

# Eine Einführung **Was ist Synthetische Biologie?**

Lucian Haas

Im Mai 2010 präsentierte der US-Genforscher Craig Venter der Welt eine Sensation: Synthia, das erste lebens- und teilungsfähige Bakterium, dessen Genom aus einem Automaten stammt. Base für Base hatten Mitarbeiter des J.-Craig-Venter-Institutes in Kalifornien die DNA des Bakteriums *Mycoplasma mycoides* mithilfe von Syntheserobotern als nahezu exakte Kopie der Natur nachgebaut. Die Labormaschinen hätten es auch völlig identisch geschafft. Die Forscher programmierten allerdings extra ein paar zusätzliche „Erkennungssequenzen“ zwischen die Bakteriengene ein, um die Kunstversion überhaupt von ihrem natürlichen Vorbild unterscheiden und nachweisen zu können. Der Funktionsfähigkeit tat dies keinen Abbruch. Als die Forscher die Gen-Kopien in die leere Hülle eines anderen Bakteriums übertrugen, dem sie zuvor alle natürliche DNA entzogen hatten, kam dessen Zellmaschinerie unter Kontrolle des Synthese-Erbguts wieder in Gang. Das Leben ging also weiter. Venter selbst sprach von einem „Reboot“, als handelte es sich um einen Computer, dem gerade das Betriebssystem neu aufgespielt worden war. Nur: Synthia ist keine Maschine, sondern ein lebendiger, fortpflanzungsfähiger Organismus.

Dass Venter damit bereits „künstliches Leben geschaffen“ hat, wie er selbst verkündete, zogen viele der Kommentatoren weltweit noch in Zweifel. Schließlich war nur die DNA synthetischen Ursprungs. Das Protoplasma mitsamt der komplexen Zellmaschinerie, die nötig ist, damit die

Erbinformationen auch abgelesen und genutzt werden können, stammte noch immer von einem „natürlich“ gewachsenen Bakterium. Dennoch führte dieser Versuch der Weltöffentlichkeit vor Augen, dass in den Laboren der Genforscher die Grenzen zwischen dem, was als technisch planbares System und was gemeinhin als Wunder des Lebens betrachtet wird, zunehmend verschwimmen. Der Forschungszweig, der sich just in diesem Grenzbereich bewegt, wird heute als synthetische Biologie bezeichnet.

## Historische Entwicklung

Die Idee, Biologie mit ingenieurwissenschaftlichen Prinzipien zu verbinden, ist nicht neu. Schon Ende des neunzehnten Jahrhunderts versuchte Jacques Loeb, die belebte Natur nach mechanistischen Grundsätzen zu begreifen und zu beschreiben. 1912 veröffentlichte der Franzose Stéphane Leduc unter dem Titel *La Biologie Synthétique* seine Vision, Lebensprozesse mithilfe von Chemie und Physik nachzubauen. Das ist bis heute nicht gelungen und geriet mit der Entdeckung der DNA als Informationsträger sowie der Entschlüsselung ihres Aufbaus durch James Watson und Francis Crick 1953 auch in den Hintergrund. Doch schon Anfang der 1970er, als die Molekularbiologen erste erfolgreiche Versuche unternahmen, einzelne Gene als Informationseinheiten auszuschneiden und in andere Organismen zu übertragen, erkannte der polnische Genetiker Wacław Szybalski das große Potenzial der neuen Technik.

1974 schrieb er im Fachjournal *Advances in Experimental Biology*: „Noch befinden wir uns in der deskriptiven Phase der Molekularbiologie. [...] Aber die echte Herausforderung beginnt, wenn wir die Phase der synthetischen Biologie erreichen. Wir werden dann neue Kontrollelemente erfinden und diese als Module zu existierenden Genomen hinzufügen oder komplett neue Genome aufbauen. Das ergibt ein Betätigungsfeld mit unbegrenztem Entwicklungspotenzial und fast keinen Einschränkungen, um neue, verbesserte genetische Regeleinheiten und [...] schließlich andere künstliche Organismen zu konstruieren.“

Fünfunddreißig Jahre später ist einiges dieser Vision schon Realität geworden. Die synthetische Biologie geht dabei weit über das hinaus, was bisher schon in Form der „klassischen“ Gentechnik erreicht wurde. Diese beschränkt sich in der Regel auf die Manipulation einzelner Gene in ansonsten weitgehend naturbelassenen Organismen. Mais- und Baumwollpflanzen produzieren so zum Beispiel mithilfe eines Gens aus dem Bodenbakterium *Bacillus thuringiensis* (Bt) ein Molekül, das sie vor Insektenfraß bewahrt. Die sogenannte Bt-Technologie ist heute in der Landwirtschaft weit verbreitet. Die Industrie wiederum nutzt genveränderte Mikroorganismen, um bestimmte Proteine und Enzyme zu erzeugen, die dann unter anderem in Waschmitteln oder als Medikamente zum Einsatz kommen. Bei dieser „grünen“, „grauen“ beziehungsweise „weißen“ Biotechnologie gilt weitgehend der Grundsatz: ein Gen – ein Protein.

Die synthetische Biologie will mehr. Ihr Ziel ist die technische Neukonzeption und Herstellung komplexerer Stoffwechselwege bis hin zu ganzen biologischen Systemen, die so in der Natur gar nicht vorkommen. Möglich wird das durch die Kombination von Molekularbiologie mit Ingenieurkunst, Chemie und Informatik.

Ein Eckpfeiler der synthetischen Biologie ist die Gensynthese: Zellen fällt es leicht, Zuckermoleküle, Peptide und Basen Stück für Stück zu langen DNA-Strängen zu verknüpfen. Diesen Prozess im Labor künstlich nachzuahmen war bis vor Kurzem noch extrem langwierig und teuer. Doch so, wie es bei der DNA-Sequenzierung mithilfe von Laborautomaten in den vergangenen Jahren enorme Fortschritte gegeben hat, geht auch bei den Synthesemaschinen die Entwicklung rasant voran. 2002 brauchten US-Forscher zwölf Monate, um 7500 Basenpaare der Erbsubstanz eines Poliovirus chemisch zusammenzusetzen. Acht Jahre später benötigte Craig Venters Team zur Herstellung des Erbguts von Synthia genauso lang – allerdings handelte es sich dabei schon um eine Million Basenpaare. Immer mehr Firmen bieten die automatisierte Synthese einzelner Gene als Dienstleistung an. Forscher brauchen nur noch online die gewünschte DNA-Sequenz zu übermitteln, um sie wenige Tage später laborgerecht geliefert zu bekommen. Die Kosten liegen mittlerweile unter fünfzig Cent je Basenpaar – Tendenz fallend.

## Durchbruch mit Artemisinin

Erste größere Aufmerksamkeit erregte die synthetische Biologie im Jahr 2003. Damals gelang es dem Biochemiker Jay Keasling von der University of California in Escherichia-coli-Bakterien einen völlig neuen Stoffwechselweg zu etablieren. Die Mikroorganismen bildeten darüber Amorphadien, eine Vorläufersubstanz von Artemisinin, dem aktuell wichtigsten Medikament gegen Malaria. Bisher wird Artemisinin in einem aufwendigen und teuren Prozess aus der Pflanze *Artemisia annua* („Einjähriger Beifuß“) gewonnen. Keasling versuchte erst gar nicht, die zuständigen pflanzlichen Gene zu entschlüsseln und zu übertragen. Stattdessen designte er einen alternativen Syntheseweg, um aus einem Stoff namens

Acetyl-Coenzym A, der als typisches Zwischenprodukt verschiedener Abbauprozesse im Organismus entsteht, Amorphadien zu erzeugen. Das geht nicht direkt, sondern nur über zahlreiche Zwischenschritte. Keasling realisierte sie, indem er zwölf Gene aus drei unterschiedlichen Organismen – zwei Bakterien- und einer Hefepilzart – kombinierte. Diesen Gen-Komplex übertrug er anschließend in *Escherichia coli*.

Mittlerweile hat das Biotechunternehmen Amyris, an dem Keasling beteiligt ist, das Verfahren genetisch weiter optimiert. Im Bioreaktor liefern die Bakterienkolonien heute eine Amorphadien-Ausbeute, die eine Million Mal höher ist als in Keaslings ersten Versuchen. Jetzt wird industrielle Umsetzung geplant. 2012 will Amyris gemeinsam mit dem Pharmamulti Sanofi-Aventis als großem Kooperationspartner erstmals Artemisinin aus biotechnologischer Produktion auf den Markt bringen. Die Kosten einer Malaria-Behandlung könnten dann deutlich sinken.

## Von der Molekular- zur Modularbiologie

Keaslings Herangehensweise bei der Artemisinin-Synthese ist typisch für das, was die synthetische Biologie ausmacht: Im Unterschied zur klassischen Gentechnik betrachten die Forscher Zellen nicht mehr als fertige Vehikel, denen per Gentransfer nur eine weitere Funktion aufgesattelt wird. Vielmehr versuchen sie, alle zellulären Vorgänge und Regelkreise samt ihrer Produkte systematisch zu erfassen und zu verstehen, um diese dann wie technische Bauteile oder Module zu nutzen, bei Bedarf zu modifizieren oder gezielt zu ergänzen.

Das reicht bis hin zum Design neuer genetischer Netzwerke und regelrechter Schaltkreise. Aus der Molekularbiologie wird so eine Modularbiologie, in der zunehmend nach Prinzipien der Ingenieur-

wissenschaft gedacht und vorgegangen wird.

Das erste dieser Prinzipien ist die Hierarchisierung. Um die Komplexität biologischer Systeme zu reduzieren und besser handhaben zu können, führen die Forscher verschiedene Abstraktionsebenen ein. Dazu gehören als kleinste Einheiten Bauteile, die wiederum zu Bau- und Funktionsgruppen kombiniert werden können, um schließlich ein gesamtes System zu ergeben.

Das zweite Prinzip ist die Standardisierung. Als Vorbild gilt dabei die elektronische Industrie. Dort hat sich schon vor Jahren die Idee des *plug-and-play* etabliert. Für einzelne Bauteile oder Baugruppen wie Datenspeicher, Prozessoren, Netzwerke, aber auch die Software gibt es industrieweite Reglements, die es ermöglichen, in nahezu beliebiger Kombination komplette Systeme zusammenzustellen, die auch problemlos funktionieren. „In der gleichen Weise wollen wir biologische Teile nutzen“, sagt Keasling.

US-Wissenschaftler um den Biologen Drew Endy haben dafür das Konzept der „Biobricks“ erfunden: DNA-Sequenzen werden gezielt so manipuliert oder ganz neu programmiert, dass sie quasi wie Legosteine auf einfache Weise miteinander zu immer neuen Funktionsgruppen verbunden werden können.

## Bauen mit Biobricks

Am renommierten Massachusetts Institute of Technology (MIT) gibt es dafür seit 2003 ein Register Biologischer Standardteile (*Registry of Standard Biological Parts*). In der Hauptsache besteht es aus einer öffentlich zugänglichen Online-Datenbank. Darin sind bereits mehrere Tausend standardisierte Gensequenzen gespeichert, die alle einer strengen Norm entsprechen. Sie können nach Bedarf miteinander kombiniert, synthetisiert und dann in Bakterien übertragen werden. Registrierte Forschungslabore können dort jeder-

zeit kostenlos die genetischen Baupläne bekommen, um Labororganismen nach Wunsch neue Eigenschaften zu verpassen.

Die Biobricks selbst können unterschiedlich komplex sein. Manche kodieren einfach nur ein Protein. Andere umfassen bereits kompliziertere Funktionen, vergleichbar mit einem elektronischen Schaltkreis. In der Datenbank lagern beispielsweise DNA-Sequenzen für komplette Module, die in einer Zelle ein Leuchtprotein einschalten, wenn in der Umgebung definierte Reize, etwa eine bestimmte Chemikalie, auftauchen. Die Sammlung wird stetig erweitert. Der Fantasie sind dabei keine Grenzen gesetzt.

Wie spielerisch und mit welcher Experimentierfreude mit diesen Bausteinen umgegangen wird, zeigt der jährlich stattfindende, ebenfalls vom MIT organisierte Igem-Wettbewerb. Igem steht für „International Genetically Engineered Machine“. Studententeams sind aufgerufen, aus vorhandenen oder neu erzeugten Biobricks, die anschließend ebenfalls in das Register aufgenommen werden, innovative biologische Systeme zusammenzusetzen und deren Funktionsfähigkeit zu belegen. 2009 gewann ein achtköpfiges Team von der britischen Cambridge University. Die Studenten hatten mehrere Biobricks in *Escherichia coli*-Bakterien so kombiniert, dass die Mikroben in allen Farben des Regenbogens leuchteten. Zusätzlich verfügten die Zellen über neue Biosensoren, die auf Schadstoffe reagieren. Ab einer gewissen Konzentration der Chemikalien veränderten die Bakterien ihre Farbe.

## Molekular-Ökonomie

Noch fallen die meisten der Igem-Entwicklungen unter die Rubrik Laborexperiment und Grundlagenforschung. Doch das oben genannte Beispiel Artemisinin zeigt, dass es nicht mehr lange dauern

dürfte, bis erste praktische Anwendungen auf Biobrick-Basis auf den Markt kommen werden. Fachleute erwarten, dass schon bald Mikroorganismen vom Reißbrett eine Vielzahl neuartiger Pharmaka liefern werden. Genvisionär Craig Venter sieht noch einen anderen lukrativen Markt: Er will synthetische Mikroben entwickeln, die darauf spezialisiert sind, allein mit Sonnenlicht als Energiequelle und Kohlendioxid aus der Luft Treibstoffe zu produzieren, die auf umwelt- und klimafreundliche Weise Erdöl ersetzen können. Der Bio- und Nanotechnologie-Experte David Rejeski vom Woodrow Wilson International Center für Scholars in Washington prophezeit sogar: Die synthetische Biologie werde „binnen hundert Jahren auf fundamentale Weise unsere sämtlichen Herstellungsprozesse verändern“. Nach der industriellen und informationstechnologischen Revolution folge im einundzwanzigsten Jahrhundert die biologische. Rejeski spricht bereits von der kommenden „Molekular-Ökonomie“.

Auf dem Weg dorthin stehen allerdings noch einige hohe wie grundsätzliche Hürden: Das Leben ist von Natur aus viel komplexer als technische Schaltkreise. Letztere lassen sich so auslegen, dass sie in sich geschlossen sind und nur einen Kontaktpunkt zum nächsten Bauteil haben. So lässt sich genau definieren, welcher Input und welcher Output wo und wann erfolgt. Organismen funktionieren nicht nach diesem Prinzip. Selbst im simpelsten Darmbakterium sind ständig Hunderte Gene gleichzeitig aktiv, was schier unüberschaubare Wechselwirkungen möglich macht. Während Techniker leicht berechnen können, was nach dem Einbau neuer Teile geschieht, liefert die synthetische Biologie den Biobrick-Laboranten alltäglich neue Überraschungen. Allerdings hegen die Forscher die Hoffnung, durch Fortschritte in der Systembiologie ein immer feineres Verständnis der Funktionsweisen und Inter-

aktionsmöglichkeiten aller ineinandergreifenden Regelkreise einer Zelle zu bekommen. Geneingriffe würden dadurch immer genauer planbar.

## Die Suche nach dem Minimalgenom

Ideal aus Sicht der synthetischen Biologie wäre es freilich, mit Lebensformen arbeiten zu können, die so wenig komplex sind wie möglich: Gesucht wird ein Organismus, dessen Erbgut so weit reduziert ist, dass die Gene nur noch die absoluten Basisfunktionen des Lebens steuern, aber nicht mehr. Denn eine schlicht gestrickte Rumpfmikrobe mit Minimalgenom sollte sich präziser steuern und leichter ganz nach Bedarf mit neuen genetischen Modulen ergänzen lassen.

Dem Ziel eines Minimalorganismus nähern sich Wissenschaftler derzeit mit zwei völlig unterschiedlichen Ansätzen: *top-down* und *bottom-up*. Im ersten Fall gehen die Forscher von bereits existierenden Organismen aus, um diese immer weiter zu vereinfachen. Einer der führenden Protagonisten auf diesem Feld ist wieder einmal Craig Venter. Mit Kollegen seines Institutes arbeitet er daran, das Erbgut des kleinen Bakteriums *Mycoplasma genitalium* zu verschlanken. Schon von Natur aus besitzt es nur 521 Gene. 2007 wurden sie komplett im Labor synthetisiert. Nun ist Venter dabei, nacheinander jedes Gen einzeln aus der Sequenz zu löschen, um herauszufinden, welches davon für das Überleben der Mikrobe essenziell und welches verzichtbar ist. Den Erwartungen nach könnten einem so entstandenen Kunstprodukt *Mycoplasma laboratorium* 381 Gene zum Leben reichen. Das kleinstmögliche minimale Genom wird derzeit sogar auf nur 151 Gene geschätzt.

Der *bottom-up*-Ansatz verfolgt einen genau umgekehrten Zugang zu einem minimalen Organismus: Ziel ist es, kleinste biologisch aktive Einheiten zu erzeugen, die sich möglichst selbstständig

zu immer komplexeren Strukturen organisieren, aus denen schließlich neue, minimalistische Lebensformen oder Konstrukte mit lebensähnlichen Eigenschaften, sogenannte Protozellen, entstehen. Diese müssen nicht einmal mehr den gleichen Funktionsprinzipien folgen, die bisher alles natürliche irdische Leben prägen. Einige Forschergruppen suchen nach Möglichkeiten, Erbinformationen in anderen Molekülen zu speichern als DNA und RNA. Dieses Feld, auch als Xenobiologie bezeichnet, steckt allerdings noch tief in der Grundlagenforschung. Maßgeblich geht es erst einmal darum, genauer zu verstehen, wie aus unbelebter Materie Leben entstehen kann und wie sich andersartiges Leben überhaupt definieren lässt.

## Gen-Code mit neuer Bedeutung

Ein weiteres, bislang wenig beachtetes Spezialgebiet der synthetischen Biologie ist das sogenannte Code Engineering. Dabei versuchen Forscher, die Interpretationsmöglichkeiten herkömmlicher DNA als Bauanleitung für Proteine zu erweitern. Ziel ist es, in Zellen neuartige Eiweiße zu erzeugen, die es allein nach den Regeln der Natur nicht geben würde.

Der genetische Code gehört zu den fundamentalen Prinzipien der Biologie. Egal ob Bakterium oder Blauwal – alle Lebewesen nutzen das gleiche System, wenn es darum geht, ihre Geninformationen per Boten-RNA an die Proteinfabriken (Ribosomen) in den Zellen zu liefern. Diese erzeugen anhand des gelieferten „Bauplans“ Proteine, indem sie lange Ketten aus Aminosäuren bilden. Beim Ablesen der RNA, die aus den Basen Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) und Uracil (U) besteht, werden jeweils drei aufeinanderfolgende „Buchstaben“ in eine Aminosäure übersetzt. Jede Kombination, auch Codon oder Triplett genannt, steht dabei für eine bestimmte Aminosäure. Rein rechnerisch könnten

mit vier Basen in Tripletform vierundsechzig verschiedene Aminosäuren codiert werden. In der Praxis bestehen alle natürlichen Proteine aber nur aus einem Standardsatz von zwanzig Aminosäuren, obwohl es von dieser Molekülklasse viel mehr Vertreter gibt. Einige Hundert kommen in der Natur vor, weitere Varianten lassen sich künstlich im Labor erzeugen. Durch das Code Engineering sollen Zellen dazu gebracht werden, bestimmte Triplets anders zu interpretieren, damit sie einen erweiterten Fundus von Aminosäuren in die Proteinherstellung einbeziehen. Auf diese Weise ließen sich Proteine und Enzyme mit Eigenschaften realisieren, die in der Natur so nicht zu finden sind, aber für Anwendungen in der Industrie und Medizin sehr nützlich sein könnten.

### Herausforderung Bioethik

All diese Entwicklungen und Fortschritte der synthetischen Biologie werfen nicht nur neue methodische Fragen auf, sondern beflügeln auch die Diskussion über die damit verbundenen Risiken: Im Zentrum stehen Aspekte der Biosicherheit, wobei zwischen den Bereichen *Biosafety* und *Biosecurity* unterschieden werden muss.

*Biosafety* deckt alle möglichen Nebenwirkungen ab, die auftreten können, wenn künstliche Lebewesen mit der natürlichen Umwelt in Kontakt kommen und interagieren. Wie bei der klassischen Gentechnik gibt es Befürchtungen, dass ein vom Menschen veränderter oder neu geschaffener Organismus, der ins Freiland gelangt, dort unumkehrbare und unerwünschte Entwicklungen anstoßen

könnte – mit einem kaum abschätzbaren Schadenspotenzial. Allerdings eröffnet die synthetische Biologie auch neue Sicherheitsperspektiven: Je weiter sich die Forscher mit ihrer Arbeit vom natürlichen Vorbild entfernen – etwa bei der Xenobiologie und dem Code Engineering –, desto geringer ist das Risiko einer direkten Interaktion oder gar des Austausches mit der Natur. Auch Organismen mit einem Minimalgenom bieten den Sicherheitsvorteil, jenseits der für sie optimierten Laborbedingungen kaum Überlebenschancen zu haben.

Das weitaus brisantere Problemfeld stellt aktuell die *Biosecurity* dar. Hierbei geht es um den gezielten Missbrauch biologischer Systeme, etwa für terroristische Zwecke. Schon heute besteht die Möglichkeit, lange Gensequenzen und ganze Genome nur auf Basis von Gendaten zu synthetisieren. Forscher haben es bereits geschafft, gefährliche Krankheitserreger wie das Poliovirus, den Erreger der Spanischen Grippe und das SARS-Virus künstlich herzustellen. Durch die rasanten Fortschritte in der Gensynthese ist diese Technik künftig nicht mehr nur Elite-Wissenschaftlern vorbehalten. Theoretisch können heute auch schon interessierte Laien über das Internet auf frei zugängliche Gendatenbanken zugreifen, die Sequenzen mit einfacher DNA-Designsoftware bearbeiten und dann bei einem Dienstleister die entsprechend synthetisierte DNA ordern. In der Branche wird deshalb mittlerweile immer intensiver über strenge Verhaltenskodizes bis hin zu staatlichen Kontrollmöglichkeiten und Zugangsbeschränkungen diskutiert.

### Wette auf die Freiheit

*„Jede Erweiterung der Freiheit ist eine große Wette darauf, daß ihr guter Gebrauch ihren schlechten überwiegen wird.“*

Hans Jonas, deutscher Philosoph (1903–1993)