

2 Darstellung und Einzelbewertung der Forschungsfelder der Synthetischen Biologie

In Kapitel 1.3 habe ich folgende Arbeitsdefinition von „Synthetischer Biologie“ aufgestellt und der Arbeit zugrunde gelegt:

„Synthetische Biologie ist ingenieurwissenschaftlich ausgerichtet sowie anwendungsbezogen und hat den Nachbau, die umfangreiche Veränderung bzw. die Herstellung von Organismen, biologischen Systemen oder Systembestandteilen zum Ziel.“

Auf dieser Grundlage können derzeit mehrere äußerst heterogene Forschungsansätze anhand eines Klassifikationssystems nach Forschungszweigen unterschieden werden: 1) der Minimalorganismenansatz, 2) die Neusynthese von DNA-Abschnitten und Genomen, 3) die umfangreiche genetische Modifikation von Organismen, 4) die Erzeugung „paralleler organismischer Welten“ und 5) der Protozellenansatz.

Aufgrund ihrer Verschiedenheit sind diese Ansätze jedoch nicht einheitlich zu untersuchen und zu bewerten. Folglich stelle ich in diesem Kapitel die heterogenen Herangehensweisen und Implikationen dieser verschiedenen Forschungsansätze der Synthetischen Biologie differenziert heraus und bewerte sie im Einzelnen. Die Einzelanalyse der Ansätze in dieser Arbeit soll dabei der Heterogenität des Forschungsfeldes gerecht werden und einen Ein- und Überblick über die verschiedenen Bereiche, die derzeit zur Synthetischen Biologie gezählt werden, ermöglichen.

Zudem beleuchte ich exemplarisch gewählte, eher an den Grenzen zur Synthetischen Biologie zu verortende Forschungsbereiche, darunter die Suche nach unbekannten Organismen, das DNA-Origami sowie die „Wiederbelebung“ von Urzeit-Lebewesen und die „Evolutionenmaschinen“. Dies soll einen Einblick in die Forschungsansätze gewähren, die auf Basis der Arbeitsdefinition zwar nicht als Hauptforschungszweige zu kategorisieren sind, aber dennoch in einem weiteren Sinne der Synthetischen Biologie zugeordnet werden können.

Grundlagenforschung und Anwendungen der Forschungsansätze

Zu Beginn der folgenden Untersuchung werde ich für jeden Forschungsansatz der Synthetischen Biologie im Einzelnen den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Grundlagenforschung und der Anwendungen aufzeigen. Hierbei werde ich insbesondere die verschiedenen Ziele, Visionen, Techniken, derzeitige und zukünftige

Anwendungen sowie mögliche Überschneidungen mit anderen Ansätzen des Forschungsfeldes ausführen.

Es wird sich zeigen, dass die Forschung im Bereich der Synthetischen Biologie gegenwärtig hauptsächlich auf Mikroorganismen und einzelne Zellen als direkte Forschungsobjekte beschränkt ist. Dennoch ist es denkbar, dass die Techniken der Synthetischen Biologie in Zukunft vermehrt auf komplexere Lebewesen und sogar den Menschen ausgeweitet werden.

Darüber hinaus wird deutlich, dass in den meisten Ansätzen der Synthetischen Biologie die vorherrschenden ingenieurtechnischen Prinzipien, wie die Modularisierung und die Standardisierung auf die Biologie übertragen werden sollen. Unter *Modularisierung* wird dabei ein schrittweises Zerlegen und Konstruieren von Teilen verstanden. Technische Produkte sind zumeist modular aufgebaut, wobei die einzelnen Module konstruiert und zusammengesetzt werden und so ein größeres Element hervorgebracht wird. Dementsprechend ist der ingenieurtechnische Ansatz der Synthetischen Biologie bestrebt, auch die Biologie als modular zu beschreiben, von molekularen Bausteinen über Gene und Proteine bis hin zu ganzen Zellen. Mikroorganismen und einzelne Zellen sollen auf diese Weise nach ingenieurtechnischen Vorgaben kontrollierbar und für spezifische Zwecke zielgerichtet und möglichst effizient genutzt werden. Die *Standardisierung*, als zweites ingenieurwissenschaftliches Prinzip, wird im Bereich der Synthetischen Biologie ebenfalls auf biologische Zusammenhänge übertragen. Ziel der Standardisierung im Feld der Synthetischen Biologie ist es, Module nicht nur in einem bestimmten Organismus oder Zusammenhang auf eine spezifische Weise einsetzen zu können, sondern in möglichst vielen Organismen und molekularen Systemen (vgl. Schwille 2013b, S. 10-11).

Zudem wird sich herausstellen, dass sich im Bereich der Synthetischen Biologie zwar zukünftig erfolgsversprechende Marktpotentiale abzeichnen, jedoch derzeit zumeist die Grundlagenforschung im Vordergrund steht und erst wenige Anwendungen aus spezifischen Forschungsansätzen auf dem Markt zu finden sind. Da die Synthetische Biologie dennoch als eine Technologie hoher strategischer und ökonomischer Bedeutung gilt, wird sie derzeit mit erheblichen finanziellen Mitteln gefördert. Insbesondere in Forschungsarbeiten aus den Bereichen Umweltschutz, Energie, chemische Industrie sowie neuartige Materialien wird investiert (Gent & Roth 2012, S. 5-6; Hümpel & Diekämper 2012, S. 275; Abb. 7). Im Vergleich zu den nationalen Fördermitteln, die in den USA für die Forschung im Bereich der Synthetischen Biologie zur Verfügung gestellt werden, fallen Fördermittel der *Europäischen Kommission* deutlich geringer aus: Von 2008 bis 2014 investierten die USA ca. 820 Millionen US-Dollar in die Forschungsförderung der Synthetischen Biologie, davon im Jahr 2014 den größten Anteil von 100 Millionen US-Dollar von der *Defense Advanced Research Projects Agency* (DARPA), einer

Behörde des US-Verteidigungsministeriums, für Forschungsprojekte zu Verteidigungszwecken. Weniger als 1% der gesamten Fördermittel wurden für die Risikoforschung und ca. 1% für Forschungsprojekte zu ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekten der Synthetischen Biologie investiert. Anteilig an der Gesamtsumme, die die USA, die *Europäische Kommission* und Großbritannien an Forschungsmitteln für die Synthetische Biologie im Jahr 2014 zur Verfügung stellten, war mit 71,41 % der Anteil der USA erheblich höher gegenüber Großbritannien mit 19,15 % und der *Europäischen Kommission* mit 9,44 %. Allerdings werden die meisten EU-Projekte nur teilweise durch die *Europäische Kommission* gefördert und durch Drittmittel unterstützt (Wilson Center 2015).

Darstellung der Forschungsansätze in der Öffentlichkeit

An die Ausführungen zu Grundlagenforschung und Anwendungen der Synthetischen Biologie anschließend, werde ich spezifisch für jeden Forschungsansatz dessen mediale Darstellung in der Öffentlichkeit untersuchen. Im Allgemeinen ist das Thema „Synthetische Biologie“ im öffentlichen Diskurs derzeit wenig präsent (Schrauwers & Poolman 2013, S. XVII-XIX). In einer Umfrage der Leopoldina und IfD Allensbach aus dem Jahr 2015 gaben 82 % der befragten Deutschen an, kaum etwas über Synthetische Biologie zu wissen und somit weder den Begriff zu kennen, noch großes Interesse an diesem Forschungszweig zu haben (Leopoldina & IfD Allensbach 2015, S. 13-14 und 45, Grafik: „Die meisten schätzen den eigenen Wissensstand realistisch als gering ein“). Eine Möglichkeit für das bislang geringe Interesse der Öffentlichkeit an Synthetischer Biologie könnten derzeit noch wenig vorhandene marktreife Anwendungen sein. Denn das Interesse von Journalisten und der Bevölkerung an wissenschaftlicher Forschung steigt, wenn diese sowohl neu als auch anwendungsbezogen, das heißt nahe an den Problemen und Anliegen der Bevölkerung, ist (vgl. Kronberger et al. 2009, S. 21). Das Forschungsfeld Synthetische Biologie wird aktuell jedoch weitgehend als abstraktes Thema fernab von Alltagsbezügen wahrgenommen (ebd.; Leopoldina & IfD Allensbach 2015, S. 13-14 und 24).

Im Jahr 2009 wurden in Deutschland zwei Buchpublikationen zum Thema „Synthetische Biologie“ veröffentlicht, im Jahr 2010 waren es vier und 2011 drei (Hümpel & Dieckämper 2012). Im Jahr 2012 sind zwei, im Jahr 2013 fünf, 2014 eine und 2015 fünf Buchpublikationen auf dem deutschen Markt hinzugekommen.² Öffentliche Veranstaltungen zur Synthetischen Biologie in Deutsch-

² Am Beispiel der Vorgehensweise bei Hümpel & Dieckämper (2012) habe ich eine Recherche relevanter deutscher Buchpublikationen im öffentlich zugänglichen Online-Katalog der *Deutschen Nationalbibliothek* (DNB) durchgeführt: Im erweiterten Suchmodus erfolgte die Eingabe „Synthetische Biologie“ als Titel im Gesamtbestand der DNB für die Materialarten Blindendrucke, Bücher, Online-

land fanden, nach Hümpel und Diekämper (ebd., S. 268: Abb. 4, S. 278: Abb. 8 und S. 285), im Jahr 2009 zweimal statt, 2010 fünfmal und 2011 gab es sechs Veranstaltungen. Hümpel und Diekämper (ebd.) halten das Thema Synthetische Biologie demnach in der öffentlichen Berichterstattung für unterrepräsentiert.

Nach Lehmkuhl (2011, S. 20-26) sind in Bezug auf die Synthetische Biologie nur zwei Perioden der fokussierten medialen Berichterstattung bedeutsam, und zwar im Januar 2008 und Ende Mai 2010. Beide Male bewirkten Forschungsprojekte des Synthetischen Biologen J. Craig Venter die mediale Aufmerksamkeit (s. Kap. 2.2).

Obwohl es in den letzten Jahren zu einem Anstieg an Publikationen zur Synthetischen Biologie kam, nahm die öffentliche Bedeutung des Forschungsfelds demnach nur geringfügig zu. Die Synthetische Biologie stieß, im Vergleich zu öffentlich diskutierten Forschungsfeldern wie der Nanotechnologie oder der Forschung zu embryonalen Stammzellen, in der medialen Berichterstattung – mit Ausnahme der oben genannten Fälle – also bislang auf wenig Aufmerksamkeit (vgl. Hampel 2012; Lehmkuhl 2011, S. 20-26). Öffentliche Diskurse zur Synthetischen Biologie sind somit eher selten und die Diskussionen verbleiben überwiegend im wissenschaftlichen Umfeld (vgl. Hampel 2012; Schrauwers & Poolman 2013, S. XVII-XIX).

Nach Schmidt (2013, S. 44-46) reagieren manche Wissenschaftler aufgrund der gegenwärtigen Unmöglichkeit eine Aussage bezüglich des zukünftigen Potentials der Synthetischen Biologie für die Bioökonomie treffen zu können sehr zurückhaltend bezüglich Prognosen. Andere Forscher, allen voran der Synthetische Biologe J. Craig Venter, geben jedoch gewagte Vorhersagen bezüglich des zukünftigen Nutzens ab und setzen das Forschungsfeld Synthetische Biologie hierdurch medial in Szene (s. Kap. 2.2). Dies geschieht wohl nicht zuletzt, weil trotz der aktuell wenig vorhandenen marktreifen Anwendungen aus dem Bereich der Synthetischen Biologie, und somit ohne praktischen Beleg für die Nützlichkeit, Gelder für die Forschung eingeholt werden müssen.

Als eine der Hauptvisionen der Synthetischen Biologie gelten das computer-gestützte Design und die anschließende maschinelle Herstellung eines Wunschorganismus. Nach Diekämper (2012, S. 218-222) ist das öffentliche Bild der Synthetischen Biologie demnach nicht von der Wirklichkeit, sondern von deren Möglichkeiten geprägt. So sei das öffentliche Interesse nicht dem Sein, sondern der „Denkbarkeit des Wollens“ gewidmet. Mit derlei technofuturistisch geprägten Diskursen, wie sie aktuell in der Synthetischen Biologie und anderen Technologien stattfinden, werden nach Coenen (2011, S. 232) Entwicklungen beworben,

die real kaum begründbar sind: Hierbei werde mit Hoffnungen gespielt, was die realen Chancen und Herausforderungen aus dem Blick geraten lasse. So werden Visionen in den Fokus der Diskussionen gerückt, anstatt aktuelle Entwicklungen zu beleuchten. Forschungsbereiche, die demgegenüber keine entsprechenden Visionen bedienen könnten, gingen bei der Politik, den Investoren und der Öffentlichkeit unter. Dies könne laut Coenen (ebd.) auch Einfluss auf die Forschungsförderung nehmen und schließlich zu Fehlkalkulationen mit öffentlichen Geldern führen.

Was ist neu?

Bezüglich der medialen Berichterstattung und der Inszenierung einiger Wissenschaftler in den Medien erscheint das qualitativ Neue der Synthetischen Biologie offensichtlich (vgl. Köchy 2012a; Köchy & Hümpel 2012, S. 11-14). So konstatiert Craig Venter:

„Während das Industriezeitalter zu Ende geht, erleben wir den Anbeginn einer neuen Ära der biologischen Gestaltung. Die Menschheit steht im Begriff, in eine neue Phase der Evolution einzutreten.“ (Venter 2014, S. 16)

Nach Schmidt (2012, S. 30) führt insbesondere das Künstlichkeitsverständnis, das die Synthetische Biologie durch Nicht-Natürlichkeit der Objektsysteme bestimmt, zur Hypothese eines Epochenbruchs. Konträr hierzu konstatieren Vertreter der Kontinuitätsthese zwar eine quantitative Erweiterung der Verfahren und Methoden der bereits bestehenden Gen- und Zelltechnologien, nicht aber eine qualitative. Nach Köchy (2012a; vgl. Köchy & Hümpel 2012, S. 11-14) bleibt die wissenschaftliche Beurteilung der Neuheit der Synthetischen Biologie derzeit offen.

Engelhard (2011) stellt jedoch vier charakteristische Merkmale der Synthetischen Biologie heraus, die diese von der klassischen Gentechnik abgrenzen: methodische, konzeptionelle und kulturelle Unterschiede sowie Unterschiede in der qualitativen und quantitativen Eingriffstiefe. Dabei bezieht sie „klassische Gentechnik“ auf gentechnische Methoden und Anwendungen der ersten Generation, beispielsweise das Einschleusen einzelner Gene in Pflanzen zur Erzeugung transgener Organismen, die hierdurch resistent gegen Schädlinge werden. Die veränderte qualitative Eingriffstiefe bezieht sich auf Techniken des Eingreifens in Organismen, die eine neue Qualität darstellen, beispielsweise die Erzeugung orthogonaler Biosysteme oder die Xenobiologie. Im Gegensatz hierzu bezieht sich die quantitative Eingriffstiefe auf die Anzahl der Veränderungen, beispielsweise das Einbringen einzelner Gene in Organismen zur Erzeugung eines einzelnen spezifischen Stoffwechselprodukts in der klassischen Gentechnik, im Vergleich zur Etablierung ganzer Stoffwechselwege durch das Einbringen mehrerer Gene, wie dies manche Ansätze der Synthetischen Biologie zum Ziel haben.

Allerdings verweist Engelhard (ebd.) darauf, dass der Wechsel von klassischer Gentechnik zu Synthetischer Biologie nicht in jedem Fall durch eine scharfe Linie zu markieren sei, sondern manche Ansätze in bestimmten Bereichen auch beiden Forschungszweigen zugeordnet werden können. Zudem nähern sich einige Ansätze der modernen Gentechnik und der Synthetischen Biologie aktuell und zukünftig immer weiter an, wodurch die Unterscheidungsmerkmale abgeschwächt werden könnten. Derzeit seien im Vergleich zwischen klassischer Gentechnik und Synthetischer Biologie dennoch Unterschiede auszumachen.

Da in Engelhards Untersuchung die Synthetische Biologie eher als homogenes Feld behandelt wird und auf einzelne Forschungswege nicht spezifisch eingegangen wird, werde ich der Frage nachgehen, was an den einzelnen Forschungsansätzen der Synthetischen Biologie individuell als neu aufgefasst werden kann. Anhand der von Engelhard postulierten vier Merkmale der Synthetischen Biologie werde ich prüfen, ob bzw. inwiefern sich die Forschungsansätze der Synthetischen Biologie jeweils im Einzelnen von der klassischen Gentechnik unterscheiden.

Darüber hinaus werde ich der Frage nachgehen, ob mit den jeweiligen Ansätzen eventuell zukünftig lebende Organismen von Grund auf künstlich hergestellt werden können. Organismen, die durch *De-novo*-Synthese erzeugt würden, wären dabei mit dem Begriff „neues Leben“ zu bezeichnen (s. Kap. 5.4.2).

Chancen und Risiken bezüglich rechtlicher Rahmenbedingungen

Laut einer Umfrage der Leopoldina und IfD Allensbach plädieren 42% der deutschen Bevölkerung dafür, Forschungsfelder selbst bei nur geringem Risikopotential aufzugeben. Die Mehrheit der Befragten bringt dem Begriff „Synthetische Biologie“, trotz fehlenden Wissens über dieses Forschungsgebiet, spontan Antipathie entgegen und assoziiert mit dem Begriff unter anderem „Risiko und Gefahr“ (Leopoldina & IfD Allensbach 2015, S. 49, Grafik: „Risikoaversion“ und S. 46, Grafik: „Spontane emotionale Reaktion auf Schlüsselbegriffe“).

Die Definition des Risikobegriffs nach Bonß (1995) als „Entscheidungen unter Unsicherheiten“ setzt die subjektbezogene Entscheidung für eine Unsicherheit voraus, in Abgrenzung zur Gefahr, die vielmehr subjekt- und situationsunabhängig ist. Gefahren werden demnach als entscheidungsunabhängig verstanden und als grundsätzlich negativ bewertet. Handlungsabhängige Risiken hingegen können nicht nur als Bedrohung, sondern auch als Chance verstanden werden. Auch im Forschungsbereich der Synthetischen Biologie rücken mit den Risiken zugleich die Chancen der Techniken in den Fokus. Trotz der eher desinteressierten Haltung der deutschen Bevölkerung gegenüber Synthetischer Biologie im Allgemeinen (lediglich 10% der Befragten zeigen ausgeprägtes Interesse am Forschungsbereich) zeigen demnach 32% der Befragten intensives Interesse an der Herstellung künstlicher Zellen zur Bekämpfung von Krankheiten als konkretes An-

wendungsbeispiel (Leopoldina & IfD Allensbach 2015, S. 52, Grafik: „Bei Konkretisierung des Nutzens deutlich größeres Interesse“).

Nach Birnbacher und Wagner (2003, S. 435–446) lassen sich erfahrungsgemäß viele Risiken und Chancen neuer Verfahren, Produkte und Entwicklungen zwar erst in einem späteren Stadium des Gebrauchs erkennen. Dennoch könnten bereits frühzeitig Fragen formuliert werden, beispielsweise wann genug Wissen vorhanden sei, um das Feld zu beschränken (Kaebnick 2012, S. 56). Allerdings ist anzumerken, dass die Beurteilung von Chancen und Risiken eines Forschungsbereichs von verschiedenen Beteiligten, wie der Wissenschaft, anderen gesellschaftlichen Akteuren und der allgemeinen Öffentlichkeit, durchaus unterschiedlich ausfallen kann (Deutscher Ethikrat 2014).

Aufgrund der Heterogenität der Forschungszweige der Synthetischen Biologie ergeben sich zudem unterschiedliche Risiko- und Sicherheitsfragen sowie Chancen für die einzelnen Ansätze der Synthetischen Biologie. In diesem Kontext beleuchte ich potentielle Risiken und Chancen der Forschungszweige im Einzelnen mit Blick auf die in Deutschland und teilweise international gültigen rechtlichen Rahmenbedingungen.

Derzeit wirft die Forschung im Bereich der Synthetischen Biologie bezüglich möglicher Risiken weitreichende Sicherheitsfragen aus den Bereichen *Biosafety* und *Biosecurity* auf. Unter *Biosafety* werden Maßnahmen zum Schutz vor ungewollten Risiken für den Menschen und die Natur verstanden, die beispielsweise im Labor oder nach beabsichtigter oder unbeabsichtigter Freisetzung von synthetisch-biologisch veränderten Organismen in die Umwelt auftreten können. Neben zu Versuchszwecken in das Freiland ausgebrachten, synthetisch-biologisch veränderten Organismen und Laborunfällen, wird hierbei auch die sogenannte *Do-It-yourself*-Bewegung (DIY) der Biologie als potentieller Risikofaktor diskutiert (s. Kap. 2.7). Unsachgemäße Handhabung und mangelhafte Sicherheitsmaßnahmen könnten zu unvorhersehbaren Schäden für Mensch und Umwelt führen. Zur Eindämmung dieser Risiken soll eine eigene Sicherheitstechnik der Synthetischen Biologie etabliert werden. So soll der Ansatz zur Erzeugung von orthogonalen Biosystemen, der Xenobiologie und des „Spiegel-Lebens“ die Errichtung eines „genetischen Schutzwalls“ ermöglichen, um die Ausbreitung synthetisch-biologisch veränderter Organismen zu kontrollieren bzw. zu verhindern (s. Kap. 2.4). *Biosecurity* betrifft hingegen Maßnahmen zum Schutz vor gezielter missbräuchlicher Verwendung der Techniken der Synthetischen Biologie, beispielsweise in Form von Bioterrorismus. Hier rücken insbesondere die Techniken zur DNA-Synthese in den Fokus (s. Kap. 2.2).

Rechtlich unterliegt die Forschung im Bereich der Synthetischen Biologie in Deutschland derzeit dem deutschen Gesetz zur Regelung der Gentechnik (GenTG), das im Jahre 1990 erlassen wurde, sowie dem Chemikalienrecht, speziell der

Verordnung (EG) 987/2008 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH). Zusätzlich gelten insbesondere die Gentechnik-Sicherheitsverordnung (GenTSV) sowie mehrere EU-Richtlinien. Diese Rechtsnormen regulieren die Nutzung der Gentechnik, die Sicherheitsanforderungen an gentechnisches Arbeiten sowie die Freisetzung von *gentechnisch veränderten Organismen* (GVO). Zur Diskussion steht, ob das derzeit geltende deutsche GenTG für die verschiedenen Ansätze der Synthetischen Biologie angepasst werden muss (vgl. Engelhard 2010).

Zur Eindämmung *Biosecurity*-relevanter Risiken bestehen auf internationaler und europäischer Ebene die Biowaffenkonvention sowie weitere Übereinkommen (s. Kap. 2.2). Diese Regulierungen werden jedoch bezüglich der Synthetischen Biologie zum Teil als unzureichend bewertet (vgl. Giersch & Schmidt 2010).

Vergleichbar mit dem vorübergehenden Moratorium in der Gentechnologie und der Einführung von Kontrollauflagen und Richtlinien in Laboren im Zuge der internationalen Asilomar-Konferenz im Jahre 1975, könnte zudem über den Beschluss von Moratorien für spezifische Forschungsansätze der Synthetischen Biologie diskutiert werden (vgl. Engelhard 2010; s. Kap. 2.3 und 2.4).

Schließlich stellt sich, wie bereits in der Gentechnologie, die Frage nach Patentrechten für synthetisch-biologisch veränderte Organismen und genetische Elemente (s. Kap. 2.2). Darüber hinaus werden neben rechtlichen Regularien auch stärkere Selbstverpflichtungen für wissenschaftlich Forschende und die Industrie gefordert (vgl. Giersch & Schmidt 2010; s. Kap. 2.2.8).

2.1 Der Minimalorganismenansatz

Neben den zum Überleben der Zelle notwendigen Genen verfügen Mikroorganismen über zusätzliche Gene für spezifische Funktionen, beispielsweise zur Abwehr lebensfeindlicher Substanzen oder zur Fortbewegung. Im Laufe der Evolution bildeten sich verschiedene Organismen mit je unterschiedlichen zusätzlichen Genen aus, die die jeweilige Einzigartigkeit des Organismus mit bedingen.

Der Forschungsbereich an Minimalorganismen ist ein *Top-down*-Verfahren, mit dem Organismen erzeugt werden sollen, die nur über das minimale, zum Überleben in einer bestimmten Umgebung notwendige Genom verfügen. Alle nicht-essentiellen Gene dieser Zelle sollen identifiziert und eliminiert werden:

„A minimal genome is generally defined as the smallest set of genes that allows for replication of the organism in a particular environment.“ (Cho et al. 1999, S. 2087)

Ein Organismus, der auf sein minimales Genom reduziert wurde, wird entsprechend als Minimalorganismus bezeichnet.

2.1.1 Ziele

Das wesentliche Ziel dieses Forschungsansatzes, die Erzeugung eines Organismus mit minimalem Genset durch Reduktion von nichtessentiellen Genen, soll es einerseits ermöglichen, so nah wie möglich an die Grenze zwischen Leben und Nichtleben zu gelangen und andererseits die so entstehenden Minimalorganismen standardisiert verfügbar machen. Da in Minimalorganismen komplexe Zellvorgänge auf die notwendigsten Prozesse reduziert werden sollen, stellen sie eine ideale Basis zur Gewinnung umfassender Erkenntnisse vieler Stoffwechselprozesse dar. Minimalzellen sollen demnach in der Grundlagenforschung auch zu neuen Erkenntnissen über die essentiellen Gene eines Organismus führen.

Ein Forschungsprojekt im Bereich des Minimalorganismenansatzes hat beispielsweise zum Ziel, einen minimalisierten Laborstamm des Bakteriums *Escherichia coli* bereitzustellen. Dieser könnte als Modellorganismus bestimmte Vorzüge gegenüber seinen Vorgängern aufweisen. So verfügt er möglicherweise über ein stabileres Genom und eine bessere Wachstumsrate sowie Proteinexpression (Posfai et al. 2006). Von Interesse ist auch die Frage, welche Gene über horizontalen Gentransfer von Minimalzellen möglicherweise aus der Umgebung aufgenommen werden können (Kolisnychenko et al. 2002, s. Kap. 2.3.8).

Langfristiges Ziel des Minimalorganismenansatzes ist die Nutzung von Minimalzellen als Plattform zur Einbringung genetischer Elemente, wie BioBricks, artifizielle genetische Schaltkreise oder orthogonale Biosysteme (s. Kap. 2.3 und 2.4). Diese sollen zur Erzeugung bestimmter Produkte oder zur Ausführung bestimmter Funktionen verwendet werden. Ein Problem bei der Umsetzung war bislang, dass alle zusätzlichen und für das gewünschte Produkt unnötigen Zellprozesse, die über die lebenserhaltenden Funktionen hinausreichen, störend auf die Abläufe in einer Zelle wirken können. Insbesondere steigt der Energieverbrauch der Zelle durch nichtessentielle metabolische Prozesse an und ungewollte Nebenprodukte können mit dem erwünschten Produkt wechselwirken. In Minimalzellen sollen der Energieverlust sowie alle Störungen der zielführenden Prozesse auf ein Minimum reduziert werden können.

Ein weiteres Ziel des Minimalorganismenansatzes ist es, durch Vergleiche der essentiellen Genome von Archaeen, Bakterien und Eukaryonten die Rekonstruktion des Genoms eines letzten gemeinsamen Vorfahren der Lebewesen zu ermöglichen (Koonin et al. 1997). Die Forschung zu Minimalgenomen soll zu neuen Erkenntnissen zum Ursprung des Lebens, zur bakteriellen Evolution sowie zur Kontrolle des bakteriellen Stoffwechsels führen. Hierdurch wäre auch ein besseres Verständnis komplexerer Organismen möglich (Cho et al. 1999).

Prominent für den Forschungsbereich an Minimalorganismen ist das Minimalgenomprojekt des *J. Craig Venter Instituts* (JCVI). Das JCVI ist nach eigenen Angaben eine *not-for-profit* Forschungseinrichtung in Rockville, Maryland und

La Jolla, Kalifornien. Es wurde von dem Synthetischen Biologen Craig Venter im Jahre 2006 gegründet und beschäftigt derzeit mehr als 250 Mitarbeiter, darunter die Wissenschaftler Hamilton Smith, Clyde Hutchison, John Glass und Daniel Gibson. Ausgewiesenes Ziel ist es, die Genomik-Forschung weiter zu entwickeln und deren Implikationen für die Gesellschaft zu erforschen (J. Craig Venter Institute 2016a).

Das Minimalgenomprojekt des JCVI hat ebenfalls zum Ziel, die minimale genetische Ausstattung ausfindig zu machen, die zur Aufrechterhaltung der Lebensfähigkeit eines Mikroorganismus in einer bestimmten Umgebung notwendig ist. Eng verknüpft mit der Forschung zu Minimalzellen ist die vom JCVI im Jahr 2010 erstmals durchgeführte Neusynthese des vollständigen und funktionsfähigen Genoms eines Bakteriums (Gibson et al. 2010; s. Kap. 2.2), nach deren Abschluss Gibson bekannt gab:

„We can now begin working on our ultimate objective of synthesizing a minimal cell containing only the genes necessary to sustain life in its simplest form. This will help us better understand how cells work.“ (Gibson in: J. Craig Venter Institut 2010a)

Die Kombination der beiden Forschungsansätze soll zukünftig die Erzeugung des Minimalorganismus *Mycoplasma laboratorium* ermöglichen, indem ein auf seine essentiellen Gene reduziertes Genom des Bakteriums Mykoplasma neusynthetisiert und wieder in Mykoplasmenzellen transplantiert werden soll (Glass et al. 2006; Jewett & Forster 2010).

2.1.2 Visionen

Der Minimalorganismenansatz soll demnach ein umfassenderes Verständnis von Zellvorgängen ermöglichen. Die wissenschaftlichen Kenntnisse über die Vorgänge in Zellen sind aufgrund der enormen Komplexität dieser Prozesse bislang noch lückenhaft, jedoch unabdingbar für eine der großen Visionen des Forschungsfeldes: die *umfassende* externe Kontrolle von Zellprozessen. Die Reduktion des Genoms stellt hierfür eine Voraussetzung dar:

„Further refinements and deletions could eventually result in a greatly simplified cell that displays fully predictable reactions and programmable functions.“ (Kolisnychenko et al. 2002, S. 646)

Die zweite große Vision dieses Forschungsansatzes ist der Entwurf eines gewünschten Organismus *in silico*, quasi am Reißbrett, und dessen anschließende Synthese mit Hilfe von Maschinen. In einem derart generierten Mikroorganismus sollen spezifische Zellprozesse *vollständig* kontrolliert ablaufen, um beispielsweise bestimmte Proteine herzustellen oder vom Organismus gewünschte Funktionen ausführen zu lassen.

Dieser programmatische Anspruch ist jedoch eher als visionär aufzufassen. Auch wenn eine *gewisse* Planbarkeit und Kontrolle möglich ist, entziehen sich Lebewesen dennoch, anders als Maschinen oder technische Produkte, einer *vollständigen* externen Kontrolle. Viele Lebensprozesse sind nicht exakt vorhersagbar oder planbar (s. Kap. 2.3.8 und 5.3).

Neben einem tieferen biologischen Verständnis soll der Forschungsansatz zu Minimalorganismen jedoch auch Antworten auf die bedeutende Frage „Was ist Leben?“ liefern:

„We are now in a position to approach this problem by rephrasing the question ‘What is life?’ in genomic terms: ‘What is a minimal set of essential cellular genes?’“ (Hutchison et al. 1999, S. 2165)

So berührt der Minimalorganismenansatz mit der Frage, in welchem Umfang biologische Teilstrukturen aus einer Zelle entfernt werden können, um diese dennoch als lebendig zu begreifen, unmittelbar die Problematik der Grenzziehung zwischen Leben und Nichtleben sowie der (Un-)Möglichkeit einer umfassenden Definition von „Leben“ (vgl. Budisa 2012, S. 99-108; s. Kap. 5).

2.1.3 Techniken

Zur Erzeugung eines Minimalgenoms sind Kenntnisse über die essentiellen Gene eines Organismus eine notwendige Bedingung. Hierzu ist es möglich, Vergleiche der Genome verschiedener Organismen anzustellen, um so die in allen Organismen vorkommenden essentiellen Gene zu identifizieren. Ein weiterer vielversprechender Ansatz zur Identifizierung der essentiellen Gene eines Organismus ist die Analyse der Genprodukte, die für basale Zellvorgänge essentiell sind. Auch werden Gene gezielt ausgeschaltet (*knock-out*) oder aus dem Genom entfernt, um herauszufinden, welche Gene für das Überleben einer Zelle notwendig sind. Bei dieser *Top-down*-Technik *in vivo* sollen bereits bestehende Genome auf das minimale Genset reduziert werden (Jewett & Forster 2010).

Die Identifizierung des minimalen Gensets von *Mycoplasma genitalium* begann im Jahre 1995 am JCVI mit der vollständigen Sequenzierung des Genoms dieses Bakteriums (Fraser et al. 1995).

Aufgrund ihrer geringen Größe eignen sich Mykoplasmeng Genome besonders zur Erzeugung von Minimalgenomen. Mykoplasmen sind zellwandlose, intra- und extrazelluläre, parasitäre Bakterien, die bei komplexeren Lebewesen diverse Krankheiten verursachen können. *M. genitalium* beispielsweise ist ein Pathogen des menschlichen Urogenitaltraktes. Es verfügt mit ungefähr 0,58 Mbp Länge und 482 proteincodierenden Genen über die kleinste bekannte Erbinformation eines zur Selbstreplikation befähigten und in Reinkultur kultivierbaren Organismus (vgl. Glass et al. 2006).

Im selben Jahr wurde ein zweites bakterielles Genom vollständig sequenziert. Es handelte sich dabei um das 1,83 Mbp umfassende Genom von *Haemophilus influenza*, einem kleinen, gramnegativen Bakterium, dessen natürlicher Wirt der Mensch ist (Fleischmann et al. 1995).

Dessen entschlüsselte 1703 proteincodierenden Sequenzen wurden im Jahr 1996 mit den 468 proteincodierenden Genen von *M. genitalium* verglichen, von denen angenommen wurde, dass sie das minimale Genset bilden. Wahrscheinlich stammen beide Organismen von einem gemeinsamen Vorfahren ab und haben sich vor etwa 1,5 Milliarden Jahren voneinander getrennt entwickelt. Bei diesem Vergleich konnten Mushegian und Koonin (1996) 256 essentielle Gene identifizieren, darunter 234 orthologe Gene von *M. genitalium* und *H. influenzae* und 22 nicht-orthologe Gene. Unter den essentiellen Genen fanden sich unter anderem 95 Translations-Gene, 18 Replikations-Gene, nur neun Transkriptions-Gene sowie 34 Gene zur Aufrechterhaltung der Energieversorgung.

Hutchison et al. (1999) verwendeten im Jahr 1999 die Technik der sogenannten Transposon-Mutagenese zur experimentellen Bestimmung der nichtessentiellen Gene von *M. genitalium*. Transposons sind spezifische Nukleinsäuremoleküle, die sich im Genom stabil oder „springend“ integrieren und vererbt werden. Sie verfügen über keine spezifischen Integrationsstellen im Genom. Somit wird durch die unspezifische Integration eines Transposons die jeweilige Sequenz eines Gens unterbrochen und dessen normale Funktion unterbunden (Campbell et al. 2003, S. 403-405 und 422-423).

In der Untersuchung (Hutchison et al. 1999) wurde nach Schnittstellen zwischen spezifisch für den Versuch eingefügten Transposons und dem bakteriellen Genom gesucht. Die Integration eines Transposons in ein Gen bewirkte die Unterbrechung der Gensequenz, sodass das Protein nicht mehr exprimiert werden konnte. Ein Überleben der Zelle ließ darauf schließen, dass das betreffende Gen nicht essentiell sein kann. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, dass 265 bis 350 der proteincodierenden Gene von *M. genitalium* unter Laborbedingungen essentiell sind.

Im Jahr 2004 postulierten Gil et al. (2004) ein insgesamt 206 proteincodierende Gene umfassendes Genset eines hypothetischen minimalen bakteriellen Genoms, sofern alle für das Überleben des Bakteriums notwendigen Nährstoffe vorhanden und umweltbedingter Stress unterbunden war. Die Analyse basierte auf vergleichenden, computerbasierten Untersuchungen von acht Bakteriengenomen.

Glass et al. (2006) publizierten 2006 die Ergebnisse einer erweiterten Studie, in der erneut die Technik der Transposon-Mutagenese zur experimentellen Bestimmung der nichtessentiellen Gene von *M. genitalium* verwendet wurde. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, dass 387 der insgesamt 482 proteincodierenden

Gene sowie 43 RNA-codierende Gene das essentielle Genset von *M. genitalium* bilden. Es konnten 100 nichtessentielle Gene identifiziert werden.

Neben Mycoplasma werden weitere Mikroorganismen zur Erzeugung von Minimalorganismen herangezogen, beispielsweise Bacillus (MiniBacillus 2016). Darüber hinaus legten Kolisnychenko et al. (2002) Forschungsergebnisse zu einem minimalen *E. coli*-Stamm vor. *E. coli* ist ein fakultativ anaerober, metabolischer Opportunist, der in verschiedenen natürlichen Habitaten, beispielsweise in Flüssen oder im Boden, aber auch im Intestinaltrakt von Tieren und Menschen, teilweise auch als Pathogen, vorkommen kann. Verschiedene *E. coli*-Stämme variieren in ihren Nischen- und Wirtspräferenzen und diese Variationen spiegeln sich im Genset wieder. Die Genomgröße von *E. coli* K-12 Stamm MG1655 beträgt 4,6 Mbp (Blattner et al. 1997). Zur Reduktion des *E. coli*-Genoms wurden große sogenannte genomische Inseln aus *E. coli* eliminiert. Genomische Inseln sind DNA-Abschnitte des Genoms, die nicht hochkonserviert sind und durch horizontalen Gentransfer übertragen werden. Sie beinhalten häufig verborgene Prophagen, Transposons, Gene unbekannter Funktion und defekte Gene. Genomische Inseln sind demnach „entbehrliche Gene“, die in Stämmen für den Laborgebrauch nicht essentiell bzw. sogar unerwünscht sind, da sie das Genom teilweise mutagenisieren oder innerhalb der Population transponieren. Vergleichende Genomanalysen zwischen vollständig sequenzierten *E. coli*-Stämmen ließen die Hypothese zu, dass Gene und genomische Inseln, die nicht in allen Stämmen vorkommen, nicht essentiell sind. Diese nichtessentiellen Gene sowie Gene, die nur unter spezifischen Umweltbedingungen exprimiert werden, wurden aus dem Genom eliminiert. Insgesamt wurden 12 genomische Inseln erfolgreich aus dem Genom entfernt, was in einer um 8,1% reduzierten Genomgröße bzw. einer 9,3%igen Reduktion der Anzahl der Gene und der Elimination von 24 der 44 transposablen Elemente von *E. coli* resultierte. Im Anschluss an die Reduktion des Genoms konnte keine Veränderung in der Wachstumsrate der Zellen auf einem Minimalmedium festgestellt werden, was die nichtessentielle Funktion der eliminierten Inseln bestätigte (Kolisnychenko et al. 2002).

An den bisherigen Ausführungen wird jedoch ein Umstand deutlich: „die“ Minimalzelle bzw. „das“ minimale Genset wird es wohl nicht geben. In Abhängigkeit der experimentellen Ziele und der Umweltbedingungen, beispielsweise des Nährmediums, könnten sich verschiedene Gene als essentiell herausstellen. Somit wäre zukünftig eher eine Vielzahl an möglichen Minimalzellen denkbar (vgl. Budisa 2012; Mushegian 1999).

2.1.4 Anwendungen

Zwar ist die Minimalorganismenforschung im Bereich der kommerziellen Anwendungen von großem Interesse, dennoch sind derzeit noch wenige Produkte auf

dem Markt zu finden. Der Fokus liegt aktuell noch auf der Grundlagenforschung und hier besonders auf der Identifizierung der essentiellen Gene verschiedener Organismen. In den meisten Studien dieses Forschungsbereichs werden derzeit vorwiegend Humanpathogene untersucht, häufig mit dem Ziel, essentielle Gene, die als Angriffsstellen für Antibiotika verwendet werden können, zu ermitteln (vgl. Glass et al. 2006).

Die Eliminierung von Genen ist zudem der bislang effektivste Weg, um sicher zu gehen, dass unerwünschte Nebenprodukte in biotechnologischen Produkten, beispielsweise in Impfstoffen und Medikamenten, ausgeschlossen werden können (Kolisnychenko et al. 2002, S. 641).

Das Unternehmen *Scarab Genomics* bietet derzeit den Bakterienstamm „Clean Genome *E. coli*“ an, bei dem über 20% der 4300 Gene, darunter nichtessentielle Gene, potentiell pathogene Gene, viele genomische Inseln und alle Insertionssequenzen eliminiert wurden (Scarab Genomics 2016). Aufgrund der nachgewiesenen Stabilität, Wachstumsrate und Proteinproduktion könnten minimale *E. coli*-Stämme zukünftig die derzeitigen kommerziellen Bakterienstämme ersetzen (Jewett & Forster 2010).

2.1.5 Bezüge zu anderen Ansätzen der Synthetischen Biologie

Wie oben bereits ausgeführt, soll durch Kombination des Minimalorganismenansatzes mit dem Forschungsansatz zur Neusynthese von Genomen zukünftig die Erzeugung des Minimalorganismus *M. laboratorium* bewerkstelligt werden (Glass et al. 2006; s. Kap. 2.2).

Die Forschung zu artifiziiellen genetischen Elementen wie den BioBricks oder artifiziiellen genetischen Schaltkreisen eröffnet zudem zukünftig einen weiteren wichtigen Bereich, der mit dem Minimalorganismenansatz verbunden werden kann. Die Minimalzellen dienen hierbei als Plattform, in die gewünschte, genetische Elemente eingebracht werden können. Neben der Analyse bestimmter Gene und deren Produkte können auf diese Weise auch gewünschte Aufgaben von Organismen ausgeführt oder bestimmte Produkte hergestellt werden (s. Kap. 2.3 und 2.4).

Zudem besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Minimalorganismenansatz und dem Protozellenansatz bezüglich des Forschungsziels, da mit beiden Ansätzen der Grenze zwischen Leben und Nichtleben möglichst nah gekommen werden soll. Während jedoch der Minimalorganismenansatz dieses Ziel mittels *Top-down*-Verfahren „von oben nach unten“ durch die Reduktion bereits vorhandener Gene eines Organismus anstrebt, soll es der Protozellenansatz ermöglichen, einen lebensfähigen Organismus genau entgegengesetzt, „von unten nach oben“ mittels *Bottom-up*-Verfahren, durch eine *De-novo*-Synthese der zellulären Komponenten zu erzeugen (s. Kap. 2.5).

Des Weiteren bestehen Bestrebungen, bislang unbekannte Organismen zu entdecken, spezifisch einzelne Gene und Gene, die für ganze Stoffwechselwege codieren, aus ihnen zu isolieren und in Minimalorganismen einzubringen. Auch auf diesem Wege sollen Zellen mit spezifischen Eigenschaften und Funktionen erzeugt werden, um diese biotechnologisch nutzbar zu machen (s. Kap. 2.6).

2.1.6 Darstellung des Ansatzes in der Öffentlichkeit

In einer Medienanalyse kamen Cserer und Seiringer (2009) zu dem Schluss, dass das Thema „Minimalorganismen“ zu den sieben Hauptthemen der deutschsprachigen medialen Berichterstattung zur Synthetischen Biologie in den Jahren 2004 bis 2008 gezählt werden kann. Da das Thema jedoch nur den vorletzten Rang erreichte, wird deutlich, dass diesem Forschungsbereich, im Vergleich zu anderen Hauptthemen der Synthetischen Biologie, ein eher geringes mediales Interesse zukam. Nach Cserer und Seiringer (ebd., S. 30: Fig. 1) lieferte die Suche nach relevanten Medienberichten für das Stichwort „Minimalorganismus“ in den Jahren 2004 und 2005 lediglich einen Artikel. Im darauffolgenden Jahr stieg die Anzahl auf zwei Artikel an und im Jahr 2007 wurden sechs Artikel veröffentlicht. Im Jahr 2008 sank die Zahl wieder auf zwei Artikel.

Eine Möglichkeit zur Erklärung des bislang geringen medialen Interesses am Minimalorganismenansatz könnten derzeit noch fehlende marktreife Anwendungen aus diesem Forschungsbereich sein. Zudem könnte eine Ursache für die spezifisch gesunkene Anzahl an Veröffentlichungen im Jahr 2008 die in diesem Jahr fokussierte Aufmerksamkeit der medialen Berichterstattung auf die wissenschaftliche Publikation der Neusynthese des Genoms von *M. genitalium* sein. So findet sich zum Stichwort „Venter – Mycoplasma genitalium“ in den Jahren 2004 bis 2007 kein einziger Artikel, im Jahr 2008 waren es jedoch 31 (ebd.).

Forscher des Minimalorganismenansatzes greifen zur Beschreibung von Organismen sowie deren Prozesse und Bestandteile häufig auf technisch-ingenieurwissenschaftliche Metaphern zurück. Zudem besteht häufig eine auf die Gene determinierte Sichtweise auf Lebewesen. Lebende Zellen werden als „Chassis“ bezeichnet, die mit genetischen Modulen ausgestattet werden sollen. Dabei ist „Chassis“ ein aus der Kraftfahrzeugtechnik entlehnter Begriff, der die tragenden Teile eines Kraftwagens, das sogenannte Fahrgestell, bezeichnet. Auch in der Elektrik und Elektrotechnik wird der Begriff verwendet. Hier bezeichnet er den Rahmen bzw. das Montagegestell elektronischer Apparate (Brockhaus 2003, S. 178). Der Synthetische Biologe Knight beispielsweise beschreibt die Zelle als „Gerüst“, in das künstlich hergestellte Systeme integriert werden können (Knight in: Schrauwers & Poolman 2013, S. 97). Diese gendeterministische und technische Sichtweise auf die Biologie spiegelt sich auch in der medialen Berichterstattung wieder. So zählte „Basic equipment for Life“ zu den im Kontext der Synthetischen

Biologie meist verwendeten Begriffen in der deutschsprachigen Berichterstattung in den Jahren 2004 bis 2008 (Cserer & Seiringer 2009, S. 30; Fig. 2).

2.1.7 Was ist neu?

Wie oben bereits erläutert, stellt Engelhard (2011) als vier charakteristische Merkmale der Synthetischen Biologie methodische, konzeptionelle und kulturelle Unterschiede sowie Unterschiede in der qualitativen und quantitativen Eingriffstiefe heraus, die diese von der klassischen Gentechnik abgrenzen. Aufgrund der Heterogenität der Hauptforschungsansätze der Synthetischen Biologie ist anhand der von Engelhard postulierten Merkmale im Folgenden spezifisch zu prüfen, inwiefern sich der Minimalorganismenansatz von der klassischen Gentechnik unterscheidet. Zudem werde ich der Frage nachgehen, ob mit dem Minimalorganismenansatz „neues Leben“ im Sinne einer *De-novo*-Synthese ganzer Zellen erzeugt werden kann.

Die Identifizierung der essentiellen Gene von Organismen soll die Voraussetzungen dafür schaffen, dass Genome und ganze Organismen standardisiert werden können, um diese anschließend gezielt mit genetischen Modulen zu erweitern. Langfristig soll es der Minimalorganismenansatz in Kombination mit anderen Ansätzen der Synthetischen Biologie ermöglichen, Organismen mit neuen Eigenschaften zu konstruieren, die zuvor am Computer wunschgemäß „designt“ wurden und so nicht in der Natur vorkommen. Hieran zeigt sich erneut, dass innerhalb des Forschungsbereichs an Minimalorganismen ingenieurwissenschaftliche Prinzipien wie die Modularisierung und die Standardisierung auf die Biologie übertragen werden. Leben wird wie ein technisches Produkt als herstellbar und vollständig kontrollierbar verstanden. Diese zentralen ingenieurwissenschaftlichen Prinzipien lassen die methodischen Unterschiede dieses Forschungsbereichs im Vergleich zur klassischen Gentechnik erkennen.

Am Wechsel der Visionen, von der Manipulation hin zur Konstruktion (vgl. Boldt & Müller 2008; Engelhard 2011, S. 49-54; Witt 2012, S. 13-26), wird zudem der konzeptionelle Unterschied des Minimalorganismenansatzes gegenüber der klassischen Gentechnik deutlich. Allerdings decken sich diese Visionen, die zukünftig die Konstruktion von Organismen „vom Reißbrett“ ermöglichen sollen, kaum mit dem aktuellen Forschungsstand. Wie bereits in der klassischen Gentechnik steht hier bislang die Manipulation, in Form von Reduktion der vorhandenen Gene, im Vordergrund.

Bezüglich der qualitativen Eingriffstiefe weist der Minimalorganismenansatz demnach keine deutlichen Unterschiede zur klassischen Gentechnik auf, da keine neue Qualität des Eingreifens ausgemacht werden kann. Allerdings kann mit Blick auf die quantitative Eingriffstiefe des Ansatzes ein Unterschied zur klassischen Gentechnik festgestellt werden. So übersteigt die umfangreiche Reduktion von

Genen zur Erzeugung eines Organismus mit minimalem Genset quantitativ deutlich die bisherigen gentechnologischen Methoden der Entfernung oder des Abschaltens einzelner Gene.

Aufgrund des Zusammenfließens verschiedener Fachbereiche im Forschungsfeld des Minimalorganismenansatzes kann zudem ein Wechsel in der Forschungskultur ausgemacht werden. Hierbei sind insbesondere die ingenieurwissenschaftliche und die informationstechnologische Perspektive ausgeprägt. Explizit spielerische Elemente sind beim Ansatz zur Erzeugung von Minimalorganismen hingegen weniger auszumachen.

Zusammenfassend bestehen methodische, konzeptionelle und kulturelle Unterschiede sowie Unterschiede bezüglich der quantitativen Eingriffstiefe des Minimalorganismenansatzes im Vergleich zur klassischen Gentechnik. Demnach weist dieser Ansatz durchaus neue charakteristische Merkmale im Vergleich zur klassischen Gentechnik auf. Allerdings sind auch Gemeinsamkeiten des Forschungsbereichs mit der klassischen Gentechnik auszumachen. So weist der Minimalorganismenansatz mit Bezug auf die qualitative Eingriffstiefe keine wesentlichen Unterschiede zu gentechnologischen Methoden auf, ebenso stehen spielerische Elemente bei diesem Forschungszweig nicht explizit im Vordergrund.

Schließlich ist zu untersuchen, ob mit dem Minimalorganismenansatz eventuell zukünftig lebende Organismen *de novo* hergestellt werden können, die mit dem Begriff „neues Leben“ zu bezeichnen wären. Anhand der bisherigen Ausführungen wurde deutlich, dass zur Erzeugung eines Minimalorganismus auf bereits bestehende biologische Strukturen und Zellen natürlichen Ursprungs zurückgegriffen wird und diese genetisch reduziert werden. Folglich wird mit dem Minimalorganismenansatz kein „neues Leben“ im Sinne einer *De-novo*-Synthese von Organismen aus nichtlebenden Stoffen erzeugt. Der Forschungsbereich ist somit aktuell weniger als „revolutionärer Durchbruch“ (vgl. Potthast 2009; Grunwald 2012, S. 81-85), sondern vielmehr als „evolutionärer Fortschritt“ (vgl. ebd.) zu verstehen.

2.1.8 Chancen und Risiken bezüglich rechtlicher Rahmenbedingungen

Wie in den Abschnitten Ziele, Visionen und Anwendungen bereits ausgeführt, soll es der Ansatz zur Erzeugung von Minimalorganismen im Bereich der Grundlagenforschung zukünftig einerseits ermöglichen, die essentiellen Gene als minimales Genset eines Organismus zu ermitteln und andererseits Kenntnisse über die Funktionen bislang unbekannter Gene zu erlangen. So könnten Untersuchungen bestimmter Gene von humanpathogenen Organismen auch Informationen zu neuen Angriffsstellen für Antibiotika bereithalten und neue Therapien gegen bakterielle Krankheiten zur Verfügung gestellt werden. Ein weiteres Ziel ist die Gewinnung eines umfassenden Verständnisses von Zellvorgängen, um eine mög-

lichst vollständige, externe Kontrolle von zellulären Prozessen zu ermöglichen. Mikroorganismen sollen dann nach ingenieurtechnischen Vorgaben standardisiert und möglichst effizient nutzbar gemacht werden. Hierbei ist auch die Kombination des Minimalorganismenansatzes mit anderen Techniken der Synthetischen Biologie von Bedeutung. Mit Minimalzellen sollen Plattformen für den Einbau zusätzlicher genetischer Elemente zur Verfügung gestellt werden können (s. Kap. 2.2 und 2.3).

Dabei weisen minimalisierte Bakterienstämme gegenüber den bisher verwendeten Laborstämmen Vorteile bei der biotechnologischen Verwendung auf. So können komplexe, zumeist unerwünschte oder sogar störende Wechselwirkungen von Genprodukten auf ein Minimum reduziert werden.

Zukünftige Chancen liegen somit insbesondere in der Verwendung von Minimalzellen zur Insertion von genetischen Elementen wie BioBricks oder artifiziellen genetischen Schaltkreisen. Die mit zusätzlichen genetischen Elementen ausgestatteten Zellen könnten Produkte, beispielsweise industrielle Chemikalien und Medikamente erzeugen, therapeutisch im Menschen eingesetzt werden oder Umwelttoxine vernichten (s. Kap. 2.3). Für Letzteres müsste unter anderem der Einbau solcher genetischen Elemente erfolgen, die die sensorische Erkennung spezifischer Stoffe, deren Aufnahme bzw. Abbau oder die Fortbewegung der Zellen steuern. Derart umfangreiche Veränderungen sind in nicht-minimalisierten Zellen aufgrund komplexer Wechselwirkungen von Genprodukten der eingebrachten Elemente mit Produkten von bereits vorhandenen Genen kaum realisierbar.

Craig Venter (Interview in: Mejias 2010) begreift als Hauptproblem unserer Zukunft die Bedrohung der Umwelt und möchte deshalb Rettungsmaßnahmen entwickeln. Er begann im Jahr 2009 mit seinem Unternehmen *Synthetic Genomics Incorporated* (SGI) und dem Ölunternehmen *ExxonMobil* als Investor ein Projekt zur Generierung von Biotreibstoffen. Zu Beginn war vorgesehen, gentechnisch veränderte Algen natürlichen Ursprungs zur Produktion des Treibstoffs in großindustriellem Maßstab einzusetzen. Aufgrund mangelnder Verfügbarkeit geeigneter Algen natürlichen Ursprungs wurde das Projekt im Jahr 2011 mit dem Ziel novelliert, Minimalzellen zum Zweck der Treibstoffproduktion auszurüsten (vgl. Fritsche 2013, S. 150-151; s. Kap. 2.3.4).

James Collins (in: Keim 2008) konstatierte allerdings im Jahr 2008, dass noch ein Drittel der Gene des Genoms von *E. coli* in ihrer Funktion unbekannt sind und bei der Mehrheit der bereits bekannten Gene Erkenntnisse über die funktionalen Zusammenhänge fehlen. Anwendungen der Forschung zu Organismen mit neuen Eigenschaften, wie die Treibstoffproduktion, werden zwar proklamiert, dennoch sind aus der Bioingenieurperspektive viele Funktionen und Prozesse bislang unverstanden.

Neben diesen sich bietenden Chancen wirft die Minimalorganismenforschung zugleich Sicherheitsfragen des *Biosecurity*-Bereichs auf. Neue Kenntnisse zu Funktionen bislang unbekannter Gene könnten im Bereich der Minimalorganismenforschung auch Informationen zu Genen bereitstellen, die für diverse Krankheiten beim Menschen und anderen Lebewesen ursächlich sind. Demnach könnte der Ansatz in Verbindung mit anderen Forschungszweigen der Synthetischen Biologie nicht nur in neuen Therapeutika und Impfstoffen, sondern auch in der Entwicklung neuer biologischer Waffen und möglichen bioterroristischen Anschlägen resultieren (s. Kap. 2.2, 2.3 und 2.4).

Darüber hinaus werden mit dem Minimalorganismenansatz auch *Biosafety*-relevante Sicherheitsfragen tangiert (s. Kap. 2.3 und 2.4). Zur Eindämmung der Risiken, die nach einer Freisetzung von synthetisch-biologisch veränderten Organismen aus dem Labor auftreten können, beispielsweise der Verdrängung in einem Ökosystem bereits etablierter Arten, wird für Experimente im Bereich der Minimalorganismen bislang auf Methoden der Technikfolgenabschätzung aus der Gentechnologie zurückgegriffen. Hierbei wird vor Beginn eines Experiments zunächst eine Einschätzung über die Gefährlichkeit des geplanten GVO erstellt. Dabei dient ein Vergleich der manipulierten Organismen mit natürlichen Vorbildern als Orientierung. Anhand dieser Einschätzung wird entschieden, ob das Experiment durchgeführt werden darf. Falls es durchgeführt wird, muss darüber entschieden werden, in welchem Labortyp (Sicherheitsstufe S 1-4, GenTG § 7 sowie GenTSV §§ 4-7) das Experiment stattfinden muss und ob die GVO freigesetzt werden dürfen (vgl. Engelhard 2010, S. 18-20).

Wie bereits erläutert, geht der Minimalorganismenansatz bezüglich der quantitativen Eingriffstiefe über bisherige gentechnologische Methoden hinaus. Da Minimalorganismen jedoch als Organismen natürlichen Ursprungs aufzufassen sind, die mit gentechnischen Verfahren auf ein minimales Genset reduziert werden, wird zum Teil davon ausgegangen, dass diese nicht unbedingt als risikoreicher einzuschätzen sind als bestimmte GVO (vgl. Cho et al. 1999). Auf Basis dieser Annahme werden die bisherigen Verfahren zur Risikoabschätzung im Bereich der Gentechnik für die Forschung zu Minimalorganismen als ausreichend angesehen. Diese Einschätzung wird unterstützt durch die Annahme, dass die Zellen aufgrund ihrer genetischen Reduktion nur unter spezifischen Laborbedingungen lebensfähig sein sollen und außerhalb des Labors in kürzester Zeit absterben würden (vgl. Schrauwers & Poolman 2013, S. 86-88). Dieser Prozess soll als Sicherheitstechnik im Falle einer ungewollten Freisetzung von Minimalorganismen greifen. Für die Forschung im Labor wären die potentiellen Risiken dabei als eher gering einzuschätzen, da die Zellen von der Umwelt räumlich isoliert sind und jederzeit vernichtet werden könnten. Zudem existieren Sicherheitstechniken, die bereits in anderen Forschungsbereichen zum Einsatz kommen.

Hierunter fallen beispielsweise die Auxotrophie, bei der das Überleben der Organismen von exogen applizierbaren Stoffen abhängig gemacht wird, die in der Umwelt nicht ausreichend vorhanden sind und zugeführt werden müssen oder das Einbringen genetischer Schalter in das Genom der Organismen, die diesen lediglich eine begrenzte Lebenszeit ermöglichen (vgl. Budisa 2012; DFG et al. 2009; Schmidt 2010).

Nach Engelhard (2010, S. 18-20) steigt jedoch der Unsicherheitsfaktor bei Vorhersagen über die Biosicherheit synthetisch-biologisch veränderter Organismen mit zunehmender Eingriffstiefe und Komplexität der Veränderungen. Zudem ist fraglich, ob die häufig postulierte Annahme einer geringen Komplexität von Minimalzellen als realistisch einzuschätzen ist (vgl. Budisa 2012, S. 91-94; Yus et al. 2009). Stellen sich Minimalzellen möglicherweise als komplexer heraus als bislang angenommen, könnte auch das Risiko, das von Minimalorganismen nach einer Freisetzung ausgeht, größer sein, als vermutet (Kaeßnick 2012, S. 52-56).

Derzeit ist nicht ausreichend geklärt, inwiefern unterschiedliche Minimalorganismen in verschiedenen Habitaten eventuell überlebensfähig sind. Eine einmal durchgeführte Freisetzung der Organismen ist jedoch nicht mehr rückgängig zu machen.

Zudem werden, aufgrund der größeren quantitativen Eingriffsmöglichkeit in das Genom von Organismen, die sich mit den Techniken ergibt, Vorhersagen derart komplex, dass Entscheidungen nur mehr unter großer Ungewissheit getroffen werden können. Für Organismen natürlichen Ursprungs, deren Genom mit Techniken der Synthetischen Biologie auf die essentiellen Gene reduziert wurde und die in Folge dessen als Minimalorganismen bezeichnet werden können, ist demnach anzunehmen, dass das GenTG zusammen mit der GenTSV und der EU-Richtlinie 2009/41/EG über die Anwendung genetisch veränderter Organismen im geschlossenen System derzeit nicht mehr greift (vgl. Engelhard 2010, S. 21-22).

Im GenTG festgehalten ist das sogenannte *Vorsorgeprinzip* (engl. Precautionary Principle, vgl. Andorno 2004). Es besagt, dass Schutzmaßnahmen zu ergreifen sind, wenn Schäden für die menschliche Gesundheit und/oder die Umwelt durch unerwünschte Auswirkungen von Forschungen anzunehmen sind, aber noch keine wissenschaftlichen Daten hierzu vorliegen. Auch in weiteren nationalen und internationalen Gesetzeswerken ist das Prinzip verankert, beispielsweise im deutschen Bundesimmissionsschutz- und Atomgesetz, dem Recht der EU und der USA. Die Art der Umsetzung des Prinzips ist aufgrund der inhaltlichen Unbestimmtheit im Gesetz und des Bedeutungsspektrums letztlich jedoch Ermessenssache der Entscheidungsträger. So kann das Vorsorgeprinzip in einem eher schwachen Sinn lediglich legitimiert sein, jedoch in einem starken Sinn sogar geboten (vgl. Boschert 2005).

Aufgrund der großen Unsicherheit der Prognose sollte beim Minimalorganismenansatz daher verstärkt das Vorsorgeprinzip angewendet werden. Demnach sind Minimalorganismen solange als potentiell gefährlich einzuschätzen, bis weitergehende Kenntnisse vorliegen. Nichtregierungsorganisationen, beispielsweise *Testbiotech*, fordern aufgrund mangelnder Möglichkeiten der Rückholbarkeit den Verzicht der Ausbringung von synthetisch-biologisch veränderten Organismen und Genen in das Freiland (Then 2010).

Vor einer möglichen Freisetzung von Minimalorganismen sollte die weitere Erforschung der Risiken für den Menschen und die Umwelt erfolgen. Hierzu bieten sich beispielsweise Versuchsmodelle an, die spezifische Ökosysteme in kleinerem Maßstab nachbilden. In diesen können die möglichen Auswirkungen einer Freisetzung von Minimalorganismen zunächst experimentell erprobt werden (vgl. Tucker & Zilinskas 2006, S. 43-44). Zudem ist die Entwicklung neuer Sicherheitstechniken spezifisch für synthetisch-biologisch veränderte Organismen unerlässlich (s. Kap. 2.4).

2.2 Die Neusynthese von DNA-Abschnitten und Genomen

Der Forschungsansatz zur Neusynthese von DNA-Abschnitten und Genomen hat zum Ziel, größere DNA-Abschnitte bis hin zu vollständigen und funktionsfähigen Genomen von Organismen von Grund auf zusammenzusetzen und in Empfängerorganismen zu transplantieren.

Die erste vollständige Synthese eines funktionsfähigen bakteriellen Genoms gelang dem Team um Craig Venter im Mai 2010 mit dem für die Synthetische Biologie prominenten Forschungsprojekt: die Erzeugung des Bakterienstammes *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0 (abgeleitet von J. Craig Venter Institute-syn1.0; Gibson et al. 2010). Bei der Durchführung wurde die bakterielle DNA zum Teil chemisch synthetisiert, zum Teil von Mikroorganismen zusammengesetzt und schließlich in Empfängerzellen transplantiert. Die Neusynthese des Genoms von *M. mycoides* markiert allerdings nur einen Zwischenschritt im Minimalgenomprojekt des JCVI, das die Erzeugung des Minimalorganismus *Mycoplasma laboratorium* zum Ziel hat. Hierfür soll zukünftig nicht mehr das gesamte bakterielle Genom, sondern nur das minimale Genom des Organismus aus kurzen DNA-Bausteinen zusammengesetzt und in bereits vorhandene Zellen transplantiert werden (Glass et al. 2006; s. Kap. 2.1).

Andere Forschungsprojekte haben zum Ziel, lange DNA-Stränge rein chemisch, also ohne den Einsatz von Mikroorganismen, zu synthetisieren. Dies soll mit Hilfe von Maschinen, sogenannten DNA-Synthetisierern, ermöglicht werden.

2.2.1 Ziele

Derzeitiges Nahziel des JCVI ist es, mit Hilfe der Forschung zur Neusynthese von Genomen neue Erkenntnisse über den Aufbau von Zellen und den Funktionen von bislang unbekannten Genen zu erlangen:

„However, learning to write genetic code is crucial to truly understanding some of the most fundamental aspects of life.“ (J. Craig Venter Institute 2010c, S. 1)

Die Erzeugung von *M. mycoides* JCVI-syn1.0 bildet dabei einen Zwischenschritt bei der Erzeugung einer Minimalzelle und des Minimalorganismus *M. laboratorium* (Glass et al. 2006; Jewett & Forster 2010; s. Kap. 2.1):

„To produce a synthetic cell, our group had to learn how to sequence, synthesize, and transplant genomes. Many hurdles had to be overcome, but we are now able to combine all of these steps to produce synthetic cells in the laboratory. [...] We can now begin working on our ultimate objective of synthesizing a minimal cell containing only the genes necessary to sustain life in its simplest form. This will help us better understand how cells work.“ (Gibson in: J. Craig Venter Institute 2010a)

2.2.2 Visionen

Eine der Hauptvisionen des Ansatzes zur Neusynthese von DNA-Abschnitten und Genomen ist das computergestützte Design eines beliebigen Genoms, um einen gewünschten Organismus „vom Reißbrett“ zu entwerfen und herzustellen. Nach der Konzipierung des Genoms am Computer soll der Organismus im Labor von einer Maschine zusammengebaut werden. Das JCVI möchte diese Vision schon bald Realität werden lassen:

„Sequencing genomes has now become routine, giving rise to thousands of genomes in the public databases. In essence, scientists are digitizing biology by converting the A, C, T, and G's of the chemical makeup of DNA into 1's and 0's in a computer. But can one reverse the process and start with 1's and 0's in a computer to define the characteristics of a living cell? We set out to answer this question.“ (J. Craig Venter Institute 2010b)

Allerdings mangelt es derzeit an grundlegendem Wissen über die komplexen, funktionalen Zusammenhänge eines Organismus. Der Synthetische Biologe Drew Endy ist dennoch der festen Überzeugung, dass es irgendwann möglich sein wird, einen Organismus vom Reißbrett aus zu entwerfen und chemisch zu synthetisieren. Laut Endy speise man dann über einen Computer Informationen über den gewünschten genetischen Code ein und eine Maschine baut den Organismus von Grund auf zusammen:

„Das ist das Rezept: Man nimmt die Grundbausteine und konstruiert das genetische Material. Man nimmt seinen Laptop und tippt die Buchstaben ein, und schon hat man seinen Organismus.“ (Endy in: Schrauwers & Poolman 2013, S. 116)

Hierbei ist allerdings darauf hinzuweisen, dass allein mit einem DNA-Synthetisierer noch kein komplexer Organismus zusammengefügt werden kann. Bestenfalls könnte ein Genom auf gewünschte Weise synthetisiert werden. Lebensprozesse basieren jedoch auf äußerst komplexen Vorgängen und Zusammenhängen, denen eine derart starke Simplifizierung nicht gerecht wird.

2.2.3 Techniken

Die Vorarbeiten für das Forschungsprojekt zur Neusynthese des Genoms von *M. mycoides* wurden im Jahre 1995 eingeleitet, als das Forscherteam des JCVI mit der Arbeit am Minimalorganismenansatz begann (s. Kap. 2.1). Zu Beginn wurde an *Mycoplasma genitalium* geforscht, dessen Genom vorab sequenziert wurde (Fraser et al. 1995).

Smith et al. (2003) publizierten dann die Ergebnisse zur Assemblierung des 5.386 bp langen Genoms des Bakteriophagen ϕ X174. Das hierfür verwendete Verfahren wird *Polymerase Cycling Assembly* (PCA) genannt und ist eine Abwandlung der *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Die PCA ermöglicht es, größere DNA-Fragmente aus kürzeren Oligonukleotiden zu assemblieren. Auf diese Weise konnten wesentliche Erkenntnisse zur Assemblierung ganzer Genome aus kurzen DNA-Bausteinen gewonnen werden.

Im Jahre 2008 konnte das vollständige Genom von *M. genitalium* aus 25 synthetisch hergestellten, überlappenden DNA-Fragmenten in der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* stabil assembliert werden (Gibson et al. 2008a, 2008b). Nach anschließender Transplantation des Genoms in Rezipientenzellen konnte allerdings keine Replikation nachgewiesen werden.

Bereits ein Jahr zuvor war das vollständige native Genom des Stammes *M. mycoides* in Zellen von *M. capricolum* übertragen worden. Das Ersetzen des vollständigen Genoms ermöglichte es erstmals, eine bakterielle Spezies in eine andere umzuwandeln (Lartigue et al. 2007). Obwohl das Genom von *M. mycoides* mit 1,08 Mbp etwa doppelt so groß ist wie das von *M. genitalium*, wurden die Versuche mit *M. genitalium* aufgrund der langsamen Wachstumsrate dieser Art eingestellt. Die Forschungen wurden mit *M. mycoides* als Donorzelle und *M. capricolum* als Rezipientenzelle weitergeführt (Gibson et al. 2010).

Am 21. Mai 2010 veröffentlichte das Forscherteam des „JCVI synthetic genomics“-Projekts die Ergebnisse der Neusynthese eines vollständigen, funktionsfähigen Genoms von *M. mycoides* unter dem Titel „Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome“ in der Fachzeitschrift *Science* (ebd.). Bei diesem *Bottom-up*-Verfahren wurde das 1,08 Millionen Basen-

paare umfassende Erbgut des Laborstammes *M. mycoides* Subspezies *capri* GM12 aus chemischen Bausteinen von Grund auf synthetisiert. Der so entstandene Bakterienstamm wurde *M. mycoides* JCVI-syn1.0 genannt.

Auf Basis der bekannten Genomsequenz von *M. mycoides* wurden kurze Oligonukleotide, sogenannte spezifische DNA-Kassetten von 1.080 bp Länge, vom DNA-Synthese-Unternehmen *Blue Heron Biotechnology* chemisch assembliert und mittels PCR-Technik vervielfacht. Die DNA-Kassetten waren mit Überlappungen von 80 bp an den Enden ausgestattet, wodurch die Assemblierung zu längeren DNA-Stücken unterstützt wurde. Da eine chemische Synthese im Allgemeinen nur für DNA-Fragmente mit bis zu 10.000 bp Länge fehlerfrei eingesetzt werden kann, verwendete das Team schließlich die Bäckerhefe *S. cerevisiae*, um die DNA-Fragmente zu einem vollständig neusynthetisierten Genom von 1.077.947 bp zusammenzusetzen. Das Genom wurde in drei Schritten mittels Transformation und homologer Rekombination in den Hefezellen assembliert. Das künstlich hergestellte bakterielle Erbgut wurde im Anschluss aus der Hefe isoliert und in eine Empfängerzelle des Bakterienstammes *M. capricolum* übertragen. Hierzu wurde eine Technik verwendet, die der somatischen Protoplastenfusion an Pflanzen aus den 1970er Jahren ähnelt (Gamborg 1975). Diese Technik konnte nur angewendet werden, da Mykoplasmen nicht über eine Zellwand, sondern lediglich über eine Zellmembran verfügen. Durch chemische Behandlung mit Polyethylenglycol (PEG) wurden die Membranen von jeweils zwei Mykoplasmenzellen miteinander verschmolzen. Dabei konnte das neusynthetisierte Genom aus der Umgebung in die Zelle aufgenommen werden. Bei der anschließenden Zellteilung entstanden unter anderem auch Zellen, die ausschließlich über das neusynthetisierte Genom verfügten. Die so gewonnenen *M. mycoides* JCVI-syn1.0-Zellen waren zur Replikation fähig. Die synthetisch hergestellte DNA wurde in der Zelle in mRNA transkribiert, welche in neue Proteine translatiert wurde. Diese ersetzten nach einigen Generationen die gesamten ehemaligen Zellproteine von *M. capricolum* (Gibson et al. 2010; J. Craig Venter Institute 2010a).

Die einzelnen Schritte der Neusynthese und Transplantation des Genoms von *M. mycoides* JCVI-syn1.0 im Überblick (J. Craig Venter Institute 2010c):

1. Zu Beginn wurden spezifische DNA-Kassetten von 1.080 bp Länge von einem DNA-Synthese-Unternehmen angefertigt. Die Fragmente waren mit Überlappungen von 80 bp an den Enden ausgestattet, um die Bildung längerer DNA-Stücke zu unterstützen.

2. In einem Dreierschritt wurde anschließend, unter der Verwendung von Hefezellen, das bakterielle Genom gebildet. Es wurden insgesamt 1.078 DNA-Kassetten mit je 1.080 bp Länge eingesetzt.
 - a. Im ersten Schritt wurden jeweils 10 DNA-Kassetten gleichzeitig verwendet, um 110 Segmente mit je 10.000 bp Länge zu bilden.
 - b. Im zweiten Schritt wurden jeweils 10 Segmente mit 10.000 bp Länge zu 11 Fragmenten mit je 100.000 bp zusammengesetzt.
 - c. Zuletzt wurden alle 11 Fragmente, als zusätzliches Chromosom der Hefezellen, zu einem kompletten Genom assembliert.
3. Das vollständige, neusynthetisierte Genom von *M. mycoides* wurde anschließend aus den Hefezellen isoliert und in eine restriktionsdefiziente *M. capricolum*-Rezipientenzelle transplantiert. Die eingebrachte DNA war durch die vorherige Entfernung spezifischer Gene von *M. capricolum* vor der Zerstörung durch zelleigene Restriktionsenzyme geschützt worden. Bei der anschließenden Inkubation wurden lebende Zellen von *M. mycoides* kultiviert, in welchen ausschließlich DNA des neusynthetisierten Genoms vorzufinden war.

Das Forscherteam fügte an einigen Stellen in das Genom zusätzliche, von der Wildtyp-DNA abweichende Sequenzabfolgen ein. Diese als „Wasserzeichen“ bezeichneten Sequenzen dienten zur Unterscheidung des synthetisierten Erbguts vom Wildtypgenom und sollten eine Zuordnung der Zellen, zu dem Labor indem sie hergestellt worden waren, ermöglichen. Unabhängig von den herkömmlichen DNA-Codonen, die für die verschiedenen Aminosäuren codieren (s. Kap. 2.4.2), wurde für die Wasserzeichen ein zusätzlicher, spezifischer Triplet-Code entwickelt, um Ziffern, Wörter und ganze Sätze in der DNA zu verschlüsseln (J. Craig Venter Institute 2010a).

Zur Generierung dieses zusätzlichen Codes wurde jedem Buchstaben des Alphabets sowie dem Leerzeichen ein spezifischer, von den Forschern festgelegter Triplet-Code zugewiesen (beispielsweise wurde dem Buchstaben „B“ das Triplet-Codon „AGT“ zugeteilt, das eigentlich die Aminosäure Serin codiert, und das Triplet-Codon „ATA“, das eigentlich die Aminosäure Isoleucin codiert, wurde dem „Leerzeichen“ zugeordnet). Durch Aneinanderreihung dieser Basenabfolgen in der zugewiesenen Reihenfolge konnten schließlich Wörter und ganze Sätze gebildet werden, die auf diese Weise in das Genom eingebracht wurden. Über die Sequenzierung des Genoms und die richtige Zuordnung dieser Triplet-Codonen zu den Buchstaben des Alphabets, konnte der Code von Wissenschaftlern anderer Labore geknackt werden. Die im Genom versteckten Botschaften konnten so entziffert werden (Darstellung nach CoGepedia 2016).

Neben den Namen von 46 Autoren und Mitarbeitern wurden auch drei kurze Sätze im Genom codiert, deren Dechiffrierung Folgendes zu Tage brachte: ein Zitat des Physikers und Nobelpreisträger Richard Feynman: „What I cannot build, I cannot understand“, ein Auszug aus der Biografie des Physikers J. Robert Oppenheimer, geschrieben von Kai Bird und Martin J. Sherwin: „See things not as they are, but as they might be“ und das Zitat: „To live, to err, to fall, to triumph, to recreate life out of life“ vom irischen Schriftsteller James Joyce (J. Craig Venter Institute 2010a.). Letzteres hatten Venter und sein Team allerdings ohne Genehmigung verwendet. Hierdurch kam es zu einer Verletzung des Urheberrechts und zu einer Abmahnung seitens der Nachlassverwalter des bereits verstorbenen Autors (vgl. Fritsche 2013, S. 153). Zusätzlich zu den Namen der Mitarbeiter und den genannten Zitaten wurde eine E-Mail-Adresse des JCVI im Genom verschlüsselt. An diese sollte dasjenige Forscherteam schreiben, das den neuen Code zuerst entschlüsseln konnte (J. Craig Venter Institute 2010a.).

Die etwa 15 Jahre andauernden Vorarbeiten sowie die Entwicklung etlicher neuer Techniken zeigen in aller Deutlichkeit, wie aufwendig die Durchführung des Projekts zur Erzeugung von *M. mycoides* JCVI-syn1.0 war. An dem Projekt war ein Team von insgesamt 24 Forschern beteiligt und es wurden Gesamtkosten von rund 40 Millionen Dollar aufgewendet (vgl. Fritsche 2013, S. 144; Sleator 2010).

Die Kombination des Ansatzes der Neusynthese von Genomen mit dem Minimalorganismenansatz führte im Jahr 2016 zur Erzeugung von *M. mycoides* JCVI-syn3.0, dessen neusynthetisiertes Genom auf 531 kbp mit 473 Genen reduziert werden konnte. Hiervon sind noch 149 Gene von unbekannter Funktion. Einige der Gene von JCVI-syn3.0 sind zwar für das Überleben des Bakteriums nicht notwendig, sorgen jedoch für ein stabiles Wachstum. Der Minimalorganismus *M. mycoides* JCVI-syn3.0 kann demnach als Kompromiss zwischen einem Organismus mit geringer Genomgröße und geeigneter Wachstumsrate verstanden werden (Hutchison et al. 2016).

Neben dem JCVI publizierten weitere Forschungsgruppen wissenschaftlich bedeutende Ergebnisse im Forschungsbereich zur Neusynthese von Genomen, die ebenfalls die öffentliche Aufmerksamkeit auf sich zogen. Im Jahr 2002 gelang es dem Forscherteam um den Wissenschaftler Wimmer, das die Kinderlähmung verursachende Poliovirus zu rekonstruieren (Cello et al. 2002). Die DNA sei dabei auf Basis der Sequenz synthetisiert worden, die im Internet frei verfügbar eingesehen werden kann und die für die Assemblierung notwendigen Oligonukleotide wurden dem Labor von einem kommerziellen Unternehmen zugesendet (vgl. Tucker & Zilinskas 2006, S. 27-28).

Drei Jahre später gelang es Taubenberger et al. (2005; Tumpey et al. 2005), die DNA der Influenza-A-Viren, die die Spanische Grippe verursacht hatten, aus Proben von verstorbenen Patienten voll funktionsfähig zu synthetisieren. Das Vi-

rus hatte in den Jahren 1918 bis 1920 grassiert und eine Pandemie verursacht, die Millionen Todesopfer forderte. Die vollständige Gensequenz dieses für den Menschen hoch pathogenen Virus wurde in *Nature* und *Science* publiziert.

Ein wesentliches Ziel des Forschungsansatzes zur Neusynthese von Genomen ist darüber hinaus die Synthese von längeren DNA-Strängen ohne den Einsatz von Mikroorganismen. Das vom Wissenschaftler Knight gegründete Unternehmen *GinkgoBioworks* arbeitet derzeit in Kooperation mit der Entwicklungsgesellschaft *Scottish Enterprise Life Sciences* an einem Prototyp eines neuen DNA-Synthetisierers (vgl. Schrauwers & Poolman 2013, S. 109-115). Mit Hilfe dieser Maschine soll es zukünftig möglich werden, auch lange DNA-Stränge, bis hin zu ganzen Genomen, rein chemisch zu synthetisieren.

2.2.4 Anwendungen

Die fortschreitende Entwicklung neuer Sequenziertechniken in den letzten Jahren ließ die Kosten für Sequenzierungen drastisch sinken und ermöglicht heute deutlich schnellere Ergebnisse. Weltweit gab es bereits im Jahr 2013 ungefähr 70 DNA-Syntheseunternehmen. Diese liefern chemisch synthetisierte, kurze DNA-Stücke auf Bestellung. Die rein chemische Synthese längerer DNA-Stränge ist derzeit noch nicht zuverlässig durchführbar, da es hierbei häufig zum Einbau falscher Nukleotide kommt. Bislang muss zusätzlich auf Mikroorganismen zurückgegriffen werden, um chemisch synthetisierte DNA-Oligomere zu längeren DNA-Stücken und ganzen Genomen zusammenzusetzen (vgl. ebd.).

Gibson et al. (2010, S. 56) prognostizieren, dass die Kosten für die DNA-Synthese zukünftig in etwa vergleichbar mit der Senkung der Kosten für die DNA-Sequenzierung in den letzten Jahren sinken werden. Die gesunkenen Kosten sowie die fortschreitende Automatisierung werden dann zukünftig zahlreiche Anwendungen im Bereich der *synthetic genomics* ermöglichen (s. Kap. 2.2.9). Auch im Forschungsbereich zur Neusynthese von Genomen beherrschen somit zwar zahlreiche Ideen und Visionen für neue Anwendungen das Feld, jedoch sind bislang keine konkreten Anwendungen auf dem Markt. Der Schwerpunkt liegt auch in diesem Forschungsbereich derzeit auf der Grundlagenforschung.

2.2.5 Bezüge zu anderen Ansätzen der Synthetischen Biologie

Derzeit mangelt es noch erheblich an Wissen über die funktionalen Zusammenhänge biomolekularer Vorgänge in Organismen. Ziel ist es, mit Hilfe der Forschungen zur Neusynthese von DNA-Abschnitten und Genomen, neue Erkenntnisse über den Aufbau von Zellen und den Funktionen von bislang unbekannten Genen zu erlangen (vgl. Smith et al. 2003; Schrauwers & Poolman 2013, S. 76-78).

Diese sollen auch die Forschung zu Minimalorganismen vorantreiben. Durch Kombination des Minimalorganismenansatzes mit dem Forschungsansatz zur Neusynthese von DNA-Abschnitten und Genomen soll, wie oben beschrieben, zukünftig die Erzeugung des Minimalorganismus *M. laboratorium* bewerkstelligt werden (Glass et al. 2006; s. Kap. 2.1).

Zudem steht der Forschungsansatz zur Neusynthese von DNA-Abschnitten und Genomen im Kontext zum Forschungsbereich der *Bottom-up*-Synthese von Protozellen. Der Protozellenansatz beschränkt sich dabei allerdings nicht auf die *De-novo*-Synthese von Genomen, sondern strebt den Aufbau vollständiger lebender Zellen aus nichtlebenden Bausteinen an (s. Kap. 2.5).

2.2.6 Darstellung des Ansatzes in der Öffentlichkeit

Bereits im Jahre 2008 zogen die wissenschaftlichen Publikationen, die die Neusynthese des Genoms von *M. genitalium* bekannt gaben (Gibson et al. 2008a, 2008b), ein mediales Echo nach sich, das Schlagzeilen mit Begriffen wie „künstliches Leben“ oder „synthetische Zelle“ hervorbrachte. Der Forschungsansatz der Neusynthese von Genomen bildete in diesem Jahr das Hauptthema der deutschsprachigen medialen Berichterstattung zur Synthetischen Biologie (Cserer & Seiringer 2009, S. 30: Fig. 1).

Die stichprobenartige Suche nach relevanten Medienberichten für das Stichwort „successful transplantation of synthetic bacteria chromosom“ in der Analyse von Cserer und Seiringer (ebd.), lieferte bereits im Jahr 2007 insgesamt 14 Artikel in der deutschsprachigen Berichterstattung. Im Jahr 2008 ergab das Stichwort „Synthetic DNA or Life“ 22 Veröffentlichungen und das Stichwort „Venter – Mycoplasma genitalium“ 31 Beiträge. Im Vergleich hierzu wurden im Jahr 2008 nur insgesamt 12 Artikel zum Thema Synthetische Biologie und zwei spezifisch zu „Safety & Risks“ publiziert.

Die Medienanalyse von Gschmeidler und Seiringer (2012, S. 166: Tab. 1) erzielte ein ähnliches Ergebnis. So waren in den Jahren 2004 bis 2009 insgesamt 104 Publikationen zum Thema „Synthetic DNA/RNA“ in deutschsprachigen Medien veröffentlicht worden, was einem Anteil von 45% aller zur Synthetischen Biologie publizierten Artikel entspricht.

Die wissenschaftliche Publikation (Gibson et al. 2010) sowie die Pressemitteilung des JCVI (2010a) über die Erzeugung von *M. mycoides* JCVI-syn1.0 im Jahre 2010 lösten eine zweite Welle der Aufmerksamkeit für die Synthetische Biologie in der Öffentlichkeit aus. Nach einer Studie von Lehmkuhl (2011, S. 20-26) wurde das Thema Synthetische Biologie insbesondere in diesen beiden Perioden, im Januar 2008 und Ende Mai 2010, fokussiert von der deutschen Presse aufgegriffen. Demnach erschienen in ausgewählten Presstiteln innerhalb einer Woche 24 bzw. 33 Artikel, die über die Forschungsprojekte berichteten. Dabei

wurden nicht einzelne Artikel oder Analysen zur Thematik veröffentlicht, sondern von fast allen Presstiteln zur selben Zeit berichtet.

Zwei häufig im Zusammenhang mit dem Forschungsbereich zur Neusynthese von Genomen genannte Metaphern sind „Playing God“ und „Creation“. In den von Cserer und Seiringer (2009, S. 30: Fig. 2) zur Untersuchung herangezogenen Artikeln wurden diese Metaphern insgesamt 55 Mal verwendet. Sie bildeten somit die am dritthäufigsten verwendeten Metaphern im Kontext der Synthetischen Biologie. Demgegenüber wurden die Begriffe „Frankenstein/Monster/Aliens“ in nur 14 Artikeln genannt und somit in der deutschsprachigen medialen Berichterstattung vergleichsweise wenig verwendet.

Schummer (2011, S. 113-124) konstatiert, dass die Berichterstattungen verschiedener Länder, als Reaktion auf die Pressemitteilung über die Erzeugung von *M. mycoides* JCVI-syn1.0, die unterschiedlichen religiösen Traditionen der Länder widerspiegeln. So stand insbesondere das Thema der Lebensherstellung im Fokus der Publikationen. Die Berichterstattung in Deutschland bediente sich in ihren Schlagzeilen vorrangig der religiösen Metapher „Gott spielen“. Ebenso nahmen die katholischen Länder Irland, Schottland, Spanien, Belgien und Italien, aber auch England, Australien, Neuseeland und Kanada Bezug auf diese religiöse Metapher. Die eher konfessionslosen Niederlande hingegen, aber auch Russland verwendeten vorwiegend säkulare Metaphern, die sich auf „Frankenstein“ bezogen. Die Berichterstattung in US-Presstiteln sowie in Schweden, Dänemark, Frankreich und der Schweiz fiel, nach Schummer (ebd.), hingegen nüchtern aus und fokussierte sich auf die wissenschaftliche Leistung des Forschungsprojekts. In Bulgarien und Griechenland wurde darüber hinaus auf die „Büchse der Pandora“ bzw. den Homer'schen „Sack des Aiolos“ verwiesen. Insbesondere Schlagzeilen islamischer Länder brachten starke moralische Kritik am Forschungsprojekt hervor. Während auch im hinduistischen Indien die Metapher „Gott spielen“ im Vordergrund stand, wurde in buddhistischen Ländern, wie China und Japan, häufig die westliche Kritik am „Gott spielen“ diskutiert.

Die Erzeugung von *M. mycoides* JCVI-syn1.0 gilt somit weltweit als Paradebeispiel der Synthetischen Biologie für die Herstellung von „künstlichem Leben“. Dies ist nicht zuletzt auf die Darstellung des Projektes in der Öffentlichkeit zurückzuführen. In der Presseerklärung bezeichnete das JCVI (2010a) die Forschungsergebnisse als die Erzeugung einer „ersten selbstreplizierenden synthetischen bakteriellen Zelle“ (orig. „First Self-Replicating Synthetic Bacterial Cell“). Der Titel des wissenschaftlichen Fachartikels „Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome“ (Gibson et al. 2010) brachte hingegen deutlicher zum Ausdruck, dass nicht etwa eine komplette „synthetische Zelle“ erzeugt, sondern vielmehr nur das Genom einer Zelle von Grund auf zusammengesetzt wurde. Zwar stellt diese Synthese des Genoms von *M. mycoides*

zweifelsohne eine herausragende wissenschaftliche sowie technische Leistung dar, sie rechtfertigt jedoch nicht die Rede von einer vollständigen „künstlichen Zelle“ (vgl. Schummer 2011, S. 113-124; Budisa 2012, S. 88; s. Kap. 2.2.7). Dennoch halten Venter und sein Team an der Bezeichnung „synthetic cell“ fest:

„We refer to such a cell controlled by a genome assembled from chemically synthesized pieces of DNA as a ‘synthetic cell’, even though the cytoplasm of the recipient cell is not synthetic. [...] The properties of the cells controlled by the assembled genome are expected to be the same as if the whole cell had been produced synthetically (the DNA software builds its own hardware).“ (Gibson et al. 2010, S. 55-56)

Nach Schummer (2011, S. 113-124) überzeugte das JCVI mit diesem rhetorischen Kniff der „Als-ob-Synthese“ zwar keine Wissenschaftler, erreichte jedoch viele Journalisten und somit eine breite Öffentlichkeit.

Schmidt (2013, S. 44-46) konstatiert, dass das bislang ungewisse zukünftige Potential der Synthetischen Biologie bei einigen Wissenschaftlern zu einer gewissen Zurückhaltung bezüglich Prognosen führt. Andere hingegen bedienen sich vielversprechender Visionen, um die Vorzüge der Synthetischen Biologie herauszustellen. Ein prominentes Beispiel hierfür ist Craig Venter. Die Darstellung seiner Forschungsarbeiten in der Öffentlichkeit ist dabei direkt verbunden mit der medialen Inszenierung der Person Venter selbst. So kann das starke mediale Echo der Projekte des JCVI auch auf die Prominenz seiner Persönlichkeit zurückgeführt werden: Nach Gschmeidler und Seiringer (2012, S. 166) wurde Venter in den Jahren 2004 bis 2009 in insgesamt 43% der Artikel zur Synthetischen Biologie genannt. Aufgrund seiner Bedeutung für die Synthetische Biologie werde ich im Folgenden, im Rahmen eines kurzen Exkurses, das Leben und das wissenschaftliche Wirken des Synthetischen Biologen J. Craig Venter beleuchten.

2.2.7 Exkurs: J. Craig Venter

Leben und wissenschaftliches Wirken

Der US-amerikanische Wissenschaftler John Craig Venter gilt als prominentester *visible scientist* (nach Goodell 1977) der Synthetischen Biologie. Die Sequenzierung des menschlichen Genoms sowie die Neusynthese des Genoms von *M. mycoides* machten ihn über die wissenschaftlichen Grenzen hinaus weltweit bekannt. Venter (2008) publizierte im Jahr 2008 seine Autobiografie unter dem englischen Originaltitel *A Life Decoded. My Genome: My Life*. Das Werk ist im Jahr 2009 unter dem Titel *Entschlüsselt. Mein Genom, mein Leben* auch auf Deutsch erschienen (Venter 2009).

Craig Venter wurde am 14. Oktober 1946 in Salt Lake City, Utah geboren. Er hat einen älteren und einen jüngeren Bruder sowie eine jüngere Schwester. In sei-

nem autobiografischen Werk beschreibt sich Venter selbst in seiner Kindheit und Jugend als Entdecker und Abenteurer:

„Schon als ich zwei Jahre alt war, trat die Eigenschaft zutage, die meinen Erfolg vielleicht mehr charakterisiert als jede andere: die Risikobereitschaft.“ (Venter 2009, S. 21)

Als seine liebsten Spielplätze gibt er den Flughafen und die Eisenbahnschienen an und beschreibt sich selbst als wagemutig, neugierig und kämpferisch. Zu diesen Eigenschaften käme allerdings noch ein weiterer Charakterzug hinzu:

„Wenn ich eine andere entscheidende Eigenschaft nennen soll, die bereits frühzeitig zu erkennen war, so ist es mein unersättlicher Drang, Dinge zu bauen [...]“. (Venter 2009, S. 23-24)

Er schildert eine seit seiner Kindheit bestehende Bastelleidenschaft, die er im häuslichen Garten in „Bauprojekten“ ausleben konnte:

„Während meinen Altersgenossen in der Schule die Kreativität ausgetrieben wurde, tat ich alles, was in meiner Macht stand, um Material in die Finger zu bekommen und damit Dinge aus dem Nichts aufzubauen.“ (Venter 2009, S. 24)

So baute er diverse Fahrzeuge wie Bollerwagen, Seifenkisten oder Rodelschlitten und im Jahre 1957 sein erstes eigenes Boot. Seine Leidenschaft zu Booten und Bootsfahrten führte dazu, dass markante Wendepunkte seines Lebens meist mit größeren Bootstouren verbunden waren. Venter betont, dass diese drei Charaktereigenschaften, seine schon früh ausgeprägte Risikobereitschaft, seine Bastelleidenschaft und sein Freiheitsdrang, auch seinen späteren wissenschaftlichen Werdegang formten.

In der High-School wurde Schwimmen zum „beherrschenden Element“ in Venters Leben. Zunehmend bemühte er sich in Schwimmwettkämpfen seinen älteren Bruder zu übertrumpfen, in dessen Schatten er sich stehen sah. Dies sei ihm immer häufiger gelungen:

„Gewinner zu sein, war für mich eine neue Erfahrung, und zwar eine, die süchtig machte.“ (Venter 2009, S. 32)

Als zu dieser Zeit die politische Lage in Südostasien eskalierte, wurde Venter einberufen. Er verpflichtete sich über einen Zeitraum von drei Jahren für die Schwimmmannschaft der Navy. Als sich im August 1964 die Kriegsanstrengungen verstärkten, wurden alle militärischen Sportmannschaften aufgelöst. Venter konnte jedoch im Anschluss eine Sanitätsausbildung in der Navy absolvieren.

Von 1967 bis 1968 war Venter als Sanitäter in Vietnam tätig. Er beschreibt die Erfahrungen, die er in dieser Zeit sammelte, als äußerst prägend für sein weiteres Leben:

„Sie halfen mir, mich von einem orientierungslosen Jüngling in einen Mann zu verwandeln, der versessen darauf ist, das innerste Wesen des Lebendigen zu verstehen.“ (Venter 2009, S. 61)

Im Jahre 1968 heiratete Venter seine erste Frau Barbara Rae, mit der er einen gemeinsamen Sohn hat. Nachdem er das College of San Mateo besucht hatte, schrieb er sich an der University of California in San Diego ein. Hier begannen seine ersten Forschungen zu Adrenalin und Herzzellen unter der Leitung des Biochemikers Nathan O. Kaplan. Im Dezember 1975 schloss Venter mit der Promotion ab. Er übersprang die Postdoc-Zeit und hatte ab dem Jahre 1976 eine Dauerstelle an der medizinischen Fakultät der State University of New York in Buffalo. Hier forschte er an Neurotransmitterrezeptoren.

Als im Jahr 1980 seine erste Ehe endete, heiratete Venter im darauffolgenden Jahr seine damalige Doktorandin Claire M. Fraser. Allerdings wurde auch diese Ehe später geschieden. Venter heiratete erneut, und zwar seine Mitarbeiterin Heather Kowalski, mit der er bis heute verheiratet ist.

Ab 1982 arbeitet Venter als stellvertretender Direktor der Abteilung für molekulare Immunologie am *Roswell Park Cancer Institute* in Buffalo. Ein Jahr später nahm er eine Stelle an den *National Institutes of Health* (NIH) in Bethesda an. Diese ersten Arbeiten in einer für ihn neuen Forschungsrichtung, der Molekularbiologie, beschreibt er als einen Wendepunkt in seiner Karriere. Die Disziplin faszinierte ihn so sehr, dass er sich von seiner bisherigen Arbeit verabschiedete und sich der Genomforschung zuwandte.

Im Jahr 1998 gründete Venter das Unternehmen *Celera Genomics*. Mittels privater Finanzierung sollte das menschliche Genom vollständig sequenziert werden. Sein Vorhaben stand somit unmittelbar in Konkurrenz zum staatlich finanzierten *Humangenomprojekt* (HGP). Zur Bewerksstellung dieses enorm aufwendigen Projektes setzte Venter vor allem auf mehrere parallel arbeitende, für diese Zeit neue Sequenziermaschinen.

Im Jahr 1993 trat der Nobelpreisträger Hamilton Smith dem Wissenschaftlerteam um Venter bei. Ihnen gelang im Jahre 1995 mit der Sequenzierung des Erbguts von *Haemophilus influenza* die erste vollständige Genomschlüsselung eines Organismus (Fleischmann et al. 1995). Im Anschluss sequenzierten sie zudem die Genome von *M. genitalium* (Fraser et al. 1995) und *Drosophila melanogaster* (Adams et al. 2000).

Schließlich wurde im Jahr 2001 die gelungene Sequenzierung des menschlichen Genoms sowohl vom Team um Venter im Fachblatt *Science* (Venter et al. 2001) als auch vom staatlich finanzierten HGP in *Nature* (Lander et al. 2001) veröffentlicht. Für sein Vorgehen beim Wettlauf um die Sequenzierung des menschlichen Genoms erntete Venter jedoch nicht nur Ansehen, sondern auch starke Kritik. So habe das *Celera*-Projekt unter anderem auf Daten des staatlichen Programms

zurückgegriffen, die in der öffentlichen Datenbank *GenBank* kostenlos hinterlegt wurden. Venters Ergebnisse seien jedoch *vice versa* dem staatlich finanzierten HGP nicht zugutegekommen, weshalb ihm auch Betrug vorgeworfen wird (vgl. Reynolds 2000).

Für diese erste Sequenzierung des menschlichen Genoms wurde die DNA verschiedener Menschen verwendet, darunter auch die von Smith und Venter. Die erste vollständige Sequenzierung des Genoms eines einzelnen Menschen, und zwar die DNA von Craig Venter selbst, wurde im Jahre 2007 veröffentlicht (Levy et al. 2007).

Anhand seiner Genom-Sequenz liest Venter ihm zukommende körperliche und charakterliche Eigenschaften ab, die er in seinem autobiografischen Werk erläutert. Hier erfährt der Leser unter anderem, dass Venter unter Asthma leidet und das Risiko an einer Alzheimererkrankung oder an einer Makuladegeneration zu erkranken, für ihn erhöht sei. Venter entnimmt seinen Genen zudem, dass er über eine hohe Lebenserwartung verfüge und nur durchschnittliche „Risikogene“ trage. Diese könnten demnach nicht ausreichender Grund für seine Abenteuerlust sein. Für seine rebellische und ungehorsame Art sei daher eine *Aufmerksamkeits-defizit-/Hyperaktivitätsstörung* (ADHS) ursächlich, die in seiner Kindheit jedoch noch nicht diagnostiziert werden konnte. Das Unterkapitel seiner Autobiografie, in dem er die Zusammenhänge zwischen seiner Genausstattung und einer möglichen ADH-Erkrankung beschreibt, trägt den Titel *Meine Gene sind schuld* (Venter 2009, S. 29).

Auch seine ersten sexuellen Begegnungen und den Verrat seines Vaters, als dieser von den heimlichen Treffen mit dem Mädchen erfährt, kommentiert Venter mit den Worten: „Für alles kann ich das Y-Chromosom verantwortlich machen [...]“ (ebd., S. 35). Allerdings erklärt er an späterer Stelle in seinem Buch, dass er sich nicht die vereinfachte Vorstellung eines Gendeterminismus zu eigen gemacht habe und nicht davon ausginge, dass sein Lebenslauf aufgrund seiner genetischen Information voraussagbar sei.

Nach Abschluss des Forschungsprojektes zur vollständigen Sequenzierung des menschlichen Genoms widmete sich Venter verstärkt dem Minimalgenomprojekt (s. Kap. 2.1). Ein Teilschritt gelang dem Forscherteam im Mai 2010 mit der Erzeugung des Bakterienstammes *M. mycoides* JCVI-syn1.0 (Gibson et al. 2010).

Schon zu Beginn seiner wissenschaftlichen Karriere arbeitete Venter zusätzlich als Berater für Biotechnologie- und Pharmaunternehmen. Im Jahr 1992 gründete er *The Institute for Genomic Research* (TIGR), das im Jahr 2006 mit dem JCVI zusammengelegt wurde. Venter unterhielt zudem Partnerschaften mit weiteren Unternehmen, beispielsweise *Human Genome Sciences* (HGS). Im Jahr 1998 gründete er das Unternehmen *Celera Genomics*, aus dem er 2002 jedoch ausstieg. Daraufhin rief er das Unternehmen SGI ins Leben. Über dieses sollen zukünftige

Forschungen, beispielsweise zur Lösung der Energieprobleme der Erde mit Hilfe von Mikroorganismen, finanziert und vermarktet werden (s. Kap. 2.1, 2.3 und 2.6).

Venters jüngstes Unternehmen *Human Longevity, Inc.* (HLI) besteht seit dem Jahr 2013. Mit diesem will er die weltweit größte Sammlung menschlicher Geno- und Phänotypen in einer DNA-Datenbank errichten. Auf Basis der Datenbank sollen altersbezogene, degenerative Krankheiten erkannt und konkrete Empfehlungen für ein gesünderes menschliches Leben gegeben werden. Die gesunde, produktive Lebensspanne des Menschen soll dadurch ausgeweitet werden. Zusätzlich sollen das Mikrobiom, das heißt die gesamte DNA aller in und auf einem individuellen Menschen lebender Mikroorganismen, sowie das Metabolom, also die Gesamtheit aller Metaboliten des Körpers eines Menschen, möglichst vieler Menschen entschlüsselt werden. Diese gesammelten Daten könnten durch Mustererkennung, anhand von Vergleichen, Aussagen über Krankheitsursachen ermöglichen. Anschließend sollen sie in Form von personalisierter Medizin, beispielsweise zur Bekämpfung von Krebs, Diabetes, Fettsucht, Herz- und Leberkrankheiten oder Demenz, eingesetzt werden (Human Longevity 2016).

J. Craig Venter: Wissenschaftler, Ökonom und Medienstar

Craig Venter gilt als einer der prominentesten Wissenschaftler unserer Zeit. In den Jahren 2007 und 2008 wurde er auf die „Time“-Liste der 100 einflussreichsten Persönlichkeiten der Welt gesetzt (Time100 2007 und 2008). Er ist einer der meist zitierten Wissenschaftler und publizierte mehr als 280 Forschungsartikel. Zudem empfing er zahlreiche Ehrenggrade und wissenschaftliche Auszeichnungen und ist Mitglied renommierter wissenschaftlicher Organisationen, wie der *National Academy of Sciences* und der *American Society for Microbiology* (J. Craig Venter Institute 2016b).

Venter selbst reiht sich gerne ein in die Linie der großen Naturwissenschaftler vergangener Zeiten. An einer Stelle in seinem Buch zieht er Vergleiche zwischen Louis Pasteurs Gründung des privaten *Instituts Pasteur* im Jahre 1888 und der Gründung seines Unternehmens TIGR. An anderer Stelle beschreibt er den Korridor seines Büros, in dem gerahmte Kopien verschiedener Zeitschriftenartikel an der Wand hängen. Insbesondere verweist er auf ein Titelblatt des Wochenendmagazins *USA Today*: Es zeigt ihn selbst, im Schneidersitz hockend, mit Bildern von Kopernikus, Galilei, Newton und Einstein um ihn schwebend. Der Artikel trägt den Titel *Will this MAVERICK unlock the greatest scientific discovery of his age? Copernicus, Newton, Einstein and VENTER?* (vgl. Gillis 1999).

Auch Vergleiche zwischen Charles Darwins Reisen auf der *HMS Beagle* und Venters Forschungsreisen zur Erkundung der Mikroorganismen in den Meeren auf seiner privaten Segeljacht *Sorcerer* lässt sich Venter gefallen – sogar den pas-

senden Bart habe er sich hierfür wachsen lassen (vgl. Schrauwers & Poolman 2013, S. 144; Shreeve 2004).

Venter selbst stellt keine geringen Ansprüche an sich und seine Forschungen und so schließt seine Autobiografie mit den Worten:

„[...] Von dort aus möchte ich die Küste verlassen und in unbekannte Gewässer vordringen, in eine neue Phase der Evolution bis hin zu dem Tag, an dem eine auf DNA basierende Spezies sich an einen Computer setzen und eine andere entwerfen kann. Das möchte ich zeigen: Die Software des Lebens verstehen wir erst dann völlig, wenn wir echtes künstliches Leben erzeugen. Auf diese Weise möchte ich herausfinden, ob ein entschlüsseltes Leben wirklich ein verstandenes Leben ist.“ (Venter 2009, S. 538)

Über und mit Craig Venter gibt es mittlerweile unzählige Zeitungsartikel, Interviews und Dokumentationen. Zudem ist er einer von sehr wenigen Forschern, die bereits zu ihrer wissenschaftlich aktiven Zeit eine Autobiografie veröffentlicht haben. Aufgrund seines offenen Umgangs mit den Medien, wie der öffentlichen Bekanntmachung seiner genetischen Ausstattung, wird Venter bisweilen als „wissenschaftliche Rampensau“ (Fritsche 2013, S. 132) betitelt. Seine Öffentlichkeitsarbeit im Rahmen der Sequenzierung des menschlichen Genoms wurde zudem von Seiten des konkurrierenden staatlichen HGP scharf kritisiert. Diese hielten ihm vor, sich mit einer Pressekampagne einen Vorteil verschafft und erbarmungslos die Weltpresse auf seine Seite gezogen zu haben (Venter 2009, S. 442-443).

Ebenso medienwirksam verfuhr Venter bei der Forschung zur Neusynthese des Genoms von *M. mycoides*. Wie oben bereits erwähnt, bezeichnete er diese in der Pressemitteilung als Erzeugung einer „synthetischen Zellen“ (J. Craig Venter Institute 2010a). Seine Forschungsprojekte brachten ihm in der Öffentlichkeit daher Titel wie „Gen-Pionier“ (Ostwald 2011), „Herr der Gene“ (Charisius 2010a) und „neuer Frankenstein“ (Belt 2009; Briseño 2010) ein (s. Kap. 4.4).

Allerdings sind derartige Inszenierungen für die wissenschaftliche Reputation von Forschenden langfristig zumeist eher kontraproduktiv, da sie an der Ernsthaftigkeit der Wissenschaftlichkeit zweifeln lassen. Venter muss daher die Gradwanderung zwischen öffentlich wirksamer PR-Arbeit und ernstzunehmender Wissenschaft ausbalancieren. Da seine Forschungsvorhaben zudem erhebliche ethische Fragen aufwerfen, gab Venter bereits verschiedene ethische Gutachten in Auftrag (Cho et al. 1999; Garfinkel et al. 2007; vgl. J. Craig Venter Institute 2010a; s. Kap. 3.3.1).

Nach eigenen Angaben sollen Venters Arbeiten positive Resultate für die Gesellschaft sicherstellen (J. Craig Venter Institute 2010a). Jedoch setzt er sich auch mit diesen Vorhaben in der Öffentlichkeit nicht nur als Wissenschaftler, sondern zudem als besorgter Umweltschützer in Szene:

„Vor zehn Jahren, nachdem wir das erste menschliche Genom entziffert hatten, habe ich meinem Forschungsteam drei Ziele gesetzt. Erstens sollte die Arbeit am menschlichen Genom fortgesetzt werden, um eine komplette Version vorlegen zu können. Das haben wir 2007 getan. Zweitens sollten wir mehr übers Hauptproblem unserer Zukunft, die Bedrohung der Umwelt, in Erfahrung bringen und Rettungsmaßnahmen entwickeln. Und drittens sollten wir an den Punkt kommen, das erste synthetische Leben herzustellen. Alle drei Forschungsgebiete stehen in Bezug zueinander, und dass wir dabei so viel erreichen konnten, ist für mein Team ein gutes Gefühl und für mich auch. Unser Ziel bleibt es, dass diese Instrumente zum Wohl der Menschheit eingesetzt werden.“ (Venter, Interview in: Mejias 2010)

Allerdings können die petrochemische Industrie und die Treibstoffproduktion nicht nur zum Nutzen der Gesellschaft angewendet werden, sondern bieten darüber hinaus auch einen enormen wirtschaftlichen Absatzmarkt. Venter tritt daher zuweilen auch als hart kalkulierender Ökonom in der Öffentlichkeit auf. Denn die mediale Inszenierung und die öffentliche Aufmerksamkeit, die ihm dabei zu Teil werden, kann nicht zuletzt auch die Profitabilität späterer Anwendungen seiner Forschungsergebnisse auf dem Biotechnologiemarkt steigern. Venter (2009, S. 251) selbst bekräftigt in seiner Autobiografie, dass er nicht, wie manche anderen Wissenschaftler, von der kommerziellen Vermarktung seiner Forschung angewidert sei. Seine wissenschaftlichen Erkenntnisse eröffneten schließlich auch die Möglichkeit in der Welt etwas Gutes zu tun. Auch betont er, dass bei der Sequenzierung des menschlichen Genoms stets die Forschung im Vordergrund stand. Ziel sei es gewesen, Krankheiten zu verstehen und heilen zu können und es wäre dabei nicht etwa um einen Wettlauf gegangen. Konträr hierzu beschreibt er jedoch auch, wie selbst seine Gegner einräumen mussten, dass er aus dieser Runde des öffentlichen Konflikts als Sieger hervorgegangen sei (ebd., S. 390). Tatsächlich konnte Venter den „Krieg um die Gene des Menschen“ (Cook-Deegan 1994, S. 220 und 226) mit etwas Vorsprung gegenüber dem staatlichen HGP gewinnen, denn: „[...] Craig Venter ist ein Gewinnertyp,“ (Fritsche 2013, S. 134) wie Fritsche betont. Und dabei behält er sowohl den ideellen als auch den finanziellen Gewinn fest in seinem Blick.

Nach dem „großen Gen-Goldrausch“ (Venter 2009, S. 263) und der gelungenen Sequenzierung des menschlichen Genoms beantragte Venter schließlich provisorisch Patente auf etliche Gene. Er selbst sieht sich durch die Begriffsschaffung der „Venter-Patente“ von seinen Kritikern zur „Galionsfigur“ und dem „Sündenbock“ für die Kommerzialisierung der Forschung degradiert (ebd., S. 212). An einer Stelle in seinem Buch beklagt er die Situation zum „Hauptdarsteller einer Seifenoper“ geworden zu sein, in der er als „Bösewicht“ in der Öffentlichkeit inszeniert werde (ebd., S. 287).

Nach Lehmkuhl (2011, S. 37-38) wird Venter von Widersachern im negativen Sinn als „PR-Strategie“ oder „Provokateur“, als „Stalinist des Lebens“ und sogar

als „Hitler, als Wissenschaftler ohne Moral“ bezeichnet, um seine Glaubwürdigkeit zu diskreditieren. Zum Teil wird er auch als „größtenwahnsinnig“ charakterisiert oder als „Darth Venter“ betitelt, was auf die Filme der Reihe *StarWars* Bezug nimmt und eine Verbindung zur „dunklen Seite der Macht“ zum Ausdruck bringen soll. Venter (2009, S. 197 und 275) selbst bestätigt in seiner Autobiografie, dass er zwar manchmal zu Recht der mangelnden Sensibilität beschuldigt worden sei. Dennoch stellt er anhand einer Sequenz seines Genoms fest, dass er nicht der „böse Bube der Biologie“ sei, den seine Kritiker häufig aus ihm machten. Er neige wenig zu antisozialem Verhalten, da er aufgrund seiner Gene äußerst gut mit Stress umgehen könne.

Im öffentlichen Licht erscheint Venter demnach facettenreich: vom Spitzenforscher und Überflieger, zum „unheimlichen Frankenstein“, bis hin zum hartgesottenen Ökonomen, rücksichtslosen Unternehmer und „bösen Buben“ der Wissenschaft. Es vereinen sich drei Rollen, die des Wissenschaftlers, des Ökonomen und des Medienstars, in einer Person. Eine Studie von Rödder (2009, 2010), die Interviews mit Genomforschern in Deutschland, Frankreich, Großbritannien und den Vereinigten Staaten untersuchte, thematisiert sowohl Venters Rolle als *visible scientist* als auch sein Vorgehen als Ökonom. Aktivitäten eines Wissenschaftlers in der Öffentlichkeit seien, so Rödder, prinzipiell begründungsbedürftig, da die Forschungsleistung einzelner Wissenschaftler rein über die öffentliche Aufmerksamkeit nicht bewertet werden könne. Zur weiteren Beurteilung seien eine solide Reputation und eine leitende Position in einer Forschungseinrichtung notwendig. Nur unter diesen Bedingungen sei die Glaubwürdigkeit eines *visible scientist* ausreichend sichergestellt. Zudem wirke sich eine mediale Präsenz auch auf die wissenschaftliche Reputation aus, die jedoch nur fachspezifisch beurteilt werden sollte. Aus Furcht um die Reputationsautonomie zeigten andere Wissenschaftler daher ein grundsätzliches Unbehagen gegenüber den *visible scientists*. Die Prägung der öffentlichen Debatten durch die Eigenlogik der Massenmedien steigere dieses Unbehagen, denn einen höheren Bekanntheitsgrad erreiche man hier am besten über wissenschaftlich zweifelhafte Behauptungen. Rödder (ebd.) zufolge habe sich Craig Venter allerdings über diverse Fachpublikationen eine solide Forschungsreputation erworben und sei daher für die meisten Wissenschaftler kein „Feuilletonwissenschaftler“ oder gar „Schaumschläger“, auch wenn er „hohe Wellen schlägt“. Seine Strategie, die Entschlüsselung des menschlichen Genoms mit privaten Geldern zu finanzieren und die Genomdaten zu kommerzialisieren, werde zwar von den meisten Wissenschaftlern scharf verurteilt; seine öffentliche Bekanntheit beruhe jedoch auch auf seinem fachlichen Können und stoße auf Seiten anderer Wissenschaftler zumeist nur auf Stilkritik.

Diese Untersuchung zeigt demnach, dass Craig Venter zwischen den Rollen des Wissenschaftlers, Ökonomen und Medienstars gekonnt wechselt und mit ihnen spielt. Sein Facettenreichtum polarisiert zwar deutlich, übt aber auch eine gewisse Faszination aus, die ihm nicht nur die Aufmerksamkeit seiner Kritiker und Unterstützer, sondern auch die einer weltweiten Öffentlichkeit garantiert und so auch seine Forschungserfolge befördert.

2.2.8 Was ist neu?

Anhand der von Engelhard (2011) beschriebenen spezifischen Merkmale der Synthetischen Biologie werde ich im Folgenden nun ebenfalls untersuchen, was im Forschungsbereich der Neusynthese von Genomen als neu im Unterschied zur klassischen Gentechnik ausgemacht werden kann.

Die derzeitige Forschung zur Synthese langer DNA-Stränge und ganzer Genome kann aufgrund der systemischen Ausrichtung und dem Bezug zu den Ingenieurwissenschaften als methodisch neu verstanden werden. Insbesondere mit Blick auf das Vorhaben des JCVI den standardisierten Minimalorganismus *M. laboratorium* (J. Craig Venter Institute 2010a) zu erzeugen, wird die ingenieurwissenschaftliche Ausrichtung des Forschungsbereichs deutlich (s. Kap. 2.1).

Die große Vision des Forschungsfeldes, zukünftig neue Lebensformen am Computer zu entwerfen und diese von Maschinen realisieren zu lassen, verweist zudem auf den konzeptionellen Unterschied des Ansatzes zur klassischen Gentechnik. So wird auch in diesem Bereich weg von der Manipulation und hin zur Konstruktion gestrebt.

Im Vordergrund steht beim Forschungsansatz zur Neusynthese von Genomen im Vergleich zur klassischen Gentechnik ein Unterschied in der quantitativen Eingriffstiefe, aufgrund der Möglichkeit der Synthese längerer Oligonukleotide, bis hin zu ganzen Genomen. Die Techniken sollen zudem zukünftig das Einbringen umfangreicher Veränderungen in das Genom sowie die vollständige Neukonstruktion eines kompletten Genoms vom Reißbrett ermöglichen.

Konträr zu diesen deutlichen Veränderungen in der Quantität der Eingriffstiefe geht die Neusynthese von Genomen bezüglich der qualitativen Eingriffstiefe allerdings kaum über die klassische Gentechnik hinaus. So werden bereits seit den 1960er Jahren Techniken der Oligonukleotidsynthese angewandt (vgl. Nirenberg 2004). Speziell für das Forschungsprojekt des JCVI aus dem Jahre 2010 können nach Schummer (2011, S. 113-124) weder der erste Schritt der Neusynthese des Genoms, noch der zweite Schritt des Implementierens des Genoms in eine Empfängerzelle als wirklich neue Techniken aufgefasst werden: Bereits zuvor war es gelungen, vollständige Genome neu zu synthetisieren, beispielsweise das Genom des Poliovirus im Jahr 2002 (Cello et al. 2002), und auch Genome natürlichen Ursprungs in Empfängerzellen zu implementieren (Lartigue et al.

2007). Letzteres basierte auf Techniken der Protoplastenfusion bei Pflanzen aus den 1970er Jahren (Gamborg 1975). Für Budisa (2012, S. 87-89) beruht das Projekt des JCVI daher auf komplexer, oligonukleotidbasierter klassischer Gentechnik und bedeutet demnach keine Erschaffung „synthetischen Lebens“. Als neu aufzufassen sei allerdings nach Schummer (2011, S. 113-124) die Kombination der Techniken, das heißt das Zusammenführen der Komplettsynthese eines bakteriellen Genoms mit dessen Einbringung in eine Empfängerzelle sowie die anschließende Replikation der Zelle.

Der Forschungsbereich zur Neusynthese von Genomen ist zudem, wie bereits der Minimalorganismenansatz (s. Kap. 2.1), interdisziplinär geprägt. Hauptsächlich fließen technische, ingenieurwissenschaftliche sowie chemische Perspektiven in den Ansatz ein. Aber auch spielerische sowie künstlerische Elemente werden aufgegriffen. Hier sei beispielhaft auf das Einbringen von Wasserzeichen, Zitaten oder E-Mail-Adressen in neusynthetisierte Genome verwiesen, die bereits Anlass für einen spielerischen Wettlauf zwischen Wissenschaftlerteams um das Knacken des hierfür neu geprägten DNA-Codes waren. Diese interdisziplinäre Arbeitsweise kann auch im Forschungsfeld der Neusynthese von Genomen als Wechsel in der Forschungskultur und somit als Neuerung aufgefasst werden.

Folglich können innerhalb dieses Forschungsansatzes methodische, konzeptionelle sowie Unterschiede bezüglich der quantitativen Eingriffstiefe im Vergleich zur klassischen Gentechnik festgestellt werden. Ein Unterschied in der Forschungskultur wird am Einfluss von technischen, ingenieurwissenschaftlichen sowie chemischen Perspektiven und zum Teil auch an spielerischen oder künstlerischen Elementen deutlich. Die enormen wissenschaftlichen Leistungen sowie die Kombination der Techniken, die diesen Ansatz prägen, können zudem als neu gelten. Ein Unterschied in der qualitativen Eingriffstiefe ist bei diesem Forschungsansatz gegenüber der klassischen Gentechnik bislang weniger auszumachen.

Die Neusynthese von Genomen ist wie gezeigt wurde, auch aufgrund der Prominenz der verschiedenen Projekte des JCVI, eng verknüpft mit der Vision einer Herstellung von „künstlichem Leben“. Die eingehende Betrachtung des Forschungsansatzes in diesem Kapitel wies jedoch auf, dass hierbei schlicht die DNA eines bereits bestehenden Organismus nachgebaut und in eine bereits existierende Empfängerzelle natürlichen Ursprungs eingefügt wurde, die sich anschließend replizierte. Folglich wurde lediglich das Genom eines Organismus künstlich erzeugt, nicht aber eine komplette Zelle. Mit dem Forschungsansatz der Neusynthese von Genomen wird somit kein „neues Leben“, im Sinne einer vollständigen *De-novo*-Synthese von Organismen, hergestellt. Demnach muss auch die Neusynthese von Genomen vielmehr als „evolutionärer Fortschritt“ (vgl.

Potthast 2009; Grunwald 2012, S. 81-85) der Biologie und nicht etwa, wie häufig postuliert, als „revolutionärer Durchbruch“ (vgl. ebd.) aufgefasst werden.

2.2.9 Chancen und Risiken bezüglich rechtlicher Rahmenbedingungen

Wie bereits deutlich wurde, ermöglicht es dieser Forschungsansatz derzeit, DNA-Stränge und Genome zu synthetisieren, geringfügig zu verändern und in Zellen natürlichen Ursprungs, die anschließend zur Replikation fähig sind, einzubringen. Als Nahziel gilt die Gewinnung von Kenntnissen zum Aufbau von Zellen und zu den Funktionen bislang unbekannter Gene (s. Kap. 2.1). Die Erzeugung neusynthetisierter Genome soll es zukünftig ermöglichen, mehrere Mutationen und neue Gene gleichzeitig in das Genom eines Organismus einzubringen, wodurch umfangreiche Umbauten einer Zelle vorgenommen werden können. Dies soll auch neue Erkenntnisse zur Funktion bestimmter Gene ermöglichen, was unter anderem eine wesentliche Voraussetzung zur weiteren Entwicklung von Minimalorganismen ist (vgl. Schrauwers & Poolman 2013, S. 76-78).

Spezifische Anwendungen sind daher zukünftig aus der Kombination des Ansatzes der Neusynthese von Genomen mit dem Minimalorganismenansatz zu erwarten, beispielsweise zur Entwicklung und Herstellung neuer Medikamente, Impfstoffe, Materialien oder Biotreibstoffe (s. Kap. 2.1.3).

Zukünftig soll es also auch möglich werden, Genome vollständig chemisch zu synthetisieren. Dies rückt die Vision des computergestützten Designs eines gewünschten Organismus in scheinbar greifbare Nähe. Auf diese Weise hergestellte Zellen sollen Produkte erzeugen oder Funktionen ausführen. Das JCVI (2010a) postuliert, dass die Forschungsarbeiten im Bereich der Neusynthese von Genomen profunde und positive Auswirkungen auf die Gesellschaft haben werden, indem sie neue Techniken und Werkzeuge für neue Impfstoffe und pharmazeutische Entwicklungen bereitstellen sowie die Entwicklung neuer Biotreibstoffe und biochemischer Stoffe ermöglichen werden. Die Techniken sollen so zur Erzeugung von sauberem Wasser, neuen Nahrungsquellen, Textilien oder zur Bioremediation verwendet werden.

Neben den zukünftig möglichen Chancen, die der Forschungsansatz bereithält, rücken jedoch auch hier die möglichen Risiken in den Fokus. *Biosafety*-relevante Sicherheitsfragen kommen insbesondere im Zusammenhang mit einer Freisetzung von synthetisch-biologisch veränderten Organismen aus dem Labor auf. Bislang ermöglichen die Techniken der Neusynthese von Genomen zwar hauptsächlich die Rekonstruktion und geringfügige Veränderungen von Genomen bereits bestehender Organismen. In naher Zukunft sollen diese Veränderungen jedoch umfassender werden, bis hin zur völligen Neukonstruktion von Genomen nach Maß. Die Methoden der Technikfolgenabschätzung aus dem Bereich der Gentechnik können somit bislang als ausreichend für das Forschungsfeld angesehen werden.

Doch mit Zunahme der Komplexität der Veränderungen könnten das GenTG, die GenTSV und die EU-Richtlinie 2009/41/EG auch für diesen Ansatz zukünftig nicht mehr greifen und der gesetzliche Rahmen wäre entsprechend anzupassen. Bisherige Methoden der Technikfolgenabschätzung könnten in naher Zukunft, aufgrund fehlender Vorbilder von Organismen natürlichen Ursprungs, auch für diesen Forschungsbereich nicht mehr ausreichend sein. Vergleichbar zum Forschungsansatz an Minimalzellen (s. Kap. 2.1) ist auch bei diesem Ansatz die Möglichkeit einer Rückholbarkeit von Organismen mit neusynthetisierten und veränderten Genomen nicht gesichert. Aus diesem Grunde sollte auf eine Freisetzung von synthetisch-biologisch veränderten Organismen mit neusynthetisierten DNA-Strängen bzw. Genomen derzeit verzichtet werden (vgl. Engelhard 2010). Neue Sicherheitstechniken sowie Technikfolgen sind vor einer Ausbringung ins Freiland oder einer Einbringung in den Menschen und andere Lebewesen zu erforschen. Aufgrund der Unsicherheit der Prognose sollte auch in diesem Forschungsbereich das Vorsorgeprinzip gelten.

Neben diesen *Biosafety*-relevanten Sicherheitsfragen bestehen auch im Forschungsfeld der Neusynthese von Genomen Risiken, die dem Bereich des *Biosecurity* zugeordnet werden. Seit der erfolgreichen Rekonstruktion des Poliovirus im Jahr 2002 (Cello et al. 2002) auf Basis einer im Internet frei verfügbaren Genomsequenz wird die gängige Praxis der freien Publikation von wissenschaftlichen Ergebnissen in Frage gestellt (vgl. Boldt et al. 2009, S. 72). Die Tatsache, dass zudem ohne Zugangsbeschränkung kurze Oligonukleotide bei DNA-Synthesefirmen bestellt werden können, trägt zu der Befürchtung einer *Biosecurity*-relevanten missbräuchlichen Verwendung der Techniken bei. Weitere Forschungsergebnisse, wie die oben bereits beschriebene Isolation des Erregers der Spanischen Grippe aus Proben verstorbener Patienten und dessen vollständige Rekonstruktion im Jahr 2005 (Taubenberger et al. 2005; Tumpey et al. 2005), sowie die gelungene Neusynthese des Genoms von *M. mycoides* (Gibson et al. 2010) bestärken die Bedenken gegenüber der Grundlagenforschung im Bereich der DNA-Synthese und dem Umgang mit Informationen und DNA.

Die in Deutschland gegründete *International Association of Synthetic Biology* (IASB) sowie der US-amerikanische Branchenverband *International Gene Synthesis Consortium* (IGSC) entwickelten daher Standards für einen verantwortungsvollen Umgang von DNA-Syntheseunternehmen mit chemisch synthetisierten Oligonukleotiden. Demnach könnten die Unternehmen ihre Kunden screenen, Bestellungen von Privatpersonen ablehnen und Vorfälle den Behörden melden. Basis dieser Regulierungen könnte eine international abgestimmte, ständig aktualisierte und vom Gesetzgeber verwaltete Datenbank sein, die über DNA-Sequenzen informiert, die zur Herstellung pathogener Organismen verwendet werden könnten. Bei den Unternehmen bestellte Nukleinsäuresequenzen könnten dann mit

dieser Datenbank abgeglichen werden (vgl. Wagner 2013, S. 120). Allerdings steht die hohe Fluktuation des Wirtschaftszweigs diesen Selbstregulierungsansätzen häufig entgegen. Darüber hinaus zielen die Verbände nicht zuletzt auf eine Mitgestaltung der rechtlichen Rahmenbedingungen zu Gunsten der Branche ab (Giersch & Schmidt 2010).

Ein weiteres häufig angeführtes Risikoszenario sind bioterroristische Anschläge, beispielsweise die Verbreitung von Krebs durch mit Onkogenen ausgestattete Bakterien (vgl. Cho et al. 1999). Zur Eindämmung dieses Risikos könnte, neben den genannten Selbstregulierungsansätzen, der freie Handel mit Laborgeräten und -ausstattungen sowie mit chemischen Reagenzien rechtlich eingeschränkt werden. Zudem wird die Geheimhaltung von potentiell gefährlichen Forschungsergebnissen diskutiert. Diese Forderung lässt allerdings bislang offen, in wessen Händen das potentiell gefährliche Wissen noch als sicher gelten könnte (Boldt et al. 2009, S. 73). Der Synthetische Biologe George Church spricht sich aufgrund der aufkommenden Befürchtungen bezüglich der Forschung im Bereich der DNA-Synthese für eine Lizenzierung der Herstellung von DNA aus:

„Everybody should get the readings (of DNA) so they can survey their environment to see what is going on. But they shouldn't be allowed to write (DNA) without a licence. The same way you don't want jet pilots to be any one person. They need a licence.“ (Church, Interview in: Cserer & Seiringer 2009, S. 32)

Hierbei ist jedoch zu anzumerken, dass ein gewisses Risiko einer missbräuchlichen Verwendung der Techniken jedoch auch von Gruppierungen oder Einzelpersonen ausgeht, die spezifisches Fachwissen im Bereich der DNA-Synthese aufweisen, wie den Wissenschaftlern selbst.

Darüber hinaus birgt der Ansatz der Neusynthese von Genomen eine *Dual-Use*-Problematik, da synthetisch-biologisch veränderte Organismen sowohl zu zivilen als auch zu militärischen Zwecken verwendet werden können. Bei synthetisch-biologisch erzeugten Biowaffen ist eine Steigerung der Virulenz, Resistenz und Selektivität von Pathogenen denkbar. Die Verbreitungswege von synthetisch-biologisch veränderten Organismen könnten kontrolliert und Soldaten, die Zivilbevölkerung und deren Versorgungssysteme angegriffen werden (vgl. Giersch & Schmidt 2010). Allerdings ist die Erzeugung ethnischer Waffen nach Giersch und Schmidt (ebd.), auch wenn sie durch die Genomforschung und die Individualisierung der Medizin zunehmend in den Bereich des technisch Möglichen rückt, derzeit noch nicht realisierbar. Denkbar sei zwar zukünftig eine Herstellung von Biowaffen, die ungefähr zwanzig Prozent der feindlichen und fünf Prozent der eigenen Bevölkerung treffen würden. Allerdings stelle sich hierbei die Frage nach der Korrespondenz von „genetischen“ mit territorialen oder auch „kulturellen“ Populationen. Daher sollten, so Giersch und Schmidt (ebd.), die Möglichkeiten bioterroristischer Anschläge oder militärischer Biowaffenherstel-

lung nicht überschätzt werden. Es müssen dennoch rechtliche Schritte geprüft und gegebenenfalls Grenzen im Umgang mit synthetisch-biologisch veränderten Organismen mit neusynthetisierten Genomen gesetzt werden.

Die Biowaffenkonvention von 1972 stellt auf internationaler Ebene ein übergeordnetes „Übereinkommen über das Verbot der Entwicklung, Herstellung und Lagerung bakteriologischer (biologischer) Waffen und von Toxinwaffen sowie über die Vernichtung solcher Waffen“ (BWÜ) dar (BWÜ 2016). Dieser Konvention gehören derzeit 174 Vertragsstaaten an (Stand: März 2016). Die territoriale Umsetzung der Konvention in den Vertragsstaaten sowie die notwendigen Maßnahmen sind jedoch Ermessenssache der einzelnen Staaten und Kontrollmechanismen fehlen bislang. Der Zugang zu biowaffenfähigen Organismen und deren Verfügung sollten daher stärker reguliert werden. Da Forschungen zu Biowaffen zu Vorbeugungs-, Schutz- oder sonstigen friedlichen Zwecken erlaubt sind (BWÜ, Artikel 1), ist jedoch eine indirekte Erforschung von Kampfmitteln möglich. Dies erhöht das Risiko von Defensivrüstungswettläufen deutlich. Die Weiterentwicklung der Konvention zu einer international wirksamen Kontrollinstanz ist daher wünschenswert. Auf internationaler Ebene besteht zudem das *Umweltkriegsübereinkommen* (ENMOD) über das Verbot umweltverändernder Techniken zu Kriegszwecken. Schäden an Ökosystemen, beispielsweise zur Nahrungsmittelerzeugung, sind hierin rechtlich erfasst. Darüber hinaus gelten die Laborrichtlinien der *World Health Organisation* (WHO) sowie die Exportkontrolle der *Australia Group*, die eine Verbreitung von chemischen und biologischen Waffen verhindern soll. Zudem regelt die EG-Verordnung 428/2009 auf europäischer Ebene die Exportkontrolle von *Dual-Use*-Gütern (vgl. Giersch & Schmidt 2010, S. 25-26).

In einer Stellungnahme kommt der Deutsche Ethikrat (2014) zu dem Schluss, dass die *Biosecurity*-relevante Forschung zur Synthetischen Biologie zum Teil durch rechtliche Regelungen der *Biosafety*-relevanten Forschung erfasst wird. Jedoch sei im nationalen Recht, Europarecht und Völkerrecht derzeit kein einheitliches Regelsystem zur Vermeidung des Missbrauchs von Forschung und Forschungsergebnissen in den Lebenswissenschaften etabliert. Empfohlen wird daher die Einführung eines institutionell und personell übergreifenden Forschungskodex zur Übernahme von Selbstverantwortung seitens der Forschenden. Zudem sollen *Biosecurity*-relevante Inhalte in der Aus-, Fort- und Weiterbildung der in den Lebenswissenschaften tätigen Personen stärker thematisiert werden. Diese verantwortungsfördernden Maßnahmen sollen durch rechtliche Regelungen ergänzt werden.

Schließlich stellt sich auch im Bereich der Synthetischen Biologie die Frage nach Patentrechten auf synthetisch-biologisch veränderte Gene und Organismen. Bereits mit dem Aufkommen der Gentechnik wurden patenrechtliche Fragen auf-

geworfen. Im Fall Chakrabarty wurde im Jahr 1980 vom amerikanischen Obersten Gerichtshof entschieden, dass genetisch veränderte Organismen keine natürlichen Produkte darstellen und daher grundsätzlich patentierbar sind (Diamond vs. Chakrabarty 1980). Dies ermöglichte es erstmals Eigentumsrechte an GVO anzumelden. Auf europäischer Ebene sind Gene, Genfragmente, die für eine bestimmte Funktion codieren, sowie BioBricks patentierbar (EU-Richtlinie 98/44/EC sowie deren Implementierung in das Europäische Patentübereinkommen). In Europa ebenfalls patentierbar sind mikrobiologische Verfahren sowie mittels dieser gewonnene Erzeugnisse (Art. 53b) EPÜ). Auch mithilfe technischer Verfahren aus natürlicher Umgebung gewonnenes biologisches Material ist patentierbar (Regel 27a) EPÜ).

Wie bereits erwähnt beantragte Craig Venter im Jahre 2007 sowohl internationale als auch US-amerikanische Patente auf mehrere Gene von Mykoplasmen und vorsorglich von *M. laboratorium*. Das Unternehmen SGI finanzierte die Forschungsarbeit des JCVI und erhielt im Gegenzug exklusive gewerbliche Schutzrechte auf 13 Patentfamilien. Das JCVI (2010d) begründet diesen Schritt damit, dass die Erzeugung von *M. mycoides* JCVI-syn1.0 mehrere Jahre andauerte und hierbei zahlreiche neue Methoden und Technologien entwickelt werden mussten. Die Patentierung sei ein geeignetes Mittel, um sicherzustellen, dass die wissenschaftlichen Erkenntnisse nun in kommerzielle Produkte und Dienstleistungen zum Nutzen der Gesellschaft umgewandelt werden können. Darüber hinaus wäre beabsichtigt, Lizenzen der Patente bereitzustellen.

Tatsächlich ergibt sich ein Vorteil von Patentierungen im biotechnologischen Forschungsbereich für die Erfinder durch den dabei entstehenden Marktvorsprung. Zudem kann die wissenschaftliche Entwicklung durch die detaillierte Darstellung der Erfindung bei der Beantragung des Patents, und die damit einhergehende Möglichkeit der steten Verbesserung und Weiterentwicklung der Erfindung, gefördert werden. Diese Vorteile stehen allerdings einer möglichen Monopolisierung gegenüber. Zudem sind biotechnologische Unternehmen häufig abgeschreckt von Forschungsbereichen, deren Anwendung bereits von Patenten weitläufig erfasst ist. Weiterhin ist die Entstehung von *patent thickets* (Patentdickichten) zu befürchten, zu denen es kommen kann, wenn mehrere, für ein Forschungsprojekt benötigte Gene von verschiedenen Rechteinhabern patentiert werden und dies die Entwicklung neuer Produkte erschwert.

Darüber hinaus kann der Zugang zu gesellschaftlich relevanten Forschungsmaterialien und Anwendungsmöglichkeiten erschwert werden. Patentierungen von Genen entsprechen demnach nicht dem *Open-Source*-Gedanken, der der Synthetischen Biologie eigentlich zugrunde liegt (DFG et al. 2009, S. 28-30).

2.3 Die umfangreiche genetische Modifikation von Organismen

Techniken der klassischen Gentechnik erlaubten es bislang, einzelne Gene zusätzlich in das Genom von Organismen und Viren zu integrieren, Gene gezielt zu deaktivieren (*gen-knockout*) sowie aus dem Genom zu entfernen.

Verschiedene Ansätze der Synthetischen Biologie gehen bezüglich dieser quantitativen Eingriffstiefe jedoch über die klassische Gentechnik hinaus. So werden zum einen mehrere Gene, deren Produkte ganze maßgeschneiderte Stoffwechselwege ermöglichen (*metabolic engineering*), in Zellen eingebracht. Zum anderen werden in diesem Forschungsbereich genetische Module (BioBricks) standardisiert sowie artifizielle genetische Schaltkreise in Organismen etabliert. Diese Ansätze können zusammengefasst als umfangreiche genetische Modifikation von Organismen bezeichnet werden.

2.3.1 Ziele

Aufgrund der zahlreichen Nutzungsmöglichkeiten der hergestellten Organismen und Biosysteme liegt der Fokus innerhalb des Forschungsbereichs zur Erzeugung von maßgeschneiderten Stoffwechselwegen, BioBricks und artifiziellen genetischen Schaltkreisen hauptsächlich im Bereich der zukünftigen Anwendungen. Als „industrielle Maschinen“, sollen sie unter anderem Medikamente und Impfstoffe herstellen, Gifte binden oder Gefahrenstoffe anzeigen.

Innerhalb dieses Forschungsbereichs steht somit, wie auch in den vorangegangenen Ansätzen, die bioingenieurtechnische Sichtweise im Vordergrund. In Anlehnung an Prinzipien der Ingenieurwissenschaft, der Elektronik und der Software-Entwicklung sollen Organismen vorab geplant, hergestellt, gezielt gesteuert und *möglichst* kontrollierbar gemacht werden.

Ein Ziel des Forschungsbereichs zur umfangreichen genetischen Modifikation von Organismen ist es demnach, Bestandteile und Prozesse von Organismen nach ingenieurtechnischen Vorgaben zu modularisieren und zu standardisieren. Die Modularität genetischer Elemente ermöglicht dabei eine funktionale Trennung und Neukombination von Systembestandteilen (vgl. Budisa 2012, S. 90-91). So musste bislang jeder Organismus, der mit neuen Eigenschaften ausgestattet werden sollte, individuell konstruiert werden. Mit standardisierten Modulen, wie den sogenannten BioBricks, soll das Verfahren vereinfacht werden, da diese in möglichst vielen Organismen die gleiche gewünschte Funktion zeigen (vgl. Schwille 2013b, S. 10-11).

Langfristiges Ziel im Bereich der BioBricks-Forschung ist die Bereitstellung möglichst vieler standardisierter genetischer Elemente in einer frei zugänglichen Internetdatenbank, der *Registry of Standard Biological Parts* (2016). Die genetischen

schen Module können von Forschenden bestellt und in Organismen und Biosystemen eingesetzt werden. Ziel ist auch eine Verwendung von Minimalorganismen als Chassis für den Einbau solcher genetischen Bausteine, die dem Organismus neue Eigenschaften und Funktionen zukommen lassen (s. Kap. 2.1).

2.3.2 Visionen

Da in diesem Forschungsbereich der Anwendungsbezug stark im Vordegrund steht, besteht der Anspruch Zellen, wie Maschinen, nach ingenieurtechnischen Vorgaben zu planen und extern zu kontrollieren, um diese für bestimmte biotechnologische Anwendungen gezielt nutzbar zu machen.

Der programmatische Anspruch einer *vollständigen* Kontrollierbarkeit von Zellprozessen, der über eine *möglichst umfassende* Kontrollierbarkeit hinausweist, ist jedoch auch bei diesem Ansatz, wie bei den vorangegangenen Ansätzen auch, als visionär zu begreifen, da sich Lebensprozesse einer *vollständigen* externen Kontrolle entziehen (s. Kap. 2.1.2 und 5.3).

2.3.3 Techniken

Maßgeschneiderte Stoffwechselwege

Rekombinationstechniken der klassischen Gentechnik ermöglichten bislang die Entfernung, das Ausschalten (*gen-knockout*) oder die Integration von einzelnen Genen. Die beispielsweise durch Integration zusätzlicher Gene erzeugten transgenen Organismen können dann spezifische Genprodukte, der in das Genom eingebrachten Gene, exprimieren. Prominentes Beispiel der klassischen Gentechnik ist die Herstellung von Humaninsulin in rekombinanten *Escherichia coli*-Zellen, wofür das Einbringen zweier Gene notwendig ist, die für die beiden über Disulfidbrücken verbundenen Polypeptidketten A und B codieren (Goeddel et al. 1979).

Techniken der Synthetischen Biologie nutzen die herkömmlichen Rekombinationstechniken, integrieren jedoch nicht, wie in der klassischen Gentechnik, einzelne Gene in das Zielgenom, sondern etablieren mehrere Gene, deren Produkte komplette maßgeschneiderte Stoffwechselwege ermöglichen. Hierdurch können Genprodukte erzeugt werden, deren Entstehung nicht nur einzelne Gene, sondern komplexe Stoffwechselprozesse zugrunde liegen.

BioBricks

BioBricks sind künstlich hergestellte funktionelle DNA-Sequenzen, wie Promotoren, ribosomale Bindungsstellen, proteincodierende Sequenzen oder Terminatoren. Ziel des BioBricks-Forschungsansatzes ist es, möglichst viele dieser genetischen Module zu charakterisieren und zu standardisieren. So sollen sie nicht nur

in einzelnen, sondern in möglichst vielen Organismen frei miteinander kombiniert werden können und dennoch immer dieselbe Funktion beibehalten. Die Standardisierung erfolgt durch angleichen der Restriktionsstellen über unterschiedliche Techniken, beispielsweise mit der von Tom Knight konzipierten „*BioBrick assembly standard 10*“-Methode (vgl. BioBricks Foundation 2016). Aufwendige traditionelle Klonierungsmethoden sollen durch das Standardisierungsverfahren entbehrlich werden. Hauptsächlich diese beiden Eigenschaften, die Standardisierung und die Modularisierung, begründen den häufig herangezogenen Vergleich der BioBricks mit *LEGO*-Bausteinen (s. Kap. 4.1).

Im Kontext der BioBricks-Forschung werden häufig technisch-ingenieurwissenschaftliche Metaphern auf Bestandteile und Prozesse von Organismen und biologischen Systemen angewendet. So entstand ein hierarchisch gegliedertes System, in dem sogenannte „*Parts*“ bzw. „*BioBricks*“ die grundlegenden Bausteine bilden. Die nächste Abstraktionsebene entsteht aus zusammengesetzten „*Parts*“, den sogenannten „*Devices*“, die eine spezifische Funktion innehaben. Es folgt die Ebene der sogenannten „*Systems*“, in der aus mehreren „*Devices*“ komplexe Systeme gebildet werden. Die letzte Ebene bildet die als „*Chassis Integration*“ bezeichnete Etablierung artifizierender genetischer Elemente in Organismen bzw. biologische Systeme, die als „*Chassis*“ bezeichnet werden (vgl. Leonard et al. 2008).

Artifizielle genetische Schaltkreise

Die beiden wesentlichen Vorgänge der Genexpression in Zellen sind die Transkription und die Translation. Bei der Transkription entsteht die sogenannte mRNA als Abschrift der Zell-DNA. Die mRNA dient als Matrize bei der Translation, nach deren Information die Genprodukte exprimiert werden.

Die Genexpression von Bakterien wird dabei über spezifische Regelmechanismen gesteuert: An der *negativen Genregulation* sind Repressorproteine beteiligt, die reversibel an die Operatorsequenzen der DNA binden können. Dies verhindert zumeist die Bindung der RNA-Polymerase an den Promotor und somit das Ablesen des Zielgens. Die Genexpression wird dadurch gestoppt. Zum einen können spezifische Signalmoleküle, sogenannte Induktoren, durch Bindung an den Repressor dessen Ablösung von der DNA bewirken. Die Expression des Zielgens kann wieder ungestört ablaufen. Im anderen Fall kann erst die Anlagerung eines Corepressors an den Repressor die Genexpression unterbinden, indem der Corepressor-Repressor-Komplex an die Operatorsequenz der DNA bindet. Die Abwesenheit des Corepressors löst wiederum den Komplex von der Operatorsequenz und die Genexpression wird initiiert. Darüber hinaus kann eine *positive Genregulation* vonstattengehen, wenn Aktivatoren an spezifische DNA-Sequenzen binden und hierdurch die Genexpression unterstützen (vgl. Campbell et al. 2003, S. 357-

383 und S. 406-410). Solche „genetischen Schalter“ können künstlich hergestellt und spezifisch in Zellen integriert werden. Diese artifiziellen genetischen Schalter sollen unter Nutzung der Mechanismen der zellulären Genexpression eine gezielte Kontrolle der Genregulation ermöglichen. Werden verschiedene artifizielle genetische Schalter miteinander kombiniert, führt dies zu sogenannten artifiziellen genetischen Schaltkreisen. Durch kontrollierte Induktion oder Repression der artifiziellen genetischen Schalter in einem genetischen Schaltkreis lassen sich Zellprozesse gezielt steuern. In Anlehnung an elektronische Prinzipien lassen sich solche genetischen Schaltkreise mit der schrittweisen Abarbeitung von Datenpaketen durch einen Computer mittels *if-then*-Anweisungen vergleichen. Über *Boole'sche Operatoren* kann die Genexpression an ein spezifisches Signal der Zellumgebung gekoppelt werden (vgl. Schrauwers & Poolman 2013, S. 124-129).

Auf Basis dieser Verfahren ist die Generierung einfacher und kaskadenartiger Schaltkreise (vgl. Hooshangi et al. 2005), bistabiler Kippschalter (vgl. Gardner et al. 2000) bis hin zu ganzen oszillierenden regulatorischen Netzwerken (vgl. Elowitz & Leibler 2000) möglich. Einfache Schalter beruhen auf der Registrierung bestimmter Signale, woraufhin die Genexpression eines Gens ein- bzw. abgeschaltet wird. Ein bistabiler Kippschalter hingegen besteht aus zwei Genen, die sich gegenseitig hemmen. Diese negative Rückkopplung führt zu einem Wechsel zwischen zwei stabilen Zuständen, was als *Flipflop* bezeichnet wird. Ein Beispiel eines oszillierenden regulatorischen Netzwerks ist die Erzeugung einer Zelle, die ein regelmäßiges Blinkmuster aufweist. Hierzu wurden drei Gene miteinander verschaltet, die über ihre Genprodukte eine gegenseitige, zeitlich verzögerte Hemmung bewirkten. Eines der Genprodukte steuerte zudem ein weiteres Gen, das aufgrund der gegenseitigen Hemmung der Gene in periodischen Abständen ein fluoreszierendes Protein expremierte und die Zelle auf diese Weise zum Blinken brachte (ebd.).

2.3.4 Anwendungen

Ein wichtiges Anwendungsgebiet der Forschung zu maßgeschneiderten Stoffwechselwegen, artifiziellen genetischen Schaltern und BioBricks ist die Medizin, die Arzneimittelherstellung sowie die Prävention und Behandlung von Krankheiten. Weitere Anwendungsgebiete finden sich in der Energiegewinnung, zum Beispiel die Produktion von Biotreibstoffen, und in der Chemie, beispielsweise die Herstellung von Kunststoffen und sogenannten „intelligenten Materialien“.

Maßgeschneiderte Stoffwechselwege

Ein Beispiel der Etablierung eines maßgeschneiderten Stoffwechselwegs in Organismen ist die mikrobielle Erzeugung des sekundären Pflanzenstoffs Artemisinin.

Das bislang aus den Blättern der vorwiegend in China vorkommenden Pflanze *Artemisia annua* (Einjähriger Beifuß) gewonnene Artemisinin, chemisch ein Sesquiterpenlacton-Endoperoxid, wird global als Mittel zur Behandlung von Malaria eingesetzt. Malaria wird hervorgerufen durch einzellige Parasiten der Gattung *Plasmodium*, die beim Stich eines weiblichen Moskitos der Gattung *Anopheles* auf den Menschen übertragen werden.

Die mikrobielle Erzeugung von Artemisininsäure, einer Vorstufe von Artemisinin, soll die kostspielige pflanzliche Gewinnung von Artemisinin ersetzen. Die Herstellung des Isoprenoids Amorphadien, eine Vorstufe der Artemisininsäure, wurde bereits im Jahre 2003 durch die Etablierung des Stoffwechselwegs in *E. coli* realisiert (Martin et al. 2003). Im Jahre 2006 konnte dann der vollständige Stoffwechselweg von Amorphadien zu Artemisininsäure in drei Oxidationsstufen in *Saccharomyces cerevisiae* eingebracht werden (Ro et al. 2006).

Die Nichtregierungsorganisation *One World Health*, das Biotechnologieunternehmen *Amrys*, die *Bill Gates Foundation* und das Pharmaunternehmen *Sanofi-Aventis* entwickelten ein Verfahren, den Stoffwechselweg so in *E. coli* zu etablieren, dass eine kostengünstige Möglichkeit zur Gewinnung des Antimalariamittels zur Verfügung steht (vgl. DFG et al. 2009, S. 19). Im April 2013 weihte *Sanofi* zusammen mit *One World Health* eine großtechnische Produktionsanlage für halbsynthetisches Artemisinin ein (Sanofi 2013). Das mikrobiell erzeugte Artemisinin gilt als Paradebeispiel eines ersten Produkts der Synthetischen Biologie.

BioBricks

Beim iGEM-Wettbewerb (*international Genetically Engineered Machine Competition*), der im Jahre 2003 erstmals von den Wissenschaftlern Tom Knight, Randy Rettberg und Drew Endy organisiert und veranstaltet wurde, ist die Forschung zu BioBricks zentral. Der studentische Wettbewerb wird seither jährlich abgehalten. Die eigentliche Forschungsarbeit der internationalen Teams wird über einen längeren Zeitraum im Sommer an den eigenen Universitäten durchgeführt. Die finale Präsentation der Ergebnisse mit Preisauszeichnungen im Herbst wurde bis im Jahr 2014 am *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) in Cambridge durchgeführt und findet seither in Boston statt. Der symbolische Preis für das Gewinnerteam ist ein überdimensionierter, goldener *LEGO*-Baustein, in Anspielung auf die Analogie zwischen Gen-Bausteinen und den bekannten Spiel-Bausteinen des *LEGO*-Unternehmens (s. Kap. 4.1).

Im Jahr 2015 nahmen insgesamt 280 Teams aus über 30 verschiedenen Ländern am Wettbewerb teil, darunter drei afrikanische, 104 asiatische, 72 europäische, 22 lateinamerikanische und 81 nordamerikanische Teams (iGEM 2016).

Die Teilnehmenden nutzen die bisher bereitgestellten BioBricks aus der frei zugänglichen Internetdatenbank *Registry of Standard Biological Parts* (2016), und setzen diese zu komplexen neuen Systemen zusammen. Alternativ werden gänzlich neue BioBricks entworfen, charakterisiert sowie kategorisiert und in die Datenbank aufgenommen. Ziel ist es, standardisierte genetische Elemente global für die Forschung zur Verfügung zu stellen, um Organismen mit neuen Eigenschaften gezielt und unkompliziert zu konstruieren. Die in der Datenbank erfassten BioBricks können von Wissenschaftlern weltweit bestellt werden. Da beim studentischen iGEM-Wettbewerb spielerische Elemente explizit erwünscht sind, entstanden beispielsweise Bakterien mit Bananengeruch, ein Regenbogen aus pigmentierten Bakterien oder mikrobielles Fotopapier (s. Kap. 4).

Mittlerweile haben sich aus einigen ehemaligen Projekten des iGEM-Wettbewerbs StartUp-Unternehmen am Markt etabliert. Ein Beispiel hierfür ist das Unternehmen *FREDsense Technology*, das aus den iGEM-Teams Calgary 2012 und Calgary Entrepreneurship 2013 hervorging. Das Team entwickelte ein System, das über einen Biosensor Verbindungen und Toxine in Wasser detektieren kann. Das Unternehmen bietet derzeit zwei Versionen von *FRED* an, zum einen den *spot test sensor*, bei dem eine kleine Wasserprobe direkt auf eine Patrone gegeben wird, die anschließend in einen Detektor eingesetzt wird. Einige Minuten später wird das Messergebnis per 3G, Wi-Fi oder USB-Verbindung auf einem Computer, Mobilgerät oder Server bereitgestellt. Darüber hinaus wird auch der *autonomous sensor* angeboten, der im Ganzen in größeren Wassermengen und Gewässern eingesetzt werden kann und hier über einen bestimmten Zeitraum Messungen erstellt. In beiden Versionen besteht der Biosensor aus zwei Komponenten: einer Patrone, die für spezifische Verbindungen sensible Bakterien und alle für den Test notwendigen Chemikalien und Komponenten enthält, sowie einem Detektor, der die Signale der Bakterien erkennt und bei Kontakt mit bestimmten chemischen Verbindungen ein quantifizierbares elektrochemisches Signal erzeugt. Hierdurch lässt sich auch der Grad der Kontamination der Wasserprobe mit bestimmten Toxinen ermitteln (FREDsense Technology 2016).

Artifizielle genetische Schaltkreise

Wie Hotz und Weber (2012) anführen, finden artifizielle genetische Schalter insbesondere bei der Prävention von Krankheiten, der Suche nach neuen Antibiotika, der Integration in Empfängerorganismen sowie der Synthese intelligenter Materialien Verwendung. Das Unternehmen *BioVersys*, mit Weber als Mitbegründer, will zukünftig einige dieser Techniken auf den Markt bringen (vgl. Schrauwers & Poolman 2013, S. 131). Manche Forschungen wurden bereits im Freiland vorgenommen oder werden schon bald in klinischen Studien getestet.

Neben der Mono- und Kombinationstherapie von Malaria mittels mikrobiell erzeugtem Artemisinin könnte durch die Forschung in diesem Bereich auch die Prävention von Malaria und anderen Krankheiten intensiviert werden. In stark betroffenen Gebieten könnte ein artifizieller genetischer Schaltkreis in Moskitos eingebracht werden, der dazu führt, dass die Tiere spezifisch abgetötet werden, jedoch ohne andere Tierarten oder die menschliche Gesundheit durch die Maßnahme zu gefährden. Hierzu wird ein Gen verwendet, das ausschließlich bei weiblichen Nachkommen zu Flügellosigkeit und somit zum Hungertod der Tiere führt. Um dennoch genügend männliche Überträger züchten zu können, muss das Gen im Labor abgeschaltet werden können. Hierzu wird es mit einem Repressor versehen, der bei Zugabe des Signalmoleküls *Tetrazyklin* (TET) das Ablesen der codierenden Gensequenz verhindert. Somit kann das Gen unter Laborbedingungen durch tetrazyklinhaltiges Futter abgeschaltet werden. Nach Freisetzung der Moskitos in tetrazyklinfreier Umgebung wird das Gen aktiviert. Die gezüchteten Männchen paaren sich mit freilebenden Weibchen und bringen männliche Nachkommen als Träger des Gens sowie weibliche Nachkommen ohne Flügel hervor. Im ersten Feldversuch auf den Cayman Inseln konnte nach der Freisetzung der mit artifiziellen genetischen Schaltern versehenen Organismen eine signifikante Reduktion der Moskitos in der Region beobachtet werden (Harris et al. 2011; vgl. Hotz & Weber 2012). Nach demselben Prinzip könnten weitere unerwünschte Insektenarten bekämpft werden. Beispielsweise arbeitet das britische Unternehmen *Oxitec* an Genschaltern, die zur Bekämpfung der männlichen Gelbfiebermücke *Aedes (Stegomyia) aegypti*, die neben Gelbfieber auch Denguefieber überträgt, beitragen könnten (vgl. Schrauwers & Poolman 2013, S. 132).

Indem Zellen mit einem medikamentenabhängigen, artifiziellen genetischen Schalter versehen werden, der an ein Gen gekoppelt ist, das beispielsweise farbige Substanzen produziert, können Farbreaktionen Hinweise auf den Kontakt mit antibiotischen Substanzen geben. Ist eine chemische und biologische Substanzsammlung vorhanden und wird darin nach bestimmten neuen Antibiotika gesucht, kann ein solch zellbasiertes Screeningverfahren von Nutzen sein. Auch das Ausschalten von Antibiotikaresistenzen, die viele Pathogene über die Zeit erwerben, ist mittels genetischen Schaltern möglich. Bewährte Antibiotika könnten dann wieder zur Krankheitsbekämpfung eingesetzt werden (vgl. Hotz & Weber 2012, S. 120-123).

Die Integration artifizieller genetischer Schalter in Empfängerorganismen erlaubt es zudem, biologische Effekte gezielt zu steuern. Ein Beispiel hierfür stammt aus dem Bereich der künstlichen Befruchtung von Kühen. Die Synchronisation der Besamung mit dem Eisprung kann über eine Mikrokapsel aus Cellulosesulfat und dem Polymer Poly-DADMAC erzielt werden, die als Spermidepot dient. Zusätzlich werden menschliche Zellen mit einem Rezeptor für das *luteinisierende*

Hormon (LH) ausgestattet. Der Rezeptor ist an eine Signalkaskade gekoppelt, an deren Ende die Produktion des Enzyms Cellulase steht. Die derart veränderten Zellen werden nun mit dem Sperma in die Mikrokapsel verpackt und in den Uterus von Kühen eingebracht. Der mit dem Eisprung der Kühe einhergehende Anstieg von LH führt zur Aktivierung des LH-Rezeptors der Zelle und zur Genexpression von Cellulase. Dies hat den enzymatischen Abbau der Mikrokapsel zur Folge. Die synchrone Freisetzung der Spermien mit dem Eisprung könnte im Bereich der Tierzucht die Zahl der erfolgreichen Befruchtungen deutlich erhöhen (Kemmer et al. 2011; vgl. Hotz & Weber 2012).

Durch Integration artifiziieller genetischer Schalter in Empfängerorganismen lassen sich jedoch nicht nur biologische Effekte steuern, sondern auch biologische Parameter auf einen Sollwert einstellen. Ein Beispiel für eine Anwendung dieser Technik ist die Behandlung der pathologisch erhöhten Harnsäurekonzentration im Blut bei Gicht. Eine Therapie gegen Gicht muss zum einen die Senkung der pathologisch erhöhten Harnsäurekonzentration, zum anderen die Aufrechterhaltung der basalen Harnsäurekonzentration zum Schutz der Zellen vor oxidativem Stress beinhalten. Aufgrund dessen wurde ein genetischer Schaltkreis so konstruiert, dass bei erhöhter Harnsäurekonzentration in der Zelle die Expression des Gens für Harnsäureoxidase angeschaltet wird, sodass das exprimierte Enzym zum Abbau der erhöhten Harnsäurekonzentration führt. Der Schalter selbst basiert auf dem Repressorprotein HucR. Er wurde aus dem extremophilen Bakterium *Deinococcus radiodurans* isoliert. Die aus dem Blut in die Zelle transportierte Harnsäure verhindert in zu hoher Konzentration die Bindung von HucR an die Operatorsequenz, wodurch die Expression der Harnsäureoxidase aktiviert wird. Ein Harnsäuretransporter in der Zellmembran erleichtert den Eintritt von Harnsäure in die Zelle und erhöht dadurch die Sensitivität des Schalters. Eine physiologische Harnsäurekonzentration hingegen führt zu einer Bindung des Repressors, wodurch keine Harnsäureoxidase exprimiert wird (Kemmer et al. 2010). Die Versuche befinden sich nach Hotz und Weber (2012, S. 129) noch in der experimentellen Phase, könnten aber in absehbarer Zeit in ersten klinischen Studien resultieren. Dabei soll der artifiziielle genetische Schalter nicht direkt in das Genom der Patienten integriert, sondern in externen Zellen untergebracht werden, die von einer Algengelatine, sogenanntem Agar, umhüllt sind. In die Hülle eingebrachte Poren sollen für ausreichenden Substanz Austausch mit der Zellumgebung sorgen. Tests an Mausmodellen waren bereits erfolgreich. Derlei „molekulare Prothesen“, wie der in diesem Bereich forschende Wissenschaftler Fussenegger sie nennt, könnten auch bei zahlreichen weiteren Erkrankungen, beispielsweise Diabetes, therapeutisch eingesetzt werden (vgl. Schrauwers & Poolman 2013, S. 131-132).

Artifiziielle genetische Schalter können darüber hinaus auch zur Synthese intelligenter Materialien verwendet werden. Die Erzeugung von neuen Materialien,

deren Eigenschaften gezielt gesteuert werden können, ist besonders im biomedizinischen Bereich von Interesse. Polymernetzwerke, die mit Wasser angefüllt sind, sogenannte Hydrogele, werden bereits als Implantate eingesetzt. Sie könnten zukünftig mit genetischen Schaltern versehen werden und als gezielt steuerbare Medikamentendepots Verwendung finden (vgl. Hotz & Weber 2012, S. 129-131).

2.3.5 Bezüge zu anderen Ansätzen der Synthetischen Biologie

Die Forschung zu maßgeschneiderten Stoffwechselwegen, artifiziellen genetischen Schaltkreisen und BioBricks ist eng verknüpft mit dem Minimalorganismenansatz. Minimalzellen sollen dabei als Chassis dienen, in die genetische Elemente eingebracht werden können. Die Erzeugung von Biotreibstoffen wird hierbei als ein wichtiges zukünftiges Anwendungsfeld angesehen (s. Kap. 2.1.3).

Auch können derzeitige Protozellen als Chassis zur Etablierung genetischer Elemente dienen (s. Kap. 2.5).

In diesem Forschungsbereich wird zudem, wie in den vorangegangenen Ansätzen, eine möglichst umfassende Plan-, Steuer- und Kontrollierbarkeit von Organismen angestrebt. Die DNA ist aufgrund häufig stattfindender Mutationen jedoch Veränderungen unterworfen, was diesem Ziel im Allgemeinen entgegensteht. Daher könnten zukünftig die stabilere *Xenonukleinsäure* (XNA) oder *Pep-tidnukleinsäure* (PNA) für bestimmte Forschungen verwendet werden (vgl. Gibbs 2010, S. 60; s. Kap. 2.4).

Des Weiteren bestehen Parallelen zur Forschung zu bislang unbekannten Organismen. Dieser Forschungsansatz hat jedoch nicht zum Ziel, bereits bekannte genetische Elemente in Organismen neu zu kombinieren, sondern neue genetische Elemente zu entdecken, um die daraus resultierenden Stoffwechselwege biotechnologisch nutzbar zu machen (s. Kap. 2.6.1).

2.3.6 Darstellung des Ansatzes in der Öffentlichkeit

Der Forschungsansatz zur umfangreichen genetischen Modifikation von Organismen bildet eines der Hauptthemen der deutschsprachigen medialen Berichterstattung im Bereich der Synthetischen Biologie. Insbesondere Forschungsvorhaben mit spezifischer Anwendung wie die zukünftige Gewinnung von Biotreibstoffen aus synthetisch-biologisch veränderten Organismen rücken den Forschungsbereich in das öffentliche Licht, da diese Themen das Interesse von Journalisten und der Bevölkerung wecken (vgl. Kronberger et al. 2009, S. 21; Leopoldina & IfD Allensbach 2015, S. 13-14). Demnach fand auch die semi-synthetische Erzeugung von Artemisinin, das als erstes Produkt der Synthetischen Biologie gilt, in 7% der in der Medienanalyse von Gschmeidler und Seiringer

(2012, S. 166) untersuchten deutschsprachigen Artikel, die in den Jahren 2004 bis 2009 im Kontext der Synthetischen Biologie publiziert wurden, Erwähnung.

Sowohl in wissenschaftlichen Publikationen als auch in öffentlichen Berichterstattungen der Forschung zu Organismen mit maßgeschneiderten Stoffwechselwegen, artifiziiellen genetischen Schaltern sowie BioBricks wird sich dabei häufig Metaphern bedient, die aus dem technisch-ingenieurwissenschaftlichen Bereich entlehnt werden oder die spielerische Komponente der Techniken unterstreichen (ebd., S. 168-169). Beispiele hierfür sind der aus dem elektrotechnischen Bereich stammende und auf biologische Bestandteile und Prozesse übertragene Begriff „genetische Schaltkreise“ und der für synthetisch-biologisch veränderte Organismen herangezogene Begriff „living machines“. Anhand der Medienanalyse von Cserer und Seiringer (2009, S. 30: Fig. 2) wird deutlich, dass die Begriffe „Handicraft work/Playing LEGO/DNA-Kit“, mit einer Nennung in insgesamt 82 Artikeln, die im Kontext der Synthetischen Biologie meist verwendeten Begriffe in der deutschsprachigen Berichterstattung in den Jahren 2004 bis 2008 darstellen. Darüber hinaus erfolgt häufig die Verwendung technisch-ingenieurwissenschaftlicher Begriffe zur Beschreibung von biologischen Prozessen und Bestandteilen seitens der Forschenden selbst. Beispielsweise nimmt die Metapher „car“, die von George Church häufig angeführt wird, Bezug auf das in diesem Forschungsbereich wesentliche ingenieurwissenschaftliche Prinzip der Modularisierung biologischer Strukturen:

„Synthetic Biology is an attempt to do engineering on biology. True engineering of a sort where you have parts, like you have parts you use to make a car.“ (Church, Interview in: Cserer & Seiringer 2009, S.31)

Sowohl die technisch-ingenieurwissenschaftlich als auch die spielerische Perspektive auf die Biologie wird insbesondere am Konzept des studentischen iGEM-Wettbewerbs und den hier verwendeten BioBricks deutlich. Die Abkürzung „iGEM“ steht dabei für „international Genetically Engineered Machines“ und verweist somit auf die ingenieurwissenschaftliche und technische Ausrichtung des Wettbewerbs. BioBricks werden dabei als standardisierte Bauteile verstanden, die beliebig miteinander kombiniert werden können. Dementsprechend werden häufig Analogien zu *LEGO*-Bausteinen gezogen, was die spielerische Ausrichtung des Forschungsansatzes unterstreicht (vgl. Gschmeidler & Seiringer 2012, 168-169; s. Kap. 4.1). Der Synthetische Biologe Victor de Lorenzo konstatiert:

„I would argue that we are, I would say in the ‘game’ state. So our Synthetic Biology community is playing with developing parts, developing bacteria that flash, that turn green, that turn red, that behave in a particular way.“ (De Lorenzo, Interview in: Cserer & Seiringer 2009, S. 31)

Allerdings stehen dieser spielerischen und auf Zweckfreiheit ausgelegten Grundidee unter anderem die potentiellen Risiken der Forschung gegenüber. Von den Veranstaltern des iGEM-Wettbewerbs wird daher auch Wert auf das *human practice*, also die Aufklärung der Öffentlichkeit über Chancen und Risiken der Synthetischen Biologie gelegt (vgl. Wagner & Morath 2012, S. 134-135). Diese Form der Öffentlichkeitsarbeit soll dazu beitragen, die Gesellschaft über die Synthetische Biologie zu informieren und insbesondere junge Menschen für das Forschungsfeld zu begeistern. In diesem Zusammenhang entwarf beispielsweise das iGEM-Team München aus dem Jahr 2012 einen Comic, um auf dessen Grundlage mit einer Gymnasialklasse mögliche Risiken der Synthetischen Biologie zu diskutieren. Für die iGEM-Teams besteht durch das *human practice* im Gegenzug die Möglichkeit, zusätzliche Punkte für den Wettbewerbssieg zu sammeln (vgl. Höflinger 2012).

2.3.7 Was ist neu?

Anhand der vier charakteristischen Merkmale der Synthetischen Biologie (Engelhard 2011) wird deutlich, dass sich die Forschung zu Organismen mit maßgeschneiderten Stoffwechselwegen, artifiziellen genetischen Schaltkreisen oder BioBricks insbesondere methodisch von der klassischen Gentechnik unterscheidet. Die ingenieurwissenschaftlichen Prinzipien der Modularisierung und Standardisierung stehen in diesem neuen Forschungsfeld deutlich im Vordergrund und prägen ein technisches Verständnis der Biologie.

Zukünftig sollen Organismen mit neuen Eigenschaften und Funktionen konstruiert werden, die zuvor am Computer gezielt geplant wurden. Hieran kann ein konzeptioneller Unterschied des Forschungsbereichs zur klassischen Gentechnik ausgemacht werden. Die Visionen verändern sich auch hier weg von der Manipulation in Richtung Konstruktion neuartiger, artifizieller genetischer Elemente. Nicht die geringfügige Manipulation von Organismen natürlichen Ursprungs steht dabei im Fokus, sondern die gezielte Konstruktion gewünschter Organismen.

Bezüglich der qualitativen Eingriffstiefe wird deutlich, dass das Forschungsfeld zwar auf der klassischen Gentechnik aufbaut. So werden Rekombinationstechniken schon seit den späten 1960er Jahren angewandt und legen den Grundstein zur Entwicklung der Gentechnologie (Arber & Linn 1969). Diese Techniken werden auch im Forschungsbereich zu maßgeschneiderten Stoffwechselwegen, artifiziellen genetischen Schaltkreisen sowie BioBricks verwendet. Qualitativ neu ist jedoch die Erzeugung artifizieller genetischer Module und Schaltkreise, die so nicht in der Natur vorkommen. Folglich kann für diesen Forschungsansatz ein qualitativer Unterschied der Eingriffstiefe im Vergleich zur klassischen Gentechnik ausgemacht werden. Auch hinsichtlich der quantitativen Eingriffstiefe geht das Forschungsfeld deutlich über die klassische Gentechnik hinaus. So werden nicht

mehr, wie bei der Gentechnik, einzelne Gene, sondern ganze Gencluster zur Etablierung maßgeschneiderter Stoffwechselwege und genetischer Schaltkreise in bereits bestehende Zellen eingebracht. Dies führt zu einer deutlichen Zunahme bezüglich der Komplexität und Quantität der Veränderungen.

Darüber hinaus ist beim Ansatz zur Generierung von Organismen mit maßgeschneiderten Stoffwechselwegen, artifiziellen genetischen Schaltkreisen sowie BioBricks ein klarer Wechsel in der Forschungskultur auszumachen. Neben dem Zusammenschluss insbesondere technischer und ingenieurwissenschaftlicher Disziplinen, ist der explizite Einbezug spielerischer sowie künstlerischer Elemente maßgeblich. Dies zeigt sich auch an den im Kontext des Forschungsfeldes verwendeten Metaphern und der technischen und spielerischen Ausrichtung des iGEM-Wettbewerbs. Folglich bestehen bei diesem Forschungsansatz methodische, konzeptionelle, kulturelle sowie qualitative und quantitative Unterschiede bezüglich der Eingriffstiefe im Vergleich zur klassischen Gentechnik.

Als eines der Hauptziele, das im Forschungsbereich zur umfangreichen genetischen Modifikation von Organismen angestrebt wird, hat sich folglich die Konstruktion neuer Organismen, die so nicht in der Natur vorkommen, herausgestellt. Hierbei wird jedoch zusätzlich auf bereits bestehende biologische Strukturen wie Zellen oder organismische Bestandteile natürlichen Ursprungs zurückgegriffen, in die beispielsweise artifizielle genetische Elemente eingefügt werden. Mit dem Forschungsansatz zur Erzeugung von Organismen mit maßgeschneiderten Stoffwechselwegen, artifiziellen genetischen Schaltkreisen sowie BioBricks wird demnach kein „neues Leben“ *de novo* erzeugt. Auch dieser Forschungsbereich ist vielmehr als ein „evolutionärer Fortschritt“ (vgl. Potthast 2009; Grunwald 2012, S. 81-85) der Biologie zu verstehen.

2.3.8 Chancen und Risiken bezüglich rechtlicher Rahmenbedingungen

Die Forschung zur umfangreichen genetischen Modifikation von Organismen soll, wie bereits deutlich wurde, vor allem neue Anwendungen in der Arzneimittelherstellung, der Prävention von Krankheiten, der Energiegewinnung und der Chemie hervorbringen. *GinkgoBioworks* beispielsweise ist ein junges Unternehmen, das im Anschluss an den iGEM-Wettbewerb (Team MIT 2004) hervorgegangen ist. Ziel des Unternehmens ist es, Mikroorganismen mit neuen Eigenschaften zu entwickeln, um zukünftig neue Produkte für die Bereiche Gesundheit, Energie, Materialien, Nahrungsmittel und viele weitere Anwendungsgebiete bereitzustellen. Nach eigenen Angaben soll dabei die Technologie durch die Biologie ersetzt werden. Das Unternehmen arbeitet hierzu beispielsweise mit Parfümeuren zusammen, um das erste Parfüm mit Rosenduft zu kreieren, dessen exakte Zusammensetzung der Rosenessence über Mikroorganismen kontrolliert werden kann. Darüber hinaus arbeitet *Ginkgo-Bioworks* mit Hilfe einer For-

schungsförderung der DARPA, eine Behörde des US-Verteidigungsministeriums, an der Entwicklung einer Reihe von modifizierten probiotischen Bakterien, die den Menschen besser vor Infektionen schützen sollen (Ginkgo-Bioworks 2016).

Darüber hinaus ist die Energiegewinnung ein weiteres vielversprechendes, jedoch bislang nur zukünftiges Anwendungsfeld der Forschung zu Organismen mit maßgeschneiderten Stoffwechselwegen. Das Biotechnologieunternehmen *LS9* forscht an der Herstellung sogenannter Biosyn-Treibstoffe, um eine Alternative zu fossilen Brennstoffen bereitzustellen. Mithilfe dieser erneuerbaren Treibstoffe aus Mikroorganismen sollen Lösungen für den weltweiten Energiemangel und das Klimaproblem unserer Erde geschaffen werden. Konkret soll zur Erzeugung von Biotreibstoffen aus Pflanzen gewonnener Zucker in einem Schritt zu Alkoholen und Kohlenwasserstoffen umgesetzt werden. Im Jahr 2010 begann *LS9* mit der Produktion von Biosyn-Diesel in halbkommerziellem Maßstab, mit einer Produktion von ca. 40 Millionen Liter (vgl. Schrauwers & Poolman 2013, S. 145-150).

Das Unternehmen *Aurora Algae* forscht darüber hinaus an Algen zur Erzeugung eines breiten Spektrums an Produkten, von Biotreibstoffen, über Arzneistoffe bis hin zu Nahrungsmitteln. Der Ansatz des Unternehmens *Joule Unlimited* beruht auf der Veränderung von Cyanobakterien, die aus Wasser, Sonnenlicht und Kohlendioxid Alkane erzeugen sollen. Alkane sind die wichtigsten industriell genutzten Ausgangsstoffe der organischen Chemie. Das Unternehmen *Genencor* etablierte rund 40 Gene in *E. coli* zur Erzeugung von 1,3-Propandiol, ein Grundstoff zur Herstellung von Kunstfasern und abbaubaren Polymeren, unter der Nährstoffgabe von Maiszucker. Neben *ExxonMobile* investieren auch weitere petrochemische Unternehmen wie *BP* und *Shell* zunehmend in die Synthetische Biologie (vgl. ebd., S. 135-150).

Wie bereits erläutert, konnte als erstes Produkt der Synthetischen Biologie das semi-synthetisch erzeugte Antimalariamittel Artemisinin bereits zur Marktreife gelangen (Sanofi 2013). An der global verbreiteten Malaria erkrankten im Jahr 2012 ungefähr 207 Millionen Menschen weltweit und dies verlief für mehr als 627.000 Menschen tödlich. Dabei wurden die meisten letalen Verläufe bei Kindern unter fünf Jahren beobachtet (WHO 2013). Von den vier bekannten humanpathogenen Plasmodium-Arten ist insbesondere *Plasmodium falciparum*, das die *Malaria tropica* hervorruft, klinisch bedeutsam. Die WHO (2015, 2016) empfiehlt für eine Infektion mit *P. falciparum* eine Artemisinin-Kombinationstherapie (*artemisinin-based combination therapy*, ACT), bei der den Patienten Kombinationen zweier verschiedener aktiver Inhaltsstoffe verabreicht werden. Zwar werden Artemisinin und seine Derivate auch erfolgreich als Monotherapie eingesetzt, jedoch kann dies die Entwicklung von Resistenzen unterstützen. Zudem wirken Artemisinin-Derivate zwar effektiv und schnell, ihre Halbwertszeit ist aber sehr kurz, weshalb sie mit Wirkstoffen kombiniert werden, die eine längere Halb-

wertszeit aufweisen (beispielsweise als Kombination des partialsynthetisch aus Dihydroartemisinin erzeugten Artemether, das in Kombination mit Lumefantrin, ein Phenanthren-Derivat, unter dem Handelsnamen Riamet® erhältlich ist; Mutschler et al. 2013, S. 843-845).³ Da das herkömmliche Verfahren zur pflanzlichen Gewinnung von Artemisinin sehr aufwendig ist, stellen die schlechte Verfügbarkeit und die hohen Kosten für viele Patienten bislang eine kaum überwindbare Hürde bei der Behandlung dar. Die mikrobielle Erzeugung von Artemisinin ist eine Möglichkeit, das Antimalariamittel global kostengünstig zur Verfügung zu stellen – unter Umständen sogar zu einem Zehntel des Preises des bisherigen Medikaments (vgl. Schrauwers & Poolman 2013, S. 78 und S. 147).

Durch die Einbringung eines artifiziellen genetischen Schaltkreises in Moskitos könnte zudem bereits die Verbreitung von Malaria eingedämmt werden, sodass weniger Menschen erkranken. Neben den weitreichenden Chancen, die eine Eindämmung von Malaria für große Teile der Weltbevölkerung mit sich bringen könnte, werfen Freilandversuche mit synthetisch-biologisch veränderten Organismen jedoch erhebliche *Biosafety*-relevante Sicherheitsfragen auf. Die gezielte Ausbringung von Organismen mit artifiziellen genetischen Elementen in die Umwelt könnte einen starken Eingriff in die betreffenden Ökogegebiete bedeuten. Daraus könnten ungewollte und unkontrollierbare Verschiebungen im ökologischen System resultieren und bereits vorhandene Arten verdrängt werden, was nicht in jedem Fall angestrebtes Ziel ist. Die genauen Risiken für den Menschen und seine Umwelt, die mit solchen Eingriffen verbunden sein können, sind bislang kaum abschätzbar.

Bei einer Freisetzung von synthetisch-biologisch veränderten Prokaryonten aus dem Labor könnte zudem genetisches Material über den sogenannten horizontalen Gentransfer, anstelle von vertikaler Vererbung von Vorfahren an Nachkommen, auch an nichtverwandte Arten weitergegeben werden. Drei verschiedene Arten dieser horizontalen DNA-Übertragung sind bei Prokaryonten bekannt: 1) die *Transformation*, bei der freie Gene aus der Umwelt aufgenommen werden; 2) die *Konjugation*, bei der Genmaterial zwischen Zellen direkt weitergegeben wird; 3) die *Transduktion*, bei der ein Gentransfer über Bakteriophagen möglich ist. Obwohl diese Mechanismen hauptsächlich auf Prokaryonten beschränkt sind, kann zum Teil auch ein Gentransfer von Prokaryonten auf Eukaryonten stattfinden. Ein Beispiel hierfür ist das Bakterium *Agrobacterium tumefaciens*, das ein Ti-Plasmid auf eine Wirtspflanzenzelle übertragen kann, worauf die sogenannte T-DNA in das Genom der Pflanze integriert wird. Diesen Mechanismus macht sich auch die Gentechnik zu Nutze, um Gene auf Pflanzen zu übertragen (vgl. Camp-

³ Ich danke Herrn PD. Dr. med. Benjamin Mordmüller des Instituts für Tropenmedizin der Universität Tübingen für Hinweise zu Literatur und Hintergründen zur Malariabehandlung mit Artemisininen.

bell et al. 2003, S. 464-465 und S. 633-634). Eine Freisetzung synthetisch-biologisch veränderter Prokaryonten in die Natur könnte aufgrund dieser Mechanismen eine unkontrollierte Übertragung von DNA auf Wildtyp-Arten und sogar auf Eukaryonten zur Folge haben. Auch die Risiken, die mit einem solchen Gentransfer verbunden sein können, sind bislang nicht bzw. kaum abschätzbar.

Der indirekte Einsatz von Techniken der Synthetischen Biologie in eukaryontischen Organismen, wie das Einbringen genetischer Elemente und artifizieller genetischer Schalter in einzelne Zellen, die anschließend in Eukaryonten überführt werden, hält vielfältige Chancen im medizinischen und industriellen Bereich bereit. Wie gezeigt wurde, werden durch diese Technik beispielsweise die unterstützte künstliche Befruchtung bei Kühen oder die gezielte Steuerung biologischer Effekte im Menschen möglich. Diese Anwendungen bergen jedoch auch bestimmte Risiken für den Menschen und seine Umwelt. Ein Risiko besteht durch ungewollte Veränderungen der synthetisch-biologisch modifizierten Zellen im Empfängerorganismus, beispielsweise durch Mutationen. Die Nichtvorhersagbarkeit bestimmter Prozesse, die Instabilitäten erzeugen, stehen dem bioingenieurwissenschaftlichen Ziel der Kontrolle häufig entgegen. Unerwünschte und nicht kontrollierbare Veränderungen der eingebrachten Zellen, beispielsweise die Entwicklung von pathogenen Eigenschaften, könnten sich dabei schädlich auf den Empfängerorganismus auswirken. Die Entstehung neuer Pathogene könnte zu bislang unbekannten Krankheiten beim Menschen und anderen Organismen führen. Zur Eindämmung der genannten Risiken sollen artifizielle genetische Schalter nicht direkt in das Genom des Empfängerorganismus integriert werden, sondern in externen Zellen untergebracht werden, die jederzeit aus dem Empfängerorganismus entfernt werden können. Wie am Beispiel der Behandlung pathologisch erhöhter Harnsäurekonzentrationen im Blut bei Gicht gezeigt wurde, sollen diese Zellen von einer Schicht Agar umhüllt werden, die diese einerseits vor dem Immunsystem des Körpers der Patienten schützt und andererseits für deren Zusammenhalt sorgt. Der Regelmechanismus kann so bei Rekonvaleszenz wieder aus dem Körper der Patienten entfernt werden (Kemmer et al. 2010).

Ein weiteres zukünftiges Anwendungsfeld dieses Forschungsbereichs ist die synthetisch-biologische Erzeugung von Kraftstoffen mit Hilfe von Mikroorganismen. Bestenfalls sollen so der weltweite Energiemangel und das Klimaproblem unserer Erde gelöst werden können. Der zur Erzeugung von Biotreibstoffen benötigte Zucker könnte aus Pflanzen, beispielsweise Zuckerrüben, gewonnen werden. Deren Anbau würde jedoch wichtige Agrarflächen beanspruchen, die derzeit zur Nahrungsmittelerzeugung genutzt werden. Die mikrobielle Treibstoffproduktion wirft somit als Konkurrenz zur Nahrungsmittelproduktion auch Gerechtigkeitsfragen auf (verkürzt als Schlagwort: „Tank oder Teller“). Aus diesem Grund soll Cellulose, ein Abfallprodukt vieler Produktionsvorgänge der Nah-

rungsmittelerzeugung, als Nährstoff für die treibstoffproduzierenden Mikroorganismen eingesetzt werden. Hierfür wird an der Veränderung des Fettsäurestoffwechsels von *E. coli* geforscht. Vom Organismus erzeugte Hemicellulasen sollen dann zukünftig Cellulose in ölartige Substanzen aufspalten (Steen et al. 2010).

Eine große Hürde bei der mikrobiellen Herstellung bestimmter Substanzen ist jedoch die damit einhergehende Erzeugung meist zahlreicher Nebenprodukte. Zudem steht das mangelnde Wissen über die Funktionalität vieler Gene einer vollständigen Kontrolle von Zellprozessen gegenüber. Auch von den ungefähr 5.000 BioBricks, die derzeit in der *Registry of Standard Biological Parts* vorliegen, ist für lediglich 1.500 Module deren Funktionalität bestätigt. Randy Rettberg zufolge sind 50 der im Register aufgeführten genetischen Module nicht funktional und bei 200 BioBricks wurden Unstimmigkeiten in der Funktionalität festgestellt (Gent & Roth 2012).

Auch in der Forschung zu maßgeschneiderten Stoffwechselwegen, artifiziellen genetischen Schaltkreisen sowie BioBricks wird zur Risikobeurteilung bislang auf die Methoden der Technikfolgenabschätzung aus dem Bereich der Gentechnik zurückgegriffen (s. Kap. 2.1). Aufgrund der genannten Unsicherheiten ist jedoch auch für diesen Forschungsansatz davon auszugehen, dass das GenTG, die GenTSV und die EU-Richtlinie 2009/41/EG nicht ausreichend greifen. Die Kombination mehrerer Gene natürlichen Ursprungs in einem Organismus zur Erzeugung maßgeschneiderter Stoffwechselwege mache zwar nach Engelhard (2010, S. 18-20) eine Prognose mit vielen Unbekannten Faktoren noch denkbar. Dennoch steige der Unsicherheitsfaktor mit der Komplexität der Veränderungen. Bei der Erzeugung artifizieller genetischer Elemente und deren Etablierung in Zellen sei hingegen ein Rückbezug auf Organismen natürlichen Ursprungs meist nicht mehr möglich. Da keine natürlichen Vorbilder existieren, fehlen Vergleichswerte zur Risikoabschätzung. Zudem führe die Kombination mehrerer artifizieller Gene in einem Organismus zu noch komplexeren Wechselwirkungen.

Demnach stellt auch in diesem Forschungsbereich das Kriterium der Rückholbarkeit eine notwendige Bedingung der Freisetzung von Organismen mit zusätzlichen bzw. artifiziellen genetischen Elementen dar. Diese Rückholbarkeit ist jedoch bislang nicht gesichert. Derzeit sollte daher auf eine Freisetzung von Organismen, die mit zusätzlichen Genen zur Erzeugung maßgeschneiderter Stoffwechselwege, artifiziellen genetischen Schaltkreisen oder BioBricks ausgestattet wurden, verzichtet werden.

Neue Sicherheitstechniken müssen vor einer möglichen Freisetzung der Organismen in die Umwelt oder einer Einbringung in Empfängerorganismen entwickelt und erprobt werden. Die Methoden der Technikfolgenabschätzung aus dem Bereich der Gentechnik sind entsprechend zu erweitern und anzupassen (vgl. ebd., S. 21-22). Zudem ist auch bei diesem Forschungsansatz, aufgrund der Un-

sicherheit der Prognose, das Vorsorgeprinzip verstärkt anzuwenden. Bis zur Feststellung der Ungefährlichkeit sollten zumindest Organismen mit artifiziellen genetischen Elementen in die Sicherheitsstufen S3 bzw. S4 eingeordnet werden (vgl. Tucker & Zilinskas 2006, S. 34).

Der iGEM-Wettbewerb wirft darüber hinaus weitere spezifische Risiken auf. Dabei werden Techniken von Studenten angewendet, die nur über geringe biologische Vorkenntnisse und Erfahrungen in der Forschung verfügen. Aufgrund fehlender Weitsicht für biologische Zusammenhänge und nicht sachgemäßer Handhabung steigt dabei das Risiko für Unfälle. Die biologische Sicherheit sollte daher in den Curricula der Hochschulen fest verankert werden (vgl. Engelhard 2010, S. 22).

Neben Sicherheitsfragen, die in den Bereich des *Biosafety* fallen, wirft auch dieser Forschungsansatz *Biosecurity*-relevante Fragen auf. So birgt auch die Möglichkeit, Organismen mit bislang unbekannten Eigenschaften und Funktionen auszustatten, das Risiko eines missbräuchlichen Einsatzes, beispielsweise zu bioterroristischen Zwecken.

Zudem besteht auch in diesem Forschungsbereich die Problematik der Verwendung von Organismen zu *Dual-Use*-Zwecken. Internationale Abkommen wie die Biowaffenkonvention sowie auf europäischer Ebene die EG-Verordnung 428/2009 regulieren zwar den Export von *Dual-Use*-Gütern, jedoch besteht kein einheitliches Regelsystem zur Vermeidung von Missbrauch der Forschung. Neben der Etablierung institutionell übergreifender Selbstregulierungsansätze ist daher auch für diesen Ansatz eine Anpassung der gesetzlichen Regelungen vorzunehmen (s. Kap. 2.2.8).

Nach Engelhard (ebd.) ist insbesondere für den Bereich der Forschung zu artifiziellen genetischen Elementen, aufgrund fehlender natürlicher Referenzorganismen, über ein Moratorium zu diskutieren. Tucker und Zilinskas (2006, S. 44-45) weisen jedoch darauf hin, dass es, aufgrund des internationalen Charakters und der Entwicklungsdynamik der Synthetischen Biologie, für die Verhängung eines Moratoriums bereits zu spät sein könnte.

2.4 Die Erzeugung „paralleler organischer Welten“

Der Forschungsbereich zu orthogonalen Biosystemen, Xenobiologie und „Spiegel-Leben“ wird häufig als eine „parallele Welt“ von Organismen verstanden, die nicht mit der „natürlichen Welt“ wechselwirken könne. Alle hier genannten Ansätze arbeiten derzeit ausschließlich auf der Ebene von lange bekannten Mikroorganismen als Modellsysteme und nicht mit Eukaryonten, mit Ausnahme von *Saccharomyces cerevisiae*.

Der Begriff „Orthogonalität“ stammt aus der Informationstechnologie und bezeichnet hier das Prinzip der freien Kombinierbarkeit voneinander unabhängiger Systeme. Auch innerhalb dieses Ansatzes der Synthetischen Biologie als Bioingenieurwissenschaft besteht das Ziel, dieses Prinzip auf Biosysteme zu übertragen. In eine Zelle eingebrachte und künstlich veränderte biologische Teilsysteme, mit gleichen oder ähnlichen biologischen Funktionen wie bereits bestehende zelleigene Systeme, bilden dabei parallele Biosysteme innerhalb der Zelle. Unter dem Begriff „orthogonale Biosysteme“ werden demnach möglichst unabhängig voneinander funktionierende biologische Teilsysteme innerhalb einer Zelle verstanden.

Die Xenobiologie hingegen forscht an alternativen biologischen Informationssystemen. Der Begriff „Xeno“ ist abgeleitet von dem griechischen Wort ξένος für „Fremder/Gast“. Nukleinsäureformen, die sich von den natürlichen Formen bezüglich ihrer molekularen Strukturen unterscheiden, sind beispielsweise die *Xenonukleinsäure* (XNA) oder die *Peptidnukleinsäure* (PNA). Alternative Nukleinsäuren können aber auch aus neuen Nukleotiden, sogenannten Xenonukleotiden, aufgebaut sein.

Ein weiterer Ansatz dieses Forschungsbereichs der Synthetischen Biologie ist die Erzeugung von sogenanntem „Spiegel-Leben“. Hierbei werden Moleküle zwar mit derselben chemischen Summenformel erzeugt, wie die der natürlich vorkommenden Form, aber nicht mit derselben räumlichen Anordnung. Es entstehen sogenannte Stereoisomere, die spiegelverkehrt zur natürlichen Form vorliegen.

2.4.1 Ziele

Eines der Hauptziele der Forschung zu orthogonalen Biosystemen, Xenobiologie und „Spiegel-Leben“ ist die Errichtung einer „biologischen“ bzw. „genetischen Firewall“, in Analogie zu Sicherungssystemen in der Informationstechnologie. Im Falle einer „biologischen Firewall“ würde eine Interaktion synthetisch-biologisch veränderter Organismen mit Organismen natürlichen Ursprungs auf ökologischer Ebene, beispielsweise bei der Konkurrenz um Nahrungsstoffe, verhindert (Schmidt 2010). Die „genetische Firewall“ hingegen soll einen ungewollten Gentransfer zwischen künstlich veränderten Organismen und Wildtyp-Arten verhindern (vgl. Budisa 2012, S. 110-111; Schmidt 2010, S. 325-329). Hierfür sollen alternative Biosysteme entwickelt werden, die mit natürlich vorkommenden oder anderen alternativen Organismen nicht wechselwirken können.

Somit wird auch bei diesem Forschungsansatz eine Verschmelzung biologischer mit technikwissenschaftlichen Prinzipien angestrebt. Allerdings steht der Anspruch mehrere unabhängig voneinander funktionierende biologische Teilsysteme in einer Zelle zu etablieren oder zusätzliche alternative Nukleinsäureformen und Stereoisomere zu erzeugen, in einem gewissen Widerspruch zu den bereits ge-

nannten ingenieurwissenschaftlichen Prinzipien der Reduktion und Standardisierung (Budisa 2012, S. 93).

Des Weiteren bildet dieser Forschungsbereich, insbesondere die Xenobiologie, einen vielversprechenden Ansatz bei der Suche nach dem Ursprung des Lebens auf der Erde und der Entstehung des genetischen Codes. Zum Teil wird dabei die RNA, aufgrund ihrer Fähigkeit sowohl als Informationsträger als auch als katalytisch aktive Substanz in einem Organismus zu fungieren, als vermutlicher Vorläufer der DNA sowie der Proteine in einer urzeitlichen „RNA-Welt“ angesehen. Allerdings enthalten sowohl DNA als auch RNA komplex angeordnete Zuckermoleküle, die sich nur sehr schwer unter Laborbedingungen nachbauen lassen. Die DNA ist ein Polymer von Nukleinsäuren, das in Form einer Doppelhelix organisiert ist. Die Bausteine der DNA, sogenannte Nukleotide, sind aus jeweils einem Phosphatrest, dem Zucker Desoxyribose und einer der vier Basen *Guanin* (G), *Cytosin* (C), *Adenin* (A) und *Thymin* (T) aufgebaut. Die RNA liegt in der Regel einzelsträngig vor und besteht aus Phosphat, dem Zucker Ribose und den vier Basen *Guanin* (G), *Cytosin* (C), *Adenin* (A) und *Uracil* (U). Da RNA jedoch sehr instabil ist, werden immer häufiger auch die weniger komplexen aber stabileren XNA oder PNA als mögliche frühe genetische Vorläufermoleküle postuliert (s. Kap. 2.5.1 und 2.5.2). Diese These könnte durch die Erzeugung katalytisch wirksamer PNA untermauert werden (vgl. Nielsen 2010, S. 53). Da PNA sowohl aus Nukleinsäure als auch Peptiden aufgebaut ist, könnte sie nicht nur als Informationsträger dienen, sondern auch enzymatisch Stoffwechselprozesse katalysieren. Allerdings sind bislang nur RNA-Moleküle mit katalytischen Eigenschaften bekannt. Auf Basis von PNA müsste die Erzeugung katalytisch wirksamer Strukturen erst noch bewiesen werden. Die Entwicklung von selbstreplizierenden PNA-Systemen ist jedoch zukünftig denkbar. Eine Herausforderung bei der Generierung selbstreplizierender PNA stellt die Notwendigkeit einer Auftrennung der Doppelstränge dar, die aufgrund der hohen Stabilität jedoch kaum spontan auftritt (vgl. ebd., S. 52-53).

2.4.2 Visionen

Auch in diesem Forschungsbereich ist der Anspruch Wechselwirkungen zwischen alternativen Biosystemen und anderen alternativen Biosystemen bzw. Organismen natürlichen Ursprungs *vollständig* ausschließen oder kontrollieren zu können aufgrund der Unvorhersagbarkeit bestimmter Lebensprozesse derzeit als visionär anzusehen.

Der Synthetische Biologe Budisa, der im Bereich zu orthogonalen Biosystemen forscht, erläutert dennoch seine Vision dieses Forschungsfeldes. So will er nicht nur die Chemie des Lebens verstehen, sondern diese auch neu herstellen: „Mein wissenschaftliches Ziel ist ganz einfach: Den genetischen Code zu ändern,

nicht mehr und nicht weniger“ (Budisa, Interview in: Ruhenstroth 2009). Jedoch stellt Budisa auch fest: „Wir stehen noch ganz am Anfang“ (ebd.).

2.4.3 Techniken

Orthogonale Biosysteme

Bei der Forschung zu orthogonalen Biosystemen sind zwei Ansätze relevant: erstens die Erzeugung nicht-kanonischer Aminosäuren, das sogenannte *protein engineering* und zweitens die Erweiterung des genetischen Codes, das sogenannte *code engineering*. Beide Ansätze sind nicht strikt voneinander zu trennen, sondern weisen Überschneidungen auf.

Die Grundlage dieser beiden Ansätze bildet die DNA. Der Prozess der *Transkription* führt zur Erzeugung der mRNA auf Grundlage der DNA. Bei der nachfolgenden *Translation* übersetzen Ribosomen auf Basis der 20 kanonischen Aminosäuren die mRNA mit Hilfe von mit Aminosäuren beladenen tRNAs in Polypeptidketten. Die Information über die Abfolge der einzelnen Aminosäuren in den Ketten findet sich dabei auf der mRNA bzw. DNA als sogenannter genetischer Code, der für die meisten Organismenarten auf der Erde universell ist.⁴ Drei der möglichen vier Basen bilden dabei ein Triplet-Codon, das in seiner spezifischen Anordnung der Basen für eine bestimmte Aminosäure codiert. Beispielsweise codiert das Triplet-Codon „CGA“ für die Aminosäure Arginin. Dementsprechend sind 64 (4³) Codon-Kombinationen möglich. Das Ribosom erkennt bei der Translation der mRNA in Proteine die einzelnen Codonen und fügt an die naszierende (d.h. die im Aufbau befindliche) Peptidkette die entsprechenden Aminosäuren an. An die Expression anschließend, bildet sich aus der Peptidkette durch spezifische Faltung das entsprechende Protein. Aufgrund der begrenzten Anzahl von 20 kanonischen Aminosäuren, aber 64 möglichen Triplet-Codonen, codieren teilweise mehrere Codonen für eine Aminosäure. Der genetische Code ist somit redundant bzw. degeneriert. Beispielsweise codiert nicht nur das Triplet-Codon „CGA“ für die Aminosäure Arginin, sondern zudem die Codonen „CGU“, „CGC“, „CGG“, „AGA“ und „AGG“. Das Ribosom erkennt schließlich anhand von drei Stopp-Codonen „UAA“ (*ochre*), „UGA“ (*opal*) oder „UAG“ (*amber*) das Ende einer Peptidkette.

⁴ Beispielsweise wird in manchen Organismen die nicht-kanonische Aminosäure Selenocystein an der Stelle des Stopp-Codons „UGA“ und in manchen Archaeen Pyrrolysin an der Stelle des Stopp-Codons „UAG“ in die Polypeptidkette eingebaut. Ausnahmen sind unter anderem auch die Mitochondrien des Menschen, in denen das Codon „UGA“ kein Stopp-Codon bildet, sondern für die Aminosäure Tryptophan codiert, das Codon „AUA“ nicht für die Aminosäure Isoleucin, sondern für Methionin codiert und die Codonen „AGA“ und „AGG“ nicht für die Aminosäure Arginin codieren, sondern Stopp-Codonen bilden.

Der *in vivo* Einbau nicht-kanonischer Aminosäuren in Proteine ist Ziel des *protein engineering*s. Hierfür werden wenig gebräuchliche Stopp-Codonen oder mehrfach belegte Codonen verwendet. Beispielsweise codiert das Codon „AUG“ für die kanonische Aminosäure Methionin. Durch das Anhängen chemischer Gruppen und Atome (z.B. Alkene oder Alkine, Halogene, Chalcogene, Keto-, Cyano-, Azido-, Nitroso-, Silyl-Gruppen) an spezifische Stellen von Methionin entstehen nicht-kanonische, künstlich hergestellte Aminosäuren. Das Codon „AUG“ wird der so erzeugten Aminosäure neu zugeordnet. Diese wird anstelle von Methionin in die Peptidkette eingebaut und führt zu Proteinen mit neuen chemischen Eigenschaften (vgl. Merkel & Budisa 2006, S. 43). Auch wenig gebräuchliche Stopp-Codonen, beispielsweise „UAG“ (*amber*), können als neues Erkennungssignal für das Ribosom dienen. Anstelle eines Abbruchs der Translation an diesem Stopp-Codon, fügt dann eine modifizierte tRNA eine künstliche Aminosäure in die naszierende Peptidkette ein (Wang, Q. et al. 2009).

Beim *code engineering* hingegen, wird durch Veränderung des Leserasters der bestehende genetische Code insgesamt verändert. Neumann et al. (2010) gelang es auf diese Weise, einen neuen genetischen Code auf der Basis von vier Basen zu erstellen. Dabei werden künstlich modifizierte Ribosomen zusätzlich zu den Ribosomen natürlichen Ursprungs in die Zelle eingebracht, die statt der üblichen Triplet-Codonen nun Quadruplett-Codonen ablesen. Das aktive Zentrum der modifizierten Ribosomen wurde derart verändert, dass ausschließlich Quadruplett-Codonen erkannt werden konnten. Zudem wurden modifizierte tRNAs sowie weitere RNA-Moleküle, die für eine korrekte Beladung der tRNA mit Aminosäuren dienen, in die Zelle integriert. Die Ribosomen natürlichen Ursprungs sorgten weiterhin für die Aufrechterhaltung der Lebensfunktionen der Zelle. Die orthogonalen Ribosomen konnten zur Erzeugung zusätzlicher Zellprodukte, in diesem Fall des Proteins Calmodulin, eingesetzt werden. Calmodulin konnte durch diese Technik mit 22 Aminosäuren, anstatt der üblichen 20, exprimiert werden. Die beiden zusätzlich eingefügten künstlichen Aminosäuren gingen nach der Faltung des Proteins eine kovalente Bindung ein, die in der natürlichen Faltung nicht vorkommt. Hierdurch stellte sich das Protein, im Vergleich zu natürlichem Calmodulin, als kompakter und stabiler heraus. Diese Technik könnte zur Generierung einer „genetischen Firewall“ beitragen, basierend auf den veränderten Übersetzungsregeln des genetischen Codes der DNA. Dieser könnte nur von künstlich veränderten, nicht aber von natürlich vorkommenden Ribosomen translatiert werden.

Xenobiologie

Die Xenobiologie setzt an der chemischen Struktur der Nukleinsäure selbst an, indem einzelne Bausteine substituiert werden. Unterschiedliche Ansätze der Xe-

nobiologie beruhen zum einen auf der Erzeugung von Nukleinsäuren mit alternativen Bausteinen des „Rückgrats“, wie XNA und PNA, zum anderen auf der Synthese von Nukleinsäure mit alternativen Basen, sogenannten Xenonukleotiden. Die chemische Struktur der Nukleinsäure wird dabei so verändert, dass diese zwar mit natürlicher Nukleinsäure chemisch wechselwirken kann, aber als alternatives Informationssystem von Zellen natürlichen Ursprungs nicht erkannt wird. Die Xenobiologie bildet somit einen weiteren Forschungsansatz zur Erzeugung einer „genetischen Firewall“.

Im Detail unterscheidet sich die XNA von der natürlich vorkommenden DNA bzw. RNA bezüglich der Monosaccharide des Rückgrats. Die Pentosen Desoxyribose bzw. Ribose, wie sie in der DNA bzw. RNA vorkommen, werden dabei ersetzt. So enthält beispielsweise die *Threosenukleinsäure* (TNA) die Tetrose Threose (vgl. Schöning et al. 2000). XNA kann wie DNA oder RNA zwar als Informationssystem dienen, sie wird jedoch von Zellstrukturen natürlichen Ursprungs nicht erkannt. Hierdurch sind auf XNA basierende Systeme für natürliche DNA/RNA-Systeme „unsichtbar“ (vgl. Schmidt 2010, S. 324-325). Pinheiro et al. (2012) konnten allerdings bereits spezifische Polymerasen entwickeln, die sowohl XNA von DNA transkribieren als auch XNA wieder in DNA umwandeln konnten.

Eine weitere Möglichkeit der Modifikation der Nukleinsäure ist die Substitution des gesamten Rückgrats durch Aminosäurestränge. Die auf diese Weise erzeugte PNA ist ein Konstrukt aus Nukleinsäure und einem peptidartigen Rückgrat. Sie ist einfacher aufgebaut als ihr Vorbild, die DNA. Zudem ist PNA stabiler und wird in der Zelle nicht so leicht zersetzt, da Enzyme, die Peptide oder Nukleinsäuren abbauen, die PNA nicht als Substrat erkennen.

Der PNA-Forschungsansatz ist vergleichbar mit dem *Antisense-Konzept*, bei dem sich kurze DNA bzw. RNA-Sequenzen an einzelsträngige mRNA anlagern. Der dabei lokal gebildete Doppelstrang verhindert mechanisch die Expression eines Gens oder führt zu dessen enzymatischem Abbau. Auch PNA kann sich an Nukleinsäure-Sequenzen anheften und so die Transkription, Translation und Replikation sowohl blockieren als auch unterstützen. Im Gegensatz zur Antisense-DNA/-RNA vermag es PNA jedoch an jede Art von Nukleinsäure zu binden und ist dadurch vielseitiger. Einzelsträngige PNA kann mit kurzfristig einzelsträngig vorliegender DNA hybridisieren und so die Transkription blockieren. Auch die Translation kann durch die Anlagerung einzelsträngiger PNA an die mRNA unterbunden werden.

Demgegenüber kann PNA, durch Anlagerung an Nukleinsäure-Doppelstränge, auch bestimmte Zellprozesse fördern. Die Peptid-Strukturen der PNA sind, im Gegensatz zu den negativ geladenen Phosphat-Gruppen der DNA oder RNA, elektrisch neutral. Deshalb können sich bei der Anlagerung von PNA an doppelsträngige DNA auch besondere Formen der Bindung, sogenannte *Duplex*-, *Tri*-

plex-, oder *Doppel-Duplex-Invasionen* ausbilden, ohne dass sich die Stränge gegenseitig abstoßen. Bei einer *Duplex-Invasion* lagert sich ein PNA-Oligomer an eine bestimmte Stelle eines Stranges der DNA-Doppelhelix an und verdrängt dabei den anderen DNA-Strang. Der freie DNA-Strang verläuft neben dem Komplex als sogenannter P-Loop. Eine *Triplex-Invasion* entsteht, wenn sich ein PNA-Doppelstrang an einen DNA-Doppelstrang anlagert. Der PNA-Doppelstrang bindet jedoch nur an einen DNA-Strang und bildet mit diesem eine PNA-DNA-PNA-Tripelhelix aus. Der freie DNA-Strang liegt dann ebenfalls als P-Loop neben dem Komplex vor. In diesen Fällen können Transkriptionsfaktoren an den freiliegenden DNA-Einzelstrang binden und so die Transkription eines Gens in Gang setzen. Zudem eignet sich der P-Loop als spezifischer Startpunkt zur Vervielfältigung eines bestimmten Genabschnitts, beispielsweise bei der Diagnose von Erbkrankheiten. Die dritte Form der Bindung, die *Doppel-Duplex-Invasion*, kann entstehen, wenn sich je ein PNA-Oligomer an jeweils einen Strang einer DNA-Doppelhelix anlagert. Die PNA-Sequenzen verdrängen dabei die DNA-Bindungen und bilden zwei lokale PNA-DNA-Doppelstränge (vgl. Nielsen & Egholm 1999; Nielsen 2010, S. 49-51).

Neben den Modifikationen des Nukleinsäure-Rückgrats wird auch an der Veränderung sowie Substitution einzelner Basen geforscht. Hierdurch soll eine Erweiterung der Codierungskapazität der Nukleinsäure erreicht werden. Nukleotide, die künstlich erzeugte Xenobasen enthalten, werden entsprechend als Xenonukleotide bezeichnet. Das Einfügen von Xenobasen in die Nukleinsäure erlaubt es beispielsweise, den aus vier Basen (ATGC) bestehenden Code zu einem aus sechs Basen (ATGCPZ) aufgebauten Code zu erweitern (Yang et al. 2011).

Marlière et al. (2011) gelang es, ein Nukleotid der DNA von *E. coli* durch ein Xenonukleotid zu substituieren. Hierzu wurde die Base Thymin natürlichen Ursprungs durch die Base Uracilchlorid über Kultivierung der Bakterien mit Uracilchloridionen ersetzt. Dies ermöglichte nach etwa tausend Bakteriengenerationen eine dauerhafte Integration der Base in die DNA. Dabei änderte sich allerdings auch der Phänotyp der Zellen. Die Organismen wiesen nach der Kultivierung eine weniger gute Teilung auf und bildeten nur noch lange Filamente aus. Dabei wurde eine vollständige Abhängigkeit der Organismen von Uracilchlorid erzeugt. Kommen die von einem synthetisch veränderten Organismus benötigten Bausteine in der Umwelt selten vor, wäre dies eine weitere Sicherheitsbarriere, da die Zellen außerhalb des Labors kaum überlebensfähig wären (vgl. Budisa 2012, S. 110).

„Spiegel-Leben“

Ein weiterer Ansatz dieses Forschungsbereichs ist die Erzeugung von sogenanntem „Spiegel-Leben“ (vgl. Schmidt 2010, S. 324). In der Natur verfügen

viele Moleküle zwar über die gleiche chemische Summenformel, aber nicht über dieselbe räumliche Anordnung. Diese sogenannten Stereoisomere sind mit chiralen Zentren ausgestattet. Chiralität (von gr. *χείρ*, *Hand*) steht für Händigkeit, da sich die Zentren zueinander verhalten wie die rechte zur linken Hand, sie sind also spiegelverkehrt. Demnach können von einem Molekül mit beispielsweise acht chiralen Zentren insgesamt 256 (2⁸) Stereoisomere gebildet werden. Fällt linear polarisiertes Licht durch Lösungen mit chiralen Molekülen, wird die Polarisations-ebene des Lichts gedreht, was als *optische Aktivität* der Substanz bezeichnet wird. Optisch aktive Aminosäuren liegen in Organismen normalerweise in der L-Form (von lat. *laevo*, links), also linksdrehend, vor. Optisch aktive Zuckermoleküle hingegen kommen nur in der rechtsdrehenden D-Form (von lat. *dextra*, rechts) vor. Dementsprechend sind meist nur diese Formen, L-Aminosäure oder D-Zucker, auch medizinisch wirksam und somit für Pharmazeutika bedeutsam. Die spezifische Erzeugung der ausschließlich medizinisch wirksamen Moleküle kann auf chemischem Weg jedoch nicht bewerkstelligt werden. Es entsteht ein Racemat, eine Mischung möglicher Stereoisomere eines Moleküls, das aufwendig aufgetrennt werden muss. Techniken zur Erzeugung von stereoisomeren Verbindungen zielen unter anderem auf spezifische Enzyme enthaltende Reaktionsgefäße, nicht-enzymatische Katalysatoren oder künstliche Biosysteme ab. Zudem werden Mikroorganismen zur Produktion spezifischer Moleküle verwendet. Diese verfügen bereits über Enzyme, die Moleküle stets in der gewünschten räumlichen Anordnung synthetisieren (vgl. Schrauwers & Poolman 2013, S. 20-21).

Neben der Herstellung von Medikamenten könnte das Prinzip der Chiralität auch zur Erzeugung von Organismen genutzt werden, die selbst über spiegelverkehrte Verbindungen verfügen. Auch hierdurch wäre die Errichtung einer „biologischen“ bzw. „genetischen Firewall“ möglich.

2.4.4 Anwendungen

Orthogonale Biosysteme

Die Forschung zu orthogonalen Biosystemen und neuen Aminosäuren strebt derzeit hauptsächlich die Erzeugung bestimmter Aminosäurepolymere an. Dies soll die Herstellung von neuen Materialien, beispielsweise für Zahnimplantate oder als Knorpel- und Knochenersatz sowie die Erzeugung neuer therapeutischer Wirkstoffe ermöglichen (vgl. DFG et al. 2009, S. 21). Die Integration alternativer Aminosäuren in Peptidketten kann dabei zu stabileren Peptiden und Proteinen führen, da die Aminosäuren nach der Faltung zusätzliche kovalente Bindungen eingehen und zelleigene Proteasen die neuartigen Proteine schlechter abbauen können. Die resultierenden Proteine könnten daher im therapeutischen Einsatz wirkungsvoller als natürliche Proteine sein und neue Funktionen übernehmen.

Die Biotechnologieunternehmen *Ambrx* und *Merck Serono* forschen derzeit zusammen an einem Weg, *Polyethylenglykol*-Reste (PEG) gezielt an ein Wachstumshormon zu koppeln. Die Bindung wird durch eine künstliche Aminosäure ermöglicht, die in das Wachstumshormon integriert wurde. Bislang war das Anhängen von PEG an Proteine über die chemische Synthese nur unspezifisch möglich. Es entstand eine Mischung aus Varianten hoher und niedriger Aktivität. Das Koppeln von PEG an künstliche Aminosäuren soll das Verfahren optimieren. Die besten Varianten könnten getestet und produziert werden. Das Anhängen von PEG-Seitenketten an Medikamente kann den Abbau der Substanzen im Körper verzögern und wird in der Pharmakologie häufig eingesetzt. Für Patienten mit Wachstumshormonmangel könnte dies beispielsweise bedeuten, dass das Medikament weniger häufig injiziert werden muss (vgl. Epping 2010, S. 77).

Eine Hürde bei der Erzeugung von orthogonalen Biosystemen ist allerdings der starke Stress, dem die Zellen durch die Veränderungen ausgesetzt sind. Beispielsweise werden bei der Neuordnung eines bestimmten Stopp-Codons zu einer künstlichen Aminosäure nicht gezielt einzelne Codonen, sondern alle Stopp-Codonen dieser Art im Genom neu zugeordnet. Die Zelle exprimiert im Anschluss Unmengen fehlerhafter Proteine, die repariert werden müssen, was meist zu schlechterem Zellwachstum und geringer Produktivität führt.

Xenobiologie

Ein Anwendungsfeld der XNA eröffnet die Erzeugung sogenannter Aptamere. Diese kurzen einzelsträngigen Sequenzen wurden bislang aus DNA oder RNA hergestellt. Sie können spezifisch an Strukturen wie kleine Moleküle, bakterielle Gifte, Antibiotika, Viren oder Bakterien binden. Durch diese Bindung werden bestimmte Prozesse gezielt inhibiert. Hierdurch sind Aptamere insbesondere für die therapeutische Anwendung sowie zur Analyse von Wasserproben interessant.

Ein RNA-Aptamer ist unter dem Handelsamen Macugen® der Firma *Pfizer* auf dem Markt. Das Aptamer wird in den Augapfel der Patienten injiziert und blockiert dort den Wachstumsfaktor *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), der an der Ausbildung der feuchten altersbedingten *Makuladegeneration* (AMD) beteiligt ist (Ng et al. 2006). Bei der Herstellung von Aptameren ist daher die Eigenschaft einer stabilen Bindungsfähigkeit von besonderer Relevanz. XNA reagiert unempfindlicher als DNA bzw. RNA auf den Kontakt mit Säuren und wird von zelleigenen Enzymen nicht so leicht erkannt und abgebaut. Diese größere Stabilität und ein weniger komplexer Aufbau machen die XNA für die Anwendung als Aptamere im Bereich der medizinischen Diagnostik, Pharmazeutik und Umweltanalytik interessant (vgl. Pinheiro et al. 2012).

Wie bereits erläutert, kann PNA durch Anlagerung an DNA die Transkription, Translation, Replikation und die Reparatur von Genen beeinflussen. Da PNA-Oligomere jedoch große hydrophile Moleküle sind, können sie die Zellmembran eines Organismus nur schwer überwinden und werden so mit dem Urin schnell wieder ausgeschieden. Für den therapeutischen Einsatz soll daher die Bioverfügbarkeit von PNA mittels pharmazeutischer Hilfssubstanzen gesteigert werden. Zukünftig könnten PNA-Oligomere dann über den Blutstrom in Körperzellen transportiert werden (vgl. Nielsen 2010, S. 51-52). So könnten über die Bindung von PNA an DNA-Moleküle möglicherweise Erbkrankheiten therapiert werden, die durch Mutationen verursacht wurden. Geforscht wird beispielsweise an einem mutierten Gen, das die Blutkrankheit Thalassämie auslöst, und über die Anlagerung von PNA repariert werden könnte (vgl. Lonkar et al. 2009).

Da sich die PNA fester und spezifischer an Nukleinsäurestränge anheftet, als diese untereinander verbunden sind, eignet sie sich darüber hinaus für den Nachweis von Genen und Genvarianten. Bei der sogenannten Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung werden fluoreszierende Gruppen an PNA-Oligomere angehängt, die an bestimmte DNA-Sequenzen anheften und diese aufzeigen (vgl. Nielsen 2010, S. 51).

„Spiegel-Leben“

Im Forschungsbereich zu „Spiegel-Leben“ ist es zukünftig denkbar, Organismen herzustellen, die über die spiegelverkehrte D-Aminosäure und L-Zucker verfügen. Darüber hinaus könnte auch die in Organismen natürlichen Ursprungs typischerweise vorkommende rechtsgängige DNA-Doppelhelix spiegelverkehrt synthetisiert werden. Dies könnte Wechselwirkungen zwischen Organismen mit spiegelverkehrten Bausteinen und Organismen natürlichen Ursprungs verhindern und somit eine weitere „biologische“ bzw. „genetische Firewall“ generieren (vgl. Davies 2010, S. 42-43).

Die Firma NOXXON (2016) forscht derzeit an künstlichen L-Isomeren der RNA, sogenannte Spiegelmere®. Diese spezifischen Aptamere können Moleküle, beispielsweise Peptide, binden. Ein Arzneistoff zur Verhinderung von Nierenschäden bei Patienten mit Diabetes befindet sich derzeit in der klinischen Erprobung. Die Spiegelmere® sollen hierbei spezifisch an den entzündungsfördernden Faktor *CC-Chemokin-Ligand-2* (CCL2) binden und diesen inhibieren. Aufgrund ihrer Chiralität werden sie im Körper nicht so leicht abgebaut.

2.4.5 Bezüge zu anderen Ansätzen der Synthetischen Biologie

Durch die Verbindung mit dem Minimalorganismenansatz könnten Zellen mit minimalem Genset als Chassis beispielsweise für zusätzliche orthogonale Ribo-

somen oder den Einbau neuer Aminosäuren in Proteine bereitgestellt werden (s. Kap. 2.1). Wie bereits erläutert, versetzt das Umschreiben des genetischen Codes, beispielsweise die Neuordnung des wenig gebräuchlichen *amber*-Stopp-Codons („UAG“) zu einer neuen Aminosäure, die Zelle bislang in starken Stress. Die neue Aminosäure wird nicht nur gezielt an einer Stelle im Genom eingebaut, sondern an jeder Stelle, an der sich ein *amber*-Codon befindet. Die vielen fehlerhaft expri-mierten Proteine müssen von der Zelle aufwendig abgebaut werden. Um dies zu umgehen, müssten einige *amber*-Codonen, im *E. coli*-Genom sind dies insgesamt 417 Codonen, durch andere Stopp-Codonen ersetzt werden. Eine Minimalzelle mit weniger *amber*-Codonen könnte eine Möglichkeit bieten, diesen Aufwand zu umgehen und das *amber*-Codon für den gezielten Einbau einer künstlichen Amino-säure nutzbar machen (vgl. Epping 2010, S. 77).

Für die Forschung zur umfangreichen genetischen Modifikation von Organismen könnten zukünftig XNA oder PNA anstelle von DNA oder RNA verwendet werden (vgl. Gibbs 2010, S. 60; s. Kap. 2.3).

Darüber hinaus ist der Forschungsansatz zur Xenobiologie eng verknüpft mit dem Protozellenansatz. Protozellen sind Lipidvesikel, die molekulare Komponenten, wie Nukleinsäurestränge enthalten. Anstelle von DNA bzw. RNA könnten Protozellen auch mit XNA oder PNA ausgestattet werden. Zudem verbindet beide Ansätze die Suche nach dem Ursprung des Lebens auf der Erde (vgl. Nielsen 2010, S. 52-53; s. Kap. 2.5).

2.4.6 Darstellung des Ansatzes in der Öffentlichkeit

Nach Gschmeidler und Seiringer (2012, S. 166: Tab. 1) konnten insgesamt 11% der zur Medienanalyse herangezogenen deutschsprachigen Artikel von 2004 bis 2009 dem für den Forschungsansatz zu orthogonalen Biosystemen relevanten Stichwort „metabolic engineering“ zugeordnet werden. Die Analyse von Cserer und Seiringer (2009, S. 30: Fig. 1) ergab zudem, dass unter demselben Stichwort im Jahr 2004 eine Veröffentlichung erfasst wurde, im folgenden Jahr waren es zwei, insgesamt drei Artikel in 2007 und elf Berichte in 2008. Der Forschungsbereich des „metabolic engineering“ bildet somit eines der Hauptthemen der Synthetischen Biologie in der deutschsprachigen medialen Berichterstattung.

Auch im Forschungsbereich zu orthogonalen Biosystemen, Xenobiologie und „Spiegel-Leben“ steht die Verwendung technischer und insbesondere informationstechnologischer Metaphern im Vordergrund. Dies zeigt sich deutlich an den aus der Informationstechnologie entlehnten Begriffen „Orthogonalität“ und „Fire-wall“. Nach Cserer und Seiringer (ebd.) wurden die Stichworte „Information Technology/Computer/System Software“ in insgesamt 46 der zur Untersuchung herangezogenen Artikel verwendet. Die Stichworte „Writing/Letter/Code“, die

unter anderem auch mit diesem Forschungsfeld verknüpft sind, wurden hingegen lediglich in zehn Artikeln verwendet.

Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass die in den herangezogenen Medienanalysen untersuchten Stichworte zwar für diesen Forschungsbereich charakteristisch sind, jedoch auch im Kontext anderer Forschungsansätze der Synthetischen Biologie verwendet werden. Demnach sind die Ergebnisse der Metaphernanalyse nicht eindeutig repräsentativ für den Forschungsansatz an „parallelen organismischen Welten“. Dennoch wird durch die Ergebnisse eine erste Übersicht zur Relevanz des Forschungsbereichs in der deutschsprachigen medialen Berichterstattung möglich.

2.4.7 Was ist neu?

Wie bereits deutlich wurde, strebt der Forschungsbereich zu orthogonalen Biosystemen, Xenobiologie und „Spiegel-Leben“ die Erzeugung einer „parallelen Welt“ von Organismen an, die nicht mit der „natürlichen Welt“ wechselwirken kann. Anhand der systemischen Ausrichtung des Forschungsbereichs werden, mit Blick auf die von Engelhard (2011) formulierten vier charakteristischen Merkmale der Synthetischen Biologie, methodische Unterschiede im Vergleich zur klassischen Gentechnik deutlich. Lebende Organismen werden innerhalb dieses Forschungsansatzes systemisch als biologische Systeme verstanden, in denen künstlich veränderte parallele Teilsysteme etabliert werden können.

Hieran zeigt sich auch ein konzeptioneller Unterschied zur klassischen Gentechnik, da bereits bestehende Organismen umfangreich verändert werden und eine neue „parallele Welt“ etabliert werden soll, die so in der Natur nicht vorkommt. Auch in diesem Forschungsbereich bewegen sich demnach die Vorstellungen von der Manipulation, hin zur Konstruktion.

Die Forschungsarbeiten zur Erzeugung einer „parallelen organismischen Welt“ beinhalten starke strukturelle Modulationen im Aufbau der Organismen, was eine Änderung der Qualität und weniger der Quantität der Eingriffstiefe im Vergleich zur klassischen Gentechnik nach sich zieht.

Die Interdisziplinarität dieses Forschungsfelds, die sich insbesondere anhand der Verbindung der Biologie, Informationstechnologie und Systembiologie zeigt, führt auch im Forschungsbereich zu „parallelen organismischen Welten“ zu einem kulturellen Unterschied zur klassischen Gentechnik. Spielerische oder künstlerische Elemente stehen hingegen weniger im Vordergrund.

Somit bestehen im Forschungsbereich zu orthogonalen Biosystemen, Xenobiologie und „Spiegel-Leben“ Unterschiede bezüglich der Methode, der Konzeption, der Forschungskultur und insbesondere der qualitativen Eingriffstiefe im Vergleich zur klassischen Gentechnik. Bezüglich der quantitativen Eingriffstiefe und

der spielerischen bzw. künstlerischen Komponente sind jedoch keine wesentlichen Neuerungen festzustellen.

Wie in diesem Abschnitt deutlich wurde, soll der Forschungsansatz zu orthogonalen Biosystemen, Xenobiologie und „Spiegel-Leben“ „parallele Welten“ von Organismen ermöglichen, die so nicht in der Natur vorkommen. Zwar werden hierbei etliche tatsächlich neue, in der Natur nicht vorkommende biochemische Bestandteile von Organismen und organismischen Prozessen entstehen. Dennoch werden auch hier bereits bestehende Organismen und deren Bestandteile natürlichen Ursprungs verändert oder mit neuen Elementen und Teilsystemen ausgestattet. Im Sinne einer *De-novo*-Synthese eines vollständigen Organismus wird demnach auch in diesem Forschungsfeld kein „neues Leben“ hergestellt. Auch dieser Ansatz ist vielmehr als „evolutionär“ anstatt „revolutionär“ (vgl. Potthast 2009; Grunwald 2012, S. 81-85) aufzufassen, auch wenn neue biochemische Bestandteile von Organismen erzeugt werden können.

2.4.8 Chancen und Risiken bezüglich rechtlicher Rahmenbedingungen

Im Allgemeinen sind die potentiellen Risiken bei der Forschung zu synthetisch-biologisch veränderten Organismen und Zellen aller Forschungsansätze der Synthetischen Biologie in geschlossenen Systemen wie dem Labor aufgrund der physischen Isolation der Organismen oder Zellen geringer einzuschätzen, als bei einem beispielsweise therapeutischen Einsatz der Organismen oder Zellen im Körper von Empfängerorganismen oder einer Ausbringung ins Freiland. Wie bereits zuvor besteht auch bei diesem Ansatz beim Einbringen technisch veränderter Zellen in Empfängerorganismen das Risiko ungewollter Veränderungen der Zelle, durch die Nichtvorhersagbarkeit bestimmter Prozesse oder Mutationen. Dies könnte zur Entstehung von bislang unbekannten Pathogenen und zur Entwicklung von neuen Krankheiten führen, wodurch das Risikopotential steigt. Eine Freisetzung synthetisch-biologisch veränderter Organismen im Zuge von Experimenten, aber auch durch einen versehentlichen Laborunfall, könnte zudem zu einer *Bio-safety*-relevanten Gefährdung des Menschen und der Umwelt führen. Veränderte Mikroorganismen könnten natürlich vorkommende Wildtyparten verdrängen und das ökologische System massiv verändern. Mit den bisherigen Sicherheitstechniken der räumlichen Isolation im Labor und der Substanzabhängigkeit der Organismen bleibt das Risiko eines ungewollten Gentransfers zwischen synthetisch-biologisch veränderten Organismen und Organismen natürlichen Ursprungs bei Unfällen oder Unachtsamkeit im Umgang bestehen (s. Kap. 2.3.7).

Neben zukünftigen Anwendungen im Bereich der Arzneimittelherstellung, der Diagnostik und der Therapie von Krankheiten sowie in der Herstellung von neuen Materialien, gilt als eines der Hauptziele der Forschung zu orthogonalen Biosystemen, Xenobiologie und „Spiegel-Leben“ jedoch, wie bereits deutlich wurde, die

Entwicklung einer „biologischen“ bzw. „genetischen Firewall“ als neue Sicherheitstechnik der Synthetischen Biologie. Hierdurch soll die biologische Sicherheit synthetisch veränderter Organismen erhöht werden, da die alternativen Systeme mit Systemen natürlichen Ursprungs nicht wechselwirken können. Unkontrollierte oder ungewollte Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Organismen sollen so ausgeschlossen werden.

Erste Versuche weisen allerdings darauf hin, dass manche Organismen möglicherweise doch dazu fähig sein könnten, XNA und DNA ineinander umzuschreiben (Pinheiro et al. 2012). Diese Organismen könnten die „genetische Firewall“ durchbrechen. Bei einer gezielten Freisetzung von Organismen mit orthogonalen Biosystemen, XNA oder Spiegel-Strukturen zur Etablierung einer „parallelen Welt“ von Organismen ist daher nicht ausreichend gesichert, dass diese tatsächlich nicht mit bereits vorhandenen Organismen wechselwirken können. Im Falle einer ungewollten Freisetzung von synthetisch-biologisch veränderten Organismen könnte sich daher die Kombination mehrerer Sicherheitstechniken als sinnvoll erweisen, um Interaktionen weitestgehend auszuschließen. So wäre die Verbindung der Sicherheitsmaßnahmen der „Auxotrophie“ und der „genetischen Firewall“ denkbar. Denn nach Schmidt (2010) verhindert das Konzept der „genetischen Firewall“ bestenfalls nur eine Interaktion der Organismen auf genetischer Ebene. Fehlt die Sicherheitstechnik der Auxotrophie, könnten alternative Organismen miteinander interagieren und ein eigenes Ökosystem formen. Da die alternativen Organismen mit Organismen natürlichen Ursprungs jedoch auf ökologischer Ebene interagieren, beispielsweise bei der Konkurrenz um Nährstoffe, erzeugt diese Sicherheitstechnik somit keine ausreichende „biologische Firewall“.

Im Mai 2014 fand die erste *Konferenz zur Xenobiologie* (XB1) in Genua, Italien und im Mai 2016 die zweite *Konferenz zur Xenobiologie* (XB2) in Berlin statt. Ziel ist es, Biowissenschaftlern aus dem Forschungsbereich zu orthogonalen Biosystemen und Xenobiologie eine Plattform zu bieten, um Erfahrungen auszutauschen und eine erste Richtung, die das Feld nehmen soll, vorzuzeichnen. Zudem sind die Veranstalter der Konferenz bemüht, auch die Öffentlichkeit und die Medien in den Diskurs einzubeziehen. Neben den technischen Aspekten kommen auch soziale, ethische und ökonomische Implikationen zur Sprache (XB2 2016). Nach Cserer und Seiringer (2009, S. 32-33) waren die meisten Synthetischen Biologen in den Experten-Interviews ihrer Medienanalyse dazu bereit auch Risiken und Schwachpunkte der Forschung zu diskutieren. Konträr hierzu lehnte es der Xenobiologe Phillippe Marlière jedoch als einziger der befragten Wissenschaftler ab, über Sicherheitsmaßnahmen bezüglich Synthetischer Biologie zu sprechen. Er ist davon überzeugt, dass bislang keine gefährlichen Produkte mit Hilfe von Biotechnologien hergestellt werden können:

„Suppose that the community of synthetic biologists were asked to generate the most devastating biological agent to just get rid off the Amazonian forest. O.k.? We could not do it. Suppose Al Qaida would ask me and other people at the Pasteur Institute to create the ultimate infectious agent and so on. It would be extremely difficult to set up the protocol.“ (Marlière, Interview in: Cserer & Seiringer 2009, S. 32-33)

Diese Sichtweise basiert nicht zuletzt auf der bestehenden Komplexität von Zellprozessen, die auch in diesem Forschungsbereich die Umsetzung vieler Forschungsvorhaben erschwert oder derzeit unmöglich macht. Bereits geringfügige Änderungen an einzelnen Zellkompartimenten können unerwünschte oder unbekannte Folgereaktionen innerhalb der Zelle auslösen. Aufgrund dieser Schwierigkeiten ist das Forschungsfeld derzeit mehr von Visionen beherrscht, als von Anwendungen gekennzeichnet. Gleichwohl ist die Aussage von Marlière, die wohl das Ziel hat zu beruhigen, mit Vorsicht zu genießen; die Forschung zu orthogonalen Biosystemen, Xenobiologie und „Spiegel-Leben“ schreitet rasant voran und zukünftig sollen zahlreiche Anwendungen in der Arzneimittelherstellung, in der Diagnostik und Therapie von Krankheiten sowie in der Herstellung von neuen Materialien möglich werden. Auch ist der Forschungsansatz für die Umweltanalytik, beispielsweise zur Analyse von Wasserproben oder zum Nachweis von Genen und Genvarianten interessant. Auswirkungen alternativer Organismen auf den Menschen und die Natur nach einer möglichen Freisetzung sind jedoch bislang unerforscht. Ein Rückbezug auf Organismen natürlichen Ursprungs sowie eine Einordnung in Laborsicherheitsstufen sind kaum mehr möglich. Die unsicheren Prognosen und die fehlenden Referenzmöglichkeiten machen eine Abschätzung des Risikos äußerst schwierig. Demnach greifen auch im Forschungsbereich zu orthogonalen Biosystemen, Xenobiologie und „Spiegel-Leben“ nach Engelhard (2010) die Methoden der Technikfolgenabschätzung der Gentechnik nicht mehr (s. Kap. 2.1.7 und 2.3.7).

Der Forschungsansatz soll zwar als Sicherheitstechnik der Synthetischen Biologie fungieren, ist allerdings experimentell noch nicht erprobt und mögliche Risiken sind also nicht abschätzbar. Die Rückholbarkeit von synthetisch-biologisch veränderten Organismen und Zellen wäre auch in diesem Forschungsbereich als eine notwendige Bedingung der Freisetzung zu gewährleisten. Da dieses Kriterium derzeit jedoch nicht erfüllt werden kann, sollte auf die gezielte Freisetzung von Organismen und Zellen, die bei der Forschung zu orthogonalen Biosystemen, Xenobiologie und „Spiegel-Leben“ erzeugt wurden, vorerst verzichtet werden. Das Vorsorgeprinzip sollte in diesem Forschungsbereich verstärkte Anwendung finden. Darüber hinaus könnte auch über ein Moratorium dieses Forschungsansatzes diskutiert werden, das jedoch weltweit verhängt werden müsste (vgl. Engelhard 2010; Tucker & Zilinskas 2006, S. 44-45).

2.5 Der Protozellenansatz

Der Protozellenansatz ist ein *Bottom-up*-Verfahren, das die *De-novo*-Synthese von lebenden Zellen aus nichtlebenden Stoffen zum Ziel hat. Derzeit liegt der Fokus der Forschung auf der Etablierung eines genetischen oder metabolischen Systems in Membranvesikeln zur Erzeugung sogenannter „Protozellen“ (vgl. Deamer & Dworkin 2005; Szostak et al. 2001; Walde 2010). Allerdings können noch keine komplexen Lebensformen synthetisiert werden. Protozellen sind bislang vielmehr als Brücke zwischen Lebendigem und Nichtlebendigem zu begreifen (Rasmussen et al. 2008).

2.5.1 Ziele

Die Protozellenforschung hat unter anderem zum Ziel, die Grundprinzipien komplexer, lebender Zellen besser zu verstehen. Ein weiteres Ziel des Protozellenansatzes ist es, die Entstehung des ersten Lebens auf der Erde vor ungefähr 3,7 Milliarden Jahren zu erforschen. Derzeit liegen mehrere Hypothesen zum Ursprung des Lebens auf der Erde vor. Einerseits könnte Leben spontan und unvermittelt eingesetzt haben (vgl. Davies 2010, S. 45). Als Informationsträger könnte dabei zuerst RNA vorhanden gewesen und erst später die DNA entstanden sein. Alternativ zu einer Prä-RNA-Welt ist auch denkbar, dass die einfacher gebaute und chemisch stabilere XNA oder PNA als Informationssystem der ersten Lebensformen diente (vgl. Nielsen 2010, S. 46; s. Kap. 2.4.1). Zum Teil wird der Ursprung des Lebens jedoch nicht mit der Entstehung eines Informationssystems, sondern mit dem Auftreten erster Stoffwechselprozesse in Verbindung gebracht (vgl. Shapiro 2010). Von manchen Forschern wird auch angenommen, dass das erste Leben über Meteoriten aus dem All auf die Erde kam (vgl. Horneck 1999). Andererseits könnte sich Leben möglicherweise nicht spontan, sondern kontinuierlich entwickelt haben, sodass kein spezifischer Beginn des Lebens festgelegt werden kann (vgl. Davies 2010, S. 45). Protozellen könnten sich dabei als Modelle der Vorläuferstrukturen erster Zellen als hilfreich erweisen.

2.5.2 Visionen

Auf Basis des Nachbaus bereits existierender Zellen sollen jedoch auch Lebensformen erzeugt werden können, die so in der Natur nicht vorkommen. Mit der Protozellenforschung wird dabei die seit jeher existierende Vision des Menschen, Leben aus „dem Nichts“ zu erschaffen, verfolgt. Eine lebende Zelle soll von Grund auf aus nichtlebenden Bausteinen zusammengesetzt werden. Bislang ist dieses Vorhaben jedoch nur in Teilschritten umsetzbar. Neue Techniken, wie das Rasterkraftmikroskop oder die optische Pinzette, erlauben erst seit einigen Jahren die Konstruktion und Manipulation einzelner Moleküle. Diese Techniken könnten zu-

künftig zu einem schnelleren Vorankommen bei der *Bottom-up*-Synthese von Zellen beitragen (vgl. Schrauwers & Poolman 2013, S. 40).

Die *De-novo*-Herstellung einer Zelle, die über alle biowissenschaftlich definierten Eigenschaften des Lebendigen verfügt, wäre im biowissenschaftlichen Sinn als Erzeugung von Leben aus Nichtlebendem zu begreifen. Demnach wäre die chemische Synthese einer lebenden Zelle als das Überschreiten der fundamentalen Grenze des Lebendigen anzusehen. Denn Leben, so lautet die allgemein akzeptierte Grundannahme, kann nur aus Leben entstehen und nicht vom Menschen hergestellt werden. Außerhalb der Biowissenschaften wird daher kontrovers diskutiert, ob eine möglicherweise zukünftig synthetisierte, lebende Protozelle tatsächlich als vom Menschen hergestellt zu begreifen wäre (vgl. Brenner 2007; Karafyllis 2006; s. Kap. 5). Rasmussen et al. (2004, S. 965) konstatieren, dass es nur noch eine Frage der Zeit sei, bis die Forschung am „künstlichen Leben“ die Fragen „was ist Leben?“ und „wo kommen wir her?“ beantworten wird. Dann sollen auch neue Technologien, wie sich selbst reparierende und selbstreplizierende Nanomaschinen, möglich werden.

2.5.3 Techniken und die Frage nach dem Ursprung des Lebens auf der Erde

Maturana und Varela (1992) beschrieben im Jahre 1974 erstmals lebende Systeme nicht über die Aufzählung einzelner Eigenschaften, sondern als Prozess, der diese verwirklicht. Die von ihnen entwickelte *Autopoiesistheorie* (von gr. αὐτός, *selbst* und ποιεῖν, *Erschaffung*) besagt, dass das Sein und das Tun einer autopoietischen Einheit voneinander nicht zu trennen sind, was ihre spezifische Art der Organisation auszeichnet. Diese rekursive Form der Organisation sei für „lebende“ Systeme einzigartig und mache eine Abgrenzung gegenüber „nichtlebenden“ Systemen möglich.

Das *Chemoton-Konzept* von Gánti (2003) nähert sich dem *Autopoiesis-Prinzip* an, deckt sich aber nicht vollständig mit diesem. Das *Chemoton* (kurz für „*chemical automaton*“) ist ein theoretisches Modell eines idealen, minimalen lebenden Systems, das zur Selbstreproduktion fähig ist. Das Modell kann zur Beschreibung der spezifischen Struktur und Organisation künstlich erzeugter Systeme herangezogen werden, die lebende Systeme stark idealisiert und vereinfacht simulieren sollen. Da das abstrakte *Chemoton-Konzept* nicht auf spezifische chemische Reaktionen festgelegt ist, ist es universell verwendbar. So können verschiedene theoretische Ansätze zur Erforschung von Protozellen am Modell erprobt und simuliert werden. Es ist zudem nicht auf irdische Lebewesen beschränkt.

Ein Chemoton wird aus drei autokatalytischen, unabhängigen und stöchiometrisch gekoppelten Teilsystemen gebildet: einer Zellmembran, einem metabolischen System sowie einem Informationssystem. Im Bereich der Protozellenforschung liegt der Fokus auf der Untersuchung dieser drei Bestandteile von Zellen:

1) Die Zellmembran, die die Zelle gegen die Außenwelt abgrenzt, wird aus einer amphiphilen Phospholipid-Doppelschicht gebildet. Grundsätzlich lagern sich freie Phospholipide in einer wässrigen Lösung zu einer einfachen Schicht an der Wasseroberfläche an. Erst ab einer spezifischen Konzentration, der *Kritischen Mizellbildungskonzentration* (engl. *critical micelle concentration, CMC*), assemblieren Phospholipide spontan zu kleinen kugelförmigen Aggregaten, sogenannten Mizellen. Phospholipide können in wässriger Lösung auch zu einer Doppelschicht, einem so genannten Bilayer, aggregieren. Formt sich solch ein Bilayer zu einem kugelförmigen Vesikel, kann dieses in seinem Inneren eine wässrige Phase einschließen. Hierdurch entsteht ein sogenanntes Liposom (vgl. Campbell et al. 2003, S. 81-85). Freie Fettsäuren, die in eine Lösung mit Lipidvesikeln gegeben werden, können spontan in die Vesikel integrieren und so deren Oberfläche vergrößern. Bei diesem Vorgang vergrößert sich auch das Zellvolumen, da Wasser und gelöste Substanzen in die Zelle nachströmen (Walde et al. 1994). Chen et al. (2004) konnten zeigen, dass Lipidvesikel nicht nur freie Fettsäuren in ihre Membranen einbauen können. Hierzu brachten sie RNA oder andere Moleküle in Lipidvesikel ein, in die osmotisch Wasser einströmte. Um der entstehenden Spannung in der Membran entgegenzuwirken, entzogen die Lipidvesikel benachbarten, entspannten Vesikelmembranen deren Fettsäuren und integrierten diese in ihre eigenen Membranen. Darüber hinaus beobachteten Zhu und Szostak (2009), dass Lipidvesikel, die mit freien Fettsäuren versorgt werden, Filamente ausbilden. Die ursprünglich kugelförmigen Vesikel wandelten sich in dünne Röhren um. Minimale Erschütterungen brachten die Röhren dazu, in viele kleine Vesikel zu zerfallen, die ebenfalls wieder Fettsäuren in ihre Membranen integrierten und sich vergrößerten. Diese Beobachtungen könnten Hinweise auf die Vorläuferformen der heutigen Zellmembranen und die Zellteilung geben (vgl. Ricardo & Szostak 2010, S. 12-13).

2) Das metabolische System einer Zelle wird aus Katalysatoren gebildet, die Ressourcen der Umwelt in Energie umwandeln. Diese Energie wird dem System zur Verfügung gestellt. In komplexen lebenden Zellen besteht das metabolische System aus vielfältigen Proteinen. Im Cytoplasma beispielsweise katalysieren Enzyme eine Vielzahl an spezifischen Reaktionen. In die Zellmembran integriert, stellen Transportproteine den Stoffaustausch zwischen Zelle und Außenmilieu sicher. Miller und Urey (1959; Miller 1953) konnten in den 1950er Jahren zeigen, dass unter den Bedingungen einer hypothetischen Uratmosphäre, bei welcher elektrische Entladungen in Form von Blitzen stattfanden, Aminosäuren entstehen können. Damit aus Aminosäuren jedoch Proteine aufgebaut werden können, sind zu meist andere Proteine notwendig. Dieses Paradoxon legt die Vermutung nahe, dass erste Vorläuferorganismen wahrscheinlich noch nicht über Proteine verfügten.

3) Möglicherweise entstanden zuerst spontan einfache Vorläufermoleküle der sehr komplexen DNA bzw. RNA. Die sehr einfach strukturierte Threosenuklease (TNA) konnte von Schöning et al. (2000) im Labor chemisch erzeugt werden. In ihrer Struktur und Gestalt ist die TNA der RNA äußerst ähnlich, jedoch ist die Molekülstruktur des Zuckers einfacher aufgebaut. Dies lässt die Hypothese zu, dass solche Vorläufermoleküle der Entstehung der komplexeren RNA vorausgegangen sein könnten (vgl. Schöning et al. 2000; Yu et al. 2012). Autokatalytische Vorläuferrukleinsäuren waren möglicherweise zur Selbstreplikation fähig. Proteine wären in ersten Vorläuferzellen dann entbehrlich gewesen.

Die möglicherweise vor unserer heutigen DNA-Welt existierende Prä-RNA-Welt wäre dann im Laufe der Zeit von der stabileren DNA als dauerhafte Erbinformation abgelöst worden. Dabei könnte die RNA spontan aus den vier Basen U, A, C und G, Ribose und Phosphat entstanden sein (vgl. Kap. 2.4.1). Nukleobasen können sich aus Zyanid, Azetylen und Wasser spontan zusammenfügen. Beim Erhitzen einer alkalischen Lösung von Formaldehyd entsteht zudem eine Mischung aus verschiedenen Zuckermolekülen. Diese Ausgangsstoffe waren auf der präbiotischen Erde vermutlich vorhanden (vgl. Ricardo & Szostak 2010, S. 6-10). Phosphat könnte möglicherweise an Vulkanschlotten aufgrund der hohen Temperaturen aus dem Gestein in eine lösliche Form überführt worden sein. Eine weitere Quelle für Phosphat ist das Mineral Schreibersit, auch Glanzeisen genannt, das häufig in Meteoriten vorzufinden ist (vgl. Ricardo & Szostak 2010, S. 7-8; Pasek & Lauretta 2005). Unter Zufuhr von Energie gelang es Powner et al. (2009) diese Bausteine zu Nukleotiden zusammenzusetzen. Sie fügten hierzu die Ausgangsstoffe Zyanid, Azetylen, Formaldehyd und, als katalytisch wirksame Substanz, Phosphat zusammen. Hierbei entstand 2-Aminooxazol, ein Fragment eines Zuckers, das an Teile der Nukleinbasen C oder U gebunden ist. Weitere Reaktionen führten zur Entstehung von Nukleosiden aus Ribose und Nukleinbase und schließlich, zusammen mit dem Phosphatanteil, zu vollständigen Nukleotiden. Die Bestrahlung mit ultravioletem Licht zerstörte möglicherweise falsch zusammengesetzte Nukleotide.

Die Polymerisation der Nukleinsäure könnte durch geophysikalische Prozesse an mineralischen Oberflächen, beispielsweise an Tonschichten, erleichtert worden sein. Diese konnten die Nukleotide möglicherweise binden und so die Bildung von längeren Polynukleotidketten unterstützen. Diese Beobachtungen stützen die Annahme, dass das Leben möglicherweise im lehmreichen Grund von Seen und Tümpeln entstanden sein könnte. Die Replikation war so eventuell auch ohne katalytische Eigenschaften der Nukleinsäure möglich. Die Früherde war vermutlich von Kaltwassertümpeln bedeckt, die stellenweise jedoch von heißem Vulkangestein erhitzt wurden. Durch die Temperaturunterschiede entstanden Konvektionsströme, die die Vorläuferzellen den Kalt-Warm-Zyklen in den Tümpeln aussetzten. Im

kühleren Wasser lagerten sich an die Einzelstränge komplementäre Nukleotide an und am heißen Gestein teilten sich die Doppelstränge der Nukleinsäure wieder in einzelne Stränge auf (vgl. Ferris 1999; Hazen 2010).

Um diese Polymere herum könnten sich die Membranen assembliert haben. Dieser Hypothese nach lagerten diese sich von selbst zu Vesikeln zusammen, nahmen neue Moleküle auf, wurden größer und konkurrierten um Stoffe. Schließlich teilten sie sich in Tochterzellen.

Mutationen in den RNA-Sequenzen könnten zur Entstehung von Ribozymen geführt haben. Diese begannen, die Erbinformation zu replizieren. Allerdings ist es im Labor bislang nicht möglich Ribozyme, die sich selbst replizieren, künstlich zu erzeugen (vgl. Ricardo & Szostak 2010, S. 10-13). Möglicherweise könnten sich jedoch zwei Ribozyme gegenseitig kopiert haben (Lincoln & Joyce 2009). Ribozyme könnten weitere Prozesse katalysiert haben, wodurch in der Folge ein Stoffwechsel in den Zellen entstand. Auch die Proteinsynthese könnte mit dem Auftreten von Enzymen in der Zelle möglich geworden sein. Schließlich könnte sich die stabilere DNA als Speicher der Erbinformation etabliert haben (vgl. Ricardo & Szostak 2010, S. 13).

Eine der Grundfragen bei der Suche nach dem Ursprung des Lebens ist, wie aus Unordnung Strukturen entstehen können. Nach dem zweiten Hauptsatz der Thermodynamik steuern Systeme grundsätzlich auf den Zustand maximaler Entropie – und damit Unordnung – zu. Bei lebenden Systemen ist dies nicht der Fall. Nach Schrödinger lässt sich Leben daher als ein System beschreiben, das den zweiten Hauptsatz der Thermodynamik bündigt (vgl. Schrauers & Poolman 2013, S. 2).

Die Synthetische Biologin Petra Schwille möchte daher klären, wie sich aus zunächst scheinbar ungeordneten und unstrukturierten Systemen extrem ausdifferenzierte Lebensformen bilden können. Hierzu forscht sie unter anderem an dem Nachbau und der Neukonstruktion eines künstlichen Zellteilungsmechanismus bei *E. coli*. Die Zellteilung von *E. coli* wird durch sogenannte Min-Proteine gesteuert. Während der Zellteilung oszillieren die Proteine im Minutentakt zwischen den Zellenden, bis sie endgültig an die Polkappen anheften. Diese Oszillation führt dazu, dass sich die Proteine zumeist in den Polkappen und selten in der Mitte der Zelle befinden. Hierdurch wird exakt in der Mitte der Zelle ein Proteinring positioniert, der diese in zwei Teile trennt. Im Experiment bilden die aufgereinigten Proteine MinE und MinD, mittels ATP als Energiequelle, auf einer Lipidmembran spiralförmige Muster aus. Das Hinzufügen weiterer Proteine soll die Erzeugung eines sich selbstorganisierenden und kontrolliert teilenden Systems ermöglichen. Die komplexen Prozesse der Zellteilung sollen auf diese Weise verstanden und nachgebaut werden (Schwille 2013b, S. 14-19).

2.5.4 Anwendungen

Der Fokus im Forschungsfeld zur Erzeugung von Protozellen liegt bislang hauptsächlich im Bereich der Grundlagenforschung. Dennoch sind zukünftig Anwendungen möglich, die sich aus der bisherigen Forschung entwickelt haben. Beispielsweise sollen zellähnliche Systeme zukünftig biotechnologisch nutzbar gemacht werden. Hierbei steht insbesondere die Erzeugung neuer Substanzen und Medikamente im Vordergrund.

Ein weiteres Anwendungsbeispiel zeigt sich am Hauptproblem der bisherigen Medikamentenverabreichung an Patienten. Mit einer Injektion oder oralen Aufnahme von medizinisch wirksamen Substanzen ist zumeist keine gezielte Abgabe der Dosis am Wirkort möglich. Die Substanzen müssen, beispielsweise bei der oralen Einnahme, den Verdauungstrakt passieren und werden, noch bevor sie am Zielort angelangt sind, zum Teil abgebaut. Die Arzneimitteldosis muss dementsprechend hoch angesetzt werden. Dies kann zu Nebenwirkungen führen, die den gesamten Organismus zusätzlich belasten können. Membranvesikel, die den Wirkstoff spezifisch an den Zielort bringen und erst dort freisetzen, könnten eine Lösung dieses Problems darstellen. Solche mit Medikamenten gefüllten Membranvesikel sind beispielsweise zur Behandlung von Tumorzellen von Interesse. Die Umgebung von Tumorzellen ist etwas saurer als die von gesunden Zellen oder von Blut. Werden Kanalproteine in die Vesikelmembran eingebaut, die sich über einen pH-sensitiven Schalter am Zielort öffnen, lassen sich die Medikamente gezielt in der Umgebung von Tumorzellen freisetzen (Koçer et al. 2006; vgl. Schrauwers & Poolman 2013, S. 120-127). Die Arzneimitteldosis könnte verringert und Nebenwirkungen könnten minimiert werden. Es werden bereits weitere Membranvesikel unter anderem mit Rezeptoren für spezifische Substanzen oder Licht bestimmter Wellenlänge erforscht (Koçer et al. 2007; vgl. Schrauwers & Poolman 2013, S. 120-127).

2.5.5 Bezüge zu anderen Ansätzen der Synthetischen Biologie

Sowohl der Protozellenansatz als auch der Minimalorganismenansatz verfolgen demnach das Ziel, einen Organismus an der Grenze zwischen Leben und Nichtleben zu erzeugen. Die beiden Ansätze streben dies jedoch aus entgegengesetzten Richtungen an: Das *Top-down*-Verfahren des Minimalorganismenansatzes soll es ermöglichen, eine lebende Zelle natürlichen Ursprungs auf ihre essentiellen Bausteine zu reduzieren, um sie für weitere Anwendungen nutzbar zu machen (s. Kap. 2.1). Im Gegensatz hierzu bedient sich der Protozellenansatz eines *Bottom-up*-Verfahrens, zum Aufbau einer lebenden Zelle *de novo*.

Der Protozellenansatz weist somit auch Überschneidungen mit dem Forschungsansatz zur Neusynthese von DNA-Abschnitten und ganzen Genomen auf.

Während bei Letzterem jedoch ausschließlich längere DNA-Abschnitte und ganze Genome von Organismen chemisch synthetisiert werden, strebt der Protozellenansatz die Synthese kompletter Zellen an (s. Kap. 2.2).

Wie bereits deutlich wurde, sollen mit Hilfe des Protozellenansatzes Antworten auf die Frage nach dem Ursprung des Lebens auf der Erde gegeben werden können. Hierbei bestehen Parallelen zur Xenobiologie, mit der ebenfalls die Entstehung des Lebens auf der Erde erforscht werden soll (s. Kap. 2.4). Die Verbindung dieser beiden Forschungsansätze, beispielsweise durch die Ausstattung von Lipidvesikeln mit XNA oder PNA, könnte zu neuen Erkenntnissen in diesem Bereich beitragen.

2.5.6 Darstellung des Ansatzes in der Öffentlichkeit

Nach Cserer und Seiringer (2009, S. 30: Fig. 1) bildete das Schlagwort „Synthetic DNA or Life“ in insgesamt 34 der zur Analyse herangezogenen Artikel das Hauptthema der deutschsprachigen medialen Berichterstattung zur Synthetischen Biologie von 2004 bis 2008. Die Möglichkeit einer Herstellung von „künstlichem Leben“ prägt demnach das öffentliche Bild der Synthetischen Biologie. Allerdings ist auch hier zu bedenken, dass die Stichworte zur Erzeugung „künstlichen Lebens“ nicht ausschließlich in Bezug zum Protozellenansatz standen. Denn in der Medienanalyse von Cserer und Seiringer (ebd.) wurde die Synthetische Biologie als homogenes Feld untersucht. Da 22 Artikel zu diesem Stichwort, und somit der größere Anteil, im Jahr 2008 publiziert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass die Relevanz des Themas auf die fokussierte mediale Berichterstattung zum prominenten Projekt der Neusynthese des Genoms von *Mycoplasma genitalium* in diesem Jahr zurückzuführen ist (s. Kap. 2.2). Dass der Ansatz zur Erzeugung von Protozellen in keiner der herangezogenen Medienanalysen explizit aufgeführt wird, unterstützt diese Annahme (vgl. Cserer & Seiringer 2009; Gschmeidler & Seiringer 2012; Lehmkuhl 2011). Dies ist umso erstaunlicher, da die Protozellenforschung den bislang vielversprechendsten Ansatz der Synthetischen Biologie zur Erzeugung „neuen Lebens“ darstellt und somit insbesondere dieser Forschungsbereich die Frage nach dem Ursprung und den Grenzen des Lebendigen berührt.

Aufgrund dieser Relevanz des Forschungsbereichs wurden ethische Richtlinien zum Umgang mit Protozellen ausgearbeitet. Bedau et al. (2008, S. 15) konstatieren hierin, dass in erster Linie den Medien sowie den Nichtregierungsorganisationen in der Kommunikation mit der Öffentlichkeit eine besondere Rolle zukomme. Die mediale Berichterstattung solle diesbezüglich allgemeingültigen Richtlinien folgen, beispielsweise einer ehrlichen Aufklärung der Öffentlichkeit und der Thematisierung der Stärken sowie der Schwächen des Forschungsbereichs. Öffentliche Bedenken sollten als berechtigt anerkannt und die Generierung

von „Hypes“ und falschen Angaben vermieden werden. Darüber hinaus seien vertrauensvolle Beziehungen zu Stakeholdern, die von Respekt gegenüber allen Meinungen geprägt sind, aufzubauen.

Insbesondere der in der Öffentlichkeit bislang eher unbekannte Protozellenansatz ist folglich, aufgrund der möglichen Reichweite der Forschungshandlungen, auf Basis einer sachlichen und transparenten Berichterstattung in den öffentlichen Diskurs verstärkt einzubringen. Hierbei ist eine klare Unterscheidung des bereits Durchführbaren, von den nur eventuell zukünftigen Möglichkeiten vorzunehmen. Zudem ist eine verstärkte Aufklärung der Öffentlichkeit über mögliche Chancen und potentielle Risiken der Protozellenforschung anzustreben.

2.5.7 Was ist neu?

Anhand der vier charakteristischen Unterschiede der Synthetischen Biologie zur klassischen Gentechnik (Engelhard 2011) ist auch im Forschungsbereich zu Protozellen durchaus Neues auszumachen. Insbesondere die Ausrichtung an systemischen Prinzipien zeigt deutlich den methodischen Unterschied zur klassischen Gentechnik auf: Ziel ist die Synthese eines biologischen Systems von Grund auf, das im biowissenschaftlichen Sinn als lebendig aufzufassen ist.

Anhand des Vorhabens, nicht etwa bereits bestehende Organismen natürlichen Ursprungs zu manipulieren, sondern eine lebende Zelle aus chemischen Bausteinen aufzubauen, wird auch der konzeptionelle Unterschied zur klassischen Gentechnik ersichtlich. Hierbei rückt, wie bei den vorherigen Ansätzen auch, die bloße Manipulation von Organismen in den Hintergrund, zugunsten einer Vision der Konstruktion ganzer Zellen.

Bezüglich der quantitativen Eingriffstiefe sind beim Protozellenansatz weniger Unterschiede zur klassischen Gentechnik auszumachen. Die Protozellenforschung unterscheidet sich hauptsächlich aufgrund der qualitativen Eingriffstiefe von der klassischen Gentechnik. Die in den letzten 15 Jahren entwickelten neuen Techniken, wie neue optische Mikroskopiertechniken, ermöglichen die Konstruktion, die Manipulation und das Verfolgen einzelner Moleküle sowie die Simulation von Eigenschaften relativ komplexer Systeme auch auf atomarer Ebene (vgl. Schrauwers & Poolman 2013, S. 40).

Im Forschungsbereich zu Protozellen fließt die Biologie verstärkt mit der Chemie, der Systembiologie und weiteren Disziplinen zusammen. Aufgrund dieser Interdisziplinarität ergeben sich auch bei diesem Ansatz Unterschiede in der Forschungskultur zur klassischen Gentechnik. Spielerischen oder künstlerischen Elementen hingegen, wie sie in anderen Forschungsansätzen der Synthetischen Biologie auszumachen waren (s. Kap. 2.2.7 und 2.3.6), kommt beim Protozellenansatz eine eher untergeordnete Rolle zu.

Der Vergleich des Protozellenansatzes mit der klassischen Gentechnik lässt demnach methodische, konzeptionelle, kulturelle sowie qualitative Unterschiede bezüglich der Eingriffstiefe erkennen. Weniger Unterschiede bestehen bezüglich der quantitativen Eingriffstiefe sowie künstlerischer oder spielerischer Elemente.

Aktuell ist der Protozellenansatz daher eher als „evolutionärer Fortschritt“ (vgl. Potthast 2009; Grunwald 2012, S. 81-85) der Biologie zu begreifen. Charakteristisch für den Ansatz zur Erzeugung von Protozellen ist jedoch, dass hierbei nicht auf bereits bestehende biologische Strukturen zurückgegriffen wird, sondern lebende Zellen aus nichtlebenden Stoffen zusammengesetzt werden sollen. Wenn- gleich die *De-novo*-Herstellung eines lebenden Organismus (noch) nicht möglich ist, ist die Forschung zu Protozellen dennoch der bislang vielversprechendste Ansatz zur chemischen Synthese von „neuem Leben“. Gelänge die angestrebte *De-novo*-Erzeugung einer lebenden Protozelle, wäre dies eindeutig als „revolutionärer Durchbruch“ (ebd.) der Wissenschaft zu verstehen. Dies könnte einen Paradigmenwechsel in der Biologie einleiten (Potthast 2009; s. Kap. 1.1).

2.5.8 Chancen und Risiken bezüglich rechtlicher Rahmenbedingungen

Wie in diesem Kapitel erläutert, könnte die Vision der Synthetischen Biologie, lebende Organismen *de novo* zu synthetisieren, mit der Protozellenforschung möglicherweise zukünftig Realität werden. Zellvorgänge sind jedoch äußerst komplex und viele Prozesse und deren Zusammenhänge in Organismen sind derzeit noch nicht erforscht. Serrano (in: Schrauwers & Poolman 2013, S. 35) konstatierte allerdings, dass zwar von vielen Zellvorgängen noch nicht bekannt sei, wie sie ablaufen, aber genug Wissen vorhanden sei, um bestimmte Dinge dennoch durchzuführen. Beispielhaft führte er Proteine an, die bereits hergestellt werden könnten, ohne dass Kenntnisse zu deren genauen Faltung vorliegen. Serrano zufolge müssten uns Unsicherheiten daher nicht davon abhalten, Leben zu erzeugen. Jedoch müsste aufgrund dieser Unsicherheiten mit einem gewissen Maß an Unvorhersehbarkeit umgegangen werden.

Diese Unsicherheiten werfen die Frage nach möglichen Chancen und Risiken einer solch hypothetischen Herstellung von Lebendigem auf. Die Forschung zu Protozellen könnte Antworten auf die Fragen nach der Entstehung des Lebens auf der Erde geben, wodurch neue und wertvolle wissenschaftliche Erkenntnisse gewonnen werden könnten. Zudem eröffnen sich mit der Protozellenforschung interessante Anwendungsfelder: Wie bereits erläutert, könnte die Therapie bestimmter Krankheiten mit medikamentengefüllten Membranvesikeln ermöglicht (Koçer et al. 2006) und neue Verbindungen und Medikamente biotechnologisch nutzbar gemacht werden (s. Kap. 2.5.3). Die gegenwärtig erzeugten, nichtlebenden Protozellen sind demnach von geringer Komplexität und als rein chemische Systeme zu verstehen. Aktuell sind aus diesen Gründen die Risiken, die

mit dem Protozellenansatz einhergehen, im Vergleich zu den möglichen Risiken der Forschungen zu synthetisch-biologisch veränderten Organismen, als geringer einzuschätzen.

Allerdings ist zu bedenken, dass das Risikopotential mit einer möglichen *De-novo*-Synthese einer lebenden Protozelle zukünftig deutlich ansteigen könnte. Eventuell wäre mit ähnlichen oder vergleichbaren Risiken zu rechnen, die sich bei den Forschungsansätzen zu umfangreich genetisch modifizierten Organismen und „parallelen organismischen Welten“ ergeben (s. Kap. 2.3 und 2.4). *Biosafety*- und *Biosecurity*-relevante Sicherheitsfragen, die mit einer zukünftigen Erzeugung lebender Protozellen aufgeworfen werden könnten, sind aufgrund des derzeitigen Forschungsstandes demnach unklar. Es ist allerdings bereits jetzt davon auszugehen, dass aufgrund von fehlenden Referenzorganismen natürlichen Ursprungs die Technikfolgenbeurteilung, auf Grundlage der für die Gentechnik etablierten Methoden, für diesen Forschungsbereich nicht greifen. Nach Grunwald (2012) würde darüber hinaus die *De-novo*-Erzeugung von lebenden Protozellen eine Kontingenzsteigerung menschlichen Handelns und die Überwindung von Grenzen bedeuten. Dies würde zu einem Orientierungsbedarf in Hinsicht auf Grenzmanagement und -politik, das heißt auf den gesellschaftlichen Umgang mit Grenzen menschlichen Handelns, führen.

Während die meisten Hauptforschungszweige der Synthetischen Biologie unter das Gentechnikgesetz fallen, greift für die in diesem Forschungsbereich verwendeten Ausgangsstoffe somit aktuell das Chemikalienrecht, und hier die Verordnung (EG) 987/2008 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH). Da bislang keine lebenden Zellen hergestellt werden können, ist das Gentechnikgesetz für die derzeitige Forschung zu Protozellen nicht wirksam.

Nach Engelhard (2010, S. 20-21) wäre die rechtliche Einordnung möglicher, zukünftig lebender Protozellen deutlich erschwert. Sollte zukünftig die *De-novo*-Synthese lebender Zellen möglich werden, wären die rechtlichen Rahmenbedingungen dieser Forschung nicht eindeutig. So gilt die EU-Richtlinie 2009/41/EG über die Anwendung von GVO in geschlossenen Systemen nur für Organismen, die durch bestimmte Techniken verändert wurden (Artikel 2b), nicht aber für Organismen, deren Herstellung auf nichtlebenden Ausgangsstoffen beruht. Um *de novo* erzeugte Zellen dennoch rechtlich als GVO erfassen zu können, müssten erstens die chemischen Ausgangsstoffe als Organismen bezeichnet und zweitens die Neusynthese als Veränderung aufgefasst werden. Dies wäre jedoch nicht vereinbar mit der REACH-Verordnung. Diese definiert die unter die Verordnung fallenden Stoffe als chemische Elemente und deren natürliche bzw. künstlich hergestellte Verbindungen (Artikel 3, Ziffer 1). Nach Engelhard (ebd.) ist daher zur Erfassung der rechtlichen Rahmenbedingungen der Forschung zu zukünftig lebenden, *de*

novo synthetisierten Protozellen insbesondere die Definition der Ausgangsstoffe notwendig, um eine Zuordnung zum Gentechnikgesetz oder Chemikalienrecht zu ermöglichen.

2.6 Weitere Forschungsbereiche der Synthetischen Biologie

In diesem Kapitel stelle ich einige exemplarisch ausgewählte Forschungsansätze vor, die zwar in einem weiteren Sinne ebenfalls der Synthetischen Biologie zugeordnet werden können, jedoch aufgrund ihrer Forschungsziele und -inhalte nicht als Hauptforschungsgebiete aufgefasst werden können. Der Einbezug dieser Forschungsansätze ermöglicht einen umfassenderen sowie eingrenzenden Blick auf das gesamte Forschungsfeld der Synthetischen Biologie.

Der erste, im Folgenden näher beleuchtete Forschungsansatz, befasst sich mit der Suche nach bislang unbekannten Organismen, um deren Eigenschaften und Funktionen für verschiedene Zwecke nutzbar zu machen. Beim zweiten Ansatz, dem sogenannten DNA-Origami, werden die chemischen Eigenschaften der DNA zur Konstruktion verschiedenartiger Objekte genutzt. Schließlich stelle ich einige, eher visionär anmutende Versuche dar, die DNA von Ur-Lebewesen, beispielsweise des Mammuts oder des Neandertalers zu rekonstruieren, um diese wieder „zum Leben erwecken“ zu können. In diesem Zusammenhang beleuchte ich auch den Forschungsansatz zur Herstellung eines „Evolutionsbeschleunigers“, der zur Generierung einer „künstlichen Evolution“ verwendet werden soll.

2.6.1 Die Suche nach bislang unbekannten Organismen

Die naturwissenschaftliche Forschung hat bis heute eine Vielzahl an Mikroorganismen analysiert und beschrieben, darunter auch extremophile Bakterien wie *Deinococcus radiodurans*, welche unter extrem hohen Dosen radioaktiver Strahlung überleben können, oder *Shewanella oneidensis*, die lösliche Verbindungen mit Schwermetallen, beispielsweise Uran, in unlösliche Formen überführen können. Letztere könnten aufgrund dieser Eigenschaften dazu genutzt werden, radioaktiven Abfall zu beseitigen.

Jedoch sind längst nicht alle auf der Erde lebenden Organismen wissenschaftlich erforscht. Insbesondere im Bereich der Mikroorganismen sind zwar 22 Bakterien-Phyla kultivierbar und 13 Phyla durch Sequenzierungen von Umweltproben bekannt, jedoch wird von der Existenz weiterer Phyla bislang nicht kultivierbarer Bakterien ausgegangen. Ergebnissen aus rRNA-Analysen von Umweltproben zufolge, werden insgesamt bis zu 45 Bakterien-Phyla für möglich gehalten (Hugenholz 2002). Die Entdeckung und Sequenzierung unbekannter Mikroorga-

nismen soll es ermöglichen, spezifische Stoffwechselwege dieser Lebensformen industriell und medizinisch nutzbar zu machen.

Die Suche nach unbekannten Organismen weist Ähnlichkeiten zur Forschung an künstlich erzeugten genetischen Elementen, wie BioBricks, auf. Beide Ansätze haben zum Ziel, (Minimal-)Organismen mit spezifischen Genen auszustatten, um deren neue Eigenschaften und Funktionen für den Menschen nutzbar zu machen. Dennoch lassen sich auch Unterschiede der Forschungsbereiche ausmachen. Während künstlich hergestellte genetische Module neu konstruiert werden sollen und hierdurch Organismen entstehen, die so nicht in der Natur vorkommen, sind die genetischen Module, die bei diesem Ansatz genutzt werden, natürlichen Ursprungs, also in der Umwelt bereits vorhanden. Sie sollen demnach nicht neu konstruiert, sondern entdeckt und nutzbar gemacht werden. Aus diesem Grunde fällt die Suche nach unbekannten Organismen zwar per Arbeitsdefinition nicht im engeren Sinn unter „Synthetische Biologie“, sie kann jedoch als Ergänzung zur Forschung an künstlichen genetischen Elementen begriffen werden. Demnach könnte mit diesem Ansatz das Repertoire an modifizierbaren genetischen Elementen erweitert werden. Die aufwendige Konstruktion neuer genetischer Module könnte so zum Teil überflüssig werden. Es wird jedoch deutlich, dass auch bei der Suche nach unbekannten Organismen kein „neues Leben“ erzeugt wird, da bei den Versuchen stets auf biologische Strukturen und Organismen natürlichen Ursprungs zurückgegriffen wird.

Ein von Craig Venter gegründetes Projekt widmet sich der Suche nach bislang unbekannten Organismen. Die Mikroorganismen sollen im Meer, in der Luft über New York City, im Boden des Dschungels von Panama, aber auch im menschlichen Körper aufgefunden gemacht werden (J. Craig Venter Institute 2016c und 2016d). Bei der Suche nach unbekannten Organismen in den Meeren führten Venter und sein Team zwei Forschungsreisen durch: Sie analysierten im Jahr 2003 Wasserproben aus der Sargassosee in der Nähe der Bermudainseln sowie im Jahr 2004 entlang der nordamerikanischen Küste. Bei der ersten Probenahme wurden, so die Forscher, neben 1800 bislang unbekannten Mikroorganismen, über 1,2 Millionen neue Gene entdeckt (Venter et al. 2004). Die zweite lieferte ein Gesamtergebnis von 7,7 Millionen neuen Genen (Rusch et al. 2007; Yooseph et al. 2007). Weitere Probenahmen wurden in den Jahren 2009 und 2010 in europäischen Gewässern durchgeführt (J. Craig Venter Institute 2016d).

Venter (2009, S. 502-538) spekuliert dabei weniger auf eine direkte Nutzung der Organismen, sondern möchte unbekannte Gene entdecken und isolieren, um diese zur Erzeugung von Organismen mit neuen Eigenschaften zu verwenden. Er führt in seiner Autobiografie an, dass ein mit neuen Genen ausgestatteter (Minimal-)Organismus beispielsweise dazu genutzt werden könnte, dem Klimawandel entgegenzuwirken. Zur Lösung des Klimaproblems unserer Erde suche er auch in

der Luft des New Yorker Stadtteils Manhattan nach bislang unbekannten Organismen. Hierbei soll erforscht werden, wie die in diesem Habitat vorkommenden Organismen Kohlenstoffdioxid aufnehmen und Sauerstoff freisetzen. Auf Basis dieser Erkenntnisse könnten beispielsweise Organismen erzeugt werden, die in Abgasleitungen von Kohlekraftwerken eingebracht werden, um dort den anfallenden Kohlenstoff zu binden. Denkbar wäre es nach Venter auch, Mikroorganismen in Bergwerken, tiefliegenden Grundwasserschichten oder Wüsten anzureichern, wo sie ebenfalls zur Bindung von Kohlenstoff und zur Sauerstoffanreicherung der Luft beitragen könnten. Als eines der Hauptziele seiner Arbeit gibt er jedoch an, mit Hilfe von Mikroorganismen mit neuen Eigenschaften alternative Energieträger erzeugen zu wollen (s. Kap. 4.1, 4.2 und 4.3). Diese und weitere Ideen zur biotechnologischen Anwendung von bislang unbekannten Mikroorganismen bestehen jedoch schon seit längerem. Auch andere Biotechnologieunternehmen, wie *DSM* oder *Novozymes*, sind auf der Suche nach Organismen, um diese biotechnologisch nutzbar zu machen (vgl. Schrauwers & Poolman 2013, S. 144-145).

2.6.2 Das DNA-Origami

In Anlehnung an die gleichnamige japanische Papierfaltkunst nutzt der Forschungsansatz des sogenannten DNA-Origamis die chemische Eigenschaft der Selbstassemblierung der DNA zur Konstruktion verschiedenartiger Objekte. Dabei fügen sich komplementäre DNA-Einzelstränge spontan zu Doppelsträngen zusammen. Die Nukleinsäure wird folglich nicht als Informationssystem genutzt, sondern auf Grundlage ihrer chemischen Struktur und Eigenschaften als Spiel-, Kunst- und Forschungsobjekt begriffen. Das DNA-Origami entwickelte sich seit dem Jahr 2004, als der Wissenschaftler Rothemund (2006) damit begann, aus der DNA eines Virus zweidimensionale Muster und Formen, darunter Quadrate, Sterne und Smileys, zu bilden. Hierzu fertigte er aus definierten DNA-Stücken Klammern an, die die DNA in die gewünschte Position brachten, sodass die Objekte unter dem Rasterkraftmikroskop zu erkennen waren.

Die DNA kann darüber hinaus auch als Baumaterial für praktische Zwecke genutzt werden. Da DNA mit anderen Molekülen Bindungen eingehen kann, ist beispielsweise eine Verwendung als Grundgerüst für komplexe Nanomaschinen möglich (vgl. Sanderson 2010, S. 158.). Zudem wurde mittels DNA-Origami bereits ein DNA-Lineal entwickelt, mit dem Abstände zwischen Molekülen gemessen werden können. Damit ist es unter anderem möglich, hochauflösende Mikroskope zu eichen (Steinhauer et al. 2009). Bislang wurde dies mittels loser DNA-Stücke oder Proteinfilamenten bewerkstelligt, die sich jedoch aufgrund ihrer Flexibilität und der Eigenschaft ihre Dimension zu ändern, als für diesen Zweck nicht optimal geeignet herausstellten (vgl. Sanderson 2010, S. 158-159).

Im Forschungsbereich zu DNA-Origami steht somit die technische und methodologische Perspektive auf die Biologie im Vordergrund. Die DNA, als natürlich vorkommende biologische Struktur, wird hierbei nicht in einem systemischen Zusammenhang, sondern losgelöst als neuartiges Baumaterial verwendet. Da der Rückbezug auf biologische Systeme fehlt, kann auch dieser Ansatz per Arbeitsdefinition nicht im engeren Sinn der Synthetischen Biologie zugeordnet werden.

Deutlich ausgeprägt bei diesem Forschungsansatz ist der Bezug zu spielerischen und künstlerischen Elementen. Dennoch wird auch hierbei auf bereits bestehende biologische Strukturen zurückgegriffen, um diese zu modifizieren. Demnach wird auch mit dem Ansatz des DNA-Origamis kein „neues Leben“ im Sinne einer *De-novo*-Synthese eines Organismus generiert.

Allerdings bestehen bereits viele Ideen für zukünftige Anwendungen. Bis zur Marktreife der Projekte sind jedoch noch einige Herausforderungen zu meistern. Rothemund konstatiert:

„The problem is that we don't just want to make small stuff, we want to make complicated small stuff, cheaply and easily.” (Rothemund in: Sanderson 2010, S. 158)

Eine mögliche zukünftige Anwendung dieses Forschungsfeldes ist die Nutzung von DNA-Strukturen als „künstliche Laubblätter“, über die die pflanzliche Photosynthese simuliert werden soll. Indem die DNA als Gerüst verwendet wird, das das Mangan sowie die etwa 20 Proteinuntereinheiten und Lichtsammelpigmente gezielt fixiert, soll das Photosystem II (PSII) nachgebaut werden können. Auf diese Weise könnte Wasser in Wasserstoff und Sauerstoff zerlegt werden und der so gewonnene Wasserstoff als Energieträger genutzt werden (vgl. Sanderson 2010, S. 159). Es ist jedoch zu betonen, dass sich dieses Verfahren noch in den Anfängen der Grundlagenforschung befindet und somit eine Vision darstellt, die bislang noch sehr weit entfernt von der Realisierung steht.

Im therapeutischen Bereich könnten aus DNA angefertigte Behälter Medikamente an ihren Wirkort im Körper transportieren. Ein DNA-Strang dient dabei als „Schloss“ und hält die Box verschlossen. Ein separater DNA-Strang kann die DNA-Box als „Schlüssel“ am Wirkort öffnen. Derzeit besteht eine Herausforderung allerdings darin, die Box in die Zellen einzuschleusen. Um die Zellmembran leichter passieren zu können, könnten virale Proteine verwendet werden, die dem Virus normalerweise das Eindringen in die Zelle ermöglichen. An der Außenwand der Box angebracht, könnten diese Proteine auch der DNA-Box in die Zelle verhelfen (Andersen et al. 2009).

Darüber hinaus könnte DNA-Origami auch in nicht biologischem Kontext zur Anwendung gebracht werden. Indem Goldkörnchen in Nanopartikelgröße an DNA-Strukturen gebunden werden, können besonders feine elektronische Schaltkreise konstruiert werden. Rothemund arbeitet derzeit zusammen mit dem Unter-

nehmen *IBM* an der Entwicklung dieser elektronischen Schaltkreise (vgl. Sander-son 2010, S. 159; Schrauwers & Poolman 2013, S. 143). Im Jahr 2009 konnten bereits DNA-Dreiecke hergestellt werden, an die jeweils ein Goldkügelchen ge-bunden war (Hung et al. 2009). Zukünftig sind weitere Anwendungen, wie die Erzeugung künstlicher Ribosomen, die Konstruktion eines Grundgerüsts, mit dem künstliche Organe gestützt werden können, oder die Herstellung neuronaler Netzwerke auf DNA-Basis denkbar (vgl. Sanderson 2010, S. 159).

Die Risiken, die mit der Forschung zu DNA-Origami derzeit einhergehen, sind im Kontext eines technischen und künstlerischen Gebrauchs außerhalb von Orga-nismen als eher gering einzuschätzen. Da im Forschungsbereich des DNA-Origa-mi aktuell keine lebenden Organismen verwendet werden, fallen diese Arbeiten bislang nicht unter das Gentechnikrecht, sondern unter das Chemikalienrecht. Auch hier greift die geltende REACH Verordnung (EG) 987/2008.

Sollten Nukleinsäurestrukturen als Baumaterialien zukünftig auch in Organismen wie dem menschlichen Körper angewendet werden, könnte sich das Risiko jedoch erhöhen. Beispielsweise ist denkbar, dass die Nukleinsäurestrukturen mit den vorhandenen Zellgenomen wechselwirken könnten. Vor einer zukünftig mög-lichen Anwendung von DNA-Origami in Organismen sind daher die mit dieser Technik einhergehenden potentiellen Risiken eingehend zu erforschen.

2.6.3 „Evolutionsmaschinen“ und „Wiedererweckung“ von Urzeit-Lebewesen

Etwa vier Millionen Jahre lang lebten Mammuts auf der Erde. Sie besiedelten die Steppen Afrikas, Eurasiens und Nordamerikas und waren in dieser Zeit großen kli-matischen Veränderungen ausgesetzt. Bislang ist der Grund für das Aussterben der Mammuts noch nicht hinreichend erforscht. Möglicherweise waren Klimaum-schwünge ausschlaggebend, aber auch die Jagd des Menschen auf Mammuts könnte zu deren Ausrottung geführt haben. Im Permafrostboden Sibiriens wurden viele Mammuts nach ihrem Tod im Eis eingeschlossen, sodass bis heute, auch auf-grund der Klimaerwärmung, zunehmend im Sommer Mammutkadaver freigelegt werden (vgl. Fritsche 2013, S. 25-26). Die Wissenschaftler Iritani und Goto ver-folgen das Ziel, aus gut erhaltenen Kadavern Spermien oder Körperzellen mit un-versehrtom Genom zu isolieren. Dieses Genom könnte in eine Eizelle eines heu-tigen Elefanten eingebracht werden und die befruchtete Eizelle von einer Elefan-tenkuh als Leihmutter zu einem Mammut ausgetragen werden (Kato et al. 2009). Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit, ein vollständig erhaltenes Genom aus Jahr-tausende alten Mammutüberresten isolieren zu können, äußerst gering.

Ein weiterer Ansatz zur „Wiederbelebung“ des Mammuts ist daher die Genom-sequenzierung. Mit dem Fortschritt der Sequenziertechniken in den letzten Jahren war es möglich, nicht nur die DNA von Mikroorganismen, sondern auch die von Pflanzen, Tieren und Menschen vollständig zu sequenzieren (vgl. Lander et al.

2001; Venter et al. 2001). Dem von Schuster und Miller gegründeten *Mammoth Genome Project* (2016) gelang es im Jahre 2008 aus zwei verschiedenen Mammutfunden mindestens 70% des Wollhaarmammutgenoms zu sequenzieren. Die Untersuchungen bestätigen zwar die enge Verwandtschaft des Wollhaarmammut mit dem Afrikanischen Elefanten, dennoch bestehen auch Sequenzunterschiede von ungefähr 0,6%. Könnte das Mammutgenom vollständig identifiziert werden, wäre es möglich, diese Abweichungen in das Genom heutiger Elefanten einzubringen (Miller et al. 2008). Mit herkömmlichen Techniken würde dies jedoch Jahrzehnte in Anspruch nehmen.

Die sogenannte „Evolutionmaschine“ könnte es ermöglichen, diese Änderungen in relativ kurzer Zeit im Genom zu realisieren. So soll das zeitgleiche Einbringen verschiedener Mutationen in die DNA von Mikroorganismen gewünschte Eigenschaften in kürzester Zeit hervorbringen (vgl. Schrauwers & Poolman 2013, S. 111-115). George Church entwickelte eine Version solch einer Maschine, den „Evolutionbeschleuniger“ *Multiplex Automated Genomic Engineering* (MAGE). Über die mehrfache Automatisierung der Genomsynthese mittels Oligonukleotiden kann mit MAGE ein Mikroorganismus schnell in die gewünschte Richtung genetisch verändert werden. Im Jahr 2009 wurde der Stoffwechselweg zur Expression des roten Farbstoffs Lycopin mit Hilfe von MAGE und der hiermit möglichen „gelenkten Evolution“ in *E. coli* integriert. Die Zellen konnten im weiteren Verlauf derart verändert werden, dass sie, im Vergleich zu den Zellen die zu Beginn des Versuchs verwendet wurden, innerhalb von nur drei Tagen die fünffache Menge an Lycopin produzierten. In dieser Zeit wurden ungefähr 15 Milliarden *E. coli*-Varianten erzeugt (Wang, H. et al. 2009).

Im Kontext der „Wiedererweckung“ von Mammuts könnte mit einer solchen „Evolutionmaschine“ das Genom einer Stammzelle eines Elefanten in kürzester Zeit an ein Mammutgenom angepasst werden. Würde dieses anschließend in eine entkernte Eizelle eines Elefanten eingebracht, könnte das Mammut von einer Elefantenkuh als Leihmutter ausgetragen werden. Allerdings sind beispielsweise mit MAGE bislang nur Genome von Prokaryonten verändert worden und selbst diese Umbauten waren enorm komplex. Der Einsatz an weitaus umfangreicheren Eukaryontengenomen wird zukünftig aufwendige Verbesserungen von MAGE erfordern (vgl. Fritsche 2013, S. 40-48.).

Die Möglichkeit der Realisierung von Verfahren dieser Art regt manche Wissenschaftler zu weitreichenden Visionen an. Denkbar wäre demnach auch die Erzeugung weiterer längst ausgestorbener Arten – auch die „Wiederbelebung“ von Dinosauriern. Wie im Film *Jurassic Park* sollen Techniken zur „Wiedererweckung“ von Urzeitlebewesen die Dinosaurier in unsere heutige Welt zurückholen. Da deren Aussterben jedoch etwa 65 Millionen Jahre zurückliegt, ist die tatsächliche Umsetzung dieser Vision extrem unwahrscheinlich. In Knochen-

funden und Überresten ist Dinosaurier-DNA bereits zerfallen und eine Isolierung kaum noch möglich. Denkbar wäre es jedoch, dinosaurierähnliche Wesen mit Hilfe der Techniken der Synthetischen Biologie aus der DNA ihrer direkten Nachfolger, den Vögeln und Reptilien, vollständig neu zu kreieren. Doch auch diese Vorhaben werden in den kommenden Jahrzehnten wohl eher Visionen bleiben.

Etwas wahrscheinlicher als die „Wiederbelebung“ von Dinosauriern ist hingegen die „Revitalisierung“ ausgestorbener Säugetierarten wie Wollnashorn, Beutewolf oder Höhlenbär (vgl. ebd., S. 50-53). Der Ökologe Zimov beispielsweise entwickelte 1988 die Idee, einen *Pleistozän-Park* (2016) in Jakutien zu errichten. Nach ersten Experimenten begann im Jahre 1996 die Realisierung des Projektes. So wurden bereits jakutische Pferde, Moschusochsen, Rentiere, Elche und weitere Pflanzenfresser aus weit entfernten Gegenden importiert und in dem 160 qkm großen Gebiet wieder angesiedelt. Die Tierarten waren bis vor rund 10.000 Jahren bereits in dieser Gegend beheimatet, bevor die Bestände dort, laut Zimov durch die Jagd des Frühmenschen, dezimiert wurden. Zimovs These zufolge resultierten aus dieser Dezimierung der Populationen von Pflanzenfressern landschaftliche Veränderungen, die zur Folge hatten, dass sich aus ehemaligen Graslandschaften die heutige sibirische Tundra entwickelte. Diese Graslandschaft soll im *Pleistozän-Park* wiederhergestellt werden. Zur Stabilisierung des Ökosystems wurden daher neben den Pflanzenfressern auch Wölfe, Luchse, Braunbären und weitere Prädatoren im Park angesiedelt. Die Idee ist darüber hinaus, zukünftig wiederlebte Mammuts und weitere Ur-Lebewesen im Park zu beheimaten. Gelänge dies, wäre solch ein Park insbesondere in wirtschaftlicher Hinsicht äußerst lukrativ. Zahlungskräftige Besucher aus der ganzen Welt werden zumindest schon heute angezogen, um das visionäre Projekt zu besichtigen (vgl. Zimov 2005; Fritsche 2013, S. 48-50).

Die Genome ausgestorbener Arten sind jedoch auch in wissenschaftlicher Hinsicht von Interesse. Möglicherweise können sie Antworten auf die Frage geben, warum bestimmte Arten ausstarben. Mit Hilfe der Erforschung der Genome dieser Arten könnten Viruserkrankungen oder eine geringe genetische Variabilität, zwei häufige Gründe für das Aussterben, nachgewiesen werden. Zudem könnte mit tiefgehendem Wissen das Aussterben heutiger Arten, beispielsweise des Tasmanischen Teufels, möglicherweise verhindert werden. Um den Artenreichtum unserer Erde für die Nachwelt zu erhalten, existieren sowohl in Deutschland (Cryo-Brehm 2016) als auch international (Frozen Ark Project 2016) Projekte, die die Kryokonservierung von DNA und Stammzellen ausstorbender Arten zum Ziel haben. Angesichts der voranschreitenden Ausrottung zahlreicher heutiger Arten unserer Erde halten viele Ökologen und Umweltschützer die „Wiedererweckung“ bereits vor Längerem ausgestorbener Arten jedoch für die falsche Herangehensweise. Sie plädieren hingegen für die Intensivierung der Erforschung und Erhal-

tung der Lebensräume noch bestehender Arten (vgl. Fritsche 2013, S. 53-56). Im Kontext der Kryokonservierung von DNA und Stammzellen von Arten stellen sich zudem Fragen des geistigen Eigentums und der wirtschaftlichen Nutzung, analog der Patentierung von Genen (s. Kap. 2.2.8), sowie des Zugangs zu genetischen Ressourcen und des gerechten Vorteilsausgleichs (*Access and Benefit-Sharing*, ABS), gemäß des Übereinkommens über die biologische Vielfalt (*Convention on Biological Diversity*, CBD; vgl. Rojahn 2010).

An den bisherigen Ausführungen wurde deutlich, dass im Forschungsbereich zu „Evolutionismaschinen“ ausschließlich Organismen natürlichen Ursprungs als Ausgangsbasis für genetische Umbauten verwendet werden. Somit findet auch bei diesem Ansatz keine *De-novo*-Synthese von Organismen statt und es wird folglich kein „neues Leben“ hergestellt.

Der Forschungsansatz zu „Evolutionismaschinen“ könnte per Arbeitsdefinition auch zu einem der Hauptforschungszweige der Synthetischen Biologie gezählt werden, da er stark anwendungsbezogen ist und als umfangreiche genetische Modifikation von Organismen verstanden werden kann. Diese Veränderungen können sowohl zur Erzeugung von Organismen führen, die in der Natur bereits vorkommen bzw. -kamen (beispielsweise Ur-Lebewesen) als auch zur Herstellung von Organismen, die so nicht in der Natur vorkommen (beispielsweise *E. coli* mit Lycopin). Aufgrund der thematischen Nähe dieses Forschungsansatzes zum Forschungsbereich der „Wiedererweckung“ von Ur-Lebewesen ist die Abhandlung des Ansatzes in diesem Kontext jedoch in dieser Arbeit von Vorteil.

Weiterhin wurde bereits deutlich, dass beim Forschungsansatz zur „Wiedererweckung“ von Ur-Lebewesen bereits ausgestorbene oder im Aussterben begriffene Organismen natürlichen Ursprungs „wiederbelebt“ oder erhalten werden sollen. Auch bei diesem Forschungszweig wird demnach kein „neues Leben“ erzeugt, da keine *De-novo*-Synthese von Organismen stattfindet. Zudem steht bei diesem Ansatz der Anwendungsbezug auch nicht im Vordergrund. Dieser Forschungsbereich kann daher per Arbeitsdefinition nicht im engeren Sinn zur Synthetischen Biologie gezählt werden.

Dennoch könnte die Idee einer „Wiedererweckung“ urzeitlicher Lebewesen zukünftig weitreichende Konsequenzen haben. So sequenzierte das Team des *Neandertal Genome Project* (2016), unter der Leitung des Genetikers Svante Pääbo, im Jahr 2014 das vollständige Genom des Neandertalers (Prüfer et al. 2014). Ziel des Forschungsprojektes ist es unter anderem, die Gründe für das Aussterben des Neandertalers vor rund 30.000 Jahren zu erforschen. In diesem Kontext prognostizierte George Church, dass eine menschliche Stammzelle mit Hilfe der „Evolutionismaschine“ MAGE mit einem Neandertalergenom ausgestattet werden könnte (Spiegel-Online 2013). Er visioniert, dass sich derart erzeugte Neandertaler-Embryonen, von menschlichen Leihmüttern ausgetragen, zu

einer „Art Neandertal-Kultur“ (ebd.) entwickeln könnten, die auch „politisch Bedeutung bekäme“ (ebd.). Bislang ist nicht abschätzbar, wie realistisch und energisch die Versuche zur „Wiedererweckung“ von Ur-Lebewesen und insbesondere des Neandertalers tatsächlich von wissenschaftlicher Seite aus verfolgt und realisiert werden können. Derlei provokante Aussagen machen jedoch deutlich, dass mit dem Voranschreiten der Forschung zur „Wiedererweckung“ von Urzeitlebewesen weitergehende ethische, rechtliche und soziale Fragen aufgeworfen werden könnten.

2.7 Do-It-Yourself-Biologie und Biohacking

Mit „*Do-It-Yourself*-Biologie“ (DIY-Biologie) oder „Garagen-Biologie“ wird eine Bewegung der nicht-professionellen Synthetischen Biologie bezeichnet. Dabei führen Laienforscher im häuslichen Umfeld, beispielsweise der sprichwörtlichen Garage oder in speziell eingerichteten öffentlichen Laboren, selbst Experimente zur Synthetischen Biologie durch. Die hierbei angewendeten Techniken werden zu diesem Zweck stark vereinfacht, sodass keine hochwertig ausgestatteten Labore oder spezifisches Fachwissen erforderlich sind (vgl. Nature Editorials 2010, S. 634). Ihre Erfahrungen tauschen die Hobby-Biologen in Diskussionsforen im Internet aus. Die für die Versuche benötigte technische Ausstattung und Chemikalien können meist frei über das Internet bezogen oder aus Haushaltsgegenständen hergestellt werden (vgl. OpenPCR 2016). Bezüglich der Grundlagen, der Ziele und der Visionen ist die DIY-Biologie insofern als Teil der Entwicklung der Synthetischen Biologie aufzufassen. Dennoch steht die private Forschung der akademischen bzw. industriellen Forschung gegenüber, da diese als Hobby verstanden wird, mit dem auch eine starke Vereinfachung der Techniken und Experimente einhergeht (vgl. Trojok, Interview in: Potthof 2013).

Die Bewegung der DIY-Biologie erfährt in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern bislang nur eine geringe Verbreitung. Strikte rechtliche Regulierungen wie das GenTG, die GenTSV und die EU-Richtlinie 2009/41 unterbinden hierzulande die Hobbyforschung. In anderen Ländern, beispielsweise in den USA, lassen es die Gesetze zu, dass einfache gentechnische Experimente von Bürgern legal auch zuhause durchgeführt werden können (vgl. Vogel 2010, S. 20).

In einem Artikel der F.A.Z. aus dem Jahr 2012 (Charisius et al. 2012) sowie in einem von denselben Autoren publizierten Buch (Charisius et al. 2013) werden Einblicke in die Szene der DIY-Biologie gegeben. Der Synthetische Biologe George Church und die Wissenschaftlerin Ellen Joergensen sind Mitglieder des wissenschaftlichen Beirats von *Genspace*, einem nicht-professionellen Labor in Brooklyn, New York. Über sie werde der Kontakt zwischen DIY-Biologen und professionellen Wissenschaftlern hergestellt. Joergensen weist darauf hin, dass die

Laienforscher aus Leidenschaft für die Wissenschaft in das Labor kämen und nicht, weil sie sich damit ihren Lebensunterhalt verdienen müssten. Aufgrund dessen seien sie meist frei in der Auswahl ihrer Projekte und hätten zudem ein großes Interesse daran, andere Menschen für ihre Laborarbeit zu begeistern (Charisius et al. 2012, S. 59). Viele DIY-Biologen kommen folglich aus Spaß am Experimentieren ins Labor und beziehen explizit kreative, spielerische und künstlerische Elemente in ihre Forschungen ein. Allerdings ist zu betonen, dass auch diese Forschung nicht völlig frei, sondern allein durch die Limitierung der verfügbaren Mittel finanziell gebunden ist.

Aufgrund der Befürchtung erhöhter Sicherheitsrisiken, beispielsweise möglicher bioterroristischer Anschläge, stehen die US-amerikanischen DIY-Biologen in stetem Kontakt mit dem *Federal Bureau of Investigation* (FBI). Die Behörde betont allerdings, dass dies nicht der Überwachung diene, denn die Erfahrungen mit den Laienforschern seien „überwältigend positiv“ (ebd.) und die Aktivitäten hätten „absolut nichts Kriminelles“ (ebd.) an sich. Jedoch experimentieren nicht nur Laien außerhalb der etablierten Labore. Auch manche Wissenschaftler forschen abseits der offiziellen wissenschaftlichen Institutionen in eigenen Projekten.

Eine Untergrundbewegung, das „Biohacking“, formierte sich ebenfalls zunehmend in den letzten Jahren und ist eng mit der DIY-Biologie verknüpft. Es zielt darauf ab, statt mit Computercodes mit dem genetischen Code von Lebewesen zu experimentieren. Die Bezeichnung „Biohacker“ ist demnach an die der „Computerhacker“ angelehnt, die die Soft- und Hardwareentwicklung vorangetrieben haben (vgl. Ledford 2010).

Die Gefahrenszenarien, die im Zusammenhang mit der DIY-Biologie und dem Biohacking stehen, reichen von versehentlichen Unfällen aufgrund von Unwissenheit im Umgang mit synthetisch-biologisch veränderten Organismen, bis hin zu absichtlichem Ausbringen der Organismen in die Umwelt. Mögliche Motivation hierfür könnten Schaulust oder die Demonstration technischer Raffinesse sein, ähnlich den Motiven der Computerhacker beim Ausbringen von Computerviren (Tucker & Zilinskas 2006, S. 42). Die „Biohacker“ unterstehen als Mitglieder der Hackerbewegung jedoch der sogenannten „Hackerethik“, die ursprünglich auf dem Buch *Hackers* von Steven Levy (1984) basiert. Sie wurde mehrfach ergänzt und ist bislang nicht einheitlich definiert. Freiheit, Dezentralisierung, freier Informationszugang und Vermeiden von Diskriminierung anderer Hacker werden hierin allgemein als wesentliche Werte verstanden (Chaos Computer Club 2016). Derartige Selbstverpflichtungen bestimmter Gruppierungen stehen allerdings in der Kritik, aufgrund des geringen Einflusses und geringer Überprüfbarkeit, zu wenig praktisch-politisch zu greifen (Lenk 1997, S. 137-138). Zudem steigen, aufgrund fehlender Weitsicht für biologische Zusammenhänge und nicht sachgemäßer Handhabung die Risiken im Kontext der Laienforschung. Nach Engelhard

(2010, S. 22) könnte ein Biologenvorbehalt, in Anlehnung an den Arztvorbehalt, rechtliche Regelungen ergänzen. So wären grundsätzlich professionelle Biologen in die Begutachtung und Durchführung von Experimenten einzubeziehen.

2.8 Zusammenfassung

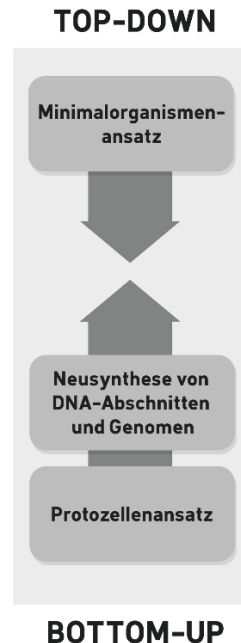
Zur Einführung in die Thematik habe ich zu Beginn eine kurze Übersicht über die geschichtliche Entwicklung der Synthetischen Biologie gegeben (Kap. 1.2) und der Arbeit eine vorläufige Definition von Synthetischer Biologie zugrunde gelegt (Kap. 1.3). In diesem Kontext wurde deutlich, dass sich die Synthetische Biologie, als junges Forschungsfeld, derzeit in einer Übergangsphase befindet und daher bislang keine Einigkeit darüber besteht, ob mit der Synthetischen Biologie tatsächlich ein Paradigmenwechsel in der Biologie eingeleitet wird. Um dieser Unklarheit zu begegnen, habe ich im ersten Teil dieser Arbeit die biowissenschaftlichen Hintergründe der verschiedenen Forschungsansätze der Synthetischen Biologie differenziert untersucht. Bevor ich nun im zweiten Teil der Arbeit ethischen Fragen, die mit den Forschungen im Bereich der Synthetischen Biologie aufkommen, nachgehen möchte, werde ich den ersten Teil in einem vergleichenden Überblick über die Hauptforschungswege der Synthetischen Biologie und deren Verbindungen zueinander zusammenfassen.

Die fünf Hauptforschungswege der Synthetischen Biologie, die ich in dieser Dissertation differenziert beleuchtet habe, sind: 1) der Minimalorganismenansatz (Kap. 2.1), 2) der Ansatz zur Neusynthese von DNA-Abschnitten und Genomen (Kap. 2.2), 3) der Ansatz zur umfangreichen genetischen Modifikation von Organismen (Kap. 2.3), 4) der Ansatz zur Erzeugung „paralleler organischer Welten“ (Kap. 2.4) und 5) der Protozellenansatz (Kap. 2.5). Darüber hinaus habe ich eine Ein- bzw. Abgrenzung des Feldes exemplarisch an drei weiteren Forschungsansätzen vorgenommen, die jedoch per Arbeitsdefinition nicht im engeren Sinne zur Synthetischen Biologie gezählt werden können. Diese Ansätze sind die Suche nach bislang unbekannten Organismen, das DNA-Origami sowie der Ansatz zur „Wiedererweckung“ von Urzeit-Lebewesen und die „Evolutionismaschinen“ (Kap. 2.6). Zudem habe ich Einblicke in die DIY- und Biohacking-Bewegungen im nicht-professionellen Bereich der Synthetischen Biologie gegeben (Kap. 2.7). Auf Grundlage dieser differenzierten Betrachtungen konnten die Heterogenität der Herangehensweisen und Implikationen der verschiedenen Forschungswege der Synthetischen Biologie im ersten Teil der Arbeit herausgestellt werden.

Es wurde deutlich, dass neben der Klassifikation der Synthetischen Biologie nach konkreten Forschungszweigen, wie sie in dieser Arbeit vorgenommen wurde, auch die Klassifikation nach *Top-down*- bzw. *Bottom-up*-Verfahrenstyp gängig ist. Der Minimalorganismenansatz konnte dabei als *Top-down*-Verfahren, bei dem das

Genom natürlich vorkommender Organismen „von oben nach unten“ reduziert wird, kategorisiert werden. Diesem entgegengesetzt ist das *Bottom-up*-Verfahren, bei dem organismische Strukturen und Systeme „von unten nach oben“, also von Grund auf zusammengesetzt werden. Zu diesem Verfahren wurden der Protozellenansatz sowie der Ansatz zur Neusynthese von DNA-Abschnitten und Genomen gezählt (s. Abb. 1).⁵ Für eine Einordnung aller in dieser Dissertation unterschiedenen Hauptforschungsansätze der Synthetischen Biologie stellte sich dieses Klassifikationssystem als nur bedingt zweckmäßig heraus, da die Forschungsansätze zur umfangreichen genetischen Modifikation von Organismen sowie der Ansatz zur Erzeugung „paralleler organismischer Welten“ keiner bestimmten „Richtung“ der Herangehensweise des technischen Eingriffs und somit weder dem *Top-down*-Verfahren noch dem *Bottom-up*-Verfahren eindeutig zugeordnet werden können.

Abb. 1: Klassifikation von drei Forschungsansätzen der Synthetischen Biologie nach *Top-down*- bzw. *Bottom-up*-Verfahrenstyp. Der Minimalorganismenansatz stellt ein *Top-down*-Verfahren dar, während der Protozellenansatz sowie der Ansatz zur Neusynthese von DNA-Abschnitten und Genomen als *Bottom-up*-Verfahren aufgefasst werden können.



⁵ Eine weitere mögliche Gegenüberstellung dieser Forschungsansätze unternimmt Witt (2012), indem sie die molekularbiologische Sichtweise des Lebens beim Minimalzellenansatz, für die der Gen-Begriff maßgeblich sei, von der organismischen Sichtweise des Lebens beim Protozellenansatz und den hier im Vordergrund stehenden Systemansätzen unterscheidet.

Im ersten Teil dieser Arbeit habe ich für jeden der Hauptforschungsansätze die Ziele, Visionen, spezifische Techniken und derzeitigen Anwendungen detailliert ausgeführt. Die Untersuchungen ergaben, dass durchaus unterschiedliche Ziele und Visionen mit den verschiedenen Ansätzen verfolgt werden (s. Tab. 1), die mit verschiedenen Techniken realisiert werden sollen. Die für die Forschung verwendeten Organismen werden dabei programmatisch als grundsätzlich herstellbar aufgefasst und „Leben“ als eine Eigenschaft begriffen, die extern kontrolliert werden kann und soll.

Tab. 1: Ziele und Visionen der Synthetischen Biologie.

Forschungs-ansatz	Ziele	Visionen
Minimal-organismen-ansatz	○ Minimales, essentielles Genset ○ Minimalzellen als „Chassis“ ○ Kenntnisse zum Zellaufbau und zu Funktionen bislang unbekannter Gene ○ Ingenieurwissenschaftliche Prinzipien ○ Rekonstruktion des Genoms eines letzten gemeinsamen Vorfahren der Lebewesen ○ Minimalorganismus <i>M. laboratorium</i>	○ <i>Vollständige</i> externe Kontrolle von Zellprozessen ○ Computergestütztes „Design“ von Wunschorganismen ○ Antworten zur Frage „Was ist Leben?“
Neusynthese von DNA-Abschnitten und Genomen	○ Kenntnisse zum Zellaufbau und zu Funktionen bislang unbekannter Gene ○ Genome vollständig chemisch synthetisieren ○ Zellen sollen Produkte erzeugen oder bestimmte Funktionen ausführen	○ Computergestütztes „Design“ von Wunschorganismen
Umfangreiche genetische Modifikation von Organismen	○ Ingenieurwissenschaftliche Prinzipien ○ Zellen für bestimmte Anwendungen <i>möglichst</i> gezielt planen und nutzen ○ Einbau artifizierter genetischer Elemente in „Chassis“ für neue Eigenschaften und Funktionen ○ Bereitstellung standardisierter genetischer Elemente in Datenbank	○ <i>Vollständige</i> externe Kontrolle von Zellprozessen
„Parallele organismische Welten“	○ Erzeugung alternativer Biosysteme ○ Neue Sicherheitstechniken („genetische Firewall“) ○ Ingenieurwissenschaftliche Prinzipien	○ Wechselwirkungen zwischen Biosystemen <i>vollständig</i> ausschließen ○ <i>Vollständige</i> Kontrolle von Zellprozessen
Protozellen-ansatz	○ Kenntnisse zum Zellaufbau und zu Funktionen bislang unbekannter Gene ○ Nachbau bereits existierender Zellen ○ Kenntnisse zum Ursprung des Lebens auf der Erde	○ <i>De-novo</i>-Synthese von Organismen ○ Antworten zur Frage „Was ist Leben?“

Trotz der Heterogenität der verschiedenen Forschungszweige der Synthetischen Biologie erwiesen sich die einzelnen Ansätze als nicht vollständig isoliert voneinander. So wurden Verbindungen der einzelnen Forschungsansätze zueinander deutlich. Diese Überschneidungen der einzelnen Ansätze ließen erkennen, dass die Ziele und Visionen sowie die verwendeten Techniken und Methoden nicht immer scharf voneinander abgrenzbar sind, sondern Ähnlichkeiten und Zusammenhänge aufweisen (s. Abb. 2).

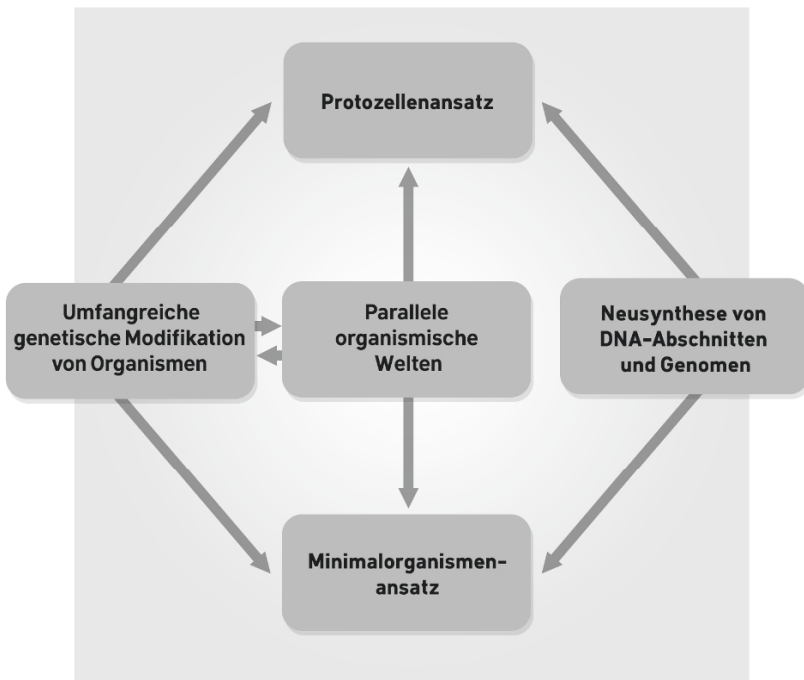


Abb. 2: Verbindungen der Forschungsansätze der Synthetischen Biologie. Beispielsweise können Minimalorganismen und Protozellen als „Chassis“ bereitgestellt werden. In diese können Gene und biologische Bestandteile eingefügt werden, die innerhalb der Forschung zur Neusynthese von DNA-Abschnitten und Genomen, zur umfangreichen genetischen Modifikation von Organismen und zur Erzeugung „paralleler organismischer Welten“ hergestellt werden. Im Forschungsbereich zur umfangreichen genetischen Modifikation von Organismen könnte für bestimmte Forschungsvorhaben anstelle von DNA bzw. RNA zukünftig die weitest stabile XNA bzw. PNA des Ansatzes zur Erzeugung „paralleler organismischer Welten“ verwendet werden.

Darüber hinaus wurde deutlich, dass die Forschungen zu allen Ansätzen der Synthetischen Biologie bislang fast ausschließlich auf biologische Teilstrukturen, Mikroorganismen und einzelne Zellen als Forschungsobjekte beschränkt sind. Lediglich der Ansatz zur umfangreichen genetischen Modifikation von Organismen experimentiert bereits direkt an komplexeren Organismen wie Moskitos oder es werden synthetisch-biologisch veränderte Zellen in komplexere Empfängerorganismen eingebracht (s. Kap. 2.3.3). Zukünftig ist es jedoch denkbar, dass mit dem Voranschreiten des Forschungsfeldes vermehrt komplexere Organismen nicht mehr nur indirekt, sondern direkt für die Versuche herangezogen werden.

Hieran schloss eine spezifische Analyse der deutschsprachigen medialen Berichterstattung zu den verschiedenen Forschungsbereichen der Synthetischen Biologie an. Diese ergab, dass die Ansätze der Synthetischen Biologie außerhalb wissenschaftlicher Kreise bislang nur wenig bekannt sind. Eine etwas größere mediale Aufmerksamkeit konnte für den Minimalorganismenansatz, die Neusynthese von DNA-Abschnitten und Genomen sowie die umfangreiche genetische Modifikation von Organismen im Vergleich zum Ansatz zur Erzeugung „paralleler organischer Welten“ sowie dem Protozellenansatz ausgemacht werden. Insbesondere bewirkten Forschungsprojekte des prominenten Synthetischen Biologen Craig Venter, dessen Leben und wissenschaftliches Wirken in einem Exkurs in dieser Arbeit beleuchtet wurden (s. Kap. 2.2.7), das größte mediale Interesse. Da die zur Untersuchung herangezogenen Medienanalysen weniger bekannte Hauptforschungszweige der Synthetischen Biologie jedoch kaum einbezogen haben, hat sich gezeigt, dass konkrete Daten zur öffentlichen Wahrnehmung weniger prominenter Forschungszweige derzeit fehlen.

Im Kontext der Analyse der medialen Berichterstattung wurde deutlich, dass in allen fünf Hauptforschungsansätzen der Synthetischen Biologie ingenieurwissenschaftliche, technische sowie informationstechnologische Metaphern auf biologische Strukturen und Bestandteile, Lebensprozesse sowie Organismen übertragen werden. Dies zeigt klar die Interdisziplinarität des Feldes, aber auch dessen Ausrichtung als Bioingenieurwissenschaft auf. Insbesondere beim Ansatz zur Neusynthese von DNA-Abschnitten und Genomen, dem Ansatz zur umfangreichen genetischen Modifikation von Organismen, dem studentischen iGEM-Wettbewerb sowie innerhalb der von Laien durchgeführten DIY-Biologie wurde häufig auf den expliziten Einbezug spielerischer bzw. künstlerischer Elemente verwiesen.

Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass die verschiedenen Forschungszweige der Synthetischen Biologie nicht nur Überschneidungen untereinander aufweisen, sondern auch nicht immer eindeutig von anderen wissenschaftlichen Disziplinen abgrenzbar sind. Es wurde deutlich, dass insbesondere zur klassischen Gentechnik, eine der Hauptdisziplinen aus der die Synthetische Biologie hervorgegangen

ist, teilweise Ähnlichkeiten bestehen. Dennoch konnte ich in dieser Arbeit markante Unterschiede zur klassischen Gentechnik herausarbeiten, indem ich die Synthetische Biologie nicht als homogenes Feld behandelt habe, sondern die heterogenen Hauptforschungsansätze anhand vier charakteristischer Merkmale (methodische, konzeptionelle und kulturelle Unterschiede sowie Unterschiede in der qualitativen und quantitativen Eingriffstiefe) im Einzelnen beleuchtet habe (s. Tab. 2).

Tab. 2: Unterschiede der Forschungsansätze der Synthetischen Biologie im Vergleich zur klassischen Gentechnik

Forschungsansatz	Unterschiede zur klassischen Gentechnik
Minimalorganismenansatz	○ methodisch ○ konzeptionell ○ kulturell (Interdisziplinarität) ○ quantitative Eingriffstiefe
Neusynthese von DNA-Abschnitten und Genomen	○ methodisch ○ konzeptionell ○ kulturell (Interdisziplinarität, spielerische bzw. künstlerische Elemente) ○ quantitative Eingriffstiefe
Umfangreiche genetische Modifikation von Organismen	○ methodisch ○ konzeptionell ○ kulturell (Interdisziplinarität, spielerische bzw. künstlerische Elemente) ○ qualitative und quantitative Eingriffstiefe
„Parallele organismische Welten“	○ methodisch ○ konzeptionell ○ kulturell (Interdisziplinarität) ○ qualitative Eingriffstiefe
Protozellenansatz	○ methodisch ○ konzeptionell ○ kulturell (Interdisziplinarität) ○ qualitative Eingriffstiefe

Alle fünf Forschungsansätze der Synthetischen Biologie wiesen demnach methodische Unterschiede (ingenieurwissenschaftliche Prinzipien bzw. systemische Ausrichtung) sowie konzeptionelle Unterschiede (von der Manipulation zur Kreation) zur klassischen Gentechnik auf. Auch bezüglich kultureller Unterschiede ließ sich mit Blick auf die ausgeprägte Interdisziplinarität bei allen Ansätzen ein

Zukünftig werden zwar zahlreiche Anwendungen in Aussicht gestellt, es hat sich jedoch gezeigt, dass nur wenige Produkte und Verfahren tatsächlich bis zur Marktreife gelangt sind. Im Kontext möglicher Risiken standen *Biosafety*- und *Biosecurity*-relevante Sicherheitsfragen im Fokus: Erstere im Falle von Risiken für Mensch oder Natur nach unbeabsichtigter oder gezielter Freisetzung von synthetisch-biologisch veränderten Organismen, letztere im Kontext eines *Dual-Use* bzw. einer missbräuchlichen Anwendung der Techniken, beispielsweise zu bioterroristischen Zwecken.

Tab. 4: Chancen und Risiken der Neusynthese von DNA-Abschnitten und Genomen.

Ansatz zur Neusynthese von DNA-Abschnitten und Genomen			
Chancen / Anwendungen	Risiken		
	Biosecurity / Biosafety	Eintrittswahrscheinlichkeit	Maßnahmen zur Risikominimierung
Chancen: ○ Kenntnisse zum Aufbau von Zellen und zu Funktionen unbekannter Gene ○ Genome vollständig chemisch synthetisieren ○ Neue Produkte und Funktionen: Impfstoffe, pharmazeutische Produkte, Biotreibstoffe, biochemische Stoffe, sauberes Wasser, Nahrungsquellen, Textilien, Bioremediation	Biosecurity: ○ Neue Biowaffen (<i>Dual-Use</i>) ○ Bioterror Biosafety: ○ Verdrängung von Arten ○ Verschiebungen in ökologischen Systemen ○ Übertragung von genetischem Material ○ Neue Pathogene	⇒ Nicht / Schwer einzuschätzen ⇒ Nicht / Schwer einzuschätzen	○ Verzicht der Ausbringung ins Freiland ○ Selbstverpflichtungen, Selbstregulierung ○ Inhalte in der Aus-, Fort- und Weiterbildung der Lebenswissenschaften stärker thematisieren ○ Rechtliche Regelungen

Es wurde deutlich, dass internationale und europäische Übereinkommen, beispielsweise die Biowaffenkonvention, sowie die rechtlichen Bedingungen in Deutschland, die über das GenTG, das Chemikalienrecht sowie weitere Verordnungen geregelt werden, zum Teil als unzureichend bewertet werden müssen. Zur Diskussion steht, ob die rechtlichen Rahmenbedingungen für die verschiedenen Forschungsansätze der Synthetischen Biologie unterschiedlich angepasst werden

müssen. Insbesondere für Forschungen zu neuartigen, artifiziellen biologischen bzw. genetischen Elementen, wie dies beim Ansatz zur umfangreichen genetischen Modifikation von Organismen sowie dem Ansatz zur Erzeugung „paralleler organischer Welten“ der Fall ist, ist zudem, aufgrund fehlender natürlich vorkommender Referenzorganismen, möglicherweise über die globale Verhängung eines Moratoriums zu diskutieren (s. Tab. 5 und 6).

Tab. 5: Chancen und Risiken der umfangreichen genetischen Modifikation von Organismen.

Ansatz zur umfangreichen genetischen Modifikation von Organismen			
Chancen / Anwendungen	Risiken		
	Biosecurity / Biosafety	Eintrittswahr- scheinlichkeit	Maßnahmen zur Risikominimierung
Chancen: ○ Medizin, Energiegewinnung, Chemie (neue Arzneimittel, Biotreibstoffe, Kunststoffe, „intelligente Materialien“) Anwendungen: ○ Malaria-Therapie ○ Malaria-Prävention ○ Künstliche Befruchtung ○ Biologische Parameter auf Sollwert einstellen ○ <i>FREDsense Technology</i>	Biosecurity: ○ Neue Biowaffen (<i>Dual-Use</i>) ○ Bioterror Biosafety: ○ Verdrängung von Arten ○ Verschiebungen in ökologischen Systemen ○ Übertragung von genetischem Material ○ Neue Pathogene	⇒ Nicht / Schwer einzuschätzen ⇒ Nicht / Schwer einzuschätzen	○ Verzicht der Ausbringung in das Freiland ○ Artifizielle genetische Elemente nicht direkt in das Genom des Empfängerorganismus integrieren ○ Selbstverpflichtungen, Selbstregulierung ○ Inhalte in der Aus-, Fort- und Weiterbildung der Lebenswissenschaften stärker thematisieren ○ Rechtliche Regelungen ○ Eventuell Moratorium

Tab. 6: Chancen und Risiken der Erzeugung „paralleler organischer Welten“.

Ansatz zur Erzeugung „paralleler organischer Welten“			
Chancen / Anwendungen	Risiken		
	Biosecurity / Biosafety	Eintritts- wahrschein- lichkeit	Maßnahmen zur Risikominimierung
Chancen: ○ Neue Sicherheitstechniken („genetische Firewall“) ○ Arzneimittelherstellung, Diagnostik, Therapie, Materialien (Zahnimplantate, Knorpel- und Knochenersatz, therapeutische Wirkstoffe) Anwendungen: ○ Kopplung von PEG an Wachstumshormone ○ XNA-Aptamere ○ Nachweisverfahren von Genen und Genvarianten ○ NOXXON Spiegelmere®	Biosecurity: ○ Neue Biowaffen (<i>Dual-Use</i>) ○ Bioterror Biosafety: ○ Verschiebungen in ökologischen Systemen ○ Übertragung von genetischem Material ○ Neue Pathogene	⇒Nicht / Schwer einzuschätzen ⇒Nicht / Schwer einzuschätzen	○ Neue Sicherheitstechniken ○ Verzicht der Ausbringung in das Freiland ○ Versuchsmodelle, die spezifische Ökosysteme in kleinerem Maßstab nachbilden ○ Selbstverpflichtung, Selbstregulierung ○ Inhalte in der Aus-, Fort- und Weiterbildung der Lebenswissenschaften stärker thematisieren ○ Rechtliche Regelungen ○ Eventuell Moratorium

Da beim Protozellenansatz derzeit hauptsächlich an nichtlebenden, chemischen Systemen geforscht wird, sind die potentiellen Risiken dieses Ansatzes, im Vergleich zu den möglichen Risiken der anderen Ansätze, aktuell als geringer einzuschätzen. Zukünftig könnte das Risikopotential jedoch mit der Annäherung an lebende Systeme oder einer möglichen *De-novo*-Synthese lebender Protozellen deutlich ansteigen (s. Tab. 7).

Tab. 7: Chancen und Risiken des Protozellenansatzes.

Protozellenansatz			
Chancen / Anwendungen	Risiken		
	Biosecurity / Biosafety	Eintrittswahr- scheinlichkeit	Maßnahmen zur Risikominimierung
Chancen: ○ neue Substanzen und Medikamente ○ Antworten auf die Fragen nach der Entstehung des Lebens Anwendungen: ○ Membranvesikel, die Arzneimittel spezifisch an Zielorte bringen	○ Derzeit: Nichtlebende, rein chemische Systeme ○ Zukünftig: mögliche <i>De-novo</i>-Synthese lebender Protozellen	⇒ Risiko-potential eher gering ⇒ Risikopotential könnte deutlich ansteigen ⇒ Nicht / Schwer einzuschätzen	○ Mögliche Überwindung von Grenzen: Orientierungsbedarf bezüglich Grenzmanagement und -politik ○ Selbstverpflichtung, Selbstregulierung ○ Inhalte in der Aus-, Fort- und Weiterbildung der Lebenswissenschaften stärker thematisieren ○ Rechtliche Regelungen

Darüber hinaus wurde deutlich, dass im Rahmen der *DIY-Biologie* und des *Biohacking* aufgrund des freieren Charakters und der explizit spielerisch-künstlerischen Ausrichtung Experimente durchgeführt werden können, die zu neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen führen, aber möglicherweise in etablierten wissenschaftlichen Laboren nicht realisiert worden wären. Potentielle Risiken bestehen hier jedoch vor allem durch versehentliche Unfälle aufgrund unsachgemäßer Handhabung der Techniken, aber auch durch absichtliche Schäden, beispielsweise in Form von Bioterrorismus. Möglichkeiten diese Risiken einzudämmen, ergeben sich aus der Ergänzung von rechtlichen Regularien, der Selbstverpflichtung bestimmter Gruppierungen oder einem Biologenvorbehalt (s. Kap. 2.7).

An dieser Stelle möchte ich die zu Beginn aufgeworfene Frage, ob mit dem Aufkommen der Synthetischen Biologie ein Paradigmenwechsel in der Biologie eingeleitet werden könnte, aufgreifen. Sie basiert auf der Frage, ob mit den verschiedenen Techniken „neues Leben“ *de novo* aus chemischen Grundbausteinen erzeugt werden kann. Denn bislang gilt „Leben“ als vom Menschen nicht herstellbar. In meiner Analyse konnte ich aufzeigen, dass für alle Hauptforschungsansätze der Synthetischen Biologie, mit Ausnahme des Protozellenansatzes, wenigstens

zum Teil auf bereits vorhandene biologische Strukturen und Bestandteile zurückgegriffen werden muss. Daher wird innerhalb dieser Ansätze der Synthetischen Biologie kein „neues Leben“ *de novo* erzeugt (s. Tab. 8). Jedoch ist es bereits möglich, mit dem Forschungsansatz zur Neusynthese von DNA-Abschnitten und Genomen, dem Ansatz zur umfangreichen genetischen Modifikation von Organismen sowie dem Ansatz zur Erzeugung „paralleler organismischer Welten“ artifizielle biologische Teilstrukturen und Bestandteile von Organismen zu synthetisieren und diese mit neuen Eigenschaften und Funktionen zu versehen. Schließlich stellte sich der Protozellenansatz als vielversprechendster Ansatz heraus, von dem angenommen werden kann, dass in Zukunft eine Erzeugung „neuen Lebens“ möglich sein könnte. Diese möglicherweise zukünftige *De-novo*-Synthese eines Organismus wäre somit als Herstellung von „neuem Leben“ zu begreifen (s. Kap. 5.4.2). Bislang ist dies jedoch auch mit diesem Ansatz nicht möglich.

Tab. 8: Wird mit den Forschungsansätzen „neues Leben“ erzeugt?

Forschungsansatz	Wird mit dem Ansatz „neues Leben“ erzeugt?
Minimalorganismenansatz	Nein
Neusynthese von DNA-Abschnitten und Genomen	Nein, aber artifizielle biologische Teilstrukturen
Umfangreiche genetische Modifikation von Organismen	Nein, aber artifizielle biologische Teilstrukturen
„Parallele organismische Welten“	Nein, aber artifizielle biologische Teilstrukturen
Protozellenansatz	Derzeit: nein Zukünftig: eventuell möglich

In den vorangegangenen Kapiteln dieser Arbeit bin ich hauptsächlich den Möglichkeiten der technischen Umsetzung der Ansätze der Synthetischen Biologie nachgegangen. Es wurde deutlich, dass innerhalb der Synthetischen Biologie „Leben“ als „technisches Produkt“ und zumindest visionär als kontrollier- und machbar begriffen wird. Dies wirft die weitreichende Frage auf, welcher Lebensbegriff der Synthetischen Biologie eigentlich zugrunde liegt. „Was ist Leben?“ und wo liegen die Grenzen zwischen „Nichtleben“ und „Lebendigem“? Dürfen und sollen

diese Grenzen überschritten werden? Kann Leben hergestellt werden und was ist dann unter „künstlichem“ bzw. „neuem Leben“ zu verstehen? Dabei stellt sich auch die Frage, wie wir „Leben“ zukünftig verstehen wollen und wie mit den einhergehenden Herausforderungen umgegangen werden soll. Hierbei ist der Bezug zu dem parallelen und dabei antizipierenden ethischen Diskurs von besonderer Bedeutung.

Im ersten Teil der Arbeit habe ich folglich ethische Fragen anthroporelational, jedoch nicht festgelegt auf eine bestimmte ethische Theorie des moralischen Status von Forschungsobjekten der Synthetischen Biologie (anthropozentrische, pathozentrische, biozentrische oder holistische Positionen), diskutiert. Das heißt, die Untersuchungen wurden aus der wertenden Perspektive des Menschen, nicht aus der Perspektive des ausschließlichen Werts des menschlichen Lebens, vorgenommen. Dabei habe ich mich auf ethisch unstrittige Kriterien wie Gesundheits- und Umweltrisiken bezogen. Dies bedeutet nicht, dass die Einschätzung bzw. die Abwägung zu Chancen und Risiken der Synthetischen Biologie nicht strittig sein können. Die Diskussion der verschiedenen Positionen der Naturethik zum moralischen Status von Forschungsobjekten der Synthetischen Biologie werde ich in Kapitel 7 vornehmen.

Im nun folgenden zweiten Teil dieser Dissertation werde ich diese Aspekte aus den vorangegangenen Kapiteln aufgreifen und vertiefen. Zu Beginn werde ich die im ersten Teil für jeden Hauptforschungsansatz differenziert ausgearbeiteten Ergebnisse zur Frage nach den potentiellen Chancen und Risiken eingehend mit der Frage nach der Verantwortung im Wissenschaftsbereich der Synthetischen Biologie zusammenführen (Kap. 3). An die Frage nach der Verantwortung im Wissenschaftsfeld der Synthetischen Biologie anknüpfend, werde ich der Frage nach der Synthetischen Biologie als bloßes und/oder gefährliches Spiel (Kap. 4) nachgehen. Im Weiteren werde ich untersuchen, welcher Lebens- und Naturbegriff der Synthetischen Biologie zugrunde liegt (Kap. 5 und 6). In diesem Kontext werde ich eine mögliche Systematisierung der Forschungsobjekte der Synthetischen Biologie nach den Kriterien „lebendig“ bzw. „nichtlebendig“ und „natürlich“ bzw. „künstlich“ entwickeln (Kap. 6). Auf Basis dieser Systematik werde ich den moralischen Status der verschiedenen Forschungsobjekte der Synthetischen Biologie aus Sicht unterschiedlicher ethischer Positionen bestimmen. Zudem werde ich herausarbeiten, welche unterschiedlichen Regeln, aber auch Gemeinsamkeiten der ethischen Beurteilungen und Handlungsanweisungen sich für den Umgang mit ihnen ergeben (Kap. 7).

Neues Leben aus dem Labor
Biowissenschaftliche und ethische Aspekte der
Synthetischen Biologie

Litterst, L.

2018, XIX, 259 S. 2 Abb., Softcover

ISBN: 978-3-658-20584-3