

# 1. Bewertung der Synthetischen Biologie

Angesichts der Mühseligkeit und Langwierigkeit, welche die Arbeit mit lebenden Organismen mit sich bringt, waren vor nahezu zehn Jahren führende Wissenschaftler des MIT bestrebt, diesen Limitationen in vereinfachender Weise zu begegnen (vgl. Kapitel 4). Aus dieser Ambition heraus, entwickelte sich 2003 ein Verständnis von der Biologie als Technologieplattform. Die Natur wurde in den Dienst der Technik gestellt und der Umgang mit Lebendigem zur Ingenieursaufgabe erklärt.

Aus dieser Konzeptualisierung der Biologie als Technikwissenschaft resultieren nicht nur die intrinsischen Stärken und Schwächen der Synthetischen Biologie. Vielmehr ergibt sich hieraus ein vielfältiges Spektrum an Chancen und Risiken für deren externes Umfeld. Im Rahmen des vorliegenden Kapitels wird das Potential der Synthetischen Biologie anhand einer internen Analyse (Stärken-Schwächen-Analyse), wie auch externen Umfeldanalyse (Chancen-Risiken-Analyse) beurteilt.

## 1.1. Stärken und Schwächen Analyse

Der von Elowitz & Leibler entwickelte *Repressilator* ist ein oszillierendes System, welches aus drei genetischen Invertern aufgebaut ist und deren Expression durch Verwendung gut charakterisierter Proteine zur Genregulation kontrolliert wird [111]. Nicht nur die Ausgestaltung dieses Ring-Oszillators betrug seinerzeit mehr als ein Jahr. Es ist vielmehr festzuhalten, dass die mit dem grundsätzlich gekoppelten Design- und Entwicklungsprozess biologischer Gefüge einhergehende Grundlagenforschung und inhärente Biokomplexität eine unzureichend akkurate Vorhersage des Systemverhaltens sowie Reproduzierbarkeit bedingen [48]. Um diesen Limitationen begegnen zu können, sind durch die Synthetische Biologie die Voraussetzungen für die verlässliche Vorhersehbarkeit eines Systemausgangs, wie auch zur automatisierten Gestaltung von Biosystemen geschaffen worden. Dies lässt sich auf die Implementierung des Standardisierungs- und Abstraktionsprinzips aus den Technikwissenschaften zurückführen und muss daher als entscheidende Stärke der Synthetischen Biologie benannt werden. Durch die praktische Umsetzung dieses Engineering-Ansatzes werden vielschichtige Biogefüge auf einzelne Systemkomponenten mit universellen Funktionalitäten abstrahiert und diese als Genmodule etabliert (vgl. Kapitel 4). Der Komplexität eines biologischen Systems wird folglich durch das gezielte Weglassen von Detailinformationen sowie Überführen auf allgemeingültige Standards vereinfachend begegnet [48]. Auf diese Weise sind Informationen, die eine biologische Funktion charakterisieren, anhand steigender Komplexitätslevels entlang der definierten Hierarchieebenen beschrieben. Durch die Grundvorstellung von einer freien Kombinatorik dieser standardisierten Biobaukomponenten auf allen hierarchischen Stufen, ist die Idee der

routinierten Produktion in der Theorie realisiert. Um den rationell organisierten und automatisierten Fabrikationsprozess in die Praxis umsetzen zu können, wurde zunächst eine Design-Bibliothek eingerichtet, in welcher die Klassifikation und Kategorisierung der Biostandards fixiert ist (vgl. Kapitel 4). Soll ein neues System aufgebaut werden, kann so zunächst das Design ausgehend von dieser Datenbank rechnergestützt erfolgen. Dem schließt sich der Fertigungsprozess an. Es ist besonders hervorzuheben, dass durch die Entwicklung des Registers die zuvor bestehende Kopplung des Designs und der Herstellung aufgelöst wird und eine unabhängige Produktion der Bioparts erfolgen kann [5]. Darüber hinaus bringt dies eine signifikante Kosten- und Zeiteinsparung bei der Systemgestaltung mit sich. Die Etablierung des BioBrick-Registers trägt somit wesentlich zur gebrauchsfertigen Verfügbarkeit genetischer Instruktionen bei und ist als weitere Stärke der Synthetischen Biologie aufzuführen.

Als Folge der beschriebenen Anwendung klassischer Engineering-Prinzipien auf die Biowissenschaften, ist der sich von der Erforschung und Modifikation hin zu Design und Fabrikation vollziehende Paradigmenwechsel als Alleinstellungsmerkmal der Synthetischen Biologie zu konstatieren.

Das sich dadurch aufspannende Spektrum konstruierbarer Biosysteme mit potentieller pharmazeutisch-medizinischer oder industrieller Anwendung erstreckt sich einerseits auf genetische Schaltkreise, die es ermöglichen, vielschichtige natürliche oder synthetische Prozesse zu steuern (vgl. Kapitel 5.1). Andererseits wird die Synthesekapazität biologischer Systeme durch maßgeschneiderte Stoffwechselrouten erweitert (vgl. Kapitel 5.2). Durch die Konstruktion von Minimalzellen, deren Genom entweder synthetischer Herkunft ist oder durch Genomreduktionsverfahren minimiert wurde, wird zudem das Ziel verfolgt, den einfachsten lebensfähigen Kontext zu kreieren. Dies liefert letztlich Organismen, die als Rohlinge für synthetische Gennetzwerke dienen können [1]. Auch mit der Anfertigung von Protozellen wird ein Vorstoß unternommen, uniforme Zellchassis zu schaffen und damit eine operationale Reproduzierbarkeit zu garantieren [287]. Darüber hinaus ist durch die Konzeption orthogonaler Biosysteme, die im zellulären Kontext unsichtbar auftreten, eine unabhängige Einflussnahme auf einzelne Systemkomponenten möglich, ohne dabei auf andere Bestandteile des Gesamtgefüges einzuwirken [199]. Auf diese Weise können die von der Natur vorgegebenen Restriktionen aufgehoben werden. Am Beispiel des *Code Engineering* wird dies insofern ersichtlich, da demzufolge die rationelle Erweiterung der natürlichen Codierungskapazität und folglich Inkorporierung zusätzlicher oder unnatürlicher Aminosäuren in Proteine in einer weiterentwickelten Funktionspalette resultieren (vgl. Kapitel 5.1.1).

Als weitere Stärke der Synthetischen Biologie sind die mit dem iGEM-Wettbewerb einhergehenden Zielkriterien beispielhaft anzuführen (vgl. Kapitel 6). Studentische

Bioingenieure gestalten im Rahmen dieser jährlich stattfindenden SynBio-Olympiade neuartige Biosysteme nach den definierten Standards und unter Berücksichtigung der praktischen Anwendbarkeit. Der iGEM-Wettbewerb trägt darüber hinaus wesentlich zur Herausbildung einer internationalen Plattform für die Entwicklung neuer Tools im Sinne der Synthetischen Biologie bei. Zudem wird die BioBrick-Kollektion jährlich durch die Design- und Konstruktionsbeiträge der iGEM-Mannschaften verbessert und erweitert. Letztlich ist das Engagement im Rahmen des Wettbewerbs als essentieller Aspekt der iGEM-Gesellschaft anzusehen, durch den ein Versuch unternommen wird, das Engineering der Biologie fortdauernd voranzutreiben.

Wenngleich es vielfältige Stärken der Synthetischen Biologie zu benennen gibt, birgt diese biologische Technikwissenschaft intrinsische Schwächen, welche es den Vorteilen gegenüberzustellen gilt.

Ungeachtet dessen, dass durch die genetische Implementierung der klassischen Design-Prinzipien Standardisierung und Abstraktion eine Vereinfachung natürlicher biologischer Komplexität erwirkt werden kann, muss deren Übertragung auf die Biowissenschaften zugleich als bedeutende Schwäche der Synthetischen Biologie angesehen werden. Obwohl ein organismisches Gefüge in eine Funktionshierarchie aus standardisierten Genkomponenten verallgemeinert und somit auch vereinfacht werden kann, erlaubt dies jedoch nicht die gewünschte Assemblierung eines synthetisch biologischen Systems *ex nihilo* [287]. Dies wird vor allem durch die intrinsische Kontextabhängigkeit kombinierter Genmodule ersichtlich. Darunter muss verstanden werden, dass sich ein synthetisches Modul von einem natürlich vorkommenden System ableitet, das durch die Evolution auf eine optimale Performance im naturgetreuen Kontext ausgelegt ist. Durch eine von dieser biologischen Vorgabe abweichende artifizielle Kombinatorik, kann es zu einem unvorhergesehenen Funktionsverlust des entsprechenden Genelements kommen [287]. Zudem ist aufgrund der komplexen Natur biologischer Gefüge nicht garantiert, dass die Biostandards in jedem Organismus die designte Funktionalität bewahren können [288].

Bei den in den vergangenen Jahren unter dem Schirm der Synthetischen Biologie publizierten Anwendungsbeispiele muss kritisch hinterfragt werden, ob deren Ergebnisse tatsächlich der Synthetischen Biologie zugeordnet werden können. Dies wird durch das Beispiel rationell ausgestalteter Stoffwechselrouten verständlich (vgl. Kapitel 5.2). Obwohl sich der in *Saccharomyces cerevisiae* installierte Pathway zur Synthese der Artemisinin-Vorläuferstruktur aus biologischen Funktionalitäten von verschiedenen Organismen zusammensetzt, erfolgt die Systemassemblierung in diesem Beispiel nicht über standardisierte biologische Parts. Daher muss in diesem Zusammenhang die Frage

aufgeworfen werden, ob ausgestaltete Biosysteme nur dann der Synthetischen Biologie zugeordnet werden dürfen, wenn sie aus standardisierten Genbauteilen produziert wurden. Eine solche argwöhnische Betrachtung wurde bereits von SynBio-Kritikern angestellt und vermehrt ist in der Literatur davon zu lesen, dass sich die Synthetische Biologie aufgrund der undurchsichtigen Abgrenzung zu insbesondere dem *Genetic Engineering* nicht als eine eigenständige Forschungsdisziplin etabliert, sondern es sich hierbei lediglich um „neuen Wein in alten Schläuchen“ handelt [289].

Darüber hinaus sind viele Arbeiten der Synthetischen Biologie reine *Proof of Principle* Experimente, für die zwar potentielle Anwendungen beschrieben sind, die es jedoch künftig noch zu erschließen gilt. Das prominenteste Beispiel hierzu ist die Entwicklung der ersten „synthetischen“ Zelle JCVI-syn1.0 durch die Arbeitsgruppe um Craig Venter (vgl. Kapitel 5.3.). Anhand dieser Forschungsreihe konnte lediglich bewiesen werden, dass ein chemisch synthetisiertes Genom in einen Zellrohling mit rezeptivem Cytoplasma transplantiert und dort funktionell betrieben werden kann. Allerdings handelt es sich bei der eingesetzten Erbinformation um die synthetische Nachbildung eines natürlichen Sequenzvorbildes mit geringfügigen Modifikationen. Es ist somit in Frage zu stellen, ob der so entstandene Organismus tatsächlich als synthetisches Leben bezeichnet werden kann.

Weiterhin müssen die mit der Anfertigung von Minimal- und Protozelle einhergehenden Limitationen als Schwäche der Synthetischen Biologie angebracht werden. Die Grundvorstellung von einem uniformen Zellchassis, das als Plattform für synthetische Gennetzwerke geschaffen werden soll, ist insofern als schwierig anzusehen, da sich Organismen in der evolutiven Natur Mutationen gegenübersehen und die Uniformität dadurch nicht garantiert ist [287]. Darüber hinaus kann das zuvor beschriebene Problem der intrinsischen Kontextabhängigkeit durch die Idee des gleichförmigen Chassis nicht umgangen werden [287]. Dies wird dadurch verdeutlicht, dass es bei der Addition eines beliebigen Genmoduls zur Variation des zellulären Rahmens kommen kann. Zudem erfordert die Vorgehensweise zur Konstruktion von Protozellen ein ganzheitliches Wissen über den zellulären Bezugsrahmen sowie den metabolischen Stoffwechsel. Es muss daher in Frage gestellt werden, ob ein natürliches Zellgefüge holistisch erfassbar und vollständig rekonstruierbar respektive neugestaltbar ist.

Nachdem in diesem Abschnitt die wesentlichen intrinsischen Stärken und Schwächen der Synthetischen Biologie erläutert wurden, befasst sich die folgende Passage mit der externen Umfeldanalyse.

## 1.2. Chancen und Risiken Analyse

Die sich stetig fortentwickelnden Verfahren zur chemischen Synthese von DNA-Sequenzen stellen einen wesentlichen Erfolg für den arbeitstechnischen Alltag der Synthetischen Biologie dar, da hierdurch eine schnelle und kostengünstige *de novo* Synthese von Genen beliebiger Länge bis hin zu vollständigen Genomen möglich geworden ist [1]. Dies eröffnet die Chance, biologische Funktionen am Reißbrett auszugestalten und für die praktische Anwendung einzusetzen. Dabei kann bei der Ausgestaltung der DNA am Computer die Sequenzabfolge genau definiert und dadurch das Auftreten von beispielsweise mobilen genetischen Elementen in der künstlichen Erbsubstanz vermieden werden [1]. Dies wiederum stellt einen wirkungsvollen Vorstoß dar, dem Transfer genetischen Materials zwischen den künstlich geschaffenen und den natürlich vorkommenden Organismen entgegenzuwirken. Effiziente Software macht es den DNA-Synthesefirmen zudem möglich, Bestellungen mit potentiell gefährlichem Sequenzhintergrund zu detektieren [288].

Maßnahmen zur Vorbeugung und Abschätzung unbeabsichtigter Folgen müssen weiterhin als wesentliche Chance der Synthetischen Biologie begriffen werden. Die unter dem Schlagwort *Biosafety* zusammengefassten Handlungen beinhalten beispielsweise Methoden des Risikomanagements sowie die Einführung neuer Biosicherheitssysteme [290]. Durch letztere soll die Synthetische Biologie einen eigenen Beitrag zum Sicherheitsgewinn leisten. Als Beispiel ist die Aufhebung natürlicher Restriktionen durch Entwicklung chemisch diversifizierter Nukleinsäuren zu nennen. Dadurch, dass die Bausteine solcher Xenonukleinsäuren in der Natur nicht vorkommen, ist deren chemische Synthese und externe Zufütterung erforderlich. Darüber hinaus müssen die so modifizierten Zellen mit einer entsprechenden Enzymmaschinerie zur XNA-Polymerisation ausgestattet werden. Sofern gewährleistet ist, dass keine der zur Xenonukleinsäure-Synthese notwendigen Vorstufen über den internen Metabolismus generiert werden können, ist die Ausdünnung der durch die künstlichen Polymere übermittelten genetischen Information gesichert [213].

Des Weiteren sind bezeichnete Vektor-Empfänger-Systeme als Beispiel für Biosicherheitssysteme zu benennen. Diese sind so konzipiert, dass sie außerhalb einer gentechnischen Anlage nicht vermehrungsfähig sind und zudem eine begrenzte Lebenserwartung aufweisen [291]. In diesem Zusammenhang muss auch auf das gezielte Freisetzen pathogener Organismen in die Umwelt verwiesen werden [288]. Dies gestaltet sich insofern erschwert, da nicht vollständig geklärt ist, welche Virulenz-Faktoren eines Organismus in der Umwelt gegenüber dem im Labor konstruierten vorherrschend sind. Dementsprechend müsste sich ein Designer-Pathogen gegenüber natürlichen Mikroorganismen durchsetzen und darüber hinaus das menschliche Immunsystem

umgehen, um tatsächliche Schäden anrichten zu können [288]. Dies sind Hürden, die derzeit als noch nicht überschreitbar eingeschätzt werden.

Unter dem Begriff *Biosecurity* sind Vorkehrungen zu begreifen, die vorsätzliche Schäden an Menschen, Landwirtschaft und Umwelt, die durch die Synthetischen Biologie entstehen können, zu erfassen versuchen [290]. Hierzu ist das wissenschaftliche Projekt SYNBIOSAFE beispielhaft anzuführen, im Zuge dessen neben ethischen Auswirkungen insbesondere die Sicherheitsaspekte der Synthetischen Biologie untersucht und damit die proaktive *Biosecurity*-Debatte zu diesem Thema angeregt wurde [292]. Anhand zahlreicher Berichte und *Biosecurity*-Dokumente wurden weitere Versuche unternommen, die Achtsamkeit auf ein sicheres Agieren zu lenken. Hierzu sei beispielsweise auf den *Synthetic Genomics Report* des Craig Venter Instituts in Zusammenarbeit mit dem MIT und dem *Center for Strategic and International Studies* (CSIS) hingewiesen [293]. Weitere Beispiele finden sich bei Alexander Kelle [294].

Neben *Biosecurity* und *Biosafety* ist die ökonomische Bedeutung und kommerzielle Nutzbarkeit als Chance der Synthetischen Biologie zu nennen. Das Einsatzspektrum konstruierbarer Biosysteme erstreckt sich dabei insbesondere auf den pharmazeutisch-medizinischen sowie biotechnologischen Markt [1]. Hierfür sind die Produktion des Anti-Malaria Wirkstoffs Artemisinin (vgl. Kapitel 5.2) oder auch das Design von Stoffwechselwegen zur effizienten Gewinnung von Biokraftstoffen (z.B. Ethanol) vorzubringen. Im Zusammenhang mit letzterem sei auf die Entwicklung eines modifizierten *E.coli*-Stammes durch das amerikanische Unternehmen LS9 hinzuweisen [295]. Diesem Unternehmen ist es gelungen, den Ethanol-Stoffwechselweg aus *Zymomonas mobilis* mit Genen aus *Acinetobacter baylyi*, welche für die Thioesterase und Ester-Synthetase codieren, in *E.coli* zu transformieren. Aufgrund dieser verliehenen Fettsäureoxidationseffizienz ist der Organismus somit in der Lage, die zur Herstellung von Biodiesel wichtigen Fettsäureestern aus beispielsweise einfachen Zuckern zu generieren [296]. Dadurch wurde eine effiziente Strategie zur Gewinnung eines biologischen Treibstoffs geschaffen. Zudem liegt das ökonomische Potential in der erhöhten Produktivität aufgrund rationell ausgearbeiteter Katalysen sowie der daraus resultierenden Erweiterung des Produktspektrums begründet.

Um eine bessere Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit im Umgang mit synthetisch biologischen Systemen realisieren zu können, muss der Einsatz verschiedener rechnergestützter Tools als weitere Chance der Synthetischen Biologie dargelegt werden. Diese nutzen beispielsweise Abstraktionen biochemischer Reaktionen um das Verhalten synthetischer Genkomponenten zu modellieren [287]. Da die hierfür notwendigen Reaktionsraten *in vivo* nur unzureichend zu ermitteln sind, kann dieser Limitation

beispielsweise durch Verwendung der sogenannten Parameterschätzung begegnet werden [297]. Ist jedoch das zu simulierende Modell nicht ausreichend bestimmt und es werden beispielsweise neue Komponenten hinzugefügt oder bestehende Elemente herausgenommen, ändert dies das Systemverhalten und die zuvor ermittelten Parameter können hinfällig werden. Für diesen Fall sind beispielsweise Sensitivitätsanalysen heranzuziehen, anhand derer diejenigen Raten ermittelt werden, die das System signifikant beeinflussen [298]. Durch deren gezielte Modifikation wird es folglich möglich, den Ausgang des Systems voraussehbar zu gestalten.

Wenngleich Versuche unternommen werden, die Funktionalität künstlich erschaffener Genkomponenten in synthetisch biologisch veränderten Organismen verlässlich abzuschätzen, müssen dem die noch immer vorherrschenden Unsicherheiten bei der Systemgestaltung entgegengesetzt werden. Hierzu sind beispielsweise die unvollständigen Informationen über inhärente zelluläre Charakteristiken zu nennen [287]. Bei der Genexpression auftretendes Rauschen sowie sich im Zuge der Evolution ereignende Mutationen oder auch der spontane Zelltod, machen es derzeit unmöglich, zelluläre Gefüge mit derselben Souveränität herzustellen, die in anderen Technikwissenschaften vorherrschend ist. Darüber hinaus können veränderte extrazelluläre Umweltbedingungen zu einem nicht abschätzbaren Verhalten des modifizierten Organismus führen und bei der Installation gestalteter Genmodule in einen Empfängerorganismus müssen unerwartete Interaktionen mit diesem zusätzlich in Betracht gezogen werden [288].

Ungeachtet der Fortschrittlichkeit der Synthetischen Biologie, die nicht zuletzt durch die sich verbessernden DNA-Synthesemethoden und die wachsenden Sequenzinformationen bedingt wird, ist dies auch als ein bedeutendes Risiko anzusehen. Der erleichterte Zugang zu pathogenen Sequenzen, die in öffentlichen Datenbanken bereitgestellt sind, und unterstützt durch das der Synthetischen Biologie zugrunde liegende Lego-Prinzip bei der Systemgestaltung sowie die kostengünstige und zeiteffiziente Synthese von DNA, tragen zur Sorge vor der Heimwerkerbiologie bei [290]. Es wird befürchtet, dass sich Gruppen von Do-It-Yourself-Biologen und Biohackern mit der Absicht formieren, pathogene Organismen herzustellen und diese vorsätzlich in die Umwelt zu entlassen. Auch wenn Sicherheitsmaßnahmen getroffen werden, die darauf abzielen, zu prüfen, ob das angeforderte synthetische Gen Pathogenitätsdeterminanten enthält, ist es bei der Bestellung von industriellen Firmen dennoch möglich, gefährliche synthetische Gene zu erhalten. Dies lässt sich dadurch begründen, dass eine bedenkliche Erbinformation in Form kleinerer und unbedenklicher Oligos erworben und schließlich zu dem gewünschten pathogenen Gen oder Genom zusammengesetzt werden kann [288].

