> Synthetische Biologie

Die Geburt einer neuen Technikwissenschaft

Alfred Pühler/Bernd Müller-Röber/
Marc-Denis Weitze (Hrsg.)

acatech DISKUSSION

Prof. Dr. habil. Alfred Pühler
Universität Bielefeld
CeBiTec
Postfach 10 01 31
33594 Bielefeld

Prof. Dr. habil. Bernd Müller-Röber
Universität Potsdam
Institut für Biochemie und Biologie
Karl-Liebknecht-Straße 24-25
14476 Golm

Dr. Marc-Denis Weitze
acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften
Residenz München
Hofgartenstraße 2
80539 München

acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, 2011

Geschäftsstelle
Residenz München
Hofgartenstraße 2
80539 München

T +49(0)89/5203090
F +49(0)89/5203099

Hauptstadtbüro
Unter den Linden 14
10117 Berlin

T +49(0)30/206309610
F +49(0)30/206309611

E-Mail: info@acatech.de
Internet: www.acatech.de

Redaktion: Dunja Reulein
Koordination: Marc-Denis Weitze, Steven Seifert
Layout-Konzeption: acatech
Konvertierung und Satz: Fraunhofer-Institut für Intelligente Analyse- und Informationssysteme IAIS, Sankt Augustin
Einbandgestaltung: WMX Design GmbH, Heidelberg

Die Originalversion des Buches ist beim Springer Verlag erhältlich.

> Synthetische Biologie

Die Geburt einer neuen Technikwissenschaft

Alfred Pühler/Bernd Müller-Röber/
Marc-Denis Weitze (Hrsg.)

acatech DISKUSSION

> INHALT

> VORWORT 7
Utz-Hellmuth Felcht

EINFÜHRUNG

> EINBLICKE IN DIE SYNTHETISCHE BIOLOGIE 11
Alfred Pühler

> EINE WISSENSCHAFT VOM KÜNSTLICHEN UND KOMPLEXEN: SYNTHETISCHE BIOLOGIE ALS TECHNIKWISSENSCHAFT DES 21. JAHRHUNDERTS 19
Klaus Mainzer

TECHNIKEN

> CODE ENGINEERING: TECHNIKEN UND ANWENDUNGEN 39
Nediljko Budisa/Michael Hösl

> SYNTHETISCHE BIOLOGIE MIT KÜNSTLICHEN NUKLEINSÄURESTRUKTUREN 53
Friedrich Simmel

> SYNTHETISCHE GENETISCHE SCHALTKREISE: VON GRÜN BLINKENDEN ZELLEN ZUR ENTDECKUNG NEUER MEDIKAMENTE 61
Wilfried Weber

> SYNTHETISCHE BIOLOGIE ZUM DESIGN MASSGESCHNEIDERTER STOFFWECHSELWEGE 69
Volker F. Wendisch

WIRTSCHAFTLICHES POTENZIAL

> SYNTHETISCHE BIOLOGIE – EIN INNOVATIONSMOTOR FÜR DIE INDUSTRIELLE BIOTECHNOLOGIE? 77
Oskar Zelder

> HERSTELLUNG VON PHARMAWIRKSTOFFEN DURCH DESIGN VON STOFFWECHSELWEGEN 89
Klaus-Peter Koller

> SYNTHETISCHE BIOLOGIE UND BIOTREIBSTOFFE 95
Olaf Kruse

ELSI

> SYNTHETISCHE BIOLOGIE: GESELLSCHAFTLICHE VERANTWORTUNG DER WISSENSCHAFT 103
Armin Grunwald

> BIOSICHERHEIT UND SYNTHETISCHE BIOLOGIE 111
Markus Schmidt

> WIRD IN DER SYNTHETISCHEN BIOLOGIE „GOTT GESPIELT?" EINE THEOLOGISCH-ETHISCHE DEKONSTRUKTION 129
Peter Dabrock/Jens Ried

DOKUMENTATION

> SYNTHETISCHE BIOLOGIE BEI acatech: VORBEREITENDE, BEGLEITENDE UND NACHBEREITENDE KOMMUNIKATION 141
Marc-Denis Weitze/Jann Gerrit Ohlendorf

> STELLUNGNAHME VON DFG, acatech UND LEOPOLDINA (ZUSAMMENFASSUNG) 151

> acatech VERANSTALTUNGEN ZUR „SYNTHETISCHEN BIOLOGIE" 2009/2010 157

> AUTORENVERZEICHNIS 165

> VORWORT

UTZ-HELLMUTH FELCHT

Die Synthetische Biologie ist in ihrer Bedeutung abschließend wohl noch kaum einzuschätzen. Für mich steht aber fest: Es gibt nur wenige Felder in der Wissenschaft, die so spannend sind und mittelfristig ein derart hohes ökonomisches Potenzial haben. Die Technikakademie im Vereinigten Königreich, die Royal Academy of Engineering, hat die Relevanz der Synthetischen Biologie für die Wirtschaft gar mit der Erfindung des Halbleiters im vorigen Jahrhundert verglichen. Drei Anwendungsbeispiele mögen die Bedeutung des Feldes illustrieren:

- 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.
- Unsere auf fossilen Rohstoffen basierte Produkt- und Energiewirtschaft wird mittelfristig auf erneuerbare Ressourcen umgestellt werden. Hier könnte die Synthetische Biologie wichtige Beiträge liefern, zum Beispiel bei Verfahren zur Herstellung von Biokraftstoffen der 2. Generation oder bei der Gewinnung von Biowasserstoff aus Wasser und Sonnenenergie mithilfe maßgeschneiderter Mikroorganismen oder biomimetisch konzipierter Katalysatoren.
- Vielfältige Marktpotenziale, und damit zugleich auch sehr nützliche und dem Menschen dienende Anwendungsmöglichkeiten, bieten sich für die Synthetische Biologie schließlich im Bereich der medizinischen Diagnostik und Prävention, der Arzneimittelentwicklung sowie dem Einsatz alternativer Therapieverfahren. Synthetische DNA findet sich schon heute in DNA-Impfstoffen und wird in der somatischen Gentherapie genutzt.

Alles in allem also viele Möglichkeiten für die Synthetische Biologie. Die Deutsche Akademie der Technikwissenschaften (acatech) hat daher bereits im Sommer 2009 gemeinsam mit der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Nationalen Akademie der Wissenschaften (Leopoldina), eine Stellungnahme erarbeitet und Empfehlun-

gen formuliert, wie Deutschland am besten vom Potenzial der Synthetischen Biologie profitieren kann. Wir haben dabei bewusst auch ethische Fragestellungen mit aufgegriffen:

- Wird jetzt die Grenze zwischen Lebendigem und Technischem verwischt?
- Welche Folgen hat die Synthetische Biologie für die Einschätzung und den Umgang mit lebenden Organismen?
- Handelt es sich bei den neuen Methoden der Synthetischen Biologie um unzulässige Eingriffe in die Natur?
- Wird der Mensch durch Methoden der Synthetischen Biologie in seiner Gesundheit und Umwelt Schaden nehmen?

Im Präsidium hatten wir uns vor der Veröffentlichung der Stellungnahme gefragt, wie die Öffentlichkeit in Deutschland auf diese ganz neue Technikwissenschaft reagieren würde. Hatten wir uns auf apokalyptische Szenarien einzustellen? Auf wilde Phantasien und scharfe Ablehnung? Die Medienresonanz hat uns dann sehr positiv überrascht – genauso wie der Sprachwitz der Journalisten. Ob „Lebewesen maßgeschneidert", wie Patrick Illinger in der Süddeutschen Zeitung seinen Bericht auf der ersten Seite überschrieb, oder im Artikel „Lego des Lebens" aus der Zeit – die Berichterstattung fiel erfreulich unideologisch und sachlich aus. Auch die FAZ hat ihren Leserinnen und Lesern unter der nicht minder kreativen Überschrift „Leben aus dem Nichts" einen sehr anschaulichen und ausgewogenen Bericht geliefert. Ich denke, die Resonanz ist insgesamt so ausgefallen, weil wir in der Stellungnahme nicht nur von den Chancen schwärmen, sondern gleichzeitig mögliche Risiken in den Blick nehmen. Denn „Heilmittel und Horror" (Tagesspiegel) liegen hier tatsächlich eng beisammen.

Ob nun schrill, subtil, ob laut oder platt: Ich denke, wir sollten bei neuen Technologien sehr frühzeitig den sehr vielstimmigen Dialog mit der Öffentlichkeit suchen und über naturwissenschaftliche, rechtliche, wirtschaftliche, aber auch ethische Fragen diskutieren. Deshalb versammelt acatech in diesem Band allgemeinverständliche Beiträge, die das Feld dieser neuen Technikwissenschaft in den verschiedenen Facetten beleuchten.

Utz-Hellmuth Felcht
Mitglied acatech Präsidium

EINFÜHRUNG

> EINBLICKE IN DIE SYNTHETISCHE BIOLOGIE

ALFRED PÜHLER

DIE MEDIALE GEBURTSSTUNDE DER SYNTHETISCHEN BIOLOGIE

Eine der spektakulärsten Publikationen des Jahres 2010 war die Arbeit der Craig Venter-Gruppe, in der es um die Synthese eines bakteriellen Genoms im Reagenzglas und um den Nachweis geht, dass ein solches chemisch synthetisiertes Genom [1] in einer Bakterienzelle zum Leben erweckt werden kann.[2] Der Craig Venter-Gruppe fiel dieses Ergebnis nicht in den Schoß. Sie musste eine Vielzahl von Technologien neu entwickeln und dabei unvorhergesehene Probleme lösen. Zunächst wurde ein geeignetes bakterielles Genom, nämlich das des Bakteriums *Mycoplasma mycoides*, ausgewählt. *M. mycoides* ist als der Erreger der Lungenseuche bei Rindern bekannt und besitzt ein circa eine Million Basenpaare großes Genom.[3] Damit gehört dieses Genom zu den kleineren bakteriellen Genomen, ist aber immer noch fast doppelt so groß wie das Genom von *Mycoplasma genitalium* mit einer Länge von nicht ganz 0,6 Millionen Basenpaaren.[4]

Die Venter-Gruppe konzentrierte sich ursprünglich auf das *M. genitalium*-Genom und entwickelte mit seiner Hilfe die Methode der Totalsynthese von bakteriellen Genomen. Voraussetzung für die chemische Synthese eines bakteriellen Genoms ist das Vorhandensein seiner Nukleotidsequenz, die für *M. genitalium* schon frühzeitig zu Beginn der bakteriellen Genomsequenzierung bestimmt worden war.[5] Die Methodik der chemischen Synthese eines bakteriellen Genoms ist aufwendig, da das Genom nicht in einem Zug chemisch synthetisiert werden kann. Vielmehr konnten nur kurze Oligonukleotide synthetisiert werden, die dann in mühevoller Kleinarbeit in dem Darmbakterium *Escherichia coli* und in der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* zusammengesetzt werden müssen. Als Endprodukt konnte die Venter-Gruppe das chemisch synthetisierte *M. genitalium*-Genom als centromerisches Plasmid in Hefe vorweisen.[6] Die korrekte Nukleotidsequenz des Genoms wurde durch Sequenzierung überprüft. Als Nächstes galt es, ein Verfahren

---

1 In der Craig Venter-Arbeit wird von einem chemisch synthetisierten Genom gesprochen. Hierbei handelt es sich um ein bakterielles Genom, das – wie bei Bakterien öfters der Fall – nur aus einem einzigen ringförmigen Chromosom besteht. Im vorliegenden Fall wird der Begriff Genom anstelle des Begriffs Chromosom beibehalten.

2 Gibson et al. 2010.

3 Westberg et al. 2004.

4 Fraser et al. 1995.

5 Fraser et al. 1995.

6 Gibson et al. 2008.

zu entwickeln, das die Verpflanzung eines bakteriellen Genoms in eine Bakterienzelle erlaubte. Eine solche Methode wird Transformation genannt und wurde anhand des natürlichen *M. genitalium*-Genoms entwickelt.[7] Damit waren nun alle Einzeltechniken vorhanden, um den Beweis anzutreten, dass ein chemisch synthetisiertes bakterielles Chromosom in einer geeigneten Bakterienzelle „zum Leben erweckt" werden kann.

Die Venter-Gruppe synthetisierte – wie oben beschrieben – das *M. mycoides*-Genom und transplantierte dieses dann nach *Mycoplasma capricolum*, ein Bakterium, das als Erreger der Lungenseuche bei Ziegen bekannt ist. In *M. capricolum* liegen kurzzeitig zwei Genome vor, nämlich das native von *M. capricolum* und das chemisch synthetisierte von *M. mycoides*. Bei Zellvermehrung werden die beiden Genome nach Tochterzellen segregiert. Nach Selektion werden Tochterzellen mit den chemisch synthetisierten Genomen weitervermehrt. Sie erweisen sich als lebensfähig und besitzen die bekannten Eigenschaften von *M. mycoides*-Zellen. Das chemisch synthetisierte *M. mycoides*-Genom kontrolliert also das Zellgeschehen in der transformierten Zelle, wie die Überschrift der jüngsten, oben zitierten Craig Venter-Arbeit verkündet.

Diese Arbeit der Craig Venter-Gruppe erlebte eine enorme publizistische Aufmerksamkeit. In allen Medien wurde von dieser Großtat berichtet, sodass man nicht umhinkommt, die Publikation mit der medialen Geburtsstunde der Synthetischen Biologie gleichzusetzen. Es ist jedoch angebracht, zwischen Synthetischer Biologie und künstlichem Leben zu unterscheiden. Die Craig Venter-Arbeit handelt – wie auch die Überschrift verdeutlicht – nicht vom künstlichen Leben, sondern lediglich von einem chemisch synthetisierten Genom, das in einer vorhandenen Bakterienzelle zum Leben erweckt wurde. Dabei griff die Craig Venter-Gruppe an zwei Stellen auf vorhandene Biologie zurück: Zum einen nutzte sie die natürliche Genomsequenz von *M. mycoides* für die chemischen Synthese und zum anderen die nah verwandte *M. capricolum*-Zelle für die Genomtransplantation. Mit dem Endprodukt der Craig Venter-Gruppe, der synthetischen Zelle, ist man also noch meilenweit vom künstlichen Leben entfernt. Hierfür müsste man fordern, dass man die Genomsequenz am Computer entwickelt und für die Transplantation des chemisch synthetisierten Genoms auch eine chemisch hergestellte Zelle nutzt. Bis wann diese Schritte realisiert werden können, ist zurzeit nicht absehbar. Man muss sogar davon ausgehen, dass eine solche Entwicklung in den nächsten Jahrzehnten nicht erreicht werden kann, denn hierzu müsste man die Evolution der vergangenen vier Milliarden Jahre am Computer nachvollziehen und die zur Transplantation genutzte bakterielle Zelle ebenfalls künstlich generieren.

[7] Lartigue et al. 2009.

DIE SYNTHETISCHE BIOLOGIE AUF DER SCHWELLE ZUR TECHNIKWISSENSCHAFT

Die Synthetische Biologie stellt eine logische Fortentwicklung der molekularen Lebenswissenschaften dar. Speziell für die Bakterienzelle ist es in den letzten Jahren gelungen, das zelluläre Geschehen in vielen Einzelheiten ganzheitlich zu beschreiben. Dies beginnt bei der Genomsequenz einer Zelle, die in der Zwischenzeit mit den vorhandenen Hochdurchsatzsequenziermethoden innerhalb kürzester Zeit erstellt werden kann. Mittels bioinformatischer Methoden können dann alle Gene einer solchen Genomsequenz, aber auch die dazugehörigen regulatorischen Sequenzen, identifiziert werden. Welche Gene zu welchem Zeitpunkt aktiv sind, erfährt man anschließend über eine Transkriptomanalyse, die meist auf Microarrays zurückgreift. Die Proteinausstattung einer Bakterienzelle kann schließlich mittels Proteomik und die Metabolitausstattung mittels Metabolomik erfasst werden. Eine solche ganzheitliche Beschreibung des zellulären Lebens zieht es nach sich, dass vermehrt Methoden zur Systembeschreibung etabliert werden, die schließlich die Grundlage für die kürzlich aus der Taufe gehobene Systembiologie bilden. Mittels Systembiologie sollte es in Zukunft möglich sein, das zelluläre Geschehen unter Zuhilfenahme von Biocomputing zu modellieren und dann nach Veränderung der genetischen Information auch zu modellieren. Solche Modellierungen geben dann Auskunft darüber, ob die angebrachten genetischen Veränderungen mit den Lebensvorgängen in einer Zelle verträglich sind und zum gewünschten Ziel führen. Ist dies der Fall, dann kommt die Synthetische Biologie ins Spiel, die eine mehr oder weniger stark veränderte Genomsequenz im Reagenzglas im Sinne einer Blaupause als Vorlage für eine chemische Synthese nutzen kann. Das chemisch synthetisierte Genom kann dann – wie von der Craig Venter-Gruppe gezeigt – nach Transplantation in eine geeignete Zelle zum Leben erweckt werden. Mittels einer solchen synthetischen Zelle lassen sich dann die genetischen Veränderungen in vivo testen.

Ein solcher Versuchsablauf ist für die Technikwissenschaften nichts Neues. Auch hier entwickelt man zum Beispiel beim Auto- oder Flugzeugbau Computermodelle, die dann mittels Simulation einer intensiven Überprüfung unterzogen werden. Erfüllen die Modelle schließlich die geforderten Eigenschaften, wird man an die Konstruktion des Prototyps gehen und schließlich das neu entwickelte Auto oder Flugzeug bauen. Auf dem Gebiet der biologischen Wissenschaften stellt die Synthetische Biologie offensichtlich den Schlussstein dar, den man zum Übergang zu den Technikwissenschaften noch benötigte.

Die Synthetische Biologie eröffnet damit ein komplett neues Forschungs- und Entwicklungsgebiet. Sie weist den Weg, wie durch eine Technologisierung der Biologie das Zeitalter der biologischen Technikwissenschaften eingeläutet wird.

NACHWUCHSFÖRDERUNG UND AUSBILDUNG AUF DEM GEBIET DER SYNTHETISCHEN BIOLOGIE

Die Ausbildung und Nachwuchsförderung auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie benötigen keine neuen Studiengänge. Es muss allerdings sichergestellt werden, dass eine fundierte Grundausbildung auf dem Sektor der molekularen Biologie besteht, die insbesondere auch die neuen „omics"-Technologien, also Genomik, Transkriptomik, Proteomik und Metabolomik, mit einschließt. Auf dieser Grundausbildung aufbauend sollte dann Wert darauf gelegt werden, Grundelemente der Bioinformatik und des Biocomputings in die Ausbildung mit einzubeziehen, um letztendlich eine ausreichende Basis für eine Systembiologie zu legen. Die Synthetische Biologie baut auf einer solchen zielorientierten Ausbildung auf. Mit den heute praktizierten, gegliederten Studiengängen kann man sich gut vorstellen, dass ein Bachelorstudiengang die Molekularbiologie und „omics"-Technologien umfasst, während der Masterstudiengang Bioinformatik, Biocomputing, Systembiologie und schließlich die Grundelemente der Synthetischen Biologie vermittelt. Nach einer solchen Ausbildung können in einem sich anschließenden Promotionsstudium interessante Projekte der Synthetischen Biologie bearbeitet werden.

Die Ausbildung und Nachwuchsförderung auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie voranzutreiben ist mit dem weltweiten iGEM-Wettbewerb exzellent gelungen. Die Abkürzung iGEM steht für „international Genetically Engineered Machines"[8]. Der Wettbewerb, der sich an nicht graduierte Studenten der Lebenswissenschaften richtet, wird seit dem Jahr 2003 vom MIT in Boston, USA, durchgeführt. Gesucht werden innovative Systeme und Ideen im Bereich der Synthetischen Biologie. Die Studententeams setzen sich jeweils aus acht bis 15 Studenten zusammen, die von ein bis drei graduierten Personen betreut werden.

Dieser Wettbewerb hat in der Zwischenzeit enorme Aufmerksamkeit erzeugt. Am iGEM-Wettbewerb, der im Oktober 2010 in Boston stattfand, nahmen insgesamt 128 Teams aus aller Welt teil. Deutschland war durch acht Teams vertreten, und zwar von Hochschulen aus Bielefeld, Dresden, Freiburg (2 Teams), Heidelberg, Weimar und München (TU und LMU). Die Erfolgsbilanz der deutschen Vertreter kann sich sehen lassen. Die deutschen Beiträge wurden immerhin mit fünf Goldmedaillen ausgezeichnet. Am Beispiel des Teams aus Bielefeld soll deren wissenschaftlicher Beitrag kurz skizziert werden. Das Bielefelder Team konstruierte einen bakteriellen Biosensor, der die Schärfe von Speisen, speziell die Substanz Capsaicin aus Chillischoten, messen kann und die Bezeichnung Bakterieller Vorkoster erhielt. Dazu rüsteten die Studenten das Darmbakterium *Escherichia coli* mit einem modifizierten Sensor des Bodenbakteriums *Agrobacterium tumefaciens* aus und koppelten diesen an die Signalkette des Leuchtsystems des Glühwürmchens. Die entsprechenden genetischen Elemente aus *A. tumefaciens* und dem Glühwürmchen wurden nach Modifikation in *E. coli* eingebaut und auf ihre Funktionstüchtigkeit getestet. Offensichtlich handelt es sich bei diesem Projekt um ein Paradebeispiel der Synthetischen Biologie.
Der iGEM-Wettbewerb zeichnet sich dadurch aus, dass die studentischen Teams ihre

[8] http://ung.igem.org/About.

Projekte selbst entwickeln und umsetzen müssen. Da die iGEM-Projekte neben dem üblichen Studium erstellt werden, wird von den Teilnehmern viel Engagement und Einsatz gefordert. Andererseits zeigt dieser Wettbewerb aber auch deutlich, dass der universitäre Nachwuchs von der Synthetischen Biologie fasziniert ist und dass sich dieses Forschungsfeld bereits erfolgreich etabliert hat.

POLITIK- UND GESELLSCHAFTSBERATUNG ZUR SYNTHETISCHEN BIOLOGIE

Die Craig Venter-Gruppe hat mit ihrer Publikation zur chemischen Synthese eines bakteriellen Genoms und der sich anschließenden erfolgreichen Transplantation in eine Bakterienzelle international Aufmerksamkeit hervorgerufen. Das Ereignis wurde weltweit in allen Medien verbreitet, gefeiert, aber auch kritisch diskutiert. Die wissenschaftliche Gemeinschaft hat in der Zwischenzeit gelernt, dass die Interpretation einer neuen wissenschaftlichen Entwicklung nicht alleine den Medien überlassen werden darf, sondern dass vielmehr eine kritische Würdigung, die sich auf eine wissenschaftliche Basis stützt und alle gesellschaftlichen und ethischen Aspekte mit einbezieht, rechtzeitig erstellt und der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt werden muss. Für das Fachgebiet Synthetische Biologie agierte man in Deutschland antizipativ. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft sowie acatech und Leopoldina schlossen sich zusammen und legten im Juli 2009 eine Stellungnahme zur Synthetischen Biologie vor, die große Resonanz hervorrief und allgemein als Grundlage für die öffentliche Debatte betrachtet wird.[9]

AUFBAU DES BANDES

Diese Stellungahme steht im Zentrum der Aktivitäten zur Synthetischen Biologie von acatech: Mehrere wissenschaftliche Tagungen haben ihre Entstehung begleitet, und vielfältige Kommunikationsaktivitäten der Akademie beförderten und befördern den Dialog von Wissenschaft und Öffentlichkeit in diesem Feld. Der vorliegende Band dokumentiert einerseits die Aktivitäten der Akademie und soll andererseits eine Grundlage bilden für den weiteren Dialog. Dazu werden hier aktuelle Felder der Synthetischen Biologie dargestellt, deren wirtschaftliches Potenzial eingeordnet sowie ethische, rechtliche und gesellschaftliche Aspekte diskutiert.

Einführend beschreibt Klaus Mainzer Synthetische Biologie als eine Wissenschaft vom Künstlichen, die in einer Tradition steht mit Forschung zu „Künstlicher Intelligenz" und „Künstlichem Leben". Computer stehen hier jeweils im Zentrum, um die Komplexität der Systeme zu zähmen. Die folgenden vier Beiträge schildern beispielhaft den konstruktiven Ansatz der Synthetischen Biologie auf verschiedenen Ebenen biologischer Systeme: Nediljko Budisa und Michael Hösl beschreiben Grundlagen und Anwendungen des Code Engineering, Friedrich Simmel nutzt Nukleinsäuren als programmierbares Baumaterial, Wilfried Weber konstruiert genetische Schaltkreise und Volker Wendisch entwirft Stoffwechselwege, um Wertstoffe biotechnologisch auf neue Weise herzustellen.

9 DFG/acatech/Leopoldina 2009, vgl. auch die Zusammenfassung im Anhang.

Der darauf folgende Teil des Bandes hebt das wirtschaftliche Potenzial hervor: Oskar Zelder eruiert die Relevanz der Synthetischen Biologie für die Industrielle Biotechnologie, Klaus-Peter Koller diejenige für die Erforschung und Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe, während Olaf Kruse die neuen Möglichkeiten darlegt, die sich durch den Einsatz der Synthetischen Biologie bei der Biotreibstoff-Herstellung ergeben.

„ELSI", also Ethical, Legal, and Social Issues, werden von Armin Grunwald, Markus Schmidt bzw. Peter Dabrock und Jens Ried thematisiert: Fragen der gesellschaftlichen Verantwortung, der Biosicherheit und (fragwürdige) Selbst-Ansprüche stehen hier im Blickpunkt.

Im Anhang schließlich werden die Kommunikationsmaßnahmen der Akademie zur Synthetischen Biologie dokumentiert. Zudem sind hier eine Zusammenfassung der Stellungnahme von DFG, acatech und Leopoldina abgedruckt sowie die Programme relevanter acatech-Veranstaltungen.

LITERATUR

DFG/acatech/Leopoldina 2009
Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Akademie der Technikwissenschaften (acatech), Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina: Synthetische Biologie – Stellungnahme. Weinheim: Wiley, 2009.

Fraser et al. 1995
Fraser, C. M./Gocayne, J. D./White, O./Adams, M. D./Clayton, R. A./Fleischmann, R. D./Bult, C. J./Kerlavage, A. R./Sutton, G./Kelley, J. M./Fritchman, R. D./Weidman, J. F./Small, K. V./Sandusky, M./Fuhrmann, J./Nguyen, D./Utterback, T. R./Saudek, D. M./Phillips, C. A./Merrick, J. M./Tomb, J. F./Dougherty, B. A./Bott, K. F./Hu, P. C./Lucier, T. S./Peterson, S. N./Smith, H. O./Hutchison, C. A. 3rd/Venter, J. C.: The minimal gene complement of Mycoplasma genitalium. In: Science 270(5235) (1995), S. 397-403.

Gibson et al. 2008
Gibson, D. G./Benders, G. A./Andrews-Pfannkoch, C./Denisova, E. A./Baden-Tillson, H./Zaveri, J./Stockwell, T. B./Brownley, A./Thomas, D. W./Algire, M. A./Merryman, C./Young, L./Noskov, V. N./Glass, J. I./Venter, J. C./Hutchison, C. A. 3rd/Smith, H. O.: Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a Mycoplasma genitalium genome. In: Science 319(5867) (2008), S. 1215-1220.

Gibson et al. 2010
Gibson, D. G./Glass, J. I./Lartigue, C./Noskov, V. N./Chuang, R. Y./Algire, M. A./Benders, G. A./Montague, M. G./Ma, L./Moodie, M. M./Merryman, C./Vashee, S./Krishnakumar, R./Assad-Garcia, N./Andrews-Pfannkoch, C./Denisova, E. A./Young, L./Qi, Z. Q./Segall-Shapiro, T. H./Calvey, C. H./Parmar, P. P./Hutchison, C. A. 3rd/Smith, H. O./Venter, J. C.: Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. In: Science 329(5987) (2010), S. 52-56.

Lartigue et al. 2009
Lartigue, C./Vashee, S./Algire, M. A./Chuang, R. Y./Benders, G. A./Ma, L./Noskov, V. N./Denisova, E. A./Gibson, D. G./Assad-Garcia, N./Alperovich, N./Thomas, D. W./Merryman, C./Hutchison, CA 3rd/Smith, H. O./Venter, J. C./Glass, J. I.: Creating bacterial strains from genomes that have been cloned and engineered in yeast. In: Science 325(5948) (2009), S. 1693-1696.

Westberg et al. 2004
Westberg, J./Persson, A./Holmberg, A./Goesmann, A./Lundeberg, J./Johansson, K. E./Pettersson, B./Uhlén, M.: The genome sequence of Mycoplasma mycoides subsp. mycoides SC type strain PG1T, the causative agent of contagious bovine pleuropneumonia (CBPP). In: Genome Res. 14(2) (2004), S. 221-227.

> EINE WISSENSCHAFT VOM KÜNSTLICHEN UND KOMPLEXEN: SYNTHETISCHE BIOLOGIE ALS TECHNIKWISSENSCHAFT DES 21. JAHRHUNDERTS

KLAUS MAINZER

KONVERGIERENDE WISSENSCHAFTEN

Die Bezeichnung „Die Wissenschaften vom Künstlichen" geht auf einen Buchtitel des amerikanischen Nobelpreisträgers Herbert A. Simon zurück, der 1969 „The Sciences of the Artificial" veröffentlichte. Geradezu prophetisch beschreibt er in seinem Buch die Zukunft der Forschung als Technikwissenschaft, die sich mit dem Künstlichen und Komplexen auseinandersetzen muss. Im Vorwort zur deutschen Ausgabe von 1990 problematisiert er die Vorstellung einer „natürlichen" Welt:

„Mit der Zunahme unserer Fähigkeit, die uns umgebende Welt zu verändern, wird es gleichermaßen wichtig für uns, den Zusammenhang zwischen den natürlichen und den künstlichen Welten besser zu verstehen. Auch Weizenfelder hat es nicht zu Zeiten des ursprünglichen Naturzustands gegeben – sie sind Artefakte des Menschen. Und heute sieht es so aus, als ob auch das Klima der Erde zu einem unbeabsichtigten Ergebnis der Abhängigkeit des Menschen von fossilen Brennstoffen für die Herstellung und den Gebrauch seiner Produkte werden könnte. Es ist daher nicht genug damit getan, dass unsere Wissenschaft die Naturphänomene umfasst. Wir müssen auch ein wissenschaftliches Verständnis des Künstlichen entwickeln."[1]

Eine Schlüsselrolle in den Wissenschaften vom Künstlichen nimmt der Computer ein, mit dem nicht nur gerechnet, sondern jede Art von Informationsverarbeitung symbolisch in Computerprogrammen repräsentiert werden kann. Jedenfalls war das der Anspruch der von Simon mitbegründeten KI-Forschung. Grundlegend dafür war Alan M. Turings logisch-mathematisches Konzept einer universellen Rechenmaschine, das den Begriff der Berechenbarkeit unabhängig von technischen Entwicklungsstandards definiert. Ende der 1950er Jahre bewies John von Neumann, dass sich selbst reproduzierende Turingmaschinen mathematisch möglich sind. Damit war das Tor zum Künstlichen Leben (KL) theoretisch aufgestoßen.[2] Die darauf aufbauende Theorie der zellulären Automaten zeigte in der Computersimulation, wie sich aus einem komplexen System vieler Elemente zelluläre Muster und Strukturen selber organisieren können. Die Evolution komplexer Systeme, von der Simon im Schlussteil seines Buchs spricht, wurde zunächst in den Wissenschaften vom Künstlichen simuliert.

---

1 Simon 1990.
2 Mainzer 2010.

Die neu aufkommende Biochemie und Molekularbiologie inspirierten aber nicht nur Logiker und Mathematiker. Umgekehrt griffen Genetiker und Molekularbiologen wie Jacques L. Monod und Francois Jacob bereits in frühen Arbeiten Anfang der 1960er Jahre auf technische Modelle für genetische Netzwerke zurück, die der digitalen Logik bistabiler Schalter entsprachen.[3] Damit war die Entwicklung zur heutigen Systembiologie eröffnet.

Die durch Gene kodierten Proteine sind Zellbausteine mit Nanoskalierung. In diesem Größenbereich traf sich biologische Forschung mit supramolekularer Chemie und Nanophysik. Converging Sciences lautete der neue Trend zu gemeinsamen Forschungsclustern, in denen technische Modelle von Nanomaschinen, Schaltern, Schaltplänen etc. eine fachübergreifende Verständigung[4] erlaubten und gleichzeitig zum technischen Nachbau und zur technischen Innovation anregten.

Der Computer bildet aber nicht nur Lebensvorgänge „künstlich" in Symbolen und Mustern nach. Die Nanowelt zellulärer Bausteine erweist sich als derart komplex, dass sie ohne Unterstützung von Rechen- und Speicherkapazitäten moderner Computer nicht erschlossen werden kann. Das zeigte sich schon bei den Sequenzierungsmaschinen im Genomprojekt, umso mehr bei den komplexen genetischen Regulationsnetzwerken einzelner Zellen in der Systembiologie. Die Wissenschaften vom Künstlichen bilden also die komplexe Nanowelt des Lebens nicht nur nach, sondern machen ihre Erschließung erst möglich.[5]

In dieser Folge ist es ein weiterer Schritt, neue, künstliche Mikroorganismen zu konstruieren.

Wie keine andere Schlüsseltechnologie ist die Entwicklung der Computerbranche seit einem halben Jahrhundert durch exponentielles Wachstum bestimmt. Das Moore'sche Gesetz, nach dem sich alle 18 Monate die Rechenkapazität der Computer verdoppelt, hält ununterbrochen an. Die Grenzen der Miniaturisierung auf Silizium sind zwar theoretisch abschätzbar, aber technisch längst noch nicht erreicht. Seit dem Genomprojekt sind die Erfolge der Lebenswissenschaften mit diesem Wachstumsgesetz verbunden. DNA-Sequenzierungskapazität, DNA-Synthesekapazität und andere wichtige Verfahren der Synthetischen Biologie zeigen ähnliche Wachstumskurven wie das Moore'sche Gesetz. Exponentielle Wachstumstendenzen werden zum Kennzeichen der Wissenschaften vom Künstlichen.

3 Jacob/Monod 1961.
4 Keller 2003.
5 Banzhaf et al. 2006.

COMPUTER ALS GRUNDLAGE KÜNSTLICHER INTELLIGENZ UND KÜNSTLICHEN LEBENS

Der Computer war zuerst eine Rechenmaschine. Rechnen ist eine mechanische Manipulation von Symbolen, die von einer Maschine ausgeführt werden kann. Anschaulich stellte sich Turing den Prototyp einer Rechenmaschine wie eine Schreibmaschine vor.

Vom logischen Standpunkt ist zum Beispiel jeder PC nichts anderes als die technische Realisation einer universellen Turingmaschine, die jedes mögliche Turingprogramm ausführen – also nicht nur rechnen – kann. Ein Computer ist heute mithin ein Vielzweckinstrument, das wir als Schreibmaschine, Rechner, Buch, Bibliothek, Videogerät, Drucker oder Multimedia-Show verwenden können, je nachdem, welches Programm wir einstellen und laufen lassen. Jedes dieser Programme lässt sich im Prinzip auf ein Turingprogramm zurückführen (wenn auch unter Umständen sehr viel komplizierter als in den bekannten Computersprachen).

Der Rechenaufwand zur Problemlösung, der auch praktisch-ökonomische Bedeutung hat, kann unterschiedlich komplex sein. In der Komplexitätstheorie der Informatik wird die Rechenzeit als Anzahl der Elementarschritte eines Turingprogramms in Abhängigkeit von der Länge der Bandinschrift bei Rechnungsbeginn (Input) bestimmt.

Probleme, die in polynomialer Zeit durch eine deterministische Maschine entschieden werden, heißen P-Probleme. Manchmal scheint es ratsamer, sich unter einer endlichen Anzahl von Möglichkeiten durch eine Zufallsentscheidung eine Lösung auszuwählen, als alle Lösungswege systematisch zu durchsuchen. In der Evolution führen die Zufallsereignisse der Mutationen zu neuen Organismen. So verfährt eine nichtdeterministische Turingmaschine. Werden Probleme in polynomialer Zeit von einer nichtdeterministischen Maschine entschieden, sprechen wir von NP-Problemen.

Im Prinzip lassen sich Zahlen ebenso wie andere symbolische Ausdrücke durch Folgen von Nullen und Einsen, also durch Bitzustände eines Computers, kodieren. Jede Art von symbolisch dargestelltem Wissen kann also auf einem Computer verarbeitet werden. Daher trat 1956 die erste KI-Konferenz um den interdisziplinär gebildeten Simon für ein Forschungsprogramm ein, das kognitive Prozesse menschlicher Problem- und Entscheidungsfindung auf dem Computer symbolisch simulieren sollte.

Expertensysteme

Ein erstes Beispiel waren wissensbasierte Expertensysteme. Dabei handelte es sich um KI-Programme, die Wissen über ein spezielles Gebiet (zum Beispiel abgegrenztes und überschaubares Spezialwissen menschlicher Experten wie Ingenieure und Ärzte) symbolisch speichern und aus dem Wissen automatisch Schlussfolgerungen ziehen, um konkrete Lösungen zu finden oder Diagnosen von Situationen bereitzustellen.

Solche Beispiele von symbolischen Wissensrepräsentationen setzen explizite und deklarative Programmierung voraus. Wissen im Sinne von Können (Know-how) ist nur begrenzt durch symbolische Regeln erfassbar. So kann Autofahren, Schachspielen oder Fußballspielen nur in den Anfängen durch Spiel- und Verhaltensregeln vermittelt werden. Wir sprechen in diesem Fall von implizitem und prozeduralem Wissen. Tatsächlich sind wir Menschen auf diesem Gebiet besonders stark: Unser „grauen Zellen" (Neuronen) im Gehirn schalten zwar langsamer als die Chips jedes ordinären Laptops. Ihre gigantische Anzahl und synaptischen Verbindungen (mehr als Sterne in unserer Galaxie) erlauben aber eine Vielzahl von komplexen Mustern und Assoziationen, die uns Gesichter, Situationen und Zusammenhänge blitzschnell wiedererkennen und entdecken lassen. Da uns die Details dieser Vorgänge nicht bewusst sind, sprechen wir auch von Intuition.

Lernen in neuronalen Netzen

Es gibt zwar keine Erfolgsgarantie für Gehirne mit neuronalen Netzen und Lernstrategien, die in der Evolution entwickelt wurden. Ihre bestechenden Erfolge mit häufig bescheidenem Aufwand zeigen sich aber überall in der Natur: Ein einfacher Organismus wie eine Stabheuschrecke bewegt sich sicher und elegant in unbekanntem Gelände, ohne auf ein zeitaufwändiges Rechenprogramm zur Optimierung und Entscheidung über den besten nächsten Schritt zurückgreifen zu müssen. Auf solche Rechenprogramme greifen künstliche Roboter zurück, um komplizierte Bewegungsgleichungen in kürzester Rechenzeit zu lösen. Mit seinen überschaubar vielen Neuronen wäre dieses Tier dazu überhaupt nicht in der Lage.[6]

Daher ist die Theorie neuronaler Netze mit Lernalgorithmen von zentraler Bedeutung.[7] Dabei sind neuronale Netze einem „konventionellen" (programmgesteuerten) Computer nicht prinzipiell verschlossen. Neuronale Netze können mathematisch im Prinzip durch eine Turingmaschine und damit im Sinne der Church'schen These durch einen Computer simuliert werden. Tatsächlich ist das heute noch weitgehend bei der technisch-praktischen Anwendung von künstlichen neuronalen Netzen der Fall.

Künstliche Evolution

Solche Simulationen treffen auch auf die zellulären Automaten zu, für die John von Neumann die Möglichkeit der Selbstreproduktion mathematisch bewies. John Conways Evolutionsspiel Game of Life, also eine „künstliche" (virtuelle) Evolution, hat die Rechenkapazität einer universellen Turingmaschine. Evolutionäre und genetische Algorithmen arbeiten nach den „Blaupausen" der Evolution. Durch Mutation, Selektion und Reproduktion von Programmen entdecken sie in nachfolgenden Programmgenerationen neue

6 Livstone et al. 2006.

7 Tatsächlich ist es solchen Netzen nicht nur möglich, einmal gelernte Muster wiederzuerkennen (überwachtes Lernen). Mit Trial-and-Error-Verfahren auf der Grundlage von Selektion und zufälligen Veränderungen (Mutation) nach Darwin'schem Vorbild können sie auch neue Zusammenhänge entdecken (nicht überwachtes Lernen).

und unverhoffte Lösungen. Wie in der biologischen Evolution gibt es zwar häufig keine Programmverifikation, die Sicherheit und Erfolg garantiert. Genetische Algorithmen werden aber bereits in unterschiedlichen Bereichen zur technisch-praktischen Problemlösung mit großem Erfolg eingesetzt. Im Rahmen der Bionik haben sich Ingenieure seit den 1960er Jahren für Evolutionsstrategien der Natur interessiert. Die Gesetze der biologischen Evolution sollten im Computer angewendet werden, um geeignete Baupläne für technische Verfahren zu finden.

Agenten im Internet

Auch Im Internet können mit genetischen Algorithmen virtuelle Agentenpopulationen für bestimmte Dienstleistungen (zum Beispiel Informationssuche nach den Präferenzen von Nutzern) geradezu „gezüchtet" werden. Künstliches Leben aus solchen virtuellen Organismen als Agentenprogramme, die sich selbstständig im Internet ausbreiten, beschränkt sich dabei keineswegs auf menschenfreundliche Dienstleistungen. Immer neue und gefährlichere Generationen von Computerviren bevölkern mittlerweile das Internet und legen unsere computerisierte Lebenswelt lahm. Ähnlich dem menschlichen Organismus werden virtuelle Viren und Bakterien zwar durch Virenscanner und virtuelle Antibiotika bekämpft. Aber auch im Internet wächst die Immunität der feindlichen virtuellen Organismen mit jeder Generation.

Integration von analog und digital

Klassische Computersysteme zeichneten sich durch eine strikte Trennung von physischer („natürlicher") und virtueller („künstlicher") Welt aus. Steuerungssysteme der Mechatronik, die zum Beispiel in modernen Fahrzeugen und Flugzeugen eingebaut sind und aus einer Vielzahl von Sensoren und Aktuatoren bestehen, entsprechen diesem Bild nicht mehr. Diese Systeme erkennen ihre physische Umgebung, verarbeiten diese Informationen und können die physische Umwelt auch koordiniert beeinflussen. Damit steht die Computertechnik vor der neuen Herausforderung, die digitale Welt des Computers mit der physischen Welt der Analogsignale, die von Sensoren und Aktuatoren verarbeitet werden, zu verbinden.

Die natürliche Evolution hat die Integration von analoger und digitaler Informationsverarbeitung in ihren Organismen längst realisiert. Organismen verfügen über Sensoren zur Registrierung von Analogsignalen der physischen Umwelt (zum Beispiel Ohren für akustische Wellen der Luft, Augen für elektrodynamische Wellen des Lichts, Haut für Druckempfindungen), die im Nervensystem und Gehirn mit feuernden und nicht feuernden Neuronen digital verarbeitet werden. Mechatronische Systeme waren erste Schritte einer entsprechenden technischen Entwicklung.

Cyber-Physical Systems

Der nächste Entwicklungsschritt nach den mechatronischen Systemen sind die Cyber-Physical Systems (CPS), die sich nicht nur durch eine starke Kopplung von physischem Anwendungsmodell und dem Computer-Steuerungsmodell auszeichnen, sondern auch in die Arbeits- und Alltagsumgebung eingebettet sind (zum Beispiel integrierte intelligente Energieversorgungssysteme von Ländern und Erdteilen).[8] Durch die vernetzte Einbettung in Systemumgebungen gehen CPS-Systeme über isolierte mechatronische Systeme hinaus. CPS bestehen aus vielen vernetzten Komponenten, die sich selbstständig untereinander für eine gemeinsame Aufgabe koordinieren. CPS zielen daher darauf ab, Steuerungsprozesse und (digitale) Informationsflüsse auf die (analogen) physischen Prozesse ihrer Anwendungen abzustimmen, wie es die Evolution bei der Entwicklung ihrer Organismen und Populationen geschafft hat.

Smart Grids

Ein erstes Beispiel sind intelligente Stromnetze (Smart Grids), die neben dem herkömmlichen Stromtransport auch Datenkommunikation erlauben, um den Anforderungen für einen hochkomplexen Netzbetrieb zu genügen. Der Trend geht zu globalen und länderübergreifenden Netzstrukturen wie dem Internet, in dem Blockheizkraftwerke zur Erzeugung von Strom aus fossiler Primärenergie ebenso vertreten sind wie erneuerbare Quellen mit Photovoltaikanlagen, Windkraftanlagen, Biogasanlagen. Verbraucher wie zum Beispiel Wohnhäuser oder Büroanlagen können mit Voltaikanlagen zugleich lokale Stromerzeuger sein, die sich selbst oder ihre Umgebung mit Energie versorgen. Smart Grids bezeichnen ganzheitliche Organisationen des Stromnetzes zur Steuerung, Lastenverteilung, Speicherung und Erzeugung von elektrischer Energie.

In ihrer Dynamik und Struktur besitzen Smart Grids auffallende Ähnlichkeit mit den komplexen Proteinnetzen in der Systembiologie, mit denen der Energiehaushalt einer Zelle reguliert wird. Cyber-Physical Systems sind die Antwort auf die zunehmende Komplexität unserer Versorgungs- und Kommunikationssysteme, mit denen die Menschheit in einem computergestützten Superorganismus zusammenwächst. Sollten wir diesen Superorganismus „künstlich" nennen oder ist er die „natürliche" Fortsetzung einer technisch von uns Menschen induzierten Ko-Evolution?[9]

---

8 Livstone et al. 2006.
9 Keller 2003, Mainzer 2010.

VON DER SYSTEMBIOLOGIE ZUR SYNTHETISCHEN BIOLOGIE

Nach den Wissenschaften vom Künstlichen in und mit dem Computer können wir nun über ihre Anwendung auf die Lebenswissenschaften sprechen.[10] Biomoleküle, Zellen, Organe, Organismen und Populationen sind hochkomplexe dynamische Systeme, in denen viele Elemente wechselwirken.[11]

Komplexe, dynamische Systeme

Allgemein wird in dynamischen Systemen die zeitliche Veränderung ihrer Zustände durch Gleichungen beschrieben.[12] Der Bewegungszustand eines einzelnen Himmelskörpers lässt sich noch nach den Gesetzen der klassischen Physik genau berechnen und voraussagen. Bei Millionen und Milliarden von Molekülen, von denen der Zustand einer Zelle abhängt, muss auf Hochleistungscomputer zurückgegriffen werden, die Annäherungen in Simulationsmodellen liefern. Komplexe dynamische Systeme gehorchen fachübergreifend in Physik, Chemie, Biologie und Ökologie denselben oder ähnlichen mathematischen Gesetzen.

Die Grundidee komplexer Systeme ist immer dieselbe: Erst die komplexen Wechselwirkungen von vielen Elementen erzeugen neue Eigenschaften des Gesamtsystems, die nicht auf einzelne Elemente zurückführbar sind. So ist ein einzelnes Wassermolekül nicht „feucht", aber eine Flüssigkeit durch die Wechselwirkungen vieler solcher Elemente. Einzelne Moleküle „leben" nicht, aber eine Zelle aufgrund der molekularen Wechselwirkungen. In der Systembiologie ermöglichen die komplexen chemischen Reaktionen von vielen einzelnen Molekülen die Stoffwechselfunktionen und Regulationsaufgaben von ganzen Proteinsystemen und Zellen im menschlichen Körper. Wir unterscheiden daher bei komplexen dynamischen Systemen die Mikroebene der einzelnen Elemente von der Makroebene ihrer Systemeigenschaften. Diese Emergenz oder Selbstorganisation von neuen Systemeigenschaften auf der Makroebene wird in der Systembiologie berechenbar und in Computermodellen simulierbar. In diesem Sinn ist die Systembiologie der Schlüssel zur Komplexität des Lebens.

Analyse und Synthese

In einem nächsten Schritt liefert die Systembiologie die „Baupläne" für die Synthetische Biologie: Hier geht es um die Erschaffung (Synthese) neuer Lebensformen nach Art der Ingenieurwissenschaften. Demgegenüber könnte die Systembiologie mit ihren Differentialgleichungen und Computermodellen auch als analytische Biologie bezeichnet werden. Dort stehen Rechnung und mathematische Modellierung im Vordergrund. In

---

10 Mainzer 2010.

11 Komplexitätsforschung beschäftigt sich fachübergreifend in Physik, Chemie, Biologie und Ökologie mit der Frage, wie durch die Wechselwirkungen vieler Elemente eines komplexen dynamischen Systems (zum Beispiel Atome in Materialien, Biomoleküle in Zellen, Zellen in Organismen, Organismen in Populationen) Ordnungen und Strukturen entstehen können, aber auch Chaos und Zerfall.

12 Mainzer 2008, Mainzer 2007a.

den Ingenieurwissenschaften wird das Modell (zum Beispiel Design eines Flugzeugs mit Strömungs- und Materialgleichungen) implementiert (das heißt gebaut), getestet und validiert, Veränderungen spezifiziert, im Modell eingefügt, erneut implementiert etc. in einem optimierenden Kreislauf.[13]

Die Lebenswissenschaften operieren auf einer Größenskala von den Biomolekülen über zelluläre Systeme (zum Beispiel Organe) bis zu Organismen und Populationen. Im Unterschied zum Genomprojekt, in dem nur einzelne Genomsequenzen mit Computern entschlüsselt werden sollten, zielt die Systembiologie auf eine ganzheitliche Modellierung der komplexen Netzwerke von Genen bzw. durch Gene kodierten Proteinen einer Zelle. Bevor an eine technische Herstellung in der Synthetischen Biologie zu denken ist, muss das Wissen über diese komplexen Systeme aufgearbeitet werden.

Aus ingenieurwissenschaftlicher Sicht liegt es nahe, komplexe Netzwerke als Schaltkreise von Basiselementen zu verstehen, die miteinander wechselwirken, um kollektive Verhaltensmuster zu erzeugen. So werden DNA-Sequenzen in mRNA (messenger RNA) transkribiert und mRNA-Sequenzen durch Ribosome in die Aminosäuren von Proteinen übersetzt, die wiederum die Aktivität und Produktion anderer Proteine regulieren.[14] Um „künstliche" Zellen zu erzeugen, müssen solche genetischen Netzwerke in der Synthetischen Biologie konstruiert werden.

Aus der analytischen Sicht der Systembiologie lässt sich die Dynamik eines solchen Netzwerks durch Differentialgleichungen modellieren. Sie beschreiben die Konzentrationen der Transkriptionsfaktoren von Proteinen, die stetig exponentiell anwachsen oder zerfallen. Die Synthese der Proteine steht unter der Kontrolle von entsprechenden Genen, die ein- oder ausgeschaltet werden. Ein- und Ausschalten hängt davon ab, ob bestimmte Schwellenwerte der Konzentrationen über- oder unterschritten werden. Die Differentialgleichungen der Konzentrationen hängen also zusätzlich von Boole'schen Variablen mit Werten 1 und 0 ab, die dem Ein- und Ausschalten der Gene entsprechen. Für diese Gleichungen werden Lösungen gesucht, um das zukünftige Verhalten des Netzwerks präzise voraussagen zu können.[15]

Sicht der Elektrotechnik

Aus der ingenieurwissenschaftlichen Sicht der Elektrotechnik beschreiben diese Gleichungen einen hybriden Analog-Digital-Schaltkreis. Der Schaltkreis lässt sich so konstruieren, dass seine Spannung exponentiell zu- und abnimmt. Die Spannung im elektrotechnischen Modell entspricht dann der Konzentration der Protein-Transkriptionsfaktoren im biochemischen Modell. Um die Regulation durch die Gene zu modellieren, werden kombinatorische Schaltelemente (zum Beispiel CMOS-Chips) eingebaut. Sie entsprechen den Boole'schen Variablen und sind der digitale Teil des Schaltkreises.

---

13 Royal Academy of Engineering 2009.
14 Benner/Sismour 2005.
15 Mason et al. 2004.

Mit diesem hybriden Analog-Digital-Schaltkreis kann die Dynamik des biochemischen Systems technisch simuliert werden. Den mathematischen Lösungen der Differentialgleichungen entsprechen dann elektrotechnische oder zelluläre Zustände. Bereits mit linearen Differentialgleichungen können stabile und voraussagbare Oszillationen realisiert werden. Mit nichtlinearen Gleichungen erhält man auch die Attraktordynamik komplexer Systeme mit zum Beispiel Chaosattraktoren.

In elektrotechnischen Schaltkreisen werden digitale Schalter als logische Operatoren verstanden, die zum Beispiel NICHT-, ODER- und UND-Schaltungen simulieren. Tatsächlich lassen sich solche digitalen Schaltungen durch biochemische Reaktionen wie etwa Transkription, Translation und Proteinzerfall darstellen.[16] Beispiel: Entsprechend dem logischen NICHT-Operator ist in einem NICHT-Schalter der Output 1 („an"), wenn der Input 0 („aus") ist und umgekehrt. Biochemisch repräsentieren die Konzentrationen zweier Proteine X und Y die logischen Input- und Output-Signale. Fehlt das Input-Signal X (0), transkribiert die Zelle die Kodesequenz für Output-Protein Y (1). Ist umgekehrt ein Input-Signal von Protein X vorhanden (1), dann bindet es ein Gen derartig, dass die Zelle an einer Genexpression von Protein Y gehindert wird (0).

Bei einem UND-Schalter wird nur dann ein Output-Signal erzeugt, wenn zwei Input-Signale zusammen vorliegen. Bei einer ODER-Schaltung muss wenigstens ein von zwei möglichen Input-Signalen eingegangen sein. Um entsprechende Schaltkreise in der Elektrotechnik zu realisieren, sind Bauteile wie Dioden, Transistoren, Widerstände und Kondensatoren notwendig. Diese Bauteile erfüllen bestimmte Funktionen, die im Schaltkreis erforderlich sind.[17] Andererseits setzen sie sich aus vielen technischen Details zusammen, die für den Designer des Schaltkreises uninteressant sind. Analog gilt es auch im molekularbiologischen Netzwerk einer Zelle die Bausteine zu identifizieren, die zur Erfüllung der Schaltkreisfunktionen notwendig sind. Unter der Abstraktion dieser Funktionen verbergen sich ebenfalls viele biochemische Details, die für den Designer in der Synthetischen Biologie keine Rolle spielen.

Beispiel Autorepressor

In der Synthetischen Biologie wurden bisher einfache synthetische genetische Netzwerke gebaut, um spezifische genetische regulatorische Funktionen in vivo zu realisieren.[18] Ein Beispiel ist der Schaltkreis eines Autorepressors. Als Repressor wird ein Protein bezeichnet, das sich an eine spezielle Seite der DNA bindet und damit die Expression bestimmter Gene verhindert. In einem Autorepressor reguliert ein Repressor die eigene Produktion und reduziert die Variationen in der Genexpression. Aus der Elektrotechnik ist der Kippschalter bekannt.[19] Im entsprechenden biochemischen Schaltkreis hindern sich zwei Repressoren gegenseitig an ihrer Produktion, um ein bistabiles System zu re-

16 Weiss 2003.
17 Panke 2011.
18 McDaniel/Weiss 2005.
19 Garner et al. 2000.

alisieren. Ein biochemischer Kippschalter wurde erstmals im genetisch regulatorischen Netzwerk des Bakteriums *Escherichia coli* konstruiert. In einem Repressilator sind drei Repressoren in einer Ringschaltung verbunden, um wiederholte Oszillationen zu reproduzieren. Die Bezeichnung „Repressilator" erinnert an Namen für Grenzzyklen und Chaosattraktoren (zum Beispiel Prigogines Brüsselator) in der Theorie komplexer Systeme.

Eine Anwendung sind Biosensoren. Durch interzelluläre Kommunikation können Zellen ihr kollektives Verhalten koordinieren. Ein Beispiel sind Zellen (etwa Bakterien) mit einem genetischen Schaltkreis, dessen Proteine grün fluoreszieren, wenn zum Beispiel toxische Stoffkonzentrationen auftreten. Sie können als Warnsysteme eingesetzt werden.

Ingenieure des Rauschens

Ingenieure genetischer Schaltkreise müssen mit erheblichem Rauschen in Genexpressionen zurechtkommen. Im Unterschied zu den isolierten und fest verdrahteten Schaltkreisen der Elektrotechnik sind nämlich genetische Schaltkreise einer Zelle in das stochastische Rauschen molekularer Wechselwirkungen eingebettet. Ziel der Synthetischen Biologie sind daher genetische Schaltkreise, in denen Voraussagen mit derselben Präzision möglich sind wie in der Elektrotechnik. Wenn synthetisch hergestellte genetische Schaltkreise in einen lebenden Organismus implementiert werden, ist zudem mit Wechselwirkungen des „künstlichen" Schaltkreises mit den im lebenden Organismus vorhandenen „natürlichen" Netzwerken zu rechnen. Dabei kann es im Sinn der Komplexitätsforschung zu unkontrollierbaren und nicht beabsichtigten (nichtlinearen) Seiteneffekten kommen. Hier liegen erhebliche Herausforderungen der Komplexität zum Beispiel bei medizinischen Anwendungen.

DNA-Computer

Biomolekulare Systeme, die DNA und RNA in Zellen verarbeiten, lassen sich als Turingmaschinen verstehen.[20] Beide Systeme verarbeiten nämlich Information, die in Sequenzen von Symbolen aus einem festen Alphabet darstellbar sind. Die DNA setzt sich aus einem Alphabet mit vier Buchstaben zusammen. Beide Systeme, Turingmaschine wie biochemische Informationsverarbeitung, operieren schrittweise entlang von Strängen, auf denen Symbole bzw. Moleküle entsprechend bestimmter Regeln verändert werden. Ein Beispiel für solche molekularen Turingmaschinen sind Ribosome, die in Zellen mRNA-Sequenzen „einlesen" und in Ketten von Aminosäuren übersetzen, die Proteine bilden. Das symbolische Alphabet von mRNA besteht aus Tripeln von Nukleotiden, die jeweils einer Aminosäure entsprechen.

[20] Royal Academy of Engineering 2009.

Diese Analogie mit Turingmaschinen inspiriert zum Bau von DNA-Computern. Erstmals erprobte L. M. Adleman[21] einen DNA-Computer an einem bekannten NP-Problem (siehe oben), das für elektronische Digitalcomputer sehr komplex ist: Das Problem des Handlungsreisenden (Traveling Salesman Problem) besteht darin, eine Reihenfolge für den Besuch mehrerer Orte so zu wählen, dass die gesamte Reisestrecke des Handlungsreisenden nach der Rückkehr zum Ausgangsort möglichst kurz ist. Adleman verwendete DNA-Moleküle in einem Reagenzglas, um die Orte und Reiseverbindungen zu repräsentieren. Aufgrund der Paarungsaffinitäten dieser Moleküle konnte in wenigen Minuten unter Billionen von Kombinationsmöglichkeiten eine Lösung gefunden werden. Allerdings dauerte es beträchtlich länger, um mit den damaligen Labormitteln diejenigen Moleküle herauszufischen, die einer korrekten Lösung des Problems entsprachen.

Ziel wäre eine universelle molekulare Turingmaschine im Sinne eines Vielzweckcomputers.[22] Erste einfache Beispiele sind endliche Automaten, die etwa entscheiden können, ob in einer (molekularen) Sequenz aus zwei Grundbausteinen a und b eine gerade Anzahl von Bausteinen b vorkommt. Langfristiges Ziel wären Automaten, die zur medizinischen Diagnose von Krankheitssymptomen in regulatorischen Netzwerken von Zellen (zum Beispiel bei der Krebsdiagnose) eingesetzt werden. Sie hätten den großen Vorteil, dass sie die molekulare „Sprache" lebender Zellen sprechen und in Organismen implementiert werden könnten.

Standardisierung

Ingenieure der Synthetischen Biologie können von der VLSI-Elektronik in der Halbleiterindustrie lernen. Standardisierung von Technologien ermöglicht Chip-Ingenieuren, die Herstellung von Schaltkreisen in Industrieproduktion zu überführen und komplexe Probleme auf verschiedenen Abstraktionsstufen zu bewältigen. Die Rede ist von Bio Fab Design, also einer Fabrikation (Fab), die sich auf jeder Abstraktionsebene auf die Zusammensetzung der jeweiligen Bausteine beschränkt, die auf der vorherigen Abstraktionsebene bereitgestellt wurden.[23] So beschäftigt sich der Bio-Fab-Designer auf der Systemebene mit dem ganzheitlichen System, das aus standardisierten Bauteilen mit biologischen Funktionen zusammenzusetzen ist. Beispiel ist ein Oszillator aus drei Invertern bzw. NICHT-Schaltern. Auf der darunter liegenden Abstraktionsstufe werden die Inverter aus genetischem Material zusammengesetzt. Auf der darunter liegenden Ebene werden die genetischen Bauteile mit ihren biologischen Funktion wie zum Beispiel bestimmte Proteine erzeugt. Auf der untersten Abstraktionsebene werden die DNA-Sequenzen für das genetische Material wie zum Beispiel die Proteine bereitgestellt. In dem Zusammenhang spricht man auch von BioBricks als standardisierten Bauteilen wie etwa Invertern,

21 Adleman 1998.
22 Rinaudo et al. 2007.
23 Baker et al. 2006.

Schaltern, Zählern[24] oder Verstärkern, die quasi als Industrieprodukte zur Verfügung stehen und aus denen sich komplexe Schaltkreise nach dem Vorbild der Elektrotechnik zusammensetzen lassen.

Das Chip-Modell liegt auch einem Lab-on-a-chip (LOC) zugrunde, mit dem ein biochemisches Labor auf ein strömungstechnisches Mikrosystem aus millimetergroßen Mikroreaktoren und Mikrokanälen miniaturisiert wird.[25] Tatsächlich realisiert ein Lab-on-a-chip einen DNA-Computer: In den winzigen Röhren fließen DNA-Stränge, die durch Schaltelemente durchgelassen oder gebunden werden und damit die Bedingungen von logischen (Boole'schen) Schaltmustern aus zum Beispiel UND-, ODER und NICHT-Schaltern erfüllen.

KOMPLEXE SCHALTKREISE UND LERNENDE SYSTEME

Bisher wurden nur recht einfache genetische Schaltkreise wie etwa Kippschalter und Repressilatoren gebaut. Eine Herausforderung zukünftiger Synthetischer Biologie werden komplexe genetische Schaltkreise der nächsten Generation sein, um robuste Funktionsabläufe verlässlich voraussagen zu können.[26] Elektroingenieure haben digitale Elektronik entwickelt, mit der Analogsignale von technischen Sensoren in Digitalsignale umgewandelt werden können. Entsprechend wäre es wünschenswert, „künstliche" biologische Zellen herzustellen, die als Biosensoren Analogsignale in Digitalsignale umwandeln. Solche Biosensoren könnten als Kontroll- und Überwachungseinheiten für Krankheiten im lebenden Organismus implementiert werden. Umgekehrt sind Anwendungen von Digital-in-Analog-Umwandler denkbar, die bei der Ansteuerung von lebendem Gewebe Anwendung finden.

Biomolekulare Netzwerke in Bakterien könnten zu adaptiven lernenden Systemen ausgebaut werden. Ähnlich wie bei synaptischen Verbindungen zwischen Neuronen könnte Lernen und Anpassen durch einen assoziativen Speicher auf genetischer Basis verwirklicht werden. Bakterien könnten damit lernen, sich auf veränderte Bedingungen und Störungen selbstständig einzustellen. Sie könnten sich an besondere Orte „erinnern" und auf bestimmte chemische Signale (zum Beispiel von toxischen Stoffen) reagieren.

Gegenüber DNA- und RNA-basierten Schaltkreisen wären auch proteinbasierte Systeme wünschenswert, da sie mit kürzerer Rechenzeit arbeiten. Entsprechend der Evolution biologischer Uhren und zirkadianer Rhythmen könnten lichtempfindliche Schaltkreise zur Steuerung des Hormonhaushalts gebaut werden.

„Künstlich" – „natürlich"

Wenn wir die Regeln der molekularen Evolution formal fassen und alle ihre Entwicklungsmöglichkeiten im Computer simulieren können, dann erweisen sich die Strukturen der faktisch auf dieser Erde abgelaufenen Entwicklungen nur als spezielle Auswahl, die sich unter mehr oder weniger zufällig vorliegenden Nebenbedingungen realisiert ha-

24 Friedland et al. 2009.
25 Livstone et al. 2006, Panke 2011, Royal Academy of Engineering 2009.
26 Lu et al. 2009.

ben. Unter anderen Bedingungen hätten sich auch andere Strukturen bilden können.[27] Bereits in der chemischen Evolution hätten sich zum Beispiel andere Nukleinsäuren ergeben können, die tatsächlich in der Synthetischen Biologie berücksichtigt werden.[28] Veränderte genetische Schaltkreise bewirken veränderte biologische Funktionen. Andere Genome würden andere Zellen steuern, andere Zellen zu anderen Organismen mit neuen Eigenschaften führen.

Wenn wir dann im Labor der Synthetischen Biologie den Zufall der Natur simulieren und die Nebenbedingungen variieren, warum sollen die so entstehenden neuen Strukturen „künstlich" heißen? „Künstlich" ist eine Entwicklung nur, wenn sie symbolisch im Computerprogramm und in virtueller Realität einer Computersimulation stattfindet.

Richard Feynmans berühmtes Diktum „There is plenty of room" bezieht sich auf den Raum der Möglichkeiten in der Nanowelt, der durch unsere Technik ausgelotet wird. Dieses Argument lässt sich auf die Möglichkeitsräume der Synthetischen Biologie von den Spielregeln der molekularen Evolution bis zur Evolution der Organismen und Populationen erweitern. Darunter können sich durchaus bessere Möglichkeiten (zum Beispiel mit Blick auf die Medizin) finden, die im Zufallsspiel der faktischen Entwicklungen noch nicht realisiert wurden. Bezeichnen wir den Raum der Möglichkeiten als Natur und nicht nur wie in der Tradition einen spezifischen Lösungsweg, dann schafft auch unsere Technik im Labor „Natur". Der Vorwurf, dass wir im Labor der Synthetischen Biologie „Gott spielen" und „Künstliches" schaffen, würde dann schon auf das von Simon zitierte Weizenfeld zutreffen, das in der vom Menschen unbeeinflussten Evolution nicht vorkommt.

Die Vorstellung schließlich, dass die „unberührte" Natur als eine von Gott geschaffene Welt ausgezeichnet sei, träfe nur zu, wenn sie die beste aller möglichen Welten wäre, worüber sich schon Voltaire mit einschlägigen Gegenbeispielen amüsierte. Jedenfalls lässt sich diese Auffassung nach den bekannten Spielregeln der Evolution keineswegs rechtfertigen. Theologisch bleibt die Interpretation, den gesamten Raum der Möglichkeiten als Werk der Schöpfung zu betrachten, in dem Handlungsspielräume und damit Verantwortung des Menschen eröffnet werden. Unabhängig von jeder weltanschaulichen Interpretation zeigt der Raum der Möglichkeiten aber unmissverständlich die ethische Verantwortung, die jeder Forschende der Synthetischen Biologie bei der Herstellung und Implementierung neuer Lebensformen trägt.[29]

Die Synthetische Biologie ist also eine Technikwissenschaft des Künstlichen und Komplexen. Sie gehört zu den Wissenschaften vom Künstlichen, sofern sie auf Computersimulation und mathematische Modelle zurückgreift. Als Wissenschaft vom Komplexen modelliert sie die Evolution des Lebens durch die Selbstorganisation komplexer Systeme. Als Technikwissenschaft untersucht sie Bedingungen, unter denen neue Systeme entstehen und realisiert werden können.

---

27 Mainzer 2010.
28 Leconte et al. 2008, Liu et al. 2007.
29 Boldt et al. 2009, Schmidt et al. 2009.

LITERATUR

Adleman 1998
Adleman; L. M.: Computing with DNA. In: Scientific American August (1998).

Baker et al. 2006
Baker, D./Church, G./Collins, J./Endy, D./Jacobson, J./Keasling, J./Modrich, P./Smolke, C./Weiss, R.: Engineering Life: Building a FAB for Biology. In: Scientific American June (2006), S. 44-51.

Banzhaf et al. 2006
Banzhaf, W./Beslon, G./Christensen, S./Foster, J. A./Kepes, F./Lefort, V./Miller, J. F./Radman, M./Ramsden, J. J.: Guidelines: From artificial evolution to computational evolution: A research agenda. In: Nature Reviews Genetics 7 (2006), S. 729-735.

Basu et al. 2005
Basu, S./Gerchman, Y./Collins, C. H./Arnold, F. H./Weiss, R: A synthetic multicellular system for programmed pattern formation. In: Nature 434 (2005), S. 1130-1134.

Benner/Sismour 2005
Benner, S. A./Sismour, A. M.: Synthetic biology. In: Nature Reviews Genetics 6 (2005), S.533-543.

Boldt et al. 2009
Boldt, J./Müller, O./Maio, G.: Synthetische Biologie. Eine ethisch-philosophische Analyse, Bern: Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Außerhumanbereich EKAH und Ariane Willemsen, 2009.

Francois/Hakim 2004
Francois, P./Hakim, V.: Design of genetic networks with specified functions by evolution in silico. In: Proc. Natl. Acad. Sci 101 (2004), S. 580-585.

Freemantle 2005
Freemantle, M.: Artificial cells allow ion entry: porous inorganic capsules serve as model for biological ion-transport processes. In: Chemical & Engineering News 83 (2005), S. 10.

Friedland et al. 2009
Friedland, A. E./Lu, T. K./Wang, X./Shi, D./Church, G./Collins, J. J.: Synthetic gene networks that count. In: Science 324 (2009), S. 1199-1202.

Garner et al. 2000
Garner, T. S./Cantor, C. R./Collins, J. J.: Construction of a genetic toggle switch in Escherichia coli. In: Nature 403 (2000), S. 339-342.

Jacob/Monod 1961
Jacob, F./Monod, J.: Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. In: J. Mol. Biol. 3 (1961), S. 318-356.

Keller 2003
Keller, E. F.: Making Sense of Life: Explaining Biological Development with Models, Metaphors, and Machines, Cambridge Mass: Havard University Press, 2003.

Leconte et al. 2008
Leconte, A. M./Hwang, G. T./Matsuda, S./Capek, P./Hari, Y./Romesberg, F. E.: Discovery, characterization, and optimization of an unnatural base pair for expansion of the genetic alphabet. In: J. Am. Chem. Soc., 7 (2008), S. 2336–2343.

Liu et al. 2007
Liu, W./Brock, A./Chen, S./Schultz, P. G.: Genetic incorporation of unnatural amino acids into proteins in mammalian cells. In: Nat. Methods 4 (2007), S. 239-244.

Livstone et al. 2006
Livstone, M. S./Weiss, R./Landweber, L. F.: Automated design and programming of a microfluidic DNA computer. In: Natural Computing 5 (2006), S. 1-13.

Lu et al. 2009
Lu, T. K./Khalil, A. S./Collins, J. J.: Next-generation synthetic gene networks. In: Nature Biotechnology 27 No.12 (2009), S. 1139-1150.

Mainzer 2003
Mainzer, K.: Computerphilosophie, Hamburg: Junius-Verlag, 2003.

Mainzer 2007a
Mainzer, K.: Thinking in Complexity. The Complex Dynamics of Matter, Mind, and Mankind, 5. Aufl. New York: Springer, 2007.

Mainzer 2007b
Mainzer, K.: Der kreative Zufall. Wie das Neue in die Welt kommt, München: C.H. Beck, 2007.

Mainzer 2008
Mainzer, K.: Komplexität, München: UTB Profile, 2008.

Mainzer 2010
Mainzer, K.: Leben als Maschine? Von der Systembiologie zur Robotik und Künstlichen Intelligenz, Paderborn: Mentis, 2010.

Marchisio/Stelling 2008
Marchisio, M. A./Stelling, J.: Computational design of synthetic gene circuits with composable parts. In: Bioinformatics 24 (2008), S. 1903-1910.

Mason et al. 2004
Mason, J./Linsay, P. S./Collins, J. J./Glass, L.: Evolving complex dynamics in electronic models of genetic networks. In: Chaos 14 No. 3 (2004), S. 707-715.

McDaniel/Weiss 2005
McDaniel, R./Weiss, R.: Advances in synthetic biology: on the path from prototypes to applications. In: Current Opinion in Biotechnology 16 (2005), S. 476-483.

Müller et al. 2005
Müller, A./Toma, L./Bögge, H./Schäffer, C./Stammler, A.: Porus capsules allow pore opening and closing that results in cation uptake. In: Angew. Chemie 117 (2005), S. 7935-7939, Int. Ed. Angew. Chem. 44 (2005), S. 7757-7761.

Panke 2011
Panke, S.: Synthetic Biology – Engineering in Biotechnology, im Auftrag der Schweizerischen Akademie der Technischen Wissenschaften (SATW). URL:
http://www.satw.ch/publikationen/schriften/SATW_Synthetische_Biologie.pdf [Stand: 23.05.2011].

Rinaudo et al. 2007
Rinaudo, K./Bleris, L./Maddamsetti, R./Subramanian, S./Weiss, R./Benenson, Y.: A universal RNAi-based logic evaluator that operates in mammalian cells. In: Nature Biotechnology (Advance Online Publication 21 May 2007), S. 1-7.

Royal Academy of Engineering 2009
The Royal Academy of Engineering (Hrsg.): Synthetic Biology: Scope, Applications and Implications, London 2009.

Schmidt et al. 2009
Schmidt, M./Kelle, A./Ganguli-Mitra, A./Vriend H. (Hrsg.): Synthetic Biology. The Technoscience and Its Societal Consequences, London: Springer, 2009.

Shapiro/Benenson 2007
Shapiro, E./Benenson, Y.: Bringing DNA computers to life. In: Scientific American May (2007), S. 45-51.

Simon 1990
Simon, H. A.: Die Wissenschaften vom Künstlichen, Berlin: Kammerer & Unverzagt, 1990.

Weiss 2003
Weiss, R.: Challenges and Opportunities in Programming Living Cells. In: The Bridge Winter (2003), S. 39-46.

TECHNIKEN

> CODE ENGINEERING: TECHNIKEN UND ANWENDUNGEN

NEDILJKO BUDISA/MICHAEL HÖSL

Proteine üben in der Natur eine außergewöhnliche Bandbreite von Funktionen aus. Beispielsweise katalysieren sie als Enzyme elementare biochemische Reaktionen und verleihen Gewebe und Zellen in Form von Stützproteinen Stabilität und Widerstandskraft. In natürlichen Organismen bestehen all diese Proteine aus denselben 20 Grundbausteinen, den sogenannten kanonischen Aminosäuren. Der Bauplan, der zum sequenziellen Aufbau der Proteine aus diesen kanonischen Aminosäuren benötigt wird, ist in Desoxyribonukleinsäure (DNA) geschrieben. Die Interpretation des Bauplans gelingt dadurch, dass je eine Aminosäure einem sogenannten Triplett-Codon aus je drei DNA-Basen zugeordnet ist. Dies wird als genetischer Code bezeichnet (siehe Abbildung 1).

Die grundlegenden Prozesse, die in Zellen zum Aufbau von Proteinen ablaufen, sind in Abbildung 2 skizziert und in der Legende näher beschrieben. Das Engineering des genetischen Codes als Teilbereich der Synthetischen Biologie hat es sich nun zum Ziel gesetzt, die natürliche Beschränkung auf nur 20 Aminosäuren aufzuheben und Proteine zu erzeugen, die auch synthetisch hergestellte Aminosäuren als Bausteine enthalten. Diese Idee ist nicht so abwegig, wie sie im ersten Moment scheinen mag. Zwar wird der genetische Code von allen heutigen Lebewesen praktisch universell verwendet, jedoch treten auch natürliche Abweichungen auf. So ist bekannt, dass in manchen Genen unter bestimmten Umständen die als Stop-Interpunktionssignale genutzten Codons UGA bzw. UAG genutzt werden, um die speziellen natürlichen Aminosäuren Selenocystein und Pyrrolysin einzubauen. Solche Codeveränderungen werden also bereits in geringem Maße in der Natur genutzt, um bestimmte Proteine gezielt mit zusätzlichen chemischen Möglichkeiten „aufzurüsten". Diese Vorlage nehmen sich nun Code-Ingenieure als Inspiration, um darauf aufbauend Proteine mit neuartigen Bestandteilen und maßgeschneiderten Eigenschaften für akademische, medizinische und industrielle Anwendungen zu entwickeln. Dadurch kann aus einem bekannten Protein beispielsweise ein neuer Katalysator oder medizinischer Wirkstoffe werden, den es in der Natur bisher nicht gibt. Seit den 1990er Jahren werden experimentelle Wege hin zu diesem Ziel erarbeitet. Selbstverständlich sind dabei besondere Strategien zu entwickeln, damit die manipulierten Organismen trotz der Codeveränderung funktionsfähig bleiben.

Der genetische Code

Die genetische Information ist als Abfolge von Nukleinsäure-Basen gespeichert. So ist die Desoxyribonukleinsäure (DNA) aus A (Adenin), C (Cytosin), G (Guanin) und T (Thymin) aufgebaut, die Ribonukleinsäure (RNA) enthält statt Thymin die Base Uracil (U). Jeweils drei Basen sind als sogenanntes Triplett-Codon einer Aminosäure zugeordnet (in der Abbildung von innen nach außen zu lesen). Insgesamt gibt es 64 Tripletts, wovon 61 als sogenannte Sense-Codons für bestimmte Aminosäuren kodieren und drei in Form von Stop-Codons als Interpunktionssignale verwendet werden. Ein eigenes „Start-Codon" existiert nicht. Dazu wird das Methionin-Codon AUG mitverwendet.[1]

[1] Mehr Informationen zum Aufbau des genetischen Codes in Freeland/Hurst 2004.

Abbildung 1: Der genetische Code (Erläuterungen siehe S. 40).

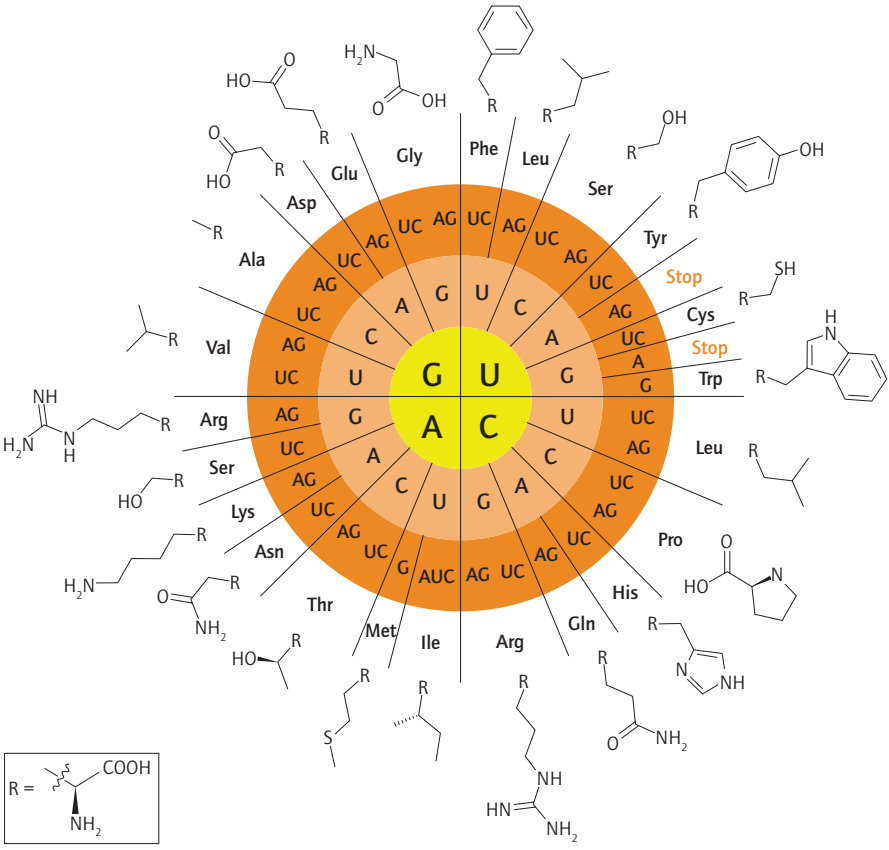
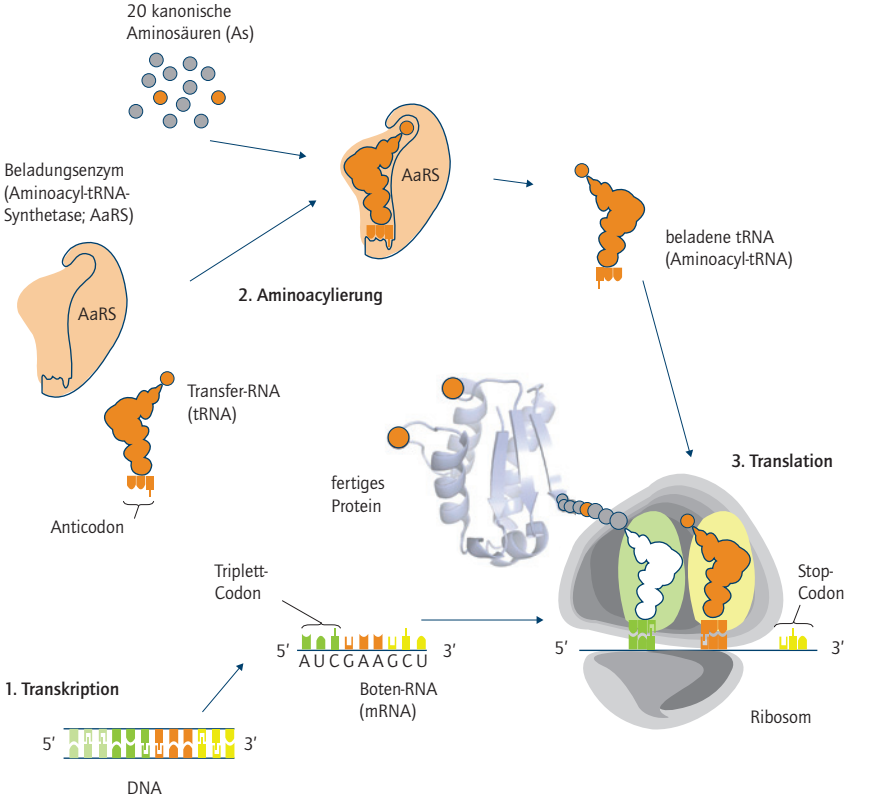


Abbildung 2: Grundlegende Prozesse bei der Biosynthese von Proteinen. Zur Proteinbiosynthese werden die für das Zielprotein kodierenden Bereiche auf der DNA (also das jeweilige Gen, das für das Protein kodiert) in mRNA (Messenger- oder Boten-RNA) übersetzt. Dieser Vorgang wird als Transkription bezeichnet. Hier spielt die Basenkomplementarität eine wichtige Rolle, da A, C, G und T der DNA komplementär als U, G, C bzw. A auf die mRNA übertragen werden. An den Ribosomen wird die Sequenz der mRNA schließlich in eine Abfolge von Aminosäuren „übersetzt", indem jeweils drei Basen als sogenanntes Triplett-Codon einer Aminosäure zugeordnet sind. Diese Zuordnung wird als genetischer Code bezeichnet (siehe Abbildung 1), der Prozess selbst als Translation. Dabei dient die Transfer-RNA (tRNA) als Transportmittel für die Aminosäuren. Während der Translation wird die Aminosäure einer beladenen tRNA, deren Basen-Triplett zum gerade gelesenen Triplett der mRNA komplementär ist, vom Ribosom entfernt, um sie an das neu entstehende Protein anzufügen. Gelangt das Ribosom an eines der drei Stop-Codons, bricht die Translation ab. Die fertige Aminosäurekette (Polypeptid) wird am Ende zu einem aktiven Protein gefaltet. Dreh- und Angelpunkt des Codes und seiner Veränderung sind die tRNAs. Sie besitzen ein zum jeweiligen Triplett komplementäres Anticodon und transportieren die einzubauende Aminosäure. Somit steht für jede Aminosäure eine entsprechende tRNA zur Verfügung. Spezielle Enzyme, sogenannte Aminoacyl-tRNA-Synthetasen (AaRS), erkennen ihre zugeordneten tRNAs und sorgen dafür, dass die richtigen Aminosäuren auf die tRNA geladen werden, sodass der Code richtig interpretiert wird.



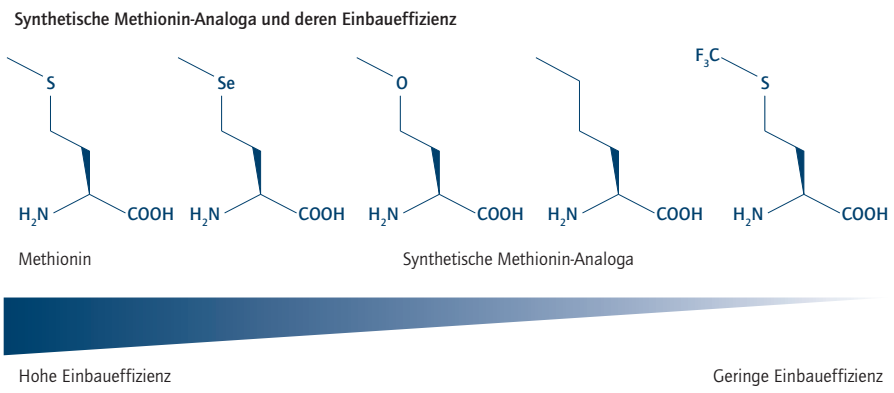
TECHNIKEN DES CODE ENGINEERINGS

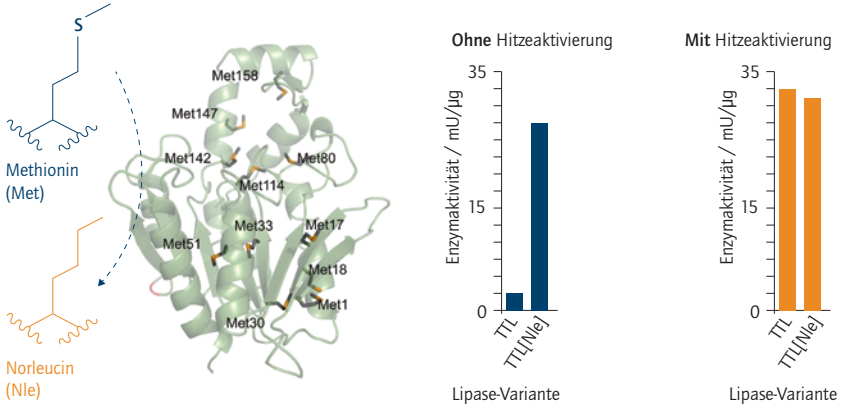
Der Dreh- und Angelpunkt all dieser Strategien ist die Enzymgruppe der Aminoacyl-tRNA-Synthetasen (AaRS). Sie spielen eine herausragende Rolle in der Proteinbiosynthese (siehe Abbildung 2), da sie die spezifische Beladung von tRNAs mit den entsprechenden Aminosäuren katalysieren und so die im genetischen Code vorgegebene Beziehung zwischen Aminosäuren und korrespondierenden DNA-Codons verwirklichen. Konkret bindet die AaRS durch molekulare Erkennungsmechanismen sowohl ihre zugeordnete tRNA (je eine AaRS und eine tRNA bilden ein AaRS-tRNA Paar) als auch ihre zugeordnete kanonische Aminosäure. Beide werden dann in der Folge durch die AaRS enzymatisch miteinander verknüpft; das heißt der genetische Code wird durch eine Enzymreaktion interpretiert. In den AaRS liegt daher der Schlüssel zur Veränderung und Erweiterung des genetischen Codes. Natürlich arbeiten die AaRS sehr spezifisch, und zudem gibt es eine Reihe von Kontrollmechanismen in der Zelle, um „Beladungsfehler" zu vermeiden. Dessen ungeachtet haben sich über die Jahre drei Ansätze herauskristallisiert, mit denen durch Beeinflussung der AaRS-Funktion der genetische Code verändert werden kann:

1) Die AaRS können überlistet werden, wenn eine synthetische Aminosäure einer natürlichen Aminosäure sehr ähnlich ist.
2) Durch Mutation und Selektion lassen sich die AaRS und damit auch ihr molekularer Aminosäure-Erkennungsmechanismus verändern.
3) Die Arbeit der AaRS kann umgangen werden, indem die Beladung der tRNAs mit den gewünschten synthetischen Aminosäuren künstlich im Reagenzglas erfolgt.

Im Folgenden werden diese drei Ansätze des Code Engineering kurz skizziert. In jedem Fall sind die chemische Stabilität der neuen Aminosäure und deren Transport vom Nährmedium in die Zelle Voraussetzung für den Erfolg.

Abbildung 3: Synthetische Methionin-Analoga und deren Einbaueffizienz. Oben: die Einbaueffizienz von synthetischen Methionin-Analoga. Aminoacyl-tRNA-Synthetasen sind oft nicht in der Lage, zwischen ihrem natürlichen Substrat und ähnlichen synthetischen Aminosäuren zu unterscheiden. Die Methionyl-tRNA-Synthetase zum Beispiel lädt in Abwesenheit von Methionin auch die gezeigten Methionin-Analoga auf die tRNA. Allerdings hängt die Effizienz dieser „Fehlladung" stark von der Ähnlichkeit des Analogs zum eigentlichen Substrat ab. Methionin-Analoga (von links nach rechts): Selenomethionin, Methoxinin, Norleucin und Trifluoromethionin. Unten: Effekt eines globalen Einbaus von Norleucin in eine hitzestabilen Lipase mit der auxotrophiebasierten Einbaumethode. Lipasen sind fettabbauende Enzyme, die hohe industrielle Bedeutung haben. Zum Beispiel sind sie ein wichtiger Bestandteil moderner Waschmittel. Die hier gezeigte Lipase TTL muss allerdings in ihrer natürlichen Form vor der Anwendung zuerst durch Erhitzen aktiviert werden. Die synthetische, Norleucin enthaltende Variante TTL[Nle] ist dagegen bereits ohne Hitzeaktivierung so aktiv wie TTL nach erfolgter Hitzeaktivierung. Dies ist ein typisches Beispiel, wie die Synthetische Biologie dabei helfen kann, Enzyme für industrielle Anwendungen zu optimieren.[2]





[2] Hoesl et al. 2011.

STRATEGIE 1: DIE AUXOTROPHIE-BASIERTE EINBAUMETHODE

Wie in Abbildung 2 gezeigt, belädt die AaRS in der Aminoacylierungsreaktion die tRNA spezifisch mit einer bestimmten kanonischen Aminosäure. Bietet man der AaRS nun anstatt ihrer kanonischen eine strukturell ähnliche, synthetische Aminosäure an, kann diese trotz Kontrollmechanismen meist nicht zwischen „echter" und „falscher" Aminosäure unterscheiden, wodurch die „falsche", synthetische Aminosäure ins Protein eingebaut wird. Um der AaRS intrazellulär ihr natürliches Substrat wegnehmen und eine synthetische Aminosäure zum Einbau anbieten zu können, nutzt man auxotrophe Zellstämme, die aufgrund einer Mutation die jeweilige kanonische Aminosäure nicht selbst aufbauen können, sondern über das Nährmedium aufnehmen müssen. Dann ersetzt man im Nährmedium die kanonische gegen die synthetische Aminosäure. So erhält man ein Protein mit einer synthetischen Aminosäure, die in der Natur nicht vorkommt, obwohl die Gensequenz und die Codon-Anticodon-Wechselwirkung bei der Proteinsynthese nicht verändert wurden. Konkret werden dabei alle Positionen einer bestimmten kanonischen Aminosäure im Protein durch eine synthetische Aminosäure ersetzt.

Ein bevorzugter Angriffspunkt für Code-Ingenieure ist das AUG-Codon, das normalerweise für Methionin steht. In der Praxis lassen sich tatsächlich viele „ähnliche" Aminosäuren anstelle von Methionin einbauen (siehe Abbildung 3, oben). Das Code Engineering bleibt bisher allerdings auf einzelne Proteine beschränkt. Eine sogenannte proteomweite Veränderung, bei der die neue Aminosäure in alle zellulären Proteine eingebaut wird, bringt die Funktion der Zelle zum Zusammenbruch. Die auxotrophie-basierte Strategie wird heute häufig angewendet, um markierte Proteine für probenintensive strukturbiologische Methoden zu gewinnen (vor allem für die NMR-Spektroskopie und Röntgenkristallografie) oder um industriell relevante Enzyme mit verbesserter Aktivität herzustellen (siehe Abbildung 3, unten).

STRATEGIE 2: SUPPRESSION VON STOP-CODONS

Bei den als suppressions-basierten Methoden bezeichneten Techniken wird die ursprüngliche Interpunktionsfunktion eines Stop-Codons so unterdrückt, dass es als Codon für die synthetische Aminosäure dient. Dieses Phänomen ist sogar – wenn auch selten – in natürlichen Systemen zu finden. Die sogenannten Suppressor-tRNAs erkennen ein Stop-Codon und fügen an dieser Stelle eine Aminosäure ein. Die oben schon erwähnten speziellen Aminosäuren Selenocystein und Pyrrolysin werden in der Natur auf diese Weise eingebaut.

Um den Vorgang nun für den Einbau synthetischer Aminosäuren nutzbar zu machen, muss in einem ersten Schritt die tRNA eines zusammengehörigen AaRS-tRNA-Paares in eine Suppressor-tRNA umgewandelt werden; das heißt das jeweilige Anticodon der tRNA muss in ein „Anti-Stop-Codon" getauscht werden. Dies kann jedoch nicht mit einem bereits in der Zelle benutzten Paar durchgeführt werden, da es sonst

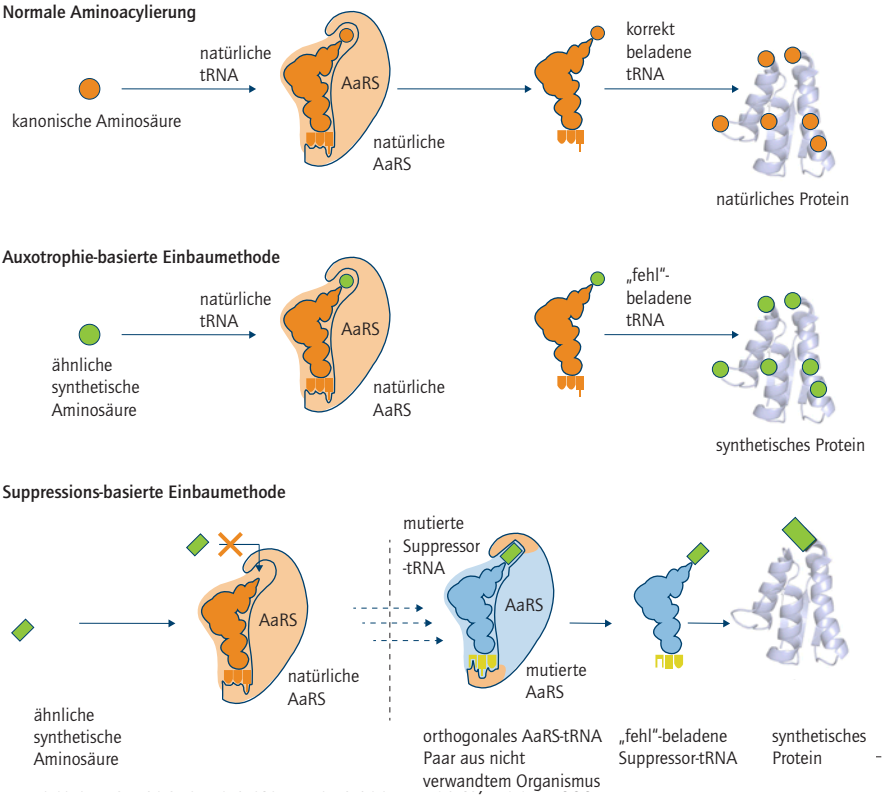
in der Folge zu schweren Beeinträchtigungen der Zellfunktionen kommen würde. Daher wird für solche Zwecke ein fremdes AaRS-tRNA Paar aus einem anderen, nicht mit der Empfängerzelle verwandten Organismus eingeführt. Evolutionär nicht verwandte Organismen verwenden zwar denselben genetischen Code, die zugehörigen tRNAs sind aber hinsichtlich ihrer RNA-Sequenz so unterschiedlich, dass sie von der Empfängerzelle nicht mehr erkannt werden. Beispielsweise belädt die Phenylalanyl-tRNA-Synthetase aus Kolibakterien ihre eigene tRNA mit Phenylalanin, die Phenylalanyl-tRNA aus Hefezellen jedoch nicht.

Solche isoliert agierenden AaRS-tRNA-Paare werden daher auch orthogonale Paare genannt (siehe Abbildung 4). Nach der Mutation des tRNA-Anticodons muss dann in einem zweiten Schritt die AaRS durch mehrere gezielte Mutationen in den aminosäurebindenden Regionen so mutiert werden, dass sie ausschließlich die gewünschte (synthetische) Aminosäure und keine kanonischen Aminosäuren mehr auf die erzeugte Suppressor-tRNA lädt. Die Gene für tRNA und AaRS werden danach in die Wirtszelle eingeführt.

Die synthetische Aminosäure wird wieder über das Nährmedium zugeführt. Im Unterschied zur auxotrophie-basierten Methode, bei der eine der 20 kanonischen Aminosäuren ersetzt wird, führt man bei der Suppressionsmethode zusätzlich eine 21. Aminosäure ein.

Es handelt sich daher um eine echte Aminosäureerweiterung und nicht nur um einen Austausch. Weiterhin kann bei dieser Methode durch das gezielte Einsetzen eines Stop-Codons in die Gensequenz exakt gesteuert werden, an welcher Stelle sich die synthetische Aminosäure im Protein letztlich befindet. Bei der auxotrophie-basierten Methode ist dies nur eingeschränkt möglich, da immer alle Positionen der auszutauschenden kanonischen Aminosäure ersetzt werden. Letztlich ist dies jedoch auch ein Vorteil der auxotrophie-basierten Methode: Viele Aminosäurereste in einem Protein können gleichzeitig durch synthetische ersetzt werden. Dies wiederum ist mit der Suppressionsmethode nur schlecht möglich, da das zum Einbau verwendete Stop-Codon im Wirtsorganismus auch weiterhin als Stop-Interpunktionssignal verwendet wird. Ein Einbau an einem Stop-Codon kann also nie 100-prozentige Effizienz erlangen, da immer auch ein Teil dieses Codons von der Zelle als Interpunktionssignal verstanden und daher die Translation abgebrochen wird. Die auxotrophie-basierte und die suppressions-basierte Methode sind also zu einem guten Stück als komplementär zueinander zu betrachten.

Abbildung 4: Übersicht über die In-vivo-Einbaumethoden für synthetische Aminosäuren Bei der normalen Aminoacylierung (oben) erkennt die Aminoacyl-tRNA-Synthetase sowohl ihre entsprechende tRNA als auch die kanonische Aminosäure und verbindet beide anschließend enzymatisch zur korrekt beladenen tRNA. Hinlänglich zur kanonischen Aminosäure ähnliche synthetische Aminosäuren werden durch die intrinsische Substrattoleranz der AaRS auch noch erkannt und auf die jeweilige tRNA geladen (Mitte). Es entsteht eine „fehlbeladene" tRNA, durch die die synthetische Aminosäure ins Protein eingebaut wird. Diese Methode funktioniert nur effizient, wenn für die AaRS die jeweilige kanonische Aminosäure nicht verfügbar ist. Es werden daher Aminosäure-auxotrophe Bakterienstämme benutzt, um eine korrekte Beladung der tRNA zu verhindern. Aminosäuren, die keine strukturelle Ähnlichkeit mit einer kanonischen Aminosäure besitzen, können nicht durch wirtseigene AaRS in Proteine eingebaut werden (unten links). Um dennoch deren Einbau zu erzielen, werden orthogonale AaRS-tRNA-Paare aus nicht verwandten Organismen genutzt (mehr Informationen zu orthogonalen Paaren im Haupttext). Die AaRS dieses orthogonalen Paars wird dabei so in ihrer Aminosäurebindetasche mutiert, dass die synthetische Aminosäure nun erkannt, die Ausgangsspezifität aber zerstört wird. So erhält man eine völlig neue Synthetase mit alleiniger Spezifität für die synthetische Aminosäure. Für diese völlig neue Synthetase benötigt man jedoch nun auch ein Codon, über das die synthetische Aminosäure ins Zielprotein eingebaut werden kann. Hier bedient man sich eines seltenen Prinzips aus der Natur, der sogenannten Suppression. Dabei werden Stop-Codons mit Anticodon-mutierten tRNAs als Sense-Codons gelesen (siehe Haupttext). Wird nun die tRNA des orthogonalen AaRS-tRNA-Paares zu einer Suppressor-tRNA mit „Anti-Stop-Codon" mutiert, kann die synthetische Aminosäure als Antwort auf ein Stop-Codon in das Zielprotein eingebaut werden (unten rechts).[3]



STRATEGIE 3: CODE ENGINEERING IM REAGENZGLAS (IN VITRO)

Dies ist die älteste Methode. Auf diesem Wege wurde auch der genetische Code entschlüsselt, wobei man alle Translationskomponenten in einem Reagenzglas zusammenführte und die Reaktionen beobachtete. Heute wird die Methode von vielen Forschern verwendet, da keine Rücksicht auf die Befindlichkeit einer Wirtszelle genommen werden muss. So können auch Aminosäuren, die von Zellen nicht aufgenommen (zum Beispiel wegen der Größe oder chemischen Reaktivität) oder von der AaRS nicht akzeptiert werden, in Zielproteine eingebaut werden. Theoretisch kann man in vitro den genetischen Code beliebig ändern. Warum aber nutzt man dann nicht ausschließlich dieses Verfahren? Die Effizienz der Proteinsynthese im Reagenzglas reicht nur für den Nachweis der Funktionalität. Für die Herstellung in großem Maßstab sind Ganzzellsysteme meist besser geeignet, da sie sich einfach vermehren lassen und billiges Ausgangsmaterial (Wasser, Salze, Spurenelemente) kostengünstig in die gewünschten maßgeschneiderten Proteine umwandeln.

ANWENDUNGEN DES CODE ENGINEERING

Strukturanalyse

Die Struktur von Proteinen kann leichter durch die Röntgenstrukturanalyse untersucht werden, wenn diese statt Methionin Selenomethionin (ein Analogon mit dem Schweratom Selen, siehe Abbildung 3) enthalten. Weiterhin erleichtern isotopen-markierte Aminosäuren die NMR-Strukturaufklärung. Auch andere spektroskopische Verfahren werden empfindlicher, wenn die untersuchten Proteine synthetische Veränderungen enthalten.

Arzneimittel

Einige synthetische Aminosäuren können als Medikamente dienen. Manche lassen sich in Proteine einbauen, ohne deren Struktur selbst oder deren spezifische Eigenschaften zu verändern. Die Proteine dienen also als Transportmoleküle für pharmazeutisch wirksame Aminosäuren. In Zukunft könnten solche modifizierten Proteine aufgrund ihrer biologischen Spezifizität zielgerichtet in krankes Gewebe gebracht werden, beispielsweise zu Krebszellen, während gesunde Zellen nicht angesteuert würden. Hat das beladene Protein die Zielzelle erreicht, wird die wirksame Aminosäure durch Proteinabbau in der Zelle freigesetzt und ihre Aktivität als Medikament beginnt.

Diagnostik

In der Diagnostik könnten sich Proteinbewegungen und -veränderungen dank eines erweiterten Aminosäure-Repertoires mit molekularer Auflösung verfolgen lassen. Auch sind Anwendungen zur medizinischen Diagnose denkbar, bei denen neuartige Proteine auf Chips als Sensoren dienen.

Biomaterialien

In Kombination mit Nanobiotechnologie könnten neue Biomaterialien und biologische Oberflächen mit vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten geschaffen werden. Denkbare Einsatzgebiete sind neuartige Zahnimplantate oder biokompatibler Knochenersatz.

Industrielle Enzyme

Nicht zuletzt eröffnen sich ganz neue Perspektiven für synthetisch verbesserte Biokatalysatoren, wie bereits am Beispiel der hitzestabilen Lipase in Abbildung 3 gezeigt. Darüber hinaus könnten mithilfe solcher, durch synthetische Aminosäuren optimierter Enzyme zukünftig umweltschonend und kostengünstig derzeitige, auf Erdöl basierende chemische Prozesse durch biologische ersetzt werden.

VISIONEN

Vom Minimalorganismus zur neuen Chemie des Lebens

Die üblichen Bakterien und Hefen, die in der Industrie zum Einsatz kommen, sind hoch spezialisierte, komplexe Zellen. Sie durch Code Engineering weiterzuentwickeln ist extrem schwierig, da kleine Eingriffe normalerweise verheerende Auswirkungen haben. Aussichtsreicher erscheint die Arbeit an einem Minimalorganismus. Dieser bietet eine Plattform, Evolutionsschritte nachzuvollziehen oder in eine andere Richtung als in der Natur geschehen, zu steuern. Die natürliche Vielfalt kann dadurch erweitert werden oder gar eine ganz neue biologische Vielfalt entstehen, eine neue Chemie des Lebens.

Biomaschinen

Biomaschinen sind kleine Zellen mit chemisch synthetisiertem Genom. Dieses enthält die für den Erhalt des eigenen Lebens absolut notwendigen Gene und darüber hinaus die Gene für eine spezielle, vom „Zellingenieur" ausgewählte Funktion. Diese Minimalorganismen wären jeweils spezialisiert, um zum Beispiel reichlich vorhandene Ausgangsstoffe wie Stroh effizient zu Biotreibstoff umzusetzen oder Kohlendioxid äußerst effektiv aus der Atmosphäre zu fixieren. Zur Optimierung der Biomaschinen könnte das Code Engineering sehr nützlich sein.

Weiterführung des Experiments von Craig Venter

Die chemische Synthese eines ganzen Genoms ist immer noch eine enorme technische Herausforderung: Bis vor Kurzem konnten Wissenschaftler DNA-Stücke nur in einer Länge von etwa 30.000 Basenpaaren herstellen. Wissenschaftlern um Craig Venter ist es kürzlich gelungen, das komplette Genom des Bakteriums *Mycoplasma genitalium* aus einzelnen Bausteinen zusammenzusetzen.[4] *Mycoplasma* ist das Bakterium mit den wenigsten Genen (circa 500 Gene mit etwa 500.000 Basenpaaren), das sich noch autonom vermehren kann, und daher so etwas wie ein natürlich vorkommender Minimal-

[4] Vgl. dazu den Beitrag von Alfred Pühler in diesem Band.

organismus. (Der Mensch besitzt im Vergleich dazu circa 30.000 Gene bei einer Genomgröße von mehr als drei Milliarden Basenpaaren.) Venter und seine Mitarbeiter zerlegten das *Mycoplasma*-Erbgut in rund 100 Teile und fügten es wieder zusammen. Am Ende hatten sie ein Bakterien-Chromosom, das prinzipiell genauso aussieht wie das natürliche *Mycoplasma*-Chromosom.[5]

Der letzte Schritt – also das komplett synthetische Genom ablesbar in eine funktionsfähige Zelle einzuschleusen – gelang der Gruppe um Venter dann etwas später mit dem noch größeren Genom von *Mycoplasma mycoides*.[6] Durch diese Experimente wurde der Bau von viel größeren DNA-Molekülen als bisher möglich, was die „Synthese" von ganzen Genomen, auf denen nur noch alle unbedingt zum Leben benötigten Gene enthalten sind, in greifbare Nähe rückt. Von diesem technischen Fortschritt wird auch das Code Engineering profitieren. Mit einem synthetisch zusammengesetzten Minimalgenom als Plattform sollte es möglich sein, den genetischen Code derart umzuwidmen, dass eine lebensfähige künstliche Zelle mit chemisch von der Natur verschiedenem Proteom entsteht.

Code Engineering und künstliches Leben

Eine proteomweite Codon-Umwidmung durch Code Engineering wäre die erste und wichtigste Stufe zu künstlichem Leben. Auch hier besteht, wie schon oben erwähnt, die Schwierigkeit darin, die Zelle durch die Manipulation nicht zu töten. Die Neuzuordnung zum Beispiel des Leucin-CUA-Codons im gesamten Genom von *Escherichia coli* betrifft über 6000 Positionen. Dadurch würde das Proteom der Zelle an so vielen Stellen verändert, dass der Zelltod als Folge sehr wahrscheinlich ist. In einem chemisch synthetisierten Genom könnte CUA durch ein anderes Leucin-Codon ersetzt werden. Damit wäre CUA frei für neue Zuordnungen. Mit den frei gewordenen Codon-Tripletts könnte eine neue Codetabelle festgelegt werden, was zu einer künstlichen chemischen Vielfalt im ganzen Proteom führen würde, die so in der Natur nicht existiert. Organismen mit solch neuartigem Code wären wirklich neue Lebensformen – und die Biologie wäre um einen Stamm reicher.[7]

---

5 Gibson et al. 2008.

6 Dieses wurde zuerst in Hefezellen aus kleineren synthetischen DNA-Stücken zusammengesetzt und dann in eine „entkernte" *Mycoplasma-capricolum-Zellhülle* transplantiert. Die entstandene Zelle wuchs in der Folge wie normale *Mycoplasma*-Zellen und zeigte auch sonst alle Ausprägungen von *Mycoplasma mycoides* (Gibson et al. 2010).

7 Weiterführende Literatur: Budisa 2004, Budisa/Weitze 2009, Hösl/Budisa 2011, Liu/Schultz 2010.

LITERATUR

Budisa 2004
Budisa N.: (2004) Prolegomena zum experimentellen Engineering des genetischen Codes durch Erweiterung seines Aminosäurerepertoires. In: Angewandte Chemie 116 (2004), S. 6586-6624.

Budisa/Weitze 2009
Budisa N./Weitze M. D.: Den Kode des Lebens erweitern. In: Spektrum der Wissenschaft 1 (2009), S. 42-50.

Freeland/Hurst 2004
Freeland S. J./Hurst L. D.: Der raffinierte Code des Lebens. In: Spektrum der Wissenschaft 6 (2004), S. 86-93.

Gibson et al. 2008
Gibson D. G. et al.: Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a Mycoplasma genitalium genome. In: Science 319 (2008), S. 1215-1220.

Gibson et al. 2010
Gibson D. G. et al.: Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome. In: Science 329 (2010), S. 52 -56.

Hoesl/Budisa 2011
Hoesl M. G./Budisa N.: Paralleler In-vivo-Einbau von mehreren nichtkanonischen Aminosäuren in Proteine. In: Angewandte Chemie 123 (2011), S. 2948-2955.

Hoesl et al. 2011
Hoesl M. G. et al.: Lipase Congeners Designed by Genetic Code Engineering. In: ChemCatChem 3 (2011), S. 213-221.

Liu/Schultz 2010
Liu C. C./Schultz P. G.: Adding New Chemistries to the Genetic Code. In: Annual Review of Biochemistry 79 (2010), S. 413-444.

> SYNTHETISCHE BIOLOGIE MIT KÜNSTLICHEN NUKLEINSÄURESTRUKTUREN

FRIEDRICH SIMMEL

Die Synthetische Biologie hat sich in kürzester Zeit zu einer facettenreichen neuen Forschungsrichtung zwischen den klassischen Disziplinen entwickelt. Allgemein gesprochen zielt sie auf die Verbindung ingenieurwissenschaftlicher Ansätze und biologischer Prinzipien ab – der Schaffung synthetischer biologischer Systeme oder auch der Implementierung synthetischer Funktionen mithilfe lebender Organismen. Als Ziele werden unter anderem das weitreichende „Umprogrammieren" biologischer Zellen genannt, aber auch das Schaffen künstlicher Zellen oder zellähnlicher Systeme und Bioreaktoren. Auch wenn sich manche der Ansätze nur geringfügig von denen der rekombinanten DNA-Technologie (der Gentechnik) oder dem molekularen Bioengineering unterscheiden, gehen doch die meisten deutlich darüber hinaus, insbesondere was das geplante Ausmaß der synthetischen Modifikationen betrifft. Statt Zellen wie in der klassischen Gentechnik nur einzelne künstliche Proteine herstellen zu lassen, sollen nun eine Vielzahl miteinander wechselwirkender Komponenten („genetische Programme") implementiert und damit unter anderem das Verhalten von Organismen umprogrammiert werden.

Eine der wesentlichen Ideen der synthetischen Biologie ist damit die Modularität und Programmierbarkeit, respektive die technologische Beherrschbarkeit und Planbarkeit solch komplexer biochemischer oder molekularbiologischer Vorgänge. Die Idee der Programmierbarkeit ist dabei aber gar nicht so weit hergeholt, da einige der wichtigsten Biopolymere – DNA, RNA und Proteine – aus Sequenzen einer Anzahl von unterschiedlichen Monomeren (den Nukleotiden respektive den Aminosäuren) bestehen und die Eigenschaften dieser Polymere zu einem großen Anteil von der genauen Abfolge dieser Untereinheiten abhängen. Mithin können Biopolymersequenzen in vielen Fällen auch als „molekularer Code" aufgefasst werden, und die Herstellung der Polymere oder der Aufbau molekularer Superstrukturen kann als Exekution von biochemischen Programmen aufgefasst werden, die in dieser molekularen Programmiersprache verfasst wurden. Nicht zuletzt entspringt die Disziplin der Bioinformatik genau diesem Sachverhalt.

DNA-NANOTECHNOLOGIE

In einem zunächst völlig anderen Zusammenhang entstand Anfang der 1980er Jahre das Forschungsgebiet der DNA-Nanotechnologie. Ihr liegt ebenfalls die Idee der Programmierbarkeit von Materie auf der Basis biologischer Polymere – eben der Desoxyribonukleinsäuren – zugrunde. DNA-Moleküle treten in der Natur in Form der berühmten

Doppelhelices auf. Diese Doppelhelices werden von zwei Strängen von DNA-Molekülen mit komplementären Basensequenzen gebildet. Jeder DNA-Strang für sich besteht aus einer Sequenz von Nukleotiden, die eine der vier DNA-Basen Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) oder Thymin (T) enthalten. Von diesen paaren sich Adenin und Thymin bzw. Guanin und Cytosin mittels sogenannter Wasserstoffbrückenbindungen – die DNA-Basenpaarung ist das bekannteste Beispiel einer sogenannten molekularen Erkennungswechselwirkung. Wenn also ein DNA-Strang beispielsweise die Sequenz ATGTTC enthält, so wird er eine Bindung mit einem anderen Strang der Sequenz TACAAG eingehen.[1] Da DNA-Doppelstränge auf kurzen Längenskalen relativ steife Moleküle sind, lag die Idee nahe, DNA schlichtweg als molekulares Baumaterial zu verwenden, das sich mithilfe der Basenpaarung programmieren lässt. Ein Baustoff, aus dem sich nur lineare Strukturen fertigen lassen, ist allerdings nicht sehr nützlich. Interessanterweise kommen in der Natur aber auch kompliziertere Strukturen vor, zum Beispiel DNA-Kreuzungen, in denen zwei Doppelhelices (mit insgesamt vier Strängen) zwei ihrer Stränge „austauschen". Diese auch als Holliday-Kreuzungen bekannten Strukturen spielen eine wichtige biologische Rolle bei den Prozessen der Rekombination und der DNA-Reparatur, bei denen Gensequenzen zwischen zwei Chromosomen ausgetauscht werden. Nadrian Seeman – der als Vater der DNA-Nanotechnologie gilt und für seine Leistungen in diesem Gebiet den Kavli Prize 2010 für Nanotechnologie erhielt – schlug nun 1982 vor, eben diese DNA-Kreuzungen als Grundeinheiten für künstliche DNA-Gitter oder Kristalle zu verwenden. Diese selbstorganisierten Gitter sollten dann der kontrollierten räumlichen Anordnung molekularer Komponenten dienen. Nachdem sich zwei Jahrzehnte lang eine eher kleine Gruppe von Forschern mit bereits beachtlichem Erfolg mit diesem Thema beschäftigt hatte, wurde mit der sogenannten DNA-Origami-Technik darauf aufbauend durch Paul Rothemund 2006 eine revolutionäre Selbstorganisationsmethode entwickelt, durch die sich dieses Forschungsfeld in den vergangenen Jahren rasant beschleunigt hat. Beim DNA-Origami wird ein einzelner langer DNA-Strang mithilfe einer Vielzahl kurzer DNA-Stränge zu einer zwei- oder dreidimensionalen molekularen Struktur „gefaltet". Die kurzen Stränge bestehen typischerweise aus Teilsequenzen, die zu verschiedenen Bereichen des langen Stranges komplementär sind. Durch Anbindung der kurzen Stränge an den langen Strang werden daher zuvor weit voneinander entfernte Teile des langen Stranges in räumliche Nähe gebracht und damit in eine vorgegebene Struktur gezwungen. Die resultierenden Objekte bestehen aus einer Anzahl miteinander verknüpfter parallel liegender DNA-Doppelhelices. Durch Ausfüllen vorgegebener 2D- oder 3D-Formen mit solchen DNA-Helices lassen sich diese daher in sehr guter Näherung durch DNA-Origami-Strukturen approximieren. Der große Erfolg der Origami-Technik ist ihrer Robustheit und ihrer hohen Ausbeute zu verdanken. Diese rührt unter anderem daher, dass die Reaktionskinetik durch das intramolekulare Falten – also das Vernetzen eines einzelnen

[1] Korrekterweise muss man hier anmerken, dass DNA-Stränge „gerichtet" sind, und tatsächlich müssen die Sequenzen gegenläufig sein – ATGTTC bindet also mit GAACAT.

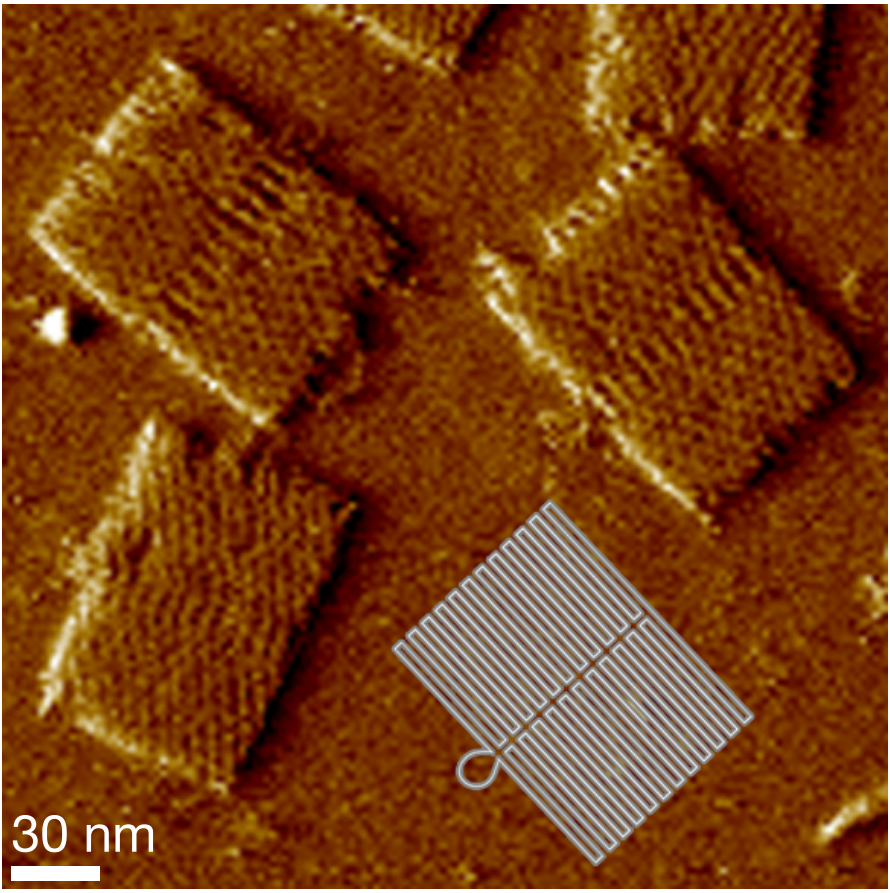
langen DNA-Stückes mit sich selbst – im Vergleich zum Verknüpfen einer Vielzahl kleinerer Stücke wesentlicher günstiger ist, was zu weniger ungewünschten Nebenprodukten bei der Strukturbildung führt. Erfahrene DNA-Nanotechnologen wie auch Newcomer sind begeistert von der Einfachheit und hohen Effizienz des Origami-Ansatzes – die Technik funktioniert sogar so gut, dass es bereits Computerprogramme mit Grafikoberfläche gibt, die die Forscher beim Design der Strukturen unterstützen. Damit nimmt die molekulare Konstruktion auf der Nanoskala tatsächlich bereits den Charakter einer Ingenieurstätigkeit an.

DNA-ORIGAMI

Nun ist die Frage, was man mit dieser faszinierenden Technik macht. Gegenwärtig werden weltweit unterschiedlichste Anwendungsmöglichkeiten des DNA-Origami ausgelotet. Eine Reihe von Arbeitsgruppen arbeitet an Anwendungen in der Nanoelektronik und Photonik. So wurden zum Beispiel bereits Kohlenstoffnanoröhrchen auf DNA-Origami-Strukturen zu einfachen Transistorstrukturen „zusammengebaut" und elektrisch kontaktiert. Viele Gruppen bemühen sich auch, metallische Nanopartikel auf Origami-Strukturen geometrisch anzuordnen, um daraus sogenannte plasmonische Wellenleiter für die Optoelektronik zu generieren oder sie als Nanoantennen – gewissermaßen als artifizielle Lichtsammelkomplexe – zu verwenden. Andere Gruppen beschäftigen sich mit Anwendungen in der Biochemie und Biophysik – so sollen aus Origami-Strukturen neuartige Einzelmolekül-Sensoren entwickelt werden, zum Beispiel um die Eigenschaften von Enzymen oder molekularen Motoren genauer studieren zu können. Langfristig sollen auf Origami-Basis „Nanofabriken" oder „Nanofertigungslinien" entstehen, auf denen kooperierende molekulare Maschinen und Roboter Nanokomponenten zusammenbauen – tatsächlich gibt es hierfür bereits erste experimentelle Ansätze! In diesem Zusammenhang beschäftigt sich unsere Arbeitsgruppe an der TU München derzeit mit der Untersuchung dynamischer Prozesse auf Origami-Strukturen. So interessiert uns unter anderem, ob durch die kontrollierte geometrische Anordnung von molekularen Komponenten Wechselwirkungen und Reaktionswege optimiert werden können oder ob damit gerichteter Transport von Nanoobjekten erreicht werden kann. Auch biomedizinische Anwendungen werden von einigen Arbeitsgruppen verfolgt – so wurden bereits schaltbare „Nanocontainer" erzeugt, in denen Wirkstoffe gelagert und auf einen Umweltreiz hin freigegeben werden könnten. Darüber hinaus wird bereits untersucht, wie effizient Origami-Strukturen von lebenden Zellen aufgenommen werden. Ein weiteres ehrgeiziges Ziel ist schließlich die Fabrikation von Nanostrukturen in Zellen – so gibt es Überlegungen, Origami-Objekte aus RNA in vivo herzustellen. Ob man dieses aufregende Forschungsgebiet tatsächlich der Synthetischen Biologie zurechnen soll, ist Auslegungssache – zumindest zählen es manche Forscher bereits zur Synthetischen Biologie „im

Reagenzglas", also in vitro. Schließlich werden ja biologische Moleküle und Prinzipien dazu verwendet, künstliche molekulare Strukturen aufzubauen. Damit ist die Origami-Technik auf jeden Fall in der Lage, Komponenten für die Synthetische Biologie zu liefern.

Abbildung 1: Rasterkraftmikroskopische Aufnahme von mit der DNA-Origami-Technik hergestellten „molekularen Rechtecken". Rechts unten ist das Design der Struktur zu sehen, das nahezu perfekt in die Molekülstrukturen übersetzt wurde.



NUKLEINSÄUREN ALS PROGRAMMIERBARES BAUMATERIAL

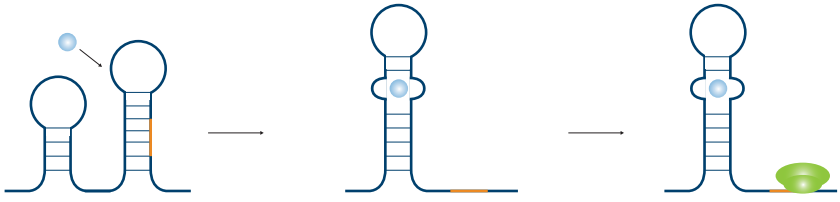
Eine direktere Verbindung zur Synthetischen Biologie gibt es in einem anderen Zweig der DNA-Nanotechnologie. Seit knapp zwei Jahrzehnten bemühen sich Forscher nämlich auch, aus Nukleinsäuren molekulare Schalter, Maschinen und sogar Computer zu bauen. Im Gegensatz zu den hochmolekularen DNA-Origami-Strukturen handelt es sich dabei meist um wesentlich kleinere Konstrukte aus DNA oder RNA. Ganz allgemein handelt es sich bei molekularen Schaltern um molekulare Objekte, die durch ein externes Signal – chemisch, optisch oder elektrisch – zwischen mehreren unterscheidbaren Konformationen reversibel umgeschaltet werden können. Die Programmierbarkeit der DNA sowie ihre speziellen mechanischen Eigenschaften erlauben es, solche schaltbaren Strukturen relativ einfach herzustellen. Zum Beispiel kann man durch Bildung einer DNA-Doppelhelix aus zwei Einzelsträngen aus einer flexiblen eine steife molekulare Struktur erzeugen – und dieser Vorgang kann auch wieder umgekehrt werden. Auf dieser Idee basierend wurde bereits eine Vielzahl von einfachen mechanischen Schaltern, Biosensoren, aber in letzter Zeit auch künstliche molekulare Motoren und roboterähnliche Systeme erzeugt. Besonders interessante Komponenten für molekulare Schalter sind die sogenannten funktionellen Nukleinsäuren. Schon vor 1990 fanden Biochemiker heraus, dass bestimmte RNA-Moleküle chemische Reaktionen katalysieren können[2] – ähnlich den proteinbasierten Enzymen, weswegen diese RNA-Katalysatoren die Bezeichnung Ribozyme erhielten. Kurze Zeit später stellte man fest, dass manche RNA-Moleküle wie Antikörper spezifisch andere Moleküle binden können. Solche Aptamere ebenso wie die Ribozyme konnten schließlich auch auf DNA-Basis hergestellt werden. Aptamere haben sich seither zu einer attraktiven Molekülklasse für die Pharmaforschung entwickelt, da sie häufig die biologische Aktivität ihres Bindungspartners hemmen und daher potenziell als Wirkstoffe eingesetzt werden können. In Kombination mit Fluoreszenz- oder Microarray-Techniken spielen sie auch eine wichtige Rolle in der Biosensorik.

Als Komponenten von molekularen Schaltern können Aptamere dazu verwendet werden, ein molekulares Signal in eine molekulare Aktion zu übersetzen. Die Anbindung eines Moleküls an das Aptamermodul eines Schalters kann zum Beispiel zu dessen Umstrukturierung führen, in der seine chemische Aktivität verändert ist. So konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass man Enzyme mithilfe schaltbarer Aptamere „einfangen" und wieder freigeben kann und damit die von den Enzymen katalysierte Reaktion aus- bzw. wieder anschalten kann. In sogenannten allosterischen Ribozymen wird zum Beispiel die enzymatische Aktivität eines Ribozyms durch ein daran gekoppeltes Aptamer beeinflusst – abhängig von der Anwesenheit des Bindungspartners. Interessanterweise findet sich das gleiche Prinzip auch in der Natur, und zwar bei den sogenannten Riboschaltern (Riboswitches). Bei der Genexpression wird zunächst ein DNA- in ein RNA-Molekül „übersetzt" (die sogenannte Transkription). Falls es sich um codierende RNA handelt, wird sie anschließend als Bauplan für die Herstellung eines Proteins verwendet und

[2] Für diese Entdeckung ging 1989 der Chemie-Nobelpreis an Sidney Altman und Thomas Cech.

von den Ribosomen wiederum in eine Aminosäuresequenz übersetzt. Manche dieser RNA-Moleküle – vor allem bei Bakterien – enthalten aber nun Aptamerregionen, die an kleine Moleküle wie zum Beispiel Vitamine binden können. Je nach Vorhandensein dieser kleinen Moleküle kommt es daher zu einer Umstrukturierung der RNA, die dazu führt, dass die Proteinherstellung unterbunden oder verstärkt wird. Auf diese Weise wird durch nukleinsäurebasierte Schalter Einfluss auf die Genexpression genommen, und entsprechend regulierte Gene werden zum Beispiel nur dann aktiviert, wenn sie benötigt werden. Nun gibt es natürlich eine Vielzahl anderer Genregulationsmechanismen, die meist auf Proteinkomponenten wie etwa Transkriptionsfaktoren beruhen. Ähnlich wie bei der strukturellen DNA-Nanotechnologie haben aber nukleinsäurebasierte Systeme den Vorzug der Programmierbarkeit und des rationalen Designs. Aus diesem Grunde versuchen einige Arbeitsgruppen, synthetische Gennetzwerke statt auf der Basis von Transkriptionsfaktoren mithilfe von RNA-Komponenten zu entwickeln. Beispielsweise wurden Riboswitches bereits als Komponenten künstlicher genregulatorischer Systeme verwendet. Auch künstliche Riboregulatoren wurden entwickelt, die durch Anbinden komplementärer RNA-Sequenzen geschaltet werden konnten. In ähnlicher Weise wurden schon allosterische Ribozyme in nicht übersetzte Regionen von RNA-Molekülen eingefügt, was zur Unterdrückung oder Verstärkung der Genexpression führte, wann immer eine bestimmte Kombination von mehreren chemischen Signalen zugleich vorhanden war. Auch gibt es eine wachsende Anzahl von Arbeitsgruppen, die die erst kürzlich entdeckte Welt der microRNAs nutzen und damit langfristig molekulares Computing in vivo verwirklichen möchten. Unsere Münchner Arbeitsgruppe beschäftigt sich ebenfalls damit, das Potential dieser RNA-Moleküle zu nutzen. So bemühen wir uns, künstliche Gennetzwerke aus RNA-Schaltern zu erzeugen und damit zum Beispiel DNA-basierte Nanomaschinen zu steuern oder auch den zeitlichen Ablauf von Selbstorganisationsprozessen zu kontrollieren.

Abbildung 2: Prinzip eines einfachen Riboschalters: RNA-Moleküle können sich häufig in mehrere alternative Formen „falten". Die Anbindung von kleinen Molekülen (hier blau) kann eine der Strukturen stabilisieren und damit zum Beispiel eine Bindungsstelle (orange) für ein Ribosom (grün) freilegen. Damit können Gene auf einfache Weise an- bzw. abgeschaltet werden.



AUSBLICK

Ob und inwieweit die Visionen der Synthetischen Biologie sich umsetzen lassen werden, hängt von vielen Faktoren ab. Das Hinzufügen neuer Komponenten zu einem komplexen System, dessen Funktionsweise nicht vollständig verstanden ist, scheint zunächst aussichtslos, und die konzeptionelle Voraussetzung der Modularität biologischer Systeme scheint sich nicht immer zu bewahrheiten. Häufig funktionieren neu implementierte Funktionen überhaupt nicht oder eben nicht so, wie sie sollten. Das komplexe Reaktionsnetzwerk innerhalb einer Zelle erlaubt ein Ausweichen über alternative Pfade – oder führt zu unkontrollierbaren Wechselwirkungen und Rückkopplungen „über mehrere Ecken". Aufgrund der Überschaubarkeit und Berechenbarkeit ihrer Eigenschaften sollten daher RNA-basierte Mechanismen für die Synthetische Biologie von großem Interesse sein.

Auf der Ebene der In-vitro-Systeme stellt sich ein anderes Problem: Offensichtlich verwendet die Natur für strukturelle Aufgaben bevorzugt Proteine, Lipide und Polysaccharide – aber selten RNA und kaum DNA. Aber rationales Proteindesign ist bis heute nur in sehr eingeschränktem Maße möglich, da eine genaue Strukturvorhersage in den meisten Fällen unmöglich ist – im Vergleich dazu verfügen wir mit der Origami-Technik über die bislang präziseste und am besten kontrollierbare molekulare Selbstorganisationstechnik, die schon jetzt die Fabrikation von Strukturen von bis vor Kurzem für unmöglich gehaltener Komplexität ermöglicht. Aus diesem Grunde ist zu erwarten, dass künstliche biologische Komponenten aus Nukleinsäuren in der näheren Zukunft eine zentrale Rolle in der Synthetischen Biologie spielen werden.

WEITERFÜRENDE LITERATUR

Adleman 1998
Adleman, L.: Rechnen mit DNA. In: Spektrum der Wissenschaft, November (1998), S. 70-79.

Barrick/Breaker 2008
Barrick, J. E./Breaker, R. R.: Die Macht der Riboschalter. In: Spektrum der Wissenschaft, Januar (2008), S. 52-61.

Biofab-Gruppe 2007
Biofab-Gruppe: Baukasten für Biomaschinen. In: Spektrum der Wissenschaft, Februar (2007) S. 86-93.

Gast 2010
Gast, R.: Molekulare Spinne auf dem Vormarsch. In: Spektrum der Wissenschaft, September (2010), S. 12-13.

Seeman 2005
Seeman, N. C.: Karriere für die Doppelhelix. In: Spektrum der Wissenschaft, Januar (2005), S. 82-90.

> SYNTHETISCHE GENETISCHE SCHALTKREISE: VON GRÜN BLINKENDEN ZELLEN ZUR ENTDECKUNG NEUER MEDIKAMENTE

WILFRIED WEBER

Die Methoden der Synthetischen Biologie werden in diesem Beitrag anhand des Designs und der Konstruktion von synthetischen genetischen Netzwerken veranschaulicht. Aus dieser technologiegetriebenen Disziplin entwickeln sich bereits erste technische Anwendungen.

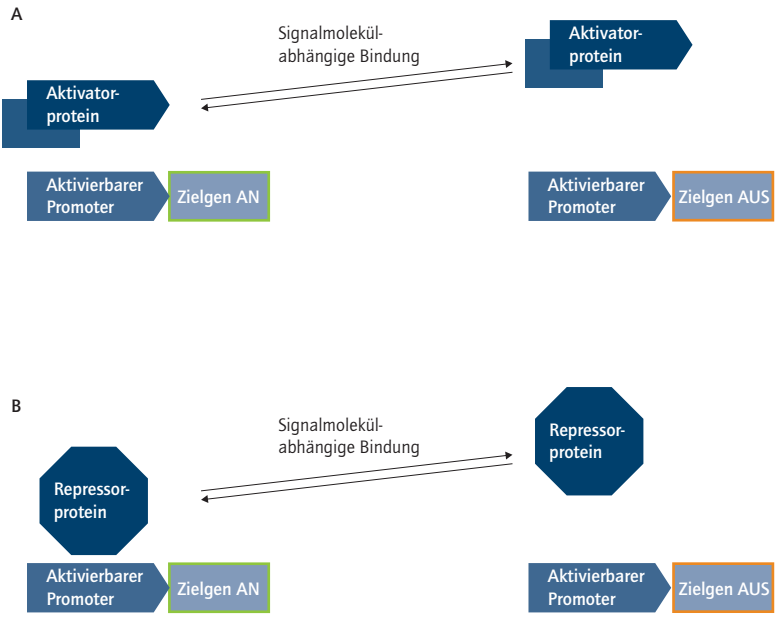
Um die Herangehensweise für das Design und die Konstruktion synthetischer genetischer Schaltkreise zu veranschaulichen, kann die Elektrotechnik herangezogen werden. Dort werden einzelne elektronische Bausteine wie zum Beispiel Transistoren, Widerstände oder Kondensatoren zu integrierten Schaltungen kombiniert. Diese Schaltungen übernehmen fundamentale Standardfunktionen, wie etwa das Speichern einer Information oder die Durchführung einer einfachen mathematischen Operation. Durch intelligente Verknüpfung und Multiparallelisierung dieser Schaltungen können nun komplexe Schaltkreise realisiert werden bis hin zur Konstruktion von Computern und Computernetzwerken. Aus dieser Analogie ergeben sich die Erfordernisse zur Konstruktion komplexer genetischer Schaltkreise: Als Basisbausteine werden biologische Komponenten benötigt, die eine zeitlich gesteuerte Kontrolle der Genexpression ermöglichen. Sofern diese Bausteine miteinander verknüpfbar sind und nicht unkontrolliert wechselwirken, können sie zu einfachen genetischen Schaltungen zusammengesetzt werden. Aus diesen einfachen Schaltungen können wiederum durch intelligente Verknüpfung und Parallelisierung komplexe Schaltkreise mit den gewünschten Eigenschaften realisiert werden. Die einzelnen Schritte dieser Herangehensweise werden im Folgenden am Beispiel der Konstruktion von genetischen Schaltkreisen in tierischen und menschlichen Zellen erläutert.

MODULARE BAUSTEINE ZUR KONTROLLE DER GENEXPRESSION

Zur Kontrolle der Genexpression wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl an zueinander kompatiblen Systemen entwickelt, die im Wesentlichen nach zwei Prinzipien funktionieren (Abbildung 1). Im ersten Fall wird ein an sich inaktiver Promoter durch die Bindung eines Aktivatorproteins „angeschaltet", im zweiten Fall wird ein konstitutiv aktiver Promoter durch die Bindung eines Repressorproteins „ausgeschaltet". Werden nun Aktivator- bzw. Repressorproteine verwendet, deren Promoterbindeeigenschaften sich durch die Zugabe oder die Wegnahme von Signalmolekülen steuern lassen, ist es möglich, über diese Substanzen die Aktivität einzelner Zielgene extern zu steuern. Als

Signalmoleküle haben sich Verbindungen bewährt, die sehr spezifisch die Promotorbindeeigenschaften ihrer Zielproteine beeinflussen, jedoch in den verwendeten Konzentrationsbereichen keine Auswirkungen auf die Zellphysiologie haben. Beispiele hierfür sind Antibiotika wie Tetrazyklin, Erythromycin oder Pristinamycin sowie einfache Metabolite wie Vitamin H oder die Aminosäure Arginin.

Abbildung 1: Schalter zur Kontrolle der Genexpression über die Signalmolekül-abhängige Bindung eines Aktivator- oder Repressorproteins an den Promotor. (A) Aktivierbarer Promoter. Bei einem aktivierbaren Promoter ist die Expression des Zielgens angeschaltet, sofern ein Aktivatorprotein an den Promoter gebunden ist. Wird das Aktivatorprotein durch die Zugabe oder Wegnahme eines Signalmoleküls vom Promoter abgelöst, ist die Expression des Zielgens ausgeschaltet. (B) Reprimierbarer Promoter. Die Bindung eines Repressorproteins an einen reprimierbaren Promoter schaltet die Expression des Zielgens aus. Durch die Signalmolekül-induzierte Loslösung des Repressorproteins vom Promoter kann die Zielgenexpression angeschaltet werden.

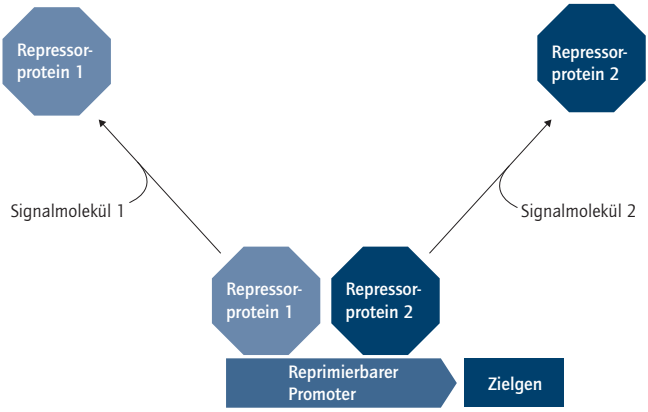


VERKNÜPFUNG DER BAUSTEINE ZU FUNDAMENTALEN SCHALTUNGEN

Die einzelnen Systeme zur induzierbaren Genexpression können miteinander zu fundamentalen Schaltungen verknüpft werden, indem die Promotoren so modifiziert werden, dass ihre Aktivitäten gleichzeitig durch verschiedene Aktivator- und Repressorproteine

moduliert werden. Durch diese Kombination können zum Beispiel logische Schaltungen realisiert werden, die nach den Regeln der Boole'schen Algebra binäre Informationen (bestehend aus 0 und 1) verarbeiten, wie exemplarisch in Abbildung 2 dargestellt. Diese Schaltung entspricht einer UND-Schaltung, die als Funktion zweier binärer Eingangssignale nur dann ein Ausgangssignal produziert (Ausgang = 1, Genexpression an), sofern das erste UND das zweite Eingangssignal ebenfalls auf „1" geschaltet sind (Eingang 1 = 1; Eingang 2 = 1; entspricht der Zugabe beider Signalmoleküle).

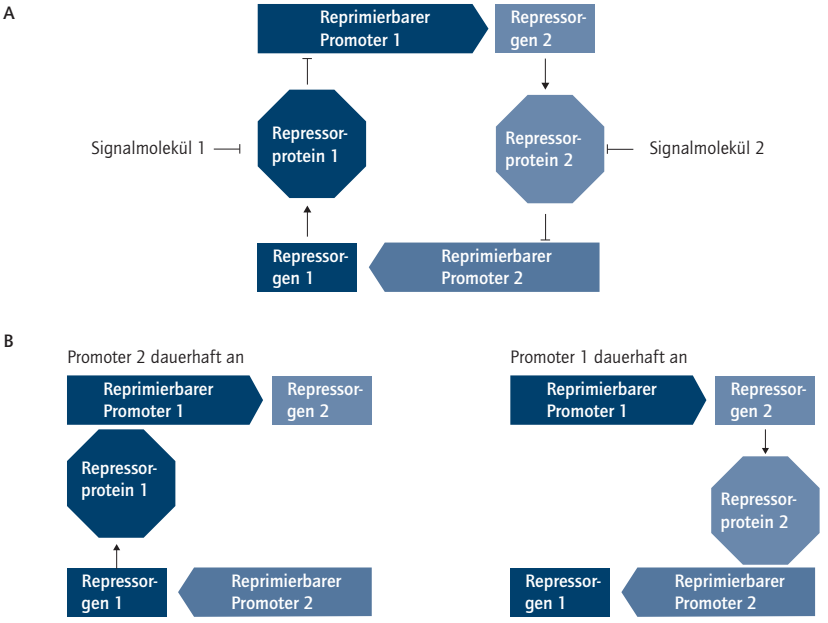
Abbildung 2: Logische genetische Schaltungen zur Verarbeitung binärer Informationen. Design einer logischen UND-Schaltung. In einer UND-Schaltung ist das Ausgangssignal 1, sofern das erste UND das zweite Eingangssignal ebenfalls 1 sind. Diese Schaltung kann mittels eines reprimierbaren Promoters implementiert werden, an den zwei verschiedene Repressorproteine binden können. Beide Repressorproteine können durch Zugabe des jeweiligen Signalmoleküls von ihrem Promoter losgelöst werden. Diese Konfiguration entspricht einer UND-Schaltung, da das Zielgen nur dann angeschaltet (= 1) ist, sofern das erste (Signalmolekül 1 = 1) UND das zweite Signalmolekül (Signalmolekül 2 = 1) zugegeben wurden.



Signalmolekül 1	Signalmolekül 2	Zielgen
0	0	0
0	1	0
1	0	0
1	1	1

Ein weiteres Beispiel für eine fundamentale Schaltung ist ein bistabiler Schalter, der analog zu einer elektronischen Flip-Flop-Schaltung als Informationsspeicher mit der Kapazität von einem Bit funktioniert. Solch eine biologische Schaltung kann durch Kombination von zwei Promotoren erreicht werden, die so verschaltet werden, dass jeder Promoter die Produktion eines Repressorproteins kontrolliert, dass dann den anderen Promoter hemmt (Abbildung 3). Ist in dieser Schaltung der erste Promoter aktiv, bleibt der zweite Promoter ausgeschaltet. Durch die vorübergehende Inaktivierung des Repressorproteins für den zweiten Promoter (durch Zugabe des entsprechenden Signalmoleküls) kann das Repressorprotein für den ersten Promoter produziert werden. Dadurch wird der erste Promoter inaktiv und der zweite bleibt aktiv, selbst nach Wegnahme der Signalsubstanz. Solche bistabilen Schaltungen wurden bereits erfolgreich in Bakterien und tierischen Zellen realisiert, die den eingegebenen Expressionsstatus über mehrere Wochen hinweg „speicherten".

Abbildung 3: Design einer genetischen Schaltung zur Informationsspeicherung mit der Kapazität von 1 Bit. (A) Die Schaltung wurde realisiert durch Kopplung von zwei reprimierbaren Promotoren, sodass jeder Promoter die Produktion des Repressorproteins für den anderen Promoter kontrolliert. Durch Zugabe des Signalmoleküls 1 oder 2 wird das Repressorprotein 1 oder 2 von seinem Zielpromoter losgelöst und der entsprechende Promoter aktiviert. (B) Ist ein Promoter einmal aktiv, bleibt er dauerhaft aktiv, während der andere Promoter dauerhaft reprimiert bleibt. So bleibt der Expressionsstatus (Promoter 1 an oder Promoter 2 an) dauerhaft gespeichert.

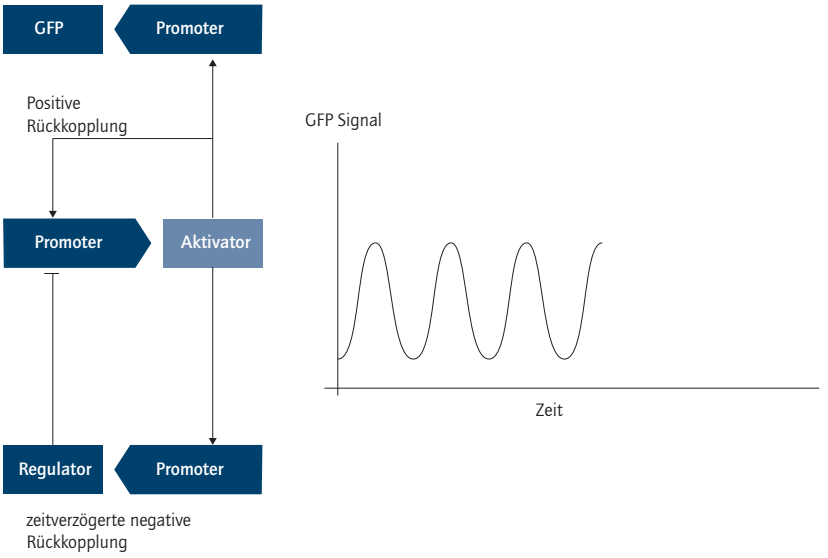


Diese beiden Beispiele zur Verarbeitung und Speicherung binärer Informationen illustrieren, wie grundlegende Operationen aus der Elektrotechnik in biologischen Systemen nachgebildet werden können; sie stellen somit die Basis für das Design und die Konstruktion von komplexen genetischen Schaltkreisen dar.

DESIGN KOMPLEXER GENETISCHER SCHALTKREISE

Oszillierende Signale sind sowohl in der Elektrotechnik (zum Beispiel Taktgeber, Wechselstrom, elektromagnetische Wellen) als auch in der Biologie (Kontrolle des Zellzyklus, circadiane Uhr) von grundlegender Bedeutung. Die Rekonstruktion eines oszillierenden Schaltkreises kann daher einerseits grundlegende Einsichten in biologische Konstruktionsprinzipien geben, aber andererseits kann sie auch für die Steuerung zyklischer biologischer Prozesse angewendet werden. Oszillierende Systeme können zum Beispiel durch die Kopplung eines positiven Feedback-Loops mit einem zeitlich verzögerten negativen Feedback-Loop realisiert werden (Abbildung 4).

Abbildung 4: Design eines oszillierenden Schaltkreises. In einer positiven Rückkopplung kontrolliert ein Promoter die Produktion eines Aktivatorproteins, das positiv auf ihn selbst zurückwirkt. Gleichzeitig wird von einem zweiten Promoter die Produktion eines Regulatorproteins induziert, das zeitverzögert den ursprünglichen Promoter in einer negativen Rückkopplung ausschaltet. Dadurch sinkt die Konzentration des Aktivatorproteins sowie die des Regulators, und der Zyklus kann von Neuem beginnen. Durch die Platzierung des Gens für das grün fluoreszierende Protein (GFP) unter der Kontrolle eines aktivierbaren Promoters kann die oszillierende Genexpression sichtbar gemacht werden.



In diesem System führt die positive Rückkopplung zu einem schnellen Anstieg des Signals (zum Beispiel der Genexpression), jedoch auch zu einer zeitlich verzögerten Aktivierung der negativen Rückkopplung, die dann wiederum zu einer verzögerten Abschwächung des Signals führt. Dadurch wird sowohl die positive als auch die negative Rückkopplung unterbrochen, und das Signal kehrt in den Ausgangszustand zurück, sodass dann ein neuer Zyklus starten kann. Basierend auf diesem Prinzip kann ein oszillierender genetischer Schaltkreis in tierischen Zellen implementiert werden (Abbildung 4). Hierzu wird ein Promoter verwendet, der die Produktion eines Aktivatorproteins kontrolliert, das in einer positiven Rückkopplung aktivierend auf den Promoter zurückwirkt. Gleichzeit aktiviert dasselbe Aktivatorprotein einen weiteren Promoter, der dann, mit der für eine Genexpression üblichen Zeitverzögerung, die Produktion eines Regulatorproteins anschaltet. Das Regulatorprotein wirkt nun in einer negativen Rückkopplung der Produktion des Aktivatorproteins entgegen und schaltet somit den positiven als auch den negativen Rückkopplungskreis ab. Danach ist das System wieder im Ausgangszustand, und ein neuer Zyklus beginnt. Zur Visualisierung dieses Systems kann das Gen für das grün fluoreszierende Protein unter die Kontrolle des Promoters kloniert werden, der auf das Aktivatorprotein anspricht. Somit kann die oszillierende Genexpression direkt über das grüne „Blinken" der Zellen mitverfolgt werden.[1]

ANWENDUNGEN GENETISCHER SCHALTKREISE IM DRUG DISCOVERY

In den oben beschriebenen Schaltungen und Schaltkreisen wurde das Grundprinzip des Designs und der Herstellung von synthetischen genetischen Netzwerken beschrieben, von einfachen Modulen über grundlegende Schaltungen zu komplexen Schaltkreisen.

Während diese Arbeiten über biologische Informationsspeicher oder grün blinkende Zellen keine direkte praktische Anwendung haben, lieferten sie wichtige Erkenntnisse über optimale Design- und Konstruktionsprinzipien, die nun als Grundlage für anwendungsorientierte Arbeiten der Synthetischen Biologie dienen.

Eine kürzlich erschienene Studie[2] beschreibt einen synthetischen genetischen Schaltkreis in menschlichen Zellen, der zur Identifizierung von potenziellen Wirkstoffen gegen antibiotikaresistente Tuberkulosebakterien konstruiert wurde.

Der Erreger der Tuberkulose, *Mycobacterium tuberculosis*, ist einer der „erfolgreichsten" Krankheitserreger, weltweit sind mehr als zwei Milliarden Menschen, ein Drittel der Erdbevölkerung, infiziert, und circa zwei Millionen Menschen sterben jährlich daran. Ein großes Problem in der Bekämpfung der Tuberkulose ist die stark ansteigende Resistenz der Erreger gegen Antibiotika, es gibt heute Tuberkelbakterien, die gegen fünf oder mehr Medikamente resistent sind und die, wenn überhaupt noch, nur sehr schwer bekämpft werden können. Um zur Lösung dieses Problems beizutragen, wurden die genetischen

1 Unter http://www.nature.com/nature/journal/v457/n7227/suppinfo/nature07616.html (vgl. Tigges et al. 2009) kann so eine oszillierende Genexpression beobachtet werden.

2 Weber 2008.

Elemente, die im Tuberkuloseerreger zur Resistenz gegen das Medikament Ethionamid führen, in einen genetischen Schaltkreis in menschliche Zellen eingeführt. Dieser Schaltkreis wurde so konstruiert, dass sich die Produktion eines Reporterproteins spezifisch verändert, sobald die Komponenten, die für die Antibiotikaresistenz verantwortlich sind, ausgeschaltet werden. Neben der Wirkstoffidentifizierung erfüllt der Schaltkreis noch zwei weitere wichtige Funktionen: Da in menschlichen Zellen gearbeitet wird, können chemische Verbindungen, die toxische Nebenwirkungen auf diese Zellen haben, sofort identifiziert und ausgeschlossen werden. Des Weiteren identifiziert dieses System nur chemische Verbindungen, die in der Lage sind, in menschliche Zellen einzudringen, da nur dort der genetische Schaltkreis beeinflusst werden kann. Diese Eigenschaft, dass nur zellgängige Substanzen identifiziert werden, ist für die Bekämpfung der Tuberkulose essenziell, da der Tuberkuloseerreger innerhalb von menschlichen Zellen lebt und Wirkstoffe, die nicht in Zellen hineingehen können, somit nicht ihr Ziel erreichen.

Somit stellt der Tuberkulose-basierte genetische Schaltkreis in menschlichen Zellen ein 3-in-1-Identifizierungssystem für neue Wirkstoffe dar, nur Substanzen, die 1. nicht toxisch sind, die 2. in Zellen hineingehen können und die 3. spezifisch die Antibiotikaresistenz ausschalten, werden somit als Vorstufen eines potenziellen Medikaments identifiziert.

Basierend auf diesem synthetisch biologischen Systems wurde eine Wirkstoff-Identifizierungskampagne gestartet, in der verschiedene Substanzen positive Signale gaben. Diese Substanzen wurden auf ihre Wirkung gegen *Mycobacterium tuberculosis* getestet. In der Gegenwart oder Abwesenheit des Medikaments Ethionamid wuchs der resistente Erreger. Wurde jedoch die neu identifizierte Substanz hinzugegeben, konnte in Gegenwart des Medikaments kein Wachstum festgestellt werden. Basierend auf diesen Ergebnissen sowie weiteren molekularbiologischen Charakterisierungen konnte somit festgestellt werden, dass die dank des genetischen Schaltkreises identifizierte Substanz in der Lage ist, die Medikamentenresistenz im Tuberkuloseerreger auszuschalten und somit eine Bekämpfung des Bakteriums mit bewährten Antibiotika wieder zu ermöglichen.[3]

Von der Identifizierung des Wirkstoffs bis zum fertig entwickelten Medikament werden aufgrund der dafür notwendigen präklinischen und klinischen Studien noch einige Jahre vergehen, jedoch zeigt dieses Beispiel das Potenzial der Synthetischen Biologie, dank genetischen Designerschaltkreisen effizient potenzielle neue Medikamente zu identifizieren und einen Beitrag zur Bekämpfung weitverbreiteter Krankheiten zu leisten.

ZUSAMMENFASSUNG

Dank Fortschritten in konvergierenden Technologien wie der DNA-Synthese, der Modellierung biologischer Systeme sowie der Sequenziertechnologie zur Identifizierung neuer genetischer „Schalter" konnten in den letzten zehn Jahren signifikante Fortschritte

[3] Weber 2008.

in dem Design und der Konstruktion von komplexen genetischen Schaltkreisen erzielt werden. Inspiriert durch Designprinzipien aus der Elektrotechnik wurden basierend auf modularen Bausteinen fundamentale Schaltungen entwickelt, die dann in komplexe Schaltkreise integriert werden konnten. Während viele dieser Schaltkreise als „Toy Biology" bezeichnet werden können, lieferten sie doch signifikante Erkenntnisse zum optimalen Design genetischer Schaltkreise. Das Potenzial dieser Schaltkreise zeigt sich in ersten Anwendungen wie zum Beispiel in der Identifizierung neuer Wirkstoffe gegen medikamentenresistente Krankheitserreger.

LITERATUR

Tigges et al. 2009
Tigges, M. et al.: A tunable synthetic mammalian oscillator. In: Nature Band 457 (2009), S. 309-312. URL: http://www.nature.com/nature/journal/v457/n7227/suppinfo/nature07616.html [Stand: 24.05.2011].

Weber et al. 2008
Weber, W. et al.: A synthetic mammalian gene circuit reveals antituberculosis compounds. In: Proceedings of the National Academy of Sciences USA
Band 105 (2008), S. 9994-9998. URL: http://www.pnas.org/content/105/29/9994 [Stand: 24.05.2011].

> SYNTHETISCHE BIOLOGIE ZUM DESIGN MASSGESCHNEIDERTER STOFFWECHSELWEGE

VOLKER F. WENDISCH

Für die biotechnologische Produktion von Wertstoffen durch Mikroorganismen ist der schnelle und effiziente Umsatz von Rohstoffen in die Zielprodukte unabdingbar. Die Synthetische Biologie bietet nun ideale Möglichkeiten, die dafür notwendigen Stoffwechselwege passgenau zu entwerfen. Einerseits können Stoffwechselwege verschiedener Organismen so kombiniert werden, dass neue Produkte gebildet werden, oder dass bestehende Produkte aus bisher nicht zugänglichen Rohstoffen gebildet werden. Andererseits können synthetische Stoffwechselwege aus enzymatischen Reaktionsschritten oder Sequenzen aus verschiedenen Organismen so aufgebaut werden, wie sie in keinem der Ursprungsorganismen natürlicherweise vorkommen. Mit der Synthetischen Biologie können also neue Wege in der Weißen Biotechnologie gegangen werden. Ein weithin bekannter Durchbruch sind die Arbeiten der Gruppe um Jay Keasling aus Berkeley in Kalifornien zur Produktion des Terpenoids Artemisinin, wie auch im Beitrag von Peter Koller in diesem Band beschrieben.[1]

MASSGESCHNEIDERTE STOFFWECHSELWEGE: EINE „KÜNSTLICHE NAHRUNGSKETTE"

Die Gruppe um Pam Silver von der Harvard University in Boston, MA, führte in das Cyanobakterium *Synechococcus elongatus*, welches photosynthetisch CO_2 fixiert und mit CO_2 als ausschließlicher Kohlenstoffquelle wachsen kann, die Gene für Invertase und einen Zuckertransporter aus dem Pulque-Bakterium *Zymomonas mobilis* ein.[2] Das so konstruierte Cyanobakterium fixierte nun im Licht CO_2, was jedoch nicht mehr dem eigenen Wachstum diente. Vielmehr wurde der fixierte Kohlenstoff nun für die Synthese und den Export der Zucker Glukose und Fruktose genutzt. Diese Fähigkeit konnte sehr schön in einer „künstlichen Nahrungskette" verdeutlicht werden, als das entwickelte Cyanobakterium mit *E. coli* „vergesellschaftet" wurde: Im Licht setzte das Cyanobakterium CO_2 in die Zucker Glukose und Fruktose um, die als alleinige Kohlenstoffquellen für das Wachstum von *E. coli* dienten.[3] In der Dunkelheit zeigte sich folgerichtig kein Wachstum von *E. coli*.

1 Martin et al. 2003.
2 Niederholtmeyer et al. 2010.
3 Niederholtmeyer et al. 2010.

FLEXIBILISIERUNG DER NUTZUNG NACHWACHSENDER ROHSTOFFE IN DER WEISSEN BIOTECHNOLOGIE

Die Flexibilisierung des Rohstoffzugangs stand auch im Mittelpunkt von Arbeiten zu *Corynebacterium glutamicum*, das für die biotechnologische Herstellung von Aminosäuren im Millionen-Tonnen-Maßstab Verwendung findet. Als Rohstoffe werden hierbei typischerweise zuckerhaltige Melassen oder hydrolysierte Stärke verwendet. Zunehmend gibt es ein Bestreben, auch solche nachwachsenden Rohstoffe zu erschließen, deren Nutzung in der Weißen Biotechnologie nicht mit der Nutzung in der Nahrungsmittelproduktion konkurriert. Glyzerin fällt bei der Produktion von Biodiesel mit etwa zehn Gewichtsprozent als Koppelprodukt an. Glyzerin kann jedoch von *C. glutamicum* nicht für das Wachstum oder die Aminosäureproduktion genutzt werden. Aus *E. coli* wurden die Gene für die Einspeisung von Glyzerin in den Zentralstoffwechsel als synthetisches Operon in *C. glutamicum* exprimiert.[4] Der rekombinante *C. glutamicum*-Stamm konnte Glyzerin sowohl als einzige Kohlenstoff- und Energiequelle als auch in Gemischen mit Zuckern nutzen. Die parallele Verstoffwechselung von mehreren gemischten Rohstoffen ist eine herausragende Eigenschaft von *C. glutamicum*, die es von *E. coli* oder der Bäckerhefe absetzt. So gelang mit dem rekombinanten Stamm nicht nur die Aminosäureproduktion ausgehend von Glukose oder von Glyzerin, sondern auch ausgehend von Glukose-Glyzerin-Gemischen.[5]

Der nächste Schritt zur Flexibilisierung des Rohstoffzugangs von *C. glutamicum* gelang mit der Integration von Stoffwechselwegen für die Verwertung der Pentose Arabinose aus *E. coli* in den Zentralstoffwechsel von *C. glutamicum*.[6] Hydrolysate von Holz, Stroh oder anderen Agrarabfällen enthalten neben Glukose nicht unerhebliche Mengen der Pentosen Arabinose und Xylose, die jedoch durch den Wildstamm von *C. glutamicum* nicht verwertet werden können. In einem Ansatz der Synthetischen Biologie wurde außer der Expression der Gene für die Arabinose-Verwertung aus *E. coli* in *C. glutamicum* auch der endogene Baustoffwechsel zur Überproduktion der Aminosäure L-Arginin verändert: Die Repression der Gene für die L-Arginin-Biosynthese wurde durch Deletion des Repressorgens ebenso aufgehoben wie die Inhibition des Schrittmacher-Enzyms durch gezielte Punktmutation des dazugehörenden Gens. Durch das maßgeschneiderte Design eines zelleigenen Biosyntheseweges im Verbund mit der Eröffnung des Zugangs zum Rohstoff Arabinose gelang der erste Schritt zur Produktion der Aminosäure L-Arginin ausgehend von Arabinose-haltigen Agrarabfällen.[7]

Hydrolysate aus Holz, Stroh oder anderen Agrarabfällen sind für einige Mikroorganismen wie *E. coli* oder die Bäckerhefe schwer zugängliche Rohstoffe, da sie toxische Inhibitoren enthalten. Vor allem Abkömmlinge des Lignins, einem phenolischen Makromolekül verholzter Pflanzen, gehören dazu: Furfural und Hydroxymethylfurfural,

4 Rittmann et al. 2008.
5 Rittmann et al. 2008.
6 Schneider et al. 2011.
7 Schneider et al. 2011.

kurz HMF, entstehen beim Hydrolyseprozess. Die Gruppe um Harald Ruijssenaars in den Niederlanden konnte die Gene für den Abbau sowohl von Furfural als auch von HMF in dem Bakterium *Cupriavidus basilensis* identifizieren.[8] Damit war der Grundstein für die Entgiftung von Lignocellulose-Hydrolysaten gelegt, da *Cupriavidus basilensis* die in Lignocellulose-Hydrolysaten vorkommenden Zucker wie Glukose, Arabinose oder Pentose nicht verwerten kann, die toxischen Verbindungen HMF und Furfural jedoch vollständig verbraucht. Als Anwendung im Sinne der Synthetischen Biologie kann aber die Expression der Gene für den Abbau von HMF und Furfural aus *Cupriavidus basilensis* in *Pseudomonas putida*, einem lösungsmitteltoleranten Bakterium, das beispielsweise für die Produktion von aromatischen Verbindungen Anwendung findet, verstanden werden.[9]

NEUARTIGE STOFFWECHSELWEGE DURCH KOMBINATORIK UND ENZYME ENGINEERING

Die Gruppe um Jim Liao von der University of California, Los Angeles, hat für die Produktion von Biokraftstoffen und von Vorstufen für Pharmazeutika neuartige, bisher in der Natur nicht vorkommende oder noch nicht entdeckte Stoffwechselwege entwickelt. So erweiterten sie den Stoffwechsel von *E. coli* zur Biosynthese von L-Homoalanin, einer Vorstufe für das Tuberkulose-Chemotherapeutikum Ethambutol sowie für das Antiepileptikum Levetiracetam. L-Homoalanin wird nicht in *E. coli* gebildet, könnte jedoch, so war die Arbeitshypothese, wie eine Aminosäure aus einer 2-Ketosäure durch reduktive Aminierung hergestellt werden. Also selektionierte die Gruppe um Liao eine mutante Glutamatdehydrogenase, welche nicht ihr natürliches Substrat 2-Ketoglutarat zu Glutamat aminierte, sondern 2-Ketobutyrat zu L-Homoalanin.[10] Wie gelang es aber, eine Glutamatdehydrogenase zu isolieren, die anstelle einer 2-Ketosäure mit saurem, hydrophilem Rest (2-Ketoglutarat) 2-Ketosäuren mit aliphatischen, hydrophoben Resten (2-Ketobutyrat und 2-Ketoisovalerat) umsetzte? Die Arbeitsgruppe konstruierte einen *E. coli*-Teststamm, der ohne Aminierung der aliphatischen 2-Ketosäure Ketoisovalerat nicht überleben kann. In diesem Stamm wurden Varianten der Glutamatdehydrogenase bereitgestellt, die durch zufällige Mutation von Aminosäureresten in der Substratbindetasche des Enzyms erzeugt wurden. Eine mutante Glutamatdehydrogenase, die das Überleben des Teststamms ermöglichte und aufgrund dieser Eigenschaft identifiziert werden konnte, aminierte auch 2-Ketobutyrat effizient zu L-Homoalanin. Im nächsten Schritt wurde ein *E. coli*-Produktionsstamm konstruiert, der die mutante Glutamatdehydrogenase synthetisierte und dessen Stoffwechsel für die Bereitstellung der Vorstufe 2-Ketobutyrat optimiert war.[11] Mit einem einfachen fermentativen Verfahren kann nun L-Homoalanin ausgehend von kostengünstigen Rohstoffen für die Produktion entsprechender Pharmazeutika angeboten werden.

8 Koopman et al. 2010.
9 Koopman et al. 2010.
10 Zhang et al. 2010.
11 Zhang et al. 2010.

Längerkettige Alkohole (mit Kohlenstoffkettenlängen > C5) zeichnen sich als Biokraftstoffe mit einer höheren Energiedichte und einem stärkeren lipophilen Charakter gegenüber dem Kraftstoff Ethanol (C2) aus. Ausgehend von den 2-Ketosäuren 2-Ketoisovalerat und 2-Ketobutyrat (siehe oben in Bezug zur L-Homoalanin-Bildung) wurden bereits Verfahren für die fermentative Produktion von Isobutanol (C4) und 1-Propanol (C3) mithilfe von rekombinanten *E. coli*-Stämmen beschrieben.[12] Der Gruppe um Bernd Eikmanns von der Universität Ulm gelang es, auf diese Weise auch in *C. glutamicum* 2-Ketoisovalerat[13] und den C4-Alkohol Isobutanol[14] herzustellen. Um längerkettige Alkohole zu erhalten, nutzte die Gruppe um Liao die Kettenverlängerungsreaktion von LeuA, dem Eingangsenzym des Biosyntheseweges für die Aminosäure L-Leucin.[15] Nach zielgerichteter Mutation der Substratbindetasche von LeuA anhand einer dreidimensionalen Struktur wurde eine Variante gefunden, die als Substrate effektiv auch längerkettige 2-Ketosäuren um eine Kohlenstoffeinheit verlängerte und so die Biosynthese von Alkoholen bis zur Kohlenstoffkettenlänge C8 möglich machte. In einer Machbarkeitsstudie zur Produktion des Biokraftstoffs 3-Methyl-1-Pentanol (C6) wurde zunächst das mutierte LeuA in einem *E. coli*-Stamm synthetisiert, dessen Stoffwechsel für die Bereitstellung von 2-Ketobutyrat optimiert war (siehe oben in Bezug zur L-Homoalanin-Bildung) und der 2-Ketobutyrat zur Vorstufe der LeuA-Reaktion (2-Keto-3-Methylvalerat) weiter umsetzte.[16] Anschließend reagierte das 2-Keto-3-Methylvalerat in einem synthetischen Stoffwechselweg über das mutierte LeuA und vier Folgereaktionen bis zum C6-Alkohol 3-Methyl-1-Pentanol. Ausgehend von 2-Ketosäuren des Aminosäurestoffwechsels wurden durch verschiedene Ansätze der Synthetischen Biologie[17] *E. coli*-Stämme für die Produktion von zwölf verschiedenen Alkoholen der Kettenlängen C3–C8, die als Biokraftstoffe genutzt werden können, entwickelt.

EIN BLICK ZURÜCK UND NACH VORN

E. J. Corey führte in den 1960er Jahren das Prinzip der Retrosynthese in die organische Chemie ein[18], indem er für die Syntheseplanung vorschlug, komplexe Zielmoleküle schrittweise aus einfacheren Vorläufern aufzubauen, wenn der entsprechende Syntheseweg bekannt war. Man wiederholt diese Prozedur auch für jeden Vorläufer, bis man den Syntheseweg ausgehend von kommerziell erhältlichen Grundchemikalien beschreiten kann. Ganz ähnlich kann man sich das Prinzip der Retro-Biosynthese für die Synthetische Biologie vorstellen, das von Kristala Prather aufgenommen wurde.[19] In der Zukunft muss sich zeigen, inwieweit dieses Konzept in die Synthetische Biologie

12 Atsumi et al. 2008.
13 Blombach et al. 2011.
14 Krause et al. 2010.
15 Zhang et al. 2008.
16 Zhang et al. 2008.
17 Atsumi et al. 2008, Zhang et al. 2008.
18 Corey 1991.
19 Prather/Martin 2008.

übertragbar ist. Während in der organischen Chemie einzelne Schritte beispielsweise bei unterschiedlichen Temperaturen, Drücken oder pH-Werten ablaufen können und die Zwischenprodukte jeweils aufgereinigt werden, bevor sie weiterverwendet werden, arbeitet die Synthetische Biologie in lebenden Zellen und damit – wenn man so will – multikatalytisch, also in einem „Topf".

Will man die Entwicklung und die Relevanz der Synthetischen Biologie abschätzen, lohnt ein Blick auf die Geschichte der Synthetischen Chemie.[20] Erst als die Analyse natürlicher Chemikalien mit der Synthese natürlicher oder aber völlig neuer Chemikalien kombiniert wurde, entwickelte sich ein tiefes Verständnis der grundlegenden Prinzipien chemischer Struktur und Reaktivität, welches auch den Grundstein für die chemische und pharmazeutische Industrie legte. Für das maßgeschneiderte Design von Stoffwechselwegen für die Weiße Biotechnologie bleibt zu hoffen, dass auch in der Synthetischen Biologie analytische Methoden synthetische Ansätze bei der Aufklärung biologischer Prinzipien komplementieren.

LITERATUR

Atsumi et al. 2008
Atsumi, S./Hanai, T./Liao, J. C.: Non-fermentative pathways for synthesis of branched-chain higher alcohols as biofuels. In: Nature 451(7174) (2008), S. 86-89.

Blombach et al. 2011
Blombach B., Riester T., Wieschalka S., Ziert C., Youn JW., Wendisch VF., Eikmanns BJ.: Corynebacterium glutamicum Tailored for Efficient Isobutanol Production. In: Appl Environ Microbiol. 77(10) (2011), S. 3300-10.

Corey 1991
Corey, E. J.: The Logic of Chemical Synthesis: Multistep Synthesis of Complex Carbogenic Molecules (Nobel Lecture). In: Angew Chem Int Ed Engl 30(5) (1991), S. 455-465.

Koopman et al. 2010
Koopman, F./Wierckx, N./de Winde, J. H./ Ruijssenaars, H. J.: Identification and characterization of the furfural and 5-(hydroxymethyl)furfural degradation pathways of Cupriavidus basilensis HMF14. In: Proc Natl Acad Sci USA. 107(11) (2010), S. 4919-4924.

20 Yeh/Lim 2007.

Krause et al. 2010
Krause FS., Blombach B., Eikmanns BJ.: Metabolic engineering of Corynebacterium glutamicum for 2-ketoisovalerate production. In: Appl Environ Microbiol. 76(24) 2010, S. 8053-61.

Martin et al. 2003
Martin, V. J./Pitera, D. J./Withers, S. T./Newman, J. D./Keasling, J. D.: Engineering a mevalonate pathway in Escherichia coli for production of terpenoids. In: Nat Biotechnol. 21 (7) (2003), S. 796-802.

Niederholtmeyer et al. 2010
Niederholtmeyer, H./Wolfstädter, B. T./Savage, D. F./Silver, P. A./Way, J. C.: Engineering cyanobacteria to synthesize and export hydrophilic products. In: Appl Environ Microbiol. 76(11) (2010), S. 3462-3466.

Prather/Martin 2008
Prather, K. L. J./Martin, C. H.: De novo biosynthetic pathways: rational design of microbial chemical factories. In: Curr Op Biotechnol 19 (2008), S. 468-474.

Rittmann et al. 2008
Rittmann, D./Lindner, S. N./Wendisch, V. F.: Engineering of a glycerol utilization pathway for amino acid production by Corynebacterium glutamicum. In: Appl Environ Microbiol. 74(20) (2008), S. 6216-6222.

Schneider et al. 2011
Schneider, J./Niermann, K./Wendisch, V. F.: Production of the amino acids L-glutamate, L-lysine, L-ornithine and L-arginine from arabinose by recombinant Corynebacterium glutamicum. In: J Biotechnol, 154(2-3) (2011), S. 191-198.

Yeh/Lim 2007
Yeh, B. J./Lim, W. A.: Synthetic biology: lessons from the history of synthetic organic chemistry. In: Nat Chem Biol 3(9) (2007), S. 521-525.

Zhang et al. 2010
Zhang, K./Li, H./Cho, K. M./Liao, J. C.: Expanding metabolism for total biosynthesis of the nonnatural amino acid L-homoalanine. In: Proc Natl Acad Sci USA. 107(14) (2010), S. 6234-6239.

Zhang et al. 2008
Zhang, K./Sawaya, M. R./Eisenberg, D. S./Liao, J. C.: Expanding metabolism for biosynthesis of nonnatural alcohols. In: Proc Natl Acad Sci USA. 105(52) (2008), S. 20653-20658.

WIRTSCHAFTLICHES POTENZIAL

> SYNTHETISCHE BIOLOGIE – EIN INNOVATIONSMOTOR FÜR DIE INDUSTRIELLE BIOTECHNOLOGIE?

OSKAR ZELDER

INDUSTRIELLE BIOTECHNOLOGIE

Jedes Jahr werden weltweit mit Produkten der Industriellen Biotechnologie (die auch als "weiße" Biotechnologie bezeichnet wird) ungefähr 70 Milliarden Euro umgesetzt. Das entspricht etwa zwei bis drei Prozent des globalen Chemiemarktes. Typische Produkte der industriellen Biotechnologie sind Biokraftstoffe, Enzyme und spezielle Chemikalien wie Antibiotika, Vitamine und Aminosäuren. Dabei handelt es sich in aller Regel um Substanzen, die natürlicherweise von Mikroorganismen produziert werden. Als Einsatzstoffe dienen in der Industriellen Biotechnologie fast ausschließlich nachwachsende Rohstoffe wie Zucker, Stärke – und Sojaprodukte oder Pflanzenöl.

Für ein wirtschaftliches Herstellverfahren benötigt man hocheffiziente Produktionsorganismen, die in kurzer Zeit möglichst viel Produkt herstellen, keine Nebenprodukte bilden und dabei wenig Einsatzstoffe brauchen.

NATURBELASSENE MIKROORGANSIMEN LIEFERN DIE ERSTEN BIOPRODUKTE

Die Nutzung von Mikroorganismen zur Herstellung, Konservierung und Veredelung von Lebensmitteln hat eine jahrtausendealte Tradition. Aber erst mit der Entwicklung der Mikrobiologie als Wissenschaft im 19. Jahrhundert entstanden, inmitten der industriellen Revolution, die ersten industriellen Fermentationsprozesse. Unter den Pionierprodukten waren Ethanol (also Industriealkohol), Milchsäure und Zitronensäure. Alle drei Produkte entstammen Bakterien oder Pilzen, die sie natürlicherweise in großen Mengen ausscheiden, und werden im Prinzip bis heute auf die althergebrachte Weise produziert, wenn auch die Herstellverfahren im Lauf der Zeit sukzessive verbessert wurden.

Seit den 1950er Jahren hat die Zahl der biotechnologisch hergestellten chemischen Produkte stetig zugenommen. Antibiotika, Aminosäuren, Vitamine und Enzyme sind bekannte Beispiele; Produkte, die vor allem in Medizin und Humanernährung, aber auch in der Tierernährung, für Wasch- und Reinigungsmittel und einzelne industrielle Anwendungen eingesetzt werden.

BIOPRODUKTE DER ZWEITEN GENERATION ERFORDERN VERBESSERTE ORGANISMEN

Im Gegensatz zu den biotechnologischen Produkten der ersten Generation werden diese Substanzen von den entsprechenden Mikroorganismen natürlicherweise nur in geringen Mengen synthetisiert, sodass die Produktivität der Mikroben zur Entwicklung wirt-

schaftlicher Herstellverfahren verbessert werden muss. Das geschieht im einfachsten Fall durch klassische Mutation und Selektion, eine Methodik, die in ähnlicher Art und Weise auch in der Nutzpflanzenzüchtung eingesetzt wird.[1] Dabei werden die Organismen mit Strahlung oder Chemikalien behandelt, was zu zufälligen Veränderungen im Erbgut, also in den aus DNA bestehenden Genen, führt. Mit aufwendigen Durchmusterungsverfahren werden dann unter Tausenden Mutanten verbesserte Mikrobenstämme identifiziert. Bei dieser Vorgehensweise ist es nicht erforderlich, die genaue genetische Veränderung zu kennen, die die Verbesserung in der Produktbildung hervorruft. Durch ständige Wiederholung dieses Mutations- und Selektionsverfahrens lassen sich im Lauf der Jahre bemerkenswerte Produktivitäten erzielen. Klassisch erzeugte Stämme der Pilzarten *Penicillium chrysogenum* und *Ashbya gossypii* werden auch heute noch eingesetzt, um beispielsweise Penicillin und Vitamin B2 (Riboflavin) herzustellen.[2] Auch für die Produktion von Aminosäuren wie Glutamat oder Lysin, die in Ernährung, Tierernährung und Medizinprodukten gebraucht werden, hat die klassische Stammentwicklung von Corynebakterien große Bedeutung.

Abbildung 1: Der Pilz *Ashbya gossypii* produziert Vitamin B2. Er wandelt Nährstoffe wie Pflanzenöle in das für viele Lebewesen wichtige Vitamin um. BASF nutzt es für Tierfutterzusätze wie Lutavit® SG 80.



1 Rowlands 1984.
2 Zelder 2006.

DIE 1980er JAHRE: GENTECHNIK SETZT SICH ALLMÄHLICH DURCH

Seit den 1980er Jahren hat verstärkt die Gentechnik Einzug in biotechnologische Prozesse gehalten und die klassische Methode der Mutation und Selektion ergänzt.

Die erwähnten Corynebakterien sind dafür ein gutes Beispiel: Klassisch erzeugte Produktionsstämme wurden durch Gentechnik weiter optimiert. Es gibt inzwischen zahllose Patente und Publikationen, die die Verstärkung oder Abschwächung einzelner Gene oder Genkombinationen beschreiben, wodurch die Produktion von Aminosäuren weiter gesteigert werden konnte.[3] Diese Gene sind im Erbgut für die Bildung von Enzymen, also Biokatalysatoren, verantwortlich, die in ihrer Summe im Inneren der Mikroorganismen die Umsetzung vom nachwachsenden Rohstoff zum Endprodukt bewirken. Zunächst haben die Gentechnologen gezielt Gene verändert, deren biochemische Funktion gut beschrieben war und bei deren gezielter Veränderung eine positive Auswirkung erwartet wurde. Dabei handelt es sich oftmals um die letzten biochemischen Reaktionsschritte vor dem Endprodukt.

VON DER GENTECHNIK ZUM METABOLIC ENGINEERING UND ZUR SYSTEMBIOLOGIE

Führt eine wiederholte Verstärkung dieser sogenannten terminalen Biosynthese-Schritte nicht mehr zu weiteren Verbesserungen, werden Veränderungen in anderen Bereichen des Stoffwechsels (Metabolismus), zum Beispiel im Zentralstoffwechsel, erforderlich. Diese rationalen Eingriffe in das zelluläre System, um die Verfügbarkeit metabolischer Vorstufen zu verbessern oder unerwünschte Nebenprodukte zu beseitigen, bezeichnet man als Metabolic Engineering. Dazu müssen diejenigen Zielgene identifiziert werden, die genau für die fraglichen Funktionen verantwortlich sind. Die Suche nach den Zielgenen gleicht der Suche nach einer Nadel im Heuhaufen. Dazu ist in aller Regel ein sehr detailliertes Verständnis sowohl des Produktionsstammes als auch dessen genetischer Ausstattung und biochemischer Funktionen erforderlich. Solch ein Bakterium verfügt immerhin über 3000 bis 8000 Gene, die für entsprechende Stoffwechselleistungen verantwortlich sind. Daher hat sich seit den 90er Jahren die Disziplin des Metabolic Engineering entwickelt. Hierbei wird das ganze Arsenal moderner Biochemie, Bioanalytik und Bioinformatik bis hin zur Genomforschung genutzt, um Engpässe im Stoffwechsel zu identifizieren und daraus rational Ansatzpunkte für die weitere gentechnische Stammentwicklung abzuleiten.

Mittlerweile ist die Kenntnis des Genoms eines Produktionsorganismus unverzichtbare Grundlage für das Metabolic Engineering.[4] War die Sequenzierung eines Bakteriengenoms Ende der 90er Jahre noch ein großes Vorhaben mit Kosten in Millionenhöhe, so ist die Genomsequenzierung inzwischen ein Routineverfahren. Aufgrund rasanter Entwicklungen in der Sequenziertechnologie steigt die Zahl der entschlüsselten Genome stetig, und im Gegenzug fallen die Kosten der Entschlüsselung kontinuierlich. Mittlerweile sind Hunderte Genome verschiedenster Organismen von Bakterien über Pilze und

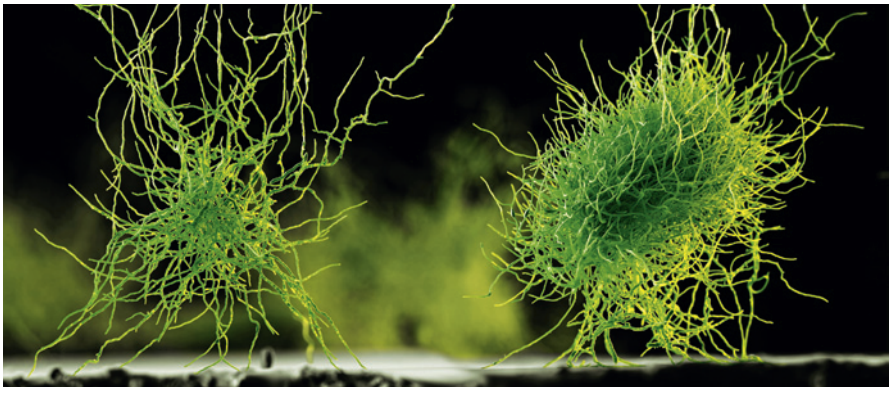
3 Cremer et al. 1991.
4 Becker et al. 2011.

Pflanzen bis hin zum Menschen bekannt. Limitierend wirkt eher die Bioinformatik, da die Masse an Daten sinnvoll verarbeitet werden muss.

In diesem Zusammenhang ist in den letzten Jahren die neue Disziplin der Systembiologie auf den Plan getreten. Während das Metabolic Engineering auf die Bildung eines Produkts abzielt, ist das Thema der Systembiologie das grundlegende Verständnis eines Organismus in seiner Gesamtheit, vom Genom bis hin zum Stoffwechsel. Dabei wird versucht, die Zelle als System zu begreifen und die zellulären Abläufe in computerbasierten Modellen zeitlich aufgelöst abzubilden.

Sind durch diese Analysen erst einmal die Engpässe in den Stoffwechselwegen identifiziert, lässt sich eine zielgenaue Strategie zur Beseitigung dieser Flaschenhälse entwerfen. Dazu werden nicht nur die eigenen Gene des Produktionsstammes verändert. Es kann nötig sein, Gene aus anderen Organismen (Spender) in den Produktionsstamm (Empfänger) hinzuzufügen. Bei der Herstellung von Peptiden und Proteinen bzw. Enzymen, also komplizierten, aus Aminosäurebausteinen bestehenden Biomolekülen, ist die Nutzung artfremder Gene bereits Routine. Bei dieser Substanzklasse werden sogar schon seit Langem nicht in der Natur vorkommende Moleküle erzeugt. Sie bestehen weiterhin aus den 20 Aminosäuren, allerdings ist die Abfolge dieser Bausteine neu. Ein bekanntes Beispiel sind Enzyme, deren natürliche Aminosäureabfolge einige zusätzliche Histidinreste am Anfang oder am Ende der Molekülkette enthält. Dadurch lassen sich die Substanzen leichter und kostengünstiger reinigen. Diese clevere Methode ist inzwischen Standard und weltweit in den molekularbiologischen und biochemischen Labors verbreitet.

Abbildung 2: Die Schimmelpilzart *Aspergillus niger* ist von Natur aus in der Lage, verschiedene technisch nutzbare Enzyme wie Phytase, Glucanase und Xylanase zu bilden. Allerdings produziert der Pilz auf natürlichem Wege nur geringe Mengen dieser Biokatalysatoren. Mit Hilfe gentechnischer Methoden wurde dieser Mikroorganismus so optimiert, dass er – sozusagen wie eine lebende Fabrik – große Mengen an Phytase und anderen Enzymen herstellt.



DIE ZUNEHMENDE NUTZUNG SYNTHETISCHER GENE

Inzwischen werden sogar sogenannte synthetische Gene eingesetzt. Diese stammen nicht mehr aus einem Spenderorganismus, sondern werden maschinell aus den chemischen Bausteinen des Erbguts, den Nukleotiden, synthetisiert. Die Herstellung synthetischer Gene erfolgt mit Methoden der Chemie, wobei auch Enzyme zum Einsatz kommen, also Biokatalysatoren. Hochspezialisierte Biotech-Firmen stellen solche synthetischen Gene nach den Vorgaben der Kunden als Auftragssynthese her. Synthetische Gene haben gegenüber den natürlichen Genen aus dem Spenderorganismus den großen Vorteil, dass sie sich genau auf den Empfängerorganismus anpassen lassen, was letztlich zu einer verbesserten Nutzung der Gene im Empfänger führt. Dieses Maßschneidern der Gene wäre mit herkömmlicher Gentechnik ohne synthetische Gene in vielen Fällen kaum realisierbar. In jedem Fall führt der Einsatz synthetischer Gene zu einer erheblichen Beschleunigung der Experimente – vorausgesetzt, die Gene werden von der Synthesefirma schnell geliefert.

Synthetische Gene werden immer häufiger benutzt, nicht nur wegen ihrer hervorragenden Eigenschaften und der Zeitersparnis, sondern auch, weil stetig sinkende Preise ihren Einsatz immer attraktiver machen. Inzwischen werden nicht mehr nur einzelne Gene synthetisch hergestellt, auch ganze Gengruppen, sogenannte Gencluster, können bestellt werden. In der Literatur gibt es erste Beispiele von der Herstellung ganzer synthetischer bakterieller Genome.

Darüber hinaus gibt es Ansätze, vorhandene natürliche Genome mithilfe synthetischer DNA in vielen Genen gleichzeitig zu verändern. Solches Genome Engineering erfordert nicht nur gute Planung, sondern erfolgt mit einem hohen Maß an Automatisierung.[5] Man erwartet von der Weiterentwicklung dieser Methoden eine bessere Planbarkeit und kürzere Entwicklungszeiten.

ERSTE BEISPIELE FÜR DAS DESIGN NEUER STOFFWECHSELWEGE

Eines der ersten erfolgreichen Beispiele ist die Nutzung eines *Escherichia coli*-Bakteriums als Wirtsorganismus für die fermentative Herstellung von 1,3-Propandiol, einem Baustein für spezielle Kunststoffe. Ausgestattet mit entsprechenden Hefe-Genen für die Biosynthese von Glycerin und Genen aus dem Bakterium *Klebsiella pneumoniae* für die 1,3-Propandiol-Biosynthese gelang es, einen effizienten Produktionsorganismus zu konstruieren, der Glucose zu 1,3-Propandiol umsetzt. Insgesamt waren hier über 30 gentechnische Eingriffe erforderlich. Die Substanz wird inzwischen großtechnisch produziert und dient als Monomer für Kunststoffe.[6] Wurden bei diesem Beispiel noch natürliche Gene eingesetzt, befinden sich weitere vergleichbare Projekte mit synthetischen Genen noch im Entwicklungsstadium. Mittlerweile ist der Einsatz einzelner synthetischer Gene Routine. Ein Beispiel für die erfolgreiche Konstruktion eines synthetischen Stoffwechselweges ist die Herstellung von Diaminopentan. Dies ist gelungen, indem der Lysin-

5 Wang et al. 2009.
6 Laffend et al 1997.

Biosyntheseweg von *C. glutamicum* um einen Schritt, die Lysindecarboxylase, erweitert wurde. Hierzu wurden speziell angepasste synthetische Gene benutzt. Das Produkt ist für den Produktionsorganismus kein natürlicher Metabolit. Es kann ebenfalls als Baustein für spezielle Kunststoffe dienen, befindet sich aber noch nicht auf dem Markt.[7]

Ein weiteres Produkt, das in vielen Forschungsgruppen und Unternehmen mit den Methoden des Metabolic Engineering unter Nutzung synthetischer Gene bearbeitet wird, ist Butanol. Butanol, dem einiges Potenzial als Biotreibstoff zugetraut wird, kann von bestimmten Bakterien der Gattung *Clostridium* natürlicherweise ausgeschieden werden. Inzwischen arbeiten mehrere Gruppen daran, *E. coli* oder Hefe mit Butanol-Biosynthesegenen auszustatten. Aufgrund der guten molekularbiologischen Zugänglichkeit besteht die Hoffnung, Produktionsstämme zu erzeugen, die dem klassischen Butanol-Produzenten *Clostridium acetobutylicum* hinsichtlich Produktivität, Ausbeute und Lösungsmitteltoleranz deutlich überlegen sind. Es ist bereits gelungen, Butanol-Biosynthese-Gene in *E. coli* und Hefe aktiv zu exprimieren. Die bisher erreichten Butanol-Konzentrationen sind jedoch noch sehr gering.[8]

Inzwischen gibt es auch erste Beispiele aus dem Bereich der anspruchsvollen Naturstoffe. So ist es kürzlich verschiedenen Teams gelungen, unter Zuhilfenahme synthetischer Gene komplizierte Naturstoffe wie das Antimalariamittel Artemisinin oder das Antibiotikum Penicillin in Hefen herzustellen.[9] Weiterhin wurde gezeigt, dass es möglich ist, durch Nutzung synthetischer DNA auch pflanzliche Wirkstoffe in Bakterien oder Hefen zu produzieren. Das eröffnet neue Perspektiven in der Wirkstoffentwicklung für neue Medikamente und Agrochemikalien. Natürliche Wirkstoffe, die meistens nur in geringen Mengen vorkommen und rein chemisch nicht synthetisiert werden können, werden künftig in relevanten Mengen und zu akzeptablen Kosten zugänglich gemacht.

SYNTHESE VOLLSTÄNDIGER GENOME

Inzwischen gibt es erste Beispiele für die Konstruktion vollständiger Genome. Schon vor einigen Jahren wurden erste Virusgenome aus synthetischer DNA hergestellt. Führend ist hier die Gruppe um J. Craig Venter. Eine Arbeit aus dem Mai 2010 stellt einen bedeutenden Proof of Concept in der Grundlagenforschung dar: Es wurde gezeigt, dass es prinzipiell möglich ist, bekannte Genome auf der Basis synthetischer DNA nachzubauen und damit Mikroorganismen auszustatten. Die Ergebnisse sind der vorläufige Höhepunkt eines mittlerweile zehnjährigen Forschungsprojekts, an dem circa 20 Wissenschaftler beteiligt waren. Die Kosten werden auf etwa 40 Millionen Dollar geschätzt.[10]

Es ist wichtig zu betonen, dass die Synthese der Bakteriengenome nicht völlig synthetisch, also in vitro abläuft. Nur die ersten kleinen Nukleinsäurefragmente werden chemo-enzymatisch erzeugt, der Zusammenbau zu größeren Einheiten erfolgt in Hefe-

7 Herold et al. 2007.
8 Iniu et al. 2008.
9 Gidijala et al. 2009.
10 Vgl. hierzu den Beitrag von Alfred Pühler in diesem Band.

zellen. Außerdem handelt es sich beim Empfängerorganismus um eine natürliche Zelle, nicht etwa um etwas chemisch Synthetisiertes. Es wäre daher anmaßend und irreführend, hier von künstlichem Leben zu reden,[11] was Wissenschaftler vereinzelt tun. Die Autoren um Venter beschreiben sehr offen, welche großen Schwierigkeiten auf dem Weg zum Ziel zu bewältigen waren und wie enorm der zeitliche Aufwand war. Berücksichtigt man noch, dass mit Mykoplasmen Organismen mit äußerst kleinen, einfach strukturierten Genomen ausgesucht wurden, wird schnell klar, dass es sich hier um ein Demonstrationsprojekt handelt. Es ist kaum zu erwarten, dass diese Methode in Kürze routinemäßig eingesetzt wird, um Produktionsorganismen für Chemieprodukte zu entwickeln.

SYNTHETISCHE BIOLOGIE ALS NEUE DISZIPLIN?

Inzwischen wird immer häufiger von Synthetischer Biologie gesprochen, wenn synthetische DNA ins Spiel kommt. Unter dieser Überschrift tummelt sich mittlerweile eine recht heterogene Gemeinschaft von Wissenschaftlern.

Es ist noch nicht klar, ob sich die neue Bezeichnung Synthetische Biologie wirklich breit und nachhaltig durchsetzt oder ob sie wieder zugunsten eines anderen Begriffs in den Hintergrund tritt. Allerdings wird der Begriff Synthetische Biologie immer häufiger als Synonym für Metabolic Engineering oder Biotechnologie im Allgemeinen benutzt.

Unter den Anhängern der Synthetischen Biologie glauben die einen sicherlich fest an die Geburt einer neuen Wissenschaftsdisziplin. Anderen mag es eher darum gehen, einen Trend zur Mobilisierung neuer Fördergelder loszutreten. Für die industrielle Biotechnologie galt bisher das Metabolic Engineering als wichtige Disziplin. Kritiker weisen zu Recht darauf hin, dass eine Abgrenzung der Synthetischen Biologie zum Metabolic Engineering nicht klar erkennbar ist. Vielmehr hat sich das Metabolic Engineering im Lauf der Jahre in vielen kleinen Schritten sehr erfolgreich entwickelt. Die Nutzung synthetischer DNA ist dabei nur ein Schritt unter vielen, und die Weiterentwicklung des Arbeitsgebiets ist noch lange nicht abgeschlossen. Die rapide Verbreitung des Begriffs Synthetische Biologie als Synonym für Metabolic Engineering suggeriert fälschlicherweise, dass hier in kürzester Zeit etwas vollständig Neues, nie Dagewesenes entwickelt wurde, das in naher Zukunft die Biowissenschaften revolutioniert. Zudem hat das Metabolic Engineering nicht viel mit anderen Disziplinen gemeinsam, die sich gerne unter der Überschrift Synthetische Biologie versammeln, wie zum Beispiel die Forschung an sogenannten Protozellen. Also ist die Einverleibung des Metabolic Engineering in die neue Wissenschaftsdisziplin Synthetische Biologie nicht erforderlich.

Weiterhin sollte man bedenken, dass der Begriff Synthetische Biologie Ängste und Verwirrung in der Bevölkerung auslösen kann. Insbesondere dann, wenn in den Medien von künstlichem Leben und Designerorganismen die Rede ist, wie es nach Publikati-

[11] Vgl. hierzu den Beitrag von Peter Dabrock und Jens Ried in diesem Band.

on der Arbeiten von Craig Venter im Frühjahr 2010 der Fall war. Das ist besonders in Deutschland relevant, wo Teile der Bevölkerung der Gentechnik kritisch bis ablehnend gegenüberstehen. Die plötzliche Gleichsetzung der Biotechnologie oder des Metabolic Engineering mit Synthetischer Biologie könnte die Menschen verwirren. Es entsteht der Eindruck, als ob völlig andere Methoden angewendet werden als noch vor kurzer Zeit. Das ist aber, wie oben diskutiert, nicht der Fall und Laien kaum noch zu vermitteln. Daher ist es essenziell, dass Wissenschaftler und Unternehmen sachlich und verständlich informieren und aufklären, um Politik und Gesellschaft von den Potenzialen dieser neuen Technologien zu überzeugen.

HERAUSFORDERUNGEN FÜR DIE ZUKUNFT

Es wird erwartet, dass die Kosten der DNA-Synthese kontinuierlich weiter sinken. Daher wird sich die Nutzung künstlicher DNA stärker verbreiten. Möglicherweise wird sie die klassische Genklonierung, also das Isolieren eines Gens aus einem Spenderorganismus, vollständig ablösen.

Eine besondere Herausforderung ist es, Methoden zur Herstellung und Nutzung großer DNA-Fragmente zu entwickeln. Auch wenn es in Einzelfällen bereits gelungen ist, ein ganzes Genom nachzubauen, kann man hier noch nicht von Routineverfahren sprechen. Es besteht weiterhin erheblicher Bedarf, an der Verbesserung und Automatisierung gentechnischer Methoden zu arbeiten. In der Vergangenheit hat sich häufig gezeigt, wie wichtig es ist, viele Varianten und Kombinationen von Genen zu testen, um beispielsweise einen Stoffwechselweg zu verbessern oder in einen neuen Organismus einzubringen. Außerdem genügt es nicht, große DNA-Fragmente synthetisch im Reagenzglas herzustellen, da man sie auch in die Zielorganismen einschleusen können muss. Das funktioniert an einigen ausgewählten Beispielen schon recht gut. Bisher werden die meisten Arbeiten zur mikrobiellen Herstellung von Chemikalien mit gentechnischen Methoden in gut untersuchten Organismen wie *E. coli*, *C. glutamicum* oder Hefe durchgeführt. Eine wichtige Aufgabe für die Zukunft ist es, das Spektrum an Produktionsorganismen auszubauen. Es wäre wünschenswert, wenn gentechnische Methoden in hitzetoleranten oder säuretoleranten Mikroorganismen und in Algen ebenso effizient wären wie in den erwähnten Standardstämmen. Das könnte dazu führen, dass Investitionen in Produktionsanlagen deutlich niedriger ausfallen, weil weniger Steriltechnik erforderlich wäre oder Aufarbeitungsprozesse weniger Schritte umfassten. In diesem spannenden Gebiet gibt es interessante Ansätze, und wir haben großen Forschungsbedarf, um das volle Potenzial der Biotechnologie auszuschöpfen.

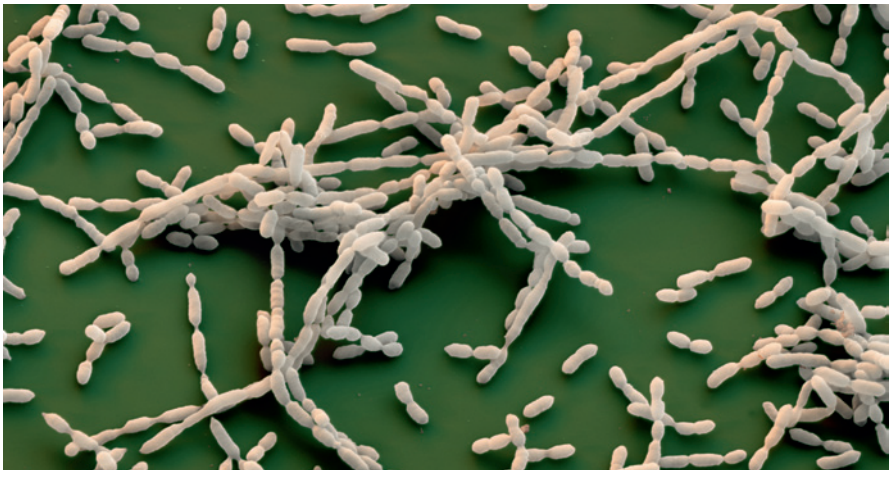
Weiterhin ist ein vertieftes Verständnis der zellulären Prozesse und ihrer Regulation erforderlich, um die Planungsarbeit für Metabolic-Engineering-Projekte erfolgreich zu gestalten. Dazu sind Anstrengungen im Bereich der Stoffwechselmodellierung und der metabolischen Flussanalyse erforderlich. Bioinformatik und Genomforschung können

dazu beitragen, neue Stoffwechselwege und Enzyme zu entdecken, mit denen sich dann wiederum neue Syntheseeigenschaften zusammenstellen lassen. Die sogenannte Synthetische Biologie kann also nur gemeinsam mit anderen Disziplinen erfolgreich sein. Natürlich kann es trotz Synthetischer Biologie nicht gelingen, die Grenzen der Thermodynamik zu sprengen. So ist die Herstellung eines jeden Produkts aus einem nachwachsenden Rohstoff durch eine maximal theoretische Ausbeute limitiert. Die Nutzung moderner Gentechnik in Kombination mit synthetischer DNA wird aber dazu beitragen, dass wir uns diesen maximalen Ausbeuten schneller und dichter annähern werden.

Während die meisten biotechnologischen Produkte heute natürlich vorkommende Substanzen sind, wird vielfach daran gearbeitet, diese Grenze zu überschreiten. Wir werden künftig zunehmend auch nicht in der Natur vorkommende Chemikalien auf biotechnologischem Wege herstellen können.

Einige Firmen arbeiten beispielsweise daran, Mikroorganismen zur Herstellung von Massenchemikalien, wie Acrylsäure, Bernsteinsäure oder Butandiol, zu entwickeln. Oft wird dabei übersehen, dass für ein wirtschaftliches Herstellverfahren nicht nur ein geeigneter Produktionsorganismus erforderlich ist, sondern auch eine effiziente Produktaufarbeitung und günstiger Zugang zu nachwachsenden Rohstoffen. Daher müssen wir der Entwicklung kostengünstiger Aufarbeitungsverfahren mehr Aufmerksamkeit widmen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass einzelne dieser Firmen ihre Projekte erfolgreich zum Abschluss bringen und einzelne Großchemikalien in Zukunft auch biotechnologisch produziert werden.

Abbildung 3: Das nach BASF benannte Bakterium *Basfia succiniciproducens* produziert Bernsteinsäure. Und bindet dabei das Treibhausgas Kohlendioxid.



Eine besondere Chance bietet die Biologie dort, wo die Chemie an ihre Grenzen stößt, nämlich bei der Herstellung von Spezialchemikalien und komplizierten Naturstoffen. Chemische Synthesen sind bei diesen Molekülen oft überhaupt nicht oder zumindest nicht wirtschaftlich möglich. Durch die Genomforschung wird gerade offensichtlich, dass die Vielfalt an Naturstoffen viel größer ist, als bislang angenommen.[12] So wurden in den Genomen von Mikroorganismen, die ein oder zwei Antibiotika produzieren können, Gene für viele weitere Naturstoffe identifiziert. Eine vielversprechende Aufgabe ist es, diese Vielfalt mittels Gentechnik bzw. Synthetischer Biologie verfügbar zu machen. Die Überproduktion solcher Wirkstoffe ist ein weiterer wichtiger Aspekt mit großem Potenzial.[13] Hier wurde bislang weitgehend auf klassische Stammentwicklung mit Mutation und Selektion vertraut, weil die entsprechenden Mikroorganismen, häufig Pilze oder Bodenbakterien, gentechnisch nicht zugänglich waren. Auch hier gibt es einen dringenden Bedarf, die Forschung zu intensivieren. Durch die Nutzung synthetischer DNA ergeben sich hier große Möglichkeiten, und man sollte nicht zögern, durch Förderung der Forschung in diesem Gebiet die international sehr gute Position deutscher Wissenschaftler auszubauen.

Ein weiteres Arbeitsgebiet, das biotechnologische Prozesse stark verändern wird, dreht sich um die Rohstoffe. Werden klassischerweise Fermentationsprozesse mit Zucker aus Zuckerrohr bzw. Zuckerrübe oder mit Glucose aus Getreidestärke betrieben, können wir davon ausgehen, dass das Spektrum an Einsatzstoffen in Zukunft deutlich vielfältiger sein wird. Große Forschungsprojekte zielen darauf ab, Zellulose und Hemizellulose nutzbar zu machen, welche in Pflanzenbiomasse wie Stroh oder Holz enthalten sind. Wichtig sind dazu Produktionsorganismen, die diese Rohstoffe effizient verwerten können. Erste Beispiele zeigen, dass es möglich ist, mithilfe des Metabolic Engineering unter Nutzung synthetischer Gene Hefestämme und Bakterienstämme zu entwickeln, die diese Substrate nutzen können. Handelt es sich bislang um Laborarbeiten, kommt es in Zukunft darauf an, diese Technologien zu optimieren, auf weitere Organismen und andere Rohstoffe anzuwenden und sie zu vollständigen Produktionsverfahren auszuarbeiten.[14]

Andere Forschungsgruppen nutzen bereits gentechnische Methoden, um Produktionsorganismen zu konstruieren, die Kohlendioxid, Kohlenmonoxid und Wasserstoff nutzen können. Wieder andere setzen auf Algen, die ebenfalls Kohlendioxid als Baumaterial nutzen, aber Licht als Energiequelle. Diese Arbeitsgebiete stehen zwar noch am Anfang, lassen aber auf interessante Produktionsorganismen hoffen, die für die Biotechnologie völlig neuartige Rohstoffe nutzbar machen.

Alle genannten Beispiele zeigen die vielfältigen Möglichkeiten, die uns das Methodenarsenal der modernen Biotechnologie bietet. Es kommt jetzt darauf an, die Bemü-

12 Baltz 2011.
13 Medema et al. 2011.
14 Vgl. hierzu den Beitrag von Volker Wendisch in diesem Band.

hungen weiterzuverfolgen und auf den bisherigen Erfolgen aufzubauen. Dann werden die neuen Methoden der sogenannten Synthetischen Biologie ein Innovationsmotor für die industrielle Biotechnologie sein.

LITERATUR

Baltz 2011
Baltz, R.H.: Strain improvement in actinomycetes in the postgenomic era. In: J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 38 (2011), S. 657-666.

Becker et al. 2011
Becker, J./Zelder, O./Haefner, S./Schröder, H./Wittmann, C.: From zero to hero – Design-based systems metabolic engineering of Corynebacterium glutamicum for L-lysine production. In: Metabolic Engineering 13 (2) (2011) S. 159-168.

Cremer et al. 1991
Cremer, J./Eggeling, L./Sahm, H.: Control of the lysine biosynthesis sequence in Corynebacterium glutamicum as analyzed by overexpression of the individual corresponding genes. In: Appl. Environ. Microbiol. 57 (6): (1991), S. 1746-1752.

Gidijala et al. 2009
Gidijala, L./Kiel, A.K.W./Douma, R.D./Seifae, R.M./van Gulik, W.M./Bovenberg, R.A.L./Verhuis, M./van der Klei, I:J.: An Engineered Yeast efficiently secreting penicillin. In: PLoS one 4 (12) (2009), e8317.

Herold et al. 2007
Herold, A./Jeong, W.K./Klopprogge, C./Schröder, H./Zelder, O.: In: Producing cadaverine comprises constructing a recombinant microorganism. Internationale Patentschrift WO 07113127 (2007)

Iniu et al. 2008
Inui, M./Suda, M./Kimura, S./Yasuda, K./Suzuki, H./Toda,H./Yamamoto, s./Okino, S./Suzuki, N./Yukawa, H: Expression of Clostridium acetobutylicum butanol synthetic genes in Escherichia coli. In: Appl. Microbiol. Biotechnol. 77 (2008), S. 1305-1316.

Laffend et al 1997
Laffend, L.A./Nagarajan, V./Nakamura, C. E.: Bioconversion of fermentable carbon source to 1,3-propanediol by a single microorganism. In: US Patentschrift 5686276 (1997).

Medema et al. 2011
Medema, H.M./Breitlin, R./Bovenberg, R./Takano, E.: Exploiting plug-and-play synthetic biology for drug discovery and production in microorganisms. In: Nature Reviews 9 (2011), S. 131 – 137.

Rowlands 1984
Rowlands, R. T.: Industrial strain improvement: mutagenesis and random screening procedures. In: Enzyme Microb. Technol 6: (1984), S. 3 -10.

Wang et al. 2009
Wang, H. H./Isaacs, F.J./Carr, P.A./Sun, Z.Z./Xu, G./Forest, C.R./Curch, G.M.: Programming cells by multiplex genome engineering and accelerated evolution. Nature (2009), on-line doi10.1038/nature09187

Zelder 2006
Zelder, O.: Biotechnologische Herstellung von Vitamin 2. In: Heiden, S. and Zinke, H. (Hrsg.) Weiße Biotechnologie – Industrie im Aufbruch. (2006) Biocom, Berlin, S. 115.

> HERSTELLUNG VON PHARMAWIRKSTOFFEN DURCH DESIGN VON STOFFWECHSELWEGEN

KLAUS-PETER KOLLER

Wirkstoffe zu geringen Kosten mit einem zuverlässigen und schutzrechtlich gesicherten Verfahren herzustellen, ist das Ziel eines jeden pharmazeutischen Unternehmens. Die Synthetische Biologie eröffnet dabei nun Perspektiven, die bislang verschlossen waren. Es geht beim Einsatz der Synthetischen Biologie in diesem Umfeld nicht darum, einen neuen Organismus zu finden, der einen Wirkstoff besser als ein bereits verwendeter herstellt. Es geht vielmehr darum, das heutige Wissenspotenzial und die bestehenden Technologien einzusetzen zur gezielten Konstruktion und biotechnologischen Nutzung von Organismen, die neue Wirkstoffe herstellen, zu denen sie ohne die eingeführten genetischen Veränderungen nicht in der Lage gewesen wären. Dabei können Gene für komplexe Stoffwechselwege transferiert werden. Die eingeführten Veränderungen zielen darauf ab, die Produktion eines Wirkstoffs kostengünstig zu gestalten und das Produkt in den notwendigen Mengen verfügbar zu machen.

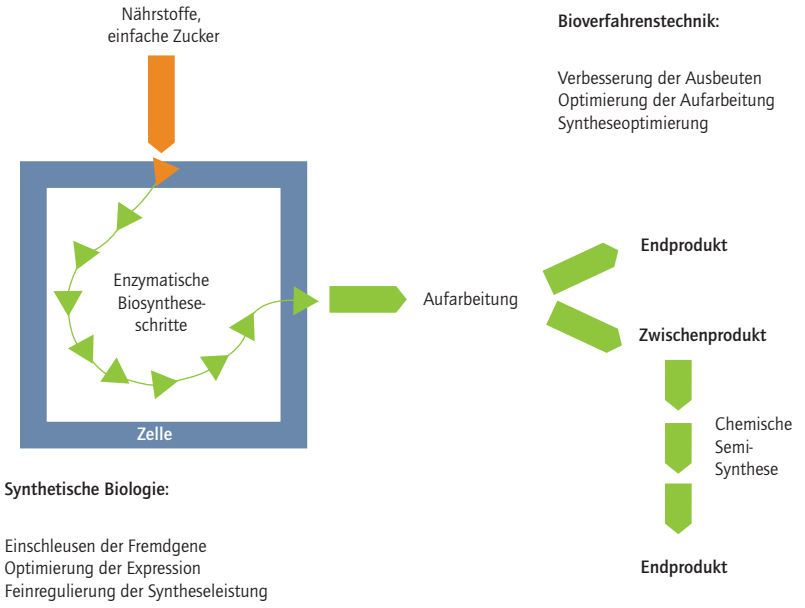
Die neue Dimension im Design von Mikroorganismen baut in erster Linie auf dem genialen Einfall eines Forscherteams auf, das bei der Umsetzung des Gedankens in die Realität auf eine Teileliste von verfügbaren Einzelbausteinen zurückgreifen kann, wie der Konstrukteur eines Autos:

- Millionen von verfügbaren DNA-Sequenzen
- Weit fortgeschrittene Zuordnung von Funktionen zu den sequenzierten Genen
- Wissen um biosynthetische Stoffwechselwege und die Komponenten, die sie beeinflussen
- Synthesemöglichkeiten von Genen und den sie regulierenden Elementen
- Transfer von großen, zum Teil mehrere Hundert Gene umfassenden DNA-Bereichen von einem Organismus zum anderen
- Ähnlichkeit der zellulären Biosynthese von chemischen Strukturen in Bakterien, Pilzen und Pflanzen

Der Umsetzung steht aber eine Reihe von Problemen gegenüber, die zu lösen sind, bevor der Markt und damit der Patient erfolgreich erreicht werden. Hier sind in erster Linie zu nennen: inaktive Gene aufgrund nicht bis ins Detail verstandener Regulationsphänomene und Toxizität im neuen Wirtsorganismus aufgrund von Gen-Dosis-Effekten. Letzteres

gilt insbesondere, wenn Membranproteine an der Biosynthese oder dem Transport von Produkten beteiligt sind. Daher muss zunächst in einem Proof-of-Concept-Experiment das Funktionieren eines neuen Verfahrens belegt werden, vergleichbar mit der Erstellung eines PKW-Prototypen. Danach schließen sich unzählige gen- und verfahrenstechnische Optimierungen an, um die Produktivität zu erhöhen. Dabei spielen die Reduktion der Kosten, die technische Machbarkeit im großem Maßstab sowie die Zeit bis zum Markteintritt die entscheidende Rolle. Einen Überblick über den Prozessablauf gibt Abbildung 1:

Abbildung 1: Zusammenwirken von Synthetischer Biologie und Verfahrenstechnik bei neuen Herstellverfahren für Pharmawirkstoffe



Warum will man überhaupt neue, alternative Verfahren für die Wirkstoffproduktion etablieren? Hier spielt eine Reihe von Faktoren hinein. Dieser betreffen im Wesentlichen:

- Eine hohe Nachfrage nach dem Produkt im Markt
- Die technisch leichtere Zugänglichkeit des Produkts
- Ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit bei der Produktgewinnung
- Eine Ressourcen schonende, umweltverträgliche Herstellung

- Die Unabhängigkeit des Herstellers von externen Faktoren wie Verfügbarkeit der Ausgangsprodukte, Klima, handelspolitischen Ereignissen etc.
- Zu erwartende ökonomische Vorteile gegenüber Mitbewerbern

DAS BEISPIEL ARTEMISININ

Das Leuchtturmbeispiel für den Einsatz der Synthetischen Biologie zur Produktherstellung ist die semisynthetische Gewinnung des Artemisinins. Artemisinin, gegenwärtig extrahiert aus der einjährigen Beifuss-Pflanze *Artemisia annua*, und abgewandelte Derivate sind pharmakologische Wirkstoffe und essenzieller Bestandteil heutiger, hochwirksamer Anti-Malariamittel, den sogenannten ACTs (Artemisinin-based Combination Therapies). Diese Therapien sollen es nach dem Willen der WHO bei Kosten von circa 0,5 US-Dollar für ein Kind bzw. von 1 US-Dollar für den Erwachsenen ermöglichen, der Krankheit Herr zu werden. Allein in Afrika sterben jeden Tag etwa 3000 Kinder an der Infektionskrankheit, weltweit sind mehr als 225 Millionen Menschen infiziert, bei circa einer Million Toten pro Jahr.[1] Solch niedrige Preise lassen sich nur auf Basis des Grundsatzes von No-Profit-No-Loss für den Hersteller ermöglichen.

Im Jahr 2003 beschrieben J. D. Keasling und Mitarbeiter der Universität Berkeley in Kalifornien die Konstruktion rekombinanter *Escherichia-coli*-Bakterien, in die sie zehn Gene und die entsprechenden Kontrollregionen aus drei Organismengruppen (Bakterien, Hefen und der Pflanze Artemisia) eingepflanzt und neu kombiniert hatten. So gelang in den Bakterien die Synthese des Terpenoids Dihydroartemisininsäure, zu dem *E. coli* natürlicherweise nicht in der Lage gewesen wäre. Das gebildete Terpenoid ist eine Vorstufe des Artemisinins, das sich aus dieser durch chemische Synthese herstellen lässt. Die ursprünglichen Ausbeuten wurden nach etlichen Optimierungsschritten mit 250 mg/l benannt. Dies war ein durchschlagender Erfolg – drei Jahre lang hatte die Forschergruppe auf diesen Tag hingearbeitet –, dennoch war das Verfahren noch weit von einer technischen Umsetzung im Industriemaßstab entfernt. Ganz zu schweigen von einer sich noch anschließenden kostengünstigen Semisynthese, ausgehend von der Artemisininsäure hin zum Endprodukt Artemisinin.

Um das Laborverfahren technisch umzusetzen, erwarb das amerikanische Biotech-Unternehmen Amyris zusammen mit der Nichtregierungsorganisation (NGO) One World Health die Rechte zur Herstellung. Vornehmliches Ziel war die Etablierung eines Herstellverfahrens und damit verbunden in erster Linie die Optimierung der Ausbeuten, ein Ziel, das auch durch die Bill & Melinda Gates Stiftung gefördert wurde.

Weitere drei Jahre später beschrieben Mitarbeiter des Keasling-Teams die erfolgreiche Synthese der Artimisininsäure in der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* unter Verwendung neuer P450-Enzyme – mit geringeren Ausbeuten zwar, aber weit höherer Produktivität als bei *E. coli* und *Artemisia*. Amyris übernahm den Produzentenstamm. Durch Einklonierung weiterer Gene aus *Artemisia* und der Veränderung der Kontrollregi-

[1] WHO Report 2010.

onen gelang es, wesentlich verbesserte Stämme zu schaffen. 2008 wurde Sanofi-Aventis als Partner gewonnen. Das Unternehmen bringt dabei die Fermentations- und Aufarbeitungsexpertise im Umgang mit rekombinanter Hefe sowie das Know-how in der chemischen Synthese des Endprodukts Artemisinin aus dem Zwischenprodukt Artemisininsäure ein. Ehrgeiziges Ziel ist es, 2011 ein ökonomisch tragbares Verfahren im 100.000-Liter Maßstab zu etablieren und die Semisyntheseschritte so weit zu optimieren, dass der Kostenrahmen für die Malariabehandlung erreicht wird und das Produkt bis Ende 2012 für die Behandlung zur Verfügung steht. Wenn dies erreicht wird, hat der gesamte Entwicklungsprozess dann mit dem Wechsel des Produktionsorganismus circa acht Jahre gedauert.

AUSBLICK

Ein ähnlich langer Zeitraum wurde für die im technischen Maßstab durchführbare Herstellung von Hydrocortison benötigt, ebenfalls mithilfe rekombinanter Bäckerhefe. Das Steroidhormon Hydrocortison ist bekannt als ein Arzneimittel, das zur Bekämpfung schwerer Entzündungen eingesetzt wird. B. Dumas, T. Achstetter und Kollegen berichteten bereits 2003 von der erfolgreichen Biosynthese von Hydrocortison in einem Hefestamm, dem sie acht Gene tierischen und menschlichen Ursprungs eingesetzt und insgesamt 13 Gene verändert hatten. Sie betraten vor der Keasling-Gruppe absolutes Neuland, der Begriff Synthetische Biologie war damals nur Insidern bekannt.

Wir erkennen aus diesen Beispielen, dass die Ansätze der Synthetischen Biologie die Wirkstoffforschung und Entwicklung befruchtet haben und zu neuen Herstellverfahren führten. Weitere Applikationen sind auch außerhalb der Wirkstoffherstellung beschrieben. Dem kreativen Geist sind dabei keine Grenzen gesetzt, die Umsetzung in Produkte benötigt aber Zeit und unterliegt den ökonomischem Gesetzen des Marktes – die erfolgreichen Beispiele sollten Mut auf mehr machen.[2]

LITERATUR

Dumas 2006
Dumas, B./Brocard-Masson, C./Assemat-Lebrun, K./Achstetter, T.: Hydrocortisone made in yeast: metabolic engineering turns a unicellular microorganism into a drug-synthesizing factory. In: Biotechnology Journal 1(3) (2006), S. 299-307.

Martin 2003
Martin. V. J. J./Pitera, D. J./Withers, S. T./Newman, J. D./Keasling, J. D.: Engineering the mevalonate pathway in Escherichia coli for production of terpenoids. In: Nature Biotechnology 21 (2003), S. 796-802.

2 Frau Dr. Birgitt Sickenberger (Unternehmenskommunikation) danke ich für die Durchsicht des Manuskripts und ihre Anregungen zur textlichen Gestaltung.

Ro 2006
Ro, D. K./Paradise, E. M./Ouellet, M./Fisher, K. J./Newman, K. L./Ndungu, J. M./Ho, K. A./ Eachus, R. A./Ham, T. S./Kirby, J./Chang, M. C. Y./Withers, S. T./Shiba, Y./Sarpong, R./Keasling, J. D.: Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. In: Nature 440 (2006), S. 940-943.

Szczebara 2003
Szczebara, F. M./Chandelier, C./Villeret, C./Masurel, A./Bourot, S./Duport, C./Blanchard, S./ Groisillier, A./Testet, E./Costaglioli, P./Cauet, 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. In: Nature Biotechnology 21 (2003), S. 143–149.

WHO Report 2010
WHO: World Malaria Report 2010. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564106_eng.pdf [Stand: 23.05.2011].

> SYNTHETISCHE BIOLOGIE UND BIOTREIBSTOFFE

OLAF KRUSE

HINTERGRUND

Der Bedarf an neuen Energieträgern steigt: die Reserven fossiler Quellen schrumpfen und die Menschen sind gegenüber klimatischen Veränderungen, welche wiederum auf CO_2-Emissionen durch die Verbrennung von Öl, Gas und Kohle zurückgeführt werden, zunehmend sensibilisiert. Alternative CO_2-neutrale Energieträger sind auf dem Markt, und zwar die Nutzung von Windenergie, Wasserkraft oder Photovoltaik. Die kontinuierliche und erfolgreiche Weiterentwicklung dieser Produktionssysteme zielt jedoch vorrangig auf die Herstellung und Nutzung von Strom. Diese Energieform macht aber nur circa zwei Drittel des weltweiten Energiebedarfs aus und dient nicht als Basis neuer alternativer Treibstoffe mit genügend hoher Energiedichte für den Transport, insbesondere über weite Distanzen. Dazu bedarf es der Entwicklung neuer alternativer kohlenstoffbasierter Treibstoffe. Hierbei steht insbesondere die Produktion von Biotreibstoffen im Fokus der aktuellen Forschung und Entwicklung.

Bei der energetischen Nutzung von Biomasse werden insbesondere pflanzliche Rohstoffe verwendet, da mit ihrer Nutzung letztendlich Sonnenlichtenergie und Kohlendioxid über die Photosynthese in Biomasse und anschließend in Treibstoffe umgewandelt werden können und damit in der Nettobilanz weniger CO_2 in die Atmosphäre freigesetzt wird. Biotreibstoffe der ersten Generation sind Ethanol und Biodiesel. Diese Treibstoffe wurden und werden vornehmlich aus Bestandteilen von Ackerpflanzen wie Zuckerrohr, Zuckerrüben und Mais (Zucker zu Ethanol) sowie aus Raps, Soja und Palmölpflanzen (Öle zu Biodiesel) hergestellt. Diese Art der Treibstoffproduktion leidet unter einer zu geringen Effizienz in der Umwandlung von Sonnenlichtenergie in nutzbare chemische Energie (Photonenkonversionseffizienz (PCE)-Rate). Bei der photosynthetischen Herstellung von pflanzlicher Biomasse werden in der Regel weniger als vier Prozent der einfallenden Photonenenergie in Biomasse umgewandelt, und bei der kompletten Produktionskette bis zu einem direkt verwertbaren Treibstoff liegt diese Rate sogar unter einem Prozent. Im Rahmen der Entwicklung von neuen Treibstoffen der zweiten Generation steht die Nutzung der ganzen Pflanze im Vordergrund. Hierzu sind in erster Linie neue, aber auch altbekannte Technologien zur Herstellung synthetischer Treibstoffe (SynFuels, Biomass to Liquid (BtL)-Fuels) und gasförmiger Treibstoffe (Biomethan, Wasserstoff) sowie die komplette Nutzung lignocellulose-haltiger Biomasse (cellulolytische Biotreibstoffe) zur Herstellung von Treibstoffen weiterentwickelt und angepasst worden. Auch

diese Treibstoffe werden allerdings weiterhin mithilfe der Sonnenlichtenergie über die Zwischenstufe „Biomasse" hergestellt. Aufgrund dieser indirekten Synthesekette ist der Gesamtenergieeintrag damit weiterhin sehr hoch. Entsprechend ergeben durchgeführte Life-Cycle-Analysen in der Regel auch hier negative Energiebilanzen.

Eine Alternative zur Herstellung von Treibstoffen aus pflanzlicher Biomasse bietet jedoch die Nutzung phototropher Mikroorganismen. Der Vorteil der Nutzung von geeigneten Bakterien und Mikroalgen ist ihre einfache und effiziente Anzucht in Fermentern und Reaktoren, die bei geringem Wasserverbrauch keine Ackerbauflächen benötigen.

Alternativ können aber auch heterotrophe Organismen zur Treibstoffherstellung herangezogen werden. Die Nutzung dieser Organismen, die auf eine Kohlenstoffquelle bei der Nahrungsaufnahme angewiesen sind, ist bereits gut etabliert. Heterotrophe Organismen wie *Clostridium* oder *Saccharomyces cerevisiae* werden in traditionellen Fermentationsprozessen zur Herstellung von Alkoholen wie Ethanol, Butanol oder Isopropanol eingesetzt. Bei der Nutzung von heterotrophen Organsimen ist allerdings zu bedenken, dass in diesem Fall keine Sonnenlichtphotonen als direkte Energiequelle genutzt werden, sondern organische Kohlenstoffkomponenten wie Zucker zur Produktion von Treibstoffen herangezogen werden. Diese Art der Produktionskette hat den Nachteil, dass die zur Verfügung stehenden Substrate bei einer Massenproduktion eine limitierende Ressource darstellen.

Bei der Nutzung phototropher Mikroorganismen zur Treibstoffherstellung, wie Cyanobakterien, Purpurbakterien oder eukaryotische Mikroalgen, wird hingegen Sonnenlicht mit einer höheren PCE-Rate in Biomasse umgewandelt.[1] Die größere Effizienz der Energieumwandlung im Vergleich zu höheren Pflanzen ergibt sich vornehmlich durch die Tatsache, dass Pflanzen einen nicht unerheblichen Anteil der durch Photosynthese produzierten Energieäquivalente zum Aufbau nicht oder wenig photosynthetisch aktiver Bestandteile wie Wurzeln und Stengel/Stamm verwenden. Cyanobakterien und Mikroalgen werden derzeit vermehrt in offenen Becken oder geschlossenen Photobioreaktoren gezüchtet und anschließend zur Produktion von Biodiesel und Flugbenzin (Kerosin) genutzt. Aber auch hier besteht weiterhin der Nachteil der indirekten Treibstoffherstellung über die Biomasse, und eine breite industrielle Umsetzung wird zudem noch durch die hohen Produktionskosten behindert.

Mit der Weiterentwicklung der Methoden in der Synthetischen Biologie eröffnen sich nun völlig neue Möglichkeiten der Erhöhung der Effizienz der Energieumwandlung sowohl in heterotrophen als auch in photosynthetisch aktiven phototrophen Mikroorganismen. Dabei ist das Hauptziel des Einsatzes der Synthetischen Biologie, einfache Organismusstrukturen zu entwickeln, die in heterotrophen Fermentationsprozessen entweder organisches Material hocheffizient in Treibstoffe umwandeln oder, in einem optimalen Szenario, in Photobioreaktoren über einen phototrophen Prozess anorganisches CO_2 und Sonnenlicht direkt in kohlenstoffbasierte Treibstoffe konvertieren.

[1] Li et al. 2008.

TREIBSTOFFE AUS HETEROTROPHEN MIKROORGANISMEN

Die Effizienz der Produktion von Treibstoffen in heterotroph wachsenden Mikroorganismen kann mithilfe der Synthetischen Biologie über alternative fermentative und nicht fermentative Stoffwechselwege deutlich gesteigert werden.

Mithilfe neuer Methoden der Synthetischen Biologie ist es gelungen, Stoffwechselwege zur effizienten Produktion von Alkoholen aus Fermentationsprozessen wie Ethanol, Isopropanol und Butanol in *E. coli* und/oder in Hefezellen (*S. cerevisiae*) zu transferieren. Die Produktionsraten liegen jedoch zum gegenwärtigen Stand weit hinter denen zurück, wie sie in natürlichen Produzenten wie dem Bakterium *Clostridium* (Isopropanol und Butanol) oder Maispflanzen (Ethanol) beschrieben sind.

Eine vielversprechende Alternative stellt deshalb die Nutzung bereits existierender Stoffwechselwege, zum Beispiel der Ketosäure-Synthese in dem Darmbakterium *Escherichia coli*, zur Produktion von Aldehyden und Alkoholen wie Isobutanol und 1-Butanol durch gezieltes Klonieren der dazu notwendigen Ketosäure-Decarboxylase und der Synthese von 2-Ketoisovalerat dar.[2] Neben der Nutzung von *E. coli* wird zunehmend auch der Aminosäureproduzent *Corynebacterium glutanicum* zur Treibstoffproduktion verwendet und zu diesem Zweck molekulargenetisch weiter optimiert, insbesondere da er eine hohe Toleranz gegenüber Butanol aufweist. Letzteres ist von besonderer Bedeutung, da eine Vielzahl der diskutierten Treibstoffe in höheren Konzentrationen toxisch für die produzierenden Bakterien ist.

Neben der Herstellung von Alkoholen gewinnt die molekulargenetische Optimierung der Produktion von Ölen und Fettsäuren als Grundlage von Biodiesel und synthetischem Diesel zunehmend an Bedeutung. So ist es im Fall der Nutzung heterotropher Organismen gelungen, in *E. coli* größere Mengen an Fettsäuren aus Glycerin durch kombinierte Überexpression endogener Enzyme und durch erfolgreiche Klonierung exogener Gene zu gewinnen.

Ein wichtiger Durchbruch auf dem Gebiet der Biotreibstoffherstellung über Synthetische Biologie ist der US-amerikanischen Firma LS9 gelungen.[3] Eine modifizierte *E. coli*-Mutante wurde molekulargenetisch durch kombinierte Transformation von Genen des Ethanol-Stoffwechselweges aus *Z. mobilis* mit den Genen für die Thioesterase und die Ester-Synthetase aus *A. baylyi* in einen *E. coli*-Stamm mit Fettsäureoxidationseffizienz erzeugt. Diese Mutante ist in der Lage, bestimmte Fettsäureester entweder aus einfachen Zuckern oder sogar direkt durch die Nutzung von Hemicellulose als Substrat zu synthetisieren. Die Fettsäureester bilden die direkte Substratgrundlage zur Herstellung von Biodiesel, die Zucker können aber auch alternativ zur Produktion von Wachsen oder Fettsäurealkoholen verwendet werden.[4] Mit der Fähigkeit, Hemicellulose als Substrat zu benutzen, ist damit ein erster wichtiger Schritt auf dem Weg einer Nutzung lignocellulose-haltigem Biomaterials für die Treibstoffherstellung vollzogen.

---

2 Atsumi et al. 2008.
3 http://www.ls9.com/.
4 Steen et al. 2010.

TREIBSTOFFE AUS PHOTOTROPHEN MIKROORGANISMEN

Die Nutzung photosynthetisch aktiver Mikroorganismen ist aus energetischer Sicht von großem Vorteil, da hier Photonenenergie des Sonnenlichts direkt für die Herstellung von Treibstoffen genutzt werden kann. Gleichzeitig kann diese Art der (Bio-)Energieproduktion mit der Sequestrierung von atmosphärischem CO_2 gekoppelt werden, da hier Kohlendioxid als C-Quelle zur Produktion kohlenstoffbasierter Metabolite genutzt wird.
Verwendet werden sowohl Cyanobakterien und Mikroalgen, die wie Pflanzen Wasser als natürlichen Elektronendonor der Photosynthese benutzen, als auch Purpurbakterien. In unterschiedlichen Forschungsansätzen stehen in Anlehnung an Forschungen mit heterotrophen Organismen sowohl die Ethanolproduktion als auch die Herstellung von Isobutanol bzw. Isobutyraldehyd und Ölen für Biodiesel im Vordergrund der Forschungsaktivitäten.

Die Ethanol-Biosynthese in Cyanobakterien gelang bereits 1999 durch erfolgreiche Expression der dazu notwendigen Enzyme Pyruvatdecarboxylase und Alkoholdehydrogenase in *Synechococcus sp. 7942*. In den Folgejahren konnte die Ethanolausbeute in gentechnologisch optimierten Stämmen weiter erhöht werden. Neue Erkenntnisse und technologische Fortschritte auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie haben nun dazu geführt, dass es der US-amerikanischen Firma Algenol über Metabolic Engineering gelungen ist, neue hochproduktive Cyanobakterienstämme zu erzeugen[5]. Die dort verwendete Direct to Ethanol®-Technologie verwendet weiterentwickelte veränderte Stämme und nutzt zusätzlich neuartige Photobioreaktoren aus flexiblem Filmmaterial.

Neben Ethanol als Treibstoff können gentechnologisch veränderte photosynthetisch aktive Organismen aber inzwischen auch Isobutanol und Isopren herstellen. Die Isobutyraldehyd-Produktion in dem Cyanobakterium *Synechococcus elongatus* gelang über die erfolgreiche Klonierung der Gene für die Synthese langkettiger Alkohole aus 2-Ketosäure.[6] Ähnlich vielversprechend ist die erfolgreich durchgeführte Herstellung von Isopren (2-Methyl-1,3-Butadien) in dem Cyanobakterium *Synechocystis PCC 6803*, wofür das dazu notwendige Gen zur Expression der Isoprensynthase aus einer höheren Pflanze (*Pueraria montana*) isoliert und transformiert wurde. Isobutene können leicht zu klopffesten Iso-Octanen weiterverarbeitet werden und stellen daher eine ideale Grundlage zur Herstellung von direkt nutzbaren Treibstoffen hoher Energiedichte dar.

Für eine effiziente Synthese von für die Dieselproduktion geeigneten Ölen in phototrophen Mikroorganismen wird an der Arizona State University ein Projekt verfolgt, in dem der Cyanobakterien-Stamm *Synechocystis PCC 6803* systematisch durch Klonierung verschiedener Gene in fünf Schritten derart verändert wird, dass er in der Lage ist, Fettsäuren in größerer Menge zu produzieren und anschließend zu sekretieren.[7] Die Sekretion ist dabei von großem energetischem Vorteil, da auf der „Downstream"-Ebene energie- und kostenintensive Zellaufschlussprozesse zur Abtrennung der Öle vermieden werden können.

5 http://www.algenolbiofuels.com/
6 Atsumi et al. 2009.
7 http://asunews.asu.edu/20101005_microbes.

PERSPEKTIVEN

Die bereits erzielten Fortschritte und die zukünftig avisierten Ziele in der Synthetischen Biologie werden eine stark wachsende Bedeutung bei der Nutzung von biologisch aktiven Zellen für die Herstellung von Treibstoffen haben. Mit wachsenden Erfolgen bei der erfolgreichen Integration von einzelnen Genen, aber auch von ganzen Gengruppen wird es möglich sein, effiziente metabolische Stoffwechselwege in geeigneten Mikroorganismen funktionell zu integrieren und somit hocheffiziente neue Zellsysteme zur Biotreibstoffproduktion zu kreieren.

Phototrophe Mikroorganismen werden dabei eine wesentliche Grundlage bieten, da nur sie die Energieressource „Sonnenlicht" direkt zur Produktion von Treibstoffen nutzen können. Ansätze mit heterotrophen Organismen sind ebenfalls erfolgversprechend, leiden aber unter dem Problem, dass derzeit noch auf kohlenstoffbasierte organische Substrate zurückgegriffen werden muss, was zu einer erneuten Abhängigkeit von limitierten Ressourcen bei der Treibstoffherstellung führen kann.

Limitierende Faktoren sind und werden auch in der Zukunft die Aufrechterhaltung der Fitness der Zellen bei gleichzeitigem starkem Eingriff in den Metabolismus der Zellen darstellen. Im Fall der Treibstoffherstellung in Mikroorganismen ist es zusätzlich von entscheidender Bedeutung, potenziell zelltoxische Produkte effizient und kontinuierlich von den Zellkulturen zu separieren, zum Beispiel durch effiziente Sekretionsmechanismen an der Zelle und effiziente Abscheidungsverfahren in Bioreaktoren.

LITERATUR

Atsumi et al. 2008
Atsumi, S./Hanai, T./Liao, J. C.: Non-fermentative pathways for synthesis of branched-chain higher alcohols as biofuels. In: Nature 451(7174) (2008), S. 86-89.

Atsumi et al. 2009
Atsumi, S./Higashide W./Liao, J. C.: Direct photosynthetic recycling of carbon dioxide to isobutyraldehyde. In: Nature Biotechnology 27(12) (2009), S. 1177-1180.

Li et al. 2008
Li, Y. et al.: Biofuels from microalgae. In : Biotechnol Prog 24(4) (2008), S. 815-820.

Steen et al. 2010
Steen, E. J. et al.: Microbial production of fatty-acid-derived fuels and chemicals from plant biomass. In: Nature 463(7280) (2010), S. 559-562.

ELSI

> SYNTHETISCHE BIOLOGIE: GESELLSCHAFTLICHE VERANTWORTUNG DER WISSENSCHAFT

ARMIN GRUNWALD

WISSENSCHAFTLICHE VERANTWORTUNG – STATIONEN EINER LANGEN DEBATTE

Die Debatte über die Verantwortung von Wissenschaftlern füllt spätestens seit der Erfindung der Atombombe philosophische Bücher, wissenschaftliche Konferenzprogramme und Leserbriefspalten in Zeitungen. Die Gentechnik führte ab den 1970er Jahren zu einer zweiten Welle der Verantwortungsdiskussion. Zunächst war durchaus umstritten, ob Wissenschaft überhaupt eine gesellschaftliche Verantwortung für ihre Folgen habe. Schließlich stelle sie doch bloß Erkenntnisse über die Natur bereit und könne nicht für die Folgen der Anwendungen dieser Erkenntnisse verantwortlich gemacht werden. Diese strikte Trennung zwischen erkenntnisorientierter Forschung und praxisbezogener Anwendung ließ sich jedoch nicht durchhalten. Schon gar nicht ginge dies für neuere wissenschaftliche Forschungsrichtungen wie die Nanotechnologie oder eben die Synthetische Biologie, in denen Erkenntnis und Anwendung kaum noch getrennt werden können.

Ausgangspunkt der mittlerweile durchgängig anerkannten gesellschaftlichen Verantwortung der Wissenschaften war angesichts einer Vielzahl globaler Schreckensszenarien mit der Möglichkeit eines Endes der Menschheitsgeschichte das „Prinzip Verantwortung" von Hans Jonas: „Niemals darf Existenz oder Wesen des Menschen im Ganzen zum Einsatz [...] gemacht werden."[1] Jonas stellte einen kategorischen Imperativ auf, so zu handeln, dass „die Wirkungen deiner Handlungen verträglich sind mit der Permanenz echten menschlichen Lebens auf der Erde"[2].

Neuere Ansätze beschränken sich nicht darauf, katastrophale Entwicklungen verhindern zu wollen, sondern befassen sich allgemeiner mit der Ausgestaltung der Agenda der Wissenschaften, den verwendeten Methoden und den erwarteten Folgen mit dem Ziel, zu einer ethisch und gesellschaftlich verantwortlichen Gestaltung von Wissenschaft und Technik beizutragen. Dabei stellt sich das Adressatenproblem der Verantwortung. Angesichts komplexer arbeitsteiliger Handlungszusammenhänge müssen die Subjekte der Verantwortung klar benannt werden, um zu verhindern, dass Verantwortungsethik zu einem „adressatenlosen Moralisieren"[3] wird und es zu einer „Verantwortungsverdünnung"[4] kommt. Das bedeutet, dass wenn über Verantwortung von Wissenschaft gesprochen wird, dies nicht nur eine moralische, sondern auch eine politische Frage ist.

---

1 Jonas 1979, S. 81.
2 Jonas 1979, S. 36.
3 Bechmann 1993.
4 Lenk 1992.

VERANTWORTUNG ANGESICHTS VON CHANCEN UND RISIKEN

Verantwortung der Wissenschaft wird zumeist im Zusammenhang mit Risiken thematisiert, die der wissenschaftliche Fortschritt mit sich bringt. Ist zwar der Umgang mit Risiken in der Tat besonders relevant für verantwortliches Handeln, so ist doch daran zu erinnern, dass zur Verantwortung der Wissenschaft ganz einfach gehört, gute Wissenschaft zu betreiben, und dazu gehören die Eröffnung von Chancen und die Gewinnung neuer Erkenntnisse, sei es, um den Horizont des Wissens zu erweitern oder um technische Innovation zu ermöglichen, und dies alles im Rahmen guter wissenschaftlicher Praxis.

Überlegungen zu gesellschaftlichen Chancen und Risiken der Synthetischen Biologie erstrecken sich vor allem auf die Bereiche Umwelt und Gesundheit. Anwendungsmöglichkeiten sind die Nutzung der Selbstorganisation molekularer Einheiten, um bestimmte Funktionen zu realisieren (zum Beispiel Biomineralisation), die Herstellung von gewünschten Chemikalien durch gezielt hergestellte oder modifizierte Bakterien[5] oder die Nutzung funktioneller Biomoleküle in technischen Systemen. Damit können zum Beispiel Biosensoren und Biomembranen in der Umwelttechnik eingesetzt werden, oder es kann durch die Nutzung lichtenergetischer Prozesse die Photovoltaik biologisch unterstützt werden. Auch die Erzeugung von Biotreibstoffen stellt eine Erwartung dar.

Die Diskussion möglicher Risiken der Synthetischen Biologie knüpft an die Gentechnik an.[6] Die hauptsächlichen Risikobefürchtungen betreffen zunächst mögliche negative Folgen für Gesundheit und Umwelt durch ungewollte Freisetzung synthetischer Organismen (Biosafety). Lebende Systeme könnten aufgrund von Selbstorganisation und Vermehrung in ganz anderer und dramatischer Weise außer Kontrolle geraten als klassische technische Systeme. Es ist aber auch an die Möglichkeit der absichtlichen Konstruktion neuartiger biologischer Waffen auf der Basis neu konstruierter oder veränderter Zellen zu denken.[7] Sowohl in Rüstungsprogrammen als auch durch Terroristen könnten Produkte oder Verfahren der Synthetischen Biologie für militärische bzw. terroristische Zwecke missbraucht werden.

Wie verantwortliches Handeln zur Synthetischen Biologie angesichts dieser Befürchtungen aussehen kann und wer wie in welcher Weise verantwortlich ist, ist nicht logisch ableitbar, sondern hängt von gesellschaftlichen Aushandlungen und Zuschreibungen sowie ihrer operativen Umsetzung ab. Um nicht in die oben genannte Falle zu geraten, nur folgenlose Verantwortungsrhetorik zu produzieren, sei zunächst eine kleine Reflexion zum Verantwortungsbegriff selbst gestattet.

5 de Vriend 2006, S. 30.
6 Boldt et al. 2009.
7 de Vriend 2006, S. 54.

VERANTWORTUNG ALS GESELLSCHAFTLICHE ZUSCHREIBUNG

Verantwortung ist kein Naturgegenstand, etwas, das man hat oder nicht hat, sondern „Ergebnis einer Zuschreibung"[8], welche nach Maßgabe von „Zuschreibungsregeln und -kriterien" erfolgt[9]. Diese ergeben zum Beispiel den Kreis der verantwortungsfähigen Individuen und Kriterien, welche Voraussetzungen diese erfüllen müssen, um als verantwortlich angesehen werden zu können. Regeln und Kriterien sind häufig selbst umstritten, und in Schadensfällen wird manche Verantwortlichkeit erst im Gerichtssaal festgestellt.

Im Fall der Synthetischen Biologie geht es um verantwortliches Handeln für die Zukunft, nicht um die Klärung von Schuldfragen. Dazu müssen insgesamt fünf Aspekte bedacht werden: Jemand (Verantwortungsträger) ist verantwortlich für etwas (hier: Forschungspraxis der kommenden Jahre) vor einer Instanz (hier: abstrakt der Gesellschaft) relativ zu einem Regelwerk (zum Beispiel Recht oder Moral) und relativ zu einem Wissensstand.

Zwei Parameter von diesen fünf sind besonders kritisch: Wer ist Verantwortungsträger und welches Wissen steht zur Verfügung? Die Frage nach den Trägern der Verantwortung ist nicht a priori klar beantwortbar. Zwar wird häufig zuerst an die Synthetischen Biologen selbst gedacht – es zeigt sich jedoch, dass dies nicht ausreicht (siehe unten). Die Frage nach dem Stand des verfügbaren Wissens ist in Aussagen zu vorausschauender Verantwortung unverzichtbar. Denn das Wissen über Wissenschafts- und Technikfolgen (zum Beispiel über das zukünftige Eintreten von Biosafety- oder Biosecurity-Problemen der Synthetischen Biologie) ist in der Regel ein höchst unsicheres und unvollständiges Wissen. Zur Synthetischen Biologie wurde eine Prognose formuliert, die Verantwortung aus diesem Grund als praktisch unmöglich erscheinen lässt:

> *Fifty years from now, synthetic biology will be as pervasive and transformative as is electronics today. And as with that technology, the applications and impacts are impossible to predict in the field's nascent stages. Nevertheless, the decisions we make now will have enormous impact on the shape of this future.*[10]

Danach haben die heutigen Entscheidungen weitreichenden, wenn nicht dominierenden Einfluss auf die zukünftigen Entwicklungen – aber wir wissen nicht, welchen. Damit wird jede Verantwortungsethik obsolet: Das, was nicht gewusst werden kann, kann auch nicht verantwortet werden. Mit dem Wissen über mögliche Entscheidungsfolgen verschwindet auch der Gegenstand einer Verantwortungsethik.[11] Nun geht es zum Glück heute nicht

8 Grunwald 2008a.
9 Jonas 1979, S. 173.
10 Ilulissat Statement 2007, S. 2.
11 Bechmann 1993.

darum, konkretes Wissen über das Jahr 2050 zu erlangen, um dann über Verantwortung zu sprechen. Vielmehr kommt es auf die nächsten Schritte an, auf die Gestaltung der wissenschaftlichen Agenda und des Forschungsprozesses heute und in der nächsten Zeit. Verantwortungszuschreibung ist damit, zusammengenommen, eine gesellschaftliche, teils politische, und nicht nur eine ethische Aufgabe. Ethik kann hier nur einen Teil der erforderlichen Leistungen einbringen, indem sie über die Verantwortbarkeit und ihre Bedingungen reflektiert. Hinzu kommen muss einerseits die Einbettung in die relevanten gesellschaftlichen Strukturen.[12] Insofern es sich in weitreichenden Fragen der Synthetischen Biologie, zum Beispiel nach Biosafety und Biosecurity, fraglos um die Allgemeinheit betreffende Angelegenheiten handelt, ist die Beachtung der demokratischen Beteiligungsansprüche zwingend. Andererseits ist die Zuschreibung von Verantwortung an die Qualität des verfügbaren Folgenwissens gebunden. Die Zuschreibung von Verantwortlichkeiten hat ethische, politische und erkenntnistheoretische Wurzeln.

ARBEITSTEILIGE VERANTWORTUNG ZUR SYNTHETISCHEN BIOLOGIE

Bestimmte, besonders in der öffentlichen, aber auch teils in der ethischen Debatte verbreitete Strukturen der Verantwortungszuschreibung erscheinen vor diesem Hintergrund naiv. Oft wird gefordert, dass Wissenschaftler die Folgen ihres Handelns in der Weise einer kompletten Wissenschafts- und Technikfolgenbeurteilung reflektieren sollen, verbunden mit der impliziten Hoffnung, dass dann „alles gut werde". Diese Erwartungen scheitern jedoch: Sie werden der Einbettung wissenschaftlichen Handelns in eine demokratische Gesellschaft nicht gerecht und verkennen die Wissens- und Beurteilungsprobleme.

Weder individuelle Wissenschaftler noch Disziplinen wie die Synthetische Biologie, aber auch nicht die Philosophie können allein diese Fragen Erfolg versprechend bearbeiten. Synthetische Biologen sind Experten für Synthetische Biologie, nicht für mögliche gesellschaftliche Folgen ihres Handelns und den verantwortlichen Umgang mit ihnen. Vor einem unreflektierten Verantwortungsoptimismus ist daher zu warnen, sowohl wenn Biologen sich selbst unter diese Erwartungen stellen als auch, wenn sie seitens der Gesellschaft darauf verpflichtet werden sollen.

Dies führt jedoch nicht dazu, die Synthetische Biologie von Verantwortung freizustellen. Dadurch, dass Biologen nun einmal Experten in ihrem Feld sind, und zwar die einzigen Experten, erwachsen Verpflichtungen, sich mittels dieses Expertenwissens in die gesellschaftlichen Prozesse der Verarbeitung der Herausforderungen durch Synthetische Biologie einzubringen. Insbesondere ist von der Synthetischen Biologie berechtigterweise eine transparente Information der Öffentlichkeit zu erwarten. Dies sicher

[12] Grunwald 2008b.

insbesondere in Fällen möglicherweise bedenklicher Entwicklungen, aber auch generell, wenn es um die Gestaltung der wissenschaftlichen Agenda geht. Zu dieser Verantwortung gehört auch die Mitwirkung an interdisziplinären und gesellschaftlichen Dialogen sowie in der Politikberatung. Standesethos oder Selbstverpflichtungserklärungen können sicher in vielen Situationen nützlich und wertvoll sein.[13] Sie ersetzen aber weder ethische Reflexion noch demokratische Meinungsbildung.[14]

Dies gilt insbesondere angesichts der durch die Entwicklungen in der Synthetischen Biologie in den Blick geratenden neuen Möglichkeiten in Bezug auf technisch veränderte oder neu erzeugte Lebensformen.[15] Hier wird es in Zukunft darum gehen, das Vorsorgeprinzip zu operationalisieren, etwa durch geeignete Containment-Strategien nach dem Vorbild der Entwicklungen in der Gentechnik, die Schritt für Schritt durch systematische Folgenuntersuchungen den Wissensbestand über Risiken ausweiten und auf diese Weise zunächst unklare Risiken zu Risiken im Sinne des klassischen Risikomanagements transformieren. Hierfür sind sowohl verantwortliche Wissenschaftler gefragt als auch die interessierte, Aufklärung erwartende und Beteiligungsansprüche anmeldende demokratische Öffentlichkeit. Ideen dazu gibt es genug.[16]

Staatliche Maßnahmen müssen sicher nicht gleich in Form von Regulierungen umgesetzt werden, sondern könnten sich zum Beispiel als eine systematische Bebachtung der weiteren Entwicklung in der Synthetischen Biologie im Rahmen der Technikfolgenabschätzung ausdrücken, begleitet durch ethische Deutungen der jeweils entstehenden Risiko- und Chancensituationen. Auch die Forschungsförderung und die Politik sind gefragt, da entsprechende Reflexions- und Dialogprozesse angeregt und gefördert werden müssen.

Damit stellt sich heraus, dass Verantwortung für die Synthetische Biologie nur arbeitsteilig getragen werden kann. Wissenschaftler, Politiker, die Administration und eine demokratische Zivilgesellschaft sind involviert. Die Synthetische Biologie hat in diesem Konzert der Verantwortungsträger einen besonderen Platz, weil ihr Wissen durch andere Beteiligte nicht ersetzt werden kann. Sie spielt jedoch nur ein Instrument unter vielen. Andere Beteiligte sind zum einen weitere Wissenschaften wie die Governance-Forschung, die Wissenschaftsforschung, Ethik und Technikfolgenabschätzung, Risikoforschung und, sobald die Entwicklung so weit ist, auch Innovationsforschung. Das Konzert der Verantwortungsträger ist damit ein interdisziplinäres Konzert.

Die demokratische Dimension führt dazu, dass dieses Konzert darüber hinaus auch transdisziplinär sein muss. Beteiligungsansprüche von Bürgern und Initiativen von Nichtregierungsorganisationen[17] und wissenschaftlichen Organisationen[18] regen die gesellschaft-

13 Declaration 2006.
14 Grunwald 2008b.
15 Grunwald 2008a, Kap. 8.3.3.
16 Etwa Declaration 2006.
17 Zum Beispiel ETC 2007.
18 Etwa DFG/acatech/Leopoldina 2009.

liche Debatte an. Medien transportieren diese Debatten in eine größere Öffentlichkeit. Akademien und Stiftungen, aber auch politische Institutionen sollten diese Dialoge unterstützen. Die Synthetische Biologie sollte sich darin mit ihrem Fachwissen aktiv engagieren. Eine weitere Komplexitätsstufe besteht in der internationalen Dimension. Die folgenden Forderungen sind berechtigt, aber wohl (noch?) ziemlich weltfremd: „For synthetic biology a strong case can be made for international dialogue on the appropriate role of regulatory oversight. The difficulties which arise from piecemeal and divergent national approaches to the regulation of innovative technology in life sciences were very apparent in the case of GM crops, and this experience offers lessons for synthetic biology."[19] Hier ist gegenüber einer nicht existierenden Weltöffentlichkeit die Gemeinschaft der Synthetischen Biologie, die international organisiert ist, eindeutig im Vorteil. Das Fehlen einer internationalen Ebene, auf der demokratische Deliberation stattfinden könnte, muss Ansporn sein, wenigstens bestimmte Formen zu entwickeln und die ersten Elemente einer Global Governance zu nutzen. So wurde 1998 die UNESCO-Kommission World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology (COMEST) gegründet, deren Mandat neben der Politikberatung auch die Förderungen der öffentlichen Debatte umfasst.[20] Gleichwohl bleibt vieles noch zu tun.

LITERATURVERZEICHNIS

DFG/acatech/Leopoldina 2009
Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Akademie der Technikwissenschaften (acatech), Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina: Synthetische Biologie – Stellungnahme. Weinheim: Wiley, 2009.

Bechmann 1993
Bechmann, G.: Ethische Grenzen der Technik oder technische Grenzen der Ethik? Geschichte und Gegenwart. In: Vierteljahreshefte für Zeitgeschichte, Gesellschaftsanalyse und politische Bildung 12 (1993), S. 213-225.

Boldt et al. 2009
Boldt, J./Müller, O./Maio, G.: Synthetische Biologie. Eine ethisch-philosophische Analyse, Bern: BBL, 2009.

de Vriend 2006
de Vriend, H.: Constructing Life. Early social reflections on the emerging field of synthetic biology, The Hague: Rathenau Institute, 2006.

19 IRGC 2009, S. 17.
20 Vergleiche ten Have 2007 zur Nanotechnologie.

Declaration 2006
Declaration of the Second International Meeting on Synthetic Biology Berkeley, California, USA. 29 May 2006. URL: http://syntheticbiology.org/SB2Declaration.html [Stand: 03.07.2011].

ETC 2007
ETC-Group: Extreme genetic Engineering. An Introduction to Synthetic Biology. URL: http://www.etcgroup.org/en/node/602 [Stand: 21.05.2011].

Grunwald 2008a
Grunwald, A.: Auf dem Weg in eine nanotechnologische Zukunft. Philosophisch-ethische Fragen, Freiburg: Karl Alber, 2008.

Grunwald 2008b
Grunwald, A. (2008b): Technik und Politikberatung. Philosophische Perspektiven, Frankfurt: Suhrkamp, 2008.

Ilulissat Statement 2007
Ilulissat Statement: Synthesizing the Future. A vision for the convergence of synthetic biology and nanotechnology. Views that emerged from the Kavli Futures Symposium „The merging of bio and nano: towards cyborg cells", 11-15 June 2007, Ilulissat, Greenland.

IRGC 2009
IRGC – International Risk Governance Council (Hrsg.): Risk Governance of Synthetic Biology, Genf: IRGC, 2009.

Jonas 1979
Jonas, H.: Das Prinzip Verantwortung. Versuch einer Ethik für die technologische Zivilisation, Frankfurt: Suhrkamp, 1979.

Lenk 1992
Lenk, H.: Zwischen Wissenschaft und Ethik, Frankfurt: Suhrkamp, 1992.

ten Have 2007
ten Have, A. M. J. (Hrsg.): Nanotechnologies, Ethics and Politics, Paris: UNESCO Publishing, 2007.

> BIOSICHERHEIT UND SYNTHETISCHE BIOLOGIE

MARKUS SCHMIDT

Die Synthetische Biologie ist eine hochdynamische neue Disziplin, die sich in den Natur- und Ingenieurwissenschaften rasch entfaltet. Die Auswirkungen der Synthetischen Biologie beschränken sich nicht allein auf die Forschung und die Arbeitswelt in den Labors, denn sie könnte künftig in vielen gesellschaftlichen Bereichen relevant werden. Forscher aus der Synthetischen Biologie können unter anderem künstliche Moleküle nutzen, um emergente Phänomene aus der Natur nachzuahmen. Ihr Ziel ist es, künstliches Leben zu erschaffen oder biologischen Bausteine zu entwickeln, die sich so zusammensetzen lassen, dass komplexe Systeme entstehen – und zwar mit völlig neuartigen Funktionen, wie sie in der Natur nicht vorkommen.[1]

BIOSICHERHEIT: BIOSECURITY UND BIOSAFETY

Auch wenn die Synthetische Biologie viele nützliche Anwendungsbereiche bietet, so besteht theoretisch auch die Möglichkeit, dass durch sie Menschen, Landwirtschaft und Umwelt zu Schaden kommen – entweder vorsätzlich oder durch ein Versehen. Vorsätzlicher Schaden fällt unter den Begriff Biosecurity. Mögliche unbeabsichtigte Auswirkungen werden unter dem Begriff Biosafety abgehandelt. Die unterschiedliche Bedeutung der beiden englischen Begriffe Safety und Security ist im Deutschen und in anderen Sprachen kaum ausgeprägt (siehe Tabelle 1). In Zukunft könnten sich umfassendere Begriffe wie Bioprotection oder Biopreparedness etablieren.[2]

Laut WHO[3] dient Biosafety der Vorbeugung unbeabsichtigter Freisetzung von Krankheitserregern und Toxinen oder der irrtümlichen Freisetzung derselben. Unter Biosecurity fallen Maßnahmen, die vermeiden, dass Erreger und Toxine in falsche Hände geraten, sei es durch Diebstahl, Missbrauch oder durch deren absichtliche Freisetzung.

1 Benner/Sismour 2005, Endy 2005, Heinemann/Panke 2006, Luisi 2007, Serrano 2007.
2 Siehe zum Beispiel FAO 2002.
3 WHO 2004.

Tabelle 1: Die fehlende Unterscheidung der separaten englischen Begriffe Safety und Security ist in mehreren Sprachen anzutreffen:

ENGLISCH	DEUTSCH	FRANZÖSISCH	SPANISCH	RUSSISCH	CHINESISCH[4]
security	Sicherheit	sécurité	seguridad	безопасность	安全
safety	Sicherheit	sûretè	seguridad	безопасность	安全

Dass neuartige (Bio-)Technologien oftmals mit Argwohn beäugt werden, hat sich in der Vergangenheit mehrmals gezeigt. Denn neben dem Nutzen werden auch mögliche ungeplante und unerwünschte Ergebnisse und Folgewirkungen befürchtet. Wissenschafter und Ingenieure haben das Ziel, dass die von ihnen entwickelten Technologien keine bzw. nur minimale unerwünschte Auswirkungen haben, damit Nutzen und Sicherheit gewährleistet sind. Viele Forscher sehen es als notwendig an, sich mit Biosicherheits-Themen auseinanderzusetzen, da sie die abwehrende Haltung der Öffentlichkeit in punkto gentechnisch veränderter Organismen erlebt haben.[5] In Europa – wohl im Gegensatz zu den USA – ist es auch gut vorstellbar, dass die breite Öffentlichkeit, Medien, Bürgerrechtsorganisationen sowie die meisten Wissenschaftler Bedenken in Bezug auf Biosafety-Fragen der Synthetischen Biologie haben.[6] Höchstwahrscheinlich reichen die wissenschaftliche Beurteilung und die darauf folgende Handhabung von Biosafety-Angelegenheiten durch Forscher allein nicht aus, um in der Öffentlichkeit Akzeptanz für jede einzelne Technik und deren Anwendungen zu gewinnen. Nichtsdestotrotz ist es vonseiten der Wissenschaft unumgänglich, zur Biosicherheit Risikoabschätzungen und -bewertungen durchzuführen, die als Grundlage für künftige Entscheidungen dienen.

DIE VERSCHIEDENEN UNTERGRUPPEN DER SYNTHETISCHEN BIOLOGIE

Vor dem Beginn weiterer Sicherheitsreflektionen stehen folgende zu klärende Fragen: Was sind die neuen Herausforderungen und Problemstellungen, die die Synthetische Biologie mit sich bringt? In welchen Details unterscheiden sich diese Themen von jenen aus anderen Gebieten der Life Sciences? Welche Herangehensweise, Anwendungsmöglichkeiten oder Ergebnisse machen die Synthetische Biologie überhaupt einzigartig? Diese Punkte müssen geklärt werden, um im Bereich Biosicherheit seriös zu forschen. Dafür braucht es zu Beginn eine klar abgesteckte Definition von Synthetischer Biologie oder zumindest eine vorläufig gültige Definition. Es gibt bereits mehrere Erklärungen für Synthetische Biologie. Die gängigste lautet: „Design und Konstruktion von neuen biologischen Bauteilen, Apparaten und Systemen sowie das Re-Design von bereits vorhande-

4 Experten für Biosecurity in China weisen darauf hin, dass shengwu anquan für Biosafety und shengwu; dei anbao für Biosecurity verwendet wird, Qiang 2007.

5 Serrano 2007.

6 Schmidt 2006, de Vriend 2006, Kelle 2007 und Ergebnisse einer Fokusgruppen-Studie in Österreich, durchgeführt im September 2008; persönliche Mitteilung Nicole Kronberger.

nen natürlichen biologischen Systemen für nützliche Zwecke."[7] Diese Definition spiegelt ganz klar das Verständnis von Synthetischer Biologie des MIT wider und die Idee, eine Art „Werkzeugkiste" von standardisierten biologischen Bauteilen zu entwickeln. Diese können beliebig zu Apparaten und Systemen zusammengefügt werden. Der Zugang des MIT verlieh der Entwicklung des neuen Forschungsfelds gewiss enorme Schubkraft, etwa durch die Organisation der ersten internationalen Konferenz zur Synthetischen Biologie im Jahr 2004 in Boston. Auch die Biobricks Foundation, die jährlich den Wettbewerb iGEM ausrichtet, ist für die „junge Szene" enorm wichtig. Allerdings vernachlässigt der MIT-Ansatz andere – sehr wichtige – Bereiche der Synthetischen Biologie, insbesondere das Design von gänzlich neuen biologischen Systemen. Nach einer sorgfältigen Literaturrecherche und Gesprächen mit Dutzenden Forschern wird klar, dass man innerhalb der Synthetischen Biologie folgende Untergruppen definieren kann:

A) DNA-Synthese: die chemische Herstellung von genetischen Codes. Bislang konnte DNA nur durch lebendige Organismen hergestellt werden. Doch nun gibt es spezielle Maschinen zur DNA-Synthese. Sie „drucken" DNA in der gewünschten Form. So können Forscher etwa den genetischen Code eines Virus downloaden und dann dessen DNA durch die DNA-Synthese-Maschine herstellen lassen
B) DNA-basierende biologische Schaltkreise: Sie können aus sogenannten standardisierten biologischen Bauteilen (Biobricks) bestehen. Anstatt nur ein einzelnes Gen zu übertragen, wird ein ganzes Gen-System in den Empfänger-Organismus „implantiert". Diese Gene beeinflussen einander wechselseitig, interagieren und erfüllen so eine bestimmte Funktion, etwa als Oszillator, als Ein-Aus-Schalter oder als komplexes System zur mehrstufigen chemischen Synthese von nützlichen Biomolekülen.
C) Minimalgenom bzw. Minimale Lebensform: „Vorlage" sind Bakterien, die bereits ein sehr kleines Genom haben. Die Zahl der Basenpaare wird so weit reduziert, bis die Organismen nicht mehr überleben können. Auf diesem Weg können die kleinstmöglichen Genome, die gerade noch Leben hervorbringen, definiert werden. Dieser Top-down-Prozess hilft zu verstehen, was in Minimalzellen vor sich geht.
D) Protozellen: lebende Zellen, die von Grund auf (bottom-up) künstlich konstruiert werden. Durch Protozellen soll gezeigt werden, dass das Gesetz der Biogenese, postuliert von Louis Pasteur, unvollständig ist (Omne vivum ex vivo, lat. für „Alles Leben [kommt] aus dem Leben."). Denn Forscher arbeiten daran, künstliche zelluläre Lebensformen aus einfachen chemischen Substanzen herzustellen.

7 Siehe http://syntheticbiology.org/Who_we_are.html [6. November 2008].

E) Xenobiologie: das Schaffen von orthogonalen biologischen Systemen, basierend auf biochemischen Prinzipien, die in der Natur nicht vorkommen. Beispielsweise sind alle Lebensformen auf der Erde abhängig vom hinlänglich bekannten DNA-Molekül. Doch nun konstruieren Wissenschafter verschiedene andere Moleküle mit ähnlichen Funktionen, die sogenannten Xeno Nucleic Acids (XNA). So sollen fremdartige lebende Systeme entstehen. Möglicherweise ein Weg, um zu verhindern, dass es in der Biotechnologie zur Durchmischung von fremder DNA mit natürlich evolvierter DNA kommt.

Einige weitere Forschungsgebiete könnten in diese Aufzählung aufgenommen werden, wiewohl ihnen doch eher eine unterstützende Rolle für die genannten Untergruppen zukommt. Ein Beispiel ist die Bioinformatik, die bei der Entwicklung von biologischen Systemen hilfreich ist.

Manche Autoren erwähnen auch höher entwickelte Spielarten der Synthetischen Biologie, etwa die Synthetische Gewebezüchtung oder Synthetische Ökosysteme. Letztere sind künstliche Ökosysteme. Die in ihnen lebenden Organismen wurden mithilfe der Synthetischen Biologie hergestellt.

In diesem Kapitel liegt der Fokus auf den neuartigen Security- und Safety-Aspekten in Verbindung mit den oben genannten Untergruppen, denn diese erscheinen aktuell als die bedeutungsvollsten (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2: Verschiedene Untergruppen der Synthetischen Biologie mit ihren wichtigsten Merkmalen bzw. „Produkten" und dem Grad an Ver-/Unvertrautheit:[8]

UNTERGRUPPE	MERKMALE UND „PRODUKTE"	GRAD DER VERTRAUTHEIT
DNA-Synthese	synthetische Gene, künstliche Chromosomen, synthetische Viren, Synthese ganzer Genome	vertraute Biologie
Bioschaltkreise	Gene und Biobauelemente, Biobricks, verbessertes Stoffwechsel-Engineering (zum Beispiel Malariamedikament Artemisinin), künstliche Apparate, iGEM	
Minimal-Genome	Synthetische Top-Down-Biologie, Reduktion des Genoms von lebenden natürlichen Organismen, „Chassis" für genetische Schaltkreise	
Protozellen	Standard- oder alternative Biochemie, künstliche Phospholipide, zelluläre Vesikel ohne Schlüsselmerkmale des Lebens, synthetische Zellen, Synthetische Bottom-up-Biologie, Herstellung ganzer Zellen	
Xenobiologie	alternative Biochemie, Xeno-Nukleinsäuren (XNA), verschiedene Basen, nicht-kanonische Aminosäuren, Veränderung der Codon-Aminosäuren-Zuordnung in Genen; Entwicklung neuartiger Polymerasen und Ribosomen, Xeno-Organismen, chemisch modifizierte Organismen (CMOs)	unvertraute Biologie

SECURITY: ABSICHTLICHER MISSBRAUCH

Die Konsolidierung der Synthetischen Biologie als eigenes Forschungsgebiet liegt zeitlich knapp nach dem 11. September 2001 und dem Auftauchen der sogenannten Anthrax-Briefe in den USA. Der damalige US-Verteidigungsminister Colin Powell trat vor den UN-Sicherheitsrat und sprach über das mutmaßliche Programm zur Produktion von Massenvernichtungswaffen im Irak. Auch von (erfundenen) mobilen Biowaffen-Einheiten war die Rede. Dieses Klima bereitete einen Nährboden für strenge Kontrollen im Umfeld der Biotech-Forscher und -Entwickler.[9]

In den USA wuchs die Befürchtung, dass Life-Science-Forschung missbräuchlich eingesetzt werden könnte – durch Bioterroristen und Entwickler biologischer Waffen. Angefacht wurde die Debatte durch eine Reihe von Experimenten. Drei davon seien hier, weil sie für spezielle Aufregung sorgten, explizit erwähnt:[10]

- Als das IL-4-Gen in das Genom des Mäusepockenvirus einfügt wurde, gab es einen unerwünschten Effekt: Die Virulenz des Virus war gesteigert, ein „Killer-Mäusepockenvirus" war das ungeplante Resultat.[11] Ein anderer Forscher, Mark Buller von der Saint Louis University, ging hingegen (bewusst) einen Schritt weiter.

8 Brenner/Sismour 2005, Glass et al. 2006, Heinemann/Panke 2006, Luisi 2007, O'Malley et al. 2008.
9 Sarasin 2004.
10 Kelle 2007.
11 Jackson et al. 2001, Nowak 2001.

Er führte ähnliche Manipulationen beim Kuhpockenvirus durch.[12]
- Ein Poliovirus-Genom wurde hergestellt, indem chemisch synthetisierte Oligonukleotide verknüpft und dann in Zellen eingebracht wurden. Auf diese Weise wurde ein infektiöses Virus von Grund auf neu geschaffen. Für diesen Vorgang wurde das Wissen über Viren-DNA mit jenem über das Zusammensetzen der richtigen chemischen Komponenten verbunden.[13]
- Der Virulenz-Faktor von *Variola major* – das Virus, das beim Menschen die Echten Pocken auslöst – wurde in das Vaccinia-Virus eingebracht. Letzteres ist wesentlich weniger virulent und wird normalerweise für Impfungen gegen Pocken eingesetzt.[14]

Durch diese experimentellen Arbeiten wurden Sicherheitsexperten auf die Synthetische Genomik und Synthetische Biologie aufmerksam. Seit damals befassen sich US-Sicherheitsinstitutionen und Think Tanks mit dem Thema. Dazu gehören unter anderem das National Security Advisory Board on Biotechnology[15], die Strategic Assessment Group of the National Academy of Sciences, die Commission on the Prevention of Weapons of Mass Destruction, Proliferation and Terrorism[16], die National Academies sowie das FBI. Letzteres war verantwortlich für die Verhaftung des unschuldigen Biotech-Künstlers Steve Kurtz, in dessen Haus Biotech-Equiment gefunden wurde und der Kontakte zur Do-it-Yourself-Biotech Community pflegte.

George Church, einer der führenden Forscher im Bereich Synthetische Biologie, legte im Jahr 2004 „A Synthetic Biohazard Non-proliferation Proposal"[17] vor und sprach darin einige Sicherheitsfragen der Synthetischen Biologie an. Seit damals wurde die Debatte über Biosecurity in der Synthetischen Biologie konstruktiv vorangetrieben, wiederum vorrangig in den USA.[18] Eine Reihe von Berichten gehört zu den Ergebnissen der Debatte:

- Fink Committee: The work of the Committee on Research Standards and Practices to Prevent the Destructive Application of Biotechnology, of the US National Academies of Sciences, chaired by Gerald R. Fink on seven categories of problematic experiments.[19]
- Lemon-Relman Committee: Globalization, Biosecurity and the Future of the Life Sciences, Report by the Committee on Advances in Technology and the Prevention of Their Application to Next Generation Biowarfare Threats.[20]

12 Buller 2003, Steinbrunner/Harris 2003, MacKenzie 2003.
13 Cello et al. 2002.
14 Rosengard et al. 2002.
15 http://oba.od.nih.gov/biosecurity/about_nsabb.html.
16 Graham et al. 2008.
17 Church 2004.
18 Kelle 2007.
19 Fink et al. 2004.
20 Lemon-Relman Committee 2006.

- Declaration of the Second International Meeting on Synthetic Biology (SB 2.0).[21]
- CSIS-MIT-Venter report: Synthetic Genomics: Options for Governance.[22]
- NSABB synthetic biology working group: NSABB, Addressing Biosecurity Concerns Related to the Synthesis of Select Agents.[23]
- Controlling Dangerous Pathogens. A Prototype Protective Oversight System.[24]

Trotz dieser Berichte zirkelte die Biosecurity-Debatte hauptsächlich um die Risiken, die mit DNA-Synthese einhergehen. Mehrere wissenschaftliche Papers und Entwürfe für Leitlinien für die Kontrolle der DNA-Synthese sind erschienen, erstellt von Vertretern der Industrie (USA und Europa) sowie der NIH. Diese Publikationen heben zwei wesentliche Kriterien für die Beurteilung der Sicherheitsfragen hervor: (1) die Legitimität des Auftraggebers und (2) die Art der bestellten DNA-Sequenz.[25] Demgegenüber empfiehlt Kelle[26], noch weitere Parameter zur Beurteilung heranzuziehen.

SAFETY: UNABSICHTLICHES FREISETZEN

Für viele Forscher, die sich mit Biosafety-Themen aus der Synthetischen Biologie befassen, spielen die ablehnenden Reaktionen der Öffentlichkeit in Bezug auf genetisch veränderte Organismen eine wichtige Rolle.[27] Folgende drei Leitmotive spielen beim übergeordneten Thema Safety eine tragende Rolle:

Risikoabschätzung braucht neue Methoden

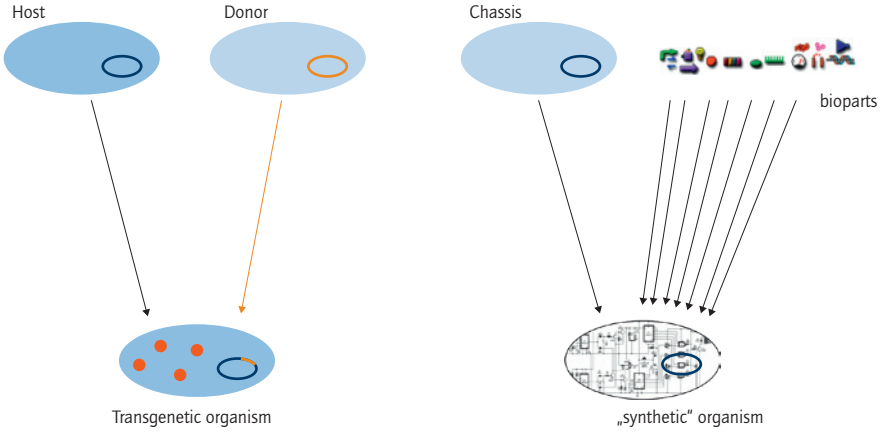
In der Synthetischen Biologie werden neue Methoden zur Risikoabschätzung und -bewertung benötigt. Sie sollen Grundlage sein, wenn entschieden wird, ob eine neue Technik oder Anwendung aus der Synthetischen Biologie sicher genug für Menschen (und ihre Gesundheit), Tiere und Umwelt ist bzw. in welchen Umgebungen diese angewendet werden dürfen, etwa nur in Hochsicherheitslabors. Die folgenden Szenarien zeigen, dass eine kritische Überprüfung bzw. Anpassung der gängigen Risikobewertungsmethoden für die Synthetischen Biologie erforderlich ist:[28]

- DNA-basierende Schaltkreise bestehen aus etlichen DNA-Bauteilen. Die Mutation eines einzigen Teils verändert die Eigenschaften des gesamten genetischen Schaltkreises. Mit welcher Methode können die Eigenschaften der defizienten Schaltkreise simuliert werden?

21 Siehe überarbeiteter öffentlicher Entwurf der Erklärung https://dspace.mit.edu/handle/1721.1/18185.
22 Garfinkel et al. 2007.
23 NSABB 2008.
24 Steinbrunner et al. 2007.
25 Bügl et al. 2007, Bernauer 2008, NIH 2009, IGSC 2009, IASB 2009.
26 Kelle 2007.
27 Serrano 2007.
28 Church 2005, Tucker/Zilinskas 2006, Fleming 2007, NSABB 2007, NSABB 2006, NIH 2009, Schmidt 2009, Bedau et al. 2009, Marliere 2009, Schmidt 2010.

- Die Überlebensfähigkeit, das Ansteckungs- sowie das evolutionäre Entwicklungspotenzial von neuartigen Minimal-Organismen in unterschiedlichen Umgebungen. In der Theorie sind diese Mini-Lebewesen in der Umwelt nicht Überlebensfähig, praktisch muss dies aber erst überprüft werden.
- In absehbarer Zukunft werden Protozellen entwickelt werden. Diese sind eine mögliche Infektionsquelle und könnten sich in der Umwelt etablieren, so es keine adäquaten Werkzeuge zur Kontrolle gibt.
- Fremdartige biologische Systeme, basierend auf einer alternativen biochemischen Struktur, zum Beispiel eines erweiterten genetischen Codes mit zusätzlichen Basen, oder einem veränderten chemischen Rückgrat, stellen eine Verbesserung der Biosicherheit dar, wie groß der Sicherheitsgewinn ist, muss allerdings noch ermittelt werden.

Abbildung 1: Transgene Organismen entstehen durch Gentechnik (A). Im Gegensatz dazu werden für die Herstellung von synthetischen Zukunftsorganismen genetische Einzelteile zu Schaltkreisen zusammengefügt. Diese werden dann in ein Minimal-Genom eingesetzt, es befindet sich in einem sogenannten Zell-Chassis (B). Die gängigen Methoden zur Risikoabschätzung und -bewertung sind für (A) geeignet – aber nicht zwingend für B.[29]



[29] Bildquelle: Schmidt 2009.

Neue Biosicherheitssysteme

Eine wichtige Aufgabe in der Safety-Diskussion ist es herauszufinden, wie die Synthetische Biologie selbst dazu beitragen kann, um bestehende bzw. künftige Probleme zu meistern – und zwar durch das Design von hochgradig sicheren Biosystemen.[30] Einige Möglichkeiten, diese Systeme zu konstruieren, sind:

- Design von Organismen, die evolutiv konkurrenzschwach sind, weil ihre Stoffwechselwege zum Schlechten hin verändert wurden.
- Bestehende Stoffwechselwege werden durch neue ersetzt, sodass eine Abhängigkeit von Biochemikalien entsteht, die von außen „zugefüttert" werden müssen (die sogenannte Auxotrophie).
- Design von im evolutionären Sinne stabilen biologischen Schaltkreisen, die im Fall einer Mutation einzelner Bauteile keine schadhaften Funktionen ausführen oder sich gänzlich abschalten.
- Nutzung biologischer Systeme, die auf einer alternativen biochemischen Struktur basieren. Diese „biologische Parallelwelt" soll beispielsweise verhindern, dass es zu einem genetischen Austausch zwischen Labor- und natürlichen Organismen kommt und dient somit als genetische Firewall. Um diese genetische Enklave zu realisieren, sind folgende Forschungsbereiche wichtig:
  - die chemische Diversifizierung der DNA wie zum Beispiel Xeno-Nukleinsäuren[31]
  - spiegelverkehrtes Leben, das heißt Biochemikalien mit entgegengesetzter Chiralität[32]
  - Kodon-Aminosäurenpaarungen mit neuer Zuordnung[33]
  - Vierlings-Kodone statt Triplet-Kodone[34]
  - völlig neuartige Proteine aus bekannten und neuartigen Aminosäurenkombinationen, die in der Natur nicht vorkommen[35]
- Design von Protozellen ohne Schlüsseleigenschaften des Lebendigen, also Zellen, die kein Wachstum zeigen oder sich nicht vermehren können.

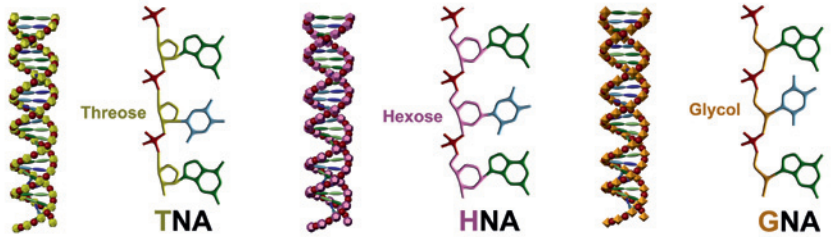
30 Schmidt 2009, Bedau et al. 2009, Herdewijn/Marliere 2009, Carr/Church 2009, Marliere 2009, Schmidt 2010.
31 Yang et al. 2006, Yang et al. 2007, Leconte et al. 2007, Herdewijn & Marliere 2009.
32 Carr/Church 2009.
33 Chin 2006.
34 Anderson et al. 2004, Neumann 2010.
35 Budisa 2004, Luisi 2007.

Heimwerkerbiologie

Besonders heikel ist die Frage, wie sich Fachwissen und spezielle Fertigkeiten aus der Synthetischen Biologie verbreiten, zum Beispiel unter Do-it-Yourself-Biologen, Biohackern oder Amateuren. Bislang ist unklar, welche Auswirkungen der immer einfachere Zugang zu Biotechnologie-Wissen hat; dieser Aspekt sollte jedenfalls untersucht werden.[36]

- Es muss dafür gesorgt werden, dass jeder, der mit den Ressourcen der Synthetischen Biologie arbeitet, dies auch auf eine sichere Art und Weise tut. Ausschlaggebend sind das Bewusstsein um mögliche Gefahren sowie die Kenntnis der wichtigen Biosafety-Techniken und -Anwendungen.
- Um Schaden zu verhindern, müssen geeignete Mechanismen gefunden werden, etwa Gesetze, Verhaltenskodices und freiwillige Maßnahmen, Zugangsbeschränkungen zu Schlüsselmaterialien, Einbettung aller Arbeiten in geeignete Institutionen sowie verpflichtende Berichterstattung an Expertengremien.

Abbildung 2: Xeno-Nukleinsäuren (XNA) sind chemische Alternativen zur DNA. XNAs wie zum Beispiel TNA, HNA oder GNA sind Biopolymere und speichern genetische Information gleich wie DNA, können aber von natürlichen Organismen nicht gelesen werden.[37]



Obwohl im Jahr 2011, also in der Frühphase der Synthetischen Biologie, vorhandene Gesetze, Regulierungen etc. ausreichend erscheinen, um etwaige Sicherheitsfragen in den Griff zu bekommen, kann zusammenfassend doch gesagt werden, dass die Synthetische Biologie in absehbarer Zukunft zum einen regulative Anpassungen im Bereich Biosecurity und Biosafety notwendig machen wird, zum anderen aber auch neue Perspektiven für die Verbesserung aktueller Biosafety-Probleme ermöglicht. Besonders

[36] Anonymous 2003, Schmidt 2008, Schmidt 2009, Bennett et al. 2009.
[37] Bildquelle: Schmidt 2010.

sticht dabei die Notwendigkeit hervor, im Bereich Biosecurity die Überprüfung der produzierten DNA-Sequenzen ständig weiterzuentwickeln, und im Bereich Biosafety aktuelle Verfahren der Risikobewertung anzupassen sowie neue Biosicherheitssysteme auf Basis einer orthogonalen Biochemie zu entwickeln.[38]

LITERATURVERZEICHNIS

Anderson et al. 2004
Anderson, J. C. et al.: An expanded genetic code with a functional quadruplet codon. In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States (2004), Nr. 101, S. 7566-7571.

Anonymous 2003
Anonymous: Hacking the Genome. In: 2600 The Hacker Quarterly (2003), Nr. 20, S. 6-9.

Bedau et al. 2009
Bedau, M. A. et al.: Social and ethical checkpoints for bottom-up synthetic biology, or protocells. In: Systems and Synthetic Biology (2009), Vol. 3, Nr. 1-4, S. 65-75.

Benner/Sismour 2005
Benner, S. A./Sismour, A. M.: Synthetic biology. In: Nat Rev Genet (2005), Nr. 6, S. 533-443.

Bennett et al. 2009
Bennett et al.: From synthetic biology to biohacking: are we prepared? In: Nat Biotech (2009), Vol. 27, Nr. 12, S. 1109-1111.

Bernauer et al. 2008
Bernauer, H. et al.: Technical solutions for biosecurity in synthetic biology. IASB Industry Association Synthetic Biology (2008). URL: http://www.ia-sb.eu/tasks/sites/synthetic-biology/assets/File/pdf/iasb_report_biosecurity_syntheticbiology.pdf [Stand: 07.06.2010].

Budisa 2004
Budisa, N.: Prolegomena to future efforts on genetic code engineering by expanding its amino acid repertoire. In: Angew Chem Int. (2004), Nr. 43, S. 3387-3428.

[38] Diese Arbeit wurde unterstützt durch den Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Projekt Investigating the biosafety and risk assessment needs of synthetic biology in Austria (Europe) and China (Projektnummer I215-B17); die Europäische Union, 7. Rahmenprogramm KBBE-2009, Projekt TARPOL Targeting environmental pollution with engineered microbial systems á la carte (Förderungsübereinkommen Nummer 212894); das Österreichische Ministerium für Wissenschaft und Forschung, GEN-AU III Projekt CISYNBIO – Cinema and Synthetic Biology (FFG Projektnummer 823849).

Bügl et al. 2007
Bügl, H. et al.: DNA synthesis and biological security. In: Nature Biotechnology (2007), Nr. 25, S. 627-629.

Buller 2003
Buller, M.: The potential use of genetic engineering to enhance orthopoxviruses as bioweapons. International Conference Smallpox Biosecurity: Preventing the Unthinkable, Genf, Schweiz 2003.

Carr/Church 2009
Carr, P./Church, C.: Genome engineering. In: Nat Biotech Volume 27 (2009), Nr. 12, S. 1151 – 1162.

Cello et al. 2002
Cello, J. et al.: Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. In: Science (2002), Nr. 297, S. 1016-1018.

Chin 2006
Chin, J. W.: Modular approaches to expanding the functions of living matter. In: Nat Chem Biol (2006), Nr. 2, S. 304-311.

Church 2004
Church, G: A Synthetic Biohazard Nonproliferation Proposal (2004). URL: http://arep.med.harvard.edu/SBP/Church_Biohazard04c.htm [Stand: 07.06.2010].

Church 2005
Church, G. M.: A synthetic biohazard non-proliferation proposal (2005). URL: http://arep.med.harvard.edu/SBP/Church_Biohazard04c.html [Stand: 07.06.2010].

de Vriend 2006
de Vriend, H.: Constructing Life: Early social reflections on the emerging field of SB, The Hague: Rathenau Instituut, 2006.

Endy 2005
Endy, D.: Foundations for engineering biology. In: Nature (2005), Nr. 438, S. 449-453.

European Commission 2005
European Commission: Synthetic Biology: Applying Engineering to Biology (Report of a NEST High-Level Expert Group. Report 21796 (2005). URL: http://www.synbiosafe.eu/uploads///pdf/EU-highlevel-syntheticbiology.pdf [Stand: 07.06.2010].

FAO 2002
FAO: Report of the Expert Consultation on Biosecurity in Food and Agriculture, Rome: FAO, 2002.

Fink et al. 2004
Fink et al.: Biotechnology Research In An Age Of Terrorism: Confronting The Dual Use Dilemma, Washington D.C.: The National Academies Press, 2004.

Fleming 2007
Fleming, D. O.: Risk Assessment of Synthetic Genomics: A Biosafety and Biosecurity Perspective. In: Working Papers for Synthetic Genomics: Risks and Benefits for Science and Society (2007), S. 105-164.

Garfinkel et al. 2007
Garfinkel, M./Endy, D./Epstein, G. L./Friedman, R.: Synthetic Genomics: Options for Governance, CSIS-MIT-Venter report 2007. URL: http://www.jcvi.org/cms/research/projects/syngen-options/overview/ [Stand 23.05.2011].

Glass et al. 2006
Glass, J. I. et al.: Essential genes of a minimal bacterium. In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States (2006), Nr. 103, S. 425-430.

Graham et al. 2008
Graham et al.: World at Risk, New York: Random House, 2008.

Heinemann/Panke 2006
Heinemann, M./Panke, S.: Synthetic biology-putting engineering into biology. In: Bioinformatics (2006), Nr. 22, S. 2790-2799.

Herdewijn/Marliere 2009
Herdewijn, P./Marliere, P.: Toward safe genetically modified organisms through the chemical diversification of nucleic acids. In: Chem Biodivers (2009), Nr. 6, S. 791-808.

IASB 2009
IASB: The IASB Code of Conduct for Best Practices in Gene Synthesis Cambridge (2009). URL: http://www.ia-sb.eu/tasks/sites/synthetic-biology/assets/File/pdf/iasb_code_of_conduct_final.pdf [Stand: 07.06.2010].

IGSC 2009
IGSC (International Gene Synthesis Consortium): Harmonized Screening Protocol: Gene Sequence & Customer Screening to Promote Biosecurity (2009). URL: http://www.genesynthesisconsortium.org/Harmonized_Screening_Protocol.html [Stand: 07.06.2010].

Jackson et al. 2001
Jackson, R. J. et al.: Expression of mouse interleukin-4 by a recombinant ectromelia virus suppresses cytolytic lymphocyte responses and overcomes genetic resistance to mousepox. IN: Journal of Virology (2001), Nr. 75, S. 1205-1210.

Keasling 2008
Keasling, J. D.: Synthetic Biology for Synthetic Chemistry. IN: ACS Chem Biol (2008), Nr. 3, S. 64-76.

Kelle 2007
Kelle, A.: Synthetic Biology and Biosecurity Awareness in Europe, Vienna: IDC, 2007. URL: http://www.synbiosafe.eu/uploads/pdf/Synbiosafe-Biosecurity_awareness_in_Europe_Kelle.pdf [Stand: 07.06.2010].

Leconte et al. 2007
Leconte, A. M. et al.: Discovery, characterisation, and optimisation of an unnatural base pair for expansion of the genetic alphabet. In: J. Am. Chem. Soc. (2008), Nr. 130, S. 2336–2343.

Lemon-Relman Committee 2006
Lemon-Relman Committee: Globalization, Biosecurity and the Future of the Life Sciences, Report by the Committee on Advances in Technology and the Prevention of Their Application to Next Generation Biowarfare Threats, Washington D.C: The National Academies Press, 2006.

Luisi 2007
Luisi, P. L.: Chemical Aspects of Synthetic Biology. In: Chemistry and Biodiversity (2007), Nr. 4, S. 603-621.

MacKenzie 2003
MacKenzie, D.: US develops lethal new viruses. In: New Scientist (2003), Nr. 180.

Marliere 2009
Marliere, P.: The farther, the safer: a manifesto for securely navigating synthetic species away from the old living world. In: Syst Synth Biol (2009), Nr. 3, S. 77-84.

Neuman 2010
Neumann, H. et al.: Encoding multiple unnatural amino acids via evolution of a quadruplet-decoding ribosome. In: Nature (2010) Nr. 464, S. 441-444.

NIH 2009
NIH (US Department of Health and Human Services): Screening Framework Guidance for Synthetic Double-Stranded DNA Providers (2009). URL: http://edocket.access.gpo.gov/2009/pdf/E9-28328.pdf [Stand: 07.06.2010].

Nowak 2001
Nowak, R.: Disaster in the making. An engineered mouse virus leaves us one step away from the ultimate bioweapon. IN: New Scientist 13. Januar 2001, S. 4-5.

NSABB 2007
NSABB: Roundtable on Synthetic Biology, National Science Advisory Board for Biosecurity, Bethesda 2007. URL: http://oba.od.nih.gov/biosecurity/pdf/Annotated%20Agenda%20Website.pdf [Stand: 07.06.2010].

NSABB 2008
NSABB: Addressing biosecurity concerns related to the synthesis of selected agents (2008). URL: http://oba.od.nih.gov/biosecurity/pdf/Final_NSABB_Report_on_Synthetic_Genomics.pdf [Stand: 07.06.2010].

O'Malley et al. 2008
O'Malley, M. et al.: Knowledge-making distinctions in synthetic biology. IN: BioEssays (2008), Nr. 30, S. 57.

Qiang 2007
Qiang, W.: Efforts to Strengthen Biosafety and Biosecurity in China (chapter 6). In: Smithson AE (ed.): Beijing on Biohazards: Chinese Experts on Bioweapons Nonproliferation Issues, James Martin Center for Nonproliferation Studies, Monterey Institute of International Studies, Monterey.

Ro et al. 2006
Ro, D. K. et al.: Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. In: Nature (2006), Nr. 440, S. 940-943.

Rosengard et al. 2002
Rosengard, A. M. et al.: Variola virus immune evasion design: expression of a highly efficient inhibitor of human complement. In: Proceedings of the National Academy of Sciences USA (2002) Nr. 99, S. 8808-8813.

Sarasin 2004
Sarasin P.: Anthrax. Bioterror als Phantasma. Frankfurt am Main: Suhrkamp Verlag, 2004.

Schmidt 2006
Schmidt, M.: Public will fear biological accidents, not just attacks. In: Nature (2006), Nr. 441, S. 1048.

Schmidt 2008
Schmidt, M.: Diffusion of synthetic biology: a challenge to biosafety. Systems and Synthetic Biology (2008). DOI: 10.1007/s11693-008-9018-z.

Schmidt 2009
Schmidt, M.: Do I understand what I can create? Biosafety issues in synthetic biology. Kapitel 6 in: Schmidt, M. et al.: Synthetic Biology. The Technoscience and its Societal Consequences, Springer Academic Publishing, 2009.

Schmidt et al. 2009
Schmidt, M. et al.: A priority paper for the societal and ethical aspects of synthetic biology. In: Syst Synth Biol (2009), Nr. 3, S. 3-7.

Schmidt 2010
Schmidt M.: Xenobiology: A new form of life as the ultimate biosafety tool.In: BioEssays Vol. 32 (2010), Nr. 4, S. 322-331.

Serrano 2007
Serrano, L.: Synthetic biology: promises and challenges. In: Mol Syst Biol (2007), Nr. 3, S. 158.

Steinbrunner/Harris 2003
Steinbruner, J. D./Harris, E. D.: When science breeds nightmares. In: International Herald Tribune 3. Dezember 2003.

Steinbrunner et al. 2007
Steinbrunner, J./Harris, E. D./Gallagher, N./Okutani, S. M.: Controlling Dangerous Pathogens. A Prototype Protective Oversight System, 2007, College Park: University of Maryland. URL: http://www.cissm.umd.edu/papers/files/pathogens_project_monograph.pdf [Stand 23.05.2011].

Tucker/Zilinskas 2006
Tucker, J. B./Zilinskas, R. A.: The Promise and Perils of Synthetic Biology. The New Atlantis (2006). URL: http://www.thenewatlantis.com/archive/12/tuckerzilinskas.htm [Stand: 07.06.2010].

WHO 2004
WHO (World Health Organization): Laboratory biosafety manual, 3. Aufl. Geneva: World Health Organization, 2004.

Yang et al. 2006
Yang, Z. et al.: Artificially expanded genetic information system: a new base pair with an alternative hydrogen bonding pattern. In: Nucleic Acids Res (2006), Nr. 34, S. 6095-6101.

Yang et al. 2007
Yang, Z. et al.: Enzymatic incorporation of a third nucleobase pair. In: Nucleic Acids Res (2007), Nr. 35, S. 4238-4249.

> WIRD IN DER SYNTHETISCHEN BIOLOGIE „GOTT GESPIELT"? EINE THEOLOGISCH-ETHISCHE DEKONSTRUKTION

PETER DABROCK/JENS RIED

Neue biotechnologische Innovationen und Möglichkeiten finden, sobald sie am Horizont der fachwissenschaftlichen wie der öffentlichen Wahrnehmung erscheinen, ein geteiltes Echo. Auf die Betonung der Potenziale einer Technologie und als Gegenentwurf zu den visionär aufgeladenen Erwartungen antworten Kritiker mit dem Verweis auf Gefahren und Risiken und zeichnen bis in Schreckensszenarien hineinreichende Bilder möglicher Konsequenzen. In solchen Debatten tauchen regelmäßig auch religiös imprägnierte Begriffe und Wendungen wie Playing God/Gott spielen oder Creating Life/Leben schaffen auf, um entweder den erreichten wissenschaftlichen Fortschritt in ein noch helleres Licht zu stellen oder um ihn mit größerer Schärfe zu desavouieren. Was bereits in so unterschiedlichen Feldern wie der Anästhesie zur Schmerzbekämpfung, der hormonellen Empfängnisverhütung, der Transplantationsmedizin und der Hirntoddiagnostik, der Stammzellforschung, der Gentechnologie und neuerdings der Präimplantationsdiagnostik zu beobachten war, trifft auf die Synthetische Biologie in besonderer Weise zu: Die Frequenz, in der religionskulturelle Vorstellungen und Formeln in den wissenschaftlichen und allgemein-öffentlichen Diskussionen auftauchen und zumeist auf eine vermeintliche oder tatsächliche Usurpation göttlicher Privilegien durch den Laborwissenschaftler hinauslaufen, ist hier deutlich höher und intensiver, als dies bei anderen Biotechnologien der Fall ist. Ohne Zweifel ist die Synthetische Biologie aufgrund ihrer spezifischen Interessen und Ziele in besonderer Weise anfällig für in dieser Form vorgebrachte Skepsis oder auch entsprechend artikulierte (Selbst-)Ansprüche, ist doch für sie die Absicht essenziell, letztlich organische Strukturen zu erzeugen, die bislang in dieser Form nicht in der bekannten Natur vorkommen. Die Analogie zum göttlichen Schöpfungshandeln, wie es die Bibel in ihren ersten Kapiteln thematisiert, ist bei keinem wissenschaftlich-technischen Unterfangen so offenkundig wie hier.

Die Synthetische Biologie wird damit auch und besonders zu einem Thema der Theologie, die vor der Herausforderung steht zu prüfen, ob und inwieweit mit den affirmativ wie negativ in Anschlag gebrachten religiös imprägnierten Formeln eine sachlich angemessene Deutung der Synthetischen Biologie möglich ist.

SYNTHETISCHE BIOLOGIE – KONKURRENZ FÜR GOTT?

Die Bezugnahme auf religionskulturelle Vorstellungen ist ein bekannter und in großer Regelmäßigkeit wiederkehrender Topos in öffentlichen Debatten um wissenschaftliche Fortschritte und gesellschaftliche Herausforderungen durch moderne Biotechnologien. Für das Gebiet der Synthetischen Biologie ist besonders markant, dass sich nicht nur die Antagonisten, sondern auch die Protagonisten in provokanten und provozierenden Äußerungen religiös eingefärbter Deutungsmuster bedienen. So kommentierte der kanadische Technikkritiker Pat Mooney im Jahr 2007 den Patentantrag Craig Venters für das *Mycoplasma laboratorium* mit dem Satz „For the first time, God has competition", während eben jener Craig Venter, auch sonst der religiös eingefärbten Überspitzung nicht abgeneigt, die im Mai 2010 bekannt gegebene Erzeugung eines lebensfähigen Bakteriums mit einem rein synthetisch hergestellten Genom als „creation of life" titulierte.[1]

Wie aber bereits die im Verlauf der ökologischen Bewegung auch außerhalb der Kirchen zu einer stehenden Wendung geronnene Formel von der „Bewahrung der Schöpfung" zeigt, müssen – und werden de facto – die im Gewand religiöser Sprache vorgetragenen Positionen keineswegs auch religiös verankert sein. Vielmehr stellen Figuren wie Playing God zumeist aus einer Mixtur religiöser Deutungsbestände heraus entlehnte, aber gar nicht in ihr verwurzelte Formulierungen dar. Die mit solchen (pseudo)religiösen Sprachformen verbundenen Intentionen und Zwecke liegen recht offen zutage: Wenn auf derlei Formeln zurückgegriffen wird, sollen auch bei säkularen, ganz zu schweigen von religiös gestimmten Rezipienten typischerweise mit Religion verbundene Assoziationen geweckt und damit markiert werden: Hier geht es um fundamentale Fragen von ultimativer Bedeutung.

Schon der keineswegs der Sympathie mit religiösen Vorstellungen verdächtige Siegmund Freud hat in seinen Überlegungen zum Unbehagen in der Kultur vermerkt, dass die Entwicklungen auf dem Gebiet von Naturwissenschaft und Technik als allmähliche Annäherung des Menschen an den von ihm imaginierten Gott zu beschreiben sind, und „unvorstellbar große Fortschritte" für fernere Zeiten prognostiziert – zugleich hält er aber auch fest, „dass der heutige Mensch sich in seiner Gottähnlichkeit nicht glücklich fühlt"[2]. Diese Parallelität der Vorstellung von der technisch produzierten Gottähnlichkeit und dem gleichzeitigen Unbehagen angesichts dessen, was damit möglich, aber auch (immer noch) nicht möglich ist, prägt die gegenwärtige Debatte zur Synthetischen Biologie nicht ohne Grund. Denn die mit der Synthetischen Biologie fassbar werdenden Möglichkeiten, „Leben" am Reißbrett zu entwerfen und von Anfang an technisch zu produzieren und damit gewissermaßen zu „schaffen" – kurz: die „Machbarkeit" des Lebens –, erweisen sich insofern als irritierend, als sie kulturell und sozial etablierte Annahmen über die Unverfügbarkeit des Lebens, wenn schon nicht tatsächlich, dann

1 Gibson et al. 2010.
2 Freud 1930, S. 58.

doch zumindest als moralischen Imperativ, infrage stellen. Diese Irritation ruft einerseits Unsicherheit hervor, die sich unter anderem in religiös imprägnierten Vorstellungen und Ideen Ausdruck verschafft. Andererseits wird von den und für die Protagonisten der Synthetischen Biologie damit ein Raum für Selbstbeschreibungen eröffnet, die bewusst Versatzstücke und Vorstellungen der religiösen Überlieferungen funktionalisieren und damit das eigene Wirken wie auch die (mögliche) Wirkung der Technologie besonders deutlich hervorheben.

Diese Beobachtungen verdeutlichen insgesamt die Notwendigkeit und das Potenzial gerade einer vertieften theologischen Reflexion auf die Synthetische Biologie. Bei aller Erfordernis eingehender theologischer Befassung mit dieser Thematik tritt doch recht klar hervor, dass das göttliche Schöpfungshandeln ausweislich des biblischen Zeugnisses in Genesis 1 und mit Blick auf die Geschichte seiner dogmatischen Ausdeutung schlicht nicht in Analogie zu irgendeinem menschlichen Handeln gebracht werden kann, sei es auch technologisch noch so ausgefeilt und grundlegend.[3] Während die Schöpfung ex nihilo, aus dem Nichts erfolgt, das heißt schlechthin voraussetzungslos ist, kommt auch die Synthetische Biologie nicht ohne Vorlagen aus. Selbst die ambitioniertesten Visionen beruhen doch letztlich auf den in der Natur vorgefundenen zellulären Strukturen und Funktionsweisen. Der kategoriale Unterschied zwischen göttlicher Schöpfung und ausgefeilter, modifizierender menschlicher Kopie kann daher vom theologischen Standpunkt aus nicht unterlaufen werden, sondern wird in jedem Akt synthetisch-biologischen Arbeitens immer schon vorausgesetzt. Dem prognostizierten Wandel im Selbstverständnis des Menschen, der sich (scheinbar) vom technisch-herstellenden *Homo faber* zum schöpferischen *Homo creator* aufschwingt[4], ist daher aus der Perspektive der Theologie ein deutliches Korrektiv entgegenzusetzen. Der Mensch tritt hier tatsächlich weniger als *Homo creator*, sondern eher als *Homo plagiator* auf, das heißt als ein Akteur, der in seiner kopierenden und modulierenden Kreativität dauerhaft auf die Vorbilder aus der Schöpfung angewiesen bleibt.

Diese Interpretation kann auch im Hinblick auf den von Craig Venter erreichten Fortschritt plausibilisiert werden. Das Rational dieser sicher nicht zu Unrecht als Durchbruch titulierten Entwicklung impliziert keineswegs die (Neu-)Schaffung künstlichen Lebens, sondern ist geprägt von der Idee des Kopierens. Nachdem in einem ersten Schritt das Genom des Bakteriums *Mycoplasma mycoides* vollständig sequenziert worden war, wurde in einem zweiten Schritt eben dieses Genom mithilfe biotechnologischer Verfahren nachkonstruiert und schließlich in eine Empfängerzelle der Art *Mycoplasma capricolum*, aus der zuvor das Genom extrahiert worden war, implantiert. Wirklich „synthetisch" – ohne dass damit diese wissenschaftliche Leistung in irgendeiner Weise geschmälert werden soll – ist an diesem Vorgang lediglich die der Vorlage folgende Nachkonstruktion des Genoms, die wohl kaum als Neuschöpfung bezeichnet werden kann. Von der

3 Dabrock 2009.
4 Boldt et al. 2009.

vollständigen Synthese eines ganzen Mikroorganismus ist das Forschungsfeld jedenfalls noch eine ganze Strecke Weges entfernt. Auch wenn die wissenschaftlich-technischen Bemühungen eines Tages dieses Ziel erreichen sollten, blieben doch die natürlichen Vorlagen die Folien, auf denen die Synthetische Biologie ihre Konstruktionen aufbauen müsste.

Von einer Konkurrenz für den göttlichen Schöpfer kann den oben vorgetragenen Überlegungen folgend im Hinblick auf die Synthetische Biologie keine Rede sein. Vielmehr bietet es sich für die theologische Reflexion an, die Synthetische Biologie zunächst als Teil der technologisch-kulturellen Entwicklung des Menschen zu verstehen, die dem Gedanken der Schöpfung (als Creatio ex nihilo) nicht nur nicht widerspricht, sondern auch einen originären Ort innerhalb der theologisch ebenso bedeutsamen Erhaltung der Schöpfung (Creatio continua) und des Auftrags des Menschen als Geschöpf und cooperator Dei zur verantwortlichen und verantwortbaren Gestaltung der Schöpfung hat.[5] Damit ist die Frage nach den Gestaltungsperspektiven für den konstruktiven Umgang mit der Synthetischen Biologie aufgeworfen, die im folgenden Abschnitt diskutiert werden soll.

GRUNDZÜGE EINER ETHIK DER SYNTHETISCHEN BIOLOGIE

Auf dem Feld einer Ethik der Synthetischen Biologie werden derzeit schwerpunktmäßig Fragen der Biosafety und der Biosecurity diskutiert sowie zum Beispiel der Patentierbarkeit und des Austauschs von Material und Wissen. Neben diesen Fragen erscheint vor dem Hintergrund der im vorherigen Abschnitt angestellten Überlegungen noch wenigstens ein weiterer, bislang nur wenig diskutierter Aspekt als ethisch relevant: Nachdem im vorherigen Abschnitt gezeigt werden konnte, dass und warum Selbst- und Fremdbeschreibungen der Synthetischen Biologie als Schöpfung bzw. als Usurpation göttlicher Privilegien jedenfalls aus einer theologischen Perspektive sachlich unangemessen sind, ist nun der Frage nachzugehen, inwieweit die gegenwärtige Form der Kommunikation zwischen Wissenschaft und Öffentlichkeit selbst ethische Herausforderungen enthält. In Verbindung damit ist auch das Selbstverständnis der auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie tätigen WissenschaftlerInnen als relevanter ethischer Faktor näher zu beleuchten.

Die Synthetische Biologie kombiniert in bisher in diesem Maße noch nicht da gewesener Intensität naturwissenschaftliche Grundlagenforschung mit Ingenieurskunst. Auch wenn derzeit eine geradezu kontrafaktische Diskrepanz herrscht zwischen den Zielen der Synthetischen Biologie, organismische Strukturen planend zu konstruieren und zu erzeugen, und der gegenwärtigen Realität einer eher als spielerisch denn planvoll zu bezeichnenden Herangehensweise (zu verweisen ist hier zum Beispiel auf den iGEM-Wettbewerb des MIT), so entspricht doch beides dem in die Naturwissenschaften eingetragenen Ingenieursparadigma. In den Selbstbeschreibungen derjenigen, die auf

[5] Ried/Dabrock 2011.

dem Gebiet der Synthetischen Biologie tätig sind, finden sich daher nicht von ungefähr in größter Regelmäßigkeit religiös eingefärbte Formeln. Dienen diese einerseits der Aufmerksamkeitslenkung, drücken sie doch andererseits auch etwas von dem Selbstverständnis der ForscherInnen aus, die nicht nur beobachtend und manipulierend, sondern konstruierend an den materiellen Grundlagen des Lebens arbeiten wollen. Vor diesem Hintergrund kann es kaum verwundern, dass im Umfeld der Synthetischen Biologie fundamentale theologisch-philosophische Fragen der Art „Was ist Leben?" (wieder) auftauchen und mindestens als hermeneutischer Schlüssel zu den ethischen und konzeptionellen Aspekten dieser Biotechnologie dienen können. Auch wenn solch grundlegende Fragen mit Vehemenz an die Oberfläche der Diskussionen drängen, ist davon doch ein an fundamentalen Normen orientierter Lösungsansatz für die aufgeworfenen ethischen Fragen deutlich zu unterscheiden.

Die European Group on Ethics, das wichtigste ethische Beratungsgremium der Europäischen Kommission, hat Ende 2009 eine Stellungnahme zur Ethik der Synthetischen Biologie veröffentlicht, die diese neue Technologie aus der Perspektive des Menschenwürdeprinzips betrachtet.[6] Dieser Ansatz führt insofern in die Irre, als Menschenwürde zwar zweifellos und qua Verfassung die Fundamentalnorm unseres sozialen Zusammenlebens – jedenfalls in Deutschland – ist, aber gerade deshalb keinesfalls als Steigbügelhalter für alle ethischen, rechtlichen und sozialen Fragen im Zusammenhang mit beliebigen biotechnologischen Entwicklungen funktionalisiert werden darf. Synthetische Biologie ist derzeit – und mit Sicherheit auch noch auf unbestimmte Zeit – eigentlich Synthetische Mikrobiologie. Es ist, wie die Stellungnahme der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der acatech und der Leopoldina in dankenswerter Klarheit festhält, „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"[7]. Eine realistische ethische Perspektive auf die Synthetische Biologie wird sich sinnvollerweise an dem orientieren, was tatsächlich – und nicht in utopischer Weise – angezielt und möglich ist. Dazu ist es notwendig, das hinter der Synthetischen Biologie stehende naturwissenschaftliche Programm zu verstehen, um die konkreten Probleme dieser Technologie und davon ausgehend weiter reichende ethische, rechtliche und soziale Fragen identifizieren zu können.

In diesem Zusammenhang ist die Wahrnehmung der Synthetischen Biologie in der Öffentlichkeit, aber auch in anderen wissenschaftlichen Disziplinen ein höchst relevanter und zugleich sensibler Aspekt. Denn je nachdem, welche Möglichkeiten einer Biotechnologie als real definiert werden, werden auch die erwarteten Folgen als real antizipiert und entsprechend wird darauf reagiert.[8] Forderungen nach Regulierung oder

6 EGE 2009.
7 DFG/acatech/Leopoldina 2009, S. 30.
8 Thomas 1965, S. 114.

auch Deregulierung gehen einher mit bestimmten moralischen, anthropologischen und weltanschaulichen Hintergrundüberzeugungen, die in der Diskussion selten offengelegt werden. Mit Blick auf die gegenwärtigen Diskussionen ist offenkundig, dass die öffentliche Wahrnehmung der Synthetischen Biologie zu einem wesentlichen Teil von den Protagonisten geprägt wird, die gezielt in zugespitzter und provozierender Form wissenschaftliche Ergebnisse in die Öffentlichkeit hineinkommunizieren und sich dabei vor allem auch religiös imprägnierter Wendungen bedienen. Damit lässt sich zwar einerseits die öffentliche Aufmerksamkeit im vielstimmigen Konzert derjenigen, die täglich um sie werben, auf das eigene Forschungsgebiet lenken. Andererseits werden durch diese Form der Kommunikation gerade skeptische Haltungen verstärkt und verstetigt.

Wie die Ergebnisse des Eurobarometers gezeigt haben, können sich mehr als 80 Prozent der europäischen Bevölkerung kein Bild davon machen, welche Ziele die Synthetische Biologie mit welchen Mitteln verfolgt.[9] Vor diesem Hintergrund erscheint es als notwendig, sowohl inhaltlich als auch der Form nach sachlich angemessen in die Öffentlichkeit hineinzukommunizieren. So betonen beispielsweise die innerhalb des EU-geförderten PACE-Projekts erstellten Ethical guidelines concerning artificial cells die besondere Verantwortung der Scientific Community für den Dialog mit der Öffentlichkeit, um zu verhindern, dass unbegründet „widespread unease, distrust and even hostility in the public at large"[10] durch nicht oder nicht angemessen erfolgten Informationsfluss erzeugt werden. Das Verunsicherungspotenzial der Synthetischen Biologie ist dabei durchaus nicht von der Hand zu weisen. Die bislang als klar und eindeutig wahrgenommene Unterscheidung zwischen dem Gewordenen und dem Gemachten scheint durch die Möglichkeiten der Synthetischen Biologie zu verschwimmen, und damit droht ein stabiler Orientierungspunkt für menschliches Handeln ins Schwanken zu geraten. Diese Verunsicherung wird schon bei den Schwierigkeiten deutlich, die Produkte synthetisch-biologischer Verfahren zu benennen: Handelt es sich um hoch funktionalisierte lebende Maschinen, Maschinenleben oder doch um lebende Organismen, wie wir sie aus der Natur kennen?[11] Die mittlerweile verbreitete Rede von einem Leben 2.0 als möglichem Nachfolger des natürlicherweise vorkommenden Leben 1.0 nährt solche Verunsicherungen zusätzlich.

Dieser Herausforderung mit kulturpessimistischer Resignation und im Gefolge eventuell mit fundamentaler Abwehr zu begegnen ist zwar eine mögliche, aber sicherlich keine konstruktive Option. Umgekehrt können solche Konfliktfelder nicht schlicht mit dem Hinweis auf ihre nach den obigen Ausführungen ja gerade zu hinterfragenden weltanschaulichen Voraussetzungen oder ihren „einigermaßen spekulativen" Charakter umgangen werden.[12] Denn die Bedenken und Befürchtungen, die sich hier artikulieren, sind gleicherweise real und fundamental und beeinflussen die öffentliche Meinungsbildung nachhaltig. Es wäre leichtsinnig, würden die VertreterInnen der Synthetischen

9 Gaskell et al. 2010, S. 29.
10 Bedau et al. 2008, S. 15.
11 Deplazes/Huppenbauer 2009.
12 DFG/acatech/Leopoldina 2009, S. 31.

Biologie sich selbst unnötigerweise Probleme in der öffentlichen Akzeptanz bereiten, die sie allein aufgrund der auf absehbare Zeit tatsächlichen technischen Möglichkeiten dieser neuen Disziplin gar nicht aufwerfen müssten. Unter den Bedingungen des gegenwärtigen Wissenschaftsbetriebs ist die Versuchung allerdings groß, mit spektakulären, aber auf absehbare Zeit unrealistischen Visionen nicht nur in das Zentrum öffentlicher Aufmerksamkeit, sondern auch der Forschungsförderung zu gelangen. Es bedarf an dieser Stelle, gerade im eigenen Interesse der Forschung, die sich nicht dem Verdacht aussetzen will, um der eigenen Anerkennung willen kurzfristig zu denken und unredlich zu handeln, eines Bewusstseins für die gewachsenen Verantwortlichkeiten, denen sich die betroffenen WissenschaftlerInnen, aber auch und nicht zuletzt die Öffentlichkeit selbst produktiv stellen können.

THEOLOGISCHE PERSPEKTIVEN AUF DIE SYNTHETISCHE BIOLOGIE – EIN FAZIT

Die Synthetische Biologie befindet sich gegenwärtig und wohl noch einige Zeit im Wesentlichen im Stadium der Grundlagenforschung. Konkrete Anwendungen dieser Biotechnologie kursieren zwar in Form von Zielformulierungen und Visionen, sind aber derzeit weitestgehend noch jenseits dessen, was realisierbar ist. Ebenso wie Ethik, Recht und Sozialwissenschaften die zukünftige Entwicklung dieses wissenschaftlich-technischen Feldes Schritt für Schritt beobachten und begleiten sollten, ist auch die öffentliche Meinungsbildung gut beraten, nicht mit umfassenden Fundamentalvorwürfen oder Selbstansprüchen der Art Gott gespielt vorzupreschen und sich vordergründiger religiösen Positionen, die schon innerhalb des eigenen Referenzrahmens fragwürdig sind, zu enthalten. Wo solche Formeln (dennoch) auftauchen, sind sie (zunächst) als sprachliche Taktiken zu identifizieren, die in der alltäglichen Flut von Informationen und Nachrichten die Aufmerksamkeit in zuspitzender Weise auf ein bestimmtes Thema lenken und damit eine Wertung verknüpfen wollen. Das in der Öffentlichkeit, aber auch in anderen wissenschaftlichen Disziplinen vorherrschende Bild der Synthetischen Biologie bestimmt maßgeblich die Richtung und die Intensität der politischen Initiativen auf diesem Gebiet. Wie auch bei anderen wirtschaftlich-wissenschaftlichen Innovationen in der Vergangenheit ist weder eine Totalverweigerung noch die Haltung eines Laisser-faire angebracht. Ein sachlicher öffentlicher Diskurs im Sinne eines konsensfähigen Mittelweges ist allerdings nur möglich, wenn die kommunikativen Abläufe für alle transparent sind und fundamentale Verunsicherungen, selbst wenn sie sich hinter fragwürdigen Formeln verbergen, ernst genommen werden. Dazu können und sollen nicht nur die auf diesem Gebiet tätigen Naturwissenschaftler, sondern auch die mit Fragen der Synthetischen Biologie befassten Ethiker und Sozialwissenschaftler ihren Beitrag leisten, indem sie bei der Formulierung ihrer Positionen der Sogwirkung überzogener Hoffnungen oder übertriebener Skepsis widerstehen.

Aufgabe der Ethik ist es, den Handlungskorridor zu bestimmen, der so durch das Feld der Synthetischen Biologie führt, dass sowohl die vorhandenen Potenziale genutzt als auch die entstehenden Risiken vermieden oder kontrolliert werden können. Denn eine Technologie mit wichtigen Perspektiven ohne ausreichende Sicherheit anzuwenden ist ebenso unverantwortlich, wie es eine Flucht vor der Verantwortung ist, auf ihre Anwendung und damit auf die positiven Potenziale zu verzichten, obwohl eine sinnvolle Weiterentwicklung möglich wäre. Versachlichung der Debatte und damit Balance halten zwischen Hype und Hybris, zwischen der Überbetonung der positiven Potenziale einerseits und der negativen Erwartungen andererseits, ist eine der wesentlichsten Aufgaben gerade der theologisch-ethischen Begleitung der Synthetischen Biologie.

LITERATUR

Bedau et al. 2008
Bedau, M. A./Parke, E. C./Tangen, U./Hantsche-Tangen, B.: Ethical guidelines concerning artificial cells. URL: http://www.istpace.org/Web_Final_Report/the_pace_report/Ethics_final/PACE_ethics.pdf [Stand: 26.11.2010].

Boldt et al. 2009
Boldt, J./Müller, O./Maio, G.: Synthetische Biologie. Eine ethisch-philosophische Analyse, Bern: BBL, 2009.

Dabrock 2009
Dabrock, P.: Playing God? Synthetic biology as a theological and ethical challenge. In: Systems and Synthetic Biology 3 (2009), S. 47-54.

Deplazes/Huppenbauer 2009
Deplazes, A./Huppenbauer, M.: Synthetic organisms and living machines. Positioning the products of synthetic biology at the borderline between living and non-living matter. In: Systems and Synthetic Biology 3 (2009), S. 55-63.

DFG/acatech/Leopoldina 2009
Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)/Deutsche Akademie der Technikwissenschaften (acatech)/Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina: Synthetische Biologie – Stellungnahme. Weinheim, Wiley, 2009.

EGE 2009
European Group on Ethics in Science and New Technologies (Hrsg.): Ethics of synthetic biology. URL: www.ec.europa.eu/european_group_ethics_docs/opinion25_en.pdf [Stand: 25.11.2010].

Freud 1930
Freud, S.: Das Unbehagen in der Kultur. In: Das Unbehagen in der Kultur und andere kulturtheoretische Schriften, 2. Aufl., Frankfurt am Main: Fischer, 1930/2010.

Gaskell et al. 2010
Gaskell, G./Stares, S./Allansdottir, A. u. a.: Europeans and biotechnology in 2010. Winds of change? A report to the European Commission's Directorate-General for Research, Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010.

Gibson et al. 2010
Gibson, D. G./Glass, J. I./Lartigue, C. u. a.: Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemical Synthesized Genome. In: Science 329 (2010), S. 52-56.

Ried/Dabrock 2011
Ried, J./Dabrock, P.: Weder Schöpfer noch Plagiator. Theologisch-ethische Überlegungen zur Synthetischen Biologie zwischen Genesis und Hybris, in: Zeitschrift für Evangelische Ethik 55, 179-191.

Thomas 1965
Thomas, W. I.: Person und Sozialverhalten, Neuwied: Luchterhand, 1965.

DOKUMENTATION

> SYNTHETISCHE BIOLOGIE BEI acatech: VORBEREITENDE, BEGLEITENDE UND NACHBEREITENDE KOMMUNIKATION

MARC-DENIS WEITZE/JANN GERRIT OHLENDORF

Der Begriff „Dialog"[1] hat, obwohl bereits im vergangenen Jahrzehnt in der Wissenschaftskommunikation regelrecht in Mode gekommen[2], in den vergangenen zwei Jahren nochmals enorm an Bedeutung gewonnen[3]. Nach Bürgerprotesten gegen Infrastrukturprojekte wie einen umstrittenen Bahnhofsumbau im Süden und nach der von der Bevölkerung erzwungenen Wende in der Schulpolitik im Norden der Republik genießen neue Formen der Bürgerbeteiligung breite Unterstützung und haben es als quasi institutionalisierter Dialog sogar ins Regierungsprogramm der Bundesregierung gebracht.[4] Auch Wissenschaftsorganisationen sind gut beraten, wenn sie ihre Kommunikation stärker auf Interaktion ausrichten und wichtigen Themen über einen längeren Zeitraum hinweg begleiten, anstatt nur punktuell Informationsangebote zu machen.

SYNTHETISCHE BIOLOGIE ALS acatech PROJEKT SEIT 2007

Die Deutsche Akademie der Technikwissenschaften hat sich mit dem Thema Synthetische Biologie bereits frühzeitig auseinandergesetzt. Im Themennetzwerk Biotechnologie der Akademie wurde im Oktober 2007 auf einer Sitzung ein zweistufiges Vorgehen verabredet: Mit ersten Veranstaltungen sollte Überblickswissen über die Herausforderungen geschaffen werden, zugleich setzte sich die Akademie zum Ziel, ein Netzwerk aufzubauen. Nach Zustimmung des Präsidiums konnte das Akademien-Projekt „Synthetische Biologie: Chancen für den BioTech-Standort Deutschland?" auf den Weg gebracht werden.[5]

Nach entsprechenden Vorbereitungen begannen im Jahr 2009 zahlreiche Aktivitäten: ein Workshop gemeinsam mit der Schweizerischen Akademie der Technischen Wissenschaften (SATW) am 21. Januar 2009 in Basel (CH)[6], ein Workshop gemeinsam mit DFG und Leopoldina am 27. Februar 2009 in Berlin[7] und eine Konferenz „Synthe-

1 House of Lords 2000.
2 Zum Beispiel Weitze 2006.
3 Wissenschaft im Dialog 2009, Paterson 2011.
4 http://www.buergerdialog-bmbf.de.
5 http://www.acatech.de/de/projekte/laufende-projekte/synthetische-biologie-chancen-fuer-den-biotech-standort-deutschland.html.
6 http://www.acatech.de/de/aktuelles-presse/presseinformationen-news/news-detail/artikel/potenzial-fuer-forschung-und-biooekonomie-satw-und-acatech-buendeln-in-basel-fachwissen-der-noch-ju.html.
7 http://www.acatech.de/de/aktuelles-presse/presseinformationen-news/news-detail/artikel/synthetische-biologie-gemeinsamer-workshop-von-acatech-dfg-und-leopoldina.html.

tic Bio(techno)logy" gemeinsam mit der DECHEMA am 9. und 10. November 2009 in Frankfurt am Main[8] mit einer Podiumsdiskussion für die interessierte Öffentlichkeit.[9] Vom ersten Workshop an machte die Akademie auf das Thema aufmerksam – zunächst mit Berichten und Informationen in den eigenen Medien wie Newslettern (Abbildung 1) und über das Internet[10]. Ein Internet-Dossier stellte grundlegende Informationen zur Verfügung.[11] Mit Fachjournalisten suchte die Kommunikation frühzeitig Kontakt. Allerdings war das Thema zu diesem Zeitpunkt im Wissenschaftsjournalismus in Deutschland kaum präsent; die Kommunikation dazu folgte entsprechend zunächst dem für Wissenschaftsakademien typischen Muster, auch zu vermeintlich sperrigen Themen Informationen zu bieten und entsprechend Projekte mit ihren Aufgaben und Beteiligten transparent zu machen – unabhängig von der zunächst eher geringen Nachfrage. acatech sah bei diesem Thema aber zugleich besonderes Potenzial, sowohl was das Interesse der Medien anbetrifft wie auch eine sehr fundamentale Kritik an einem neuen Wissenschaftszweig, der an ohnehin konfliktträchtige Bereiche wie Gentechnik anknüpft. Diese Einschätzung speiste sich auch aus Erfahrungen, die aus Großbritannien im Umgang mit der Synthetischen Biologie bereits vorlagen. Dort hatte insbesondere die Royal Society bereits den Dialog mit einer Fach-Öffentlichkeit gesucht. Aus den im Sommer 2007 von der Royal Society eingeholten Meinungen ergab sich ein sehr facettenreiches Bild an Einschätzungen und auch potenziellen Problemen, die auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie von Nichtregierungsorganisationen, Akademien, Think Tanks und auch einzelnen Personen geäußert wurden.[12]

GEMEINSAME STELLUNGNAHME

Im Zentrum der Aktivitäten der Akademie (hier gemeinsam mit DFG und Leopoldina) stand zunächst die Erarbeitung der Stellungnahme, in der der Forschungsstand erhoben wurde, das Potenzial für Grundlagenforschung und Anwendungen eruiert sowie rechtliche Aspekte, das wirtschaftliche Potenzial und ethische Aspekte betrachtet und bewertet wurden. Hierzu wurde nach dem Workshop im Februar 2009 der Text der Stellungnahme[13] durch eine Projektgruppe erarbeitet (an deren Sitzungen teils auch die Kommunikation der Akademie beteiligt war) durch Präsidien der Akademien und DFG syndiziert und am 27. Juli 2009 im Rahmen einer Pressekonferenz in Berlin unter

8 http://events.dechema.de/synbio.

9 Programm siehe die Dokumentation „acatech Veranstaltungen" in diesem Band.

10 Vor dem Hintergrund einer Studie der britischen Royal Society of Engineering, der zufolge in Großbritannien ein Großteil der Bevölkerung (zwei Drittel) den Begriff „Synthetische Biologie" noch nie gehört hatte (RAEng 2009), erschien ein Informationsangebot auch für Deutschland sehr wichtig. Das gilt freilich noch heute, wenn derzeit europaweit nur 17 Prozent überhaupt schon von diesem Begriff gehört haben (European Commission 2010, S. 29).

11 http://www.acatech.de/synthetische-biologie.

12 http://royalsociety.org/Synthetic-biology-call-for-views-submissions.

13 www.acatech.de/de/publikationen/stellungnahmen/kooperationen/detail/artikel/stellungnahme-synthetische-biologie.html.

Abbildung 1: TRANSFER 1/2009.

> TRANSFER

1 | 2009

DER NEWSLETTER VON acatech

DEUTSCHE AKADEMIE DER TECHNIKWISSENSCHAFTEN

> VORWORT



Liebe Leserinnen und Leser,

die Finanzkrise ist zu einer Wirtschaftskrise geworden; noch wissen wir nicht, wann die Talsohle erreicht ist. Krisen sind Wendepunkte, sie sind die Zeit der Entscheidungen und der Unterscheidungen, wie der griechische Ursprung des Wortes nahe legt.

Was sind richtige Entscheidungen in Zeiten der Krise? Als Akademie sollten wir den Mut und das Beharrungsvermögen haben, den Blick unbeirrt auf die langfristig sinnvollen Weichenstellungen zu richten. Ich denke dabei ganz besonders an das Thema Nachwuchsförderung. Denn gerade in Krisenzeiten gilt: Wer jetzt in die Zukunft investiert, also in Forschung und Entwicklung und in Bildung, steht nach Rückschlägen umso schneller wieder auf.

Wenn wir nicht über alle Schwankungen hinweg qualifizierten und motivierten Nachwuchs in den Technikwissenschaften eine Perspektive bieten, geraten wir in eine gefährliche Abwärtsspirale. Genau deshalb ist es entscheidend, dass wir die langfristigen Zukunftschancen im Blick behalten. Deshalb wird acatech in den kommenden Monaten intensiv für eine umfassende Nachwuchsförderung werben – im Austausch mit den Senatsunternehmen ebenso wie beim acatech Nachwuchsgipfel Ende März in Berlin.

Im Schwerpunkt dieser Ausgabe widmen wir uns der Synthetischen Biologie, einem Thema, dessen Potenziale beachtlich sein können. Gefragt ist der auch hier weite Blick, ein Blick über Grenzen hinweg. Dass wir im Januar einen Auftaktworkshop gemeinsam mit der Schweizerischen Akademie der Technischen Wissenschaften (SATW) abhalten konnten, freut uns besonders.

Ihr Joachim Milberg
Präsident acatech

> IM FOKUS

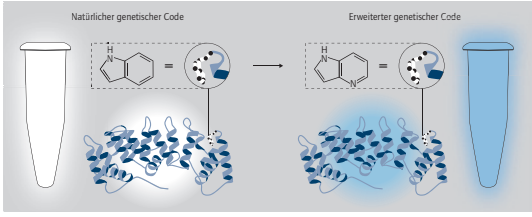
Synthetische Biologie – die Geburt einer neuen Technikwissenschaft

Organismen mit veränderten Bausteinen könnten der Chemie neue Produktionswege eröffnen

Eine wirtschaftliche und einfache Herstellung komplexer Moleküle für maßgeschneiderte Werkstoffe, Arzneimittel oder auch Treibstoffe, dazu neue Methoden für Forschungszweige wie Biomedizin, Materialwissenschaft oder Katalyseforschung: Die Liste potenzieller Anwendungen der Synthetischen Biologie ist lang. Die Synthetische Biologie ist eine interdisziplinäre Forschungsrichtung. Molekularbiologie, Organische Chemie, Nanobiotechnologie und Informationstechnik arbeiten eng zusammen in diesem Forschungsgebiet an der Grenze von Biologie und Technik. Ausgehend von der bereits großen Bedeutung der Biotechnologie in der chemischen Industrie könnte es in den nächsten Jahren zu einer regelrechten Biologisierung der Wirtschaft kommen. Und an der Bioökonomie, wie sie sich bereits jetzt abzeichnet, könnte die Synthetische Biologie der Zukunft einen großen Anteil erlangen.

acatech und die Schweizerische Akademie der Technischen Wissenschaften (SATW) haben dem Thema am 21. Januar 2009 in Basel einen gemeinsamen Workshop gewidmet. Vierzig Fachleute der relevanten Disziplinen diskutierten verschiedene Gesichtspunkte wie Definitionen und Anwendungsperspektiven der Synthetischen Biologie. Sie sondierten das Forschungsgebiet und die unterschiedlichen Ansätze der Synthetischen Biologie. Denn so jung das Feld, so ambitioniert ist ihr Ziel: biologische Systeme schaffen, die in der Natur nicht vorkommen.

Genome werden seit den 1970er Jahren geschrieben; mittels Gentechnik lässt sich längst die Basenfolge in der Erbsubstanz von Organismen ändern. So kontrovers Gentechnik in Deutschland

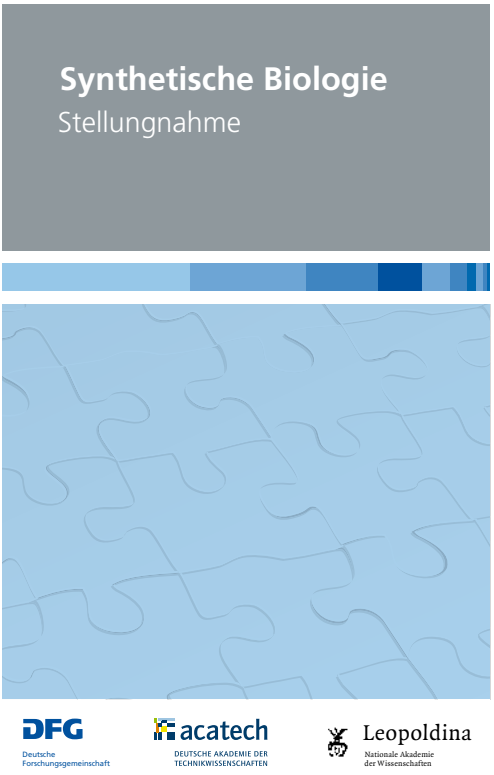


Strahlender Nachweis der Synthetischen Biologie: Nediljko Budisa gelang es, die Übersetzung des Genoms zu manipulieren. Deshalb bauten die ‚Zellfabriken' eine fremde Aminosäure in Proteine ein. Sie lässt die Eiweißmoleküle in einem neuen Farbton leuchten. Quelle: Nediljko Budisa, Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried

1

Federführung der DFG der Öffentlichkeit vorgestellt (Abbildung 2).[14] Die Präsidenten der drei Wissenschaftseinrichtungen erläuterten dabei jeweils unter unterschiedlicher Perspektive die besonderen Potenziale dieser neuen Wissenschaftsdisziplin im Grenzbereich von Biologie und Ingenieurwissenschaften.[15]

Abbildung 2: Titelseite Stellungnahme.



MEDIENRESONANZ IM JAHR 2009

Die Resonanz auf die Vorstellung der Stellungnahme fiel sehr konstruktiv und angesichts des zunächst eher sperrig anmutenden Themas recht breit aus. So lobte etwa die Süddeutsche Zeitung in einem Bericht auf der Titelseite die Stellungnahme auch für den ausgewogenen Blick auf potenzielle Risiken und resümierte. „In einer am Montag

14 http://www.acatech.de/de/aktuelles-presse/presseinformationen-news/news-detail/artikel/synthetische-biologie-chancen-und-risiken-dfg-acatech-und-leopoldina-legen-gemeinsame-stellung.html.
15 http://www.dfg.de/dfg_profil/reden_stellungnahmen/2009/pk_synthetische_biologie/index.html.

publizierten Stellungnahme skizzieren die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und die zwei Nationalen Akademien der Wissenschaften, Leopoldina und acatech, Chancen und Risiken des jungen Forschungsgebietes. (...) Insgesamt klingt die 40-seitige Stellungnahme recht ausgewogen – anders als manche Werbebotschaft der Forschungsorganisationen aus der Vergangenheit, etwa zur Grünen Gentechnik.[16] Misst man den Erfolg einer Publikation an der Resonanz – hier in den Medien –, dann hatte die Stellungnahme Synthetische Biologie eine hohe Wirkung. Das Medienecho füllte mehr als 50 Seiten, und das Thema lief in praktisch allen überregionalen tonangebenden Medien und in der Fachpresse mit den Schwerpunkten Biologie, Chemie und Medizin (Abbildung 3).

Abbildung 3: Collage Zeitungsausschnitte Sommer 2009.



Auch qualitativ war das Medienecho positiv: Anhand der Stellungnahme wurden – in vielen Medien erstmals – die Methoden der Synthetischen Biologie ausführlich erklärt und Chancen, Risiken und rechtliche/ethische Fragen erörtert. In den Berichten zur Pressekonferenz, die in den Räumen der Bundespressekonferenz ausgerichtet wurde, herrschte ein sachlicher und ausgewogener Tenor. Die Strategie der beteiligten Institutionen, sehr offensiv auch über die Risiken auf diesem Feld zu sprechen und auf ein sehr partnerschaftliches Vorgehen zu setzen, hatte sich bewährt.

16 SZ vom 28. Juli 2009, Patrick Illinger: „Lebewesen maßgeschneidert".

MEDIENRESONANZ IM JAHR 2010

Die grundlegend positive Einschätzung, die sich auch darin zeigt, dass die beteiligten Institutionen selbst das Thema etwa in ihren Jahresberichten besonders hervorhoben[17], bedarf allerdings einer stark relativierenden Ergänzung. Denn die vergleichsweise starke Medienresonanz auf die Stellungnahme wurde vom Mai des folgenden Jahres an von einer weitaus stärkeren Berichterstattung über einen als Durchbruch gewerteten Artikel der Gruppe von Craig Venter bei Weitem in den Schatten gestellt.[18] Der in der Zeitschrift Science publizierte Bericht darüber, dass es gelungen war, erstmals ein synthetisches Chromosom in ein Bakterium einzupflanzen und darin zum Leben zu erwecken, führte zu einer regelrechten Medienlawine, die über die deutschen Medien und dabei auch über manche Fakten regelrecht hinweg rollte (Abbildung 4).

Tonangebend in der Berichterstattung in Deutschland ist dabei vor allem die Frankfurter Allgemeine Zeitung, die auch als erstes deutsches Medium mit einem Craig-Venter-Interview aufwarten kann. Joachim Müller-Jung, Leiter des Wissenschaftsressorts, überschreibt seinen ersten Bericht mit der Überschrift: „Das blaue Wunder des J. Craig Venter" (20. Mai 2010). Angesichts dieser Sprachbilder ist es nur konsequent, dass die FAZ das Thema bereits am nächsten Tag im stark auf gesellschaftliche Debatten ausgelegten Feuilleton fortsetzt. Jetzt geht es schon um die „großen philosophischen Fragen zum Existenzrecht der Kunstwesen, zur Neudefinition von Leben überhaupt".[19]

In der FAZ lässt sich gut beobachten, wie sich, dank wachsender medialer Voraufmerksamkeit und feuilletonistischer Implikationen, das Thema Synthetische Biologie zunehmend auflädt. Sonja Kastilan stellt in ihrem Beitrag am 21. Mai unter dem Titel „Vier Flaschen für ein Heureka" kaum Forschungsdisziplin, Methode und erste Durchbrüche ins Zentrum, sondern beginnt mit Richard Wagner: „Der Welt Erbe gewänne zu eigen, wer aus dem Rheingold schüfe den Ring, der maßlose Macht ihm verlieh'. [...] Im Mythos ist Gold das Material der Wahl, in der Realität taugen ganz andere Elemente, einen Ring zu schmieden und um womöglich eine Götterdämmerung zu beschwören: Kohlen-, Wasser-, Stick- und Sauerstoff sowie eine Prise Phosphat. Diese fünf Grundsubstanzen formen die Moleküle, aus denen sich ein moderner Ring der Macht zusammensetzt, den vier Buchstaben des Lebens A, T, C, und G". Ähnlich ahnungsvoll beginnt am 6. Juni 2010 Thomas Assheuer in der Zeit. „Was passiert, wenn es der Bioindustrie gelingt, den menschlichen Körper neu zu programmieren?", möchte er wissen und bemüht zur Veranschaulichung dieser vom Forschungsstand noch weit entfernten Frage den gerade im Kino angelaufenen Hollywood-Film „Splice", der das Ergebnis dieser Vorstellung anhand

[17] Vergleiche etwa die Pressemitteilung der DFG zur Vorstellung des Jahresberichts 2009 im Juni 2010: http://www.dfg.de/service/presse/pressemitteilungen/2010/pressemitteilung_nr_33/index.html.
[18] Gibson et al. 2010.
[19] Vergleiche FAZ vom 21. Mai 2010, Joachim Müller-Jung: „Die Angst vor dem Amok der Mikroben".

zweier Forscher in Szene setzt.[20] Auf die Stellungnahme der Wissenschaftsorganisationen wird bei dieser Form der Berichterstattung nur selten verwiesen. Die Dynamik der Berichterstattung führt aber dazu, dass die Planungen für einen gemeinsamen parlamentarischen Abend neuen Schwung erhalten.[21]

Abbildung 4: Collage Zeitungsausschnitte Frühjahr 2010.



JOURNALISTENWORKSHOP

Die Akademie steckt zu diesem Zeitpunkt schon mitten in den Vorbereitungen zu einem Journalistenworkshop zur Synthetischen Biologie, der dem Thema den notwendigen Raum für kritische Reflexion geben soll. Bereits 2009 hatte die Akademie mit diesem Format, das sich gerade für anspruchsvolle und potenziell kritische Themen eignet, gute Erfahrungen gemacht.[22] Als Referenten gelingt es unter anderem auch, FAZ-Ressortleiter Joachim Müller-Jung zu gewinnen. Partner des Workshops sind das Senckenberg-Muse-

20 http://www.imdb.com/title/tt1017460.

21 Der parlamentarische Abend wird schließlich am 29. November 2011 von DFG, acatech und Leopoldina ausgerichtet. 80 Gäste werden erreicht, darunter auch einige Parlamentarier. Vergleiche http://www.dfg.de/dfg_magazin/forschungspolitik_standpunkte_perspektiven/synthetische_biologie/parlamentarischer_abend/index.jsp.

22 Vergleiche zu Inhalten und Programm des Workshops 2009 über Werkstoffe: http://www.acatech.de/journalistenworkshop.

um in Frankfurt und die Initiative Wissenschaftsjournalismus. Nach einem Bewerbungsverfahren qualifizieren sich 16 Journalisten aus Deutschland für die anderthalbtägige Veranstaltung mit dicht gedrängtem Programm Mitte Oktober in Frankfurt am Main. Das Spektrum reicht von Einführungsvorträgen durch Wissenschaftler (Bernd Müller-Röber, Nediljko Budisa) und Industrievertreter Jürgen Eck (BRAIN AG) bis zu exklusiven Führungen durch den Tiefspeicher des Museums, Gruppenübungen und einem Kamingespräch mit dem Theologen Peter Dabrock.[23]

Die Evaluation des Workshops auf Basis von Feedbackbögen der Teilnehmerinnen und Teilnehmer macht deutlich, dass diese sehr aufwändige Form der Interaktion mit Journalisten sich gerade für besonders komplexe Themen anbietet. Aufschlussreich für die Wissenschaftskommunikation ist dabei insbesondere auch die Auseinandersetzung darüber, welche Bedingungen Texte zu wissenschaftsnahen Themen erfüllen müssen, um im Feuilleton einer überregionalen Tageszeitung anzukommen. Wissenschaftsjournalisten eröffnen sich auf diesem Feld neue Betätigungsfelder, während sich die Wissenschaftskommunikation auf eine stärker moralisch aufgeladene Berichterstattung mit zugleich stärkerer Außenwirkung einstellen muss. Journalistenworkshops können insgesamt als lohnende Investition in die Kommunikationsarbeit zu potenziell kontroversen und komplexen Themen angesehen werden – eine Einschätzung, die auch beim 3. Forum Wissenschaftskommunikation im November 2010 in Mannheim von anderen Kommunikationsabteilungen aus der Wissenschaft geteilt wird.[24]

DEBATTENKARTE

Während dieses Format als bewährt gelten kann, ging die Kommunikation bei der Synthetischen Biologie aber auch einen gänzlich neuen, innovativen Kommunikationsweg: Als Partner von zwei Wissenschaftsjournalisten ermöglichte acatech 2010 eine Aufbereitung der Diskussionspfade mithilfe einer neuartigen Visualisierungsweise in Form von Mindmaps in Form von sogenannten Debattenkarten. Auf der Website http://www.synbio.fuerundwider.org/ konnten Interessierte über die Zielsetzung Folgendes lesen: „Unterstützt von der acatech und der Wissenschaftspressekonferenz e.V. präsentiert FürundWider mithhilfe webbasierter Visualisierungstechniken hier erstmals einen Überblick über die relevanten Argumente für und gegen die Nutzung synthetischer Organismen, verweist auf wichtige Quellen und bildet Wortführer und Interessengruppen ab. Doch dabei soll es nicht bleiben. FürundWider lädt alle Interessierten – Bürger, Politiker, Journalisten, Philosophen, Wirtschafts- und Kirchenvertreter – zur Online-Debatte um die Synthetische Biologie ein." Eine Jury bestehend aus dem Philosophen Joachim Boldt, Jan Eufinger (Scientific Project Manager der von Roland Eils geleiteten Forschungsgruppe „Integrative Bioinformatics and Systems Biology" in Heidelberg), dem Wissenschaftsjour-

23 Vergleiche zu Inhalten und Programm des Workshops 2010: http://www.acatech.de/de/aktuelles-presse/sonderseiten/journalistenworkshop-synthetische-biologie.html.

24 Menhart 2011.

nalisten Volker Stollorz, dem Biotech-Kritiker Christoph Then und Ralf Wagner von der Firma Geneart bürgt für die ausgewogene Darstellung der verschiedenen Standpunkte.

Im Praxistest zeigte sich, dass diese Form des Dialogs tatsächlich eine Aufbereitung von Argumentationspfaden auf visuellem Wege leisten kann, die sich durch Texte weit weniger intuitiv erschließen lässt. Und wenn der Wert eines Dialogs sich in der Vielfalt der Meinungen zeigt, war die Einbindung eines expliziten Biotechnologiekritikers wie des ehemaligen Greenpeace-Managers Christoph Then, der als Reaktion auf die Stellungnahme der Wissenschaftsorganisationen ein Moratorium für die Synthetische Biologie gefordert hatte, für dieses Projekt sehr wertvoll. Berichte über die Debatte in Fachjournalen und die Vorstellung des Projekts auf der Wissenschaftsjournalismuskonferenz „WissensWerte" in Bremen gemeinsam mit der Wissenschaftspressekonferenz sicherten diesem Beispiel dialogorientierter, innovativer Kommunikation eine gewisse Aufmerksamkeit. Die vergleichsweise komplizierte Nutzerführung und wenig intuitive Bedienung der Module im Internet jedoch beschränken den aktiven Teilnehmerkreis und stehen einer breiten Diskussion im Wege. Dass die Aufbereitung gerade für potenziell kritische Themen von besonderem Interesse sein kann, macht wiederum auch das erste Nachfolgeprojekt deutlich: Nach acatech unterstützt mittlerweile die Heinrich-Böll-Stiftung die Initiatoren dabei, Argumente zugunsten und gegen eine Legalisierung der Sterbehilfe mit Debattenkarten zu visualisieren.[25]

AUSBLICK

Im Rahmen eines eigenen acatech-Projekts „Kommunikation neuer Technologien: Wege zu einer fundierten Gestaltung der Biotechnologie-Kommunikation"[26] sollen auf der Basis der Erfahrungen der Kontroversen und Kommunikationsmaßnahmen zur Grünen Gentechnik und anderen Feldern der Biotechnologie sowie einer Gesamtschau der Wissenschaftsforschung und Wissenschaftskommunikation in diesem Bereich Empfehlungen zu möglichen neuen Herangehensweisen abgeleitet werden, um Biotechnologie (insbesondere Synthetische Biologie) künftig noch erfolgreicher zu kommunizieren. Die Erfolgskriterien selbst sind im Projektverlauf zu definieren (beispielsweise Meinungswandel, Akzeptanzverbesserung, ergebnisoffener Dialog). Eine sozialwissenschaftliche und historische Perspektive auf die Kommunikation, Debatten und Kontroversen um Biotechnologie kann – so der Ausgangspunkt dieses Projekts – Hinweise auf neue, mehr Erfolg versprechende Kommunikationsansätze geben.

acatech wird bei Themen wie der Synthetischen Biologie vermehrt auf eine nachhaltige Kommunikation setzen, die über die bloße Information zu neuen Erkenntnissen hinausreicht. Denn was der Schweizer Grandseigneur der Unternehmenskommunikation Heinz Goldmann den PR-Abteilungen ans Herz legte, gilt zunehmend auch in der Wissenschaft: „Wer glaubwürdig sein will, muss den ständigen Dialog suchen."

---

25 http://www.fuerundwider.org.

26 http://www.acatech.de/de/projekte/laufende-projekte/kommunikation-neuer-technologien-biotechnologie.html.

LITERATUR

European Commission 2010
European Commission: Europeans and Biotechnology in 2010: Winds of Change? URL : http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_341_winds_en.pdf [Stand: 26.05.2011].

House of Lords 2006
House of Lords (UK), Science and Society. Report of the House of Lords Select Committee on Science, London 2000. URL: http://www.publications.parliament.uk/pa/ld199900/ldselect/ldsctech/38/3801.htm [Stand: 26.05.2011].

Menhart 2011
Menhart, D.: Kommunikation kritischer Themen – Gute Kontakte zu Journalisten machen sich bezahlt. Dokumentation 3. Forum Wissenschaftskommunikation. URL: http://www.wissenschaft-im-dialog.de/fileadmin/redakteure/dokumente/Wissenschaftskommunikation/Forum_Wissenschaftskommunikation/DOKU_WID_Web_lowres.pdf, S. 23-26 , Berlin 2011.

Paterson 2011
Paterson, L.: Engineering Public Engagement. In: Ingenia 46 (2011), S. 29.

RAEng 2009
The Royal Academy of Engineering: Synthetic Biology: public dialogue on synthetic biology 2009. URL: http://www.raeng.org.uk/news/publications/list/reports/Syn_bio_dialogue_report.pdf [Stand: 26.05.2011].

Gibson et al. 2010
Gibson, D.G. et al..: Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome. In: Science, 329 (5987) (July 2010), S. 52-56.

Weitze 2006
Weitze, M.-D.: Vom Defizit zum Dialog – Neue Wege der Wissenschaftskommunikation. In: Physik Journal 5 (2006), Nr. 1.

Wissenschaft im Dialog 2009
Wissenschaft im Dialog (Hrsg.): Wissenschaft im Öffentlichen Raum – Zwischenbilanz und Perspektiven für das nächste Jahrzehnt (November 2009).

> STELLUNGNAHME VON DFG, acatech UND LEOPOLDINA (ZUSAMMENFASSUNG)

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 baukastenartiges 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 Risi-

ken 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 Grundlagen-

forschung 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 Forschungsverbünden 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 Freisetzungen 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 (GenTSV) 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.

aus: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)/Deutsche Akademie der Technikwissenschaften (acatech)/Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina: Synthetische Biologie – Stellungnahme. Weinheim, Wiley, 2009, S. 8-11.
Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

> acatech VERANSTALTUNGEN ZUR „SYNTHETISCHEN BIOLOGIE“ 2009/2010

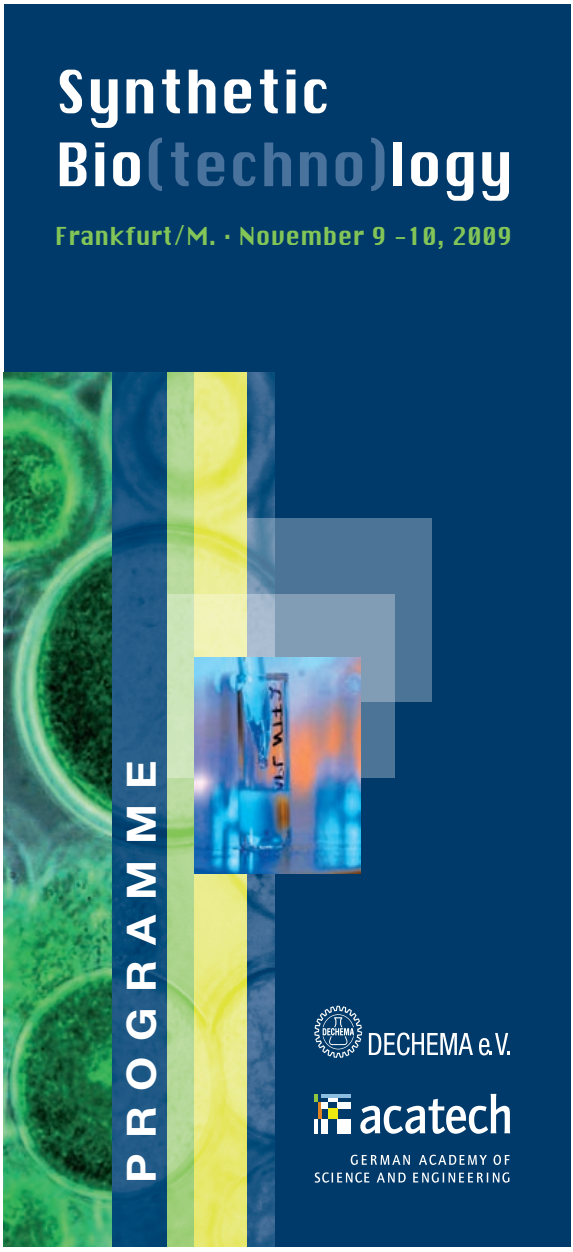
acatech/SATW-WORKSHOP SYNTHETISCHE BIOLOGIE (BASEL/CH, 21. JANUAR 2009)

9:15	Begrüssung	Daniel Gygax, Fachhochschule Nordwestschweiz/SATW Günther Wess, HelmholtzZentrum München/acatech
9:30	Technisch-wissenschaftliche Gesichtspunkte der Synthetischen Biologie	Sven Panke, Bioprocess Laboratory, ETH Zürich Nediljko Budisa, Max Planck-Institut für Biochemie, Martinsried
10:10	Wirtschaftlich-ökonomische Gesichtspunkte der Synthetischen Biologie	Jürgen Eck, BRAIN AG, Zwingenberg (D) Tobias Schmidheini, Microsynth, Balgach (CH)
10:50	Kaffeepause	
11:10	Ethisch-rechtliche Gesichtspunkte der Synthetischen Biologie	Andreas Brenner, Philosophisches Seminar, Universität Basel
11:30	Medienkommunikation zwischen Akzeptanzanspruch und Risikokontroverse	Heinz Bonfadelli Institut für Publizistikwissenschaft und Medienforschung, Universität Zürich
11:50	Diskussion	
12:15	Mittagessen	
13:30	Wirkungsgefüge der Synthetischen Biologie	Daniel Gygax, Doktoranden der Universität Basel
14:00	Einführung in Ziel und Form der Arbeitsgruppen	
14:10	Arbeitsgruppen 1. Technisch-wissenschaftliche Gesichtspunkte 2. Wirtschaftliche Gesichtspunkte 3. Ethisch-rechtliche und soziologische Gesichtspunkte	Moderation: Luis Pasamontes, DSM Marc-Denis Weitze, acatech Franziska Keller, SATW
15:30	Kaffeepause	
16:00	Synthese der Panels; Perspektiven für Handlungsempfehlungen	Günther Wess Daniel Gygax
16:30	Ende der Veranstaltung	

DFG/acatech/LEOPOLDINA-WORKSHOP „SYNTHETIC BIOLOGY“ (BERLIN, 27. FEBRUAR 2009)

09:00 – 09:20	Welcome (Matthias Kleiner, Reinhard Hüttl, Bärbel Friedrich)
Part I	Moderation: Jörg Hacker
09:20 – 09:55	Minimal Genomes (György Pósfai, Szeged, HU)
09:55 – 10:30	Protocells (John McCaskill, Bochum, DE)
10:30 – 11:05	Orthogonal Biosystems (Jason Chin, Cambridge, UK)
11:05 – 11:25	Coffee Break
11:25 – 12:00	Genetic Circuits (Martin Fussenegger, Zürich, CH)
12:00 – 13:30	Discussion (Alfred Pühler)
13:30 – 14:30	Lunch Break
Part II	Moderation: Bärbel Friedrich
14:30 – 15:05	Ethical Issues (Paul Martin, Nottingham, UK)
15:05 – 15:40	Socioeconomical Issues (Ralf Wagner, GeneArt, Regensburg, DE)
15:40 – 16:15	Legal Issues (Berthold Rutz, EPO, München, DE)
16:15 – 16:40	Coffee Break
16:40 – 17:15	Biosafety and Biosecurity Issues (Markus Schmidt, Vienna, AT)
17:15 – 18:45	Discussion (Klaus-Peter Koller)
18:45 – 19:00	Closing Remarks (Rudolf Thauer)

acatech/DECHEMA-CONFERENCE „SYNTHETIC BIO(TECHNO)LOGY“ (FRANKFURT/M., 9. UND 10. NOVEMBER 2009)



Monday, 9 th November 2009

12.15	Arrival & Registration
13.00	Welcome and Opening U.-H. Felcht, acatech
OVERVIEW	
13.20	Orthogonality in metabolic networks S. Panke, Laboratory for Applied Synthetic Biology, Basel/CH
13.45	Synthetic structures and machines from DNA A. Turberfield, University of Oxford, Oxford/GB
14.10	Synthetic biology approach to carbon utilization Corynebacterium glutamicum V. Wendisch, University of Münster/D
14.35	Code engineering N. Budisa, Max Planck Institute of Biochemistry, Martinsried/D
15.00	Coffee break
IMPLICATIONS	
15.30	Synthetic Biology: new (and old) issues in biosafety and biosecurity M. Schmidt, International Dialogue and Conflict Management, Vienna/A
15.50	Biosafety monitoring; technical solutions for biosecurity in synthetic biotechnology P. Stähler, International Association Synthetic Biology (IASB), Heidelberg/D
16.10	Public engagement in synthetic biology: when? how? who? why? H. de Vriend, LIS Consult, Delft/NL
16.30	Prospects for innovative applications: governance, regulation and upstream engagement J. Tait, University of Edingburgh/GB
16.50	Workshop Briefing
17.00	Workshops
	Workshop I: Orthogonal systems in synthetic biology: biosafety issues Host: M.Schmidt Workshop II: Stakeholders' options to support responsible development and safe implementation of synthetic biotechnology Host: P. Staehler Workshop III: Experiences and lessons from communicating life sciences with the public Host: H. de Vriend Workshop IV: Developing a governance strategy for synthetic biology – opportunities and challenges Host: J. Tait
18.00	Presentation of the Workshop results
18.30	Buffet

20.00	Panel discussion (held in German, free access to the general public) Introduction: U.-H. Felcht, acatech Participants: N. Budisa (MPI für Biochemie), O. Zelder (BASF SE), V. Mosbrugger (Senckenberg-Museum) Host: J. Müller-Jung/FAZ
22.00	End of programme Part 1

Tuesday, 10 th November 2009

ENGINEERED BIOMOLECULES & CELLS	
09.00	The chemical biology of aptamers M. Famulok, University of Bonn/D
09.25	The advent of CMO's: chemically modified organisms Ph. Marlière, Isthmus SARL, Paris/F
09.50	Computational design in synthetic biology A. Jaramillo, Ecole Polytechnique, Palaiseau/F
10.15	Optimized Biobricks: Design, Synthesis and Applications R. Wagner, GENEART AG, Regensburg/D
10.40	Synthetic microbiology: a driving force for future white biotechnology M. Bottt, Forschungszentrum Jülich GmbH/D
11.05	Coffee break
CIRCUITS & SYSTEMS	
11.30	Systems chemistry: artificial replication and multicomponent assembly G. von Kiedrowski, University of Bochum/D
11.55	Synthetic expression modules in defined chromosomal sites – towards predictable gene expression D. Wirth, Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig/D
12.20	Enzymatic reactions in artificial vesicle systems P. Walde, ETH Zurich/CH
12.45	Lunch break
13.45	Insect synthetic biology – developing components and applications L. Alphey, University of Oxford/GB
14.10	Engineering of mammalian gene networks M. Fussenegger, ETH Zurich/CH
14.35	Streamlining and re-programming microbial catalysts V. Martins dos Santos, Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig/D
15.00	Programming cells C. Voigt, University of California, San Francisco, CA/USA
15.25	Farewell
15.30	End of conference

acatech JOURNALISTENWORKSHOP SYNTHETISCHE BIOLOGIE (SENCKENBERG-MUSEUM, FRANKFURT/M., 14. UND 15. OKTOBER 2010)

14. Oktober 2010

UHRZEIT	PROGRAMMPUNKT	REFERENT/MODERATOR/TRAINER
12:00 – 12:45	Highlight-Führung durch das Senckenberg-Museum	Bernd Herkner, Leiter Abteilung Museum
13:15 – 13:30	Begrüßung	Volker Mosbrugger, Senckenberg-Museum/acatech
13:30 – 14:15	„Stell' den Nachbarn vor"	
14:15 – 14:40	Einführung	Bernd Müller-Röber, Universität Potsdam/acatech
14:40 – 15:00	Fachliche Vertiefung am Beispiel: Code Engineering	Nedijlko Budisa, TU Berlin
15:00 – 15:45	Übung I: Drei Herangehensweisen Einteilung in 3 Gruppen, die unterschiedliche Darstellungsweisen erarbeiten: Fachlich, Visionär, Kritisch	Wolfgang Goede, P.M. Magazin
15:45 – 16:00	Kaffeepause	
16:00 – 17:00	Schätze aus der Tiefe: Exklusive Einblicke in die Forschungssammlung des Senckenberg Museums (Führung)	Michael Türkay, Senckenberg-Museum
17:00 – 19:00	Übung II: Konzeption konkreter Skizzen in den drei Gruppen Am Ende Übung II werden Ergebnisse zusammengetragen	Wolfgang Goede
19:00 – 20:00	Abendessen	
20:00 – 21:30	„Kamingespräch": Ethische Aspekte der Synthetischen Biologie	Peter Dabrock, Universität Marburg

15. Oktober 2010

UHRZEIT	PROGRAMMPUNKT	REFERENT/MODERATOR/TRAINER
9:00 – 9:45	Übung III / Wrap Up der Ergebnisse vom Vortag	Wolfgang Goede
9:45 – 10:30	Anregungen für eine kritische Auseinandersetzung mit der Synthetischen Biologie	Holger Hettwer, Initiative Wissenschaftsjournalismus
10:30 – 11:30	Wirtschaftliche Aspekte	Jürgen Eck, BRAIN AG
11:30 - 11:45	Kaffeepause	
11:45 – 12:30	Übung IV	Wolfgang Goede
12:30 - 13:15	Mittagessen	
13:15 – 14:30	Reflexionen eine Feuilletonisten	Joachim Müller-Jung, Frankfurter Allgemeine Zeitung
14:30 – 15:00	Feedback zum Workshop, Schlusswort	

> AUTORENVERZEICHNIS

Prof. Dr. **Nediljko Budisa** promovierte 1997 in der Gruppe von Robert Huber am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried. Von 1997 bis 2010 war er dort als Postdoktorand und später als Privatdozent und unabhängiger Gruppenleiter tätig. Seine Forschung wurde unter anderem vom Bio-Future-Programm des BMBF gefördert. Seit Mai 2010 ist er Leiter des Arbeitskreises Biokatalyse an der Technischen Universität Berlin. Seine Forschung konzentriert sich auf den Kern der Synthetischen Biologie und soll eine solide Basis für die Evolution synthetischer Lebensformen im Labor mit neuen chemischen Komponenten schaffen.

Univ.-Prof. Dr. theol. **Peter Dabrock**, M.A. ist seit 2010 Inhaber des Lehrstuhls für Systematische Theologie (Schwerpunkt Ethik) am Fachbereich Theologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Nach der Promotion an der Evangelisch-Theologischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum im Jahr 1999 war er von 2002-2008 Juniorprofessor für Sozialethik/Bioethik, von 2008-2010 Professor für Sozialethik am Fachbereich Evangelische Theologie der Philipps-Universität Marburg. Seit 2009 ist er Mitglied im steering committee des LOEWE- Zentrums für Synthetische Mikrobiologie (Marburg), Leiter des vom BMBF geförderte Projekt „Creating Life – Playing God? A Theological Analysis of Synthetic Biology" und seit 2011 Mitglied der „European Group on Ethics in Science and New Technologies" sowie der DFG-Senatskommission für tierexperimentelle Forschung. Seine Forschungsgebiete liegen neben Ethik der Synthetischen Biologie u.a. im Bereich medizin- und bioethischer Fragestellungen, hier insbesondere im Bereich der Forschung mit Biobanken und der Public Health Genomics.

Prof. Dr. rer. nat. **Armin Grunwald** hat Physik, Mathematik und Philosophie studiert. Berufstätigkeiten in der Industrie (Software Engineering, 1987-1991), im Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt (1991-1995) und als stellvertretender Direktor der Europäischen Akademie zur Erforschung von Folgen wissenschaftlich-technischer Entwicklungen (1996-1999). Seit 1999 ist er Leiter des Instituts für Technikfolgenabschätzung und Systemanalyse des Forschungszentrums Karlsruhe (ITAS), seit 2002 auch Leiter des Büros für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB). 2007 Berufung

an die Universität Karlsruhe unter Beibehaltung der Leitungsfunktionen von ITAS und TAB. Sprecher des KIT-Schwerpunkts „Mensch und Technik". Er ist Sprecher des Helmholtz-Programms Technologie, Innovation und Gesellschaft und Mitglied von acatech.

Dr. **Michael Hösl** studierte molekulare Biotechnologie an der Technischen Universität München, wo er 2007 seinen Masterabschluss erhielt. Von 2008 bis 2011 war er Doktorand in der Arbeitsgruppe von Nediljko Budisa am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried. Seit seiner Promotion im März 2011 ist er als wissenschaftlicher Mitarbeiter im Arbeitskreis Biokatalyse der Technischen Universität Berlin tätig. Dort beschäftigt er sich mit der Entwicklung von Methoden zum Einbau nichtkanonischer Aminosäuren in Proteine und Protein-Engineering.

Prof. Dr. **Klaus-Peter Koller** war bis zu seiner Pensionierung im Mai 2011 Direktor für die globale Funktion „Strategic & Prospective Initiatives" (PSI) im Bereich Forschung und Entwicklung (F&E) bei Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Zu seinem Aufgabenbereich gehörte die Analyse deutscher Biotech-Unternehmen, Aufbau von F&E Kooperationen mit Spitzenuniversitäten sowie die Betreuung aller BMBF und EU-geförderten Projekte des Unternehmens am Standort Frankfurt. Von 1999-2001 war er Präsident der Vereinigung für Angewandte und Allgemeine Mikrobiologie (VAAM), Mitglied der DFG Senatskommission Gentechnik (2004) und gutachterlich für das BMBF tätig. 1998 erhielt er eine Honorarprofessur an der Universität Frankfurt für das Arbeitsgebiet Industrielle Mikrobiologie, das er weiterhin betreut. Im Rahmen seiner Forschungsaufgaben bei der Hoechst AG und den Folgeunternehmen war er Leiter der Gruppe für Genexpression (1996), Teamleiter für das Projekt Inhibitoren der Synthese von Pathogenitätsfaktoren in pathogenen Bakterien (1994). 1993 wurde er Sprecher der Abteilungen für Biochemie und Mikrobiologie. Klaus-Peter Koller war nach der Promotion an der Universität Marburg Postdoc bei L. Bogorad an der Harvard Universität, Cambridge (1979).

Univ.-Prof. Dr. **Olaf Kruse** leitet seit 2009 den Lehrstuhl für Algenbiotechnologie und Bioenergie an der Fakultät für Biologie der Universität Bielefeld. Als Sprecher des Instituts für Biochemie und Biotechnik ist er zudem Mitglied des Vorstandes des Centrums für Biotechnologie (CeBiTec). Seine Forschungsschwerpunkte sind die biotechnologische und bioenergetische Nutzung von Mikroalgen und molekulare Aspekte der Lichtenergiekonversion zu Biomasse in phototrophen Organismen. Er leitet im Zuge seiner Forschungen ein internationales SOLARBIOFUELS-Konsortium und ist als Koordinator oder Partner in zahlreichen vom BMBF und der EU geförderten Gemeinschaftsprojekten in den Bereichen Systembiologie, Bioenergie und Molekulare Biotechnologie aktiv. Im Jahr 2006 hatte er zusätzlich die Funktion der Leitung der „Life, Earth & Environmental Sciences Unit" der European Science Foundation (ESF) in Strasbourg inne.

Prof. Dr. **Klaus Mainzer** ist Inhaber des Lehrstuhls für Philosophie und Wissenschaftstheorie, Direktor der Carl von Linde-Akademie, Mitglied des Advisory Board des Institute for Advanced Study und des Board des Exzellenzclusters CoTeSys (Cognition in Technical Systems) an der Technischen Universität München. Dort koordiniert er auch den Masterstudiengang „Wissenschafts- und Technikphilosophie" und das Ausbildungsmodul „Philosophy of Engineering" in den Ingenieurwissenschaften. Er ist Mitglied u.a. der European Academy of Science (Academia Europaea) in London und Autor zahlreicher Fachbücher mit internationalen Übersetzungen. Nach Studium der Mathematik, Physik und Philosophie, Promotion und Habilitation in Münster war er Heisenbergstipendiat, 1980-1988 Professor für Philosophie und Grundlagen der exakten Wissenschaften, Dekan und Prorektor der Universität Konstanz und übernahm 1988-2008 den Lehrstuhl für Philosophie und Wissenschaftstheorie an der Universität Augsburg. Dort war er Direktor des Instituts für Philosophie und des Instituts für Interdisziplinäre Informatik.

Jann Gerrit Ohlendorf studierte an der Eberhard Karls Universität Tübingen und der Ludwig-Maximilians-Universität München Kommunikationswissenschaften, Neuere Geschichte und Politik. Parallel zum Studium absolvierte er die Deutsche Journalistenschule in München. Er arbeitete für die Verlagsgruppe Handelsblatt, als Wirtschaftskorrespondent der Frankfurter Allgemeinen Sonntagszeitung und für den Telekommunikationsbereich der Siemens AG, bevor er im September 2007 zu acatech wechselte. Dort ist er der Bereichsleiter Kommunikation.

Prof. Dr. **Alfred Pühler** ist Vorstandsmitglied des Centrums für Biotechnologie (CeBiTec) an der Universität Bielefeld. Er studierte zunächst Physik an der Universität Erlangen-Nürnberg. 1971 promovierte er in Mikrobiologie, 1977 erfolgte die Habilitation im Fach Genetik. 1979 wurde Pühler auf den Lehrstuhl für Genetik an der Universität Bielefeld berufen, wo er bis 2008 tätig war. Alfred Pühler wechselte anschließend als Senior Research Professor an das Centrum für Biotechnologie der Universität Bielefeld. Er ist Mitglied in drei Akademien, nämlich der Nordrhein-Westfälischen Akademie der Wissenschaften und der Künste, der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina und der Deutschen Akademie der Technikwissenschaften (acatech). Er ist Mitglied des acatech Präsidiums und Sprecher des Themennetzwerks Biotechnologie.

Dr. Dipl.-Theol. **Jens Ried** ist seit 2010 Akademischer Rat am Lehrstuhl für Systematische Theologie (Schwerpunkt Ethik) am Fachbereich Theologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Nach dem Studium der Evangelischen Theologie sowie der Politikwissenschaft und des öffentlichen Rechts in Mainz und Marburg war er ab 2005 Wissenschaftlicher Mitarbeiter von Peter Dabrock im Fachgebiet Sozialethik am Fachbereich Evangelischen Theologie sowie am Lehrstuhl für Klinische Psychologie

und Psychotherapie am Fachbereich Psychologie der Philipps-Universität Marburg. Die Promotion erfolgte 2010 an der Universität Duisburg-Essen. Jens Ried ist Mitglied des LOEWE-Zentrums für Synthetische Mikrobiologie in Marburg und koordiniert das vom BMBF geförderte Projekt „Creating Life - Playing God? A Theological Analysis of Synthetic Biology".

Dr. **Markus Schmidt** studierte, nach einer HTL Ausbildung in Biomedizinischer Technik, Biologie und später Umweltrisikoforschung an der Universität Wien. Seit fast zehn Jahren arbeitet er nun im Bereich Technikfolgenabschätzung neuer (Bio)technologien (gentechnisch veränderte Pflanzen, Gentherapie, Nanotechnologie, Converging Technologies und synthetische Biologie) und erforscht deren öffentliche Wahrnehmung sowie offene Sicherheitsfragen. Zusätzlich zu der wissenschaftliche Arbeit bemüht sich Schmidt im Rahmen der Biofaction KG für einen besseren Austausch zwischen Wissenschaft und Gesellschaft, etwa durch eine Vielzahl öffentlicher Vorträge, die Produktion von wissenschaftlichen Dokumentarfilmen und der Organisation des Science, Art and Film Festival Bio:Fiction.

Prof. Dr. **Friedrich Simmel** ist seit 2007 Lehrstuhlinhaber für Experimentalphysik an der Technischen Universität München. Nach einer Promotion in der Festkörperphysik an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München 1999 war er zunächst an den Bell Laboratories und später als Emmy-Noether-Nachwuchsgruppenleiter an der LMU tätig. In seiner Forschung beschäftigt er sich mit interdisziplinären Themen an der Grenze zwischen Physik, Biologie und den Nanowissenschaften. In den Jahren 2009-2010 war er Vizepräsident und Präsident der International Society of Nanoscale Science, Computation and Engineering ISNSCE, seit 2011 ist er Associate Editor der Zeitschrift Frontiers of Life Science. Er ist Co-Koordinator des Münchner Exzellenzclusters Nanoinitiative Munich.

Prof. Dr. **Wilfried Weber** ist seit 2009 Professor für Synthetische Biologie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Er studierte Biochemie in Tübingen und Biotechnologie in Strasbourg und wechselte nach seiner Diplomarbeit bei Novartis an die ETH Zürich. Dort fertigte er bei James E. Bailey und Martin Fussenegger seine Doktorarbeit an. Während seiner Postdoc- und Habilitationszeit war er an der Gründung und am Aufbau der Spin-off Firma Bioversys AG beteiligt mit dem Ziel neue Wirkstoffe gegen antibiotikaresistente Bakterien zu entdecken. An der Universität Freiburg beschäftigte er sich mit synthetischen Signalsystemen in tierischen Zellen sowie der Entwicklung interaktiver biohybrider Materialien für Anwendungen in der regenerativen Medizin.

Dr. **Marc-Denis Weitze** hat Chemie, Physik und Philosophie studiert. Er promovierte in Theoretischer Chemie an der Technischen Universität München. Nach langjähriger Tätigkeit im Bereich der Wissenschaftskommunikation am Deutschen Museum arbeitet er seit 2007 als Wissenschaftlicher Referent in der Geschäftsstelle von acatech und betreut die Themennetzwerke Biotechnologie und Nanotechnologie sowie Aktivitäten aus dem Bereich der Technikkommunikation.

Prof. Dr. **Volker Wendisch** leitet den Lehrstuhl für Genetik der Prokaryoten im Fachbereich Biologie der Universität Bielefeld und ist Sprecher des Instituts für Genomforschung und Systemische Biologie, CeBITec, Bielefeld. Er ist Mitglied des Vorstands des CeBiTec und Mitglied des erweiterten Vorstandes von CLIB2021. Von 2006 bis 2009 war er Professor für Metabolic Engineering am Institut für Molekulare Mikrobiologie und Biotechnologie der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster. Als wissenschaftlicher Leiter des Labors für Genom-weite Expressionsanalyse mithilfe von DNA Microarrays war Volker Wendisch von 1999 bis 2005 am Institut für Biotechnologie 1, Forschungszentrum Jülich tätig. 2004 habilitierte er sich an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf in Mikrobiologie. Seine Promotion zum Dr. rer. nat erwarb er 1997 an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und dem Forschungszentrum Jülich. Sein Studium der Biologie an der Universität zu Köln schloss er 1993 mit dem Diplom ab.

Prof. Dr. **Oskar Zelder** studierte Biologie an der Philipps-Universität Marburg. Nach einer Promotion bei Wolfgang Buckel in Marburg ging er 1995 in die Biotechnologische Forschung bei der BASF in Ludwigshafen. Seit 2003 leitet er dort die Forschung Fermentationsprodukte, 2010 wurde er zum Vice President ernannt. Er hat einen Lehrauftrag an der Philipps-Universität Marburg im Fach Biotechnologie inne.

> acatech – DEUTSCHE AKADEMIE DER TECHNIKWISSENSCHAFTEN

acatech vertritt die Interessen der deutschen Technikwissenschaften im In- und Ausland in selbstbestimmter, unabhängiger und gemeinwohlorientierter Weise. Als Arbeitsakademie berät acatech Politik und Gesellschaft in technikwissenschaftlichen und technologiepolitischen Zukunftsfragen. Darüber hinaus hat es sich acatech zum Ziel gesetzt, den Wissenstransfer zwischen Wissenschaft und Wirtschaft zu erleichtern und den technikwissenschaftlichen Nachwuchs zu fördern. Zu den Mitgliedern der Akademie zählen herausragende Wissenschaftler aus Hochschulen, Forschungseinrichtungen und Unternehmen. acatech finanziert sich durch eine institutionelle Förderung von Bund und Ländern sowie durch Spenden und projektbezogene Drittmittel. Um die Akzeptanz des technischen Fortschritts in Deutschland zu fördern und das Potenzial zukunftsweisender Technologien für Wirtschaft und Gesellschaft deutlich zu machen, veranstaltet acatech Symposien, Foren, Podiumsdiskussionen und Workshops. Mit Studien, Empfehlungen und Stellungnahmen wendet sich acatech an die Öffentlichkeit. acatech besteht aus drei Organen: Die Mitglieder der Akademie sind in der Mitgliederversammlung organisiert; ein Senat mit namhaften Persönlichkeiten aus Industrie, Wissenschaft und Politik berät acatech in Fragen der strategischen Ausrichtung und sorgt für den Austausch mit der Wirtschaft und anderen Wissenschaftsorganisationen in Deutschland; das Präsidium, das von den Akademiemitgliedern und vom Senat bestimmt wird, lenkt die Arbeit. Die Geschäftsstelle von acatech befindet sich in München; zudem ist acatech mit einem Hauptstadtbüro in Berlin vertreten.

Weitere Informationen unter www.acatech.de

> acatech DISKUSSION

Die Reihe „acatech DISKUSSION" dient der Dokumentation von Symposien, Workshops und weiteren Veranstaltungen der Deutschen Akademie der Technikwissenschaften. Darüber hinaus werden in der Reihe auch Ergebnisse aus Projektarbeiten bei acatech veröffentlicht. Die Bände dieser Reihe liegen generell in der inhaltlichen Verantwortung der jeweiligen Herausgeber und Autoren.

BISHER SIND IN DER REIHE „acatech DISKUSSION" (VORGÄNGER „acatech DISKUTIERT") ERSCHIENEN

Lutz Heuser/Wolfgang Wahlster: Internet der Dienste (acatech diskutiert), Heidelberg u. a.: Springer Verlag 2011.

Jürgen Gausemeier/Hans-Peter Wiendahl: Wertschöpfung und Beschäftigung in Deutschland (acatech diskutiert), Heidelberg u. a.: Springer Verlag 2011.

Karsten Lemmer et al.: Handlungsfeld Mobilität (acatech diskutiert), Heidelberg u. a.: Springer Verlag 2011.

Klaus Thoma (Ed.): European Perspectives on Security Research (acatech diskutiert), Heidelberg u. a.: Springer Verlag 2011.

Reinhard F. Hüttl/Bernd Pischetsrieder/Dieter Spath (Hrsg.): Elektromobilität. Potenziale und wissenschaftlich-technische Herausforderungen (acatech diskutiert), Heidelberg u. a.: Springer Verlag 2010.

Klaus Kornwachs (Hrsg.): Technologisches Wissen. Entstehung, Methoden, Strukturen (acatech diskutiert), Heidelberg u. a.: Springer Verlag 2010.

Manfred Broy (Hrsg.): Cyber-Physical-Systems. Innovation durch softwareintensive eingebettete Systeme (acatech diskutiert), Heidelberg u. a.: Springer Verlag 2010.

Martina Ziefle/Eva-Maria Jakobs: Wege zur Technikfaszination. Sozialisationsverläufe und Interventionszeitpunkte (acatech diskutiert), Heidelberg u. a.: Springer Verlag 2009.

Petra Winzer/Eckehard Schnieder/Friedrich-Wilhelm Bach (Hrsg.): Sicherheitsforschung – Chancen und Perspektiven (acatech diskutiert), Heidelberg u. a.: Springer Verlag 2009.

Thomas Schmitz-Rode (Hrsg.): Runder Tisch Medizintechnik. Wege zur beschleunigten Zulassung und Erstattung innovativer Medizinprodukte (acatech diskutiert), Heidelberg u. a.: Springer Verlag 2009.

Otthein Herzog/Thomas Schildhauer (Hrsg.): Intelligente Objekte. Technische Gestaltung – wirtschaftliche Verwertung – gesellschaftliche Wirkung (acatech diskutiert), Heidelberg u. a.: Springer Verlag 2009.

Thomas Bley (Hrsg.): Biotechnologische Energieumwandlung: Gegenwärtige Situation, Chancen und künftiger Forschungsbedarf (acatech diskutiert), Heidelberg u. a.: Springer Verlag 2009.

Joachim Milberg (Hrsg.): Förderung des Nachwuchses in Technik und Naturwissenschaft. Beiträge zu den zentralen Handlungsfeldern (acatech diskutiert), Heidelberg u. a.: Springer Verlag 2009.

Norbert Gronau/Walter Eversheim (Hrsg.): Umgang mit Wissen im interkulturellen Vergleich. Beiträge aus Forschung und Unternehmenspraxis (acatech diskutiert), Stuttgart: Fraunhofer IRB Verlag 2008.

Martin Grötschel/Klaus Lucas/Volker Mehrmann (Hrsg.): Produktionsfaktor Mathematik. Wie Mathematik Technik und Wirtschaft bewegt, Heidelberg u. a.: Springer Verlag 2008.

Thomas Schmitz-Rode (Hrsg.): Hot Topics der Medizintechnik. acatech Empfehlungen in der Diskussion (acatech diskutiert), Stuttgart: Fraunhofer IRB Verlag 2008.

Hartwig Höcker (Hrsg.): Werkstoffe als Motor für Innovationen (acatech diskutiert), Stuttgart: Fraunhofer IRB Verlag 2008.

Friedemann Mattern (Hrsg.): Wie arbeiten die Suchmaschinen von morgen? Informationstechnische, politische und ökonomische Perspektiven (acatech diskutiert), Stuttgart: Fraunhofer IRB Verlag 2008.

Klaus Kornwachs (Hrsg.): Bedingungen und Triebkräfte technologischer Innovationen (acatech diskutiert), Stuttgart: Fraunhofer IRB Verlag 2007.

Hans Kurt Tönshoff/Jürgen Gausemeier (Hrsg.): Migration von Wertschöpfung. Zur Zukunft von Produktion und Entwicklung in Deutschland (acatech diskutiert), Stuttgart: Fraunhofer IRB Verlag 2007.

Andreas Pfingsten/Franz Rammig (Hrsg.): Informatik bewegt! Informationstechnik in Verkehr und Logistik (acatech diskutiert), Stuttgart: Fraunhofer IRB Verlag 2007.

Bernd Hillemeier (Hrsg.): Die Zukunft der Energieversorgung in Deutschland. Herausforderungen und Perspektiven für eine neue deutsche Energiepolitik (acatech diskutiert), Stuttgart: Fraunhofer IRB Verlag 2006.

Günter Spur (Hrsg.): Wachstum durch technologische Innovationen. Beiträge aus Wissenschaft und Wirtschaft (acatech diskutiert), Stuttgart: Fraunhofer IRB Verlag 2006.

Günter Spur (Hrsg.): Auf dem Weg in die Gesundheitsgesellschaft. Ansätze für innovative Gesundheitstechnologien (acatech diskutiert), Stuttgart: Fraunhofer IRB Verlag 2005.

Günter Pritschow (Hrsg.): Projektarbeiten in der Ingenieurausbildung. Sammlung beispielgebender Projektarbeiten an Technischen Universitäten in Deutschland (acatech diskutiert), Stuttgart: Fraunhofer IRB Verlag 2005.