Stufen des Realisierungsprozesses vom Gen zum Merkmal führen.

**Gen:** DNA-Abschnitt, der für eine Funktion, beispielsweise ein Protein, kodiert. Neben den kodierenden Bereichen (Exons) umfassen Gene weitere Regionen wie Introns (nicht kodierende Abschnitte) und → Promotoren (Regulationselemente).

**Genexpression:** Umsetzung der genetischen Information, meist in Form von Proteinen, zur Bildung von Zellstrukturen und Signalen.

**Genom:** Nicht einheitlich gebrauchter Begriff für die Gesamtheit der → DNA eines Individuums oder der genetischen Information einer Zelle (→ Gen).

**Gentechnik:** Biotechnologische Methoden und Verfahren der Biotechnologie, die gezielte Eingriffe in das Erbgut (→ Genom) und damit in die biochemischen Steuerungsvorgänge von Lebewesen bzw. viralen Genomen ermöglichen.

**GenTG:** Gentechnikgesetz

**Gentherapie:** → Somatische Gentherapie

**Gentransfer:** Der methodische Vorgang des Einbringens von Genen in Zellen.

**GenTSV:** Gentechnik-Sicherheitsverordnung

**GVO:** Gentechnisch veränderter Organismus. Organismus, dessen Erbanlagen mittels gentechnischer Methoden gezielt verändert wurde.

**HADEX-Liste:** Eine Ausschlussliste, die Kunden (Firmen, Einrichtungen) aufführt, die keine *dual-use*-Güter erhalten dürfen.

**IASB:** Industry Association Synthetic Biology

**ICPS:** International Consortium for Polynucleotide Synthesis

**in silico:** (angelehnt an lat. *in silicio*, in Silicium); Vorgänge, die im Computer ablaufen.

**in vitro:** (lat.) im Glas (Reagenzglas, in Zellkultur etc.); gemeint ist die Erzeugung außerhalb des Organismus, im Unterschied zu → *in vivo*, im lebenden Organismus.

**in vivo:** (lat.) im Lebendigen; Prozesse, die im lebenden Organismus ablaufen.

**Insertion:** Einschub, Einbau; hier: Einbau von DNA-Sequenzen in ein Genom.

**kb:** Kilobasen = 1000 Basen

**K-Liste:** Eine Ausschlussliste, die Staaten aufführt, die keine *dual-use*-Güter erhalten dürfen.

**Klonen:** → Klonierung

**Klonierung:** Man versteht darunter das Kopieren und identische Vermehren. Der Begriff wird im Zusammenhang mit Molekülen, Zellen, Geweben, Pflanzen (Ableger), Tieren und Menschen verwendet. Klone werden als gen-identische Kopien bezeichnet.

**Kodon:** Bezeichnung für eine Sequenz von drei → Nukleobasen (Basentriplett) der → mRNA, die im genetischen Code für eine Aminosäure kodiert.

**Mb:** Megabasen = 1 000 000 Basen

**Metabolom:** Gesamtheit aller Metabolite

**mRNA:** (engl. *messenger RNA*) Boten-RNA; Bezeichnung für das → Transkript eines zu einem → Gen gehörenden Teilabschnitts der DNA.

**NGO:** (engl. *non governmental organisation*); Nicht-Regierungs-Organisation

**Nukleinsäure:** Aus einzelnen Bausteinen, den → Nukleotiden, aufgebaute Makromoleküle. Siehe auch → DNA.

**Nukleobase:** → Nukleotid

**Nukleotid:** Grundbaustein von → Nukleinsäuren (→ DNA und → RNA).

**Oligonukleotid:** (griech. *oligo*, wenige); aus wenigen → Nukleotiden (→ DNA oder → RNA) aufgebaute Oligomere.

**PatG:** Patentgesetz

**Plasmid:** Kleine, in der Regel zirkuläre, autonom replizierende DNA-Moleküle, die in Bakterien extrachromosomal vorkommen, sie können mehrere → Gene enthalten.

**Promoter:** (ursprünglich franz. *promoteur*, Anstifter, Initiator); Bezeichnung für eine DNA-Sequenz, welche die regulierte → Expression eines → Gens ermöglicht. Die Promotorsequenz ist ein essenzieller Bestandteil eines Gens.

**Proteom:** Gesamtheit aller → Proteine

**Ribosom:** (griech. *Ἀραβινόζ*, *arabinos*, Traube, und *σῶμα*, *soma*, Körper); hoch spezialisierter Komplex, bestehend aus Proteinen und RNA, der einen zentralen Teil der Proteinbiosynthese vermittelt: die in der Sequenzabfolge der → mRNA gespeicherte Information wird abgelesen und in die Herstellung von Proteinen umgesetzt.

**RNA:** (engl. *ribonucleic acid*, RNA); Ribonukleinsäure; Informationsspeicher auf Nukleinsäurebasis mit wesentlicher Funktion bei der Umsetzung von Erbinformation in Proteine (→ Transkription).

**rRNA:** ribosomale RNA

**Somatische Gentherapie:** Anwendung des Gentransfers auf somatische Zellen (→ Somatische Zellen) mit dem Ziel der Prävention oder Behandlung von Erkrankungen. Genetische Veränderungen werden hierbei nicht an die Nachkommen weitergegeben.

**Somatische Zellen:** Körperzellen, deren genetische Information nicht an nachfolgende Generationen weitervererbt werden kann. Sie bilden den Großteil der menschlichen Zellen, lediglich Keimzellen (Ei- und Samenzellen) können Erbinformationen auf die nächste Generation übertragen und bilden die sogenannte Keimbahn (→ Somatische Gentherapie).

**Systembiologie:** Zweig der Biowissenschaften, der versucht, biologische Systeme und Prozesse quantitativ in ihrer Gesamtheit zu verstehen.

**transgen:** Es handelt sich dabei i.d.R. um einen gentechnisch veränderten Organismus (→ GVO), der in seinem → Genom zusätzliche → Gene anderer Arten enthält.

**Transkript:** → Transkription

**Transkription:** (lat. *trans*, jenseits, hinüber; *scribere*, schreiben); Transkription ist in der Biologie der erste Schritt der Proteinbiosynthese, der zur Bildung der → mRNA führt; hierzu zählt auch die Synthese der → tRNA und der → rRNA. Bei der Transkription wird ein → Gen abgelesen und als mRNA-Molekül vervielfältigt, das heißt, ein spezifischer DNA-Abschnitt dient als Vorlage zur Synthese eines neuen RNA-Strangs. Bei diesem Vorgang werden die Nukleinbasen der DNA (T, A, G, C) in die Nukleinbasen der RNA (U, A, G, C) umgeschrieben.

**Transkriptom:** Gesamtheit aller → Transkripte

**Transposon:** Genabschnitt, der die Möglichkeit hat, seinen Ort innerhalb des → Genoms zu verändern (= Transposition).

**tRNA:** transfer-RNA

**Vakzin:** Ein biologisch oder gentechnisch hergestelltes Antigen, meist bestehend aus Protein- oder Erbgutbruchstücken, abgetöteten oder abgeschwächten Erregern. Der Impfstoff dient im Rahmen einer Impfung zur spezifischen Aktivierung des Immunsystems hinsichtlich eines bestimmten Erregers bzw. einer Erregergruppe.

**YAC:** Yeast Artificial Chromosome; Vektor zur → Klonierung von großen Genomabschnitten in Hefezellen.

**ZKBS:** Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit

### **Deutsche Forschungsgemeinschaft**

Kennedyallee 40 · 53175 Bonn  
Postanschrift: 53170 Bonn  
Telefon: +49 228 885-1  
Telefax: +49 228 885-2777  
postmaster@dfg.de  
www.dfg.de

### **acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften**

acatech-Geschäftsstelle: Hofgartenstraße 2, 80539 München  
Telefon: +49 89 520309-0  
Telefax: +49 89 520309-9  
info@acatech.de  
www.acatech.de

### **Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina**

Nationale Akademie der Wissenschaften  
Leopoldina-Geschäftsstelle: Emil-Abderhalden-Straße 37, 06108 Halle/Saale  
Postanschrift: Postfach 110543, 06019 Halle/Saale  
Telefon: +49 345 47239-0  
Telefax: +49 345 47239-19  
leopoldina@leopoldina-halle.de  
www.leopoldina-halle.de

