

Schlussbericht

Innovations- und Technikanalyse Synthetische Biologie – SynBio

Vorgelegt von:

Prof. Dr. Arnim von Gleich

Fachgebiet Technikgestaltung und Technologieentwicklung

Fachbereich Produktionstechnik

Universität Bremen

Badgasteiner Str. 1, 28359 Bremen

Autoren:

Prof. Dr. Arnim von Gleich, Universität Bremen

Dr. rer. nat. Bernd Giese, Universität Bremen

Dipl. Biol. Stefan Königstein, Universität Bremen

B. Sc., M. A. Christian Pade, Universität Bremen

Dipl. Wi.-Ing. Henning Wigger, Universität Bremen

Prof. Dr. rer. nat. Jan C. Schmidt, Mainz/Darmstadt

Dr. rer. nat. Thomas Reiß, Fraunhofer ISI, Karlsruhe

B. Sc., M. A. Piret Kukk, Fraunhofer ISI, Karlsruhe

M. Sc. Davy van Doren, Fraunhofer ISI, Karlsruhe

Bremen, im März 2014

GEFÖRDERT VOM



**Bundesministerium
für Bildung
und Forschung**

Fkz.: 16I1611

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	11
1 EINLEITUNG UND ÜBERBLICK	13
Literatur	18
2 SYNTHETISCHE BIOLOGIE – VERSUCH EINER CHARAKTERISIERUNG	19
2.1 Konzeptionelle Zugänge zu einem neuen Wissenschafts- und Technikfeld	19
2.1.1 Definitionsansätze	19
2.1.2 Interdisziplinäre Wissenschaftsentwicklung	24
2.1.3 Wandel des Wissenschafts- und Technikverständnisses – Paradigmatische Elemente der Synthetischen Biologie	26
2.1.4 Selbstorganisation und Synthetische Biologie – Wege zu einer nachmodernen Technik?	28
2.1.5 Grenzen der Synthetischen Biologie	31
Literatur	36
2.2 Die Methodologie der Synthetischen Biologie	40
2.2.1 Zum Begriff der Synthese in der Synthetischen Biologie	40
2.2.2 Die Neuartigkeitsthese: Kritische Untersuchung der Methoden der Synthetischen Biologie	40
2.2.2.1 Erste Ebene: Molekulare Werkzeuge auf Protein- oder Nukleinsäurebasis	43
2.2.2.2 Zweite Ebene: Genetische Module und Schaltkreise	44
2.2.2.3 Dritte Ebene: Genom	45
2.2.2.4 Vierte Ebene: Zelle	47
2.2.2.5 Fazit zur Neuartigkeit der Methoden der Synthetischen Biologie	48
2.2.3 Ansätze zur Komplexitätsreduktion in der Synthetischen Biologie und deren mögliche Folgen	49
2.2.4 Orthogonalität und der Umgang mit dem Rauschen	51
Literatur	54
2.3 Funktionalitäten der Synthetischen Biologie unter dem Aspekt von Nutzen- und Gefährdungspotenzialen	58
2.3.1 Die Besonderheit der neuen Funktionalitäten: Eine Charakterisierung	58
2.3.2 Die Entstehung der Funktionalitäten aus Neukombinationen	58
2.3.2.1 Kombination neuer molekularer Grundbausteine (Nukleobasen, Codons, Aminosäuren)	60
2.3.2.2 Kombination von Genen und Molekülen und deren gezielte Gestaltung	61
2.3.2.3 Komplexe Kombinationen natürlicher Elemente	63
2.3.2.4 Komplexe Kombinationen nicht-natürlicher Elemente	65
Literatur	67

2.4	Quantitative Analyse der Synthetischen Biologie	73
2.4.1	Einleitung	73
2.4.2	Technologieentwicklungslinien und Indikatoren	73
2.4.3	Bibliometrische Analyse nach Forschungsobjekten	74
2.4.3.1	Suchstrategie	75
2.4.3.2	Suchbegriffe	76
2.4.3.3	Ergebnisse	82
2.4.4	Bibliometrische Analyse der Synthetischen Biologie nach ihren Methoden	91
2.4.5	Akteursanalyse	92
2.4.5.1	Methodik der vergleichenden Akteursanalyse	93
2.4.5.2	Methodik der Netzwerkanalyse	93
2.4.5.3	Ergebnisse der vergleichenden Akteursanalyse	94
2.4.5.4	Akteursübersichten	97
2.4.5.5	Quantitative Akteursnetzwerkanalyse	114
2.4.5.6	Zusammenfassung der Akteursanalyse	119
2.4.6	Analyse der Tagungsaktivität zur Synthetischen Biologie	122
2.4.7	Zusammenfassung der quantitativen Analyse der Synthetischen Biologie	124
	Literatur	126
2.5	Expertengespräche	128
3	ANALYSE DER PATENTIERUNGSAKTIVITÄTEN IM FELD DER SYNTHETISCHEN BIOLOGIE	133
3.1	Einleitung	133
3.2	Methodik	135
3.2.1	Konzeptionelle Überlegungen	135
3.2.2	Datenbanken	136
3.2.3	Recherchestrategie	136
3.2.4	Länderauswahl	141
3.3	Ergebnisse	142
3.3.1	Entwicklungsstand der Synthetischen Biologie	142
3.3.2	Internationaler Vergleich von Patentanmeldungen in der Synthetischen Biologie	144
3.3.3	Akteure: die wichtigsten Patentanmelder	147
3.3.4	Anwendungsfelder der Synthetischen Biologie	149
3.3.5	Patentanmeldungen in den drei wesentlichen Entwicklungslinien der Synthetischen Biologie	155
3.4	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	156
3.4.1	Einordnung der Ergebnisse der Patentanalyse	156
3.4.2	In welchem Entwicklungsstand befindet sich die Synthetische Biologie?	158
3.4.3	Wer treibt die Synthetische Biologie voran?	158
3.4.4	Welche Anwendungsperspektiven ergeben sich für die Synthetische Biologie?	159
3.5	Ausblick	160
	Literatur	161

4	ANWENDUNGSFELDER DER SYNTHETISCHEN BIOLOGIE	163
4.1	Einleitung	163
4.2	Fallstudie: Biologische Grundlagenforschung	166
4.2.1	Einleitung	166
4.2.2	Entwicklungsstand und Trends	166
4.2.2.1	Strukturaufklärung für die Molekularbiologie und Biochemie	167
4.2.2.2	Untersuchung molekularer Evolution in der Ökologie	167
4.2.2.3	Analyse alternativer molekularer Grundlagen des genetischen Codes	168
4.2.2.4	Physiologische und mikrobiologische Forschung an Minimalgenomen und -zellen	169
4.2.2.5	Experimentelle Erforschung der Modularität von Stoffwechsel- und Signalnetzwerken (Ingenieursansatz und Systembiologie)	170
4.2.2.6	Biochemische und biophysikalische Forschung an Protozellen und Selbstorganisation von Molekülen	171
4.2.3	Potenzial- und Risikobewertung	172
4.2.3.1	Allgemeines Potenzial	172
4.2.3.2	Spezifische Potenziale	174
4.2.4	Risiken und Sicherheitsaspekte	174
4.2.5	Gesellschaftliche Aspekte	175
4.2.6	Vorschläge für Handlungsoptionen	176
	Literatur	178
4.3	Fallstudie: Energiegewinnung	181
4.3.1	Einleitung	181
4.3.2	Entwicklungsstand	181
4.3.2.1	Überblick	183
4.3.2.2	Bioenergie-technologische Wertschöpfungsketten	184
4.3.2.3	Bereitstellung von Biomasse	185
4.3.2.4	Umwandlung und Verwertung der Biomasse	191
4.3.2.5	Direkte Produktion von Kraftstoffen	197
4.3.2.6	Photoautotrophe Ansätze	197
4.3.2.7	Chemoautotrophe und Elektrosynthese-Ansätze	198
4.3.2.8	Zellfreie Systeme	200
4.3.2.9	Bio-Elektrizität	204
4.3.3	Rolle der Synthetischen Biologie	205
4.3.4	Treiber und Hemmnisse	206
4.3.4.1	Treiber	206
4.3.4.2	Hemmnisse	207
4.3.5	Chancen und Risiken	207
4.3.5.1	Chancen	207
4.3.5.2	Risiken	208
4.3.6	Fazit	210
	Literatur	212
4.4	Fallstudie: Grüne Biotechnologie	218
4.4.1	Einleitung	218
4.4.2	Definition und Entstehung des Anwendungsgebiets	218
4.4.3	Gegenstand und Zielstellung der klassischen Ansätze	219
4.4.4	Klassische Ansätze im Bereich der grünen Biotechnologie	221
4.4.4.1	Welche Herausforderungen gibt es bei den klassischen Ansätzen?	223
4.4.5	Systemische Lösungsansätze	225
4.4.6	Einflüsse der Synthetischen Biologie auf neue Ansätze	226
4.4.6.1	Signaltransduktion	227
4.4.6.2	Interzelluläre Kommunikation in der Morphogenese und Phytobricks	227
4.4.6.3	Minichromosomen als neue Transformationsmethode	228

4.4.7	Perspektiven	229
4.4.8	Potenzial- und Risikoabschätzung	230
4.4.8.1	Mögliche Potenziale der Synthetischen Biologie in der Pflanzenbiotechnologie	230
4.4.8.2	Potenzielle Risiken der Synthetischen Biologie im Pflanzenbereich	231
4.4.8.3	Bekannte und neue Gefährdungspotenziale	232
4.4.8.4	Ausbreitungsaspekte (Exposition)	233
4.4.9	Handlungsempfehlungen für die Synthetische Biologie im Anwendungsfeld	235
	Literatur	236
4.5	Fallstudie: Biologische Materialien	242
4.5.1	Einleitung	242
4.5.2	Beschreibung des Hintergrunds	242
4.5.3	Entwicklungsstand und Entwicklungstrends	244
4.5.3.1	Nukleinsäur-basierte Nanotechnologie	244
4.5.3.2	Protein-, Peptid- und Aminosäure-basierte biologische Materialien	246
4.5.3.3	Materialbeispiele aus der Forschung mit konkretem Anwendungsbezug	247
4.5.4	Welche Techniken werden hier verwendet?	250
4.5.4.1	Neue Ansätze	250
4.5.4.2	Herausforderungen	251
4.5.5	Chancen und Gefährdungspotenziale	252
4.5.6	Vorschläge für Handlungsoptionen	253
	Literatur	254
4.6	Fallstudie: Rote Biotechnologie	259
4.6.1	Einleitung	259
4.6.2	Synthetische Biologie als neues Wissenschafts- und Technikfeld?	259
4.6.3	Chancen für die Synthetische Biologie	261
4.6.3.1	Diagnostika	261
4.6.3.2	Impfstoffe	262
4.6.3.3	Tissue Engineering und regenerative Medizin	263
4.6.3.4	Therapeutika	263
4.6.3.5	Produktion von Pharmazeutika	265
4.6.4	Risiken	271
4.6.5	Fazit	273
	Literatur	276
4.7	Fallstudie: Weiße Biotechnologie	281
4.7.1	Einleitung	281
4.7.2	Synthetische Biologie als neues Wissenschafts- und Technikfeld	282
4.7.3	Chancen für die Synthetische Biologie	283
4.7.3.1	Ökonomische Chancen	287
4.7.3.2	Ökologische und soziale Aspekte	289
4.7.4	Risiken	291
4.7.5	Fazit	292
	Literatur	294
4.8	Fallstudie: Umwelttechnik	298
4.8.1	Einleitung	298
4.8.2	Synthetische Biologie als neues Wissenschafts- und Technikfeld	299
4.8.2.1	Biosensorik	300
4.8.2.2	Biologische Sanierung (Bioremediation)	303
4.8.3	Chancen für die Synthetische Biologie	304
4.8.3.1	Biosensorik	305
4.8.3.2	Biologische Sanierung	306
4.8.3.3	Ökonomische Chancen	309
4.8.4	Risiken	311
4.8.5	Fazit	312
	Literatur	315

4.9 Zusammenfassung der Fallstudien und Schlussfolgerungen	318
4.9.1 Entwicklungsstand und -perspektiven	318
4.9.2 Chancen	321
4.9.3 Risiken	322
Literatur	326
5 CHANCEN	329
Literatur	334
6 RISIKEN	337
6.1 Einleitung	337
6.2 Hintergrundanalyse: Instabilität und Selbstorganisation als Quelle von Nutzen- und Gefährdungspotenzialen	339
6.3 Das Konzept der Eingriffstiefe	341
6.4 Ähnlichkeit und Fremdheit	345
6.5 Die Gefährdungspotenziale biologischer Funktionalitäten – eine erste Kategorisierung	346
6.5.1 Das Gefährdungspotenzial von Neukombinationen in der Synthetischen Biologie	350
6.5.2 Gefährdungspotenzial der Kombination neuer molekularer Grundbausteine	350
6.5.3 Gefährdungspotenzial der gezielten Gestaltung und Kombination von Genen und Molekülen	350
6.5.4 Gefährdungspotenzial komplexer Kombinationen natürlicher Elemente	351
6.5.5 Gefährdungspotenzial komplexer Kombinationen nicht-natürlicher Elemente	351
6.6 Expositions- und Gefährdungspotenziale biologischer Funktionalitäten	351
6.7 Kritische Anwendungskontexte	358
6.8 Schlussfolgerungen	362
Literatur	364
7 MÖGLICHE GEFÄHRDUNGSARME ENTWICKLUNGSWEGE	369
7.1 Einleitung	369
7.2 Systeme auf der Basis naturfremder molekularer Grundbausteine	370
7.3 Der Vorteil funktioneller Reduktion für die Sicherheit biologischer Systeme	373
7.4 <i>In vitro</i>-Systeme als Weg zur sicheren Nutzung der Synthetischen Biologie	375
Literatur	380
8 TREIBER UND HEMMNISSE	385
8.1 Einleitung	385
8.2 Hemmnisse	385

8.2.1	Innerwissenschaftliche Hemmnisse	386
8.2.1.1	Fehlendes oder unzureichendes Wissen	386
8.2.1.2	Fehlende oder unzureichende Methoden	386
8.2.1.3	Infrastrukturelle Defizite	387
8.2.1.4	Apparative Defizite	388
8.2.2	Risiken	388
8.2.3	Gesellschaftliche Vorbehalte	389
8.2.4	Rechtliche Rahmenbedingungen	390
8.2.5	Instabilitäten und Unwägbarkeiten biologischer Objekte	391
8.3	Treiber	392
	Literatur	395
9	ZUSAMMENFASSUNG UND KÜNFTIGER UMGANG MIT DER SYNTHETISCHEN BIOLOGIE	397
9.1	Entwicklungsstand und Potenzial	397
9.1.1	Methodologie	398
9.1.2	Funktionalitäten	399
9.1.3	Anwendungen der Synthetischen Biologie	400
9.1.3.1	Patente als Innovationsindikatoren	400
9.1.3.2	Fallstudien zu wichtigen Anwendungsbereichen	401
9.1.4	Mit der Synthetischen Biologie verbundene Risiken	402
9.1.5	Gefährdungsarme Entwicklungswege	403
9.1.6	Chancen der Synthetischen Biologie	405
9.2	Möglichkeiten und Grenzen einer gesellschaftlichen Governance von Innovationsprozessen der Synthetischen Biologie	406
9.2.1	Reflexive Modernisierung als Ziel	406
9.2.2	Der Umgang mit Unsicherheit und Nicht-Wissen	407
9.2.3	Ansätze einer ‚prospektiven Wissenschafts- und Technikbewertung‘ als Basis für eine vorsorgeorientierte Governance	408
9.2.4	Von der Technikfolgenabschätzung zur ‚Governance von Innovationsprozessen‘	412
9.3	Empfehlungen	414
9.3.1	Selbstreflexion und Selbststeuerung der Wissenschaftlichen Communities	415
9.3.2	Partizipation - Prozessoptimierung	417
9.3.3	Entwicklungsoptionen der Synthetischen Biologie	418
9.3.4	Ansätze zur Umsetzung des Vorsorgeprinzips und Weiterentwicklungen des regulativen Rahmens	422
	Literatur	427
	Anhang	431
	Anhang A: Grafik „Weltweite Akteursübersicht“	A
	Anhang B: Artikel in der Zeitschrift „Biological Theory“	B
	Anhang C: Ergebniszusammenfassung des Ersten Workshops	C
	Anhang D: Ergebniszusammenfassung des Zweiten Workshops	D
	Anhang E: Dokumentation der Ringvorlesung	E
	Anhang F: Konferenzen der Synthetischen Biologie	F

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grundlegende wissenschaftlich-technische Strömungen	20
Abbildung 2: Ansätze und Methoden der Synthetischen Biologie	42
Abbildung 3: Übersicht über die Funktionalitäten	60
Abbildung 4: Suchstrategie der bibliometrischen Analyse	76
Abbildung 5: Entwicklung der Publikationsanzahlen	82
Abbildung 6: Anteil der Forschungsdisziplinen	84
Abbildung 7: Anzahl der Veröffentlichungen in den Forschungsobjektbereichen	85
Abbildung 8: Entwicklung der Veröffentlichungen in den Forschungsobjektbereichen	87
Abbildung 9: Bezug der Forschungsobjektbereiche zur Synthetischen Biologie	88
Abbildung 10: Netzwerkdarstellung Forschungsobjektbereiche	90
Abbildung 11: Länder mit mindestens 10 Veröffentlichungen	94
Abbildung 12: Auf Bevölkerungszahl bezogene Publikationsstärke	95
Abbildung 13: Institutionen mit Mindestens 20 Veröffentlichungen	96
Abbildung 14: Geografische Verteilung deutscher Institutionen	98
Abbildung 15: Vernetzung von 21 deutschen Autorinnen und Autoren	101
Abbildung 16: Geografische Übersicht europäischer Institutionen	102
Abbildung 17: Vernetzung europäischer Institutionen	104
Abbildung 18: Geografische Verteilung ostasiatischer Institutionen	105
Abbildung 19: Vernetzung ostasiatischer Institutionen	107
Abbildung 20: Geografische Verteilung nordamerikanischer Institutionen	108
Abbildung 21: Vernetzung nordamerikanischer Institutionen	110
Abbildung 22: Netzwerkdarstellung nordamerikanischer Autorinnen	111
Abbildung 23: Darstellung der weltweiten Vernetzung der Institutionen	112
Abbildung 24: Netzwerkdarstellung der Autoren	115
Abbildung 25: Ausschnitt aus Autorennetzwerk	117
Abbildung 26: Ausschnitt aus Autorennetzwerk	118
Abbildung 27: Ausschnitt aus Autorennetzwerk	119
Abbildung 28: Anzahl der Konferenzen	123
Abbildung 29: Nationen, in denen Konferenzen stattfanden	124
Abbildung 30: Zeitliche Entwicklung von Patentanmeldungen	142
Abbildung 31: Vergleich der zeitlichen Entwicklung	143
Abbildung 32: Patentanmeldungen: Anteile der wichtigsten Länder	145
Abbildung 33: Verlauf von Patentanmeldungen in aktivsten Ländern	147
Abbildung 34: Überblick über Patentanmelder	148
Abbildung 36: Institutionelle Zugehörigkeit der Patentanmelder	149

Abbildung 37: Verteilung von Patentanmeldungen auf Anwendungsfelder	150
Abbildung 38: Anwendungsfelder im zeitlichen Verlauf	151
Abbildung 39: Sektionen der internationalen Patentklassifikationen	153
Abbildung 40: Aufteilung der Patentanmeldungen 1988-2008 Patentklassen	155
Abbildung 41: Patentanmeldungen zu Entwicklungslinien	156
Abbildung 42: Einsatz von Pflanzen im Bereich der Biotechnologie	219
Abbildung 43: Zielstellungen der Grünen, Roten und Weißen Biotechnologie	220
Abbildung 44: Zusammenhang der -omics-Ebenen und der Bioinformatik	226
Abbildung 45: Eingriffstiefe und Wirkmächtigkeit	344
Abbildung 46: Mögliche gefährdende Funktionalitäten	348
Abbildung 47: Vorsorgeorientierte Technologiegestaltung	411

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Suchbegriffe „Allgemeines und Begleitforschung“	77
Tabelle 2: Suchbegriffe „Module / Schaltkreise / neue Stoffwechselfunktionen“	78
Tabelle 3: Suchbegriffe „Synthetisches Genom“	79
Tabelle 4: Suchbegriffe „Funktionelles Proteindesign“	80
Tabelle 5: Suchbegriffe „RNA-Design“	80
Tabelle 6: Suchbegriffe „Synthetische Zellen“	81
Tabelle 7: Suchbegriffe „Nano-Bio“	81
Tabelle 8: Kooperationen zwischen Objektbereichen	89
Tabelle 9: Publikationsstärkste deutsche Institutionen	99
Tabelle 10: Publikationsstärkste europäische Institutionen	103
Tabelle 11: Publikationsstärkste ostasiatische Institutionen	106
Tabelle 12: Publikationsstärkste nordamerikanische Institutionen	109
Tabelle 13: Forschungsgebiete der Gesprächspartner	130
Tabelle 14: Zusammenstellung von Stichworten	138
Tabelle 15: Suchstrategie für die Patentrecherchen	139
Tabelle 16: Auswahl von Ländern für Patentanalysen	141
Tabelle 17: Übersicht identifizierter Patente pro Land und Jahr	146
Tabelle 18: Überblick über mittelfristige Anwendungsfelder	286
Tabelle 19: Potenziale für Umwelthanwendungen	309
Tabelle 20: Funktionalitäten und ihre Expositions- und Gefährdungspotenziale	352

1 Einleitung und Überblick

Die Synthetische Biologie befindet sich vorwiegend noch im Forschungsstadium, etliche vielversprechende Anwendungen werden zwar diskutiert, wie realistisch deren Umsetzungsperspektiven allerdings sind, ist genauso unklar wie die zur Debatte stehenden Zeiträume. Eine prospektive Innovations- und Technikanalyse der Synthetischen Biologie hat deshalb derzeit eher den Charakter einer Wissenschaftsfolgenabschätzung als einer Technikfolgenabschätzung. Auf jeden Fall hat die Analyse der wissenschaftlich-technologischen Chancen (präziser: Nutzenpotenziale) ebenso wie die Analyse der wissenschaftlich-technologischen Risiken (präziser: Gefährdungspotenziale) mit immensen Wissensproblemen zu kämpfen.

Dem vielfältigen Charakter des Feldes entsprechend sind die mit der Entwicklung der Synthetischen Biologie verbundenen Erwartungen und Befürchtungen sehr breit gestreut. Große Hoffnungen auf technologische Durchbrüche existieren insbesondere in den Bereichen Medizin (z. B. Vakzine und Organersatz) und Energie (z. B. vollständige Biomassenutzung, künstliche Photosynthese) (DFG et al. 2009; Gaisser et al. 2008). Mit Anwendungen von Konstrukten der Synthetischen Biologie werden aber auch Befürchtungen vor erheblichen unerwünschten Neben- und Folgewirkungen auf den Menschen und die Umwelt verbunden, insbesondere dann, wenn diese Konstrukte zur Replikation fähig sind und freigesetzt werden (können) (Then und Hamberger 2010). Gefährdungspotenziale werden, neben den bereits aus der Risikodiskussion der synthetischen Chemie und der Gentechnik bekannten Eigenschaften und Wirkungen (z. B. Persistenz der biologisch-synthetischen Funktionalität, Bioakkumulation, horizontaler Gentransfer, Störung ökologischer Gleichgewichte bis hin zu Verdrängungen), vor allem in den hinsichtlich ihrer potenziellen Wirkungen unkalkulierbaren neuen Eigenschaften und deren Kombinationsmöglichkeiten gesehen (Schmidt 2009). Im Bereich der Energiegewinnung stehen des Weiteren vor allem indirekte Effekte aufgrund des hohen Biomassebedarfs im Vordergrund der Risikodiskussion (ETC Group 2010).

Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich also vor dem Hintergrund dieser Situation mit folgenden Fragen:

- 1) Was charakterisiert die Synthetische Biologie und welche (disziplinären) Einflüsse sind in ihr wirksam?
- 2) Was strebt die Synthetische Biologie an und was vermag sie möglicherweise tatsächlich?
- 3) Was können wir so früh im Innovationsprozess über Chancen- und Risikopotenziale der Synthetischen Biologie wissen?
- 4) Wie können wir im Sinne des Vorsorgeprinzips angemessen mit dem immensen Nicht-Wissen umgehen und Kriterien für eine prospektive Bewertung finden?
- 5) Auf welches Wissen können wir mögliche Vorsorgemaßnahmen stützen, damit die mit der Synthetischen Biologie angestrebten Ziele tatsächlich

erreicht und gleichzeitig die mit ihr verbundenen Gefährdungspotenziale so weit wie möglich minimiert werden?

- 6) Wie kann eine gesellschaftliche Beeinflussung (Governance) von Innovationsprozessen so früh im Prozess konkret aussehen? Welche Einflussmöglichkeiten existieren, mit denen sowohl die „Freiheit der Wissenschaft“ als auch die Anliegen der gesellschaftlichen Akteure mit Blick auf Chancen und Risiken berücksichtigt werden?¹

Die Untersuchungen zur zweiten bis fünften Frage konzentrieren sich auf diejenigen Elemente, die im frühen Innovationsprozess schon am ehesten bekannt sind: Auf die *Methoden* der Synthetischen Biologie, auf die synthetisch-biologischen *Konstrukte* und auf die durch diese Methoden und Konstruktionen zu verbessernden oder gar völlig neu hervorzubringenden technischen Leistungen (*Funktionalitäten*) der Synthetischen Biologie. Diese *Methoden*, *Konstrukte* und *Funktionalitäten* sind die Quelle sowohl für die Nutzen- als auch für die Gefährdungspotenziale der Synthetischen Biologie und werden im Kapitel 2 tiefgehend untersucht. Die Analyse der synthetisch-biologischen Konstrukte und Funktionalitäten erfolgt in Form einer „Technikcharakterisierung“ mit Hilfe von Besorgnis- und Entlastungskriterien. Es geht bei diesem Schritt also um die „Charakterisierung“ ihrer Eigenschaften und möglichen Leistungen. Damit soll eine Aporie in der Gestalt des in der Technikfolgenabschätzung wohlbekannten „Collingridge Dilemmas“ (Liebert und Schmidt 2010) vermieden werden, mit der sich alle Versuche einer sehr früh im Innovationsprozess ansetzenden vorsorgeorientierten Governance von Innovationsprozessen konfrontiert sehen: Zum einen ist ein Ansatz sehr früh im Innovationsprozess praktisch vergleichsweise erfolgsversprechend, weil in dieser Phase noch sehr weitreichende Handlungsspielräume für notwendige Korrekturen oder für das Verfolgen alternativer Entwicklungspfade existieren. Später im Innovationsprozess, wenn die wichtigsten strategischen Entscheidungen gefallen und die Investitionen getätigt sind, wenn also Pfadabhängigkeiten immer mehr greifen, wird dies immer schwieriger. Zum anderen sind sehr früh im Innovationsprozess die Erkenntnismöglichkeiten zur Abschätzung sowohl von Nutzen- als auch von Gefährdungspotenzialen sehr beschränkt. Das Nicht-Wissen ist also immens. Wobei zwei Quellen von Nicht-Wissen zu unterscheiden sind: Eine von ihnen, das Noch-nicht-Wissen, ist vornehmlich der frühen Innovationsphase geschuldet. Sehr früh im Innovationsprozess, wenn die Anwendungsmöglichkeiten noch teilweise vage und die Anwendungskontexte in vielen Fällen noch gänzlich unbekannt sind, lässt sich verständlicherweise auch wenig aussagen über Nutzen- und Gefährdungspotenziale, die nicht hauptsächlich auf die Technik, sondern im Wesentlichen auf deren Anwendungen und Anwendungsbedingungen zurückzuführen sind. Die zweite Quelle von Ungewissheit bzw. Nicht-Wissen hat mit der frühen Innovationsphase und dem dort vorfindbaren Noch-nicht-Wissen allerdings weniger zu tun. Sie ist vielmehr dem Charakter der eingesetzten Technologie geschuldet. Wenn durch diese Technologie sehr weit

¹ Es mag als „Vorgriff“ erscheinen, sich in der derzeitigen, noch stark durch Grundlagenforschung geprägten Innovationsphase mit diesen Fragen zu beschäftigen. Fakt ist allerdings, dass die Forscherinnen und Forscher (und weitere Protagonisten) der Synthetischen Biologie selbst sehr stark auf (meist positive) erwartbare gesellschaftliche Wirkungen (Lösung grundlegender gesellschaftlicher Probleme) hinweisen, nicht zuletzt in der Hoffnung auf gesellschaftliche Unterstützung und Fördergelder.

reichende, tendenziell globale und irreversible Wirkungen ausgelöst werden, wird die Lücke zwischen der Reichweite unserer derart ausgeweiteten Handlungen und der Reichweite unseres Wissens über mögliche Folgen immens ausgedehnt. Das durch die Wirkmächtigkeit, durch die Länge der ausgelösten räumlichen und zeitlichen Wirkungsketten „technisch erzeugte“ Nicht-Wissen nimmt auf diese Weise dramatisch zu. Damit handelt es sich also nicht allein um ein Noch-nicht-Wissen (das wir erst aufklären können, wenn wir uns auf derart weitreichende „Realexperimente“ einlassen), sondern vielmehr – insbesondere bei tiefen Eingriffen in komplexe Systeme – um „Nicht-Wissbarkeit“ bzw. Nicht-Prognostizierbarkeit möglicher Folgen. Es muss prinzipiell verstärkt mit Überraschungen gerechnet werden².

Damit eröffnet sich eine zweite Aporie bzw. Zwickmühle: Maßnahmen nach dem Vorsorgeprinzip können als Formen des Umgangs mit Nicht-Wissen verstanden werden. Wenn die Unsicherheiten sehr groß sind, empfiehlt sich erst einmal ein sehr behutsames Vorgehen, oder wenn dies nicht ausreicht, weil die Eingriffe eben nicht behutsam, sondern sehr drastisch sind, ein Vorgehen nach dem Vorsorgeprinzip. Empfehlungen für ein behutsames Vorgehen können sich auf den Hinweis gründen, dass etwas neu ist und man deshalb Vieles nicht weiß. Für weitreichende Maßnahmen nach dem Vorsorgeprinzip genügt ein solcher Hinweis auf die Neuheit allerdings nicht. Wenn allein die Tatsache, dass etwas „neu“ ist, und man deshalb die Auswirkungen nicht kennt, als Begründung nicht nur für ein behutsames Vorgehen, sondern für weit reichende Vorsorgemaßnahmen bis hin zum Moratorium ausreichen würde, bestünde die Gefahr, dass sämtliche Innovationen blockiert werden. Dies wäre dann die Quelle für andere unabsehbare Risiken, angefangen bei den blockierten Chancen, weitreichende gesellschaftliche Probleme zu lösen, bis hin zum Verlust ökonomischer Wettbewerbsfähigkeit. Ein Ausweg im Sinne der Umsetzung des Vorsorgeprinzips besteht auch hier darin, nach Erkenntnissen zur Begründung von Vorsorgemaßnahmen zu suchen, die schon vor der breiten Anwendung zugänglich sind. Dieser Fokus ist die Besonderheit des hier verfolgten Ansatzes der Wissenschafts- und Technikfolgenabschätzung bzw. -bewertung (von Gleich 1999a; Liebert und Schmidt 2010; von Gleich 1989, 1999b). Zur Begründung weitreichender Vorsorgemaßnahmen geht es darum, Hinweisen nachzugehen und Indizien zu suchen, die darauf hindeuten, dass von der jeweils zur Debatte stehenden Innovation tatsächlich *besonders große (weitreichende) Gefährdungspotenziale* ausgehen, dass somit gute Gründe für eine „große Besorgnis“ vorliegen³. Neben der Darstellung der mit guten Gründen erwartbaren technischen Leistungen der Synthetischen Biologie wird genau dieses im Kapitel 2.3 zur Charakterisierung von Funktionalitäten und Konstrukten auf Basis der Synthetischen Biologie zu leisten versucht.

² Vgl. dazu die Ausführungen zu besonders „entgrenzenden“ und „eingriffstiefen“ Technologien im Kapitel zu den Gefährdungspotenzialen der neuen Funktionalitäten Kapitel 6.5.

³ Es geht dabei um überprüfbare Indizien, also um eine Mischform von bewiesenen Wirkungen und bloßen unbegründeten Spekulationen. Der entscheidende Wechsel in der Blickrichtung besteht dabei darin, dass die den gesuchten Indizien und zugrunde liegenden „Tatsachen“ sich nicht auf vermutete „Wirkungen“, sondern auf das Gefährdungspotenzial des Bewirkenden, also die auf physikalisch-chemischen Eigenschaften oder die biologischen Fähigkeiten der Konstrukte der Synthetischen Biologie beziehen (nicht zuletzt auf die Fähigkeit zur Selbstvermehrung) und damit auf durchaus intersubjektiv überprüfbare Tatsachen.

Ein noch weiter gehender Einstieg in die Wissenschaftsfolgenabschätzung erfolgt dagegen mit der Beantwortung der ersten Frage zu Beginn der Studie. Diese ersten Abschnitte (Kapitel 2.1 und 2.2) sollen klären, mit was für einer Wissenschaftsform wir es bei der Synthetischen Biologie genau zu tun haben. Es geht dabei auch um den Versuch einer „Wissenschaftscharakterisierung“ der Synthetischen Biologie im Sinne einer vorsorgeorientierten prospektiven Bewertung von Nutzen- und Gefährdungspotenzialen, der sich an die oben schon erwähnte Technikcharakterisierung methodisch anlehnt. Der Fokus liegt auf ihrem wissenschaftlichen Umgang mit ihren Gegenständen, auf ihren paradigmatischen Elementen, ihren Begriffen, Modellen, Methoden und Experimenten. Auf deren Basis werden im wissenschaftlichen Abstraktions- und Konstruktionsprozess die danach im Fokus stehenden technischen Funktionalitäten und Konstrukte der Synthetischen Biologie erst hervorgebracht. Kapitel 2.4 widmet sich dann der Frage, wo die Synthetische Biologie derzeit konkret steht, welche Publikationsdynamiken und Trends in den ihr zuordenbaren wissenschaftlichen Veröffentlichungen zu identifizieren sind und welche Akteurskonstellationen das Feld prägen.

Kapitel 3 beinhaltet eine Patentanalyse, hier liegt also der Fokus noch stärker auf potenziellen Anwendungen und Anwendungsfeldern. Letztere werden im dann folgenden Kapitel 4 in sieben verschiedenen Fallstudien vertiefend untersucht.

Die Kapitel 5 und 6 widmen sich danach dezidiert den mit der Synthetischen Biologie verbundenen Chancen und Risiken, wobei zum einen auf die Ergebnisse aus den Fallstudien zurückgegriffen wird. Zum anderen wird aber auch gefragt, was die Synthetische Biologie auf der Basis der durch sie verbesserten bzw. neu erzeugten Funktionalitäten, wie sie in Kapitel 2.3 hergeleitet worden sind, tatsächlich zu leisten vermag. Aus der Analyse dieser Funktionalitäten werden dann Schlussfolgerungen gezogen für die sich eröffnenden Nutzen- und Gefährdungspotenziale. In diesem Zusammenhang werden auch Vorschläge unterbreitet für mögliche gefährdungsarme Entwicklungspfade der Synthetischen Biologie, welche in Kapitel 7 ausführlich dargestellt sind. Kapitel 8 ist den treibenden und hemmenden Einflussfaktoren im gegenwärtigen Innovationsprozess gewidmet. Es untersucht deren potenzielle Auswirkungen auf künftige Innovationen der Synthetischen Biologie.

Nicht nur ausgehend von den technischen Möglichkeiten („technology push“), sondern auch ausgehend von gesellschaftlichen Zielen und Problemen („demand pull“) müssen die Möglichkeiten der Synthetischen Biologie diskutiert werden. Es gilt, diejenigen Funktionalitäten besonders hervorzuheben (und im Rahmen von Förderstrategien besonders zu unterstützen und weiter zu entwickeln), mit denen (gut begründet in den Funktionalitäten selbst) besonders vielversprechende Beiträge der Synthetischen Biologie zur Annäherung an Nachhaltigkeitsziele realisiert werden können.

Unter den im Kapitel 5 zu den Chancen der Synthetischen Biologie näher ausgeführten Ansätzen sind nach unserer Einschätzung die folgenden Bereiche besonders vielversprechend:

- 1) Die Erzeugung (auch komplexer, hierarchisch strukturierter) biologischer Materialien nicht nur für medizinische Zwecke.

-
- 2) Die flexible und vor allem auch beschleunigte Entwicklung von Therapeutika, zu denen neben einfachen Wirkstoffen auch intelligente Konstrukte gehören, mit denen eine gezieltere, effektivere und damit auch um Nebenwirkungen reduzierte Anwendung ermöglicht wird.
 - 3) Ein Beitrag zur Entschärfung der Rohstoffproblematik bei der Synthese von Chemikalen und der Energiegewinnung durch die flexible Nutzung von Ausgangsstoffen, zu denen vor allem Reststoffe und erneuerbare Ressourcen gehören sollten, mit denen keine Flächennutzungskonflikte mit der Nahrungsmittelproduktion und dem Naturschutz verbunden sind.
 - 4) Die Produktion von Massen und Feinchemikalien, wenn sie gegenüber alternativen chemischen Synthesewegen im Energieverbrauch sowie den Schadstoffemission reduziert ist

Mit diesem Hinweis auf die Forschungsförderung und mit der sechsten der oben genannten Leitfragen wird im abschließenden Kapitel 9 eine Wendung vollzogen hin zur Politikberatung im engeren Sinne. Ging es bei den Fragen eins bis fünf im Wesentlichen um Erkenntnisse als Voraussetzung für Maßnahmen nach dem Vorsorgeprinzip, geht es nun um die Möglichkeiten und Grenzen einer sehr früh im Innovationsprozess, ja sogar schon in der Wissenschaftsphase, ansetzenden „Governance von Innovationsprozessen“. Hier wird sowohl die Frage nach der Legitimation einer gesellschaftlichen Einflussnahme auf Wissenschaft angesichts ihrer grundgesetzlich garantierten Freiheit und Unabhängigkeit angesprochen, als auch die Frage, welche Ansatzpunkte überhaupt für eine solche gesellschaftliche Einflussnahme existieren. Mit Blick auf die Governance von Innovationsprozessen konnte man in den vergangenen Jahrzehnten durchaus eine hohe gesellschaftliche Dynamik beobachten. Welche erfolgreichen Schritte wurden in den vergangenen Jahren schon vollzogen, welche stehen noch an? Wie kann mit verschiedenen Ausmaßen und Formen des Nichtwissens adäquat umgegangen werden? An welchen Beispielen für einen erfolgreichen vorsorgeorientierten Umgang mit Neuen Technologien kann angeknüpft werden? Welche Ansatzpunkte, welche möglichen Maßnahmen gibt es für eine vorsorgeorientierte Wissenschaftspolitik und für eine in besonders frühen Phasen von Innovationsprozessen ansetzende gesellschaftliche Governance?

Ziel all dieser Bemühungen ist es, einen Beitrag zu leisten zu weiteren Schritten in Richtung auf eine „Reflexive Modernisierung“ und eine vorsorgeorientierte Einführung neuer Technologielinien, wie sie z. B. Ulrich Beck, Anthony Giddens und Scott Lash (1996) forderten, bzw. in Richtung auf eine „neue Qualität von Innovationskultur“, wie sie vom Vorsitzenden der Nanokommission Wolf-Michael Catenhusen (NanoKommission 2008, 4) propagiert wurde.

Literatur

- Beck, U., Giddens, A. und Lash, S. 1996. *Reflexive Modernisierung: Eine Kontroverse*. Frankfurt am Main: Suhrkamp.
- DFG, acatech und Leopoldina. 2009. *Stellungnahme Synthetische Biologie*. Weinheim: Wiley-VCH.
- ETC Group. 2010. *The New Biomassters: Synthetic Biology and the Next Assault on Biodiversity and Livelihoods*. Communiqué Nr. 104. Zum Download verfügbar unter: http://www.etcgroup.org/sites/www.etcgroup.org/files/biomassters_27feb2011.pdf (Zugriff am 24.03.2014).
- Gaisser, S., Reiss, T., Lunkes, A., Müller, K. und Bernauer, H. 2008. *Towards a European Strategy for Synthetic Biology: TESSY Achievements and Future Perspectives in Synthetic Biology (Final Report)*. Karlsruhe: Fraunhofer-Institute for Systems and Innovation Research. Zum Download verfügbar unter: http://www.tessy-europe.eu/public_docs/TESSY-Final-Report_D5-3.pdf (Zugriff am 06.03.2014).
- von Gleich, A. 1989. *Der wissenschaftliche Umgang mit der Natur: Über die Vielfalt harter und sanfter Naturwissenschaften*. Frankfurt am Main; New York: Campus.
- von Gleich, A. 1999a. „Ökologische Kriterien der Technik- und Stoffbewertung: Integration des Vorsorgeprinzips“. *Umweltwissenschaften und Schadstoff-Forschung* 11(1):21-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/bf03037757>.
- von Gleich, A. 1999b. „Vorsorgeprinzip“. In: *Handbuch Technikfolgenabschätzung*, herausgegeben von Sundermann, K., Bröchler, S. und Simonis, G. Berlin: Edition Sigma.
- Liebert, W. und Schmidt, J. C. 2010. „Towards a prospective technology assessment: challenges and requirements for technology assessment in the age of technoscience“. *Poiesis & Praxis* 7(1-2):99-116. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10202-010-0079-1>.
- NanoKommission (NanoKommission der deutschen Bundesregierung). 2008. *Verantwortlicher Umgang mit Nanotechnologien: Bericht und Empfehlungen der NanoKommission der deutschen Bundesregierung 2008*. Bericht. Berlin: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU). Zum Download verfügbar unter: http://www.bmu.de/fileadmin/bmu-import/files/pdfs/allgemein/application/pdf/nanokomm_abschlussbericht_2008.pdf (Zugriff am 24.03.2014).
- Schmidt, M. 2009. „Do I Understand What I Can Create? Biosafety Issues in Synthetic Biology“. In: *Synthetic Biology: The Technoscience and Its Societal Consequences*, herausgegeben von Schmidt, M., Kelle, A., Gangulli-Mitra, A. und de Vriend, H., S. 81-100. Dordrecht; Heidelberg; London; New York: Springer.
- Then, C. und Hamberger, S. (Testbiotech). 2010. *Synthetische Biologie und Künstliches Leben: Eine kritische Analyse (Synthetische Biologie, Teil 1)*. Bericht. München: Testbiotech. Zum Download verfügbar unter: [http://www.testbiotech.org/sites/default/files/Synthetische Biologie Teil 1 7.Juni 2010.pdf](http://www.testbiotech.org/sites/default/files/Synthetische_Biologie_Teil_1_7.Juni_2010.pdf) (Zugriff am 24.03.2014).

2 Synthetische Biologie – Versuch einer Charakterisierung

2.1 Konzeptionelle Zugänge zu einem neuen Wissenschafts- und Technikfeld

Teile der anwendungsorientierten Biologie wurden in den letzten Jahrzehnten zunehmend von Prinzipien aus den Ingenieur- bzw. Technikwissenschaften durchdrungen. Im Bereich der Synthetischen Biologie wird ein solcher Rückgriff auf ingenieurwissenschaftliche Prinzipien besonders deutlich formuliert (DFG et al. 2009; NEST 2005). Ähnlich sieht die Akademie der Technikwissenschaften in der Synthetischen Biologie die „Geburt einer neuen Technikwissenschaft“ (Pühler et al. 2011).

Die Synthetische Biologie ist ein vergleichsweise junges Wissenschafts- und Technologiefeld, das sich aufgrund erheblicher Fortschritte in der Systembiologie, der Bioinformatik, der Biochemie sowie der Molekularbiologie bzw. Gentechnik während der vergangenen zwanzig Jahre entwickeln konnte. Dabei werden sehr weitreichende Umgestaltungen natürlicher biologischer Systeme bis hin zu komplexen Neuschöpfungen anvisiert (synthetische Organismen).

2.1.1 Definitionsansätze

Das Forschungsfeld der Synthetischen Biologie ist inhomogener als zuvor entstandene neue Gebiete der Biologie, wie zum Beispiel die Molekulargenetik oder die Systembiologie. Dies wird nicht allein daran deutlich, dass bisher keine allgemein gebräuchliche Definition existiert. Derzeit sieht es so aus, als ob drei grundlegende Traditionslinien in der Synthetischen Biologie zusammenfließen und um die ‚Deutungshoheit‘ im Feld konkurrieren, die noch nicht richtig integriert, eventuell sogar prinzipiell nicht so ohne Weiteres integrierbar sind. Es handelt sich dabei neben der oft erwähnten molekulargenetischen bzw. gentechnischen⁴ sowie der bio-informatischen bzw. systembiologischen vor allem auch um die weniger oft erwähnte biochemische Traditionslinie⁵. Die angesprochenen zentralen Entwicklungslinien könnten durch eine Abbildung in Anlehnung an Westerhoff und Palsson (2004) illustriert werden (siehe Abbildung 1).

⁴ Wobei das gentechnische Paradigma im Kern auf einem software-technischen Paradigma aufbaut: Gene werden als „Informationselemente“ bzw. „Programme“ interpretiert, die beliebig herausgeschnitten und neu kombiniert werden können. An solchen Vorstellungen knüpft auch die Bio-Hacker-Szene an mit ihren Bildern von „erfolgreichen Garagenfirmen“ und einer demokratischen Open-source-Bewegung.

⁵ Vgl. die Arbeiten von Hoesl und Budisa (2011) oder Benner et al. (2011).

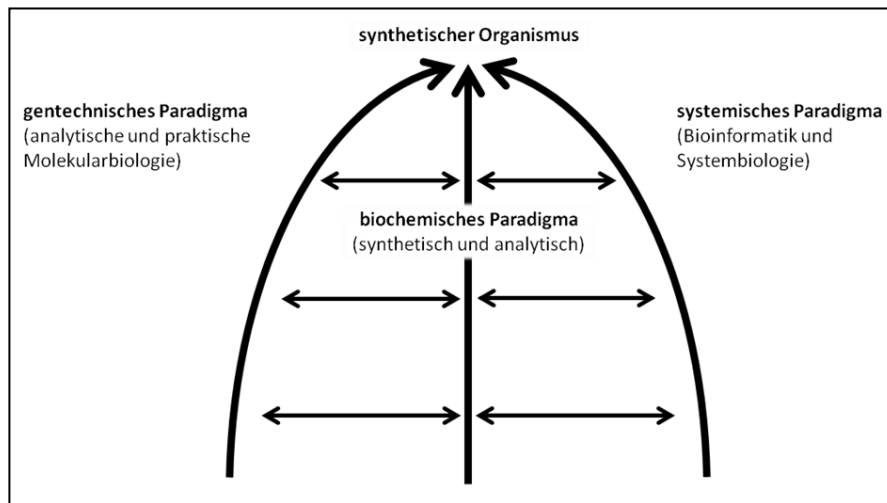


Abbildung 1: Darstellung der in der Synthetischen Biologie wirkenden grundlegenden wissenschaftlich-technischen Strömungen. [Quelle: eigene Darstellung]

Zur Synthetischen Biologie gehören nicht nur Ansätze, die versuchen, ingenieurtechnische Prinzipien möglichst kompromisslos auf biologische Strukturen zu übertragen, sondern auch Bestrebungen, komplexe Stoffwechselwege zu ‚designen‘ und so nutzbar zu machen. Darüber hinaus gibt es weitere Ansätze, die versuchen, die Grundbausteine des Lebens (DNA, RNA; Aminosäuren, Proteine) zu erweitern und sie neu zu kombinieren oder sogar einfachste Lebensformen aus unbelebten Komponenten zu erschaffen. Entsprechend vielfältig sind gegenwärtige Definitionsversuche der Synthetischen Biologie. Sie reichen von einem ausschließlichen Bezug auf die Übertragung rationaler Konstruktionsprinzipien auf Organismen bis hin zu sehr weit gefassten Beschreibungen. Dies ist nichts Ungewöhnliches. In frühen Phasen der Entwicklung und Etablierung neuer Wissenschafts- und Technologiefelder gibt es oftmals (noch) keine klare und einheitliche Verständnisweise dessen, was den Kern und die Ränder eines solchen neuen Feldes kennzeichnet – vieles ist offen. Das gilt auch für die Synthetische Biologie. So koexistieren unterschiedliche Verständnisweisen und Definitionsansätze. Dieser Zustand indes ist für eine frühzeitige Gestaltung der Synthetischen Biologie alles andere als belanglos. Definitionen und Charakterisierungen können entscheidend sein mit Blick auf Begeisterungen und Befürchtungen, Hoffnungen und Ängste – und damit auch für Forschungsprogramme und Fördermittel. Sie prägen die Gegenstands- und darüber auch die Risiko- und Chancenwahrnehmung und -kommunikation. Für gesellschaftliche Diskurse, die auf eine frühzeitig Antizipation von Risiken und Chancen zielen, sind Definitionen und Begriffsfestlegungen durchaus sensitiv: Das Definieren und Denken prägt das Handeln und Gestalten in jedem neuen Wissenschafts- und Technologiefeld.

Zwei Hauptstoßrichtungen mit jeweiligen Hintergrundthesen sind zu beobachten, die zu unterschiedlichen Verständnisweisen dessen führen, was unter das (derzeit noch unbestimmte) Wissenschafts- und Technologiefeld der „Synthetischen Biologie“ fällt („framing“). Bei diesen (zumeist impliziten) Hintergrundthesen handelt es sich um historisierende Thesen.

- 1) Nach der *Kontinuitäts-, Kumulations- und Fortentwicklungs-These* wird die Synthetische Biologie als spezifische Weiterentwicklung des Bestehenden angesehen, etwa der bisherigen Biotechnologie, der Systembiologie, dem stetigen interdisziplinären Zusammenführen verschiedener Disziplinen oder der „Techno-Scientifizierung“ des Wissenschaftssystems insgesamt. Verwiesen wird bei dieser Trendfortschreibung auf Top-down-Methoden bzw. auf Chassis-Ansätze (Boldt et al. 2009). So erscheint die Synthetische Biologie beispielsweise dann als fortentwickelte „extreme Gentechnologie“. Schließlich heißt es: „*Synthetic biology is neither a new science nor a clearly defined research program yet.*“ (Moya et al. 2009, 225).
- 2) Hingegen sieht die *Epochenbruch- und Neuartigkeits-These* in der Synthetischen Biologie einen epochalen Wandel, bezogen auf das Natur- oder das Wissenschafts- oder das Technikverständnis oder allem zusammen. Besonders auffallend sind hier all jene, die auf so genannte orthogonale Ansätze (z.B. XENO-DNA) und Bottom-up-Ansätze verweisen (Boldt et al. 2009). Verwiesen wird auf die Neuartigkeit der Künstlichkeit der Gegenstände/Objekte oder die Neuartigkeit der Methoden. Wie überzeugend die eine oder andere Hauptstoßrichtung bzw. These ist, ist umstritten. So changieren die meisten Verständnisweisen zwischen den beiden Extremen.

Solche Definitionen sind nicht alleine Rekonstruktionen dessen, was ist, sondern Konstruktionen und Festlegungen, was Synthetische Biologie sein *soll* und sein *könnte*. Sie unterliegen auch den strategischen Interessen der Akteure der Synthetischen Biologie (zur ähnlichen Situation im Bereich der Nanotechnologie, vgl. Baird et al. 2004). Während die Epochenbruch- und Neuartigkeits-These starke Reaktionen wie euphorische Begeisterung oder erschreckende Befürchtung nach sich zieht, legt die Kontinuitäts-, Kumulations- und Fortentwicklungs-These eine nüchterne Betrachtung nahe, wobei die Nüchternheit mitunter zu wissenschaftlichem wie öffentlichem Desinteresse führen kann. In den Definitionen können sich somit unterschiedliche Interessen der jeweiligen Akteure widerspiegeln – was sie zu einem Politikum werden lässt.

Bei den Definitionsansätzen der Synthetischen Biologie wird zudem selten expliziert, ob sich diese (a) auf den Status quo des Wissenschafts- und Technologiefeldes beziehen oder (b) auf zukünftige Entwicklungen, womit ein visionär-spekulativer Charakter verbunden ist. Die Basisdifferenzierung (des zu definieren Gegenstandsfeldes) zwischen Gegenwart und Zukunft ist für jede Innovations- und Technikanalyse entscheidend, die darauf abzielt, Pfade und Korridore von der Gegenwart und den gegenwärtigen Zukünften zur zukünftigen Gegenwart zu antizipieren und zu bewerten. In den nun folgenden Definitionen finden sich jeweils Mischformen.

Die Definitionen machen von Gegenüberstellungen Gebrauch, die den traditionellen Diskurs um Wissenschaft seit jeher bestimmen: Naturwissenschaft versus Technikwissenschaft, Grundlagenforschung versus anwendungsbezogene Forschung, Natur versus Technik.

Dass die Definitionen und Verständnisweisen perspektivenabhängig sind, hat auch Drew Endy (2005, 449) hervorgehoben. Schon bei Endy gibt es nicht eine

„Synthetische Biologie“, sondern mindestens vier Typen oder Variationen. Endys Klassifikation erscheint jedoch zu wenig an den Inhalten, Methoden und Visionen orientiert zu sein, die das heterogene Wissenschafts- und Technologiefeld kennzeichnen. Somit wird hier eine andere Typologie vorgeschlagen, mit der versucht wird, diejenigen Elemente hervorzuheben, welche die Debatte innerhalb der heterogenen „scientific community“ prägen.

Erstens – das Ingenieurs- und Rationaldesign-Verständnis: Eine „High-Level Expert Group“ der Europäischen Kommission hatte im Jahre 2005 eine Definition vorgelegt, die vielfach aufgegriffen wurde:

„Synthetic biology is the engineering of biology: the synthesis of complex, biologically based (or inspired) systems, which display functions that do not exist in nature. This engineering perspective may be applied at all levels of the hierarchy of biological structures – from individual molecules to whole cells, tissues and organisms. In essence, synthetic biology will enable the design of ‘biological systems’ in a rational and systematic way.“
(NEST 2005, 5)

Das entspricht dem, was die Akademie der Technikwissenschaften heraufziehen sieht (Pühler et al. 2011). Deren Verständnisweise basiert auf Abgrenzungen relativ zur Biologie, nicht zur Biotechnologie: Nicht Theorie (wie in der Biologie), sondern Technik (wie in den Technikwissenschaften) sei Ziel der Synthetischen Biologie. Damit wird der Anspruch eines Epochenbruchs vertreten, nach der Synthetische Biologie etwas kategorial Neues oder Anderes sei.

Zweitens – das Künstlichkeitsverständnis: Dieses rekurriert weniger auf Ziele als auf Objekte. So wurde die Synthetische Biologie im Rahmen des EU-TESSY-Projekts über neuartige Biotechno-Objekte definiert, nämlich über Objekte „*that do not exist as such in nature*“ (Gaisser et al. 2008, 4). Vergleichbares findet sich in der schon erwähnten Definition der EU Expertengruppe (NEST 2005, 5). Mit der Erschaffung von nichtnatürlichen Biosystemen habe es die Synthetische Biologie zu tun, so auch DFG, acatech und Leopoldina (2009, 8): „*Dabei können Eigenschaften entstehen, wie sie in natürlich vorkommenden Organismen bisher nicht bekannt sind.*“ Synthetische Biologie sei damit gerade durch die Nicht-Natürlichkeit bzw. Künstlichkeit der Objektsysteme zu charakterisieren („divergence from nature“). Das belege die Hypothese eines Epochenbruchs⁶.

Drittens – das (Extreme-) Biotechnologie-Verständnis: Gänzlich konträr beziehen sich jene, die die Kontinuität der Synthetischen Biologie belegen wollen, auf *Verfahren* und *Methoden* (Kontinuitätsthese). Von einer „expansion of biotechnology applications“ spricht Drew Endy (2005, 449). Eine „extreme Gentechnik“ („extreme genetic engineering“) sieht die ETC Group in der Synthetischen Biologie (ETC Group 2007). Denn sie basiere auf etablierten Gen- und Zelltechnologien, wie Nukleotidsynthese, Polymerase-Kettenreaktion oder Rekombinantes Klonen – und erweitere diese lediglich graduell. Die verwendeten Gensynthese-Technologien gebe es seit den 1970er Jahren. Quantitativ sei man vorangekommen, nicht aber qualitativ.

⁶ “Synthetic biology is an emerging area of research that can broadly be described as the design and construction of novel artificial biological pathways, organisms or devices, or the redesign of existing natural biological systems.” Definition der UK Royal Academy of Engineers, veröffentlicht unter <http://royalsociety.org/News.aspx?id=5985> (Zugriff am 26.10.2012)

Viertens – das systemwissenschaftliche Selbstorganisations-Verständnis: Eine weitere prominente Verständnisweise verweist auf die technische Nutzbarmachung von Selbstorganisationsprinzipien (Eickenbusch et al. 2003). In dieser Verständnisweise spiegelt sich ein allgemeiner Trend wider: „*The paradigm of complex, self-organizing systems [envisioned by von Neumann] is stepping ahead at an accelerated pace, both in science and in technology.*“ (Dupuy 2004, 78 [Hervorhebung im Original]). Analog heißt es in einem Bericht der Science and Technology Options Assessment Unit (STOA), der Abteilung für Technikfolgenabschätzung des Europäischen Parlaments:

„Sophisticated ‘smart’ technological systems in the future are expected to have characteristics such as being self-organizing, self-optimizing, self-assembling, self-healing, and cognitive.“ (van Est et al. 2010, 7)

Im Rahmen ihres „Minimal-Cell-Mimicry“-Projekts heben Pier Luigi Luisi und Pasquale Stano ähnliches hervor:

„Synthetic cells [...] are relevant for investigating the self-organizing abilities and emergent properties of chemical systems—for example, in origin-of-life studies and for the realization of chemical autopoietic systems that continuously self-replicate—and can also have biotechnological applications.“ (Luisi und Stano 2011, 755)

Es seien zudem die Konzepte der Selbstorganisation, die zu einer interdisziplinären Konvergenz von Natur- und Technikwissenschaften beitragen könnten („technoscience“). So äußert bspw. Mihail Roco von der US-amerikanischen Forschungsförderungsbehörde („National Science Foundation“) in einem Workshop zu „Converging Technologies“: „*Unifying [s]cience and [e]ngineering*“ werde möglich durch, unter anderem, „*using the concepts of self-organized [...] and complex systems*“ (Roco 2002, 83, 84). Selbstorganisationskonzepte dienen demnach sowohl der Grundlagen- als auch der Anwendungsforschung – und weichen die Grenzlinie zwischen beiden auf. Hier zeigt sich auch die Bedeutung der Systembiologie für ein adäquates Verständnis der Synthetischen Biologie (Schwille 2011).

Allgemein erscheint die Synthetische Biologie somit im Horizont eines „engineering concept“, das von einem technischen Denkstil geprägt wird. Als Ziel der Synthetischen Biologie gilt Technik, nicht Theorie. Die technikorientierte Traditionslinie von Wissenschaft zieht sich von Bacon über Kant bis hin zu Feynman; sie ist verwandt mit den Diskussionen im Umfeld der Nanoforschung. Die Synthetische Biologie wird als technisch-experimenteller Arm einer grundlagenorientierten Biologie verstanden, die auf Wissen – und wenn überhaupt, so erst in zweiter Linie auf Technik – zielt.

Zudem zeigen die Definitionen, dass „Synthetische Biologie“ aus disziplinärer Perspektive unterschiedlich gekennzeichnet sein kann. Das ist für neue, interdisziplinäre Wissenschafts- und Technologiefelder nicht untypisch, doch folgt hieraus, dass die Pluralität des Begriffs „Synthetische Biologie“ (zunächst) nicht eliminierbar ist.

Ein besonderer Umstand kommt – zu den vier Verständnisweisen – hinzu. In unserer bisherigen Analyse der Synthetischen Biologie wurde deutlich, dass dieses Wissenschafts- und Technologiefeld nicht allein durch seine gegenwärtige Praxis und seine aktuellen Leistungen zu begreifen ist, sondern zur Zeit noch eher Projektcharakter besitzt und eine ‚Geisteshaltung‘ impliziert

– somit auf Zukunft zielt und diese offenbar in die gegenwärtigen Forschungsprogramme entscheidend zurückwirkt. Trotz ihres Projektcharakters kann die Synthetische Biologie mit Blick auf ihre paradigmatischen Elemente (Ziele, Modelle, Methoden, Experimente und Technologien) recht gut charakterisiert werden. Viele dieser ‚charakteristischen‘ Elemente stammen allerdings aus den Disziplinen, die in den Modellbildungen und Konstruktionen der Synthetischen Biologie zusammenstreben (Molekularbiologie, Genetik, Systembiologie, Zellbiologie, Mathematik, Bioinformatik, Nanobiotechnologie, Biochemie und organische Chemie). Die Frage nach der Neuartigkeit der Synthetischen Biologie wird sich deshalb – neben der neuen Zielperspektive – auf die ‚neuen Kombinationen‘ dieser Elemente konzentrieren.

Unter dem sich seit der Jahrtausendwende immer stärker profilierenden Dach der Synthetischen Biologie arbeiten also Forschungsgruppen auf der Basis erweiterter Erkenntnisse von Systembiologie und Bioinformatik sowie verbesserter Methoden zum Design biologischer Moleküle an der (Neu-)Konstruktion bzw. Synthese biologischer Funktionseinheiten, Strukturen und Organismen. Gemäß dem damit verbundenen Übergang von der Analyse über die systembiologische Modellbildung hin zur Konstruktion (Benner und Sismour 2005; Morange 2009) entwickelte sich in der Biologie ein neues Forschungs- und Entwicklungsfeld, dessen genaue Definition noch strittig und dessen weitere Entwicklung noch recht unklar ist.

Auch die Gentechnik als Vorläufer der Synthetischen Biologie war bereits von einem Teil dieser Disziplinen geprägt. Ein aktuelles Thema der Innovations- und Technikanalyse der Synthetischen Biologie dreht sich deshalb auch um die Frage, ob die Synthetische Biologie angemessen als „extreme Gentechnik“ zu charakterisieren ist, wie dies z. B. die ETC Group (2007) versucht. Immerhin würden sich aus einer derartigen Charakterisierung – durch welche interessanter Weise die Synthetische Biologie sowohl radikalisiert als auch (als „im Prinzip nichts Neues“) veralltäglicht würde, weit reichende Konsequenzen für die Technikfolgenabschätzung und das Risikomanagement ergeben. Die Beantwortung der Frage, ob sich in dem als Synthetische Biologie bezeichneten neuen Feld tatsächlich eine qualitativ andere Herangehensweise ausgeprägt hat bzw. noch durchsetzen wird, hängt also davon ab, welche neuen prägenden Elemente sich als erfolgreich erweisen.

2.1.2 Interdisziplinäre Wissenschaftsentwicklung

Die Synthetische Biologie führt den Wandel der Wissenschafts- und Forschungslandschaft zu mehr Interdisziplinarität – verbunden mit der Auflösung disziplinärer Grenzen – fort und beschleunigt ihn. So ist die Charakterisierung der Synthetischen Biologie über das Charakteristikum von Interdisziplinarität verbreitet, wobei der spezifische Typ von Interdisziplinarität klärungsbedürftig ist. In der Zusammenfassung sowie der Einführung der gemeinsamen Stellungnahme der DFG, acatech und Leopoldina (2009) zur Synthetischen Biologie findet sich prominent:

„In einem interdisziplinären Umfeld von Biologie, Chemie, Physik, Mathematik, Ingenieurwissenschaften, Biotechnologie und Informationstechnik verstärkt sich seit wenigen Jahren eine Forschungsrichtung, die als Synthetische Biologie bezeichnet wird.“ bzw.: „Sie

[die Synthetische Biologie; Anm. d. Aut.] *führt ein weites Spektrum an naturwissenschaftlichen Disziplinen zusammen.*“ (DFG et al. 2009, 12 bzw. 8)

Tatsächlich arbeiten unter dem Dach des Kollektivbegriffs „Synthetische Biologie“ unterschiedliche Disziplinen und Teildisziplinen fächerübergreifend zusammen. Biologie, (Bio)Chemie, Informatik und Mathematik tragen im Kern zur Synthetischen Biologie bei – verbunden mit Nanoforschung, Medizin, Pharmazie, Materialwissenschaft und Physik. So kann die Synthetische Biologie in einen aktuellen Trend der Entwicklung zur Interdisziplinarität und zu den interdisziplinär ausgerichteten Technowissenschaften eingeordnet werden. Dabei ist die Rede von Interdisziplinarität selbst klärungsbedürftig, wie im Folgenden weiter ausgeführt wird.

Die Synthetische Biologie ist in zweifacher Hinsicht als „interdisziplinär“ zu bezeichnen

- 1) Sie hat es mit interdisziplinären Objekten zu tun (objektorientierte Interdisziplinarität⁷). Die Objekte liegen im interdisziplinären Schnittfeld der Disziplinen und sind von diesen aus jeweils zugänglich – allerdings nur in Teilen. Das führt zu einer ersten Konvergenz der Disziplinen, wie sie schon aus der Nanoforschung bekannt ist („vertikale Konvergenz“).
- 2) Die Synthetische Biologie verwendet ferner interdisziplinäre Modelle, Konzepte und Theoriestücke („theorie- und konzeptorientierte Interdisziplinarität“). Im Zentrum stehen struktur- und systemwissenschaftliche Konzepte wie das der Selbstorganisation. Es konvergieren unterschiedliche Struktur- und Systemkonzepte, die jeweils disziplinären Ursprung besitzen („horizontale Konvergenz“). Hier gilt es, die zugrunde liegenden Systembegriffe zu klären, insbesondere, auf welche Weise mit Eigenschaften komplexer Systeme wie Selbstorganisation oder Emergenz umgegangen wird⁸.

Charakteristisch für die Synthetische Biologie ist nicht allein, dass diese beiden Formen der Konvergenz vorliegen. Vielmehr werden diese von Spielarten der Synthetischen Biologie noch zusammengeführt: Die vertikale und horizontale Konvergenz konvergieren ihrerseits. Die Synthetische Biologie verbindet Biotechnologie, Molekulargenetik und Nanobiotechnologie mit der Systembiologie – und damit reduktionistische Technik mit avancierter Theorie selbstorganisierend-komplexer Systeme. Damit vereint sie einen technologischen Reduktionismus mit einem systemwissenschaftlichen Nicht-Reduktionismus bzw. Holismus. Das Selbstorganisationsparadigma (horizontale Konvergenz), das sich in den exakten Naturwissenschaften seit den 1960er Jahren entwickelt hat, wird technikrelevant (vertikale Konvergenz). So konvergieren Paradigmen der Selbstproduktivität und der Technikproduktion.

Als möglich erscheint somit nicht nur die Umgestaltung, sondern die Erschaffung von in der Natur nicht vorhandenen Produkten: „Life from scratch“, verbunden mit einer De-novo-Planung. Praktisch besonders relevant sind hier Prozesse des „self-assembly“ und der „self-replication“ (Gibson et al. 2010). Dies

⁷ Zur Klassifikation siehe: (Schmidt 2007, 2011)

⁸ Weitere Typen von Interdisziplinarität wie z. B. die problemorientierte Interdisziplinarität (vgl. Schmidt 2007, 2011) – treten nicht derart prominent hervor wie die soeben besprochenen. Dies dürfte der frühen Innovationsphase geschuldet sein, in der gesellschaftliche „Pull“-Effekte noch nicht so sehr zum Tragen kommen.

sind Prozesse der gerichteten Selbstorganisation („bottom-up“-Ansatz). Biologische oder chemische Bausteine sollen so zusammengefügt werden, dass komplexere Systeme synthetisch entstehen. Die Gen-Synthese etwa stellt eine chemische Synthese mehrerer Gene aus Einzelbausteinen (Nukleotiden) und deren Zusammenbau („assembly“) zu einem in vivo funktionierenden künstlichen (Teil-)Genom dar (Tian et al. 2009). Der einfachere Fall liegt vor, wenn nicht chemische Bausteine, wie bei Protozellen, sondern bereits vorhandene biologische Bausteine zusammengefügt werden, wobei synthetische Gene oder Zellen entstehen (De-novo-Konstruktion).

2.1.3 Wandel des Wissenschafts- und Technikverständnisses – Paradigmatische Elemente der Synthetischen Biologie

Mit was für einer Form von Wissenschaft haben wir es hier zu tun: Grundlagenforschung, angewandte Forschung, Forschung nach „mode 1“ oder „mode 2“ (Gibbons et al. 1994), interdisziplinäre Forschung, „Technoscience“? Was hat dies für eine Analyse der Nutzen- bzw. Gefährdungspotenziale der Synthetischen Biologie für Konsequenzen?

Bei der hier anstehenden detaillierteren Analyse geht es um wesentliche methodische und paradigmatische Elemente der Synthetischen Biologie, wobei insbesondere ihr Verständnis von Synthese, die zugrundeliegenden Systembegriffe, die verwendeten wissenschaftlichen Methoden, die wissenschaftlichen Modelle und die bevorzugten Experimente bzw. insgesamt der wissenschaftliche Abstraktionsprozess (die theoretischen Abstraktionen bei der Modellbildung und die praktischen Abstraktionen im Experiment) mitsamt ihren oft nicht explizit formulierten Begründungen in den Blick genommen werden müssen. Mit Blick auf Nutzen- und Gefährdungspotenziale und auch mit Blick auf die Frage, als wie realistisch das Erreichen der von den Akteuren der Synthetischen Biologie verfolgten Ziele auf den von ihnen jeweils eingeschlagenen Wegen eingeschätzt werden kann, ist es in einem letzten Schritt von hohem Interesse, welche Formen und Wege der Komplexitätsreduktion in den unterschiedlichen Ansätzen der synthetischen Biologie praktiziert werden. Liegen sie im Rahmen mechanistisch-reduktionistischer oder systemisch-organisistischer Modelle bzw. Paradigmen? Zudem stellt sich die Frage, wie bei unterschiedlichen Formen der Komplexitätsreduktion mit den bei lebendigen Objekten kaum zu bändigenden Phänomenen wie z. B. dem Rauschen bzw. ihrer Wandlungs- und Evolutionsfähigkeit umgegangen wird. In diesem Zusammenhang verdient insbesondere der Anspruch der Synthetischen Biologie, „Ingenieurprinzipien“ in die Biologie einzuführen und zu diesem Zweck „orthogonale“ (d. h. von allen Wechselwirkungen befreite) Einheiten zu konstruieren, unsere besondere Aufmerksamkeit. Im vorliegenden Bericht können diese Fragestellungen allerdings nur ansatzweise verfolgt werden.

„Technik“ wandelt sich. Es könnte davon gesprochen werden, dass eine nachmoderne Technik im Entstehen ist. Nachmoderne Technik weist – in Erweiterung zur modernen Technik – eine qualitativ größere Eigenaktivität und Autonomie auf. Sie zeigt sich in der Synthetischen Biologie wie insgesamt in den Nano-, Bio- und Informationstechnologien (Rammert und Schulz-Schaeffer 2002; Pfeifer 2003; Grunwald 2002). Neben dem Konzept und Begriff der „Selbstorganisation“ sind zentrale verwandte Begriffe: „self-assembly“, „self-

replication“ und „self-reproduction“, verbunden mit Komplexität, Nicht-Linearität, Autopoiesis, Emergenz, Sensitivität, Informationalität, Interaktivität, Flexibilität, Adaptivität sowie Rauschen, Stochastizität, Fluktuationen und gesetzmäßiger Zufall. Von evolutionären Prozessen ist die Rede, von Neuronalen Netzen, Genetischen Algorithmen, und Zellulären Automaten. Mit diesen Begriffen deutet sich ein system- und strukturwissenschaftlich getriebener Wandel im Technikverständnis an.

Phänomenologisch erscheint nachmoderne Technik nicht als Technik, sondern als (Bio-)Natur: Sie wandelt sich und wächst, sie ist eine „un-technische“ Technik. Sie ist lebend oder sie stellt sich als lebendig dar, sie verfügt über Eigenaktivität und Autonomie. Ihre inneren Dynamiken und Wachstumsphänomene scheinen die Spuren, Signaturen und Siegel des Technischen längst abgestreift zu haben (Karafyllis 2003; Hubig 2006). Nachmoderne Technik hat das Moment der Ruhe und Bewegung offenbar von innen her, nicht von außen⁹ (Schmidt 2004, 2010). Die Naturalisierung der Technik erreicht einen neuen Höhepunkt. Von einer „Biologisierung“ der Technik kann gesprochen werden.

Wegbereiter für diese Entwicklung sind die interdisziplinären System- und Strukturwissenschaften (Weizsäcker 1974, 22-23), die Strukturen von Objekten unabhängig von ihren jeweiligen materiellen Manifestationen untersuchen. Diese wurden in den 1940er Jahren im Rahmen der Kybernetik und Informationstheorie vorbereitet (erste Welle: Bertalanffy, Wiener, Shannon, von Neumann) und ab den 1960er Jahren in den exakten Naturwissenschaften ausformuliert (zweite Welle: Prigogine, Haken, Maturana/Varela, Foerster). Prominent sind Dissipative Strukturbildung, Synergetik, Autopoiesis-Konzepte sowie Chaos- und Komplexitätstheorien (Schmidt 2008). Diese zweite Welle der System- und Strukturwissenschaften ist stark durch die Computerentwicklung befördert worden. In ihrem Zentrum finden sich Selbstorganisationsphänomene.

Die System- und Strukturwissenschaften haben zur Erweiterung der methodischen Zugänge beigetragen – auch in der Biologie. Das Forschungsprogramm der Systembiologie, das grundlegend ist für die Synthetische Biologie, ist maßgeblich davon geprägt:

„A transition is occurring in biology from the molecular level to the system level that promises to revolutionize our understanding of complex biological regulatory systems and to provide major new opportunities for practical application of such knowledge.“ (Kitano 2002, 1664)

Mit der technischen Verwendung der System- und Strukturwissenschaften rücken Selbstorganisationsprinzipien ins Zentrum des Diskurses um Zukunftstechnologien. Was sich in der Synthetischen Biologie zeigt, scheint indes nur die Speerspitze eines allgemeinen Trends zu sein: Selbstorganisation spielt eine Rolle (a) in der Robotik, dem Pervasive Computing sowie Software Agenten, (b) in den Nano- und Mikrosystemtechnologien sowie (c) in den Kognitions-, Neuro- und Pharmakotechnologien.

⁹ Philosophisch bedeutet dies: Die Technik ist nicht mehr aristotelisch; phänomenologisch: Sie ist nicht mehr als „technisch“ erkennbar, wie frühere (mechanische) Technik. Inhaltlich bedeutet dies: Autonomie, Selbstorganisations- und Replikationsfähigkeit.

Mit der Natur – das heißt, mit den in der Natur etablierten Prinzipien der Selbstorganisation – soll Natur gesteigert und gesteuert, überboten und überwunden und somit Technik geschaffen werden. Es ist indes ein spezifischer Naturbegriff: Nicht der aus Physik (Natur als allgemeines Naturgesetz) oder der aus der Lebenswelt, sondern ein Begriff von Natur, der strukturwissenschaftlich ausgerichtet ist, nämlich: Natur als jene speziellen Natur(struktur)gesetze, die Selbstorganisation ermöglichen. Dieser Natur wird viel zugetraut, sie scheint besser zu sein als der Ingenieur mit seinen Maximen der rationalen Konstruktion („rational design“)¹⁰: Sie verspricht bessere Produkte, Prozesse und „performances“.¹¹ – Fast erscheint eine selbstorganisationsfähige Technik als handelnd: Sie ist schöpferisch tätig („Produktivität“), wählt zweckrational Mittel („Optimalität“) und ist mit Entscheidungsfähigkeit ausgestattet („Adaptivität“). Mitunter wird ihr gar Autonomie und Akteursverhalten zugeschrieben.

2.1.4 Selbstorganisation und Synthetische Biologie – Wege zu einer nachmodernen Technik?

Relevant für neuartige Chancen und Risiken ist insbesondere die oben angeführte vierte Verständnisweise. Technik hat mittlerweile, so scheint es, das Moment der Ruhe und Bewegung in sich, nicht nur von außen her – wie es in der mit Aristoteles beginnenden und bis in die späte Moderne kennzeichnenden Verständnisweise von Technik war: Technik handelt bzw. es können ihr Handlungen pragmatisch zugeschrieben werden. Sie wächst und reproduziert sich, worauf schon Hans Jonas (1985) hingewiesen hat. Neue Kooperationsformen seien, so Jonas in aller Ambivalenz, möglich. Diese „un-technische“ Technik wird phänomenal nicht mehr als Technik wahrgenommen. Innere Dynamiken oder gar Wachstumsphänomene scheinen die Spuren und Signaturen des Technischen längst abgestreift zu haben (vgl. Schmidt 2010, 2004). Die Naturalisierung der Technik erreicht einen neuen Höhepunkt, etwa in der Synthetischen Biologie, der Bionik und der Nanobiotechnologie: als phänomenale Naturalisierung. Von einer strukturwissenschaftlichen „Biologisierung“ der Technik kann gesprochen werden.

Wegweisend für das Selbstorganisations- und Selbstproduktivitäts-Paradigma im aktuellen Technikverständnis war das futuristische Werk *„Engines of Creation“* von Eric Drexler (1986) (vgl. Roukes 2001; Schmidt 2010). „Nanobots“ und „molecular assemblers“ werden als Kern einer „molecular machinery“ verstanden, welche eine molekulare Fabrikation umfasst: „Soft Machines“ (Jones 2004). Autonome Selbstorganisationsprozesse sind am

¹⁰ Mit der Zuschreibung technisch-funktionaler Kategorien zur Natur sind metaphysische, handlungstheoretische und anthropomorphe Unterstellungen verbunden.

¹¹ Zunächst ist ein Konstruktions- und Kreationparadigma prominent. Die Nutzung von Selbstorganisationsprozessen dient demnach der Hervorbringung und Herstellung von neuartigen bzw. bislang nur von der Natur erzeugten Produkten: „X wurde in Selbstorganisation hervorgebracht“. – Sodann findet sich ein Optimierungs- und Effizienzparadigma. Selbstorganisation erscheint als Verfahren und Prozess zur Verbesserung: „Y wurde durch Selbstorganisation optimiert“. – Ferner kann von einem Orientierungsparadigma gesprochen werden. Selbstorganisation kann als Ziel der Entwicklung technischer Produkte verstanden werden, da es die „performance“ und Verhaltensweise verbessert: „Z ist mit Selbstorganisation(sfähigkeit) ausgestattet“.

Werke, von „Nanobio-Getrieben“ über Protein-Synthesen bis hin zu Zellen, Organismen und Organen. Drexler spricht von einer „engineering revolution“ und einer „neuen Renaissance“: *„Assemblers will be able to make anything from common materials without labor, replacing smoking factories with systems as clean as forests.“* (Drexler 1986, 80).

In einem Bericht des VDI-Technologiezentrums schreiben (Eickenbusch et al. 2003) bezogen auf *„Ansätze zur technischen Nutzung von Selbstorganisation“*:

„Die Selbstorganisation als Konstruktionsprinzip gehört zu den sogenannten ‚bottom-up‘ Ansätzen. [...] Als eine Methode, die die Unzulänglichkeiten der konventionellen Herstellungsmethoden umgeht, könnte sich die technische Nutzung der Selbstorganisation erweisen. Unter der ‚Technik‘ der Selbstorganisation lässt sich im Allgemeinen die Kontrolle und die Nutzung geeigneter Selbstorganisationsphänomene als Konstruktionsprinzip für funktionelle Schichten, Partikel oder Bauteile verstehen. Nach dem Vorbild der Natur werden in diesem Ansatz größere Einheiten aus einzelnen Bausteinen aufgebaut. [...] Der Herstellungsprozess läuft dann von alleine ab, sobald die Bausteine zusammengeführt und sich selbst überlassen werden. Die Intervention von außen beschränkt sich auf die Kontrolle der Umgebungsbedingungen.“ (Eickenbusch et al. 2003, 5-6 [Hervorhebungen des Originals wurden entfernt])

Der Forscher Jordan Pollack vom Massachusetts Institute of Technology beschreibt im Rahmen eines oben schon einmal erwähnten Workshops der US-amerikanischen Forschungsförderungsbehörde („National Science Foundation“) zu „Converging Technologies“ unter der Überschrift *„Breaking the Limits on Design Complexity“* folgende Vision:

„We think that in order to design products ‘of biological complexity’ that could make use of the fantastic fabrication abilities [...], we must first liberate design by discovering and exploiting the principles of automatic self-organization that are seen in nature.“ (Pollack 2002, 161)

Im selben Workshop führt Mihail Roco von der National Science Foundation aus, eine große Konvergenz (*„Unifying Science and Engineering“*) solle erreicht werden u. a. durch: *„Integrative theories are being developed using the concepts of self-organized systems, chaos, [...] and complex systems.“* (Roco 2002, 83, 84 [Hervorhebungen des Originals wurden entfernt]). Hans Westerhoff und Bernhard Palsson (2004, 1249-50) sprechen von „molecular self-organization“ und verweisen auf die Bedeutung der Nichtgleichgewichtsthermodynamik fern vom Gleichgewicht (Onsager, Prigogine u. a.) als theoretisch fundierend für die Systembiologie und damit auch grundlegend für die Synthetische Biologie. Pier Luigi Luisi und Pasquale Stano schließlich heben auf „self-reproduction“ und Autopoiese ab (Luisi und Stano 2011, 755).

Das seit den 1960er Jahren in den exakten Naturwissenschaften verbreitete strukturwissenschaftliche Paradigma der Selbstorganisation – verbunden mit Emergenz, Komplexität, Instabilität und Zeitlichkeit und verwandten Begriffen wie „self-assembly“, „self-producing“, „self-productivity“, „self-replicating“ – scheint in der Technik angekommen zu sein. Selbstorganisation – in den Naturwissenschaften gekennzeichnet durch Internalität, Prozessualität und Neuartigkeit (Eigenschaften, Strukturen, Organisationsformen) – rückt ins Zentrum des Diskurses um Zukunftstechnologien. Mit der Natur, d. h. mit den in der Natur etablierten Prinzipien der Selbstorganisation, soll Natur technisch

verbessert, gesteigert, geschaffen und überboten werden. Ob das nun Visionen sind oder schon partiell realisiert ist, wird eine offene Frage bleiben.

Schon die oben bereits erwähnte „High-Level Expert Group“ der Europäischen Kommission verweist der Sache nach auf Selbstorganisation, nämlich auf Prinzipien der Natur: „[S]ynthetic biology aims to go one step further by building, i.e. synthesizing, novel biological systems from scratch using the design principles observed in nature but with expanded, enhanced and controllable properties.“ (NEST 2005, 11). Diese Design-Prinzipien sind die der Selbstorganisation.

Analog liegt für Drew Endy (2005, 452) ein Ziel im „design of reproducing machines“, also Maschinen, die mit den Prinzipien der Selbstorganisation ausgestattet sind. Jedoch räumte er damals ein:

„At present, we do not have a practical theory that supports the design of reproducing biological machines, despite great progress in understanding how natural biological systems couple and tune error detection and correction during machine replication to organism fitness.“ (Endy 2005, 452)

Die Anforderung an den Bio-Ingenieur ist also hoch, weswegen Endy weiter konstatiert:

„If we fail to learn how to programme reproducing biological machines that we can understand, but can afford enough DNA synthesis, one fall-back option may be to engineer disposable biological systems, in which the system designs are decoupled from the constraints of direct descent and replication with error.“ (Endy 2005, 452)

Drew Endy spricht dabei von „foundational technologies“ (Endy 2005, 452).

(Noireaux et al. 2011, 3473) meinen: „*The problem of a self-replicating artificial cell is a long-lasting goal that might imply evolution experiments.*“ Es geht ihnen um eine De-novo-Konstruktion einer Zelle. „*The main goal of an artificial cell built up from the bottom is its ability to self-replicate*“ (Noireaux et al. 2011, 3473).

Sarah Elizabeth Maurer und Pierre-Alain Monnard (2011) heben die konstitutive Rolle von Selbstorganisation (a) im Übergang von unbelebten zu belebten Systemen sowie (b) zur Aufrechterhaltung lebender Systeme hervor:

„All contemporary living cells are composed of a collection of self-assembled molecular elements that by themselves are non-living but through the creation of a network exhibit the emergent properties of self-maintenance, self-reproduction, and evolution.“ (Maurer und Monnard 2011, 466)

Dabei gehen nach Maurer und Monnard Erkennen und Erzeugen/Gestalten Hand in Hand: Ihr Zugang behandelt „the on-going research that aims at either understanding how life emerged on the early Earth or creating artificial cells assembled from a collection of small chemicals.“ (Maurer und Monnard 2011, 466).

Abschließend seien noch einmal Pier Luigi Luisi und Pasquale Stano (2011) zitiert, welche von „self-reproduction“ schreiben. Sie untersuchen die „self-reproduction of a giant lipid vesicle has been linked to the replication of encapsulated DNA.“ Ihre Arbeit liefere „a proof-of-principle that a complex dynamic system, involving molecular transformations and supramolecular

structures, can be artificially constructed by exploiting chemical reactions and self-organizing patterns.” (Luisi und Stano 2011, 755)

2.1.5 Grenzen der Synthetischen Biologie

Zukunftstechnologien wie die Synthetische Biologie werden oftmals über Zwecke eingeführt und als Forschungsprogramme gerechtfertigt: Das, was Synthetische Biologie kennzeichnet, ist durch ihre Ziele gegeben bzw. bestimmbar. Ziel ist etwa die *„synthesis of complex, biologically based (or inspired) systems, which display functions that do not exist in nature“* (NEST 2005, 5). Dieses Ziel indes ist noch nicht realisiert; es verweist auf die Zukunft – und damit stellt es eine Vision und ein Versprechen dar. Verglichen mit anderen Definitionen und Charakterisierungen von Wissenschafts- und Technikfeldern – wie (a) Objekte, Gegenstände, natürliche bzw. materielle Artefakte, (b) Wissensformen, Theorien und Konzepte sowie (c) Methoden und Verfahrensweisen – bildet der Hinweis auf Ziele und Zwecke eine relative schwache Klammer.

Die programmatischen Ziele und Ideale, Visionen und Versprechungen der Synthetischen Biologie sind ambitioniert. Doch wie groß sind die Chancen, sie einzulösen und umzusetzen? Wie gerechtfertigt ist es, hohe Erwartungen zu erzeugen? Was wird technisch möglich sein? Werden ingenieurtechnische Konzepte und Prinzipien überhaupt auf lebendige Systeme anwendbar sein? Wie sind die technikimmanenten Grenzen der Synthetischen Biologie einzuschätzen, die im Gegenstandsfeld selbst wurzeln? Es stellt sich somit die Frage, ob und inwieweit „Engineering“-Konzepte im Horizont der Biologie verwendbar sind und wo die Machbarkeitsgrenzen liegen.

Derartige Machbarkeitsgrenzen wahrzunehmen, könnte zu einer nüchternen und realistischen Einschätzung der Potenziale der Synthetischen Biologie beitragen. Nicht nur für die Technikfolgenabschätzung, sondern auch für die (in die Synthetische Biologie) investierenden Unternehmen ist eine kritische Erörterung, verbunden mit der prospektiven Ermittlung von Chancen- und Risikopotenzialen, unabdingbar. Auch Drew Endy (2005) hat Grenzen thematisiert, allerdings nicht als prinzipielle Grenzen, sondern als „challenges“, die es gelte anzugehen:

„Today, four challenges that greatly limit the engineering of biology are (1) an inability to avoid or manage biological complexity, (2) the tedious and unreliable construction and characterization of synthetic biological systems, (3) the apparent spontaneous physical variation of biological system behaviour, and (4) evolution.“ (Endy 2005, 450)

Damit hat Endy relevante Punkte benannt, die von der Synthetischen Biologie angegangen werden sollen: (a) Komplexität, (b) Zufall/Spontaneität und (c) Zeitlichkeit/Dynamik/Evolution. Ob sie zu überwinden sind, ist allerdings zweifelhaft. Jedenfalls versucht Endys Strategie der Standardisierung, der Entkoppelung und der Abstraktion – also einer bestimmten Form von Reduktion von Komplexität – gerade den Kern der biologischen Entitäten zu eliminieren. Zudem ist nicht zu sehen, wie die Zufalls- und Zeitlichkeitsproblematik umgangen werden könnte.

Diese Realisierbarkeitsgrenzen sind der basalen Biomaterialität geschuldet, auf den die Synthetische Biologie angewiesen ist und die sich aus den drei von Endy

genannten Kennzeichen der Biomaterialität ergeben. Berücksichtigt man zunächst allgemein die systemische Ausrichtung der Synthetischen Biologie, so ist ein doppelter Bezug auf die (Bio-)Natur (Biomaterialität) mit einer dialektischen Spannung zu konstatieren. Einerseits wird eine Abgrenzung von gegebener Bio-Natur vorgenommen (Naturdifferenz-These). Andererseits wird der Bio-Natur entsprochen (Naturentsprechungs- oder Naturnachahmungs-These) (vgl. auch NEST 2005, 5). Dass ein expliziter Rekurs auf „Natur“ überhaupt zu finden ist, ist – angesichts der Entwicklung von Naturwissenschaft und Technik – bemerkenswert. Mit Natur soll mithin Natur verbessert, vervollkommen und überstiegen werden.

Zunächst gehört dieser dialektische Naturbezug zum Kernbestand der modernen Wissenschaft. Francis Bacon sprach bereits 1620 davon, dass man Natur nur dann beherrscht, wenn man ihr gehorcht (Novum Organon). Das, was „Natur“ ist, tritt bei Bacon wie in den Programmen der Synthetischen Biologie in zweierlei Hinsicht auf: (1) Natur als phänomenale, objektseitig gegebene Natur, als jene Natur, die wir lebensweltlich als solche kennen und bezeichnen oder die uns als solche, etwa durch die Evolution, gegeben ist. Diese gegebene Natur wollte Bacon manipulieren und beherrschen. In der Synthetischen Biologie ist von „divergence from nature“ die Rede – in Baconscher Tradition. Ihr Anspruch ist es, solche Strukturen, Funktionen und Eigenschaften von Biosystemen herzustellen, die in der (gegebenen) Bio-Natur gerade nicht vorkommen. Dieses „Engineering“-Kriterium erscheint als zentral, wenn die Synthetische Biologie als – über die herkömmliche Biotechnologie hinaus – radikal neu charakterisiert werden soll. (2) Natur als nomologische Natur: Diese Natur ist unumgebar. Sie enthält physikalische, chemische und biologische Naturgesetzmäßigkeiten, genauer: Design- und Organisationsprinzipien. Hier könnte man im Angesicht der Synthetischen Biologie von (i) der Materialität und Komplexität, (ii) der Funktionalität und Strukturalität und (iii) der Produktivität der Bio-Natur sprechen. Dieser Natur ist jeweils zu entsprechen; sie ist mimetisch nachzubilden. Folgt man dieser Dialektik, dann meint Technik bei Bacon wie in der Synthetischen Biologie sowohl Gegennatur (ad 1) als auch Naturentsprechung (ad 2). Zwar entfällt in der dialektischen Bestimmung nicht jede Möglichkeit einer Grenzziehung zwischen naturidentischen (oder schwächer: naturanalogen) und naturfremden (xenobiotischen) Produkten, Strukturen, Funktionen und Prozessen. Doch ist jeweils im Einzelfall zu spezifizieren, in welcher Hinsicht hier welcher Natur entsprochen oder nicht-entsprochen werde. Die Mehrdimensionalität einer derartigen Spezifikation ist offenkundig und unumgebar.

Entscheidend ist, dass auch dort, wo die Synthetische Biologie auf naturfremde Funktionen und Strukturen zielt, sie die o. g. paradoxe Bestimmung nicht verlassen kann. Die Realisierbarkeitsgrenzen wurzeln in jenem spezifischen Typus von Technik, auf den die Synthetische Biologie zielt; sie sind der Materialität und mithin dem Kern der Technik geschuldet. Dieser Techniktyp ist allgemein auf Bedingungen biologischer Systeme angewiesen. Diese Technik ist und bleibt ein biologisches System. Sie unterscheidet sich von klassischer Technik, etwa von der Verfahrens-, Anlagen- und Produktionstechnik. Das Biologische dieses Techniktyps kann, wie eben schon bemerkt, in dreifacher Hinsicht charakterisiert werden: (a) Materialität und Komplexität, (b) Funktionalität und Strukturalität und (c) Produktivität und Aktivität. Diese

Abhängigkeit und Gebundenheit von Bio-Materialität, -Funktionalität und -Produktivität tritt selbst dort auf, wo die Synthetische Biologie auf die Neuerschaffung von building blocks (z. B. Nukleotide), „assemblages“ (z. B. DNA), „functional units“ oder „biobricks“ (z. B. genetische Kreisläufe), „self-assembling units“ (z. B. Proteinsynthese) oder „self-replicating systems“ (z. B. Zellen oder Organismen) zielt. Das betrifft insbesondere die biologischen Design- und Produktionsprinzipien: „[S]ynthetic biology aims to go one step further by building, i.e. synthesizing, novel biological systems from scratch using the design principles observed in nature but with expanded, enhanced and controllable properties.“ (NEST 2005, 11). Grundlegende biologische Gesetzmäßigkeiten sind für die Synthetische Biologie unumgebar – und das unterscheidet sie von anderen (traditionellen) Technik- und Ingenieurwissenschaften. In diesem fundamentalen Sinne orientiert sie sich notwendigerweise an jenen Prinzipien, die in der Natur vorliegen („observed in nature“, *ibid.*); sie ist in dieser basalen Hinsicht mimetisch ausgerichtet und weist auf die Bedeutung der Systembiologie für die Synthetische Biologie hin. Eine Aufgabe der Systembiologie ist es, Wissen über Struktur und Funktion biologischer Systeme zur Verfügung zu stellen: Gen-Protein-Interaktionen, (bio-)logische Schaltkreise oder allgemeine Stoffwechselprozesse werden von der Systembiologie auf unterschiedlichen Ebenen (Bausteinen, Zelle, Gewebe, Organismus) dargestellt („mapping“). Die Synthetische Biologie zielt unter Verwendung des Wissens der Systembiologie darauf ab, die biologischen Organisations- und Designprinzipien als Produktionskapazität zu nutzen. Ziel ist die Herstellung neuer Produkte via biologischer Selbstorganisationsprozesse, wobei die Selbstorganisation als gerichtet bezeichnet wird (Eickenbusch et al. 2003). Biologische Produktivität und technische Produktion werden in der Synthetischen Biologie miteinander verschränkt – eine Art Koproduktion oder gar eine Kooperation von Bio-Natur und Technik. Von einer „kollaborativen Technik“ sprach Hans Jonas in den 1980er Jahren im Hinblick auf die Biotechnologie (Jonas 1985, 165). So liegt in der Synthetischen Biologie ein von der klassischen Technik zu unterscheidendes Technikkonzept vor. Um die phänomenologische Ununterscheidbarkeit von Bio-Natur und Technik zu betonen, wird von Wissenschafts- und Technikforschern von „Hybridisierung“ gesprochen, insofern die Pole – Bio-Natur und Technik – ihre Spuren verwischen (Hubig 2006).

Eine derartige Verschränkung findet sich etwa beim Einbau eines neuen Genoms in die Zellen der *Mycoplasma capricolum* (Gibson et al. 2010). Das neue Genom verändert zwar die Bedingungen der Zelle, doch ist es allgemein auf die biologische Organisationsform dieser lebenden Zelle angewiesen. Gleiches gilt hinsichtlich der so genannten BioBricks (www.biobricks.org). Auch wenn diese als Werkzeuge, Bauteile oder Materieklötze bezeichnet werden, sind es doch komplexe dynamische (lebendige) Systeme, die Regulations-, Stoffwechsel- und Informationseinheiten, z. B. „genetic circuits“, darstellen. Beispielhaft hierfür sind auch künstlich hergestellte biologische Oszillationsprozesse, etwa von Ringoszillatoren – ein Paradigma für ein hinreichend einfaches, komplexes dynamische System. So findet der Begriff der Komplexität hier eine adäquate Verwendung (Schmidt 2008), was dem üblichen Sprachgebrauch in diesem neuen Feld entspricht. Einerseits sieht sich die Synthetische Biologie mit der dynamischen Komplexität von Biosystemen konfrontiert und erkennt hier eine

Herausforderung, nämlich einen technischen, d. h. eingreifenden und steuernden Umgang mit der biologischen Komplexität zu erreichen. Andererseits ist es gerade die Komplexität, welche die Quelle der Produktivität der gerichteten Selbstorganisation darstellt; es gilt, sie nutzbar zu machen. Mit der Komplexität verbunden sind biologische Eigenschaften, wie etwa Robustheit, Variabilität und Plastizität; teilweise ist sogar von „Autonomie“ die Rede – sowohl auf der Ebene eines biologischen Organismus als auch im Computermodell. Analog stellt Rauschen in natürlichen Biosystemen eine notwendige Randbedingung für Selbstorganisation, -entwicklung und -stabilität dar. Mit äußeren Irritationen und Anregungen können diese Systeme resilient umgehen und diese produktiv verwenden.

Immanente Grenzen einer biobasierten Technik hatte der Philosoph und Ethiker Hans Jonas schon in den 1980er Jahren in seinem Aufsatz „*Laßt uns einen Menschen klonieren*“ im Blick (Jonas 1985, 162-203). Jonas konnte damals freilich nichts von der Synthetischen Biologie wissen und bezog sich auf die Diskussionen im Umfeld der Biotechnologie. Er bestimmte spezifische Merkmale einer biobasierten komplexen Technik und weist Unterschiede zu jeder Form einer klassischen Technik aus:

- a) Eine biobasierte Technik, so Jonas, besitzt eine gewisse „Selbsttätigkeit“. Technik ist nicht passiv; der Techniker ist nicht der alleinige Aktive. Technik und Techniker sind notwendigerweise „kollaborativ“ aufeinander bezogen (Jonas 1985, 165).
- b) Es liegt eine Limitation der Vorhersagbarkeit einer biobasierten Technik vor. Jonas hat die „überwältigende Komplexität“ dieses Techniktyps im Blick, d. h. sowohl die hohe Anzahl der Teile (Kompliziertheit) als auch deren Interaktion (Dynamik).
- c) Zudem ist eine biobasierte Technik durch eine gewisse Singularität (oder Individualität) gekennzeichnet. Das Original lässt sich wegen der vielfältigen Einflüsse nicht von seiner Umgebung ablösen. Experimentieren ist nur am Biosystem selbst möglich, nicht an Surrogaten: „*Damit der Versuch gültig ist, muss er am Original selbst stattfinden, dem im vollsten Sinne wirklichen und authentischen Gegenstand.*“ (Jonas 1985, 166).
- d) Biobasierte Technik sieht sich mit gewissen Unumkehrbarkeiten (bzw. Historizitäten) konfrontiert, die „*organische Prozesse von mechanischen unterscheidet.*“ (Jonas 1985, 167) Wegen des dynamischen Charakters dieses Techniktyps und den Prozessen der Selbstorganisation und Selbstreproduktion ist eine Umkehrung und Rückholbarkeit zumeist nicht möglich.

Mit diesen und weiteren Stichworten hat Jonas die Frage zu beantworten versucht, in „*welchem Sinne [...] sich von biologischer Technik sprechen [lässt] in Analogie oder Differenz zu sonstiger Technik oder ‚Ingenieurkunst‘?*“ (Jonas 1985, 163)

Jonas mag die Grenze zwischen biobasierter und klassischer Technik allzu schematisch gezogen haben. Denn auch vermeintlich klassische Technik kann aufgrund immanenter Strukturen mitunter nichtvorhersagbar sein. Gleichfalls ist biobasierte Technik nicht notwendigerweise nicht-vorhersagbar, jedenfalls nicht nach dem Lego- oder dem Top-down-Ansatz der Synthetischen Biologie.

Nimmt man allerdings Jonas' Analyse nicht als trennscharfe Unterscheidung, sondern als graduelle Gegenüberstellung, ist sie hilfreich und treffend: In biobasierter Technik können sich die Prognoseprobleme potenzieren. Durch die Zusammenführung von System- und Strukturwissenschaften mit den Technikwissenschaften radikalisiert sich die Limitation der Prognostizierbarkeit. Die technikimmanente Wurzel für diese Begrenzung lässt sich genau dort – im für biologische Systeme Charakteristischen – lokalisieren, in ihrer Dynamik, ihren offenen Regelkreisläufen zum Stoff-, Informations- und Energieaustausch mit der Umwelt, ihrer Selbstorganisations-, Entwicklungs- und Evolutionsfähigkeit, ihre Robustheit, Variabilität und Plastizität. Notwendige Bedingung für diese charakteristischen Eigenschaften biologischer Systeme – so die Systembiologie in ihrer Sprache – sind allgemein Nichtlinearitäten (vgl. Schmidt 2008). Sie ermöglichen nicht nur Systemerhalt, sondern auch Dynamik und Systemevolution. Ohne Nichtlinearitäten gäbe es keine der für Biosysteme entscheidenden Instabilitäten; ohne Instabilität gäbe es keine Transformation von einem Systemzustand in einen anderen.

Doch Nichtlinearität und Instabilität sind für einen „Engineering“-Zugang, der eine Kontrollierbarkeit einschließt, durchaus ambivalent. Sensitivitäten können entstehen, der berühmte Schmetterlingseffekt, und damit eben jene Nichtprognostizierbarkeiten, von denen oben die Rede war. Diesen Blick auf die Ambivalenz der Nichtlinearitäten, d. h. allgemein der system- und strukturwissenschaftlichen Ausrichtung der Synthetischen Biologie, verfolgt Jean-Pierre Dupuy, wenn er sagt:

*„The engineers of the future will be the ones who know that they are successful when they are surprised by their own creations“ (Dupuy 2004, 76).
 „The unpredictable behaviour of nanoscale objects means that engineers will not know how to make nano-machines until they actually start building them.“ (Dupuy 2004, 82 [The Economist zitierend]) „[T]he novel kind of uncertainty that is brought about by those new technologies is intimately linked with their being able to set off complex phenomena in the Neumannian sense.“ (Dupuy 2004, 76)*

Eine neue Form von Technik entsteht, die durch eine prinzipielle Unvorhersagbarkeit gekennzeichnet ist – auch dann, wenn von „gerichteter Selbstorganisation“ die Rede ist. Diese neue Technik kann als nachmoderne Technik bezeichnet werden, insofern ein anderes Technikparadigma vorliegt (Schmidt 2012).

Nichtwissen, Unsicherheit und Unvorhersagbarkeit gehören somit zu einigen Feldern der Synthetischen Biologie unhintergebar hinzu. Gelegentlich wird dies allerdings nicht als Problematik angesehen – und als Kontrollverlust und Wissensdefizit thematisiert –, sondern als besonderes Kennzeichen herausgestellt. Angesichts eines Produktions- und Fertigungsziels könne man durchaus auf eine umfassende Kenntnis verzichten und stattdessen im Angesicht von Komplexität und Nichtwissen handeln. Dann ist keine rationale Planung, Steuerung und Kontrolle mehr gegeben. Vielmehr befindet sich die Synthetische Biologie hiermit auf der Ebene des „tinkering“, der „bricolage“ und des „Trial-and-error“-Verfahrens – etwas, das ursprünglich programmatisch gerade als Unterschied zur (traditionellen) Biotechnologie eingeführt wurde: *„In fact, ignoring the unknown is a main idea behind synthetic biology.“ (Breithaupt 2006, 22).*

Literatur

- Baird, D., Nordmann, A. und Schummer, J. (Hrsg.) 2004. *Discovering the Nanoscale*. Amsterdam; Washington, DC: IOS Press.
- Benner, S. A. und Sismour, A. M. 2005. „Synthetic Biology“. *Nature Reviews Genetics* 6(7):533-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrg1637>.
- Benner, S. A., Yang, Z. und Chen, F. 2011. „Synthetic biology, tinkering biology, and artificial biology. What are we learning?“. *Comptes Rendus Chimie* 14(4):372-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2010.06.013>.
- Boldt, J., Müller, O. und Maio, G. 2009. *Synthetische Biologie: Eine Ethisch-Philosophische Analyse*. Aus der Reihe *Beiträge zur Ethik und Biotechnologie*, herausgegeben von Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH) und Willemsen, A. Bern: Bundesamt für Bauten und Logistik, BBL.
- Breithaupt, H. 2006. „The engineer's approach to biology“. *EMBO REPORTS* 7(1):21-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.embor.7400607>.
- DFG, acatech und Leopoldina. 2009. *Stellungnahme Synthetische Biologie*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Drexler, K. E. 1986. *Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology*. New York: Anchor.
- Dupuy, J. P. 2004. „Complexity and Uncertainty: A Prudential Approach to Nanotechnology“. In: *Nanotechnologies: A Preliminary Risk Analysis on the Basis of a Workshop Organized in Brussels on 1–2 March 2004 by the Health and Consumer Protection Directorate General of the European Commission*, herausgegeben von European Commission – Health and Consumer Protection Directorate General, S. 78-94. Brussels: Commission of the European Communities – Health and Consumer Protection Directorate General.
- Eickenbusch, H., Hoffknecht, A., Holtmannspötter, D., Wagner, V. und Zweck, A. (VDI-Technologiezentrum – Zukünftige Technologien Consulting). 2003. *Ansätze zur technischen Nutzung der Selbstorganisation*. Technologiefrüherkennung: Monitoring-Bericht. Herausgegeben von VDI-Technologiezentrum – Zukünftige Technologien Consulting. Düsseldorf: VDI-Technologiezentrum – Zukünftige Technologien Consulting. Zum Download verfügbar unter: <http://www.vditz.de/fileadmin/media/publications/pdf/bd481.pdf> (Zugriff am 20.03.2014).
- Endy, D. 2005. „Foundations for Engineering Biology“. *Nature* 438(7067):449-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature04342>.
- van Est, R., van Keulen, I., Geesink, I. und Schuijff, M. 2010. *Making perfect life: Bioengineering (in) the 21st century (Interim Study)*. Bericht Nr. IP/A/STOA/FWC-2008-96/LOT6/SC1 (PE 438.829). The Hague: European Parliament – Science and Technology Options Assessment. Zum Download verfügbar unter: https://http://www.itas.kit.edu/downloads/etag_esua10a.pdf (Zugriff am 20.03.2014).
- ETC Group. 2007. *Extreme Genetic Engineering: An Introduction to Synthetic Biology*. Bericht. Herausgegeben von ETC Group: ETC Group. Zum Download verfügbar unter:

- <http://www.etcgroup.org/sites/www.etcgroup.org/files/publication/602/01/synbioreportweb.pdf> (Zugriff am 22.03.2014).
- Gaisser, S., Reiss, T., Lunkes, A., Müller, K. und Bernauer, H. 2008. *Towards a European Strategy for Synthetic Biology: TESSY Achievements and Future Perspectives in Synthetic Biology (Final Report)*. Karlsruhe: Fraunhofer-Institute for Systems and Innovation Research. Zum Download verfügbar unter: http://www.tessy-europe.eu/public_docs/TESSY-Final-Report_D5-3.pdf (Zugriff am 06.03.2014).
- Gibbons, M., Limoges, C., Nowotny, H., Schwartzman, S., Scott, P. und Trow, M. 1994. *The new production of knowledge: The dynamics of science and research in contemporary societies*. London: Sage.
- Gibson, D. G., Glass, J. I., Lartigue, C., Noskov, V. N., Chuang, R. Y., Algire, M. A., Benders, G. A., Montague, M. G., Ma, L., Moodie, M. M., Merryman, C., Vashee, S., Krishnakumar, R., Assad-Garcia, N., Andrews-Pfannkoch, C., Denisova, E. A., Young, L., Qi, Z. Q., Segall-Shapiro, T. H., Calvey, C. H., Parmar, P. P., Hutchison, C. A., 3rd, Smith, H. O. und Venter, J. C. 2010. „Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome“. *Science* 329(5987):52-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1190719>.
- Grunwald, A. 2002. „Wenn Roboter planen: Implikationen und Probleme einer Begriffszuschreibung“. In: *Können Maschinen handeln? Soziologische Beiträge zum Verhältnis von Mensch und Technik*, herausgegeben von Rammert, W. und Schulz-Schaeffer, I., S. 141-60. Frankfurt am Main; New York: Campus.
- Hoesl, M. G. und Budisa, N. 2011. „In vivo incorporation of multiple noncanonical amino acids into proteins“. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* 50(13):2896-902. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201005680>.
- Hubig, C. 2006. *Die Kunst des Möglichen I: Technikphilosophie als Reflexion der Medialität*. Aus der Reihe *Grundlinien einer dialektischen Philosophie der Technik*, Band 1 von 2. Bielefeld: Transcript.
- Jonas, H. 1985. „Laßt uns einen Menschen klonieren: Von der Eugenik zur Gentechnologie“. In: *Technik, Medizin und Ethik: Zur Praxis des Prinzips Verantwortung*, herausgegeben von Jonas, H., S. 162-203. Frankfurt am Main: Insel.
- Jones, R. A. L. 2004. *Soft Machines: Nanotechnology and Life*. Oxford: Oxford University Press.
- Karafyllis, N. C. 2003. *Biofakte: Versuch über den Menschen zwischen Artefakt und Lebewesen*. Paderborn: Mentis.
- Kitano, H. 2002. „Systems biology: A brief overview“. *Science* 295(5560):1662-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1069492>.
- Luisi, P. L. und Stanó, P. 2011. „Synthetic biology: minimal cell mimicry“. *Nature Chemistry* 3:755-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nchem.1156>.
- Maurer, S. E. und Monnard, P. A. 2011. „Primitive Membrane Formation, Characteristics and Roles in the Emergent Properties of a Protocell“. *Entropy* 13(2):466-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/E13020466>.
- Morange, M. 2009. „A Critical Perspective on Synthetic Biology“. *HYLE* 15(1):21-30.
- Moya, A., Gil, R., Latorre, A., Peretó, J., Garcillán-Barcia, M. P. und de la Cruz, F. 2009. „Toward Minimal Bacterial Cells: Evolution vs. Design“. *FEMS*

- Microbiology Reviews* 33(1):225-35. DOI: DOI:10.1111/j.1574-6976.2008.00151.x.
- NEST (New and Emerging Science and Technology [NEST] High-Level Expert Group). 2005. *Synthetic Biology—Applying Engineering to Biology*. Bericht Nr. EUR 21796. Brussels: Commission of the European Communities – Research Directorate General. Zum Download verfügbar unter:
ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nest/docs/syntheticbiology_b5_eur21796_en.pdf (Zugriff am 24.03.2014).
- Noireaux, V., Maeda, Y. T. und Libchaber, A. 2011. „Development of an Artificial Cell, from Self-Organization to Computation and Self-Reproduction“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108(9):3473-80. DOI:
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1017075108>.
- Pfeifer, R. 2003. „Körper, Intelligenz, Autonomie“. In: *Autonome Maschinen: Maschinen werden selbständig – was kommt auf uns zu?*, herausgegeben von Christaller, T. und Wehner, J., S. 137-59. Wiesbaden: Westdeutscher Verlag.
- Pollack, J. 2002. „Breaking the Limits on Design Complexity“. In: *Converging Technologies for Improving Human Performance: Nanotechnology, Biotechnology, Information Technology and Cognitive Science (NSF/DOC-sponsored Report)*, herausgegeben von Roco, M. C. und Bainbridge, W. S., S. 161-64. Arlington, VA: National Science Foundation (NSF).
- Pühler, A., Müller-Röber, B. und Weitze, M.-D. (Hrsg.) 2011. *Synthetische Biologie: Die Geburt einer neuen Technikwissenschaft*. Berlin; Heidelberg: Springer.
- Rammert, W. und Schulz-Schaeffer, I. (Hrsg.) 2002. *Können Maschinen handeln? Soziologische Beiträge zum Verhältnis von Mensch und Technik*. Frankfurt am Main; New York: Campus.
- Roco, M. C. 2002. „Coherence and Divergence of Megatrends in Science and Engineering“. In: *Converging Technologies for Improving Human Performance: Nanotechnology, Biotechnology, Information Technology and Cognitive Science (NSF/DOC-sponsored Report)*, herausgegeben von Roco, M. C. und Bainbridge, W. S., S. 79-96. Arlington, VA: National Science Foundation (NSF).
- Roukes, M. 2001. „Plenty of Room, Indeed“. *Scientific American* 285(3):48-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/scientificamerican0901-48>.
- Schmidt, J. C. 2004. „Unbounded Technologies: Working Through the Technological Reductionism of Nanotechnology“. In: *Discovering the Nanoscale*, herausgegeben von Baird, D., Nordmann, A. und Schummer, J., S. 35-51. Amsterdam; Washington, D.C.: IOS.
- Schmidt, J. C. 2007. „Knowledge Politics of Interdisciplinarity: Specifying the Type of Interdisciplinarity in the NSF’s NBIC Scenario“. *Innovation: The European Journal of Social Science Research* 20(4):313-28. DOI:
<http://dx.doi.org/10.1080/13511610701760721>.
- Schmidt, J. C. 2008. *Instabilität in Natur und Wissenschaft: Eine Wissenschaftsphilosophie der nachmodernen Physik*. Berlin: De Gruyter.
- Schmidt, J. C. 2010. „Emergence and Emergent Properties“. In: *Encyclopedia of Nanoscience and Society*, herausgegeben von Guston, D., S. 180-84. London: Sage.

- Schmidt, J. C. 2011. „What is a problem?: On problem-oriented interdisciplinarity“. *Poiesis Prax* 7(4):249-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10202-011-0091-0>.
- Schmidt, J. C. 2012. „Quellen des Nichtwissens: Ein Beitrag zur Wissenschafts- und Technikphilosophie des Nichtwissens“. In: *Nichtwissenskommunikation in den Wissenschaften: Interdisziplinäre Zugänge*, herausgegeben von Janich, N., Nordmann, A. und Schebeck, L., S. 93-124. Frankfurt am Main: Peter Lang.
- Schwille, P. 2011. „Bottom-up synthetic biology: Engineering in a tinkerer's world“. *Science* 333(6047):1252-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1211701>.
- Tian, J., Ma, K. und Saaem, I. 2009. „Advancing high-throughput gene synthesis technology“. *Molecular BioSystems* 5(7):714-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/b822268c>.
- Weizsäcker, C. F. v. 1974. *Die Einheit der Natur*. München: DTV.
- Westerhoff, H. V. und Palsson, B. O. 2004. „The Evolution of Molecular Biology into Systems Biology“. *Nature biotechnology* 22:1249-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt1020>.

2.2 Die Methodologie der Synthetischen Biologie

2.2.1 Zum Begriff der Synthese in der Synthetischen Biologie

Synthese kann in der Wissenschaft mindestens dreierlei bedeuten. Zum einen kann Synthese im wissenschaftlichen Abstraktionsprozess als (theoretische) Gegenbewegung zur Analyse verstanden werden. Zum anderen gibt es die im Begriff ‚Synthetische Chemie‘ gebräuchliche Bedeutung im Sinne der praktischen Herstellung von etwas Neuem. Wobei dies in der Synthetischen Chemie interessanterweise sowohl den Nachbau von schon natürlich existierenden Substanzen umfasst (z. B. Wöhlers Harnstoffsynthese), als auch die Synthese von Stoffen, die es so in der Natur bisher noch nicht gab (z. B. PCBs oder FCKWs). Damit muss eine dritte Bedeutung von synthetisch beachtet werden, nämlich ‚synthetisch‘ in Abgrenzung zu ‚natürlich‘.

Im Selbstverständnis und auch in der Praxis der Synthetischen Biologie ist die ‚Synthese‘ ein zentrales Element. Die Erzeugung ‚synthetischer Organismen‘ wird als Perspektive durchaus angesprochen, auch wenn die derzeitige Praxis davon noch weit entfernt ist, der *proof-of-principle* in dieser Hinsicht also noch nicht erbracht werden konnte. Die der Erzeugung synthetischer Organismen vorausgehende theoretische Modellbildung und ihre praktischen Konstruktionen orientieren sich an sogenannten Ingenieursprinzipien. Sie basieren mit ihrem Anspruch auf ‚rationalem Design‘ auf den Erkenntnissen der Systembiologie und werden mit Hilfe bioinformatischer Methoden erstellt. Die Real-Konstruktionen der Synthetischen Biologie, also die neben den theoretischen Abstraktionen (Modellbildung) der Systembiologie nun auch praktisch-experimentell umgesetzten Abstraktionen, die sich in ihren (genetischen) Schaltkreisen und metabolischen Netzwerken manifestieren, greifen insbesondere auf Erfahrungen und Methoden der synthetischen (Bio-)Chemie sowie der Molekular- und Zellbiologie (insbesondere der Gentechnik) zurück. Als Schritte auf dem Weg zu ‚synthetischen Organismen‘ können die Erweiterung des genetischen Codes, die Erzeugung synthetischer RNA, synthetischer Aminosäuren und Proteine sowie die Herstellung synthetischer Reaktionskompartimente angesehen werden.

2.2.2 Die Neuartigkeitsthese: Kritische Untersuchung der Methoden der Synthetischen Biologie

Die Synthetische Biologie – als ein aus vielen Teildisziplinen konvergierendes interdisziplinäres Forschungs- und Entwicklungsfeld – verwendet eine Reihe unterschiedlicher Methoden, die in vielen Fällen aus Disziplinen der modernen und neuen Biotechnologie hervorgegangen sind¹². Diese Methoden sollen im Folgenden dargestellt werden, strukturiert nach ihren Objekten, d. h. den Typen der untersuchten biologischen Entitäten. Diese sind nach Ebenen einer zellfunktionalen Hierarchie geordnet (siehe Abbildung 2). Diese Einteilung lehnt

¹² Die Unterteilung in ‚Klassische‘, ‚Moderne‘ und ‚Neue Biotechnologie‘ wurde von der OECD vorgenommen, wobei für die Klassische Biotechnologie das Brotbacken und Bierbrauen stehen, die Enzymtechnik und Bioreaktortechnik als Beispiele für die Moderne Biotechnologie und die Gentechnik für die Neue Biotechnologie, vgl. (OECD 1989).

sich an die verbreitete disziplinäre Einteilung an, bei der sich die eingesetzten Methoden und disziplinären Abgrenzungen am bearbeiteten Objekt orientieren, und sind auch schon von anderen auf die Synthetische Biologie angewendet worden (GR et al. 2008). Gleichzeitig stellt diese Einteilung die aufgeführten Methoden in einen Gesamtzusammenhang, in Bezug auf die synthetisch-biologische Vision einer kompletten Herstellung biologischer Systeme aus Teilkomponenten.

Auf dieser Basis kann eine Einschätzung vorgenommen werden, welche der bereits realisierten Methoden der Synthetischen Biologie als „neu“ bezeichnet werden können. Die Einschätzung der „Neuartigkeit“ der Methoden ist dabei nicht absolut, sondern graduell. Bei den realisierten Methoden handelt es sich teils um bereits etablierte biotechnologische Methoden (*Neuartigkeitsgrad: 0*), teils um neue Trends im Rahmen etablierter Disziplinen, die oft ein verstärktes Element der rationalen Konstruktion beinhalten (*Neuartigkeitsgrad: 1*), und teils um insgesamt neuartige Herangehensweisen an die rationale Konstruktion biologischer Systeme, die einen Paradigmenwechsel im Bezug auf etablierte Ansätze oder eine unkonventionelle (nicht-natürliche) Nutzung bekannter Objekte beinhalten (*Neuartigkeitsgrad: 2*).

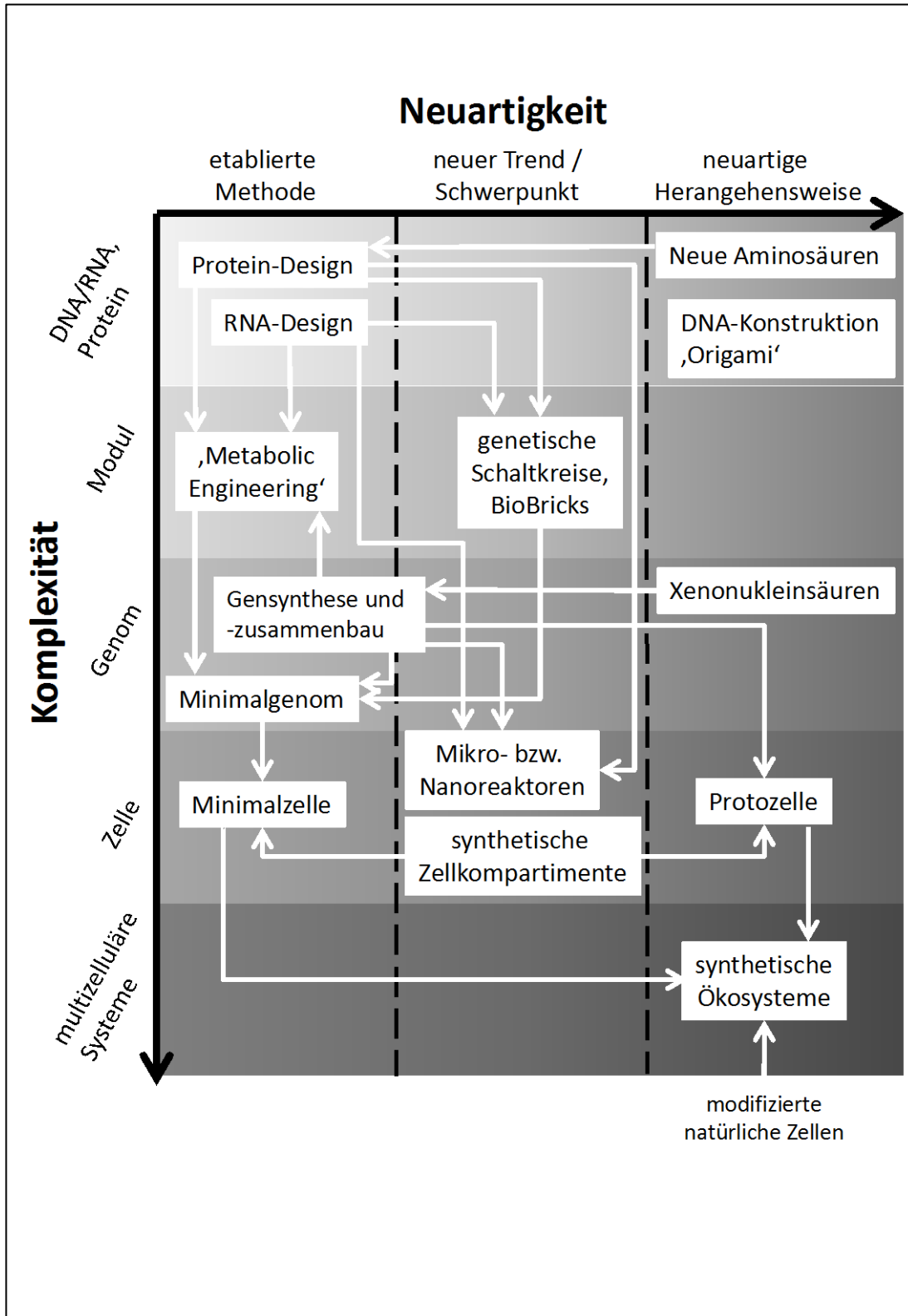


Abbildung 2: Ansätze und Methoden der Synthetischen Biologie in hierarchischer Einteilung nach Ebenen organischer Komplexität [Quelle: eigene Darstellung]

2.2.2.1 Erste Ebene: Molekulare Werkzeuge auf Protein- oder Nukleinsäurebasis

Die dreidimensionale Gestaltung von Proteinen, Nukleinsäuren und anderen Biomolekülen erfolgt zur Erfüllung einer gewünschten aktiven Funktion oder als strukturelles Baumaterial. Dies kann durch Neukonstruktion oder durch Veränderung eines bekannten Moleküls unter Anpassung der nanomolekularen Wechselwirkungen geschehen (Ball 2005). Diese funktionellen Moleküle können ihre Funktionen prinzipiell in zellfreien Systemen *in vitro* ausüben oder nach biologischem Vorbild in Zellsysteme integriert werden.

- a) Computergestütztes Proteindesign (computational protein design): Proteine sind die wesentlichen Bausteine für die Energie-, Stoffwechsel- und Signalfunktionen der biologischen Zelle, wobei ihre dreidimensionale Struktur von ihrer Sequenz aus Aminosäuren bestimmt wird. Das computergestützte (rationale) Design von Proteinen nutzt die Vorhersage von Faltung, elektrostatischen Bindungen und weiteren nanomolekularen Eigenschaften, um die Proteinfunktionen gezielt zu gestalten (Kortemme und Baker 2004). Das computergestützte Design hat sich in den letzten Jahren ergänzend zu den klassischen Methoden des protein engineering entwickelt und vor kurzem das *de novo* Design von in der Natur unbekanntem enzymatischen Funktionalitäten ermöglicht (Van der Sloot et al. 2009; Grünberg und Serrano 2010). *Neuartigkeitsgrad: 1-2*
- b) RNA-Design: RNA-Moleküle sind chemisch der DNA ähnlich, können jedoch komplexe dreidimensionale Strukturen formen und übernehmen eine Vielzahl katalytischer und regulatorischer Funktionen in der biologischen Zelle. Das rationale Design von funktionellen RNA-Molekülen (Ribozyme, Riboregulatoren, Ribosensoren) ist aufgrund der geringeren chemischen Komplexität im Vergleich zu Proteinen recht weit entwickelt, so können aufgrund von *in silico* Simulationen Faltungsstrukturen recht zuverlässig vorhergesagt werden (Isaacs et al. 2006). Während die etablierte Manipulation von RNA auf der *in vitro* Evolution von Molekülen aufbaut, repräsentiert die 3D-Modellierung und Entwicklung im Hinblick auf die Veränderung von Zellnetzwerken eine Neuentwicklung der letzten Jahre, auf deren Basis sich geradezu universelle Einsatzmöglichkeiten von RNA-Molekülen eröffnen (Khalil und Collins 2010; Saito und Inoue 2009). *Neuartigkeitsgrad: 1-2*
- c) DNA-Origami: Während das DNA-Molekül in der natürlichen biologischen Zelle als Informationsträger für Erbinformationen dient, versteht man unter dem sogenannten ‚DNA-Origami‘ die biotechnologische Nutzung der Wechselwirkungen dieses Moleküls für den Aufbau von Strukturen. Diese Form einer Templat-gesteuerten Selbstorganisation eröffnet vielfältige Anwendungsmöglichkeiten zum Aufbau von Trägerstrukturen für chemische Reaktionen und zur gezielten dreidimensionalen Herstellung von Zellstrukturen oder Organellen (Rothemund 2006; Bath und Turberfield 2007). Während erste Experimente mit einem solchen Einsatz von DNA-Strukturen bereits in den 1980er Jahren stattfanden, ermöglichte erst die Nutzung eines Gerüsts als Faltungsvorlage im Jahr 2006 starke Fortschritte und eröffnet Möglichkeiten für eine zuverlässige Herstellung komplexer Strukturen (Nangreave et al. 2010). *Neuartigkeitsgrad: 1-2*

- d) Neue Aminosäuren: Der ‚kanonische‘ Satz von 20 Aminosäuren, aus denen Proteine natürlicherweise bestehen, lässt sich seit kurzem erweitern. Die *in vivo* Nutzung von nicht natürlich vorkommenden Aminosäuren als Bauelemente für neue Proteinfunktionen eröffnet umfangreiche neue Möglichkeiten zur gezielten Anpassung der chemischen Eigenschaften von Proteinen und zur Herstellung von maßgeschneiderten Enzymen mit neuen Funktionalitäten (Wang et al. 2006; Hoesl und Budisa 2011). *Neuartigkeitsgrad: 2*

Auf der Ebene molekularer Werkzeuge haben sich also in den letzten Jahren vielfältige neue Möglichkeiten in verschiedenen biotechnologischen bzw. biochemischen Disziplinen entwickelt. Die Weiterentwicklung rationaler Methoden hat neue Möglichkeiten zum Design funktioneller Moleküle geschaffen, die auf dem Fortschritt in biophysikalischer Beschreibung und computergestützter Modellierung aufbauen. Diese neuen Methoden rücken eine rationale, gezielte Herstellung gewünschter Funktionen von biologischen Systemen im ‚bottom-up‘ Verfahren in Reichweite und stellen insofern einen Paradigmenwechsel im Vergleich zu den Ursprungsdisziplinen dar.

Die Entwicklungsrichtung mit dem höchsten Grad an Neuartigkeit stellt auf dieser Ebene jedoch die Nutzung nicht-natürlicher Aminosäuren dar. Sie erweitert die Gestaltungsmöglichkeiten und denkbaren Funktionen von Proteinen drastisch und bietet größere und vielfältigere chemische Gestaltungsmöglichkeiten als RNA- oder DNA-Moleküle. Die Konstruktion von funktionellen Molekülen überschreitet die Grenzen zwischen (Bio)Nanotechnologie und Biotechnologie, wenn die notwendigen Informationen auf der genetischen Ebene in einem Organismus codiert werden. Es eröffnen sich vielseitige neue Potentiale für die Programmierung von Zellfunktionen. So können zelluläre Signal- und Stoffwechselffade gezielt manipuliert und neu verschaltet und so neue Funktionalitäten ermöglicht werden.

2.2.2.2 Zweite Ebene: Genetische Module und Schaltkreise

Das Design funktioneller biologischer Einheiten („modules“, „devices“) – z. B. von Stoffwechselfunktionen, genetischen Schaltkreisen oder Signalpfaden – erfolgt hier auf der Ebene der genetischen Information. Die Gestaltung erfolgt ausgerichtet auf eine spezifische Funktion und nach Bedarf durch Kombination von in der Natur nicht im selben Organismus vorkommenden Genen, bis hin zur Kreation neuer Funktionalitäten. Den Ausgangspunkt bildet oft ein *in silico* Modell, das auf einer natürlichen DNA-Sequenz und der funktionellen Struktur der Submodule aufbaut. Durch chemische Gensynthese wird anschließend der für die gewünschte Funktion benötigte Abschnitt synthetisiert und mit Hilfe gentechnischer Transformationsmethoden in ein Wirtssystem (Chassis) eingebaut. Die Funktion wird abschließend getestet und evtl. werden zusätzliche Selektionsrunden durchgeführt. Idealerweise ist das abstrahierte Modul ausreichend für die gewünschte Funktion, und etwaige Wechselwirkungen mit anderen Stoffwechselfunktionen sind im Anwendungskontext vernachlässigbar.

- a) Metabolic engineering von Gen-Clustern: Das Metabolic Engineering stellt eine etablierte biotechnologische Disziplin dar, welche mikrobielle

Stoffwechselfade analysiert, quantifiziert und mithilfe gentechnischer Methoden manipuliert, um verbesserte Syntheseraten komplexer biochemischer Verbindungen zu erhalten. Durch Veränderung und Optimierung mehrerer Stoffwechsel-Gene ist die Steigerung der Komplexität der Manipulation und eine Herstellung neuer Produkte möglich, was in letzter Zeit verstärkt unter Zuhilfenahme systembiologischer Modellierung geschieht (Carothers et al. 2009).

Neuartigkeitsgrad 0-1

- b) Systembiologische Konstruktion: Die Beschreibung, bioinformatische Modellierung und Herauslösung aus dem Gesamtkontext von Teilen von Metabolismus-, Regulations- und Signal-Netzwerken erfolgt mit dem Ziel der orthogonalen Rekonstruktion der technologisch interessanten biologischen Funktion (Marchisio und Stelling 2008; Greber und Fussenegger 2007). Dieser Teilbereich ist als praktische Anwendung von Erkenntnissen der Systembiologie zu verstehen und ist im Beschreibungsansatz neuartig, aber nicht unbedingt in den genutzten gentechnischen Methoden. *Neuartigkeitsgrad: 1*
- c) Modularisierung (z.B. BioBricks): Eng verwandt zum obenstehenden Ansatz, beinhaltet dieser Ansatz den Transfer ingenieurtechnischer Prinzipien auf biologische Systeme und stellt höhere Ansprüche an die Standardisierung, Entkopplung und Abstraktion (Endy 2005). Das *in silico* Design standardisierter Informationsmodule (DNA) mit einer orthogonalen Gesamtfunktionalität enthält alle direkt für die Funktion in einem standardisierten Grundsystem (Chassis) notwendigen Teile, wie etwa mehrere Gene, regulatorische Sequenzen etc. und stellt diese Funktionseinheiten auch physisch modular zur Verfügung (Arkin 2008). *Neuartigkeitsgrad: 2*

Damit lässt sich auf der Modulebene eine klare Abstufung mit Blick auf die Ansprüche an Entkopplung und Hierarchisierung erkennen, die hier die Achse der Neuartigkeit bildet. Das Design von genetischen Modulen nutzt einerseits die etablierten Methoden der Gentechnik, wie Gensequenzierung, Transformation und Gensynthese, baut aber andererseits in verstärktem Maße auf Erkenntnissen der Systembiologie und mathematischen Modellierungen auf. Der Modularisierungsgedanke, also die Herstellung orthogonaler Einheiten, ist für die Biotechnologie neuartig und am ehesten konstitutiv für die Synthetische Biologie, so gesehen wäre sie durch den populären ‚Biobricks‘-Ansatz gut repräsentiert. Dieser sieht als Grundvoraussetzung für den ingenieurbasierten Umgang mit biologischen Systemen bekanntlich die Prinzipien Standardisierung, Entkopplung und Abstraktion vor (Endy 2005). Durch Definition der Schnittstellen, deren Input-/Output-Verhalten und ihrer Toleranzen hinsichtlich der Kombination der Bausteine, soll eine standardisierte Konstruierbarkeit biologischer Systeme ermöglicht werden (Arkin 2008). Dieser Ansatz ist in hohem Grad neuartig für die Biotechnologie und würde im Erfolgsfall eine erhöhte Kontrolle und vereinfachte Konstruktion von immer synthetischeren biologischen Systemen ermöglichen.

2.2.2.3 Dritte Ebene: Genom

Das Genom ist im Sinne der Synthetischen Biologie das physische Grundgerüst, das die Aufnahme von Modulen mit genetischer Information für die

gewünschten Funktionen erlaubt. Die Bereitstellung von Informationsträger-Molekülen auf Basis von Nukleinsäuren ist grundlegend für die Herstellung sich replizierender und selbstorganisierender bzw. sich entwickelnder Systeme.

- a) Minimalgenome durch Reduktion: Mit dem Konzept des ‚Minimalgenoms‘ ist ein Satz von essentiellen Genen gemeint, die für lebende Organismen unabdingbar sind. Ziel ist die Reduktion von störenden Wechselwirkungen und des Evolutionspotenzials der konstruierten Entitäten nach Aufnahme neuer funktioneller Genmodule in Abgrenzung zu natürlichen Organismen (Moya et al. 2009). Die Reduktion eines einfachen mikrobiellen Genoms („top-down“-Ansatz) auf möglichst wenige grundlegende Gene und Funktionen erfolgt mit Hilfe von in der Gentechnik etablierten Mutagenesemethoden und Restriktionsenzymen, teilweise unterstützt durch bioinformatische Vorhersage von Genfunktionen (Fehér et al. 2007). *Neuartigkeitsgrad: 0*
- b) DNA-Synthese: Die chemische Synthese mehrerer Gene aus ihren Einzelbausteinen (Nukleotiden) und der anschließende Zusammenbau (Assembly) zu einem *in vivo* funktionierenden künstlichen Genom kann als Schlüsseltechnologie für die genbasierte Synthetische Biologie bezeichnet werden. Während die chemischen Grundprinzipien der Gensynthese seit Jahrzehnten für kleinere Abschnitte angewendet werden, haben in den letzten Jahren neue high-throughput Technologien die Länge der synthetisierbaren Abschnitte stetig erhöht (Tian et al. 2009) und die ‚bottom-up‘ Vollsynthese von kompletten kleineren Genomen ermöglicht, welche die Steuerung einer Zelle übernehmen können (Forster und Church 2006; Gibson et al. 2010). *Neuartigkeitsgrad: 1*
- c) Neue Nukleotide, XNA: Die chemische Synthese neuer, in der natürlichen DNA nicht vorkommender, Basen zur Nutzung als Informationseinheiten ermöglicht die Erweiterung des genetischen Codes (Benner 2004). Dies kann auch auf Basis eines unnatürlichen molekularen Rückgrates des strangförmigen Moleküls erfolgen (Xeno-Nukleinsäuren) (Herdewijn und Marliere 2009; M. Schmidt 2010). Dies ermöglicht die Expression zusätzlicher Aminosäuren und die sehr grundlegende Manipulation der chemischen Eigenschaften biologischer Systeme und erweitert die möglichen erzielbaren Funktionen in einem nicht überblickbaren Ausmaß. *Neuartigkeitsgrad: 2*

Auf der Genomebene bestehen demnach zwei prinzipielle Möglichkeiten zur Herstellung von Minimalgenomen mit dem Ziel der Aufnahme von funktionellen Genmodulen: Die ‚top-down‘ Reduktionsstrategie ist stark angelehnt an etablierte Methoden zur Herstellung von vereinfachten mikrobiellen Laborstämmen, während die ‚bottom-up‘ Vollsynthese sich auf moderne Gensynthesemethoden stützt. Letztere stellt zwar einen praktischen Entwicklungsschritt dar und ermöglicht einen höheren Grad an Kontrolle, doch die „Rationalität“ der Konstruktion hängt vom Aufbau der zugrundeliegenden Sequenzen ab, und somit bietet die Methode von sich aus keine prinzipielle Neuartigkeit. Dagegen stellt die Nutzung abgewandelter Nukleotide und weiterer „Rückgrate“ für die Synthese künstlicher Erbinformationsträger einen weiteren Entwicklungsschritt dar und bietet neuartige Möglichkeiten der Genomkonstruktion.

2.2.2.4 Vierte Ebene: Zelle

Die Zellhülle ermöglicht dem biologischen System die osmotische und elektrochemische Abgrenzung von der Umgebung und besitzt eine selektive Durchlässigkeit für Stoffwechselformen und -produkte. Die orthogonale Konstruktion dieser Kompartimente bzw. Reaktionsräume soll deren Einsatzmöglichkeit als biologisches Chassis ermöglichen, mit dem Ziel der Aufnahme verschiedenster Arten von Genomen oder Enzymsystemen mit den gewünschten Funktionen. Solche Chassis können ausgehend von einer natürlichen biologischen Zelle, nach deren Vorbild, oder alternativ auf Basis anorganischer Moleküle konstruiert werden.

- a) Minimalzellen: Die Vereinfachung („top-down“) von natürlichen Zellen auf grundlegende Funktionen und Moleküle erfolgt in der Regel zusammen mit der Reduktion auf ein Minimalgenom (vgl. Methode 3b). Da die Zusammensetzung der Zellmembran vom Lipid- und Proteinstoffwechsel der Zelle bestimmt wird, lassen sich durch die Manipulation der dafür verantwortlichen Gene mit den etablierten Methoden der Gentechnik die strukturellen Eigenschaften der Zellhülle verändern und vereinfachen (Moya et al. 2009). *Neuartigkeitsgrad: 0-1*
- b) Protozellen: Bei der de novo-Synthese (ausgehend von niedermolekularen Verbindungen, also „bottom-up“) von biologischen Membranvesikeln sind in letzter Zeit große Fortschritte erzielt worden. Diese künstlichen Zellhüllen können entweder durch Reverse Emulsion oder durch „microfluidic jetting“ synthetisiert und mit Nukleinsäuren und Proteinen gefüllt werden (Schwille und Diez 2009). Dadurch können replikationsfähige künstliche Zellen hergestellt werden, deren Inhalt, Lipidzusammensetzung und Ausstattung mit Membranproteinen genau gesteuert werden kann (Richmond et al. 2011). Diese Konstrukte können zur Synthese von Proteinen eingesetzt und evtl. durch ein synthetisches Genom gesteuert werden (Noireaux et al. 2011; Solé et al. 2007). Alternativ könnten zusätzliche Kompartimente in Anlehnung an zelluläre Organellen für eine spezifische Aufgabe in Zellen eingeschleust werden (Roodbeen und van Hest 2009). Während die biomimetische Konstruktion von Lipidvesikeln schon seit den 1980er Jahren als Teil von Forschungsansätzen zum Ursprung des Lebens (origin of life) betrieben wird, sind die Kopplung mit enzymatischen Reaktionen und die gesteuerte Replikation solcher Strukturen erst neuerdings möglich geworden. Womit neue Anwendungen in Reichweite gelangten (Szostak et al. 2001; Rasmussen et al. 2008). *Neuartigkeitsgrad: 1-2*
- c) Mikro-/Nanoreaktoren: Die Funktionen der Lokalisation und Kontrolle enzymatischer Reaktionen kann prinzipiell auch von anderen „Verpackungseinheiten“ übernommen werden. Dies können etwa Wassertropfen in einer Ölphase sein, virale Proteinhüllen oder aus künstlichen Nanomaterialien konstruierte Hüllen und Träger (Uchida et al. 2007; Schwille und Diez 2009). Während für nicht-replikationsfähige Mikroreaktoren bereits verschiedene enzymatische Anwendungen bestehen (Shchukin und Sukhorukov 2004; Urban et al. 2006), stellt die gezielte computermodellerte Konstruktion von potentiell replikationsfähigen Proteinhüllen unter Nutzung von Prinzipien der

molekularen Selbstorganisation einen bahnbrechenden Entwicklungsschritt dar (King et al. 2012). *Neuartigkeitsgrad: 1-2*

Auf der Zellebene zeigt sich also eine große Diskrepanz im Anspruch auf Kontrolle und in der Neuartigkeit der Methoden. Auf der einen Seite stellt die Minimalzelle einen konservativen Ansatz mit Wurzeln in der traditionellen Gentechnik dar, der auf hohe Ansprüche an Kontrolle und Standardisierbarkeit verzichtet. Dagegen hat die Konstruktion von Protozellen und Mikroreaktoren in den letzten Jahren große Fortschritte erzielt. Damit erscheint die Aufnahme einfacher enzymatischer Funktionen in ein bottom-up konstruiertes Chassis realisierbar. Sie würde einen wirklichen Paradigmenwechsel für die Konstruktion biologischer Systeme darstellen.

2.2.2.5 Fazit zur Neuartigkeit der Methoden der Synthetischen Biologie

In jedem der Teilbereiche der Synthetischen Biologie können neuartige Methoden identifiziert werden, insgesamt hängt die Neuartigkeit realisierter Objekte der Synthetischen Biologie jedoch von der Kombination der angewendeten Methoden ab. Die Zusammenführung verschiedener dargestellter Methoden könnte im Prinzip die Realisierung der Vision von einer bottom-up (*de novo*) Herstellung eines synthetischen biologischen Systems ermöglichen (Szita et al. 2010). Die meisten Projekte, die sich der Synthetischen Biologie zuordnen, nutzen jedoch derzeit allenfalls eine der neuartigen Methoden, während die restlichen Ebenen durch etablierte Methoden abgedeckt werden. Komplette neuartige Systeme wären jedoch schon durch die Kombination der heute existierenden Ansätze denkbar. So würde beispielsweise ein rational neu gestaltetes Enzym, das auf genetischer Ebene in ein standardisiertes Modul eingebunden wird, welches wiederum in alternativer DNA codiert ist und in eine synthetische Protozelle eingebunden wird, hohe Ansprüche an Neuartigkeit erfüllen und der Vision der Erschaffung eines biologischen Systems nahekommen.

Eine solche Zusammenführung innovativer Methoden wurde vermutlich bisher verhindert durch weiterhin bestehende disziplinäre Schranken zwischen den in der Synthetischen Biologie konvergierenden Disziplinen, was im Zusammenhang mit dem frühen Entwicklungsstadium, in dem sich die neuartigen Teildisziplinen befinden, sowie dem Anspruch auf Robustheit der realisierten Anwendung zu sehen ist. Hier fällt eine besondere Bedeutung den verbindenden Technologien zu, die die objektorientierte Interdisziplinarität der Synthetischen Biologie voranbringen (vgl. Kapitel 2.1) und einen zusätzlichen Bereich der ihr eigenen, wirklich neuartigen Methoden darstellen: Die Integration von bioinformatischer Modellierung auf den verschiedenen Ebenen (MacDonald et al. 2011), der Aufbau von systematischen Designplattformen für einen geordneten, schnelleren Konstruktionsablauf (Marchisio und Stelling 2009) und technologieübergreifende Innovationsstrategien (Toyoda 2011) könnten eine Integration der oben dargestellten Methoden bewerkstelligen und einen von Grund auf kontrollierten Konstruktionsablauf eines biologischen Systems ermöglichen (Young und Alper 2010).

2.2.3 Ansätze zur Komplexitätsreduktion in der Synthetischen Biologie und deren mögliche Folgen

Wissenschaft reduziert Komplexität, ohne Abstraktionen ist Wissenschaft nicht realisierbar. Es gibt allerdings große Unterschiede hinsichtlich der Grade und auch der Formen der Komplexitätsreduktion. Wir wollen uns hier auf die Formen der Komplexitätsreduktion konzentrieren.

Wenn von Reduktionismus die Rede ist, ist damit in der Regel eine Form der Komplexitätsreduktion angesprochen, in der Erklärungen als Zurückführung (Reduktion) auf kausal-deterministische Gesetzmäßigkeiten verstanden werden. Damit besteht eine große Nähe zum mechanistischen Weltbild. Phänomene aus dem Verhalten komplexer Systeme wie Emergenz haben hier keinen Platz. Gerade auch in konstruktiver Absicht besteht eine Nähe zum mechanistischen Weltbild angesichts eines Selbstverständnisses, das in der Community der Synthetischen Biologen immer wieder zu hören ist. In Abgrenzung zur Gentechnik, der ein bloßes Herumprobieren im Überkomplexen unterstellt wird, gälte es nun die Dinge von Grund auf richtig zu machen (Endy 2005). Nach dem Vorbild der Ingenieurwissenschaften wird auf rationale Konstruktion abgezielt, mit der Abfolge: (systembiologisches) Modell => experimentell realisierte orthogonale Konstruktion => Prototyp.

Auch ihrem eigenen Selbstverständnis nach verfolgen weite Bereiche der Synthetischen Biologie einen radikal reduktionistischen Ansatz (J. Collins zitiert in Ferber 2004). Strategien der entsprechenden Vereinfachung sind kennzeichnend für viele Ansätze der Synthetischen Biologie (Calvert 2008), werden aber in unterschiedlichen Teildisziplinen unterschiedlich weitgehend eingesetzt. O'Malley et al. folgerten daraus, dass einer epistemologischen Analyse der Synthetischen Biologie eine Unterscheidung der Teildisziplinen des heterogenen Feldes vorausgehen sollte (O'Malley et al. 2008).

Auch wenn man die für die Synthetische Biologie als charakteristisch geltenden Ingenieursparadigmen außer Acht lässt, werden die Paradigmen Modularität und Vereinfachung zwangsläufig bereits durch die zugrunde liegenden Disziplinen eingebracht, wie z.B. durch Molekular- und Systembiologie. So gehen diese etwa, angefangen bei den grundlegenden Molekülen (Nukleinsäuren, Aminosäuren, etc.) bis zu höheren Hierarchieebenen (Reaktionen, Pfade), in vielen Fällen von prinzipiell isolierbaren, äquivalenten Einheiten aus (Agapakis und Silver 2009; Alon 2007a).

Im Vorgehen der unterschiedlichen Teildisziplinen werden an zahlreichen Stellen Annahmen aus den Ursprungsdisziplinen der Synthetischen Biologie übernommen und den genutzten Erkenntnissen zugrunde gelegt, wobei diese selten explizit dargestellt werden und oft unbewusst bleiben. Dies kann zu praktischen Problemen schon bei der Modellierung und der experimentellen Konstruktion synthetisch-biologischer Systeme führen und erst recht beim späteren technischen bzw. industriellen Einsatz derselben in der nicht so komplexitätsreduzierten („schmutzigen“) Realität (Arkin und Fletcher 2006), ein Phänomen, das auch aus den Ingenieurwissenschaften bekannt ist.

Zu den unter diesen Gesichtspunkten potenziell problematischen Komplexitätsreduktionen gehören vor allem die Vereinfachungen der Systembiologie: Insbesondere die Annahme typischer Netzwerk motive, die Approximation von hierarchischen Ebenen und nicht zuletzt das Zugrundelegen

einfacher Differentialgleichungsmodelle können zu übervereinfachten Netzwerken führen (Alon 2007b). Die darauf aufbauende experimentelle Konstruktion und Nutzung von Modulen, denen Orthogonalität unterstellt wird (BioBricks), kann dann zur Verschleierung von nach wie vor bestehenden Kontextabhängigkeiten der gewünschten Funktionen führen:

- a) *Metabolische Pfade*: Die Darstellung als orthogonaler Baustein klammert das biochemische Verständnis von Fließgleichgewichten, der Reaktionskinetik und der Diffusion von Molekülen aus.
- b) *Signalpfade*: Vereinfachte Signal-Wirkungsbeziehungen können in Wirklichkeit aus Kaskaden mit mehreren Zwischenschritten bestehen, die mit anderen (Teil-)Pfaden durch molekulare Wechselwirkung verbunden sind.
- c) *DNA-basierte Schaltkreise*: Regulatorische Moleküle können in einer Vielzahl von anderen Zusammenhängen reagieren (und tun dies in der biologischen Realität zumeist), was Wechselwirkungen mit anderen Pfaden und grundlegenden biochemischen Bedingungen verursachen kann.

Beim rationalen Design¹³ funktioneller RNA-Moleküle und Proteine erfolgt in der Praxis die Anwendung rationaler Designansätze noch oft in Verbindung mit Entwicklungsansätzen, die auf zufälliger Mutation und anschließender Selektion (directed evolution) basieren (Grünberg und Serrano 2010). Diese gesteuerte *in vitro* Evolution von Molekülen kann Interaktionen und Co-Evolution von Molekülen hervorbringen, die zu Pfadabhängigkeiten im Design führen und Orthogonalität verhindern. Wenn – im Unterschied zum verbreiteten Selbstverständnis eines rationalen Designs - evolutionsbasierte Techniken auch auf absehbare Zeit ein wesentlicher Pfeiler des Protein- und RNA-Designs bleiben, wäre für die Aufrechterhaltung des Ziels eines rationalen Designs von biologischen Systemen die verstärkte Fokussierung auf computergestützte rationale Methoden angebracht (MacDonald et al. 2011).

Rationale Ansätze ermöglichen eine gezielte Herstellung gewünschter Funktionen und erhöhen die Wahrscheinlichkeit des Transfers von bei der Konstruktion gewonnenen Wissens auf andere Forschungsprojekte.

Minimalzellen, die der Aufnahme funktionaler Module dienen, können Proteine und andere Überbleibsel der Ursprungszelle enthalten, die eine Zusammenarbeit mit den eingesetzten Modulen verhindern oder aber gewährleisten, ohne dass dies bemerkt wird. Damit wäre die postulierte Unabhängigkeit zwischen Modul und Chassis tatsächlich nicht gegeben, was insbesondere bei top-down hergestellten Minimalzellen wahrscheinlich ist (Moya et al. 2009).

Die Realisation von Modularisierung und Standardisierung stellt die momentan genutzten Methoden der Gesamt-Genomsynthese vor Probleme.

¹³ Eine treffende Definition 'rationalen Designs' findet sich bei Cambray et al. (2011): "[...] desirable [...] is a rational and transparent design process wherein systems are built from understandable components whose interconnected, composite behavior is predictable" (Cambray et al. 2011, 627). 'Rational engineering' im Sinne der Synthetischen Biologie wäre demnach die planbare Synthese unter Verwendung vollständig charakterisierter Teile, die in ihrem Zusammenwirken vorhersehbar sind.

Verbindungsstellen, wiederholte regulatorische Sequenzen etc. führen zu Mehraufwand und -kosten bei der Synthese. Dieser Mehraufwand wird in jenen Laborarbeiten gescheut, in denen die praktische Anwendung im Vordergrund steht.

In der konstruierten Zelle können viele weitere Faktoren Rauschen („noise“) produzieren und die gewünschten Funktionen beeinflussen: Epigenetische Interaktionen, mRNA-Sekundärstrukturen, Verfügbarkeit von Aminosäuren, tRNA-Populationen (Codonnutzung), Diffusion und Stabilität von Modulen, sowie extrazelluläre Schwankungen im biochemischen Milieu.

Schließlich kann im realisierten biologischen System eine Vielzahl von Prozessen die Langzeitstabilität des Designs verhindern: Interaktionen zwischen verschiedenen Zellen und Zelltypen einer Population, Gentransfer zwischen Zellen und nicht zuletzt die fortschreitende Evolution der realisierten Systeme.

2.2.4 Orthogonalität und der Umgang mit dem Rauschen

Aufgrund der Möglichkeit zur Modellbildung (durch Fortschritte in der Systembiologie) sowie der erweiterten Kenntnisse der Molekular- und Zellbiologie verfolgt ein bedeutender Anteil der im Feld der Synthetischen Biologie tätigen Forschergruppen den Anspruch, ingenieurwissenschaftliche Prinzipien im Biologischen zu implementieren (NEST 2005). Der Kern dieser Prinzipien ist ein iterativer Konstruktionsprozess, der die typischen Konstruktionsphasen Modell => Design => Prototyp bzw. Abstraktion => Modularisierung => Standardisierung => Optimierung durchläuft und auf standardisierten, modularen und möglichst frei kombinierbaren Elementen beruht, die in ihrer Arbeitsweise möglichst unbeeinträchtigt von störenden Interferenzen funktionieren (Orthogonalität) (Endy 2005). Mit diesem Anspruch grenzen sich viele Forscher der Synthetischen Biologie nicht nur wie erwähnt gegenüber der Methodik der Gentechnik als einem bloßen Herumprobieren im Überkomplexen ab, sondern auch gegenüber evolutionären Methoden (directed evolution), weil diese, wie die biologische Evolution als Ganze, einschränkende „Pfadabhängigkeiten“ produzieren.

Neben den Bestrebungen um Wechselwirkungsfreiheit in Top-down-Ansätzen stellt Orthogonalität auch eine avancierte Form des Bottom-up-Ansatzes dar. Ziel ist die Konstruktion von Strukturen und Funktionen, die der bekannten Natur unähnlich sind. Der Begriff der Orthogonalität bezeichnet diese Unähnlichkeit: Etwas ist orthogonal zur Natur, wenn es dieser nicht ähnlich ist, bzw. mit ihr nicht wechselwirkt. Oftmals wird mit chemischen Substanzen gestartet, aus denen dann eine Protozelle entwickelt werden soll. Protozellen können als Zellanalogon bezeichnet werden, d. h. sie weisen ähnliche Funktionen, Mechanismen oder Strukturen auf – wobei der Begriff der Protozelle im Rahmen der Synthetischen Biologie noch nicht hinreichend geklärt ist. Ein Beispiel ist die De-novo-Synthese von biologischen Membran-Vesikeln zur Steuerung durch ein synthetisches Genom; sie geht von niedermolekularen Verbindungen aus (Noireaux et al. 2011; Solé et al. 2007). Dem Ansatz entspricht auch das *in silico* Design standardisierter Informationsmodule (DNA) mit einer orthogonalen Gesamtfunktionalität (Endy 2005; Arkin 2008) ebenso wie die chemische Synthese neuer, in der natürlichen

DNA nicht vorkommender, Basen zur Nutzung als Informationseinheiten (Benner 2004), was vertieft werden kann auf Basis eines unnatürlichen molekularen Rückgrates (Xeno-Nukleinsäuren) (Herdewijn und Marliere 2009; M. Schmidt 2010). Damit wird im Rahmen des Orthogonalitäts-Leitbilds auch von der Erzeugung von DNA mit von der Natur differenten Alphabeten gesprochen.

Im Rahmen unserer Arbeiten zur Analyse der Synthetischen Biologie verfolgen wir aktuell u. a. die Hypothese, dass die Möglichkeiten einer Realisierung vollständig orthogonaler standardisierter Einheiten, also der vollständige Ausschluss des (nicht nur evolutionären) ‚Rauschens‘ skeptisch betrachtet werden muss, weil dadurch versucht wird, ein Grundprinzip alles Lebendigen zu eliminieren. Die Realisierung vollständiger Orthogonalität in Objekten der Synthetischen Biologie wird aber auch von Teilen der Forschergemeinde durchaus skeptisch gesehen bzw. sogar als unrealistisch betrachtet¹⁴.

Neben der Vielfalt von Interaktionen auf unterschiedlichen Ebenen ist das Rauschen in natürlichen Biosystemen eine wichtige Randbedingung für deren Entwicklung und Stabilität. Mit äußeren Irritationen und Anregungen können diese Systeme resilient umgehen und diese produktiv verwenden. Das Rauschen wird damit in der Biologie durchaus positiv gesehen, während es aus technisch handelnder und herstellender Perspektive als problematisch angesehen wird. So schließen Eldar und Elowitz (2010, 172) damit zu betonen:

“Noise is not merely a quirk of biological systems, but a core part of how they function and evolve. [...] [T]he question of how cells and organisms use and control random variation in their own components to grow, develop and evolve goes right to the heart of many fundamental biological problems.”

Rauschen und Instabilitäten sind also integrale Eigenschaften natürlicher Biosysteme. Die Synthetische Biologie zielt u. a. auf die Erzeugung und Nutzung von Selbstorganisation, wofür sie Rauschen und Instabilität induzieren muss. Die erwünschten Instabilitäten und das erwünschte Rauschen können allerdings auch schnell unerwünscht sein. Einen Vorgeschmack auf die Problematik der ubiquitären Verwendung der nachmodernen Technik (vgl. Kapitel 2.1) – und damit einer instabilen Technik, verbunden mit ambivalentem Nichtwissen – haben wir jüngst im global-medialen Finanzkapitalismus erfahren. Algorithmenbasierte autonome Agentensysteme haben Instabilitäten erzeugt, welche den Handel von Hedgefonds, Derivaten, Optionen dominieren. Längst „entscheiden“ autonome Systeme über Kauf und

¹⁴ Siehe Zusammenfassung des Auftaktworkshops der Innovations- und Technikanalyse Synthetische Biologie unter www.synbiota.uni-bremen.de

Thorsten Mascher schreibt z. B. in der Zusammenfassung seines Beitrages: “In contrast, other aspects of nature’s complexity, such as the noisy behavior of many biological processes, can usually not be circumvented without destabilizing the systems’ behavior” ...“Cellular functions and reactions often involve very small numbers of molecules. Especially gene expression in individual cells is a discrete and inherently stochastic reaction, given that genes are present in only one to two copies per cell, and most mRNA species and regulator proteins are also present in very low numbers. Fluctuations in their numbers do not average away, but instead are amplified by transcriptional and translational bursts that get propagated over multiple cell cycles to also affect the behavior of daughter cells (epigenetic inheritance). The resulting noise is an unavoidable and fundamental aspect of nature’s complexity, which has been maintained and “used” during evolution.”

Verkauf von Finanzpapieren. Und sie sind es, die die Liquidität und finanzielle Vertrauenswürdigkeit eines ganzen Staates bewerten.

So ist die Nutzbarmachung der Produktivität der Instabilität und von Rauschen ambivalent. Denn das meint auch: Verlust von Kontrollierbarkeit – mit weitreichenden, noch unausgeloteten und (möglicherweise) unauslotbaren Technikfolgenproblemen. Nachmoderne Technik ist somit eine inhärent kaum zu kontrollierende Technik.

Literatur

- Agapakis, C. M. und Silver, P. A. 2009. „Synthetic biology: exploring and exploiting genetic modularity through the design of novel biological networks“. *Molecular BioSystems* 5(7):704-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/b901484e>.
- Alon, U. 2007a. „Network motifs: theory and experimental approaches“. *Nature Reviews Genetics* 8(6):450-61.
- Alon, U. 2007b. „Simplicity in biology“. *Nature* 446(7135):497-97. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1038/446497a>.
- Arkin, A. 2008. „Setting the Standard in Synthetic Biology“. *Nature Biotechnology* 26(7):771-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt0708-771>.
- Arkin, A. P. und Fletcher, D. A. 2006. „Fast, cheap and somewhat in control“. *Genome Biology* 7(8):114-14.
- Ball, P. 2005. „Synthetic biology for nanotechnology“. *Nanotechnology* 16(1):R1-R1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1088/0957-4484/16/1/R01>.
- Bath, J. und Turberfield, A. J. 2007. „DNA nanomachines“. *Nature Nanotechnology* 2(5):275-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nnano.2007.104>.
- Benner, S. A. 2004. „Understanding nucleic acids using synthetic chemistry“. *Accounts of Chemical Research* 37(10):784-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/ar040004z>.
- Calvert, J. 2008. „The Commodification of Emergence: Systems Biology, Synthetic Biology and Intellectual Property“. *BioSocieties* 3(4):383-98.
- Cambray, G., Mutalik, V. K. und Arkin, A. P. 2011. „Toward Rational Design of Bacterial Genomes“. *Current Opinion in Microbiology* 14(5):624-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2011.08.001>.
- Carothers, J. M., Goler, J. A. und Keasling, J. D. 2009. „Chemical synthesis using synthetic biology“. *Current Opinion in Biotechnology* 20(4):498-503.
- Eldar, A. und Elowitz, M. B. 2010. „Functional roles for noise in genetic circuits“. *Nature* 467(7312):167-73.
- Endy, D. 2005. „Foundations for Engineering Biology“. *Nature* 438(7067):449-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature04342>.
- Fehér, T., Papp, B., Pal, C. und Pósfai, G. 2007. „Systematic genome reductions: theoretical and experimental approaches“. *Chemical Reviews* 107(8):3498-513. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/cr0683111>.
- Ferber, D. 2004. „Microbes made to Order“. *Science* 303(5655):158-58.
- Forster, A. C. und Church, G. M. 2006. „Towards synthesis of a minimal cell“. *Molecular Systems Biology* 2:45-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/msb4100090>.
- Gibson, D. G., Glass, J. I., Lartigue, C., Noskov, V. N., Chuang, R. Y., Algire, M. A., Benders, G. A., Montague, M. G., Ma, L., Moodie, M. M., Merryman, C., Vashee, S., Krishnakumar, R., Assad-Garcia, N., Andrews-Pfannkoch, C., Denisova, E. A., Young, L., Qi, Z. Q., Segall-Shapiro, T. H., Calvey, C. H., Parmar, P. P., Hutchison, C. A., 3rd, Smith, H. O. und Venter, J. C. 2010. „Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome“. *Science* 329(5987):52-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1190719>.
- GR, RGO und KNAW (Gesondheidsraad; Raad voor Gezondheidsonderzoek; Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen). 2008. *Synthetic*

- Biology: Creating Opportunities*. Bericht Nr. 2008/19E. The Hague: Gezondheidsraad. Zum Download verfügbar unter: http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200819E_0.pdf (Zugriff am 15.10.2013).
- Greber, D. und Fussenegger, M. 2007. „Mammalian synthetic biology: engineering of sophisticated gene networks“. *Journal of Biotechnology* 130(4):329-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiotec.2007.05.014>.
- Grünberg, R. und Serrano, L. 2010. „Strategies for Protein Synthetic Biology“. *Nucleic Acids Research* 38(8):2663-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkq139>.
- Herdewijn, P. und Marliere, P. 2009. „Toward Safe Genetically Modified Organisms through the Chemical Diversification of Nucleic Acids“. *Helvetica Chimica Acta* 6.
- Hoesl, M. G. und Budisa, N. 2011. „In vivo incorporation of multiple noncanonical amino acids into proteins“. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* 50(13):2896-902. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201005680>.
- Khalil, A. S. und Collins, J. J. 2010. „Synthetic biology: applications come of age“. *Nature Publishing Group* 11(5):367-79.
- King, N. P., Sheffler, W., Sawaya, M. R., Vollmar, B. S., Sumida, J. P., André, I., Gonen, T., Yeates, T. O. und Baker, D. 2012. „Computational Design of Self-Assembling Protein Nanomaterials with Atomic Level Accuracy“. *Science* 336(June).
- Kortemme, T. und Baker, D. 2004. „Computational design of protein-protein interactions“. *Current Opinion in Chemical Biology* 8(1):91-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2003.12.008>.
- MacDonald, J. T., Barnes, C., Kitney, R. I., Freemont, P. S. und Stan, G.-B. V. 2011. „Computational design approaches and tools for synthetic biology“. *Integrative Biology* 3(2):97-108. DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/c0ib00077a>.
- Marchisio, M. A. und Stelling, J. 2008. „Computational design of synthetic gene circuits with composable parts“. *Bioinformatics* 24(17):1903-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btn330>.
- Marchisio, M. A. und Stelling, J. 2009. „Computational design tools for synthetic biology“. *Current Opinion in Biotechnology* 20(4):479-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2009.08.007>.
- Moya, A., Gil, R., Latorre, A., Peretó, J., Garcillán-Barcia, M. P. und de la Cruz, F. 2009. „Toward Minimal Bacterial Cells: Evolution vs. Design“. *FEMS Microbiology Reviews* 33(1):225-35. DOI: DOI:10.1111/j.1574-6976.2008.00151.x.
- Nangreave, J., Han, D., Liu, Y. und Yan, H. 2010. „DNA origami: a history and current perspective“. *Current Opinion in Chemical Biology* 14(5):608-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.06.182>.
- NEST (New and Emerging Science and Technology [NEST] High-Level Expert Group). 2005. *Synthetic Biology—Applying Engineering to Biology*. Bericht Nr. EUR 21796. Brussels: Commission of the European Communities – Research Directorate General. Zum Download verfügbar unter: ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nest/docs/syntheticbiology_b5_eur21796_en.pdf (Zugriff am 24.03.2014).

- Noireaux, V., Maeda, Y. T. und Libchaber, A. 2011. „Development of an Artificial Cell, from Self-Organization to Computation and Self-Reproduction“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108(9):3473-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1017075108>.
- O'Malley, M., Powell, A., Davies, J. F. und Calvert, J. 2008. „Knowledge-making distinctions in synthetic biology“. *BioEssays* 30(1):57-65.
- OECD. 1989. *Biotechnology. Economic and Wider Impacts*. Paris.
- Rasmussen, S., Bedau, M. A., Chen, L., Deamer, D., Krakauer, D. C., Packard, N. H. und Stadler, P. F. (Hrsg.) 2008. *Protocells: Bridging Nonliving and Living Matter*. Cambridge, Massachusetts; London, England: The MIT Press.
- Richmond, D. L., Schmid, E. M., Martens, S., Stachowiak, J. C., Liska, N. und Fletcher, D. a. 2011. „Forming giant vesicles with controlled membrane composition, asymmetry, and contents“. *PNAS* 108(23):9431-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1016410108>.
- Roodbeen, R. und van Hest, J. C. M. 2009. „Synthetic cells and organelles: compartmentalization strategies“. *BioEssays : News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology* 31(12):1299-308. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bies.200900106>.
- Rothmund, P. W. K. 2006. „Folding DNA to Create Nanoscale Shapes and Patterns“. *Nature* 440(7082):297-302. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature04586>.
- Saito, H. und Inoue, T. 2009. „Synthetic biology with RNA motifs“. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 41(2):398-404. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2008.08.017>.
- Schmidt, M. 2010. „Xenobiology: A new form of life as the ultimate biosafety tool“. *BioEssays* 32(4):322-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bies.200900147>.
- Schwille, P. und Diez, S. 2009. „Synthetic Biology of Minimal Systems“. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* 44(4):223-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/10409230903074549>.
- Shchukin, D. G. und Sukhorukov, G. B. 2004. „Nanoparticle Synthesis in Engineered Organic Nanoscale Reactors“. *Advanced Materials* 16(8):671-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/adma.200306466>.
- Solé, R. V., Munteanu, A., Rodriguez-Caso, C., Macía, J., Sole, R. V. und Macia, J. 2007. „Synthetic protocell biology: from reproduction to computation“. *Philosophical Transactions of the Royal Society Biological Sciences* 362(1486):1727-39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2007.2065>.
- Szita, N., Polizzi, K., Jaccard, N. und Baganz, F. 2010. „Microfluidic approaches for systems and synthetic biology“. *Current Opinion in Biotechnology* 21(4):517-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2010.08.002>.
- Szostak, J. W., Bartel, D. P. und Luisi, P. L. 2001. „Synthesizing Life“. *Nature* 409(6818):387-90. DOI: <http://dx.doi.org/>.
- Tian, J., Ma, K. und Saaem, I. 2009. „Advancing high-throughput gene synthesis technology“. *Molecular BioSystems* 5(7):714-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/b822268c>.
- Toyoda, T. 2011. „Methods for Open Innovation on a Genome-Design Platform Associating Scientific, Commercial, and Educational Communities in Synthetic Biology“. *Methods in Enzymology* 498:189-203. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-385120-8.00009-7>.

- Uchida, M., Klem, M. T., Allen, M., Suci, P., Flenniken, M., Gillitzer, E., Varpness, Z., Liepold, L. O., Young, M. und Douglas, T. 2007. „Biological Containers: Protein Cages as Multifunctional Nanoplatfoms“. *Advanced Materials* 19(8):1025-42.
- Urban, P. L., Goodall, D. M. und Bruce, N. C. 2006. „Enzymatic microreactors in chemical analysis and kinetic studies“. *Biotechnology Advances* 24(1):42-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2005.06.001>.
- Van der Sloot, A. M., Kiel, C., Serrano, L. und Stricher, F. 2009. „Protein design in biological networks: from manipulating the input to modifying the output“. *Protein Engineering, Design & Selection : PEDS* 22(9):537-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/protein/gzp032>.
- Wang, L., Xie, J. und Schultz, P. G. 2006. „Expanding the genetic code“. *Annual review of biophysics and biomolecular structure* 35:225-49. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.biophys.35.101105.121507>.
- Young, E. und Alper, H. 2010. „Synthetic Biology: Tools to Design, Build, and Optimize Cellular Processes“. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2010:1-13.

2.3 Funktionalitäten der Synthetischen Biologie unter dem Aspekt von Nutzen- und Gefährdungspotenzialen

2.3.1 Die Besonderheit der neuen Funktionalitäten: Eine Charakterisierung

Mit der Entwicklung der Synthetischen Biologie sind – schon allein aufgrund des ausgreifenden Konzeptes einer „synthetischen“ Biologie – weitreichende Erwartungen und Hoffnungen, aber auch Befürchtungen verbunden. Das Wissenschafts- und Technikfeld der Synthetischen Biologie war und ist deshalb Gegenstand einer ganzen Reihe wissenschaftlicher Untersuchungen zu dessen gesellschaftlichen und ökologischen Implikationen, die sich jedoch bisher vorwiegend mit ethischen und normativen Implikationen beschäftigt haben (DFG et al. 2009; NEST 2005; de Vriend 2006; Royal Academy of Engineering 2009)¹⁵. Viel zu oft werden dabei die zum Teil von der „community“ selbst formulierten Ziele bezüglich ihrer Realisierbarkeit – also hinsichtlich der Frage, warum gerade die Synthetische Biologie einen Beitrag z. B. zur „Heilung von Alzheimer“ oder zur „Lösung des Energieproblems“ leisten können soll – zu wenig hinterfragt. Die Versprechungen werden in der Regel als realisier- und implementierbar angenommen.¹⁶

Wenn die Synthetische Biologie mit Blick auf die mit ihr realistischer Weise verbundenen Chancen und Risiken analysiert werden soll, muss man sich nicht nur auf ihre Vorläufer und auf ihre spezifischen Paradigmen, sondern auf ihren wissenschaftlich-technischen Kern und insbesondere ihre technische Leistungsfähigkeit konzentrieren, d. h. auf die mit ihrer Hilfe begründet und erwartbar neu bzw. besser zu realisierenden *Funktionalitäten*.¹⁷

2.3.2 Die Entstehung der Funktionalitäten aus Neukombinationen

Was kennzeichnet diese Funktionalitäten bzw. die technische Leistungsfähigkeit biologischer Strukturen und Organismen? Worin bestehen ihre Besonderheiten und wo stoßen sie an Grenzen? Welche speziellen Funktionalitäten kommen durch die in weitaus größerem Umfang als bisher um- und neugestaltenden Arbeiten der Synthetischen Biologie hinzu?

Eine wesentliche Quelle der neuen potenziellen Funktionalitäten, die im Feld der Synthetischen Biologie ermöglicht werden könnten, liegt in den erweiterten Kombinationsmöglichkeiten, die mithilfe der (planbaren) Veränderung und Neukonstruktion von Elementen biologischer Systeme möglich geworden sind. Grundlage hierfür war, neben der technischen Entwicklung in der apparativen Laborausstattung der Lebenswissenschaften, der Beitrag der in den letzten Jahren stark vorangeschrittenen Bereiche Bioinformatik und Systembiologie.

¹⁵ Siehe auch: „7th Framework Project ‚Synth-Ethics‘ – Ethical and Regulatory Challenges Raised by Synthetic Biology“, (www.synthethics.eu)

¹⁶ Kritisch zu technologischen Versprechungen und dem Zu-spät-Kommen von Ethik und traditioneller Technikfolgenabschätzung, siehe: (Liebert und Schmidt 2010).

¹⁷ Die in diesem Kapitel hergeleiteten und diskutierten Funktionalitäten sind auch Gegenstand eines Beitrags in dem Sammelband, welcher als ein Ergebnis dieses Projekts und der parallel durchgeführten Ringvorlesung (siehe Anhang) noch im Jahr des Erscheinens dieses Berichts im Springer Verlag erscheinen wird.

Im folgenden Abschnitt soll der Ursprung neuer Funktionalitäten dargestellt werden. Daneben geht es um eine systematische Darstellung dieser funktionellen Eigenschaftstypen.

Vier methodische Bereiche der Neukombination können identifiziert werden, aus denen die neuen Eigenschaften (Funktionalitäten) hervorgehen. Diese sind in der Abbildung 3 dargestellt. Die Möglichkeit, über diese neuen Kombinationswege überhaupt zu verfügen, ergibt sich aus den neuartigen Methoden der Teilbereiche der Synthetischen Biologie (vgl. Kapitel 2.2).

Neben der Bedeutung der im Feld der Synthetischen Biologie gewonnenen Erkenntnisse für die biologische Grundlagenforschung werden seit einigen Jahren auch bereits konkrete Anwendungsfelder skizziert (Khalil und Collins 2010; Royal Academy of Engineering 2009) (siehe auch Abbildung 2 in Kapitel 2.2.2). Aus den neuen Kombinationsmöglichkeiten könnten Lösungen für eine Vielzahl von Anwendungen entwickelt werden. In vielen Fällen ist noch sehr unklar, wie die jeweils formulierten Ziele genau erreicht werden sollen. Neben dem Verständnis biologischer Prozesse (Grundlagenforschung) gehören aus heutiger Sicht zu den prominentesten Anwendungsbereichen:

- die medizinische Diagnostik (ansatzweise auch Therapie, Drug-Targeting, gesteuerte Medikamentenabgabe, Impfstoffe);
- die Synthese von Naturstoffen und (Fein-)Chemikalien;
- die Energiegewinnung (durch Nutzung von Zellulose bzw. direkter Sonnenstrahlung) in Form von energiedichten flüssigen bzw. gasförmigen Energieträgern bzw. Elektrizität;
- die Umwelttechnik in Form von Sensoren und Mechanismen zum Abbau bzw. der Umwandlung von Umweltgiften;
- und die Erzeugung von biologischen Materialien mit hierarchischer Struktur und intelligenten Funktionen.

Die folgenden Abschnitte sind der Vorstellung dieser vier methodischen Bereiche der Neukombination gewidmet.

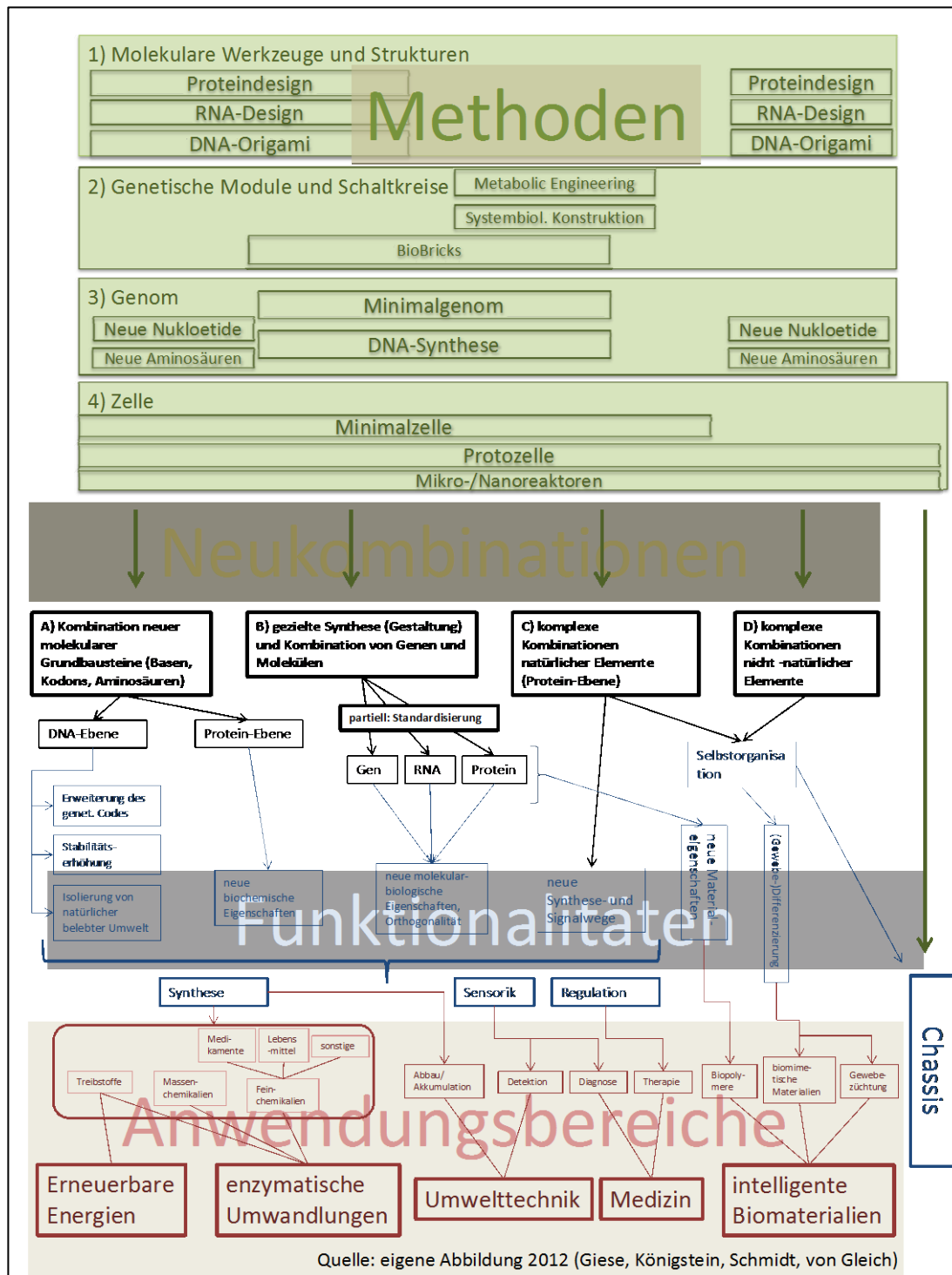


Abbildung 3: Übersicht über die Funktionalitäten (basierend auf Methoden und Bereichen der Neukombination) sowie die darauf fußenden begründet erwartbaren Lösungsbeiträge (bzw. Anwendungsgebiete) der Synthetischen Biologie [Quelle: eigene Darstellung]

2.3.2.1 Kombination neuer molekularer Grundbausteine (Nukleobasen, Codons, Aminosäuren)

In den ersten Bereich der Neukombinationen fällt die Entwicklung neuer molekularer Grundbausteine, wie sie in der ersten Methodenebene der grundlegenden molekularen Strukturen auf Protein- oder Nukleinsäurebasis

beschrieben werden (siehe auch Kapitel 2.2.2). Hierzu zählen neue Basen von Nukleinsäuren (Benner et al. 2011; Marliere et al. 2011) oder nicht natürliche Aminosäuren (Hoesl und Budisa 2011), die durch einen erweiterten genetischen Code bestimmt werden. Auf der DNA-Ebene wird mit neuen Nukleobasen ein genetischer Code mit einer größeren Anzahl von Kombinationsmöglichkeiten realisierbar, der als neue Funktionalitäten neben der Erweiterung der Kodierungsmöglichkeiten für Aminosäuren auch spezifische Interaktionen der mit neuen Basen versehenen Einzelstränge ermöglicht. Die spezifische Paarung neuer Nukleobasen wird in der medizinischen Diagnostik bereits genutzt, um bei der Detektion viraler Nukleinsäuren Rauschen durch unspezifische Bindungen zu vermeiden (Collins et al. 1997). Diese neuen Nukleobasen könnten auch – und dies ist eine im Kontext der biologischen Sicherheit diskutierte neue Funktionalität – die Basis einer Isolierungsmöglichkeit der neuen Strukturen und Organismen von natürlichen Lebewesen darstellen. Diese Möglichkeit wird in Kapitel 7.2 näher untersucht.

Auf der Proteinebene können mit neuen Aminosäuren die Eigenschaften von Peptiden oder Proteinen verändert werden (Lepthien et al. 2010). Das kann zur Etablierung neuer Funktionalitäten beispielsweise im Bereich der Enzyme oder Rezeptoren führen. Mit den neuen Aminosäuren könnten aber auch die Eigenschaften bereits vorhandener Proteine oder Peptide verbessert werden.

2.3.2.2 Kombination von Genen und Molekülen und deren gezielte Gestaltung

Der zweite Bereich der Neukombinationen umfasst die gezielte Gestaltung (in den meisten Fällen eine Umgestaltung) von DNA-Sequenzen und anderen Molekülen biologischer Systeme. Er speist sich aus den methodischen Möglichkeiten des Designs der elementaren molekularen Strukturen (Proteine, RNA sowie DNA-Origami – vgl. Kapitel 2.2.2, Ebene 1) und der Erzeugung genetischer Module (BioBricks, vgl. Kapitel 2.2.2, Ebene 2). Die in diesem Bereich der gezielten Synthese erkennbaren neuen Funktionalitäten ergeben sich auf der Ebene der DNA aus der freien Gestaltung bzw. Anpassung von Regulations-, Sensorik- und Synthesemechanismen. Im Vordergrund der Bemühungen stehen dabei die Veränderung der Genregulation (Guido et al. 2006), ihre Vernetzung (Ellis et al. 2009; Marchisio und Stelling 2008) und die Standardisierung genetischer funktionaler Elemente. Dadurch konnten Schaltelemente (Gardner et al. 2000) sowie durch oszillatorische Schaltkreise auch wiederkehrende Signale (Elowitz und Leibler 2000) erzeugt werden. Noch stärker orientiert an elektronischen Bauteilfunktionen sind die erfolgreichen Konstruktionen von biologischen Speicherelementen (Ajo-Franklin et al. 2007), Puls-Generatoren (Basu et al. 2004), logischen Schaltelementen (Anderson et al. 2007) und Filtern (Sohka et al. 2009). Zudem können diese Strukturen zur Signalerzeugung und Verarbeitung für die interzelluläre Kommunikation und dadurch zur Beeinflussung des Verhaltens größerer Mengen von Organismen eingesetzt werden (Basu et al. 2005). Selbst Kombinationen von elektrischen und biochemischen Komponenten sind an lebenden biologischen Systemen bereits realisiert worden (Weber et al. 2009).

Auf der Basis dieser Funktionalitäten könnten unter anderem neuartige Biosensoren hergestellt werden (Kobayashi et al. 2004). Mit den neuen Biosensoren wird die Hoffnung verbunden, in dem bereits seit geraumer Zeit

mit großen technischen Problemen konfrontierten Bereich der Boden- und Grundwassersanierung („bioremediation“) die Expression wichtiger Gene von bisherigen künstlichen Stimuli auf Substanzen aus der Umgebung des Wirkortes umzustellen (de Lorenzo 2009). Diskutiert werden auch verschiedenste medizinische Anwendungen, vom Screening nach neuen Arzneimitteln (Weber et al. 2008) über therapeutische Anwendungen auf der Basis spezifisch antibiotisch wirksamer Phagen (Lu und Collins 2009) oder Bakterien, die krankhaftes Gewebe (Krebszellen) erkennen und vernichten (Anderson et al. 2006). Das Spektrum der Verwendungen reicht bis zur zeitsynchronisierten Medikamentengabe (Weber et al. 2007) sowie gentherapeutischen Anwendungen, bei denen bestimmte Gene mit hoher Effizienz für eine gewünschte Zeitspanne reversibel unterdrückt werden können (Deans et al. 2007).

Angestoßen von der Entdeckung immer neuer funktionaler natürlicher RNA-Moleküle (Dethoff et al. 2012), befasst sich eine Reihe von Forschern im Bereich der Synthetischen Biologie mit der Umgestaltung bzw. Neugestaltung von RNA-Molekülen. RNA-Moleküle bieten mittlerweile eine sehr breite Palette von Funktionalitäten. Unter anderem können sie als Sensoren Temperaturveränderungen und andere Moleküle wahrnehmen, biologische Moleküle binden und in ihrer Aktivität verändern, als Ribozyme chemische Reaktionen katalysieren, zu denen auch das Schneiden anderer RNAs gehört, sowie die Genexpression kontrollieren (Win et al. 2009). Durch die modernen Designmöglichkeiten können die regulatorischen Funktionen der RNA-Moleküle verbessert und erweitert werden (Suess und Weigand 2008). Damit könnten neue Biosensoren und regulatorische Schaltungen sowie (durch die Kopplung mit den natürlichen regulatorischen Signalnetzwerken einer Zelle) auch programmierbare Zellen erzeugt werden (Isaacs et al. 2006).

Ein großer Bereich der gezielten Gestaltung beschäftigt sich mit Proteinen und Peptiden. Es ist ein Teilbereich des sogenannten „Protein Engineering“, in dem die Grenzen zur Synthetischen Biologie unscharf und durchaus auch umstritten sind. Auch hier sollen die bestehenden Funktionen der Proteine und Peptide durch komplexe gezielte Veränderungen verbessert (Behrens et al. 2011) und neue Eigenschaften erzeugt werden. Diese neuen Eigenschaften können in der Veränderung der Spezifitäten bestehender Proteine bestehen, wie es Magnus et al. (2011) für ligandengesteuerte Ionenkanäle gezeigt haben. Neue Eigenschaften können aber auch durch die Bereitstellung vielfältig verwendbarer Bauelemente (sog. „Tectons“) in der Form von Proteinen mit standardisierter Struktur und Größe erzeugt werden, wie es Bromley et al. (2008) beschreiben. Falls die Tectons geeignete Eigenschaften aufweisen, würden sie sich zu Strukturen höherer Ordnung zusammenfinden. Aus mehreren reproduzierbar selbsterzeugten Kombinationen dieser Tectons könnten synthetische funktionelle Einheiten konstruiert werden (Bromley et al. 2008).

Bemühungen, die Teile biologischer Systeme zu standardisieren, kennzeichnen seit den frühen Jahren der Synthetischen Biologie einen Teilbereich, der mit seinen Forderungen (Endy 2005) und insbesondere durch einen Wettbewerb für Studierende zur Konstruktion synthetischer biologischer Mechanismen

(„International Genetically Engineered Machine Competition, iGEM“¹⁸) die öffentliche Wahrnehmung des gesamten Feldes stark prägte. Mit der Schaffung standardisierter biologischer Module und ihrer Sammlung in Sequenzdatenbanken wird – begründet durch die Initiative der BioBricks Foundation¹⁹ – ein „open source“-Ansatz verfolgt. Die damit realisierte freie Zugänglichkeit der Informationen zu den „Bausteinen“ („Parts“) der Synthetischen Biologie wird jedoch kontrovers diskutiert. Als eine im Sinne der Wissenschaftsfreiheit durchaus adäquate Lösung widerspricht die freie Verwendbarkeit aber den Forderungen des Urheberrechts sowie der Patentierbarkeit. Zudem birgt ein freier Zugang zu möglicherweise gefährlichen Gensequenzen das Risiko vermehrten Missbrauchs und erhöhter Fahrlässigkeit (Schmidt 2008).

Bei der Kombination der Elemente auf der DNA-, RNA- oder Proteinebene gehört die Vermeidung unerwünschter Wechselwirkungen zu den Hauptzielen der neuen bzw. erweiterten oder veränderten Systeme. Orthogonalität steht bei der Entwicklung und Verknüpfung der einzelnen Moleküle deshalb im Vordergrund, um möglicherweise inhibitorisch wirkende Effekte zu vermeiden (Bujara und Panke 2010).

Seit in den frühen 1980er Jahren Desoxyribonukleinsäuren (DNA) als Material zur Erzeugung künstlicher Strukturen entdeckt worden sind (Seeman 1982), sind auch in diesem Anwendungsbereich eine Reihe interessanter Funktionalitäten entwickelt worden (Saccà und Niemeyer 2012). DNA-Origamistrukturen können mit chemischen funktionellen Gruppen, Nanopartikeln oder Biomolekülen selektiv an bestimmten Stellen beaufschlagt werden. Auf diese Weise können Moleküle im Nanometerbereich organisiert und manipuliert werden. DNA-Nanochips dienen der Detektion bzw. Erzeugung von Einzelmolekülreaktionen (z. B. durch Bindung von Proteinen) und der Untersuchung von RNA- oder DNA-Sequenzen. Durch die Kopplung anderer Molekülstrukturen können sie zu Hybridmaterialien (z. B. nanoelektronischen Komponenten) erweitert werden. Neben zweidimensionalen Mustern bietet die Origami-Technik die Möglichkeit, diverse dreidimensionale Strukturen, wie z. B. Würfel oder Röhren, bis hin zu Röhrenstapeln aus den DNA-Helizes zu bilden und mit anderen Molekülen ortsspezifisch zu dekorieren (Saccà und Niemeyer 2012).

2.3.2.3 Komplexe Kombinationen natürlicher Elemente

In den dritten Bereich der Neukombination fallen die komplexen Kombinationen natürlicher biologischer Elemente. Sie entsprechen den im Kapitel zur Methodik (Kap. 2.2.2) in der zweiten methodischen Ebene der genetischen Module und Schaltkreise vorgestellten Bereichen „Metabolic Engineering“ und „Systembiologische Konstruktionen“ (vgl. Abbildung 2 in Kapitel 2.2.2). Hinzu kommt auf der zellulären Ebene (vgl. Kapitel 2.2.2, Ebene 4) die Erzeugung von Mikro- bzw. Nanoreaktoren.

¹⁸ siehe Internetseite der iGEM Foundation, welche die iGEM Competition abhält:

http://igem.org/Main_Page

¹⁹ siehe die Internetseite der BioBricks Foundation: <http://sb6.biobricks.org/about/about-biobricks-foundation/>

Durch die entsprechende Verknüpfung funktionaler DNA-Abschnitte (die teilweise aus verschiedenen Reichen der Lebewesen stammen) werden Synthesewege neu zusammengestellt bzw. optimiert („pathway engineering“ oder „metabolic engineering“) (Khalil und Collins 2010). Ausgestattet mit diesen Synthesewegen wird die Zelle zu einer miniaturisierten chemischen Produktionsstätte (Carothers et al. 2009). Zu den Produkten zählen (Fein)Chemikalien, Medikamente und Treibstoffe (Clomburg und Gonzalez 2010). Die Fortschritte der letzten Jahre basieren auf den Entwicklungen in mehreren Bereichen: Durch Weiterentwicklungen beim Protein-Engineering konnten die beteiligten Enzyme in ihrer katalytischen Wirkung sowie ihrer Substratspezifität verbessert werden. Synthetische Promotorsysteme und optimierte Mechanismen auf der RNA- bzw. Transkriptionsebene führten zu einer besseren Regulation der Genexpression („genetic engineering“) und nicht zuletzt trugen leistungsfähigere Rechentechneik sowie bioinformatische Ansätze zur Analyse und Modellierung zu den Fortschritten in der Synthese bei. Ansätze zur Synthese von (Fein)Chemikalien und Treibstoffen sind im Vergleich zu anderen (potenziellen) Anwendungsbereichen der Synthetischen Biologie durch die biotechnologischen Technologien, aus denen sie sich entwickelten, bereits sehr weit vorangeschritten.

Ein wichtiger Schritt bei der Implementierung neuer Synthesewege ist die Anpassung des zentralen Kohlenstoffmetabolismus (Nielsen und Keasling 2011). Denn die für die Synthesen wichtigen Metabolite entstehen aus 12 Zwischenprodukten dieses Stoffwechselabschnittes. Acetyl-CoA beispielsweise kann als Ausgangsstoff für eine Reihe von Produkten, angefangen vom medizinischen Anwendungsbereich (Antibiotika, Krebstherapeutika) über Nahrungsergänzungsmittel und Vitamine bis hin zu Grundstoffen für die Kunststoffindustrie oder Kraftstoffe genutzt werden (Nielsen und Keasling 2011). Besonders vielversprechend ist die Synthese von Biomaterialien, die aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften Vorteile gegenüber klassischen Werkstoffen aufweisen, wie z. B. Spinnenseide. Bei der Herstellung von Spinnenseide ist man mit einem Problem konfrontiert, dass auch bei anderen Synthesen auftritt, bei denen man lebende Zellen als Produktionsorganismus verwendet: Damit die produzierten Stoffe aufgrund ihrer hohen Konzentrationen innerhalb der Zellen nicht toxisch wirken, müssen sie ausgeschleust werden. Im Falle von Spinnenseide wurde ein dafür optimiertes Sekretionssystem sogar regulatorisch mit den für die Produktion der Spinnenseide zuständigen Genexpressionsmechanismen gekoppelt (Widmaier et al. 2009).

Im Bereich der Energiegewinnung wird versucht, mittels biomasse-verzehrender Mikroorganismen Treibstoffe zu produzieren, die mit der bestehenden Versorgungsinfrastruktur kompatibel sind. Das heißt, es wird ein fossiler Rohstoff gegen Produkte aus der Landwirtschaft ausgetauscht. Hier geht der Trend aufgrund des größeren Energiegehaltes zur Erzeugung längererkettiger Alkohole (Dellomonaco et al. 2010). Ansätze, die mit Hilfe von Photosynthese entweder flüssige Energieträger wie Ethanol (Anemaet et al. 2010) oder gasförmige, wie Wasserstoff, erzeugen (Magnuson et al. 2009), versuchen, den Umweg über pflanzliche Rohstoffe zu vermeiden. *Photosynthetische* Prozesse haben jedoch im Vergleich zu *photovoltaischen* Systemen bei langen Nutzungszeiten eine geringere Effizienz (Blankenship et al. 2011).

Im Zusammenhang mit allen diesen Syntheseansätzen werden eine Reihe von Problemen diskutiert, die unter anderem mit den ökologischen Auswirkungen der notwendigen Rohstoffbasis bzw. dem Flächenverbrauch zu tun haben (ETC Group 2010). Diese Effekte sollten bei der Beurteilung solcher Technologien berücksichtigt werden. In unserer Studie liegt das Hauptaugenmerk jedoch auf den Definitionen, Methoden und neuen Funktionalitäten sowie den unmittelbaren Möglichkeiten und auch Gefährdungen (d. h. den möglicherweise negativ wirkenden Qualitäten). Im jeweiligen Anwendungskontext erzeugte Effekte (d. h. kumulative und vom Zustand des Systems abhängige), werden wegen der Fokussierung auf die spezifischen Qualitäten in dieser Studie nicht behandelt.

Durch synthetische Signalpfade könnten neue Möglichkeiten der Informationserkennung und -verarbeitung geschaffen werden (Fritz et al. 2007; Xie et al. 2011). Signalaustausch- und -verarbeitungsprozesse spielen jedoch nicht nur bei *intrazellulären* Prozessen eine Rolle. Sie sind auch im *interzellulären* Austausch mit Wirkung auf die Zellanordnung und Differenzierung, d. h. für die Prozesse der Gewebebildung prägend. Auch hier wird versucht, durch die Einführung neuer oder veränderter Signaltransduktionswege, d. h. durch die Kombination natürlicher und nicht-natürlicher Elemente, eine künstliche Gewebebildung zu untersuchen und zu beeinflussen (Basu et al. 2005). Es wird angestrebt, die erzeugten lebenden Strukturen und ihre strukturbildenden Elemente bzw. Produkte als Materialien zu nutzen. Die künstlichen, nach dem Vorbild von komplexen Naturmaterialien wie Spinnenseide, Perlmutter, Knochen oder Zähnen hierarchisch strukturierten Gewebe sind ohne Nutzung von Selbstorganisationsprinzipien nicht realisierbar (Cartwright und Checa 2007; Cachat und Davies 2011).

Auch für die durch De-novo-Synthese „bottom-up“ hergestellten Protozellen werden natürliche DNA-Sequenzen und Moleküle kombiniert. Allerdings fließen in diese Ansätze auch veränderte bzw. von Grund auf neu entworfene Elemente ein. Diese Zellkonstrukte werden auch als semi-synthetische („semi-synthetic“) Minimalzellen bezeichnet (Chiarabelli et al. 2012; Kurihara et al. 2011; Kuruma et al. 2009). Neben dem bei „Bottom-up“-Ansätzen dominierenden rein wissenschaftlichen Interesse an den Mechanismen der Selbstorganisation wird der Nutzen der angestrebten Zellformen auch in ihrer Funktion als Chassis gesehen, das nachträglich mit einer Funktion ausgestattet werden kann.

Einfachere Mikro- bzw. Nanoreaktoren eignen sich zur Synthese von Proteinen. Für medizinische Anwendungen wird in diesem Zusammenhang untersucht, ob mithilfe von Liposomen, die Antigene produzieren, Immunisierungen erzielt werden können (Amidi et al. 2010).

2.3.2.4 Komplexe Kombinationen nicht-natürlicher Elemente

Der Übergang zur Kombination nicht-natürlicher biologischer „Bausteine“ ist also fließend. Wobei die Komplexität der Konstruktionen im Bereich der Protozellen mit steigendem Anteil unnatürlicher Komponenten abnimmt. Die bisher realisierten bzw. modellierten Mechanismen auf der ausschließlichen Basis nicht natürlich vorkommender Moleküle (Fellermann et al. 2007) sind im Vergleich zu den komplizierten Strukturen natürlicher Organismen noch sehr einfach organisiert. In diesem Sinne verzichten sie sogar teilweise auf eine

Informationskomponente, um zunächst zumindest Wachstum und Teilung erfolgreich zu realisieren (Solé et al. 2007).

Die abhängig von ihrer Größe als Mikro- und Nanoreaktoren bezeichneten Konstrukte stellen Vorstufen der Protozellansätzen dar. Sie verbinden eine charakteristische Hüll- bzw. Trägerstruktur mit einer enzymatischen Funktion. Bereits seit einigen Jahren wird ihre Eignung für verschiedene Syntheszwecke, u.a. von Nanopartikeln, erkundet (Shchukin und Sukhorukov 2004; Urban et al. 2006). Bromley et al. (2008) empfehlen die Entwicklung selbstorganisierender, gekapselter Systeme auf der Basis genormter Peptide und Proteine, deren Komponenten das Potenzial besitzen, sich selbst zusammenzusetzen²⁰. Diese nicht replikationsfähigen Konstrukte könnten einen erheblichen Sicherheitsvorteil besitzen und trotzdem eine Reihe von Funktionen erfüllen, die bisher genombasierten zellulären Systemen vorbehalten waren, wie z. B. Sensor- und Signalübertragungsfunktionen sowie die Synthese neuer Materialien oder Wirkstoffe (Bromley et al. 2008).

²⁰ Vgl. auch (King et al. 2012)

Literatur

- Ajo-Franklin, C. M., Drubin, D. A., Eskin, J. A., Gee, E. P., Landgraf, D., Phillips, I. und Silver, P. A. 2007. „Rational design of memory in eukaryotic cells“. *Genes & Development* 21(18):2271-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/gad.1586107>.
- Amidi, M., de Raad, M., de Graauw, H., van Ditmarsch, D., Hennink, W. E., Crommelin, D. J. und Mastrobattista, E. 2010. „Optimization and quantification of protein synthesis inside liposomes“. *Journal of Liposome Research* 20(1):73-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08982100903402954>.
- Anderson, J. C., Clarke, E. J., Arkin, A. P. und Voigt, C. A. 2006. „Environmentally Controlled Invasion of Cancer Cells by Engineered Bacteria“. *Journal of Molecular Biology* 355(4):619-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2005.10.076>.
- Anderson, J. C., Voigt, C. A. und Arkin, A. P. 2007. „Environmental signal integration by a modular AND gate“. *Molecular Systems Biology* 3:133. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/msb4100173>.
- Anemaet, I. G., Bekker, M. und Hellingwerf, K. J. 2010. „Algal Photosynthesis as the Primary Driver for a Sustainable Development in Energy, Feed, and Food Production“. *MARINE BIOTECHNOLOGY* 12(6):619-29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10126-010-9311-1>.
- Basu, S., Gerchman, Y., Collins, C. H., Arnold, F. H. und Weiss, R. 2005. „A synthetic multicellular system for programmed pattern formation“. *Nature* 434(7037):1130-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature03461>.
- Basu, S., Mehreja, R., Thiberge, S., Chen, M. T. und Weiss, R. 2004. „Spatiotemporal Control of Gene Expression with Pulse-Generating Networks“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101(17):6355-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0307571101>.
- Behrens, G. A., Hummel, A., Padhi, S. K., Schatzle, S. und Bornscheuer, U. T. 2011. „Discovery and Protein Engineering of Biocatalysts for Organic Synthesis“. *Advanced Synthesis & Catalysis* 353(13):2191-215. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201100446>.
- Benner, S. A., Yang, Z. und Chen, F. 2011. „Synthetic biology, tinkering biology, and artificial biology. What are we learning?“. *Comptes Rendus Chimie* 14(4):372-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2010.06.013>.
- Blankenship, R. E., Tiede, D. M., Barber, J., Brudvig, G. W., Fleming, G., Ghirardi, M., Gunner, M. R., Junge, W., Kramer, D. M., Melis, A., Moore, T. a., Moser, C. C., Nocera, D. G., Nozik, A. J., Ort, D. R., Parson, W. W., Prince, R. C. und Sayre, R. T. 2011. „Comparing Photosynthetic and Photovoltaic Efficiencies and Recognizing the Potential for Improvement“. *Science* 332(6031):805-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1200165>.
- Bromley, E. H. C., Channon, K., Moutevelis, E. und Woolfson, D. N. 2008. „Peptide and protein building blocks for synthetic biology: From programming biomolecules to self-organized biomolecular systems“. *ACS Chemical Biology* 3(1):38-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/cb700249v>.

- Bujara, M. und Panke, S. 2010. „Engineering in complex systems.“. *Current opinion in biotechnology* 21:586-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2010.07.007>.
- Cachat, E. und Davies, J. A. 2011. „Application of Synthetic Biology to Regenerative Medicine“. *Journal of Bioengineering and Biomedical Sciences*, Artikelnummer: S2:003. DOI: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9538.s2-003>.
- Carothers, J. M., Goler, J. A. und Keasling, J. D. 2009. „Chemical synthesis using synthetic biology“. *Current Opinion in Biotechnology* 20(4):498-503.
- Cartwright, J. H. und Checa, A. G. 2007. „The dynamics of nacre self-assembly“. *Journal of the Royal Society Interface* 4(14):491-504. DOI: <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2006.0188>.
- Chiarabelli, C., Stano, P., Anella, F., Carrara, P. und Luisi, P. L. 2012. „Approaches to chemical synthetic biology“. *FEBS letters* 586(15):2138-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2012.01.014>.
- Clomburg, J. M. und Gonzalez, R. 2010. „Biofuel Production in Escherichia Coli: The Role of Metabolic Engineering and Synthetic Biology“. *Applied Microbiology and Biotechnology* 86(2):419-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-010-2446-1>.
- Collins, M. L., Irvine, B., Tyner, D., Fine, E., Zayati, C., Chang, C., Horn, T., Ahle, D., Detmer, J., Shen, L. P., Kolberg, J., Bushnell, S., Urdea, M. S. und Ho, D. D. 1997. „A branched DNA signal amplification assay for quantification of nucleic acid targets below 100 molecules/ml“. *Nucleic Acids Research* 25(15):2979-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/nar/25.15.2979>.
- Deans, T. L., Cantor, C. R. und Collins, J. J. 2007. „A tunable genetic switch based on RNAi and repressor proteins for regulating gene expression in mammalian cells“. *Cell* 130(2):363-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.045>.
- Dellomonaco, C., Fava, F. und Gonzalez, R. 2010. „The Path to Next Generation Biofuels: Successes and Challenges in the Era of Synthetic Biology“. *Microbial Cell Factories* 9(3). DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2859-9-3>.
- Dethoff, E. A., Chugh, J., Mustoe, A. M. und Al-Hashimi, H. M. 2012. „Functional Complexity and Regulation through RNA Dynamics“. *Nature* 482:322-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature10885>.
- DFG, acatech und Leopoldina. 2009. *Stellungnahme Synthetische Biologie*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Ellis, T., Wang, X. und Collins, J. J. 2009. „Diversity-Based, Model-Guided Construction of Synthetic Gene Networks with Predicted Functions“. *Nature Biotechnology* 27(5):465-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.1536>.
- Elowitz, M. B. und Leibler, S. 2000. „A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators“. *Nature* 403(6767):335-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/35002125>.
- Endy, D. 2005. „Foundations for Engineering Biology“. *Nature* 438(7067):449-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature04342>.
- ETC Group. 2010. *The New Biomasters: Synthetic Biology and the Next Assault on Biodiversity and Livelihoods*. Communiqué Nr. 104. Zum Download verfügbar unter:

- http://www.etcgroup.org/sites/www.etcgroup.org/files/biomassters_27feb2011.pdf (Zugriff am 24.03.2014).
- Fellermann, H., Rasmussen, S., Ziock, H.-J. und Solé, R. V. 2007. „Life cycle of a minimal protocell: A dissipative particle dynamics study“. *Artificial life* 13(4):319-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1162/artl.2007.13.4.319>.
- Fritz, G., Buchler, N. E., Hwa, T. und Gerland, U. 2007. „Designing sequential transcription logic: A simple genetic circuit for conditional memory“. *Systems and Synthetic Biology* 1(2):89-98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11693-007-9006-8>.
- Gardner, T. S., Cantor, C. R. und Collins, J. J. 2000. „Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*“. *Nature* 403(6767):339-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/35002131>.
- Guido, N. J., Wang, X., Adalsteinsson, D., McMillen, D., Hasty, J., Cantor, C. R., Elston, T. C. und Collins, J. J. 2006. „A bottom-up approach to gene regulation“. *Nature* 439(7078):856-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature04473>.
- Hoesl, M. G. und Budisa, N. 2011. „In vivo incorporation of multiple noncanonical amino acids into proteins“. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* 50(13):2896-902. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201005680>.
- Isaacs, F. J., Dwyer, D. J. und Collins, J. J. 2006. „RNA Synthetic Biology“. *Nature Biotechnology* 24(5):545-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt1208>.
- Khalil, A. S. und Collins, J. J. 2010. „Synthetic biology: applications come of age“. *Nature Publishing Group* 11(5):367-79.
- King, N. P., Sheffler, W., Sawaya, M. R., Vollmar, B. S., Sumida, J. P., André, I., Gonen, T., Yeates, T. O. und Baker, D. 2012. „Computational Design of Self-Assembling Protein Nanomaterials with Atomic Level Accuracy“. *Science* 336(June).
- Kobayashi, H., Kaern, M., Araki, M., Chung, K., Gardner, T. S., Cantor, C. R. und Collins, J. J. 2004. „Programmable cells: Interfacing natural and engineered gene networks“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101:8414-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0402940101>.
- Kurihara, K., Tamura, M., Shohda, K.-I., Toyota, T., Suzuki, K. und Sugawara, T. 2011. „Self-reproduction of supramolecular giant vesicles combined with the amplification of encapsulated DNA“. *Nature Chemistry* 3(10):775-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nchem.1127>.
- Kuruma, Y., Stano, P., Ueda, T. und Luisi, P. L. 2009. „A synthetic biology approach to the construction of membrane proteins in semi-synthetic minimal cells“. *Biochimica et Biophysica Acta* 1788(2):567-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamem.2008.10.017>.
- Lepthien, S., Merkel, L. und Budisa, N. 2010. „In vivo double and triple labeling of proteins using synthetic amino acids“. *Angewandte Chemie International Edition* 49(32):5446-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201000439>.
- Liebert, W. und Schmidt, J. C. 2010. „Towards a prospective technology assessment: challenges and requirements for technology assessment in the age of technoscience“. *Poiesis & Praxis* 7(1-2):99-116. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10202-010-0079-1>.

- de Lorenzo, V. 2009. „Recombinant Bacteria for Environmental Release: What Went Wrong and What We Have Learnt from It“. *Clinical Microbiology and Infection* 15(S1):63-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02683.x>.
- Lu, T. K. und Collins, J. J. 2009. „Engineered Bacteriophage Targeting Gene Networks as Adjuvants for Antibiotic Therapy“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106(12):4629-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/Pnas.0800442106>.
- Magnus, C. J., Lee, P. H., Atasoy, D., Su, H. H., Looger, L. L. und Sternson, S. M. 2011. „Chemical and Genetic Engineering of Selective Ion Channel-Ligand Interactions“. *Science* 333(6047):1292-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1206606>.
- Magnuson, A., Anderlund, M., Johansson, O., Lindblad, P., Lomoth, R., Polivka, T., Ott, S., Stensjö, K., Styring, S., Sundström, V. und Hammarström, L. 2009. „Biomimetic and microbial approaches to solar fuel generation“. *Accounts of Chemical Research* 42(12):1899-909. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/ar900127h>.
- Marchisio, M. A. und Stelling, J. 2008. „Computational design of synthetic gene circuits with composable parts“. *Bioinformatics* 24(17):1903-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btn330>.
- Marliere, P., Patrouix, J., Doring, V., Herdewijn, P., Tricot, S., Cruveiller, S., Bouzon, M. und Mutzel, R. 2011. „Chemical evolution of a bacterium's genome“. *Angewandte Chemie International Edition* 50(31):7109-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201100535>.
- NEST (New and Emerging Science and Technology [NEST] High-Level Expert Group). 2005. *Synthetic Biology—Applying Engineering to Biology*. Bericht Nr. EUR 21796. Brussels: Commission of the European Communities – Research Directorate General. Zum Download verfügbar unter: ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nest/docs/syntheticbiology_b5_eur21796_en.pdf (Zugriff am 24.03.2014).
- Nielsen, J. und Keasling, J. D. 2011. „Synergies between synthetic biology and metabolic engineering“. *Nature Biotechnology* 29:693-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.1937>.
- Royal Academy of Engineering (The Royal Academy of Engineering, United Kingdom). 2009. *Synthetic Biology: Scope, Applications and Implications*. Bericht. London: The Royal Academy of Engineering. Zum Download verfügbar unter: http://www.raeng.org.uk/news/publications/list/reports/Synthetic_biology.pdf (Zugriff am 24.03.2014).
- Saccà, B. und Niemeyer, C. M. 2012. „DNA origami: The Art of Folding DNA“. *Angewandte Chemie International Edition* 51:58-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201105846>.
- Schmidt, M. 2008. „Diffusion of synthetic biology: A challenge to biosafety“. *Systems and Synthetic Biology* 2(1-2):1-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11693-008-9018-z>.
- Seeman, N. C. 1982. „Nucleic acid junctions and lattices“. *Journal of Theoretical Biology* 99(2):237-47. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0022-5193\(82\)90002-9](http://dx.doi.org/10.1016/0022-5193(82)90002-9).

- Shchukin, D. G. und Sukhorukov, G. B. 2004. „Nanoparticle Synthesis in Engineered Organic Nanoscale Reactors“. *Advanced Materials* 16(8):671-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/adma.200306466>.
- Sohka, T., Heins, R. A., Phelan, R. M., Greisler, J. M., Townsend, C. A. und Ostermeier, M. 2009. „An externally tunable bacterial band-pass filter“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106(25):10135-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0901246106>.
- Solé, R. V., Munteanu, A., Rodriguez-Caso, C., Macía, J., Sole, R. V. und Macia, J. 2007. „Synthetic protocell biology: from reproduction to computation“. *Philosophical Transactions of the Royal Society Biological Sciences* 362(1486):1727-39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2007.2065>.
- Suess, B. und Weigand, J. E. 2008. „Engineered Riboswitches : Overview, Problems and Trends“. *RNA Biology* 5(1):24-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/rna.5.1.5955>.
- Urban, P. L., Goodall, D. M. und Bruce, N. C. 2006. „Enzymatic microreactors in chemical analysis and kinetic studies“. *Biotechnology Advances* 24(1):42-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2005.06.001>.
- de Vriend, H. 2006. *Constructing Life: Early Social Reflections on the Emerging Field of Synthetic Biology*. Working Document Nr. 97. Herausgegeben von Rathenau Institute. The Hague: Rathenau Institute. Zum Download verfügbar unter: http://www.rathenau.nl/uploads/tx_tferathenau/WED97_Constructing_Life_2006.pdf (Zugriff am 24.03.2014).
- Weber, W., Luzi, S., Karlsson, M., Sanchez-Bustamante, C. D., Frey, U., Hierlemann, A. und Fussenegger, M. 2009. „A synthetic mammalian electro-genetic transcription circuit“. *Nucleic Acids Research* 37(4):e33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkp014>.
- Weber, W., Schoenmakers, R., Keller, B., Gitzinger, M., Grau, T., Daoud-El Baba, M., Sander, P. und Fussenegger, M. 2008. „A Synthetic Mammalian Gene Circuit Reveals Antituberculosis Compounds“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105(29):9994-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0800663105>.
- Weber, W., Stelling, J., Rimann, M., Keller, B., Daoud-El Baba, M., Weber, C. C., Aubel, D. und Fussenegger, M. 2007. „A synthetic time-delay circuit in mammalian cells and mice“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104(8):2643-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0606398104>.
- Widmaier, D. M., Tullman-Ercek, D., Mirsky, E. a., Hill, R., Govindarajan, S., Minshull, J. und Voigt, C. a. 2009. „Engineering the Salmonella type III secretion system to export spider silk monomers“. *Molecular Systems Biology* 5:309. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/msb.2009.62>.
- Win, M. N., Liang, J. C. und Smolke, C. D. 2009. „Frameworks for Programming Biological Function through RNA Parts and Devices“. *Chemistry & Biology* 16(3):298-310. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/J.Chembiol.2009.02.011>.
- Xie, Z., Wroblewska, L., Prochazka, L., Weiss, R. und Benenson, Y. 2011. „Multi-Input RNAi-Based Logic Circuit for Identification of Specific Cancer Cells“. *Science* 333:1307-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1205527>.

2.4 Quantitative Analyse der Synthetischen Biologie

2.4.1 Einleitung

Was sagen die wissenschaftlichen Aktivitäten in ihrer Quantität über das neue Wissenschafts- und Technologiefeld der Synthetischen Biologie aus? Welche Bereiche und Akteure können anhand der wissenschaftlichen Veröffentlichungen in diesem Feld identifiziert werden und wie stehen sie miteinander in Beziehung? Dies sind die bestimmenden Fragen, zu deren Klärung bibliometrische und szientometrische Analysen der wissenschaftlichen Literatur der Synthetischen Biologie vorgenommen und hinsichtlich der veröffentlichten Inhalte sowie der AutorInnen und deren Institutionenzugehörigkeit ausgewertet worden sind. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse werden in diesem Kapitel vorgestellt und diskutiert.

2.4.2 Technologieentwicklungslinien und Indikatoren

Für die Erkennung und Analyse von Technologiefeldern existiert ein großes Methodenrepertoire mit diversen Techniken, die sich unter anderem im Arbeitsumfang, im Betrachtungszeithorizont, im Anspruch an Datenqualität und -verfügbarkeit und in der zugrunde gelegten Fragestellung unterscheiden (Lichtenthaler 2004; Wellensiek et al. 2011).

In diesem Projekt soll eine bibliometrische und szientometrische Analyse Aufschluss über den Entwicklungsstand und den Charakter der Synthetischen Biologie geben. Dabei werden zwei Grundannahmen vorausgesetzt: zum Ersten, dass Technologielinien entsprechend ihres Entwicklungsstandes in Innovationsphasen unterteilt werden können und zum Zweiten, dass diese Erkenntnisse zu einem Großteil veröffentlicht werden.

Der Innovationsverlauf einer Technologie lässt sich in die Phasen Grundlagenforschung, angewandte Forschung, Prototypenphase sowie Fertigung und Vermarktung unterteilen (King 1987). Für jede Innovationsphase können verschiedene Indikatoren genutzt werden, um den Entwicklungsstand der betrachteten Technologie zu identifizieren. In der Grundlagenforschung werden wissenschaftliche Publikationen genutzt, um Erkenntnisse zu veröffentlichen. Gleiches gilt tlw. auch noch für die angewandte Forschung und Entwicklung, wo jedoch darüber hinaus viel versprechende Erkenntnisse in Patenten festgehalten werden, um Verwertungs- und Schutzinteressen zu wahren.

Mithilfe von bibliometrischen Analysen kann die Entwicklung von wissenschaftlichen Veröffentlichungen untersucht werden. Ein bekannter Indikator ist die Anzahl der Publikationen und deren Entwicklung in einem Betrachtungszeitraum sowie in einem thematischen Forschungsbereich. Anhand der Entwicklung kann auf die Dynamik im jeweiligen Bereich (und Zeitraum) geschlossen werden (Hullmann und Meyer 2003).

Für die Identifikation wird in der Regel auf Datenbanken mit einem entsprechenden Suchbegriffssatz zugegriffen. Die Erstellung der Suchstrategie ist folglich der relevanteste und umfangreichste Schritt in der bibliometrischen

Analyse. Aufgrund dessen wird der Suchbegriffssatz in mehreren Iterationen sukzessive entsprechend der verfolgten Fragestellung verbessert.

Auch die bibliometrische Analyse unterliegt Limitationen in der Aussagefähigkeit. Generelle Kritikpunkte beziehen sich unter anderem auf den Umfang und die Vollständigkeit der Datensätze. So wird beispielsweise kritisiert, dass ein Teil der neuen Erkenntnisse nicht unbedingt in Publikationen (oder auch Patenten, vgl. hierzu Kapitel 3) veröffentlicht, sondern auf anderen (informellen) Kanälen kommuniziert wird (Archibugi 1992). Bei internationalen Vergleichen sollten zudem auch die jeweiligen nationalen Einflüsse bei der Dateninterpretation berücksichtigt werden, die unter Umständen das Bild verzerren könnten (Lundberg 2006; Frietsch und Schmoch 2009). Auch die Veröffentlichungskultur der jeweiligen Industriebranche bzw. die Kultur der wissenschaftlichen Disziplin kann auf die verfügbaren Daten einen Einfluss haben (Ball und Tunger 2005).

Bei der Interpretation der Ergebnisse einer bibliometrischen Analyse müssen zudem noch zwei weitere Aspekte berücksichtigt werden. Zum einen stellt die Datenbankabfrage nur eine Momentaufnahme der Situation dar. Im Laufe der Zeit können durchaus Änderungen in den zuvor beobachteten Entwicklungen auftreten. Zum anderen sind die Ergebnisse stark von der angelegten Suchstrategie abhängig. Die Suchergebnisse umfassen dabei nicht ausblendbare subjektive Komponenten. Beispielsweise können Suchwörter in verschiedenen Kontexten andere Bedeutungen haben und zudem sprachlichen Modetrends unterliegen. Deswegen enthalten Datenbankabfragen ein gewisses Maß an „Rauschen“, das relevante Treffer nicht berücksichtigt oder andersherum auch nicht relevante Treffer beinhalten kann. Dieses Rauschen wird jedoch immer in Datenbankabfragen vorhanden sein und nicht gänzlich ausgeblendet werden können (Glänzel und Thijs 2011).

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der bibliometrischen Analyse vorgestellt, mit deren Hilfe der Entwicklungsstand und der Charakter der Synthetischen Biologie untersucht wurden. Diese Ergebnisse müssen im Zusammenhang mit den in Kapitel 3 vorgestellten Ergebnissen der Patentanalyse betrachtet werden, denn Letzter können ebenfalls Einblick in die Struktur und Ausrichtung der anwendungsbezogenen Bereiche des Feldes gewähren.

2.4.3 Bibliometrische Analyse nach Forschungsobjekten

Für die bibliometrische Analyse des Forschungs- und Entwicklungsfeldes der Synthetischen Biologie wurden Suchstrategien entwickelt, mit denen sowohl die an Forschungsobjekten orientierten Bereiche der Synthetischen Biologie (vgl. Kapitel 2.1) als auch die angewandte Methodologie (vgl. Kapitel 2.2) untersucht werden können. In den folgenden Unterkapiteln sollen zunächst die Strategie und die gewählten Suchbegriffe der auf die Forschungsobjekte bezogenen Analyse eingeführt werden. Anschließend werden die Ergebnisse der Analyse vorgestellt. Auf die in ähnlicher Weise durchgeführte methodische Analyse wird ebenfalls eingegangen.

Wie bereits im Kapitel 2.2.2 bei der Untersuchung der Neuartigkeit der Methoden der Synthetischen Biologie dargestellt, ist es zweckmäßig, zur Analyse dieses Forschungs- und Entwicklungsfeldes eine Untersuchung entlang

der im Mittelpunkt ihrer Forschung stehenden Objekte, also den Typen der untersuchten bzw. konstruierten Entitäten, anzustellen. Diese Objekte sind dabei grob nach den Ebenen einer zellulären Hierarchie geordnet. Auf diese Weise lehnt sich die gewählte Einteilung an die verbreitete disziplinäre Einteilung in der Biologie an, bei der sich die eingesetzten Methoden und disziplinären Abgrenzungen am bearbeiteten Objekt orientieren.

2.4.3.1 Suchstrategie

Der bibliometrischen Analyse der wissenschaftlichen Literatur wurde in der Datenbank „Web of Science“ (<http://apps.webofknowledge.com>) durchgeführt. Der Suchbereich wurde auf den „Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)“ eingeschränkt, um geistes- und sozialwissenschaftliche Veröffentlichungen auszuschließen. Tagungsbände wurden in die Recherchen durch die gleichzeitige Suche im „Conference Proceedings Citation Index-Science (CPCI-S)“ mit einbezogen. Der Betrachtungszeitraum war auf die Jahre von 1981 bis 2011 eingeschränkt.

Die Analyse selbst gliedert sich in vier Schritte:

Im *ersten Schritt* (vgl. Abbildung 4) wurden die Suchbegriffe für die einzelnen Forschungsobjekte der Synthetischen Biologie bestimmt. Hierzu wurde zunächst mit einer Suchabfrage mit dem Begriff „synthetic biology“ diejenige Literatur identifiziert, die sich explizit auf die Synthetische Biologie bezieht. Für diese Analyse wurden in der Literaturliteraturdatenbank „Web of Science“ Fachartikel ermittelt, die den Suchbegriff „synthetic biology“ in ihrem Titel, ihrer Kurzzusammenfassung in ihren Stichwörtern („Keywords“) oder in der speziell in dieser Datenbank enthaltenen Begriffsgruppe Keywords Plus®²¹ aufweisen. Anschließend wurden die erhaltenen Treffer hinsichtlich weiterer potenzieller Suchbegriffe analysiert. Entsprechend den jeweiligen Forschungsobjekten (s. o.) innerhalb der Synthetischen Biologie sind auch die Suchbegriffskategorien nach Forschungsobjekten unterteilt. Die auf die Forschungsobjekte bezogenen Haupt- und Unterkategorien inklusive der für diese jeweils ermittelten Suchbegriffe werden im folgenden Unterkapitel vorgestellt.

Der *zweite Schritt* diente der Verbesserung der Suchbegriffe. Hierzu wurden mit den ermittelten Begriffen weitere Datenbankabfragen durchgeführt. Die im Ergebnis erhaltenen Veröffentlichungen wurden inhaltlich geprüft und danach nur diejenigen Suchbegriffe, die mehr als 80 % passende Veröffentlichungen ergeben hatten, für eine zweite Datenbankabfrage zur Optimierung der Begriffe und Begriffskombinationen verwendet.

Nach der endgültigen Festlegung der Suchbegriffe wurden im *dritten und vierten Schritt* der bibliometrischen Analyse insgesamt drei Suchabfragen durchgeführt. Die Recherche wurde zunächst auf Veröffentlichungen beschränkt, die der Synthetischen Biologie direkt zugeordnet sind („enge“ Suchstrategie mit der Begriffskombination „synthetic biology“). Zudem wurde der Anteil der Übersichtsartikel („reviews“) separat bestimmt (Schritt 3).

²¹ Die Funktion KeyWords Plus® der Datenbank Web of Science (Fa. Thomson Reuters) sorgt für den Zugriff auf spezifische Begriffe, die in den Titeln der Artikel enthalten sind, die vom Autor des ursprünglich ermittelten Artikels zitiert werden.

In einer zweiten Abfrage wurden die Suchbegriffe für die einzelnen Forschungsobjekte der Synthetischen Biologie verwendet (Schritt 4a). Diese Abfrage wurde anschließend mit den gleichen Begriffskombinationen, jedoch unter Ausschluss von „synthetic biology“ durchgeführt (Schritt 4b). Der Quotient aus den Artikelanzahlen beider Abfragen wurde als Indikator dafür verwendet, wie stark sich die einzelnen Forschungsobjektbereiche zur Synthetischen Biologie zählen.

In Abbildung 4 ist die Vorgehensweise der bibliometrischen Analyse in einer Übersicht zusammengefasst:

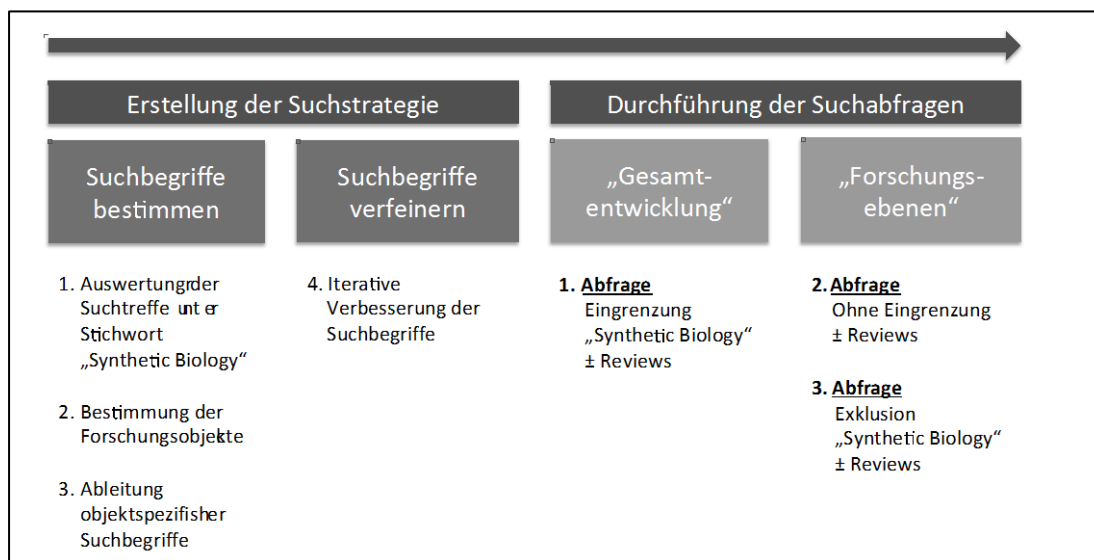


Abbildung 4: Suchstrategie der bibliometrischen Analyse wissenschaftlicher Publikationen im Bereich der Synthetischen Biologie [Quelle: eigene Darstellung]

2.4.3.2 Suchbegriffe

Zur Übersicht wurden die ermittelten Suchbegriffe in Haupt- und Untergruppen unterteilt. Die Hauptgruppen umfassen folgende Bereiche (mit den fett gedruckten Begriffen sind die Gruppen in den weiteren Kapiteln bezeichnet):

- **Module**, Schaltkreise
 - Arbeiten zu Synthese-, Abbau- und Signalübertragungsmechanismen sowie Schaltkreisen
- Synthetisches **Genom**
 - Arbeiten zur Genom- und Gensynthese sowie zu unnatürlichen genetischen Systemen
- Funktionelles **Proteindesign**
 - Arbeiten zum rationalen (In-silico-)Design von Proteinen und der Verwendung unnatürlicher Aminosäuren
- **RNA Design**
 - Arbeiten zu funktionellen Nukleinsäuren
- Synthetische **Zellen**
 - Arbeiten zu Protozellen und zellulären „Chassis“ bzw. Minimalzellen

- *Nano-bio*
 - Arbeiten zu Nano- und Mikrokompartimenten, Mikroreaktoren, molekularer Selbstorganisation, intelligenten Biomaterialien und Nukleinsäurenanostrukturen („Origami“)
- *Allgemeines*
 - Arbeiten, die sich mit dem ingenieurtechnischen Anspruch von Konstruktion in der Biologie sowie mit der Erzeugung von synthetischem Leben im Allgemeinen befassen

In den folgenden Tabellen (Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3, Tabelle 4, Tabelle 5, Tabelle 6 und Tabelle 7) sind die Suchbegriffe der Haupt- und Untergruppen dargestellt. Die Begriffe einer jeden Tabellenzelle wurden für die Suchanfragen als Suchbegriffskette („String“) mit dem Booleschen Operator „OR“ (entspricht dem Semikolon „;“ in der Begriffsaufzählung), also einem „oder“ verbunden. Die gesuchten Artikel sollten also mindestens einen der aufgelisteten Begriffe bzw. eine der Begriffskombinationen (durch Anführungsstriche miteinander verbundene Wörter) enthalten. Ein Stern („Asterisk“) bedeutet, dass lediglich der gelistete Wortstamm für die Suche relevant ist und der Rest des Begriffes daher variabel sein kann.

Tabelle 1: Suchbegriffe für die Hauptgruppe „allgemeines und Begleitforschung“

Nebengruppe	Begriffe
Allgemeines	"constructive biology"; forward-engineer* (bacteria OR biol*)
Begleitforschung	"synthetic life"

(Quelle: eigene Darstellung)

Tabelle 2: Suchbegriffe für die Hauptgruppe „Module / Schaltkreise / neue Stoffwechselfunktionen“

<i>Nebengruppe</i> Untergruppe	Begriffe
<i>Module</i>	biobrick*; "biological parts"; biol* "standard* parts"
<i>Systembiologie</i>	(cell OR metaboli*) AND "pathway design"
Regulatory network	"gene regulatory network*" design engineer*; synthetic "regulatory network*" (engineer* OR design); "synthetic gene network*"
Circuit design	gene* AND synthetic AND "circuit design"; "genetic circuit*" (artificial OR synthetic)
Engineering gene Clusters	engineering synthetic "gene cluster"; "genetic devices"

(Quelle: eigene Darstellung)

Tabelle 3: Suchbegriffe für die Hauptgruppe „Synthetisches Genom“

<i>Nebengruppe</i> Untergruppe	Begriffe
<i>Synthetisches Genom (Software)</i>	"minimal genome" (engineer* OR design OR synthetic); "reduced genome" (engineer* OR design OR construct*)
<i>Gensynthese und Zusammenbau</i>	
Gene synthesis	"gene synthesis" AND (high-throughput OR high-fidelity); chemical-synthesis AND genome AND (engineer* OR construction)
DNA assembly	"dna assembly" genome
<i>Neue Nukleotide</i>	"chemical diversification" nucleic acid*; "genetic alphabet" expan* NOT fluorescen* NOT imaging; "genetic code expan*"; "unnatural base pair system"; "unnatural base pair*" transcr*; "unnatural base pair*" "in vivo"; "artificial genetic system*"; xeno nucleic acid*

(Quelle: eigene Darstellung)

Tabelle 4: Suchbegriffe für die Hauptgruppe „Funktionelles Proteindesign“

Nebengruppe Untergruppe	Begriffe
Funktionelles Proteindesign (Machines)	"artificial protein" construct*; "rational protein design"; "de novo" "enzyme design"; "computational protein design"; "molecular machine*" biol* (design OR engineer* OR construct*)
Neue Aminosäuren	"noncanonical amino acid*" (engineer* OR construct* OR design)

(Quelle: eigene Darstellung)

Tabelle 5: Suchbegriffe für die Hauptgruppe „RNA-Design“

Nebengruppe Untergruppe	Begriffe
Funktionelles Nukleinsäuren	"rna design"; "computational design" rna (engineer* OR construct*)
Riboswitches, Ribozymes, Machines/ Structures	"synthetic riboswitch*"; "artificial riboswitch*"; "synthetic ribozyme*" (engineer* OR construct* OR design); "artificial ribozyme*" (engineer* OR construct* OR design)

(Quelle: eigene Darstellung)

Tabelle 6: Suchbegriffe für die Hauptgruppe „synthetische Zellen“

Nebengruppe Untergruppe	Begriffe
Chassis	synthetic protocell*; "artificial cell*" biol*; protocell* NOT origin NOT biogenesis NOT primordial; biol* chassis NOT cars NOT robot* NOT vehicle NOT driving; bacterial cell chassis; "synthetic cell*" biol* (engineer* OR design OR construct*); synthetic "minimal cell*"

(Quelle: eigene Darstellung)

Tabelle 7: Suchbegriffe für die Hauptgruppe „Nano-Bio“

Nebengruppe Untergruppe	Begriffe
1 Interfaces, Microreactors, Biomolecular self-assembly	(vesicle OR vesicul*) bioreactor* NOT tissue* NOT "cell line"; membrane molecular self-organization (lipid* OR protein*); (reaction OR enzyme) nanocompartment*; "smart biomaterial*" (cell OR interface); "dna nanostructure*" (engineer* OR construct* OR design); "dna nanotubes"; "rna nanostructure*"; "dna origami" (engineer* OR construct* OR design); "bottom-up" biomolecul*

(Quelle: eigene Darstellung)

2.4.3.3 Ergebnisse

Als Ergebnis der durch die Begriffskombination „synthetic biology“ eingegrenzten Suche konnten 1.117 Publikationen im Zeitraum von 2004 bis 2011 gefunden werden, die einen expliziten Bezug zum Forschungsfeld der Synthetischen Biologie aufweisen und als Artikel in Zeitschriften oder Tagungsbänden veröffentlicht worden sind. Abbildung 5 zeigt die Veränderung der Publikationsanzahl im untersuchten Zeitraum. Die Entwicklung der Veröffentlichungszahlen ist über die Jahre durchgehend positiv (ansteigend). Der Anteil der Review-Artikel liegt seit dem ersten dargestellten Jahrgang 2004 im Mittel bei ca. 42 %. Werden die Review-Artikel nicht berücksichtigt, dann schrumpft die Anzahl der gesamten Veröffentlichungen auf 631 Artikel. Deutlich wird damit der relativ hohe Anteil der Review Artikel (bis zu 48 Prozent) an der Gesamtzahl der veröffentlichten Arbeiten. Allgemein liegt der Anteil der Übersichtsartikel in der Wissenschaftsliteratur bei weniger als 5 % (Glänzel 2008). Der hohe Anteil von Review-Artikeln deutet auf ein starkes Maß an Selbstreflexion hin. Möglicherweise ist dies der gegenwärtigen Entstehungsphase der Synthetischen Biologie und der noch hohen Aufmerksamkeit gegenüber ihren revolutionären Ansprüchen geschuldet. Weitreichende Interpretationen sind angesichts der überwiegend recht geringen Anzahl von jährlich publizierten Artikeln jedoch mit großen Unsicherheiten behaftet.

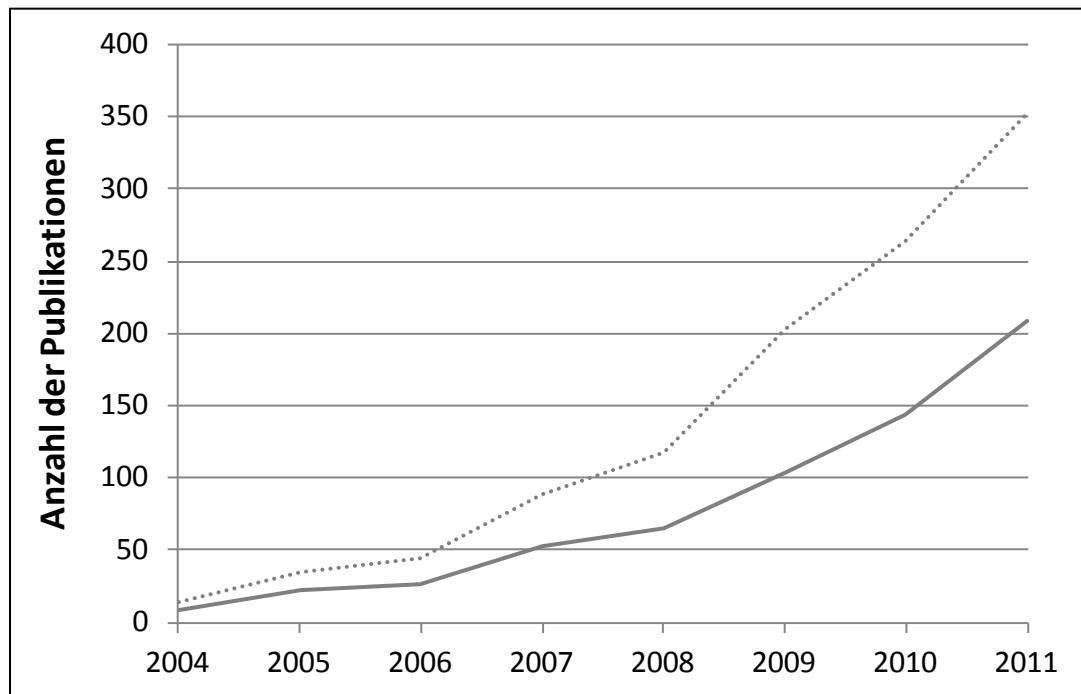


Abbildung 5: Entwicklung der Publikationsanzahlen im Bereich der Synthetischen Biologie mit (punktierter Linie) und ohne Berücksichtigung der Übersichtsartikel [Quelle: eigene Darstellung]

Neben den reinen Publikationszahlen können die im Web of Science gefundenen Artikel auch hinsichtlich der in dieser Datenbank angebotenen Forschungsdisziplinen (auf der Articlebene auch „subject areas“ genannt) analysiert werden. Nach diesen Forschungsdisziplinen wurde das Ergebnis der Suche nach

Fachartikeln (also ohne Übersichtsartikel) aufgeteilt. Dabei ist zu beachten, dass Artikel auch mehreren Disziplinen zugeordnet werden können und daher Mehrfachzählungen unvermeidlich sind.

Insgesamt konnten 1.220 Zuweisungen auf 24 Forschungsdisziplinen identifiziert werden. Das Ergebnis dieser Zuordnung ist in Abbildung 6 als Kreisdiagramm dargestellt. Den größten Anteil hat mit 21,4 Prozent der Bereich Biochemie und Molekularbiologie („Biochemistry Molecular Biology“; 219 Veröffentlichungen). Darauf folgt mit großem Abstand die Biotechnologie als angewandte Mikrobiologie („Biotechnology applied Microbiology“; 10,4 Prozent bzw. 107 Veröffentlichungen).

Die Abbildung der Forschungsdisziplinen lässt erkennen, wie heterogen der überwiegende Teil der Synthetischen Biologie zusammengesetzt ist. Im Anteilsbereich oberhalb 5 % liegen allein acht verschiedene Zuordnungen vor, die auch die Chemie, Bioinformatik und die Computerwissenschaften einschließen. Diese Aufteilung spiegelt damit auch die im Kapitel 2.1 vorgestellten Disziplinen (Genetik/Molekularbiologie, Chemie/Biochemie, Systemwissenschaften) wieder, die mit ihren Paradigmen auf die Synthetische Biologie einen bedeutenden Einfluss ausüben.

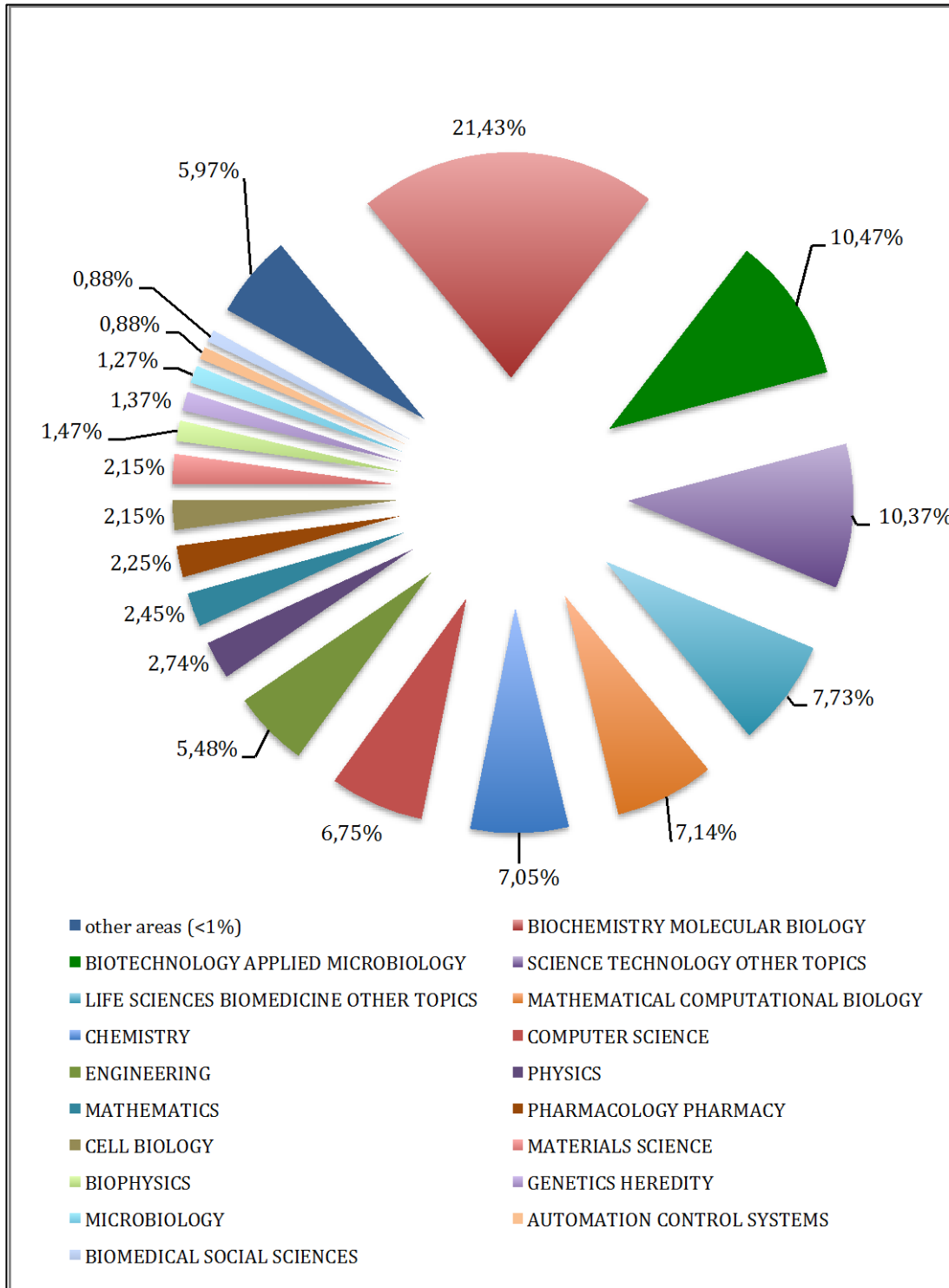


Abbildung 6: Anteil der artikelbasiert zugeordneten Forschungsdisziplinen in der Synthetischen Biologie aus der engen Suchabfrage ohne Reviews [Quelle: eigene Darstellung]

2.4.3.3.1 Differenzierung nach Forschungsobjekten

In einem nächsten Schritt wurde eine Suchabfrage mit den für die einzelnen Forschungsobjekte bestimmten Suchbegriffen durchgeführt. Dabei wurde lediglich zwischen Veröffentlichungen mit und ohne Übersichtsartikel unterschieden. Die komplette Suchabfrage für alle Typen von

Forschungsobjekten einschließlich der Reviews ergab insgesamt 2.196 Publikationen (darunter 1.646 Fachartikel) im Untersuchungszeitraum von 1981 bis 2011. Die im Vergleich zur oben erwähnten allgemeinen Abfrage mit der Begriffskombination „synthetic biology“ erhöhte Anzahl von Veröffentlichungen ist dem Umstand geschuldet, dass nicht immer explizit die Synthetische Biologie als Forschungsfeld erwähnt wird, wenn die zu ihr zählenden Techniken und Forschungsobjekte betroffen sind. Zudem kann es Schnittmengen zwischen den Ergebnissen für die einzelnen Forschungsobjektbereiche geben. Nicht jede Veröffentlichung lässt sich nur einem Bereich zuordnen, wenn sie mit ihrem Inhalt mehrere Objektbereiche berührt. Die Anzahl der Veröffentlichungen je Objektbereich ist in der Abbildung 7 dargestellt.

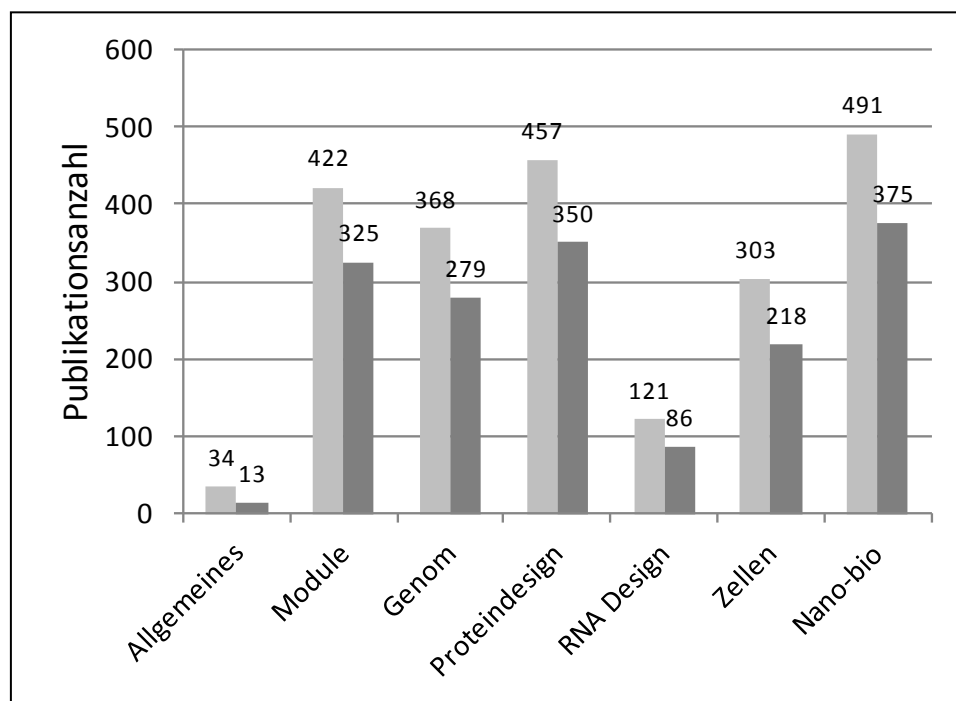


Abbildung 7: Anzahl der Veröffentlichungen in den Forschungsobjektbereichen. hellgrau = inkl. Übersichtsartikel, dunkel = ohne Übersichtsartikel [Quelle: eigene Darstellung]

In den Bereichen Nano-bio, Funktionelles Proteindesign und Module/Schaltkreise wurden die meisten Veröffentlichungen ermittelt. Sie scheinen also von hoher Relevanz für die Synthetische Biologie zu sein. Die Arbeiten im Bereich „Nano-bio“ befassen sich zu einem großen Teil mit DNA-Origami und den RNA-Nanostrukturen, die unter anderem für die Selbstorganisation von Biomolekülen verwendet werden können. Im Bereich des funktionellen Proteindesigns dominieren Veröffentlichungen zum computergestützten und rationalen Proteindesign. Mit der Verwendung unnatürlicher Aminosäuren befasst sich nur ein kleiner Teil der ermittelten Arbeiten. Der Objektbereich der Module und Schaltkreise wird von Veröffentlichungen zu regulatorischen Netzwerken bestimmt. Arbeiten zu standardisierten Elementen machen hier nur einen kleinen Teil der gesamten Publikationen aus. Im Bereich der Genome dominieren Arbeiten zur

Entwicklung neuer Nukleotide, daneben zu ungefähr gleichen Anteilen Arbeiten zur Erzeugung von Minimalgenomen und zur Gen- bzw. Genomsynthese. Der Bereich „Zellen“ wird eher durch den sogenannten „Bottom-up“-Ansatz (Protozellen bzw. „künstliche“ Zellen) bestimmt, ein „Top-down-Ansatz“ in Form von Minimalzellen ist hier nur mit einer vergleichsweise geringen Anzahl von Veröffentlichungen vertreten, obwohl der stark vertretene Bereich der Module und Schaltkreise vorwiegend in „Top-down“-Ansätzen praktiziert wird. Der Grund ist höchstwahrscheinlich, dass die genetischen Konstrukte aus dem Bereich der Module zumeist noch in die üblichen Laborstämme implementiert werden, die noch nicht als Minimalzellen bezeichnet werden können. Der Objektbereich „RNA-Design“ weist die geringsten Veröffentlichungszahlen auf. Er umfasst vor allem Arbeiten zu künstlichen regulatorischen sowie enzymatisch aktiven RNA-Molekülen, aber weniger das computergestützte RNA-Design. Die Kategorie „Allgemein“ weist nur eine sehr geringe Anzahl von 34 bzw. 13 Artikeln aus. Ähnlich wie im Bereich „Module“, wo nur ein vergleichsweise geringer Teil der Arbeiten modularisierten biologischen Bauteilen gewidmet war, liegen auch zum Konstruktionsanspruch nur wenige Arbeiten vor. Der ebenfalls abgefragte Begriff „synthetic life“ wird überwiegend in der Begleitforschungsliteratur diskutiert. Dies erklärt höchstwahrscheinlich auch den überdurchschnittlich hohen Anteil an Übersichtsartikeln von 62 Prozent im Bereich „Allgemeines“.

Die zeitliche Entwicklung der Veröffentlichungszahlen in den Forschungsobjektbereichen der Synthetischen Biologie ist in Abbildung 8 dargestellt; der Bereich „Allgemeines“ wurde hier wegen der sehr geringen Anzahl von Veröffentlichungen ausgelassen. Seit ca. 2008 ist der Anteil der Bereiche Nano-bio und Module nach konstantem Wachstum in den Vorjahren über die übrigen Bereiche hinausgewachsen. Vermutlich haben gerade die Fortschritte in der Systembiologie, Bioinformatik und in der DNA-Synthesetechnologie den Bereich der Module, in dem insbesondere regulatorische Netzwerke eine wichtige Rolle spielen, befördert. In den Bereichen Proteine, Genome und Zellen fällt das Wachstum schwächer aus. Gerade die Arbeiten zu Genomen und Proteinen dominierten die Literatur im Bereich der Synthetischen Biologie bis in die erste Hälfte des vergangenen Jahrzehnts hinein. Möglicherweise spielten hier auch Aktivitäten im Rahmen des Humangenomprojekts eine Rolle. Der Bereich RNA-Design mit seinen Arbeiten zur Entwicklung funktioneller Aminosäuren ist im gesamten Untersuchungszeitraum nur ein kleiner Bereich der Synthetischen Biologie. Dies mag damit zusammenhängen, dass die besondere Rolle der RNA als Enzym und regulatorisches Molekül erst in den achtziger und neunziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts erkannt worden ist. Nach Aussage einer Expertin aus den SynBioTA-Workshops ist es daher denkbar, dass dieser Bereich mit einer Verspätung von ca. 10 Jahren hinter dem Bereich der DNA entwicklungstechnisch hinterher hinkt.

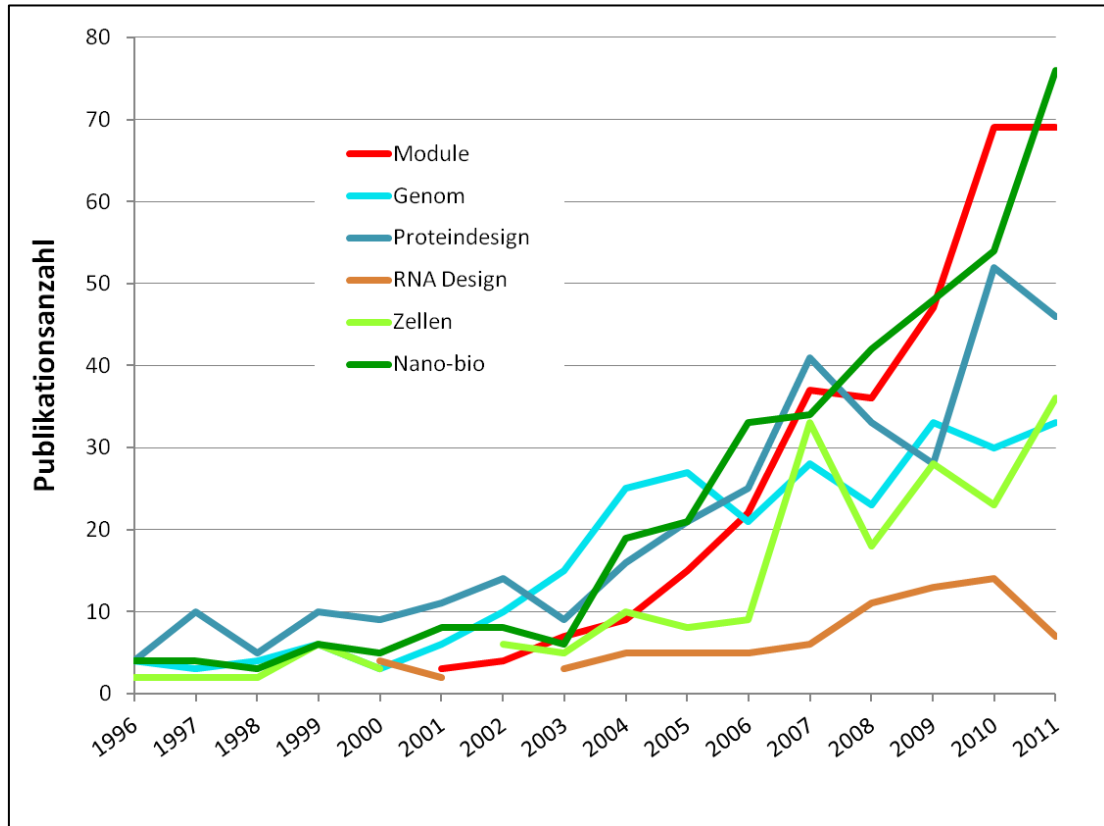


Abbildung 8: Zeitliche Entwicklung der Veröffentlichungszahlen in den Forschungsobjektbereichen der Synthetischen Biologie (jeweils ohne Übersichtsartikel, ohne Bereich „Allgemeines“)
[Quelle: eigene Darstellung]

Wie oben bereits angesprochen, wird die Synthetische Biologie in den Veröffentlichungen der Forschungsobjektbereiche nicht immer explizit erwähnt. Die Ermittlung des genauen Anteils der Veröffentlichungen, die einen direkten Bezug zur Synthetischen Biologie herstellen, kann Aufschluss über die Identifikation des jeweiligen Forschungsobjektbereichs mit der Synthetischen Biologie geben. Eine entsprechende Analyse wurde durchgeführt, indem das Ergebnis einer Suche ohne die Eingrenzung auf die Synthetische Biologie durch das Ergebnis einer Suche dividiert wurde, bei der alle Artikel mit direktem Bezug zur Synthetischen Biologie („synthetic biology“ in der Suchbegriffsliste) ausgeschlossen waren (womit nur Artikel ermittelt wurden, die sich nicht explizit der Synthetischen Biologie zuordneten). Die entsprechenden Resultate für alle Forschungsobjektbereiche sind in der Abbildung 9 dargestellt. Der zugrundeliegenden Berechnung entsprechend zeigt ein Wert von eins an, dass keiner der publizierten Artikel zur Synthetischen Biologie Bezug nimmt. Je weiter die Werte über eins ansteigen, desto mehr Artikel liegen in den untersuchten Jahren vor, die sich explizit auf die Synthetische Biologie beziehen. Ein Wert von zwei würde bedeuten, dass die Anzahl der Artikel mit Bezug zur Synthetischen Biologie der Anzahl der Artikel ohne solchen Bezug entspricht. Dieser Wert wird allerdings in keinem der untersuchten Bereiche erreicht, was bedeutet, dass in allen Bereichen im untersuchten Zeitraum mehr Arbeiten ohne ausdrücklichen Bezug zur Synthetischen Biologie publiziert wurden.

Mit weitem Abstand zu den übrigen Forschungsobjektbereichen scheint einzig der Bereich der Module mit seinen Arbeiten zu (genetischen) Schaltkreisen,

Netzwerken und standardisierten biologischen Bauelementen seinen Bezug zur Synthetischen Biologie sehr deutlich zu betonen. Hier wurden 2013 fast ebenso viele Artikel mit Bezug zur Synthetischen Biologie veröffentlicht, wie ohne Bezugnahme. In den anderen Bereichen wird die Synthetische Biologie noch nicht so ausgeprägt erwähnt. Die „synthetic biology“ in ihrem Titel, Abstract oder den Stichwörtern erwähnenden Veröffentlichungen machen bei den Bereichen „RNA-Design“, „Genome“ und „Zellen“ nur ungefähr ein Fünftel der gesamten in diesen Bereichen publizierten Arbeiten aus. Bei den Artikeln zum Proteindesign und dem Bereich „Nano-bio“ ist der Anteil noch viel geringer (nahe eins). Bei beiden scheint es sich also eher um Grenzbereiche der Synthetischen Biologie bzw. Grenzbereiche zur Synthetischen Biologie zu handeln.

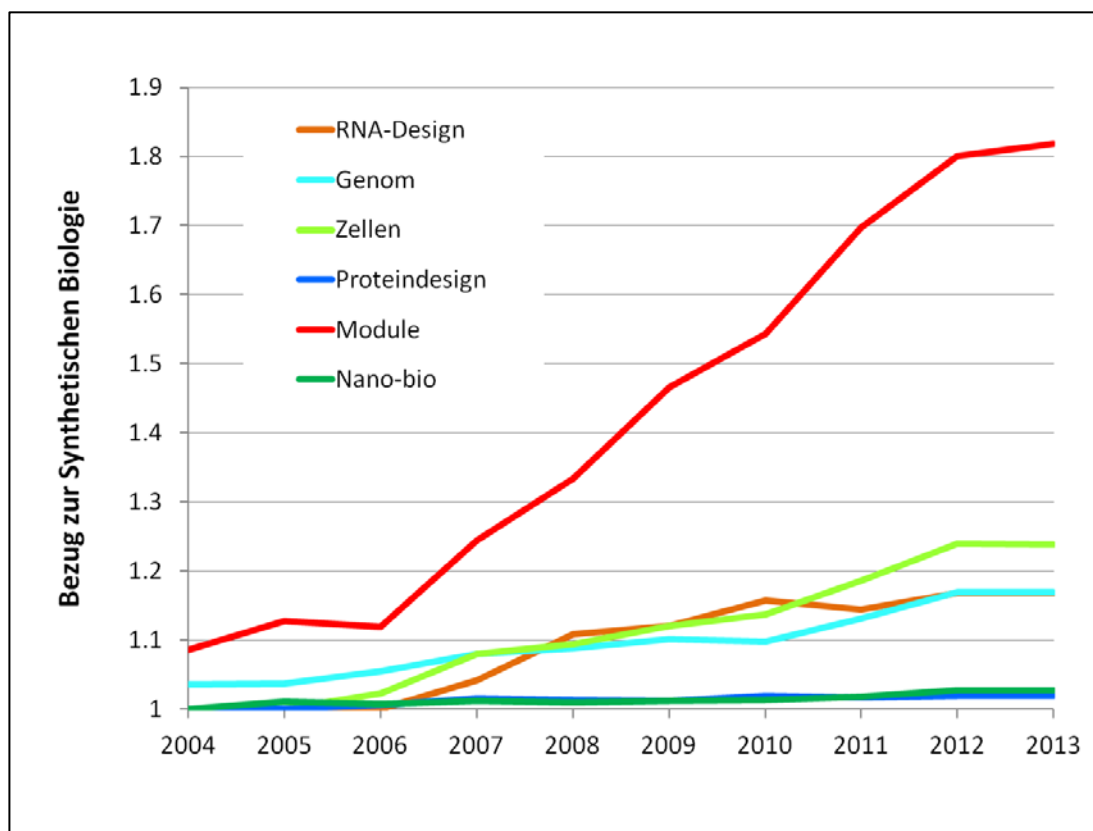


Abbildung 9: Direkter Bezug der Forschungsobjektbereiche zur Synthetischen Biologie (ohne Bereich „Allgemeines“) [Quelle: eigene Darstellung]

Zudem lässt das Ergebnis in Abbildung 9 erkennen, dass die Zuwächse der Veröffentlichungszahlen, die sich explizit der Synthetischen Biologie zuordnen (vgl. Abbildung 5), vor allem auf den Bereich Module mit seinen (genetischen) Schaltkreisen, regulatorischen Netzwerken, konstruierten Genclustern und Bemühungen um Standardisierung zurückzuführen sind.

2.4.3.3.2 Relation zwischen den verschiedenen Forschungsobjektbereichen

Ausgehend von der Zuordnung der Veröffentlichungen zu den Forschungsobjektbereichen, die bei der bibliometrischen Analyse untersucht wurden, kann

neben Aussagen zur Anzahl wissenschaftlicher Publikationen in den einzelnen Bereichen (siehe Abbildung 7) auch deren Relationen dargestellt werden. Eine Abbildung der Vernetzung ergibt sich, wenn den beteiligten Autorinnen und Autoren entsprechend der Mehrzahl ihrer persönlichen Veröffentlichungen ein Forschungsobjektbereich zugeordnet wird. Ihre Ko-Autorschaften, denen ein anderer Forschungsobjektbereich zugeordnet worden ist, bilden dann die Verbindungen des Netzwerks zwischen den einzelnen Bereichen. Tabelle 8 zeigt in absteigender Reihenfolge die Anzahl der Kooperationen zwischen den jeweiligen Forschungsobjektbereichen.

Tabelle 8: Anzahl der Kooperationen zwischen den einzelnen Objektbereichen

Forschungsobjektbereich a)	Forschungsobjektbereich b)	Kooperationen
Synthetische Zellen	Module	44
Synthetisches Genom	Module	36
Module	Allgemein	35
Synthetische Zellen	Allgemein	20
Synthetisches Genom	Synthetische Zellen	15
RNA	Module	11
Module	Nano	9
Nano	Funktionelles Proteindesign	5
Module	Funktionelles Proteindesign	4
Synthetisches Genom	Allgemein	3
Synthetisches Genom	Nano	3
Synthetisches Genom	Funktionelles Proteindesign	2
Allgemein	Nano	2
Synthetische Zellen	RNA	1

In Abbildung 10 ist das entsprechende Netzwerk dargestellt. Die Größe der Kreisflächen entspricht dabei den bereits vorgestellten Publikationsanzahlen der einzelnen Forschungsobjektbereiche (ohne Übersichtsartikel).

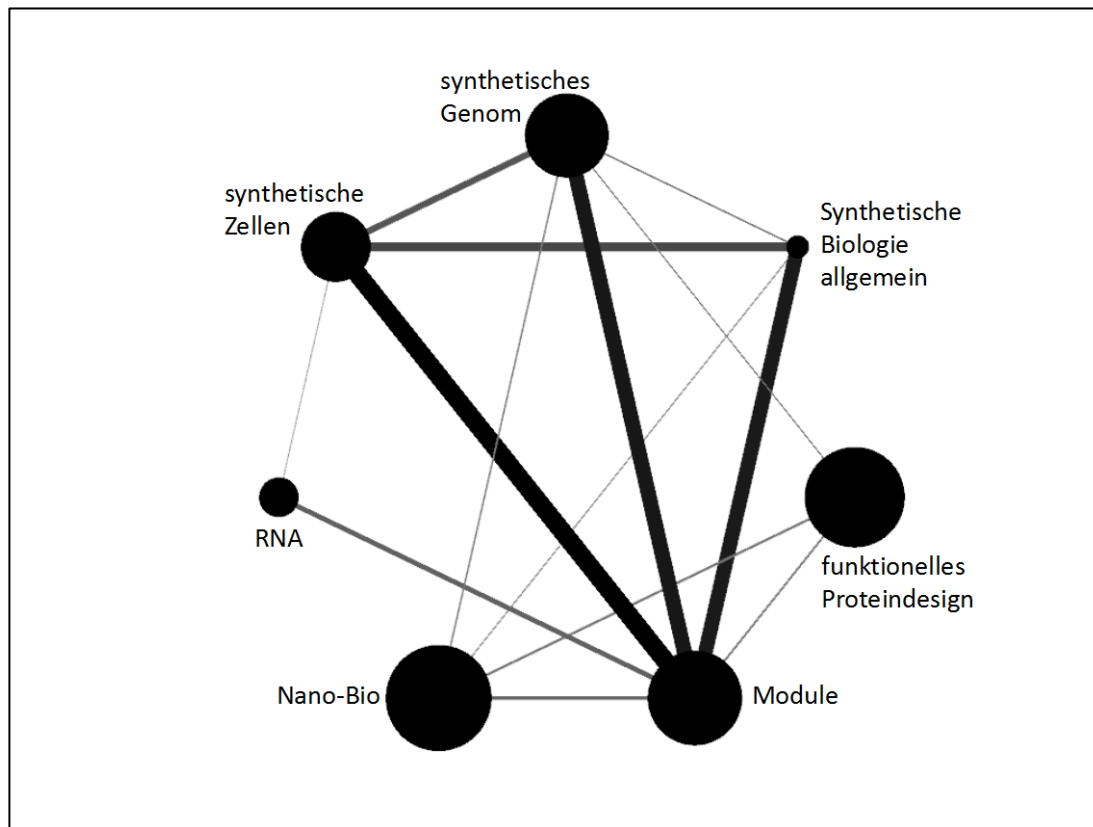


Abbildung 10: Netzwerkdarstellung der verschiedenen Forschungsobjektbereiche der Synthetischen Biologie. Die Kreisgröße dient dem Vergleich der Publikationsanzahl im jeweiligen Bereich. Je mehr Veröffentlichungen, desto größer der Kreisdurchmesser. Die Verbindungslinienstärke veranschaulicht die Anzahl der gemeinsamen Veröffentlichungen zweier Forschungsobjektbereiche [Quelle: eigene Darstellung]

Auffällig ist, dass die Bereiche Nano-bio und funktionelles Proteindesign trotz der hohen Publikationsaktivität in diesen Bereichen nur schwach mit den anderen Teilbereichen der Synthetischen Biologie verknüpft sind. Dies bestätigt die bisher gemachte Beobachtung bzgl. der Zugehörigkeit der einzelnen Forschungsbereiche zur Synthetischen Biologie. Denn auch dort fielen diese beiden Bereiche durch ihre nur sehr schwache eigene Zuordnung zur Synthetischen Biologie auf. Viele der Arbeiten sind zwar der Synthetischen Biologie zugeordnet, offensichtlich wird dafür aber nur in seltenen Fällen mit den Akteuren der anderen Bereiche des Feldes kooperiert. Bezogen auf die Kooperationsanzahl scheinen also die Bereiche „Module“, „Synthetische Zellen“ und „Synthetisches Genom“ den Kernbereich der Synthetischen Biologie darzustellen. Aber auch im Bereich des RNA-Designs gibt es relativ zur geringen Zahl der Publikationen mit elf Kooperationen zum Bereich der Module eine starke Verknüpfung. Der Bereich „Allgemein“ ist in hohem Maße mit den Autoren der Forschungsobjektbereiche synthetische Zellen und Module über Kooperationen verknüpft. Ein Ergebnis, das aufgrund der Ausrichtung dieses Bereiches „Allgemeines“ auf Arbeiten zum ingenieurtechnischen Anspruch von Konstruktion in der Biologie sowie der Erzeugung von synthetischem Leben im Allgemeinen durchaus naheliegt.

2.4.3.3 Zusammenfassung der Publikationsanalyse nach Forschungsobjekten

In den letzten zehn Jahren hat sich die Publikationsaktivität in der Synthetischen Biologie kontinuierlich entwickelt. Trotzdem weist die noch vergleichsweise geringe Anzahl an wissenschaftlichen Veröffentlichungen²² auf das frühe Stadium des Forschungsgebietes hin. Der diagnostizierte Anstieg ist zum überwiegenden Teil auf Arbeiten zu genetischen Schaltkreisen, Netzwerken und Modulen zurückzuführen. Dieser Bereich scheint den Kern der Forschung auszumachen, auch wenn die Synthetische Biologie durch den vielfachen Einfluss mehrerer anderer Forschungsdisziplinen sehr interdisziplinär ist. Beiträge aus der Biochemie, Biotechnologie, Biomedizin, Mathematik, Informatik, Chemie und Ingenieurwesen sind unter den Artikeln mit Bezug zur Synthetischen Biologie vertreten. Zudem ist ein höherer Anteil von mathematischen Disziplinen, wie bspw. von den Computerwissenschaften, erkennbar. Diese Beiträge weisen auf den Einfluss der Systembiologie hin.

Unter den von der Synthetischen Biologie untersuchten Objektbereichen, wurden insbesondere zu a) Nano- und Mikrokompartimenten, Mikroreaktoren, molekularer Selbstorganisation, intelligenten Biomaterialien und Nukleinsäurenanostrukturen; zu b) funktionellem Proteindesign; und zu c) Modulen, genetischen Schaltkreisen und Netzwerken die meisten Arbeiten publiziert. Module, Schaltkreise und Netzwerke zeigen insbesondere im Vergleich zum sehr veröffentlichungsstarken Proteinbereich einen steigenden Trend. Dieser Zuwachs ist vermutlich auf die Erkenntnisfortschritte im Bereich der Systembiologie zurückzuführen, der für die Verknüpfung funktionaler Module in Netzwerken notwendig ist. Dem entspricht auch die Ansicht einiger interviewter Akteure, die in diesem Zusammenhang vor allem in der systematisch angelegten BioBricks-Initiative einen Treiber sehen. Wie auch die Netzwerkanalyse der Forschungsobjektbereiche zeigt, scheinen die Bereiche Module, synthetisches Genom und synthetische Zellen zu den Kernbereichen der Synthetischen Biologie zu gehören.

Bis auf den Bereich der Module und Schaltkreise beziehen sich die Arbeiten zu den anderen Forschungsobjekten nur zurückhaltend auf den Begriff der „synthetic biology“ als Bezeichnung für ihr übergeordnetes Forschungsgebiet. In der Tendenz steigt allerdings der Anteil von Veröffentlichungen mit deutlichem Bezug zur Synthetischen Biologie. In allen Bereichen der Synthetischen Biologie ist der Anteil der Übersichtsartikel recht hoch (ca. 20 – 60 %), was vermutlich auf die Neuheit des Forschungsgebietes und seinem für die Biologie revolutionären Anspruch zurückgeht.

2.4.4 Bibliometrische Analyse der Synthetischen Biologie nach ihren Methoden

Die Einführung von Ingenieursprinzipien in die Biologie war von Beginn an eng mit der Einführung des Begriffes „Synthetische Biologie“ als Bezeichnung des neuen Forschungsfeldes, in dem eine umfassende, planvolle Vorgehensweise angewandt werden sollte, verknüpft. Mit den ingenieurtechnischen Prinzipien ist hier die Vorstellung eines Konstruktionsprozesses verbunden, der vom Design über die Konstruktion bis hin zur Herstellung eines Prototyps einer

²² Eine nach den genannten Kriterien durchgeführte Suche im Web of Science zum Begriff „systems biology“ ergibt bis einschließlich 2011 7.027 Veröffentlichungen im Vergleich zu 1.117 für „synthetic biology“.

rationalen, geplanten Vorgehensweise mit kalkulierbaren Produkteigenschaften unterliegt. Weitgehende Planbarkeit und Konstruktionsfähigkeit würde für die Methodik, aber auch für die Produkte einer angewandten Biologie ein Novum darstellen (Endy 2005). Weil damit das Feld selbst in seinem Innovationsgrad charakterisiert werden kann, wurde die Analyse der von den Akteuren im Bereich der Synthetischen Biologie angewandten Methoden als Kernthema der Akteursanalyse ausgewählt. Dafür wurden die Möglichkeiten einer quantitativen Literaturanalyse genutzt, für die ein speziell entwickelter Satz von Suchbegriffen eingesetzt wurde, der auf die unterschiedlichen Methoden der Synthetischen Biologie und – als Referenz – auf die Methoden der Biotechnologie, Molekularbiologie und Genetik zugeschnitten war. Die Ergebnisse dieser Analyse wurden im Rahmen einer Sonderausgabe der Zeitschrift *Biological Theory* publiziert (Giese et al. 2013)²³. Sie zeigten, dass der Anteil neuer, rationaler Konstruktionsmethoden in den publizierten Originalartikeln innerhalb des Bereiches der Synthetischen Biologie bereits ca. 50 % beträgt. Die Realität im Forschungs- und Entwicklungsgebiet ist damit aber noch weit vom Anspruch des Feldes einer einheitlich rationalen Vorgehensweise entfernt. Zudem zeigte ein Vergleich der Jahre zwischen 2009 und 2012 mit dem Zeitabschnitt der „frühen“ Jahre vor 2009, dass der Anteil von Artikeln, die sich auf rationale Konstruktionsprinzipien beziehen, abgenommen hat. Eine Analyse der Autoren ergab, dass die Mehrzahl der Akteure Methoden verwendet, die sowohl auf rationaler Konstruktion als auch auf evolutiven Mechanismen beruhen. Die sich hier andeutende Begrenzung des Einzugs rationaler Konstruktionsprinzipien in die Methodik der Synthetischen Biologie könnte in den besonderen Eigenschaften biologischer Materie begründet sein²⁴. Denn in einer biologischen Umgebung sind Ingenieursprinzipien schwerer zu verwirklichen, als in einem herkömmlichen technischen Kontext (Kittleson et al. 2012; Perkel 2012). Hinzu kommt noch die evolutionär begründete Instabilität biologischer Systeme (Arkin und Fletcher 2006). Das Ergebnis unserer Analyse deutet an, dass evolutiv basierte Methoden beginnen, das vollständig rationale Methodenspektrum der Synthetischen Biologie zu ergänzen.

Für die Bedeutung dieser Studie ist zudem erwähnenswert, dass das für die methodische Untersuchung entwickelte strukturelle und begriffliche Werkzeug über die vorliegende Untersuchung hinaus auch in späteren, einer kontinuierlichen Beobachtung des Feldes dienenden Analysen verwendet werden kann.

2.4.5 Akteursanalyse

Veröffentlichungen können, wie im vorangegangenen Abschnitt dargestellt, die Charakterisierung eines Forschungs- und Entwicklungsfeldes vor unterschiedlichen Hintergründen ermöglichen. Im Falle der vorliegenden Studie waren dies die disziplinäre Zugehörigkeit, der Typ der Forschungsobjekte und die Methodik. Neben dieser Form der Untersuchung des gesamten Feldes über die Quantifizierung der jeweiligen Anteile relevanter Veröffentlichungen, kann jedoch auch eine Untersuchung der publizierenden Akteure interessante

²³ Siehe Anhang.

²⁴ Vgl. hierzu Kapitel 2.1.5 zu den Grenzen der Synthetischen Biologie.

Angaben liefern. Eine Akteursanalyse ermöglicht insbesondere Aussagen zur internationalen Verteilung der Aktivitäten und dem Grad der Kooperation zwischen den Akteuren bzw. der Vernetzung der einzelnen Teilgebiete der Synthetischen Biologie. Der Beantwortung dieser Fragestellungen ist die folgende Analyse der Akteure im Bereich der Synthetischen Biologie gewidmet.

Der Akteursanalyse basiert, wie in der Beschreibung der Suchstrategie in Kapitel 2.4.3.1 erläutert, auf Datensätzen einer Literaturdatenbank.

2.4.5.1 Methodik der vergleichenden Akteursanalyse

Für den Vergleich der Aktivitäten von Institutionen und Ländern wurden die in Kapitel 2.4.3 unter Verwendung von „synthetic biology“ als Suchbegriff ermittelten Veröffentlichungen ausgewertet. Die Institutionen bzw. Länder ergeben sich aus der Zugehörigkeit des jeweils angegebenen korrespondierenden Autors der Veröffentlichungen. Die Aussagefähigkeit einer solchen Untersuchung wird natürlich durch Publikationen eingeschränkt, die zwar für die Synthetische Biologie von Bedeutung sind, dieses Feld aber unter dem Namen „synthetic biology“ nicht explizit in ihren für die Datenbankabfrage relevanten Textbestandteilen nennen. Dennoch sollte die durchgeführte Recherche, abgesehen von der durch diese schwer erfassbare „Grauzone“ betroffene absolute Artikelanzahl, aufschlussreiche Vergleiche zwischen den verschiedenen Akteuren ermöglichen. Für die Ranglisten der am meisten publizierenden Institutionen im Kapitel 2.4.5.4 (Akteursübersichten) wurden die Artikelanzahlen für die Forschungsobjektbereiche (ohne „synthetic biology“) zugrunde gelegt.

2.4.5.2 Methodik der Netzwerkanalyse

Wissenschaftliche Veröffentlichungen werden von einzelnen Personen zumeist in Autorenteams verfasst. Generell kann angenommen werden, dass die Zusammensetzung dieser Autorenteams eine Art Kooperation zwischen diesen Personen darstellt (Glänzel und Schubert 2004). Mit Hilfe einer Netzwerkanalyse können Autorennetzwerke in einem Untersuchungsbereich durch die Visualisierung der Autor/Ko-Autoren-Relation dargestellt und hinsichtlich verschiedener Gesichtspunkte analysiert werden. Anhand der Erkenntnisse lassen sich dann Aussagen zum Netzwerk und dessen Beschaffenheit ableiten. Beispielsweise wäre die Anzahl gemeinsam publizierter Artikel ein Indiz für eine rege Zusammenarbeit beider Autoren. Des Weiteren können Netzwerke hinsichtlich der Anzahl der Knoten und Kanten charakterisiert werden (Börner 2012). Zudem sind Netzwerkdichte und Verteilungsaspekte (viele oder wenige Knoten bzw. Kanten, Clusterbildungen und deren Inhalte) weitere charakteristische Merkmale eines Forschernetzwerks. Ein Hinweis für Schlüsselakteure in einem Cluster gibt die Anzahl der Verbindungen. Im Unterschied dazu würden Autoren, die verschiedene Cluster verbinden eher die Funktion von vermittelnden Brücken annehmen.

Mithilfe der Analyse der Publikationen in den verschiedenen Bereichen von Forschungsobjekten innerhalb der Synthetischen Biologie (siehe Kapitel 2.4.3) konnten ca. 1060 Autoren identifiziert werden. Ihre vielfältigen Ko-Autorschaften bieten die Möglichkeit, eine Analyse der Beziehungen zwischen den

einzelnen Autoren, ihren Institutionen und auch zwischen den Forschungsobjektbereichen der Synthetischen Biologie durchzuführen.

2.4.5.3 Ergebnisse der vergleichenden Akteursanalyse

Zunächst werden die Ergebnisse eines Vergleichs der Länder und Institutionen vorgestellt, die im Bereich der Synthetischen Biologie aktiv sind. Wenn auch die Anzahl der Publikationen im Bereich der Synthetischen Biologie noch vergleichsweise niedrig ist, so lässt sie doch einige Vergleiche zu, mit deren Hilfe die internationale Verteilung der Forschungsaktivitäten im Bereich der Synthetischen Biologie eingeschätzt werden kann. Abbildung 11 zeigt eine Übersicht der Länder, aus denen die meisten Fachartikel stammen. Für den Vergleich wurden aus den allgemein für die Synthetische Biologie ermittelten Publikationen Übersichtsartikel ausgeklammert und lediglich Fachartikel herangezogen, um die Forschungs- und Entwicklungsaktivität besser sichtbar zu machen.

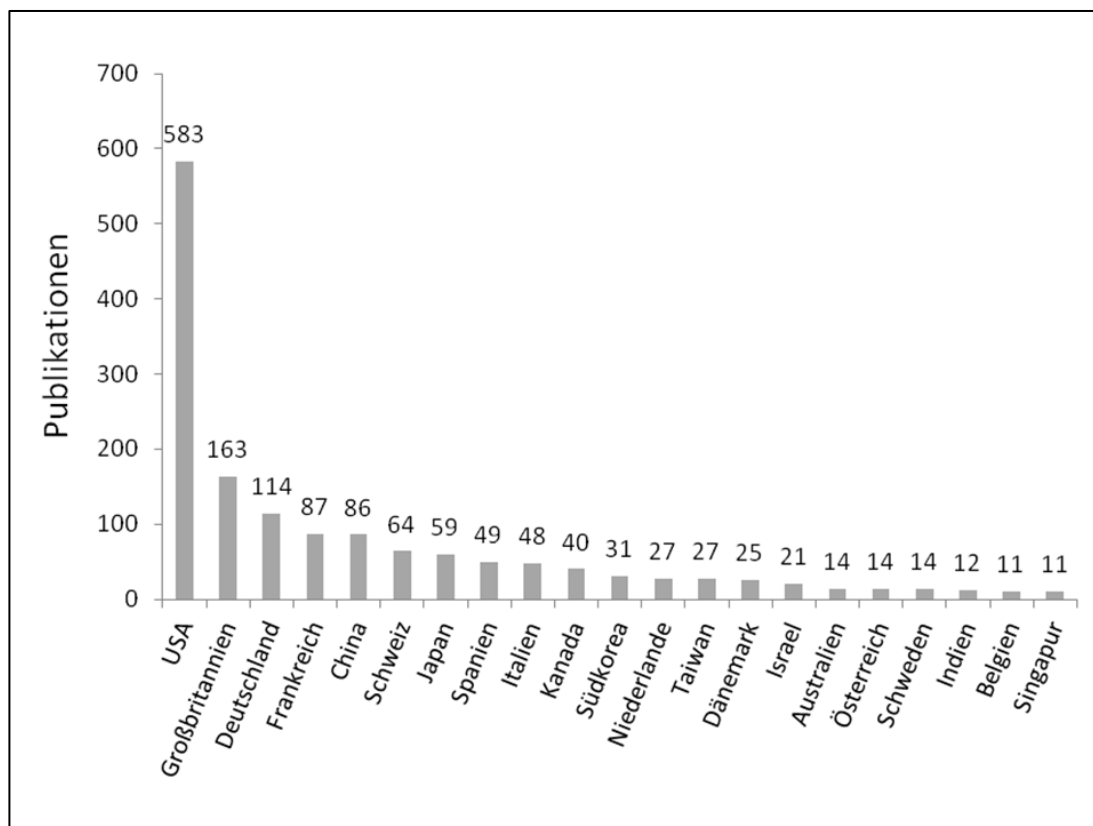


Abbildung 11: Übersicht über Länder mit mindestens 10 Veröffentlichungen im Bereich der Synthetischen Biologie [Datenquelle: Web of Science - Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED), Zeitraum: 1900 - 02.12.2013, nur Fachartikel, keine Reviews, Suchbegriff: „synthetic biology“ in Title, Abstract, Author Keywords, Keywords Plus®; eigene Darstellung]

Die USA weisen in der Reihenfolge der absoluten Publikationszahlen gegenüber Großbritannien als Zweitplatziertem eine weit mehr als dreimal höhere Anzahl an Fachartikeln auf. Deutschland nimmt in diesem Vergleich den dritten Platz ein. In Europa sind in der statistischen Reihenfolge England, Deutschland, Frankreich und die Schweiz die führenden Länder. China und Japan weisen mit

den westeuropäischen Ländern vergleichbare Veröffentlichungszahlen auf. Insgesamt sind die Zahlen – entsprechend der noch niedrigen Summe aller Veröffentlichungen in diesem Gebiet – noch recht klein, weshalb ein Vergleich der Forschungsaktivitäten im niedrigen zweistelligen Bereich dieser Auflistung nicht sinnvoll ist.

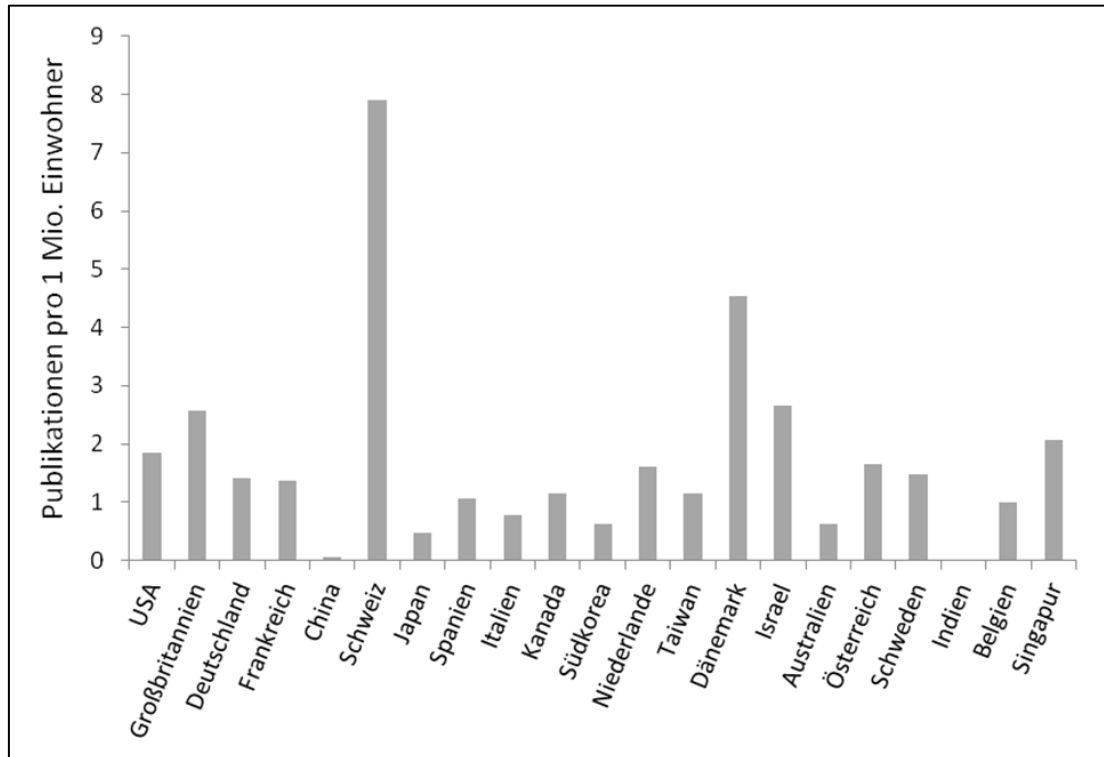


Abbildung 12: Auf die Bevölkerungszahl bezogene Publikationsstärke der Länder mit mindestens 10 Veröffentlichungen im Bereich der Synthetischen Biologie, die Publikationszahlen wurden für die Darstellung durch die Einwohnerzahl geteilt [Datenquelle: Bevölkerungszahlen aus dem Report der Datenreport 2012 der Stiftung Weltbevölkerung (DSW), Juli 2012, abgerufen am 24. September 2012; Web of Science - Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED), Zeitraum: 1900 - 02.12.2013, nur Fachartikel, keine Reviews, Suchbegriff: „synthetic biology“ in Title, Abstract, Author Keywords, Keywords Plus®; eigene Darstellung]

Relativiert man die Veröffentlichungszahlen dieser Länder, beispielsweise indem man sie durch die Bevölkerungszahl dividiert, dann ergibt sich ein ganz anderes Bild der Forschungsaktivitäten (vgl. Abbildung 12). Bezogen auf ihre Einwohnerzahl liegt die USA dann nur im Mittelfeld. Kleinere Industrienationen, allen voran die Schweiz, mit großem Abstand gefolgt von Dänemark und Israel führen dann die Liste an. Deutschland liegt im Mittelfeld, gleichauf mit Frankreich, aber hinter Großbritannien und auch den USA.

Neben den Ländern lassen sich auch die Institutionen, aus denen die hauptverantwortlichen Autoren der Artikel stammen, nach ihren Veröffentlichungszahlen vergleichend darstellen. In Abbildung 13 sind alle Institutionen aufgelistet, die mindestens 20 Arbeiten im Bereich der Synthetischen Biologie publiziert haben.

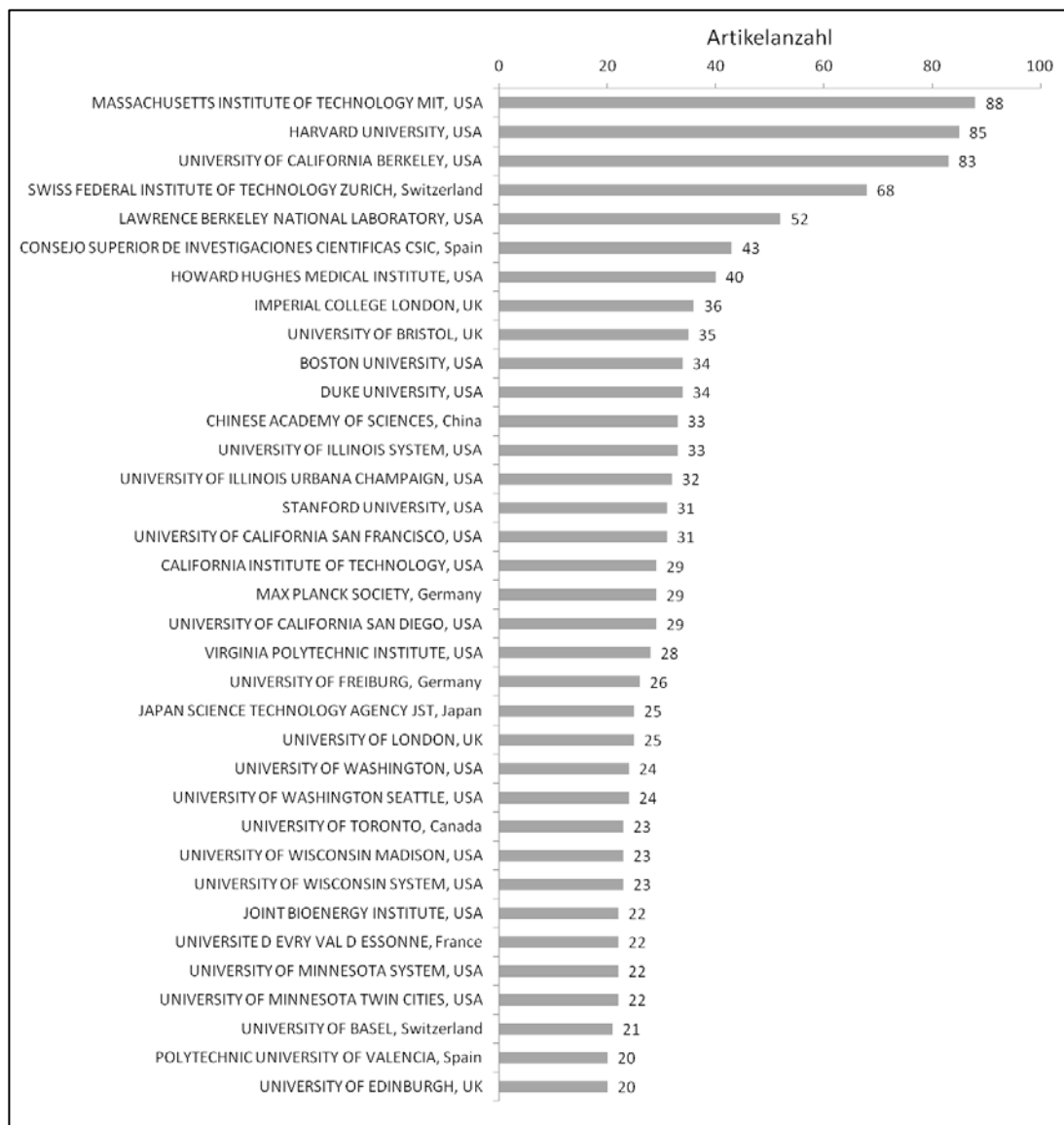


Abbildung 13: Institutionen mit mindestens 20 Veröffentlichungen [Datenquelle: Web of Science - Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) --1900-present " am 02.12.2013, inkl. Reviews, Suchbegriff: „synthetic biology“ in Title, Abstract, Author Keywords, Keywords Plus®, Auswertungseinstellung „Organizations enhanced“; eigene Darstellung]

Vor allem US-amerikanische Labore und Universitäten zählen weltweit zu den meistpublizierenden Institutionen auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie. In dieser führenden Gruppe findet sich aber auch die ETH-Zürich. Sie liegt zusammen mit dem Imperial College in London in der Publikationsstatistik noch vor allen anderen europäischen sowie den asiatischen Institutionen.

Bei der Darstellung in Abbildung 13 muss beachtet werden, dass in der spanischen Forschungsbehörde CSIC, der Chinesischen Akademie der Wissenschaften, der Max Planck-Gesellschaft und der japanischen „Science and Technology Agency“ (JST) jeweils mehrere Forschungsinstitutionen zusammengefasst sind, wodurch sich für die Dachorganisationen jeweils eine recht hohe Publikationsanzahl ergibt.

2.4.5.4 Akteursübersichten

Im Folgenden werden Verteilung, Beziehungen und Spezialisierung der deutschen Institutionen und Forscher im Bereich der Synthetischen Biologie dargestellt. Die Aufzählungen beruhen im Gegensatz zu der im vorangegangenen Kapitel vorgestellten Rangfolgen der wichtigsten Akteure nicht auf der generellen Veröffentlichungsaktivität in der Synthetischen Biologie allgemein. Sie wurden vielmehr durch eine nach Forschungsobjekten differenzierende Erhebung für die im Kapitel 2.4.3 vorgestellten Teilbereiche der Synthetischen Biologie (Allgemeines und Begleitforschung, Module, synthetisches Genom, funktionelles Proteindesign, RNA Design, synthetische Zellen, synthetische Ökosysteme, Nano-bio und Synthetische Biologie allgemein) gewonnen²⁵.

Die aufgrund ihrer Publikationsanzahl besonders auffälligen Institutionen und Akteure der synthetischen Biologie werden in den folgenden Übersichten dargestellt. Dabei sind sie geografisch nach den Regionen Bundesrepublik Deutschland, Europa, Asien und Nordamerika zugeordnet. Um eine bessere Lesbarkeit und Übersichtlichkeit zu erreichen, wurden in den geografischen Darstellungen z. T. höhere Schwellenwerte angesetzt, die dann jeweils angegeben sind.

2.4.5.4.1 Deutsche Akteure

In Deutschland wird die Forschung im Bereich der synthetischen Biologie vorwiegend von einzelnen Forschern bzw. deren Arbeitsgruppen getragen. Größere institutionelle Strukturen wie Forschungszentren oder Verbünde bzw. Netzwerke sind noch nicht als bestimmende Akteure etabliert. In den letzten Jahren sind erste größere Strukturen gegründet worden, deren thematische Ausrichtung für die Synthetische Biologie von Bedeutung ist. Zu nennen sind hier das LOEWE-Zentrum für Synthetische Mikrobiologie (SYNMIKRO) in Marburg und das Center for Biological Signalling Studies (BIOSS) an der Universität Freiburg. Die Universität Freiburg führt auch gleichzeitig mit 41 Veröffentlichungen im Gebiet der synthetischen Biologie die Publikationsstatistik der deutschen Institutionen an (siehe Tabelle 9). Die hohe Zahl von Veröffentlichungen geht auf eine kleine Zahl von Forschern wie beispielsweise Wilfried Weber zurück. Wilfried Weber hatte vorher an der ETH Zürich, in der Arbeitsgruppe von Martin Fussenegger, dem heutigen Direktor des „ETH Institute for Chemical and Bioengineering“ gearbeitet. Martin Fussenegger und auch Wilfried Weber zählen auch weltweit zu den bedeutendsten Forschern in der Synthetischen Biologie.

In der Abbildung 14 sind 42 Institutionen mit mindestens einer Publikation im Bereich der Synthetischen Biologie dargestellt. Diese Anzahl entspricht 14 % der weltweit ermittelten Institutionen mit Publikationen im Bereich der Synthetischen Biologie. Die Kreisgröße der Institutionen repräsentiert die Anzahl der Veröffentlichungen im Bereich der Synthetischen Biologie. Die zehn publikationsstärksten deutschen Einrichtungen sind zudem in Tabelle 9 gelistet.

²⁵ In der nach ihrer Publikationsanzahl geordneten Reihenfolge der Akteure kann es deshalb zu Verschiebungen gegenüber den auf der Basis einer einfachen Suchanfrage mit „Synthetic Biology“ als Suchbegriff erarbeiteten Darstellungen in Kapitel 2.4.3 kommen.



Abbildung 14: Geografische Verteilung deutscher Institutionen im Bereich der Synthetischen Biologie inklusive der Veröffentlichungshäufigkeit [Quelle der Hintergrundkarte: http://de.all-free-download.com/frei-vektoren/vektoren-misc/weltkarte_vektor_39044.html, Zugriff am 03.07.2013; eigene Darstellung]

Tabelle 9: Liste der zehn publikationsstärksten deutschen Institutionen:

Institution	Publikationsanzahl
Universität Freiburg	41
Max-Planck-Institut für Biochemie (Martinsried)	12
Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (RWTH) Aachen	11
Technische Universität Berlin	9
Universität Bielefeld	9
Technische Universität München	8
Universität Potsdam	8
Goethe Universität Frankfurt	6
Technische Universität Dortmund	4
Universität Konstanz	4

Mit dem Jahr 2014 starten zwei Forschungsnetzwerke zur Synthetischen Biologie in Deutschland: MaxSynBio der Max-Planck-Gesellschaft, ein Verbund mehrerer Arbeitsgruppen an unterschiedlichen Standorten, die in einem „Bottom-up“-Ansatz der Grundlagen für die Herstellung synthetischen Lebens erkunden sollen, sowie die "Helmholtz-Initiative Synthetische Biologie", in dem Forscher mehrerer Helmholtz-Zentren mit Arbeitsgruppen der Universitäten Heidelberg und Freiburg zusammenarbeiten. Diese konnten aufgrund ihrer aktuellen Neugründung nicht in der Akteursanalyse berücksichtigt werden. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass diese Institutionen einen weiteren Beitrag zur Synthetischen Biologie leisten werden.

Insgesamt sind bis auf die Universität Freiburg die deutschen Aktivitäten in der Synthetischen Biologie auf viele Akteure verteilt. Der Medianwert für die Publikationsanzahl der deutschen Institutionen fällt mit einem Wert von einer Veröffentlichung dementsprechend gering aus.

Zudem ergaben die durchgeführten Expertengespräche sowie eine Analyse der Fachliteratur die folgende Liste von Forschern (in alphabetischer Reihenfolge), deren Arbeiten im Bereich der Synthetischen Biologie von Bedeutung sind:

- Katja Arndt (Universität Potsdam)
- Michael Bott (Forschungszentrum Jülich)
- Nediljko Budisa (Technische Universität Berlin)
- Peter Dürre (Universität Ulm)
- Roland Eils (DKFZ)

- Andreas Marx (Universität Konstanz)
- Rolf Müller (Universität Saarbrücken)
- Kristian Müller (Universität Potsdam)
- Heinz Neumann (Universität Göttingen)
- Michael Reth (Max-Planck-Institut für Immunobiologie und Epigenetik, Freiburg)
- Petra Schwille (Max-Planck-Institut für Biochemie, München)
- Martin Siemann-Herzberg (Universität Stuttgart)
- Beatrix Süß (Technische Universität Darmstadt)
- Ralf Takors (Universität Stuttgart)
- Wilfried Weber (BIOSS, Universität Freiburg)
- Volker F. Wendisch (Universität Bielefeld)
- An-Ping Zeng (Technische Universität Hamburg)

Ergänzend zur tabellarischen und geografischen Übersicht der Akteure kann eine Darstellung ihrer Kooperationen Aufschluss geben über den Kontakt zwischen Forscherinnen und Forschern, Institutionen und Regionen, sowie den Vernetzungsgrad einzelner Forschungsrichtungen innerhalb der Synthetischen Biologie. Zu diesem Zweck wird in der folgenden Darstellung (Abbildung 15) die Vernetzung der Autoren in Deutschland (und in den folgenden Abschnitten auch für weitere Länder und Regionen) abgebildet. Gehören die Autorinnen und Autoren der Publikationen unterschiedlichen Institutionen an, so sind die Standorte dieser Institutionen durch Linien miteinander verbunden. Die Stärke ihrer Verbindungslinien korrespondiert mit der Anzahl ihrer gemeinsamen Autorschaften.

Durch die zusätzliche Darstellung der jeweiligen Forschungsobjekte können ebenfalls Erkenntnisse über die fachliche Ausrichtung und Zusammenarbeit gewonnen werden. Dieses ist durch die Einfärbung der Verbindungslinien veranschaulicht. Für die Auswahl der Autorinnen und Autoren in den Netzwerkdarstellungen wurden wieder Schwellenwerte für relevante Akteure gesetzt, um die Darstellungen nicht zu unübersichtlich erscheinen zu lassen. Dies stellt einen notwendigen Kompromiss dar zwischen der Lesbarkeit und der geografischen Zuordnung.

Die folgende Abbildung zeigt die Vernetzung der deutschen Akteure. Insgesamt sind sieben Kooperationen zustande gekommen, die insgesamt 0,2 % aller Kooperationen entsprechen. Die Kreisgröße und die Stärke der Verbindungslinien symbolisieren die Anzahl der Veröffentlichungen bzw. die Häufigkeit der Kooperationen.

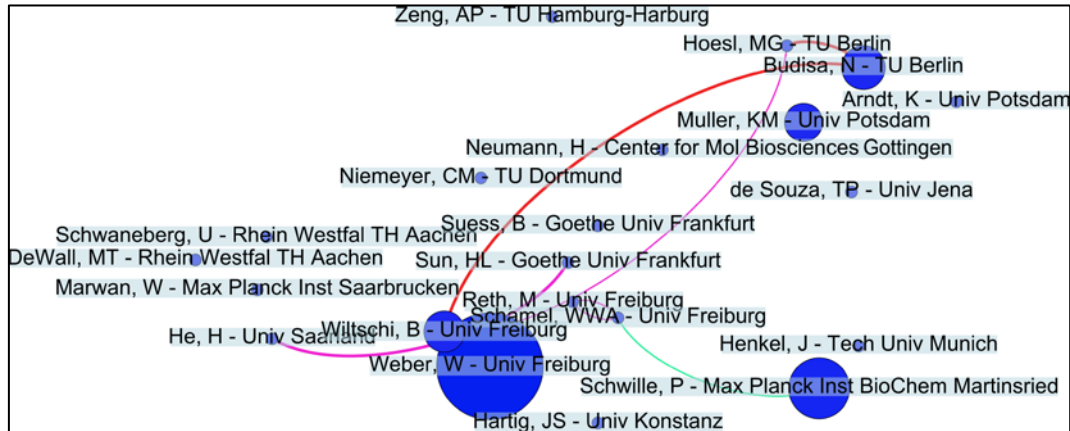


Abbildung 15: Darstellung der Vernetzung von 21 deutschen Autorinnen und Autoren in der Synthetischen Biologie mit mindestens zwei Publikationen im Betrachtungszeitraum Bereiche der Forschungsobjekte: grün = synthetische Zellen, rot = funktionelles Proteindesign, violett = Module [Quelle: eigene Darstellung]

Die deutschen Autorinnen und Autoren erscheinen in dieser Darstellung nur wenig vernetzt. Gründe hierfür sind ihre meist international ausgerichteten Kooperationen (vgl. Darstellung der europaweiten Vernetzung) und häufig die Verfolgung eines Kernforschungsfeldes in jeweils unterschiedlichen Bereichen der Biologie. Als Beispiel sei An-Ping Zeng von der TU Hamburg-Harburg aus dem Bereich der Biotechnologie genannt, dessen Kernforschungsbereich der industriellen Biotechnologie in dieser Darstellung unsichtbar bleibt. Zu den Autorinnen und Autoren, die mit ihren Publikationen auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie am häufigsten in Erscheinung treten, zählen Wilfried Weber (Forschungsobjektbereich: Module und Schaltkreise, Universität Freiburg), Petra Schwill (Forschungsobjektbereich: synthetische Zellen, Max Planck Institut für Biochemie, München), Nediljko Budisa (Forschungsobjektbereich: funktionelles Proteindesign, TU Berlin), Birgit Wilschi²⁶ (Forschungsobjektbereich: funktionelles Proteindesign) sowie Kristian Müller (Forschungsobjektbereich: Module und Schaltkreise, Universität Potsdam).

Im Bereich der Wirtschaft hat sich 2008 ein Industrieverband, die Industry Association of Synthetic Biology (IASB) gegründet. Sie ist ein Zusammenschluss führender Unternehmen mit Bezug zur Synthetischen Biologie.

Gründungsmitglieder sind die ATG:Biosynthetics GmbH, die Entelechon GmbH, die febit Holding GmbH, die MWG Biotech AG sowie die Sloning BioTechnology GmbH. Der Verband setzt sich für die Förderung und Weiterentwicklung der Synthetischen Biologie ein. Neben den großen Firmen mit Aktivitäten im Bereich der fortgeschrittenen Biotechnologie (BASF, Roche, Bayer) zählen zu den bedeutenden Unternehmen im Bereich der Synthetischen Biologie in Deutschland vor allem die mittlerweile zum „Life Technologies“-Konzern gehörende Firma Gene Art, die mit ihren Dienstleistungen im Bereich der Gensynthese zum Wegbereiter der Synthetischen Biologie wurde. Weitere wichtige Unternehmen sind die Febit Holding GmbH, die Biotechnology Research and Information Network AG (BRAIN AG), die MorphoSys AG und die Evotec AG.

²⁶ Mittlerweile an die Universität Graz gewechselt.

2.4.5.4.2 Europäische Akteure

Die meisten europäischen Institutionen mit Publikationsaktivität im Bereich der Synthetischen Biologie befinden sich Großbritannien, Deutschland, Frankreich, der Schweiz, Spanien, Italien, den Niederlanden, Dänemark, Schweden und Finnland. In Osteuropa gibt es bisher nur wenige Aktivitäten. Abbildung 16 vermittelt einen Überblick über die geografische Verteilung der europäischen Akteure. Die dargestellten 67 Institutionen mit mehr als drei Publikationen entsprechen 22 % der weltweit ermittelten Institutionen mit Publikationen im Bereich der Synthetischen Biologie.



Abbildung 16: Geografische Übersicht europäischer Institutionen im Bereich der Synthetischen Biologie [Quelle der Hintergrundkarte: http://de.all-free-download.com/frei-vektoren/vektoren-misc/weltkarte_vektor_39044.html, Zugriff am 03.07.2013; eigene Darstellung]

Die Universität Freiburg, die ETH Zürich sowie das Imperial College in London sind nach ihren Publikationen die wichtigsten europäischen Institutionen im Bereich der Synthetischen Biologie (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Liste der zehn publikationsstärksten europäischen Institutionen im Bereich der Synthetischen Biologie

Land	Institution	Publikationsanzahl
Deutschland	Universität Freiburg	41
Schweiz	ETH Zürich	39
England	Imperial College London	24
Italien	Universidad de Studi di Roma Tre	22
Frankreich	University of Evry	22
England	University of Bristol	20
Spanien	Centro Nacional de Biotecnologia	14
Spanien	University Pompeu Fabra	14
Deutschland	Max Planck Institute of Biochemistry Martinsried	12
Dänemark	University of Copenhagen	12

Eine Darstellung der Ko-Autorschaften der Forscher an europäischen Institutionen im Bereich der Synthetischen Biologie zeigt, dass insbesondere zwischen den Einrichtungen in Frankreich, Deutschland, Spanien, Italien, Großbritannien und der Schweiz Kooperationen vorliegen (siehe Abbildung 17). Die Schwerpunkte der Zusammenarbeit fokussieren sich auf einige wenige Hauptakteure in Europa und weisen auf einen geringen Vernetzungsgrad aller Akteure hin. Die Vernetzung geht auf insgesamt 99 Autorinnen und Autoren (entspricht 9,3 % aller Autorinnen und Autoren) mit insgesamt 99 Kooperationen (entspricht 3,4 % aller Kooperationen) zurück. Die Kreisgröße der Institutionen repräsentiert die Anzahl der Veröffentlichungen im Bereich der Synthetischen Biologie, die Verbindungslinienstärke steigt mit der Anzahl gemeinsamer Veröffentlichungen. Zudem sind vereinzelt Akteure sichtbar, die aber aufgrund ihrer geringen Publikationsanzahl noch nicht weiter in Erscheinung getreten sind.

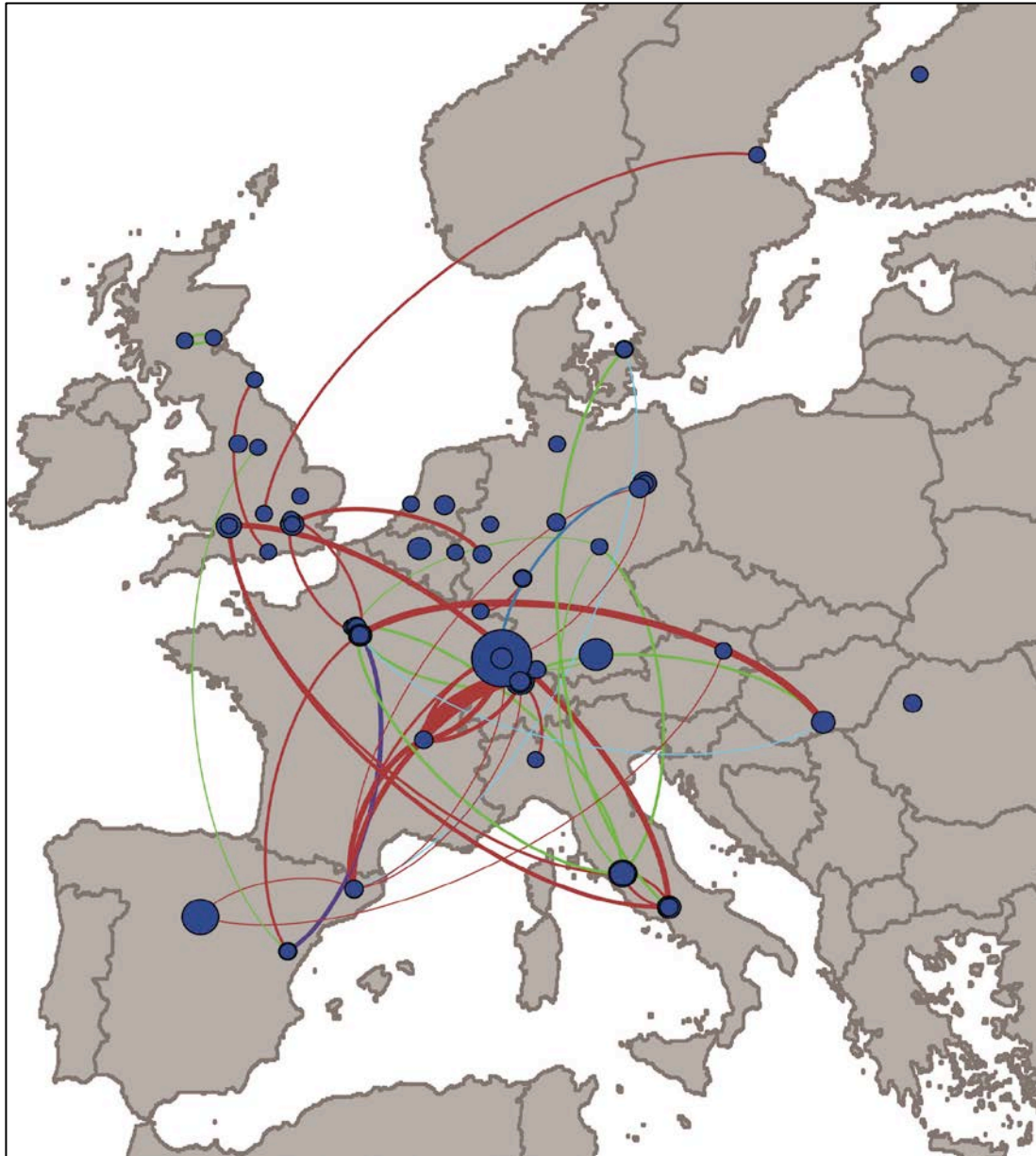


Abbildung 17: Forschungsobjekt bezogene Vernetzung europäischer Institutionen im Bereich der Synthetischen Biologie mit mindestens 2 Publikationen; Linienfarben verdeutlichen Bereiche der Forschungsobjekte: grün = synthetische Zellen, rot = Module, violett = Synth. Biol. allgemein, blau = funktionelles Proteindesign, hellblau = synthetisches Genom [Quelle der Hintergrundkarte: http://de.all-free-download.com/frei-vektoren/vektoren-misc/weltkarte_vektor_39044.html, Zugriff am 03.07.2013; eigene Darstellung]

In Europa werden die Kooperationen durch Arbeiten zu Modulen und Schaltkreisen, einem der publikationsstärksten Bereiche der Synthetischen Biologie dominiert (vgl. Abbildung 7 und Abbildung 8). Bemerkenswert ist, dass neben den Modulen und Schaltkreisen vor allem die Arbeiten zu synthetischen Zellen stark vertreten sind. Auch auf der europäischen Ebene fällt die Universität Freiburg mit ihrer sehr hohen Publikationsanzahl auf.

2.4.5.4.3 Ostasiatische Akteure

Die bibliometrische Erhebung liefert für Ostasien nur eine begrenzte Anzahl von Ländern, in denen zur Synthetischen Biologie geforscht wird (siehe Abbildung

18). Neben China und Japan sind in Südkorea, Taiwan und Singapur Aktivitäten erkennbar. Dargestellt sind 23 Institutionen mit mindestens drei Publikationen im Bereich der Synthetischen Biologie. Diese Anzahl entspricht 7 % der weltweit ermittelten Institutionen mit Publikationen. Auch hier repräsentiert die Kreisgröße die Veröffentlichungsanzahl.

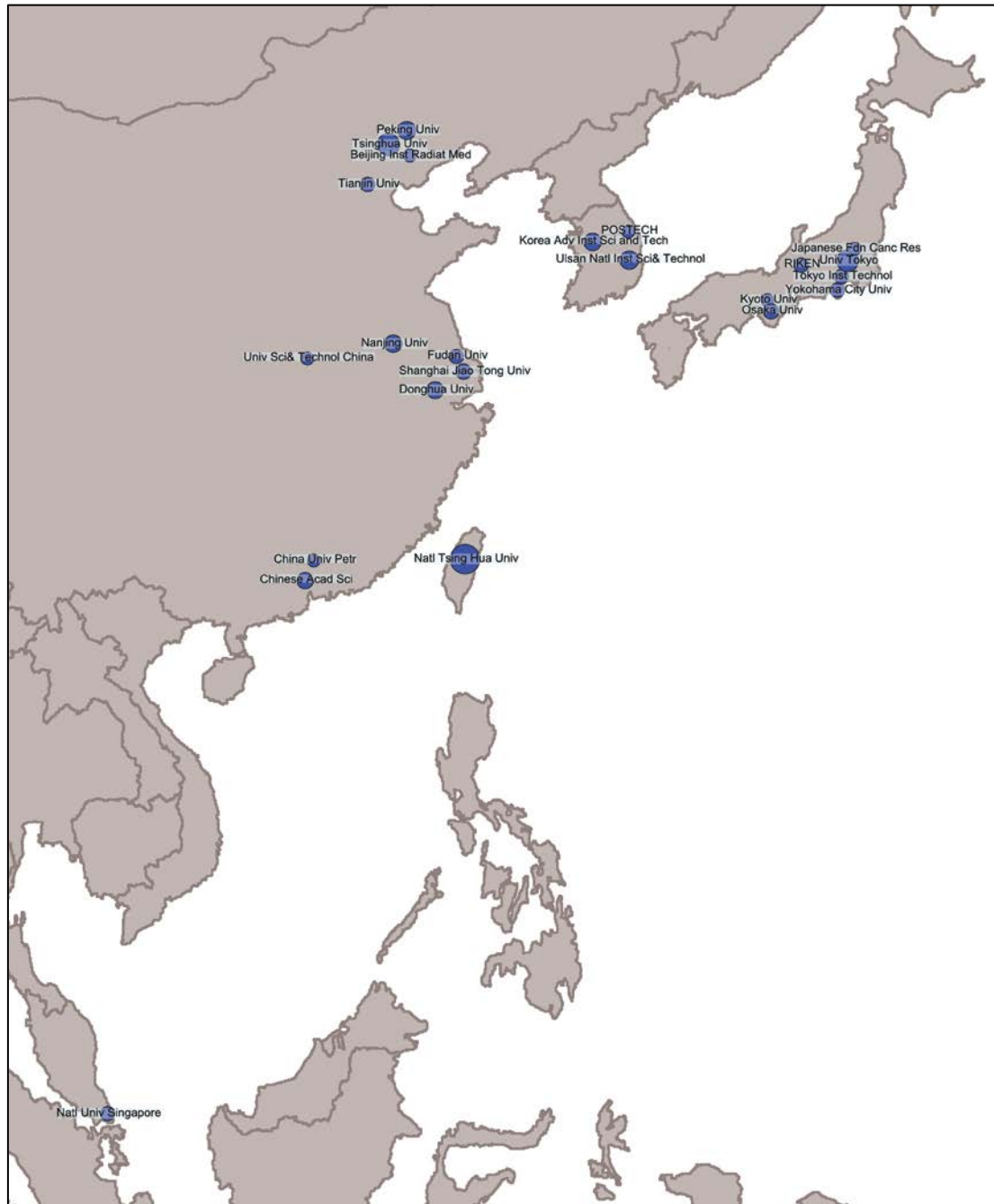


Abbildung 18: Geografische Verteilung wichtiger Ostasiatischer Institutionen im Bereich der Synthetischen Biologie [Quelle der Hintergrundkarte: http://de.all-free-download.com/frei-vektoren/vektoren-misc/weltkarte_vektor_39044.html, Zugriff am 03.07.2013; eigene Darstellung]

Unter den in der Tabelle 11 sowie der Abbildung 18 dargestellten ostasiatischen Institutionen sind insbesondere die National Tsing Hua Universität in Taiwan,

die Tsinghua Universität in China, die Universität von Tokyo sowie das Ulsan National Institute of Science and Technology in Südkorea von Bedeutung.

Tabelle 11: Liste der zehn publikationsstärksten ostasiatischen Institutionen im Bereich der Synthetischen Biologie

Land	Institution	Publikationsanzahl
Taiwan	National Tsing Hua University	33
China	Tsinghua University	19
Japan	University of Tokyo	18
South Korea	Ulsan National Institute of Science & Technology	12
China	Peking University	11
South Korea	Korea Advanced Institute of Science and Technology	10
China	Nanjing University	10
China	Donghua University	9
China	Chinese Academy of Sciences	8
Japan	Osaka University	6

Die Darstellung der Kooperationen zwischen den ostasiatischen Institutionen im Bereich der Synthetischen Biologie (siehe Abbildung 19) zeigt, dass China und Taiwan über gemeinsame Publikationen in ihren Forschungsaktivitäten miteinander verbunden sind. Die Vernetzung geht auf insgesamt 33 Autoren (3,1 % aller Autoren) mit insgesamt 24 Kooperationen (entspricht 0,8 % aller Kooperationen) zurück. Die Kreisgröße der Institutionen repräsentiert die Anzahl der Veröffentlichungen im Bereich der Synthetischen Biologie, die Stärke der Verbindungslinien steigt mit der Anzahl gemeinsamer Veröffentlichungen.

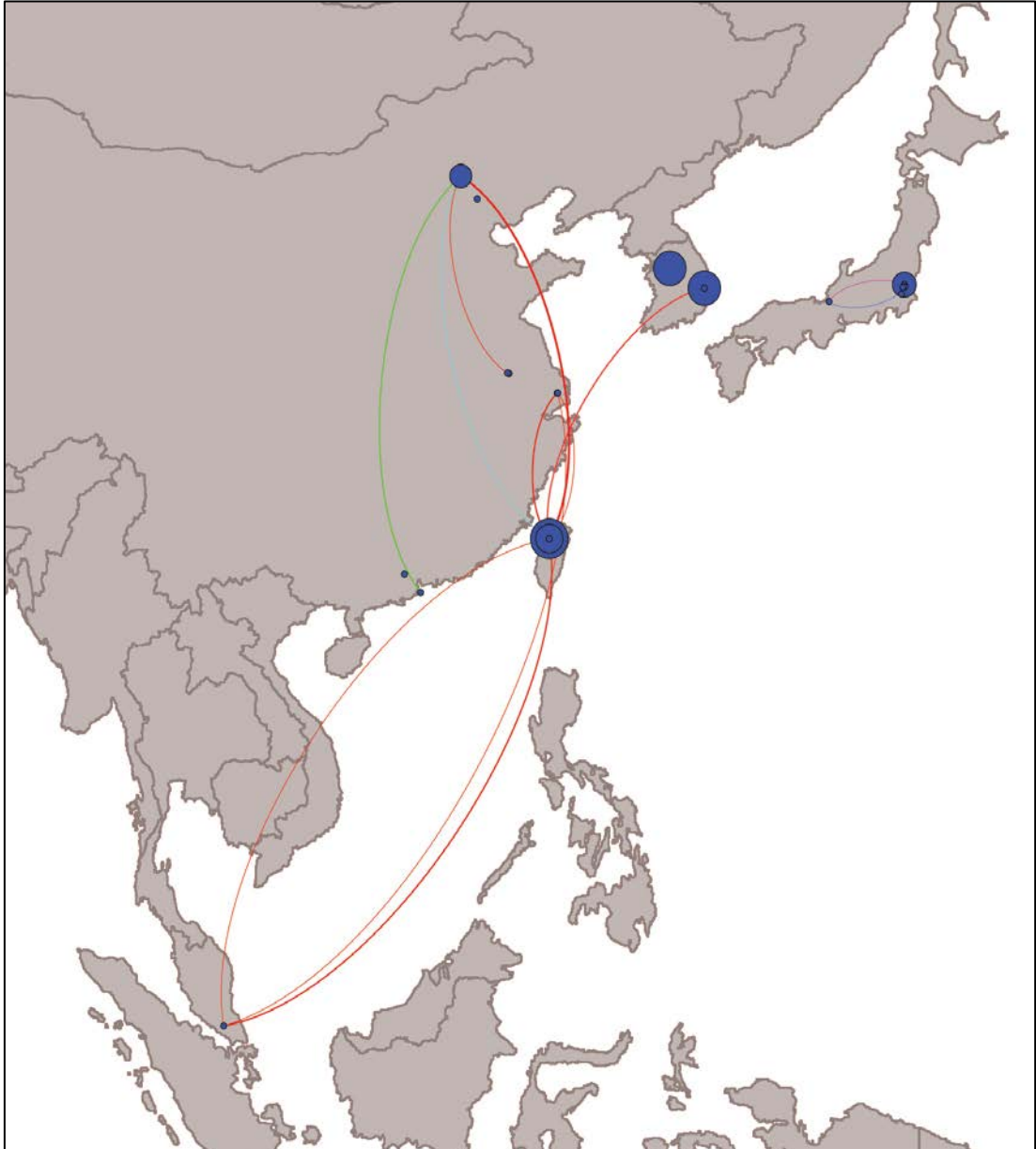


Abbildung 19: Forschungsobjektbezogene Vernetzung ostasiatischer Institutionen im Bereich der Synthetischen Biologie mit mindestens zwei Publikationen; Linienfarben verdeutlichen Bereiche der Forschungsobjekte: grün = synthetische Zellen, rot = Module, violett = Synth. Biol. allgemein, blau = funktionelles Proteindesign, hellblau = synthetisches Genom [Quelle der Hintergrundkarte: http://de.all-free-download.com/frei-vektoren/vektoren-misc/weltkarte_vektor_39044.html, Zugriff am 03.07.2013; eigene Darstellung]

Wie schon in Europa liegt auch in Ostasien der Schwerpunkt der Kooperationen auf den Arbeiten zu Modulen und Schaltkreisen.

2.4.5.4.4 Nordamerikanische Akteure

In Nordamerika dominieren die Vereinigten Staaten von Amerika mit 70 Institutionen (siehe Abbildung 20). Diese Anzahl entspricht 23 % der weltweit ermittelten Institutionen mit Publikationen im Bereich der Synthetischen Biologie. Die Kreisgröße der Institutionen repräsentiert die Anzahl der Veröffentlichungen im Bereich der Synthetischen Biologie.



Abbildung 20: Geografische Verteilung wichtiger nordamerikanischer Institutionen im Bereich der Synthetischen Biologie mit mindestens drei Publikationen [Quelle der Hintergrundkarte: http://de.all-free-download.com/frei-vektoren/vektoren-misc/weltkarte_vektor_39044.html, Zugriff am 03.07.2013; eigene Darstellung]

Unter ihnen besitzt das Massachusetts Institute of Technology (MIT) mit seinem Zentrum für Synthetische Biologie unter der Leitung von Ron Weiss und Christopher Voigt eine besondere Bedeutung. Gegenüber der zweitplatzierten Institution, der University of California, verzeichnet das MIT mehr als die doppelte Menge an Publikationen mit explizitem Bezug zur Synthetischen Biologie (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12: Liste der zehn publikationsstärksten nordamerikanischen Institutionen im Bereich der Synthetischen Biologie

Land	Institution	Publikationsanzahl
USA	Massachusetts Institute of Technology (MIT)	76
USA	University of California Berkeley	33
USA	Duke University	28
USA	Stanford University	22
USA	Boston University	21
USA	J. Craig Venter Institute	19
USA	Yale University	19
USA	Harvard University	18
USA	University of Minnesota	18
USA	University of Wisconsin	15

Zwischen den Forschungsinstitutionen Nordamerikas gibt es eine große Anzahl gemeinsamer Publikationen zur Synthetischen Biologie. Dies spiegelt sich in der starken Vernetzung zwischen den einzelnen Standorten wider (siehe Abbildung 21). Die Vernetzung geht auf insgesamt 122 Autorinnen und Autoren (11,5 % der Gesamtzahl) mit insgesamt 161 Kooperationen (entspricht 5,5 % aller Kooperationen) zurück. Die Kreisgröße der Institutionen repräsentiert die Anzahl der Veröffentlichungen im Bereich der Synthetischen Biologie, die Verbindungslinienstärke steigt mit der Anzahl gemeinsamer Veröffentlichungen.

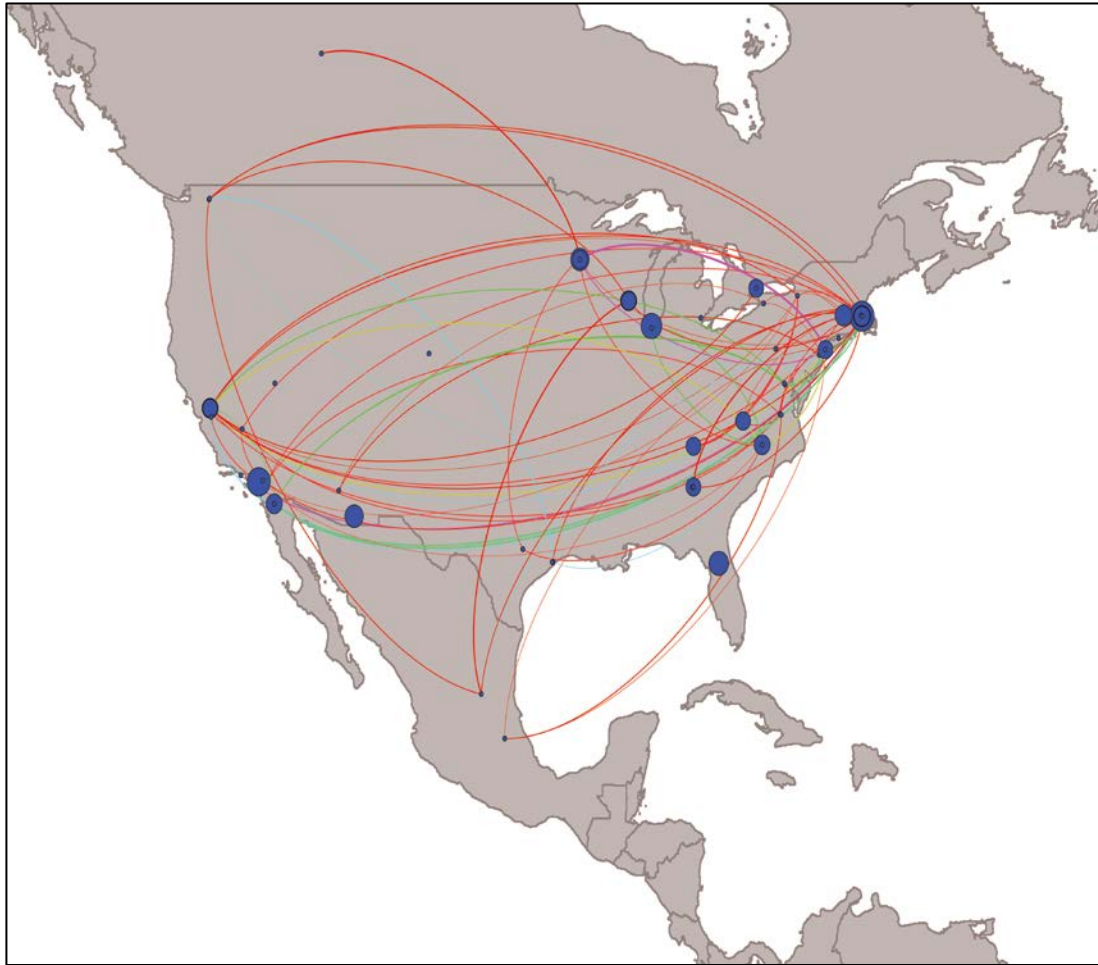


Abbildung 21: Forschungsobjektbezogene Vernetzung nordamerikanischer Institutionen im Bereich der Synthetischen Biologie mit mindestens zwei Publikationen; Linienfarben verdeutlichen die Bereiche der Forschungsobjekte: grün = synthetische Zellen, rot = Module, violett = Synth. Biol. allgemein, blau = funktionelles Proteindesign, hellblau = synthetisches Genom, gelb = RNA [Quelle der Hintergrundkarte: http://de.all-free-download.com/frei-vektoren/vektoren-misc/weltkarte_vektor_39044.html, Zugriff am 03.07.2013; eigene Darstellung]

Auch in dieser Region stehen Arbeiten zu biologischen Modulen und Schaltkreisen im Vordergrund der Kooperationen. Institutionen wie das Instituto Politécnico Nacional und die Universidad Autónoma de San Luis Potosí in Mexiko sowie die University of Toronto und das National Institute of Nanotechnology in Kanada sind ebenfalls mit US-amerikanischen Forschern vernetzt (siehe Abbildung 21 und für die einzelnen Autoren Abbildung 22).

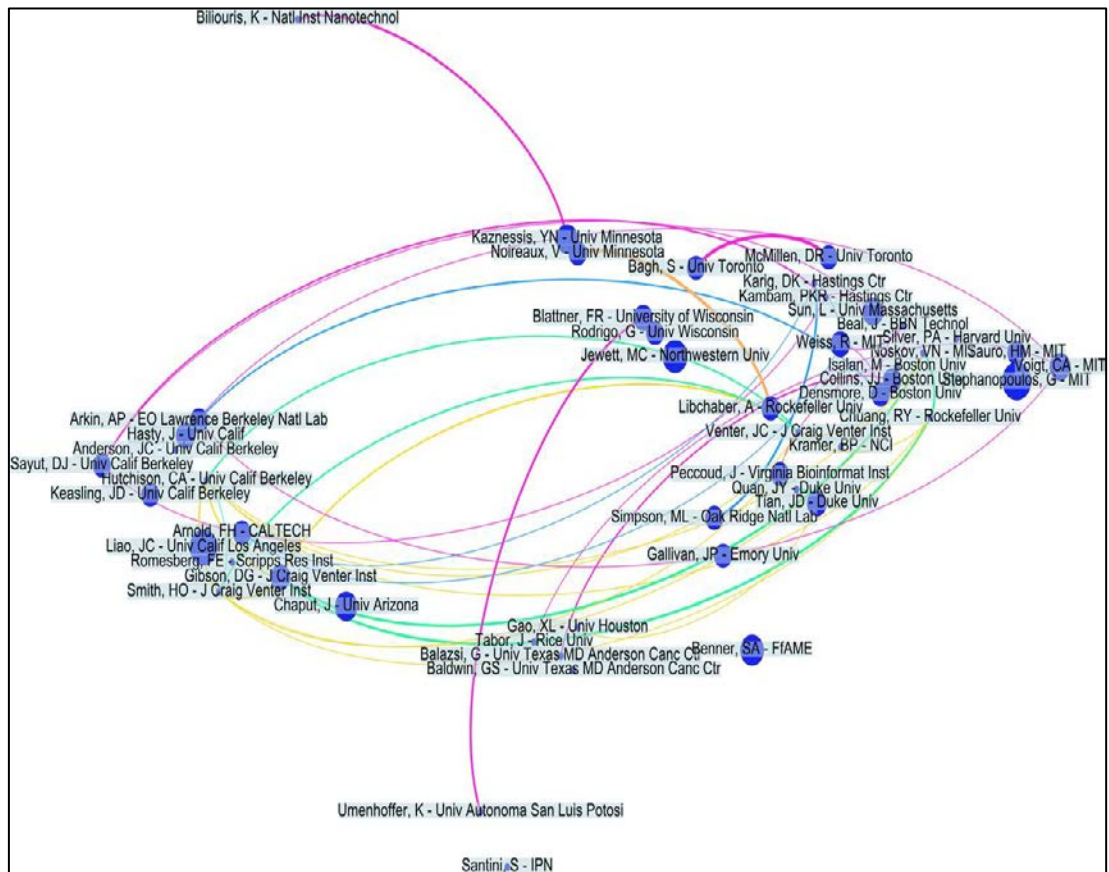


Abbildung 22: Netzwerkdarstellung nordamerikanischer Autorinnen und Autoren mit mindestens drei Publikationen im Bereich der Synthetischen Biologie; Linienfarben verdeutlichen Bereiche der Forschungsobjekte: grün = synthetische Zellen, violett = Module, gelb = synthetisches Genom, orange = Nano, blau = Synthetische Biologie allgemein [eigene Darteilung]

In Abbildung 22 geht die Vernetzung auf insgesamt 49 Autoren (4,6 % aller Autoren) mit insgesamt 43 Kooperationen (entspricht 1,5 % aller Kooperationen) zurück. Es ist zu erkennen, dass in Nordamerika die Kooperationen recht breit zwischen Arbeiten zu den Forschungsobjektbereichen Module und Schaltkreise, synthetische Zellen und synthetisches Genom verteilt sind. Auffällig gering ist der Anteil von Publikationen zum RNA-Design bzw. zu funktionellen Nucleinsäuren.

2.4.5.4.5 Weltweite Akteursübersicht

Anhand weltweiter Akteursübersichten lassen sich die globalen Akteurskonstellationen vergleichen und auch ihre Verbindungen werden deutlich. In Abbildung 23 sind die bedeutenden internationalen Institutionen der Synthetischen Biologie mit ihrer Vernetzung dargestellt.²⁷ Für die Darstellung wurden die Akteure in ihren jeweiligen Institutionen zusammengefasst und ihre Beziehungen, beruhend auf den Ko-Autorschaften ihrer Veröffentlichungen, mit geografischem Bezug dargestellt. Die Kreisgröße der Institutionen repräsentiert die Anzahl der Veröffentlichungen im Bereich der Synthetischen Biologie, die Verbindungslinienstärke steigt mit der Anzahl gemeinsamer

²⁷ Eine größere, höher aufgelöste und farbige Darstellung dieser Abbildung findet sich im Anhang A.

Veröffentlichungen. Wenn der Blick auf die weltweite Vernetzung der Akteure geweitet wird, fällt auf, dass die Synthetische Biologie in den USA vergleichsweise gut vernetzt und vermutlich etabliert ist.



Abbildung 23: Darstellung der weltweiten Vernetzung der Institutionen im Bereich der Synthetischen Biologie mit mindestens zwei Publikationen [Quelle der Hintergrundkarte: http://de.all-free-download.com/frei-vektoren/vektoren-misc/weltkarte_vektor_39044.html, Zugriff am 03.07.2013; eigene Darstellung; eine größere Darstellung dieser Abbildung findet sich im Anhang]

Die Abbildung der internationalen Vernetzung zeigt, dass vor allem die USA, mit den anderen beiden für die Forschung zur Synthetischen Biologie bedeutenden Regionen, Europa und Ostasien vernetzt ist. Zwischen Europa und Ostasien ist die Vernetzung demgegenüber nicht so stark ausgeprägt.

Deutlich wird in der weltweiten Darstellung auch, dass neben den oben analysierten Regionen (Nordamerika, Europa und Ostasien) keine anderen Regionen über eigene Vernetzungen im Forschungsbereich verfügen und Afrika, Zentralasien und Australien gar nicht und Südamerika kaum vertreten sind.

Diese Beobachtung wurde auch mit den durchgeführten Interviews der Expertinnen und Experten bestätigt. In den Interviews wurde vor allem darauf verwiesen, dass insbesondere Anwendungen, die auf Ansätze der Synthetischen Biologie beruhen, in den USA durch den privaten Sektor in weitaus umfangreichem Maße finanziell unterstützt werden, als dies in anderen Ländern der Fall ist. Im Vergleich dazu ist in Westeuropa traditionell im Zusammenhang mit biotechnologischen Anwendungen, der Bereich des Metabolic Engineering gut entwickelt. Die Systembiologie, mit deren Erkenntnisse die Fortschritte im Metabolic Engineering eng verknüpft sind, ist nach Ansicht der befragten Experten vor allem in Deutschland, den USA und der Schweiz sehr weit entwickelt. Eine Besonderheit ist in der Schweiz die Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) mit Ihren Standorten Zürich und Basel. Sie liefert den Hauptanteil der Veröffentlichungen des Landes und ist (zusammen mit der Universität Freiburg) auch europaweit führend. Die ETH hat vor wenigen Jahren ein eigenes Zentrum für Forschungsarbeiten im Bereich der Systembiologie und der Synthetischen Biologie in Basel gebildet. Das sogenannte Department of Biosystems Science and Engineering umfasst derzeit

13 Professuren in den Bereichen biologische Theorie, Biotechnologie, Biophysik und Mikroelektronik und plant einen weiteren Ausbau auf insgesamt 15 Professuren und Arbeitsgruppen.

Asien und insbesondere China sind in Ihren Ansätzen sehr stark an konkreten Anwendungen, weniger an Fragen der Grundlagenforschung interessiert. Höchstwahrscheinlich dominiert deshalb der sogenannte „Top-down“-Ansatz, d. h. die Anpassung bereits vorhandener natürlicher Zellen anstelle der Entwicklung vollkommen künstlicher Zellstrukturen, die Arbeiten der Forscher aus dieser Region.

Des Weiteren ergaben die Auswertung der Experteninterviews sowie die bibliometrischen Analysen, dass insbesondere den folgenden Akteuren international eine führende Rolle (alphabetisch gelistet) in der Synthetischen Biologie zukommt:

- Steven Benner (Westheimer Institute, Gainesville, USA)
- Mario di Bernardo (University of Bristol, UK)
- Diego di Bernardo (Telethon Institute of Genetics and Medicine, Neapel, Italien)
- Nediljko Budisa (Technische Universität Berlin)
- Bor-Sen Chen (National Tsing Hua University, Taiwan)
- George Church (Wyss Institute, Harvard Medical School, USA)
- Jim Collins (Boston University, USA)
- Tom Ellis (Imperial College, London, UK)
- Drew Endy (Stanford University, USA)
- Martin Fussenegger (ETH Swiss Federal Institute of Technology, Schweiz)
- David Gilbert (Brunel University, London, UK)
- Phillip Holliger (Medical Research Council/Cambridge University, UK)
- Alfonso Jaramillo (University of Evry-Val-d'Essonne, Frankreich)
- Yiannis Kaznessis (University of Minnesota, USA)
- Tom Knight (MIT Massachusetts Institute of Technology, USA)
- Jay D. Keasling (University of California Berkeley, USA)
- Pier Luigi Luisi (Università degli Studi di Roma Tre, Rom, Italien)
- Sven Panke (ETH-Zentrum, Zürich, Schweiz)
- György Posfai (Biological Research Centre, Szeged, Ungarn)
- Petra Schwille (Max-Planck-Institut für Biochemie, München)
- Luis Serrano (Barcelona Biomedical Research Park, Spanien)
- Pamela Silver (Harvard University, USA)
- Jörg Stelling (ETH-Zentrum, Zürich, Schweiz)
- Craig Venter (Venter Institute, USA)
- Christopher Voigt (Massachusetts Institute of Technology, USA)
- Wilfried Weber (Universität Freiburg)
- Derek N. Woolfson (University of Bristol, UK)

Unter den bedeutenden Projekten und Vereinigungen, die sich für die Entwicklung der Synthetischen Biologie einsetzen, sind die Folgenden hervorzuheben:

- *BioBricks-Foundation*
 - gemeinnützige Vereinigung; setzt sich für Verbreitung der ingenieurtechnischer Standards in der Biologie und entsprechender Methoden bei interessierten Anwendern ein
 - organisiert u. a. die Synthetic Biology X.0-Konferenzreihe)
- *iGEM-Foundation*
 - gemeinnützige Vereinigung zur Ausbildung im Bereich der Synthetischen Biologie
 - veranstaltet den iGEM-Wettbewerb (international competition of genetically engineered machines), bei dem Studententeams aus aller Welt gegeneinander antreten
- *Registry of Standard Biological Parts*
 - von der iGEM-Foundation unterhaltene Sammlung standardisierter biologischer Elemente
- *SynBERC*
 - von der National Science Foundation der USA gegründetes Konsortium der Universitäten Berkeley, San Francisco, Stanford, Harvard und dem Massachusetts Institute of Technology (MIT) zur Technologieentwicklung im Bereich der Synthetischen Biologie
- *OpenWetware*
 - Internetseite zum Informationsaustausch (betrieben von der BioBricks-Foundation)
- *SyntheticBiology.org*
 - Internetseite zum Informationsaustausch (betrieben über OpenWetware durch die BioBricks-Foundation)
- *DIYBIO*
 - eher lose Organisation der „Do It Yourself“-Biologen, Internetseite gleichen Namens dient als Informationsplattform
- *The Synthetic Biology Project*
 - Internetseite des Woodrow Wilson International Center for Scholars
 - dient der Information über die Synthetische Biologie und die beteiligten kommerziellen und nichtkommerziellen Akteure
 - informiert auch über die Diskussion zur Synthetischen Biologie

2.4.5.5 Quantitative Akteursnetzwerkanalyse

Eine quantitative Analyse der Netzwerke der Autorinnen und Autoren im Bereich der synthetischen Biologie – und damit auch der unterschiedlichen Forschungsbereiche, kann über die im letzten Unterkapitel diskutierte geografische Verteilung und Vernetzung hinaus wichtige Erkenntnisse zur Struktur und zum Charakter des Gebietes liefern. In den folgenden Abschnitten sollen in diesem Sinne die einzelnen Akteure der Synthetischen Biologie untersucht werden.

Für die Analyse der Beziehungen zwischen den einzelnen Forschern im Bereich der Synthetischen Biologie wird die im vorherigen Kapitel angewandte analytische Methodik auf die Analyse der einzelnen Autoren übertragen. Die Autoren sind dabei mit ihren jeweiligen Publikationen nicht mehr unter den Forschungsobjektbereichen zusammengefasst, sondern werden einzeln

dargestellt. Verknüpfungen zwischen den Autoren ergeben sich durch Ko-Autorschaften. Die Forschungsobjektbereiche, denen die Autoren aufgrund des thematischen Schwerpunkts ihrer Arbeiten zugeordnet werden, fließen allerdings auch in die Netzwerkanalyse ein. Eine entsprechende farbliche Kodierung der Autorenkreise und ihrer Verbindungslinien veranschaulicht die jeweilige Zugehörigkeit.

Für die Darstellung des Autorennetzwerks wurde das Programm Gephi, Version 0.8.2 beta, eine Open-Source-Software zur Visualisierung und Analyse von Netzwerken, verwendet. Die einzelnen Knoten (Autorinnen und Autoren) des Netzwerks wurden in einer kräftebasierten Anordnung mit Hilfe des programmeneigenen Algorithmus Force Atlas angeordnet. Diese Darstellung basiert auf einem physikalischen Modell, das im Wesentlichen dazu dient, komplexe Netzwerke grafisch darzustellen. Generell stoßen sich die Knoten voneinander ab, können jedoch durch Verbindungen, die den Ko-Autorschaften des Autorennetzwerkes entsprechen, einander angenähert werden. Je mehr Verbindungen zwei Akteure besitzen, desto näher sind diese in der Grafik positioniert. Um die Sichtbarkeit aller Netzwerkknoten zu gewährleisten, wurden sich überlappende Knoten automatisch so weit verschoben, bis sie sich nicht mehr überschneiden.

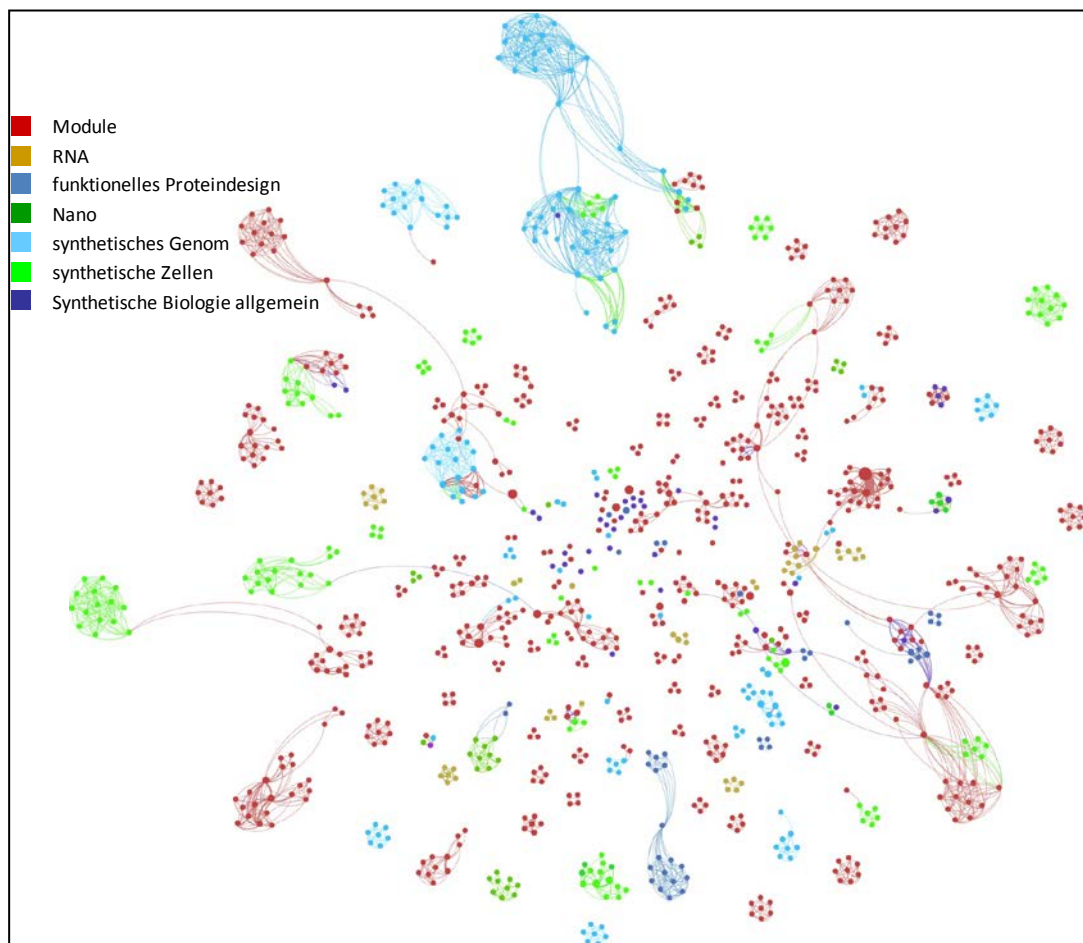


Abbildung 24: Netzwerkdarstellung der Autoren im Bereich der Synthetischen Biologie; die Kreisgröße dient dem Vergleich der Publikationsanzahl der Autoren [Quelle: eigene Darstellung]

Das Autorennetzwerk aller nach den Forschungsobjekten geordneten Teilbereiche der Synthetischen Biologie ist in der Abbildung 24 dargestellt. Die Dichte²⁸ dieses Netzwerks ist, wie schon in der Abbildung an den vielen unverbundenen einzelnen Autoren- bzw. Netzwerkknoten erkennbar ist, sehr gering. Quantitative Werte für die Dichte eines Netzwerks können zwischen null und eins liegen, je nachdem, ob keiner oder alle Punkte in der maximal möglichen Weise miteinander verbunden sind. Die Dichte des Autorennetzwerks in Abbildung 24 liegt bei 0,005. Es sind also in Relation zur Anzahl der einzelnen Autorenpunkte nur sehr wenige Verknüpfungen (gleichbedeutend mit Kooperation) vorhanden.

Die Modularität des Autorennetzwerks, ein Maß für die Zersplitterung eines Netzwerkes in Untergruppen^{29, 30}, liegt mit 0,971 sehr dicht am Maximalwert von eins. Sie weist damit auf eine sehr starke Aufspaltung des Gesamtnetzwerkes in Untergruppen hin (ein Wert von null hätte eine gleichmäßige Verteilung der Verbindungen zwischen den Knoten bedeutet). Entsprechend verhält es sich mit dem sogenannten Koeffizienten für die Clusterbildung im Netzwerk³¹, der ebenfalls mit 0,926 sehr nah am Maximalwert von eins liegt. Diese starke Aufteilung des Netzwerks in mehr oder weniger isolierte Untergruppen bleibt höchstwahrscheinlich nicht ohne Wirkung auf die Kommunikation innerhalb des Feldes der Synthetischen Biologie, denn ein Zerfall in Subgruppen beeinträchtigt den Wissensfluss im Gesamtnetzwerk (van der Valk et al. 2011). Unter Umständen liegt in den Subgruppen aber ein guter lokaler Wissensaustausch vor³². Zudem sorgt eine hohe Anzahl von Subgruppen im Vergleich zu einer eher zentral ausgerichteten Struktur ohne lokale Netzwerke auch für Diversität³³. Zentralität – und damit eine Abhängigkeit von einzelnen Akteuren (van der Valk et al. 2011) – ist im Autorennetzwerk für die Synthetische Biologie nicht vorhanden. Lediglich die Subgruppen weisen zum Teil einen bis mehrere zentrale Akteure auf. Die Subgruppen sind häufig homogen in ihrer Zuordnung zu den einzelnen Bereichen der Forschungsobjekte. Den Forschungsobjektbereichen kann aber nicht jeweils eine große Subgruppe zugeordnet werden. Sie sind vielmehr in unterschiedliche kleine Subgruppen aufgeteilt. Es bestehen also dezentrale, themenunterschiedliche Gruppen, die bisher nicht übergreifend miteinander kooperieren. Die häufig homogene Zuordnung der Subgruppen zu den Bereichen der Forschungsobjekte zeigt aber, dass die Aufteilung dieser Bereiche anhand der Suchbegriffe passend gewählt worden ist.

²⁸ Die Netzwerkdichte ergibt sich als Quotient aus der Anzahl vorhandener Verknüpfungen zur Anzahl möglicher Verknüpfungen (van der Valk et al. 2011).

²⁹ Siehe hierzu Vincent D Blondel, Jean-Loup Guillaume, Renaud Lambiotte, Etienne Lefebvre, Fast unfolding of communities in large networks, in Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment 2008 (10), P1000

³⁰ Sowie auch Newman M E J and Girvan M, 2004 Phys. Rev. E 69 026113

³¹ Vgl. hierzu (van der Valk et al. 2011)

³² Vgl. v.d. Valk (2011) (zitiert R. Cowan, N. Jonard, Network structure and the diffusion of knowledge, J. Econ. Dyn. Control 28 (8) (2004) 1557–1575)

³³ Vgl. v.d. Valk (2011) zitiert M. Kilduff, W. Tsai, Social Networks and Organisations, Sage Publications Ltd, London, 2003)

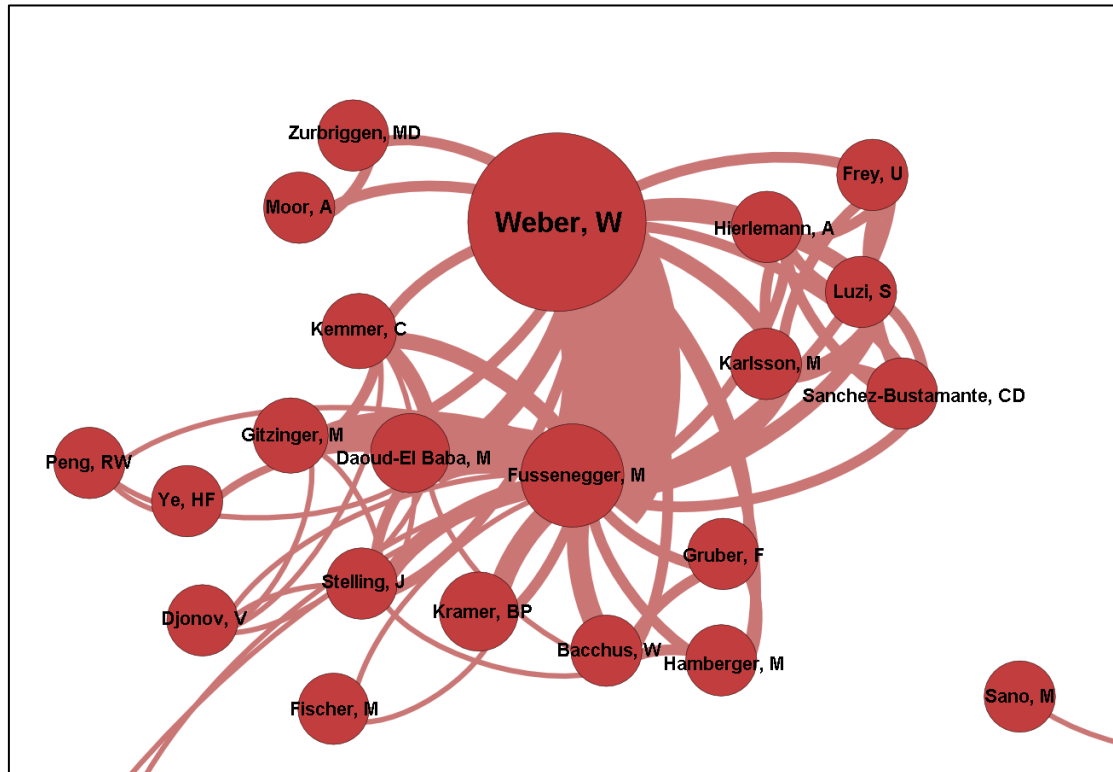


Abbildung 25: Ein Ausschnitt aus der Gesamtdarstellung des Autorennetzwerks in Abbildung 24; das Netzwerk der Forscher um Wilfried Weber (Universität Freiburg) und Martin Fussenegger (ETH-Zürich) ist ein Beispiel für die dichten Subnetzwerke innerhalb des gering vernetzten Gesamtnetzwerkes der Autoren [Quelle: eigene Darstellung]

Das Gesamtnetzwerk der Autorenbeziehungen innerhalb der Synthetischen Biologie ist von einer starken Zerklüftung in Subnetzwerke unterschiedlicher Größe geprägt. Dabei liegen fachliche Spezialisierungen meist unvermischt vor. Auch die Akteure größerer Subnetze können häufig einem einzelnen Forschungsobjekt zugeordnet werden (siehe Abbildung 24). In einigen Fällen sind jedoch auch Forscher mit Arbeiten, die sich unterschiedlichen Forschungsobjekten widmen, innerhalb eines Subnetzwerkes miteinander über Ko-Autorschaften verbunden.

Abbildung 26 zeigt ein solches Subnetz, in dem einige wenige Autoren (Montagud, Urchueguia, Navarro und De Cordoba) durch ihre Arbeiten zu unterschiedlichen Forschungsobjekten für die Verknüpfung mit jeweils spezialisierteren Autorengruppen sorgen.

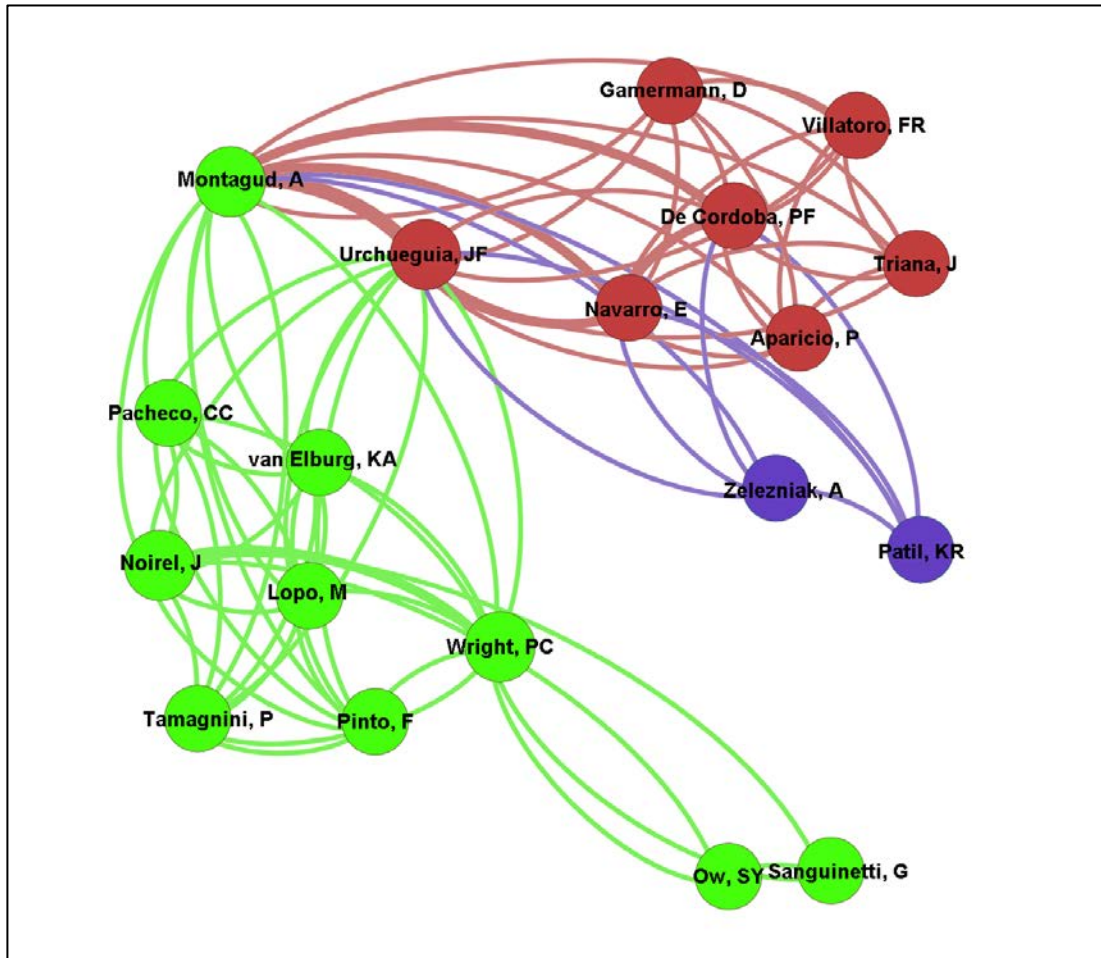


Abbildung 26: Ein Ausschnitt aus der Gesamtdarstellung des Autorennetzwerks in Abbildung 24; der vergrößerte Bereich zeigt ein Beispiel für die Verbindung von Forschern mit unterschiedlichen Arten von Forschungsobjekten in Ko-Autorschaften innerhalb eines Subnetzwerkes [Quelle: eigene Darstellung]

Die Mehrzahl der Subnetzwerke ist, wie in der vorherigen Abbildung exemplarisch dargestellt, klein und beschränkt sich auf die Gruppe der Ko-Autoren einer oder weniger Veröffentlichungen. Dabei werden die Subnetzwerke, wie auch das Gesamtnetzwerk, von den Arbeiten zu biologischen Modulen und Schaltkreisen dominiert. Die Mehrzahl der Akteure ist in Subnetzwerken verknüpft.

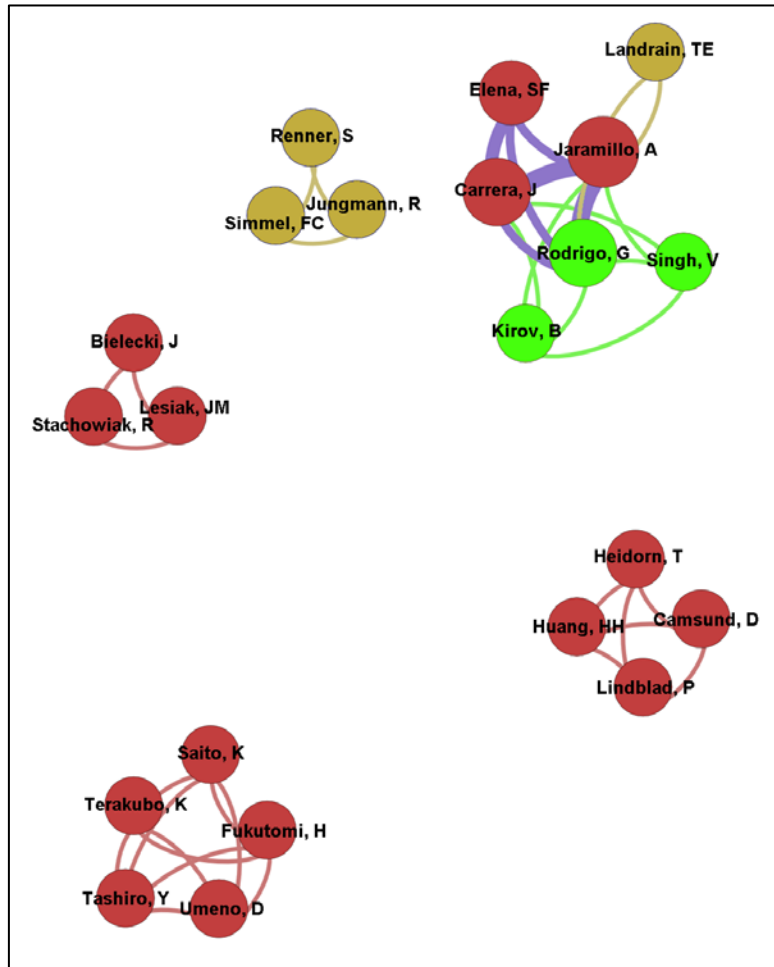


Abbildung 27: Ein Ausschnitt aus der Gesamtdarstellung des Autorennetzwerks in Abbildung 24; vergrößert dargestellt sind hier die im Netzwerk häufig vorkommenden kleinen Subnetzwerke meist homogener fachlicher Ausrichtung [Quelle: eigene Darstellung]

Einige wenige Autoren weisen jedoch keine Verbindungen zu anderen Autoren auf. Gründe hierfür können in einer Einzelautorschaft sowie der Zugehörigkeit zu einem anderen Arbeitsgebiet und dementsprechend einer nur sehr geringen Anzahl von Veröffentlichungen mit expliziter Zuordnung zur Synthetischen Biologie liegen (z.B. An-Ping Zeng, der eher der Biotechnologie zuzuordnen ist).

2.4.5.6 Zusammenfassung der Akteursanalyse

Die Synthetische Biologie erscheint auch in der Akteursanalyse noch als ein Feld, das stark von den ursprünglichen fachlichen Herkünften ihrer Akteure geprägt ist. Wie bereits die Analyse des zumeist noch recht schwachen Bezugs zur Synthetischen Biologie in Kapitel 2.4.3 zeigte, so verdeutlicht auch das Ergebnis der Akteursanalyse, dass eine breite, gut vernetzte Forschergemeinde noch nicht entstanden ist.

In den USA ist die Synthetische Biologie mit Abstand am weitesten entwickelt. Unter der großen Zahl aktiver Institutionen ist aber eine Konzentration vor allem auf das Massachusetts Institute of Technology (MIT) und die kalifornischen Universitäten Berkeley und Stanford erkennbar. Diese Institutionen, die bereits bei der Etablierung des neuen Feldes unter dem

Begriff „synthetic biology“ eine entscheidende Rolle spielten, nehmen also auch ein Jahrzehnt später noch eine starke Position ein. Führendes Institut in den USA ist das Massachusetts Institute of Technology (MIT) mit seinem Zentrum für Synthetische Biologie unter der Leitung von Ron Weiss und Christopher Voigt. Gegenüber der zweitplatzierten Institution, der University of California, verzeichnet das MIT mehr als die doppelte Menge an Publikationen mit explizitem Bezug zur Synthetischen Biologie. In Nordamerika sind die Kooperationen recht breit zwischen Arbeiten zu den *Forschungsobjektbereichen* Module und Schaltkreise, synthetische Zellen und synthetisches Genom verteilt. Auffällig gering ist der Anteil von Publikationen zum RNA-Design bzw. zu funktionellen Nukleinsäuren.

Ostasiatische Ländern spielen bisher nur eine untergeordnete Rolle und publizieren, wenn überhaupt, vorrangig im Bereich Module und Schaltkreise.

In *Europa*, das mit Nordamerika sehr stark vernetzt ist, sind es vor allem westeuropäische Länder wie Frankreich, Spanien, Großbritannien, die Schweiz, Italien und Deutschland, in denen aktive Institutionen ansässig sind. Auch hier gibt es mit der Eidgenössischen Technischen Hochschule in der Schweiz und der Universität Freiburg zwei Institutionen, die durch ihre weit überdurchschnittliche Aktivität in diesem Bereich auffallen. Im Vergleich mit ihren schon seit einigen Jahren bestehenden guten Forschungsinfrastrukturen können andere Standorte, unter ihnen auch das LOEWE-Zentrum für Synthetische Mikrobiologie nicht konkurrieren. In Europa werden die Kooperationen durch Arbeiten zu Modulen und Schaltkreisen, einem der publikationsstärksten Bereiche der Synthetischen Biologie überhaupt, dominiert. Neben diesem Hauptbereich sind auch viele Arbeiten zur Entwicklung Synthetischer Zellen erkennbar.

Zu den wichtigen Akteuren in *Deutschland* zählen: Wilfried Weber (Forschungsobjektbereich: Module und Schaltkreise, Universität Freiburg), Petra Schwillle (Forschungsobjektbereich: synthetische Zellen, Max Planck Institut für Biochemie, München), Nediljko Budisa (Forschungsobjektbereich: funktionelles Proteindesign, TU Berlin), Birgit Wiltschi (Forschungsobjektbereich: funktionelles Proteindesign, mittlerweile an die Universität Graz gewechselt) sowie Kristian Müller (Forschungsobjektbereich: Module und Schaltkreise, Universität Potsdam). Die deutschen wissenschaftlichen Autoren erscheinen landesintern nur wenig vernetzt. Wesentliche Gründe hierfür sind ihre eher international ausgerichteten Kooperationen und in vielen Fällen auch ihre ursprüngliche fachliche Zuordnung zu anderen Bereichen der Biologie (z.B. die Biotechnologie bei A.P. Zeng, TU Hamburg-Harburg), in denen die Autoren auch nach ihrer verstärkten Orientierung hin zur Synthetischen Biologie weiterhin Kooperationen pflegen.

Interessant ist in bei dieser Betrachtung auch die Einschätzung der Akteure im Bereich der Synthetischen Biologie. Eine im Rahmen der Innovations- und Technikanalyse vom Fraunhofer Institut für System- und Innovationsforschung (ISI) in Karlsruhe durchgeführte Expertenbefragung ergab, dass im industriellen Bereich die besondere Stärke Deutschlands bei der Entwicklung neuer „Zellfabriken“ (Entwicklung neuer Produktionssysteme und Metabolic Pathway Engineering) für die Herstellung von Biomaterialien gesehen wird (beispielsweise Grundchemikalien, Feinchemikalien oder Biokunststoffe bzw.

Biopolymere aus Biomasse), was mit der stark entwickelten chemischen Industrie in Deutschland zusammenhängt. Obwohl viele dieser Materialien in biologischen Systemen bereits vorkommen, kann die Synthetische Biologie dazu genutzt werden, die funktionellen Eigenschaften dieser Materialien im Vergleich zu ihren natürlichen Ausgangsprodukten weiter zu entwickeln. Deutschland wird hier im internationalen Vergleich eine Spitzenposition eingeräumt, gefolgt von den USA, Großbritannien, Frankreich, Italien und China. Ebenso wird es als günstig eingeschätzt, dass, wenn auch nicht in Deutschland selbst, so doch in den angrenzenden Nachbarländern (insbesondere in der Schweiz) die pharmazeutische Industrie sehr gut ausgeprägt ist. Damit ergeben sich gute Kooperationsmöglichkeiten für medizinisch orientierte Forschungsarbeiten in der Synthetischen Biologie mit Anwendungsbezug. Schließlich existieren in Deutschland sehr viele innovative kleine und mittelständische Unternehmen, die zusätzliche Kooperationspotenziale bieten.

Insgesamt scheint die Situation Deutschlands in der Synthetischen Biologie in den wesentlichen Forschungsteildisziplinen im internationalen Kontext gut bis sehr gut ausgeprägt zu sein. Lediglich im grundlegenden Forschungsbereich zu Fragen des Ursprungs des Lebens sowie auch bei der Erforschung und Charakterisierung von standardisierten biologischen Bauteilen werden klare Schwächen gesehen. Interessanterweise wird bei der Analyse der rechtlichen, ethischen und sozialen Aspekte stärkeres wissenschaftliches Engagement gefordert.

Die *internationale Vernetzung* zeigt, dass vor allem Nordamerika, und damit vorwiegend die USA, mit den anderen beiden für die Forschung zur Synthetischen Biologie bedeutenden Regionen, Europa und Ostasien, vernetzt sind. Zwischen Europa und Ostasien ist die Vernetzung demgegenüber eher schwach ausgeprägt. Bemerkenswert ist, dass die USA gegenüber den einzelnen westeuropäischen Ländern zwar bereits weitaus mehr Fachartikel publiziert haben, Länder wie Dänemark, Großbritannien und vor allem die Schweiz, bezogen auf ihre Einwohnerzahl, jedoch eine höhere Veröffentlichungsaktivität als die USA zeigen. Deutschland nimmt im Vergleich der Veröffentlichungszahlen den dritten Platz ein und liegt bei der Relativierung auf seine Einwohnerzahl im Mittelfeld der 21 Länder mit mindestens zehn Veröffentlichungen zur Synthetischen Biologie. In Europa sind in der statistischen Reihenfolge der absoluten Publikationszahlen Großbritannien, Deutschland, Frankreich und die Schweiz die führenden Länder. China und Japan weisen mit den westeuropäischen Ländern vergleichbare Veröffentlichungszahlen auf.

Eine Netzwerkanalyse der Kooperationen auf der Ebene der Forschungsobjekte diente dem Ziel, die Zusammenhänge zwischen den Forschungsobjektbereichen zu bestimmen. Im Ergebnis wurde deutlich, dass die Bereiche Nano-Bio und funktionelles Proteindesign nicht zu den Kernbereichen der Synthetischen Biologie gehören. Bezogen auf ihre Verknüpfung mit anderen Bereichen des Feldes weisen tendenziell die Bereiche Module, Synthetische Zellen und Synthetisches Genom die größten Aktivitäten innerhalb der Synthetischen Biologie auf.

Auch die Vernetzung der einzelnen Autoren wurde mit Bezug zu ihren Forschungsobjekten untersucht. Insgesamt kann festgehalten werden, dass das

internationale Netzwerk der Synthetischen Biologie noch sehr fragmentiert und in diversen Clustern vorliegt, die hauptsächlich rein Forschungsobjektspezifisch organisiert sind. Die Arbeiten der meisten Akteure sind Entwicklungen im Bereich der Module und genetischen Schaltkreise gewidmet. Das Forschungs- und Entwicklungsfeld ist geprägt von einigen wenigen, viel publizierenden Autorinnen und Autoren, die mit einem engeren Umfeld gut vernetzt sind, jedoch nur selten gemeinsam mit anderen wichtigen Akteuren publizieren. Es liegen zwar auch forschungsobjektübergreifende Communities vor, sie bilden jedoch eher die Ausnahme. Zentrale Akteure sind daher nur innerhalb von Forschungsobjektebenen auszumachen. Die hohe Fragmentierung kann den Wissensaustausch über die einzelnen Forschungsobjektebenen hinweg behindern, innerhalb der einzelnen Sub-Communities liegt aber vermutlich ein reger Informationsaustausch vor.

2.4.6 Analyse der Tagungsaktivität zur Synthetischen Biologie

Um festzustellen, in welchem Maße sich das relativ junge Forschungs- und Entwicklungsfeld der Synthetischen Biologie als Forschungsbereich etabliert, der nicht nur in separaten Vortragsrunden innerhalb der Konferenzen anderer Disziplinen abgehandelt wird, wurde eine Recherche nach Konferenzen durchgeführt, die sich vorwiegend diesem neuen Gebiet widmeten. Das Ergebnis dieser ab dem Jahre 2004³⁴ einsetzenden Suche ist in Abbildung 28 dargestellt und zeigt eine zunächst ansteigende Zahl von Veranstaltungen, die im Jahre 2009 mit 15 Konferenzen einen Höchstwert erreichten, dann abnahmen und in den letzten Jahren bei fünf bis zwölf Veranstaltungen pro Jahr lagen.

³⁴ Ab 2004 wurde der Begriff „Synthetische Biologie“ prägend und damit auch zu einem Unterscheidungsmerkmal gegenüber anderen Disziplinen.

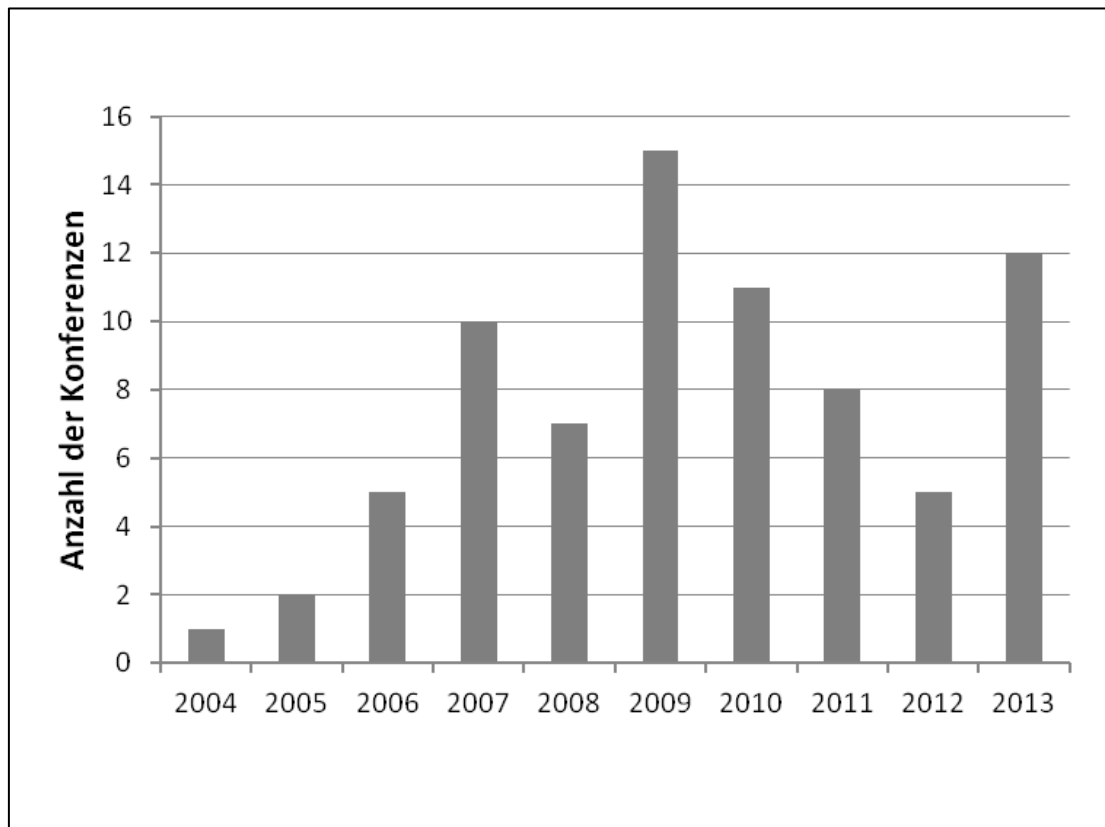


Abbildung 28: Anzahl der Konferenzen zur synthetischen Biologie im Zeitraum von 2004 bis einschließlich 2013 [Quelle: eigene Darstellung]

Möglicherweise ist der Rückgang auf diese Zahlen auf eine die Etablierung einiger regelmäßiger Veranstaltungsreihen zurückzuführen, mit denen das Feld abgedeckt ist. Die meisten Konferenzen werden von US-amerikanischen (28) und Institutionen aus Großbritannien (20) ausgerichtet (siehe Abbildung 29). In anderen Ländern fanden mit maximal 5 Konferenzen bisher nur wenige Veranstaltungen statt. Ein Grund dafür könnte darin bestehen, dass die Synthetische Biologie in diesen Ländern noch nicht so stark als eigene Disziplin ausgebildet ist und entsprechend bei den Tagungen verwandter Forschungsgebiete (wie z. B. der Systembiologie) mit abgehandelt wird.

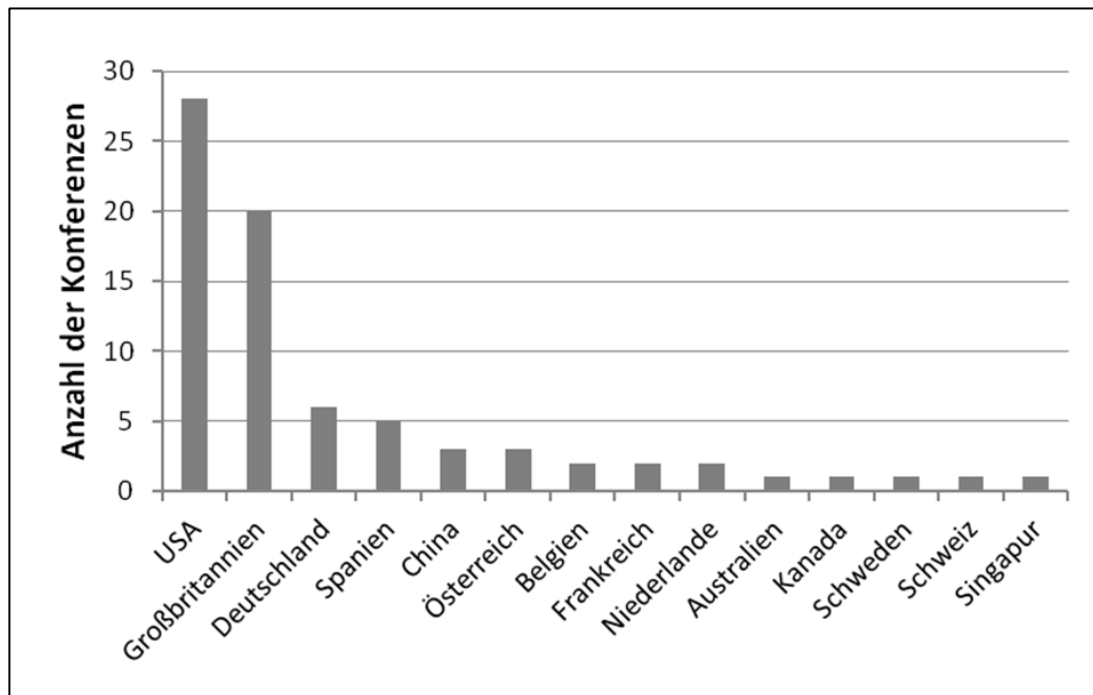


Abbildung 29: Übersicht über die Nationen, in denen Konferenzen zur Synthetischen Biologie im Zeitraum von 2004 bis einschließlich 2013 stattfanden [Quelle: eigene Darstellung]

Erste und immer noch bedeutendste Konferenz der Synthetischen Biologie ist die „SB X.0“-Konferenzreihe. Ihre erste Veranstaltung war die „Synthetic Biology 1.0: The First International Meeting on Synthetic Biology“ im Jahre 2004³⁵. Seit der Gründung der BioBricks-Foundation im Jahre 2006 durch Drew Endy und einiger seiner Kollegen werden die „SB X.0“-Konferenzen von dieser veranstaltet. An der letzten Konferenz, der SB 6.0, die im Juli 2013 am Imperial College in London stattfand, nahmen über 700 Personen teil.

2.4.7 Zusammenfassung der quantitativen Analyse der Synthetischen Biologie

Die quantitative Analyse der Synthetischen Biologie bestätigt in weiten Teilen die auch bei anderen Untersuchungen im Rahmen des Projektes gewonnenen Ergebnisse zur Zusammensetzung und zum Charakter des Feldes. So spiegelt schon die disziplinäre Zuordnung der Fachliteratur mit Bezug zur synthetischen Biologie (Kapitel 2.4.3) die im Kapitel 2.1.2 zur Definition der Synthetischen Biologie vorgestellten wichtigsten beitragenden Disziplinen wieder. Im Verlauf der weiteren Differenzierung der quantitativen Literatur- und Akteursanalyse wurde deutlich, dass Arbeiten zu den Forschungsobjektebenen der Module, also zu Synthese-, Abbau- und Signalübertragungsmechanismen sowie zu Schaltkreisen, die Forschungslandschaft dominieren. Ihre Akteure zählen sich auch am ehesten zum neuen Gebiet.

Bemerkenswert ist, dass Aktivitäten zur Standardisierung in der wissenschaftlichen Literatur im Gegensatz zu den häufigen Verlautbarungen des Feldes zahlenmäßig kaum ins Gewicht fallen. Auch die Analyse der Methoden der Synthetischen Biologie zeigt, dass der Einfluss rationaler Konstruktion zwar zugenommen hat (ca. 50 % Verbreitung), aber noch weit davon entfernt ist, das

³⁵ Eine Übersicht der auf dieser ersten Konferenz behandelten Themen befindet sich im Datenanhang am Ende der gesamten Konferenzübersicht.

Feld zu dominieren. Es konnte nachgewiesen werden, dass sich Prinzipien rationaler Konstruktion gegenwärtig eher im theoretischen Vorgehen denn in der Praxis widerfinden. In der überwiegenden Zahl der untersuchten Artikel wurde eine Mischung aus Methoden, die auf rationaler Konstruktion beruhen, Techniken, die auf evolutionären Prinzipien basieren, und ein Vorgehen nach Versuch und Irrtum („Tinkering“) angewandt. Der Anteil rationaler Konstruktion zeigte zudem für den Zeitraum ab 2009 keinen Zuwachs mehr.

Es ist offen, ob und in welchem Maße sich die Verbreitung rationaler Konstruktion in der Biologie weiter wie bisher fortsetzen wird. Denkbar wäre auch eine Anpassung bzw. eine Transformation der geplanten, aus den klassischen Ingenieurwissenschaften abgeleiteten Standards in eine Form, die besser an die besonderen Eigenschaften biologischer Materie angepasst ist.

Eine quantitative Akteursanalyse ist in ihrer Aussagekraft stark eingeschränkt. Das Feld wird derzeit (noch) von einigen wenigen Akteuren geprägt, die aber keine zentrale Stellung in Bezug auf das gesamte Akteursfeld besitzen, sondern mit jeweils kleineren Gruppen von Forschern vernetzt sind. So ist die gesamte Gruppe der Akteure durch kleine bis kleinste Gruppen kooperierender Autoren geprägt, die sich in den meisten Fällen auf ein einzelnes Forschungsobjekt beschränken.

Das Gebiet der Synthetischen Biologie hat sich also zwar als neue angewandte Forschungsdisziplin der Biologie etabliert, ihre Wurzeln sind durch die Verhaftung der meisten Forscher in ihren Ursprungsdisziplinen und der bisher recht kleinen Gruppe primär der Synthetischen Biologie entstammender Akteure noch stark zu spüren und tragen vermutlich zur noch inhomogenen Gestalt des Feldes stark bei.

Diese Ergebnisse entsprechen der in der gesamten Innovations- und Technikanalyse gemachten Beobachtung, dass die Synthetische Biologie hauptsächlich (noch) durch die Grundlagenforschung getrieben ist. Für konkrete Anwendungen dürften in der Regel disziplinübergreifende Kooperationen von größerer Bedeutung sein.

Literatur

- Archibugi, D. 1992. „Patenting as an indicator of technological innovation: a review“. *Science and Public Policy* 19(6):357-68.
- Arkin, A. P. und Fletcher, D. A. 2006. „Fast, cheap and somewhat in control“. *Genome Biology* 7(8):114-14.
- Ball, R. und Tunger, D. 2005. „Bibliometrische Analysen – Daten, Fakten und Methoden - Grundwissen Bibliometrie für Wissenschaftler, Wissenschaftsmanager, Forschungseinrichtungen und Hochschulen“. *Schriftenreihe des Forschungszentrum Jülich* 12.
- Börner, K. 2012. „Network Science: Theory, Tools, and Practice“. In: *Leadership in Science and Technology: A Reference Handbook*, herausgegeben von Bainbridge, W. S. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications, Inc
- van der Valk, T., Chappin, M. M. H. und Gijbers, G. W. 2011. „Evaluating innovation networks in emerging technologies“. *Technological Forecasting and Social Change* 78(1):25-39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.techfore.2010.07.001>.
- Endy, D. 2005. „Foundations for Engineering Biology“. *Nature* 438(7067):449-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature04342>.
- Frietsch, R. und Schmoch, U. 2009. „Transnational patents and international markets“. *Scientometrics* 82(1):185-200. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11192-009-0082-2>.
- Giese, B., Koenigstein, S., Wigger, H., Schmidt, J. C. und von Gleich, A. 2013. „Rational Engineering Principles in Synthetic Biology: A Framework for Quantitative Analysis and an Initial Assessment“. *Biological Theory* 8(4):324-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13752-013-0130-2>.
- Glänzel, W. 2008. Seven Myths in Bibliometrics. About facts and fiction in quantitative science studies. In: *Fourth International Conference on Webometrics, Informetrics and Scientometrics & Ninth COLLNET Meeting*. Herausgegeben von Kretschmer, H. und Havemann, F. Berlin.
- Glänzel, W. und Schubert, A. 2004. „Analysing Scientific Networks through Co-Authorship“. In: *Handbook of Quantative Science and Technology Research*, herausgegeben von Moed, H. F., Glänzel, W. und Schmoch, U., S. 257-76. New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow: Kluwer Academic Publishers.
- Glänzel, W. und Thijs, B. 2011. „Using ‘core documents’ for the representation of clusters and topics“. *Scientometrics* 88(1):297-309. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11192-011-0347-4>.
- Hullmann, A. und Meyer, M. 2003. „Publications and patents in nanotechnology: An overview of previous studies and the state of the art“. *Scientometrics* 58(3):507-27.
- King, J. 1987. „A review of bibliometric and other science indicators and their role in research evaluation“. *Journal of Information Science* 13(5):261-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/016555158701300501>.
- Kittleston, J. T., Wu, G. C. und Anderson, J. C. 2012. „Successes and failures in modular genetic engineering“. *Curr Opin Chem Biol* 16(3-4):329-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2012.06.009>.
- Lichtenthaler, E. 2004. „Methoden der Technologiefrüherkennung und Kriterien zu ihrer Auswahl“. In, herausgegeben von Moehrle, M. G. und Isenmann, R., S. 55-80.

- Lundberg, J. 2006. *Bibliometrics as a research assessment tool - impact beyond the impact factor*, Department of Learning, Informatics, Management and Ethics Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.
- Perkel, J. M. 2012. „Streamlined engineering for synthetic biology“. *Nature Methods* 10(1):39-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nmeth.2304>.
- Wellensiek, M., Schuh, G., Hacker, P. A. und Saxler, J. 2011. „Technologiemanagement“. In, herausgegeben von Schuh, G. und Klappert, S., S. 89-169. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

2.5 Expertengespräche

Zur Untersuchung der Synthetischen Biologie wurde neben einem äußeren Zugang über Fachliteratur, Patente und Konferenzzanalysen auch ein innerer Zugang zu diesem Forschungs- und Entwicklungsfeld gesucht. Diesem viel direkteren Weg des Erkenntnisgewinns durch den persönlichen Kontakt zu den Akteuren der Synthetischen Biologie dienten zwei Expertenworkshops, eine Expertenbefragung sowie Gespräche im Rahmen einer internationalen Ringvorlesung. Durch sie wurden Einblicke in Entwicklungen sowie Einschätzungen gewonnen, die sonst nicht deutlich in der Fachliteratur zu Tage treten oder auch wegen ihrer Aktualität noch nicht in Veröffentlichungen diskutiert werden.

Im ersten Workshop wurde untersucht, was die Synthetische Biologie auszeichnet, wie sie strukturiert ist, wohin sie sich entwickelt und wo zukunftssträchtige Anwendungsfelder liegen. Im zweiten Workshop wurden zum einen die Visionen, Ziele und aktuellen Trends innerhalb des Feldes untersucht und zum anderen auch ihre Limitierungen sowie die mit den angestrebten Produkten verbundenen Risiken vertieft diskutiert. Ausführliche Dokumentationen der Ergebnisse des ersten und zweiten Workshops sind im Anhang des Projektberichtes enthalten. Ein dritter Workshop diente der Diskussion der Projektergebnisse mit Fachleuten der Synthetischen Biologie und ihrem Umfeld.

Auch im Rahmen der Internationalen Ringvorlesung, die im Wintersemester 2012/2013 an der Universität Bremen stattfand, wurden im Rahmen der Diskussionen mit den eingeladenen Experten wichtige Kenntnisse gewonnen. Eine Dokumentation der Vorträge ist in Form ihrer Kurzzusammenfassungen ebenfalls im Anhang des Projektberichts enthalten. Die Videomitschnitte der meisten Vorträge dieser Ringvorlesung sind unter folgender Internetadresse erhältlich:

http://mllecture.uni-bremen.de/ml/index.php?option=com_content&view=article&id=196

Neben den Workshops und der Ringvorlesung wurden auch in einer Expertenbefragung die im Rahmen der Innovations- und Technikanalyse der Synthetischen Biologie untersuchten Bereiche angesprochen. Die Expertenbefragung wurde vom Fachgebiet für Technikgestaltung und Technologieentwicklung (Universität Bremen) und vom Fraunhofer ISI durchgeführt. Die folgende Auflistung gibt einen Überblick über die einzelnen Themenbereiche dieser Gespräche:

- 1) Der Hintergrund der Gesprächspartner, ihr aktuelles Forschungsthema sowie ihr eigener Antrieb und ihre Ziele.
- 2) Die charakteristische Idee und die Abgrenzung der Synthetischen Biologie von anderen Gebieten, die in ihr vertretenen Visionen, die Bedeutung der Ingenieurprinzipien und der Standardisierung.
- 3) Die wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Potenziale der Synthetischen Biologie, ihr Entwicklungsstadium und die Bedeutung der Synthetischen Biologie für mögliche Anwendungsbereiche.

- 4) Die zukünftige Entwicklung der Synthetischen Biologie, die mit ihr verbundenen Chancen und deren Verwirklichung.
- 5) Die Risiken der synthetischen Biologie und Möglichkeiten ihrer Vermeidung bzw. Minimierung.
- 6) Die treibenden und hemmenden Einflüsse in der Synthetischen Biologie. Dabei wurden auch die beitragenden Disziplinen sowie Schlüsseltechnologien angesprochen.
- 7) Die Synthetische Biologie im internationalen Vergleich und ihre angemessene Förderung.

Diese Themengliederung diente dabei als Orientierung für die Gespräche. Allerdings wurden nicht immer alle Themen behandelt, sondern in einer Reihe von Gesprächen auch interessanten Schwerpunkten ein Vorrang eingeräumt.

Insgesamt wurden 40 Experten befragt (zum überwiegenden Teil im persönlichen Gespräch). Ein Teil der befragten Forscher zählt sich zum Gebiet der Synthetischen Biologie. Aber auch Vertreter aus Disziplinen, die erst zur Entstehung der Synthetischen Biologie beigetragen haben, wie z. B. die Bioinformatik, die Systembiologie oder die Systemchemie waren unter den Gesprächspartnern. In die Expertenbefragung wurden zudem auch Experten einbezogen, die mit ihrer Arbeit die Entwicklung der Synthetischen Biologie kritisch begleiten, sowohl in ethisch-philosophischer Hinsicht, als auch mit Blick auf ihre Risiken für die natürlichen Ökosysteme.

Eine Übersicht der Forschungsgebiete der befragten Experten ist in der Tabelle 13 dargestellt. Aufgrund der Breite bzw. Vielfalt ihrer jeweiligen Forschungsthemen sind die Fachleute in dieser Übersicht zum Teil mehreren Bereichen zugeordnet worden. Die resultierende Gesamtzahl der Experten für die einzelnen Forschungsgebiete entspricht also nicht der Anzahl befragter Experten (40).

Tabelle 13: Forschungsgebiete der Gesprächspartner

Forschungsgebiet	Anzahl der Experten
Signaltransduktion/neue Signalwege	2
Entwicklung neuer Produktionssysteme und Metabolic Pathway Engineering	16
Modellierung und In-silico-Analyse	5
Entwicklung von Schlüsseltechnologien für die Synthetische Biologie (z. B. DNA-Synthese oder DNA-Sequenzierung)	5
Grundlegende Forschung zum Ursprung des Lebens	5
Molekulare Selbstorganisation	2
Makromolekulare Chemie, biohybride Materialien	1
biomimetische Chemie und Orthogonalität	5
Forschung, Entwicklung und Charakterisierung von standardisierten biologischen Bausteinen	5
Entwicklung von Standardisierungsprinzipien	2
RNA und DNA-Nanotechnologie	2
Allgemeine und Theoretische Ökologie	1
Ethik der Synthetischen Biologie	1

Die meisten der befragten Fachleute haben ihren wissenschaftlichen Hintergrund in der Mikrobiologie (13 Fachleute). Darauf folgen Experten mit molekularbiologischem (6) und allgemeinem biologischen Hintergrund (5) sowie Fachleute aus den Bereichen Biochemie (1), Biophysik (2), Ökologie (1) und Medizin (1). Aber auch Experten aus den zur Synthetischen Biologie beitragenden Disziplinen Chemie (7), Informationstechnik und Mathematik (3), sowie Philosophie (1) konnten mit ihren Kenntnissen zur Untersuchung beitragen. Diese Forscher repräsentieren Universitäten, öffentliche Forschungseinrichtungen und private Unternehmen, die sich bis auf zwei Ausnahmen in Deutschland befinden. Folgende Universitäten sind vertreten: Technische Universität Berlin (1 Experte), Humboldt Universität Berlin (1), Technische Universität München (1), Ludwig-Maximilians Universität München (1), Universität Konstanz (1), Freiburg (2), Regensburg (1), Heidelberg (2), Stuttgart (3), Ulm (1), Tübingen (2), Darmstadt (1), Dortmund (2), Bochum (1), Düsseldorf (2), Dresden (1), Bielefeld (1), Bremen (1), Braunschweig (1), Aachen (2), Edinburgh (1), das Karlsruhe Institute of Technology (KIT) (1) sowie das Institut Pasteur in Paris (1). Fünf Forschungszentren wurden berücksichtigt: das Max-Planck-Institut für die Dynamik komplexer technischer

Systeme in Magdeburg (1 Experte), das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg (1), das Deutsche Zentrum für Biomaterialien und Organersatz in Denkendorf (1), das Centre for Biological Signalling Studies (BIOSS) in Freiburg (1) und das LOEWE-Zentrum für Synthetische Mikrobiologie in Marburg (1). Zusätzlich sind drei private Unternehmen vertreten: MorphoSys/Sloning in Martinsried (2 Experten), die PolyQuant GmbH in Bad Abbach (1) sowie die BIOFACTION KG in Wien (1).

Die Ergebnisse der Expertenbefragung ergänzen weite Bereiche des vorliegenden Berichts zur Innovations- und Technikanalyse der Synthetischen Biologie und wurden in den entsprechenden Abschnitten berücksichtigt.

3 Analyse der Patentierungsaktivitäten im Feld der Synthetischen Biologie³⁶

3.1 Einleitung

Die Synthetische Biologie ist ein neues Forschungsgebiet, das aus der interdisziplinären Kombination von Molekularbiologie, organischer Chemie, Ingenieurwissenschaften, Physik, Materialwissenschaften, Nanotechnologie und Informationstechnologie entsteht. Sie gilt als Weiterentwicklung der klassischen Bio- und Gentechnik und ihr werden große Potenziale sowohl im Bezug auf das rationale Design von neuen Produktionssystemen als auch bei der Aufklärung grundlegender biologischer Fragen zur Entstehung des Lebens zugemessen. Synthetische Biologie zielt darauf ab, standardisierte biologische Bauteile zu entwickeln, mit denen biologische Systeme geschaffen werden können, die in der Natur nicht vorkommen (Khalil und Collins 2010).

Unterschiedliche Forschungsstrategien werden bislang in der Synthetischen Biologie eingesetzt: Genomdesign und -konstruktion, angewandtes Proteindesign, Entwicklung standardisierter biologischer Bauteile und Schaltkreise, Entwicklung so genannter orthogonaler Biosysteme.

Um Mikroorganismen für Forschungsarbeiten der Synthetischen Biologie optimal nutzen zu können, wäre es wünschenswert, vollständig charakterisierte Stämme mit minimaler Komplexität zur Verfügung zu haben. Diese Stämme zeichnen sich durch ein Genom aus, das nur die lebensnotwendigen Eigenschaften enthält, so genannte Minimalgenome. Diese können sowohl top-down konstruiert werden, also ausgehend von existierenden Genomen, als auch bottom-up, d. h. unter Nutzung einzelner DNA-Fragmente. Ein prominentes Beispiel für die Nutzung des Top-down-Ansatzes sind die im Mai 2010 publizierten Arbeiten von Greg Venter und Kollegen (Gibson et al. 2010). Dabei gelang es, das 1,08 megabasenpaargroße Genom des Bakteriums *Mycoplasma mycoides* vollständig aus digitalisierten Genomsequenzinformationen zu synthetisieren und in ein anderes Bakterium zu transferieren. Als Ergebnis entstand ein Organismus, der völlig durch das synthetische Genom gesteuert wurde. Diese Arbeiten stellen einen wichtigen Meilenstein in der Synthetischen Biologie dar. Dennoch dürften noch erhebliche Forschungsanstrengungen notwendig sein, um mithilfe dieses Prinzips auch Organismen zu konstruieren, die spezifische Aufgaben wie z. B. die Produktion von Energieträgern bewerkstelligen können.

Die Synthetische Biologie verspricht zahlreiche unterschiedliche Anwendungsperspektiven. Zurzeit werden insbesondere die folgenden verfolgt:

³⁶ Die Patentanalyse wurde im Rahmen der Innovations- und Technikanalyse der Synthetischen Biologie durch Thomas Reiß und Davy van Doren vom Fraunhofer-Institut für System- und Innovationsforschung (ISI) in Karlsruhe durchgeführt.

- Entwicklung neuer biologischer Produktionssysteme für existierende oder neue biologische Materialien und Chemikalien; hierzu zählen auch Lebensmittelzusatzstoffe und „Biofuels“;
- neue und verbesserte Diagnostika, Therapeutika und Impfstoffe;
- Biosensoren;
- Anwendungen zur Beseitigung von Umwelt- und Prozesskontaminationen.

Für Deutschland erwartet man insbesondere große Anwendungspotenziale der Synthetischen Biologie in den Bereichen industrielle weiße Biotechnologie, Bioenergie und Medizin (DFG et al. 2009). Insgesamt stellt sich die Synthetische Biologie als ein Forschungsgebiet dar, das nach Experteneinschätzung derzeit stark von Grundlagenforschungsaktivitäten getrieben wird, mit dem aber gleichzeitig teilweise sehr hohe Erwartungen über künftige Anwendungspotenziale und Lösungsbeiträge zu globalen Herausforderungen verknüpft werden.

Versucht man, die Synthetische Biologie stärker von einer konzeptionellen Perspektive aus zu betrachten, so kann man drei wesentliche Entwicklungsstränge im Gesamtkontext der Biotechnologie als typisch für die Synthetische Biologie identifizieren (van Doren et al. 2013).

Die erste Entwicklungslinie umfasst den in den letzten Jahren stark zunehmenden Erkenntnisgewinn über die Funktionsweise biologischer Systeme. Die zweite Entwicklungslinie wird durch die so genannten „Enabling Technologies“ gebildet, die die Voraussetzung für immer grundlegendere Änderungen und Bearbeitungen biologischer Systeme darstellen. Die dritte Linie schließlich besteht in der konsequenten Übertragung von Ingenieurprinzipien auf die rational begründbare und gezielte Modifikation biologischer Systeme.

Eine Möglichkeit, den aktuellen Stand der Synthetischen Biologie insgesamt und auch den Stand der drei skizzierten Entwicklungslinien besser zu beschreiben, ist die Analyse von Patentanmeldungen in diesem Feld. Folgende Überlegungen zur Natur von und Motivation für Patentanmeldungen spielen hierbei eine Rolle.

Zunächst ist zu berücksichtigen, dass Patentanmeldungen in der Regel mit deutlichen Kosten- und Zeitaufwänden verbunden sind. Daher zeigen Patentanmeldungen indirekt auch Erwartungen in die wirtschaftlichen Potenziale neuer wissenschaftlich-technologischer Entwicklungen an (Basberg 1987). Patentanalysen sind auch bewährte Ansätze zur vergleichenden Analyse von Technologieentwicklungen, und zwar sowohl hinsichtlich des Vergleichs verschiedener Sektoren, als auch unterschiedlicher Länder (Liu und Shyu 1997). Patentanalysen können ebenso dazu genutzt werden, auf nationaler Ebene technologieorientierte Strategien besser zu planen (Abraham und Moitra 2001). Schließlich gibt es auch Erfahrungen mit der Nutzung von Patentdaten zur Modellierung von Marktentwicklungen neuer Technologien (Ashton und Sen 1988).

Vor dem Hintergrund dieser Entwicklungen verfolgt die Patentrecherche die folgenden Ziele:

- Bisher gibt es für die Synthetische Biologie als neues Wissenschafts- und Technikgebiet noch keine etablierte inhaltliche Abgrenzung in der

internationalen Patentklassifikation. Daher sollte im ersten Arbeitsschritt eine geeignete Abgrenzung und Suchstrategie für die Durchführung von Patentrecherchen zur Synthetischen Biologie entwickelt werden.

- Bei der Durchführung der Patentrecherche wird zunächst die generelle zeitliche Entwicklung von Patentanmeldungen zur Synthetischen Biologie untersucht und diese auch im Bezug zu anderen neuen Technologien gesetzt. Als Bezugssystem wurde hierfür die Nanotechnologie ausgewählt.
- Zur Ermittlung der Position Deutschlands in der Synthetischen Biologie im internationalen Kontext, wird die zeitliche Entwicklung von Patentanmeldungen aus Deutschland mit ausgewählten europäischen und außereuropäischen Ländern verglichen .
- Für Patentanmeldungen aus Deutschland sollten die aktivsten Akteure ermittelt werden, um so Hinweise darauf zu bekommen, wie sich die Community der Synthetischen Biologie zusammensetzt. Soweit die verfügbaren Daten dies erlauben, sollten ähnliche Analysen auch für ausgewählte Vergleichsländer durchgeführt werden.
- Schließlich sollten auf Basis der Patentanalysen auch Anwendungspotenziale der Synthetischen Biologie ermittelt werden. Hierzu sollte untersucht werden, in welchen Anwendungsgebieten Patente zur Synthetischen Biologie klassifiziert werden.
- Schließlich sollten in Abhängigkeit von der Datensituation vertiefende Analysen in ausgewählten Anwendungsfeldern durchgeführt werden.

Der vorliegende Bericht fasst die Ergebnisse der Patentrecherchen zusammen. Zunächst wird in Kapitel 3.2 die Methodik für die Durchführung der Recherchen erläutert. In Kapitel 3.3 werden die Ergebnisse und ihre Anordnung dargestellt. Schlussfolgerungen aus der Analyse werden in Kapitel 3.4 gezogen.

3.2 Methodik

3.2.1 Konzeptionelle Überlegungen

Grundsätzlich deuten Patentanmeldungen ein Schutz- und Verwertungsinteresse an. Dies gilt insbesondere für europäische Patentanmeldungen, da diese aufwändiger und kostenintensiver als nationale Patentanmeldungen sind. Ein weiterer wichtiger Aspekt von Patentanmeldungen ist die internationale Vergleichbarkeit. Insbesondere wenn Patentrecherchen zur Abschätzung der Positionierung eines Landes oder bestimmter Akteure eines Landes in einem bestimmten Technologiefeld genutzt werden sollen, ist es wesentlich, dass eine Datenbasis verwendet wird, die nationale Bevorzugungen minimiert bzw. ausschließt. Gerade für diese Zwecke haben sich Patentanmeldungen am Europäischen Patentamt bewährt, da alle Anmelder vergleichbare Zugangsbedingungen haben.

Die Erteilung von Patenten kann teilweise sehr lange dauern und je nach Technologiefeld und einzeltem Patentfall sehr unterschiedlich ausfallen. Daher sind aktuelle Analysen auf der Basis von erteilten Patenten problematisch. Um somit aktuelle Entwicklungstrends nachzeichnen zu können, sind aufgrund der vorgeschriebenen Offenlegungsfrist von 18 Monaten Patentanmeldungen als

geeignete Indikatoren einzuschätzen. Hinzu kommt, dass gezeigt werden konnte, dass der größte Anteil von Patentanmeldungen auch in einer Patenterteilung resultiert; so liegt die aktuelle Erteilungsquote beim Europäischen Patentamt derzeit bei knapp über 60 % (Frietsch et al. 2010).

Für die praktische Umsetzung dieser grundsätzlichen Überlegungen ist es wesentlich, eine geeignete Patentdatenbasis zu wählen. Für die Analyse wurden Patentanmeldungen am Europäischen Patentamt genutzt, da diese einerseits durch eine hohe Qualität ausgezeichnet sind und andererseits besonders gut für internationale Ländervergleiche nutzbar sind, da alle Anmelder vergleichbare Zugangsbedingungen haben. Zusätzlich zu EPO-Anmeldungen wurden PCT-Anmeldungen einbezogen. Dies sind Anmeldungen nach dem Patent Cooperation Treaty, die ebenfalls internationale Patentierungsaktivitäten reflektieren. Im Jahr 2011 waren 142 Länder dem Patent Cooperation Treaty beigetreten, darunter alle wichtigen europäischen, asiatischen und nord- und südamerikanischen Länder. Somit ist sichergestellt, dass Patentanmeldungen aus allen wichtigen Ländern berücksichtigt werden.

Insbesondere hat die Wahl von EPO/PCT-Anmeldungen den großen Vorteil, dass nationale Bevorzugungen vermieden werden, wie sie bei der Analyse von Patentanmeldungen an einem nationalen Patentamt wie beispielsweise dem amerikanischen oder japanischen Patentamt üblicherweise auftreten. So konnte beispielsweise für Patentanmeldungen aus dem Jahr 2001 gezeigt werden (Hinze und Schmoch 2004), dass am EPO 28 Prozent der Patentanmeldungen aus den USA stammten, 18 Prozent aus Japan und 19 Prozent aus Deutschland. Am japanischen Patentamt stammten dagegen nur 5,3 Prozent der Anmeldungen aus den USA, 1,2 Prozent aus Deutschland und über 88 Prozent aus Japan. Auch am amerikanischen Patentamt ist ein ähnlicher, allerdings nicht ganz so hoher nationaler Anteil zu erkennen. So kamen im Jahr 2001 55 Prozent der Patentanmeldungen aus den USA und nur 5,7 Prozent aus Deutschland. Japan kam in den USA auf einen Anteil von 18 Prozent, der in etwa dem Anteil am Europäischen Patentamt entspricht. Insgesamt machen diese Analysen deutlich, dass sich gerade für internationale Vergleiche das Europäische Patentamt mit seiner standardisierten zentralen Anmeldeprozedur am besten eignet. EPO/PCT-Patentanmeldungen werden daher in den meisten Studien zu international vergleichenden Patentanalysen genutzt.

3.2.2 Datenbanken

Die Recherchen wurden in der Datenbank PATSTAT durchgeführt. PATSTAT ist die Datenbank des Europäischen Patentamts, die Daten von über 70 nationalen und internationalen Patentämtern enthält. PATSTAT wird beim Fraunhofer ISI in eine In-house-Datenbank überführt, mit deren Hilfe die erforderlichen Recherchen durchgeführt werden konnten.

3.2.3 Recherchestrategie

Ein zentraler Schritt für die Durchführung der Patentrecherche ist die Entwicklung einer geeigneten Suchstrategie. Standardgemäß wird für Patentsuchen eine direkte Eingrenzung über Codes der International Patent Classification (IPC) vorgenommen. Bereits bei der Prüfung durch das Patentamt

wird eine Klassifikation jeder Patentanmeldung vorgenommen, so dass eine hohe Qualität der jeweiligen Feldabgrenzung angenommen werden kann.

Da es sich bei der Synthetischen Biologie um ein neues Feld handelt, für das noch keine speziellen IPC-Klassifikationen vorliegen, ist die Nutzung der IPC zur Abgrenzung des Felds nur begrenzt möglich. Daher ist eine Kombination mit geeigneten Stichworten erforderlich. Ausgehend von diesen grundsätzlichen Überlegungen wurde für die Patentrecherche die Suchstrategie wie folgt entwickelt.

Für die *Identifizierung geeigneter Stichworte* zur Abgrenzung des Themenfelds wurde eine Kombination aus qualitativen und quantitativen Ansätzen genutzt. Der qualitative Ansatz geht von den in der Einleitung skizzierten wesentlichen drei Entwicklungslinien, die die Synthetische Biologie vorantreiben, aus (van Doren et al. 2013). Dabei wurde folgende Operationalisierung vorgenommen:

- Für die erste Linie - Wissenserschaffung - wurden Stichworte gewählt, die wichtige Aspekte der verschiedenen Ebenen biologischer Systeme umfassen (Young und Alper 2010). Dabei werden unter „Ebenen“ die folgenden Bereiche verstanden:
 1. Individuelle biologische Strukturen oder Prozesse.
 2. Interaktionen zwischen Strukturen oder Prozessen.
 3. Die Interaktion solcher Konstrukte mit ihrer Umwelt.
- Für die Entwicklungslinie Enabling Technologies wurden Stichworte identifiziert, von denen nach Einschätzung in der Fachliteratur angenommen wird, dass sie eine entscheidende Rolle für die Weiterentwicklung der Synthetischen Biologie spielen.
- Für die Übertragung von Ingenieurprinzipien auf die Synthetische Biologie wurden vor allem Stichworte aus relevanten Anwendungsfeldern für die Synthetische Biologie gewählt.

Für die Identifizierung dieser Stichworte wurde eine qualitative Literaturanalyse durchgeführt.

In Ergänzung zu diesem qualitativen Ansatz wurden quantitative bibliometrische Analysen durchgeführt. Hierzu wurden die folgenden Literaturdatenbankprovider mit entsprechenden Suchmaschinen genutzt: Annual Reviews, arXiv, Cambridge University Press, Citeseer, DOAJ, Elsevier, Elsevier Current Trends, HighWire, Hindawi, Publishing Corporation - DOAJ, IEEE, Institute of Physics, JSTOR, Nature Publishing Group, Oxford University Press, Springer, University of South Bohemia, Wiley.

In diesen Datenbanken wurde mit dem Suchbegriff „Synthetische Biologie“ in den Titeln und Abstracts von Publikationen gesucht. Insgesamt wurden so 845 Publikationen extrahiert. Davon wurden 341 Artikel vom Projektteam des Fraunhofer ISI als hoch relevant identifiziert und für die weitere Analyse genutzt. Innerhalb dieser 341 Artikel waren insgesamt 2.127 Stichworte aufgeführt. In Tabelle 14 sind diese Stichworte mit ihren jeweiligen Häufigkeiten zusammengefasst. Dabei wurden nur Stichworte ausgewählt, die mindestens fünf Mal vorkamen.

Nach einer Vorauswahl von Stichworten (wobei nur Stichworte genutzt wurden, die mindestens fünf Mal genannt wurden) wurde eine erste Suchstrategie entwickelt. Diese bestand sowohl aus den gewählten Stichworten, als auch

relevanten IPC-Klassen (s. unten). Mithilfe der Datenbank World Patent Index (http://thomsonreuters.com/products_services/legal/legal_products/a-z/derwent_world_patents_index/) wurden mit der Suchstrategie Patente recherchiert und überprüft, inwieweit Patente erfasst wurden, die in das Themenfeld Synthetische Biologie nach der gewählten Abgrenzung fallen. Die Strategie wurde ggf. modifiziert und auf diese Weise iterativ weiterentwickelt.

Tabelle 14: Zusammenstellung von Stichworten (aus Titeln und Abstracts) aus der bibliometrischen Analyse zur Synthetischen Biologie (nur Stichworte, die zumindest fünf Mal erwähnt wurden, sind aufgelistet)

Stichworte	Anzahl	Stichworte	Anzahl
Synthetic Biology	218	Genetic Circuits	7
Systems Biology	30	Synthetic Gene Networks	7
Metabolic Engineering	12	Protein Engineering	6
Biotechnology	9	Origin Of Life	6
Gene Regulation	9	Gene Expression	6
DNA	8	Evolution	5
Quorum Sensing	7	Escherichia Coli	5
Liposomes	7	Protein Design	5
Rna	7	Quantitative Biology - Molecular Networks	5
Minimal Cell	7	Minimal Genome	5
Computational Biology	7	Genetic Engineering	5
Biosensors	7	Biopharmaceutical Manufacturing	5

Zur Ergänzung der Stichwortliste wurden IPC-Klassifikationssymbole genutzt. Bei der Nutzung von IPC-Symbolen sind die verschiedenen Ebenen der IPC zu unterscheiden.

- *Ebene 1* beschreibt die Sektion, als Beispiel bezieht sich Sektion C auf Chemie und Metallurgie. Insgesamt enthält die IPC acht Sektionen.
- *Ebene 2* beschreibt die Patentklasse, als Beispiel sei Klasse C12 genannt, die Biochemie, Mikrobiologie, Enzymologie, Gentechnik und andere verwandte Bereiche beinhaltet. Die IPC umfasst 120 Klassen.

- Auf *Ebene 3* sind die 630 Unterklassen angesiedelt. Beispielsweise beschreibt die Unterklasse E12N Mikroorganismen oder Enzyme sowie Zusammensetzungen auf deren Basis.
- Auf *Ebene 4* sind die Gruppen angesiedelt. Gruppe C12N1 beschreibt z. B. spezifische Mikroorganismen.
- *Ebene 5* schließlich umfasst Untergruppen. Beispielsweise beschreibt die Untergruppe C12N1/21 innerhalb der Mikroorganismen Bakterien sowie Kulturmedien, die durch die Einführung fremden genetischen Materials modifiziert wurden. Auf dieser Ebene umfasst die IPC 67.000 Elemente.

Diese Klassen wurden durch das Projektteam des Fraunhofer ISI bezüglich ihrer Relevanz für die Synthetische Biologie überprüft.

Die Gesamtstrategie für die Analyse von Patentanmeldungen zur Synthetischen Biologie bestand somit aus einer Kombination aus Stichworten und IPC-Klassifikationssymbolen. Die Strategie besteht aus drei Teilen, die die drei Dimensionen der Synthetischen Biologie repräsentieren. Für die Recherchen wurden sowohl die vollständige Strategie (OR-Verknüpfung aller Komponenten), die alle drei Komponenten umfasst, benutzt, als auch die einzelnen Ebenen. In Tabelle 15 ist die Strategie zusammengefasst.

Tabelle 15: Suchstrategie für die Patentrecherchen zur Synthetischen Biologie. Die Strategie ist in drei Teile untergliedert, die für die drei Dimensionen der Synthetischen Biologie stehen. Die IPC-Klassen sind im Anhang erläutert.

Strategieteil	IPC Klassen	Stichworte, Strings und Kombinationen
Teil 1: <i>Wissens- erzeugung</i>	B01; C12N, C12P, C12Q, C12S, C40B	Strings: synthetic biology; synthetic amino acid; synthetic base pair; synthetic genome; synthetic genet*; synthetic nucleic acids; synthetic *nucleotide; synthetic sequence; artificial amino acid; artificial base pair; artificial genome; artificial genet*; artificial nucleic acids; artificial *nucleotide; artificial sequence; biosynthetic pathway; genetic circuit; signalling pathway; systems biology; metabolic engineering; synthetic protocell; synthetic cell; artificial cell; minimal cell; cell chassis; vesicul* bioreactor; vesicle bioreactor; smart biomaterial; minimal genome; synthetic gene cluster; synthetic regulatory network; gene circuit design; biological parts; dna assembly; rational protein design; computational protein design; de novo enzyme design; noncanonical amino acid; unnatural amino acid; rna design; rational design; dna origami; rna nanostructure; dna nanostructure; riboswitch; synthetic ribozyme Kombinationen: molecular machine AND protein; molecular machine AND bio; RNA AND computational design; RNA AND rational design

Strategieteil	IPC Klassen	Stichworte, Strings und Kombinationen
Teil 2: <i>Enabling Technologies</i>	B01; C12N, C12P, C12Q, C12S, C40B	Stichworte: cad; cam; microfluidics Strings: design platform; computer aided design; systems biology model*; metabolomic* model*; transcriptomic* model*; protein folding model*; protein folding prediction ; RNA folding model*; RNA folding prediction; multiplex ligation; multiple amplification; dna synthesis; gene synthesis Kombinationen: multiplex AND genome; multiplex AND gene
	G06F 19/10; G06F 19/12; G06F 19/16; G06F 19/18; G06F 19/20	
Teil 3: <i>Anwendungen</i>	C12N; C12P; C12Q; C12S; C40B	Kombinationen: lignocellulos* AND bacter*; bioethan* AND bacter*; ethan* AND bacter*; medicine AND bacter*; photosynth* AND bacter*; nano* AND bacter*; lignocellulos* AND microbio*; bioethan* AND microbio*; ethan* AND microbio*; medicine AND microbio*; photosynth* AND microbio*; nano* AND microbio*; lignocellulos* AND microbial*; bioethan* AND microbial*; ethan* AND microbial*; medicine AND microbial*; photosynth* AND microbial*; nano* AND microbial*
	C12N; C12P; C12Q; C12S	environment AND degradation

Für eine detaillierte Analyse der Anwendungsfelder der Synthetischen Biologie wurden Patentanmeldungen in die folgenden sieben Kategorien klassifiziert: Grundlagenforschung; Chemikalien; energetische Anwendungen einschließlich energierelevanter Chemikalien; Umweltsanwendungen; Biomaterialien; Grüne Biotechnologie und medizinische Anwendungen. Die Aufteilung der recherchierten Patentanmeldungen auf diese sieben Kategorien wurde in einem zweistufigen Prozess vorgenommen. In der ersten Stufe wurde auf Basis der IPC-Klassifikationen der einzelnen Patentanmeldungen eine erste Zuordnung vorgenommen. Diese wurde ergänzt durch eine inhaltliche Analyse der Patenttitel und in Zweifelsfällen auch der Abstracts der jeweiligen

Patentanmeldungen. Somit basiert die Einteilung auf einer quantitativen Analyse mit Hilfe der IPC-Klassifikationen sowie einer qualitativen Experteneinschätzung durch das Projektteam.

3.2.4 Länderauswahl

Mit der beschriebenen Strategie wurden zunächst alle Patente ohne Eingrenzung auf bestimmte Länder recherchiert. Für die weiteren Analysen wurden dann nur diejenigen Länder einbezogen, die über den Betrachtungszeitraum (1988-2008) mindestens fünf Patentanmeldungen aufwiesen. In Tabelle 16 sind die Länder aufgeführt, die diesem Kriterium entsprachen.

Tabelle 16: Auswahl von Ländern für die Durchführung von Patentanalysen

Land	Anzahl Patentanmeldungen
Australien	11
Belgien	7
Kanada	8
Schweiz	16
Deutschland	19
Finnland	5
Frankreich	21
Großbritannien	36
Japan	48
Israel	5
Niederlande	11
Neuseeland	6
Schweden	8
USA	183

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Entwicklungsstand der Synthetischen Biologie

Um aus Patentanmeldungen Hinweise auf den aktuellen Entwicklungsstand der Synthetischen Biologie zu bekommen, wurde die zeitliche Entwicklung aller Patentanmeldungen in der Synthetischen Biologie über einen Zeitraum von 20 Jahren analysiert. Hierzu wurde die in Tabelle 15 beschriebene Suchstrategie verwendet. Zur besseren Einordnung der Synthetischen Biologie wurde als Referenztechnologie die Nanotechnologie gewählt. Hierfür konnten Patentanalysen genutzt werden, die Fraunhofer ISI im Kontext mehrerer europäischer Projekte kürzlich durchgeführt hat (Reiss und Thielmann 2010). Die Ergebnisse der Langzeitanalyse sind in Abbildung 30 dargestellt.

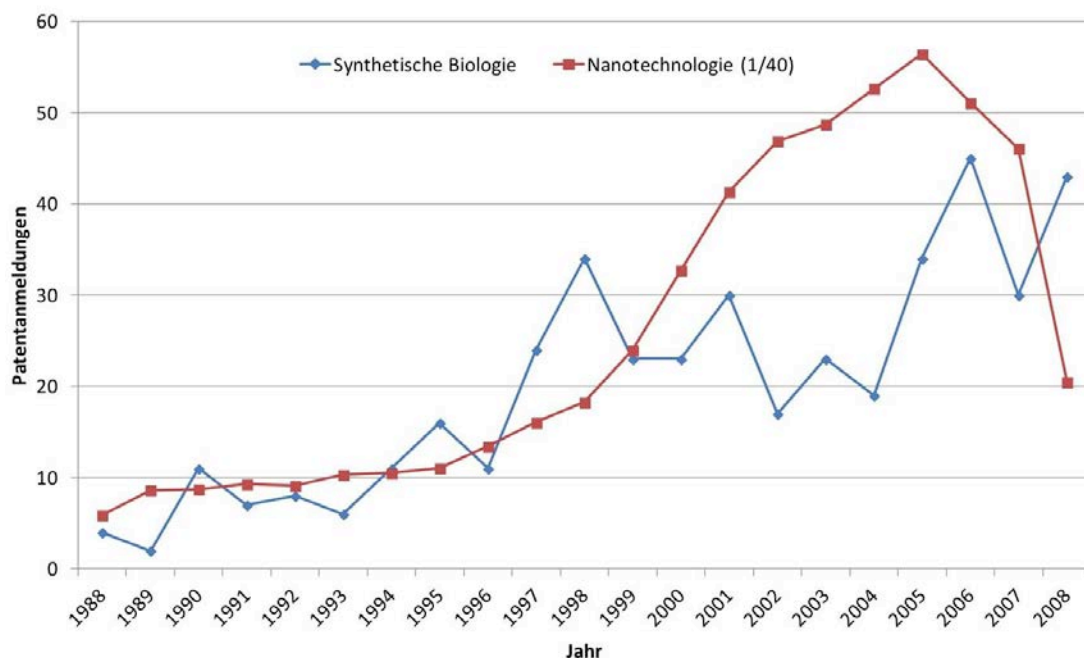


Abbildung 30: Zeitliche Entwicklung von Patentanmeldungen in der Synthetischen Biologie im Vergleich zur Nanotechnologie über einen Zeitraum von 20 Jahren (Quellen: Fraunhofer ISI, Reiss und Thielmann (2010))

Insgesamt wurden in der Synthetischen Biologie im Zeitraum 1988 bis 2008 384 Patente angemeldet.

Zwischen 1988 und 1993 sind nur sehr wenige Patentanmeldungen (im Schnitt unter 10 pro Jahr) zu beobachten. Zwischen 1993 und 1998 erfolgt ein deutlicher Anstieg auf rund 30 Patentanmeldungen pro Jahr.

Im Zeitraum zwischen 1998 und 2004 bleibt das Niveau der jährlichen Patentanmeldungen in der Synthetischen Biologie auf konstantem Niveau von im Schnitt 30 Patentanmeldungen pro Jahr. Ab 2004 ist wieder ein Anstieg zu beobachten. Allerdings bleibt abzuwarten, ob es sich hierbei um einen nachhaltigen Trend handelt. Entscheidend ist dabei die Frage, ob der Abfall im Jahr 2007 ein Einzelereignis war.

Zum Vergleich wurden auch Patentanmeldungen für die Nanotechnologie über den gleichen Zeitraum analysiert (Daten aus Reiss und Thielmann (2010), aktualisiert für die Jahre 2007 und 2008). Insgesamt wurden in der

Nanotechnologie im Betrachtungszeitraum über 21.000 Patente angemeldet. Damit liegt die Patentierungsintensität in der Nanotechnologie in diesem Zeitraum rund um den Faktor 40 höher als in der Synthetischen Biologie. Um die beiden Felder besser vergleichen zu können, wurden daher in der folgenden Abbildung 31 die Patentanmeldungen für die Nanotechnologie durch einen Faktor 40 dividiert.

Insgesamt scheinen die zeitlichen Entwicklungstrends in der Nanotechnologie und in der Synthetischen Biologie im Zeitraum 1988 bis 2008 durchaus ähnlich zu verlaufen. Nach einer Stagnationsphase von sechs (Synthetische Biologie) bis acht (Nanotechnologie) Jahren ist in beiden Fällen ein deutlicher Anstieg zu erkennen. Allerdings stellt sich die Frage, ob ein direkter Vergleich der Daten im selben Betrachtungszeitraum angemessen ist. Die absolute Zahl der Patentanmeldungen in der Nanotechnologie ist im Betrachtungszeitraum erheblich größer als die der Synthetischen Biologie. Dies zeigt, dass die Nanotechnologie deutlich weiterentwickelt ist. Daher ist ein Vergleich der aktuellen Entwicklung der Synthetischen Biologie mit den Frühphasen der Nanotechnologie adäquater zu sein. Für die Nanotechnologie wurden Langzeitpatentanalysen schon ab dem Jahr 1978 durchgeführt. In diesem Jahr wurden insgesamt neun Patentanmeldungen für die Nanotechnologie identifiziert. Es handelt sich also um eine durchaus vergleichbare Größenordnung zur Synthetischen Biologie im Jahr 1988 mit vier Patentanmeldungen. Daher erscheint es gerechtfertigt, die Zeitreihe der Synthetischen Biologie für die Jahre 1988 bis 2008 auf die Frühphasen der Entwicklung der Nanotechnologie ab 1998 zu transformieren. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Abbildung 31 dargestellt.

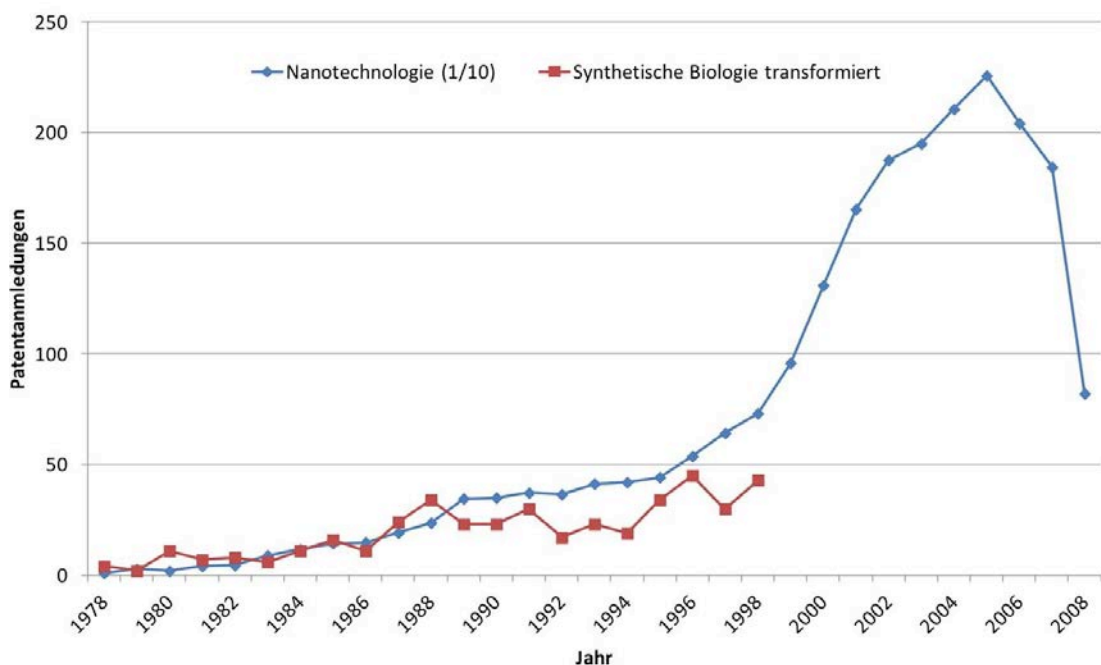


Abbildung 31: Vergleich der zeitlichen Entwicklung von Patentanmeldungen in der Synthetischen Biologie mit den Frühphasen der Nanotechnologieentwicklung. (Quellen: Fraunhofer ISI, Reiss und Thielmann (2010))

Der Vergleich der beiden Zeitreihen der Patentanmeldungen in der Nanotechnologie und in der Synthetischen Biologie zeigt in den jeweiligen Frühphasen ein interessantes Muster. Der zeitliche Verlauf der Nanotechnologie zwischen 1978 und 1998 ist der zeitlichen Entwicklung der Synthetischen Biologie im Zeitraum 1988 bis 2008 sehr ähnlich.

Aufgrund dieses Vergleichs und der beobachteten Ähnlichkeit lässt sich die Hypothese entwickeln, dass sich die Synthetische Biologie derzeit (genauer im Jahr 2008) in einem ähnlichen Entwicklungsstand wie die Nanotechnologie im Jahr 1998 befindet. Die Synthetische Biologie dürfte somit in ihrer Entwicklung rund zehn Jahre hinter der Nanotechnologie zurückliegen.

Falls diese Hypothese zutrifft, sollte sich die Synthetische Biologie in den nächsten fünf bis zehn Jahren sehr dynamisch weiterentwickeln, was sich in einem erheblichen Anstieg der Patentanmeldungen manifestieren müsste.

Die formulierte Hypothese stützt sich nicht nur auf die gezeigten Patentdaten, sondern auch auf weitere theoretische und empirische Analysen zur zeitlichen Entwicklung von stark wissenschaftsbasierten Technikfeldern (Schmoch 2007). Dabei wurde für zahlreiche dieser Technikfelder eine so genannte „Double-Boom-Entwicklung“ beobachtet. Nach einer ersten Phase der Euphorie der Technikentwicklung, die sich in intensiven Patentierungsaktivitäten äußert und zu einem Maximum an Patentanmeldungen rund 20 Jahre nach den ersten Entdeckungen führt, stellt sich eine Ernüchterungsphase ein, die wieder zu einem Rückgang der Patentanmeldungen führt. In dieser Situation scheint sich die Nanotechnologie derzeit zu befinden. Wiederum nach einigen Jahren setzt eine zweite intensivere Patentierungsphase ein, die zu einem weiteren Anstieg von Patentanmeldungen führt. Hierbei werden jedoch verstärkt anwendungsorientierte Patente angemeldet, die darauf hinweisen, dass eine Umorientierung der Erfindungs- und Entwicklungstätigkeiten mehr in Richtung Anwendung erfolgt ist. In vielen Fällen wird dieser Trend von einer erfolgreichen Markteinführung neuer Produkte und Technologien gefolgt.

Überträgt man diese Erkenntnisse als Analogieschluss wiederum auf den aktuellen Stand der Synthetischen Biologie, so ergibt sich die Schlussfolgerung, dass in den nächsten fünf bis zehn Jahren vor allem noch intensive Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten erforderlich sind, bevor dann eine weitere Diffusion Richtung Markt zu erwarten sein wird. Voraussetzung hierfür wird es jedoch sein, die Marktanforderungen rechtzeitig auch in Entwicklungs- und Erfindungsaktivitäten aufzunehmen, so dass der zu erwartende Abfall von Entwicklungsaktivitäten in ca. 5-10 Jahren überbrückt werden kann.

3.3.2 Internationaler Vergleich von Patentanmeldungen in der Synthetischen Biologie

Für den internationalen Vergleich von Patentierungsaktivitäten in der Synthetischen Biologie wurden wie in Kapitel 3.2 beschrieben nur diejenigen Länder betrachtet, die im Analysezeitraum 1988 bis 2008 mehr als fünf Patentanmeldungen aufwiesen. Die internationalen Patentierungsaktivitäten in diesem Zeitraum werden eindeutig von den USA dominiert. 48 % aller Patentanmeldungen, was einer Absolutzahl von 183 Patentanmeldungen entspricht, stammen aus den USA (Abbildung 32, Tabelle 17). Mit deutlichem Abstand folgen Japan (13 % der Patentanmeldungen, entspricht 48 Patent-

anmeldungen) und Großbritannien (9 % der Patentanmeldungen, entspricht 36 Patentanmeldungen). Frankreich und Deutschland steuerten jeweils rund 5 % der Patentanmeldungen bei, was im Falle von Frankreich einem Absolutwert von 21 und im Falle von Deutschland einer Gesamtzahl von 19 Patentanmeldungen entspricht. Zu den weiteren Ländern mit mehr als 5 Patentanmeldungen im Betrachtungszeitraum zählen die Schweiz, Australien, die Niederlande, Schweden, Kanada, Belgien, Neuseeland, Finnland und Israel (Abbildung 32, Tabelle 17).

Der zeitliche Verlauf der Patentanmeldungen in den aktivsten Ländern ist in Abbildung 33 dargestellt. Dabei sind nur diejenigen Länder mit mehr als zehn Patentanmeldungen im Analysezeitraum erfasst. Die auffälligste Dynamik ist in den USA zu erkennen. Während im Jahr 1988 nur zwei Patentanmeldungen identifiziert wurden, waren es im Jahr 2008 20 Patentanmeldungen aus den USA. Dies entspricht einer Steigerung von 1.000 %. Nicht zuletzt aufgrund der geringen Absolutzahlen ist in den anderen Ländern kein eindeutiger Trend im Zeitverlauf der Patentanmeldungen zu erkennen. Vielmehr schwanken die Anmelderzahlen relativ stark.

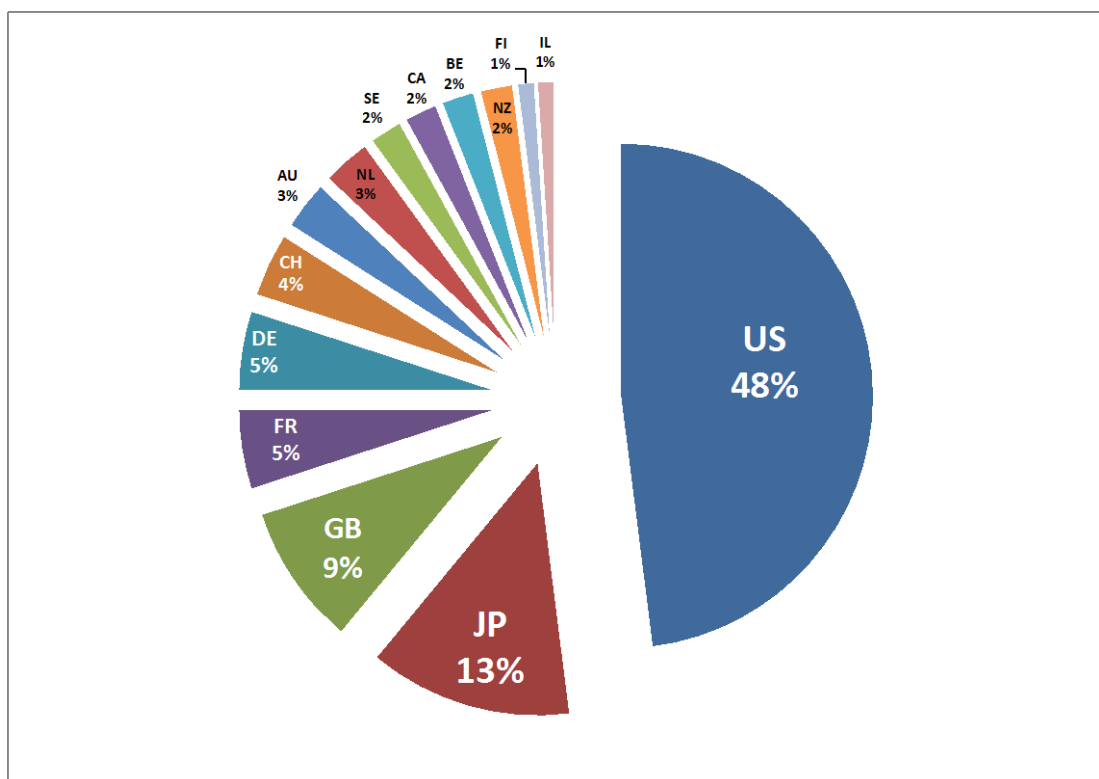


Abbildung 32: Patentanmeldungen in der Synthetischen Biologie. Anteile der wichtigsten Länder. (Quelle: Fraunhofer ISI)

Tabelle 17: Übersicht identifizierter Patente pro Land und Jahr. AU = Australien; BE = Belgien; CA = Kanada; CH = Schweiz; DE = Deutschland; FI = Finnland; FR = Frankreich; GB = Großbritannien; JP = Japan; IL = Israel; NL = Niederlande; NZ = Neuseeland; SE = Schweden; US = USA.

Jahr	US	JP	GB	FR	DE	CH	AU	NL	SE	CA	BE	NZ	FI	IL	Σ
1988	2		1												3
1989	1														1
1990	4	2	2		1								1		10
1991	2	1	2		1	1									7
1992	2		3										1		6
1993	5	1													6
1994	3	2	1		1	1	1						1		10
1995	5	2		2	1	2	1		1						14
1996	5	1		1	1							1		2	11
1997	15	1	3			1	1							2	23
1998	7	4	5	1	2			7	1		1	1		1	30
1999	9	3	1	1	3		2		1						20
2000	10	3	5		1					2					21
2001	10	5	3	1	2	3	1	1	1	1	1				29
2002	6	5	1	1	2										15
2003	9	2	2	1			2	1	1	1		2	1		22
2004	10	3	1	1		1	1		1			1			19
2005	16	4	1	4		5	1			1					32
2006	25	1	2	3	1		1	2	1	1	3		1		41
2007	17	3		5	1				1			1			28
2008	20	5	3		2	2				2	2				36
Σ	183	48	36	21	19	16	11	11	8	8	7	6	5	5	384

Quelle: Fraunhofer ISI

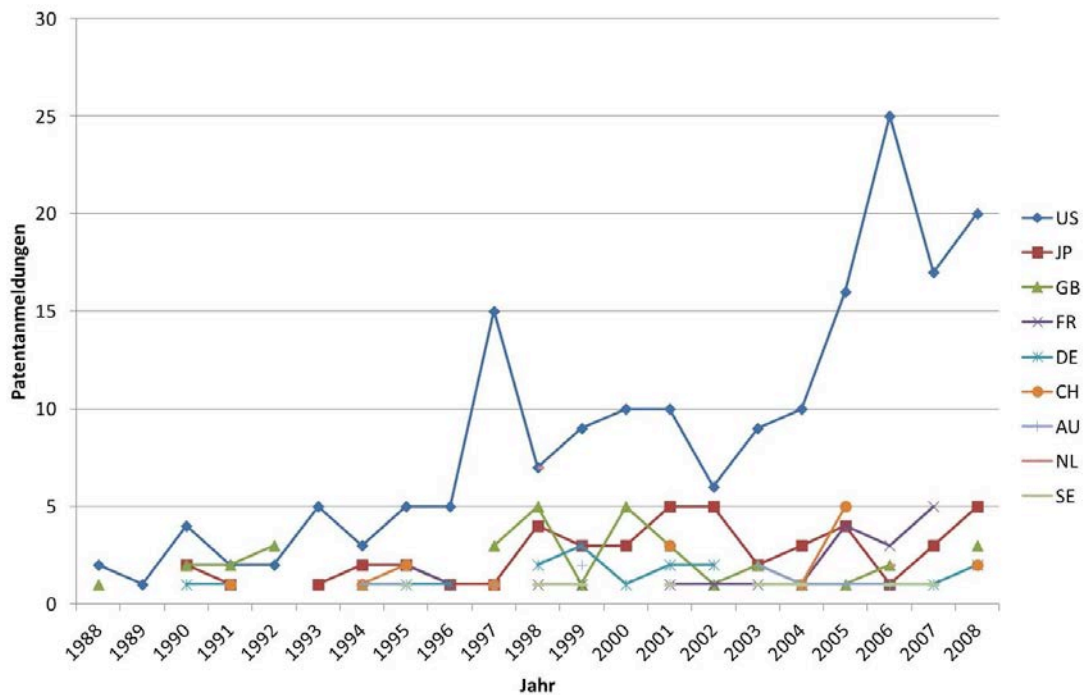


Abbildung 33: Zeitlicher Verlauf von Patentanmeldungen in der Synthetischen Biologie in den aktivsten Ländern (Quelle: Fraunhofer ISI)

Quelle: Fraunhofer ISI

3.3.3 Akteure: die wichtigsten Patentanmelder

Um die wichtigsten Akteure in der Synthetischen Biologie zu identifizieren, wurden die Patentanmelder recherchiert und nach ihren Herkunftsländern kategorisiert. Weiterhin wurde eine Analyse der institutionellen Verteilung der Anmelder durchgeführt.

Für die Akteursanalyse wurden nur Anmelder mit mehr als zwei Patentanmeldungen betrachtet. Insgesamt zählen hierzu 34 Akteure, die insgesamt 88 Patente angemeldet haben. Abbildung 34 gibt einen Überblick über die Patentanmelder einschließlich ihrer Länderzugehörigkeit. Erwartungsgemäß repräsentiert die Länderverteilung die Gesamtbedeutung der betrachteten Länder bezüglich ihrer Beiträge zu Erfindungen in der Synthetischen Biologie (vgl. Abbildung 32).

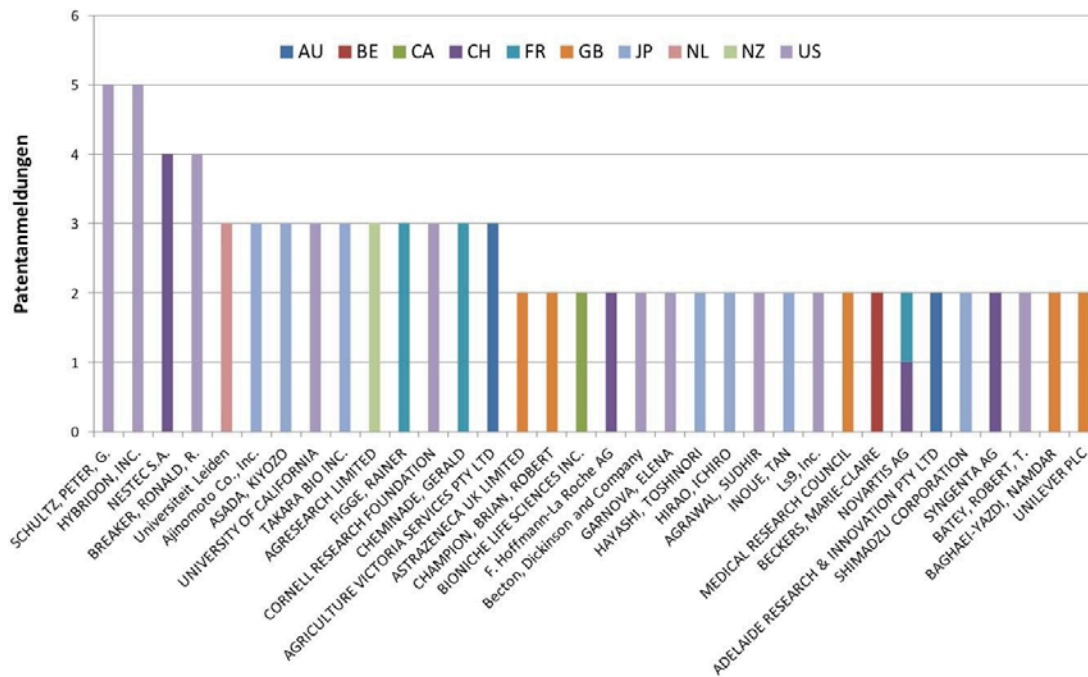


Abbildung 34: Überblick über Patentanmelder in der Synthetischen Biologie. Dabei sind nur diejenigen Akteure erfasst, die mehr als zwei Patente im Zeitraum 1988-2008 angemeldet haben (Quelle: Fraunhofer ISI)

Aktivster Patentanmelder im Betrachtungszeitraum war Peter Schultz (<http://schultz.scripps.edu>), der am renommierten Scripps Research Institute in San Diego, Kalifornien, grundlegende Forschungsarbeiten zu molekularen „building blocks“ für die Synthetische Biologie durchführt. An zweiter Stelle der intensivsten Patentanmelder steht mit Hybridon eine Biotechnologiefirma aus Cambridge, Massachusetts, die allerdings schon vor einigen Jahren mit Idera Pharmaceuticals fusioniert wurde. Hybridon bzw. Idera konzentrieren sich auf die Entwicklung neuer Therapeutika und Diagnostika (www.iderapharma.com). Mit Nestlé bzw. Nestec S.A. findet sich an dritter Stelle der intensivsten Patentanmelder ein multinationales großes Unternehmen aus dem Lebensmittelsektor. Als weiterer sehr aktiver individueller Patentanmelder ist Ronald Breaker aufgeführt. Er forscht an der renommierten Yale University in New Haven über Strukturen und Funktionen von RNA und DNA-Molekülen, also an grundlegenden Fragestellungen zur Synthetischen Biologie (www.biology.yale.edu/facultystaff/breaker.htm).

Eine genauere Analyse der institutionellen Zugehörigkeit der Patentanmelder zeigt, dass die meisten Patente aus der Industrie stammen (siehe Abbildung 35). Zweitwichtigste Anmeldergruppe sind Einzelerfinder. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass erfahrungsgemäß ein Großteil der Einzelerfinder aus Universitäten stammt. In unserem Falle trifft dies beispielsweise auf Peter Schultz und Ronald Breaker zu. Daher wird bei einer derartigen Analyse tendenziell der Beitrag von Universitäten am Gesamtpatentierungsaufkommen unterschätzt. Andererseits sind einige weitere der identifizierten Einzelanmelder Mitarbeiter von Unternehmen. Dies gilt beispielsweise für Rainer Figge (www.metabolic-explorer.com) und Géralde Cheminade (Nestlé Research and Development Center, Tours, Frankreich). Insgesamt dürfte sich

daher an der grundsätzlichen Einschätzung, dass Patentanmeldungen überwiegend aus der Industrie stammen, nichts ändern.

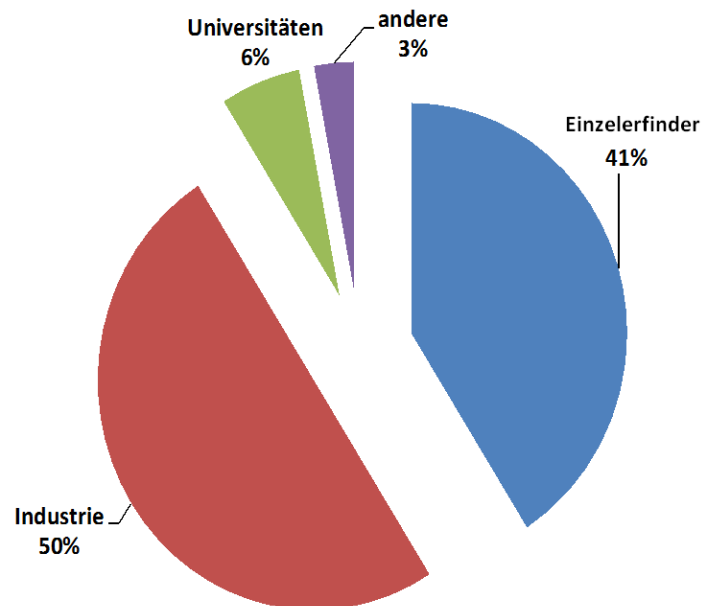


Abbildung 35: Institutionelle Zugehörigkeit der wichtigsten Patentanmelder in der Synthetischen Biologie. (Quelle: Fraunhofer ISI)

Betrachtet man die industriellen Patentanmelder im Detail, so zeigt sich dass vor allem international tätige große Unternehmen aus den Sektoren Pharmazie/Chemie und Lebensmittelverarbeitung Patente in der Synthetischen Biologie angemeldet haben. Hierzu zählen beispielsweise Nestlé, Syngenta, Hoffmann La Roche und Novartis aus der Schweiz, Ajinomoto aus Japan, Astra Zeneca oder auch Unilever aus Großbritannien.

Unter den Patentanmeldern aus Deutschland finden sich keine Akteure, die mehr als zwei Patente angemeldet haben. Neben Einzelerfindern wurden folgende Unternehmen identifiziert: Roche Diagnostics, Febit GmbH, Fritzmeier GmbH, Combinature Biopharm AG, Hoechst AG, BASF Plant Science GmbH, Bayer AG, Bayer Healthcare AG. Zu den Forschungseinrichtungen aus Deutschland, die Patente angemeldet haben, zählen die Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, das EMBL in Heidelberg, die Max-Planck-Gesellschaft. Inhaltliche Schwerpunkte lassen sich bei den Patentanmeldungen aus Deutschland nicht erkennen, was bei der geringen Absolutzahl auch nicht unbedingt zu erwarten war.

3.3.4 Anwendungsfelder der Synthetischen Biologie

Um einen Eindruck über die wichtigsten Anwendungsfelder der Synthetischen Biologie zu bekommen, wurden die recherchierten Patentanmeldungen unter Berücksichtigung der jeweiligen IPC-Klassifikation sowie der Patenttitel durch das Projektteam vom Fraunhofer ISI in sieben Kategorien eingeteilt: Grundlagenforschung; Chemikalien; energetische Anwendungen einschließlich chemischer Substanzen, die für Bioenergie relevant sind; Umweltanwendungen;

Biomaterialien; Grüne Biotechnologie sowie medizinische Anwendungen. Die Verteilung der identifizierten Patente auf diese Kategorien ist in Abbildung 7 dargestellt.

Offensichtlich sind Anwendungen der Synthetischen Biologie in der Grundlagenforschung mit Abstand am wichtigsten, sie machen über 50 % aller Patentanalysen aus. Der zweitwichtigste Bereich ist die Nutzung der Synthetischen Biologie in der Chemie. Dabei werden zwei Teilbereiche unterschieden. Der erste Bereich umfasst die Herstellung von Chemikalien, die überwiegend für energetische Zwecke genutzt werden. (hierzu zählen einerseits verschiedene Alkohole (Ethanol, Methanol, Butanol), Isoprenoide, Fettsäuren oder auch Wasserstoff. Andererseits werden auch Umwandlungsprozesse für Cellulose, Lignin oder Lignocellulose erfasst. Dieser Bereich wird in Abbildung 36 mit Chemie/Bioenergie bezeichnet und enthält 9 % aller Patentanmeldungen. Der zweite Bereich („Chemie“ in Abbildung 36) enthält Chemikalien und deren Produktion, die überwiegend für stoffliche Zwecke genutzt werden. Auf diesen Bereich entfallen rund 7 % der Patentanmeldungen. Ähnlich bedeutsam sind medizinische Anwendungen der Synthetischen Biologie, worauf rund 16 % aller Patentanmeldungen entfallen. Dem folgt der Anwendungsbereich Grüne Biotechnologie mit 13 % und mit großem Abstand die Nutzung der Synthetischen Biologie für Biomaterialien. Umweltsanwendungen spielen praktisch keine Rolle.

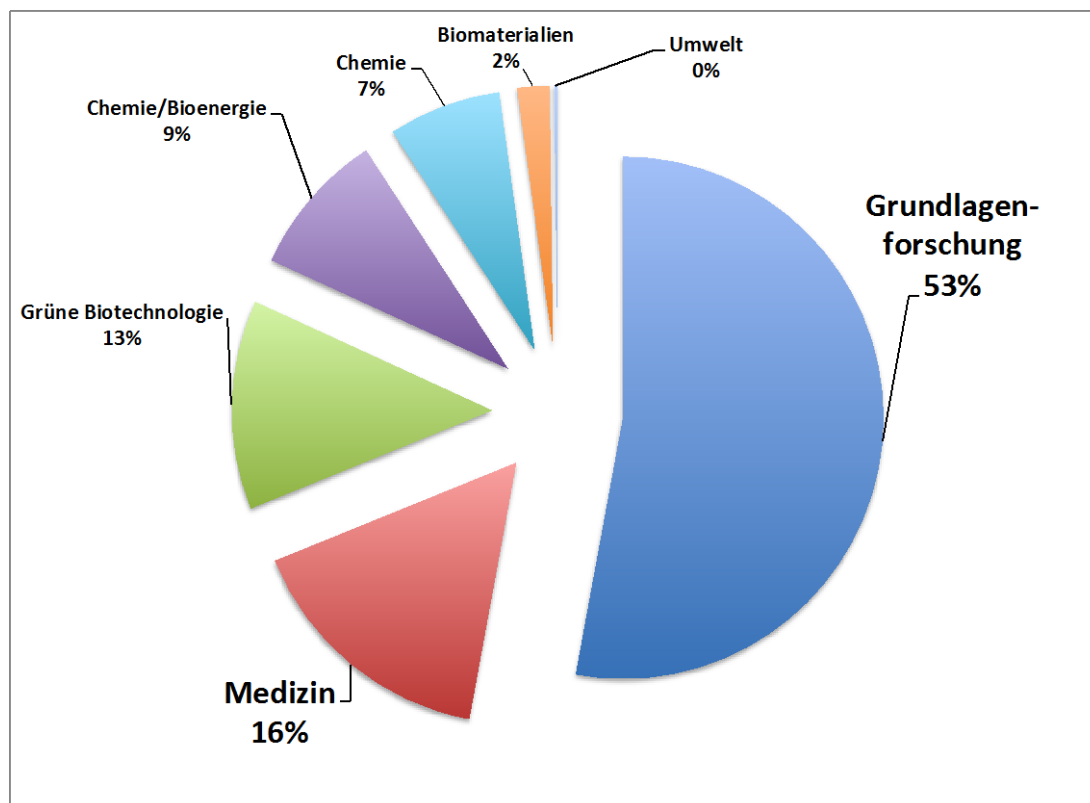


Abbildung 36: Verteilung von Patentanmeldungen in der Synthetischen Biologie auf verschiedene Anwendungsfelder einschließlich Grundlagenforschung. Berücksichtigt sind Patentanmeldungen im Zeitraum 1988 bis 2008. (Quelle: Fraunhofer ISI)

Die Verteilung von Patentanmeldungen auf verschiedene Anwendungsfelder über einen Gesamtzeitraum sagt noch nichts über mögliche zeitliche Entwicklungstrends bezüglich der Anwendungsorientierung von Patentanmeldungen der Synthetischen Biologie aus. Daher wurde auch

analysiert, inwieweit sich die Verteilung der Patentanmeldungen auf die diversen Anwendungsfelder im Zeitverlauf darstellt. Abbildung 37 zeigt die entsprechenden Ergebnisse für den Zeitraum 1988 bis 2008.

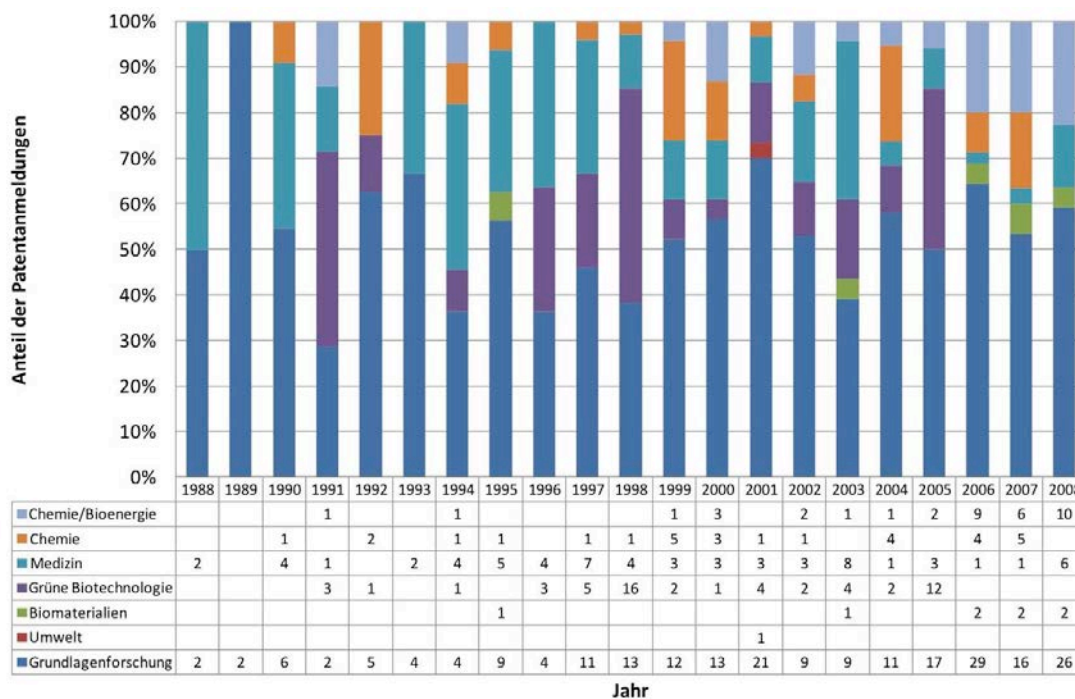


Abbildung 37: Verteilung der Patentanmeldungen der Synthetischen Biologie auf verschiedene Anwendungsfelder im zeitlichen Verlauf. (Quelle: Fraunhofer ISI)

Die Analyse zeigt, dass der Grundlagenbereich über den gesamten Zeitraum wichtigstes Patentierungsgebiet für die Synthetische Biologie bleibt. Der Anteil der Patentanmeldungen hierfür schwankt zwischen 30 % und 70 %. Auch in den letzten Jahren ist nicht zu erkennen, dass Grundlagenforschungspatente weniger wichtig werden, was auf eine zunehmende Anwendungsorientierung der Synthetischen Biologie hindeuten könnte. Offensichtlich sind nach wie vor grundlegende Forschungsarbeiten von zentraler Bedeutung.

Patentanmeldungen zu medizinischen Anwendungen tauchen schon früh im Zeitverlauf auf und bleiben über den gesamten Betrachtungszeitraum wichtig. Interessant ist die zeitliche Verteilung von Patentanmeldungen für die Grüne Biotechnologie. Auch hier sind schon erste Patentanmeldungen in den 90er-Jahren zu erkennen. Mit schwankenden Anteilen zieht sich dies bis Mitte 2000 hin. Seit dem Jahr 2006 sind jedoch keine Patentanmeldungen mehr für die Grüne Biotechnologie identifizierbar. Diese Beobachtung könnte ein Hinweis darauf sein, dass das Interesse an Anwendungen der Synthetischen Biologie im Landwirtschafts- oder Lebensmittelbereich in den letzten Jahren eher zurückgegangen ist. Offen bleibt, welche Gründe hinter einem derartigen Trend stehen. Diese könnten von weniger attraktiven Anwendungs- und damit ökonomischen Perspektiven bis hin zu schwierigem gesellschaftlichem und politischem Umfeld reichen.

Bei Anwendungen der Synthetischen Biologie im Chemiesektor wurde zwischen rein stofflichen Patentanmeldungen und Patentanmeldungen für energetische Zwecke unterschieden. Die stofflichen Anwendungen entwickeln sich über den Betrachtungszeitraum mehr oder weniger konstant mit relativ geringen Anteilen. Anwendungen im Energiesektor bzw. Patentanmeldungen für

chemische Substanzen, die relevant für die energetische Nutzung sind, zeigen ein interessantes Entwicklungsmuster. Bis zu Beginn des Jahres 2000 tauchen nur einzelne Patentanmeldungen auf. Im Zeitraum 2002 bis 2008 ist jedoch eine deutliche Zunahme der Patentanmeldungen für dieses Anwendungsfeld zu beobachten. Biomaterialien spielen als Anwendungsfeld für die Synthetische Biologie insgesamt eine geringe Rolle. Allerdings scheint das Feld in den letzten drei Jahren an Bedeutung zu gewinnen.

Um einen Eindruck über die *inhaltliche Ausrichtung* der Patentanmeldungen in den beschriebenen Anwendungsfeldern zu bekommen, werden im Folgenden beispielhaft wichtige Themen zusammengefasst, wie sie sich aus den Titeln der klassifizierten Patentanmeldungen ergeben. Eine vollständige Zusammenfassung aller nach Anwendungsfeldern sortierten Patentanmeldungen ist in einer separaten Excel-Datei verfügbar.

- Patentanmeldungen, die sich mit *grundlegenden Forschungsthemen* der Synthetischen Biologie befassen, sind sehr stark methodenorientiert. Für die zentralen Arbeiten in der Synthetischen Biologie ist eine Vielzahl unterschiedlicher Methoden über Patente geschützt. Diese reichen von verschiedenen Synthesemethoden für DNA-Moleküle, über evolutive Methoden zur Herstellung artifizierlicher Nukleotidsequenzen, die Herstellung bestimmter Kulturmedien, die Aufklärung von Stoffwechselwegen mit Relevanz für die Synthetische Biologie, die Entwicklung bestimmter Testsysteme, Sequenzierungsmethoden, Vervielfältigungsmethoden, Expressionsmethoden, bis hin zu neuen Algorithmen zur Analyse und Vorhersage der Struktur von Nukleinsäuren.
- Bei *medizinischen Anwendungen* geht es u. a. um methodische Aspekte, die sich beispielsweise mit der Injektion von DNA-Sequenzen in Neuronen befassen. Ein Schwerpunkt liegt jedoch auf der Herstellung von potenziellen Wirkstoffen für ein breites Spektrum verschiedener Indikationen. Die stoffliche Basis der Wirkstoffe umfasst Nukleinsäuren, Peptide oder Proteine. Schließlich werden auch diverse Wirkmechanismen im Kontext von Krankheitsbildern angesprochen. Dabei spielen Signaltransduktionen eine wichtige Rolle.
- Auch bei Anwendungen der Synthetischen Biologie im *Pflanzenbereich* spielen Methoden eine wichtige Rolle. Diese konzentrieren sich dabei darauf, die Inhaltsstoffsynthese in Pflanzen zu modellieren. So gibt es Patentanmeldungen, die darauf abzielen, den Vitamin-C-Gehalt oder den Flavonoid- oder Carotinoidgehalt von Pflanzen zu optimieren. Ein zweiter Schwerpunkt scheint die Patentierung von bestimmten Gensequenzen zu sein, die bestimmte Pflanzenwirkstoffe kodieren. Hierzu zählen Stoffe des Sekundärstoffwechsels von Pflanzen wie beispielsweise verschiedene Phenylpropanoide.
- Patentanmeldungen für *Chemikalien, die im Bioenergiebereich* genutzt werden sollen, befassen sich schwerpunktmäßig mit der Verbesserung der Ethanolproduktion. Rund die Hälfte aller Patentanmeldungen in diesem Themenfeld zählt zu diesem Bereich. Ein weiteres Thema ist die Nutzung von Zellulose aus Lignozellulose für die Herstellung von bioenergetisch relevanten Chemikalien. Ebenso ist die

Ligninmodifikation ein Thema. Einige Patente befassen sich auch mit der biologischen Herstellung von Wasserstoff als Energieträger.

- Patentanmeldungen der Synthetischen Biologie im *Chemiebereich* befassen sich mit einer breiten Palette verschiedener Chemikalien und den entsprechenden Herstellungsprozessen. Ein gewisser Schwerpunkt scheint die Produktion von Aminosäuren zu sein.
- Bei Patentanmeldungen für *Biomaterialien* spielen verschiedene Modifikationen der Zellulose eine wichtige Rolle. So werden Patente für die Herstellung von zellulosebasierten Nanokompositen, nanosilberbeschichteten Zellulosen oder auch magnetischen Nanopartikeln auf Zellulosebasis angemeldet.

Ergänzend zur Detailanalyse möglicher Anwendungsfelder der Synthetischen Biologie wird im Folgenden überprüft, welche Bezüge Patentanmeldungen zur Synthetischen Biologie zu übergeordneten Kategorien der internationalen *Patentklassifikationen* aufweisen. Dabei wird die Tatsache genutzt, dass Patente von den Patentämtern nicht nur in eine Hauptklasse eingeteilt werden, sondern dass zusätzlich Neben- und Zusatzklassen vergeben werden. So kommt es zu einer Mehrfachklassifikation von Patentanmeldungen. Eine statistische Analyse aller in einem Datensatz vorhandenen Klassifikationssymbole kann somit Aufschlüsse über Querbeziehungen von Patentanmeldungen zu unterschiedlichen Themenfeldern geben.

In Abbildung 38 ist eine entsprechende Aufschlüsselung der in den recherchierten Patentanmeldungen zur Synthetischen Biologie vorhandenen Klassifikationen auf der obersten Ebene der IPC, der Sektionen, dargestellt. Insgesamt wurden in dem Datensatz 1.868 unterschiedliche Klassifikationen identifiziert.

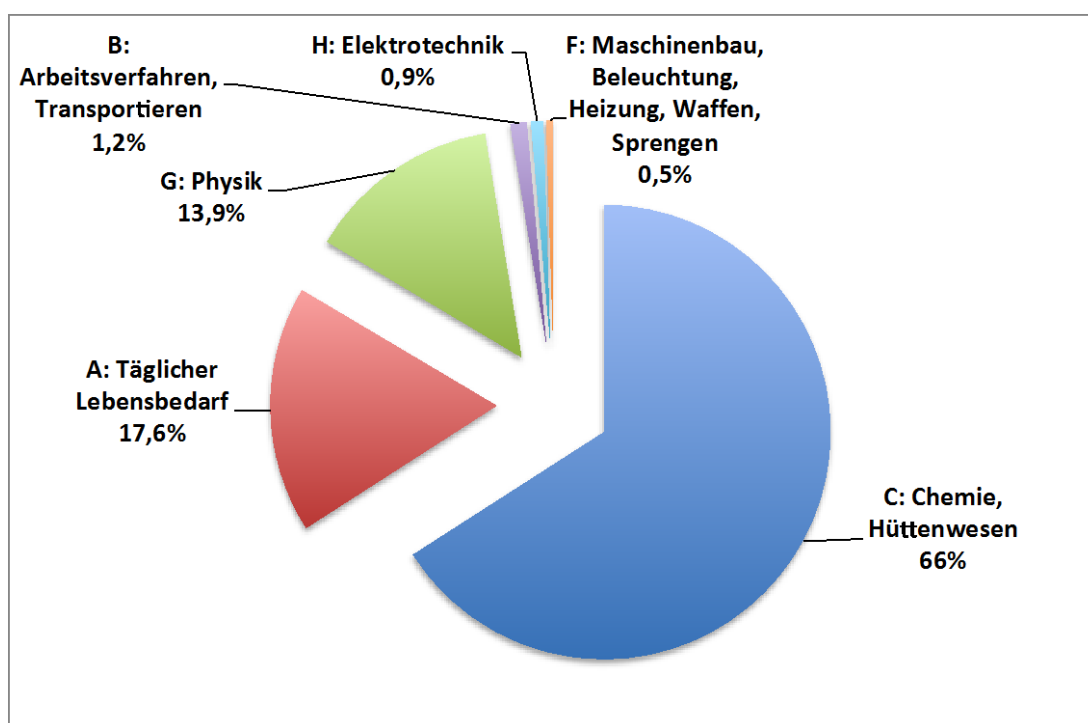


Abbildung 38: Aufschlüsselung der für den Zeitraum 1988-2008 identifizierten Patentanmeldungen in der Synthetischen Biologie auf die acht Sektionen der internationalen Patentklassifikationen. (Quelle: Fraunhofer ISI)

Die Bezüge der Patentanmeldungen in der Synthetischen Biologie zu den Sektionen der internationalen Patentklassifikationen sind sehr unterschiedlich ausgeprägt. Erwartungsgemäß werden die mit Abstand meisten Beziehungen (66 %) zur Sektion Chemie und Hüttenwesen gesehen. Mit großem Abstand folgt die Sektion A - Täglicher Lebensbedarf (18 %). An dritter Stelle liegt die Physik mit rund 14 % aller Querbezüge.

Bezieht man in die Analyse die Patentklassen innerhalb der acht Sektionen ein, so können zusätzliche Hinweise auf die inhaltliche Ausrichtung der Patentanmeldungen in der Synthetischen Biologie gewonnen werden (Abbildung 39). In der Sektion C findet sich erwartungsgemäß mit der Klasse C12 der gesamte Bereich der Biotechnologie. Zusätzlich werden mit C07 die organische Chemie insgesamt und mit C08 organische makromolekulare Verbindungen angesprochen. Weiterhin tauchen mit der Klasse C10 energetische Anwendungen (Mineralöl-, Gas- oder Koksindustrie; CO-enthaltende technische Gase; Brennstoffe; Schmiermittel; Torf) auf. In der Sektion A spielt die Klasse A61, die die Medizin und Tiermedizin umfasst, die wichtigste Rolle. Ebenso finden sich hier mit A01 Anwendungen im Landwirtschaftsbereich. Die Sektion G - Physik setzt sich vor allem aus der Klasse G06 - Datenverarbeitung/Rechnen/Zählen und G01 - Messen und prüfen innerhalb der Instrumentekategorie zusammen. Weiterhin wird G05 (Steuern, Regeln) genannt. Sektion B spiegelt eine „Verfahrenssektion“ wider. Die wichtigste Klasse innerhalb der Sektion, die in Patenten der Synthetischen Biologie adressiert wird, ist B01 - physikalische oder chemische Verfahren allgemein. In der Sektion H - Elektrotechnik wird mit H04 die elektrische Nachrichtentechnik angesprochen. Die restlichen Sektionen D, E und F spielen insgesamt keine Rolle. Eine weitere Differenzierung nach Klassen ist angesichts der geringen Datenmenge wenig zielführend.

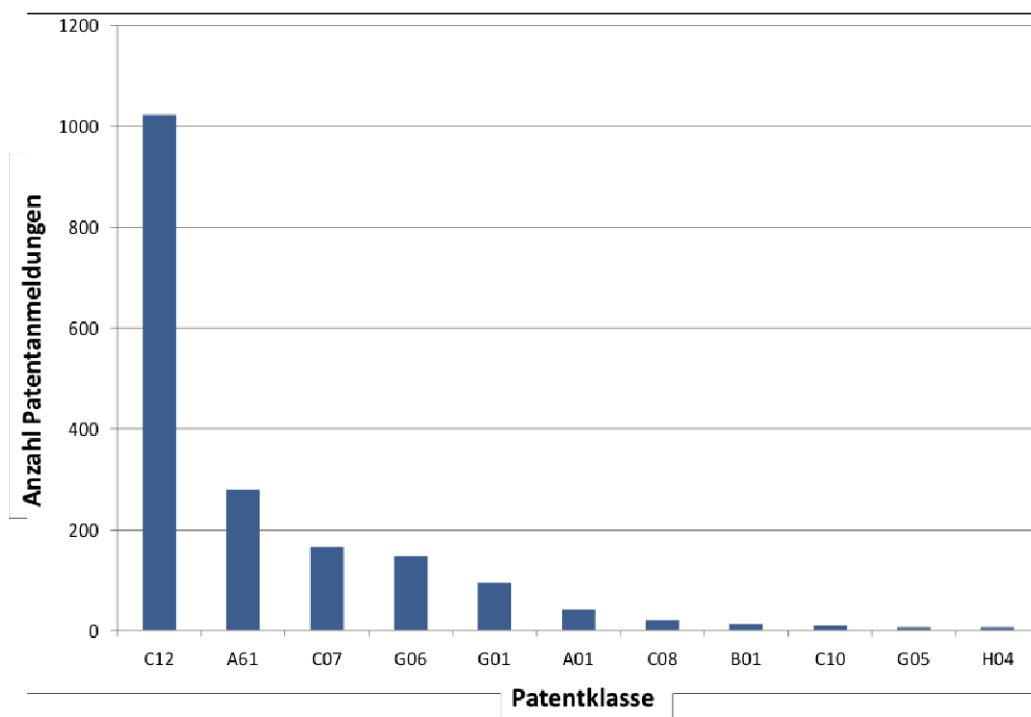


Abbildung 39: Aufteilung der für den Zeitraum 1988-2008 identifizierten Patentanmeldungen in der Synthetischen Biologie auf Patentklassen. (Quelle: Fraunhofer ISI)

Insgesamt spiegelt die Verteilung der in den Patentanmeldungen gefundenen Klassifikationssymbole auf die Sektionen der IPC durchaus die grundsätzliche inhaltliche Komposition der Synthetischen Biologie wider. Die Sektionen C und A stehen insgesamt eher für die biologische und stoffliche Dimension der Synthetischen Biologie. Sie machen 84 % aller Klassifikationssymbole aus. Die restlichen Sektionen G - Physik, B - Arbeitsverfahren, H - Elektrotechnik und F - Maschinenbau repräsentieren dagegen eher die Ingenieurs- und Verfahrensdimension der Synthetischen Biologie und machen rund 16 % aller Klassifikationen aus. Somit unterstreicht diese Verteilung der inhaltlichen Bezüge die als ganz zentral einzuschätzende interdisziplinäre Natur der Synthetischen Biologie und insbesondere ihre Positionierung im Schnittfeld zwischen biologischen Themen und den Ingenieurwissenschaften, wobei derzeit Themen mit lebenswissenschaftlichem Bezug ein deutliches Übergewicht haben.

3.3.5 Patentanmeldungen in den drei wesentlichen Entwicklungslinien der Synthetischen Biologie: Wissensgenerierung, Enabling Technologies, Anwendungen

Zusätzlich zur Analyse der Gesamtentwicklung der Synthetischen Biologie wird im Folgenden auch die in der Einleitung beschriebenen drei wesentlichen Entwicklungslinien der Synthetischen Biologie analysiert (Abbildung 40).

Die zeitliche Entwicklung von Patentanmeldungen im Bereich *Wissensgenerierung* verläuft sehr ähnlich zur Gesamtentwicklung der Synthetischen Biologie. Im Jahr 1988 wurden zwei Patente angemeldet, im Jahr

2008 dagegen 23. Die höchste Patentierungsintensität ist in den Jahren 2006 und 2008 zu beobachten. Die meisten Beiträge zu Patentanmeldungen in diesem Bereich stammen aus den USA, die 118 der insgesamt 244 Patente hierfür angemeldet hatten. Im Unterschied zur Gesamtentwicklung der Synthetischen Biologie ist im Zeitraum 1998 bis 2004 ein Abfallen der Patentierungsintensität zu beobachten.

Im Zeitraum 1988 bis 1995 werden insgesamt nur wenige Patente zu *Enabling Technologies* angemeldet. Dies ändert sich in den folgenden Jahren. Ab 1996 ist ein deutlicher Anstieg entsprechender Patentanmeldungen zu verzeichnen, der allerdings mit teilweise erheblichen Schwankungen bis ins Jahr 2008 anhält. Diese Entwicklungslinie der Synthetischen Biologie wird auch klar von den USA dominiert. Von den insgesamt 97 Patenten stammen 51 aus den USA.

Patentanmeldungen in der dritten Entwicklungslinie – *Anwendungen* – spielen erst in den letzten zehn Jahren eine gewisse Rolle. Seit dem Jahr 2000 werden Patente in nennenswerter Anzahl hierfür angemeldet. Allerdings sind auch hier große Schwankungen zu beobachten. Interessanterweise spielen die USA in dieser Linie keine so dominante Rolle. 15 der insgesamt 44 Patente stammen aus den USA. Großbritannien mit sieben und Japan mit acht Patentanmeldungen zählen zu den wichtigsten weiteren Anmeldeländern.

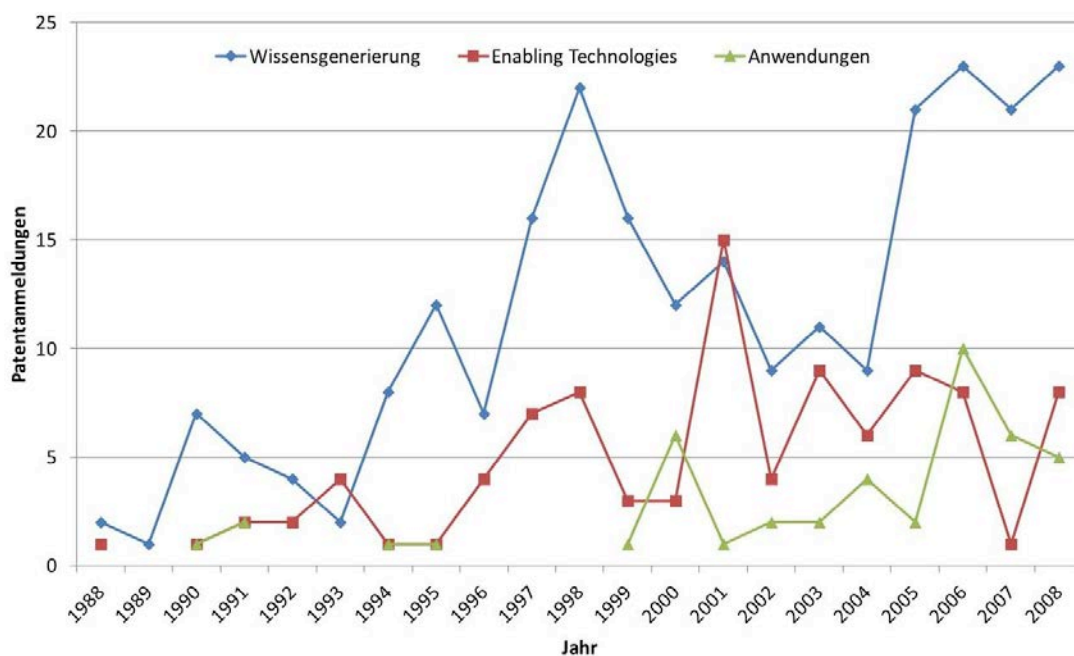


Abbildung 40: Patentanmeldungen zu den wesentlichen Entwicklungslinien der Synthetischen Biologie. (Quelle: Fraunhofer ISI)

3.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

3.4.1 Einordnung der Ergebnisse der Patentanalyse

In den letzten Jahren haben sich verschiedene Studien mit dem Stand und den Perspektiven der Synthetischen Biologie befasst (z.B. Khalil und Collins 2010)(z. B. Khalil und Collins 2010). Wissenschaftliche und industrielle Vereinigungen wie beispielsweise die Acatech (Pühler et al. 2011) oder die

DECHEMA (DECHEMA 2011) oder auch internationale Organisationen wie die OECD (OECD und The Royal Society 2010) haben Statements und Memoranden zur Synthetischen Biologie veröffentlicht. Patentindikatoren zur Beschreibung des aktuellen Zustands und möglicher Perspektiven der Synthetischen Biologie wurde bisher jedoch noch nicht in systematischer Weise genutzt. Patente zur Synthetischen Biologie wurden bisher v. a. aus patentrechtlicher Perspektive betrachtet (z.B. Rutz 2009). Insbesondere nach der Veröffentlichung der ersten Konstruktion eines synthetischen Genoms und dessen Funktionsnachweis in einem Mikroorganismus durch das Labor von Craig Venter im Jahr 2010 (Gibson et al. 2010) wurde auch die Frage intensiv diskutiert, inwieweit Patentschutz auf entsprechende Methoden und DNA-Sequenzen aus ethischen Gesichtspunkten noch vertretbar ist (Chan und Sulston 2010).

Die in der vorliegenden Untersuchung durchgeführten patentstatistischen Analysen und die Nutzung von Patenten als Innovationsindikatoren unterscheiden sich grundsätzlich von den genannten Ansätzen und stellen insofern Neuland dar. Zum ersten Mal wurde versucht, Patentanmeldungen als Innovationsindikatoren zu nutzen, um systematisch Aussagen über den aktuellen Entwicklungsstand und mögliche künftige Perspektiven der Synthetischen Biologie abzuleiten.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Patentanalyse sind allerdings die methodischen Grenzen eines derartigen Ansatzes zu berücksichtigen. Eine erste Einschränkung betrifft die Qualität der betrachteten Patentanmeldungen. Alle Anmeldungen wurden als qualitativ gleichwertig betrachtet. Es wurde kein Versuch unternommen, z. B. durch Zitierungsindikatoren eine qualitative Differenzierung einzelner Patentanmeldungen vorzunehmen. Bei großen Patentanzahlen dürften sich qualitative Unterschiede zwischen Patentanmeldungen eher herausmitteln. Bei relativ geringen Zahlen von Patentanmeldungen wie sie derzeit für die Synthetische Biologie vorliegen, hat eine rein statistische Betrachtung von Patentanmeldungen jedoch durchaus auch ihre Grenzen. Die Bedeutung von wenigen besonders „wichtigen“ Patenten kann erheblich größer sein, als sich durch statistische Angaben ermitteln lässt.

Eine zweite Begrenzung betrifft die Definition einer Suchstrategie für die Patentrecherchen. Synthetische Biologie ist ein relativ neues Feld, so dass sich in den wissenschaftlichen Gemeinschaften noch kein einheitliches Verständnis und keine einheitliche Abgrenzung des Themenfelds herausgebildet hat. Daher kann nicht auf eine Standarddefinition der Synthetischen Biologie als Basis für die Entwicklung einer Suchstrategie zurückgegriffen werden. Die für die patentstatistische Analyse genutzte Suchstrategie versucht, den derzeitigen Diskussionsstand zum Verständnis des Themas adäquat zu erfassen. Sie kann jedoch nicht den Anspruch erheben, allgemeingültig und dauerhaft valide zu sein. Sie spiegelt eher eine aktuelle Momentaufnahme wider. Dabei wurde auch versucht, einen Kompromiss zu finden zwischen einer zu engen Abgrenzung, die viele relevante Entwicklungen ausklammern würde und einem zu breiten Verständnis, das unweigerlich zu eher unspezifischen Informationen über die Situation der Synthetischen Biologie führen würde.

Schließlich stellt auch die insgesamt geringe absolute Zahl von Patentanmeldungen, die für die Synthetische Biologie identifiziert wurden (insgesamt weniger als 450 Patentanmeldungen über einen 20-Jahreszeitraum)

eine Begrenzung dar. Detaillierte statistische Analysen eines derart kleinen Datensatzes sind nur mit gewissen Einschränkungen interpretierbar. Beispielsweise können Schwankungen bzw. Änderungen im Zeitverlauf auch nur durch statistisches Rauschen bedingt sein.

Trotz dieser methodischen Begrenzungen hat die Patentanalyse zur Synthetischen Biologie eine Reihe von Erkenntnissen zu aktuellem Stand und künftigen Perspektiven der Synthetischen Biologie ermöglicht, die im Folgenden zusammengefasst sind.

3.4.2 In welchem Entwicklungsstand befindet sich die Synthetische Biologie?

Ergebnisse:

Insgesamt wurden für die Synthetische Biologie in den letzten 20 Jahren (1988-2008) nur relativ wenige Patente angemeldet (384). Verglichen mit der Nanotechnologie ist das durchschnittliche Patentierungsaufkommen der Synthetischen Biologie pro Jahr rund 40 Mal geringer. In den Jahren 1993 bis 1998 und seit 2004 ist ein deutlicher Anstieg der internationalen Patentanmeldungen zur Synthetischen Biologie zu erkennen. Eine Aufschlüsselung der Patentanmeldungen zwischen Grundlagenorientierung und Anwendungsnähe ergibt, dass deutlich über 50 % der Patentanmeldungen im Grundlagenbereich anzusiedeln sind.

Schlussfolgerung:

Die Synthetische Biologie befindet sich derzeit in einer relativ frühen Entwicklungsphase. Ihr aktueller Stand ist vergleichbar mit dem der Nanotechnologie vor rund zehn Jahren. Wenn sich die Synthetische Biologie nach einem ähnlichen Muster wie die Nanotechnologie entwickeln sollte, dürfte in den nächsten fünf bis zehn Jahren mit einem deutlichen Anstieg der Patentierungsaktivitäten zu rechnen sein. Dieser Anstieg von Patentierungsaktivitäten dürfte dann vor allem intensive Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten widerspiegeln. Nach dieser Phase wäre dann mit einer stärkeren Diffusion in Richtung Anwendung zu rechnen.

3.4.3 Wer treibt die Synthetische Biologie voran?

Ergebnisse:

Die mit Abstand meisten Patentanmeldungen der Synthetischen Biologie stammen aus den USA. Mit deutlichem Abstand folgt Japan. Danach kommen verschiedene europäische Länder, wobei insbesondere die großen Länder wie Deutschland, Frankreich und Großbritannien zu nennen sind. Bemerkenswert ist auch der relativ hohe Anteil von Patentanmeldungen aus der Schweiz. Auf Deutschland fallen rund 5 % der internationalen Patentanmeldungen zur Synthetischen Biologie. Die so genannten Emerging Economies wie z. B. China, Südkorea, Taiwan, Indien oder Brasilien spielen bisher als Patentanmelder in der Synthetischen Biologie keine Rolle.

Betrachtet man die institutionelle Verteilung der Patentanmelder, so zeigt sich, dass bisher die meisten Patente von Unternehmen angemeldet werden. Dabei dominieren international tätige große Unternehmen aus den Sektoren Pharma, Chemie und Lebensmittelverarbeitung. Nur vereinzelt machen sich

spezialisierte Biotechnologieunternehmen als Patentanmelder bemerkbar. Neben industriellen Patentanmeldern sind vor allem Einzelerfinder zu nennen, die häufig an Universitäten beschäftigt sind, aber auch aus Unternehmen stammen.

Schlussfolgerungen:

In der Synthetischen Biologie ist eine ähnliche Situation wie in anderen Feldern der Life Sciences zu beobachten. In den relativ frühen Phasen des Entwicklungszyklusses stammen die meisten Impulse aus USA. Auf Akteursebene sind dabei die wesentlichen treibenden Kräfte einerseits die führenden Universitäten, andererseits multinationale Unternehmen. Diese Beobachtung ist insofern überraschend, als man in Analogie zur Entwicklung anderer neuer Technologien hätte erwarten können, dass in den Frühphasen des Entwicklungszyklus insbesondere auch innovative Biotechnologieunternehmen eine zentrale Rolle als Patentanmelder spielen. Dies scheint jedoch in der Synthetischen Biologie nicht in dem Maße der Fall zu sein wie in anderen Teilbereichen der Biotechnologie. Möglicherweise lässt sich dieses Phänomen auch mit der derzeit zu beobachtenden Anwendungsorientierung der Synthetischen Biologie verstehen (s. u.). Zu den wichtigsten Anwendungsbereichen zählen derzeit neben medizinischen Anwendungen insbesondere Anwendungen im Chemie und Energiesektor. In diesen Industriesektoren sind traditionell große Unternehmen dominierend.

Bemerkenswert ist auch die grundsätzliche Beobachtung des hohen Anteils von Unternehmen als Patentanmelder. Trotz des relativ frühen Entwicklungsstadiums der Synthetischen Biologie scheinen sich einige Unternehmen schon für eine künftige wirtschaftliche Nutzung der Synthetischen Biologie zu positionieren, indem entsprechende Schutzrechte angemeldet werden. Dies deutet insgesamt auf relativ hohe Erwartungen in die künftigen Potenziale der Synthetischen Biologie hin.

3.4.4 Welche Anwendungsperspektiven ergeben sich für die Synthetische Biologie?

Ergebnisse:

Die mit Abstand meisten Patentanmeldungen zur Synthetischen Biologie zielen auf Nutzung der Synthetischen Biologie in der Grundlagenforschung, Synthetische Biologie wird quasi als ein Werkzeug hierfür betrachtet. Im Zeitverlauf ändert sich an dieser grundsätzlichen Ausrichtung wenig. Der Anteil der grundlagenorientierten Patentanmeldungen schwankt über den gesamten Betrachtungszeitraum im Bereich 30 % bis 70 % aller Patentanmeldungen pro Jahr. Anwendungsfelder, bei denen eine zunehmende Dynamik zu beobachten ist, sind insbesondere der Chemie- und Energiebereich. Patentanmeldungen für Anwendungen in der Landwirtschaft oder Lebensmittelverarbeitung haben in den letzten Jahren deutlich abgenommen und sind sogar auf Null zurückgegangen. Eine gleichbleibende Bedeutung im gesamten Betrachtungszeitraum haben medizinische Anwendungen erreicht. Alle anderen potenziellen Anwendungen der Synthetischen Biologie, beispielsweise für die Entwicklung von Biomaterialien oder auch im Umweltbereich, spielen quantitativ bisher keine Rolle. Für Biomaterialien wurden allerdings gerade in den aktuellsten Jahren einige erste Patentanmeldungen ermittelt.

Schlussfolgerung:

Schon in den ersten Entwicklungsphasen der Synthetischen Biologie wurden mögliche Anwendungsperspektiven insbesondere im medizinischen Bereich erwartet. Dabei steht vor allem die Entwicklung neuer Wirkstoffe im Mittelpunkt. Dieses Anwendungsmuster überrascht nicht, die Erwartungen in die Synthetische Biologie reflektieren hier grundsätzliche Erwartungen in die Nutzung der Biotechnologie im medizinischen und pharmazeutischen Sektor wider. Offensichtlich hat sich die Erwartungshaltung für medizinische Anwendungen über den gesamten Betrachtungszeitraum auch auf relativ konstantem Niveau bewegt. Zusätzlich herrscht ein deutliches Interesse an Anwendungen der Synthetischen Biologie im Chemie- und Energiesektor. Die in den Patentanmeldungen genannten Schwerpunkte (Optimierung der Ethanolproduktion, Nutzung neuer Kohlenstoffquellen, die z. B. auf Lignozellulose basieren) zeigen, dass man sich von der Synthetischen Biologie Lösungsbeiträge zu zentralen Herausforderungen der künftigen Nutzung von Bioenergie verspricht. Damit kann sich für die Synthetische Biologie eine auch aus gesellschaftlicher Perspektive interessante Anwendungsdimension entwickeln. Synthetische Biologie könnte künftig durchaus Beiträge zur Lösung einiger wesentlicher globaler Herausforderungen (Grand Challenges) leisten. Damit bietet sich für die Synthetische Biologie auch das Potenzial, zur Entwicklung von Anwendungen beizutragen, die einen auch von einer breiteren Öffentlichkeit wahrnehmbaren Nutzen versprechen.

3.5 Ausblick

Die Analyse von Patentanmeldungen in der Synthetischen Biologie stellt nur einen Baustein in der gesamten Innovations- und Technikanalyse zur Synthetischen Biologie dar. Sie liefert eine Reihe von interessanten Hinweisen zum aktuellen Stand, zur internationalen Situation und zu künftigen Perspektiven der Synthetischen Biologie. Um diese Aussagen validieren und vertiefen zu können, ist es jedoch erforderlich, zusätzliche qualitative Analysen auch unter Nutzung von Expertenwissen einzubeziehen, wie sie beispielsweise im Rahmen der parallel durchgeführten Fallstudien angelegt sind. Aus dem Zusammenspiel der verschiedenen Analysestränge kann sich dann ein insgesamt valides und schlüssiges Bild zu Stand und Perspektiven der Synthetischen Biologie ergeben.

Literatur

- Abraham, B. P. und Moitra, S. D. 2001. „Innovation assessment through patent analysis“. *Technovation* 21(4):245-52. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0166-4972\(00\)00040-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-4972(00)00040-7).
- Ashton, W. B. und Sen, R. K. 1988. „Using Patent Information in Technology Business Planning .1.“. *Research-Technology Management* 31(6):42-46. 0895-6308.
- Basberg, B. L. 1987. „Patents and the measurement of technological change: A survey of the literature“. *Research Policy* 16(2-4):131-41. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0048-7333\(87\)90027-8](http://dx.doi.org/10.1016/0048-7333(87)90027-8).
- Chan, S. und Sulston, J. 2010. „Patents in synthetic biology“. *BMJ* 340:c2984. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c2984>.
- DECHEMA. 2011. *Thesepapier zum Status der Synthetischen Biologie in Deutschland*. Herausgegeben von DECHEMA. Frankfurt am Main, Germany.
- DFG, acatech und Leopoldina. 2009. *Stellungnahme Synthetische Biologie*. Weinheim: Wiley-VCH.
- van Doren, D., Koenigstein, S. und Reiss, T. 2013. „The development of synthetic biology: a patent analysis“. *Systems and Synthetic Biology* 7(4):209-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11693-013-9121-7>.
- Frietsch, R., Schmoch, U., van Looy, B., Walsh, J. P., Devroede, R., Du Plessis, M., Jung, T., Meng, Y., Neuhäusler, P., Peeters, B. und Schubert, T. 2010. *The Value and Indicator Function of Patents*. Berlin, Germany: (EFI), E. F. u. I.
- Gibson, D. G., Glass, J. I., Lartigue, C., Noskov, V. N., Chuang, R. Y., Algire, M. A., Benders, G. A., Montague, M. G., Ma, L., Moodie, M. M., Merryman, C., Vashee, S., Krishnakumar, R., Assad-Garcia, N., Andrews-Pfannkoch, C., Denisova, E. A., Young, L., Qi, Z. Q., Segall-Shapiro, T. H., Calvey, C. H., Parmar, P. P., Hutchison, C. A., 3rd, Smith, H. O. und Venter, J. C. 2010. „Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome“. *Science* 329(5987):52-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1190719>.
- Hinze, S. und Schmoch, U. 2004. „Opening the black box“. In: *Handbook of Quantitative Science and Technology Research - The Use of Publication and Patent Statistics in Studies of S&T Systems*, herausgegeben von Moed, H. F., Glänzel, W. und Schmoch, U. New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow: Kluwer Academic Publishers.
- Khalil, A. S. und Collins, J. J. 2010. „Synthetic biology: applications come of age“. *Nature Publishing Group* 11(5):367-79.
- Liu, S.-J. und Shyu, J. 1997. „Strategic planning for technology development with patent analysis“. *International Journal of Technology Management* 13(5):661-80.
- OECD und The Royal Society. 2010. *Symposium on Opportunities and Challenges in the Emerging Field of Synthetic Biology*. Zum Download verfügbar unter: <http://www.oecd.org/dataoecd/23/49/45144066.pdf> (Zugriff am.
- Pühler, A., Müller-Röber, B. und Weitze, M.-D. (Hrsg.) 2011. *Synthetische Biologie: Die Geburt einer neuen Technikwissenschaft*. Berlin; Heidelberg: Springer.

- Reiss, T. und Thielmann, A. 2010. „Nanotechnology Research in Russia - An Analysis of Scientific Publications and Patent Applications“. *Nanotechnology Law & Business* 7(4):387-404.
- Rutz, B. 2009. „Synthetic Biology and Patents: A European Perspective“. *EMBO Reports* 10(S1):S14-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/embor.2009.131>.
- Schmoch, U. 2007. „Double-boom cycles and the comeback of science-push and market-pull“. *Research Policy* 36(7):1000-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.respol.2006.11.008>.
- Young, E. und Alper, H. 2010. „Synthetic Biology: Tools to Design, Build, and Optimize Cellular Processes“. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2010:1-13.

4 Anwendungsfelder der Synthetischen Biologie

4.1 Einleitung

Im Rahmen der vorliegenden Studie sind insgesamt sieben Anwendungsbereiche vertieft untersucht worden. In die Vorauswahl der Vertiefungsfelder kamen zunächst diejenigen Anwendungsfeldern, welche in den Übersichtsartikeln und den bisher zur Synthetischen Biologie veröffentlichten Studien als besonders aussichtsreich für die Anwendung synthetisch-biologischer Ansätze bezeichnet wurden. Aus diesen wurden dann zum einen Felder ausgewählt, für die trotz der bestehenden gesamtgesellschaftlichen und globalen Herausforderungen noch keine zufriedenstellenden alternativen Lösungsansätze gefunden werden konnten (bspw. Energiegewinnung). Zum anderen spielte aber bei der Auswahl auch die Aussicht auf nachhaltigere technische Lösungen durch die Synthetische Biologie eine Rolle (bspw. biologische Materialien). Die Grüne Biotechnologie ist ein Anwendungsfeld, dessen Notwendigkeit, ja sogar deren Nutzen bis heute durchaus umstritten ist (Shiva et al. 2011). Es wurde als Fallstudienthema ausgewählt, um zu erkunden, inwieweit die Synthetische Biologie mit ihren Ansätzen die Gentechnik in diesem Feld bereits abgelöst hat. Zudem würden sich hier auch die Probleme zeigen, mit denen die Synthetische Biologie konfrontiert ist, wenn sie das Reich der einzelligen Organismen verlässt und versucht, ihre Ansätze der umfassenden Umgestaltung auch auf höhere Organismen auszudehnen, was ja durch aus auch schon von Beginn an zu ihren Zielen zählte. Die biologische Grundlagenforschung ist als ein zusätzliches Anwendungsfeld in die Reihe der Vertiefungsstudien aufgenommen worden, weil hier von der Synthetischen Biologie Beiträge erwartet werden, welche das biologische Verständnis insgesamt entscheidend voranbringen könnten. Damit würde die Synthetische Biologie dem allgemeinen biologischen Erkenntnisfortschritt dienen und indirekt Lösungen in jenen Anwendungsbereichen begünstigen, welche von der Aufklärung biologischer Fragestellungen abhängen. Die ausgewählten Vertiefungsfelder sind:

- Biologische Grundlagenforschung
- Energiegewinnung
- Grüne Biotechnologie
- Biologische Materialien
- Rote Biotechnologie
- Weiße Biotechnologie
- Umwelttechnik

Hauptziel dieser Untersuchungen war, den Entwicklungsstand und die Entwicklungsperspektiven in den jeweiligen Feldern zu analysieren und zu bewerten. Dabei ist zunächst der Frage nachgegangen worden, welche synthetisch-biologischen Entwicklungen in den einzelnen Anwendungsbereichen bereits verfolgt werden und welche kurz-, mittel- und langfristigen Ansätze bzw. Visionen der Synthetischen Biologie angedacht sind.

Die Bewertung sowohl der aktuellen (tatsächlichen) als auch der zukünftigen (möglichen) synthetisch-biologischen Ansätze erfolgte anhand eines Kriterienkatalogs. Dieser umfasste folgende Kategorien mit entsprechenden Fragestellungen:

- Zugehörigkeit zur Synthetischen Biologie als neuem Wissenschafts- und Technikfeld
 - Welche neuen Funktionen können mithilfe der Synthetischen Biologie realisiert werden?
 - Wie sehr unterscheidet sich der synthetisch-biologische Ansatz von traditionellen Ansätzen?
 - Inwieweit genügt der Ansatz den Ansprüchen der Synthetischen Biologie?
- Chancen (wissenschaftlicher und gesellschaftlicher Mehrwert)
 - Inwieweit kann der synthetisch-biologische Ansatz zur wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Problemlösung bzw. Bedarfsdeckung beitragen?
 - Wie effizient ist der synthetisch-biologische Ansatz bezogen auf die Problemlösung bzw. Bedarfsdeckung in ökonomischer, ökologischer und sozialer Hinsicht?
 - Wie hoch sind die Erfolgsaussichten einer Realisierung entsprechender Verfahren oder Produkte der synthetischen Biologie?
 - In welchen Zeiträumen ist mit einer Realisierung zu rechnen?
- Risiken
 - Umwelt
 - Mit welchen Ressourcenverbräuchen ist die Umsetzung des synthetisch-biologischen Ansatzes verbunden?
 - Welche ökologischen Risiken gehen von dem synthetisch-biologischen Ansatz aus?
 - Welche umweltethischen Aspekte spielen eine Rolle?
 - Gesundheit
 - Sind Gesundheitsrisiken mit dem synthetisch-biologischen Ansatz verbunden?
 - Welche medizin- bzw. gesundheitsethischen Problemstellungen sind von Belang?
 - Soziales
 - Welche negativen sozialen Auswirkungen hat der synthetisch-biologische Ansatz?
 - Welche soziopolitischen und sozioökonomischen Aspekte sind relevant?
 - Ökonomie
 - Welche ökonomischen Risiken und Unwägbarkeiten gehen von dem synthetisch-biologischen Ansatz aus?
 - Welche Investitionen sind für eine Umsetzung des Ansatzes notwendig?
 - Generationengerechtigkeit
 - Trägt der synthetisch-biologische Ansatz zu einer Verschlechterung der inter- oder intragenerationalen Gerechtigkeit bei?

Aufgrund der tlw. sehr heterogenen Datenlage und Zugänglichkeit sowie den unterschiedlichen Entwicklungsständen in den jeweiligen Anwendungsfeldern konnten nicht immer alle der oben genannten Fragen gleichermaßen und erschöpfend behandelt werden.

Zur Analyse der Anwendungsfelder wurden wissenschaftliche Literatur und andere Dokumente ausgewertet sowie Experten zu ihrer Einschätzung befragt. Die in den folgenden Unterkapiteln dargestellten Fallstudien führen mit einer kurzen Einleitung in das jeweilige Vertiefungsgebiet ein. Nach einer ausführlichen Erläuterung aktuell verfolgter und zukünftig erwarteter synthetisch-biologischer Ansätze werden dann die damit in technischer, ökonomischer, sozialer, ökologischer und ethischer Hinsicht verbundenen Chancen und Risiken in dem jeweiligen Feld dargestellt. Jede der Fallstudien schließt mit einer kurzen Zusammenfassung und einem Fazit ab. Am Ende dieses Kapitels werden alle Fallstudien noch einmal einer vergleichenden Gesamtbetrachtung unterzogen und übergreifende Schlussfolgerungen gezogen.

Shiva, V., Barker, D. und Lockhart, C. 2011. *The GMO Emperor has no clothes: A Global Citizens Report on the State of GMOs—False Promises, Failed Technologies*. Bericht. Zum Download verfügbar unter: http://www.navdanya.org/attachments/Latest_Publications7.pdf (Zugriff am 19.03.2014).

4.2 Fallstudie: Biologische Grundlagenforschung

"what I cannot create, I do not understand" Richard P. Feynman, 1988

4.2.1 Einleitung

Die Entwicklungen der Synthetischen Biologie werden stark aus der aktuellen molekular- und systembiologischen Forschung gespeist, sie wirken jedoch auch ihrerseits auf die biologische Forschung zurück: die Synthetische Biologie stellt ein wertvolles Werkzeug für die Grundlagenforschung dar, indem sie im Labor Modelle konstruiert, anhand deren Verhalten Hypothesen überprüft und neue Forschungsimpulse gewonnen werden können (Benner und Sismour 2005; Benner et al. 2011).

Die biologische Grundlagenforschung beschäftigt sich mit dem Verständnis von lebenden Organismen. Sie reduziert deren Komplexität, indem sie sie in biologische Objekte (Moleküle, Pfade, Zellen) zerlegt und diese unter kontrollierten Bedingungen erforscht (Pleiss 2006).

So profitiert die biologische Grundlagenforschung als erste von der neuen Herangehensweise, die in die Biotechnologie die Ingenieurwissenschaft einbringt (Breithaupt 2006). Als Teilbereiche, deren Modelle und Hypothesen mit Hilfe von Methoden getestet werden können, die der Synthetischen Biologie zuzuordnen sind, können genannt werden:

- Strukturaufklärung für die Molekularbiologie und Biochemie
- Untersuchung molekularer Evolution in der Ökologie
- Analyse alternativer molekularer Grundlagen des genetischen Codes
- Physiologische und mikrobiologische Forschung an Minimalgenomen und -zellen
- Experimentelle Erforschung der Modularität von Stoffwechsel- und Signalnetzwerken (Ingenieursansatz und Systembiologie)
- Biochemische und biophysikalische Forschung an Protozellen und Selbstorganisation von Molekülen

Die Erkenntnisse der Grundlagenforschung wirken anschließend auf die Möglichkeiten der Synthetischen Biologie zurück und haben außerdem Bedeutung für eine Reihe von anderen Anwendungsfeldern, besonders die biomedizinische Forschung.

4.2.2 Entwicklungsstand und Trends

Die Synthetische Biologie nutzt das ‚Herumspielen‘ (Tinkering) mit ganzen biologischen Systemen zum Erkenntnisgewinn (Breithaupt 2006). Im Folgenden sollen die einzelnen Forschungsbereiche näher beschrieben werden, in denen die Methoden der Synthetischen Biologie Beiträge zur Grundlagenforschung liefern.

4.2.2.1 Strukturaufklärung für die Molekularbiologie und Biochemie

Für viele biologische Fragen spielt das Verhältnis zwischen chemischen Grundeigenschaften und dreidimensionaler Struktur von Molekülen eine entscheidende Rolle. So bestimmt die Struktur von Proteinen und RNA (Ribonukleinsäuren) die Interaktion mit anderen Molekülen in der Zelle und damit die Funktion, Verschaltung und Regulation von StoffwechsellLeistungen und Signalverarbeitung. Daher ist das Verständnis der physiko-chemischen Gesetzmäßigkeiten der Interaktion, Aggregation und Faltung von Biomolekülen der Schlüssel für das mechanistische Verständnis grundlegender Lebensvorgänge wie Zellwachstum, Genregulation und enzymatische Katalyse. Dieses Verständnis ist für die meisten Teilbereiche noch nicht so weit fortgeschritten, dass etwa die Funktion eines Gens aus seiner Nukleotidsequenz oder die Struktur und Funktion eines Proteins vollständig aus seiner Aminosäuresequenz vorhergesagt werden könnten.

Der Nachbau und die Abwandlung natürlicher biologischer Moleküle aus ihren Grundeinheiten wird als Teil der Synthetischen Biologie aufgefasst und kann als wichtige Hilfe zur Brückenschlagung zwischen Struktur und Funktion dienen (Pleiss 2006; Benner et al. 2011). Dies kann *in vitro* durch chemische Synthese oder *in vivo* durch Expression in lebenden Zellsystemen erfolgen. Einzelne Bereiche der Moleküle können gezielt variiert und die Auswirkung auf die Gesamtstruktur und -funktion untersucht werden. Auf diese Art können mithilfe vereinfachter Modelle das Verständnis von zellmechanischen Prozessen, die Bildung von Membranen und Vesikeln sowie Prinzipien der Bildung von biologischen Mustern erforscht werden (Schwille und Diez 2009). Das computergestützte rationale Design von Proteinen und RNA sowie DNA-Molekülen bringt wiederum das Verständnis der Faltungs- und Bindungsprinzipien dieser komplexen Biomoleküle voran, indem die dreidimensionale Struktur, elektrostatische Bindungen und weitere nanomolekulare Eigenschaften experimentell überprüft werden können (Kortemme und Baker 2004). Die chemische Synthese neuer, in der natürlichen DNA nicht vorkommender Basen und Versuche mit alternativen molekularen Rückgraten (vgl. 4.2.2.3) gewähren Einblicke in sehr grundlegende chemische Eigenschaften der Replikation biologischer Systeme (Benner 2004; Herdewijn und Marliere 2009).

4.2.2.2 Untersuchung molekularer Evolution in der Ökologie

Die oben beschriebenen neuen Erkenntnismöglichkeiten, die die Synthetische Biologie der Strukturforschung biologischer Moleküle bereit stellt, lassen sich auch zur Einordnung der Molekülfunktion in einen ökologischen und entwicklungshistorischen Zusammenhang nutzen. Damit kann die Synthetische Biologie neue Erkenntnisse für funktionelle Ökologie und Evolutionsbiologie liefern (Morange 2009).

Nach diesem Ansatz könnten sich unter kontrollierten Laborbedingungen die Effizienz verschiedener Versionen von Genen oder Proteinen in einem mikrobiellen Modellsystem miteinander vergleichen lassen, indem eine Stoffumsetzungsaktivität oder das Zellwachstum als Kriterium angelegt würden. Die Abhängigkeit dieser Daten von den Umgebungsparametern böte dann Einblicke in die Anpassung unterschiedlicher Genvarianten an die Umwelt.

Dabei könnten Zwischenschritte in der Evolution von funktionellen Molekülen künstlich reproduziert und einer experimentell kontrollierten Evolution unterworfen werden. Welche Varianten sich dabei über mehrere Generationen als erfolgreich erweisen und wie das Molekül von Interesse sich unter dem künstlichen Selektionsdruck weiterentwickelt, würde Rückschlüsse erlauben auf bestimmende Faktoren molekularer Entwicklungsmechanismen und könnte zur Erklärung ökologischer Zusammenhänge mit der Entwicklung von Spezies beitragen. Trotz des hohen Potenzials dieses Ansatzes sind bisher keine Beispiele für diese Art biologischer Grundlagenforschung bekannt, was vermutlich durch den frühen Entwicklungsstand der SB bedingt ist, deren Entwicklungen noch nicht den Abstand zum disziplinär relativ weit entfernten Feld der Ökologie übersprungen haben.

4.2.2.3 Analyse alternativer molekularer Grundlagen des genetischen Codes

Die Versuche der Modifikation des genetischen Erbmaterials DNA stellen einen Sonderfall der unter 4.2.2.1 beschriebenen Analyse funktioneller Moleküle dar und befinden sich in einem vergleichsweise fortgeschrittenen Stadium der Entwicklung. Sie haben außerdem zwei direkte Anwendungsbereiche, die Erweiterung des genetischen Codes und die Herstellung orthogonaler biologischer Systeme (Xenobiotik) (Benner 2004; Herdewijn und Marliere 2009).

Versuche mit artifiziellen genetischen Systemen sind bereits von verschiedenen Arbeitsgruppen erfolgreich durchgeführt worden. Gegenstand der Untersuchung ist dabei einerseits das Rückgrat der DNA-Doppelhelixstruktur, das aus einer Reihe sich abwechselnder Zucker (Ribose) und Phosphatgruppen besteht. Entgegen ursprünglicher Hypothesen, das Zucker-Phosphat-Rückgrat der DNA sei evolutionär weitgehend zufällig entstanden und prinzipiell beliebig austauschbar, hat sich gezeigt, dass wesentliche Funktionen der DNA abhängig von einer sehr spezifischen Eigenschaftskombination dieser chemischen Gruppen ist: Die Ribose als ringförmiges Zuckermolekül ist von hoher Steifigkeit und ermöglicht die notwendige stabile Formation der Doppelhelix. Andererseits verhindert die wiederholte Ladung der Phosphate eine Selbstfaltung des Strangs und maskiert die Ladungen der Nucleotide, was die von der Sequenz weitgehend unabhängige Replikation und die Austauschbarkeit der Nucleotide ermöglicht und damit der DNA erst die Funktion eines Informationsträgers verschafft (Benner et al. 2011). Dass diese Eigenschaften essentiell für die Funktion von DNA und wohl für jedes mögliche Molekül mit genetischer Information in hypothetischen anderen Lebenssystemen ist, konnte durch die Synthese und den Austausch der funktionellen Gruppen, also die Methoden der Synthetischen Biologie in einem chemischen Verständnis des Begriffs, gezeigt werden (Benner 2004).

Verschiedene Manipulationen der molekularen Struktur der Erbinformation waren bereits erfolgreich. So können durch zusätzliche Basen im genetischen Code die übrigen Möglichkeiten der Wasserstoffbrückenpaarung genutzt und eine Erweiterung des genetischen Codes erreicht werden (Benner et al. 2011; Chen et al. 2011; Hoshika et al. 2010). Entsprechend manipulierte mikrobielle Systeme bauen etwa die synthetische Base Chloruracil als zusätzlichen Bausteine in ihre Erbinformation ein (Marliere et al. 2011). Werden die passenden funktionellen Moleküle zum Ablesen dieser zusätzlichen Basen

(tRNA, Aminoacyl-tRNA-Synthetasen) zur Verfügung gestellt, ist damit die Biosynthese neuer Aminosäuren möglich. Mit einer künstlichen Erweiterung dieses Codes ließe sich also der Informationsgehalt des Genoms erhöhen und die Funktionalität von Proteinen durch neue Aminosäuren erweitern. In anderen Experimenten konnte das aus Ribosemolekülen bestehende molekulare Rückgrat der DNA durch verschiedene synthetische Moleküle ersetzt werden (HNAs, CeNAs, LNAs, ANAs, FANAs, TNAs) (Pinheiro et al. 2012). Vor dem Hintergrund dieser erfolgreichen Experimente erscheint die Konservierung der natürlichen Erbinformationsmoleküle als eine willkürliche Einschränkung der Evolution. Dieser Forschungsbereich liefert damit Einblicke in grundlegende chemische Eigenschaften der Replikation biologischer Systeme.

4.2.2.4 Physiologische und mikrobiologische Forschung an Minimalgenomen und -zellen

Mit dem Konzept des ‚Minimalgenoms‘ ist ein Satz von essentiellen Genen gemeint, die für lebende Organismen unabdingbar sind. Dieses Forschungsfeld vereint zwei unterschiedliche Ansätze: einerseits die schrittweise Reduktion bekannter Genome von einfachen Organismen um nicht unbedingt benötigte Gene und Genomabschnitte („top-down“-Ansatz), andererseits die Neusynthese von bioinformatisch als essentiell vermuteter Gene als ‚bottom-up‘ Strategie (Moya et al. 2009).

Viele Ansätze basieren zunächst auf komparativer Genomik, d.h. die Genomsequenzen unterschiedlicher Organismen werden *in silico* miteinander verglichen und auf gemeinsame Abschnitte überprüft. Diese stellen zunächst einen kleinsten gemeinsamen Nenner dar, die identifizierten Gene müssen anschließend in experimentellen Studien überprüft werden. Andere Ansätze gehen von der genetischen Ausstattung natürlicherweise reduzierter Organismen, wie endosymbiontisch oder parasitär lebenden Mikroorganismen aus (Juhas et al. 2011). Zur Herstellung der biotechnologisch nutzbaren Zelle wird anschließend das gewonnene Wissen über die genetische Minimalausstattung genutzt. Dafür werden entweder im ‚top-down‘ Verfahren mittels Mutagenese-Verfahren oder Inhibition testweise weitere Genabschnitte inaktiviert und die Viabilität des Organismus überprüft, oder im ‚bottom-up‘-Verfahren die identifizierten Gene synthetisiert.

Auf diese Weise konnten bekannte Genome einfacher Labororganismen, z.B. *Escherichia coli*, um ca. 30% reduziert werden, was üblicherweise mit einem schnelleren Zell- und Koloniewachstum einhergeht, verursacht durch die Energieersparnis aufgrund des Ausschaltens im Anwendungskontext unnötiger Metabolismusfunktionen. Das Ziel dieses Vorgehens sind neben dieser Effizienzsteigerung eine Reduzierung der möglichen ungewünschten Interaktionen mit anderen Organismen und der Umwelt (Fehér et al. 2007).

Die Zahlen der essentiellen Gene bewegen sich im Bereich von einigen Hundert für einfache Bakterien, Hefen oder Algen. Entscheidend sind hierfür jedoch wesentlich die herrschenden Umweltbedingungen (z.B. Labor vs. Freiland). Außerdem ist die Genausstattung wesentlich abhängig vom Zelltyp - die Frage, welche Gene universell wichtig sind und welche nur für verschiedenen Zelltypen wichtig sind, bleibt schwer zu beantworten.

Die Grundlagenforschung erhofft sich hier Erkenntnisse über die minimal nötige Ausstattung von Leben, die oft auch als eine evolutionshistorisch grundlegende angenommen wird. Dies soll zu einem besseren Verständnis universeller physiologischer Prinzipien führen. Diese Forschungsrichtung wird zudem von zwei Anwendungsgebieten angetrieben: Einerseits stellen universelle bakterielle Gene potentielle Ziele für die Entwicklung von Breitbandantibiotika dar, und andererseits könnte eine derart vereinfachte Zelle als Chassis für Anwendungen der Synthetischen Biologie fungieren, weil in ihr die möglichen Interaktionen mit eingesetzten Modulen und das Evolutionspotenzial minimiert sind (Juhas et al. 2011).

4.2.2.5 Experimentelle Erforschung der Modularität von Stoffwechsel- und Signalnetzwerken (Ingenieursansatz und Systembiologie)

Im ‚postgenomischen Zeitalter‘ stehen eine Unmenge von Sequenzinformationen zur Verfügung, begrenzend für das Verständnis ist daher inzwischen eher die Erforschung der Zusammenhänge von Genen und Proteinen untereinander. Molekulare Netzwerke können aus dieser Sicht heraus durch Konstruktion und Analyse von Submodulen erforscht werden (Hasty et al. 2002). Hierbei werden viele Analogien aus der Elektro-/Informationstechnik genutzt, u.a. Schalter, logische Verknüpfungen und Regelkreise (Andrianantoandro et al. 2006). Dieser Ansatz wird in pragmatischer Sicht von der ingenieurtechnischen Herangehensweise vertreten, wie sie durch den populären ‚Biobricks‘-Ansatz repräsentiert wird, der als Grundvoraussetzung für einen konstruierenden Umgang mit biologischen Systemen die Prinzipien Standardisierung, Entkopplung und Abstraktion ansieht (Endy 2005). Theoretisch fundierter, aber mit geringerem praktischen Anspruch wird die Erforschung von Modularität von der Systembiologie betrieben, die zur Beschreibung von biologischen Systemen eine Reihe von reduktionistischen Beschreibungen nutzt, wie z. B. Netzwerk motive (Alon 2007).

Die Vereinfachungen dieser beiden verwandten Forschungsrichtungen lassen sich mit Hilfe der Synthetischen Biologie praktisch überprüfen, indem die Module bzw. Netzwerkteile *in vivo* konstruiert werden, also mehrere Gene und die zur Funktion notwendigen regulatorischen Sequenzen in einem künstlichen Genmodul zusammengefügt und in eine lebende Zelle eingeführt werden. Hierzu werden einerseits Gensequenzierung, –synthese und andere gentechnische Methoden genutzt und andererseits mathematische Modelle und quantitative Analysen angewendet. Dabei geht man von einem *in silico* Modell aus, das auf der DNA-Sequenz und der funktionellen Struktur beruht. Durch chemische Gensynthese wird anschließend der gewünschte Abschnitt synthetisiert und mit Hilfe gentechnischer Transformation in einen Wirtsorganismus (Chassis) eingebaut. Die Funktion wird abschließend getestet und je nach Bedarf noch durch Screening und Selektionsrunden optimiert. Idealerweise ist das abstrahierte Modul ausreichend für die gewünschte Funktion und Wechselwirkungen zu anderen Stoffwechselfunktionen sind vernachlässigbar.

Die praktische Bedeutung der Modularisierung für die Synthetische Biologie besteht also darin, dass sie – besonders von der ingenieurstechnischen Herangehensweise – als Vorstufe zur Standardisierung von biologischen Bauteilen gesehen wird. Viele metabolische Funktionen zur Nutzung oder

Umwandlung von Stoffen, die hohes biotechnologisches Potential besitzen, sind in den Genomen von Mikroorganismen natürlicherweise in Bereichen (Gencluster) organisiert, in denen die notwendigen Gene und regulatorischen Sequenzen dicht beieinander liegen. Bei Abbauwegen von organischen Substanzen und Biosynthesewegen komplexer Stoffe, bei Systemen zur Energiegewinnung und Signalverarbeitung sowie Organellen und andere komplexen Zellstrukturen finden sich viele Beispiele für biotechnologisch interessante Funktionen, die möglicherweise mit geringer Abänderung in anderen Mikroorganismen verwendet werden können (Fischbach und Voigt 2010). Der Nutzen für die Grundlagenforschung besteht darin, neues Wissen über die Funktionsweise von Stoffwechsel- und Signalnetzwerken in Zellen zu generieren (Hasty et al. 2002; Agapakis und Silver 2009). Durch Definition der Schnittstellen, Input-/Output-Verhalten und Toleranzen der Bausteine soll die standardisierte Konstruierbarkeit biologischer Systeme ermöglicht werden (Arkin 2008). Dadurch werden grundsätzliche Aussagen über biologische Systeme experimentell überprüfbar, wie Aussagen über Komplexität, Hierarchie, Robustheit und den Einfluss von Rauschen und Evolution. Beispielsweise scheint Rauschen, d.h. die Überlagerung eines Signals mit zufälligen Fluktuationen, in vielen biologischen Prozessen, z.B. in Translation und Transkription, inhärent zu sein. Wie notwendig das Rauschen für die Differenzierung von Zellen und Organismen und damit für die Funktion von Organismen bzw. Ökosystemen ist, kann also mit den Mitteln der Synthetischen Biologie erforscht werden, was das grundlegende Verständnis biologischer Systeme wesentlich voranbringen könnte (Eldar und Elowitz 2010).

Im Zentrum steht bei diesem Ansatz also die Frage, wie praxistauglich die Vereinfachungen der Systembiologie sind. Inwieweit die Komplexität der natürlichen Schaltkreise notwendig für ihre Funktion ist und bis zu welchem Grad Entkopplung tatsächlich möglich ist, wird eine wesentliche Rolle bei der Realisierung der Vision von der ingenieurstechnischen Handhabung von biologischen Systemen spielen.

4.2.2.6 Biochemische und biophysikalische Forschung an Protozellen und Selbstorganisation von Molekülen

In diesem letzten Teilbereich werden der Aufbau und die Entstehung biologischer Zellen und die dazu notwendigen physiko-chemischen Bedingungen erforscht. Die Lipid-Doppelmembranen, die natürlichen Zellen als Hülle dienen, werden dazu in vereinfachter Zusammensetzung *in vitro* synthetisiert. Anschließend werden Erbinformationen in Form eines Minimalgenoms (vgl. 4.2.2.4) und die molekularen Apparate für grundlegende metabolische Funktionen und zelluläre Selbsterhaltung (Replikation, Transkription, Translation) eingefügt (Forster und Church 2006; Rasmussen et al. 2008).

Die Synthese der Zellhülle erfolgt durch Selbstorganisation der Lipidmoleküle zu einem Film, der anschließend in die Form eines sphärischen Vesikels gebracht wird. Dies kann entweder in Öl-/Wassermischungen durch Reverse Emulsion geschehen oder durch Microfluidics-Methoden, bei denen durch Injektion der Wasserphase aus einer Düse durch eine doppelte Lipidmembran ein Vesikel geformt wird (Richmond et al. 2011). Durch Integration von Nukleinsäuren und Proteinen in die Wasserphase oder durch anschließende

Injektion können diese künstlichen Zellhüllen mit funktionalen Molekülen gefüllt werden (Rasmussen et al. 2008). Dadurch können prinzipiell replikationsfähige künstliche Zellen hergestellt werden, deren Inhalt, Lipidzusammensetzung und Ausstattung mit Membranproteinen genau gesteuert werden kann. Diese Konstrukte können zur Synthese von Proteinen eingesetzt und evtl. durch ein synthetisches Genom gesteuert werden (Noireaux et al. 2011; Solé et al. 2007). Alternativ könnten zusätzliche Kompartimente in Anlehnung an zelluläre Organellen für eine spezifische Aufgabe in die Zellen eingeschleust werden (Roodbeen und van Hest 2009).

Dieser Forschungszweig spielt eine besondere Rolle im Zusammenhang mit der zentralen Vision der Synthetischen Biologie: Der Herstellung einer synthetischen, sich selbst replizierenden Zelle. Diese könnte durch das Zusammenfügen einer synthetisierten Protozellhülle und eines (synthetischen) minimalen Genoms vollzogen werden. Das Einfügen von Enzymen und Nukleinsäuren in Lipidvesikel und die Ausführung einfacher Reaktionen ist bereits möglich, die enzymatische Aktivität ist für mehrere Tage stabil (Richmond et al. 2011; Stano und Luisi 2010).

Es werden neben des Ziels der Herstellung einer kompletten Zelle aber auch allgemeine Einblicke in grundlegende Prinzipien der Selbstorganisation von Molekülen gewonnen und Teilaspekte untersucht, in denen andere Moleküle als Lipide eine Rolle spielen. Beispielsweise werden Phänomene der zellulären Mechanik und die Rolle von Motorproteinen darin oder die Entstehung von Mustern aus simplen Molekülen erforscht (Schwille und Diez 2009). So ist die gezielte computermodellerte Konstruktion von potenziell replikationsfähigen Proteinhüllen unter Nutzung von Prinzipien der molekularen Selbstorganisation vor kurzem erfolgreich gewesen (King et al. 2012).

Die Herstellung von Proto- und Minimalzellen kann damit Erkenntnisse über Prozesse der Selbstorganisation, die Entstehung biologischer Zellen, die dazu notwendigen Bedingungen und ihre essentielle Ausstattung liefern. Auf diese Weise könnte eine Rekonstruktion der ersten Entstehung biologischer Zellen gelingen und damit die Frage beantwortet werden, wie das Leben auf unserem Planeten entstanden ist. Dies dient neben der historischen Erforschung der Entstehung des Lebens der Klärung grundlegender Prinzipien und der Frage, was Leben an sich ausmacht (Szostak et al. 2001). Die dafür notwendigen Bedingungen lassen damit gleichzeitig Rückschlüsse auf die Möglichkeit der Existenz von Lebewesen auf anderen Planeten zu (Astrobiologie). Im Zusammenhang mit den dafür notwendigen Kriterien für „Leben“ entstehen aber auch ethische Implikationen: Wo ziehen wir die Grenze zwischen unbelebter, selbstorganisierter Materie, und lebenden Systemen (Ruiz-Mirazo et al. 2010)?

4.2.3 Potenzial- und Risikobewertung

4.2.3.1 Allgemeines Potenzial

Eine kennzeichnende Eigenschaft für den Beitrag der SB zur Grundlagenforschung ist die Möglichkeit des erweiterten Erkenntnisgewinns mit den Mitteln der Synthese. Synthese kann mehr Wissen liefern als Analyse, da sie kausale Erklärungen liefern kann und damit über statistische

Korrelationen hinausgeht (Benner et al. 2011). Das bedeutet, dass die erfolgreiche Synthese unter kontrollierten Bedingungen zeigen kann, dass die zugrunde gelegten Bedingungen nicht nur notwendig, sondern auch hinreichend für die Erklärung des Phänomens sind. Der Umfang der Erklärung ist dabei vom Umfang der Kontrolle über die Bedingungen beschränkt.

Die Synthetische Biologie kann also die Annahmen des zugrundeliegenden Erklärungsmodells eines biologischen Phänomens in Konstruktionsprinzipien überführen und praktisch überprüfen. Bei Misserfolg zwingt der synthetische Ansatz dann zum Überdenken von Annahmen und kann Hinweise auf Fehler im Modell liefern. Während Beobachtungen, die nicht in das Erklärungsmodell passen, in der Wissenschaftspraxis oft genug ignoriert werden, führen sie im Fall der Synthese zum nicht wegdiskutierbaren Scheitern des Versuchsaufbaus (Benner et al. 2011).

Weiterhin spielt der von der Synthetischen Biologie angestrebte Übergang vom zufälligem Probieren (Mutation, *in vitro* evolution) zum rationellen Design eine besondere Rolle für die Grundlagenforschung, da ein höherer Grad an Rationalität die Chancen für den Gewinn von Erkenntnissen erhöht. Rationale Konstruktionsprinzipien schaffen in deutlich höherem Maße die Möglichkeit, aus Erfolg oder Misserfolg des praktischen Tests neue Erkenntnisse zu ziehen, da sie einen höheren Grad von Kontrolle über die zugrunde liegenden Bedingungen beinhalten. Die auf molekularer Ebene zugrunde liegenden Erklärungsmodelle können dann gegebenenfalls modifiziert und auf vergleichbare Experimente transferiert werden. Dies ermöglicht die schrittweise experimentelle Modifikation natürlicher Molekülstrukturen unter Nutzung von Computermodellierung, und damit eine Strategie zum Verständnis der hohen Komplexität natürlicher Moleküle, die mit traditionellen biotechnologischen Methoden nicht möglich ist.

Analog zur synthetischen Chemie, die zu einem wichtigen Werkzeug der Aufschlüsselung von Strukturen und Eigenschaften organischer Moleküle geworden ist, könnte sich die synthetische Biologie damit zu einer bedeutenden Methode zum Verständnis biologischer Prozesse entwickeln. Dadurch würde sie fruchtbare Erkenntnisse über grundlegende biologische Mechanismen hervorbringen. Diese wiederum könnten Beiträge zur Krebs- und Alterungsforschung, zur Pharmazie- und Antibiotikaforschung bis hin zur Erforschung der Entstehung des Lebens liefern.

Solche Erwartungen beruhen auch auf dem von Synthetischen Biologen häufig zitierten Satz des Physikers Richard P. Feynman: "*what I cannot create, I do not understand*" (O'Malley et al. 2008). Im Grunde genommen basieren demnach alle Nutzungsbereiche der SB für die Grundlagenforschung auf der folgenden Umkehrung jenes Satzes: Was ich konstruieren kann, verstehe ich. Um sich der Grenzen dieses Ansatzes klar zu werden, ist an dieser Stelle kritisch zu untersuchen, ob dieser Umkehrschluss auch zulässig ist. Als ein Beispiel für die These, dass wir in Wirklichkeit längst komplexe Systeme herstellen können, die wir nicht mehr verstehen, kann die Dampfmaschine angeführt werden (A. Nordmann, persönliche Kommunikation): die Umsetzung von Wärmeenergie in Arbeit konnte technisch erfolgreich genutzt werden, lange bevor die Grundgesetze der Thermodynamik entdeckt waren. Ebenso lassen sich

möglicherweise alle Ansätze der SB eher als semi-rationales Tinkering (Herumspielen) auffassen (S. Benner, persönliche Kommunikation), das noch einen relevanten Anteil an Unwissen enthält und auch methodisch akzeptiert.

Die Existenz der Dampfmaschine wird aber vermutlich das Streben nach dem Verständnis ihrer zugrundeliegenden Prinzipien befördert haben, sodass sich das beschriebene Paradigma möglicherweise auf die realistischere Aussage abschwächen lässt: Was ich konstruieren kann, hilft mir beim Verstehen.

4.2.3.2 Spezifische Potenziale

In den Bereichen Molekularbiologie und funktionelle Ökologie kann die SB ein hilfreiches Werkzeug darstellen, das diese Disziplinen um eine Möglichkeit der Hypothesenüberprüfung durch die Synthese erweitert und vermutlich in Zukunft an Bedeutung gewinnen wird. Dasselbe gilt prinzipiell für die Bereiche der alternativen genetischen Codes und Minimalgenome, wobei es sich hier jedoch nicht unbedingt um genuine Nutzungen der SB handelt, da in beiden Fällen die angewandten Methoden sehr nah an den klassischen Methoden der Biochemie bzw. Gentechnik liegen. Mit dieser Tatsache hängt vermutlich zusammen, dass sich diese beiden Bereiche in einem vergleichsweise fortgeschrittenen Stadium der Realisierung befinden.

Die Forschungsbereiche der Modularisierung und der Protozellen stechen heraus, da ihre Entwicklung in hohem Maße auf die SB zurückwirken kann. Diese beiden Bereiche repräsentieren zugleich die beiden am stärksten von verwandten Fachgebieten abgrenzbaren Richtungen der Synthetischen Biologie: auf der einen Seite die stark von Ingenieurprinzipien beeinflusste Herangehensweise an Biotechnologie mit ihrem Fokus auf Standardisierung, wie sie etwa vom „Biobricks“-Ansatz vertreten wird, auf der anderen Seite die Vision der bottom-up Herstellung von Leben aus kleinsten molekularen Einheiten.

Das Zusammenfügen dieser beiden Ansätze würde die Realisierung der zentralen Vision der Synthetischen Biologie – die Konstruktion eines biologischen Systems – ermöglichen: durch Einfügen von (möglichst) orthogonalen funktionellen Bausteinen in ein (möglichst) universelles Chassis ließe sich eine künstliche Zelle konstruieren, deren Stoffwechsel für jeweilige vorher festgelegte Aufgaben maßgeschneidert ist.

4.2.4 Risiken und Sicherheitsaspekte

Die Risikobewertung der beschriebenen Entwicklungslinien beschränkt sich unter der Annahme, dass Grundlagenforschung prinzipiell wertfrei ist, auf technologieimmanente Sicherheitsaspekte. Die beschriebenen Experimente sind praktisch beschränkt auf das Laborumfeld und meist abhängig von sehr speziellen, künstlich hergestellten Umgebungsbedingungen (Forster und Church 2006), die eine Überlebensfähigkeit im Fall einer Freisetzung als sehr gering erscheinen lassen. Daher sind im Bereich Grundlagenforschung momentan keine Anhaltspunkte für prinzipiell neuartige, d. h. auf den Methoden oder Objekten und nicht auf Anwendungen basierende Risiken der Synthetischen Biologie im Vergleich zu gentechnischen und molekularbiologischen Methoden erkennbar. Eine potentielle Ausnahme bilden

Experimente im Bereich der funktionellen Ökologie, in denen eine Freisetzung und der Test unter möglichst natürlichen Umweltbedingungen zusätzlichen Erkenntnisgewinn versprechen würden. Entsprechende Experimente würden jedoch zunächst umfangreiche Laborexperimente voraussetzen. Sie sind zum derzeitigen Entwicklungszeitpunkt der SB noch nicht realistisch und nach unserer Kenntnis bisher nicht geplant.

Ein mögliche Sicherheitsstrategie wird im Zusammenhang mit den Arbeiten zu alternativen DNA-Molekülen (Xenonukleinsäuren, XNA) und alternativen genetischen Codes diskutiert. Die Herstellung orthogonaler genetischer Systeme stellt einen potentiellen Sicherheitsmechanismus dar, da deren Replikation von der Verfügbarkeit der unnatürlichen Nukleotide abhängig ist – dieses Konzept wird als Xenobiologie bezeichnet (Schmidt 2010). Die nötigen Nukleotide müssten zur Erhaltung des Organismus extern hinzugeführt werden. Da unterschiedliche Replikations- und Transkriptionssysteme verwendet werden, wäre eine Evolution der XNA-Lebensformen weiterhin gegeben, aber eine genetische Vermischung mit natürlichen Organismen unmöglich. Organismen auf dieser Basis behalten jedoch die typischen Eigenschaften lebender Zellen und würden weiterhin ökologisch mit natürlichen Organismen um Ressourcen konkurrieren (Schmidt 2010).

Auf der Proteinebene könnte eine weitere Isolationsbarriere durch die Nutzung zusätzlicher (nichtkanonischer) Aminosäuren oder die Verwendung spiegelbildlicher Formen der natürlichen, in Proteinen vorkommenden Aminosäuren (D-Enantiomere anstelle der in Proteinen vorkommenden L-Formen) entstehen.

Obwohl diese Ansätze interessante Sicherheitsoptionen darstellen, ist ihre Entwicklung noch nicht weit fortgeschritten. Ob die Verpflichtung zur Nutzung orthogonaler Systeme in der Biotechnologie ein gangbares Sicherheitskonzept darstellt, wird vom Realisierungsaufwand und der Stabilität der Molekularen Trennung unter den Bedingungen eines evolutionsfähigen Organismus abhängen³⁷. Zum derzeitigen Stand scheint die biologische Forschung jedoch noch zu sehr von der Nutzung natürlicher Organismen abhängig zu sein.

4.2.5 Gesellschaftliche Aspekte

Der Schritt der Synthetischen Biologie von der Manipulation zur Kreation ruft ethische Bedenken wach, besonders im Bezug auf die Vision von der Herstellung einer lebenden Protozelle (Boldt und Muller 2008). Das Ziel „Lebensherstellung“ ist zwar wissenschaftlich fragwürdig, wird aber trotzdem oft zur Erregung von Aufmerksamkeit von der Wissenschaft proklamiert (Schummer 2011). Dieses Ziel wird jedoch regelmäßig von kirchlichen Institutionen und der Öffentlichkeit kritisiert, einige Kritiker beziehen sich dabei auch auf populäre Mythen wie ‚Frankenstein‘. Diese Einwände attestieren den Forschern Hybris, kritisieren die Überschreitung der Grenze zwischen dem Belebten und dem Unbelebten und befürchten eine ethische Abwertung des bestehenden natürlichen Lebens (Bedau et al. 2009). Da das Ziel der vorliegenden Studie nicht die Behandlung von ethischen Aspekten ist, soll diese Diskussion hier nicht vertieft dargestellt werden. Es muss jedoch angemerkt

³⁷ Die Sicherheitsstrategie auf xenobiologischer Grundlage wird in Kapitel 7 ausführlich diskutiert.

werden, dass die genannten Argumente zwar als Ausdruck irrationaler Ängste in der nicht fachlich gebildeten Öffentlichkeit aufgefasst werden können, andererseits aber auch eine Reaktion auf die in den Technologien enthaltene Unsicherheit darstellen. Die ethischen Einwände stehen damit möglicherweise stellvertretend für zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht konkretisierbare Sicherheitsbedenken im Bezug auf die Manipulation extrem komplexer Systeme unter erheblichem Nichtwissen.

Es bleibt abschließend festzustellen, dass der mögliche Erkenntnisgewinn der Herstellung eines Systems, das die Kriterien von Leben erfüllt, in jedem Fall auf naturwissenschaftliche Fragen beschränkt ist. Am Ende dieser Forschung könnte die Frage stehen, ob Leben entsprechend der Definition der NASA wirklich nur „ein chemisches System fähig zur Darwin’schen Evolution“ ist (Joyce 1994). Die Ursache oder der Grund für die Existenz von Leben in einem philosophischen Sinn, auf deren Erforschung manche Argumente abzielen scheinen, werden sich jedoch experimentell nicht feststellen lassen (Bedau et al. 2009). Illustriert werden kann dies durch ein weiteres Zitat Richard Feynmans:

"...while I am describing to you how Nature works, you won't understand why Nature works that way. But you see, nobody understands that."
(Richard. P Feynman)

4.2.6 Vorschläge für Handlungsoptionen

Die vorliegende Fallstudie behandelt nicht ein Anwendungsfeld im üblichen Sinn, das technologische Anwendungen generiert und damit verbundene gesellschaftliche Auswirkungen hervorruft, sondern ein Forschungsfeld, das die Gewinnung von Erkenntnissen zum Ziel hat. Diese können jedoch indirekt zu Anwendungen führen und vor allem auf die Entwicklung der Synthetischen Biologie rückwirken. Daher sollen sich die im Folgenden gegebenen Handlungsempfehlungen auf die Nutzbarkeit der erhaltenen Erkenntnisse für die Entwicklung der Synthetischen Biologie selbst beziehen.

Zwei Bereiche erscheinen für die Weiterentwicklung der SB langfristig als von hoher Wichtigkeit: 1. die experimentelle Erforschung der Modularität des Lebens und 2. Die Forschung an Prinzipien der Selbstorganisation von biologischen Molekülen.

Zum ersten Teilbereich ist anzumerken, dass der Bereich des Metabolic Engineering traditionell in Deutschland recht stark vertreten ist. Hier könnte eine vertiefte Erforschung der Möglichkeiten der Modularisierung von Stoffwechselfaden neue Optionen für robuste Produktionswege bieten. Die erforderlichen wissenschaftlichen Grundlagen bietet die Systembiologie. Die verstärkte Einbindung von bioinformatischer Modellierung und eine gezielte Förderung von auf Modularisierung abzielenden Ansätzen könnten diesen Forschungsbereich entscheidend voranbringen. Während diese Ansätze in den USA eine äußerst populäre Richtung darstellen und ihre Vision enthusiastisch vermarktet wird, ist die wissenschaftliche Gemeinschaft in Deutschland eher skeptisch gegenüber einer Umbenennung bestehender Disziplinen. Ohne allzu stark vereinfachende Ideen zu übernehmen, könnten die zentralen Visionen jedoch eine Entwicklung der biotechnologischen Disziplinen in Richtung von mehr Planbarkeit und Robustheit befördern.

Auf der anderen Seite würde ein verbessertes Verständnis von Prinzipien der Selbstorganisation die Aussichten für die Nutzung als stabiles Chassis für Anwendungen der Synthetischen Biologie voranbringen. Dies kann einerseits die Protozellforschung sein, andererseits bieten aber auch Proteine, Nukleinsäuren und andere Biomoleküle die Möglichkeit der Konstruktion von biokompatiblen Reaktionsträgern oder -behältern (Mikroreaktoren). Diese können als chemisch inerte, kristalline Strukturen konstruiert werden und bieten vermutlich eine höhere Erfolgchance, als Chassis für komplexe Reaktionen zu dienen. Die Vor- und Nachteile der Organisation von Reaktionswegen außerhalb lebender Zellen durch kleinräumigen Einschluss bzw. Immobilisation an Oberflächen werden im Rahmen möglicher gefährdungsarmer Entwicklungswege für die Synthetische Biologie im Kapitel 7 als zellfreier Ansatz ausführlich diskutiert.

Während die beiden genannten Bereiche hohe prinzipielle Wichtigkeit besitzen, könnte ein dritter Bereiche einen kurzfristigeren Fortschritt ermöglichen: Die Forschung an der ‚top-down‘ Konstruktion von Minimalgenomen könnte durch die Konstruktion effizienter Wirtsorganismen kurz- und mittelfristig einen Schub für die Realisation von Innovationen des metabolic engineering bringen und außerdem die Sicherheit von Labororganismen verbessern. Die eingesetzten Methoden sind dabei jedoch eher der klassischen Mikrobiologie und Biotechnologie zuzuordnen.

Literatur

- Agapakis, C. M. und Silver, P. A. 2009. „Synthetic biology: exploring and exploiting genetic modularity through the design of novel biological networks“. *Molecular BioSystems* 5(7):704-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/b901484e>.
- Alon, U. 2007. „Network motifs: theory and experimental approaches“. *Nature Reviews Genetics* 8(6):450-61.
- Andrianantoandro, E., Basu, S., Karig, D. K. und Weiss, R. 2006. „Synthetic Biology: New Engineering Rules for an Emerging Discipline“. *Molecular Systems Biology* 2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/msb4100073>.
- Arkin, A. 2008. „Setting the Standard in Synthetic Biology“. *Nature Biotechnology* 26(7):771-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt0708-771>.
- Bedau, M., Parke, E., Tangen, U. und Hantsche-Tangen, B. 2009. „Social and ethical checkpoints for bottom-up synthetic biology, or protocells“. *Systems and Synthetic Biology* 3(1-4):65-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11693-009-9039-2>.
- Benner, S. A. 2004. „Understanding nucleic acids using synthetic chemistry“. *Accounts of Chemical Research* 37(10):784-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/ar040004z>.
- Benner, S. A. und Sismour, A. M. 2005. „Synthetic Biology“. *Nature Reviews Genetics* 6(7):533-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrg1637>.
- Benner, S. A., Yang, Z. und Chen, F. 2011. „Synthetic biology, tinkering biology, and artificial biology. What are we learning?“. *Comptes Rendus Chimie* 14(4):372-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2010.06.013>.
- Boldt, J. und Muller, O. 2008. „Newtons of the leaves of grass“. *Nat Biotech* 26(4):387-89. 1087-0156.
- Breithaupt, H. 2006. „The engineer's approach to biology“. *EMBO REPORTS* 7(1):21-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.embor.7400607>.
- Chen, F., Yang, Z., Yan, M., Alvarado, J. B., Wang, G. und Benner, S. A. 2011. „Recognition of an expanded genetic alphabet by type-II restriction endonucleases and their application to analyze polymerase fidelity“. *Nucleic Acids Research* 39(9):3949-61.
- Eldar, A. und Elowitz, M. B. 2010. „Functional roles for noise in genetic circuits“. *Nature* 467(7312):167-73.
- Endy, D. 2005. „Foundations for Engineering Biology“. *Nature* 438(7067):449-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature04342>.
- Fehér, T., Papp, B., Pal, C. und Pósfai, G. 2007. „Systematic genome reductions: theoretical and experimental approaches“. *Chemical Reviews* 107(8):3498-513. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/cr0683111>.
- Fischbach, M. und Voigt, C. A. 2010. „Prokaryotic gene clusters: A rich toolbox for synthetic biology“. *Biotechnology Journal* 5(12):1277-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/biot.201000181>.
- Forster, A. C. und Church, G. M. 2006. „Towards synthesis of a minimal cell“. *Molecular Systems Biology* 2:45-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/msb4100090>.
- Hasty, J., McMillen, D. und Collins, J. J. 2002. „Engineered gene circuits“. *NATURE* 420:224-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature01257>.

- Herdewijn, P. und Marliere, P. 2009. „Toward Safe Genetically Modified Organisms through the Chemical Diversification of Nucleic Acids“. *Helvetica Chimica Acta* 6.
- Hoshika, S., Chen, F., Leal, N. A. und Benner, S. A. 2010. „Artificial Genetic Systems: Self-Avoiding DNA in PCR and Multiplexed PCR“. *Angewandte Chemie International Edition* 49(32):5554-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201001977>.
- Joyce, G. F. 1994. „Forward“. In: *Origins of Life: The Central Concept*, herausgegeben von Deamer, D. und Fleischaker, G. R., S. pp. xi-xii. Boston, US: Jones and Bartlett.
- Juhas, M., Eberl, L. und Glass, J. I. 2011. „Essence of life: essential genes of minimal genomes“. *Trends in cell biology* 21:562-68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2011.07.005>.
- King, N. P., Sheffler, W., Sawaya, M. R., Vollmar, B. S., Sumida, J. P., André, I., Gonen, T., Yeates, T. O. und Baker, D. 2012. „Computational Design of Self-Assembling Protein Nanomaterials with Atomic Level Accuracy“. *Science* 336(June).
- Kortemme, T. und Baker, D. 2004. „Computational design of protein-protein interactions“. *Current Opinion in Chemical Biology* 8(1):91-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2003.12.008>.
- Marliere, P., Patrouix, J., Doring, V., Herdewijn, P., Tricot, S., Cruveiller, S., Bouzon, M. und Mutzel, R. 2011. „Chemical evolution of a bacterium's genome“. *Angewandte Chemie International Edition* 50(31):7109-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201100535>.
- Morange, M. 2009. „Synthetic Biology: A Bridge Between Functional and Evolutionary Biology“. *Biological Theory* 4:368-77. DOI: <http://dx.doi.org/>.
- Moya, A., Gil, R., Latorre, A., Peretó, J., Garcillán-Barcia, M. P. und de la Cruz, F. 2009. „Toward Minimal Bacterial Cells: Evolution vs. Design“. *FEMS Microbiology Reviews* 33(1):225-35. DOI: DOI:10.1111/j.1574-6976.2008.00151.x.
- Noireaux, V., Maeda, Y. T. und Libchaber, A. 2011. „Development of an Artificial Cell, from Self-Organization to Computation and Self-Reproduction“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108(9):3473-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1017075108>.
- O'Malley, M., Powell, A., Davies, J. F. und Calvert, J. 2008. „Knowledge-making distinctions in synthetic biology“. *BioEssays* 30(1):57-65.
- Pinheiro, V. B., Taylor, A. I., Cozens, C., Abramov, M., Renders, M., Zhang, S., Chaput, J. C., Wengel, J., Peak-Chew, S.-Y., McLaughlin, S. H., Herdewijn, P. und Holliger, P. 2012. „Synthetic genetic polymers capable of heredity and evolution“. *Science (New York, N.Y.)* 336:341-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1217622>.
- Pleiss, J. 2006. „The Promise of Synthetic Biology“. *Applied Microbiology and Biotechnology* 73(4):735-9. 0175-7598 (Print) 0175-7598 (Linking).
- Rasmussen, S., Bedau, M. A., Chen, L., Deamer, D., Krakauer, D. C., Packard, N. H. und Stadler, P. F. (Hrsg.) 2008. *Protocells: Bridging Nonliving and Living Matter*. Cambridge, Massachusetts; London, England: The MIT Press.

- Richmond, D. L., Schmid, E. M., Martens, S., Stachowiak, J. C., Liska, N. und Fletcher, D. a. 2011. „Forming giant vesicles with controlled membrane composition, asymmetry, and contents“. *PNAS* 108(23):9431-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1016410108>.
- Roodbeen, R. und van Hest, J. C. M. 2009. „Synthetic cells and organelles: compartmentalization strategies“. *BioEssays : News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology* 31(12):1299-308. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bies.200900106>.
- Ruiz-Mirazo, K., Pereto, J. und Moreno, A. 2010. „Defining Life or Bringing Biology to Life“. *ORIGINS OF LIFE AND EVOLUTION OF BIOSPHERES* 40:203-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11084-010-9201-6>.
- Schmidt, M. 2010. „Xenobiology: A new form of life as the ultimate biosafety tool“. *BioEssays* 32(4):322-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bies.200900147>.
- Schummer, J. 2011. „Das Gotteshandwerk: Die künstliche Herstellung von Leben im Labor“. 1-12. DOI: <http://dx.doi.org/>.
- Schwille, P. und Diez, S. 2009. „Synthetic Biology of Minimal Systems“. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* 44(4):223-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/10409230903074549>.
- Solé, R. V., Munteanu, A., Rodriguez-Caso, C., Macía, J., Sole, R. V. und Macia, J. 2007. „Synthetic protocell biology: from reproduction to computation“. *Philosophical Transactions of the Royal Society Biological Sciences* 362(1486):1727-39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2007.2065>.
- Stano, P. und Luisi, P. L. 2010. „Achievements and open questions in the self-reproduction of vesicles and synthetic minimal cells“. *Chemical Communications* 46(21):3639-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/B913997D>.
- Szostak, J. W., Bartel, D. P. und Luisi, P. L. 2001. „Synthesizing Life“. *Nature* 409(6818):387-90. DOI: <http://dx.doi.org/>.

4.3 Fallstudie: Energiegewinnung

4.3.1 Einleitung

Wann immer von den Anwendungen der synthetischen Biologie die Rede ist, wird in jedem Fall das Feld der Energiegewinnung genannt. Hierfür sind wahrscheinlich folgende Gründe ausschlaggebend. Zum einen stellt die zukünftige Energiegewinnung eine der größten Herausforderungen unserer Zeit da. Denn die derzeitigen Formen der Energiegewinnung, insbesondere diejenigen, welche auf der Nutzung fossiler Ressourcen basieren, sind mit einer Reihe von Nachhaltigkeitsproblemen verbunden. Zu nennen sind hier vor allem die zur Neige gehenden Ressourcen sowie die mit der Nutzung fossiler Energieträger verbundenen Emissionen an klimaschädlichen Gasen. Zum anderen scheint sich aber die Popularität der Energiegewinnung als potentiell Anwendungsfeld der synthetischen Biologie auch aus der Tatsache zu speisen, dass es in diesem Bereich eine schon Jahrzehnte zurückreichende Tradition – nämlich die Energie bezogene Biotechnologie – gibt und bis zum jetzigen Zeitpunkt schon viele Fortschritte erzielt werden konnten. In gewisser Weise trifft hier also eine hohe Nachfrage beziehungsweise ein großer Bedarf („demand pull“) auf eine zumindest im Ansatz bereits bestehende Technologie („technology push“). Damit scheint, zumindest aus innovationstheoretischer Sicht bereits Einiges für den zukünftigen Erfolg dieses Anwendungsfeldes zu sprechen.

In vielen Reviews, Artikeln und anderen Veröffentlichungen, die sich mit dem Thema synthetische Biologie und Energiegewinnung beschäftigen, werden die synthetisch-biologischen Forschungen vor allem mit der Notwendigkeit begründet, die derzeitigen, nicht nachhaltigen Formen der Energiegewinnung überwinden zu müssen (siehe bspw. Jang et al. 2012; Peralta-Yahya et al. 2012; Lamsen und Atsumi 2012; Dellomonaco et al. 2010; Lindblad et al. 2012; Sommer et al. 2010). Insbesondere wird darauf verwiesen, dass die fossilen Ressourcen, auf welchen die Energieversorgung aktuell noch größtenteils basiert, endlich sind und eine der derzeit wichtigsten, nämlich dass Erdöl, schon relativ bald zur Neige gehen wird. Außerdem wird hervorgehoben, dass insbesondere die Nutzung fossiler Ressourcen mit dem Ausstoß klimaschädlicher Gase verbunden ist. Mitunter werden auch die Defizite bereits bestehender nachhaltiger Formen der Energiegewinnung, insbesondere der erneuerbaren Energien, als Gründe für die Notwendigkeit synthetisch-biologischer Forschungen im Bereich Energiegewinnung benannt. Für viele Autorinnen und Autoren der synthetischen Biologie scheint festzustehen, dass eine auf synthetisch-biologischen Forschungsansätzen beruhende Energiegewinnung zumindest einer der Pfeiler der zukünftigen, nachhaltigen Energieversorgung sein wird.

4.3.2 Entwicklungsstand

Im Bereich der Technologien und Methoden der Energiegewinnung wird bereits seit langem auf biotechnologische Verfahren zurückgegriffen. Diese Verfahren werden ständig weiterentwickelt und sind Gegenstand intensiver und

vielfältiger Forschungen. In dem Maße, in welchem die biologische und biotechnologische Forschung *insgesamt* um Ansätze der Synthetischen Biologie erweitert wird (Liang et al. 2011; Lam et al. 2009; Marguet et al. 2007; McDaniel und Weiss 2005; Agapakis und Silver 2009), finden Ansätze der Synthetischen Biologie auch in der biotechnologischen Forschung zur *Energiegewinnung* Anwendung (Jang et al. 2012; Ghim et al. 2010; Dellomonaco et al. 2010; Connor und Atsumi 2010). Der Fokus der synthetisch-biologischen Ansätze liegt dabei mehr auf den biologischen Strukturen, Prozessen und Systemen und weniger auf der technischen Prozessgestaltung ([Bio-]Verfahrenstechnik).

Ansätze der Synthetischen Biologie im Bereich der biotechnologischen *Energiegewinnung* („Bioenergiegewinnung“) – soweit sie überhaupt unterscheidbar sind von den traditionellen biotechnologischen Ansätzen – knüpfen im Wesentlichen an bisherige Entwicklungen an. Insofern stellt die Synthetische Biologie in diesem Zusammenhang weniger eine Neuerung dar, sondern erweitert vielmehr die biotechnologischen Möglichkeiten in den bisher verfolgten Teilgebieten der Bioenergiegewinnung.

Unter Bioenergiegewinnung kann die Herstellung nutzbarer Energieträger (bspw. Biogas) aus und durch biologische(n) Strukturen und Systeme(n) (bspw. Vergärung tierischer Exkremente aus der Landwirtschaft durch Bakterien) verstanden werden. Diese biogenen Energieträger resultieren entweder aus der direkten Umwandlung der solaren Strahlungsenergie („Primärprodukte“; bspw. Holz zur thermischen Nutzung) oder sie gehen aus einer weiteren biogenen Umwandlung dieser biogenen Primärprodukte („Sekundärprodukte“; bspw. Ethanol als Produkt mikrobieller Vergärung pflanzlicher Biomasse) hervor. Die gewonnenen biogenen Energieträger („Primärenergieträger“) können dann entweder direkt genutzt werden („Endenergieträger“, die „Nutzenergie“ liefern) oder müssen in weiteren biogenen oder nicht-biogenen Umwandelungsschritten (über „Sekundärenergieträger“) zu nutzbaren Endenergieträgern konvertiert werden (Kaltschmitt et al. 2009, 3f).

Sowohl die an den jeweiligen Synthese- und Umwandelungsschritten beteiligten biologischen Strukturen und Systeme als auch die zugrundeliegenden biochemischen und biophysikalischen Prozesse weisen eine große Vielfalt auf: So werden bereits heute Enzyme (in zellfreien biotechnologischen Verfahren), Bakterien, Algen, höhere Pflanzen sowie Tiere (bzw. deren Exkremente) für die Energiegewinnung genutzt. Der mit Abstand wichtigste biogene Prozess zur Umwandlung von solarer Strahlungsenergie ist die Photosynthese, welche vor allem von Pflanzen, aber auch von einigen Mikroorganismen beherrscht wird. Die biogene oder biotechnologische Umwandlung chemisch gebundener biogener Primärenergieträger (i.e., durch Photosynthese entstandene Biomasse) in Sekundärenergieträger erfolgt meist durch Mikroorganismen in Gärprozessen. Sowohl Photosynthese als auch Gärung bezeichnen Prozesse, die ihrerseits aus einer Vielzahl, teils sehr komplex verzweigter chemischer und physikalischer Teilprozesse bestehen.

Während die chemischen Ausgangsstoffe der biogenen Primärsynthese von Energieträgern im Falle der Photosynthese³⁸ nur Kohlendioxid (CO₂) und

³⁸ Neben der Photosynthese gibt es noch weitere Synthesewege zur Primärproduktion energiereicher organischer Substanzen aus anorganischen Substraten. Diese werden als „Chemolithotrophie“ bzw. „Chemoautotrophie“ bezeichnet und werden ausschließlich von

Wasser (H₂O) sind, weisen die resultierenden Primär- und Sekundärenergieträger eine starke Heterogenität auf. Denn letztlich kann – abgesehen vom bei der Atmung frei werdenden Kohlendioxid und Wasser – beinahe jede organische Verbindung, die aus biogenen Energie- und Stoffwandlungsprozessen herrührt, als (Nutz)Energieträger fungieren (zumindest in der thermischen Verwertung, d.h. Verbrennung).

Aufgrund der geschilderten Größe und Vielfalt des Forschungs- und Anwendungsfeldes bedarf es zur Darstellung des aktuellen Entwicklungsstandes der Bioenergiegewinnung und der auf diesem Gebiet verfolgten synthetisch-biologischen Ansätze einer Systematisierung und Strukturierung. Diese soll im Rahmen dieser Fallstudie entlang der bioenergie-technologischen Wertschöpfungsketten erfolgen, welche in Abschnitt 4.3.2.2 ausführlich dargestellt werden. Die Rolle der Biotechnologie im Allgemeinen sowie der Synthetischen Biologie im Besonderen wird dabei sowohl nach den biotechnologisch genutzten bzw. nutzbaren biologischen Strukturen und Systemen (d.h. Organismen) sowie nach den eingesetzten Verfahren und den resultierenden Energieträgern erläutert. Darüber hinaus werden die biotechnologischen bzw. synthetisch-biologischen Ansätze hinsichtlich der ihnen jeweils zugrunde liegenden Methoden und Objekte diskutiert. Zuvor wird jedoch noch ein einleitender Überblick über die prinzipiellen Vorgehensweisen im Bereich der Bioenergiegewinnung gegeben.

4.3.2.1 Überblick

Bezüglich der biogenen Energiegewinnung können grundsätzlich zwei traditionelle Formen unterschieden werden (Kaltschmitt et al. 2009, 463ff): Im ersten Fall wird die Biomasse entweder *direkt* oder nach vorhergehender *chemischer* oder *physikalischer* Behandlung energetisch verwertet. In diesem Fall bildet die Biomasse selbst (d.h. organisches Material, bestehend aus kompletten Organismen, Teilen von diesen oder deren Exkremate sowie aus chemisch-physikalischen Umwandlungsprozessen dieser Materialien hervorgehende Stoffe) den Endenergieträger, der lediglich in einem letzten Schritt in Nutzenergie umgewandelt wird. Meist erfolgt hier eine thermische Verwertung (d. h. Verbrennung) fester Biomasse, um entweder die frei werdende Wärme direkt oder zur Stromgewinnung zu nutzen. Im zweiten Fall wird erfolgt eine *biologische* Umwandlung von Biomasse. Hierbei handelt es sich um Mikroorganismen, die Biomasse in sehr energiereiche organische Verbindungen umwandeln, welche dann in Form von Kraftstoffen als Endenergieträger zur Verfügung stehen. Die derzeit am weitesten entwickelte und am meisten genutzte Form der Energiegewinnung über diesen Weg ist die Ethanolproduktion durch vor allem Hefen, aber auch Bakterien aus stark zucker- oder stärkehaltigen Pflanzen (Gressel 2010, 20). Bei beiden Formen der

bestimmten, hochspezialisierten Bakterienarten beherrscht. Als Kohlenstoffquelle dient auch in diesen Fällen meist Kohlendioxid (CO₂; Chemoautotrophie), allerdings wird die benötigte Energie nicht aus den Photonen der Sonnenstrahlung bezogen, sondern aus (reduzierten) anorganischen Elementen und Verbindungen bzw. Ionen wie bspw. Schwefel (S⁰), Schwefelwasserstoff (H₂S), Sulfaten und Sulfiden (u.a. S₂O₃²⁻, FeS), Ammonium (NH₄⁺), Nitrit (NO₂⁻), molekularem Wasserstoff (H₂) und anderen. Diese Verbindungen müssen entsprechend als Substrate zur Verfügung stehen und entstammen in der Regel biologischen (Abbau-)Prozessen. (Heider 2006)

traditionellen Bioenergiegewinnung weisen sowohl die Ursprünge und Formen der verwendeten Biomasse und die technischen (inkl. der technisch genutzten biogenen) Umwandlungsprozesse als auch die entstehenden Formen der Endenergieträger sowie die daraus gewonnenen Nutzenergien eine große Bandbreite auf.

Neben den beiden klassischen Ansätzen gibt es noch zwei weitere Ansätze, die sich jedoch noch im Stadium der Forschung und Entwicklung befinden: Bei *zellfreien* Ansätzen wird nicht mit lebenden Organismen, sondern lediglich mit bestimmten, metabolisch aktiven Zellbestandteilen gearbeitet, um aus Biomasse Kraftstoffe zu gewinnen. Gänzlich ohne Biomasse als Substrat kommen jene Ansätze aus, welche mithilfe entsprechender Mikroorganismen *direkt* Kraftstoffe aus Kohlendioxid und Wasser unter Ausnutzung der Solarstrahlung produzieren.

Für die vorliegende Fallstudie von besonderem Interesse sind vor allem all jene biotechnologischen und synthetisch-biologischen Ansätze, welche auf die Biomasse selbst sowie auf diejenigen Synthese- oder Umwandlungsprozesse abzielen, an denen (Mikro)Organismen oder andere biologische Strukturen (wie bspw. Enzyme) beteiligt sind. Wie in den folgenden Abschnitten ausführlich erläutert wird, sind die verfolgten Ansätze sehr vielfältig und decken die Wertschöpfungskette vom Anbau der Biomasse (beim klassischen Ansatz) bzw. Kultivierung von Mikroorganismen für die Nutzung in zellfreien Ansätzen oder zur direkten Produktion von Kraftstoffen bis zur Veredelung der resultierenden Energieträger/Kraftstoffe fast vollständig ab.

4.3.2.2 Bioenergie-technologische Wertschöpfungsketten

Obwohl die Ausgangstoffe, Verfahren und Produkte der biotechnologischen Energiegewinnung sehr vielfältig sind (siehe Abschnitt 4.3.2.1), lassen sich die einzelnen Glieder der Wertschöpfungskette auf einige wenige, wesentliche Schritte reduzieren. Diese werden im Folgenden kurz vorgestellt.

Am Beginn der Wertschöpfungskette steht – außer bei der direkten Kraftstoffgewinnung aus Kohlendioxid und Wasser – zunächst die Bereitstellung der Biomasse. Diese kann entweder dem sich natürlich gebildeten Bestand entnommen oder gezielt für die energetische Verwendung angebaut werden. Daneben fallen bei anderen Biomasseverwertungs- und Biomasseanbauprozessen, die nicht primär der Energiegewinnung dienen, sondern in erster Linie für die Nahrungsmittel-, die Baumaterial- (bspw. Holz) oder Textilproduktion (bspw. Baumwolle) bestimmt sind, Biomassereste an, die dann einer energetischen Verwertung zugeführt werden können. Eine weitere Quelle von Biomasse für die Energiegewinnung stellen biogene, organische Abfallprodukte dar, welche bereits eine technische oder sonstige Nutzung erfahren haben (wie bspw. Papier, Speisereste oder Abwässer).

In einem nächsten Schritt muss die bereitgestellte Biomasse geerntet bzw. abgeschöpft werden. In den meisten Fällen sind hierzu Transportprozesse notwendig, da die Orte der Bereitstellung häufig nicht dieselben sind wie diejenigen der Umwandlung und Nutzung.

Bis auf wenige Ausnahmen muss die Biomasse, bevor sie einer energetischen Nutzung zugeführt werden kann, zumindest aufbereitet werden. Für

Transportzwecke, aber auch aufgrund der unterschiedlichen Anforderungen der sich anschließenden chemisch-physikalischen Aufbereitungs- und Umwandlungsprozesse muss zunächst eine mechanische Behandlung stattfinden. Da der meist sehr hohe Wasseranteil der Biomasse die Effizienz der Energieumwandlungs- und Energienutzungsprozesse und damit die Ausbeute an End- bzw. Nutzenergie stark mindert, erfolgt insbesondere bei der direkten thermischen Nutzung der Biomasse eine Trocknung. In sehr unterschiedlichen Verfahren werden dann diejenigen Material- und Stofffraktionen der Biomasse extrahiert, die für das jeweilige Umwandlungs- oder Veredelungsverfahren geeignet sind.

Sofern die Biomasse nicht direkt thermisch verwertet wird, schließen sich der Aufbereitung derselben Umwandlungsverfahren an, deren Ziel es ist, aus der Biomasse einen Energieträger zu gewinnen, der für die unterschiedlichen Energienutzungsformen in verschiedener Hinsicht bessere oder überhaupt erst geeignete Eigenschaften aufweist. Denn die vielen, sehr verschiedenen Anwendungen, für welche Energie benötigt wird, verlangen nach ebenso vielfältigen Formen und Qualitäten von Energieträgern. Diese reichen von festen Brennstoffen für die Wärmebereitstellung (bspw. Holzpellets für die Gebäudeheizung und Warmwasserbereitstellung) über flüssige Brennstoffe für die mobile Krafterzeugung (bspw. Treibstoffe für Fahr- oder Flugzeuge) bis hin zu gasförmigen Energieträgern zur Stromgewinnung (bspw. Wasserstoff für den Brennstoffzellenbetrieb).

Bevor der aus dem Umwandlungsprozess hervorgegangene Sekundärenergieträger für die Nutzenergiegewinnung zur Verfügung stehen kann, müssen entweder Veredelungs- oder weitere Umwandlungsprozesse stattfinden. Letztere sind häufig notwendig, weil die Technologien, welche aus Endenergieträgern Nutzenergie erzeugen, hohe Ansprüche bspw. an die Reinheit von Brenn- oder Kraftstoffen stellen. Mitunter müssen die Brenn- oder Kraftstoffe aber auch zur Verminderung oder Vermeidung der aus den Prozessen zur Nutzenergiegewinnung hervorgehende Abfälle oder Emissionen aufbereitet werden.

4.3.2.3 Bereitstellung von Biomasse

Unter Biomasse werden dabei diejenigen Mengen an Stoffen und Materialien verstanden, aus denen die lebenden Organismen bestehen und welche von diesen selbst gebildet werden (Kaltschmitt et al. 2009, 2f). Weiterhin werden die Bestandteile abgestorbener Organismen und Teile von diesen, die Exkremete von Tieren sowie die durch technische oder andere Umwandlungsprozesse aus den zuvor genannten Stoffen entstehende Stoffe zur Biomasse gezählt. Die fossilen Überreste toter Organismen werden hingegen nicht mehr der Biomasse zugerechnet (Kaltschmitt et al. 2009, 2f).

4.3.2.3.1 Pflanzliche Biomasse

4.3.2.3.1.1 Anbau

Der für den Biomasseaufbau bedeutendste Prozess, die Photosynthese, lässt sich in zwei Hauptgruppen grundlegender physiologischer biochemischer Prozesse unterteilen, die bei allen photoautotrophen Pflanzen, Algen und

Mikroorganismen in etwa gleich ablaufen: die Primärprozesse (auch „Lichtreaktionen“ genannt) und die Sekundärprozesse (auch „Dunkelreaktionen“ genannt). Während in den Primärprozessen unter Ausnutzung der Energie solarer Photonen (daher „Lichtreaktionen“) Wasser (H_2O) in Sauerstoff (O_2) und Wasserstoffionen (bzw. „Protonen“, H^+) gespalten sowie Adenosintriphosphat (ATP) aus Adenosindiphosphat (ADP) gebildet und oxidiertes Nikotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat (NADP^+) zu NADPH reduziert wird, fixieren die Sekundärprozesse (atmosphärisches) Kohlendioxid (CO_2) in höhermolekulare, energiereiche Kohlenstoffverbindungen, wobei NADPH wieder zu NADP^+ oxidiert und ATP zu ADP abgebaut wird. Primär- und Sekundärprozesse sind über die Bildung bzw. den Verbrauch von ATP sowie über die Reduktion bzw. Oxidation von NADP^+/H unmittelbar miteinander verknüpft. Die Lichtreaktionen finden hauptsächlich in und an den sogenannten Photosystemen I und II statt, welches Protein-Pigment(vor allem Chlorophyll)-Komplexe sind, die mithilfe von sogenannten Antennenstrukturen Photonen „einfangen“, freie Ladungsträger generieren und die Wasserspaltung vollziehen. Im Zentrum der Dunkelreaktionen steht das Enzym Ribulose-1,5-bisphosphat-Carboxylase/Oxygenase (RuBisCO), welches die Kohlenstofffixierung katalysiert, aber konkurrierend dazu auch Sauerstoff verwertet (daher „Carboxylase/Oxygenase“). (Heß 2008, 89ff [für Pflanzen]; Fuchs 2006 [für Algen und Bakterien])

Wird ein eher technisches Verständnis von Effizienz zugrunde gelegt, so kann durchaus festgestellt werden, dass der Aufbau energiereicher Verbindungen unter Ausnutzung der Energie der Sonnenstrahlung sowohl bei Pflanzen als auch bei Algen und photoautotrophen Bakterien relativ ineffizient erfolgt, wie bspw. ein direkter Vergleich von gängigen Photovoltaik-Anlagen und lebenden Organismen zeigt: Während die durchschnittliche, jährliche Effizienz der photovoltaischen Wasserspaltung bei ca. zehn bis elf Prozent liegt, weist die Photosynthese von Kulturpflanzen nur eine Effizienz von typischerweise unter einem Prozent bzw. für bestimmte Pflanzen in der Wachstumsphase auch bis zu ca. 3,5 (C_3 -Pflanzen) bzw. 4,3 (C_4 -Pflanzen) Prozent auf; etwas höher, aber dennoch deutlich unter den photovoltaischen Systemen liegen diese Werte für Mikroalgen (fünf bis maximal sieben Prozent) (Blankenship et al. 2011).

Daher verwundert es wenig, dass eine Effizienzsteigerung der Photosynthesewege ein Ziel synthetisch-biologischer Bestrebungen geworden ist. So ist bspw. der sogenannte Calvin-Zyklus – und hier neben anderen Enzymen insbesondere das Schlüsselenzym RuBisCO – in den Fokus der Forschungen gerückt (Ducat und Silver 2012). Auch wenn sich die direkte Veränderung von RuBisCO im Sinne einer rationalen, ingenieurmäßigen Herangehensweise bisher aufgrund der hohen Komplexität des Moleküls sowie dessen strukturbedingt gegenläufigen Leistungsparameter Selektivität und Geschwindigkeit als nur begrenzt zielführend erwiesen hat, wird sich von der Kombination unterschiedlicher Ansätze durchaus eine Steigerung der Photosyntheseleistung versprochen. Zu diesen Erfolg versprechenden Ansätzen werden u.a. die Identifizierung und Nutzung leistungsstarker natürlicher RuBisCO-Varianten durch Hochdurchsatz-Analyseverfahren, die Modifikation von Chloroplasten auf Genomebene sowie die Herstellung rekombinanter Chloroplasten gezählt (Ducat und Silver 2012). Neben dem Calvin-Zyklus selbst werden auch bzgl. der vor- und nachgeschalteten Mechanismen

Optimierungspotenziale gesehen. Dies betrifft bspw. die für die Absorption der Photonen zuständigen Pigmentstrukturen als auch die an der Aufkonzentrierung des anorganischen Kohlenstoffs beteiligten Strukturen und Prozesse (Ducat und Silver 2012). Des Weiteren wird daran gearbeitet, den etwas effizienter ablaufenden Photosyntheseprozess der sogenannten C₄-Pflanzen in C₃-Pflanzen zu implementieren (Peterhansel 2011). Dies ist jedoch ein recht schwieriges Unterfangen, da in der Summe wahrscheinlich mehr als 20 Gene transferiert werden müssten. Zudem weisen die an der Photosynthese beteiligten Strukturen der C₄-Pflanzen eine etwas andere Anatomie auf als die der C₃-Pflanzen, weswegen nicht nur bestimmte Stoffwechselwege *innerhalb* bestimmter Zellen betroffen sind, sondern auch Stofftransfers *zwischen* bestimmten Zellen (Peterhansel 2011). Technisch sehr viel anspruchsvoller und damit bzgl. einer etwaigen Realisierung eher in der fernen Zukunft anzusiedeln sind Ansätze, die auf vollständig künstliche Photosynthese- bzw. Kohlenstoffassimilationswege setzen (Ducat und Silver 2012).

4.3.2.3.1.2 *Aufschluss*

Pflanzliche Biomasse besteht – abgesehen von Wasser – zu einem großen Teil aus Lignozellulose, einer Mischung aus Zellulose, Hemizellulose und Lignin. Zellulose ist ein langkettiges Polymer, deren einziges Monomer ein Glukosemolekül bildet. Hemizellulosen sind ebenfalls langkettige Kohlenhydratpolymere, die jedoch aus verschiedenen Einfachzuckern in unterschiedlicher Zusammensetzung aufgebaut sind. Lignin schließlich ist ein dreidimensional verzweigtes Polymer, deren Grundbausteine vor allem von aromatischen Kohlenwasserstoffen gebildet werden. Die Zusammensetzung und Anordnung der einzelnen Ligninmoleküle unterscheiden sich sehr stark und sind extrem vielfältig. (Pu et al. 2011)

Obwohl Lignozellulose größtenteils aus sehr energiereichen Verbindungen (nämlich den Zuckern) besteht, kann sie nur sehr schwer biologisch, chemisch oder biochemisch als Energielieferant genutzt werden. Grund hierfür ist die sehr hohe Widerstandsfähigkeit („recalcitrance“) der Lignozellulose gegenüber physikalischen, chemischen und biologischen Einflüssen (Himmel et al. 2007). Dies hängt zum einen mit den chemischen Eigenschaften der jeweiligen Grundbestandteile (Zellulose, Hemizellulose und Lignin), aber auch mit der komplexen räumlichen Struktur, welche aus diesen Grundbausteinen gebildet wird, zusammen.

Da es keinen natürlichen Organismus gibt (bzw. keiner bekannt ist), der sowohl Lignozellulose zerlegen, d. h., die Einfach- oder Mehrfachzucker verfügbar machen, als auch die Zucker in für technische Zwecke nutzbare Energieträger und mit für industrielle Anwendungen ausreichenden Ausbeuten und Konzentrationen umwandeln kann (French 2009; Olson et al. 2012), erfordert die biotechnologische Energiegewinnung aus lignozellulosehaltigen Pflanzen ein zumindest zweisechrittiges Verfahren: erstens ein Aufschließen der Lignozellulose, das die in dieser enthaltenen Zucker für die mikrobielle Verwendung verfügbar macht (Verzuckerung) sowie zweitens den mikrobiellen Zuckerverwertungsprozess selbst. In den heute entwickelten, kurz vor der Kommerzialisierung stehenden (Bley et al. 2009) biotechnologischen Verfahren erfolgt die Zerlegung der lignozellulosehaltigen Biomasse durch eine

Kombination chemisch-physikalischer und enzymatischer Verfahren (Li et al. 2010; Kaltschmitt et al. 2009, 808ff). Die enzymatischen Verfahren stellen dabei einen signifikanten kostentreibenden Faktor dar (Olson et al. 2012; Blanch 2012) und könnten entscheidend werden für den ökonomischen Erfolg lignozellulosebasierter biotechnologischer Verfahren zur Energiegewinnung (Wackett 2011).

Die Optimierung des enzymatischen Zersetzungsprozesses von Lignozellulose wird von vielen Autorinnen und Autoren als ein vielversprechendes Anwendungsfeld sowohl für biotechnologische Ansätze im Allgemeinen (Li et al. 2010; Olson et al. 2012; Sathitsuksanoh et al. 2013) als auch für Ansätze der Synthetischen Biologie im Besonderen (French 2009; Sommer et al. 2010) gesehen. Dabei werden unterschiedliche Strategien verfolgt. In den bisher am weitesten entwickelten Verfahren wird die lignozellulosehaltige Biomasse zunächst einer chemisch-physikalischen Vorbehandlung unterzogen, gefolgt von einer Enzymbehandlung (Kaltschmitt et al. 2009, 808-13). Die Vorbehandlung der Rohbiomasse umfasst u. a. die mechanische Reinigung, Zerkleinerung und Filterung sowie die Versetzung mit Wasserdampf, organischen Lösungsmitteln, Säuren oder Basen und dient in erster Linie einer besseren Zugänglichkeit der (Ligno)Zellulose für die Enzyme, welche anschließend hinzugegeben werden, um die Einfachzucker aus der Zellulose und Hemizellulose herauszulösen. In einem nächsten Verfahrensschritt erfolgt dann bspw. die Fermentierung der Einfachzucker durch Hefen oder Bakterien zu Ethanol (Kaltschmitt et al. 2009, 813-118). Die für den Verzuckerungsprozess benötigten Enzyme, sogenannte Zellulasen, werden derzeit vor allem aus Pilzen der Art *Trichoderma reesei* biotechnologisch gewonnen (Blanch 2012).

In einem relativ neuen Verfahren, das meist als „Simultaneous Saccharification and Fermentation“ (SSF) bezeichnet wird, erfolgt die Verzuckerung der (Ligno)Zellulose und Hemizellulose durch die endogenen Enzyme parallel zur Fermentierung der frei gewordenen Zucker durch die entsprechenden Mikroorganismen (French 2009). Dies hat den Vorteil, dass zwei Prozessschritte in einem vereint werden können, was Kostenersparnisse bringt (Pu et al. 2011). Zudem läuft der Fermentationsprozess effizienter ab (Pu et al. 2011, für Ethanol), was wahrscheinlich darin begründet liegt, dass die durch seine eigenen Abbauprodukte bedingte Selbsthemmung des Zellulosezersetzungsprozesses gemindert wird (French 2009). Ein Nachteil der SSF gegenüber dem herkömmlichen Verfahren besteht darin, dass die ideale enzymatische Verzuckerung nach anderen Umgebungsbedingungen verlangt als die anschließende mikrobielle Fermentierung, weswegen eine Optimierung der SSF letztlich suboptimale Bedingungen für die jeweiligen Unterprozesse hervorbringt (Pu et al. 2011; Kaltschmitt et al. 2009, 811).

Als „Consolidated Bioprocessing“ (CBP) werden in der Forschung und Entwicklung befindliche Verfahren bezeichnet, bei welchen die Verzuckerung und Fermentierung durch ein und denselben Mikroorganismus vorgenommen wird (Elkins et al. 2010; Olson et al. 2012). Vom CBP werden sich vor allem Kostenersparnisse erhofft, weil im Gegensatz zum herkömmlichen Verfahren oder zur SSF, auf den Prozessschritt der separaten Enzymproduktion verzichtet werden kann (Connor und Atsumi 2010; Olson et al. 2012), die ja – wie oben bereits angemerkt – einen wichtigen Kostenfaktor bei der biotechnologischen

Energiegewinnung aus lignozellulosehaltiger Biomasse darstellt (Olson et al. 2012; Blanch 2012). Wie Olson et al. (2012) berichten, bieten sich für die Realisierung des CBP vor allem zwei Wege an: Zum einen können Lignozellulose oder deren Bestandteile Lignin, Zellulose und Hemizellulose zersetzende bzw. verwertende Organismen genetisch so verändert werden, dass sie Biokraftstoffe in für industrielle Prozesse ausreichender Menge und Qualität produzieren („native strategy“). Zum anderen könnten die Lignozellulose abbauenden Stoffwechselwege in jenen Organismen implementiert werden, die natürlicherweise keine Lignozellulose verwerten, dafür aber Einfach- oder Mehrfachzucker in Biokraftstoffe umwandeln können („recombinant strategy“). Im Rahmen der „native strategy“ wird derzeit vor allem an Pilzen, aber auch an Bakterien geforscht. Die „recombinant strategy“ wird vor allem in Hefen, insbesondere *Saccharomyces cerevisiae*, sowie Bakterien, vor allem *Escherichia coli*, umgesetzt (Olson et al. 2012).

Im Ergebnis bedarf es zur Realisierung des CBP eines Organismus, den French (2009) als „Ideal Biofuel Producing Micro-organism“ (IBPM) bezeichnet. Dieser IBPM muss wenig oder gar nicht vorbehandelte Lignozellulose verwerten und die freiwerdenden Zucker zu Kraftstoffen (und anderen Industriechemikalien) umwandeln können, Erträge in hohen Konzentrationen erzielen und diese verkräften können sowie einer Anzahl weiterer Bedingungen für die industrielle Produktion genügen (French 2009). Derzeit stellt zwar die Realisierung dieses IBPM noch ein weit entferntes Ziel dar, einige Schritte auf dem Weg dorthin konnten jedoch bereits realisiert werden. So gelang bspw. die Umsetzung pilzlicher Zellulaseproduktion in Hefen, allerdings lediglich in Konzentrationen, die noch Größenordnungen unterhalb der für industrielle Prozesse notwendigen Werte liegen (Elkins et al. 2010). Auch konnten Pilze und Bakterien, die natürlicherweise Lignozellulose bzw. deren höhermolekularen Bestandteile zersetzen können, derart manipuliert werden, dass sie die freiwerdenden Zucker in Kraftstoffe umwandeln. Wenngleich die erzielten Konzentrationen und Ausbeuten bereits vielversprechend sind, bleibt abzuwarten, inwieweit ähnlich gute Ergebnisse unter realistischen, industriellen Bedingungen realisiert werden können (Olson et al. 2012). Beispielhaft genannt werden kann an dieser Stelle eine Arbeit von Vinuselvi und Lee (2011), in welcher ein *E. coli* Stamm so verändert wurde, dass er Zellobiose (ein Zweifachzucker und Abbauprodukt der Zellulose) mit hohen Wachstumsraten als einzige Kohlenstoffquelle verwerten konnte. Dies wurde erreicht, indem ein vorhandener, natürlicher (kryptischer) Promoter durch einen synthetischen (konstitutiven) ersetzt wurde. Zwar besitzt *E. coli* auch natürlicherweise die Fähigkeit, Zellobiose umzusetzen, allerdings nur unter ganz bestimmten Bedingungen und mit nur sehr geringen Wachstumsraten.

Einen weiteren Ansatzpunkt für die bessere Verwertbarkeit lignozellulosehaltiger Biomasse bilden die Pflanzen selbst (Himmel et al. 2007; Carpita 2012). Ziel dieser Bestrebungen ist es, den Lignozellulosegehalt sowie deren Struktur und Zusammensetzung in der Pflanze so zu verändern, dass eine bessere Verwertbarkeit für die Bioenergiegewinnung gegeben ist. Noch weiter gehen Ansätze, im Rahmen derer versucht wird, die Zellulose abbauenden Enzyme von den betreffenden Pflanzen selbst ausbilden zu lassen, sodass sie den Mechanismus zum Aufschluss ihrer eigenen Zellulose selbst mitbringen (Arruda 2012, 319). Alle diese Ansätze stehen jedoch noch sehr weit am Anfang,

da u. a. das biochemische und zellbiologische Verständnis des Lignozellulosewachstums in Pflanzen derzeit noch sehr gering und für eine effektive und effiziente Manipulation dieser Vorgänge noch unzureichend ist (Carpita 2012).

Die Realisierung und Optimierung der Lignozelluloseverwertbarkeit bzw. die Überwindung der Lignozellulosewiderständigkeit kann als ein idealtypisches Betätigungsfeld der Synthetischen Biologie angesehen werden. Denn die hierzu notwendigen Modifikationen natürlicher Organismen gehen deutlich über das hinaus, was üblicherweise noch unter herkömmliche Ansätze wie bspw. die Gentechnik oder das „metabolic engineering“ gefasst werden würde. Der „Ideal Biofuel Producing Micro-organism“ (IBPM), wie er von French (2009) definiert wird (s.o.), lässt sich nicht mehr als Ergebnis konventioneller Herangehensweisen begreifen, sondern nur als Produkt einer neuen Qualität biotechnologischer Forschung und Entwicklung, nämlich der konsequenten Übertragung ingenieurtechnischer Prinzipien auf die Biologie – mithin also der Synthetischen Biologie. Die Schaffung eines Organismus, der in industriellem Maßstab und unter industriellen Bedingungen Lignozellulose zersetzen und gleichzeitig die freiwerdenden Zucker zu Kraft- oder Brennstoffen umwandeln kann, bedarf der Integration einer Vielzahl von Stoffwechselwegen unterschiedlicher Arten nicht nur innerhalb der jeweiligen taxonomischen Reiche, sondern auch zwischen diesen (bspw. die Implementation von pilzlichen Enzymen in Bakterien). Des Weiteren gilt es, die Stoffwechselwege selbst derart zu modifizieren, dass sie unter einem bestimmten Set definierter Umgebungsbedingungen optimal verlaufen, was bei den in der Natur vorfindbaren Stoffwechselwegen in der Regel nicht der Fall ist (d. h., die optimalen Bedingungen des einen Stoffwechselweges sind suboptimal oder sogar hemmend für den anderen). Des Weiteren bedarf es noch der funktionellen Aufklärung vieler natürlicher Mechanismen, bevor diese gezielt genutzt und modifiziert werden können. Dies trifft insbesondere auf den Prozess der pflanzlichen Lignozellulosebildung zu (s. o.). Hierzu scheinen die Methoden und Instrumente der synthetischen Biologie (Liang et al. 2011; Young und Alper 2010) nicht nur notwendig, sondern auch geeignet.

4.3.2.3.2 Algen und Cyanobakterien als Biomasseproduzenten

Algen und Cyanobakterien sind in zweierlei Hinsicht von besonderem Interesse für die Bioenergieproduktion. Zum einen können bestimmte Arten von Algen und Cyanobakterien direkt Biokraftstoffe produzieren (siehe Abschnitt 4.3.2.5). Zum anderen kann aber Algenbiomasse³⁹ Ausgangsstoff sein für weitere Umwandlungsprozesse und damit analog zur Pflanzenbiomasse verwendet werden.

Algenbiomasse weist gegenüber der Pflanzenbiomasse einige Vor- und Nachteile auf. Vorteilhafter ist zunächst die sehr viel höhere Produktivität (Li et al. 2008). Das heißt, bezogen auf die Fläche und die eingestrahlte Lichtenergie können Algen sehr viel mehr Biomasse pro Zeiteinheit produzieren als Pflanzen (Anemaet et al. 2010). Daraus ergibt sich ein weiterer Vorteil der Algen gegenüber Pflanzen: Ihre etwa zehnfach höhere Effizienz in der CO₂-Fixierung

³⁹ Wenn im weiteren Verlauf dieses Abschnitts von „Algen“ oder „Algenbiomasse“ die Rede ist, sind sowohl Algen als auch Cyanobakterien bzw. Algenbiomasse und Cyanobakterienbiomasse gemeint, sofern keine explizite Differenzierung erfolgt.

lässt Ansätze aussichtsreich erscheinen, die darauf abzielen, in einem ersten Schritt die Algen Wasserstoff zur energetischen Nutzung produzieren zu lassen (wobei – zumindest temporär – industriell erzeugte CO₂-Emissionen sequestriert werden könnten), in einem zweiten Schritt aus der Biomasse derselben Algen hochwertige Stoffe zu extrahieren (beispielsweise für die Verwendung als Arzneimittel, Nahrungsergänzungsmittel oder Feinchemikalie) und schließlich in einem dritten Schritt die verbleibende Algenbiomasse zur Gewinnung weiterer Biokraftstoffe, Massenchemikalien (Biokunststoffe) oder als Dünger zu verwenden (Skjanes et al. 2007). Des Weiteren weist Algenbiomasse für die Produktion bestimmter Kraftstoffe eine günstigere Zusammensetzung auf als Pflanzenbiomasse. Algenbiomasse besteht nämlich zu einem sehr viel größeren Anteil aus Proteinen und Fetten (bzw. Ölen); der Lignozelluloseanteil hingegen ist um einiges geringer. Hervorgehoben wird in diesem Zusammenhang auch die leichtere prozesstechnische Produktion und Verarbeitung (Anemaet et al. 2010). Algenbiomasse kann leichter produziert („angebaut“), geerntet und mechanisch weiterverarbeitet werden als pflanzliche Biomasse. Insbesondere Mikroalgen können mit relativ geringem Prozessaufwand abgefischt und dann weiterverarbeitet werden. Einer mechanischen Zerkleinerung, wie bei den meisten Pflanzenbiomassearten notwendig, bedarf es hier nicht. Den entscheidenden Vorteil sehen viele Autorinnen und Autoren jedoch darin, dass der Anbau von Algenbiomasse nicht direkt mit dem Nahrungsmittelanbau konkurriert (Anemaet et al. 2010). Denn während Pflanzen für die Bioenergieproduktion genauso wie Pflanzen für die Nahrungsmittelproduktion auf Böden mit einer Mindestfruchtbarkeit sowie auf eine Süßwasserversorgung angewiesen sind, können Algen in natürlichen Gewässern oder künstlichen Becken in Regionen mit sehr kargen Böden gedeihen. Darüber hinaus können Algen auch in Brack- oder Salzwasser kultiviert werden, was ihren Anbau sowohl in natürlichen Küstengewässern als auch in künstlichen Becken in unmittelbarer Nähe des Meeres erlaubt. Letzteres wäre insbesondere in am Meer gelegenen Wüsten eine vielversprechende Option.

Einen großen und wahrscheinlich auch den entscheidenden Nachteil gegenüber der pflanzlichen Biomasse bildet jedoch die Tatsache, dass Algen einen sehr viel höheren Wasseranteil aufweisen als Pflanzen. Dies führt dazu, dass die Algenbiomasse zunächst aufwendig und mit einem hohen Energieeinsatz getrocknet werden muss, bevor sie für eine direkte thermische Verwertung oder für eine weitere Umwandlung durch Mikroorganismen zur Verfügung steht.

4.3.2.4 Umwandlung und Verwertung der Biomasse

Die bereitgestellte Biomasse (Primärenergieträger) wird in einem zweiten Schritt zu den gewünschten Sekundärenergieträgern, welche in vielen Fällen gleichzeitig die Endenergieträger darstellen, umgewandelt. Dies sind im Falle der Bioenergiegewinnung in der Regel flüssige oder auch gasförmige Energieträger. Diese Sekundärenergieträger werden in einem letzten Schritt in Nutzenergie umgewandelt. Die Umwandlung der bereitgestellten Biomasse erfolgt fast ausschließlich über Mikroorganismen. Diese Mikroorganismen können sowohl Bakterien als auch Hefen, Pilze und Mikroalgen sein. Die Biomasse bildet das Substrat, welches die Mikroorganismen für Wachstum,

Fortpflanzung und Aufrechterhaltung aller Lebensfunktionen verwerten. Im Ergebnis produzieren die Mikroorganismen auch den gewünschten Sekundärenergieträger sowie diverse Nebenprodukte.

Hinsichtlich der Umwandlung der Biomasse in Sekundärenergieträger gibt es eine Reihe von Aspekten, hinsichtlich derer diese Umwandlungsprozesse modifiziert und optimiert bzw. überhaupt erst einmal implementiert werden müssen. Gemeint sind hiermit die *Spezifität* bzw. *Selektivität* in der Substratverwertung sowie in der Produktbildung, die *Effizienz* der Umwandlung sowie die *Toleranz* gegenüber dem gewünschten Produkt und gegenüber möglichen Nebenprodukten.

4.3.2.4.1 Generelles Vorgehen

Das generelle Vorgehen der biotechnologischen bzw. synthetisch-biologischen Herstellung von Kraftstoffen (und anderen Chemikalien) lässt sich vereinfacht als eine Abfolge von vier Schritten darstellen (Jarboe et al. 2010): Zunächst wird ein Stoffwechselweg entworfen sowie phänotypische Eigenschaften beschrieben, welche es erlauben, die zur Verfügung stehenden Substrate in das gewünschte Produkt umwandeln und dabei den gegebenen Nebenbedingungen genügen können (1). Dann wird ein geeigneter Wirtsorganismus („chassis“) gewählt, wobei dessen Eignung durch verschiedene Kriterien bestimmt wird, wie zum Beispiel: dessen natürliche Fähigkeiten und Eigenschaften bezogen auf den anvisierten Stoffwechselweg und die gegebenen Nebenbedingungen; das bereits vorhandene Wissen über dessen Struktur und Verhalten; sowie die verfügbaren Möglichkeiten zu dessen biotechnischer Veränderung (2). Daraufhin wird eruiert, welche Modifikationen notwendig sind, um die gewünschten Stoffwechselwege und Eigenschaften zu realisieren (3). Schließlich wird der Zielorganismus nach erfolgter Umsetzung der jeweiligen Eingriffe weiter hinsichtlich der ursprünglichen Zielsetzungen optimiert (4). Auch wenn dieses allgemeine Vorgehen hier sehr einfach skizziert ist, so erweist sich dessen Implementierung in der Regel doch äußerst schwierig und kompliziert, wie Jarboe et al. (2010) ebenfalls anmerken.

4.3.2.4.2 Organismen und Produkte

Die Bandbreite an zur Umwandlung verwendeten Organismen ist derzeit eher klein; nur einige wenige Organismen wurden bisher intensiv beforscht. Zu nennen wären hier vor allem die beiden zum Stamm der Proteobacteria gehörenden Bakterienarten *Escherichia coli* (Ordnung: Enterobacteriales) und *Zymomonas mobilis* (Ordnung: Sphingomonadales), die zwei Bakterienarten vom Stamm der Firmicutes *Clostridium acetobutylicum* und *Clostridium beijerinckii* (Ordnung: Clostridiales) sowie die Hefeart *Saccharomyces cerevisiae* (Stamm: Ascomycota, Ordnung: Saccharomycetales; Trivialname: Bäckerhefe) (siehe bspw. die Übersichtsartikel von: Jang et al. 2012; Dellomonaco et al. 2010).

Es gibt eine Vielzahl verschiedener Gründe, die jeweils für oder gegen einen bestimmten Organismus als Kraftstoffproduzenten sprechen. Ein wichtiger, aber nicht immer entscheidender Grund ist die natürliche Fähigkeit des betreffenden Organismus, den gewünschten Kraftstoff zu produzieren. Nicht weniger wichtig sind Gründe der technischen Zugänglichkeit und

Handhabbarkeit. In dieser Hinsicht unterscheiden sich die vielen, grundsätzlich infrage kommenden Organismen zum Teil gravierend voneinander. So weisen bspw. Bakterien der Gattung *Clostridium* eine deutlich schlechtere Eignung für genetische Eingriffe auf als *Escherichia coli* oder Hefen (Jang et al. 2012). Dies ist ein Grund dafür, dass neben Ansätzen, die bspw. eine Steigerung der Butanolproduktion vor allem von *Clostridium acetobutylicum* zum Ziel haben, vor allem solche Ansätze verfolgt werden, die eine Implementierung von Butanolsynthesewegen aus *Clostridium* sp. in leichter zugänglichen Organismen wie *Escherichia coli* anstreben (Jang et al. 2012). Das Bakterium *E. coli* hat seine nach wie vor sehr weit verbreitete Verwendung – sowohl in der biotechnologischen Forschung und Entwicklung allgemein als auch speziell in der Synthetischen Biologie – vor allem der Tatsache zu verdanken, dass es sehr gut charakterisiert und dessen Biologie schon recht weit verstanden ist, sich bei ihm gentechnische Eingriffe leicht vornehmen lassen und seine Kultivierung und industrielle Nutzung im allgemeinen recht problemlos funktioniert (Clomburg und Gonzalez 2010). Ähnliches trifft auf die Hefeart *S. cerevisiae* zu (Nielsen et al. 2013).

Die Bandbreite an Produkten aus der energetischen Verwertung von Biomasse ist derzeit noch eher klein und wird zudem von Bioethanol und Biodiesel stark dominiert (Antoni et al. 2007). Neben Ethanol und Diesel, deren industrielle Produktion als ausgereift gilt, werden noch Methanol, Butanol und Ethyl-*tert*-Butylether (ETBE; aus Bioethanol), Methanol sowie Methan und Wasserstoff aus Biomasse gewonnen, wobei deren jeweiligen Entwicklungsstände nicht vergleichbar sind mit jenen von Bioethanol und Biodiesel.

4.3.2.4.3 Substratspezifität

Die meisten Mikroorganismen können nur bestimmte Substrate oder bestimmte Teile dieser Substrate verwenden. Dies hat zur Folge, dass zum einen für jedes Substrat bzw. jeden Substrattyp spezielle Organismen verwendet und entsprechend optimiert werden müssen. Zum anderen resultieren daraus recht hohe Anforderungen an die Zusammensetzung der Substrate, was meist mit erhöhtem technischem und auch ökonomischem Aufwand verbunden ist. Die nur teilweise Verwertung eines Substrats führt wiederum dazu, dass am Ende des Umwandlungsprozesses energiehaltige Biomasse übrigbleibt, die entweder – in der Regel nach vorheriger, aufwändiger Aufbereitung – in einem weiteren Prozess verwertet werden muss oder als Abfall verlorenght. Optimal wäre hier ein Mikroorganismus, der eine möglichst geringe Spezifität bzw. Selektivität gegenüber den Substraten aufweist und die Substrate möglichst vollständig verwertet, wobei ein möglichst hoher Anteil des Energiegehalts des Substrats in den gewünschten Sekundärenergieträger (das Produkt) überführt werden sollte (d. h., möglichst geringe Verluste für Biomasseaufbau und Lebenserhaltung).

Die Erweiterung der Bandbreite an verwertbaren Substraten steht im Fokus vieler biotechnologischer und synthetisch-biologischer Forschungen an Mikroorganismen für die Bioenergiegewinnung. Ein bereits seit längerem verfolgtes, zentrales Ziel stellt dabei die gleichzeitige Verwertung von Hexosen und Pentosen durch ein und denselben Organismus dar. Denn die meisten Mikroorganismen können entweder nur Hexosen oder nur Pentosen verwerten bzw. beherrschen die Umwandlung einer der beiden Zuckerarten deutlich

besser als die der anderen. Dies stellt insofern ein ernstes Problem im Zusammenhang mit der Bioenergiegewinnung dar, als im Zuge des Abbaus der am meisten verbreiteten und am besten verfügbaren Biomassefraktion – der Zellulose – sowohl Hexosen als auch Pentosen entstehen. Eine effektive, effiziente und möglichst vollständige Verwertung der Zellulose erfordert also die Umsetzung von *beiden* Zuckerarten gleichermaßen.

Die Bäckerhefe, *Saccharomyces cerevisiae*, ist in diesem Zusammenhang einer der prominentesten und bisher am besten erforschten Organismen. Von Natur aus kann *S. cerevisiae* Einfachzucker zu Ethanol wandeln, weswegen diese Hefeart auch schon seit Jahrtausenden bspw. zur Bierherstellung verwendet wird. Allerdings kann die natürliche Bäckerhefe ausschließlich Hexosen verwerten. Um Zellulose möglichst vollständig in Ethanol umwandeln zu können, wird seit längerem intensiv daran gearbeitet, auch Pentosestoffwechsel in *S. cerevisiae* zu implementieren. Hierfür stehen andere Mikroorganismen – andere Hefearten, aber auch Bakterien und Pilze – zur Verfügung, die bereits von Natur aus in der Lage sind, Pentosen zu verwerten. Verschiedene Ansätze der Transferierung fremder Stoffwechselwege in *S. cerevisiae* sind bisher unternommen worden, wobei u. a. „a combination of rational and combinatorial approaches“ – hier: die Implantierung eines Stoffwechsels des Pilzes *Piromyces* sp E2a und nachherige gerichtete Evolution – zum Erfolg geführt hat (Dellomonaco et al. 2010).

Auch das Bakterium *Zymomonas mobilis* kann natürlicherweise Zucker zu Ethanol verarbeiten, verfügt dabei aber wie die Bäckerhefe über keinerlei Pentosestoffwechselwege. Daher wurde auch bei diesem Organismus versucht, artfremde Stoffwechselwege zu implementieren, die eine Verwertung von Pentosen ermöglichen. Zurückgegriffen wurde hierzu u. a. auf das in der Biotechnologie wohl am meisten verwendete und bis heute am besten erforschte Bakterium *Escherichia coli*, welches natürlicherweise neben Hexosen auch Pentosen verwerten kann. In diesem Zusammenhang konnten bereits einige Erfolge verbucht werden, die jedoch hinsichtlich der erzielten Ethanolkonzentrationen für die industrielle Anwendung noch nicht ausreichend sind (Dellomonaco et al. 2010).

Eine zweite Strategie, die möglichst vollständige (Ligno)Zelluloseumsetzung in einem einzigen Mikroorganismus zu realisieren, geht den genau umgekehrten Weg: Statt artfremde Pentose- oder Hexosestoffwechselwege in Ethanol produzierende Organismen zu transferieren, werden artfremde Ethanolsynthesewege in Hexosen und Pentosen gleichermaßen verwertenden Organismen umgesetzt. Beispielorganismen sind hier wieder die Bakterien *E. coli* und *Z. mobilis*, wobei in diesem Fall an der Ethanolsynthese beteiligte Gene aus *Z. mobilis* in *E. coli* implantiert worden sind. Durch anschließende gerichtete Evolution des rekombinanten *E. coli* konnte die sehr schwache Ethanolbildung des Wildtyps signifikant gesteigert werden (Dellomonaco et al. 2010).

Ein weiterer Aspekt, der im Zusammenhang mit der Substratverwertung steht, ist der Bedarf an weiteren Nährstoffen, welche die umwandelnden Organismen neben dem eigentlichen Substrat noch benötigen (Nährlösung). Grundsätzlich gilt, dass erhöhte Anforderungen an die Zusammensetzung der Nährlösung

höhere Kosten verursachen und damit den Preis für das Produkt (d. h., den jeweiligen Kraftstoff) ansteigen lassen (Jang et al. 2012).

4.3.2.4.4 Produktspezifität, Ausbeute, Titer und Produktivität

Analog zur Substratspezifität meint die Produktspezifität die Eigenschaft oder Fähigkeit eines Organismus, einen oder mehrere Stoffe entweder überhaupt oder in einer bestimmten Menge bzw. in einem bestimmten Verhältnis zu synthetisieren. Die Ausbeute an Produkt ist dabei ebenfalls von zentraler Bedeutung. Sie beschreibt das Verhältnis der Menge des eingesetzten Substrats zur Menge des resultierenden, gewünschten Stoffes (d. h. des Produkts bzw. Sekundärenergieträgers) bzw. das Verhältnis der tatsächlichen zur theoretisch möglichen maximalen Produktionsmenge, welche sich aus der Stöchiometrie ergibt (Li et al. 2010). Eng verknüpft mit der Ausbeute sind die Leistungsparameter Titer und Produktivität, wobei Ersterer die Menge an Produkt pro Mengeneinheit Reaktionsgemisch und Letzterer die Produktionsmenge pro Zeiteinheit meint (Li et al. 2010). Je höher Ausbeute, Titer und Produktivität sind, desto effizienter erfolgt der Umwandlungsprozess.

Bezogen auf die Substrate und die (technisch) gewünschten Sekundärenergieträger weisen die meisten natürlich vorkommenden Organismen eine eher geringe Effizienz in der Umwandlung auf, welche für die industrielle, kommerzielle Verwendung in der Regel nicht ausreichend ist. Dies ist vor dem Hintergrund natürlicher Evolutionsprozesse, durch welche diese Organismen hervorgebracht worden sind, auch leicht verständlich: Die Fitness konnte dann erhöht werden, wenn erfolgreich Biomasse aufgebaut, die Fortpflanzung gewährleistet und negativen Umwelteinflüssen widerstanden werden konnte. Hierzu war zwar auch eine effiziente Nutzung vorhandener Substrate Voraussetzung, allerdings bezieht sich diese Form der Effizienz nicht auf die Produktion von Stoffen, die für den Organismus selbst nicht von (zusätzlichem) Nutzen waren. Insofern sind die in der Bioenergiegewinnung verwendeten Organismen bzw. deren natürliche Vorläufer durchaus effiziente Substratverwerter, nur eben nicht bezogen auf das technisch gewünschte Produkt.

Alle der drei genannten Effizienzparameter (Ausbeute, Titer und Produktivität) bedürfen in der Regel der technischen Optimierung (Jarboe et al. 2010). Eine hohe, möglichst nah am theoretischen Maximum liegende Ausbeute wird sowohl aus ressourcenökonomischen als auch aus betriebswirtschaftlichen Gründen angestrebt, um möglichst wenig Substrat an den Abfallstrom zu verlieren. Ein hoher Titer ist aus prozesstechnischen und damit ebenfalls betriebswirtschaftlichen Gründen erstrebenswert. Denn je höher die Produktkonzentration im Reaktorgemisch ausfällt, desto kleiner können die Reaktoren und sonstigen prozesstechnischen Anlagen dimensioniert werden. Des Weiteren ermöglicht ein hoher Titer eine höhere Effizienz in der Extraktion des Produkts, welches in den meisten Fällen als Reinstoff ohne Rückstände oder Verunreinigungen vorliegen muss. Der Prozess der Aufreinigung gestaltet sich in vielen Fällen sehr aufwendig, da die Reaktionsgemische in der Regel nicht nur die Substrate und die an der Umwandlung beteiligten Organismen, sondern darüber hinaus eine große Bandbreite von Nährstoffen für die umwandelnden Organismen sowie von diesen produzierte Nebenprodukte enthalten. Die Produktivität wirkt sich schließlich direkt auf den Durchsatz der Anlagen aus

und wird somit ebenfalls zu einer entscheidenden betriebswirtschaftlichen Größe.

Die Produktspezifität ist insofern von zentraler Bedeutung, als dass sich die energiereichen Verbindungen, welche von (Mikro)Organismen produziert werden können, in ihren technischen, ökologischen und ökonomischen Eigenschaften zum Teil stark unterscheiden, weswegen einige gegenüber anderen bevorzugt werden.

4.3.2.4.5 Toleranz gegenüber Produkten und Nebenprodukten

Ein oft gravierendes Problem stellt die Toxizität der gewünschten Produkte bzw. der in diesem Zusammenhang gebildeten Zwischen- und Nebenprodukte dar (Jia et al. 2010 für Alkohole). Zwar können die meisten der bisher in der Bioenergiegewinnung verwendeten Mikroorganismen geringe Konzentrationen des technisch angestrebten Stoffes bzw. der entsprechenden Zwischen- oder Nebenprodukte tolerieren, weil sie diese in der Regel auch natürlicherweise produzieren. Werden aber die Konzentrationen durch Modifikationen der an der Umwandlung beteiligten Organismen bzw. durch prozesstechnische Maßnahmen signifikant erhöht, kann sich eine toxische Wirkung einstellen, welche sich negativ auf die Leistung des Organismus auswirken oder gar den Verlust der Vitalität des Organismus und damit einen Zusammenbruch des gesamten biotechnischen Prozesses zur Folge haben kann. Diese Situation führt zu einem Dilemma: Einerseits sollen Ausbeute und Titer erhöht werden, um eine möglichst hohe Effizienz des Gesamtprozesses zu erreichen. Andererseits führt genau dies zu einer hohen Konzentration an toxischen Zwischen-, Neben- oder Endprodukten und wirkt sich negativ auf die Effektivität und Effizienz des Prozesses aus. Können die toxischen Neben- oder Endprodukte nicht in ausreichender Menge und Geschwindigkeit vom Reaktionsgemisch abgezogen werden (aus naheliegenden Gründen verbietet sich diese Option für Zwischenprodukte), bleibt zunächst nur die Einstellung einer optimalen Produktkonzentration, die so hoch ist, dass negative toxische Wirkungen gerade noch ausbleiben.

Häufig ist eine Schädigung der Zellmembran durch den entsprechenden Metaboliten verantwortlich für dessen Toxizität (Jia et al. 2010 für Alkohole). Daneben konnten noch eine Reihe weiterer Mechanismen identifiziert werden, welche einen Mikroorganismus schädigen können und durch Stoffwechselprodukte ausgelöst werden, beispielsweise oxidativer Stress, Störungen in der Atmungskette oder Blockierungen von Aminosäure-Synthesewegen (Jia et al. 2010).

Seit längerem wird daran gearbeitet, die Verträglichkeit von Stoffwechselprodukten für diverse Mikroorganismen zu erhöhen, wobei auf unterschiedliche Strategien gesetzt bzw. diese miteinander kombiniert werden, wie Jia et al. (2010) am Beispiel der Alkoholtoleranz erläutern. Zum einen werden „rationale“ Ansätze verfolgt, im Zuge derer die betreffenden Mikroorganismen gezielt gentechnisch verändert werden, um in der Folge höhere Konzentrationen eines bestimmten Stoffes zu tolerieren (Jia et al. 2010). Zum anderen werden „zufällig“ Varianten von Mikroorganismen erzeugt und diese dann nach tolerante(re)n Spezies durchsucht (Jia et al. 2010). Bezüglich der rationalen Ansätze kann noch einmal zwischen jenen Ansätzen

unterschieden werden, welche die Alkoholtoleranz von natürlichen Alkoholproduzenten zu verbessern versuchen, und solchen, die eine Alkoholproduktion in natürlicherweise nicht Alkohol produzierenden, aber Alkohol toleranten Organismen zu implementieren versuchen (Jia et al. 2010). Die als „rational“ bezeichneten Strategien entsprechen dabei mehr der Herangehensweise der synthetischen Biologie als die „zufälligen“, auf gesteuerte Evolution setzenden. Ansätze der systematischen und gezielten Modifikation von Organismen zur Erhöhung von deren Toleranz gegenüber bestimmten Biokraftstoffen sehen sich allerdings generell mit dem Problem konfrontiert, dass bisher erst sehr wenig bekannt ist über die Strukturen und Mechanismen, die zu einer höheren Toleranz führen (Jia et al. 2010).

4.3.2.5 Direkte Produktion von Kraftstoffen

Die in den obigen Abschnitten beschriebenen Ansätze setzen auf die Produktion von Biomasse, welche meist nicht direkt als Endenergieträger fungieren kann, sondern in mindestens einem weiteren Prozessschritt umgewandelt werden muss. Diese Umwandlung ist meist durch Masse- und Energieverluste gekennzeichnet, welche sich negativ auf den Gesamtenergieertrag sowie auf die ökologische Effizienz der entsprechenden Verfahren auswirkt. Zudem sind die zusätzlichen Umwandlungsschritte mit zusätzlichen Kosten verbunden, welche die Wettbewerbsfähigkeit der jeweiligen Verfahren gefährden. Daher werden auch verstärkt Anstrengungen unternommen, Verfahren zu entwickeln, welche direkt verwertbare Kraftstoffe (Endenergieträger) produzieren und den „Umweg“ über nicht direkt verwertbare Biomasse vermeiden.

4.3.2.6 Photoautotrophe Ansätze

Photoautotrophe Mikroorganismen wie Mikroalgen und Cyanobakterien, welche unter der Ausnutzung solarer Strahlungsenergie Kohlendioxid in organischen Verbindungen fixieren können, finden nicht nur als Biomasse Verwendung, welche dann durch chemische, biochemische oder biologische Prozesse in Biokraftstoffe umgewandelt wird (siehe Abschnitt 4.3.2.5). Sie können auch selbst Stoffe produzieren, die – nach etwaiger chemisch-physikalischer Umwandlung – als Energieträger genutzt werden können (Wijffels et al. 2013; Li und Liao 2013). Dies sind u. a. Ethanol, Butanol, Fettsäuren und Kohlenhydrate (Cyanobakterien) sowie Fette, Stärke und Alkane (Mikroalgen) (Wijffels et al. 2013).

Cyanobakterien sind deutlich besser system-biologisch analysiert und verstanden als Mikroalgen und weisen als Prokaryoten gegenüber den eukaryotischen Mikroalgen den Vorteil der leichteren Zugänglichkeit für Methoden der Gentechnik, des „metabolic engineering“ und der synthetischen Biologie auf (Wijffels et al. 2013); allerdings sind das Wissen über und damit auch die Möglichkeiten der Manipulation der Cyanobakterien derzeit noch deutlich geringer als bei anderen industriell verwendeten Bakterienarten (Li und Liao 2013). Des Weiteren können die gewünschten Produkte aufgrund entsprechender bakterieller Ausschleusungsprozesse leichter aus den Reaktionsgemischen extrahiert werden als bei Mikroalgen. Letztere können hingegen Stoffwechselprodukte in speziellen Zellkompartimenten speichern, was u. a. vorteilhaft ist bei reaktionshemmenden und toxischen Produkten.

Allerdings liegen die Produktionsraten der Mikroalgen noch deutlich unter jenen der Cyanobakterien. (Wijffels et al. 2013).

Eine von Hellingwerf und Teixeira de Mattos (2009) als „Photanol-Ansatz“ bezeichnete Strategie sieht vor, Ethanol und andere Alkohole sowie weitere organische Stoffe direkt durch phototrophe Mikroorganismen wie Mikroalgen und vor allem Cyanobakterien produzieren zu lassen, indem in diesen Stoffwechselwege heterotropher Mikroorganismen wie beispielsweise Hefen implementiert werden. Ein bedeutender Vorteil dieser Strategie läge darin, dass nicht erst höherkomplexe Stoffe wie Stärke, Lignozellulose, Proteine oder Fette in einem Organismus aufgebaut werden müssten, die dann wieder in weniger komplexe Stoffe wie Wasserstoff, kurzkettige Alkohole (vor allem Ethanol, Propanol und Butanol) oder (Bio)Diesel in einem anderen Organismus (oder chemisch) umgewandelt werden müssten. Denn da sowohl der Aufbau (Anabolismus) als auch Abbau (Katabolismus) Energie verbraucht, wird durch dieses zweistufige Verfahren nur eine relativ geringe Effizienz erreicht (auf die eingestrahlte Solarenergie pro Fläche und den Energiegehalt des nutzbaren Kraftstoffs bezogen). Der Photanol-Ansatz würde auf den „Umweg“ über die höherkomplexen Strukturen verzichten und könnte so, zumindest theoretisch, deutlich energieeffizienter sein (Hellingwerf und Teixeira de Mattos 2009).

Im Fokus direkter Kraftstoffproduktion durch Algen und Cyanobakterien steht vor allem auch die Wasserstoffproduktion, deren Entwicklung sich jedoch erst am Anfang befindet (Wijffels et al. 2013). Mithilfe synthetisch-biologischer Ansätze wird versucht, verschiedene Leistungsparameter der beteiligten Photosysteme und Hydrogenasen (Friedrich et al. 2011) entscheidend zu verbessern, um insbesondere die Stabilität der Prozesse und die Wasserstoff-Ausbeute zu erhöhen. Ein Hauptproblem im Zusammenhang mit Hydrogenasen liegt in deren extremer Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoff, welcher in der Regel zu einer permanenten Inaktivität des Enzyms führt.

4.3.2.7 Chemoautotrophe und Elektrosynthese-Ansätze

Einige Mikroorganismen, die sogenannten Chemoautotrophen, sind natürlicherweise in der Lage, organische Verbindungen aus Kohlendioxid und Wasser aufzubauen, ohne dabei jedoch Licht (Photonen) als Energiequelle zu nutzen (wie dies Pflanzen, Algen und einige weitere photoautotrophe Mikroorganismen tun). Stattdessen oxidieren diese Mikroorganismen anorganische Substrate, um die Energie (Elektronen) für die Kohlenstofffixierung zu gewinnen.⁴⁰ Dass diese Organismen nicht auf Licht angewiesen sind, macht sie auch und gerade für biotechnologische Syntheseverfahren interessant, weil sie in kompakten, geschlossenen Reaktoren und an Standorten mit für die Photosynthese ungünstigen solaren Strahlungsverhältnissen eingesetzt werden können. Dies und die Tatsache, dass sie als Autotrophe ohne Biomasse als Substrat auskommen und damit nicht mit der sonstigen Landwirtschaft konkurrieren, macht sie zu einer interessanten Alternative für die Produktion von Biokraftstoffen. Schließlich könnten diese Organismen auch den temporär überschüssigen Strom aus Solar- oder Windkraftanlagen langfristig speicherbar machen, indem sie den durch Elektrolyse gewonnenen Wasserstoff – welcher eine sehr geringe Volumen

⁴⁰ siehe Fußnote 38

bezogene Energiedichte aufweist und dessen Speicherung und Transport mit hohen Sicherheitsrisiken behaftet ist – in hoch energiedichte und besser beherrschbare flüssige Kraftstoffe umwandeln. Dies genannten Vorteile stellen einen wesentlichen Grund dafür dar, dass auch die chemoautotrophen Organismen und ihre entsprechenden Stoffwechselwege (Fast und Papoutsakis 2012) und sonstigen biochemischen Strukturen und Prozesse einen Gegenstand (synthetisch-)biologischer, biochemischer und biotechnologischer Forschungen bilden (Hawkins et al. 2013; Li und Liao 2013).

Konkrete Arbeiten fokussieren hierbei unter anderem auf die Bakterienarten *Ralstonia eutropha*, *Ralstonia europea* und verschiedene *Clostridium*-Spezies sowie die Archaeen-Arten *Pyrococcus furiosus* und *Metallosphaera sedula* (Lovley und Nevin 2013; Hawkins et al. 2013). Hierbei werden derzeit vorrangig zwei in erster Linie gentechnische bzw. „metabolic engineering“-Strategien verfolgt: Zum einen wird versucht, in autotrophen Organismen solche Stoffwechselfade zu implementieren, die zum gewünschten Biokraftstoff führen. Zum anderen wird daran gearbeitet, in heterotrophen Organismen, die bereits natürlicherweise als Kraftstoffe nutzbare Verbindungen erzeugen können, Kohlenstofffixierungspfade umzusetzen (Hawkins et al. 2013).

Einige Mikroorganismen können sogar direkt Elektronen akzeptieren und zur Kohlenstofffixierung nutzen, weswegen einige Ansätze darauf abzielen, Mikroorganismen zur elektrisch getriebenen Synthese von Biomolekülen (Elektrosynthese) einzusetzen, um damit bspw. einen Beitrag zur Lösung des Speicherproblems von Strom aus Windkraft- und Photovoltaikanlagen zu leisten (Rabaey et al. 2011; Lovley und Nevin 2013). Im Idealfall würden autotrophe Mikroorganismen Kohlendioxid unter Verwendung extern zugeführter Elektronen mit Wasser zu organischen Verbindungen reduzieren, welche dann als Kraftstoffe gespeichert und bei Bedarf verwendet werden könnten. Auf diese Weise würde Kohlenstoff sequestriert und damit klimaschädigende Kohlendioxidemissionen vermieden. Des Weiteren müssten den Mikroorganismen keine oder nur geringe Mengen sonstigen organischen Materials (aus Biomasse) zur Verfügung gestellt werden, weswegen auch kein fruchtbarer Boden benötigt würde und somit Konflikte mit dem Nahrungsmittelanbau eher ausgeschlossen werden könnten. Alternativ sind auch Verfahren möglich, die teilweise/phasenweise oder vollständig heterotroph ablaufen und durch die Zuleitung von Elektronen optimiert werden (bspw. durch Beeinflussung der Produktzusammensetzung). Hinsichtlich der biologischen und biochemischen, aber auch bezüglich verfahrens- und materialtechnischer Aspekte weist die Elektrosynthese enge Verbindungen zum weiter unten besprochenen Bio-Elektrizitäts-Ansatz auf, so dass beide Ansätze einander befruchten (Rabaey et al. 2011).

Der Transfer der zugeführten Elektronen kann dabei in zweierlei Weise erfolgen (Lovley und Nevin 2013): Beim direkten Verfahren werden die Ladungsträger direkt durch Membranproteine der jeweiligen Bakterien an die Elektrode übertragen. Beim Mediatoren vermittelten Verfahren werden die Ladungsträger durch kleine, (metallo)organische Moleküle (sogenannte „shuttles“) an der Elektrode aufgenommen, durch das Medium transportiert und über entsprechende Strukturen an der Zellmembran der Bakterien wieder abgegeben. Der direkte Elektronentransfer ist zwar das – bezogen auf das

Verhältnis der eingesetzten Elektronen zum Energiegehalt der Endprodukte – effizientere Verfahren, bisher sind die tatsächlichen Ausbeuten jedoch deutlich geringer als bei den schon länger beforschten Mediatoren basierten Verfahren. Für die längerfristige Anwendung werden dennoch die relativ neuen, direkten Verfahren favorisiert, da die Shuttle-Moleküle häufig instabil und toxisch sind und bei der Extraktion der Endprodukte aus den Reaktionsgemischen stören (Lovley und Nevin 2013).

Aufgrund der vielen energetischen Umwandlungsprozesse, welche im Zuge eines solchen Verfahrens stattfinden müssen, erscheint die Elektrosynthese zunächst ineffizient. Tatsächlich könnte das Verfahren – unter gewissen Bedingungen – jedoch einen höheren Gesamtwirkungsgrad bei der Umwandlung von Solarenergie in chemisch gebundene Energie aufweisen als Photosynthese basierte Systeme, was vor allem darin begründet liegt, dass Photovoltaiksysteme mittlerweile deutlich effizienter sind als die natürliche Photosynthese der Pflanzen und Algen und zudem die pflanzliche bzw. Algenbiomasse selten direkt als Kraftstoff verwendet werden kann und daher weitere Prozessschritte nötig sind, die wiederum mit Massen- und Energieverlusten verbunden sind (Lovley und Nevin 2013). Spezies, die zur Elektrosynthese fähig sind und an denen deshalb geforscht wird, sind u. a. *Morella thermoacetica* und verschiedene *Sporomusa*-, *Clostridium*-Arten (Lovley und Nevin 2013).

Die Herausforderungen, welche zunächst bewältigt werden müssen, bevor chemoautotrophe und elektrosynthetische Verfahren im industriellen Maßstab betrieben werden und einen signifikanten Beitrag zu nachhaltigen Produktion von Kraftstoffen und anderen Chemikalien leisten können, beziehen sich neben dem Verständnis der entsprechenden biologischen und bio(elektro)chemischen Prozesse und Strukturen (Hawkins et al. 2013) vor allem auch auf verfahrens-, material- und anlagentechnische Problemstellungen (Rabaey et al. 2011). Diesbezüglich werden auch und insbesondere von synthetisch-biologischen Ansätzen Lösungsbeiträge erwartet, bspw. durch genomweites Eingreifen in genetische Regulationsmuster („genome engineering“), die Verwendung synthetischer Oligonukleotide oder den gezielten Einsatz spezieller RNA-Moleküle (Fast und Papoutsakis 2012).

4.3.2.8 Zellfreie Systeme

4.3.2.8.1 Allgemein

Eine Sonderrolle nicht nur innerhalb der Synthetischen Biologie, sondern auch in der Biotechnologie allgemein nehmen sogenannte zellfreie Systeme ein ("cell-free biology", Swartz 2006; "cell-free systems", Bujara et al. 2010; "cell-free bioconversion", Rupp 2013; Guterl und Sieber 2013). Die Besonderheit dieser Ansätze besteht darin, dass nicht mit lebenden oder intakten Zellen bzw. Mikroorganismen (in vivo) gearbeitet wird. Stattdessen werden lediglich biologische und biochemische Einheiten, die unterhalb der Organisationseinheit *Zelle* angesiedelt sind, außerhalb von Zellen bzw. Mikroorganismen verwendet (in vitro). Dies sind vor allem Enzyme, Proteine, DNA, RNA und Ribosomen (Carlson et al. 2012, 1186).

Zellfreie Systeme weisen einige gewichtige Vorteile gegenüber zellbasierten Systemen auf (Swartz 2012; Guterl und Sieber 2013 [enthält tabellarische Übersicht über Vor- und Nachteile zellbasierter und zellfreier Systeme]; Hockenberry und Jewett 2012). Zum einen müssen die Prozessbedingungen nicht an die teilweise sehr komplexen Bedürfnisse lebender Zellen angepasst werden und störende Wechselwirkungen im stark verzweigten, regulativen und metabolischem Netzwerk der Zellen können vermieden werden. Zum anderen muss keine Energie und müssen keine Stoffe für Prozesse aufgewendet werden, die nicht dem industriellen Zweck dienen (wie beispielsweise Wachstum, Zellteilung oder Bewegung). Des Weiteren stellt sich bei zellfreien Systemen das Problem des Stofftransports (Zuführung von Substraten und Abführung sowie Aufreinigung von Produkten) in sehr viel geringerem Ausmaß als bei zellbasierten Systemen, weil die sonst als Barriere wirkenden Zellwände bzw. Zellmembranen wegfallen. Darüber hinaus werden auch weniger Stoffe produziert, die sich störend auf den eigentlichen Zielprozess auswirken oder aufwendig entfernt werden müssen. Auch können in zellfreien Systemen Stoffe produziert werden, die toxisch wären für lebende Zellen (weil sie beispielsweise die Zellmembran schädigen würden). Schließlich weisen die zellfreien Systeme tendenziell eine geringere Komplexität sowie eine höhere Transparenz auf als die zellbasierten; während man es bei intakten Zellen bzw. Organismen mit lebenden, evolvierenden Systemen zu tun hat, die sich trotz des mittlerweile enormen (system)biologischen Wissens zu großen Teilen noch immer als „Black Boxes“ darstellen, sind zellfreie Systeme im Prinzip Netzwerke (bio)chemischer Reaktionen, deren jeweilige Elemente und individuelle Prozesse größtenteils bekannt sind, was letztlich zu einer deutlich erhöhten Kontrollierbarkeit zellfreier Systeme beiträgt.

Die Tatsache, dass in der industriellen Biotechnologie bisher überwiegend zellbasierte Systeme zum Einsatz kommen und zellfreie Systeme fast ausschließlich in der biologischen Grundlagenforschung genutzt wurden (Hodgman und Jewett 2012), liegt vor allem darin begründet, dass zellfreie Systeme auch einige zum Teil gravierende Nachteile besitzen bzw. mit Herausforderungen verknüpft sind, an deren Bewältigung nach wie vor gearbeitet wird (Carlson et al. 2012; Rupp 2013; Guterl und Sieber 2013; Hold und Panke 2009). Besonders problematisch waren und sind die sehr begrenzte Aktivität, Stabilität und Lebensdauer der verwendeten biologischen Bausteine (weil eben keine lebenden Systeme vorliegen, die über Reparatur- und Erneuerungsmechanismen verfügen), die Bereitstellung von (kostengünstigen) Substraten sowohl für den Stoff- als auch für den Energieumsatz sowie die Hochskalierung vom Labor- zum Industriemaßstab.

Da die meisten biologischen bzw. biochemischen Einheiten, die im Rahmen zellfreier Ansätze verwendet werden, nicht rein (bio)chemisch synthetisiert werden können, bedarf es auch bei zellfreien Ansätzen lebender Zellen bzw. Mikroorganismen, um zunächst die nötigen Ausgangsstoffe zu produzieren. Am weitesten verbreitet ist hier der Ansatz, weitgehend unveränderte Zellextrakte zu verwenden („crude extract cell-free systems, CECFs“, Hodgman und Jewett 2012). Die hierbei genutzten Organismen werden in der Regel gentechnisch derartig modifiziert, dass eine Zusammensetzung biologischer und biochemischer Bausteine produziert wird, die dem Optimum für das angestrebte zellfreie System möglichst nahe kommt. Diesen

Modifikationsprozessen sind jedoch relativ enge Grenzen gesetzt, da der betreffende Organismus die gewünschten Bausteine in ausreichender Menge, Qualität und Geschwindigkeit produzieren muss, ohne dabei Schaden zu nehmen oder gar abzusterben (Rupp 2013). Ist ein bestimmter Reifegrad erreicht, werden die Zellen „aufgebrochen“ und ihr Inneres geht in das umgebende Medium (Lösung) über; Zellbestandteile, die nicht weiter benötigt werden oder den weiteren Prozess stören könnten, wie beispielsweise chromosomale DNA oder Bestandteile von Zellwand bzw. -membran, werden entfernt und das übrige Extrakt (Lysat) wird nun für den entsprechenden biotechnologischen Prozess genutzt (Swartz 2006).

Alternativ können die Bausteine, die für ein bestimmtes zellfreies System benötigt werden, zunächst in Reinform gewonnen und erst dann für den zellfreien Prozess neu (synthetisch) zusammengestellt werden (Rupp 2013). Auf diese Weise lassen sich auch Stoffwechselwege realisieren, die weder in natürlichen noch in genetisch veränderten Zellen oder Organismen umgesetzt werden (können). Diese als „synthetic enzymatic pathways“, SEPs (Hodgman und Jewett 2012) oder „protein synthesis using recombinant elements, PURE (für den speziellen Fall der zellfreien Proteinsynthese; Shimizu et al. 2005) bezeichneten Ansätze sind jedoch erheblich aufwendiger und daher auch mit höheren Kosten verbunden (Rupp 2013; Swartz 2012).

Der von Zhang (2010) entwickelte SEP-Ansatz „Synthetic Pathway Biotransformation“ (SyPaB) weist – zumindest konzeptionell – bereits stark synthetisch-biologische Züge auf. Denn im Zuge dieses Ansatzes kommen eine ganze Reihe unterschiedlicher Methoden mit dem Ziel zum Einsatz, ein komplexes, nicht-natürliches, zellfreies biologisches System zu etablieren, das hochspezifisch und wohlkontrolliert definierte Substrate in definierte Produkte umwandelt. Etablierte gentechnische Methoden (bspw. zur Enzymproduktion) werden dabei ebenso angewendet wie „protein engineering“ und „enzyme engineering“ sowie weitere chemische, biochemische und prozesstechnische Methoden. Obwohl Zhang (2010) ebenfalls einen Kostennachteil für SEPs (inkl. seines eigenen SyPaB) gegenüber zellbasierten und CECFs konstatiert, sehen er und sein Team ein enormes Potenzial zur Kostensenkung, welches bei dessen völliger Ausschöpfung zu konkurrenzfähigen Preisen für Massenchemikalien (wie bspw. Biokraftstoffe) führen würde (Zhang et al. 2011).

Synthetisch-biologische Ansätze werden darüber hinaus bereits angewendet, um die Möglichkeiten und die Leistungsfähigkeit zellfreier Systeme zu erweitern bzw. zu erhöhen (Harris und Jewett 2012). So können bspw. nicht-natürliche Aminosäuren in der zellfreien Proteinsynthese eingesetzt und so Proteine hergestellt werden, die neue oder verbesserte Funktionen aufweisen. Eng verknüpft mit dem Einbau nicht-natürlicher Proteine ist die Erweiterung des „Alphabets“ des genetischen Codes durch die Verwendung zusätzlicher, nicht-natürlicher Basenpaare. Dies erhöht die Anzahl verfügbarer Codone und somit die Möglichkeiten der Verwendung nicht-natürlicher Aminosäuren. Im Ergebnis können zellfreie synthetisch-biologische Ansätze zur Synthese wohldefinierter Polymere eingesetzt werden.

Auch das oben angesprochene Problem der Hochskalierung der Produktionsprozesse, das vor allem aus den sich verschlechternden Reaktionsbedingungen (insb. die Verteilung und Zugänglichkeit der Reaktanden

betreffend) in großvolumigen Reaktoren resultiert, kann mithilfe synthetisch-biologischer Ansätze angegangen werden. Zu nennen wären hier Ansätze zur Konstruktion semi-synthetischer oder artifizierlicher Zellen (Amidi et al. 2010; Murtas 2009; Stano et al. 2011), welche als Container in der Größenordnung von natürlichen Zellen fungieren und in größeren Reaktoren zusammengefasst werden könnten, ohne aber viele der sonstigen, negativen Eigenschaften (s. o.) von lebenden Systemen aufzuweisen. (Allerdings ist fraglich, ob dann noch von „zellfreien“ Systemen im eigentlichen Sinn gesprochen werden kann.) Auch Ansätze zur Immobilisierung von Enzymen bzw. zur Bildung von Enzymkomplexen (Zhang 2011; Rupp 2013; Hodgman und Jewett 2012) arbeiten in diese Richtung, indem sie die Zugänglichkeit von Reaktanden erhöhen. Überdies erleichtern immobilisierte Enzyme die nachträgliche Aufreinigung der Reaktionsprodukte und steigern die Möglichkeiten ihrer Wiederverwertbarkeit (Zhang et al. 2011). Beides würde auch zu einer Kostensenkung beitragen, welche zur Erlangung von Wettbewerbsfähigkeit unumgänglich ist.

4.3.2.8.2 Zellfreie Ansätze in der Bioenergiegewinnung

Im Zuge der aktuellen Entwicklungen im Bereich zellfreier Systeme, wird auch intensiv an zellfreien industriellen Anwendungen geforscht, und zwar sowohl im Bereich der Feinchemikalien (inkl. Medizin und Pharmazeutik) als auch – in zunehmenden Maße – im Bereich der Massenchemikalien (Guterl und Sieber 2013; Hodgman und Jewett 2012; Swartz 2006). Neben den seit Jahrzehnten praktizierten zellfreien Ansätzen im Bereich der biologischen Grundlagenforschung und Analytik ist vor allem die zellfreie Proteinsynthese mittlerweile relativ weit vorangeschritten (Carlson et al. 2012; Swartz 2012). Jüngere Bestrebungen im Feld der zellfreien Systeme widmen sich nun verstärkt der Synthese von Massenchemikalien, die u. a. als Biokraftstoffe (bzw. zu deren Herstellung) verwendet werden können (Rupp 2013; Zhang 2010; Guterl und Sieber 2013).

Die zellfreie Synthese konnte bereits für eine Reihe von Biokraftstoffen, wie bspw. Ethanol, Butanol, Polyole und Wasserstoff, gezeigt werden (Zhang et al. 2010). Hierbei scheint es sich jedoch eher um „Proof-of-Principle“ Experimente zu handeln, deren Übertragung in industrielle Produktionskontexte noch in weiter Ferne liegt. Darüber hinaus ist unklar, weswegen die von Zhang et al. (2010) und anderen Reviews zu dieser Thematik (vgl. Guterl und Sieber 2013) zitierten Arbeiten zur zellfreien Ethanol-Synthese (nämlich: Algar und Scopes 1985; und: Welch und Scopes 1985) bereits 30 Jahre zurückliegen und seither offenbar nur wenig in ihrer Weiterentwicklung fortgeschritten sind. Auch die zitierten zellfreien Butanol- und Polyolsynthesen scheinen derzeit noch im konzeptionellen Stadium zu sein. Die genannte zellfreie Wasserstoffsynthese konnte unter Einsatz von insgesamt 13 Enzymen aus Stärke und Wasser realisiert werden, wobei die eingesetzten Enzyme aus tierischen und pflanzlichen Zellen sowie aus Bakterien, Hefen und einer Archebakterienart gewonnen wurden (Zhang et al. 2007). Bezüglich des letztgenannten Ansatzes erwarten Zhang et al. (2007, 4) für die Zukunft eine enorme Leistungssteigerung, und zwar mithilfe einer Optimierung der eingesetzten Enzyme durch „metabolic engineering modeling“, eines Austausches der mesophilen durch rekombinante (hyper)thermophile Enzyme, „protein

engineering“ sowie einer Erhöhung der Konzentration der Enzyme und Substrate. Eine weitere Herausforderung besteht vor allem in der Steigerung der Umsatzraten sowie in der Etablierung bzw. Erhöhung der Sauerstoffresistenz der eingesetzten Hydrogenasen. Verschiedene, auch synthetisch-biologische Ansätze verfolgen daher genau dieses Ziel (Friedrich et al. 2011).

Würden die oben genannten und ggf. weitere Optimierungsstrategien (siehe hierzu auch den vorherigen Abschnitt zu zellfreien Systemen im Allgemeinen) umgesetzt, entspräche das resultierende zellfreie System durchaus den Prinzipien und Charakteristika eines synthetisch-biologischen (zellfreien) Systems. Erste Erfolge konnten diesbezüglich bereits realisiert werden (Zhang 2010). Insbesondere für die zellfreie Wasserstoffproduktion werden von der Kombination der unterschiedlichen Optimierungsansätze enorme Kostensenkungen erwartet, welche die zellfreie Biokraftstoffproduktion letztlich konkurrenzfähig machen sollen zur zellbasierten Biokraftstoffproduktion (Zhang et al. 2011) bzw. sogar zur konventionellen petrochemischen Kraftstoffgewinnung (Zhang et al. 2007).

4.3.2.9 Bio-Elektrizität

Der weit überwiegende Teil der Forschungen und Entwicklungen zur Energiegewinnung aus Biomasse fokussiert auf die Herstellung von Kraftstoffen, die entweder in Verbrennungsmotoren und Turbinen oder – im Fall von Wasserstoff – zur Stromerzeugung in Brennstoffzellen eingesetzt werden können. Es gibt jedoch auch Bestrebungen, elektrischen Strom direkt aus Mikroorganismen (Kiely et al. 2011) oder in zellfreien Systemen (Cooney et al. 2008) zu generieren. Analog zu Wasserstoff betriebenen Brennstoffzellen würden die sogenannten „microbial fuel cells“ dann Strom produzieren. Dabei werden, wie bei der oben beschriebenen Elektrosynthese, grundsätzlich zwei Funktionsweisen unterschieden: der direkte und der Mediatoren basierte Elektronentransfer (Yong et al. 2011; Cooney et al. 2008). Im Gegensatz zur Elektrosynthese wandern die Elektronen jedoch von den Bakterien bzw. den Enzymen (bei zellfreien Ansätzen) zur Elektrode. Ansonsten ergeben sich hier im Hinblick auf die zwei genannten Funktionsweisen dieselben Vor- und Nachteile sowie Entwicklungsaussichten wie oben bezüglich der Elektrosynthese beschrieben.

Heute sind bereits mehrere Bakterienarten bekannt, die natürlicherweise Elektronen „liefern“ können, darunter *Escherichia Coli* und *Pelobacter propionicus* sowie solche aus den Gattungen *Geobacter*, *Shewanella*, *Azoarcus*, *Desulfuromonas*, *Thauera* und *Pseudomonas* (Yong et al. 2011; Kiely et al. 2011). Bereits durch gentechnische Eingriffe lassen sich die Funktionsweise und verschiedene elektrische Leistungsparameter der bakteriellen Elektronentransferprozesse modifizieren und mit Blick auf potenzielle Anwendungen zur Energiegewinnung optimieren (Yong et al. 2011). Die Bandbreite an Substraten, welche die entsprechenden Mikroorganismen für die Generierung von Elektronen nutzen können, ist relativ breit; selbst Abwasserströme kommen hierfür infrage (Kiely et al. 2011). Die Elektronen liefernden, mehrstufigen Abbauprozesse, an denen eine Vielzahl unterschiedlicher Bakterienarten und -gattungen in synergistischer Weise

beteiligt sind (Kiely et al. 2011), weisen eine hohe Komplexität auf und sind bisher erst wenig erforscht.

Bei zellfreien Systemen konzentrieren sich die Forschungen auf die Optimierung natürlicher beziehungsweise die Entwicklung artifizierender Enzymzusammenstellungen, welche die Gewinnung von (freien) Ladungsträgern erlauben, sowie auf die Optimierung der jeweils beteiligten Enzyme selbst (durch „enzyme engineering“) (Guterl und Sieber 2013). Des Weiteren wird an einer ganzen Reihe verfahrens-, material- und reaktortechnischer Fragestellungen geforscht (Cooney et al. 2008).

Ob und in welcher Weise die synthetische Biologie bei der Erforschung und Entwicklung bio-elektrischer Verfahren eine Rolle spielen wird, ist derzeit aufgrund des frühen Stadiums dieses Forschungsbereichs noch schwer abzuschätzen. Es kann jedoch vermutet werden, dass synthetisch-biologische Ansätze bei der Optimierung der beteiligten Enzyme und anderer biologischer und biochemischer Strukturen sowie bei der Modifizierung der Stoffwechselwege der beteiligten Bakterien wichtige Beiträge leisten könnten. Derzeit scheint das Feld jedoch einerseits noch von der biologischen Grundlagenforschung zum *Verständnis* der Mechanismen der exogenen Elektronenabgabe dominiert zu sein. Ohne ein zumindest grundlegendes Verständnis können nur schwer konkrete Ansatzpunkte für eine synthetisch-biologische Manipulation oder sogar ein De-novo-Design von Strukturen und Organismen entwickelt werden. Wahrscheinlich widmen sich aus diesem Grund viele Untersuchungen der Optimierung verfahrenstechnischer Parameter, wie bspw. Aufbau und Materialien der verwendeten Elektroden oder Zusammensetzung der eingesetzten Mikrobengemeinschaften, wobei die biologischen und bio(elektro)chemischen Zusammenhänge zunächst als „Black Box“ betrachtet werden.

4.3.3 Rolle der Synthetischen Biologie

Begreift man die Synthetische Biologie als ein Feld, in welchem etablierte biotechnologische Ansätze in neuer Qualität und mit deutlich erweiterten Methoden fortgeführt werden (Liang et al. 2011; Young und Alper 2010; Lam et al. 2009; Agapakis und Silver 2009), so stellt die Bioenergiegewinnung ein vielversprechendes Gebiet für die Anwendung der Synthetischen Biologie dar.

Inwieweit es sich bei den hier beschriebenen Forschungen jeweils um synthetisch-biologische Ansätze handelt, ist häufig nicht einwandfrei zu klären. Denn zum einen muss wohl davon ausgegangen werden, dass die Grenzen zwischen bereits seit längerem bestehenden Ansätzen (die über etablierte Begriffe und Methoden verfügen) und sich gerade erst herausbildenden Ansätzen wie der Synthetischen Biologie (die noch kein etabliertes Methoden- und Begriffsset vorweisen können) fließend sind. Zum anderen scheinen die Zuordnungen durch die Forschenden selbst häufig nicht eindeutigen bzw. einheitlichen Kriterien zu folgen; das heißt, was der eine Autor vielleicht als Synthetische Biologie bezeichnen würde, ordnet die andere Autorin klassischen Bereichen wie Gentechnik oder metabolic engineering zu. Zudem sind weitere Bezeichnungen im Umlauf, die durchaus als Synonyme zur Synthetischen Biologie aufgefasst werden könnten, möglicherweise aber andere Schwerpunkte bilden. Beispiele hierfür sind das „systems metabolic

engineering“, welches als „[M]etabolic engineering integrated with systems-level analyses and computational tools for the issues beyond simply engineering cells“ aufgefasst werden kann (Jang et al. 2012, 995).

Einige AutorInnen sehen die Synthetische Biologie im Bereich der Energiegewinnung als einen Ansatz, der momentan in seinen Anfängen steckt und dessen zukünftige Umsetzung durch andere Ansätze bedingt sein wird (Jia et al. 2010, 427 bezogen auf die Steigerung der Alkoholtoleranz). So wird eine Kombination von gesteuerter Evolution zur Erzeugung von Varianten mit besonderen Eigenschaften, Hochdurchsatz-Analyseverfahren zur Charakterisierung der Geno- und Phänotypen dieser Varianten und Systembiologie zur Aufklärung von Mechanismen und Struktur-Wirkungs-Beziehungen (Mukhopadhyay et al. 2008) notwendig sein, um das Wissen und die theoretischen Grundlagen zu schaffen, die konstruktiven Methoden der synthetischen Biologie überhaupt zielgerichtet anwenden zu können.

4.3.4 Treiber und Hemmnisse

4.3.4.1 Treiber

Der wesentliche Treiber hinter synthetisch-biologischen Entwicklungen im Energiebereich ist der Bedarf an Energie aus erneuerbaren und zugleich klimaschonenden, d. h. *alternativen* Energieträgern. Dieser Bedarf speist sich wiederum aus der zunehmend global akzeptierten Feststellung, dass einerseits einige der nicht erneuerbaren und auf fossilen Rohstoffen basierenden, d. h. *konventionellen* Energieträger bereits in einigen wenigen Jahrzehnten zur Neige gehen werden und andererseits die energetische Nutzung eines jeden fossilen Rohstoffs den Ausstoß klimaschädigender Emissionen zur Folge hat. Die zum gegenwärtigen Zeitpunkt nachweislich verfügbaren alternativen Energietechnologien werden wahrscheinlich nicht in der Lage sein, Energie in der Menge und Form zur Verfügung zu stellen, wie es zur möglichst vollständigen Deckung des heutigen und zukünftigen Energiebedarfs bei gleichzeitigem weitgehendem Verzicht auf die Nutzung konventioneller Energieträger notwendig wäre. Aus diesem Mangel heraus resultieren zahlreiche und vielfältige Bestrebungen – in Wissenschaft und Forschung sowie darüber hinaus –, weitere Technologien zur Nutzung alternativer Energieträger zu entwickeln. Hierzu zählen eben auch entsprechende Aktivitäten auf dem Feld der Synthetischen Biologie.

Der Bedarf an alternativen Energietechnologien und -trägern wird von vielen der in der Synthetischen Biologie aktiven Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler als Rechtfertigung und Motivation für deren Forschungen an synthetisch-biologischen Ansätzen im Energiebereich angegeben (bspw.: Jia et al. 2010; Anemaet et al. 2010). Meist wird argumentiert, dass (synthetisch-)biologische bzw. biotechnologische Verfahren ein sehr hohes Potenzial zur Gewinnung alternativer Energieträger hätten, weil sie die Strahlungsenergie der Sonne nutzen, welche quasi überall und endlos verfügbar sei. Diese synthetisch-biologischen bzw. biotechnologischen Ansätze reihen sich ein und ergänzen somit andere auf der direkten Nutzung der Solarstrahlung basierende Technologien wie bspw. Photovoltaik und Solarthermie (siehe bspw.: Styring 2012).

Synthetisch-biologische Entwicklungen im Energiebereich würden von jenen methodisch-technischen Fortschritten profitieren, welche auch sonstige synthetisch-biologischen Ansätze bzw. die Biotechnologie insgesamt voranbringen würden. Zu nennen wären hier unter anderem Hochdurchsatzverfahren in der Analytik. Diese können beispielsweise zur schnelleren und effizienteren Identifikation von Genen beitragen, welche bestimmte erwünschte oder unerwünschte Eigenschaften kodieren (Jia et al. 2010 bzgl. Mechanismen und Genen verantwortlich für Alkoholtoleranz).

4.3.4.2 Hemmnisse

Als eines der größten Hemmnisse bei der Realisierung synthetisch-biologischer Ansätze dürfte sich deren technische Umsetzung erweisen (Turner et al. 2008), welche in vielen Fällen deutlich schwieriger ist, als es das bereits vorhandene theoretische Verständnis der betreffenden biologischen Systeme, die Geradlinigkeit vieler synthetisch-biologischer Lösungsansätze sowie die Leistungsfähigkeit etablierter Methoden erwarten lassen. Peterhansel (2011) stellt diesen Umstand ganz treffend heraus, indem er die Erwartungen an eine gentechnische⁴¹ Implementierung von C₄-Pflanzen-spezifischen Photosynthese-Mechanismen in C₃-Pflanzen, welche wahrscheinlich einen Transfer bzw. eine Modifikation von etwa 20 Genen erforderlich machen würde, mit dem Hinweis darauf dämpft, dass die Entwicklung des sogenannten „Goldenen Reises“⁴² allein bis zum Stadium erster Feldversuche über zehn Jahre beansprucht hat, obwohl hier nur zwei Transgene verwendet wurden.

Bezogen auf synthetisch-biologische („rationale“) Ansätze zur Erhöhung der Alkoholtoleranz bei Alkohol produzierenden Organismen stellen Jia et al. (2010) fest, dass die Mechanismen, welche bei natürlicherweise sehr Alkohol toleranten, aber nicht unbedingt Alkohol produzierenden Organismen für eben diese Alkoholtoleranz verantwortlich sind, erst noch aufgeklärt werden müssten und dass die gentechnischen Modifikationen zur Steigerung der Alkoholtoleranz bei natürlichen oder veränderten Organismen sehr weitreichend und komplex und daher (derzeit noch) kaum umsetzbar sind, weswegen evolutionsbasierte („zufällige“) Ansätze (derzeit noch) weiter verbreitet seien.

4.3.5 Chancen und Risiken

4.3.5.1 Chancen

Wenngleich eine Einschätzung ihrer Realisierbarkeit schwierig ist, erscheinen die technischen Potenziale der synthetisch-biologischen Ansätze zur Verbesserung und Erweiterung biotechnologischer Verfahren zur Energiegewinnung groß. In allen Bereichen, in denen konventionelle biotechnologische Ansätze vor großen Herausforderungen stehen, bieten

⁴¹ Peterhansel (2011) selbst erwähnt den Begriff „Synthetische Biologie“ allerdings nicht.

⁴² Bei den „Goldener Reis“ genannten Sorten handelt es sich um transgene Reispflanzen der Art *Oryza sativa*, die relativ große Mengen des Provitamins A (β -Carotin) in ihrem Endosperm produzieren, was wilde Reissorten nicht können. Ihre Entwicklung wird mit dem Ziel verfolgt, einen in vielen Regionen der Erde verbreiteten Mangel an diesem Provitamin durch die Ernährung mit diesen genetisch veränderten Reissorten zu beheben.

synthetisch-biologische Ansätze zumindest denkbare Lösungen. Diejenigen Ansätze aus der Synthetischen Biologie, die bereits heute aktiv verfolgt werden, unterscheiden sich noch wenig von der klassischen Gentechnik. Deutlich darüber hinaus gehende Ansätze scheinen, wenn überhaupt, erst in weiterer Zukunft realisiert werden zu können, da sowohl das dazu notwendige systembiologische Verständnis als auch die technischen Möglichkeiten zur Manipulation biologischer Strukturen und Systeme unzureichend sind.

4.3.5.2 Risiken

Dort, wo sich die synthetische Biologie nur wenig von der klassischen Gentechnik abhebt, können auch die Risiken als vergleichbar mit jenen der Gentechnik angesehen werden. Die Risiken der Gentechnik sind Gegenstand einer Jahrzehnte lang intensiv geführten und gut dokumentierten Debatte, welche hier aus Platzgründen nicht wiedergegeben werden kann. Beispielfhaft genannt sollen hier lediglich die unvermeidliche Freisetzung von modifizierten Cyanobakterien oder Mikroalgen aus entsprechenden photobiotechnischen Anlagen und die zwar unwahrscheinlich erscheinende, aber eben nicht ausreichend geklärte Gefahr der Verdrängung natürlicher durch eben diese modifizierten Organismen (Wijffels et al. 2013).

Was jedoch die radikal neuen Ansätze der synthetischen Biologie anbelangt, deren Umsetzung eher langfristig zu erwarten ist, sollte durchaus mit Risiken gerechnet werden, die eine andere oder deutlich gesteigerte Qualität gegenüber den Gentechnikrisiken aufweisen. Zu denken wäre hierbei bspw. an eine versehentliche oder gar beabsichtigte Freisetzung von Organismen, die naturfremde und für den Menschen und andere Organismen schädliche Stoffe produzieren und damit zu einer Gefahr für Mensch und Umwelt werden könnten. Wenngleich diese Möglichkeit aus heutiger Perspektive und bei der Betrachtung des bisher im Rahmen der Biotechnologie, Gentechnik oder auch Synthetischen Biologie Realisierten sehr unwahrscheinlich erscheint, so kann sie jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Deutlich wahrscheinlicher und bereits akut sind jedoch Risiken, die nichts mit den gentechnisch veränderten bzw. synthetisch-biologischen Organismen und Strukturen selbst zu tun haben. Gemeint sind diejenigen Risiken, welche die Biomassennutzung allgemein aufwirft und deren Auswirkungen bereits heute festgestellt werden können. Zu nennen wäre hier vor allem die Flächenkonkurrenz zwischen Nahrungsmittel- und Energiepflanzenanbau, aber auch die generell mit dem Anbau pflanzlicher Biomasse verbundenen ökologischen und sozial-ökologischen Folgen.

Einige Untersuchungen ergaben sogar, dass der Anbau von Biomasse zur energetischen Nutzung einen seiner Hauptzwecke, nämlich die Verminderung von Treibhausgasemissionen, erst nach Jahrzehnten oder sogar Jahrhunderten erfüllen können (Searchinger et al. 2008; Fargione et al. 2008). Denn der Anbau von Biomasse zur energetischen Verwertung wird sehr wahrscheinlich (auch) zu massiven Landnutzungsänderungen führen; insbesondere werden dabei Flächen, die viel Kohlenstoff gespeichert haben (sowohl in den Pflanzen selbst als auch im Boden) und/oder zukünftig mehr Kohlenstoff aus der Atmosphäre binden (sequestrieren) als in diese freisetzen würden (wie bspw. Wälder und Grünland), in landwirtschaftliche Anbauflächen umgewandelt.

Diese Umwandlung würde einen Großteil des gespeicherten Kohlenstoffs (als Kohlendioxid) sowie eine Reihe weiterer Treibhausgase in die Atmosphäre freisetzen und/oder eine zukünftige Netto-Entnahme von Kohlenstoff aus der Atmosphäre verhindern. Die freigesetzten und/oder zukünftig nicht sequestrierten Mengen an Kohlenstoff übersteigen die gegenüber einer Nutzung fossiler Energieträger jährlich eingesparten Kohlenstoffemissionen um ein Vielfaches, weswegen es im günstigsten (aber eher seltenen) Fall einige wenige Jahre, in den ungünstigeren (und sehr viel häufigeren) Fällen jedoch einige Jahrzehnte bis Jahrhunderte dauern würde, bis in der Summe durch die energetische Nutzung von Biomasse mehr Treibhausgasemissionen eingespart sein werden als zuvor aufgrund der durch den Anbau dieser Biomasse direkt oder indirekt verursachten Landnutzungsänderungen emittiert wurden (Fargione et al. 2008; Searchinger et al. 2008). In eine ähnliche Richtung weisen Ergebnisse von Ökobilanz-Studien zur energetischen Verwertung von Algenbiomasse: Demnach ist nach wie vor unklar, ob und ggf. in welchem Umfang überhaupt mehr Energie in Form von Kraftstoffen durch die Anwendung entsprechender Verfahren gewonnen werden kann, als zuvor in die Prozesse investiert werden muss, insbesondere beim Biomasseanbau und bei deren Trocknung bzw. der Extraktion verwertbarer Verbindungen (Sills et al. 2013).

Diese Probleme scheinen auch von den heute anvisierten Ansätzen der Synthetischen Biologie nicht gelöst, sondern eher verstärkt zu werden. Denn im Grundsatz bauen die meisten synthetisch-biologischen Ansätze im Bereich der Bioenergiegewinnung auf dasselbe Prinzip wie die klassischen biotechnologischen Verfahren: Biomasse, meist pflanzlichen Ursprungs, wird durch Mikroorganismen in energiereiche und -dichte Kraft- und Brennstoffe umgewandelt. Dies bedeutet aber, dass zunächst die Biomasse bereitgestellt werden muss, wozu Flächen, Wasser sowie (meist mit hohen Ausstößen an klimaschädlichen Gasen verbundener) Dünger sowie Energie benötigt werden. Es entsteht der Eindruck, als würden viele AutorInnen von der Tatsache, dass Biomasse in sehr großen Mengen *vorhanden* ist, auf deren unumschränkte *Verfügbarkeit* schließen, weswegen sie wohl auch fast ausschließlich auf die Problematik der (bio)technischen Verwertung dieser Biomasse fokussieren.⁴³

Diese Problematik ist zwar durchaus von einigen Akteuren der Synthetischen Biologie erkannt und benannt worden; u. a. als Reaktion darauf wird denn auch versucht, Pflanzen zu entwickeln, die auf für die Nahrungsmittelproduktion ungeeigneten Flächen gedeihen sowie weniger Wasser und weniger Dünger benötigen. Allerdings würde es – falls es überhaupt gelingt – wahrscheinlich Jahrzehnte dauern, bis diejenige Pflanze entwickelt ist, die buchstäblich in der Wüste wachsen kann. Als mittelfristige Alternative stünde dieser Weg daher nicht zur Verfügung. Auch der als Ausweg aus diesem Dilemma beschriebene Ansatz der unter Einsatz synthetisch-biologischer Methoden optimierten Algenproduktion erscheint nur mäßig erfolgversprechend. Denn aufgrund der

⁴³ „Biomass, the most abundant renewable bioresource, is the only low-cost renewable resource that can be used for the production of large amounts of transportation fuels and renewable materials (e.g., paper and polylactic acid). Natural terrestrial plants collect nonpoint intermittent low-energy-flux solar energy and store it in the form of low-cost chemical energy biomass that can be stored, distributed, and utilized easily and economically.“ (Zhang et al. 2010, 663)

hohen ökologischen Risiken bzw. des immensen anlagentechnischen Aufwands sind – zumindest aus heutiger Perspektive – Ansätze der Algenproduktion in natürlichen Binnengewässern, künstlichen offenen Becken an Land oder gänzlich geschlossenen technischen Anlagen sehr skeptisch zu bewerten. Daher bliebe lediglich die Algenproduktion im Meer, womit jedoch das Risiko einer unkontrollierten Freisetzung und Verbreitung der manipulierten bzw. synthetischen Organismen sehr stark steigen würde.

4.3.6 Fazit

Aufgrund der massiven Nachhaltigkeitsprobleme, welche durch die Nutzung fossiler Energieträger hervorgerufen werden, kommt der Bioenergiegewinnung eine hohe Bedeutung zu. Biotechnologische Forschungen und Entwicklungen auf diesem Gebiet gibt es bereits seit vielen Jahrzehnten und eine ganze Reihe von Verfahren ist seit längerem erfolgreich kommerzialisiert. In vielen Bereichen jedoch steht die klassische, auf pflanzlicher oder Algenbiomasse beruhende Bioenergiegewinnung vor enormen Herausforderungen, welche überwunden werden müssen, um ihren derzeitig eher geringen Anteil an der gesamten, globalen Energieversorgung signifikant zu steigern. Diese Herausforderungen betreffen insbesondere die Steigerung der Primärproduktion der Biomasse sowie die Kraftstoffträge pro eingesetzte Einheit Biomasse aus den jeweiligen Umwandlungsprozessen. In beiden Fällen bieten synthetisch-biologische Ansätze Potenziale für erfolgreiche Lösungen. Vieles deutet jedoch darauf hin, dass einer auf pflanzliche oder Algenbiomasse angewiesenen Bioenergiegewinnung aufgrund zu großer, insb. mit der Nahrungsmittelproduktion konkurrierender Flächenbedarfe enge Grenzen gesetzt sind. Dieses grundsätzliche Problem wird auch durch synthetisch-biologische Ansätze kaum behoben werden können.

Ansätze, die auf eine direkte (d. h., ohne den „Umweg“ über pflanzliche oder Algenbiomasse) Kraftstoff- oder auch Stromproduktion durch chemoautotrophe – und in geringerem Maße auch photoautotrophe – Mikroorganismen setzen, sind weitaus weniger mit dem Problem der Flächenkonkurrenz konfrontiert. Allerdings gibt es bezüglich dieser Ansätze noch immense Herausforderungen zu bewältigen, bevor technisch machbare und ökonomisch vertretbare Verfahren realisiert werden können. Auch hier kann die synthetische Biologie auf vielfältige Weise potenzielle Hilfestellungen liefern. Ob, in welchem Umfang und in welchen Zeiträumen jedoch erfolgreiche synthetisch-biologisch ermöglichte Anwendungen umgesetzt werden können, kann derzeit aufgrund des sehr frühen Entwicklungsstadiums kaum abgeschätzt werden. Vor dem Hintergrund der Dringlichkeit der notwendigen Transformation des globalen Energiesystems erscheint es derzeit unsicher, ob in dieser Hinsicht ein Setzen auf die Synthetische Biologie sinnvoll ist.

Sowohl für die Verbesserung bestehender als auch die Etablierung neuer biotechnologischer Verfahren zur Energiegewinnung mithilfe synthetisch-biologischer Ansätze gilt, dass genetisch und längerfristig auch bezüglich anderer biochemischer Strukturmerkmale stark veränderte natürliche oder gänzlich synthetische Organismen und Strukturen geschaffen werden (müssten), deren Kontakt mit der (weitgehend) natürlichen Umwelt entweder unumgänglich wäre (bspw. bei Freiland- oder offenen Verfahren) oder nur unter enormem technischem und ökonomischem Aufwand auf ein Minimum

reduziert werden könnte; eine Exposition des Menschen und der Umwelt gegenüber diesen Organismen und Strukturen kann jedenfalls nicht ausgeschlossen werden. Wenngleich aus bisherigen Forschungen zu den Risiken und Folgen der Gentechnik einiges gelernt werden konnte, werden zumindest die weiter gehenden und längerfristig zu erwartenden Produkte synthetisch-biologischer Forschungen und Entwicklungen wahrscheinlich eine neue Qualität aufweisen, weswegen sich bzgl. etwaiger Risiken einfache Analogien zur Gentechnik als nicht zulässig herausstellen könnten. Daher gilt es, synthetisch-biologische Ansätze zur Energiegewinnung (ebenso wie synthetisch-biologische Ansätze im Allgemeinen) entsprechend dem Vorsorgeprinzip zu entwickeln.

Literatur

- Agapakis, C. M. und Silver, P. A. 2009. „Synthetic biology: exploring and exploiting genetic modularity through the design of novel biological networks“. *Molecular BioSystems* 5(7):704-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/b901484e>.
- Algar, E. M. und Scopes, R. K. 1985. „Studies on cell-free metabolism: Ethanol production by extracts of *Zymomonas mobilis*“. *Journal of Biotechnology* 2(5):275-87. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0168-1656\(85\)90030-6](http://dx.doi.org/10.1016/0168-1656(85)90030-6).
- Amidi, M., de Raad, M., de Graauw, H., van Ditmarsch, D., Hennink, W. E., Crommelin, D. J. und Mastrobattista, E. 2010. „Optimization and quantification of protein synthesis inside liposomes“. *Journal of Liposome Research* 20(1):73-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08982100903402954>.
- Anemaet, I. G., Bekker, M. und Hellingwerf, K. J. 2010. „Algal Photosynthesis as the Primary Driver for a Sustainable Development in Energy, Feed, and Food Production“. *MARINE BIOTECHNOLOGY* 12(6):619-29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10126-010-9311-1>.
- Antoni, D., Zverlov, V. V. und Schwarz, W. H. 2007. „Biofuels from microbes“. *Applied Microbiology and Biotechnology* 77(1):23-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-007-1163-x>.
- Arruda, P. 2012. „Genetically Modified Sugarcane for Bioenergy Generation“. *Current Opinion in Biotechnology* 23(3):315-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2011.10.012>.
- Blanch, H. W. 2012. „Bioprocessing for Biofuels“. *Current Opinion in Biotechnology* 23(3):390-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2011.10.002>.
- Blankenship, R. E., Tiede, D. M., Barber, J., Brudvig, G. W., Fleming, G., Ghirardi, M., Gunner, M. R., Junge, W., Kramer, D. M., Melis, A., Moore, T. a., Moser, C. C., Nocera, D. G., Nozik, A. J., Ort, D. R., Parson, W. W., Prince, R. C. und Sayre, R. T. 2011. „Comparing Photosynthetic and Photovoltaic Efficiencies and Recognizing the Potential for Improvement“. *Science* 332(6031):805-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1200165>.
- Bley, T., Kirsten, C. und Weitze, M.-D. 2009. „Bioenergie in Deutschland“. In: *Biotechnologische Energieumwandlung: Gegenwärtige Situation, Chancen und künftiger Forschungsbedarf*, herausgegeben von Bley, T., S. 13-35. Berlin; Heidelberg: Springer.
- Bujara, M., Schümperli, M., Billerbeck, S., Heinemann, M. und Panke, S. 2010. „Exploiting Cell-Free Systems: Implementation and Debugging of a System of Biotransformations“. *Biotechnology and Bioengineering* 106(3):376-89. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bit.22666>.
- Carlson, E. D., Gan, R., Hodgman, C. E. und Jewett, M. C. 2012. „Cell-free protein synthesis: Applications come of age“. *Biotechnology Advances* 30(5):1185-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.09.016>.
- Carpita, N. C. 2012. „Progress in the Biological Synthesis of the Plant Cell Wall: New Ideas for Improving Biomass for Bioenergy“. *Current Opinion in Biotechnology* 23(3):330-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2011.12.003>.

- Clomburg, J. M. und Gonzalez, R. 2010. „Biofuel Production in Escherichia Coli: The Role of Metabolic Engineering and Synthetic Biology“. *Applied Microbiology and Biotechnology* 86(2):419-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-010-2446-1>.
- Connor, M. R. und Atsumi, S. 2010. „Synthetic Biology Guides Biofuel Production“. *Journal of Biomedicine And Biotechnology* 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2010/541698>.
- Cooney, M. J., Svoboda, V., Lau, C., Martin, G. und Minter, S. D. 2008. „Enzyme catalysed biofuel cells“. *Energy & Environmental Science* 1(3):320-37. 1754-5692.
- Dellomonaco, C., Fava, F. und Gonzalez, R. 2010. „The Path to Next Generation Biofuels: Successes and Challenges in the Era of Synthetic Biology“. *Microbial Cell Factories* 9(3). DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2859-9-3>.
- Ducat, D. C. und Silver, P. A. 2012. „Improving Carbon Fixation Pathways“. *Current Opinion in Chemical Biology* 16(3-4):337-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2012.05.002>.
- Elkins, J. G., Raman, B. und Keller, M. 2010. „Engineered Microbial Systems for Enhanced Conversion of Lignocellulosic Biomass“. *Current Opinion in Biotechnology* 21(5):657-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2010.05.008>.
- Fargione, J., Hill, J., Tilman, D., Polasky, S. und Hawthorne, P. 2008. „Land clearing and the biofuel carbon debt“. *Science* 319(5867):1235-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1152747>.
- Fast, A. G. und Papoutsakis, E. T. 2012. „Stoichiometric and energetic analyses of non-photosynthetic CO₂-fixation pathways to support synthetic biology strategies for production of fuels and chemicals“. *Current Opinion in Chemical Engineering* 1(4):380-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coche.2012.07.005>.
- French, C. E. 2009. „Synthetic Biology and Biomass Conversion: A Match Made in Heaven?“. *Journal of the Royal Society Interface* 6(S4):S547-S58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2008.0527.focus>.
- Friedrich, B., Fritsch, J. und Lenz, O. 2011. „Oxygen-Tolerant Hydrogenases in Hydrogen-Based Technologies“. *Current Opinion in Biotechnology* 22(3):358-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2011.01.006>.
- Fuchs, G. 2006. „Phototrophe Lebensweise“. In: *Allgemeine Mikrobiologie*, herausgegeben von Fuchs, G., S. 405-38. Stuttgart: Thieme.
- Ghim, C.-M., Kim, T., Mitchell, R. J. und Lee, S. K. 2010. „Synthetic Biology for Biofuels: Building Designer Microbes from the Scratch“. *Biotechnology and Bioprocess Engineering* 15(1):11-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12257-009-3065-5>.
- Gressel, J. 2010. „Gene flow of transgenic seed-expressed traits: Biosafety considerations“. *Plant Science* 179(6):630-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plantsci.2010.02.012>.
- Guterl, J.-K. und Sieber, V. 2013. „Biosynthesis "debugged": Novel bioproduction strategies“. *Engineering in Life Sciences* 13(1):4-18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/elsc.201100231>.
- Harris, D. C. und Jewett, M. C. 2012. „Cell-free biology: Exploiting the interface between synthetic biology and synthetic chemistry“. *Current Opinion in*

- Biotechnology* 23(5):672-78. DOI:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2012.02.002>.
- Hawkins, A. S., McTernan, P. M., Lian, H., Kelly, R. M. und Adams, M. W. W. 2013. „Biological conversion of carbon dioxide and hydrogen into liquid fuels and industrial chemicals“. *Current Opinion in Biotechnology* 24(3):376-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2013.02.017>.
- Heider, J. 2006. „Oxidation anorganischer Verbindungen: Chemolithotrophe Lebensweise“. In: *Allgemeine Mikrobiologie*, herausgegeben von Fuchs, G., S. 321-46. Stuttgart: Thieme.
- Hellingwerf, K. J. und Teixeira de Mattos, M. J. 2009. „Alternative routes to biofuels: Light-driven biofuel formation from CO₂ and water based on the 'photanol' approach“. *Journal of Biotechnology* 142(1):87-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiotec.2009.02.002>.
- Heß, D. 2008. *Pflanzenphysiologie: Grundlagen der Physiologie und Biotechnologie der Pflanzen*. 11 Aufl. Stuttgart: Eugen Ulmer (UTB).
- Himmel, M. E., Ding, S. Y., Johnson, D. K., Adney, W. S., Nimlos, M. R., Brady, J. W. und Foust, T. D. 2007. „Biomass Recalcitrance: Engineering Plants and Enzymes for Biofuels Production“. *Science* 315(5813):804-07. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/Science.1137016>.
- Hockenberry, A. J. und Jewett, M. C. 2012. „Synthetic In Vitro Circuits“. *Current Opinion in Chemical Biology* 16(3-4):253-59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2012.05.179>.
- Hodgman, C. E. und Jewett, M. C. 2012. „Cell-free synthetic biology: Thinking outside the cell“. *Metabolic Engineering* 14(3):261-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymben.2011.09.002>.
- Hold, C. und Panke, S. 2009. „Towards the engineering of in vitro systems“. *Journal of the Royal Society Interface* 6 Suppl. 4:S507-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2009.0110.focus>.
- Jang, Y.-S., Park, J. M., Choi, S., Choi, Y. J., Seung, D. Y., Cho, J. H. und Lee, S. Y. 2012. „Engineering of Microorganisms for the Production of Biofuels and Perspectives Based on Systems Metabolic Engineering Approaches“. *Biotechnology Advances* 30(5):989-1000. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.08.015>.
- Jarboe, L. R., Zhang, X. L., Wang, X., Moore, J. C., Shanmugam, K. T. und Ingram, L. O. 2010. „Metabolic Engineering for Production of Biorenewable Fuels and Chemicals: Contributions of Synthetic Biology“. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2010/761042>.
- Jia, K., Zhang, Y. und Li, Y. 2010. „Systematic engineering of microorganisms to improve alcohol tolerance“. *Engineering in Life Sciences* 10(5):422-29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/elsc.201000076>.
- Kaltschmitt, M., Hartmann, H. und Hofbauer, H. (Hrsg.) 2009. *Energie aus Biomasse: Grundlagen, Techniken und Verfahren*. 2nd Aufl. Heidelberg; Dordrecht; London; New York: Springer.
- Kiely, P. D., Regan, J. M. und Logan, B. E. 2011. „The Electric Picnic: Synergistic Requirements for Exoelectrogenic Microbial Communities“. *Current Opinion in Biotechnology* 22(3):378-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2011.03.003>.
- Lam, C. M. C., Godinho, M. und dos Santos, V. A. P. M. 2009. „An Introduction to Synthetic Biology“. In: *Synthetic Biology: The Technoscience and Its*

- Societal Consequences*, S. 23-48. Dordrecht; Heidelberg; London; New York: Springer.
- Lamsen, E. N. und Atsumi, S. 2012. „Recent progress in synthetic biology for microbial production of C3-C10 alcohols“. *Frontiers in microbiology* 3:196. DOI: <http://dx.doi.org/>.
- Li, H., Cann, A. F. und Liao, J. C. 2010. „Biofuels: Biomolecular Engineering Fundamentals and Advances“. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering, Vol 1* 1:19-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-073009-100938>.
- Li, H. und Liao, J. C. 2013. „Biological conversion of carbon dioxide to photosynthetic fuels and electrofuels“. *Energy & Environmental Science* 6(10):2892-99. DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/c3ee41847b>.
- Li, Y., Horsman, M., Wu, N., Lan, C. Q. und Dubois-Calero, N. 2008. „Biofuels from Microalgae“. *Biotechnology Progress* 24(4):815-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/Bp070371k>.
- Liang, J., Luo, Y. Z. und Zhao, H. M. 2011. „Synthetic Biology: Putting Synthesis into Biology“. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine* 3(1):7-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/wsbm.104>.
- Lindblad, P., Lindberg, P., Oliveira, P., Stensjo, K. und Heidorn, T. 2012. „Design, engineering, and construction of photosynthetic microbial cell factories for renewable solar fuel production“. *AMBIO* 41 Suppl 2:163-8. DOI: <http://dx.doi.org/>.
- Lovley, D. R. und Nevin, K. P. 2013. „Electrobiocommodities: powering microbial production of fuels and commodity chemicals from carbon dioxide with electricity“. *Current Opinion in Biotechnology* 24(3):385-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2013.02.012>.
- Marguet, P., Balagadde, F., Tan, C. M. und You, L. C. 2007. „Biology by Design: Reduction and Synthesis of Cellular Components and Behaviour“. *Journal of the Royal Society Interface* 4(15):607-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2006.0206>.
- McDaniel, R. und Weiss, R. 2005. „Advances in synthetic biology: on the path from prototypes to applications“. *Current Opinion in Biotechnology* 16(4):476-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2005.07.002>.
- Mukhopadhyay, A., Redding, A. M., Rutherford, B. J. und Keasling, J. D. 2008. „Importance of systems biology in engineering microbes for biofuel production“. *Current Opinion in Biotechnology* 19(3):228-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2008.05.003>.
- Murtas, G. 2009. „Artificial Assembly of a Minimal Cell“. *Molecular Biosystems* 5(11):1292-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/B906541e>.
- Nielsen, J., Larsson, C., van Maris, A. und Pronk, J. 2013. „Metabolic engineering of yeast for production of fuels and chemicals“. *Current Opinion in Biotechnology* 24(3):398-404. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2013.03.023>.
- Olson, D. G., McBride, J. E., Joe Shaw, A. und Lynd, L. R. 2012. „Recent Progress in Consolidated Bioprocessing“. *Current Opinion in Biotechnology* 23(3):396-405. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2011.11.026>.
- Peralta-Yahya, P. P., Zhang, F., del Cardayre, S. B. und Keasling, J. D. 2012. „Microbial Engineering for the Production of Advanced Biofuels“. *Nature* 488(7411):320-28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature11478>.

- Peterhansel, C. 2011. „Best Practice Procedures for the Establishment of a C₄ Cycle in Transgenic C₃ Plants“. *Journal of Experimental Botany* 62(9):3011-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jxb/Err027>.
- Pu, Y., Kosa, M., Kalluri, U. C., Tuskan, G. A. und Ragauskas, A. J. 2011. „Challenges of the utilization of wood polymers: how can they be overcome?“. *Applied Microbiology and Biotechnology* 91(6):1525-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-011-3350-z>.
- Rabaey, K., Girguis, P. und Nielsen, L. K. 2011. „Metabolic and Practical Considerations on Microbial Electrosynthesis“. *Current Opinion in Biotechnology* 22(3):371-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2011.01.010>.
- Rupp, S. 2013. „Next-generation bioproduction systems: Cell-free conversion concepts for industrial biotechnology“. *Engineering in Life Sciences* 13(1):19-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/elsc.201100237>.
- Sathitsuksano, N., George, A. und Zhang, Y.-H. P. 2013. „New lignocellulose pretreatments using cellulose solvents: a review“. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* 88(2):169-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jctb.3959>.
- Searchinger, T., Heimlich, R., Houghton, R. A., Dong, F., Elobeid, A., Fabiosa, J., Tokgoz, S., Hayes, D. und Yu, T.-H. 2008. „Use of US croplands for biofuels increases greenhouse gases through emissions from land-use change“. *Science* 319(5867):1238-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1151861>.
- Shimizu, Y., Kanamori, T. und Ueda, T. 2005. „Protein synthesis by pure translation systems“. *Methods* 36(3):299-304. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymeth.2005.04.006>.
- Sills, D. L., Paramita, V., Franke, M. J., Johnson, M. C., Akabas, T. M., Greene, C. H. und Tester, J. W. 2013. „Quantitative uncertainty analysis of Life Cycle Assessment for algal biofuel production“. *Environmental Science & Technology* 47(2):687-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/es3029236>.
- Skjanes, K., Lindblad, P. und Muller, J. 2007. „BioCO₂ – A multidisciplinary, biological approach using solar energy to capture CO₂ while producing H₂ and high value products“. *Biomolecular Engineering* 24(4):405-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioeng.2007.06.002>.
- Sommer, M. O. A., Church, G. M. und Dantas, G. 2010. „A Functional Metagenomic Approach for Expanding the Synthetic Biology Toolbox for Biomass Conversion“. *Molecular Systems Biology* 6:360. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/msb.2010.16>.
- Stano, P., Carrara, P., Kuruma, Y., de Souza, T. P. und Luisi, P. L. 2011. „Compartmentalized reactions as a case of soft-matter biotechnology: synthesis of proteins and nucleic acids inside lipid vesicles“. *Journal of Materials Chemistry* 21(47):18887-902. DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/c1jm12298c>.
- Styring, S. 2012. „Solar fuels: vision and concepts“. *AMBIO* 41 Suppl 2:156-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13280-012-0273-6>.
- Swartz, J. R. 2006. „Developing cell-free biology for industrial applications“. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology* 33(7):476-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10295-006-0127-y>.

- Swartz, J. R. 2012. „Transforming Biochemical Engineering with Cell-Free Biology“. *Aiche Journal* 58(1):5-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/Aic.13701>.
- Turner, J., Sverdrup, G., Mann, M. K., Maness, P.-C., Kroposki, B., Ghirardi, M., Evans, R. J. und Blake, D. 2008. „Renewable hydrogen production“. *International Journal of Energy Research* 32(5):379-407. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/er.1372>.
- Vinuselvi, P. und Lee, S. K. 2011. „Engineering *Escherichia coli* for Efficient Cellobiose Utilization“. *Applied Microbiology and Biotechnology* 92(1):125-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-011-3434-9>.
- Wackett, L. P. 2011. „Engineering Microbes to Produce Biofuels“. *Current Opinion in Biotechnology* 22(3):388-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2010.10.010>.
- Welch, P. und Scopes, R. K. 1985. „Studies on cell-free metabolism: Ethanol production by a yeast glycolytic system reconstituted from purified enzymes“. *Journal of Biotechnology* 2(5):257-73. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0168-1656\(85\)90029-X](http://dx.doi.org/10.1016/0168-1656(85)90029-X).
- Wijffels, R. H., Kruse, O. und Hellingwerf, K. J. 2013. „Potential of industrial biotechnology with cyanobacteria and eukaryotic microalgae“. *Current Opinion in Biotechnology* 24(3):405-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2013.04.004>.
- Yong, Y.-C., Yu, Y.-Y., Li, C.-M., Zhong, J.-J. und Song, H. 2011. „Bioelectricity Enhancement via Overexpression of Quorum Sensing System in *Pseudomonas aeruginosa*-Inoculated Microbial Fuel Cells“. *Biosensors & Bioelectronics* 30(1):87-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bios.2011.08.032>.
- Young, E. und Alper, H. 2010. „Synthetic Biology: Tools to Design, Build, and Optimize Cellular Processes“. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2010:1-13.
- Zhang, Y.-H. P. 2010. „Production of Biocommodities and Bioelectricity by Cell-Free Synthetic Enzymatic Pathway Biotransformations: Challenges and Opportunities“. *Biotechnology and Bioengineering* 105(4):663-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bit.22630>.
- Zhang, Y.-H. P. 2011. „Substrate channeling and enzyme complexes for biotechnological applications“. *Biotechnology Advances* 29(6):715-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.05.020>.
- Zhang, Y.-H. P., Evans, B. R., Mielenz, J. R., Hopkins, R. C. und Adams, M. W. W. 2007. „High-Yield Hydrogen Production from Starch and Water by a Synthetic Enzymatic Pathway“. *PLoS ONE* 2(5):e456 (6 pp). DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0000456>.
- Zhang, Y.-H. P., Myung, S., You, C., Zhu, Z. und Rollin, J. A. 2011. „Toward low-cost biomanufacturing through in vitro synthetic biology: bottom-up design“. *Journal of Materials Chemistry* 21(47):18877-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/c1jm12078f>.
- Zhang, Y.-H. P., Sun, J. und Zhong, J.-J. 2010. „Biofuel production by in vitro synthetic enzymatic pathway biotransformation“. *Current Opinion in Biotechnology* 21(5):663-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2010.05.005>.

4.4 Fallstudie: Grüne Biotechnologie

4.4.1 Einleitung

In dieser Fallstudie sollen Chancen und Gefährdungspotenziale der Synthetischen Biologie im Bereich der grünen Biotechnologie abgeschätzt werden. Gerade im Bereich der Pflanzen zeigt sich aufgrund der überschaubaren Anzahl von Ansätzen der Synthetischen Biologie mit einer umfangreichen und konstruierenden Herangehensweise, dass eine deutliche Unterscheidung von den Konstruktionen und Methoden der Gentechnik, erschwert ist. Die vorliegende Analyse soll die noch ausstehende Abgrenzung und Definition nicht ersetzen. Sie ist vielmehr darum bemüht, Chancen und Gefährdungspotenziale schon vorhandener Ansätze darzustellen sowie Entwicklungen zu identifizieren, bei denen die Prinzipien der Synthetischen Biologie bereits anfangen, Gestalt anzunehmen und ein zukünftiger Einsatz absehbar ist.

In den nächsten Unterkapiteln wird zunächst die Entstehung der grünen Biotechnologie kurz skizziert, um anschließend ihre klassische Zielstellung und die gegenwärtigen Methoden darzustellen. Der Betrachtungsfokus liegt auf der Identifikation der gegenwärtigen Herausforderungen. Im Anschluss daran werden der Anteil der Synthetischen Biologie und die aktuelle Entwicklung des Anwendungsgebietes erläutert. Den Abschluss der Fallstudie bilden eine Risiko- und Gefährdungsbetrachtung sowie die Ableitung von Handlungsempfehlungen im Sinne der Nutzung von Chancen und der Minimierung von Risiken der Synthetischen Biologie.

4.4.2 Definition und Entstehung des Anwendungsgebiets

Prinzipiell lässt sich die Biotechnologie in die drei Bereiche der weißen, roten und grünen Biotechnologie unterscheiden. In allen drei Bereichen können grundsätzlich Pflanzen zum Einsatz kommen. Die grüne Biotechnologie bzw. die Agrobiotechnologie verbindet unter diesem Begriff die Agrarkultur, die mit Hilfe von Pflanzen die Erzeugung von Nahrungsmitteln sichern soll. In diesem Kontext werden Pflanzen zur reinen Nahrungsmittelproduktion verstanden. Die rote Biotechnologie verbindet mit der Pflanze die Fabrikation verschiedener Medikamente und Impfstoffe für den medizinischen Einsatz. Des Weiteren können auch die nicht pflanzliche Gentherapie und die Herstellung von Biomaterialien (Gewebe und Organe auf nichtpflanzlicher Basis), unter dem Begriff der roten Biotechnologie subsumiert werden. Die weiße Biotechnologie umfasst dagegen die industrielle Herstellung von Feinchemikalien (vgl. Fallstudie weiße Biotechnologie), Biopolymere und die Biomasseverarbeitung (Fallstudie Energie), bei denen auch Pflanzen zum Einsatz kommen können. Der Fokus dieser Fallstudie soll jedoch auf der grünen Biotechnologie liegen. Eine Übersicht über die Verwendungsarten von Pflanzen in den Bereichen der Biotechnologie zeigt die folgende Abbildung:

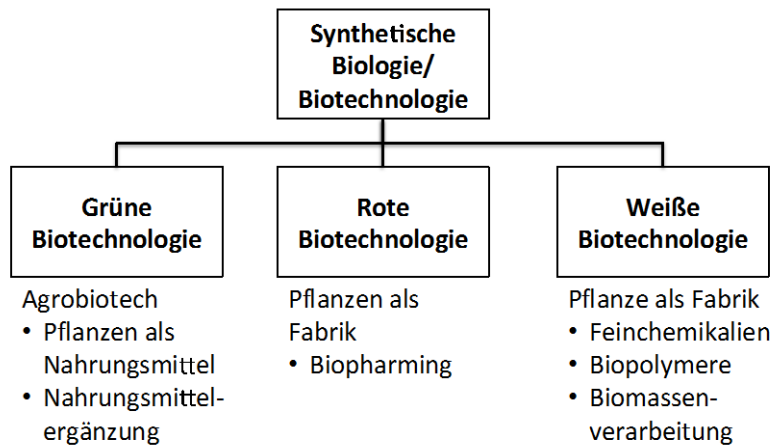


Abbildung 41: Einsatz von Pflanzen im Bereich der Biotechnologie (eigene Darstellung)

Die Entstehung der grünen Biotechnologie liegt geschichtlich bedingt in der Nahrungsmittelproduktion, die zunächst für die Selbstversorgung und später für den Handel betrieben wurde. Seitdem der Mensch sesshaft wurde, werden Pflanzen zur Verbesserung des Ernteertrages domestiziert (Fedoroff 2010; Heslop-Harrison und Schwarzacher 2012). Die Auslese und Selektion wird anhand des Phänotyps und bestimmter Ertragsaspekte durchgeführt. Dabei verhalfen vor allem die Entdeckung der Mendelschen Gesetze und die Formulierung der Darwinschen Evolutionstheorie zur Erkenntnis, dass der Phänotyp vom Genotyp der Pflanze bestimmt wird. Evolutiv setzt sich die am besten angepasste Spezies mit Hilfe von Mutation- und Selektionsmechanismen erfolgreich durch (Flavell 2010; Dassanayake et al. 2012). Auf Basis dessen wurde vom Menschen eine innerartliche und überartliche Züchtung künstlich forciert und erfolgreiche Züchtungen selektiert.

Im Laufe der 1950er und 1960er Jahre konnten erste Erfolge bei der Züchtung von Halbzwegsorten (Weizen, Reis) erzielt werden, die gegenüber ihren größeren Artgenossen den Vorteil besitzen, beim Düngen nicht umzuknicken. Diese Erfolge wurden jedoch kontrovers diskutiert, da der vermeintliche Ertragszuwachs gleichermaßen ökologische Nachteile mit sich bringt (Khush 2001; Evenson und Gollin 2003). Diese Phase der Züchtungsgeschichte wird auch als grüne Revolution bezeichnet.

Im Laufe der frühen achtziger Jahre entstand die grüne Gentechnik. Ihre wichtigsten technischen Entwicklungen bestanden im Einsatz von DNA-Markern zur Nachverfolgung der Genvererbung, der umgebungs- und ortsspezifischen Mutagenese sowie der rekombinanten Gentechnik, die wiederum Grundlage der Biotechnologie ist.

4.4.3 Gegenstand und Zielstellung der klassischen Ansätze

Aufgrund der Teilbereiche der Biotechnologie (siehe Abbildung 41) können verschiedene Zielstellungen für die grüne Biotechnologie abgeleitet werden. Die Zielstellungen können verschiedenen Generationen der grünen Biotechnologie zugeordnet werden. Statt eines Definitionsversuchs sollen in dieser Studie die methodologischen Ansätze nach ihren jeweiligen Zielen eingeordnet werden. Die Hauptzielstellungen beziehen sich auf die Veränderung der pflanzlichen Eigenschaften, den sogenannten Traits.

Zu den Hauptzielen der grünen Biotechnologie zählt die Ertragserhöhung durch erhöhte Stresstoleranz, durch verbesserte Wachstums- sowie durch optimierte Produkteigenschaften für die Phase nach der Ernte (Flavell 2010). Ein weiteres Hauptziel ist die Erzeugung von „Functional Foods“. Der Kerngedanke dieser Zielstellung ist die Ergänzung der Pflanzenfrüchte mit Vitaminen und/oder Fettsäuren (neben anderen nahrungsrelevanten Komponenten), um dadurch den Lebensmitteln eine „zusätzliche Funktion“ zu geben. Ein dritter Zielaspekt befasst sich mit dem Molecular Farming. Diese Zielstellung zählt jedoch zur weißen und roten Biotechnologie und ist nur zur Vollständigkeit aufgeführt. Abbildung 42 zeigt die eben beschriebenen Zielstellungen zur grünen Biotechnologie sowie der roten und weißen Biotechnologie in einer Übersichtsgrafik.

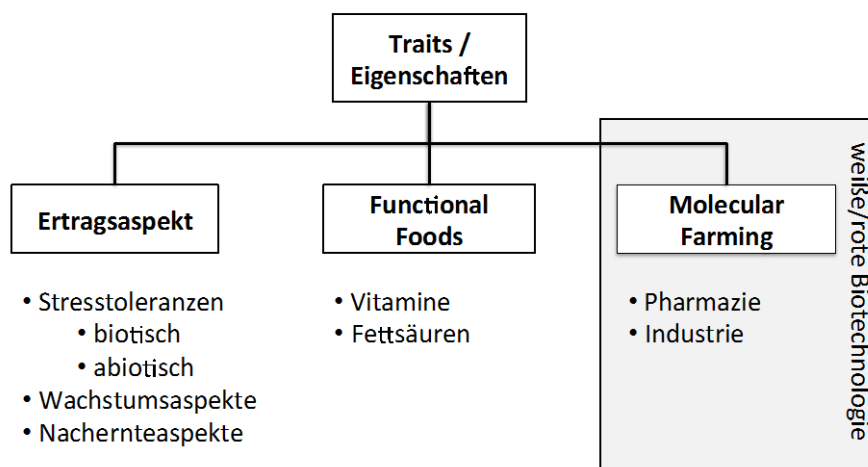


Abbildung 42: Verfolgte Zielstellungen der klassischen Ansätze der grünen und der roten bzw. weißen Biotechnologie (eigene Darstellung)

Die unter den Ertragsaspekten aufgeführten Stresstoleranzen können nach biotischen und abiotischen Stressoren unterschieden werden (Stamm et al. 2011). Biotischer Stress umfasst sämtliche Stressfaktoren, die mit Krankheiten und natürlichen Schädlingen im Zusammenhang stehen. Entsprechend stehen in einer Vielzahl von Untersuchungen Insekten-, Bakterien- und Pilzresistenz vermittelnde Traits im Forschungsfokus.

Abiotischer Stress umfasst dagegen Einflüsse, die auf klima- bzw. klimawandel bedingte Änderungen zurückgehen und drastische Auswirkungen auf die Pflanze und ihre Erträge haben können (Mittler und Blumwald 2010). Zu den Traits werden die Eigenschaften der Kälte- und Hitzetoleranz sowie der Trockentoleranz und dem damit verbundenen geringeren Wasserverbrauch gezählt (Fedoroff 2010). Auch der Salinitätstoleranz von Pflanzen wird ein hoher Stellenwert beigemessen. Auf Grund des gegenwärtigen verstärkten Einsatzes von Schädlingsbekämpfungsmitteln werden zudem Herbizidtoleranzen angestrebt (Dassanayake et al. 2012).

Während also Stresstoleranzen auf eine höhere Ernteausbeute zielen, fokussieren andere Traits, die einer Optimierung der Erträge dienen sollen, auf die Verbesserung des Pflanzenwachstums. Ein Weg dies zu erreichen, ist die Erhöhung der Kohlenstofffixierung. Dabei wird versucht, die in diesem

Zusammenhang weniger produktiven C₃-Pflanzen, zu denen eine Vielzahl von Nahrungs- und Nutzpflanzen wie beispielsweise Reis, Getreide oder Kartoffeln gehören, mit dem CO₂-Fixierungsmechanismus der produktiveren C₄-Pflanzen (z. B. Mais) auszustatten. C₄-Pflanzen benötigen im direkten Vergleich weniger Wasser pro Kilogramm Pflanzenmassenzuwachs (Wenzel 2004; Bar-Even et al. 2010). Dies würde zu einer erhöhten Biomasseproduktion bei geringerem Wasserverbrauch und gleichzeitig verbesserter Trockenheitstoleranz führen. Ein weiteres wünschenswertes Trait unter Produktivitäts- und Wachstumsaspekten ist die Implementierung und Verbesserung der Stickstofffixierung von Pflanzen, die einen (weiteren) limitierenden Faktor für das Wachstum darstellt (Kraiser et al. 2011; McAllister et al. 2012).

Ein anderer Ertragsaspekt setzt bei den Eigenschaften des Erntegutes an (Lers 2012). Dabei sollen die Eigenschaften der Erntefrucht oder der später zu verwertenden Pflanzenteile für den jeweiligen Anwendungszweck verbessert werden. Zu diesen zählen unter anderem Mechanismen und Strukturen, die die Seneszenz und Abszission, die Kältesensitivität und die Beschaffenheit der Ernte beeinflussen (Lers 2012). Zum Beispiel ist eine härtere Außenmembran der Frucht für den Transport wünschenswert, um eventuelle Schäden zu vermeiden. Ein weiteres Beispiel betrifft die Optimierung der Güte von Pflanzenfasern, die in (technischen) Textilien verwendet werden. Letztendlich soll die Güte und Qualität der Ernte in der Zeit zwischen Ernte und Konsum gleich bleiben und den jeweiligen Ansprüchen angepasst werden.

Neben den Ertragsaspekten besteht das zweite Hauptziel der grünen Biotechnologie in der Produktion von „Functional Foods“ zur Nahrungsergänzung. Vorwiegend sollen dabei die Farben, der Geschmack und die Aromen nach Bedarf geändert werden. Daneben spielt die Optimierung der essentiellen Nährstoffinhalte der Ernte eine bedeutende Rolle, um beispielsweise den Anteil von mehrfach ungesättigten Fettsäuren, von essentiellen Aminosäuren und von Vitamine sowie Mineralien, die natürlicherweise nur in wenigen Regionen der Welt verfügbar sind, zu erhöhen. Als ein Beispiel kann der „Golden Rice“ genannt werden, bei dem der Anteil von Beta-Karotenoid erhöht wurde (Beyer et al. 2002). Als Gründe für diese Veränderung wird angeführt, dass Karotenoide der Ketogruppe wie beispielsweise das Astaxanthin, die für ihre unterstützende Rolle bei der photosynthetischen Aktivität bekannt sind, auch antioxidative Eigenschaften aufweisen, mit denen eine antikarzinogene Wirkung verbunden sein kann (Miki 1991; Krinsky 1993; Fujisawa et al. 2009).

Zu den typischen Pflanzen, die in der Grünen Biotechnologie genetisch verändert werden, zählen Soja, Raps, Zuckerrüben, Mais, Reis, Kartoffeln, und Weizen. Je nach Land und Region kann diese Zusammenstellung variieren. Einen Überblick über die verwendeten Pflanzen geben die Veröffentlichungen von James und von Pandey et al. aus dem Jahre 2010 (James 2010; Pandey et al. 2010).

4.4.4 Klassische Ansätze im Bereich der grünen Biotechnologie

Die drei klassischen Bereiche der grünen Biotechnologie gliedern sich in die Domestizierung, in die grüne Gentechnik und als deren Weiterentwicklung die rekombinante Gentechnik. Die Domestizierung verfolgt den Ansatz, Sorten mit

viel versprechenden Eigenschaften künstlich miteinander zu kreuzen. Diese vom evolutionären Zufall geprägte Vorgehensweise ist sehr zeitintensiv und nicht immer von Erfolg gekrönt gewesen. Das Ergebnis der erfolgreichen Kreuzung ist nach einer relativ langen Wachstumsphase meist erst in der Reifephase der Pflanze zu erkennen (Altman und Hasegawa 2012; Heslop-Harrison und Schwarzacher 2012; Weckwerth 2011).

Eingeleitet von der teils umstrittenen „Grünen Revolution“ in den 60ern wurden die ersten Erfolge des systematischen Kreuzens und Auslesens durch die Entwicklung von Weizenhalbzwergarten verzeichnet (Evenson und Gollin 2003; Khush 2001; Weckwerth 2011). Im Laufe der frühen 80er Jahre entstand die grüne Gentechnik als weiterer Ansatz, der durch die rasante Kopplung der Entwicklung von "Enabling Technologies" wie beispielsweise der DNA-Klonierung und -Sequenzierung und den Transformationsmethoden begünstigt wurde (Weckwerth 2011; Ben-Ari und Lavi 2012).

Eine weitere Technik, die bei diesen Ansätzen Anwendung findet, ist die allgemeine und später auch ortsselektive Mutagenese. Die Mutagenese des Pflanzenerbguts wird durch Chemikalien und/oder ionisierende Strahlung hervorgerufen. Ein anschließender Vergleich mit dem Pflanzenwildtyp ergibt Aufschluss über den Effekt der Mutation. Bei der Mutagenese können zwei Methoden unterschieden werden: Der Ansatz der generellen Mutagenese versucht, durch die zufällige Mutation des pflanzlichen Erbguts neue Traits zu erzeugen (Sikora et al. 2011; Ling und Robinson 1997). Die ortsspezifische Mutagenese hingegen strebt eine gezieltere Mutation des Genoms an (Sikora et al. 2011).

Die rekombinante Gentechnik verfügt im Vergleich zum frühen gentechnischen Ansatz über weiterentwickelte Methoden, die eine Transformation artfremder Gene mit Hilfe von Gen-Vektoren ermöglicht. Die rekombinante Gentechnik brachte auch eine verbesserte Selektion und Auslese durch den Einsatz von DNA-Markern mit sich, wodurch eine erfolgreiche Transformation schneller und effektiver nachgewiesen werden kann (Ben-Ari und Lavi 2012). Durch die Weiterentwicklung der Sequenzierungsmethoden wie bspw. der High-Throughput Analytik werden neue Datensätze bzw. Erkenntnisse schneller erzeugt. Dadurch kann der Erfolg genetischer Manipulationen schneller überprüft werden.

Im Allgemeinen zielen die Strategien der klassischen Gentechnik vorwiegend auf die Steuerung der Über- oder Unterexpression von Cis-Elementen ab (Zurbriggen et al. 2012). Cis-Gene bezeichnet die Steuerabschnitte, die regulativ bei der Transkription durch Verstärkung (Enhancer) oder Verminderung (Silencer) von Cis-Genen wirken (Schopfer und Brennicke 2006, S.119). Auf diese Weise sollen die Traits des Wirtsorganismus in der gewünschten Weise modifiziert werden (Century et al. 2008; Stamm et al. 2011; Zurbriggen et al. 2012).

Im Unterschied zur klassischen Gentechnik wird bei der rekombinanten Gentechnik prinzipiell versucht, durch das zusätzliche Einbringen von einem Gen oder wenigen Genen die angestrebten Traits in der Wirtspflanze zu etablieren. Dabei können die eingebrachten Gene auch artfremd d.h. transgen sein. Vereinzelt wird die rekombinante Gentechnik auch als Modern Breeding

bezeichnet. Allerdings sind die Vorgehensweise und die Erfolge der klassischen und rekombinanten Gentechnik umstritten.

Mit Blick auf die Herangehensweise der Ansätze lässt sich erkennen, dass vorwiegend die Vorstellung der eindeutigen Zuordnung einzelner Gene zu den gewünschten Eigenschaften dominiert. Bei weniger komplexen Traits, wie Herbizid- oder Insektizidtoleranz waren diese Strategien zumindest kurzfristig erfolgreich. Im Gegensatz dazu konnten komplexere Traits wie Trockentoleranz nicht durch transgene Transformationen im Wirtsorganismus eingebracht werden (Waseem et al. 2011). Interessanterweise konnten die gewünschten Eigenschaften durch die Einbringung von mehreren Genen besser in die Wirtspflanze eingebracht werden (Naqvi et al. 2010).

4.4.4.1 Welche Herausforderungen gibt es bei den klassischen Ansätzen?

Die grundlegenden Probleme der gegenwärtigen Ansätze bestehen in Wissensdefiziten. Für eine erfolgreiche Implementierung und Modifikation von Traits müssen folgende Fragen beantwortet werden können (Orzaez et al. 2010):

- Welche(s) Gen(-Netzwerke) sind für welche Traits verantwortlich?
- Wie hängen diese Gene bzw. Gennetzwerke im Gesamtsystem der Pflanze zusammen?
- Wie können diese in eine Wirtspflanze implementiert werden? D.h. an welcher Stelle auf welche Weise?

Für einen Ansatz beruhend auf der Synthetischen Biologie (in bottom-up-Sicht) stellt sich zu dem die Frage:

- Können Pflanzen von Grund auf neu konstruiert werden bzw. gibt es Minimalpflanzen?

Um diese Fragen beantworten zu können, ist es notwendig, die biochemischen Abläufe und deren Zusammenspiel auf den verschiedenen Systemebenen sowie deren Korrelation zu den entsprechenden Genen zu kennen. In diesem Zusammenhang wird auch von Genbereichen, den so genannten „quantitative trait loci“ (QTL) gesprochen (Langridge und Fleury 2011). Traits beschränken sich nicht auf einzelne Gene sondern auf mehr oder weniger zusammenhängende Genbereiche. Zur Erzeugung der gewünschten Traits ist es zweckmäßig, für die erfolgreiche Transformation der transgenen Konstrukte ihre Einbringungsstelle im pflanzlichen Organismus zu kennen und kontrollieren zu können (Dhar et al. 2011).

4.4.4.1.1 Einbringung und Aufnahme von Genen in der Wirtspflanze

Im Zuge der genetischen Erforschung von Pflanzen traten verschiedene Probleme bei der Einbringung von Genen und beim Einbau dieser Gene ins Genom auf. Dabei wurde unter anderem die Erkenntnis gewonnen, dass mutmaßlich vorteilhafte QTLs auch mit nachteiligen Traits korreliert sein können (Gertz et al. 1999 zitiert in Kotschi 2008; Waseem et al. 2011). Eine eindeutige Zuordnung scheint mit den gegenwärtigen technischen Möglichkeiten nicht möglich oder nur mit einem sehr hohen Aufwand verbunden zu sein.

Auch die Größe der DNA-Abschnitte ist gegenwärtig bei der Transformation mehrerer Gene noch ein limitierender Faktor (Dhar et al. 2011). Gegenwärtige Strategien zur Transformation umfassen zwei Hauptmethoden:

- der biolistische Transfer mittels einer Genkanone und
- die Nutzung des natürlichen Pathogens *Agrobacterium tumefaciens* als DNA-Vektor

Andere Transformationsmethoden konnten sich bisher aus ökonomischen und verschiedenen anderen Gründen nicht durchsetzen (vgl. Matsumoto und Gonsalves 2012).

Weitere Herausforderungen im Bereich der Transformation sollen nachfolgend kurz genannt werden:

- keine direkte Kontrolle der Genaufnahme (Moeller und Wang 2008)
- Probleme bei der Einbringung mehrerer Gene, insbesondere für biosynthetische Pfade durch Wechselwirkung (Cross-Talk) mit wirtseigenen metabolischen Pfaden (Gutterson und Zhang 2004; Dhar et al. 2011).
- Verminderte Stabilität und erhöhte Variabilität in der Expressionsrate und Ausprägung der jeweiligen Traits, die durch Positionseffekte hervorgerufen werden können und teilweise zu Gen Silencing bzw. Mis-Expression führen können (Fedoroff 2010; Singer, Stacy D. et al. 2011; Waseem et al. 2011).

An der Lösung dieser Probleme wird gegenwärtig geforscht. Ein Durchbruch scheint aber bisher nicht in Sicht, da die zugrunde liegenden Mechanismen nicht verstanden sind. Beispielsweise könnte eine mögliche Erklärung für die Instabilität des genetischen Konstrukts sowie seiner unterschiedlichen Expressionsraten in der beeinträchtigten Interaktion von multiplen Enhancer- und Promotorbereichen liegen, die bei der Translation meist unabhängig von Position und Orientierung sind und dadurch bei der Ablesung von Genen interferieren können (Singer, S. D. et al. 2011; Singer, Stacy D. et al. 2011).

Nicht nur die Beobachtung, dass transgene Konstrukte miteinander interferieren legt die Vermutung nahe, dass komplexere Abläufe für die Traits verantwortlich sind. Es ist zudem die Erkenntnis, dass recht multiple und komplexe Reaktionen in Pflanzen als Stressantwort ablaufen (Singer, Stacy D. et al. 2011). Sie lassen die Notwendigkeit für eine integrierte Systemansicht der Pflanzen erkennen (Century et al. 2008; Mochida und Shinozaki 2011). Dies führt zu zwei weiteren Herausforderungen, die nachfolgend erläutert werden sollen.

4.4.4.1.2 Defizite in der Systembiologie und bei den Enabling Technologies

In der Vergangenheit waren vorwiegend Mikroorganismen und säuger-basierte Zellsysteme Gegenstand der Synthetischen Biologie. Die Forschung auf der Basis von Pflanzenzellen erhielt eine relativ geringe Aufmerksamkeit (Purnick und Weiss 2009; Weber und Fussenegger 2010; Zurbriggen et al. 2012). Vermutlich ist dies damit zu begründen, dass Mikroorganismen sich wesentlich einfacher durch die weniger komplexen Reaktionen untersuchen lassen bzw. aufgrund der humanmedizinischen Relevanz Säugetiere im Vordergrund standen. Des Weiteren lag der anfängliche Forschungsfokus nur auf wenigen Modellpflanzen

wie *Arabidopsis thaliana* sowie Reis und Mais (Langridge und Fleury 2011; Stamm et al. 2011). Reis und Mais sind weltweit relevante Nutz- und Nahrungspflanzen und dadurch von besonderer Bedeutung. *A. thaliana* ist dagegen ein repräsentativer Vertreter der höheren Pflanzen und bietet einige Vorteile gegenüber anderen Pflanzenarten. Zu diesen zählen die kurze Generationszeit von ca. acht Wochen und die Möglichkeit, diese Pflanze in Reagenzgläsern züchten zu können. Zudem besitzt *A. thaliana* das bisher kleinste bekannte Kerngenom höherer Pflanzen von etwa 120 Megabasenpaaren in fünf haploiden Chromosomen, die sich leicht mutagenisieren lassen. Aufgrund der geringen Kerngenomgröße und der kurzen Generationsdauer lassen sich erfolgreiche Transformationen und Mutationen in relativ kurzer Zeit nachvollziehen (Schopfer und Brennicke 2006, S.142).

Der Fokus auf wenige Modellpflanzen ermöglichte zwar ein erstes Verständnis über die Pflanzenphysiologie, andererseits können diese Erkenntnisse nicht unbedingt auf andere Pflanzenarten mit größeren Genomen übertragen werden (Schopfer und Brennicke 2006; Peleg et al. 2012). Auf der Seite der „enabling Technologies“ werden ebenfalls Fortschritte benötigt, da diese Techniken bisher vorwiegend an Zellen von Mikroorganismen eingesetzt wurden (Yuan et al. 2008). Daher ist die Fokussierung auf wenige Modellpflanzen eher als eine sukzessive Verbesserung der Techniken zu sehen (Langridge und Fleury 2011).

Gleichwohl wird auch eine allgemeine grundsätzliche Kritik an der grünen Biotechnologie geäußert. Denn die bisherigen Bemühungen erbrachten nur minimale Verbesserung im Gesamtsystem „Pflanze“, weil die Pflanze nur hinsichtlich eines partiellen Stressors optimiert wird und somit nicht alle Umgebungsvariablen berücksichtigt werden (Mittler und Blumwald 2010; Singer, Stacy D. et al. 2011). Ebenso können nur schwierig reproduzierbare Daten aufgrund der variablen Umgebungsbedingungen generiert werden (Sheehy et al. 2008). Deswegen sollten auch Bemühungen für reproduzierbare Laborverhältnisse mit in die Überlegungen einbezogen werden (Mittler und Blumwald 2010).

4.4.5 Systemische Lösungsansätze

In der Vergangenheit wurden Forschungsdaten auf unterschiedlichen Ebenen von Pflanzen generiert, die allesamt einzeln betrachtet nur begrenzte Einsichten in die Funktionsweise des Gesamtorganismus ermöglichten. Die Einzelbetrachtung der Datensätze aller -omics Ebenen schien daher nicht zum gewünschten Transformationserfolg zu führen (Moreno-Risueno et al. 2010). Zu den -omics Ebenen zählen die (funktionale) Genomik, Epigenomik, Proteomik, Interaktomik, Metabolomik, Hormonomik, die auf diesen Zellebenen Forschungsdaten für die Systembiologie (Bioinformatik) zur Verfügung stellen (Mochida und Shinozaki 2011). Genomik bezieht sich auf Untersuchungen des Genoms mit Hilfe von DNA-Sequenzierung und Gen-Mapping. Funktionale Genomik betrachtet die Dynamik von Transkriptions- und Translationsprozessen sowie die Genfunktionen. Die Epigenomik versucht die Veränderungen des Phänotyps, die nicht ursprünglich im Genotyp festgelegt waren, zu erklären. Die Proteomik erforscht die Gesamtheit der zellulären Proteine und ihre Mengenverhältnisse in einer statischen Betrachtung. Im Unterschied dazu, beschreibt die Interaktomik die dynamischen Aspekte von Protein-Protein-Interaktionen in Zellen. Hormonomik erforscht die

Signalmoleküle, die die Entwicklung und das Stressverhalten der Pflanzen beeinflussen (Mochida und Shinozaki 2011). In diesem Zusammenhang steht auch die Metabolomik. Die Metabolomik ist eine relativ junge Methode im Vergleich zu den anderen –omics Ansätzen und untersucht alle Stoffwechselprodukte und deren Zusammenhänge in Zellen. Herausforderungen ergeben sich einerseits aus der natürlichen Variabilität der physiko-chemischen Eigenschaften der Metabolite und ihrer hohen Anzahl (derzeit geschätzt >200.000). Andererseits ist die Übertragung von metabolischen Pfaden von Pflanze zu Pflanze nicht bzw. nur eingeschränkt möglich (Okazaki und Saito 2012). Die Abbildung 43 zeigt den Zusammenhang der verschiedenen omics-Ebenen mit dem Bezug zum Phänotyp sowie die Verbindung dieser Ebenen durch die Bioinformatik.

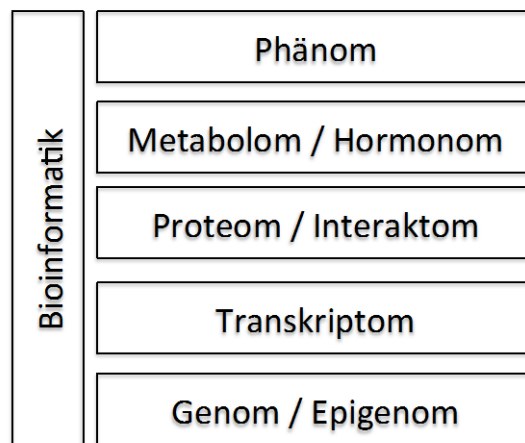


Abbildung 43 Zusammenhang der einzelnen –omics Ebenen und der Bioinformatik (eigene Darstellung)

Den –omics Technologien und deren Vernetzung durch die Bioinformatik und Systembiologie wird mittlerweile eine besondere Bedeutung zugesprochen, da diese integrative Sicht auf das Pflanzensystem neue Erkenntnisse und Erklärungsmodelle für die beobachteten Phänotypen ermöglicht (Yuan et al. 2008; Shulaev et al. 2008; Moreno-Risueno et al. 2010; Fukushima et al. 2009; Ellis und Goodacre 2012). Es gilt also, die Pflanze als komplexes biochemisches System zu verstehen und dessen erlernte Reaktionen auf verschiedenste (gleichzeitige) Umwelteinwirkungen nachzuvollziehen (Junker und Junker 2012). In diesem Zusammenhang scheinen die pflanzlichen Metaboliten eine wichtige Rolle zu spielen. Beispielsweise ist die Reaktion der Pflanze auf biotischen oder abiotischen Stress weniger eine Reaktion auf einen einzelnen Einfluss, sondern eher ein komplexer, teils kaskadenartiger Ablauf, der die regulatorischen Kontrollnetzwerke steuert und beispielsweise die Genexpression für die jeweilige Stressantwort beeinflusst (Shulaev et al. 2008; Saito und Matsuda 2010; Okazaki und Saito 2012).

4.4.6 Einflüsse der Synthetischen Biologie auf neue Ansätze

An dieser Stelle sollen der Entwicklungsstand und die Entwicklungsrichtung neuer Ansätze beschrieben werden. Diese Ansätze setzen auf unterschiedlichsten Komplexitätsebenen, vom Genom bis hin zur interzellulären Kommunikation, an. Im Folgenden wollen wir auf einige dieser

Ansätze eingehen und daneben auch eine neue Transformationstechnik vorstellen.

4.4.6.1 Signaltransduktion

Auf der Ebene der Signaltransduktion setzen die Forschungsarbeiten von Antunes et al. aus der Forschergruppe um June Medford von der Colorado State University an (Antunes et al. 2009; Antunes et al. 2011). Im Allgemeinen laufen Signalübertragungen kaskadenförmig in nicht-linearer Form ab. Auslöser für diese Kaskaden sind Stimuli aus der Umwelt, die von der Pflanzenzelle wahrgenommen und ins Zellinnere zumeist durch Phosphorylierung verschiedener Proteindomänen kaskadenförmig weitergeleitet werden (Antunes et al. 2009). Die Signaltransduktion wird durch Phytohormone eingeleitet, die einen strategischen Ansatzpunkt für die geplanten Veränderungen darstellen (Stamm et al. 2011). Ein bekannter Signaltransduktionspfad basiert auf Histidinkinase. Diese Enzyme kommen sowohl in Bakterien als auch in Pflanzen vor. Antunes et al. konnten einen synthetischen Signaltransduktionspfad ausgehend von einem Bakterium in die höhere Pflanzenart *A. thaliana* implementieren. Ein zusätzliche implementierter substanz-spezifischer Rezeptor kann diesen Signaltransduktionspfad in der Pflanze aktivieren und dadurch für eine Genexpression sorgen (Antunes et al. 2011). Diese Technik könnte nach Antunes et al. für die Biosensorik von größeren Landstriche verwendet werden, weil die Rezeptorspezifität durch ein vorgelagertes, veränderbares Bindeprotein an unterschiedliche Substrate angepasst werden kann (Antunes et al. 2011).

4.4.6.2 Interzelluläre Kommunikation in der Morphogenese und Phytobricks

Die Forschergruppe um Jim Haseloff von der University of Cambridge beschäftigt sich mit der synthetischen Pflanzenmorphogenese und fokussiert mehr auf die interzelluläre Kommunikation (Osbourn et al. 2012). Ziel ist es, die Entwicklung von pflanzlichen Geweben nachzuvollziehen, modellhaft zu beschreiben sowie darauf aufbauend das Pflanzenwachstum *in silico* zu modellieren und zu konstruieren. Dabei verfolgt die Gruppe die Hypothese, dass Zellen mit der nächsten Nachbarzelle in einer bilateralen Verbindung stehen und auf diesem Wege Informationen austauschen (Dupuy et al. 2008). Für diese Hypothese spricht das Phänomen, dass einzelne kleine Gentransformationen bereits (große) Auswirkungen auf der Zell- und Gesamtsystemebene haben können. Für das Vorgehen verwendet die Forschergruppe niedere Pflanzenarten wie z.B. die Grünalge *Coleochaete scutata*, um die komplexen Mechanismen der Zellproliferation besser nachvollziehen zu können (Dupuy et al. 2010). Dupuy et al. konnten nachweisen, dass die Proliferation und Morphogenese zu einem großen Teil durch die biophysischen Einflüsse in Grenzflächennähe der Zellen bestimmt werden. Durch die *in silico* Modellierung mit Hilfe der zellulären Automatentheorie haben Dupuy et al. mit wenigen einfachen autonomen Grundregeln das Zell(gewebe)wachstum von *Coleochaete scutata* modellieren können (Dupuy et al. 2010). Innerhalb dieser Studie weisen die Autoren darauf hin, dass die genetische Regulation im Zellinneren einen weiteren Einfluss auf die Morphogenese besitzt. Eine rationale Konstruktion kann folglich erst dann erfolgen, wenn beide Theorien entsprechend in einem Modell integriert sind und durch iterative experimentelle Versuche neue

Datensätze generiert worden sind (Dupuy et al. 2010). Des Weiteren müssen für die weitergehende rationale Konstruktion von Pflanzen(modulen) die Verbindungen zwischen den verschiedenen Ebenen vom Genom bis hin zu einfachen Ökosystemen untersucht und verstanden werden (Osborn et al. 2012).

Zum Zwecke der rationalen Konstruktion werden standardisierte genetische Bausteine, so genannte Phytobricks, als pflanzliches Pendant zu den Biobricks entwickelt und unter der Leitung vom Jim Haseloff gesammelt (Orzaez et al. 2010; Junker und Junker 2012). Ziel ist es, eine Datenbank zu schaffen, und verschiedene standardisierte genetische Module (für Enzyme, Transkriptionsfaktoren und nicht kodierende Sequenzen wie Promotoren), für die Synthetische Pflanzenbiologie zur Verfügung zu stellen.

Orzaez et al. weisen in ihrem Artikel auf die im Vergleich zur Mikrobiologie gesteigerten Herausforderungen hin. Allein die Transformation erfolgt in vielen Fällen durch binäre Vektoren, bei denen die zu übertragende DNA-Sequenz und die Virulenzgene zur Übertragung in das Pflanzengenom in zwei unterschiedlichen Plasmiden enthalten sind. Zudem können, aufgrund der Größe der Phytobricks, Probleme bei der Identifikation der richtigen Restriktionsstelle auftreten. (Orzaez et al. 2010)

Eine weitere Herausforderung, die sich bei der Übertragung der Ansätze aus Mikroorganismen auf höhere Pflanzen stellt, ist die Identifikation der Ursache-Wirkungsbeziehung. Im Fall von niederen Pflanzen können zeitlich verzögerte Wirkungen zwar noch abgebildet werden, schwieriger wird es jedoch bei den höheren Pflanzen. Hier liegen wesentlich komplexere Abläufe vor, die zudem durch überlappende Reaktionen an Eindeutigkeit einbüßen. Des Weiteren weisen die Autoren auf beschränkte Möglichkeiten zur molekularen Manipulation hin. (Dupuy et al. 2010)

4.4.6.3 Minichromosomen als neue Transformationsmethode

Für das Einbringen komplexerer Traits, metabolischer Pfade oder vollständig neugestalteter Organellen werden größere DNA Moleküle benötigt (Gibson et al. 2009; Que et al. 2010). Mögliche Strategien befassen sich mit dem klassischen Trait Stacking, bei dem mehrere Merkmale in den Zielorganismus eingebracht werden. Darüber hinaus gibt es neuere Trends bei den Transformationsmethoden, die in Naqvi et al. und Que et al. dargestellt werden (Naqvi et al. 2010; Que et al. 2010). Neben einer Reihe von anderen Einbringungsarten wird dort der Methodik der Mini-Chromosomen bzw. synthetischer Chromosomen ein hohes Potenzial zugetraut (Houben und Schubert 2007; Yu und Birchler 2007; Yu et al. 2007a; Birchler et al. 2010; Dhar et al. 2011; Gaeta et al. 2012). Die folgende Beschreibung basiert im wesentlichen auf Gaeta et al. (Gaeta et al. 2012).

Synthetische Chromosomen erlauben es, unabhängig vom vorhandenen Genom, verschiedene Transgene zu schichten (Gaeta et al. 2012). Es wird dadurch möglich, mehrere Traits oder sogar metabolische Pfade in Pflanzen zu etablieren. Damit zählt dieser Ansatz zu den Multigen-Engineering Ansätzen (Que et al. 2010; Naqvi et al. 2010; Gaeta et al. 2012). In Pflanzenzellen existieren Chromosomen nicht in kreisförmiger, sondern in einer X-förmigen linearen Anordnung. Die Form entsteht im Zellteilungszyklus, kurz vor dem

Abschluss der Zellteilung. Die Einschnürungsstelle wird als Centromer und die jeweiligen Enden als Telomere bezeichnet. Die Telomere dienen der Stabilisierung des Chromosoms. Sie verbrauchen sich jedoch bei der Zellteilung. Für die Stabilisierung des Chromosoms muss eine Mindestanzahl an Wiederholungssequenzen in den Telomerbereichen vorliegen. Telomere können Enzyme, so genannte Telomerasen, beauftragen, deren Enden (von denen eine Mindestanzahl bestehen muss) zu regenerieren (Yu et al. 2006). Unter Nutzung dieses Reparaturmechanismus können neue bzw. andere Chromosomen in Form von Telomersequenzen in Zellen stabil eingebracht werden. Dies wurde zuerst in Säugerzellsystemen gezeigt (Farr et al. 1991). Die Funktion des beschriebenen Mechanismus konnte auch in pflanzlichen Maiszellen mit einem Markergen nachgewiesen werden (Yu et al. 2006). Die Minichromosomen können aus bestehenden Chromosomteilen *in vivo* hergestellt werden. Diese Vorgehensweise wird als top-down Ansatz bezeichnet. Dagegen werden im bottom-up Ansatz neue Mini-Chromosomen (de-novo) künstlich zusammengestellt. Für pflanzliche Zellen ist bisher nur der top-down Ansatz realisiert worden. Die Erfolgchancen des bottom-up Ansatzes werden bislang noch kontrovers diskutiert (Houben und Schubert 2007; Yu et al. 2007b; Birchler et al. 2010).

Die allgemeinen Vorteile des Minichromosomenansatzes werden in der vergleichbar großen Transgenanzahl und der Vermeidung der Probleme der klassischen Gentechnik gesehen (Dhar et al. 2011). Zu diesen klassischen Problemen gehört die Verlinkung der Transgene zu unerwünschten Allelen, die nachträglich nicht korrigiert werden kann. Zudem können Minichromosomen als unabhängige Konstrukte über mehrere Zelllinien bestehen und unterliegen nicht der unvorteilhaften Kosegregation, bei dem mehrere (auch unvorteilhafte) Gene zusammen vererbt werden (Yu et al. 2006; Gaeta et al. 2012). Prinzipiell kann diese Methodik an den weitverbreiteten regulären A-Chromosomen oder an den irregulären B-Chromosomen durchgeführt werden. Der letztere Ansatz über die B-Chromosomen und deren Bedeutung bei der Zellteilung ist noch nicht vollständig verstanden. Zudem sind diese Chromosomen nicht in allen Pflanzenspezies vorhanden (Gaeta et al. 2012; Houben und Schubert 2007). Die Transformation der Chromosomen wird in der Regel über das *Agrobacterium tumefaciens* ermöglicht (Yu et al. 2006).

4.4.7 Perspektiven

Im Bereich der grünen Biotechnologie werden vor allem die Ziele der grünen Gentechnik angestrebt. Hinzu kommen geplante Nutzungen für die Herstellung von Pharmazeutika, Impfstoffen und Feinchemikalien (Birchler et al. 2010). Des Weiteren werden Anwendungsbereiche von pflanzlichen Technologien dort gesehen, wo herkömmliche Verfahren ökonomisch nicht tragbar sind (Macek et al. 2008). Zu diesen Bereichen zählen allgemeine Ökosystemdienstleistungen, wie zum Beispiel die

- Bepflanzung verwüsteter Landstriche (Heslop-Harrison und Schwarzacher 2011),
- Dekontamination von Schwermetall-belastetem Grundwasser (Macek et al. 2008; Harfouche et al. 2011),

- neue Dienstleistungen wie Carbon Capturing (Heslop-Harrison und Schwarzacher 2011) oder
- die Anwendung als Biosensoren für große Flächen (Antunes et al. 2011) und
- das selbstgesteuerte Wachstum von Pflanzengewebe (Dupuy et al. 2010).

Die allgemeinen gegenwärtig bestehenden Herausforderungen entsprechen den in Kapitel 4.4.4 beschriebenen Fragestellungen. Durch den Ansatz der synthetischen Chromosomen kann zumindest die Begrenzung der Transformationsmethoden hinsichtlich der Anzahl der Transgene umgangen werden. Birchler fasst in seiner Publikation folgende Herausforderungen für die auf Minichromosomen beruhenden Techniken zusammen:

- Übertragung des Minichromosomenansatzes auf andere Pflanzenarten (Xu et al. 2012),
- Verständnis der Telomer-Manipulationstechnik beim Minichromosomenansatz,
- Aufklärung des Zusammenhangs zwischen Chromosomgröße und Regeneration sowie Funktionalität,
- Entwicklung weiterer Selektionsmarker für die Bestimmung des Transformationserfolgs,
- Entwicklung weiterer Systeme für eine nachträgliche Manipulation von Minichromosomen ,
- Vergrößerung der transferierbaren DNA Menge.

4.4.8 Potenzial- und Risikoabschätzung

Der gegenwärtige Fortschritt in der grünen Biotechnologie zeigt sich vor allem in den weiterentwickelten, umfangreicheren Gentransformationen, durch die einzelne aber auch mehrere Traits in Form umfangreicherer Gencluster in eine Wirtspflanze stabil eingebracht werden können. Neue Funktionen und Anwendungen sind gegenwärtig nur bei den pflanzlichen Biosensoren und Ökosystemdienstleistungen zu erkennen. Andere Forschungsarbeiten befinden sich eher im Grundlagenbereich.

Mit dem Anspruch der Synthetischen Biologie, durch einen umfassenden rationalen Ansatz verbesserte oder gezielt neue Funktionen bis hin zu gänzlich neuartigen Systemen zu entwickeln, entstehen neben möglichen Chancen jedoch auch neue Risiken. Beide Seiten der Medaille sollen in den folgenden Unterkapiteln untersucht werden.

4.4.8.1 Mögliche Potenziale der Synthetischen Biologie in der Pflanzenbiotechnologie

Die Anwendung der Prinzipien der Synthetischen Biologie in pflanzlichen Organismen steht noch ganz am Anfang. Für ihre Verwendung im Sinne der Ziele der grünen Gentechnik sei deshalb für die Diskussion von Nutzen- und Gefährdungs- bzw. Risikoaspekten auf die Publikationen des Sachverständigenrats für Umweltfragen verwiesen (SRU 2004, 2007). In diesen Analysen wird insbesondere die Zwiespältigkeit vermeintlicher Potenziale deutlich. Gleichzeitig werden genauere Untersuchungen der mehrdimensionalen Aufgabenstellungen in der grünen Gentechnik empfohlen, da die avisierten

Ausbeuteerhöhungen von diversen Einflussfaktoren abhängig sind. Analog zur Gentechnikdebatte ist die Verdeutlichung des zusätzlichen Nutzens eine Grundvoraussetzung für die gesellschaftliche Akzeptanz der Synthetischen Biologie in der Landwirtschaft (vgl. Sauter 2005).

Erste Anzeichen für eine Entwicklung in Richtung Synthetische Biologie, d. h. hin zum Prinzip der umfassenden Umgestaltung von Lebewesen für bestimmte Zwecke zeigen die Studien zum Einsatz von Pflanzen als Biosensoren (Antunes et al. 2009; Antunes et al. 2011). Dieser Anwendungsbereich bietet ein großes Potenzial, allerdings müssen in diesem Zusammenhang auch die Implikationen von Freisetzungen beachtet werden. Im Rahmen weiterer Ansätze wird versucht, Pflanzen (insbesondere Bäume) zur Dekontamination verunreinigter Böden einzusetzen, insbesondere dort, wo die herkömmlichen Methoden ökonomisch nicht rentabel sind.

Auch für die Erschließung neuer Flächen durch die Bepflanzung verwüsteter Landstriche sollen neue Pflanzen zum Einsatz kommen, die im Vergleich zu konventionellen Pflanzen aufgrund der extremen Umweltbedingungen Fuß fassen können (Stresstoleranz bzgl. Wasser, Salinität, Temperatur). Ein Treiber dieser Entwicklungen ist die Aussicht auf eine langfristige Entschärfung des Flächenkonflikts für die Biomassenproduktion.

Weitere mögliche Potenziale können vom heutigen Kenntnisstand aus nicht identifiziert werden. Potenziale der Anwendung von Prinzipien der Synthetischen Biologie für die Bereitstellung von Energieträgern werden gesondert im Kapitel 4.3 in der Fallstudie „Energie“ diskutiert.

Es ist denkbar, dass im Zuge des Erkenntnisfortschritts zu genetischen und metabolischen Zusammenhängen neue und andere Funktionen sowie Anwendungen angestrebt und realisiert werden können. In diesem Zusammenhang sei nochmals auf die Arbeiten von June Medford und Jim Haseloff hingewiesen.

4.4.8.2 *Potenzielle Risiken der Synthetischen Biologie im Pflanzenbereich*

Grundsätzlich muss bei der Betrachtung der Risiken der Synthetischen Biologie im Anwendungsbereich der grünen Biotechnologie zunächst die Frage gestellt werden, in wie weit sich die Risiken von denen der Gentechnik unterscheiden bzw. ob auch völlig neue Risiken auftreten können.

Im Folgenden sollen zunächst kurz die klassischen Risiken der grünen Biotechnologie beschrieben und mit möglichen neuen Risiken durch den Einzug der Synthetischen Biologie in diesen Bereich verglichen werden.

Gemäß dem (öko)toxikologischen Risikoverständnis, in welchem Risiko als Funktion von Gefährdung (Wirkung) und Exposition aufgefasst wird, werden im Folgenden die Umweltrisiken entsprechend differenziert betrachtet. Dabei wird zunächst nur auf die additiven Risiken eingegangen, die parallel auftreten könnten. Im Unterschied dazu stellen synergetische Risiken diejenigen Risiken dar, die zusammen genommen in Form von Kombinationswirkungen ein verstärktes oder gänzlich anderes Risikopotenzial beherbergen. Ein Beispiel für synergetische Risiken wären zwei Stoffe, die aufgrund ihrer Eigenschaften für sich alleine genommen kein oder lediglich ein geringes Risiko darstellen, jedoch in Kombination miteinander ein neues oder verstärktes Risiko besitzen. Eine

Betrachtung dieser Kombinationswirkungen wird aufgrund ihrer Komplexität im Folgenden nicht vorgenommen.

4.4.8.3 Bekannte und neue Gefährdungspotenziale

Allgemein werden Gefährdungen als negative Wirkungen auf Organismen, Populationen, Ökosysteme oder Menschen unterschieden. Auf diesen Ebenen können sich Gefährdungspotenziale unterschiedlich äußern. Im Kontext der klassischen Resistenzen gegen Herbizide und Insektizide werden die Immunresistenzen von Schädlingen, Bakterien oder Viren und auch der Einfluss auf nutzbringende Organismen als unbeabsichtigte schädliche Auswirkungen angesehen. Ein Beispiel dafür ist der bereits eingesetzte bt-Mais, der ein Toxin der Bakterienart *Bacillus thuringiensis* produziert und damit Schädlinge abwehren kann. Neben der möglichen Wirkung dieses Toxins auf weitere Organismen stellen auch andere Bestandteile dieser veränderten Maispflanzen eine Gefährdungsquelle dar (Schmidt et al. 2009). Denn mit dem Gentransfer werden auch Markergene in Form von Antibiotikaresistenzen für den Nachweis der erfolgreichen Transformation parallel zur genetischen Information des Toxins in die Pflanze eingebracht. Bei einer Übertragung dieser Resistenzen durch horizontalen Gentransfer könnte es zur Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in Bakterien kommen (Sinemus et al. 2013).

Im Zuge der Entwicklung neuer gentechnisch veränderten Organismen (GMO) werden vermehrt auch mögliche toxische und allergische Wirkungen auf den Menschen und Tiere diskutiert. So konnte beispielsweise für genmodifizierte Erdnüsse ein erhöhtes allergisches Potenzial für Ratten nachgewiesen werden, wodurch auch eine Gefährdung des Menschen in Betracht gezogen werden muss (Prescott et al. 2005; Pandey et al. 2010).

Die Diskussion von Umweltwirkungen der GMO in Ökosystemen bezieht sich auf das unbekannte Verhalten der genetisch veränderten Organismen in der offenen Umwelt sowie auf die mögliche Einschränkung der Biodiversität. Im ersten Fall wird befürchtet, dass der Einsatz transgener Pflanzen die Verdrängung der natürlichen Arten durch Fitnessvorteile und eine damit verbundene Verschiebung des Ökosystemgleichgewichts auch zu Gunsten nicht betrachteter Zielorganismen mit sich bringt. Die damit verbundenen Auswirkungen auf die Umwelt und den Menschen sind daher - wenn überhaupt - nur schwer abzuschätzen. Der zweite Aspekt betrifft den Verlust der Biodiversität, der in zweierlei Hinsicht eintreten kann. Durch monokulturellen Anbau kann zum einen ein Artenvielfaltsverlust eintreten, zum anderen kann durch eine stetige monokulturelle Bepflanzung der Nährboden negativ beeinflusst werden (Gepts 2002; Pandey et al. 2010). Mit Bezug auf die Biodiversität werden allerdings auch gegenteilige Meinungen geäußert. Carpenter argumentiert beispielsweise, dass allein durch die Erweiterung der betrachteten Ökosystemgrenzen eine positive Bilanz der Biodiversität entstehen kann (Carpenter 2011). Als Grund wird der geringere Insektizideinsatz angeführt, der tendenziell in einem größeren Betrachtungsraum das Überleben anderer Arten ermöglicht. Die Reduzierung des Insektizideinsatzes ist jedoch umstritten (Zacune 2011). Daneben wird empfohlen, die Diskussion nicht auf Biodiversitäten von Ökosystemen zu begrenzen, sondern auf die jeweilige Dienstleistung eines Ökosystems zu fokussieren (Conner et al. 2003). Diese Dienstleistung ist nicht wie der

Biodiversitätsbegriff auf einzelne quantitative Zahlen begrenzt, sondern umfasst sämtliche in einem Ökosystem vorhandene Populationen und deren Zusammenwirken für den Ökosystemservice. Für die Risikoabschätzung mit Blick auf Ökosysteme stellt sich jedoch die Schwierigkeit, den Einfluss der transgenen Pflanzen von den natürlichen zu differenzieren (Andow und Zwahlen 2006).

Ein anderes Argument adressiert die sehr beschränkte Vorhersagbarkeit bei Eingriffen in das komplexe natürliche System. Beispielsweise weist Kotschi auf die epigenetischen Effekte hin, bei welchen sich genetische Netzwerke über die Zeit verändern können und nicht mehr dem zuvor hergestellten Organismus entsprechen (Kotschi 2008). Ursache hierfür ist die Evolutionsfähigkeit der Organismen, deren Auswirkungen bei der Risikoabschätzung nicht oder nur sehr schwer vorhergesehen werden können. Erkenntnisse aus Langzeitstudien sind insbesondere für diesen Aspekt bisher nicht vorhanden.

Im Fall der Synthetischen Biologie stellt sich die Herausforderung für die Risikoabschätzung als wesentlich größer dar. Pflanzen sind mehrzellige Organismen, die allein schon in ihren intrazellulären Prozessen einen höheren Komplexitätsgrad als Mikroorganismen aufweisen. Zudem setzen Eingriffe der Synthetischen Biologie, hier umfangreiche Veränderungen voraus. Bei der Einbringung mehrerer (Trans)gene muss analog zur grünen Gentechnik im offenen System eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für deren Ausbreitung angenommen werden (vgl. Sauter 2005).

Da die Verwendung von genetisch veränderten Pflanzen in den meisten Fällen mit einer Freisetzung verbunden ist, sollten für die Risikobeurteilung nicht nur die inhärenten Eigenschaften der Pflanze in Betracht gezogen werden, sondern auch ihre Wechselwirkungen mit anderen Organismen. Ein weitere Herausforderung stellen zeitliche Skaleneffekte und emergente Eigenschaften dieser komplexen Systeme (Pflanzen und Ökosysteme) dar, welche die Ermittlung von Ursache-Wirkungsbeziehungen erschweren, wenn nicht sogar unmöglich werden lassen.

Auch das Argument, dass wir Menschen mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit keinen Organismus mit derartigen Fitnessvorteilen erschaffen könnten, welcher der evolutionserfahrenen Natur gefährlich werden würden (de Lorenzo 2010), greift zu kurz. Höchstwahrscheinlich wird sich bei Eingriffen wieder ein Gleichgewicht im Ökosystem einstellen, aber die Frage ist nicht, ob die Natur damit umgehen kann, sondern ob das neue Systemgleichgewicht den gewünschten oder gar benötigten Ökosystemdienstleistungen für die Natur und damit letztendlich auch dem Menschen entspricht.

Aus der Sicht der Risikoabschätzung sollte im Sinne des Vorsorgeprinzips in Anbetracht der unbekanntem Gefährdungen bei Freisetzungen eine vollständige Rückholbarkeit der synthetischen Pflanzen möglich sein.

4.4.8.4 Ausbreitungsaspekte (Exposition)

Die Begrenzung der Ausbreitung von synthetischen Pflanzen ist aufgrund der vielfältigen Ausbreitungswege, wenn überhaupt, nur sehr eingeschränkt möglich. Gründe dafür liegen neben ihrer Verbreitung durch Samen, auch im horizontalen Gentransfer, der auf verschiedenen Wegen eintreten kann (Andow

und Zwahlen 2006). Es besteht einerseits über den natürlichen Pollenflug die Möglichkeit des Gentransfers zu artverwandten Organismen und Wildtypen. Andererseits kann ein Transfer über bzw. auf Bakterien oder Viren stattfinden. Die Ergebnisse von Untersuchungen des pflanzlichen Erbguts weisen auf eine Reihe von natürlichen transgenen Transferereignissen hin (Conner et al. 2003; Gressel 2010).

Die eingeschränkte Rückholbarkeit transgener Pflanzen beruht auch auf der Möglichkeit ihrer nicht beabsichtigten Auskreuzung mit Wildtypen und artverwandten Pflanzen⁴⁴ sowie Durchwuchs (durchwachsen einer vorherigen gesäten Pflanzenkultur innerhalb der späteren Kultur). Hierbei sind zeitliche Verzögerung von mehreren Jahren denkbar, da Samen imstande sind, erst nach geraumer Zeit zu keimen (Wilsen et al. 2006 zitiert in Kotschi 2008).

Aus diesen Gründen werden in der grünen Biotechnologie „Confinement“ und „Containment“ Strategien ins Spiel gebracht. Containment bedeutet eine physikalische Abtrennung der künstlichen bzw. veränderten Organismen von der natürlichen Umwelt zur Verhinderung einer ungewollten Ausbreitung. Diese Methodik wird insbesondere im Kontext der notwendigen separaten Handhabung der GMO im Landwirtschaftsbereich kritisiert, da hierfür ein technologisches Parallelsystem zur herkömmlichen Landwirtschaft erforderlich wäre. Ein gemeinsamer Systembetrieb wäre nicht umsetzbar, da herkömmliche ökologische Produkte leicht kontaminiert werden können. Entsprechende ökonomische Anstrengungen müssten weltweit betrieben werden, um ein Parallelsystem zu etablieren (vgl. Then und Lorch 2009). Die Confinementstrategie versucht dagegen durch die Sterilisierung von Pflanzen ihre Fortpflanzung zu verhindern. Die Wirksamkeit dieser Technik wird jedoch kontrovers diskutiert.

Im Bereich der Synthetischen Biologie sind erste Anzeichen von Confinementstrategien erkennbar, die mittels orthogonaler Organismen umgesetzt werden sollen. Dieses „biologische Confinement“ soll durch einen auf nicht natürlichen Molekülen beruhenden „xenobiotischen“ Ansatz erreicht werden (Schmidt 2010). Aufgrund der xenobiotischen Grundlage soll die Wechselwirkung mit natürlichen Organismen eingeschränkt bzw. verhindert werden. Dafür werden verschiedene xenobiotische Strategien – bisher allerdings nur für den mikrobiellen Bereich verfolgt (siehe Kapitel 7 zu den möglichen Entwicklungswegen). Die Umsetzung in Pflanzen dürfte aufgrund des höheren Komplexitätsgrades ungleich schwieriger umzusetzen sein. Andererseits ist auch dieser Ansatz nicht unproblematisch, weil evolutive Veränderungen und Wechselwirkungen auf der Ebene des Metaboloms auch hier nicht ausgeschlossen werden können.

Neben diesen ökologischen Phänomenen haben die Technologien auch generelle sozioökonomische Folgen. In der Debatte zum Einsatz der Gentechnik für die Nahrungsmittelproduktion wurden diese Auswirkungen umfangreich diskutiert. Deshalb soll an dieser Stelle nur auf die entsprechende Literatur verwiesen werden (Levidow und Paul 2008; Kotschi 2008). Wichtig ist hierbei,

⁴⁴ Eine erhöhte Ausbreitungswahrscheinlichkeit besitzen Pflanzen der Gattung der Windbestäuber, die eine Pollenflugreichweite von bis zu 21 km aufweisen. Für diese Pflanzen sind die gegenwärtigen gesetzlichen Regelungen völlig unzureichend. (Sauter 2005; Kotschi 2008)

dass der Fokus nicht nur auf der Produktivitätssteigerung liegt, sondern auch lokale und regionale Gegebenheiten wie zum Beispiel die Auswirkung auf Arbeitsstellen und -praktiken, Wissensverlust, gesetzliche Regelungen und deren Umsetzung sowie die Gefahr von Genpatentierungen und Monopolisierung berücksichtigt werden.

4.4.9 Handlungsempfehlungen für die Synthetische Biologie im Anwendungsfeld

Abschließend sollen an dieser Stelle vielversprechende Handlungsoptionen abgeleitet werden. Generell muss betont werden dass, wenn auch die Synthetische Biologie sich in ihren Zielstellungen und der bisherigen Praxis noch nicht von der grünen Biotechnologie abgrenzt, potenziell dennoch ein Unterschied zur Gentechnik alleine aufgrund der Qualität ihrer Eingriffe entstehen kann. Daher gilt es im Sinne des Vorsorgeprinzips folgende Aspekte zu betrachten.

- Technologieebene
 - Integrative Grundlagenforschung zum Systemverständnis Pflanze
 - (Weiter)entwicklung von Transformationsmethoden im Pflanzenbereich (Genauigkeit, größere Umfänge)
 - Weiterentwicklung molekularer Analysemethoden im Pflanzenbereich
 - Untersuchung weiterer vielversprechender Modellorganismen
 - Identifikation neuer pflanzlicher primärer und sekundärer Metabolite für die Herstellung von Feinchemikalien
- (Öko)Systemebene der Anwendungs(folgen) von neuen pflanzlichen Organismen
 - Methoden- und Strategieentwicklung zur Untersuchung von komplexen natürlichen Systemen
 - Aufklärung der Wechselwirkungen von Umwelt und neuen bzw. veränderten Pflanzen in kurzfristigen und langfristigen Zeiträumen
 - Langzeitbeobachtungen der Auswirkungen/Ausbreitungen im praxisnahen isolierten Modellen
 - Identifizierung der Auswirkungen auf den unterschiedlichen biologischen Ebenen (DNA-zelluläre Komponenten – Zelle – Gewebe – Organismus – Population – Ökosystem)
- Untersuchung der sozioökonomische Auswirkungen
 - Umfassende Vergleichsstudien mit neuesten, auf klassischen Züchtungstechniken beruhenden Pflanzen
 - Analyse der wirtschaftlichen sozialen (regionalen) Auswirkungen des Einsatzes transgener patentrechtlich geschützter Pflanzen in Volkswirtschaften unterschiedlicher Entwicklungsstufen (d.h. inkl. Entwicklungs- und Schwellenländer)

Literatur

- Altman, A. und Hasegawa, P. M. 2012. „Introduction to plant biotechnology 2011: Basic aspects and agricultural implications“. In: *Plant Biotechnology and Agriculture - Prospects for the 21st Century*, herausgegeben von Altman, A. und Hasegawa, P. M., S. xxix-xxxviii. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Elsevier.
- Andow, D. a. und Zwahlen, C. 2006. „Assessing environmental risks of transgenic plants“. *Ecology letters* 9(2):196-214. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1461-0248.2005.00846.x>.
- Antunes, M. S., Morey, K. J., Smith, J. J., Albrecht, K. D., Bowen, T. a., Zdunek, J. K., Troupe, J. F., Cuneo, M. J., Webb, C. T., Hellinga, H. W. und Medford, J. I. 2011. „Programmable ligand detection system in plants through a synthetic signal transduction pathway“. *PLoS one* 6(1):e16292-e92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0016292>.
- Antunes, M. S., Morey, K. J., Tewari-Singh, N., Bowen, T. a., Smith, J. J., Webb, C. T., Hellinga, H. W. und Medford, J. I. 2009. „Engineering key components in a synthetic eukaryotic signal transduction pathway“. *Molecular systems biology* 5(270):270-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/msb.2009.28>.
- Bar-Even, A., Noor, E., Lewis, N. E. und Milo, R. 2010. „Design and analysis of synthetic carbon fixation pathways“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107(19):8889-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0907176107>.
- Ben-Ari, G. und Lavi, U. 2012. „Marker-assisted selection in plant breeding“. In: *Plant Biotechnology and Agriculture - Prospects for the 21st Century*, herausgegeben von Altman, A. und Hasegawa, P. M., S. 163-84. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo.
- Beyer, P., Al-babili, S., Ye, X., Lucca, P., Schaub, P., Welsch, R. und Rice, G. 2002. „Golden Rice : Introducing the β -Carotene Biosynthesis Pathway into Rice Endosperm by Genetic Engineering to Defeat Vitamin A Deficiency 1“. *The Journal of Nutrition*:506-10. DOI: <http://dx.doi.org/>.
- Birchler, J. a., Krishnaswamy, L., Gaeta, R. T., Masonbrink, R. E. und Zhao, C. 2010. „Engineered Minichromosomes in Plants“. *Critical Reviews in Plant Sciences* 29(3):135-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/07352681003709918>.
- Carpenter, J. E. 2011. „Impact of GM crops on biodiversity“. *GM crops* 2(1):7-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/gmcr.2.1.15086>.
- Century, K., Reuber, T. L. und Ratcliffe, O. J. 2008. „Regulating the regulators: the future prospects for transcription-factor-based agricultural biotechnology products“. *Plant physiology* 147(1):20-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1104/pp.108.117887>.
- Conner, A. J., Glare, T. R. und Nap, J.-P. 2003. „The release of genetically modified crops into the environment. Part II. Overview of ecological risk assessment“. *The Plant journal : for cell and molecular biology* 33(1):19-46.
- Dassanayake, M., Oh, D.-H., Yun, D.-J., Bressan, R. A., Cheeseman, J. M. und Hans Bohnert, J. 2012. „The scope of things to come“. In: *Plant Biotechnology and Agriculture - Prospects for the 21st Century*, herausgegeben von

- Altman, A. und Hasegawa, P. M., S. 19-34. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo.
- Dhar, M. K., Kaul, S. und Kour, J. 2011. „Towards the development of better crops by genetic transformation using engineered plant chromosomes“. *Plant cell reports* 30(5):799-806. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00299-011-1001-6>.
- Dupuy, L., Mackenzie, J. und Haseloff, J. 2010. „Coordination of plant cell division and expansion in a simple morphogenetic system“. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(6):2711-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0906322107>.
- Dupuy, L., Mackenzie, J., Rudge, T. und Haseloff, J. 2008. „A system for modelling cell-cell interactions during plant morphogenesis“. *Ann Bot* 101(8):1255-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/aob/mcm235>.
- Ellis, D. I. und Goodacre, R. 2012. „Metabolomics-assisted synthetic biology“. *Curr Opin Biotechnol* 23(1):22-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2011.10.014>.
- Evenson, R. E. und Gollin, D. 2003. „Assessing the impact of the green revolution, 1960 to 2000“. *Science* 300(5620):758-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1078710>.
- Farr, C., Fantes, J., Goodfellow, P. und Cooke, H. 1991. „Functional reintroduction of human telomeres into mammalian cells“. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:7006-10.
- Fedoroff, N. V. 2010. „The past, present and future of crop genetic modification“. *New biotechnology* 27(5):461-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbt.2009.12.004>.
- Flavell, R. 2010. „Knowledge and technologies for sustainable intensification of food production“. *New biotechnology* 27(5):505-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbt.2010.05.019>.
- Fujisawa, M., Takita, E., Harada, H., Sakurai, N., Suzuki, H., Ohyama, K., Shibata, D. und Misawa, N. 2009. „Pathway engineering of Brassica napus seeds using multiple key enzyme genes involved in ketocarotenoid formation“. *Journal of experimental botany* 60(4):1319-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jxb/erp006>.
- Fukushima, A., Kusano, M., Redestig, H., Arita, M. und Saito, K. 2009. „Integrated omics approaches in plant systems biology“. *Current opinion in chemical biology* 13(5-6):532-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2009.09.022>.
- Gaeta, R. T., Masonbrink, R. E., Krishnaswamy, L., Zhao, C. und Birchler, J. A. 2012. „Synthetic chromosome platforms in plants“. *Annu Rev Plant Biol* 63:307-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-arplant-042110-103924>.
- Gepts, P. 2002. „A comparison between crop domestication, classical plant breeding, and genetic engineering“. *Crop Science* 42(6):1780-80.
- Gibson, D. G., Young, L., Chuang, R. Y., Venter, J. C., Hutchison, C. A., 3rd und Smith, H. O. 2009. „Enzymatic assembly of DNA molecules up to several hundred kilobases“. *Nat Methods* 6(5):343-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nmeth.1318>.
- Gressel, J. 2010. „Gene flow of transgenic seed-expressed traits: Biosafety considerations“. *Plant Science* 179(6):630-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plantsci.2010.02.012>.

- Gutterson, N. und Zhang, J. Z. 2004. „Genomics applications to biotech traits: a revolution in progress?“. *Current opinion in plant biology* 7(2):226-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbi.2003.12.002>.
- Harfouche, A., Meilan, R. und Altman, A. 2011. „Tree genetic engineering and applications to sustainable forestry and biomass production“. *Trends Biotechnol* 29(1):9-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2010.09.003>.
- Heslop-Harrison, J. S. und Schwarzacher, T. 2012. „Genetics and genomics of crop domestication“. In: *Plant Biotechnology and Agriculture - Prospects for the 21st Century*, herausgegeben von Altmann, A. und Hasegawa, P. M., S. 3-18. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Elsevier.
- Heslop-Harrison, J. S. P. und Schwarzacher, T. 2011. „Organisation of the plant genome in chromosomes“. *The Plant journal : for cell and molecular biology* 66(1):18-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-313X.2011.04544.x>.
- Houben, A. und Schubert, I. 2007. „Engineered plant minichromosomes: a resurrection of B chromosomes?“. *The Plant cell* 19(8):2323-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1105/tpc.107.053603>.
- James, C. 2010. Global status of commercialized biotech/GM crops, 2009. *ISAAA Brief No.41*.
- Junker, A. und Junker, B. H. 2012. „Synthetic gene networks in plant systems“. *Methods Mol Biol* 813:343-58. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-61779-412-4_21.
- Khush, G. S. 2001. „Green revolution: the way forward“. *Nature reviews. Genetics* 2:815-23.
- Kotschi, J. 2008. „Transgenic Crops and Their Impact on Biodiversity“. *GAIA* 17(1):1-80.
- Kraiser, T., Gras, D. E., Gutierrez, A. G., Gonzalez, B. und Gutierrez, R. A. 2011. „A holistic view of nitrogen acquisition in plants“. *J Exp Bot* 62(4):1455-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jxb/erq425>.
- Krinsky, N. I. 1993. „Actions of carotenoids in biological systems“. *Annual review of nutrition* 13(34):561-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.nu.13.070193.003021>.
- Langridge, P. und Fleury, D. 2011. „Making the most of 'omics' for crop breeding“. *Trends in biotechnology* 29(1):33-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2010.09.006>.
- Lers, A. 2012. „Potential application of biotechnology to maintain fresh produce postharvest quality and reduce losses during storage“. In: *Plant Biotechnology and Agriculture - Prospects for the 21st Century*, herausgegeben von Altman, A. und Hasegawa, P. M., S. 425-41. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford.
- Levidow, L. und Paul, H. 2008. „Land-use, Bioenergy and Agro-biotechnology“. *Berlin: Wissenschaftlicher Beirat der Bundesregierung globale Umweltveränderungen (WBGU)*. 978-3-9396191-21-9.
- Ling, M. M. und Robinson, B. H. 1997. „Approaches to DNA Mutagenesis: An Overview“. *Analytical Biochemistry* 254:157-78.
- de Lorenzo, V. 2010. „Environmental biosafety in the age of synthetic biology: do we really need a radical new approach? Environmental fates of microorganisms bearing synthetic genomes could be predicted from

- previous data on traditionally engineered bacteria for in situ biore“. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology* 32(11):926-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bies.201000099>.
- Macek, T., Kotrba, P., Svatos, A., Novakova, M., Demnerova, K. und Mackova, M. 2008. „Novel roles for genetically modified plants in environmental protection“. *Trends in biotechnology* 26(3):146-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2007.11.009>.
- Matsumoto, T. K. und Gonsalves, D. 2012. „Biolistic and other non-Agrobacterium technologies of plant transformation“. 117-29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-381466-1.00008-0>.
- McAllister, C. H., Beatty, P. H. und Good, A. G. 2012. „Engineering nitrogen use efficient crop plants: the current status“. *Plant Biotechnol J*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-7652.2012.00700.x>.
- Miki, W. 1991. „Biological functions and activities of animal carotenoids“. *Pure & Appl. Chem.* 63(1):141-46.
- Mittler, R. und Blumwald, E. 2010. „Genetic engineering for modern agriculture: challenges and perspectives“. *Annual review of plant biology* 61:443-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-arplant-042809-112116>.
- Mochida, K. und Shinozaki, K. 2011. „Advances in Omics and Bioinformatics Tools for Systems Analyses of Plant Functions“. *Plant and Cell Physiology* 52(12):2017-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/pcp/pcr153>.
- Moeller, L. und Wang, K. 2008. „Engineering with Precision : Tools for the New Generation of Transgenic Crops“. *BioScience* 58(5):391-401.
- Moreno-Risueno, M. a., Busch, W. und Benfey, P. N. 2010. „Omics meet networks - using systems approaches to infer regulatory networks in plants“. *Current opinion in plant biology* 13(2):126-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbi.2009.11.005>.
- Naqvi, S., Farré, G., Sanahuja, G., Capell, T., Zhu, C. und Christou, P. 2010. „When more is better: multigene engineering in plants“. *Trends in plant science* 15(1):48-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tplants.2009.09.010>.
- Okazaki, Y. und Saito, K. 2012. „Recent advances of metabolomics in plant biotechnology“. *Plant biotechnology reports* 6(1):1-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11816-011-0191-2>.
- Orzaez, D., Monforte, A. J. und Granell, A. 2010. „Using genetic variability available in the breeder's pool to engineer fruit quality“. *GM crops* 1(3):120-27.
- Osbourn, A. E., O'Maille, P. E., Rosser, S. J. und Lindsey, K. 2012. „Synthetic biology. 4th New Phytologist Workshop, Bristol, UK, June 2012“. *New Phytol* 196(3):671-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8137.2012.04374.x>.
- Pandey, A., Kamle, M., Yadava, M., Kumar, P., Gupta, V., Ashafaque, M. und Pandey, B. K. 2010. „Genetically modified Food: Its uses, Future Prospects and Safety Assessment“. *Biotechnology* 9(4):444-58.
- Peleg, Z., Walia, H. und Blumwald, E. 2012. „Integrating genomics and genetics to accelerate development of drought and salinity tolerant crops“. In: *Potential application of biotechnology to maintain fresh produce postharvest quality and reduce losses during storage*, herausgegeben von Altman, A. und Hasegawa, P. M., S. 271-86. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford.

- Prescott, V. E., Campbell, P. M., Moore, A., Mattes, J., Rothenberg, M. E., Foster, P. S., Higgins, T. J. V. und Hogan, S. P. 2005. „Transgenic expression of bean alpha-amylase inhibitor in peas results in altered structure and immunogenicity“. *Journal of agricultural and food chemistry* 53(23):9023-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/jf050594v>.
- Purnick, P. E. M. und Weiss, R. 2009. „The second wave of synthetic biology: from modules to systems“. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 10(6):410-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/Nrm2698>.
- Que, Q., Chilton, M.-D. M., de Fontes, C. M., He, C., Nuccio, M., Zhu, T., Wu, Y., Chen, J. S. und Shi, L. 2010. „Trait stacking in transgenic crops: challenges and opportunities“. *GM crops* 1(4):220-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/gmcr.1.4.13439>.
- Saito, K. und Matsuda, F. 2010. „Metabolomics for functional genomics, systems biology, and biotechnology“. *Annual review of plant biology* 61:463-89. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.arplant.043008.092035>.
- Sauter, A. 2005. „TA-Projekt GRÜNE GENTECHNIK - TRANSGENE PFLANZEN DER 2. UND 3. GENERATION“. (104).
- Schmidt, J. E., Braun, C. U., Whitehouse, L. P. und Hilbeck, A. 2009. „Effects of activated Bt transgene products (Cry1Ab, Cry3Bb) on immature stages of the ladybird *Adalia bipunctata* in laboratory ecotoxicity testing“. *Arch Environ Contam Toxicol* 56(2):221-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00244-008-9191-9>.
- Schmidt, M. 2010. „Xenobiology: A new form of life as the ultimate biosafety tool“. *BioEssays* 32(4):322-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bies.200900147>.
- Schopfer, P. und Brennicke, A. 2006. *Pflanzenphysiologie*. 6. Auflage Aufl. München: Elsevier.
- Sheehy, J. E., Gunawardana, D., Ferrer, A. B., Danila, F., Tan, K. G. und Mitchell, P. L. 2008. „Systems biology or the biology of systems: routes to reducing hunger“. *New Phytologist* 179(3):579-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/J.1469-8137.2008.02407.X>.
- Shulaev, V., Cortes, D., Miller, G. und Mittler, R. 2008. „Metabolomics for plant stress response“. *Physiologia plantarum* 132(2):199-208. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3054.2007.01025.x>.
- Sikora, P., Chawade, A., Larsson, M., Olsson, J. und Olsson, O. 2011. „Mutagenesis as a Tool in Plant Genetics, Functional Genomics, and Breeding“. *International Journal of Plant Genomics* 2011:1-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/314829>.
- Sinemus, K., Minol, K., Völker, G., Spelsberg, G., Fuhrmann, S. und Baron, H. 2013. *Antibiotikaresistenz-Gene als Marker - Erst gebraucht, dann unerwünscht* 2013 (Zugriff am 05.04.). Zum Download verfügbar unter: <http://www.biosicherheit.de/basisinfo/288.gebraucht-unerwuenscht.html>.
- Singer, S. D., Cox, K. D. und Liu, Z. 2011. „Enhancer-promoter interference and its prevention in transgenic plants“. *Plant Cell Rep* 30(5):723-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00299-010-0977-7>.
- Singer, S. D., Liu, Z. und Cox, K. D. 2011. „Minimizing the unpredictability of transgene expression in plants: the role of genetic insulators“. *Plant cell reports*:13-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00299-011-1167-y>.

- SRU (Sachverständigenrat für Umweltfragen). 2004. *Umweltpolitische Handlungsfähigkeit sichern*. Umweltgutachten. Baden-Baden: Nomos. Zum Download verfügbar unter: http://www.umweltrat.de/SharedDocs/Downloads/DE/01_Umweltgutachten/2004_Umweltgutachten_BTD.html (Zugriff am 27.03.2014).
- SRU. 2007. *Gentechnik Bestandsaufnahme*.
- Stamm, P., Ramamoorthy, R. und Kumar, P. P. 2011. „Feeding the extra billions: strategies to improve crops and enhance future food security“. *Plant Biotechnology Reports* 5(2):107-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11816-011-0169-0>.
- Then, C. und Lorch, A. 2009. *Schadensbericht Gentechnik*.
- Waseem, M., Ali, A., Tahir, M., Nadeem, M. A., Ayub, M., Tanveer, A., Ahmad, R. und Hussain, M. 2011. „Mechanism of Drought Tolerance in Plant and Its Management Through Different Methods“. *Continental J. Agricultural Science* 5(1):10-25.
- Weber, W. und Fussenegger, M. 2010. „Synthetic Gene Networks in Mammalian Cells“. *Current Opinion in Biotechnology* 21(5):690-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2010.07.006>.
- Weckwerth, W. 2011. „Green systems biology — From single genomes, proteomes and metabolomes to ecosystems research and biotechnology“. *Journal of Proteomics* 75(1):284-305. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2011.07.010>.
- Wenzel, G. 2004. Ein effizienterer Weg zur besseren Pflanze. *mensch+umwelt*, 17-25.
- Xu, C., Cheng, Z. und Yu, W. 2012. „Construction of rice mini-chromosomes by telomere-mediated chromosomal truncation“. *Plant J* 70(6):1070-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-313X.2012.04916.x>.
- Yu, W. und Birchler, J. A. 2007. „Minichromosomes: The Next Generation Technology for Plant Genetic Engineering“. *isb.vt.edu*:1-6.
- Yu, W., Han, F. und Birchler, J. a. 2007a. „Engineered minichromosomes in plants“. *Current opinion in biotechnology* 18(5):425-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2007.09.005>.
- Yu, W., Han, F., Gao, Z., Vega, J. M. und Birchler, J. a. 2007b. „Construction and behavior of engineered minichromosomes in maize“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104(21):8924-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0700932104>.
- Yu, W., Lamb, J. C., Han, F. und Birchler, J. a. 2006. „Telomere-mediated chromosomal truncation in maize“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103(46):17331-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0605750103>.
- Yuan, J. S., Galbraith, D. W., Dai, S. Y., Griffin, P. und Stewart, C. N. 2008. „Plant systems biology comes of age“. *Trends in plant science* 13(4):165-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tplants.2008.02.003>.
- Zacune, J. 2011. *who benefits from gm crops ?* Amsterdam.
- Zurbriggen, M. D., Moor, A. und Weber, W. 2012. „Plant and bacterial systems biology as platform for plant synthetic bio(techno)logy“. *Journal of biotechnology*:1-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiotec.2012.01.014>.

4.5 Fallstudie: Biologische Materialien

4.5.1 Einleitung

Biobasierte Materialien werden in biologische Materialien, biomimetische bzw. „Bio-inspirierte“ Materialien und Biomaterialien unterschieden (Meyers et al. 2010; Ehrlich 2010). Biologische Materialien umfassen die natürlichen Materialien wie zum Beispiel Holz, Knochen oder menschliche Haut (Meyers et al. 2010; Chen et al. 2012). Biomimetische Materialien sind bionische Materialien, deren Strukturen oder Wirkprinzipien vom natürlichen Pendant (bio)inspiriert sind. Dagegen zählen Biomaterialien zu den Materialien des medizinischen Bereiches, wie zum Beispiel künstliche Gewebestrukturen (Meyers et al. 2010; Ehrlich 2010). Offensichtlich sind jedoch diese drei Bereiche nicht scharf voneinander abgegrenzt. So kann es zum Beispiel vorkommen, dass mit biologischen Materialien auch medizinische Biomaterialien zusammengefasst werden (Meyers et al. 2010).

Der Betrachtungsschwerpunkt dieser Fallstudie liegt auf den biologischen Materialien und zu einem gewissen Teil auch auf den biomimetischen Materialien. Medizinische Biomaterialien werden dagegen in der separaten Fallstudie Medizin aufgegriffen.

Die Prinzipien der Synthetischen Biologie sowie ihre Visionen haben auch auf das Anwendungsfeld der biologischen Materialien Auswirkungen. Nachfolgend soll nun ein kurzer Überblick über den Forschungsstand und mögliche Entwicklungen der Synthetischen Biologie im Bereich der biologischen Materialien vermittelt werden.

4.5.2 Beschreibung des Hintergrunds

Bereits seit mehreren Jahrhunderten dienen die Formen und Mechanismen der Natur als Inspirationsquelle für technische Lösungen. In Forschung und technischer Anwendung wird dieser Bereich als Bionik bzw. als Biomimetik bezeichnet. Für den Bereich der Bionik bestehen verschiedenste Definitionen, die hier nicht diskutiert werden können. An dieser Stelle sei an von Gleich et al. verwiesen (von Gleich et al. 2007). Zusammengenommen ist ein Ziel der Bionik, diese Formen, Strukturen, Systeme und Mechanismen von der Natur zu erlernen und letztendlich in Innovationen umzusetzen. Aus ingenieurwissenschaftlicher Sicht stellt die Natur sehr interessante Phänomene und Lösungswege mit einer relativ begrenzten Materialienanzahl für verschiedene Problemstellungen zur Verfügung (Ashby et al. 1995; Dunlop und Fratzl 2012). Diese besonderen Eigenschaften kommen oft erst durch die Kombination und die Strukturierung der einzelnen Materialkomponenten auf der Molekular-, Gewebe- und Organebene zustande. Ein klassisches Beispiel dafür ist die Spinnenseide, die einerseits eine hohe Elastizität, und andererseits zugleich auch eine hohe Zugfestigkeit besitzt, die sich aus ihrem charakteristischen Aufbau und ihrer Konstitution ableitet (Whitesides und Wong 2006). Auf Spinnenseide wird im Kapitel 4.5.3.3.1 näher eingegangen. Biologische Materialien weisen interessante Eigenschaften, wie zum Beispiel eine hohe Bruchfestigkeit, die Fähigkeit zur Selbstheilung sowie adaptive und

multifunktionale Eigenschaften auf (Fratzl und Barth 2009). Ein weiterer Vorteil biologischer Materialien ist ihre Biokompatibilität und die Bioabbaubarkeit. Ein ausführlicher Übersichtsartikel zu sämtlichen integrierten Funktionen in biologischen Materialien kann der Veröffentlichung von Liu et al. entnommen werden (Liu und Jiang 2011).

Für die Nutzung dieser Materialien bzw. deren Eigenschaften müssen zwei Prämissen erfüllt sein. Zum einen muss das biologische Material künstlich in gewünschter Qualität und Quantität herstellbar sein. Zum anderen sollte das hergestellte Material in der jeweiligen Anwendung (adaptiv) mit anderen Substanzen und Materialien im Anwendungskontext verwendbar sein. Die künstliche Herstellung von biologischen Materialien ist seit längerer Zeit ein hochgestecktes Ziel der Materialforschung und Bionik. Meist werden Materialien in der Technosphäre vom Menschen in einem top-down⁴⁵ Ansatz hergestellt, der in der Regel auf einem Materialabtrag in definierten kleinen Schritten beruht, um die angestrebten Formen und Strukturen herzustellen. Die Natur setzt im Gegensatz dazu auf eine bottom-up Strategie, indem sie ihre Materialien durch Selbstorganisation und Differenzierung im Prozess des Wachstums entstehen lässt (Fratzl und Barth 2009).

Die natürlichen Materialeigenschaften entwickelten sich im Laufe der Evolution und weisen eine natürliche Variabilität auf. Aufgrund der mechanistisch-deterministischen Wurzeln des ingenieurwissenschaftlichen Technikverständnisses ist ein Wissenstransfer aus der Natur in die Technosphäre gegenwärtig noch schwierig, da technische Materialien und Systeme mit der Entwicklungs- und Anpassungsfähigkeit der Organismen und der Variabilität der von Ihnen gebildeten Materialien in der Regel noch nicht mithalten können (Fratzl und Barth 2009). Daher müssen neue Ansätze zur Herstellung und Nutzung biologischer Materialien gefunden werden. Möglicherweise kann die Synthetische Biologie einen entscheidenden Beitrag dazu leisten. Im Folgenden soll erläutert werden, inwieweit erste Ansätze der Synthetischen Biologie in dem Anwendungsfeld der biologischen Materialien zu erkennen sind.

Im klassischen Sinn wird für die Herstellung von biologischen Materialien von einem natürlichen Vorbild ausgegangen. Bei der Entwicklung von Materialien, die auf natürlichen Vorbildern beruhen, werden drei unterschiedliche Entwicklungslinien differenziert (von Gleich et al. 2007, S.19ff.). Diese drei Entwicklungslinien sind die Funktionsmorphologie (Form-Struktur), Signal- und Informationsverarbeitung (Kybernetik, Robotik) und die Nanobionik (molekulare Selbstorganisation und Nanotechnologie). Für biologische Materialien, bei deren Entwicklung und Herstellung Einflüsse der Synthetischen Biologie spürbar sind, sind die erste und die dritte Entwicklungslinie von Bedeutung. Die Umsetzung der interessanten Eigenschaften wird in der ersten Entwicklungslinie durch die Übernahme der Struktur-Funktionsprinzipien erreicht. Der Trend der Signal- und Informationsverarbeitung, der Biokybernetik, Sensorik und Robotik und den darin enthaltenen Regelkreisen spielt hier eher eine untergeordnete Rolle. Der dritte Ansatz setzt vermehrt auf die molekulare Selbstorganisation und die Nanobiotechnologie. Allerdings muss

⁴⁵ Wir verwenden hier die im Bereich der Synthetischen Biologie verbreiteten Bezeichnungen Top-Down und Bottom-Up auch für den Bereich der Materialforschung.

bemerkt werden, dass insbesondere für die Erzeugung der fein hierarchisch strukturierten Materialien die bisher angewandte top-down Methodik aufgrund der fertigungstechnischen Grenzen versagte (Vincent 2008; Dunlop und Fratzl 2012). Daher fokussierte sich in der Vergangenheit die Forschung vorwiegend auf die Funktionsmorphologie und auf die Erforschung der Selbstorganisationsprinzipien.

4.5.3 Entwicklungsstand und Entwicklungstrends

Nachfolgend soll der beginnende Einfluss der Synthetischen Biologie in dieser Fallstudie anhand dreier Hauptgruppen aufgezeigt werden. Zu diesen Hauptgruppen zählen die Forschung und Entwicklung a) zur Nukleinsäure-basierten Nanotechnologie, b) auf der Proteinebene sowie c) Entwicklungen zur Herstellung von Lipiden bzw. Kompositen.

4.5.3.1 Nukleinsäure-basierte Nanotechnologie

Die Nukleinsäuren DNA oder RNA können neben der Kodierung von genetischen Informationen auch als biologische Materialien für technologische Zwecke verwendet werden. In der Vergangenheit lag der Schwerpunkt der Erforschung der technologischen Möglichkeiten von Nukleinsäure-basierter Nanotechnologie (NbN) auf der Desoxyribonukleinsäure (DNA) und weniger auf der Ribonukleinsäure (RNA). Die RNA hat jedoch in diesem Zusammenhang in den letzten Jahren vermehrt Aufmerksamkeit erlangt (Guo 2010). Nachfolgend sollen beide Nukleinsäuren gemeinsam unter demselben Begriff betrachtet werden.

Der Ursprung der NbN geht auf eine Arbeit von Nadrian Seemann aus dem Jahre 1982 zurück. In seiner Veröffentlichung zeigte er, dass die DNA neben der bekannten Doppelhelixform auch andere Formen unter Berücksichtigung der Watson-Crick Basenpaarungen und deren gegenseitiger Affinitäten (Guanin-Cytosin und Adenin-Thymin Basenpaare) annehmen kann und sich dadurch präzise vorbestimmt falten lässt (Seeman 1982). Nukleinsäuren sind im Vergleich zu Proteinen weniger komplex, da aufgrund der geringen Basenanzahl nur wenige Verbindungsmöglichkeiten bestehen und deswegen der Faltungsprozess relativ genau vorhersagbar ist (Zhang und Seelig 2011). Ihre Nukleotide besitzen zudem folgende Vorteile (Lin et al. 2006):

- eine bekannte geometrische Struktur (3,4nm schraubenförmige Drehung, 2 nm Durchmesser)
- vorhersagbare intra- und intermolekulare Interaktionen (Watson-Crick Paarung)
- einfache Synthesemöglichkeiten inkl. physikalischer und chemischer Stabilität
- etablierte Methoden zur (DNA) Manipulation
- als Material sind sie formsteif und zugleich flexibel

Die NbN kann in die Bereiche

- der strukturellen Nukleinsäure Nanotechnologie und
- der dynamischen Nukleinsäure Nanotechnologie

unterschieden werden. Die Einteilung ist nicht ganz unumstritten, da die Grenzen zwischen beiden Forschungsgebieten nicht eindeutig sondern eher fließend sind. Für einen grundsätzlichen Überblick soll an dieser Stelle diese grobe Einteilung beibehalten werden.

Die strukturelle NbN verwendet im Vergleich zur dynamischen NbN statische Konstruktionen, und strebt bezogen auf das Gesamtsystem im thermodynamischen Sinn ein energetisches Gleichgewicht an.

Die strukturelle NbN lässt sich wiederum in die zwei Bereiche

- Tile-based self assembly und
- (scaffolded) DNA Origami

unterteilen.

Der Ansatz des „tile-based self assembly“ verwendet versetzte DNA-Stränge, so genannte sticky ends. Die DNA-Stränge verbinden sich über die Wasserstoffbrücken der Watson-Crick Basenpaarungen (Lin et al. 2006; Seeman 2010).

Unter Berücksichtigung der Bindungsaffinitäten der einzelnen Stränge können zwei- und dreidimensionale Strukturen erstellt werden. Diese Strukturen werden Motive genannt, die verschiedene Formen, wie zum Beispiel Gitter oder Röhren, annehmen können. Sofern gleiche DNA-Stränge miteinander gekoppelt werden, wird von symmetrischen Sequenzen gesprochen, die in den Anfängen der DNA-Nanotechnologie für kleinere DNA-Gitteranordnungen zuverlässig und stabil verwendet werden konnten. Allgemein wird jedoch eine geringe Symmetrie der verwendeten Stränge empfohlen, um eine gewünschte Faltung zu ermöglichen und eine ungewünschte Bindung zu vermeiden (Seeman 2010).

Eine Weiterentwicklung des „tile-based self assembly“-Ansatzes stellt die DNA-Origami-Technik als zweite Untergruppe dar. Die Forschergruppe von Rothemund stellte diese Methodik im Jahr 2006 vor. Das DNA-Origami Prinzip nutzt die gleichen Bindungsmechanismen, allerdings wird als Grundlage (Scaffold) ein sieben Kilobasenpaare langer viraler Einzelstrang (Phage M13mp18) verwendet. Der Einzelstrang wird mittels mehrerer Oligonukleotide (bis zu einigen hundert) an zuvor definierten Stellen überkreuzt und dadurch der Gesamtstrang entsprechend der Basenpaaraffinitäten gefaltet (Rothemund 2006). Dieser Ansatz stellt eine aufwändigere Vorgehensweise dar, die jedoch auch die Herstellung komplexerer Strukturen im Größenbereich von 100 nm mit relativ hoher Auflösung (bis zu 6 nm) im zwei- oder dreidimensionalen Raum ermöglicht (Rothemund 2006; Seeman 2010; Jungmann et al. 2011).

Neue Entwicklungen im Bereich der strukturellen DNA Nanotechnologie demonstrierten Han et al. (Han et al. 2011; Saccà und Niemeyer 2012). Ausgangspunkt ist bei dieser so genannten „DNA-Kirigami“, analog zum Papierpendant, ein DNA-Strang, der durch Einschnitte gefaltet wird. Durch eine Einzelstrangverdrängung (strand displacement) können andere Radien bei der Faltungskrümmung ermöglicht werden (Saccà und Niemeyer 2012). Für dreidimensionale Strukturen werden mehrere einlagige DNA Strukturen verwendet, die dadurch mechanisch belastbarer sind (Saccà und Niemeyer 2012).

Im Unterschied zur strukturellen NbN nutzt die dynamische NbN mehrere energetische Gleichgewichte und kann dadurch dynamische Vorgänge zwischen diesen Gleichgewichtspunkten abbilden. Sie befasst sich beispielsweise mit DNA-Walkern, die zum gezielten Transport von Substanzen auf zuvor festgelegten Bahnen eingesetzt werden können. Anwendungen für die dynamische NbN werden auch auf dem Gebiet der DNA-Computer (Molecular Computation) angestrebt. Hierbei soll die DNA als Datenspeicher und zur Datenverarbeitung (als logische Entität) eingesetzt werden (Church et al. 2012; Prokup et al. 2012; Ouldrige et al. 2013). Die dynamische DNA-Nanotechnologie nutzt ebenfalls den Mechanismus der Einzelstrangverdrängung. Allerdings wird die DNA-Struktur nicht mit dem Ziel eines thermodynamischen Gleichgewichts gestaltet, sondern mit einem energetischen Ungleichgewicht, so dass die DNA-Struktur dynamisch auf umgebende Gegebenheiten reagieren kann. Dies wird durch kaskadenförmige Strangverdrängungen erreicht. So können zwei kompetierende Komplementärstränge durch eine zusätzliche Domäne (engl. toehold) differenziert werden, und je nach Umgebungsbedingung eine spezifische Bindung mit dem Basisstrang durchführen, die zu einer definierten Faltung führt. Auch im Fall einer vorherigen nicht geplanten Bindung mit einem kompetitiven Einzelstrang kann der gewünschte Einzelstrang den vorherigen Strang aufgrund der zusätzlichen Domäne verdrängen (Yurke und Mills 2003; Zhang und Winfree 2009; Zhang und Seelig 2011).

Die vielfältigen möglichen Einsatzgebiete der NbN sind nachfolgend stichpunktartig aufgeführt:

- Templat gesteuerte Selbstorganisation für Proteine und Metall(oxide) (Rothemund 2006)
- Molekulare Messtechnik (Steinhauer et al. 2009)
- Verabreichung medizinischer Therapeutika durch DNA-Käfige als Carrier
- Molecular Computation für DNA-basierte Computer (Seeman 2007)
- Molekulare DNA Walker (Proteine die auf vorgefertigten „DNA Bahnen“ laufen)

Auf die Zugehörigkeit der NbN zur in vitro Synthetischen Biologie wurde auch von den Autoren um Jungmann et al. hingewiesen, da die NbN wie auch die Synthetische Biologie das Design und die Herstellung von biologischen Komponenten und Systemen verfolgt (Jungmann et al. 2008, p.99).

4.5.3.2 Protein-, Peptid- und Aminosäure-basierte biologische Materialien

Weitere Möglichkeiten zur Herstellung von biologischen Materialien bieten Ansätze auf der Protein- und (Poly)peptidebene. Proteine und ihre Bausteine, die Aminosäuren, sind als strukturelle oder reaktive Bestandteile für Lebensprozesse unersetzlich. Der Stoffwechsel basiert auf Enzymen, die eine sehr hohe Reaktionsspezifität aufweisen. Enzyme besitzen reaktive Zentren, die durch ein Schlüssel-Schloss-Prinzip die Reaktionsspezifität für viele Prozesse ermöglichen. Beim rationalen Design von Proteinen besteht die Kernherausforderung in der korrekten Faltung des Proteins in einer definierten zwei- und dreidimensionalen Struktur (Boyle und Woolfson 2011). Dabei steuert die Primärstruktur die dreidimensionale Sekundärstruktur und die räumliche Faltung der Tertiärstruktur. Dieses Sequenz-Strukturverhältnis ist

bisher auch im Bereich der Proteine nicht vollständig aufgedeckt (Woolfson et al. 2012).

Die Forschergruppe um Derek Woolfson setzt für die Herstellung biologischer Materialien auf Basiseinheiten, die Informationen für die weitere Anordnung mehrerer Einheiten auf den höheren Organisationsebenen beinhalten. Diese Basiseinheiten werden "Tectons" genannt und sind auch auf andere Biomoleküle wie zum Beispiel DNA oder Lipide anwendbar (Channon et al. 2008). Ausgangspunkt des tectonbasierten Proteindesigns sind so genannte Coiled-Coils, die aus zwei einzelnen, ineinander gewundenen α -Helices bestehen und in einer Vielzahl von intra- und extrazellulären Prozessen vorkommen, wie z.B. der Transkription, der ATP-Synthese und dem intrazellulären Transport, um nur einige Beispiele zu nennen (Woolfson et al. 2012). Coiled Coils sind der Forschung schon seit über 50 Jahren bekannt. Sie sind aufgrund ihres ubiquitären Vorkommens ins Forschungsinteresse gerückt, um grundlegende Selbstorganisationsprozesse zu verstehen und im zweiten Schritt auch anwenden zu können (Woolfson et al. 2012).

Potenzielle Anwendungsgebiete sind:

- Biomaterialien und Medizin
- Werkstoffe
- Nanopartikelsynthese,
- Template zur Kristallisation (Shen et al. 2011)

4.5.3.3 Materialbeispiele aus der Forschung mit konkretem Anwendungsbezug

4.5.3.3.1 Spinnenseide

Die biokompatible und zudem biologisch abbaubare Spinnenseide ist bereits seit mehreren Jahrzehnten ein bedeutendes Thema im Bereich der biologischen Materialien (Porter und Vollrath 2009; Eisoldt et al. 2011). Spinnentiere sind in der Lage, die Konstitution ihres Spinnfadens in Abhängigkeit vom Einsatzzweck zu variieren und dadurch bis zu sieben verschiedene Spinnfäden herzustellen (Vollrath 2000; Vendrely und Scheibel 2007). In der Vergangenheit wurde dabei der Zugleine aufgrund ihrer hohen Elastizität bei gleichzeitiger Zugfestigkeit eine erhöhte Aufmerksamkeit in der Erforschung der Materialeigenschaften zuteil

Die Spinnenseide im Allgemeinen sowie die Zugleine im Speziellen besteht zu 90 Prozent aus sich wiederholenden langkettigen Proteinen (vorwiegend Aminosäuren sind Alanin, Glycin, Glutamine und Prolin), die sich wiederum in zwei Hauptproteine „Major ampullate silk“ (MaSp1 und MaSp2) unterscheiden (Hinman et al. 2000; Brooks et al. 2008). Diese so genannten Spidroine stellen die primäre Struktur dar und sind mit bis 350 kDa relativ große Proteine (Eisoldt et al. 2011). An der modularen Primärstruktur grenzen je nach Spinnenart unterschiedliche, sich nicht wiederholende Proteine an (Hayashi 2000; Eisoldt et al. 2011). Der modulare Aufbau der repetitiven Proteinsequenzen steuert zum einen die strukturellen aber auch die funktionalen Eigenschaften des Fadens, die durch Variation der modularen Anordnung beeinflusst werden (Hayashi 2000; Brooks et al. 2008). Trotz der Kenntnis des molekularen Aufbaus konnten bisher keine Fäden mit

vergleichbaren Eigenschaften hergestellt werden (Spohner et al. 2007). Offensichtlich scheint die hierarchische Strukturierung des Spinnfadens eine wichtige Rolle zu spielen (Tarakanova und Buehler 2012). Dementsprechend sind in der Forschung der Spinnprozess und die Proteinfaltung von großer Bedeutung (Vollrath 2000; Vollrath und Knight 2001). Die Struktur des Zugleinenfadens besteht im Kern aus mehreren Fibrillen, die mit einer dünnen Schicht überzogen sind. Die Fibrillen bestehen wiederum aus kleineren β -Faltblatt-Kristallen die durch eine amorphe Matrix mit größeren Kristallen verbunden sind und dadurch die herausragenden mechanischen Eigenschaften des Fadens herstellen (Eisoldt et al. 2011).

Die Synthese der Spinnenseide wurde in der Vergangenheit sehr forciert. Versuche, Spinnenfarmen als eine von zwei grundsätzlichen Alternativen zu betreiben, gestalteten sich aufgrund des territorialen und kannibalistischen Verhaltens der Spinnentiere als schwierig und wenig produktiv. Die zweite Alternative, die Herstellung der Spideroide in anderen Wirtssystemen wie Bakterien, Säugerzellen, Pflanzen oder gar Seidenraupen, ließ sich bisher nur schwer umsetzen. Im Vergleich zum natürlichen Pendant konnten bisher keine großen Spideroide in akzeptabler Ausbeute mit den gewünschten Eigenschaften hervorgebracht werden (Xia et al. 2010; Chung et al. 2012). Erst vor kurzem gelang es einer Forschergruppe, Spideroide im Größenbereich von 284 kDa im *E. coli* Wirtssystem herzustellen und damit mechanische Eigenschaften zu ermöglichen, die dem natürlichen Pendant (im Größenbereich von ca. 320 kDa) nahekommen (Xia et al. 2010). Für eine optimale Fadenqualität müsste jedoch die genaue Primärstruktur der rekombinanten Fadenproteine und die Konzentration der im Spinnprozess verwendeten Spinnadditive bekannt sein (Omenetto und Kaplan 2010). Zudem stellen die biotechnologische Aufreinigung und der Fadenspinnprozess zwei weitere Hürden dar, weil die Proteine für den Spinnprozess in gelöster Form vorliegen müssen und dies derzeit nur schwer möglich ist (Chung et al. 2012). Der Aufreinigungsschritt durch Zellaufschluß konnte durch gezielte Implementierung eines Sekretionsmechanismus aus *Salmonellen (Salmonella Typ III)* in das *E. coli*-Wirtssystem eingespart werden (Widmaier et al. 2009). Dies ermöglichte unter anderem eine einfachere Konzentration der Proteinlösung. Nichtsdestotrotz bleibt der Spinnprozess eine Herausforderung für die Synthese der Spinnenseide (Teulé et al. 2009; Chung et al. 2012). Die geschilderte gezielte Vorgehensweise in *E. coli* lässt aber bereits erste Einflüsse der Synthetischen Biologie erkennen (Chung et al. 2012).

4.5.3.3.2 Biologische Klebstoffe

Diverse Muschelarten haben die Fähigkeit, mit Hilfe von Haftfäden an unterschiedlichsten Substraten unter Wasser auch in schwierigen Umgebungen zu haften. Die Haftfäden werden Byssusfäden genannt und entstehen in der Seidendrüse der Muschel. In der Vergangenheit sind besonders im Zusammenhang mit biologischen Ablagerungen an Schiffsrümpfen (Fouling) solche Haftmechanismen in den Forschungsfokus gerückt (Wiegemann 2005; Callow und Callow 2011). Der biologische Klebstoff der Miesmuschel *Mytilus edulis* ist bisher am besten charakterisiert, aber auch andere Arten wie *Mytilus californianus* werden erforscht (Wiegemann 2005; Nicklisch und Waite 2012).

Die Bestandteile der biologischen Klebstoffe sind im Allgemeinen eine Kombination aus Proteinen, Polysacchariden, Polyphenolen und Lipiden (Wiegemann 2005). Der Byssusfaden besteht aus vier verschiedenen Abschnitten, die aufgabenspezifisch unterschiedlich konstituiert sind. Mindestens zehn Proteine sind Bestandteil der Byssusfäden. Der Hauptfaden besteht zu einem großen Teil aus Elastin und zu einem weiteren großen Teil aus Kollagen (Silverman und Roberto 2007). Während das Kollagen dem Byssusfaden die Zugfestigkeit verleiht, federt das Elastin eventuelle Stoßeinflüsse ab. Der Fuß des Fadens, der im Wesentlichen für die Haftung am Substrat verantwortlich ist, besteht aus sechs Proteinen, die „mussel foot proteins“ (Mfp) genannt werden (Grunwald et al. 2009; Nicklisch und Waite 2012). Die Mfps unterscheiden sich neben ihrer Sequenz vor allem durch ihren Anteil an der Aminosäure L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA). Die Mfp-Arten besitzen verschiedene Aufgaben beim Haftungsmechanismus des Fadens am Substrat. Diese Aufgaben sind noch nicht abschließend erforscht (Lee et al. 2011). Die in der Literatur diskutierten Mechanismen decken ein weites Spektrum ab, das von Wasserstoffbrückenbindungen, über Metall/ Metall-oxidationsprozesse bis hin zur oxidativen Vernetzung reicht (Nicklisch und Waite 2012).

DOPA ist keine natürliche Aminosäure. Allerdings ist die Muschel in der Lage, Tyrosin mittels Tyrosinase zu hydroxylieren und dadurch in DOPA umzuwandeln. Die Herstellung von DOPA kann bisher nur aufwendig über die künstliche Peptidsynthese oder durch Extraktion aus der Muschel ermöglicht werden. Die Nutzung der rekombinanten DNA-Technologie war bisher durch die Schwierigkeiten bei der Übertragung eukaryotischer Mechanismen in Prokaryoten behindert (Larregola et al. 2012).

Neben DOPA ist auch hydroxyliertes Prolin im Mfp enthalten, aber im Gegensatz zu DOPA ist seine Bedeutung bisher weniger gut untersucht. Für die Herstellung einer synthetischen Aminosäure modifizierte die Forschungsgruppe um Budisa Prolin mit Fluor und testete die Flexibilität und Grenzen der natürlichen Translationsmechanismen. Fluor ist bekannt für die Stabilisierung von Proteinen, so dass bei erfolgreicher Integration der synthetischen Aminosäure in das Mfp ein neuartiges biologisches Material hergestellt werden könnte. In dieser Studie zeigten Larregola et al., dass trotz des fluorinierten Prolins eine erfolgreiche Translation stattfinden konnte. Um die niedrigere Einbaurate über die endogene tRNA der Bakterien für Prolin zu kompensieren, wurde über ein zusätzliches Plasmid eine Synthetase für Prolyl-tRNA exprimiert, sodass eine vergleichbare Translationseffizienz erreicht werden konnte. Bei diesem Experiment konnte ein stereochemischer Effekt beobachtet werden, der darin bestand, dass nur die (4R)-Prolin Varianten im exprimierten Protein umgesetzt wurden. Die Eigenschaften dieses neuen Proteins werden zum gegenwärtigen Zeitpunkt untersucht (Larregola et al. 2012).

Die Anwendungen des Muschelklebstoffs bzw. seiner Abwandlungen liegen vor allem im medizinischen Bereich und hier insbesondere in der Zahnmedizin, da er an einer Vielzahl von Substraten, vor allem in wässrigen Medien, haften kann (zum Beispiel Glas, Plastik, Metall, Holz, Knochen, biologische Organismen und (bio)chemische Moleküle) (Silverman und Roberto 2007). Des Weiteren ist durch die variable Substrataffinität des DOPAs sein Einsatz unter anderem als Biomarker möglich (Brubaker und Messersmith 2012).

4.5.3.3 Perlmutter als Kompositmaterial

Natürliches Perlmutter ist ein Kompositmaterial, das als Verbundwerkstoff mehrere Materialien mit unterschiedlicher Härte vereint. Es besteht aus abwechselnden Schichtungen von Kalziumkarbonatplatten in der Aragonit-Kristallformation und einer Chitin-Proteinschicht, die als weiche organische Matrix dient. Durch die charakteristische Stapelung der Aragonitplatten und der dazwischen liegenden weichen organischen Matrix können durch mechanische Einwirkung Risse nur unter hohem Kraftaufwand entstehen. Dadurch besitzt das Perlmutter eine bis zu 3000-fach größere Härte als die Summe seiner Einzelmaterialien (Barthelat und Zhu 2011). Erst die besondere räumliche Materialkombination lässt die bekannten Eigenschaften entstehen. Die organische Matrix steuert die Selbstorganisationsprozesse, die schließlich zum Aufbau des Perlmutters führen. Aufgrund seiner Härte und seiner Bruchzähigkeit ist Perlmutter und auch seine Strukturprinzipien eine durchaus interessante Inspiration für High-Tech-Werkstoffe (vgl. Sun und Bhushan 2012). Perlmutter wird deshalb seit mehreren Jahren erforscht. Bis 2011 konnten jedoch keine vergleichbaren emergenten Verstärkungseffekte durch die Kombination von Einzelmaterialien erzeugt werden (Barthelat und Zhu 2011).

Die Forschergruppe um Laaksonen et al. hatte mit Nanozellulose, Graphen und einem Diblock-Protein ein perlmuttähnliches Kompositmaterial herstellen können. Das Protein wurde genetisch verändert, so dass zum einen durch die Einbringung eines Hydrophobinblocks für die Bindung an das Graphen und zum anderen durch die Einbringung eines zellulosebindenden Blocks die Verlinkung mit der Nanocellulose bewerkstelligt werden konnte (Laaksonen et al. 2011). Das entstandene Komposit weist vergleichbar gute Eigenschaften auf.

4.5.4 Welche Techniken werden hier verwendet?

Biologische Materialien besitzen in der Regel hierarchische Strukturen, die auf der Basis von Selbstorganisationsprozessen vom Organismus auf unterschiedlichen Systemebenen erstellt werden können. Die vorgestellten Ansätze besitzen derartige Strukturen, die mit Hilfe eines mehr oder weniger gesteuerten Selbstorganisationsprinzips hergestellt werden. Dabei werden entweder bekannte Regeln wie Ladungs- und Bindungsaffinitäten oder bekannte Umgebungseinflüsse genutzt, um eine gerichtete Selbstorganisation einzuleiten. Für das Design der Selbstorganisationsprozesse werden computergestützte Berechnungen benötigt, wie sie beispielsweise beim Protein Engineering und bei der Nukleinsäure basierten Nanotechnologie eingesetzt werden. Für diese Berechnungen ist allerdings eine Fülle von Vorkenntnissen zum Verhalten der verwendeten Komponenten und zu grundlegenden Regeln der Selbstorganisation notwendig, die erst durch Synthese-Analyse-Zyklen erworben werden können.

4.5.4.1 Neue Ansätze

Einen interessanten Ansatz auf dem Gebiet der Materialwissenschaft ist der Modellierungsansatz der Materiomics aus der Forschergruppe um Bühler vom Massachusetts Institute of Technology (MIT) dar. Die Materiomics stellen eine interdisziplinäre Verbindung von Materialwissenschaft, Physik, Chemie und Biologie dar (Buehler 2010a). Das Ziel besteht darin, vor der späteren

praktischen Umsetzung die gewünschten Materialeigenschaften auf der Ebene einer atomistischen Modellierung zu gestalten. Die Hypothese des Ansatzes ist, dass jede Hierarchieebene in der Längenskala vom Quanten bis zum Makrobereich, unterschiedliche Eigenschaften, Prozesse und Funktionen besitzt, und durch die Verlinkung dieser verschiedenen Ebenen die gewünschten Materialeigenschaften zustande kommen. Zudem bieten die verschiedenen Hierarchien die Möglichkeit der Einbindung von mehreren Funktionen (Vincent 2008). Für eine Längenskalen-übergreifende Modellierung muss folglich das Material vollständig hinsichtlich dieser Aspekte charakterisiert sein. Am Beispiel der Spinnenseide konnte zum einen gezeigt werden, dass die Materialeigenschaften auf der Makroebene durch die darunter liegenden Ebenen bestimmt werden. Auf der untersten Ebene sind die Aminosäuren(sequenzen) bestimmend (Tarakanova und Buehler 2012). Es geht dabei um die Modellierung von Proteinen auf molekularer Ebene und die geplante Zusammenstellung der molekularen Elemente zu einem Makromolekül (Tarakanova und Buehler 2012). Dies ähnelt der Vorgehensweise von Woolfson, der an einem „Periodensystem“ funktioneller Proteine (Tectons) arbeitet, die aufgrund ihrer Struktur und Ladung zur Selbstorganisation fähig sind.

4.5.4.2 Herausforderungen

Im Bereich der biologischen Materialien und ihrer Herstellung stellen sich verschiedene Herausforderungen. Erstens stößt man mit den gegenwärtig genutzten Modellorganismen bei der Synthese von biologischen Materialien mittlerweile an Grenzen. Im Fall der Spinnenseide kommt es zu Problemen bei der intrazellulären Herstellung der relativ großen Seidenproteine. Der verwendete Modellorganismus ermöglicht nur die Herstellung von Proteinen bis zu einer bestimmten Maximalgröße. Zwar konnte durch den Einbau eines Sekretionsmechanismus diese Limitierung teilweise umgangen werden, jedoch besteht gegenwärtig noch keine adäquate Möglichkeit des Spinnens von Fäden mit einem definierten molekularen Aufbau. Eine Bedingung, die für die charakteristischen Eigenschaften unerlässlich ist. Daher erreichen die synthetisierten Spinnenproteine nicht gänzlich die Originaleigenschaften der natürlichen Vorbilder (Keerl und Scheibel 2012). Auch bei der NbN werden mögliche Inkompatibilitäten großer in-vivo gefalteter DNA-Konstrukte diskutiert. Dabei wird der RNA-Nanotechnologie eine größere Chance für eine in vivo Faltung in Zellen eingeräumt (Pinheiro et al. 2011). Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass dieses Forschungsfeld noch relativ jung ist und möglicherweise noch ein breites Spektrum an Entwicklungsmöglichkeiten birgt.

Die Selbstorganisation biologischer Materialien über mehrere Größenskalen hinweg ist noch mit großen Herausforderungen verbunden. Zum einen fehlt bisher noch das Verständnis für die Änderung der Eigenschaften bei den Skalensprüngen von der Quantenebene bis hin zur Makroebene (z. B. bei Proteinen aber auch auf der Zell- und Gewebeebene) (Buehler 2010b). Zum anderen muss die mehr oder weniger starke (oder zumindest passiv gerichtete) Steuerung der Systemsegmente bei der Selbstorganisation beherrscht werden, weil derartige, bis hin zur Nanoebene feinstrukturierte Materialien nicht nach dem top-down Prinzip verwirklicht werden können. Das Verständnis biologischer Selbstorganisationsprozesse ist bisher noch sehr unvollständig. Erste Anfänge seiner molekularen Modellierung gibt es, jedoch fehlen zur

Validierung der *in silico* erstellten Modelle Analysemethoden mit einer entsprechenden Exaktheit auf der molekularen Ebene (Tarakanova und Buehler 2012).

Der Schlüssel für die erfolgreiche Synthese von biologischen Materialien scheint in der Selbstorganisation von biologischen Komponenten über mehrere Systemebenen hinweg zu liegen. Dafür ist es notwendig, ein Grundlagenverständnis für die Prozesse der Selbstorganisation zu erhalten. Hierfür muss jedoch ein ingenieurwissenschaftlicher Paradigenwechsel erfolgen, denn entgegen der vorherrschenden Vorstellung von Kontrolle und der Realisierung eines eindeutigen Ergebnisses im Herstellungsprozess, sind Selbstorganisationsprozesse mit größeren Freiheitsgraden, d. h. im ingenieurtechnischen Sinne mit Kontrollverlust verbunden und liefern Ergebnisse, die einer natürlichen Variabilität unterliegen.

4.5.5 Chancen und Gefährdungspotenziale

Generell bietet jedes dieser angeführten Beispiele interessante Lösungsmöglichkeiten für den Einsatz in neuen aber auch bekannten Anwendungsbereichen. Biologische Materialien bestechen generell durch ihre einzigartigen Materialeigenschaften sowie ihrer Biokompatibilität. Durch die biologische Abbaubarkeit besitzen sie insbesondere mit Blick auf die (naturkonforme) Recyclingfähigkeit einen entscheidenden Vorteil gegenüber den bekannten Werkstoffen. Zu den gegenwärtig verwendeten Stoffen zählen anorganische Werkstoffe wie petrochemisch basierte Polymere oder Metall(oxide), die, wenn überhaupt, erst durch einen hohen technischen, ökologischen und ökonomischen Aufwand wiederverwertet oder bestenfalls wiederverwendet werden können. Die Verwertung ist allerdings häufig mit qualitativen Einbußen verbunden, die auch im Zusammenhang des Downcyclings diskutiert werden. Auch müssen die zu verwertenden Stoffe in entsprechenden Konzentrationen im Abfall vorliegen, damit eine Verwertung ökonomisch sinnvoll und technisch möglich erscheint. Dieser Aspekt besitzt besonders bei kritischen Metallen, die in der Regel Versorgungsengpässe darstellen, eine größere Relevanz. Mit Blick auf den Ressourcenverbrauch können biologische Materialien somit zumindest im End-of-Life Stadium und unter (öko)toxikologischen Gesichtspunkten interessante Chancen bieten.

Die Entwicklung der in dieser Fallstudie diskutierten biologischen Materialien befindet sich noch in der Phase der Grundlagenforschung, so dass die Herstellungsprozesse, sofern schon erfolgreiche Ergebnisse produziert werden können, nicht über den Labormaßstab hinaus gelangt und dementsprechend ökonomisch und ökologisch noch sehr aufwendig sind. In der wissenschaftlichen Literatur werden diese Aspekte bisher nicht beleuchtet. Vielmehr geht es in den meisten Fällen zunächst um die Entdeckung der grundlegenden Regeln der Selbstorganisation. Eine Hochskalierung der Prozesse wäre theoretisch zwar möglich, sie ist aber im Falle der frühen Grundlagenforschung nicht zweckmäßig, da die Syntheserouten (noch) nicht feststehen. Als verheißungsvoller Anwendungsbereich wird in allen identifizierten Fällen vorwiegend die Medizin angeführt. Zudem wird eine verbesserte biotechnologische Prozessführung aufgrund der katalytischen Funktionen oder der gezielte Transport von Substanzen diskutiert.

Zu den Risiken lassen sich aufgrund der frühen Entwicklungsphase noch keine konkreten Aussagen formulieren, da die Anwendungskontexte und dadurch die Eintrittswahrscheinlichkeiten einer Gefährdung nicht bekannt sind. Auf der Seite der Gefährdungspotenziale lassen sich dagegen Aussagen mit Bezug zum Technikcharakter treffen. Eine grundlegende Unterscheidung der vorgestellten potenziellen zukünftigen biologischen Materialien orientiert sich an ihrer Veränderungsfähigkeit. Sofern Materialien wie z.B. Spinnenseide oder Perlmutter in ihrem Endstadium unveränderlich sind, dürften keine über die chemischen und physikalischen Eigenschaften hinausgehenden neuartigen Gefährdungspotenziale auftreten die allein auf das Produkt zurückzuführen wären. Allerdings sollten der Herstellungsprozess sowie der gesamte Lebenszyklus des Produktes unter besonderer Berücksichtigung von Freisetzungspotenzialen und deren Folgen untersucht werden.

Eine besondere Herausforderung würde sich dann stellen, wenn die biologischen Materialien mit multifunktionalen Eigenschaften und dadurch mit einem gewissen Maß an Intelligenz ausgestattet sind. Materialien wären damit in der Lage, auf (willkürliche) Umwelteinflüsse zu reagieren und zu agieren. Eine multilaterale Wechselwirkung mit dem Anwendungskontext ist damit gewünscht und beabsichtigt. Solche Materialien sind zudem darauf angewiesen, einen Stoffwechsel zu betreiben. Sie stehen damit, sofern sie in offener Anwendung eingesetzt werden, in einem engen Kontakt mit dem umgebenden Ökosystem. In diesem Fall ist vorher zu untersuchen, in wieweit das Material durch seinen Stoffwechsel, die verwendeten Ressourcen sowie die primären und sekundären Metaboliten ein Gefährdungspotenzial für Mensch und Umwelt birgt.

4.5.6 Vorschläge für Handlungsoptionen

Vor diesem Hintergrund können folgende Handlungsempfehlungen ausgesprochen werden:

- Förderung von Grundlagenforschung zu Selbstorganisationsprozessen, insbesondere von Mechanismen zur skalenübergreifenden Organisation
- Entwicklung eines Instrumentariums zur ganzheitlichen Bewertung von Technologien und Produkten mit konkretem Anwendungsbezug
- Entwicklung einer Risikoforschung für fortgeschrittene, wirkmächtige Technologien und Produkte
- Einbeziehung aller interessierten gesellschaftlichen Akteure und Förderung eines uneingeschränkten Informationsaustausches über die Chancen und Risiken dieser Technologien

Literatur

- Ashby, M. F., Gibson, L. J., Wegst, U. und Olive, R. 1995. „The Mechanical Properties of Natural Materials. I. Material Property Charts“. *Proceeding Royal Society. Mathematical and Physical Sciences* 450(1938):123-40.
- Barthelat, F. und Zhu, D. 2011. „A novel biomimetic material duplicating the structure and mechanics of natural nacre“. *Journal of Materials Research* 26(10):1203-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1557/jmr.2011.65>.
- Boyle, A. L. und Woolfson, D. N. 2011. „De novo designed peptides for biological applications“. *Chemical Society reviews*(8). DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/c0cs00152j>.
- Brooks, A. E., Stricker, S. M., Joshi, S. B., Kamerzell, T. J., Middaugh, C. R. und Lewis, R. V. 2008. „Properties of synthetic spider silk fibers based on *Argiope aurantia* MaSp2“. *Biomacromolecules* 9(6):1506-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/bm701124p>.
- Brubaker, C. E. und Messersmith, P. B. 2012. „The present and future of biologically inspired adhesive interfaces and materials“. *Langmuir* 28(4):2200-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/la300044v>.
- Buehler, M. J. 2010a. „Materiomics: biological protein materials, from nano to macro“. *Nanotechnology, Science and Applications*:127. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/NSA.S9037>.
- Buehler, M. J. 2010b. „Multiscale Mechanics of Biological and Biologically Inspired Materials and Structures“. *Acta Mechanica Solida Sinica* 23(6):471-83. 0894-9166.
- Callow, J. A. und Callow, M. E. 2011. „Trends in the development of environmentally friendly fouling-resistant marine coatings“. *Nat Commun* 2:244. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms1251>.
- Channon, K., Bromley, E. H. C. und Woolfson, D. N. 2008. „Synthetic biology through biomolecular design and engineering“. *Current opinion in structural biology* 18(4):491-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sbi.2008.06.006>.
- Chen, P.-Y., McKittrick, J. und Meyers, M. A. 2012. „Biological materials: Functional adaptations and bioinspired designs“. *Progress in Materials Science* 57(8):1492-704. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmatsci.2012.03.001>.
- Chung, H., Kim, T. Y. und Lee, S. Y. 2012. „Recent advances in production of recombinant spider silk proteins“. *Curr Opin Biotechnol*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2012.03.013>.
- Church, G. M., Gao, Y. und Kosuri, S. 2012. „Next-generation digital information storage in DNA“. *Science* 337(6102):1628. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1226355>.
- Dunlop, J. W. C. und Fratzl, P. 2012. „Multilevel architectures in natural materials“. *Scripta Materialia*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scriptamat.2012.05.045>.
- Ehrlich, H. 2010. „Biomaterials and Biological Materials, Common Definitions, History, and Classification“. In: *Biological Materials of Marine Origin, Biologically-Inspired Systems 1*, herausgegeben von Ehrlich, H., S. 3-22. Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer Science+Business Media B.V.

- Eisoldt, L., Smith, A. und Scheibel, T. 2011. „Decoding the secrets of spider silk“. *Materials Today* 14(3):80-86. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s1369-7021\(11\)70057-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1369-7021(11)70057-8).
- Fratzl, P. und Barth, F. G. 2009. „Biomaterial systems for mechanosensing and actuation“. *Nature* 462(7272):442-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature08603>.
- von Gleich, A., Pade, C., Petschow, U. und Pissarskoi, E. 2007. *Bionik - Aktuelle Trends und zukünftige Potenziale*. Bremen.
- Grunwald, I., Rischka, K., Kast, S. M., Scheibel, T. und Bargel, H. 2009. „Mimicking biopolymers on a molecular scale: nano(bio)technology based on engineered proteins“. *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences* 367(1894):1727-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1098/rsta.2009.0012>.
- Guo, P. 2010. „The emerging field of RNA nanotechnology“. *Nat Nanotechnol* 5(12):833-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nnano.2010.231>.
- Han, D., Pal, S., Nangreave, J., Deng, Z., Liu, Y. und Yan, H. 2011. „DNA origami with complex curvatures in three-dimensional space“. *Science* 332(6027):342-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1202998>.
- Hayashi, C. Y. 2000. „Molecular Architecture and Evolution of a Modular Spider Silk Protein Gene“. *Science* 287(5457):1477-79. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.287.5457.1477>.
- Hinman, M. B., Jones, J. A. und Lewis, R. V. 2000. „Synthetic spider silk: a modular fiber“. *Trends in biotechnology* 18(9):374-79. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0167-7799\(00\)01481-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0167-7799(00)01481-5).
- Jungmann, R., Renner, S. und Simmel, F. C. 2008. „From DNA nanotechnology to synthetic biology“. *HFSP J* 2(2):99-109. DOI: <http://dx.doi.org/10.2976/1.2896331>.
- Jungmann, R., Scheible, M., Kuzyk, A., Pardatscher, G., Castro, C. E. und Simmel, F. C. 2011. „DNA origami-based nanoribbons: assembly, length distribution, and twist“. *Nanotechnology* 22(27):275301-01. DOI: <http://dx.doi.org/10.1088/0957-4484/22/27/275301>.
- Keerl, D. und Scheibel, T. 2012. „Characterization of natural and biomimetic spider silk fibers“. *Bioinspired, Biomimetic and Nanobiomaterials* 1(2):83-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1680/bbn.11.00016>.
- Laaksonen, P., Walther, A., Malho, J.-M., Kainlahti, M., Ikkala, O. und Linder, M. B. 2011. „Genetic Engineering of Biomimetic Nanocomposites: Diblock Proteins, Graphene, and Nanofibrillated Cellulose“. *Angewandte Chemie International Edition*:n/a-n/a. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201102973>.
- Larregola, M., Moore, S. und Budisa, N. 2012. „Congeneric bio-adhesive mussel foot proteins designed by modified prolines revealed a chiral bias in unnatural translation“. *Biochem Biophys Res Commun* 421(4):646-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.04.031>.
- Lee, B. P., Messersmith, P. B., Israelachvili, J. N. und Waite, J. H. 2011. „Mussel-Inspired Adhesives and Coatings“. *Annu Rev Mater Res* 41:99-132. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-matsci-062910-100429>.
- Lin, C., Liu, Y., Rinker, S. und Yan, H. 2006. „DNA tile based self-assembly: building complex nanoarchitectures“. *Chemphyschem : a European journal of chemical physics and physical chemistry* 7(8):1641-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cphc.200600260>.

- Liu, K. und Jiang, L. 2011. „Bio-inspired design of multiscale structures for function integration“. *Nano Today* 6(2):155-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nantod.2011.02.002>.
- Meyers, M. a., Chen, P.-Y., Lopez, M. I., Seki, Y. und Lin, A. Y. M. 2010. „Biological materials: A materials science approach“. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 4(5):626-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmbbm.2010.08.005>.
- Nicklisch, S. C. und Waite, J. H. 2012. „Mini-review: the role of redox in Dopa-mediated marine adhesion“. *Biofouling* 28(8):865-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/08927014.2012.719023>.
- Omenetto, F. G. und Kaplan, D. L. 2010. „New opportunities for an ancient material“. *Science (New York, N.Y.)* 329(5991):528-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1188936>.
- Ouldrige, T. E., Hoare, R. L., Louis, A. A., Doye, J. P., Bath, J. und Turberfield, A. J. 2013. „Optimizing DNA Nanotechnology through Coarse-Grained Modeling: A Two-Footed DNA Walker“. *ACS Nano*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/nn3058483>.
- Pinheiro, A. V., Han, D., Shih, W. M. und Yan, H. 2011. „Challenges and opportunities for structural DNA nanotechnology“. *Nat Nanotechnol* 6(12):763-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nnano.2011.187>.
- Porter, D. und Vollrath, F. 2009. „Silk as a Biomimetic Ideal for Structural Polymers“. *Advanced Materials* 21(4):487-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/adma.200801332>.
- Prokup, A., Hemphill, J. und Deiters, A. 2012. „DNA computation: a photochemically controlled AND gate“. *J Am Chem Soc* 134(8):3810-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/ja210050s>.
- Rothmund, P. W. K. 2006. „Folding DNA to Create Nanoscale Shapes and Patterns“. *Nature* 440(7082):297-302. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature04586>.
- Saccà, B. und Niemeyer, C. M. 2012. „DNA origami: The Art of Folding DNA“. *Angewandte Chemie International Edition* 51:58-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201105846>.
- Seeman, N. C. 1982. „Nucleic acid junctions and lattices“. *Journal of Theoretical Biology* 99(2):237-47. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0022-5193\(82\)90002-9](http://dx.doi.org/10.1016/0022-5193(82)90002-9).
- Seeman, N. C. 2007. „An overview of structural DNA nanotechnology“. *Mol Biotechnol* 37(3):246-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12033-007-0059-4>.
- Seeman, N. C. 2010. „Nanomaterials based on DNA“. *Annu Rev Biochem* 79:65-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-biochem-060308-102244>.
- Shen, L., Bao, N., Zhou, Z., Prevelige, P. E. und Gupta, A. 2011. „Materials design using genetically engineered proteins“. *Journal of Materials Chemistry* 21(47):18868-68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/c1jm12238j>.
- Silverman, H. G. und Roberto, F. F. 2007. „Understanding marine mussel adhesion“. *Mar Biotechnol (NY)* 9(6):661-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10126-007-9053-x>.
- Sponner, A., Vater, W., Monajembashi, S., Unger, E., Grosse, F. und Weisshart, K. 2007. „Composition and Hierarchical Organisation of a Spider Silk“. *PloS one* 2(10):e998. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0000998>.

- Steinhauer, C., Jungmann, R., Sobey, T. L., Simmel, F. C. und Tinnefeld, P. 2009. „DNA-Origami als Nanometerlineal für die suprauflösende Mikroskopie“. *Angewandte Chemie* 121(47):9030-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200903308>.
- Sun, J. und Bhushan, B. 2012. „Hierarchical structure and mechanical properties of nacre: a review“. *RSC Advances* 2(20):7617. DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/c2ra20218b>.
- Tarakanova, A. und Buehler, M. J. 2012. „A Materiomics Approach to Spider Silk: Protein Molecules to Webs“. *Jom* 64(2):214-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11837-012-0250-3>.
- Teulé, F., Cooper, A. R., Furin, W. A., Bittencourt, D., Rech, E. L., Brooks, A. und Lewis, R. V. 2009. „A protocol for the production of recombinant spider silk-like proteins for artificial fiber spinning“. *Nature protocols* 4(3):341-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nprot.2008.250.A>.
- Vendrey, C. und Scheibel, T. 2007. „Biotechnological production of spider-silk proteins enables new applications“. *Macromolecular bioscience* 7(4):401-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mabi.200600255>.
- Vincent, J. F. V. 2008. „Biomimetic materials“. *Journal of Materials Research* 23(12):3140-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1557/jmr.2008.0380>.
- Vollrath, F. 2000. „Strength and structure of spiders' silks“. *Journal of biotechnology* 74(2):67-83. 4418653104.
- Vollrath, F. und Knight, D. P. 2001. „Liquid crystalline spinning of spider silk“. *Nature* 410(6828):541-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/35069000>.
- Whitesides, G. M. und Wong, A. P. 2006. „The Intersection of Biology and Materials Science“. *MRS Bulletin* 31(01):19-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1557/mrs2006.2>.
- Widmaier, D. M., Tullman-Ercek, D., Mirsky, E. a., Hill, R., Govindarajan, S., Minshull, J. und Voigt, C. a. 2009. „Engineering the Salmonella type III secretion system to export spider silk monomers“. *Molecular Systems Biology* 5:309. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/msb.2009.62>.
- Wiegemann, M. 2005. „Adhesion in blue mussels (*Mytilus edulis*) and barnacles (genus *Balanus*): Mechanisms and technical applications“. *Aquatic Sciences* 67(2):166-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00027-005-0758-5>.
- Woolfson, D. N., Bartlett, G. J., Bruning, M. und Thomson, A. R. 2012. „New currency for old rope: from coiled-coil assemblies to alpha-helical barrels“. *Curr Opin Struct Biol*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sbi.2012.03.002>.
- Xia, X.-X., Qian, Z.-G., Ki, C. S., Park, Y. H., Kaplan, D. L. und Lee, S. Y. 2010. „Native-sized recombinant spider silk protein produced in metabolically engineered *Escherichia coli* results in a strong fiber“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107(32):14059-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1003366107>.
- Yurke, B. und Mills, A. P. 2003. „Using DNA to Power Nanostructures“. *Genetic Programming and Evolvable Machines* 4:111-22.
- Zhang, D. Y. und Seelig, G. 2011. „Dynamic DNA nanotechnology using strand-displacement reactions“. *Nature Chemistry* 3(2):103-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/Nchem.957>.
- Zhang, D. Y. und Winfree, E. 2009. „Control of DNA Strand Displacement Kinetics Using Toehold Exchange“. *J. AM. CHEM. SOC.* 131:17303-14.

4.6 Fallstudie: Rote Biotechnologie⁴⁶

4.6.1 Einleitung

Zu Beginn der Fallstudie wird herausgearbeitet, worin die Neuartigkeit des Forschungsansatzes der Synthetischen Biologie für das Anwendungsfeld Medizin liegt. Dazu werden insbesondere die Einschätzungen der befragten Experten zu neuen Funktionen und Möglichkeiten dargestellt, die sich durch die Synthetische Biologie im Gesundheitsbereich ergeben, wobei unterschiedliche zeitliche Perspektiven berücksichtigt werden.

In einem aktuellen Bericht von BCC Research wird der Weltmarkt für die Synthetische Biologie für das Jahr 2010 auf 1,1 Milliarden US\$ geschätzt und ein Wachstum auf 10,8 Milliarden US\$ bis zum Jahr 2016 erwartet, wobei Chemikalien und energetische Anwendungen die wichtigste Rolle spielen sollen (Bergin 2011). Der Bericht stützt sich vor allem auf Firmenangaben, Experteninterviews und Sekundärveröffentlichungen. Trotz aller Unsicherheiten, die mit derartigen Marktprognosen verbunden sind, zeigen diese Angaben zumindest, dass (einige) Fachleute eine deutliche Zunahme der wirtschaftlichen Bedeutung der Synthetischen Biologie erwarten.

Als ein großes Anwendungsfeld der Synthetischen Biologie, in dem bald Produkte auf dem Markt erwartet werden, gilt die Medizin. Als ein Paradebeispiel wird hierbei die Artemisininsäure, eine Vorstufe des wichtigen Antimalariawirkstoffs Artemisinin genannt (Sawyer 2011). Man erwartet, dass Artemisinin im Jahr 2013 kommerziell hergestellt werden kann, wobei eine halbsynthetische Artemisininsäure aus Hefezellen genutzt wird (Amyris 2012). Optimistische Experten aus der Synthetischen Biologie erwarten auch, dass Impfstoffe für Grippe, die mithilfe der Synthetischen Biologie unter Nutzung von synthetischer mRNA anstelle von gereinigten Virusproteinen hergestellt werden, ebenfalls kurz vor der Kommerzialisierung stehen (Kupferschmidt 2012).

Mithilfe der Synthetischen Biologie wird es möglich, biologische Systeme und ihre Konstruktionsprinzipien besser zu verstehen, zu kontrollieren und zu designen. Dieses Wissen kann dazu genutzt werden, Wirkstoffe, Impfstoffe und Diagnostika gezielter und effizienter zu entwickeln. Der sich derzeit abzeichnende Trend in der Synthetischen Biologie, zusätzlich zu bakteriellen Systemen auch Säugetiersysteme zu erforschen, erhöht nach Einschätzung der befragten Experten die künftigen Chancen für die Entwicklung klinischer Anwendungen.

4.6.2 Synthetische Biologie als neues Wissenschafts- und Technikfeld?

Auf der Basis der im Rahmen der Fallstudie durchgeführten Experteninterviews und Literaturanalysen ergeben sich im Bereich Medizin durch die Nutzung der

⁴⁶ Die Fallstudie Rote Biotechnologie wurde im Rahmen der Innovations- und Technikanalyse der Synthetischen Biologie durch Thomas Reiß und Piret Kukk vom Fraunhofer-Institut für System- und Innovationsforschung (ISI) in Karlsruhe erstellt.

Synthetischen Biologie kurzfristig (d. h. im Zeitraum bis zu fünf Jahren) folgende neue Möglichkeiten:

- *Synthetische Varianten von Wirkstoffen*, die auf therapeutischen Eigenschaften von natürlichen Pflanzen beruhen, können hergestellt werden (Royal Academy of Engineering 2009). Als Paradebeispiel hierfür gilt der schon erwähnte Antimalariawirkstoff Artemisinin (Ro et al. 2006).
- Es wird erwartet, dass kurzfristig eine *Reihe weiterer Arzneimittel* (überwiegend unter Nutzung von Wirkprinzipien natürlich vorkommender Substanzen) neben Artemisinin, die mithilfe des Metabolic Engineering unter Nutzung der Synthetischen Biologie entwickelt werden, auf den Markt kommen. (Royal Academy of Engineering 2009). Als Indikationsbereiche für diese neuen Therapeutika erwartet man insbesondere Krebs und HIV.
- Auch für den *Diagnosebereich* werden kurzfristige Beiträge der Synthetischen Biologie gesehen. Hierbei denkt man insbesondere an fortgeschrittene Biosensoren für die Erkennung von Infektionen (Royal Academy of Engineering 2009). Dabei werden Grundprinzipien für die Konstruktion von Biosensoren genutzt, die in der Fallstudie zu Umweltsanwendungen der Synthetischen Biologie im Detail diskutiert werden (vgl. Kapitel 4.8).

Mittelfristig, d. h. im Zeitraum von fünf bis zehn Jahren sollen die genannten Neuentwicklungen auf Basis der Synthetischen Biologie durch folgende Ansätze ergänzt werden:

- *Nutzung von Signaltransduktionswegen* für die Überwachung von Krankheiten. Dabei wird die Funktion der biologischen Signalübertragung als Indikator für den physiologischen Zustand genutzt. Abweichungen vom „Normalzustand“ können als Krankheit erkannt werden.
- Entwicklung von bakteriellen und immunzellbasierten *Immuntherapien und Impfstoffen*. Insbesondere erwartet man, dass es möglich wird, synthetische Impfstoffe herzustellen, die sehr schnell auf sich ständig wandelnde virale Infektionen angepasst werden können.
- Entwicklung neuer *Vektoren für diverse Therapien*. Ein mögliches Anwendungsfeld ist die Gentherapie. Hier erwartet man, dass modifizierte Viren als Delivery-Systeme benutzt werden können, um so defekte Gene durch intakte Gene gezielt ersetzen zu können. Eine weitere Perspektive sind „therapeutische“ Viren, die spezifische Zelltypen (beispielsweise Krebszellen) erkennen und zerstören können.
- *Tissue Engineering* wird als weiteres medizinisches Anwendungsgebiet eingeschätzt, das von der Synthetischen Biologie profitieren kann. Man denkt beispielsweise an die Herstellung von komplexen molekularen Bauelementen für die Gewebetherapie bzw. -regeneration. Diese können aus einem Sensor und verschiedenen Enzymen bestehen und so zunächst Defekte erkennen und sie anschließend unter Nutzung der jeweiligen katalytischen Aktivitäten reparieren. Ein Beispiel wären Gerinnungsherde in Blutgefäßen, die nach ihrer Entdeckung durch entsprechende Enzymaktivitäten aufgelöst werden könnten. Ebenso könnte eine Reparatur der Gefäßwände erfolgen.

- Entwicklung von *Biomaterialien* für Implantate und das Tissue Engineering. Beispiele hierfür umfassen resorbierbare Polymere, Trägermaterialien für die Geweberegeneration oder auch die Nutzung von funktionalen Biomaterialien für das Drug Delivery.

Langfristige Entwicklungsperspektiven (Zeitraum 10-20 Jahre) werden in folgenden Bereichen der Medizin gesehen:

- Nutzung der *personalisierten Medizin*. Man erwartet, dass auch die Synthetische Biologie dazu beitragen kann, Pharmazeutika herzustellen, die möglichst gut bezüglich ihrer Wirkung auf die spezifischen Anforderungen einzelner Patienten zugeschnitten sind.
- Entwicklung so genannter *intelligenter Wirkstoffe*. Hierunter versteht man therapeutische Einheiten, die aus einer Diagnose- und einer Therapiekomponente bestehen. Dabei wird eine Therapieentscheidung vom Diagnosezustand abhängig gemacht. Ein derartiges Konstrukt wäre beispielsweise in der Lage, bestimmte Erkrankungsindikatoren wie z. B. Konzentrationsänderungen von bestimmten Hormonen zu messen und in Abhängigkeit vom Messzustand einen Wirkstoff zu aktivieren. Intelligente Medikamente würden somit nur dann aktiv, wenn ein medizinischer Bedarf gegeben ist und das auch nur in den direkt betroffenen Geweben oder Zellen.
- Konstruktion von Mikroorganismen, die in der Lage sind, Gene spezifisch zu reparieren.

4.6.3 Chancen für die Synthetische Biologie

Die Gesundheitsversorgung steht vor zahlreichen Herausforderungen, die vom Bedarf für neue Wirkstoffe gegen sich ständig veränderte Krankheitserreger bis zu einer wachsenden Nachfrage nach Therapeutika infolge des weltweiten Bevölkerungswachstums reichen. Nach Khalil und Collins (2010) hat die Synthetische Biologie innerhalb einer relativ kurzen Zeitspanne einige neue Ansätze zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung bereitgestellt, die sich insbesondere auf die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze und die (kommerzielle) Herstellung von medizinischen Produkten beziehen.

Insgesamt kann die Synthetische Biologie im Bereich Medizin auf verschiedenen Ebenen neue Anwendungsperspektiven eröffnen. Im Folgenden werden die Chancen der Synthetischen Biologie bei der Entwicklung von Diagnostika, von Impfstoffen, von Therapeutika sowie bei der Herstellung von Pharmazeutika diskutiert.

4.6.3.1 Diagnostika

Konstrukte der Synthetischen Biologie tragen nicht nur zu einem besseren Verständnis von Krankheitsmechanismen bei, sie stellen auch neue diagnostische Werkzeuge bereit. Mithilfe der Synthetischen Biologie konnten schon synthetische Gensysteme hergestellt werden, die als Diagnostika genutzt werden (Benner und Sismour 2005). Hierzu zählt beispielsweise ein DNA-Test mit verzweigten DNA-Elementen (VERSANT von Bayer), der jährlich, bei rund 400 000 Patienten, die mit HIV oder Hepatitisviren infiziert sind, eingesetzt wird (Elbeik et al. 2004 zitiert in Benner und Sismour 2005; Benner 2004).

Künftige Anwendungsfelder umfassen die Entwicklung synthetischer viraler Genome und singulärer oder chimärer Antigene (Burbelo, P. D. et al. 2010). Ebenso wird daran gearbeitet, analog zu Arrays für Nukleinsäurepathogenen auch entsprechende Arrays für humanpathogene Antigene herzustellen (Wang et al. 2002), um so eine sehr effiziente Methodik für die Krankheitsentdeckung und Diagnose bereitzustellen (Burbelo, P. D. et al. 2010). Ein aktuelles Beispiel hierfür wurde kürzlich von Burbelo und Kollegen berichtet (Burbelo, Peter D. et al. 2010b). Sie konnten zeigen, dass synthetische chimäre Antigene für die Diagnose und das Monitoring der Borreliose genutzt werden können.

4.6.3.2 *Impfstoffe*

Saisonale Grippewellen stellen nach wie vor ein erhebliches Gesundheitsproblem dar, obwohl inzwischen eine ganze Reihe von Impfstoffen verfügbar ist. Jährlich sterben durch Grippeinfektionen weltweit fast eine halbe Million Menschen (Mueller et al. 2010). Von der Synthetischen Biologie verspricht man sich deutliche Fortschritte bei der Entwicklung von effizienten Grippeimpfstoffen. Diese Erwartung beruht vor allem darauf, dass es die Synthetische Biologie grundsätzlich ermöglicht, ***in silico* Impfstoffkandidaten schneller zu identifizieren** und ebenso neue nukleinsäurebasierte Impfstoffe zu entwickeln (Kindsmüller und Wagner 2011). So haben beispielsweise Müller und Kollegen synthetisch attenuierte Virusimpfstoffe gegen das Grippevirus A/PR/8/34 entwickelt, die durch hohe Wirksamkeit ausgezeichnet sind (Mueller et al. 2010). Aus ihren Arbeiten schließen Mueller et al. (2010), dass es mit ihrer auf Synthetischer Biologie basierenden Methodik möglich ist, gegebenenfalls innerhalb weniger Wochen einen Virusimpfstoff zu entwickeln, sobald die Genomsequenz des Zielvirus vorliegt.

Ebenso konnten inzwischen Impfstoffe entwickelt werden, die auf unterschiedlichen Codonnutzungen von Polio-Viren beruhen (Coleman et al. 2008). Die so entwickelten mutierten und attenuierten Viren tragen dieselben Antigene wie das pathogene Originalvirus, haben aber ihre Fähigkeit zur Reproduktion oder zur Reversion in einen natürlichen virulenten Stamm verloren. Dies ist die Basis für ihre Nutzung als wirksame Impfstoffe.

Ein neuer Ansatz zur Impfstoffherstellung wurde kürzlich von Amidi und Kollegen berichtet (Amidi et al. 2011). Diese Arbeitsgruppe nutzte **Liposomen** als minimale künstliche Zellmodelle, die einfach für die Produktion beliebiger spezifischer Antigene genutzt werden können. Amidi et al. (2011) transferierten ein bakterielles *In-vitro*-Transkriptions- und Translationssystem zusammen mit einem Modellgen für Beta-Galaktosidasen als Antigen in Liposomen. In Immunisierungsexperimenten mit Mäusen löste dieses Konstrukt eine spezifische Immunreaktion gegen das Modell-Antigen aus, die deutlich größer war als die Reaktion auf Kontrollimpfstoffe (Amidi et al. 2011).

Diese Beispiele zeigen, dass die Synthetische Biologie heute schon spezifische Beiträge zur Verbesserung der Impfstoffentwicklung leistet (Kindsmüller und Wagner 2011).

4.6.3.3 Tissue Engineering und regenerative Medizin

Mögliche künftige Anwendungen der Synthetischen Biologie sind auch beim Tissue Engineering und der damit eng verknüpften regenerativen Medizin möglich und werden seit einigen Jahren von mehreren Arbeitsgruppen verfolgt (vgl. Sia et al. 2007). Die Herausforderungen für die Anwendung der Synthetischen Biologie in derartigen Systemen sind jedoch sehr viel größer im Vergleich zu einzelnen Zellsystemen wie z. B. Mikroorganismen. Gewebe bestehen aus mehreren Zellen und Zelltypen, aus einer extrazellulären Matrix und aus Signalmolekülen, die Informationen zwischen den Zellen vermitteln. Ein Ingenieursansatz nach dem Prinzip der Synthetischen Biologie muss somit dieses gesamte sehr komplexe System im Auge haben. Grundsätzlich kann jedoch mithilfe der Synthetischen Biologie ein Gewebesystem so modifiziert werden, dass gewünschte Eigenschaften gezielt eingebracht werden (vgl. Sia et al. 2007). Beispielsweise können die genetischen Schaltkreise der Zellen eines Gewebes so gezielt verändert werden, dass Entwicklungsprogramme in die Zellen transferiert werden, die nach einer Aktivierung die Zellen dazu stimulieren, quasi autonom in ein gewünschtes Gewebe bzw. in einen Gewebeverband hineinzuwachsen (Olson und Tabor 2012). Denkbar ist es auch, dass Gewebe zusätzlich mit Sensoren und Enzymen ausgestattet werden, die spezifisch Beschädigungen in bestimmten Gewebetypen identifizieren und eine Regeneration der beschädigten Gewebe durch gezielte Zelleinwanderung oder gezieltes Zellwachstum ermöglichen (vgl. NEST 2005). Dies würde zu einer nächsten Generation synthetischer Gewebe führen, die natürliche und artifizielle Komponenten kombinieren (Sia et al. 2007). Beispiele hierfür wären hybride Mikropumpen, die durch Herzzellen angetrieben werden (Tanaka et al. 2007) oder neuronale Netzwerke, die auf Mikroelektroden aufgebracht werden und so als biologisch basierte Steuerelemente genutzt werden können (Bakkum et al. 2007a; Bakkum et al. 2007b; Sia et al. 2007). Aufgrund der Komplexität von Geweben sind die Zeitperspektiven für Anwendungen der Synthetischen Biologie deutlich größer als bei einzelligen Systemen (Sia et al. 2007).

4.6.3.4 Therapeutika

Die Potenziale der Synthetischen Biologie im Bereich Therapeutika wurden kürzlich von Khalil und Collins (2010) zusammengefasst. Sie reichen auf der medizinischen Seite von der Aufklärung von Krankheitsmechanismen bis hin zur Verbesserung konkreter Therapieformen. Bei der Entwicklung und Produktion neuer Therapeutika ist die gesamte Kette von der Wirkstoffentdeckung bis zur eigentlichen Pharmazeutikaproduktion potenziell als Einsatzgebiet für die Synthetische Biologie relevant (Khalil und Collins 2010). Im Folgenden werden die wichtigsten Entwicklungen in diesem Gesamtkontext vorgestellt.

Die Synthetische Biologie ermöglicht es, natürliche Systeme in einzelne Funktionselemente zu differenzieren und diese künstlich zu rekonstruieren. Derartige Synthetische Systeme können dazu genutzt werden, *Krankheitsmechanismen* und die Wirkungsmechanismen von Pathogenen zu analysieren und aufzuklären (Weber und Fussenegger 2009; Khalil und Collins 2010). Diese Strategie wurde beispielsweise dafür genutzt, die molekularen Mechanismen der primären Immundefizienz Agammaglobulinämie aufzuklären (Ferrari et al. 2007). Bei dieser Erkrankung ist die Frühentwicklung

von B-Zellen im Knochenmark gehemmt, so dass den Patienten diese B-Zellen fehlen, was zu insgesamt zu geringen Konzentrationen an Immunglobulinen im Serum führt. Dies wiederum resultiert in einer gestörten Immunreaktion auf Infektionen. Ferrari et al. (2007) rekonstruierten synthetisch den vom B-Zell-Antigenrezeptor ausgehenden Signalprozess in einem Drosophila-Modellsystem und konnten mit diesem Ansatz den Krankheitsmechanismus erklären. Sie konnten nachweisen, dass eine seltene Mutation die Bildung des B-Zell-Antigenrezeptors an der Zelloberfläche hemmt (Ferrari et al. 2007).

Virale Pathogene lösen immer wieder Pandemien aus. Daher ist es wesentlich, besser zu verstehen, wie derartige Pathogene entstehen und sich verbreiten, um so schließlich Abwehrstrategien zu entwickeln (Becker et al. 2008). Mithilfe der Synthetischen Biologie gelang es kürzlich, die viralen Genome mehrerer entsprechender Pathogene synthetisch zu rekonstruieren und so Mutationen zu identifizieren, die für die Infektiosität der Viren verantwortlich sind. Hierzu zählen beispielsweise das SARS-Coronavirus (Becker et al. 2008), ein Genomsegment, des für die Spanische Grippe aus dem Jahr 1918 verantwortlichen Virusstamms (Tumpey et al. 2005) oder das humanpathogene Retrovirus HERV-K, wobei z. B. synthetische Oligonukleotide unter Nutzung der PCR zusammengesetzt wurden (Lee und Bieniasz 2007).

Wirkstoffentdeckung

Sobald ein Krankheitsmechanismus aufgeklärt und ein therapeutisches Ziel identifiziert ist, können Screening-Systeme entwickelt werden, um potenzielle Wirkstoffe zu entdecken. Weber und Fussenegger (2009) haben Ansätze der Synthetischen Biologie dazu genutzt, ein Zellscreening-System für einen integrierten Wirkstoffentdeckungsprozess zu entwickeln. Durch die Kombination mehrerer Transkriptionseinheiten konstruierten sie eine synthetische Plattform für Säugerzellen mit der es möglich ist, therapeutisch wirksame Moleküle zu identifizieren. Konkret konnten auf diese Weise niedrigmolekulare Wirkstoffe entdeckt werden, die die Wirkung eines Antibiotikums gegen *Mycobacterium tuberculosis* verstärken (Weber und Fussenegger 2009; Weber et al. 2008). Die Autoren betonen, dass ihr entwickeltes Screening-System grundsätzlich auch für andere Pathogene nutzbar ist. In einem anderen Beispiel wurde ein synthetisches Screening-System für die Identifizierung von niedrigmolekularen Inhibitoren von Protein-Protein-Interaktionen berichtet (Tavassoli und Benkovic 2005).

Modifizierte Bakterien und Viren als Therapeutika

Mithilfe der Synthetischen Biologie wird es auch möglich, Bakterien oder Viren gezielt so zu modifizieren, dass sie als therapeutische Agenzien eingesetzt werden können. Ein Beispiel hierfür ist die Modifikation von Bakterien für die *Bekämpfung von Krebserkrankungen*. So hat die Arbeitsgruppe von Chris Voigt einen *E.-coli*-Stamm so verändert, dass er für die Krebstherapie eingesetzt werden kann (Anderson et al. 2006). Dabei verfolgten Anderson et al. (2006) den für die Synthetische Biologie typischen konstruktiven Ansatz aus einer Ingenieursperspektive. Sie versahen *E. coli* mit Sensoren, die die „richtigen“ Bedingungen für eine Invasion von Krebszellen messen können (konkret wurden hierbei der Sauerstoffgehalt und die Zelldichte als Parameter verwendet). Diese Sensoren wurden an ein Output-Signal gekoppelt, das es ermöglicht, in Krebszellen einzudringen. Hierfür wurde Invasin aus *Yersinia*

pseudotuberculosis genutzt. Anderson et al. (2006) gelang mit ihrem Konstrukt somit ein „proof of principle“ für die Konstruktion therapeutisch wirksamer Zellen. Im Prinzip kann dieser Ansatz in weiterführenden Arbeiten dafür eingesetzt werden, als weiteres Funktionselement die Sekretion von zytotoxischen Molekülen in *E. coli* zu konstruieren. Dies würde das Bakterium in ein „intelligentes“ zellbasiertes Therapeutikum transformieren, das in der Lage ist, gezielt Krebsgewebe aufzufinden, in Krebszellen einzudringen und dort eine therapeutische Intervention auszulösen.

Ein anderes Beispiel betrifft die Bekämpfung von bakteriellen Infektionen mithilfe von gezielt modifizierten *Bakteriophagen*. Die folgenden beiden Beispiele verdeutlichen diesen Ansatz. In der ersten Arbeit wurden als Angriffspunkte die so genannten Biofilme, in die sich Bakterien häufig einhüllen, gewählt. Diese Biofilme sind im Falle von Krankheitserregern schwierig zu behandeln, da sie durch das Immunsystem nicht gut entfernt werden können und sich auch antimikrobiellen Therapien entziehen (Lu und Collins 2007). Lu und Collins (2007) konstruierten einen T-7-Bakteriophagen, der ein Enzym exprimiert, das den Biofilm abbauen kann. Konkret wurde hierzu ein Enzym aus *Actinobacillus* verwendet. Lu und Collins (2007) konnten zeigen, dass ihr System in der Lage ist, die im Biofilm gebundene Zellzahl um mehr als 99 Prozent zu reduzieren. Diese Wirkungsweise kann als ein „proof of concept“ für diesen neuen Ansatz interpretiert werden (Lu und Collins 2007).

In einer weiteren Arbeit konzentrierten sich Lu und Collins (2009) auf die Antibiotikaresistenz bei bakteriellen Infektionen. Hierzu wurde ein M13-Bakteriophage ausgewählt. Der M13-Phage wurde gezielt so konstruiert, dass er mit bestimmten genetischen Schaltkreisen in *E. coli* interagieren und ihre Funktion beeinträchtigen kann, was schließlich dazu führt, dass Antibiotika wesentlich wirksamer werden. M13 wirkt somit als Adjuvanz für die Antibiotikatherapie. Die Autoren konnten somit zeigen, dass es mithilfe derart veränderter Bakteriophagen gelingt, bislang antibiotikaresistente Mikroorganismen wieder durch Antibiotika zu bekämpfen (Lu und Collins 2009). Die Autoren weisen darauf hin, dass ihre bakteriophagenbasierte Plattform nicht nur für medizinische Anwendungen einsetzbar ist, sondern auch für industrielle, landwirtschaftliche und andere Anwendungen, bei denen schwierig zu entfernende Bakterien oder bakterielle Biofilme Probleme verursachen (Lu und Collins 2009).

4.6.3.5 Produktion von Pharmazeutika

Seit über drei Jahrzehnten wird die rekombinante DNA-Technologie dazu genutzt, Bakterien oder Zellen höherer Organismen so zu verändern, dass sie pharmazeutisch interessante Produkte herstellen können (Neumann und Neumann-Staubitz 2010). Das beste Beispiel hierfür ist die Insulinproduktion in gentechnisch veränderten *E.-coli*-Bakterien (Goeddel et al. 1979). Dies war die erste kommerzielle Nutzung gentechnisch veränderter Organismen zur Produktion von Wirkstoffen gegenüber Diabetes und wurde von Genentech und Eli Lilly 1982 eingeführt (Llyod's 2009).

Auch von der Synthetischen Biologie wird nun erwartet, dass sie die Produktion von (Bio-)Pharmazeutika verbessern kann. Der grundsätzliche Beitrag der Synthetischen Biologie zur Weiterentwicklung der pharmazeutischen

Wirkstoffproduktion bezieht sich auf die *Optimierung der zugrundeliegenden Stoffwechselwege* in den genutzten Produktionsorganismen. Durch gezielte Beeinflussung der den Stoffwechselprozessen zugrundeliegenden genetischen Regelkreise wird insgesamt versucht, den Durchfluss der einzelnen Komponenten zu optimieren und aufeinander abzustimmen, so dass insgesamt eine höhere Ausbeute erreicht wird. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Modifikation der Promotoren, so dass sie möglichst optimal die Expression der von ihnen gesteuerten Genprodukte ermöglichen. All diese Ansätze basieren letztendlich auf einem der Grundprinzipien der Synthetischen Biologie: Zunächst wird versucht, das Gesamtsystem in einem Modell abzubilden und *in silico* die Funktionsweisen zu verstehen und Veränderungen bzw. die Auswirkungen von Veränderungen zu simulieren. Sobald auf diese Weise ein optimal funktionierendes System erreicht wird, wird der Konstruktionsansatz in das lebende System übertragen. Konkret werden die erforderlichen genetischen Bausteine in der gewünschten Art und Weise neu zusammengesetzt und aufeinander abgestimmt.

Im Folgenden werden einige Beispiele für die Anwendung der Synthetischen Biologie in der Produktion von Pharmazeutika vorgestellt. Dabei handelt es sich um pharmazeutisch aktive Naturstoffe wie verschiedene Terpene, Polyketide oder Alkaloide (Neumann und Neumann-Staubitz 2010).

Als eines der bisher wichtigsten Beispiele für die Anwendung der Synthetischen Biologie in der Produktion von pharmazeutischen Wirkstoffen gilt der *Antimalariawirkstoff Artemisinin*. Nach Angaben der World Health Organization (WHO) gab es weltweit im Jahr 2010 ungefähr 219 Millionen Malariaerkrankte. Rund 660 000 Menschen starben an Malaria. Die meisten Todesfälle betreffen Kinder in Afrika, wo jede Minute ein Kind durch Malaria stirbt (WHO 2012). Diese Angaben verdeutlichen die enorme Wichtigkeit, wirksame Malariamedikamente zur Verfügung zu haben. Artemisinin ist ein pflanzlicher Wirkstoff, der für die Malariatherapie genutzt wird. Die Gewinnung ist jedoch aufwändig und kostspielig. Der Gruppe von Keasling gelang es vor einiger Zeit, einen synthetischen Stoffwechselweg zu rekonstruieren und in Hefezellen zu transferieren, so dass diese in die Lage versetzt wurden, Artemisinin bzw. die Vorstufe von Artemisinin, Artemisininsäure, in kommerziell relevanten Mengen zu synthetisieren (Martin et al. 2003; Ro et al. 2006). Der Wirkstoff kann ohne Verunreinigung durch andere Terpene, die unter natürlichen Bedingungen in Pflanzen produziert werden, extrahiert werden (Ro et al. 2006). Das amerikanische Biotechnologieunternehmen Amyris hat diesen Prozess entwickelt und plant nun, im Jahr 2013 eine kommerzielle Produktion aufzunehmen und so Behandlungskosten von nicht mehr als 50 Cent pro Behandlung zu erreichen.⁴⁷

Taxol ist ein weiterer pflanzlicher Wirkstoff mit Antikrebswirkung, der aus der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnen wird. Die Kosten für die Herstellung von Taxol in diesem natürlichen System sind für eine kommerzielle Nutzung zu hoch (Borman 1994). Daher gibt es seit einiger Zeit Bemühungen, alternative Strategien zur Herstellung von Taxol zu entwickeln. Der Arbeitsgruppe von Stephanopoulos am MIT ist es nun gelungen, unter Nutzung der Synthetischen Biologie den Stoffwechselweg für die Taxolproduktion so zu

⁴⁷ <http://www.amyris.com/en/markets/artemisinin>

optimieren und in *E. coli* zu transferieren, dass ein wichtiges Zwischenprodukt in der Taxolsynthese (Taxadien) synthetisiert. Der modifizierte *E.-coli*-Stamm produzierte rund 1 Gramm pro Liter dieser Substanz, was einer Steigerung der Produktion um den Faktor 15 000 entspricht (Ajikumar et al. 2010). Bei diesen Arbeiten wurde ein modularer Ansatz für die gezielte ingenieurmäßige Optimierung des Stoffwechselweges verwendet, der auch für weitere Verbesserungen eingesetzt werden kann. Die Autoren sind optimistisch, dass es ihnen auf diese Weise gelingt, den gesamten Stoffwechsel für die Taxolproduktion zu rekonstruieren und heterolog zu exprimieren (Ajikumar et al. 2010).

Polyketide sind eine wichtige Klasse komplexer Naturstoffe mit therapeutischen Wirkungen. Wichtige Beispiele sind Erythromycin, Epothilon oder FK-506, die von verschiedenen Pflanzen und Mikroorganismen hergestellt werden (Neumann und Neumann-Staubitz 2010). Polyketide zeichnen sich durch eine sehr komplexe Struktur aus. Daher ist es relativ schwierig, synthetische Stoffwechselwege für ihre Produktion in Mikroorganismen zu konstruieren. Aus diesem Grunde war bisher die Fermentation natürlicher Mikroorganismen die einzige Möglichkeit für ihre Herstellung (Pfeifer et al. 2001).

Eine wesentliche Herausforderung für die Modifikation der Polyketidsynthese stellen die Schlüsselenzyme dieses Synthesewegs, die Polyketidsynthasen dar. Hierbei handelt es sich um Multienzymkomplexe, die aus mehreren Untereinheiten bestehen, die die entsprechenden Kohlenstoffbausteine für Polyketide zusammensetzen. Nach Einschätzung von Neumann und Neumann-Staubitz (2010) stellt die Polyketidsynthese somit ein ideales Objekt für Ansätze der Synthetischen Biologie dar, da mithilfe von Methoden der Synthetischen Biologie eine gezielte Modifikation und Optimierung der einzelnen Untereinheiten des Multienzymkomplexes versucht werden kann. Inzwischen wurden deutliche Fortschritte bei der künstlichen Synthese von Polyketiden erreicht. Beispielsweise konnten Epothilon C und D (Mutka et al. 2006), Ansamycin-Vorstufen (Rude und Khosla 2006), Alkanoidsäure (Lee und Bieniasz 2007) und aromatische bakterielle Polyketide (Zhang et al. 2008) in bakteriellen Systemen produziert werden.

Insgesamt zeigt sich, dass die Synthetische Biologie auf vielfältige Weise für medizinische Anwendungen genutzt werden kann. Einige dieser Anwendungen sind schon in einem sehr konkreten kommerziellen Stadium, wie z. B. die Produktion von Artemisinin. Andere Anwendungsmöglichkeiten, wie z. B. die Rekonstruktion komplexer Stoffwechselwege für die Herstellung weiterer pharmazeutisch wirksamer Naturprodukte (z. B. Polyketide) oder das Design und die Konstruktion von „autonomen“ zellulären therapeutisch wirksamen Agenzien, die aus Sensorsystemen, viralen oder bakteriellen Zellen und entsprechenden Medikamenten bestehen, sind dagegen eher erst in weiterer Zukunft zu erwarten. Eine zusammenfassende Darstellung von Anwendungspotenzialen der Synthetischen Biologie in der Medizin ist in der folgenden Tabelle dargestellt. Als Quellen wurden Experteninterviews sowie die angegebenen Literaturstellen genutzt.

Tabelle 6: Übersicht zu möglichen künftigen Anwendungen der Synthetischen Biologie in der Medizin

Diagnostika und neue Immuntests
Synthetische chimäre Antigene (Burbelo, Peter D. et al. 2010a; Chandra et al. 2011), (Experteninterviews)
Synthetische virale Genome (Coleman et al. 2008)
Erzeugung von multi-epitop und chimären Antigenen durch künstliche Gensynthese, die bessere diagnostische Leistungsfähigkeit aufweisen und ebenso durch Codon-Optimierung eine verbesserte Produktion rekombinanter Proteine ermöglichen (Burbelo, Peter D. et al. 2010b; Burbelo, P. D. et al. 2010)
Verkürzung der Zeit und des Aufwandes, um die DNA-Templates bekannter Pathogene oder auch neuer infektiöser Agenzien zu gewinnen (Burbelo, P. D. et al. 2010), (Experteninterviews)
Impfstoffe
SAVE (synthetic attenuated viral engineering) können einen neuen Ansatz zur Erzeugung von Lebendvakzinen bilden (Mueller et al. 2010)
Neue synthetische multi-epitop oder chimäre Antigene als Impfstoffkandidaten (Becker et al. 2008; Burbelo, Peter D. et al. 2010a)
Synthetische Antigene, die verschiedene Stämme repräsentieren, können möglicherweise als Breitbandimpfstoffe genutzt werden (Burbelo, Peter D. et al. 2010a), (Experteninterviews)
Erzeugung von Genen oder ganzer Genome durch schnelle künstliche Gensynthese (Mueller et al. 2009)
Nutzung von Bibliotheken synthetischer viraler DNA, um hieraus Universalimpfstoffe zu konstruieren (Kindsmüller und Wagner 2011)
Universalimpfstoff gegen Grippe (Amidi et al. 2011; Burbelo, Peter D. et al. 2010a)
Therapeutika
Modifikation von Bakterien zur Expression von proteinsensitiven shRNA-Systemen, die die Differenzierung menschlicher Zellen in Abhängigkeit von der zellulären Umgebung kontrollieren können (Saito et al. 2011)
Genetisch modifizierte Organismen für therapeutische Anwendungen
Genetisch modifizierte Hefezellen und <i>E.coli</i> für die Herstellung des Malariawirkstoffes Artemisinin (Martin et al. 2003)
Genetisch modifizierte Salmonellen, die in der Lage sind, Proteine zu sekretieren, die Apoptose induzieren und zum Tod von Krebszellen führen (Ganai et al. 2009)
Herstellung genetisch modifizierter <i>E.coli</i> -Zellen, die in der Lage sind Invasin zu exprimieren, ein Protein aus <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> , das Bakterien in die Lage versetzt Tumorzellen nur unter spezifischen Bedingungen zu befallen (Anderson et al. 2006)

Gentechnisch modifizierte <i>E.coli</i> -Zellen als Mediatoren der Signaltransduktion bei <i>Vibrio cholera</i> , um so Cholera in Mäusen zu hemmen (Duan und March 2010)
Genetisch modifizierte <i>E.coli</i> -Zellen, die in der Lage sind HIV-Peptide zu sekretieren und so die HIV-Fusion und -Invasion in Zielzellen zu hemmen (Rao et al. 2005)
Genetisch modifizierte Bacteriophagen gegen Antibiotika-resistente Bakterien; Bacteriophagen wurden hergestellt, die in der Lage sind, ein Enzym zu exprimieren, das den Biofilm im Zuge einer bakteriellen Infektion rund doppelt so schnell abbauen kann als ein nichtveränderter Bacteriophag (Lu und Collins 2009)
Entdeckung neuer Wirkstoffe und chemische Biosynthese
Nutzung von künstlichen Schaltkreisen für das genetische Screening (Experteninterviews)
Entdeckung neuer natürlicher Substanzen durch das Sammeln von Umweltproben in großem Maßstab, um so neue Wirkstoffkandidaten zu entdecken (Brady 2007; Burbelo, Peter D. et al. 2010a).
Schnelle und wirtschaftlich interessante Ansätze zur Synthese natürlich vorkommender Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkomponenten (Burbelo, Peter D. et al. 2010a; Ro et al. 2006)

Ökonomische Chancen

Der globale Zielmarkt für die Anwendung der Synthetischen Biologie im Medizinbereich ist der Weltpharmamarkt. Dieser wurde für das Jahr 2011 auf 684,2 Milliarden € geschätzt, was im Vergleich zum Vorjahr einem Zuwachs von 8,4 Prozent entspricht (BPI 2012). Der deutsche Pharmamarkt wird vom BPI (2012) mit 32,2 Milliarden € im Jahr 2011 angegeben. Dies entspricht einem Weltmarktanteil von 4,7 Prozent. Deutschland ist innerhalb von Europa der größte Pharmamarkt, gefolgt von Frankreich mit einem Marktvolumen von 29,6 Milliarden €. Innerhalb des gesamten Pharmamarktes sind die so genannten Biopharmazeutika relevant für potenzielle Anwendungen der Synthetischen Biologie. Hierunter fallen derzeit vor allem Proteine (z. B. Insulin) oder Peptide, wie z. B. therapeutische Antikörper. Der Anteil dieser Biopharmazeutika am gesamten Pharmamarkt wird derzeit auf rund 20 Prozent geschätzt (TSB 2012). Genauere Zahlen gibt der BPI (2012) für den deutschen Apothekenmarkt an. Rund 17 Prozent dieses Marktes werden von Biopharmazeutika bedient.

Damit existiert insgesamt ein großer und auch dynamischer **Zielmarkt** für Anwendungen der Synthetischen Biologie, der weltweit bei 127 Milliarden € im Jahr 2011 lag (18,5 % von 684,2 Mrd. €) und sich in Deutschland in einer Größenordnung von 6 Milliarden € (18,5 % von 32,2 Mrd. €) bewegen dürfte. Man kann nicht davon ausgehen, dass die Synthetische Biologie diesen gesamten Markt beeinflussen wird. Allerdings ist schon zu erwarten, dass signifikante Marktanteile künftig auch von der Nutzung der Synthetischen Biologie abhängen werden. Im Rahmen dieser Fallstudie konnten keine

aktuellen Marktangaben für Produkte der Synthetischen Biologie am Pharmamarkt gefunden werden. BCC Research (Bergin 2011) gibt an, dass im Jahr 2011 ca. 20 Produkte auf der Basis der Synthetischen Biologie in der Entwicklung standen. Ein Beispiel hierfür ist das in der Fallstudie schon mehrfach erwähnte Malariamedikament Artemisinin, das im Jahr 2013 kommerziell eingeführt werden soll. Allerdings ist gerade bei diesem Produkt festzuhalten, dass die kommerziellen Potenziale eher gering sind, da das Medikament vor allem in sich entwickelnden Ländern kostengünstig an die Bevölkerung (50 Cent pro Tagesdosis, vgl. weiter oben) abgegeben werden soll.

Die Erwartungen an den ökonomischen Nutzen der Synthetischen Biologie im medizinischen Bereich beruhen darauf, dass die derzeit vorhandenen technologischen Ansätze dazu beitragen können, die Produktion von Biopharmazeutika schneller und günstiger durchzuführen (TSB 2012). Ebenso kann die Synthetische Biologie dazu beitragen, dass die Wirkstoffentdeckung effizienter und kostengünstiger wird (vgl. hierzu die weiter oben erwähnten Screening-Plattformen auf der Basis von synthetisch konstruierten Schaltkreisen für das Screening potenzieller Wirkstoffe) (Weber und Fussenegger 2009).

Insgesamt bieten medizinische Anwendungen (langfristig) somit einen attraktiven Zielmarkt für Anwendungen der Synthetischen Biologie. Insbesondere ist der Markt für Pharmazeutika im Vergleich zu anderen Märkten relativ unabhängig von konjunkturellen Schwankungen und nicht zuletzt aufgrund des demographischen Wandels durch kontinuierliches Wachstum gekennzeichnet.

Ökologische und soziale Aspekte

Generell dürften medizinische Anwendungen der Synthetischen Biologie in der Bevölkerung eher positiv wahrgenommen werden, da ein unmittelbarer Nutzen zu erwarten ist. Im Rahmen dieser Fallstudie konnten keine konkreten Informationen über negative Aspekte dieser Anwendungen aus Sicht der Bevölkerung identifiziert werden. Ein Grund hierfür ist sicherlich, dass medizinische Anwendungen im Gegensatz zu Anwendungen im Umweltbereich in geschlossenen Systemen entwickelt werden, so dass grundsätzlich Biosicherheitsaspekte einfacher zu kontrollieren sind. Weiterhin gilt Gesundheit als ein zentraler Wert in der Gesellschaft und medizinische Interventionen werden in den meisten modernen Gesellschaften sehr positiv gesehen. Ein Beispiel hierfür ist die Nutzung der Gentechnik im medizinischen Bereich, die heutzutage keine kontroversen Debatten mehr auslöst. Grundsätzlich scheint der tatsächliche oder wahrgenommene große Nutzen medizinischer Anwendungen, neuer Technologien insgesamt und der Synthetischen Biologie im Detail mögliche negative Einschätzungen weitgehend zu überwiegen.

Trotz dieser grundsätzlich eher positiven Einschätzung gilt es doch auch auf eine Reihe möglicher negativer sozialer Auswirkungen der Synthetischen Biologie zu achten. Ein Beispiel hierfür ist die weiter oben erwähnte Produktion des Antimalariawirkstoffes Artemisinin in zellulären Systemen, die mithilfe der Synthetischen Biologie entwickelt wurden. Falls dieses Produkt tatsächlich im Jahr 2013 kommerziell eingeführt wird und die ökonomischen Erwartungen erfüllt, könnte das dazu führen, dass der Markt für aus Pflanzen gewonnenes Artemisinin zusammenbricht. Damit wäre die Lebensgrundlage für Landwirte in

sich entwickelnden Ländern, die die Artemisiapflanze kultivieren, weggebrochen.

4.6.4 Risiken

Aufgrund der in den vergangenen Abschnitten vorgestellten Potenziale der Synthetischen Biologie für die Verbesserung medizinischer Anwendungen (z. B. neue Diagnostika und Impfstoffe, genetisch modifizierte Organismen zur Krebsbekämpfung, neue Produktionsverfahren für pflanzliche Wirkstoffe, synthetische Konstrukte zur Wirkstoffentdeckung) entsteht für die Gesellschaft ein Dilemma, da viele dieser Produkte grundsätzlich lebensrettende oder verlängernde Charakteristika für Patienten mit sich bringen und daher die Vorteile und der Nutzen der Anwendung der Synthetischen Biologie im medizinischen Bereich mögliche Risiken überwiegen kann. Dies könnte dazu führen, dass eine Risikodebatte im Bereich der medizinischen Anwendungen eher vernachlässigt wird. Wirft man jedoch einen genaueren Blick auf die skizzierten Anwendungen, wird eine Reihe von Aspekten sichtbar, die für Regulatoren und betroffene Stakeholder künftig relevant werden können.

Biosicherheit

Mit einer zunehmenden Nutzung von Methoden der Synthetischen Biologie für medizinische Anwendungen in öffentlichen Forschungslabors und im privaten Sektor werden Sicherheitsaspekte wichtiger. Dabei geht es einerseits um die Sicherheit der unmittelbar mit diesen Verfahren in ihrem Arbeitsleben betroffenen Personen und andererseits um Sicherheitsfragen der Bevölkerung und der Umwelt. Dabei muss bedacht werden, dass die Synthetische Biologie im medizinischen Bereich in *geschlossenen Systemen* zum Einsatz kommen wird, ganz im Gegensatz zu möglichen Umweltsystemen. Daher betont beispielsweise Kumar (2012) in seiner Arbeit, dass Bedenken in der Öffentlichkeit für derartige Nutzungen im Gesundheitssektor eher gering sind. Arbeiten in geschlossenen Systemen erlauben es viel leichter, mögliche sicherheitsrelevante Aspekte unter Kontrolle zu behalten. Hinzu kommt, dass die Gesundheitsindustrie eine hochregulierte Industrie ist, bei der routinemäßige Sicherheitsüberprüfungen an der Tagesordnung sind. Dies gilt insbesondere für die Nutzung gentechnisch modifizierter Organismen bei der Herstellung von Pharmazeutika (Kumar 2012) und umfasst beispielsweise die Beobachtung und Kontrolle möglicher schädigender Wirkungen gentechnisch modifizierter Viren oder Bakterien auf Menschen und ihre Umwelt.

Die somit im medizinischen Bereich vorhandenen hohen *Sicherheitsstandards* sollten jedoch nicht davon abhalten, mögliche Sicherheitsaspekte sorgfältig zu beobachten und insbesondere die Entwicklungsdynamik im Auge zu behalten. So haben z. B. Xu und Anchordoquy (2011) betont, dass virale Delivery-Systeme für die Verabreichung von nukleinsäurebasierten therapeutischen Agenzien mögliche neue Sicherheitsprobleme mit sich bringen können.

Ein weiterer sicherheitsrelevanter Aspekt ergibt sich aus der *Akteurskonstellation* im Bereich der Synthetischen Biologie. Zunehmend sind in diesem Feld nicht nur medizinisch geschulte Wissenschaftler, sondern auch Ingenieure, Mathematiker oder Informatiker in entsprechende interdisziplinäre Teams eingebunden. In diesen Wissenschaftsdisziplinen sind die in den Life Sciences schon seit Jahren geführten Diskussionen zur biologischen Sicherheit

eher weniger bekannt. Daher kann möglicherweise das Bewusstsein für Biosicherheitsaspekte nicht genügend ausgeprägt sein.

Vor diesem Hintergrund kann festgehalten werden, dass derzeit zwar keine akuten Biosicherheitsaspekte aus der Nutzung der Synthetischen Biologie im medizinischen Bereich erkennbar sind, dass aber bei der erwarteten interdisziplinär getriebenen dynamischen Entwicklung des Feldes eine kontinuierliche Beobachtung der Sicherheitsthematik erforderlich ist. Insbesondere wird es auch wichtig werden, neue Akteure und Interessensvertreter mit bisher weniger Erfahrung in Fragen der Biosicherheit auf mögliche Sicherheitsrisiken hinzuweisen.

Biosecurity

Bezüglich der Biosecurity besteht eine Hauptsorge darin, dass es zunehmend besser möglich wird, existierende oder auch schon ausgelöschte Human-, Tier- oder Pflanzenpathogene zu rekonstruieren. Diese könnten dann beabsichtigt oder unbeabsichtigt in die Umwelt gelangen und dort für Schäden für Ökosysteme und die menschliche Gesundheit führen.

Ein weiterer Aspekt in diesem Kontext ist das Konzept des **Dual Use**, das im Kontext medizinischer Anwendungen bedeutet, dass Produkte, die ursprünglich zur Bekämpfung oder Diagnose von Krankheiten entwickelt wurden, möglicherweise auch als Biowaffen missbraucht werden können (Garfinkel et al. 2007). Ein Beispiel hierfür wären Viren, die dazu genutzt werden, auf der einen Seite therapeutische Gene in Patienten einzuschleusen (Aldhous 2001), die andererseits aber auch die Entwicklung von Pathogenen durch Bioterroristen erleichtern könnten (Garfinkel et al. 2007). Neben Viren kann auch eine erhöhte Lethalität und Stabilität von Proteintoxinen oder die Synthese künstlicher Toxine als Beispiel für Dual Use angeführt werden. Beispielsweise werden bei manchen Therapieverfahren, z. B. gegen Krebs, Fusionstoxine eingesetzt, die aus zwei getrennten und als einzelne Moleküle nicht-toxischen Peptiden bestehen. Erst das Fusionspeptid ist toxisch und in der Lage, bestimmte Zellen zu zerstören (Tucker und Hooper 2006). Auch derartige Konstrukte können potenziell als Biowaffen missbraucht werden.

Somit gilt für den Aspekt der Biosecurity eine ähnliche Feststellung wie für die Biosicherheit, auch wenn aufgrund des frühen Stadiums der Nutzung der Synthetischen Biologie aktuell keine konkreten Risikoszenarien angebracht erscheinen, besteht doch auch hier das Potenzial für künftigen Missbrauch, so dass eine sorgfältige Beobachtung der weiteren Entwicklung der Synthetischen Biologie im medizinischen Bereich auch unter dem Aspekt der Biosecurity empfehlenswert erscheint.

Ethische Aspekte

Grundsätzlich gelten auch für die Anwendung der Synthetischen Biologie im medizinischen Bereich ähnliche ethische Überlegungen wie für die Medizin generell. Hierzu zählen beispielsweise die Frage des gerechten *Zugangs zu neuen Therapien*, der Bezahlbarkeit teurer Hightech-Medizin auf der Basis der Synthetischen Biologie oder auch die Frage, inwieweit durch massive Eingriffe der Synthetischen Biologie in lebende Systeme die grundsätzlichen Beeinflussungsmöglichkeiten des Menschen überschritten werden.

An diese Überlegung schließt sich die Thematik des *Human Enhancements* an. Hierbei geht es um Versuche, die menschliche Leistungsfähigkeit durch medizinisch-technische Intervention zu verbessern. Schon heute gibt es eine ganze Reihe von Pharmazeutika, die dazu genutzt werden, die kognitiven Fähigkeiten von Menschen zu verbessern. Beispiele hierfür sind Ritalin (Farah et al. 2004), das die Konzentrationsfähigkeit verbessern soll, Betablocker zur Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit, Antidepressiva und weitere. Der größte Teil dieser Therapieansätze wird schon seit langer Zeit analysiert und mögliche Nebenwirkungen sind dokumentiert und in der Regel gut verstanden.

Durch Nutzung der Synthetischen Biologie könnte sich die „Eingriffstiefe“ derartiger Anwendungen verstärken. So wird beispielsweise in einem Report des Woodrow Wilson Centers aus dem Jahr 2009 (WWICS 2009) darauf hingewiesen, dass künstliche Chromosomen mit Genen, die ein Enhancement bestimmter menschlicher Eigenschaften ermöglichen, leichter konstruiert werden können. Diese Vision wurde schon vor Jahren von Stock (2003) entwickelt, rückt aber durch neue technische Möglichkeiten der Synthetischen Biologie eher in den Bereich des Wahrscheinlichen. Die ethische Debatte kann sich auf Fragen konzentrieren, wie z. B. welche Grenzen für derartige Aktivitäten gesetzt werden können, wie sich diese zum Recht des Individuums, möglichst gut behandelt zu werden und möglichst auch seine eigenen Fähigkeiten zu verbessern, verhalten, wie z. B. auch Eltern sich verhalten sollen, die sich darum sorgen, möglichst „leistungsfähige“ Kinder zu haben, die den Anforderungen in Schule und Universität bestmöglich gerecht werden können. All diese Fragen sind grundsätzlicher Natur, nicht spezifisch für die Synthetische Biologie, können aber durch die Synthetische Biologie verstärkt relevant werden.

Auch *ökonomische Gegebenheiten und Zwänge* können zu ethischen Dilemmata führen. Unternehmen, die in der Synthetischen Biologie aktiv sind, müssen gegebenenfalls hohe Investitionen tätigen. Daher könnte beispielsweise durch Investoren oder Aktieninhaber ein verstärkter Druck zu einer möglichst frühen Vermarktung neuer Produkte entstehen, die möglicherweise auf Kosten einer eingehenden Sicherheits- und Ethikprüfung gehen könnte.

4.6.5 Fazit

Die Medizin ist grundsätzlich ein *attraktives Anwendungsfeld* für die Synthetische Biologie. Auf der einen Seite existiert ein großer, dynamischer und wenig konjunkturabhängiger Zielmarkt, der weltweit in einer Größenordnung von 130 Milliarden € und in Deutschland bei 6 Milliarden € liegen dürfte, wenn man davon ausgeht, dass der aktuell durch Biopharmazeutika bediente Anteil des Pharmaweltmarktes relevant für Anwendungen der Synthetischen Biologie ist. Auf der anderen Seite ist in vielfältiger Hinsicht ein großer medizinischer Bedarf zu konstatieren. Bessere und neue Impfstoffe werden benötigt, neue Antibiotika zur Bekämpfung der zunehmenden Antibiotikaresistenzen sind erforderlich, neue Medikamente für bisher nicht oder nur schlecht heilbare Erkrankungen, die sich von Tropenerkrankungen, wie Malaria, bis zu Erkrankungen, die eher in den hoch entwickelten Ländern wichtig sind, wie Krebs, erstrecken. Auch bei der Herstellung von Medikamenten gibt es Verbesserungsbedarf. Wichtige Ansatzpunkte reichen von der Identifizierung

von Wirkorten, über das Screening von Wirkstoffkandidaten, bis hin zur Produktion von neuen Wirkstoffen.

Die Synthetische Biologie beruht darauf, (vorwiegend DNA-basierte) biologische Bausteine zu identifizieren, zu charakterisieren und gezielt, modellgestützt und aus einer ingenieurmäßigen Konstruktionsperspektive zu neuen biologischen Funktionssystemen zusammensetzen. Mit diesem Grundansatz kann die Synthetische Biologie im gesamten Bereich der medizinischen Anwendungen vielfältig eingesetzt werden. Dabei befinden sich die aktuellen Arbeiten überwiegend noch im Forschungsstadium. Nur wenige Ansätze der Synthetischen Biologie (wie z. B. der Malariawirkstoff Artemisinin) stehen kurz vor der kommerziellen Nutzung.

Chancen für die Synthetische Biologie ergeben sich somit vor allem für die folgenden Anwendungsbereiche: Neue DNA-basierte Diagnostika oder auch Immundiagnostika können entwickelt werden. Hierzu zählen beispielsweise synthetische chimäre Antigene für die Diagnose von Borrelioseinfektionen. Impfstoffe und dabei vor allem nukleinsäurebasierte Impfstoffe können z. B. bei Pandemieausbrüchen schneller bereitgestellt werden. Dieser Ansatz wurde schon bei saisonalen Grippewellen und auch bei der SARS-Pandemie eingesetzt. Beim Tissue Engineering und der regenerativen Medizin kann die Synthetische Biologie dazu benutzt werden, die genetischen Schaltkreise der einzelnen Zellen so zu modifizieren, dass sie gezielt in die komplexen Zellverbände von Geweben einwandern. Bei der Aufklärung von Krankheitsmechanismen kann die Wirkungsweise von Pathogenen beispielsweise durch synthetische Rekonstruktion viraler Genome besser verstanden werden. Für die Wirkstoffentdeckung wurden synthetische Screeningplattformen für Wirkstoffkandidaten entwickelt. Zellbasierte Therapien, die z. B. „intelligente“ Bakterien als Krebstherapeutika nutzen, sind mithilfe der Synthetischen Biologie möglich. Derartige Systeme bestehen aus Sensoren, die erkranktes Gewebe identifizieren und Vorrichtungen zur gezielten Abgabe von Toxinen zur Krebsbekämpfung. Bei der Produktion von Wirkstoffen können mithilfe der Synthetischen Biologie Synthesewege für Naturstoffe, die bisher nur in geringen Mengen und in aufwändigen Verfahren aus Pflanzen isoliert werden können, in bakteriellen oder hefebasierten Produktionssystemen rekonstruiert werden. Ein bekanntes Beispiel hierfür ist der Malariawirkstoff Artemisinin.

Mögliche *Risiken* der Nutzung der Synthetischen Biologie für medizinische Anwendungen betreffen Fragen der Biosicherheit, aber auch Fragen der Biosecurity. Bisher ist nicht zu erkennen, dass die Synthetische Biologie im aktuellen Entwicklungsstadium zu neuen sicherheitsrelevanten Qualitäten führt, die sich grundsätzlich von den etablierten Technologien und Prozessen im Medizinbereich, die beispielsweise auch Gentechnik nutzen, unterscheiden.

Die etablierten *gesetzlichen Regelungen* zum sicheren Umgang mit biologischen Systemen gelten auch für die Synthetische Biologie. Die Synthetische Biologie kann jedoch eine neue Qualität und eine neue Dynamik in die Dual-Use-Diskussion einbringen. Dual Use bedeutet, dass Technologien und Anwendungen, die für medizinische Zwecke entwickelt werden, z. B. für militärische oder terroristische Absichten missbraucht werden können. Wirksame Therapeutika oder rekonstruierte virale Pathogene könnten so missbraucht werden. Die durch die Synthetische Biologie hier absehbare neue

Qualität ergibt sich aus der so genannten „Do-it-yourself“-Biologiebewegung. Es wird zunehmend einfacher, Synthetische Biologie außerhalb etablierter Forschungs- und Industriestrukturen und damit außerhalb der dort etablierten Sicherheits- und Kontrollstandards zu betreiben.

Insgesamt ist die Medizin somit ein attraktives Anwendungsfeld für die Synthetische Biologie. Es erscheint jedoch empfehlenswert, die Weiterentwicklung in diesem Feld nicht sich selbst oder nur den Akteuren aus Forschung und Wirtschaft zu überlassen, sondern eine verantwortliche Entwicklung der Synthetischen Biologie im Sinne von „responsible research and innovation“ durch entsprechende Politikmaßnahmen zu begleiten. Nach diesem Grundprinzip werden Innovatoren und gesellschaftliche Akteure wechselseitig füreinander bezüglich der Auswirkungen von Innovationsprozessen und neuer Produkte verantwortlich. Stakeholder und Patienten werden frühzeitig in Entscheidungen über FuE einbezogen. Bürger werden zu „Koinnovatoren“. Vorausschauende Governance-Strategien werden benötigt. Ebenso erscheint es empfehlenswert, derartige Strukturen als adaptive und reflexive Strukturen zu entwickeln, um so den derzeit noch großen Unabwägbarkeiten und Unsicherheiten bezüglich künftiger Entwicklungspfade der Synthetischen Biologie Rechnung zu tragen.

Literatur

- Ajikumar, P. K., Xiao, W.-H., Tyo, K. E. J., Wang, Y., Simeon, F., Leonard, E., Mucha, O., Phon, T. H., Pfeifer, B. und Stephanopoulos, G. 2010. „Isoprenoid Pathway Optimization for Taxol Precursor Overproduction in *Escherichia coli*“. *Science* 330(6000):70-74.
- Aldhous, P. 2001. „Biologists urged to address risk of data aiding bioweapon design“. *Nature* 414(6861):237-38. 0028-0836.
- Amidi, M., Raad, M., Crommelin, D. A., Hennink, W. und Mastrobattista, E. 2011. „Antigen-expressing immunostimulatory liposomes as a genetically programmable synthetic vaccine“. *Systems and Synthetic Biology* 5(1-2):21-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11693-010-9066-z>.
- Amyris. 2012. „Artemisinin - Anti-malarial Therapeutic“. *Press Release*.
- Anderson, J. C., Clarke, E. J., Arkin, A. P. und Voigt, C. A. 2006. „Environmentally Controlled Invasion of Cancer Cells by Engineered Bacteria“. *Journal of Molecular Biology* 355(4):619-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2005.10.076>.
- Bakkum, D. J., Chao, Z. C., Gamblen, P., Ben-Ary, G., Shkolnik, A. G., DeMarse, T. B. und Potter, S. M. 2007a. Embodying Cultured Networks with a Robotic Drawing Arm. Beitrag für Engineering in Medicine and Biology Society, 2007. EMBS 2007. 29th Annual International Conference of the IEEE, 22-26 Aug. 2007.
- Bakkum, D. J., Chao, Z. C. und Potter, S. M. 2007b. Adaptive Goal-Directed Behavior in Embodied Cultured Networks: Living Neuronal Networks and a Simulated Model. Beitrag für Neural Engineering, 2007. CNE '07. 3rd International IEEE/EMBS Conference on, 2-5 May 2007.
- Becker, M. M., Graham, R. L., Donaldson, E. F., Rockx, B., Sims, A. C., Sheahan, T., Pickles, R. J., Corti, D., Johnston, R. E., Baric, R. S. und Denison, M. R. 2008. „Synthetic recombinant bat SARS-like coronavirus is infectious in cultured cells and in mice“. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105(50):19944-49.
- Benner, S. A. 2004. „Redesigning Genetics“. *Science* 306(5696):625-26.
- Benner, S. A. und Sismour, A. M. 2005. „Synthetic Biology“. *Nature Reviews Genetics* 6(7):533-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrg1637>.
- Bergin, J. *Synthetic Biology: Emerging Global Markets: BCC Research* 2011. Zum Download verfügbar unter: <http://www.reportsnreports.com/reports/125412-synthetic-biology-emerging-global-markets.html>.
- Borman, S. T. U. 1994. „Total Synthesis of Anticancer Agent Taxol Achieved by Two Different Routes“. *Chemical & Engineering News Archive* 72(8):32-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/cen-v072n008.p032>.
- BPI. 2012. *Pharma-Daten 2012*. Bund der Pharmazeutischen Industrie 2012 (Zugriff am 06.03.2013). Zum Download verfügbar unter: <http://www.bpi.de>
- Brady, S. F. 2007. „Construction of soil environmental DNA cosmid libraries and screening for clones that produce biologically active small molecules“. *Nat. Protocols* 2(5):1297-305. 1754-2189.
- Burbelo, P. D., Ching, K. H., Bush, E. R., Han, B. L. und Iadarola, M. J. 2010a. „Antibody-profiling technologies for studying humoral responses to

- infectious agents". *Expert Review of Vaccines* 9(6):567-78. DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/erv.10.50>.
- Burbelo, P. D., Ching, K. H., Han, B. L., Klimavicz, C. M. und Iadarola, M. J. 2010. „Synthetic biology for translational research“. *Am J Transl Res* 2(4):381-9. 1943-8141 (Electronic).
- Burbelo, P. D., Issa, A. T., Ching, K. H., Cohen, J. I., Iadarola, M. J. und Marques, A. 2010b. „Rapid, Simple, Quantitative, and Highly Sensitive Antibody Detection for Lyme Disease“. *Clinical and Vaccine Immunology* 17(6):904-09.
- Chandra, A., Wormser, G. P., Marques, A. R., Latov, N. und Alaedini, A. 2011. „Anti-Borrelia burgdorferi Antibody Profile in Post-Lyme Disease Syndrome“. *Clinical and Vaccine Immunology* 18(5):767-71.
- Coleman, J. R., Papamichail, D., Skiena, S., Fitcher, B., Wimmer, E. und Mueller, S. 2008. „Virus Attenuation by Genome-Scale Changes in Codon Pair Bias“. *Science* 320(5884):1784-87.
- Duan, F. und March, J. C. 2010. „Engineered bacterial communication prevents Vibrio cholerae virulence in an infant mouse model“. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107(25):11260-64.
- Elbeik, T., Markowitz, N., Nassos, P., Kumar, U., Beringer, S., Haller, B. und Ng, V. 2004. „Simultaneous Runs of the Bayer VERSANT HIV-1 Version 3.0 and HCV bDNA Version 3.0 Quantitative Assays on the System 340 Platform Provide Reliable Quantitation and Improved Work Flow“. *Journal of Clinical Microbiology* 42(7):3120-27.
- Farah, M. J., Illes, J., Cook-Deegan, R., Gardner, H., Kandel, E., King, P., Parens, E., Sahakian, B. und Wolpe, P. R. 2004. „Neurocognitive enhancement: what can we do and what should we do?“. *Nat Rev Neurosci* 5(5):421-25. 1471-003X.
- Ferrari, S., Lougaris, V., Caraffi, S., Zuntini, R., Yang, J., Soresina, A., Meini, A., Cazzola, G., Rossi, C., Reth, M. und Plebani, A. 2007. „Mutations of the Igbeta gene cause agammaglobulinemia in man“. *J Exp Med* 204(9):2047-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20070264>.
- Ganai, S., Arenas, R. B. und Forbes, N. S. 2009. „Tumour-targeted delivery of TRAIL using Salmonella typhimurium enhances breast cancer survival in mice“. *Br J Cancer* 101(10):1683-91. 0007-0920.
- Garfinkel, M. S., Endy, D., Epstein, G. L. und Friedman, R. M. 2007. *Synthetic genomics | options for governance*. Rockville, MD, USA.
- Goeddel, D. V., Kleid, D. G., Bolivar, F., Heyneker, H. L., Yansura, D. G., Crea, R., Hirose, T., Kraszewski, A., Itakura, K. und Riggs, A. D. 1979. „Expression in Escherichia coli of chemically synthesized genes for human insulin“. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 76(1):106-10.
- Khalil, A. S. und Collins, J. J. 2010. „Synthetic biology: applications come of age“. *Nature Publishing Group* 11(5):367-79.
- Kindsmüller, K. und Wagner, R. 2011. „Synthetic biology: Impact on the design of innovative vaccines“. *Human Vaccines* 7(6):658-62.
- Kumar, S. 2012. „Biosafety Issues in Laboratory Research“. *Biosafety* 1(4). DOI: <http://dx.doi.org/10.4172/2167-0331.1000e116>.
- Kupferschmidt, K. *Making a Flu Vaccine Without the Virus*. American Association for the Advancement of Science 2012 (Zugriff am 10.03.2013). Zum Download verfügbar unter:

- <http://news.sciencemag.org/sciencenow/2012/11/making-a-flu-vaccine-without-the.html>
- Lee, Y. N. und Bieniasz, P. D. 2007. „Reconstitution of an Infectious Human Endogenous Retrovirus“. *PLoS Pathog* 3(1):e10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.0030010>.
- Llyod's. 2009. *Synthetic Biology Influencing Development*. London. Zum Download verfügbar unter: <http://www.lloyds.com/lloyds/corporate-responsibility/environment/climatewise/our-progress/lead-in-risk-analysis/2009-lloyds-emerging-risks-team-on-synthetic-biology> (Zugriff am .
- Lu, T. K. und Collins, J. J. 2007. „Dispersing biofilms with engineered enzymatic bacteriophage“. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104(27):11197-202.
- Lu, T. K. und Collins, J. J. 2009. „Engineered Bacteriophage Targeting Gene Networks as Adjuvants for Antibiotic Therapy“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106(12):4629-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/Pnas.0800442106>.
- Martin, V. J. J., Pitera, D. J., Withers, S. T., Newman, J. D. und Keasling, J. D. 2003. „Engineering a mevalonate pathway in *Escherichia coli* for production of terpenoids“. *Nat Biotech* 21(7):796-802. DOI: http://www.nature.com/nbt/journal/v21/n7/suppinfo/nbt833_S1.html
- Mueller, S., Coleman, J. R., Papamichail, D., Ward, C. B., Nimnual, A., Fitcher, B., Skiena, S. und Wimmer, E. 2010. „Live attenuated influenza virus vaccines by computer-aided rational design“. *Nat Biotech* 28(7):723-26. DOI: <http://www.nature.com/nbt/journal/v28/n7/abs/nbt.1636.html-supplementary-information>.
- Mueller, S., Coleman, J. R. und Wimmer, E. 2009. „Putting Synthesis into Biology: A Viral View of Genetic Engineering through De Novo Gene and Genome Synthesis“. *Chemistry & Biology* 16(3):337-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chembiol.2009.03.002>.
- Mutka, S. C., Carney, J. R., Liu, Y. und Kennedy, J. 2006. „Heterologous Production of Epothilone C and D in *Escherichia coli*“. *Biochemistry* 45(4):1321-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/bi052075r>.
- NEST (New and Emerging Science and Technology [NEST] High-Level Expert Group). 2005. *Synthetic Biology—Applying Engineering to Biology*. Bericht Nr. EUR 21796. Brussels: Commission of the European Communities – Research Directorate General. Zum Download verfügbar unter: ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nest/docs/syntheticbiology_b5_eur21796_en.pdf (Zugriff am 24.03.2014).
- Neumann, H. und Neumann-Staubitz, P. 2010. „Synthetic biology approaches in drug discovery and pharmaceutical biotechnology“. *Applied Microbiology and Biotechnology* 87(1):75-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-010-2578-3>.
- Olson, E. J. und Tabor, J. J. 2012. „Post-Translational Tools Expand the Scope of Synthetic Biology“. *Current Opinion in Chemical Biology* 16(3-4):300-06. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2012.06.003>.

- Pfeifer, B. A., Admiraal, S. J., Gramajo, H., Cane, D. E. und Khosla, C. 2001. „Biosynthesis of Complex Polyketides in a Metabolically Engineered Strain of *E. coli*“. *Science* 291(5509):1790-92.
- Rao, S., Hu, S., McHugh, L., Lueders, K., Henry, K., Zhao, Q., Fekete, R. A., Kar, S., Adhya, S. und Hamer, D. H. 2005. „Toward a live microbial microbicide for HIV: Commensal bacteria secreting an HIV fusion inhibitor peptide“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102(34):11993-98.
- Ro, D.-K., Paradise, E. M., Ouellet, M., Fisher, K. J., Newman, K. L., Ndungu, J. M., Ho, K. A., Eachus, R. A., Ham, T. S., Kirby, J., Chang, M. C. Y., Withers, S. T., Shiba, Y., Sarpong, R. und Keasling, J. D. 2006. „Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast“. *Nature* 440(7086):940-43. DOI: http://www.nature.com/nature/journal/v440/n7086/supinfo/nature04640_S1.html.
- Royal Academy of Engineering (The Royal Academy of Engineering, United Kingdom). 2009. *Synthetic Biology: Scope, Applications and Implications*. Bericht. London: The Royal Academy of Engineering. Zum Download verfügbar unter: http://www.raeng.org.uk/news/publications/list/reports/Synthetic_biology.pdf (Zugriff am 24.03.2014).
- Rude, M. A. und Khosla, C. 2006. „Production of Ansamycin Polyketide Precursors in *Escherichia coli*“. *J Antibiot* 59(8):464-70. 0021-8820.
- Saito, H., Fujita, Y., Kashida, S., Hayashi, K. und Inoue, T. 2011. „Synthetic human cell fate regulation by protein-driven RNA switches“. *Nat Commun* 2:160. DOI: http://www.nature.com/ncomms/journal/v2/n1/supinfo/ncomms1157_S1.html.
- Sawyer, E. 2012. *Artemisinin: A Synthetic Biology Success Story* 2011 (Zugriff am 30.09.). Zum Download verfügbar unter: http://www.nature.com/scitable/blog/bio2.0/artemisinin_a_synthetic_biology_success.
- Sia, S. K., Gillette, B. M. und Yang, G. J. 2007. „Synthetic tissue biology: Tissue engineering meets synthetic biology“. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews* 81(4):354-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bdrc.20105>.
- Stock, G. 2003. *Redesigning Humans: Choosing Our Genes, Changing Our Future*. New York, US: First Mariner Books.
- Tanaka, Y., Sato, K., Shimizu, T., Yamato, M., Okano, T. und Kitamori, T. 2007. „A micro-spherical heart pump powered by cultured cardiomyocytes“. *Lab on a Chip* 7(2):207-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/B612082B>.
- Tavassoli, A. und Benkovic, S. J. 2005. „Genetically Selected Cyclic-Peptide Inhibitors of AICAR Transformylase Homodimerization“. *Angewandte Chemie International Edition* 44(18):2760-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200500417>.
- TSB. 2012. *A Synthetic biology roadmap for the UK*. Herausgegeben von Technology Strategy Board on the behalf of UK. Swindon, UK.
- Tucker, J. B. und Hooper, C. 2006. „Protein engineering: security implications“. *EMBO reports* 7(1S):S14-S17.

- Tumpey, T. M., Basler, C. F., Aguilar, P. V., Zeng, H., Solórzano, A., Swayne, D. E., Cox, N. J., Katz, J. M., Taubenberger, J. K., Palese, P. und García-Sastre, A. 2005. „Characterization of the Reconstructed 1918 Spanish Influenza Pandemic Virus“. *Science* 310(5745):77-80.
- Wang, D., Coscoy, L., Zylberberg, M., Avila, P. C., Boushey, H. A., Ganem, D. und DeRisi, J. L. 2002. „Microarray-based detection and genotyping of viral pathogens“. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99(24):15687-92.
- Weber, W. und Fussenegger, M. 2009. „The impact of synthetic biology on drug discovery“. *Drug Discovery Today* 14(19–20):956-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2009.06.010>.
- Weber, W., Schoenmakers, R., Keller, B., Gitzinger, M., Grau, T., Daoud-El Baba, M., Sander, P. und Fussenegger, M. 2008. „A Synthetic Mammalian Gene Circuit Reveals Antituberculosis Compounds“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105(29):9994-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0800663105>.
- WHO. 2012. *Factsheet Malaria*. Geneva, Switzerland.
- WWICS. 2009. *Ethical Issues on Synthetic Biology*. Washington D.C., US.
- Xu, L. und Anchordoquy, T. 2011. „Drug delivery trends in clinical trials and translational medicine: Challenges and opportunities in the delivery of nucleic acid-based therapeutics“. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 100(1):38-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jps.22243>.
- Zhang, W., Li, Y. und Tang, Y. 2008. „Engineered biosynthesis of bacterial aromatic polyketides in *Escherichia coli*“. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105(52):20683-88.

4.7 Fallstudie: Weiße Biotechnologie⁴⁸

4.7.1 Einleitung

Die Chemische Industrie produziert Chemikalien direkt oder indirekt aus kohlenwasserstoffbasierten Rohstoffen. Dabei stellen sich derzeit vor allem folgende Herausforderungen (vgl. Bang et al. 2009; Erickson et al. 2012; Höök und Tang 2013; OECD 2011):

- Abhängigkeit von fossilen Rohstoffen: Die meisten heute produzierten Chemikalien stammen aus nicht regenerierbaren und knapper werdenden kohlenwasserstoffbasierten Rohstoffen. Beispielsweise wurde der Anteil biobasierter Chemikalien (auf der Basis nachwachsender Rohstoffe) an allen produzierten Chemikalien für das Jahr 2005 auf nur 1,8 Prozent geschätzt (USDA 2008).
- Klimawandel: CO₂ gilt als ein wesentlicher Verursacher des Treibhauseffektes und wird bei der industriellen und energetischen Nutzung fossiler Rohstoffe in großem Maße freigesetzt.
- Ressourceneffizienz: Sowohl bezüglich der Material- als auch der Energienutzung ist die Effizienz vieler industrieller Prozesse verbesserungsbedürftig.
- Weitere Umweltbelastungen: Zahlreiche Produkte, Nebenprodukte und Abfallstoffe aus industriellen Prozessen, die auf fossilen Rohstoffen basieren, sind in der Umwelt kaum oder nur sehr langsam abbaubar oder toxisch.

Vor diesem Hintergrund hat die Nutzung der Biotechnologie für die Herstellung von Chemikalien und anderen Produkten auf der Basis nachwachsender Rohstoffe in den letzten Jahren viel Aufmerksamkeit gewonnen (siehe auch European Commission 2011). Für diese Anwendung der Biotechnologie wurde der Begriff der Industriellen (oder Weißen) Biotechnologie geprägt. In Europa versteht man hierunter die Anwendung biotechnologiebasierter Tools (Enzyme und Mikroorganismen) in industriellen Prozessen zur Herstellung einer großen Palette unterschiedlicher Produkte (beispielsweise Massenchemikalien, Feinchemikalien, Polymere, Fasern, Schmierstoffe, Detergenzien), die in zahlreichen Wirtschaftssektoren (Chemie, Energie, Textilien, Gesundheit, Papier, Automobile) zum Einsatz kommen (European Commission 2011). Als Rohstoffe werden nachwachsende Biomasse oder Rest- und Abfallstoffe genutzt.

Von der Synthetischen Biotechnologie wird erwartet, dass sie wesentliche Beiträge zur Weiterentwicklung der Industriellen Biotechnologie leisten kann (OECD und The Royal Society 2010; Erickson et al. 2012). In der folgenden Fallstudie wird analysiert, welche neuen Funktionalitäten von der Synthetischen Biologie für die Nutzung in der Industriellen Biotechnologie zu erwarten sind und wie diese zur Überwindung aktueller Schwachpunkte der etablierten Prozesse und Technologien beitragen können. Der Schwerpunkt der Betrachtung liegt auf dem Chemiesektor, da dies derzeit mit Abstand das

⁴⁸ Die Fallstudie Weiße Biotechnologie wurde im Rahmen der Innovations- und Technikanalyse der Synthetischen Biologie durch Thomas Reiß und Piret Kukk vom Fraunhofer-Institut für System- und Innovationsforschung (ISI) in Karlsruhe erstellt.

wichtigste Anwendungsfeld der Industriellen Biotechnologie (European Commission 2011) und damit (potenziell) auch der Synthetischen Biologie darstellt.

4.7.2 Synthetische Biologie als neues Wissenschafts- und Technikfeld

Ein Grundgedanke der Synthetischen Biologie besteht darin, dass im Sinne eines ingenieurmäßigen Konstruktionsprozesses genetische Schaltkreise gezielt verändert und neu kombiniert werden, so dass natürliche Stoffwechselwege gezielt verändert oder Stoffwechselwege neu konstruiert werden können. Synthetische Biologie stellt somit für das Metabolic Engineering wichtige neue Optionen bzw. Funktionalitäten bereit (Prather und Martin 2008). Eine aktuelle Übersicht über den Wissensstand zum *Design von Organismen* für die Synthese verschiedener Substanzen wurde kürzlich von Lam et al. (2012) zusammengestellt. Bei der Konstruktion neuer Stoffwechselwege können Genelemente aus unterschiedlichen Organismen zu gewünschten Gesamtsystemen zusammengeführt werden. Das Paradebeispiel für diesen Ansatz ist die schon vor einigen Jahren veröffentlichte Synthese des Malariawirkstoffes Artemisinin in *E. coli* (Martin et al. 2003; Ro et al. 2006). Dabei wurden insgesamt zehn Gene aus drei verschiedenen Organismen in den Produktionsorganismus übertragen. Dieses Prinzip ist nicht nur für die Herstellung von medizinisch relevanten Produkten, sondern für viele andere Substanzen anwendbar.

Die typische Vorgehensweise der Synthetischen Biologie wird noch deutlicher, wenn man bei Überlegungen zur Herstellung gewünschter Substanzen nicht einzelne Prozessschritte kombiniert, sondern vom Endprodukt ausgeht. Für diese Vorgehensweise wurde der Begriff „*Retrobiosynthese*“ geprägt (vgl. Carbonell et al. 2011). Dabei werden zunächst die für die Herstellung eines gewünschten Produktes erforderlichen Syntheseschritte und jeweiligen Enzyme zusammengestellt und anschließend Stoffwechselwege bzw. die zugrunde liegenden genetischen Schaltkreise gezielt zusammengefügt. Auf diese Weise wird es möglich, Substanzen, für die keine natürlichen Stoffwechselwege existieren, auch in Bioproduktionsprozessen herzustellen (Lam et al. 2012).

Ein weiterer Beitrag der Synthetischen Biologie für die Industrielle Biotechnologie betrifft weniger spezifische Funktionalitäten, sondern *neue bzw. angepasste Werkzeuge* für biologische Synthesen. Die wichtigsten dieser Werkzeuge sind computergestützte Simulationen, metabolische Flussanalysen und zellfreie Produktionsstrategien. Simulationen werden beispielsweise nicht nur für die Neukonstruktion von Stoffwechselwegen (vgl. Lam et al. 2012) genutzt, sondern auch um die Phänotypen modifizierter Organismen unter bestimmten Umweltbedingungen zu simulieren (vgl. Stephanopoulos et al. 1998; Rocha et al. 2010). So kann *in silico* überprüft werden, wie sich Produktionsorganismen unter bestimmten Produktionsbedingungen verhalten.

Metabolische Flussanalysen werden dazu genutzt, den Output zellulärer Metabolismen zu bestimmen, um so mögliche Engpässe im Produktionsprozess zu identifizieren. Dabei machen die Komplexität und die Regulation von entsprechenden natürlichen Prozessen einige technische Schwierigkeiten. Von der Synthetischen Biologie werden hier deutliche Vereinfachungen erwartet (Feng et al. 2010).

Zellfreie Produktionssysteme beruhen auf der Funktion von verschiedenen Enzymen, Enzymkomplexen und den erforderlichen Koenzymen in Abwesenheit von zellulären Systemen und den darin ablaufenden Regulationsprozessen (Zhang et al. 2010). Man erhofft sich von derartigen Produktionssystemen einige der Probleme und Begrenzungen, die bei der Nutzung intakter Organismen gegeben sind (z. B. Hemmung durch Cytotoxizität, zelluläre Expression der Produkte nicht möglich, aufwändige Transformations- und Selektionsprozesse, keine Möglichkeit zum Einbau nicht-natürlicher Aminosäuren), zu überwinden. Erfolgreiche Anwendungen dieses Ansatzes umfassen beispielsweise die Produktion von bestimmten Vorstufen für Kohlenwasserstoffe oder auch von bestimmten Alkoholen (Zhang et al. 2010). Eine zentrale Herausforderung bei der Nutzung derartiger Tools besteht jedoch in der Sicherstellung der erforderlichen Stabilität im Produktionsprozess (Zhang et al. 2010).

4.7.3 Chancen für die Synthetische Biologie

Um die Chancen der Synthetischen Biologie für die Industrielle Biotechnologie einschätzen zu können, werden im Folgenden zunächst die wesentlichen Begrenzungen der aktuellen Verfahren zusammengestellt. Diese können sich auf vier Ebenen beziehen:

- die eigentlichen biologischen Syntheseprozesse,
- die katalytischen Umwandlungsprozesse auf Enzymebene,
- die Gesamtsysteme für eine Bioproduktion und schließlich
- die Rohstoffbereitstellung.

Die wesentlichen Begrenzungen der aktuellen Verfahren auf der Ebene der *Syntheseprozesse* wurden von Lam et al. (2012) zusammengefasst. Die Autoren unterscheiden dabei zwischen folgenden Aspekten, die sich alle auf die Produktionskapazitäten der eingesetzten (Mikro-)Organismen beziehen: Die verwendeten Expressionsvektoren können nicht optimal sein. Die Plasmide sind nicht stabil genug. Die gesamte Ausbeute bei der Produktion ist zu gering. Stoffwechselwege zur Erzeugung bestimmter erwünschter Produkte sind so natürlicherweise nicht vorhanden. Die produzierten Proteine können nicht ausreichend auf der post-translationalen Ebene modifiziert werden. Die dreidimensionale Proteinfaltung erfolgt nicht optimal. Aufgrund von Proteaseaktivitäten sind die erzeugten Proteine instabil. Ebenso können die Proteine auf ungeeignete Weise sekretiert werden und sich beispielsweise im Periplasma ablagern. Schließlich kann das Wachstum der Produktionsorganismen zu langsam ausfallen. All diese Begrenzungen führen letztlich zu ineffizienten Prozessen oder verhindern es grundsätzlich, dass gewünschte Proteine (im Falle nicht verfügbarer Stoffwechselwege) auf biologischem Wege hergestellt werden.

Auf der Ebene der eigentlichen *enzymatischen Transformationsprozesse* existiert eine Reihe von Begrenzungen der natürlich vorkommenden Enzyme, wie beispielsweise eine nicht ausreichende Selektivität (dabei wird zwischen Chemo-, Regio-, Stereo- oder Enantioselektivität unterscheiden), eine zu geringe katalytische Aktivität, die Beeinflussung der enzymatischen Reaktion durch Umweltbedingungen, wie Temperatur oder pH-Wert (Siddiqui und Cavicchioli 2006), und nicht ausreichende Substrataufnahme und Konversionsraten

(Drepper et al. 2006; Hasan et al. 2006). Um diese Begrenzungen gezielt beheben zu können, ist bei manchen enzymatischen Prozessen auch ein besseres Verständnis der Enzymmechanismen und der dann erforderlichen optimalen Prozessbedingungen erforderlich (vgl. Pei et al. 2012).

Auf der *Systemebene* spielt das Konzept der Bioraffinerie eine zentrale Rolle. Dieses sieht eine vollständige Integration mehrerer Prozesse in ein Gesamtsystem vor, so dass schließlich eine Vielfalt unterschiedlicher Produkte erzeugt werden kann und eine (nahezu) vollständige Nutzung der Biomasse für chemische Konversionen und auch für die Energieumwandlung möglich wird (vgl. Erickson et al. 2012). Von einer derartigen Konzeption verspricht man sich eine deutliche Verbesserung der Kosteneffizienz der industriellen Biotechnologie, da die Rohstoffverwertung und die Produktpalette sehr effizient bzw. vielfältig sind. Bei der Umsetzung des Konzeptes der Bioraffinerie sind vor allem folgende Herausforderungen zu beachten (vgl. Erickson et al. 2012). Im Gesamtprozess sollte die Redoxbalance aufrechterhalten werden, eine effiziente Kofaktorregeneration ist erforderlich, die Reaktorsysteme sollten zuverlässig und nachvollziehbar arbeiten, die Gesamtbedingungen für die Produktion sollten optimal auf die jeweiligen Produktportfolien abgestimmt sein.

Schließlich sind auf der *Rohstoffseite* einerseits Preise zu beachten. Andererseits spielt hierbei die befürchtete zunehmende Konkurrenz zwischen der Nutzung von Biomasse für industrielle Zwecke und der Nahrungsmittelproduktion eine Rolle (OECD 2011).

Erste *kommerziell relevante Anwendungen* der Synthetischen Biologie in der Industriellen Biotechnologie werden inzwischen in der Literatur diskutiert. Die Lösungsbeiträge der Synthetischen Biologie erstrecken sich dabei insbesondere auf die beiden ersten der oben genannten Problemfelder, die Verbesserung der Syntheseprozesse und die Optimierung der katalytischen Mechanismen. Einige der wichtigsten Beispiele für die Nutzung der Synthetischen Biologie für die biotechnische Produktion von Chemikalien wurden kürzlich von Erickson et al. (2011) zusammengefasst. Es handelt sich dabei um die Massenchemikalien Adipinsäure, Acrylsäure, Isopren und 1-3-Propanediol. Im Folgenden werden diese Beispiele ausführlicher vorgestellt.

Adipinsäure ist eine der kommerziell wichtigsten Dicarbonsäuren, die beispielsweise als Baustein für die Herstellung von Polyamiden oder Polyurethanen genutzt wird (Polen et al. 2013). Diese Grundstoffe werden unter anderem in der Bauindustrie oder in der Automobilindustrie genutzt, also in Industriesektoren mit erheblichen Jahresumsätzen (Gibson et al. 2010). Die Jahresproduktion von Adipinsäure wurde für das Jahr 2010 auf 2,6 Millionen Tonnen geschätzt (Merchant Research & Consulting 2011 zitiert in Polen et al. 2013). Adipinsäure konnte bis vor Kurzem nicht durch biotechnische Prozesse gewonnen werden (Erickson et al. 2011). Die Produktion ist daher traditionell ein chemischer Prozess auf der Basis von fossilen Rohstoffen (Polen et al. 2013). Inzwischen wurde berichtet, dass es einem Biotechnologieunternehmen in den USA gelungen ist, eine Vorstufe der Adipinsäure aus pflanzlicher Biomasse biotechnisch zu synthetisieren (Erickson et al. 2011; Verdezyne 2011). Dabei wurden synthetische Genbibliotheken genutzt, um die gewünschten Produktionsstoffwechselwege für Hefe zu konstruieren. Nach Gibson et al. (2010) soll es mit der entwickelten

biobasierten Produktionsmethode möglich sein, die Kosten um 20 Prozent im Vergleich zur etablierten chemischen Produktion zu reduzieren. Aufgrund der großen ökonomischen Bedeutung der Adipinsäure ist es nicht verwunderlich, dass auch andere Unternehmen daran arbeiten, diese Chemikalie biotechnisch zu produzieren, um so möglicherweise die skizzierten Kostenvorteile zu nutzen. Hierzu zählen beispielsweise die in den USA angesiedelten Unternehmen Rennovia und BioAmber oder der in den Niederlanden lokalisierte Konzern DSM (Polen et al. 2013).

Acrylsäure ist ein weiterer wichtiger chemischer Grundstoff, der in vielen industriellen und Konsumentenprodukten genutzt wird. Hierzu zählen z. B. Farben, Lacke, Einmalwindeln oder Reinigungsmittel (Anonymous 2012). Nach Angaben von Erickson et al. (2011) war das in den USA angesiedelte Unternehmen OPX kürzlich erfolgreich darin, einen biotechnischen Produktionsprozess für Acrylsäure aus Zucker als Rohstoff erheblich in seiner Effizienz zu optimieren und so Kostenvorteile zu realisieren. Das entsprechende Produkt wird unter dem Namen „Bioacrylic“ bereits im Pilotmaßstab produziert (vgl. Erickson et al. 2011). Gemeinsam mit dem Chemiekonzern Dow Chemical wird derzeit eine kommerzielle Produktion entwickelt (Anonymous 2012).

Die wichtige Grundchemikalien *Isopren* wird unter anderem für die Herstellung von synthetischem Gummi, von Elastomeren oder auch von Flugtreibstoff genutzt (Lindberg et al. 2010; Whited et al. 2010). Isopren wird derzeit ausschließlich in chemischen Prozessen aus fossilen Rohstoffen produziert. Aufgrund der großen Nachfrage nach diesem Grundstoff wirkt sich aktuell die vorhandene Produktionskapazität begrenzend für den Sektor aus, ebenso steuert die Produktion erheblich zur Treibhausgasemission bei (nach Whited et al. 2010). In der Natur wird Isopren beispielsweise von vielen verschiedenen Bäumen hergestellt. Das Gen für die Isoprensynthese wurde im Kautschukbaum identifiziert (Erickson et al. 2011). Die Versuche, auf dieser Basis eine biotechnische Produktion zu etablieren, verliefen bis vor Kurzem wenig erfolgreich, da die Ausbeuten und produzierten Mengen aus natürlichen Organismen gering waren (Yang et al. 2012). Dem amerikanischen Biotechnologieunternehmen Genencore ist es inzwischen gelungen, mithilfe der Synthetischen Biologie ein Gen für die Isoprensynthese zu konstruieren und in *E. coli* zu transformieren. Auf diese Weise konnte eine Isoprenproduktion in *E. coli* auf der Basis von Zuckern als Rohstoffen erreicht werden (Erickson et al. 2011).

1-3-Propandiol ist eine Grundchemikalie, die als Baustein für die Herstellung verschiedener Kunststoffe, wie z. B. Polyester, Polyether oder Polyurethane, sowie Lösungsmittel, Waschmittel oder Kosmetika genutzt wird (Kaur et al. 2012). Das Chemieunternehmen Dupont entwickelte einen Prozess für die biotechnische Produktion von 1-3-Propandiol aus erneuerbaren Rohstoffen, wie beispielsweise Mais.

Die Tatsache, dass vor allem Biotechnologieunternehmen und chemische Unternehmen, die teilweise auch miteinander kooperieren, an der Entwicklung von Prozessen für die Industrielle Biotechnologie unter Nutzung der Synthetischen Biologie beteiligt sind, zeigt, dass dieses Anwendungsfeld der Synthetischen Biologie schon eine relativ große Marktnähe erreicht hat.

Insgesamt wird anhand dieser Beispiele deutlich, dass Anwendungen der Synthetischen Biologie in der Industriellen Biotechnologie schon relativ nahe bei der kommerziellen Nutzung sind. Dennoch ist eine genauere zeitliche Perspektive für die künftige Entwicklung der Anwendung der Synthetischen Biologie in diesem Sektor noch weitgehend offen und teilweise spekulativ, da in vielen Fällen nicht klar ist, ob und wann es gelingt, die grundlegenden Erkenntnisse tatsächlich in eine industrielle Anwendungsreife zu überführen. In der folgenden Tabelle 18: Überblick über mittelfristige Anwendungsfelder der Synthetischen Biologie im Chemiesektor (soweit nicht anders angegeben beruhen die Angaben auf Experteneinschätzungen) sind Perspektiven für mittelfristige (5-10 Jahre) Anwendungen der Synthetischen Biologie im Chemiesektor zusammengefasst. Die Informationen beruhen dabei überwiegend auf den im Rahmen der Fallstudie durchgeführten Expertengesprächen. Zusätzlich wurden die aufgeführten Literaturstellen genutzt.

Tabelle 18: Überblick über mittelfristige Anwendungsfelder der Synthetischen Biologie im Chemiesektor (soweit nicht anders angegeben beruhen die Angaben auf Experteneinschätzungen)

Anwendungsebene	Anwendung
Biologische Syntheseprozesse	Erleichterung der grundsätzlichen Transformation der chemischen Produktion in eine nachhaltige biobasierte Produktionsweise, dabei werden auch Charakteristika biotechnologischer mit chemischen Ansätzen kombiniert.
Biologische Syntheseprozesse	Entwicklung von optimierten (bezüglich Geschwindigkeit und Effizienz) Syntheseplattformen zur Produktion von hochwertigen Feinchemikalien (Antibiotika, Vorprodukte für Pharmazeutika, Vitamine, chirale chemische Bausteine, Enzyme) und Biokunststoffen.
Biologische Syntheseprozesse	Produktion von Dicarboxyl-Säuren als Plattformchemikalien für die Synthese weiterer Feinchemikalien durch modifizierte Bakterien (Becker und Wittmann 2012).
Biologische Syntheseprozesse	Produktion von Bioenergieträgern wie beispielsweise Bioethanol oder Biobutanol (vgl. Schmidt 2012, S.4-5).
Biologische Syntheseprozesse	Entwicklung modifizierter Mikroorganismen für die Produktion von Chemikalien in einem Prozessschritt, dabei werden auch genetische Informationen aus sog. Bioprospektionsprojekten (massenhaftes Screening von Umweltproben auf ihre genetische Komposition) genutzt (OECD 2009).

Anwendungsebene	Anwendung
Katalytische Transformation	Entwicklung effizienterer und neuer Enzymsysteme für neue Anwendungsfelder im chemischen Sektor (OECD 2009; Pei et al. 2012).
Gesamtsystem	Entwicklung integrierter Bioraffinerien, die Rohstoffe aus der Forst- und Landwirtschaft nutzen.
Gesamtsystem	Beiträge zur Etablierung einer „Low-“ oder „Zero-Waste“-Technologie.
Rohstoffbereitstellung	Kultivierung von (transgenen) „Rohstoffpflanzen“ für die Produktion in industriellem Maßstab, die mit mehreren Ernten pro Jahr ganzjährig Biomasse bereitstellen; Optimierung von Pflanzen zum Anbau auch auf nährstoffarmen Böden.

Wie in Tabelle 18 aufgeführt, wird grundsätzlich erwartet, dass die Synthetische Biologie wichtige Beiträge für die Transformation der chemischen Industrie in eine nachhaltige biobasiert produzierende Industrie unterstützt. Dabei sind auch Kombinationen von klassischen chemischen Syntheseschritten mit biotechnischen Ansätzen wichtig. Insgesamt kann die Synthetische Biologie damit auch zur Etablierung so genannter „Low“- oder „Zero-Waste“-Technologien beitragen. Eine gewichtige Rolle spielen dabei Bioraffinerien, die möglichst integrierte Produktionsweisen ermöglichen sollen und dabei Biomasse aus der Landwirtschaft oder aus der Forstwirtschaft nutzen können.

Nach Einschätzung der Experten wird die Synthetische Biologie vor allem zur verbesserten Produktion von hochpreisigen Feinchemikalien und Biogrundstoffen beitragen. Aber auch Massenchemikalien, die beispielsweise als Energieträger genutzt werden (Ethanol oder Butanol), können von der Nutzung der Synthetischen Biologie profitieren. Eine wichtige strategische Rolle dürfte auch die Etablierung von Synthesepattformen spielen. D. h. unter Nutzung der Synthetischen Biologie sollen einige so genannte Plattformchemikalien, wie z. B. verschiedene Dicarbonsäuren, besser produziert werden können. Derartige Plattformchemikalien bilden dann den Ausgangspunkt für eine ganze Reihe weiterer Syntheseprozesse zur Herstellung wichtiger Chemieprodukte.

4.7.3.1 Ökonomische Chancen

Der Chemieweltmarkt belief sich im Jahr 2010 auf ca. 3,3 Billionen € (eigene Berechnungen nach Angaben in (VCI 2012)). Wie zu Beginn dieser Fallstudie bereits angeführt, wird der Anteil biobasierter Produkte am gesamten Chemieweltmarkt Mitte 2000 auf rund 1,8 Prozent geschätzt (USDA 2008). Überträgt man diesen Marktanteil auf den gesamten Chemieweltmarkt im Jahr 2010 (eine derartige Annahme erscheint gerechtfertigt; Experten gehen davon aus, dass viele der veröffentlichten Prognosen mit Marktschätzungen im

zweistelligen prozentualen Anteil erheblich überzogen sind und aktuell die Marktanteile in der Größenordnung 1-5 % liegen), so kommt man auf eine Größenordnung für den Weltmarkt biobasierter Produkte in der chemischen Industrie von rund 60 Milliarden € im Jahr 2010. Dieser Markt kann als *primärer Zielmarkt* für die Anwendung der Synthetischen Biologie interpretiert werden.

Zur Frage, welche Anteile dieses Zielmarktes von der Synthetischen Biologie aktuell und möglicherweise künftig bedient werden könnten, gibt es derzeit keine verlässlichen Angaben. Zwar geht Lux Research davon aus, dass ein Fünftel der chemischen Industrie von der Synthetischen Biologie abhängen könnte (Bünger et al. 2009). Angesichts der erwähnten Anteile aktuell produzierter biobasierter Produkte erscheint diese Schätzung jedoch als sehr hoch.

Bei der Abschätzung der wirtschaftlichen Bedeutung der Synthetischen Biologie stellt sich eine grundsätzliche methodische Frage. Da Synthetische Biologie sehr wahrscheinlich als eine von mehreren Technologien für die Produktion verschiedenster Chemikalien genutzt werden wird, ist es sehr schwierig, die konkreten wirtschaftlichen Anteile der Synthetischen Biologie am Endprodukt abzuschätzen. Ein Ausweg aus dieser Problematik ist ein von Menrad et al. (2003) entwickelter Ansatz, bei dem nicht versucht wird, eine genaue Zuordnung von Produkten zu bestimmten Querschnittstechnologien (im damaligen Falle die Biotechnologie insgesamt) vorzunehmen, sondern Aussagen darüber abzuleiten, welche Produktgruppen von der Verfügbarkeit bestimmter neuer Methoden abhängen. Die weitere Argumentation läuft dann darauf hinaus, dass nicht konkret ein bestimmter Marktanteil durch eine neue Technologie erreicht wird, sondern dass die Wettbewerbsfähigkeit von Branchen, die bestimmte Produkte herstellen und dafür eine neue Technologie wie die Biotechnologie (neben vielen anderen) benötigen, von der Verfügbarkeit dieser Technologie abhängt. Eine ähnliche Argumentation erscheint für die Synthetische Biologie angebracht. Entsprechende Analysen liegen derzeit jedoch noch nicht vor.

Bricht man die genannten Angaben zum Weltmarkt der chemischen Industrie auf Deutschland herunter, stellt sich die Marktsituation wie folgt dar: Deutschland gilt in Europa als der führende Chemiestandort und steht weltweit an vierter Stelle der wichtigsten Chemienationen mit einem Weltmarktanteil im Jahr 2010 von 5,5 Prozent (VCI 2012). Dies entspricht einem Marktvolumen von 184 Milliarden € (Umsatz). Überträgt man die oben genannten geschätzten Anteile biobasierter Produkte am gesamten Chemieweltmarkt auf Deutschland, so ergibt sich ein Zielmarkt für die Synthetische Biologie in einer Gesamtgrößenordnung von 3,3 Milliarden €.

Ein anderer Ansatz zur Abschätzung der wirtschaftlichen Bedeutung der Synthetischen Biologie fokussiert sich auf die betroffenen Unternehmen. Wie die genannten Zahlen zur Bedeutung des Chemiemarktes in Deutschland zeigen, ist Deutschland traditionell ein starker Chemiestandort mit einer etablierten chemischen Industrie. Zahlreiche führende *Chemieunternehmen* haben ihren Sitz in Deutschland. Hierzu zählen beispielsweise BASF, Bayer, Evonic, Süd-Chemie oder Cognis (EuropaBio 2009). Auch unter den spezialisierten *Biotechnologieunternehmen* arbeitet ein beträchtlicher Anteil in Deutschland an

Fragestellungen zur Industriellen Biotechnologie. Nach Angaben der Informationsplattform des BMBF biotechnologie.de (biotechnologie.de 2012) existierten in Deutschland im Jahr 2012 552 spezialisierte Biotechnologieunternehmen. Davon gaben 58 Unternehmen, also 10,5 Prozent, als ihren Unternehmensschwerpunkt die Industrielle Biotechnologie an. Geht man davon aus, dass diese Unternehmensgruppe potenziell Anwender und Nutzer der Synthetischen Biologie ist, so besteht in Deutschland derzeit ein durchaus relevantes Potenzial an (Biotechnologie-)Unternehmen, die die Synthetische Biologie in der Industriellen Biotechnologie nutzen können.

Die folgenden Beispiele illustrieren aktuelle Aktivitäten von Chemieunternehmen in Deutschland, die relevant sind für die Nutzung der Synthetischen Biologie. So stellt beispielsweise BASF Bernsteinsäure aus Biomasse in einem biotechnologischen Produktionsprozess unter Nutzung des Bakteriums *Basfia succiniciproducens* (BASF 2012). WACKER Chemie nutzt Hefezellen für die Konversion von Biomasse in Bioethanol (GTI 2012). Süd-Chemie hat ebenfalls eine Technologie zur Herstellung von Bioethanol durch fermentative Prozesse aus Zuckerrübe entwickelt. Weiterhin hat Süd-Chemie im Jahr 2011 mit dem Bau einer Produktionsanlage für die Herstellung von Bioethanol aus Zellulose begonnen (Süd-Chemie 2011). Diese Anlage wurde im Sommer 2012 eröffnet (BMBF 2012) und ermöglicht es, aus Restprodukten, wie z. B. Stroh, Bioethanol herzustellen.

Insgesamt zeigen diese Informationen zur *Marktsituation*, dass das ökonomische Potenzial für die Nutzung der Synthetischen Biologie in der Industriellen Biotechnologie grundsätzlich groß ist. Ein Weltmarkt in der Größenordnung von 3,3 Billionen € verdeutlicht dies. Bezieht man sich jedoch auf die Anteile biobasierter Chemikalien, so relativiert sich die Marktgröße deutlich und man kommt in eine Größenordnung eines Zielmarktes von rund 60 Milliarden €, zu dem Deutschland wiederum einen Anteil von rund 5,5 Prozent, also rund 3,3 Milliarden € beisteuern könnte. Diese Marktgrößen können als gesamtes Marktpotenzial für die Synthetische Biologie bei der Anwendung in der industriellen Produktion (mit Schwerpunkt auf der chemischen Industrie) interpretiert werden. Betrachtet man die in Deutschland aktiven relevanten Unternehmen, so ist ein signifikantes Potenzial an großen Chemieunternehmen, aber auch an spezialisierten Biotechnologieunternehmen zu konstatieren, die potenzielle Nutzer der Synthetischen Biologie sind.

4.7.3.2 Ökologische und soziale Aspekte

Über mögliche ökologische und soziale Auswirkungen der Synthetischen Biologie im Anwendungsfeld Industrielle Biotechnologie liegen derzeit praktisch keine spezifischen empirischen Informationen vor. Die folgende Diskussion orientiert sich daher am Gesamtgebiet der industriellen Biotechnologie. Über eine Abschätzung von Beiträgen der Synthetischen Biologie zu diesem Anwendungsfeld, wie sie in den vorangegangenen Abschnitten durchgeführt wurde, lassen sich indirekt auch Schlussfolgerungen für mögliche ökologische und soziale Auswirkungen der Anwendung der Synthetischen Biologie an sich in diesem Bereich ableiten.

Eine zentrale Triebkraft für die Entwicklung der Industriellen Biotechnologie ist die Erwartung, dass diese Technologie *positive Umweltauswirkungen* mit sich

bringt. Insbesondere wird eine Einsparung der Nutzung fossiler Energieressourcen und der Emission von Treibhausgasen (insbesondere CO₂) erwartet (vgl. Bang et al. 2009). Die aktuelle Diskussion dieses Aspektes wurde kürzlich von der OECD in einem Bericht zusammengefasst (OECD 2011). Als wichtigste Quellen für die Quantifizierung der Umweltauswirkungen der Industriellen Biotechnologie werden in diesem Report das BREW-Projekt (Patel et al. 2006) sowie eine Studie des World Wide Fund for Nature (WWF) aus dem Jahr 2009 (Bang et al. 2009) zitiert. Demnach kann die Industrielle Biotechnologie zu einer Einsparung fossiler Energieträger in der Größenordnung von 30 Prozent führen (Patel et al. 2006). Weiterhin kann die Nutzung der Industriellen Biotechnologie weltweit zur CO₂-Emissionen in der Größenordnung von 33 Millionen Tonnen pro Jahr vermeiden, wobei die Herstellung von Bioethanol nicht berücksichtigt ist (Bang et al. 2009). Die Autoren der Studie des WWF stellen auch fest, dass die Industrielle Biotechnologie gleichzeitig rund 2 Millionen Tonnen CO₂ pro Jahr emittiert, so dass eine Nettoemissionsminderungsbilanz von 31 Millionen Tonnen CO₂ pro Jahr bleibt.

In einem Szenario für da Jahr 2030 berechnen Bang et al. (2009) das Einsparpotenzial durch die Nutzung der Industriellen Biotechnologie auf eine Größenordnung von 1,0-2,5 Milliarden Tonnen CO₂ pro Jahr. Nach Angaben des OECD-Reports (OECD 2011) wäre diese Einsparung größer als die gesamten CO₂-Emissionen Deutschlands im Jahr 1990. Hält man sich diese Angaben vor Augen, so darf auch erwartet werden, dass die Nutzung der Synthetischen Biologie in der Industriellen Biotechnologie signifikante Beiträge zur Energieeinsparung und Vermeidung von CO₂-Emissionen leisten kann.

Als ein zentrales Problemfeld sozialer Auswirkung der Nutzung der Industriellen Biotechnologie wird im erwähnten OECD-Report (OECD 2011) aber auch in vielen Medienberichten der letzten Jahre die *Konkurrenz der industriellen Biotechnologie zur Nahrungsmittelproduktion* gesehen. Immer dann, wenn Rohstoffe, die auch als Nahrungsmittel eine wesentliche Rolle spielen, für die Herstellung von Chemikalien oder Energieträgern genutzt werden, ist mit diesem Konflikt zu rechnen. Ein Beispiel hierfür ist die Fermentation von Stärke aus Mais zu Bioethanol, wie sie in großem Maßstab in den USA betrieben wird. So wurde beispielsweise der starke Preisanstieg von Nahrungsmitteln im Jahr 2008 auch auf eine zunehmende Nutzung von Stärke für die Bioethanolproduktion zurückgeführt (vgl. OECD 2011). Inzwischen wurden verschiedene Modellanalysen durchgeführt, um mittelfristige und langfristige Szenarien für die künftige Nutzung von Biomasse für die Erzeugung von Bioenergie oder Chemikalien im Vergleich zu den Bedarfen für die Lebensmittelproduktion abzuschätzen (vgl. z.B. Murphy et al. 2011).

Eine Konkurrenz zwischen Nahrungsmittelproduktion und der Nutzung nachwachsender Rohstoffe für industrielle Zwecke liegt insbesondere dann vor, wenn so genannte Rohstoffe der ersten Generation, wie Stärke oder Zucker, für industrielle Zwecke genutzt werden. Daher empfiehlt auch die OECD (2011) verstärkt auf nachfolgende Generationen an Bioenergieträgern, die durch Konversion von Lignozellulose oder Abfallstoffen (z. B. aus der landwirtschaftlichen Produktion) hergestellt werden, zu setzen. Auch das Konzept einer vollständig integrierten Bioraffinerie könnte zur Entschärfung dieses Konfliktes beitragen. Der Grundgedanke der Bioraffinerie der nächsten

Generation ist es ja gerade, alle im Laufe von Produktionsprozessen anfallenden Zwischen-, Neben- oder Abfallprodukte zu nutzen. Dies beinhaltet auch, dass solche Stoffe, die üblicherweise als Reststoffe anfallen (überwiegend zellulosehaltige Stoffe), einer integrierten Nutzung zugeführt werden.

4.7.4 Risiken

Industrielle Biotechnologie wird (auch unter Nutzung der Synthetischen Biologie) in *geschlossenen Systemen* betrieben. Für derartige geschlossene Systeme gelten in Deutschland und Europa und auch weltweit anerkannte gesetzliche Regelungen, die in den letzten 30-40 Jahren kontinuierlich weiterentwickelt wurden. Die befragten Experten und auch verschiedene Autoren (vgl. z.B. Erickson et al. 2011) gehen davon aus, dass sich die Nutzung der Synthetischen Biologie für industrielle Produktionszwecke im aktuellen Stadium qualitativ nicht von der Nutzung gentechnisch modifizierter Organismen unterscheidet. Entsprechend gelten die für die Anwendung der Gentechnik in geschlossenen Systemen etablierten Sicherheitsbestimmungen, die in Deutschland insbesondere durch das Gentechnikgesetz seit vielen Jahren geregelt werden. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass künftig neue Qualitäten eines möglichen Risikos der Nutzung Synthetischer Biologie in der Industriellen Biotechnologie entstehen. Daher haben beispielsweise schon Patel et al. (2006) empfohlen, dass Richtlinien zur biologischen Sicherheit kontinuierlich überprüft und dem sich entwickelnden Stand des Wissens angepasst werden sollten. Diese Argumentation vertreten auch Pei et al. (2012), die insbesondere darauf hinweisen, dass künftig möglicherweise zusätzliche Vorkehrungen zur Vermeidung von Risiken bei möglichen Leckagen aus geschlossenen Systemen getroffen werden müssen.

Zusätzlich zu den spezifischen Aspekten, die sich aus den biologischen Charakteristika entsprechender Produktionsprozesse ergeben, sind bei einer biotechnischen Produktion (auch unter Nutzung der Synthetischen Biologie) von Chemikalien, die herkömmlichen Risiken der Chemieproduktion zu beachten. Hierbei handelt es sich jedoch nicht um spezifische Aspekte der Industriellen Biotechnologie oder gar der Synthetischen Biologie (vgl. Patel et al. 2006). Als ein weiteres mögliches künftiges Risiko wird von Experten die Frage diskutiert, inwieweit sich die Produkte aus entsprechenden biotechnischen Produktionsverfahren („grüne Chemikalien“) in ihrer Umwelt als toxisch erweisen könnten. Diese Frage könnte insbesondere relevant werden, wenn sich diese Substanzen durch eine größere Langlebigkeit im Vergleich zu konventionellen Produkten auszeichnen sollten. Auch für diesen Risikoaspekt erscheint daher ein kontinuierliches Monitoring und gegebenenfalls eine Anpassung von Regularien angebracht.

Auch bei der Nutzung der Synthetischen Biologie für industrielle Zwecke ist wie bei allen möglichen Anwendungen der Synthetischen Biologie die Frage zu klären, wie man eine Balance zwischen größtmöglicher Freiheit bezüglich des Zugangs zu Erkenntnissen der Synthetischen Biologie („Open-Innovation“-Idee) und eines möglichen Missbrauchs entsprechender Erkenntnisse gestaltet werden kann. Schon heute hat sich eine „Biohacker-Szene“ etabliert, die aus öffentlich verfügbaren Quellen Geräte, biotechnische Komponenten, Chemikalien und Know-how beziehen und damit experimentieren. Künftig wird es wichtiger werden, hierbei zwischen Akteuren zu unterscheiden, die aus

Neugierde und Begeisterung für Biowissenschaften aktiv sind, und solchen, die kriminelle Absichten verfolgen (Pei et al. 2012).

4.7.5 Fazit

Die Industrielle Biotechnologie ist ein grundsätzlich interessantes Anwendungsfeld für die Synthetische Biologie. Ein wesentlicher Grund hierfür ist die Tatsache, dass die Industrielle Biotechnologie vor allem im Chemiesektor in den letzten Jahren deutlich an Beachtung gewonnen hat. Insbesondere erwartet man von der Industriellen Biotechnologie, dass sie wichtige Beiträge zur Lösung der aktuellen Herausforderungen der chemischen Industrie leisten kann. Zu diesen zählen die Abhängigkeit von fossilen Rohstoffen, die Vermeidung bzw. Verminderung von CO₂-Emissionen, die Verbesserung der Ressourceneffizienz und die Vermeidung von Umweltbelastungen durch Nebenprodukte und Abfallstoffe aus industriellen petrochemisch basierten Prozessen. Weiterhin ist der primäre Zielmarkt für die Nutzung der Industriellen Biotechnologie, die chemische Industrie, in Europa und insbesondere in Deutschland ein wichtiger Industriesektor. Gemessen am Umsatz ist Deutschland weltweit der viertwichtigste Chemiestandort. Grundsätzlich sind somit potenzielle Abnehmer und Nutzer industrieller Biotechnologien insbesondere in Deutschland vorhanden.

Bisher wird eine weitere Verbreitung der Industriellen Biotechnologie jedoch durch eine Reihe von Begrenzungen gehemmt, für deren Überwindung man sich *Lösungsbeiträge durch die Synthetische Biologie* verspricht. Die wichtigsten Herausforderungen beziehen sich hierbei auf die Produktionsorganismen, die Produktionsprozesse und die Versorgung mit Rohstoffen. Die heute verwendeten Produktionsorganismen sind in mehrerer Hinsicht nicht optimal für eine industrielle Bioproduktion eingestellt. So sind häufig die Ausbeute, die Effizienz, die Stabilität oder auch das mögliche Produktspektrum der Organismen begrenzt. Bei den Produktionsprozessen selbst wiederum sind Effizienz, Stabilität und ihr Integrationspotenzial begrenzt. Integrationspotenzial bedeutet hierbei die Fähigkeit, einzelne Produktionsschritte möglichst so miteinander zu verknüpfen, dass eine vollständige Nutzung aller Rohstoffe, Zwischen- und Nebenprodukte ermöglicht wird und insgesamt eine „Zero-Waste“-Produktion erreicht wird. Auf der Rohstoffseite wiederum stellt sich zunehmend die Frage der Konkurrenz von Rohstoffen für die stoffliche und energetische Anwendung mit der Nahrungsmittelproduktion. Weiterhin hat die Vergangenheit gezeigt, dass Rohstoffpreise auch für biologische Produktionsprozesse großen Schwankungen unterworfen sind.

Das zentrale Konzept, das der Synthetischen Biologie zugrunde liegt, ist die Überlegung, dass ausgehend von einer Ingenieursperspektive eine gezielte planmäßige Konstruktion genetischer Schalt- und Funktionselemente möglich wird, so dass einerseits natürliche Stoffwechselwege optimiert und andererseits neue Stoffwechselwege konstruiert werden können. Die Modifikation vorhandener Stoffwechselwege kann zur Verbesserung schon etablierter Produktionsprozesse beitragen und so die erwähnten Limitierungen überwinden. Die Neukonstruktion von Stoffwechselwegen ermöglicht ein „Retro-Design“ für die Herstellung von Produkten, die bisher auf natürlichem

Wege nicht synthetisiert werden. Dabei geht man vom Produkt aus und stellt sich die erforderlichen Umwandlungsschritte *in silico* zusammen.

Aus diesen grundsätzlichen *Funktionalitäten*, die die Synthetische Biologie bereitstellt, ergeben sich Potenziale für ihre Anwendung in der Industriellen Biotechnologie und hierbei insbesondere im Chemiesektor. Erste kommerziell relevante Anwendungen der Synthetischen Biologie befinden sich derzeit in Entwicklung. Hierzu zählen beispielsweise neue Produktionsprozesse für wichtige Massenchemikalien wie Adipinsäure, Acrylsäure oder Isopren sowie für verschiedene Feinchemikalien.

Insgesamt wird somit erwartet, und dies bestätigen auch die durchgeführten Experteninterviews, dass die Synthetische Biologie wesentliche Beiträge zur Transformation der Chemischen Industrie in eine nachhaltig biobasiert produzierende Industrie unterstützen kann. Hinter diesen Erwartungen stehen auch durchaus relevante ökonomische Potenziale. Der gesamte chemische *Zielmarkt* liegt weltweit in einer Größenordnung von 3,3 Bill. €. Derzeit sind die Anteile davon, die durch Industrielle Biotechnologie bedient werden, noch relativ gering und liegen in der Größenordnung von 1-5 Prozent. Ebenso ist die aktuelle kommerzielle Nutzung der Synthetischen Biologie in der Industriellen Biotechnologie und damit auch im Chemiesektor insgesamt derzeit noch nicht realisiert. Dennoch erwarten viele Experten deutliche Wachstumspotenziale.

Betrachtet man die *ökologischen und sozialen Auswirkungen*, so zeigt sich, dass einerseits eine Reihe positiver Effekte, insbesondere eine Verbesserung der Nachhaltigkeit durch erhöhte Energieeffizienz, Nutzung nachwachsender, statt fossiler Rohstoffe und Verminderung von CO₂-Emissionen durch die Synthetische Biologie erwartet wird. Andererseits ist als zentrale soziale Dimension die Konkurrenz zwischen stofflicher und energetischer Nutzung von Biomasse und Nahrungsmittelproduktion zu beachten. Aktuell scheint sich diese Konkurrenz noch nicht gravierend auszuwirken. Geht man aber von den erwarteten Wachstumspotenzialen auf beiden Seiten aus (getrieben durch eine steigende Nachfrage aus der chemischen Industrie einerseits und durch eine wachsende Weltbevölkerung bzw. einen zunehmenden Bedarf an Nahrungsmitteln andererseits), dürfte sich dieses Konfliktfeld in der Zukunft eher noch verschärfen.

Risiken der Nutzung der Synthetischen Biologie in der Industriellen Biotechnologie werden aktuell als eher gering eingeschätzt, da die entsprechenden Produktionen in geschlossenen Systemen ablaufen werden und hierfür in den vergangenen 30-40 Jahren viele Erfahrungen durch die Nutzung gentechnisch veränderter Organismen mit entsprechenden Regularien gesammelt wurden. Bei den aktuell durch die Synthetische Biologie möglichen Anwendungen handelt es sich qualitativ um keine neuen Funktionen, die nicht durch das geltende Regelwerk und die entsprechenden Sicherheitsvorkehrungen abgedeckt werden.

Literatur

- Anonymous. 2012. „OPXBIO achieves key production milestone for BioAcrylic“. *Focus on Surfactants* 7:S.4.
- Bang, J. K., Follér, A. und Buttozzoni, M. 2009. *Industrial Biotechnology: More than green fuel in a dirty economy?* Kopenhagen, Denmark. Zum Download verfügbar unter: http://www.bio-economy.net/reports/files/wwf_biotech.pdf (Zugriff am.
- BASF. 2012. „BASF and CSM establish 50-50 joint venture for biobased succinic acid“. *Press Release*.
- Becker, J. und Wittmann, C. 2012. „Bio-based production of chemicals, materials and fuels – *Corynebacterium glutamicum* as versatile cell factory“. *Current Opinion in Biotechnology* 23(4):631-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2011.11.012>.
- biotechnologie.de. 2013. *Die deutsche Biotechnologiebranche 2012* 2012 (Zugriff am 05.03.2013). Zum Download verfügbar unter: <http://www.biotechnologie.de>
- BMBF. 2012. *Erfolge der Förderung: Biosprit aus Stroh* 2012 (Zugriff am 26.10.2012). Zum Download verfügbar unter: <http://www.bmbf.de/de/17786.php>.
- Bünger, M., Udupa, S., Schiamberg, B. und Faulconr, L. 2009. *Synthetic Biology's Commercial Roadmap* Nr. LRBI SMR 0901. New York.
- Carbonell, P., Planson, A. G., Fichera, D. und Faulon, J. L. 2011. „A retrosynthetic biology approach to metabolic pathway design for therapeutic production“. *BMC Syst Biol* 5:122. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1752-0509-5-122>.
- Drepper, T., Eggert, T., Hummel, W., Leggewie, C., Pohl, M., Rosenau, F., Wilhelm, S. und Jaeger, K.-E. 2006. „Novel biocatalysts for white biotechnology“. *Biotechnology Journal* 1(7-8):777-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/biot.200600059>.
- Erickson, B., Nelson und Winters, P. 2012. „Perspective on opportunities in industrial biotechnology in renewable chemicals“. *Biotechnology Journal* 7(2):176-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/biot.201100069>.
- Erickson, B., Singh, R. und Winters, P. 2011. „Synthetic Biology: Regulating Industry Uses of New Biotechnologies“. *Science* 333(6047):1254-56.
- EuropaBio. 2009. *Industrial Biotechnology in Germany - Factsheet*. Zum Download verfügbar unter: http://www.bio-economy.net/bioeconomy/member_states/germany/files/report_germany_final01.pdf (Zugriff am.
- European Commission. 2011. *KET-Industrial Biotechnology. Working Group Report of a KET High Level Group*. Brussels.
- Feng, X., Page, L., Rubens, J., Chircus, L., Colletti, P., Pakrasi, H. B. und Tang, Y. J. 2010. „Bridging the Gap between Fluxomics and Industrial Biotechnology“. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2010/460717>.
- Gibson, D. G., Glass, J. I., Lartigue, C., Noskov, V. N., Chuang, R. Y., Algire, M. A., Benders, G. A., Montague, M. G., Ma, L., Moodie, M. M., Merryman, C., Vashee, S., Krishnakumar, R., Assad-Garcia, N., Andrews-Pfannkoch, C., Denisova, E. A., Young, L., Qi, Z. Q., Segall-Shapiro, T. H., Calvey, C. H., Parmar, P. P., Hutchison, C. A., 3rd, Smith, H. O. und Venter, J. C. 2010.

- „Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome“. *Science* 329(5987):52-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1190719>.
- GTI. 2012. *The Chemical Industry in Germany*. Zum Download verfügbar unter: <http://www.gtai.de/GTAI/Content/EN/Invest/SharedDocs/Downloads/GTAI/Industry-overviews/industry-overview-chemical-industry-in-germany.pdf> (Zugriff am.
- Hasan, F., Shah, A. A. und Hameed, A. 2006. „Industrial applications of microbial lipases“. *Enzyme and Microbial Technology* 39(2):235-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.enzmictec.2005.10.016>.
- Höök, M. und Tang, X. 2013. „Depletion of fossil fuels and anthropogenic climate change—A review“. *Energy Policy* 52(0):797-809. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.enpol.2012.10.046>.
- Kaur, G., Srivastava, A. K. und Chand, S. 2012. „Advances in biotechnological production of 1,3-propanediol“. *Biochemical Engineering Journal* 64(0):106-18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bej.2012.03.002>.
- Lam, C. M. C., Suárez Diez, M., Godinho, M. und Martins dos Santos, V. A. P. 2012. „Programmable bacterial catalysis – designing cells for biosynthesis of value-added compounds“. *FEBS Letters* 586(15):2184-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2012.02.030>.
- Lindberg, P., Park, S. und Melis, A. 2010. „Engineering a platform for photosynthetic isoprene production in cyanobacteria, using *Synechocystis* as the model organism“. *Metabolic Engineering* 12(1):70-79. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymben.2009.10.001>.
- Martin, V. J. J., Pitera, D. J., Withers, S. T., Newman, J. D. und Keasling, J. D. 2003. „Engineering a mevalonate pathway in *Escherichia coli* for production of terpenoids“. *Nat Biotech* 21(7):796-802. DOI: http://www.nature.com/nbt/journal/v21/n7/supinfo/nbt833_S1.html.
- Menrad, K., Blind, K., Frietsch, R., Nathani, C., Reiß, T., Strobel, O., Walz, R. und Zimmer, R. 2003. *Beschäftigungspotenziale in der Biotechnologie*. Aus der Reihe *ISI-Schriftenreihe Innovationspotenziale*, herausgegeben von ISI, F. Karlsruhe: Fraunhofer IRB Verlag.
- Merchant Research & Consulting. 2011. *Adipic acid 2011 - World Market Outlook and Forecast*.
- Murphy, R., Woods, J., Black, M. und McManus, M. 2011. „Global developments in the competition for land from biofuels“. *Food Policy* 36, Supplement 1(0):S52-S61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodpol.2010.11.014>.
- OECD. 2009. *The Bio-economy to 2030: Designing a Policy Agenda*. Paris, France.
- OECD. 2011. *Industrial Biotechnology and Climate Change*. Paris, France.
- OECD und The Royal Society. 2010. *Symposium on Opportunities and Challenges in the Emerging Field of Synthetic Biology*. Zum Download verfügbar unter: <http://www.oecd.org/dataoecd/23/49/45144066.pdf> (Zugriff am.
- Patel, M., Crank, M., Dormburg, V., Hermann, B., Roes, L., Hüsing, B., van Overbeek, L., Terragni, F. und Recchia, E. 2006. *Medium- and long-term opportunities and risks of the biotechnological production of bulk chemicals from renewable resources - The BREW Project*. Utrecht, Netherlands: Department of Science, T. a. n. S. S. C. I.

- Pei, L., Morange, M., Armstrong, R., Danchin, A. und Porcar, M. 2012. „Biomaterials“. In: *Synthetic Biology. Industrial and Environmental Applications*, herausgegeben von Schmidt, M. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag.
- Polen, T., Spelberg, M. und Bott, M. 2013. „Toward biotechnological production of adipic acid and precursors from biorenewables“. *Journal of Biotechnology* 167(2):75-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiotec.2012.07.008>.
- Prather, K. L. J. und Martin, C. H. 2008. „De novo biosynthetic pathways: rational design of microbial chemical factories“. *Current Opinion in Biotechnology* 19(5):468-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2008.07.009>.
- Ro, D.-K., Paradise, E. M., Ouellet, M., Fisher, K. J., Newman, K. L., Ndungu, J. M., Ho, K. A., Eachus, R. A., Ham, T. S., Kirby, J., Chang, M. C. Y., Withers, S. T., Shiba, Y., Sarpong, R. und Keasling, J. D. 2006. „Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast“. *Nature* 440(7086):940-43. DOI: http://www.nature.com/nature/journal/v440/n7086/supinfo/nature04640_S1.html.
- Rocha, I., Maia, P., Evangelista, P., Vilaca, P., Soares, S., Pinto, J. P., Nielsen, J., Patil, K. R., Ferreira, E. C. und Rocha, M. 2010. „OptFlux: an open-source software platform for in silico metabolic engineering“. *BMC Syst Biol* 4:45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1752-0509-4-45>.
- Schmidt, M. 2012. *Synthetic Biology. Industrial and Environmental Applications*, herausgegeben von Schmidt, M. Weinheim, Germany: Wiley VCH Verlag.
- Siddiqui, K. S. und Cavicchioli, R. 2006. „Cold-Adapted Enzymes“. *Annual Review of Biochemistry* 75(1):403-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.biochem.75.103004.142723>.
- Stephanopoulos, G., Aristidou, A. und Nielsen, J. 1998. *Metabolic Engineering - Principles and Methodologies*. San Diego, US: Academic Press.
- Süd-Chemie. 2012. *Süd-Chemie lays foundations for largest cellulosic ethanol plant in Germany*. Süd-Chemie 2011 (Zugriff am 20.06.). Zum Download verfügbar unter: <http://www.sud-chemie.com/scwww/web/content.jsp?nodeIdPath=7803&lang=en>.
- USDA. 2008. *US Biobased Products: Market Potential and Projections through 2025*. Washington, US.
- VCI. 2012. *Auf einem Blick - chemische Industrie 2012*. Frankfurt, Germany.
- Verdezyne. *Adipic Acid*. Verdezyne Inc. 2011 (Zugriff am 17.02.2013). Zum Download verfügbar unter: <http://verdezyne.com/verdezyne/Products/adipic.cfm>
- Whited, G. M., Feher, F. J. und Benke, D. A. 2010. „Development of a gas-phase bioprocess for isoprene-monomer production using metabolic pathway engineering“. *Industrial Biotechnology* 6(3):152-63.
- Yang, J., Xian, M., Su, S., Zhao, G., Nie, Q., Jiang, X., Zheng, Y. und Liu, W. 2012. „Enhancing Production of Bio-Isoprene Using Hybrid MVA Pathway and Isoprene Synthase in *E. coli*“. *PLoS ONE* 7(4):e33509. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0033509>.
- Zhang, Y.-H. P., Sun, J. und Zhong, J.-J. 2010. „Biofuel production by in vitro synthetic enzymatic pathway biotransformation“. *Current Opinion in Biotechnology* 21(5):663-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2010.05.005>.

4.8 Fallstudie: Umwelttechnik⁴⁹

4.8.1 Einleitung

Die Fallstudie zur Nutzung der Synthetischen Biologie im Umweltbereich konzentriert sich auf das Monitoring und die Messung von Umweltbedingungen mithilfe von Biosensoren sowie die Beseitigung von Umweltverschmutzungen.

Ein klassischer *Biosensor* ist aus zwei wesentlichen Elementen aufgebaut, einer biologischen Komponente, die eine Rezeptorfunktion ausübt und auf bestimmte Stimuli, die von Zielmolekülen ausgehen, reagiert, und einer Signaltransduktionskomponente, die die Bindung zwischen Rezeptor und Zielmolekül in ein messbares Signal umwandelt (Rogers 2006; Luong et al. 2008). Die biologische Komponente kann aus unterschiedlich komplexen Systemen zusammengesetzt sein (Luong et al. 2008) und beispielsweise ganze Mikroorganismen (z.B. Ron 2007), Zellorganellen, Gewebefragmente, Membranen oder einzelne Moleküle, wie Enzyme, Antikörper oder Nukleinsäuren umfassen. Die durch den Biosensor erzeugten Signale können physikalischer oder chemischer Natur sein. Beispiele sind Fluoreszenz, Chemilumineszenz, Temperaturänderungen, elektrochemische oder magnetische Phänomene (Mahmutoglu et al. 2012).

Biosensoren werden üblicherweise entweder nach ihrem Biorezeptorelement, das für den biologischen Erkennungsprozess genutzt wird, oder nach ihrem physikalisch-chemischen Signaltransduktionssystem charakterisiert (Salgado et al. 2011). Dabei werden für Umwelthanwendungen fünf verschiedene Klassen von Biosensoren vorgeschlagen (Rodriguez-Mozaz et al. 2005; Rogers 2006; Salgado et al. 2011):

- 1) Enzymbiosensoren. Das Messprinzip dieser Sensoren beruht auf der Hemmung einer bestimmten Enzymaktivität durch eine zu messende Zielsubstanz. Für Umwelthanwendungen werden dabei häufig Oxidoreduktasen und Hydrolasen genutzt (Mahmutoglu et al. 2012).
- 2) Antikörperbasierte Biosensoren. Diese Biosensoren funktionieren nach dem Prinzip der Antigen-Antikörper-Wechselwirkung.
- 3) Nukleinsäurebasierte Biosensoren. Bei diesem Sensortyp werden Oligonukleotide als Sensorelemente genutzt. Sie können entsprechend durch Komplementärererkennung DNA, RNA oder auch andere Chemikalien in der Umwelt messen.
- 4) Zellbasierte Biosensoren. Bei diesem Biosensortyp werden ganze Zellen zur Messung von Umweltsignalen genutzt und an physikalisch-chemische Transduktionselemente gekoppelt. Bei den Zellen handelt es sich in der Regel um Mikroorganismen.
- 5) Nicht-enzymatische rezeptorbasierte Biosensoren. Hierbei werden verschiedene biologische Rezeptortypen als Messelemente eingesetzt.

⁴⁹ Die Fallstudie Umwelttechnik wurde im Rahmen der Innovations- und Technikanalyse der Synthetischen Biologie durch Thomas Reiß und Piret Kukk vom Fraunhofer-Institut für System- und Innovationsforschung (ISI) in Karlsruhe erstellt.

Nach Einschätzung mancher Autoren können Biosensoren als eine spezielle Form von chemischen Sensoren aufgefasst werden, bei denen statt chemischer Reaktionen oder Wechselwirkungen biologische Mechanismen für die Messvorgänge genutzt werden (Rodriguez-Mozaz et al. 2005; Rogers 2006; Salgado et al. 2011).

Für Umweltsanierungen sind zahlreiche verschiedene Biosensoren verfügbar. Sie werden beispielsweise eingesetzt für die Messung von Pestiziden, Herbiziden, Phenolen, Schwermetallen (Blei, Chrom, Zink, Quecksilber, Cadmium, Kupfer), Schwermetalloxiden, Ammoniak oder auch für das Monitoring unspezifischer Belastungen durch organische Substanzen, die beispielsweise durch Summenparameter wie den biologischen Sauerstoffbedarf, einem Indikator für die Abwasserbelastung, angepasst werden (Enzing et al. 2007). Durch Messung dieser Substanzen können unterschiedliche Typen von Umweltbelastungen, wie z. B. eine generelle Toxizität, Genotoxizität, Immunotoxizität, Hormonbelastung, oxidative Zerstörung, virale oder bakterielle Belastung, erfasst werden (Enzing et al. 2007).

Beim zweiten Anwendungsfeld für die Synthetische Biologie im Umweltbereich handelt es sich um die *biologische Sanierung (Bioremediation)*. Darunter wird üblicherweise die Nutzung von biologischen Systemen (in der Regel Mikroorganismen) zur Reduktion oder idealerweise Beseitigung von schädigenden Effekten verstanden, die durch verschiedene Umweltverschmutzungen erzeugt werden (de Lorenzo 2008). Dabei wird zwischen *In-situ*-Anwendungen, bei denen die biologische Sanierung vor Ort erfolgt, und *Ex-situ*-Anwendungen, bei denen das kontaminierte Material isoliert und an anderer Stelle behandelt wird, unterschieden (de Lorenzo 2008). Bioremediation-Technologien umfassen eine ganze Bandbreite verschiedener Ansätze. Dazu zählen beispielsweise die Biostimulation, bei der eine natürlicherweise vorkommende Mikroorganismenpopulation zu erhöhter Stoffwechselaktivität stimuliert wird, die Bioaugmentation, bei der Mikroorganismenpopulationen gezielt auf die zu sanierenden Flächen eingebracht werden, die Bioakkumulation, bei der umweltbelastende Substanzen von lebenden Zellen aufgenommen werden, die Biosorption, bei der abgestorbene mikrobielle Biomasse zur Bindung von umweltbelastenden Agenden eingesetzt wird, oder die Nutzung von Pflanzen oder Pflanzenbestandteilen (z. B. Wurzeln) zur Aufnahme von umweltbelastenden Substanzen (Shukla et al. 2010). Daneben werden auch verschiedene Enzyme für Bioremediation-Prozesse eingesetzt (Karigar und Rao 2011). Beispiele sind mikrobielle Oxidoreduktasen, Peroxidasen, Laccasen, Lipasen, Zellulasen oder Proteasen.

4.8.2 Synthetische Biologie als neues Wissenschafts- und Technikfeld

Von der Synthetischen Biologie werden wesentliche Beiträge zur Verbesserung der biologischen Sanierungstechnologien und Biosensorik im Umweltbereich erwartet. Dies wurde beispielsweise auf einem gemeinsam von der OECD, den US National Academies und der Royal Society im Sommer 2009 in Washington D.C. organisierten Symposium deutlich, auf dem führende Experten die Potenziale der Synthetischen Biologie auch für Umweltsanierungen diskutierten (OECD und The Royal Society 2010). Bei der Bewertung derartiger Erwartungen für diese Fallstudie stellt sich die Frage, worin die spezifischen

Lösungsbeiträge der Synthetischen Biologie bestehen und welche Chancen und Risiken sich hieraus ergeben können. Im folgenden Abschnitt wird daher zunächst untersucht, welche neuen Funktionalitäten die Synthetische Biologie bereitstellen kann, die für die genannten Umweltsanierungen nutzbar sind. Dabei wird zwischen den beiden Hauptanwendungsfeldern, die in dieser Fallstudie analysiert werden, Biosensorik und biologische Sanierung, unterschieden.

4.8.2.1 Biosensorik

Auf der *DNA-Ebene* kann mithilfe der Synthetischen Biologie an drei Aspekten angesetzt werden. Erstens kann die DNA effizienter gezielt modifiziert werden, um gewünschte Funktionalitäten zu erreichen. Hierbei handelt es sich nicht um einen völlig neuen Ansatz, sondern um eine Verbesserung der schon seit einiger Zeit verfolgten Strategien zur gezielten Veränderung von biologischen Systemen für Umweltsanierungen (vgl. Pieper und Reineke 2000; de Lorenzo 2008; Urgun-Demirtas et al. 2006; Ramos et al. 2011). Zweitens können die im Zuge der Synthetischen Biologie deutlich verbesserten Methoden zur Synthese von DNA im großen Maßstab genutzt werden (de Lorenzo 2008). Auch hierbei handelt es sich nicht um einen qualitativ neuen Aspekt, sondern eher um eine quantitative Verbesserung schon bestehender bzw. entwickelter Technologien. Ebenso ist die DNA-Synthese per se kein typisches Charakteristikum der Synthetischen Biologie. Allerdings ist sie eine der zentralen unterstützenden Technologien, ohne die Synthetische Biologie nicht möglich ist. Drittens können gezielt genetische Schaltkreise konstruiert werden, die sensitiv auf externe Faktoren reagieren, und so für Messzwecke genutzt werden können (vgl. Chu 2007).

Die nächste Komplexitätsebene umfasst die *Translation*. Hierbei geht es um die Nutzung so genannter Riboschalter. Dabei handelt es sich um mRNA-Moleküle, die bestimmte Liganden binden und in Abhängigkeit von der Bindung die Proteinsynthese steuern können (vgl. Sinha et al. 2010; Topp und Gallivan 2007).

Schließlich bieten auf der *Zellebene* logische Schaltelemente und deren Kombination mechanistische Ansatzpunkte für die Nutzung der Synthetischen Biologie für die Biosensorik (vgl. Mahmutoglu et al. 2012).

Ausgehend von diesen grundlegenden Mechanismen ergeben sich somit drei wesentliche *Ansatzpunkte für die Synthetische Biologie*, um neue Funktionalitäten für die Biosensorik bereitzustellen. Erstens können schon existierende Bauelemente modifiziert werden, um so eine bessere Signalerkennung, eine Ausweitung des Spektrums an zu erkennenden Signalen oder eine Verbesserung der Signaltransduktion zu erreichen. Dies betrifft insbesondere Modifikationen auf Ebene der DNA und der RNA (vgl. Pieper und Reineke 2000; de Lorenzo 2008; Urgun-Demirtas et al. 2006; Ramos et al. 2011). Zweitens können neue Bauelemente synthetisiert werden. Dies betrifft DNA, RNA oder Proteinelemente (de Lorenzo 2008). Drittens können sowohl modifizierte als auch neue Bauelemente in unterschiedlicher Weise neu kombiniert werden und so beispielsweise logische Schaltelemente an bestimmte Anforderungen angepasst werden (vgl. Anderson et al. 2007 oder; Mahmutoglu et al. 2012).

In Übersichtsarbeiten wird immer wieder betont, dass Ansätze der Synthetischen Biologie, die auf den skizzierten Prinzipien beruhen, große Potenziale für die Entwicklung von Biosensoren bieten (vgl. z.B. Schmidt und Pei 2011). Dabei begrenzt sich die Diskussion häufig auf eine Darstellung der grundsätzlichen Typen von Biosensoren (z. B. nukleinsäurebasierte oder zellbasierte Biosensoren) und die Aussage, dass die Synthetische Biologie Potenziale zur Optimierung oder zur Neukonstruktion entsprechender Biosensoren hat (vgl. Schmidt und Pei 2011). Dagegen werden nur wenige konkrete Beispiele genannt. Im Folgenden werden exemplarisch Forschungsarbeiten vorgestellt, die das Prinzip der Nutzung der Synthetischen Biologie verdeutlichen.

Ein Grundkonzept der Synthetischen Biologie beruht darauf, dass zunächst aus einer Ingenieursperspektive herausgearbeitet wird, welche Komponenten eines Gesamtsystems welche erwünschten Funktionen ausüben sollen. Im zweiten Schritt wird dann analysiert, wie die gewünschte Funktion erreicht werden kann und wie dieser „Konstruktionsplan“ in einem biologischen System umgesetzt werden kann. Nach diesem Konzept kann die Synthetische Biologie erstens bei der Sensorkomponente eines Biosensors, zweitens bei der Signaltransduktion und Signalerzeugung und drittens beim Gesamtsystem neue Funktionalitäten ermöglichen. Die ersten beiden der folgenden Beispiele beziehen sich auf die *Sensorkomponente* und die *Signaltransduktion*. Im dritten Beispiel wird die Konstruktion eines gesamten neuen *Systems* dargestellt.

Topp und Gallivan (2007) haben sich mit der Frage befasst, inwieweit das bei Bakterien verbreitete Prinzip der *Chemotaxis* für die Konstruktion eines neuen Biosensors genutzt werden kann. Bakterien, die über die Fähigkeit zur *Chemotaxis* verfügen, sind in der Lage, (chemische) Signale aus ihrer Umgebung zu erkennen und sich gezielt in Richtung einer höheren Signalkonzentration zu bewegen. Bei *E. coli* besteht der Mechanismus der *Chemotaxis* aus drei Komponenten. Fünf verschiedene proteinbasierte Chemorezeptoren an der Bakterienoberfläche sind in der Lage, chemische Signale in ihrer Umwelt zu erkennen. Diese werden über sechs so genannte chemotaktische Proteine an den bakteriellen Flagellarmotor weitergeleitet und führen dort zu einer Änderung der Rotationsbewegung (Topp und Gallivan 2007).

Topp und Gallivan (2007) untersuchten nun, wie dieser Mechanismus für die Entwicklung eines Biosensors so verändert werden kann, dass neue Chemikalien erkannt werden können und dass nicht nur Konzentrationsunterschiede gemessen werden, wie in der natürlichen *Chemotaxis*, sondern auch absolute Konzentrationen. Diese Überlegungen entsprechen dem Prinzip der Synthetischen Biologie, sich zunächst aus einer Ingenieursperspektive darüber Gedanken zu machen, wie ein System konstruiert werden kann, das bestimmte Funktionalitäten erfüllen soll.

Das Konzept von Topp und Gallivan (2007) beruht darauf, dass die Synthese eines der entscheidenden *Chemotaxis*proteine (*CheZ*) durch einen neu eingebrachten Riboschalter an der Oberfläche des Bakteriums gesteuert wird. Der Riboschalter ist in der Lage, bestimmte Chemikalien (*Liganden*) zu binden und in Abhängigkeit von dieser Bindung die Expression von *CheZ* zu steuern. Als Modellsystem nutzten Topp und Gallivan (2007) einen theophyllinsensitiven synthetischen Riboschalter, der in das Bakterium

eingbracht wurde. Das so gezielt veränderte Bakterium war in der Lage, über den gewünschten Mechanismus Theophyllin in seiner Umgebung gezielt zu erkennen, zu messen und seine Bewegung über den bakteriellen Flagellarmotor in Richtung auf diese Substanz zu steuern (Topp und Gallivan 2007). Dieser experimentelle Ansatz kann als „proof of concept“ gewertet werden und sollte im Prinzip auch für die Messung anderer Substanzen in der Umwelt nutzbar sein. Am Schluss dieses Kapitels wird gezeigt, wie dieses Prinzip für eine kombinierte Anwendung von Biosensorik und Biosanierung eingesetzt werden kann.

Das zweite Beispiel beschreibt die gezielte Konstruktion eines gesamten *Biosensorsystems*. Es stammt aus dem iGEM-Wettbewerb (www.igem.org) des Jahres 2006 und betrifft die Arbeiten des iGEM-Teams aus Edinburgh (Team Edinburgh iGEM 2006; Chu 2007). Die Idee des Teams war es, verschiedene Steuerelemente, die durch arsensensitive Proteine reguliert werden, mit einer Signaltransduktionskette zu koppeln, die Enzymaktivitäten auslöst, die wiederum zu einer messbaren Änderung des pH-Wertes im Medium führen. Mehrere *DNA-Steuerelemente* mit unterschiedlichen Arsensensitivitäten wurden als Sensorelemente kombiniert, so dass insgesamt ein relativ großer Konzentrationsbereich von Arsen messbar wurde. Die Änderung des pH-Wertes im Medium in Abhängigkeit von der Arsenkonzentration wurde durch die Koppelung verschiedener Enzymaktivitäten an die arsensensitiven DNA-Steuerelemente erreicht. Das Output-Signal dieses Sensorkonzeptes, eine pH-Änderung, kann mit einfachen handelsüblichen pH-Elektroden gemessen werden. Dem Team gelang ein „proof of concept“, indem *E.-coli*-Bakterien nach diesem Prinzip gezielt verändert wurden und so schließlich ein Biosensor entwickelt werden konnte, der in der Lage ist, Arsenkonzentrationen im Bereich von 5 ppb zu messen. Vergleicht man diese Konzentration mit dem von der WHO vorgegebenen Grenzwert für Arsen von 10 ppb, so wird deutlich, dass der Biosensor in einem für die Praxis relevanten Bereich Messungen vornehmen kann.

Auch dieses Beispiel verdeutlicht exemplarisch die typische Vorgehensweise in der Synthetischen Biologie. Am Anfang steht die Überlegung, wie ein System konstruiert werden kann, das bestimmte erwünschte Funktionen erfüllt. Dieses System wird dann auch *in silico* modelliert und die Funktionszusammenhänge werden überprüft. Anschließend erfolgt die Umsetzung der ingenieurskonzeptionellen Überlegungen in ein biologisches System.

Ein Beispiel für die Modifikation eines gesamten Sensorsystems mithilfe der Synthetischen Biologie ist die Konstruktion von *Biosensoren für die parallele Messung* mehrerer unterschiedlicher Substanzen. Hierzu haben Anderson et al. (2007) ein System konstruiert, das zwei Sensorelemente über eine *logische Und-Verknüpfung* mit einem Output-Signal verbinden. Ein Output-Signal wird somit nur erzeugt, wenn beide Input-Sensoren eingeschaltet werden. Als Sensorelemente verwendeten Anderson et al. (2007) zwei induzierbare Promotoren, die durch unterschiedliche Umweltsignale aktiviert werden. Der eine Promotor wird durch das Zuckermolekül Arabinose aktiviert, der andere durch Salizylate. Auf der Output-Seite des Systems wird im Falle aktivierter Input-Promotoren ein weiterer Promotor aktiviert, den Anderson et al. (2007) an das grüne Fluoreszenzprotein koppelten. Sobald bei diesem System auf der Input-Seite beide Rezeptoren ein Signal messen, wird auf der Output-Seite das

grüne Fluoreszenzprotein exprimiert. Die Expression dieses Proteins kann durch Fluoreszenzmessung verfolgt werden.

Im Vergleich zu einfachen Biosensorsystemen, bei denen ein spezifisches Signal zu einem messbaren Effekt führt, hat ein derartiges parallel messendes System den Vorteil, dass es Umweltsituationen mit höherer Sensitivität und Spezifität messen kann. Nur wenn in einem bestimmten Umweltsegment zwei Signale vorhanden sind, wird ein Effekt gemessen.

Die Arbeit von Anderson et al. (2007) kann als ein weiteres Beispiel für einen „proof of concept“ für das Design und die Konstruktion von Biosensorsystemen mithilfe der Synthetischen Biologie interpretiert werden. Insbesondere zeichnet sich dieses System durch eine *Modularität* der einzelnen Bauteile aus. Anderson et al. (2007) haben hier also gezielt das Ingenieursprinzip der Modularisierung auf ein biologisches System angewendet. Dies bedeutet, dass sowohl die Messelemente auf der Inputseite als auch die Reaktionselemente auf der Output-Seite unabhängig voneinander kombiniert werden können, so dass unterschiedliche Signale messbar werden und ebenso unterschiedliche Effekte auf der Output-Seite gemessen werden können.

4.8.2.2 Biologische Sanierung (Bioremediation)

Auch für die biologische Sanierung beruhen die durch die Synthetische Biologie bereitgestellten neuen *Funktionalitäten* auf den bereits für die Biosensorik beschriebenen grundlegenden Mechanismen. Man kann die durch Synthetische Biologie erzeugten Funktionalitäten in drei Kategorien unterteilen.

Die erste Kategorie betrifft die *gezielte Veränderung von Mikroorganismen im großen Maßstab* für die Erfüllung bestimmter Funktionen, die sie normalerweise nicht (oder nur mit geringer Intensität) ausüben. Dies bedeutet, dass durch Synthetische Biologie nicht unbedingt eine neue Qualität beige-steuert wird. Vielmehr ermöglicht die Synthetische Biologie eine Modifikation von Organismen in einem Ausmaß, das mit Methoden der klassischen Gentechnik nur sehr schwierig oder langwierig erreichbar ist.

Ein Beispiel für diesen Ansatz ist die Konstruktion eines *Pseudomonas-putida*-Stammes für den anaeroben (fermentativen) Abbau bestimmter halogenierter Kohlenwasserstoffe, wie kürzlich aus der Arbeitsgruppe von Victor de Lorenzo berichtet wurde (Nikel und de Lorenzo 2013). *Pseudomonas putida* wird für viele industrielle Zwecke benutzt und verfügt über einen so genannten obligatorisch sauerstoffabhängigen Stoffwechsel, kann also normalerweise unter anaeroben Bedingungen nicht existieren (Poblete-Castro et al. 2012). Der Arbeitsgruppe de Lorenzo gelang es nun, in dieses Bakterium mehrere Gene aus drei verschiedenen anderen Organismen zu übertragen, so dass schließlich ein modifiziertes Bakterium entstand, das in der Lage ist, unter anaeroben Bedingungen, also fermentativ halogenierte Kohlenwasserstoffe abzubauen (Nikel und de Lorenzo 2013).

Diese Arbeit kann auch als „proof of concept“ für einen typischen Ansatz der Synthetischen Biologie gewertet werden. Ein bestimmter, in der Regel gut charakterisierter Mikroorganismus, wie im genannten Beispiel *Pseudomonas putida*, wird als Gehäuse (Chasis) gewählt, in das dann gezielt verschiedene Stoffwechselbausteine so konstruiert werden, dass eine neue Funktionalität

entsteht, die unter natürlichen Bedingungen nicht gegeben ist. Mithilfe etablierter Methoden der Gentechnik und des Metabolic Engineering wären derartige Modifikationen zwar auch möglich. Da hierbei jedoch in der Regel schrittweise und nicht modellgestützt vorgegangen wird, wäre das Prozedere sehr aufwändig.

Der zweite Ansatz zur Erzeugung neuer Funktionalitäten durch die Synthetische Biologie für die Biosanierung umfasst die *De-novo-Konstruktion von neuen Organismen*, die mit gewünschten Funktionen für den Abbau oder die Anreicherung von umweltbelastenden Substanzen ausgestattet sind. Hierbei würde man eine (nicht für bestimmte Anwendungen spezifische, sondern generische) Strategie wählen, die in der Arbeitsgruppe von Craig Venter in den USA entwickelt wurde und im Jahr 2010 in einer vielbeachteten Arbeit publiziert wurde (Gibson et al. 2010). Dabei wurde ein vollständiges Genom aus einem Bakterienstamm vollständig aus digitalisierten Genomsequenzinformationen synthetisiert und in ein anderes Bakterium übertragen. Nach diesem Prinzip könnte man gewünschte Funktionalitäten in ein synthetisches Genom integrieren und dieses in einen geeigneten „genfreien“ Wirtsorganismus übertragen.

Derzeit ist die Nutzung eines solchen Ansatzes für Umweltsanierungen noch ferne Zukunftsmusik. Prinzipiell denkbar wäre es aber, auf diese Weise verschiedene Funktionalitäten, wie beispielsweise Toleranz gegen hochtoxische Substanzen, Stoffwechselwege für den Abbau, spezifische Verunreinigungen, Sicherheitsfunktionen, die dem Organismus nur Überlebensfähigkeit bei Vorhandensein bestimmter Metaboliten verleihen, in einem „künstlichen“ Organismus zu kombinieren.

Der dritte Ansatz umfasst die *Integration von Sensorfunktionen mit bioabbauenden Funktionen*. Diese Strategie baut auf den weiter oben dargestellten Arbeiten von Topp und Gallivan (2007) zur Nutzung der Chemotaxis für die Entwicklung von Biosensoren auf. Aus einer Ingenieursperspektive würde man somit ein System entwickeln, das gewünschte Funktionalitäten für eine möglichst optimierte biologische Sanierung enthält. Drei Funktionselemente wären für ein derartiges System erforderlich: erstens eine Messfunktion, zweitens eine Translokationsfunktion, die es ermöglicht, verunreinigte Bereiche gezielt aufzusuchen, und drittens eine Abbau- oder Anreicherungsfunktion, die die Verunreinigung aus der Umwelt beseitigt.

Nach diesem Prinzip konstruierten Sinha et al. (2010) ein *E.-coli*-Bakterium, das mit einem Sensor für das Herbizid Atrazin ausgestattet ist, in Abhängigkeit von der Atrazin-Konzentration sich in Richtung dieser Substanz bewegen kann und schließlich dieses Herbizid abbauen kann. Hierzu wurde ein atrazinsensitiver synthetischer Riboschalter mit einem Protein kombiniert, das die Bewegung des Bakteriums steuert, sowie mit einem Gen, das ein atrazinabbauendes Enzym kodiert (Sinha et al. 2010).

4.8.3 Chancen für die Synthetische Biologie

Im folgenden Abschnitt werden zunächst die wesentlichen Begrenzungen der aktuell verwendeten Technologie für die Biosensorik und für die biologische Sanierung zusammengefasst. Anschließend werden mögliche Lösungsbeiträge,

die sich aus der Anwendung der Synthetischen Biologie ergeben, diskutiert. Weiterhin werden ökonomische Potenziale für die Synthetische Biologie in diesem Anwendungsfeld aufgezeigt.

4.8.3.1 Biosensorik

Die Begrenzungen der aktuell genutzten Biosensortechnologie lassen sich auf fünf Punkte konzentrieren: Kosten und Aufwand, Stabilität und Lebensdauer, Sensitivität, Reaktionszeit, Ligandenspektrum.

Insbesondere, wenn die durch einen Biosensor erzeugten Signale aufwändige Messvorrichtungen und ein spezifisches Know-how erfordern, ist der *Aufwand* für die Nutzung derartiger Biosensoren in der Praxis hoch. Ein Beispiel hierfür ist die Messung von Arsen im Wasser. Aktuell verwendete Biosensoren erzeugen Lumineszenz- oder Fluoreszenzsignale, für deren Messung sowohl eine relativ große Expertise als auch ein relativ hoher Messaufwand erforderlich ist (Chu 2007). Dies begrenzt die Einsatzpotenziale derartiger Biosensoren insbesondere in Problemregionen in sich entwickelnden Ländern, wo einerseits ein hoher Bedarf nach der Verfügbarkeit zuverlässiger und kostengünstiger Messmethoden für Wasserverunreinigungen vorliegt und andererseits weder hohe Kosten getragen werden können, noch ein hoher experimenteller Aufwand für die Durchführung von Messungen möglich ist.

Die *Stabilität* und Lebensdauer von Biosensoren sollte unter Realbedingungen hoch genug sein. Beispielsweise erwartet man für Biosensoren zur Nitratmessung im Trinkwasser eine Lebensdauer von mehreren Monaten (Khadro et al. 2008).

Biosensoren sollten in der Lage sein, belastende Substanzen in der erforderlichen *Sensitivität* zu messen. Dies gilt insbesondere, wenn hohe Umweltstandards vorgegeben sind, wie z. B. für Schwermetalle wie Quecksilber und stark toxische Substanzen wie Arsen. In den letzten zwei Dekaden wurden dabei deutliche Verbesserungen bezüglich der Selektivität und Sensitivität von Biosensoren erzielt (Luong et al. 2008).

Die *Reaktionszeit* bzw. Messdauer eines Biosensors sollte genügend kurz sein. So erwartet man beispielsweise von kommerziellen Biosensoren eine Messzeit im Bereich von wenigen Minuten (Luong et al. 2008).

Schließlich ist es wünschenswert, Biosensoren für eine *große Palette unterschiedlicher umweltbelastender Substanzen* verfügbar zu haben. Dies gilt beispielsweise auch für Situationen, in denen bisher nicht bekannte umweltbelastende Substanzen auftreten. Hier wäre es wünschenswert, relativ schnell neue Biosensoren für die neuen Substanzen zur Verfügung zu haben (Luong et al. 2008)

Wie in den vorangegangenen Abschnitten dargestellt wurde, verleiht die Synthetische Biologie der Biosensorik eine Reihe von Funktionalitäten, die grundsätzlich Lösungsbeiträge für alle genannten Problemfelder leisten können. Allerdings liegen bisher erst wenige konkrete Praxiserfahrungen mit derartigen Biosensoren vor, so dass zumeist nur über Potenziale der Synthetischen Biologie zur Überwindung von Problemen in den genannten Feldern gesprochen werden kann.

Als ein Beispiel der Nutzung der Synthetischen Biologie zur Reduktion der Kosten und des Aufwandes von Biosensormessungen kann der in Kapitel 4.8.2.1 schon erwähnte *Arsenbiosensor* des iGEM-Teams aus Edinburgh angeführt werden (Team Edinburgh iGEM 2006; Chu 2007). Durch eine gezielte Modifikation der Signaltransduktion und des erzeugten Signals gelang es dieser Arbeitsgruppe, einen Biosensor zu konstruieren, der als Output eine einfache pH-Änderung erzeugt und gleichzeitig eine hochsensitive Messung erlaubt. PH-Änderungen können einfach mit kommerziellen pH-Elektroden gemessen werden. Der Nachteil dieses Biosensors besteht jedoch darin, dass die Messdauer noch im Stundenbereich lag, was für den realen Einsatz des Sensors deutlich zu lang ist (Chu 2007). Bisher ist nicht bekannt, ob dieses Sensorprinzip bis zur Marktreife entwickelt werden konnte.

Zur Verbesserung der *Lebensdauer* von Biosensoren können grundsätzlich alle durch die Synthetische Biologie beigesteuerten Funktionalitäten einen Beitrag leisten. Dieses Problemfeld ist auch ein typisches Beispiel für den möglichen Einsatz der Ingenieursperspektive der Synthetischen Biologie. Am Anfang steht dabei die Frage, durch welche Faktoren konkret die Lebensdauer des Biosensors begrenzt wird. Anschließend werden Lösungsansätze zunächst theoretisch entwickelt, in ein Modell überführt und *in silico* die Wirkungsweise der Einflussfaktoren beim jeweiligen Lösungsansatz simuliert. Vielversprechende Lösungsansätze können dann im biologischen System experimentell erprobt werden.

Ein eher spezifischer Beitrag der Synthetischen Biologie kann zur Verbesserung der *Sensitivität* von Biosensoren identifiziert werden. Hier bieten sich insbesondere Messprinzipien unter Nutzung logischer Schaltelemente an, die eine Parallelmessung mehrerer Substanzen ermöglichen (vgl. Anderson et al. 2007). Durch die logische Und-Verknüpfung von zwei Input-Signalen wird ein Sensorsystem erzeugt, das spezifische Umweltsituationen, die durch mehrere Schadstoffe (in diesem Falle zwei) charakterisiert ist, hochspezifisch messbar macht (vgl. Kapitel 4.8.2.1).

4.8.3.2 Biologische Sanierung

Die wesentlichen aktuellen Begrenzungen für die Nutzung von biologischen Sanierungskonzepten umfassen das immer noch eingeschränkte Substratspektrum der eingesetzten Mikroorganismen, die bisher begrenzten Möglichkeiten zur *In-situ*-Anwendung von Sanierungskonzepten auch in großem Maßstab und schließlich die Kosten der Verfahren. Die Kosten wiederum werden durch eine ganze Reihe an Parametern wie Effizienz, Prozessstabilität oder Prozessdauer bestimmt.

Das *begrenzte Substratspektrum* bisher genutzter Ansätze für die biologische Sanierung ist besonders relevant, da immer mehr xenobiotische Substanzen in die Umwelt, sei es absichtlich oder unbeabsichtigt, eingeführt werden. Hierzu zählen beispielsweise verschiedene Herbizide oder Pestizide. Die meisten dieser xenobiotischen Substanzen sind durch eine hohe Stabilität gekennzeichnet und können so zu Beeinträchtigungen der natürlichen Bodenökosysteme führen (Magan et al. 2010). Andere Beispiele umfassen Schwermetalle.

Grundsätzlich ist die Anwendung von *biologischen Sanierungskonzepten in situ* eine kostengünstige Strategie, da der Aufwand für eine Isolierung, für den Transport und gegebenenfalls für die Einrichtung spezieller Anlagen bei *Ex-situ*-Konzepten überflüssig werden (vgl. Schmidt, C. W. 2010). Hinzu kommt ein eher grundsätzliches Problem, das sich aus der „Konfrontation“ natürlicher evolutiver Prozesse mit ingenieurmäßig konstruierten Sanierungsansätzen ergibt. Wie Mahmutoglu et al. (2012) betonen, können die natürlichen evolutionären Prozesse den Charakteristika, die ein ingenieurmäßig funktionierender Prozess aufweisen soll, wie z. B. hohe Prozessstabilität, grundsätzlich entgegenlaufen. Ein natürliches System ist eher durch Variabilität, Flexibilität und Anpassungsfähigkeit an externe Bedingungen ausgezeichnet. Ein ingenieurmäßig genutztes System sollte dagegen gerade gegenüber solchen externen Einflüssen durch Prozessstabilität ausgezeichnet sein.

Schließlich stellt generell die Kostenfrage eine Begrenzung für die Nutzung von biologischen Sanierungskonzepten dar. Dabei spielen zahlreiche Parameter eine wesentliche Rolle.

Die *möglichen Lösungsbeiträge der Synthetischen Biologie* zur Überwindung dieser Begrenzungen konzentrieren sich insbesondere auf den ersten Aspekt, das begrenzte *Substratspektrum*. In den letzten Jahren wurde hierzu eine Reihe von interessanten experimentellen Ansätzen entwickelt. Allerdings gibt es bisher nur sehr wenige Arbeiten, bei denen Synthetische Biologie im eigentlichen Sinne für die biologische Sanierung angewendet wird. In Übersichtsartikeln zu dieser Thematik wird häufig nur sehr allgemein über grundsätzliche Potenziale der Synthetischen Biologie zur Verbesserung von Prozessen, Optimierung von Organismen oder Ähnlichem geschrieben (siehe z.B. Mahmutoglu et al. 2012).

Ein Beispiel, das erste Ansätze zur Nutzung der Synthetischen Biologie für die biologische Sanierung zeigt, ist die Entwicklung eines mikrobiellen Modells für die Reduktion von Stickoxiden mithilfe der Stickoxidreduktase, indem gezielt funktionelle Einheiten dieses Enzyms auf ein anderes Protein übertragen wurden (Yeung et al. 2009). Bei diesem Ansatz wurde zwar zunächst eine *In-silico*-Modellierung verwendet, die man der Synthetischen Biologie zuordnen könnte. Die eigentliche Arbeit ist jedoch eher als etablierte Gentechnik bzw. etabliertes Protein-Design zu charakterisieren.

Zu den wenigen Beispielen der Nutzung der Synthetischen Biologie im eigentlichen Sinne für die Verbesserung des Substratspektrums von abbauenden Mikroorganismen zählt die schon in Kapitel 4.8.2.1 erwähnte Arbeit aus der Gruppe von de Lorenzo (Nikel und de Lorenzo 2013), die einen *Pseudomonas-putida*-Stamm durch gezielte Veränderung von Stoffwechselwegen in die Lage versetzten, eine *anaerobe Fermentation von halogenierten Kohlenwasserstoffen* durchzuführen.

Eine neue interessante Option für die Nutzung der Synthetischen Biologie für die biologische Sanierung ist die *Koppelung der Sanierung an die Produktion von Bioenergeträgern*. Hierdurch könnte die Kosteneffizienz der Systeme verbessert werden. Die Grundidee hierbei ist, dass man die abzubauenen umweltbelastenden Stoffe als Rohstoffe für eine Bioenergieproduktion nutzt (vgl. van Beilen 2010; Park et al. 2011).

Ein weiterer interessanter neuer Ansatz auf Basis der Synthetischen Biologie ist die Konstruktion und Kombination von Mikroorganismenpopulationen, die als Gesamtpopulation *Eigenschaften von multizellulären Organismen*, wie z. B. Gedächtnis, Musterbildung oder Differenzierungsvermögen aufweisen (Brune und Bayer 2012). Solche Konsortien könnten auch für die biologische Sanierung eingesetzt werden, da sie eine Vielfalt unterschiedlicher abbauender Funktionen kombinieren könnten. Erste Erfahrungen hierzu gibt es mit Biooxydationsprozessen (Brune und Bayer 2012). Als Weiterentwicklung dieses Ansatzes wurde das Konzept der *Ökosystembiologie* für die Nutzung in der biologischen Sanierung formuliert (Paliwal et al. 2012). Hierbei könnten Methoden der Synthetischen Biologie, wie beispielsweise Simulationsansätze, dazu genutzt werden, die Gesamteigenschaften eines mikrobiellen Ökosystems zu charakterisieren, zu modellieren und so Ansatzpunkte für gezielte Sanierungen zu identifizieren. Dadurch könnten aufwändige experimentelle *In-vivo*-Arbeiten ergänzt werden (Paliwal et al. 2012).

Insgesamt zeigt sich, dass die praktische Anwendung der Synthetischen Biologie für die biologische Sanierung noch in den Anfängen steckt. Diese Einschätzung bestätigten auch die im Rahmen der Fallstudie befragten Experten. Basierend auf diesen Expertengesprächen wird in Tabelle 19 die zeitliche Entwicklung von künftigen Anwendungen der Synthetischen Biologie für die Biosensorik und die biologische Sanierung dargestellt.

Kurzfristig werden somit vor allem für die Biosensorik Beiträge der Synthetischen Biologie erwartet. Mittelfristig sollten auch erste konkrete Anwendungen in der Praxis für die biologische Sanierung möglich werden.

Tabelle 19: Potenziale der Synthetischen Biologie für Umwelthanwendungen

Zeitperspektive	Anwendungspotenziale
Kurzfristig (bis 5 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> • Neue biologisch basierte Sensoren, die in der Lage sind, Toxine, Explosivstoffe, Schwermetalle und andere Umweltbelastungen zu messen. • Biologische Sensoren für die Messung von Umweltveränderungen, wie z. B. Lichteinfall oder Feuchtigkeit. • Konstruktionen synthetischer Organismen, die in der Lage sind, radioaktives Material aus verseuchten Bodenproben anzureichern.
Mittelfristig (5-10 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> • Fortgeschrittene Biosensoren für die Nutzung in der Wasseraufbereitung im großen Maßstab, hierzu zählen z. B. Biosensoren für die Messung von giftigen Substanzen wie Arsen im Trinkwasser. • Nutzung synthetischer Bakterien in großem Maßstab zur Neutralisierung bzw. zum Abbau von Umwelttoxinen. • Breite Nutzung von sog. künstlichen Blatttechnologien, d. h. einer synthetischen Version von Photosyntheseprozessen zur Umwandlung bzw. Fixierung von CO₂.⁵⁰

Quelle: Experteninterviews

4.8.3.3 Ökonomische Chancen

Wie die vorangegangenen Analysen gezeigt haben, ist die konkrete Nutzung der Synthetischen Biologie für Umwelthanwendungen derzeit eher noch eine Zukunftsoption. Entsprechend ist die aktuelle wirtschaftliche Bedeutung eher vernachlässigbar. Analog gilt dies auch für soziale und ökologische Implikationen. Im Folgenden wird die Marktsituation für die Biosensorik im Umweltbereich und die biologische Sanierung dargestellt, um hieraus abzuleiten, wie sich konkret die ökonomischen Perspektive für die Nutzung der Synthetischen Biologie in diesen Bereichen darstellen.

Eine der detailliertesten Analysen der ökonomischen, sozialen und umweltbezogenen Bedeutung der Biosensorik für Umwelthanwendungen wurde im Auftrag der Europäischen Kommission im Jahr 2006 durch das ETEPS-Netzwerk (<http://eteps.gopa-cartermill.com/>) unter Federführung des Fraunhofer ISI durchgeführt (Reiss et al. 2007). Aus dieser so genannten Bio4EU-Studie stammen die folgenden Einschätzungen zur *ökonomischen Bedeutung der Biosensorik* im Umweltbereich.

Mitte 2000 waren in der EU25 insgesamt 21 Unternehmen mit der Entwicklung und Produktion von Biosensoren für Umwelthanwendungen befasst (Reiss et al. 2007, S.225). Dies entspricht rund 1,4 Prozent aller Unternehmen aus dem Umweltanalytiksektor in Europa. Diese Unternehmen generierten 0,7 Prozent

⁵⁰ Derartige Prozesse können auch der energetischen Nutzung der Synthetischen Biologie zugeordnet werden. An dieser Stelle liegt jedoch der Schwerpunkt darauf, die CO₂-Umweltbelastung zu verringern.

des Umsatzes des gesamten Umweltmonitoringmarktes in Europa, der für den besagten Zeitraum (Mitte 2000) auf rund 85 Millionen € (EU25) geschätzt wurde (Reiss et al. 2007, S.226). Um die gesamtwirtschaftliche Bedeutung der Biosensorik für Umweltsanierungen abschätzen zu können, wurde in der Bio4EU-Studie unter anderem der Indikator Anteile am Bruttoinlandsprodukt (GDP) ermittelt. Für den Gesamtsektor der Umweltanalytik beträgt der entsprechende Anteil 0,019 Prozent (Reiss et al. 2007, S.236). Für Biosensorikanwendungen wurde ein Wert von 0,00013 Prozent ermittelt (Reiss et al. 2007, S.236).

Insgesamt verdeutlicht dies, dass die aktuelle wirtschaftliche Bedeutung sowohl der Umweltanalytik insgesamt als auch insbesondere der Nutzung der Biosensorik für Umweltsanierungen sehr gering ist. Enzing et al. (2007) ermittelten im Rahmen einer ausführlichen Fallstudie dieses Marktsegmentes, dass unter anderem eine geringe oder fehlende Akzeptanz dieser Technologie bei den zuständigen Behörden ein wichtiger Grund für eine sehr langsame Adoption ist. So wurden beispielsweise Mitte der 2000er-Jahre Biosensoren, die schon vor über 20 Jahren entwickelt worden waren, immer noch nicht offiziell anerkannt. Insgesamt zeigt die Analyse, dass der gesamte Zielmarkt für Anwendungen der Synthetischen Biologie in der Biosensorik im Umweltbereich sehr gering und bisher wenig dynamisch ist. Dementsprechend ist das aktuelle ökonomische Potenzial dieser Technologie ebenfalls als sehr gering einzuschätzen. Berücksichtigt man die von Enzing et al. (2007) ermittelte sehr langsame Adoptionsrate der Biosensorik insgesamt in der Umweltanalytik, so dürfte sich auch künftig die ökonomische Bedeutung der Nutzung der Synthetischen Biologie für diesen Anwendungsbereich nur sehr langsam entwickeln. Konkrete Umwelt- und soziale Auswirkungen der Nutzung der Synthetischen Biologie in der Biosensorik für Umweltsanierungen sind daher derzeit und auch in naher Zukunft kaum adäquat einzuschätzen.

Eine ähnlich detaillierte Analyse ökonomischer Potenziale wie für die Biosensorikanwendung im Umweltbereich (Enzing et al. 2007) liegt für die biologische Sanierung aktuell nicht vor. Aber auch für dieses Anwendungsfeld zeigt eine Zusammenstellung aktueller Marktschätzungen, dass es sich bisher eher um einen begrenzten Markt mit geringer Dynamik handelt.

Nach Einschätzung der im Rahmen dieser Fallstudie befragten Experten sind derzeit in Deutschland rund 150 Unternehmen im Bereich der biologischen Sanierung tätig. Hierbei sind jedoch auch sehr kleine Unternehmen und Ingenieurbüros, die sich klassischerweise seit vielen Jahren mit Umwelttechnik befassen, einbezogen.

Der gesamte Umweltmarkt in der EU (EU25) wurde für das Jahr 2004 auf 227 Millionen € geschätzt (European Commission 2006). Nach Mahmutoglu et al. (2012) beläuft sich der *Biosanierungsmarkt* in Europa auf rund 6 Milliarden €. Dies würde rund 2,6 Prozent des gesamten Umweltmarktes entsprechen. Für die Synthetische Biologie existieren derzeit noch keine marktreifen Anwendungen. Wie weiter oben gezeigt wurde, ist auch kurzfristig nicht mit marktreifen Lösungen zu rechnen. Aber selbst wenn es gelingt, diese in den nächsten Jahren bereitzustellen, wird es sich bei der biologischen Sanierung weiterhin um einen Nischenmarkt handeln, dessen Wachstumspotenziale eher begrenzt sind. Somit gilt auch für die Anwendung

der Synthetischen Biologie bei der biologischen Sanierung ein ähnliches Fazit wie für die Biosensorik: Aktuelle kommerzielle Nutzungen, aktuelle und mittelfristige ökonomische Potenziale und damit verknüpft konkrete Umwelt- und soziale Auswirkungen sind derzeit als gering einzuschätzen.

4.8.4 Risiken

Die Nutzung der Synthetischen Biologie für die Biosensorik und für die biologische Sanierung ist ein relativ neues Anwendungsfeld. Daher liegen bisher praktisch keine Erkenntnisse aus Feldversuchen über mögliche Umweltrisiken vor. Noch weniger Informationen sind über mögliche ethische und soziale Aspekte der Nutzung der Synthetischen Biologie für die Biosensorik und die Biosanierung verfügbar. Eine der wenigen aktuellen Einschätzungen zu den sozialen Aspekten der Nutzung der Synthetischen Biologie für Biosensorik und Biosanierung stammt von Nach Mahmutoglu et al. (2012), die die Ansicht vertreten, dass grundsätzlich die biologische Sanierung unter Nutzung der Synthetischen Biologie eher positiv einzuschätzen ist, da sie einen gesellschaftlichen Nutzen und positive Umweltbeiträge verspricht. Eine ähnliche Bewertung kann auch für die Nutzung der Synthetischen Biologie für die Biosensorik vermutet werden. Allerdings sind dies eher pauschale Einschätzungen oder Erwartungen von Experten, die nicht auf empirischen sozialwissenschaftlichen Analysen zur Akzeptanz derartiger Technologien beruhen.

Die im Rahmen der Fallstudie befragten Experten sind sich allerdings darin einig, dass für eine Bewertung der Risiken der Nutzung der Synthetischen Biologie für Biosanierung und Biosensorik eine fallspezifische Betrachtung erforderlich ist. Dies bedeutet, dass die jeweilige Natur der Verunreinigungen, die spezifischen Umweltbedingungen sowie die Einsatzbedingungen für auf Synthetischer Biologie basierende Technologien unterschieden werden müssen.

Ein generelles Thema für die Nutzung der Synthetischen Biologie nicht nur für Umweltsanierungen ist die Frage der *Biosicherheit und der Biosecurity*. Auf dem Symposium zu „Opportunities And Challenges in the Emerging Field of Synthetic Biology“ (OECD und The Royal Society 2010) wurde vorgeschlagen, dass diese beiden Themen nicht getrennt diskutiert werden sollten, sondern in engem Zusammenhang. Für die gleichzeitige Behandlung von Biosicherheits- und Biosecurity-Aspekten wurde der Begriff „Biorisk Management“ geprägt (Pauwels et al. 2012), der sich jedoch nicht nur auf Umweltsanierungen, sondern generell auf die Nutzung der Synthetischen Biologie erstreckt.

Umweltsanierungen der Synthetischen Biologie für die Biosensorik und für die biologische Sanierung werden grundsätzlich nicht nur in geschlossenen Systemen, sondern vor allem in offenen Systemen realisiert werden (EASAC 2010). Daher stellt sich die Frage, wie die dabei verwendeten Organismen die natürliche Umgebung beeinflussen, und ob sie beispielsweise das ökologische Gleichgewicht oder die Biodiversität negativ beeinflussen können (vgl. Mahmutoglu et al. 2012). Wissenschaftliche Erkenntnisse zu dieser Frage liegen, wie oben schon erwähnt, bisher praktisch nicht vor. In diesem Kontext wird von einigen Experten betont, dass gerade die Synthetische Biologie neue Potenziale zur Konstruktion so genannter biologischer *Firewalls* bietet (vgl. Schmidt, M. 2010; EASAC 2010). Hierzu zählt z. B. die Konstruktion von Organismen mit

Xeno-DNA-Komponenten, die natürlicherweise nicht mit natürlich vorkommender DNA Informationen austauschen können. Ebenso könnten hierzu Organismen konstruiert werden, deren Überlebensfähigkeit nur gegeben ist, wenn bestimmte Metabolite, im Falle der Biosanierung Verunreinigungen vorliegen. Eine ausführliche Diskussion dieser Firewall-Mechanismen wurde von Schmidt, M. (2010) geleistet. Aber auch hierfür gilt, dass sich die Debatte bisher eher auf der konzeptionellen Ebene bewegt. Konkrete empirische Langzeituntersuchungen liegen bisher nicht vor.

Ein weiteres Thema, das allerdings nicht spezifisch für Risiken der Synthetischen Biologie ist, betrifft die entstehende *Biohacker-Kultur*. Wie in der Informations- und Kommunikationstechnik hat sich seit einigen Jahren eine „Szene von Biohackern“ entwickelt, die aus unterschiedlichen Motiven (Neugierde, Spaß am Spielen, gemeinsames Ausprobieren, kommerzielle Interessen usw.) versucht, mit biologischen Materialien, Bausteinen und Instrumenten neue Dinge zu konstruieren (Ledford 2010). Verschiedene Biohacker-Plattformen stehen hierzu inzwischen zur Verfügung (vgl. z. B. <http://ldtclabs.com>; <http://kits.makezine.com>; www.biocurious.org). Die Bewegung spiegelt einerseits den beispielsweise in der Informationstechnologie schon seit längerer Zeit etablierten Trend zu Innovationsprozessen nach einem „Open-Space“-Modell wider. Andererseits stellt sich natürlich die Frage, ob hierdurch die Tür zu unkontrollierten experimentellen Arbeiten „im Untergrund“ mit möglichen Gefahren für Gesundheit, Umwelt und Gesellschaft geöffnet wird (vgl. Schmidt 2008). Auch in der Biohacker-Szene hat man erkannt, dass eine derartige „Open-Space“-Bewegung zusätzliche Governance-Formen benötigt. So wurde beispielsweise im Jahr 2008 die Organisation DIYbio.org gegründet, die sich die Mission gegeben hat, „a vibrant, productive and safe community of DiY biologists“ (<http://diybio.org>) zu unterstützen und unter anderem auch Beratung durch Sicherheitsexperten anbietet. Ebenso hat DIYbio.org einen „Code of Conduct“, also eine freiwillige Selbstverpflichtung für Biohacker entwickelt, die Regeln für einen verantwortungsvollen und sicheren Umgang mit der „Do-it-yourself-Biologie“ festhält (<http://diybio.org/codest>).

4.8.5 Fazit

Umweltbelastungen sind ein zunehmendes Problem und der Bedarf nach besseren Mess- und Sanierungsansätzen wächst. Für die Messung von Umweltbelastungen werden unter anderem *Biosensoren* eingesetzt. Die aktuellen Begrenzungen dieser Technologie beziehen sich auf zu hohe Kosten bzw. zu hohen Messaufwand, eine zu geringe Stabilität und Lebensdauer, eine zu geringe Sensitivität, zu lange Reaktionszeiten und ein zu enges Spektrum an Liganden, die messbar sind.

Grundsätzlich kann die Synthetische Biologie neue *Funktionalitäten* bereitstellen, die zur Überwindung dieser Begrenzung beitragen können. Erstens können Bauelemente von Biosensoren mit Strategien der Synthetischen Biologie gezielt modifiziert werden. Zweitens können völlig neue Bauelemente konstruiert werden und drittens lassen sich sowohl etablierte, als auch *de novo* synthetisierte Bauelemente neu zu gewünschten Sensorsystemen kombinieren. Mithilfe dieser Ansätze kann beispielsweise eine bessere Signalerkennung erreicht werden, indem unter anderem so genannte Riboschalter eingesetzt werden. Die Signaltransduktion und die Messsignale können durch

Kombination genetischer Schaltkreise gezielt modifiziert werden. Durch die Nutzung logischer Schaltelemente sind Parallelmessungen mit wesentlich verbesserter Sensitivität möglich. Trotz dieser grundsätzlichen Potenziale sind bisher noch keine konkreten kommerziellen Anwendungen der Synthetischen Biologie in der Biosensorik bekannt.

Für die Beseitigung von Umweltbelastungen wird unter anderem die *biologische Sanierung* genutzt. Aktuelle Begrenzungen dieser Technologie umfassen vor allem ein bisher eher eingeschränktes Substratspektrum an abbaubaren Substanzen, die begrenzte Erfahrung mit tatsächlichen Nutzungen *in situ*, die unzureichende Prozessstabilität, Effizienz und Reaktionsdauer, die insgesamt zu höheren Kosten führen.

Die Synthetische Biologie stellt prinzipiell interessante *neue Ansätze und Funktionalitäten* zur Überwindung dieser Begrenzung bereit. So können Mikroorganismen, die für die Biosanierung eingesetzt werden, in großem Maßstab modifiziert werden, um gewünschte Eigenschaften zu erreichen bzw. zu verbessern. Hierbei handelt es sich nicht um eine neue qualitative Dimension, sondern um einen quantitativen Schritt im Vergleich zu etablierten Ansätzen. Prinzipiell ist es auch denkbar, dass mithilfe der Synthetischen Biologie so genannte Designer-Mikroorganismen entwickelt werden, die durch *De-novo*-Synthese entsprechender DNA-Steuer- und Funktionselemente eine Kombination erwünschter Eigenschaften aufweisen. Das Prinzip einer derartigen Vorgehensweise wurde vor wenigen Jahren publiziert, die konkrete Umsetzung ist jedoch noch ferne Zukunftsmusik. Schließlich kann mithilfe der Synthetischen Biologie eine Integration von Sensorik und Abbau von Substanzen erreicht werden, die zur Konstruktion von selbstgesteuerten Abbaukonstrukten genutzt werden könnte. Für die Biosanierung gilt eine ähnliche Einschätzung wie für die Biosensorik. Bisher sind nur sehr wenige Beispiele konkreter Anwendungen der Synthetischen Biologie bekannt.

Insgesamt befindet sich die Nutzung der Synthetischen Biologie für die Biosensorik und die Biosanierung derzeit in einem *sehr frühen Stadium* und ist vor allem durch theoretische und experimentelle Arbeiten im Labor geprägt. Derzeit sind praktisch keine Produkte auf dem Markt verfügbar und auch die künftige Diffusion der Synthetischen Biologie dürfte eher langsam erfolgen. Dies liegt, wie am Beispiel der Biosensorik gezeigt, nicht zuletzt an eher zurückhaltenden Zulassungsbehörden, die neue Tests für bestimmte Anwendungen akzeptieren müssen.

Obwohl das (gesellschaftliche) Problem der Umweltbelastung wächst, sind die aktuellen und mittelfristigen *Marktperspektiven* für dieses Segment wenig attraktiv. Der Markt ist insgesamt klein und die Anteile der Biosensorik und der biologischen Sanierung an den entsprechenden Teilmärkten (Umweltanalytik, Sanierung) sind gering.

Mögliche *Risiken* der (möglichen) Anwendung der Synthetischen Biologie für die Biosensorik und die biologische Sanierung ergeben sich insbesondere aus der zu erwartenden Nutzung in offenen Systemen. Grundsätzlich sind eine Beeinflussung der natürlichen Umgebung und damit beispielsweise eine Beeinträchtigung der Biodiversität oder ökologischer Gleichgewichte möglich. Um derartige Risiken zu begrenzen oder zu vermeiden, wird in diesem Kontext

häufig über die Konstruktion biologischer Firewalls mithilfe der Synthetischen Biologie z. B. durch Nutzung von Xeno-DNA-Elementen diskutiert.

Insgesamt handelt es sich bei Anwendungen der Synthetischen Biologie für die Biosensorik und biologische Sanierung um *Nischenanwendungen*. Derzeit liegt eine große Diskrepanz zwischen vielfach pauschal geäußerten großen Erwartungen und der aktuellen und voraussichtlich auch mittelfristigen konkreten Nutzung der Synthetischen Biologie für diese Anwendungen vor.

Literatur

- Anderson, J. C., Voigt, C. A. und Arkin, A. P. 2007. „Environmental signal integration by a modular AND gate“. *Molecular Systems Biology* 3:133. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/msb4100173>.
- van Beilen, J. B. 2010. „Why microalgal biofuels won't save the internal combustion machine“. *Biofuels, Bioproducts and Biorefining* 4(1):41-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bbb.193>.
- Brune, K. D. und Bayer, T. 2012. „Engineering microbial consortia to enhance biomining and bioremediation“. *Frontiers in Microbiology* 3. 1664-302X.
- Chu, J. *A Safe and Simple Arsenic Detector* 2007 (Zugriff am 25.10.2012). Zum Download verfügbar unter: <http://www.technologyreview.com/news/407222/a-safe-and-simple-arsenic-detector/>
- EASAC. 2010. *Realising European potential in synthetic biology: scientific opportunities and good governance*.
- Enzing, C., van der Giessen, A. und van der Molen, S. 2007. *Consequences, opportunities and challenges of modern biotechnology for Europe (BIO4EU) – Task 2: case studies*. Karlsruhe. Zum Download verfügbar unter: <http://isi-cmspflege.de/isi-de/t/projekte/rt-bio4eu-task2.php> (Zugriff am).
- European Commission. 2006. *Eco-industry, its size, employment, perspectives and barriers to growth in an enlarged EU*. Herausgegeben von Ernest & Young. Brussels.
- Gibson, D. G., Glass, J. I., Lartigue, C., Noskov, V. N., Chuang, R. Y., Algire, M. A., Benders, G. A., Montague, M. G., Ma, L., Moodie, M. M., Merryman, C., Vashee, S., Krishnakumar, R., Assad-Garcia, N., Andrews-Pfannkoch, C., Denisova, E. A., Young, L., Qi, Z. Q., Segall-Shapiro, T. H., Calvey, C. H., Parmar, P. P., Hutchison, C. A., 3rd, Smith, H. O. und Venter, J. C. 2010. „Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome“. *Science* 329(5987):52-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1190719>.
- Karigar, C. S. und Rao, S. S. 2011. „Role of microbial enzymes in the bioremediation of pollutants: a review“. *Enzyme Res* 2011:805187. DOI: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/805187>.
- Khadro, B., Namour, P., Bessueille, F., Leonard, D. und Jaffrezic-Renault, N. 2008. „Enzymatic Conductometric Biosensor Based on PVC Membrane Containing Methyl Viologen/Nafion®/Nitrate Reductase for Determination of Nitrate in Natural Water Samples“. *Sensors and Materials* 20(6):267-79.
- Ledford, H. 2010. „Garage biotech: Life hackers“. *Nature* 467(7316):650-2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/467650a>.
- de Lorenzo, V. 2008. „Systems Biology Approaches to Bioremediation“. *Current Opinion in Biotechnology* 19(6):579-89. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2008.10.004>.
- Luong, J. H. T., Male, K. B. und Glennon, J. D. 2008. „Biosensor technology: Technology push versus market pull“. *Biotechnology Advances* 26(5):492-500. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2008.05.007>.

- Magan, N., Fragoeiro, S. und Bastos, C. 2010. „Environmental Factors and Bioremediation of Xenobiotics Using White Rot Fungi“. *Mycobiology* 38(4):238-48. 1229-8093.
- Mahmutoglu, I., Pei, L., Porcar, M., Armstrong, R. und Bedau, M. 2012. „Bioremediation“. In: *Synthetic Biology. Industrial and Environmental Applications*, herausgegeben von Schmidt, M., S. 67-101. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag.
- Nikel, P. I. und de Lorenzo, V. 2013. „Engineering an anaerobic metabolic regime in *Pseudomonas putida* KT2440 for the anoxic biodegradation of 1,3-dichloroprop-1-ene“. *Metabolic Engineering* 15(0):98-112. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymben.2012.09.006>.
- OECD und The Royal Society. 2010. *Symposium on Opportunities and Challenges in the Emerging Field of Synthetic Biology*. Zum Download verfügbar unter: <http://www.oecd.org/dataoecd/23/49/45144066.pdf> (Zugriff am).
- Paliwal, V., Puranik, S. und Purohit, H. 2012. „Integrated Perspective for Effective Bioremediation“. *Applied Biochemistry and Biotechnology* 166(4):903-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12010-011-9479-5>.
- Park, J. B. K., Craggs, R. J. und Shilton, A. N. 2011. „Wastewater treatment high rate algal ponds for biofuel production“. *Bioresource Technology* 102(1):35-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biortech.2010.06.158>.
- Pauwels, K., Willemarck, N., Breyer, D. und Herman, P. 2012. *Synthetic Biology: Latest development, biosafety considerations and regulatory challenges*. Herausgegeben von Peeters, J. Brussels, Belgique.
- Pieper, D. H. und Reineke, W. 2000. „Engineering bacteria for bioremediation“. *Current Opinion in Biotechnology* 11(3):262-70. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0958-1669\(00\)00094-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0958-1669(00)00094-X).
- Poblete-Castro, I., Becker, J., Dohnt, K., Santos, V. und Wittmann, C. 2012. „Industrial biotechnology of *Pseudomonas putida* and related species“. *Applied Microbiology and Biotechnology* 93(6):2279-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-012-3928-0>.
- Ramos, J.-L., Marqués, S., van Dillewijn, P., Espinosa-Urgel, M., Segura, A., Duque, E., Krell, T., Ramos-González, M.-I., Bursakov, S., Roca, A., Solano, J., Fernández, M., Niqui, J. L., Pizarro-Tobias, P. und Wittich, R.-M. 2011. „Laboratory research aimed at closing the gaps in microbial bioremediation“. *Trends in Biotechnology* 29(12):641-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2011.06.007>.
- Reiss, T., Gaisser, S., Dominguet-Lacasa, I., Bühlren, B., Schiel, B. und et al. 2007. *Consequences, opportunities and challenges for modern biotechnology for Europe (Bio4EU) - Task 2. Report 3* Nr. Framework Service Contract 150083-2005-02-BE
Specific Contract C150083.X12
- Rodriguez-Mozaz, S., Alda, M. J. L. d., Marco, M.-P. und Barceló, D. 2005. „Biosensors for environmental monitoring: A global perspective“. *Talanta* 65(2):291-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2004.07.006>.
- Rogers, K. R. 2006. „Recent advances in biosensor techniques for environmental monitoring“. *Analytica Chimica Acta* 568(1-2):222-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aca.2005.12.067>.

- Ron, E. Z. 2007. „Biosensing environmental pollution“. *Current Opinion in Biotechnology* 18(3):252-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2007.05.005>.
- Salgado, A. M., Silva, L. M. und Melo, A. F. 2011. „Biosensor for Environmental Applications“. In: *Environmental Biosensors*, herausgegeben von Somerset, V. Rijeka, Croatia: Intech.
- Schmidt, C. W. 2010. „Synthetic Biology - Environmental Health Implications of a New Field“. *Environmental Health Perspectives* 118(3):A118-A23.
- Schmidt, M. 2008. „Diffusion of synthetic biology: A challenge to biosafety“. *Systems and Synthetic Biology* 2(1-2):1-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11693-008-9018-z>.
- Schmidt, M. 2010. „Xenobiology: A new form of life as the ultimate biosafety tool“. *BioEssays* 32(4):322-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bies.200900147>.
- Schmidt, M. und Pei, L. 2011. „Synthetic Toxicology: Where Engineering Meets Biology and Toxicology“. *Toxicological Sciences* 120(suppl 1):S204-S24.
- Shukla, K. P., Singh, N. K. und Sharma, S. 2010. „Bioremediation: Developments, Current, Practices and Perspectives“. *Genetic Engineering and Biotechnology Journal* GEBJ-3:1-20.
- Sinha, J., Reyes, S. J. und Gallivan, J. P. 2010. „Reprogramming bacteria to seek and destroy an herbicide“. *Nat Chem Biol* 6(6):464-70. DOI: <http://www.nature.com/nchembio/journal/v6/n6/supinfo/nchembio.369.S1.html>.
- Team Edinburgh iGEM. *Arsenic Biosensor* 2006. Zum Download verfügbar unter: http://2006.igem.org/wiki/index.php/Edinburgh_summary_page.
- Topp, S. und Gallivan, J. P. 2007. „Guiding Bacteria with Small Molecules and RNA“. *Journal of the American Chemical Society* 129(21):6807-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/ja0692480>.
- Urgun-Demirtas, M., Stark, B. und Pagilla, K. 2006. „Use of Genetically Engineered Microorganisms (GEMs) for the Bioremediation of Contaminants“. *Critical Reviews in Biotechnology* 26(3):145-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/07388550600842794>.
- Yeung, N., Lin, Y.-W., Gao, Y.-G., Zhao, X., Russell, B. S., Lei, L., Miner, K. D., Robinson, H. und Lu, Y. 2009. „Rational design of a structural and functional nitric oxide reductase“. *Nature* 462(7276):1079-82. DOI: <http://www.nature.com/nature/journal/v462/n7276/supinfo/nature08620.S1.html>.

4.9 Zusammenfassung der Fallstudien und Schlussfolgerungen

Im Folgenden werden die wesentlichen Ergebnisse aus den sieben Vertiefungsstudien zusammengefasst und übergreifende Schlussfolgerungen gezogen. Dabei werden sowohl Gemeinsamkeiten mehrerer sowie Besonderheiten einzelner der untersuchten Anwendungsfelder herausgearbeitet. Die Darstellung folgt der Struktur der Einzelfallbeispiele: Zunächst werden der Entwicklungsstand und die Entwicklungsperspektiven erläutert, wonach auf Chancen und Risiken eingegangen wird. Detaillierte Ausführungen und entsprechende Literaturverweise finden sich in den Fallstudien selbst.

4.9.1 Entwicklungsstand und -perspektiven

Bezüglich des Entwicklungsstands konnte fallstudienübergreifend festgestellt werden, dass sich fast alle synthetisch-biologischen Ansätze derzeit noch im Stadium der Grundlagenforschung befinden. Bei den meisten der identifizierten Entwicklungen aus der Synthetischen Biologie konnte bisher lediglich das prinzipielle Funktionieren des jeweiligen Ansatzes gezeigt werden („proof-of-concept“ bzw. „proof-of-principle“). Nur in wenigen Einzelfällen haben synthetisch-biologische bzw. durch die Synthetische Biologie beeinflusste Forschungen bereits zu marktfähigen oder auf dem Markt befindlichen Produkten oder Verfahren geführt. Zu den Letzteren zählen bspw. die Folgenden (detaillierte Angaben zu den einzelnen Beispielen finden sich in den jeweiligen Vertiefungsstudien):

- Rote Biotechnologie:
 - ein auf künstlicher DNA beruhender diagnostischer Test zur Messung von HI- und Hepatitis-Viren (vertrieben von Bayer unter dem Namen Versant);
 - ein ursprünglich pflanzlicher, mithilfe der Synthetischen Biologie nun tlw. aus Hefe gewonnener Wirkstoff zur Bekämpfung von Malaria (die mikrobielle Implementation eines Teils der Artemisinin-Produktion wurde von der Gruppe um Jay Keasling entwickelt, dann zunächst von Amyris und schließlich von Sanofi kommerzialisiert)
- Weiße Biotechnologie:
 - mikrobielle Gewinnung industrieller chemischer Grundstoffe wie Adipinsäure, Acrylsäure, Isopren und 1-3-Propanediol aus pflanzlichen Rohstoffen, insb. Zucker
- Energiegewinnung:
 - diverse Kraftstoffe, insb. Bioethanol und Biodiesel, gewonnen aus mikrobiell umgesetzter vor allem pflanzlicher Biomasse; Verfahren allerdings stark auf traditionelle Biotechnologie (Gentechnik und Metabolic Engineering) beruhend und konkrete Beiträge der Synthetischen Biologie schwer festzumachen

Vergleicht man die jeweiligen Anwendungsfelder untereinander, so sind Ansätze der Synthetischen Biologie im Bereich *Rote Biotechnologie* am weitesten fortgeschritten. In den Feldern *Weiße Biotechnologie* und

Energiegewinnung sind ebenfalls schon erste Verfahren und Produkte am Markt bzw. stehen relativ kurz vor der Markteinführung, die jedoch aus Gründen der Wirtschaftlichkeit oder Problemen bei der Umsetzung in industriellen Maßstäben noch in späten Stadien scheitern kann⁵¹. In den übrigen Anwendungsfeldern befinden sich synthetisch-biologische Ansätze noch fast ausschließlich in der Phase der Grundlagenforschung, wobei die Gebiete *Umwelttechnik* und *biologische Materialien* noch am weitesten von einer Kommerzialisierung entfernt sind.

Bei der Betrachtung des Entwicklungsstands fällt auf, dass synthetisch-biologische Ansätze vor allem in jenen Anwendungsfeldern weiter vorangeschritten sind, die auf Massenmärkte abzielen (Medizin, Massenchemikalien, Energie). Die *Grüne Biotechnologie* bedient zwar ebenfalls einen Massenmarkt. Trotzdem sind synthetisch-biologische Ansätze erst, wenn überhaupt, in ihren Anfängen zu erkennen. Dies mag vor allem darin begründet liegen, dass in diesem Bereich zumeist Pflanzen als Syntheseorganismen im Fokus stehen. Diese wiederum sind aufgrund ihres sehr viel komplexeren Aufbaus ungleich schwieriger rationell und grundlegend im Sinne der synthetischen Biologie zu modifizieren oder gar neu zu konstruieren als Mikroorganismen. Ebenfalls eine Rolle spielen könnte die Tatsache, dass zumindest in Europa die *Grüne Gentechnik*, aus der synthetisch-biologische Ansätze der *Grünen Biotechnologie* hervorgegangen sind und auf der diese Ansätze nach wie vor basieren, wenig akzeptiert ist, was zu einer gewissen Zurückhaltung seitens der hier involvierten Akteure der Synthetischen Biologie geführt haben könnte.

Des Weiteren kann beobachtet werden, dass zumindest zwei der Felder, auf denen synthetisch-biologische Ansätze stärker vertreten und weiter vorangeschritten sind, nämlich *Weißer Biotechnologie* und *Energiegewinnung*, mit einem starken gesellschaftlichen Problemdruck bzw. großen Bedarf konfrontiert sind. Zur Neige gehende fossile Rohstoffe (insb. Rohöl) und weiter steigende Treibhausgasemissionen verlangen (auch) nach alternativen technischen Lösungen, was neben vielen anderen eben auch synthetisch-biologische Ansätze motiviert.

Nach Einschätzung der befragten Experten ist Deutschland auf künftige Anwendungen der Synthetischen Biologie nicht in allen Bereichen gut vorbereitet. Im als besonders attraktiv wahrgenommenen Anwendungsfeld der Energieerzeugung bzw. Energieumwandlung ist die Situation in Deutschland ungünstig. Dagegen hat man eine eher gute Ausgangssituation bezüglich medizinischer Anwendungen. Hier werden jedoch erhebliche Hürden wissenschaftlich-technologischer als auch rechtlicher und wirtschaftlicher Art gesehen. Insbesondere wird eine signifikante Lücke bei der Übertragung wissenschaftlicher Erkenntnisse in medizinische Produkte gesehen. Weitere politische Maßnahmen zur Unterstützung der Überbrückung dieser Lücke werden als notwendig erachtet. Aus wirtschaftlicher Perspektive wirken sich die relativ hohen Entwicklungskosten, beispielsweise für klinische Prüfungen, negativ auf die Geschwindigkeit der Markterschließung aus.

⁵¹ Dies zeigt der aktuelle Fall der Biotreibstoffproduktion durch die Firma LS9: http://www.heise.de/newsticker/meldung/Biodiesel-Synthetische-Biologie-enttauscht-Investoren-2118916.html?wt_mc=sm.feed.tw.ho Zugriff am 24.02.2014

Fallstudienübergreifend zeigt sich die Schwierigkeit, spezifische und konkrete synthetisch-biologische Ansätze in den aktuellen Forschungen und Entwicklungen auszumachen. Denn während ein direkter Vergleich zwischen der gängigen Praxis („Stand der Technik“) in Feldern wie der Gentechnik, dem Metabolic Engineering oder den -omics-Disziplinen und den eher langfristig skizzierten Visionen der Synthetischen Biologie die quantitativen und qualitativen Unterschiede zwischen beiden sehr deutlich werden lässt (vgl. auch Kapitel 2), so sind es doch gegenwärtig eher vereinzelte und kleinere Schritte, die tatsächlich in Richtung der Vision gegangen werden. Zudem stellt die Synthetische Biologie in forschungs- und entwicklungspraktischer Hinsicht keine Zäsur dar, sondern sie baut auf vorhandene Theorien und Methoden auf und entwickelt sich entlang bestehender disziplinärer Stränge. Der sich mit und durch die Synthetische Biologie vollziehende Wandel in der Sichtweise (Paradigma) auf biologische Strukturen und Systeme und deren Manipulier- und Konstruierbarkeit findet eher graduell und nur schwer in praktischen Forschungs- und Entwicklungsarbeiten nachweisbar seinen Niederschlag.

Dennoch ist insgesamt durchaus erkennbar, dass das synthetisch-biologische Paradigma die wissenschaftliche Praxis der Forschenden zunehmend beeinflusst und zu neuen Lösungsansätzen führt. In der entsprechenden Literatur ist nachvollziehbar dargelegt, dass und wie eine erfolgreiche Umsetzung dieser synthetisch-biologischen Ansätze zu signifikant verbesserten und neuen Anwendungen führen kann. Allerdings deutet sich vor dem Hintergrund der bisher in den verschiedenen Anwendungsbereichen gemachten Fortschritte an, dass eine in ihrer Gänze umgesetzte synthetisch-biologische Herangehensweise noch in weiter Ferne liegt. Denn zum einen offenbart sich in den gemachten Versuchen immer wieder, dass das zunächst für ausreichend erachtete Systemverständnis noch immer zu gering ist und die theoretischen und praktischen Modelle selbst der Komplexität der bereits stark vereinfachten biologischen Strukturen und Systeme noch nicht gerecht werden. In der Folge werden unter Anwendung etablierter Verfahren und Methoden eher robuste und für die industrielle Umsetzung brauchbare Ergebnisse erzielt, während synthetisch-biologische Ansätze zwar bezüglich bestimmter Leistungsparameter signifikante Verbesserungen zeigen – und damit häufig den „proof of concept“ für den jeweiligen synthetisch-biologischen Ansatz erbringen –, in anderer Hinsicht aber auch Probleme hervorrufen, deren Beseitigung nicht trivial, aber Voraussetzung für eine Überführung in industrielle Produkte und Prozesse darstellt.

Neben den skizzierten innerwissenschaftlichen Herausforderungen, welche bspw. das Feld der *biologische Materialien* zu dominieren scheinen, zeigt die Analyse der Vertiefungsfelder auch, dass es mitunter gewichtige wissenschaftsexterne Faktoren sind, welche den Erfolg oder Misserfolg der Synthetischen Biologie in einem jeweiligen Feld werden maßgeblich beeinflussen können. Denn während die Synthetische Biologie bspw. in den Feldern *Weißer Biotechnologie* und *Energiegewinnung* sehr wahrscheinlich zu signifikanten Effizienzsteigerungen bei der Synthese von Fein- und Massenchemikalien sowie Kraftstoffen aus Biomasse wird beitragen können, wird auch sie das Grundproblem der Flächenverfügbarkeit und insb. der Flächenkonkurrenz zur Nahrungsmittelproduktion nicht lösen können, wie im Abschnitt 4.9.3 noch näher erläutert wird. Sollte sich nun im Zuge der

gegenwärtig laufenden kritischen Untersuchungen zur Praktikabilität und Nachhaltigkeit der nachwachsenden Rohstoff- und Bioenergiegewinnung herausstellen, dass diese keine oder nur eine marginale Rolle in der zukünftigen Rohstoff- und Energieversorgung spielen kann, würde dies auch die Möglichkeiten der Synthetischen Biologie schmälern, ihr Potenzial ausspielen zu können. Ein ähnliches Problem könnte sich für die Boden- und Grundwassersanierung im Anwendungsfeld *Umwelttechnik* ergeben, wo die schwierig zu handhabenden potenziellen Risiken, welche bereits aus der originär umweltoffenen Anwendung resultieren, einer Anwendung im Wege stehen könnten, selbst wenn mithilfe der Synthetischen Biologie eine hohe technische Leistungsfähigkeit realisiert werden könnte.

Zusammenfassend kann an dieser Stelle festgestellt werden, dass zwar *konzeptionelle* synthetisch-biologische Ansätze in sämtlichen der untersuchten Anwendungsfelder stark vertreten sind, deren *praktische* Umsetzung jedoch größtenteils erst das Stadium der Grundlagenforschung erreicht hat, und bis auf wenige Ausnahmen noch keine Produkte auf dem Markt sind oder kurz vor der Markteinführung stehen. Synthetisch-biologische Ansätze stellen eher eine kontinuierliche Fortentwicklung traditioneller Disziplinen und Methoden sowie deren systemisch angelegte Anwendungsweise dar, weswegen exakte Abgrenzungen in der Forschungs- und Entwicklungspraxis schwierig sind. Generell existieren in allen Anwendungsfeldern große Potenziale, mithilfe der Synthetischen Biologie bestehende wissenschaftlich-technische Barrieren zu überwinden und so zu erfolgreichen industriellen Anwendungen entscheidend beizutragen. Allerdings erweist sich die Umsetzung synthetisch-biologischer Ansätze in der Praxis häufig schwieriger als erwartet, weswegen eher langfristig mit entsprechenden Anwendungen zu rechnen ist. Es deutet sich darüber hinaus an, dass in vielen Fällen weniger immanente Faktoren der Synthetischen Biologie selbst, als vielmehr andere, äußere Faktoren, wie beispielsweise die Kosten, die Rohstoffverfügbarkeit sowie die Sicherheitsanforderungen ausschlaggebend sein können für den Erfolg synthetisch-biologischer Ansätze.

4.9.2 Chancen

Anwendungsübergreifend werden für und durch die Synthetische Biologie insbesondere solche Chancen ausgemacht, die zunächst auch für die Biotechnologie im Allgemeinen gelten. Dies betrifft neben der auch in den Expertengesprächen erwähnten Verkürzung von Entwicklungszeiten und der Optimierung von Produktionsprozessen insbesondere die tatsächlichen bzw. erwarteten positiven Beiträge zur ökologischen Nachhaltigkeit, welche vor allem auf der Tatsache beruhen bzw. aus dieser abgeleitet werden, dass biotechnologische Verfahren nachwachsende Rohstoffe nutzen, was zu einer Verminderung klimaschädlicher Emissionen sowie zu einer Schonung endlicher fossiler Rohstoffe führen kann. Dies gilt insbesondere für diejenigen Anwendungsfelder, welche aufgrund sehr hoher Stoffumsätze eine hohe Klima- und Ressourcenrelevanz besitzen: Die Synthese von Massenchemikalien in der *Weißten Biotechnologie* und die Herstellung von Kraftstoffen in der *Energiegewinnung*. Darüber hinaus weisen biotechnologische Verfahren den grundsätzlichen Vorteil auf, dass sie aufgrund der beteiligten biologischen Strukturen und Organismen unter mildereren Prozessbedingungen ablaufen (geringe Temperaturen und Drücke) und sich der Einsatz (öko)toxischer

Reaktions-, Hilfs- und Lösungsmittel weitgehend verbietet. Daher können viele biotechnologische Verfahren auch in dieser Hinsicht eine höhere ökologische Nachhaltigkeit aufweisen als vergleichbare industrielle chemische Verfahren. Dies gilt ebenfalls vor allem für Anwendungen der *Weißten Biotechnologie* und der *Energiegewinnung*, darüber hinaus aber auch für die *Rote Biotechnologie*. Denn die chemische Synthese bspw. komplexer pharmazeutischer Wirkstoffe bedarf häufig einer Vielzahl tlw. (öko)toxischer Reaktanden, Katalysatoren und Lösungsmittel sowie vieler Verfahrensschritte mit oft geringen Ausbeuten und daher großen Mengen an Bei- und Abfallprodukten sowie Emissionen pro Produkteinheit. In dem Maße, wie synthetisch-biologische Ansätze entsprechende biotechnologische Verfahren effektiver und effizienter werden lassen, tragen sie potenziell auch zu einer weiteren Steigerung der ökologischen Nachhaltigkeit dieser Verfahren bei.

Neben den geschilderten ökologischen Nachhaltigkeitspotenzialen bietet die Synthetische Biologie in einigen Anwendungsfeldern auch herausragende technische Chancen. Als beispielgebend ist hier der Anwendungsbereich *biologische Materialien* zu nennen. Biologische Materialien, wie sie aus der Natur bekannt sind, weisen zum Teil Eigenschaften auf, welche für bestimmte technische Anwendungen hervorragend geeignet wären, durch konventionelle synthetische Materialien jedoch nicht erreicht werden. Insbesondere bestimmte *Eigenschaftskombinationen*, wie bspw. die hohe Reißfestigkeit bei gleichzeitig hoher Dehnbarkeit und niedrigem Gewicht, finden sich bereits in natürlichen Materialien (hier: bei der Spinnenseide) realisiert, nicht aber in technischen. Synthetisch-biologische Ansätze könnten in dieser Hinsicht durchaus zum Erfolg führen, allerdings auch eher langfristig, wie die relativ kleinen Fortschritte bisheriger Arbeiten vermuten lassen.

4.9.3 Risiken

Bezüglich der potenziellen ökologischen und gesundheitlichen Risiken werden in vielen der Fallstudien Parallelen zu den Risiken der Gentechnik deutlich: Weil das Verhalten der modifizierten oder synthetischen biologischen Strukturen und Systeme im Menschen und in der Umwelt schwer oder gar nicht (prospektiv) abgeschätzt werden kann, werden potenzielle Risiken vor allem dort gesehen, wo im Zuge der technischen Nutzung eine Freisetzung erfolgt, welche zu einer unkontrollierten Verbreitung und Anreicherung sowie – bei reproduktionsfähigen Strukturen – zu einer Vermehrung führen könnte.

Im Unterschied zu gentechnisch modifizierten Pflanzen werden Produkte der Synthetischen Biologie auf fundamentalere Weise verändert sein und neue wissenschaftliche Ansätze, wie beispielsweise Minimalgenome, Protozellen oder DNA-basierte Schaltkreise in einem Maße eingesetzt werden können, das bisher nicht etabliert ist. (Tucker und Zilinskas 2006; Dana et al. 2012). Daher können solch artifiziellen Systeme neue Eigenschaften aufweisen, die unter Sicherheitsgesichtspunkten anders betrachtet werden müssen (vgl. de Vriend 2006; Dana et al. 2012). Nach Einschätzung von Experten des Woodrow Wilson International Centre of Scholars in Washington, D.C. (WWICS 2012; Dana et al. 2012) sollten dabei insbesondere die folgenden Fragen diskutiert werden:

- Inwieweit unterscheiden sich synthetische Organismen und natürlich vorkommende Organismen in ihrem physiologischen Verhalten? Gibt es

- möglicherweise Unterschiede, die dazu führen können, dass synthetische Organismen toxische Substanzen an die Umwelt abgeben können?
- Wie können (absichtlich oder unbeabsichtigt) freigesetzte synthetische Organismen ihre Umwelt beeinflussen? Da auch im Falle der Synthetischen Biologie davon auszugehen ist, dass einmal freigesetzte Organismen oder Konstrukte nicht wieder rückholbar sind, sind solche Überlegungen von zentraler Bedeutung. Aspekte, die hierbei zu beachten sind, betreffen mögliche Beeinflussungen von Lebensräumen, Nahrungsketten oder auch der Biodiversität.
 - Wie werden sich synthetische Organismen voraussichtlich in der natürlichen Umgebung weiterentwickeln und sich an Umweltfaktoren anpassen? Dieser Aspekt betrifft die grundsätzliche Frage, wie sich synthetische Organismen evolutiv verhalten und auf diverse Selektionsdrücke reagieren. Die Fähigkeit derartiger Organismen, sich auf externe Faktoren einzustellen und daran anzupassen, dürfte in starkem Maße ihre Fähigkeit zu überleben und sich auszubreiten beeinflussen.
 - Können synthetische Organismen oder Konstrukte der Synthetischen Biologie genetisches Material mit ihrer Umwelt austauschen und falls ja, mit welchen Konsequenzen wäre zu rechnen?

Die Gefahren der Freisetzung betreffen insbesondere umweltoffene Anwendungen in der *Grünen Biotechnologie*, bei der *Energiegewinnung* und bei der *Biosensorik* und *Boden- bzw. Grundwassersanierung*; sofern synthetisch-biologisch veränderte oder konstruierte Pflanzen und andere Mikroorganismen als Biomasseproduzenten Verwendung finden, ist auch die *Weißer Biotechnologie* betroffen. Im medizinischen Bereich (*Rote Biotechnologie*), wo zwar eine unmittelbare „Freisetzung“ im Menschen (d. h., intendierte Exposition) bspw. durch Verabreichung entsprechender therapeutischer oder diagnostischer Wirkstoffe, Viren oder Mikroorganismen anvisiert wird, werden die potenziellen Risiken hingegen als eher geringer bzw. besser beherrschbar angesehen, da hier ein sehr umfangreiches und strenges Test- und Regulierungssystem etabliert ist, welches im Wesentlichen für die Abschätzung und das Management etwaiger Risiken als geeignet gilt. Zumindest scheint der Anwendungsbereich mit Blick auf den Menschen relativ gut eingrenzbar. Allerdings muss dabei beachtet werden, dass mit dem Einsatz therapeutisch wirksamer Organismen (Mikroben oder Viren) in Menschen oder Tieren eine umweltoffene Anwendung dieser genetisch veränderten oder gar vollständig synthetischen Organismen verbunden ist. Es muss also mit ihrer Freisetzung gerechnet werden, was entsprechend bei ihrer Gestaltung und Erprobung berücksichtigt werden sollte.

Im Zusammenhang mit den zukünftigen medizinischen Anwendungen der Synthetischen Biologie müssen auch die negativen Folgen des Human Enhancement zu den Risiken gezählt werden. Ihre Eingriffstiefe könnte sich, wie in der entsprechenden Fallstudie erläutert wird, durch den Schritt von der (bisherigen) Einnahme eines Wirkstoffes hin zu einer genetisch kodierte leistungssteigernde Eigenschaft erheblich vergrößern.

Vor allem einige der auf sehr große Produktionsmengen abzielenden Ansätze in der *Weißer Biotechnologie* und der *Energiegewinnung* scheinen mit hohen sozialen und sozioökonomischen Risiken verbunden. Denn in beiden Fällen sind

sowohl die zellfreien als auch die mikrobiellen synthetisch-biologischen Prozesse auf die Bereitstellung großer Mengen vor allem pflanzlicher Biomasse angewiesen, aus welcher die Rohstoffe (wie Kohlehydrate, Fette/Öle und Fettsäuren) für die jeweiligen Syntheseprozesse gewonnen werden. Diejenigen Flächen jedoch, welche für den Anbau dieser Biomasse genutzt werden (müssen), sind zum großen Teil dieselben Flächen, die für den Nahrungsmittelanbau benötigt werden, so dass eine direkte Konkurrenz entsteht (FoE 2010; ETC Group 2010; Das et al. 2010). Je nach den regionalen und temporalen ökonomischen Gegebenheiten wird dieser Wettbewerb möglicherweise zu Ungunsten der Nahrungsmittelproduktion entschieden, was zu Nahrungsmittelengpässen und entsprechenden sozioökonomischen Verwerfungen oder sogar sozialen Katastrophen führen könnte. Wie die Ergebnisse der Vertiefungsstudie zur *Grünen Biotechnologie* zeigen, wird diese Problematik zumindest kurz- bis mittelfristig auch nicht durch synthetisch-biologische (oder andere) Ansätze in der Landwirtschaft gelöst werden können, da – wenn überhaupt – erst langfristig mit wissenschaftlich-technischen Durchbrüchen zu rechnen ist, in deren Ergebnis bspw. trocken- und hitzeresistente Pflanzen zur Verfügung stehen, die auf kargen Böden in klimatisch ungünstigen Regionen gedeihen und damit den Flächenkonflikt entschärfen könnten. Aber auch diese Zukunftsoption verspricht keine konfliktfreien Lösungen, wie die bereits seit einigen Jahren unter dem Begriff des „Land Grab“ bekannte Problematik der Aneignung großer Landflächen durch Industriestaaten in (zumeist) Entwicklungsländern zeigt. Hier sind auch Flächen betroffen, die aus der Perspektive industrieller Landwirtschaft nicht bewirtschaftet werden, jedoch von der einheimischen Bevölkerung als Jagd- und Sammelgebiet genutzt werden und nun zur Rohstoff- und Lebensmittelproduktion für industriell hoch entwickelte Nationen dienen sollen.

Am Beispiel der angestrebten biotechnologischen Produktion des Malariamedikaments Artemisinin zeigt sich noch ein anderer Konflikt mit sozioökonomischen Auswirkungen: durch die industrielle Produktion dieses Wirkstoffes könnte den Bauern in Entwicklungsländern, die bisher die wirkstoffliefernde Pflanze *Artemisia annua* (Beifuß) anbauten, ihre wirtschaftliche Existenzgrundlage entzogen werden (ETC Group 2007). Über die genannten Risikoaspekte hinaus sind auch die untersuchten Anwendungsfelder von jenen Problematiken berührt, die für die Synthetische Biologie im Allgemeinen herausgearbeitet wurden (siehe Kapitel 2 und 6). Zudem ergaben die Vertiefungsstudien auch, dass selbst auf der Ebene eines einzelnen Anwendungsfelds nur äußerst grobe Einschätzungen möglich sind und daher eine noch stärker differenzierte Betrachtung notwendig ist, wie sie denn auch in den Fallstudien selbst vorgenommen wurde. Für das Feld *Energiegewinnung* bspw. gilt, dass auf pflanzlicher Biomasse als Rohstoff beruhende mikrobielle Fermentationsverfahren hinsichtlich potenzieller Risiken anders gelagert sind als auf photoautotrophen Algen basierte Verfahren.

Neben den genannten bestehen bzgl. synthetisch-biologischer Anwendungen auch Missbrauchsrisiken, insbesondere bei der DNA-Synthese als Basistechnologie. Für Unternehmen, die kommerziell DNA-Synthese anbieten, existiert ein besonderes Missbrauchsrisiko, da sie mit einer Vielzahl von Bestellungen für spezifische DNA-Sequenzen aus der ganzen Welt umgehen müssen. Daher ist es wichtig, einschätzen zu können, welcher Art die DNA-

Sequenzen sind, die von Kunden bestellt werden, und für welche Zwecke sie gebraucht werden könnten, und insbesondere, ob ein Missbrauchsrisiko besteht (vgl. Gaisser und Reiss 2009). Zur Überprüfung derartiger Fragen sind entsprechende Datenbanken mit Informationen über potenziell „gefährliche“ DNA-Sequenzen erforderlich. Den betroffenen Unternehmen ist dieses Risiko durchaus bewusst (vgl. Kelle 2009). So haben sich beispielsweise kürzlich zwei private Initiativen der Industrie gebildet: die International Association of Synthetic Biology (IASB) und das International Consortium for Polynucleotide Synthesis (ICPS), die beide Biosicherheitsfragen ansprechen. So hat die IASB z. B. konkrete Vorschläge für ihre Mitglieder entwickelt, wie Kundenanfragen bezüglich ihrer Sicherheitsrelevanz behandelt werden sollen (Kelle 2009) und im Jahr 2008 hat die IASB beschlossen, ein Forum zur Diskussion von Verbesserungsmöglichkeiten bei der Entwicklung von Screening-Software zur Überprüfung von Anfragen zu etablieren (Gaisser und Reiss 2009). IASB beabsichtigt weiterhin, intensiv mit entsprechenden politischen Stellen zusammenzuarbeiten, um die Biosecurity-Thematik auch auf internationaler Ebene voranzubringen (Gaisser und Reiss 2009).

Dies gilt nicht nur für Deutschland, sondern auch für die meisten anderen Länder, die eine Rolle in der Forschung zur Synthetischen Biologie spielen. Die Synthetische Biologie stellt neue Möglichkeiten zur Verfügung, um pathogene Viren oder Bakterien in bisher nicht gekanntem Ausmaß neu zu konstruieren. Mit diesem Missbrauchsrisiko sind nach Einschätzung der befragten Experten die größten sozialen Bedenken im Zusammenhang mit der Synthetischen Biologie verbunden. Diese Möglichkeiten könnten auch von Bioterroristen für die Herstellung pathogener und resistenter Stämme genutzt werden (NEST 2005). Die sich entwickelnde Biohacker-Kultur (siehe dazu auch die Fallstudie zur Umwelttechnik, Kapitel 4.8) könnte eine derartige Entwicklung verstärken, da zunehmend in nicht kontrollierten Umfeldern Synthetische Biologie betrieben werden kann. Befürchtungen wurden geäußert, dass z. B. extrem pathogene Krankheitserreger wie Ebola oder Anthrax auf diese Weise als „Biowaffen“ genutzt werden könnten (Tucker und Zilinskas 2006).

Diese Befürchtungen wurden nicht zuletzt durch Ereignisse vor rund zehn Jahren geweckt, als es gelang, nur mit veröffentlichter Information über DNA-Sequenzen und durch Bestellung bei öffentlich zugänglichen Vertreibern im Labor ein Virus herzustellen. Innerhalb von 14 Tagen konnte so ein infektiöses Poliovirus synthetisiert werden (Cello et al. 2002). Unter Nutzung der DNA-Synthese gelang es kürzlich, das Virus zu rekonstruieren, das für die Grippepandemie im Jahr 1918 verantwortlich war (Tumpey et al. 2005). All diese Erkenntnisse zusammen mit der Veröffentlichung eines synthetischen bakteriellen Genoms durch die Craig Venter Gruppe im Jahr 2010 haben die Diskussion über Biohacking und Biosecurity vorangetrieben. Allerdings gibt es durchaus auch Wissenschaftler, die befürchten, dass durch diese eher spektakulären Befürchtungen andere, vielleicht viel realistischere Risiken der Synthetischen Biologie an den Rand gedrängt werden.

Trotz dieser grundsätzlichen Befürchtungen wird die Möglichkeit, neue Pathogene mithilfe der Synthetischen Biologie herzustellen als eher unwahrscheinlich eingeschätzt, da Pathogene durch eine Reihe von komplexen Eigenschaften wie z. B. Wirtsspezifität, Pathogenität, Infektiosität ausgezeichnet sind, die nicht ohne Weiteres in einem völlig neuen Organismus kombiniert

werden können (Tucker und Zilinskas 2006). Nach Einschätzung der befragten Experten wird es für wahrscheinlicher gehalten, dass schon existierende Pathogene modifiziert und damit gefährlicher werden (siehe auch Tucker und Zilinskas 2006).

Literatur

- Cello, J., Paul, A. V. und Wimmer, E. 2002. „Chemical Synthesis of Poliovirus cDNA: Generation of Infectious Virus in the Absence of Natural Template“. *Science* 297(5583):1016-18.
- Dana, G. V., Kuiken, T., Rejeski, D. und Snow, A. A. 2012. „Synthetic biology: Four steps to avoid a synthetic-biology disaster“. *Nature* 483(7387):29-29. 0028-0836.
- Das, S., Priess, J. A. und Schweitzer, C. 2010. „Biofuel Options for India- Perspectives on Land Availability, Land Management and Land-Use Change“. *Journal of Biobased Materials and Bioenergy* 4(3):243-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1166/jbmb.2010.1089>.
- ETC Group. 2007. *Extreme Genetic Engineering: An Introduction to Synthetic Biology*. Bericht. Herausgegeben von ETC Group: ETC Group. Zum Download verfügbar unter: <http://www.etcgroup.org/sites/www.etcgroup.org/files/publication/602/01/synbioreportweb.pdf> (Zugriff am 22.03.2014).
- ETC Group. 2010. *The New Biomasters: Synthetic Biology and the Next Assault on Biodiversity and Livelihoods*. Communiqué Nr. 104. Zum Download verfügbar unter: http://www.etcgroup.org/sites/www.etcgroup.org/files/biomasters_27feb2011.pdf (Zugriff am 24.03.2014).
- FoE (Friends of the Earth). 2010. *Synthetic Solutions to the Climate Crisis: The Dangers of Synthetic Biology for Biofuels Production*. Bericht. Zum Download verfügbar unter: http://libcloud.s3.amazonaws.com/93/59/9/529/1/SynBio-Biofuels_Report_Web.pdf (Zugriff am 25.03.2014).
- Gaissner, S. und Reiss, T. 2009. „Shaping the science–industry–policy interface in synthetic biology“. *Systems and Synthetic Biology* 3(1-4):109-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11693-009-9027-6>.
- Kelle, A. 2009. „Synthetic biology and biosecurity“. *EMBO reports* 10(1S):S23-S27.
- NEST (New and Emerging Science and Technology [NEST] High-Level Expert Group). 2005. *Synthetic Biology—Applying Engineering to Biology*. Bericht Nr. EUR 21796. Brussels: Commission of the European Communities – Research Directorate General. Zum Download verfügbar unter: ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nest/docs/syntheticbiology_b5_eur21796_en.pdf (Zugriff am 24.03.2014).

- Tucker, J. B. und Zilinskas, R. A. 2006. „The promise and perils of synthetic biology“. *The New Atlantis* 12:25-45.
- Tumpey, T. M., Basler, C. F., Aguilar, P. V., Zeng, H., Solórzano, A., Swayne, D. E., Cox, N. J., Katz, J. M., Taubenberger, J. K., Palese, P. und García-Sastre, A. 2005. „Characterization of the Reconstructed 1918 Spanish Influenza Pandemic Virus“. *Science* 310(5745):77-80.
- de Vriend, H. 2006. *Constructing Life: Early Social Reflections on the Emerging Field of Synthetic Biology*. Working Document Nr. 97. Herausgegeben von Rathenau Institute. The Hague: Rathenau Institute. Zum Download verfügbar unter:
http://www.rathenau.nl/uploads/tx_tferathenau/WED97_Constructing_Life_2006.pdf (Zugriff am 24.03.2014).
- WWICS. 2012. *Public agencies must study ecological risks of synthetic biology*. Washington D.C., US.

5 Chancen

Was könnte mit Hilfe der Synthetischen Biologie zukünftig erreicht werden? Welche Probleme könnten aufgrund ihrer Potenziale gelöst, oder zumindest besser gelöst werden? Auf diese Fragen soll eine zusammenfassende Darstellung der auf Grund von identifizierten Funktionalitäten absehbar mit ihr verbundenen Chancen eine Antwort geben. Wenn wir von Chancen sprechen, dann handelt es sich also im Unterschied zu den Potenzialen nicht um eine Beschreibung bestehender technischer Ressourcen, sondern um deren Beitrag zur Problembewältigung, zu Prozessen und Produkten, die in der Zukunft liegen. In der vorliegenden Beschreibung von Chancen werden einige der insbesondere schon in den Fallstudien zu den wichtigsten Anwendungsfeldern (Kapitel 4) angesprochenen Bereiche deshalb noch einmal aufgegriffen.

Eine besonders naheliegende Chance bietet die Synthetische Biologie *für die biologische Grundlagenforschung*. Die Konstruktion – oder auch Synthese – biologischer Strukturen und Systeme, seien es gänzlich neue oder Modifikationen der natürlichen, birgt die Möglichkeit, Funktionen biologischer Strukturen durch Nachbau und Variation isoliert oder im komplexen biologischen Gesamtzusammenhang zu untersuchen (vgl. die Fallstudie zur Grundlagenforschung, Kapitel 4.2). Auch wenn der im Umfeld der Synthetischen Biologie häufig als Devise zitierte Ausspruch Richard P. Feynmans – "What I cannot create, I do not understand." – in dieser Absolutheit auf die Biologie als Disziplin sicherlich nicht zutrifft⁵², so spricht doch einiges dafür, dass über das Konstruieren biologischer Strukturen und Systeme Erkenntnisse bestätigt oder zutage gefördert werden können, zu welchen die (rein) beobachtende Analyse nicht oder nicht mit Gewissheit hätte führen können. In diesem Sinne kann die Synthetische Biologie an den Erfolgen der Synthetischen Chemie und deren Beitrag zur Aufklärung chemischer Zusammenhänge von Struktur und Funktion anknüpfen (Yeh und Lim 2007).

Die Bedeutung der Synthetischen Biologie für die biologische Grundlagenforschung zeigt sich ansatzweise schon heute in einer Reihe von Teilgebieten (vgl. auch die Fallstudie zur Grundlagenforschung, Kapitel 4.2). Beginnend mit biologischen Forschungen zur Entstehung des Lebens überhaupt sowie den dafür notwendigen Strukturen und Prozessen können hier beispielhaft Arbeiten zur Erzeugung minimaler synthetischer Zellen genannt werden, mit denen zelluläre Selbstorganisationsprozesse und die für sie essentielle minimale molekulare Ausstattung untersucht werden (Luisi und Stano 2011). Der Aufklärung von Struktur-Funktionszusammenhängen dient die Variation molekularer Bestandteile (Benner et al. 2011). Dieser Bereich wird aufgrund der Relevanz der chemischen Synthese anstelle bloßer genetischer Veränderungen auch schon als ‚chemische Synthetische Biologie‘

⁵² Man führe sich nur die enorme Vielfalt und Menge an Wissen vor Augen, welche die Biologie in ihrer mehrere Jahrhunderte umfassenden Geschichte über die Strukturen und Prozesse des Lebendigen von der Molekulargenetik bis zur Evolutionsökologie hat hervorbringen können, ohne dass hierfür konstruierende Ansätze wie jene der heute im Rahmen der Synthetischen Biologie verfolgten nötig gewesen wären.

bezeichnet (Chiarabelli et al. 2012). In ähnlicher Weise kann auch der im Zusammenhang mit der Systembiologie so wichtige Bereich der intra- und interzellulären Signalübertragung vom Einsatz synthetischer Komponenten profitieren, wie bspw. die Arbeiten von Schamel und Reth (2012) zur Analyse immunologischer Signaltransduktionsprozesse zeigen. Die Anwendung synthetisch-biologischer Methoden bietet also eine bereits in ersten Ansätzen erfolgreich umgesetzte Chance, die konventionellen Methoden der biologischen (Grundlagen)Forschung sinnvoll zu ergänzen und somit den Erkenntnisgewinn zu beschleunigen bzw. bereits gewonnene Erkenntnisse zu überprüfen. Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass die biologische Grundlagenforschung wichtige und notwendige Erkenntnisse für die angewandte biologische Forschung bereitstellt, kann die Synthetische Biologie als eine Disziplin gewertet werden, welche indirekt wesentliche Beiträge zum Fortschritt der Biologie insgesamt sowie zum Gelingen von durch biologische Forschung vermittelten Anwendungen leisten kann.

Eine Betrachtung der Rolle der Synthetischen Biologie in potenziellen Anwendungsfeldern macht schnell deutlich, dass auch hier die *charakteristische Methodik rationaler Konstruktion* mit ihrer Schrittfolge vom Modell über das Design hin zum Prototypen von zentraler Bedeutung ist. Denn die angestrebte konsequente Anwendung von rationaler Konstruktion verspricht einen großen Vorteil gegenüber bisherigen biotechnologischen Lösungen, die nie ganz den Rest von „Black Box“ – also von unaufgeklärten Funktionszusammenhängen, von evolutivem Einfluss, von ungewollten Wechselwirkungen innerhalb der komplexen Systeme lebender Organismen mit ihrer Vielzahl von meist für den Einsatzzweck gar nicht nutzbringenden Funktionen – abgestreift haben. Denn die von der Synthetischen Biologie verfolgte rationale Konstruktion brächte durch die Nutzung charakterisierter und standardisierter oder gar orthogonaler Elemente neben einer Beschleunigung der Entwicklung vor allem Durchschaubarkeit und Vorhersagbarkeit – so jedenfalls lautet die entsprechend formulierte These (Mutalik et al. 2013; Stanton et al. 2013). Inwieweit sich synthetisch-biologische Ansätze in ihren jeweiligen praktischen Anwendungsfeldern tatsächlich als den mit weniger hohen Ansprüchen an die Exaktheit und Vollständigkeit des Verständnisses biologischer Struktur-Funktions-Zusammenhänge auskommenden pragmatischen biotechnologischen Ansätzen überlegen herausstellen werden, bleibt noch abzuwarten. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, inwieweit auch die spezifisch biologischen Phänomene des *Rauschens und der evolutiven Veränderungen* mit einbezogen werden können (Eldar und Elowitz 2010; Wang und Church 2011; Dymond et al. 2011) bzw. wie verlässlich die genetische Information der erzeugten Konstrukte über mehrere Generationen hinweg die angestrebte Funktion aufrechterhalten kann (Canton et al. 2008).

Die Konzentration bzw. Reduktion auf die im Fokus der jeweiligen Anwendung stehenden Prozesse und Strukturen bildet einen wesentlichen Vorteil der Synthetischen Biologie. Denn mit der Erzeugung und Nutzung einer Minimalzelle als Chassis für die Implementierung der konstruierten genetischen Module wird eine erhöhte Effizienz und genauere Steuerung der Prozesse durch den Verzicht bzw. das Ausschalten nachteiliger Wechselwirkungen angestrebt. Das Konzept einer primär auf die Reduktion des Genoms ausgerichteten Strategie ist jedoch ebenfalls umstritten. Das Gewicht sollte nach der

Einschätzung der befragten Experten eher auf einer Anpassung, d. h. einer Spezialisierung der Wirtszelle auf die angestrebte Funktion liegen (Dietz und Panke 2010)⁵³.

Die gezielte *Reduktion nachteiliger Wechselwirkungen* kann nicht nur die Güte und Menge des jeweils erzielbaren Produktes oder die Qualität einer angestrebten Funktion steigern, sondern auch eine Verminderung *risikorelevanter Funktionalitäten* bedeuten. Denn im Zuge einer gezielten Reduzierung eines Organismus auf wenige Kernkomponenten, -prozesse und -funktionen oder durch eine extrazelluläre Zusammenstellung biologischer Reaktionspartner und Strukturen könnten auch faktisch oder potenziell gefährliche Komponenten, Prozesse und Funktionen ausgeschlossen werden, wodurch entsprechende Risiken entscheidend reduziert werden könnten. Dies gilt allerdings nur für jene Fälle, in welchen die gewünschten und intendierten Funktionalitäten nicht identisch oder untrennbar verknüpft sind mit jenen, aus welchen ein Risiko resultieren kann. Bezogen auf mögliche risikoarme Entwicklungswege ist im Kapitel 7 eine sehr weitreichende, auf dieses Konzept bauende Strategie, vorgestellt worden.

Ein weiterer großer Chancenbereich der Synthetischen Biologie ist mit ihrer schon eingangs erwähnten Entsprechung zur Synthetischen Chemie verknüpft: Die zunehmende Fähigkeit zur *Modifikation natürlicher bzw. Konstruktion synthetischer Synthesewege* lässt erwarten, dass die Produktion von bisher nicht durch biologische Prozesse synthetisierbaren Stoffen im industriellen Maßstab biotechnologisch möglich wird und somit entsprechende, mit einer Reihe von Nachhaltigkeitsproblemen behaftete chemische Verfahren ablöst (Khalil und Collins 2010). Allerdings bestehen auf diesem Wege noch methodische und technische Herausforderungen, weil bspw. das genaue Zusammenspiel der für die jeweiligen Synthesen erforderlichen molekularen Komponenten und auch deren Wechselwirkungen mit den jeweils gewählten Wirtszellen derzeit noch zeitraubende Optimierungen erfordern (Kittleson et al. 2012). Zudem sind, wie auch in den Expertengesprächen erwähnt wurde, die unternehmerischen Entscheidungen über den jeweiligen tatsächlich eingesetzten Prozess und die dafür verwendeten Rohstoffe stark von den Kosten der Rohstoffe (fossil vs. Biomasse) und den Kosten der Synthesewege abhängig (Khalil und Collins 2010). Ersteres liegt eher außerhalb des Einflussbereichs (synthetisch-)biologischer Forschungen; bzgl. Letzterem kann derzeit noch nicht seriös abgeschätzt werden, ob und inwieweit synthetisch-biologische Ansätze die kostengünstigeren Alternativen darstellen.

Vereinfachte und erweiterte biologische Synthesemöglichkeiten versprechen eine Produktion von Chemikalien und Kraftstoffen, die gegenüber den herkömmlichen chemischen Synthesewegen in ihrem Energieverbrauch, ihrer Schadstoffemission und in ihren Kosten deutlich reduziert ist. Auf diesen Vorteil wurde auch innerhalb der Expertengespräche hingewiesen. Allerdings hat sich mittlerweile auch die chemische Synthese weiterentwickelt. Sie ist ebenso

⁵³ Die Expertengespräche zeigten, dass eine universell einsetzbare Zelle mit minimalem Genom unter Fachleuten auch kritisch gesehen wird. Ein Einwand lautet hier: Kann eine Minimalzelle die hochkomplexen Spezialisierungen ersetzen, die für die effektive Synthese einzelner Stoffe notwendig sind? Bisher wurde in solchen Fällen von Bakterienstämmen ausgegangen, die ohnehin schon durch die Synthese der gewünschten Komponente aufgefallen waren und deshalb eine natürliche Kompetenz für die jeweilige Synthese mitbrachten.

zunehmend in der Lage, erneuerbare Ressourcen zu nutzen, und sie ist wesentlich effektiver, effizienter und umweltfreundlicher geworden. Das hat dazu geführt, dass biotechnologisch hergestellte Produkte gegen chemisch synthetisierte in einigen Bereichen nach wie vor nicht konkurrenzfähig sind (Chen 2012).

Im medizinischen Bereich, der von Experten als erfolgversprechender und vor allem akzeptabler im Vergleich zur sogenannten „Grünen Gentechnik“ bzw. zur Synthetischen Biologie bezeichnet wurde, rückt neben der *flexibleren Erzeugung von Therapeutika* durch biologische Systeme auch die Kombination von Technologien der Synthetischen Biologie und der personalisierten Medizin in den Bereich des Möglichen (Jain 2013). Diese Entwicklung erhöht die Zielgenauigkeit von diagnostischen und therapeutischen Ansätzen immens. Sie ist jedoch auch nicht unbedenklich. Zum einen sind die Auswirkungen einer sehr früh, noch vor der Manifestation einer Krankheit einsetzenden Diagnostik und Therapeutik (eine Verknüpfung, die sich auch im hierfür verwendeten Begriff „Theranostics“ widerspiegelt) noch unzureichend untersucht. Zum anderen müssen bei ihrer Bewertung neben rechtlichen und ökonomischen auch individual- und sozialetische Implikationen, wie beispielsweise mögliche Stigmatisierungen oder Diskriminierungen der von besonderen Risiken betroffenen Personen beachtet werden (Schleidgen und Marckmann 2013).

Analog zu den erweiterten Synthesemöglichkeiten besteht mit der Synthetischen Biologie auch die Chance, eine breitere Palette von Ausgangsstoffen für bestimmte Anwendungszwecke nutzen zu können. Für zwei Bereiche ist dies von besonderer Bedeutung: Im Falle der *Treibstoffsynthese und Energiegewinnung* bestünde ein wichtiger Beitrag zur Lösung eines der drängendsten Probleme der Bioökonomie darin, die Rohstoff- und Flächenkonkurrenz zur Nahrungsmittelerzeugung in der Biomassenutzung durch die Verwendung von bisher ungenutzten bzw. in großer Menge zur Verfügung stehenden Reststoffen wie z. B. Industrieabgasen (Evonik 2013) oder von atmosphärischem Kohlenstoff zu minimieren. Der zweite Bereich, für den neben der größeren Vielfalt umwandelbarer Ausgangsstoffe auch die erweiterte Palette von biologisch detektierbaren Stoffen eine große Rolle spielt, sind die Technologien zur *Erkennung und Beseitigung von Umweltverschmutzungen*. Ein besonderes Problem besteht hierbei jedoch darin, die Freisetzung von synthetisch-biologisch modifizierten natürlichen oder vollständig synthetischen Organismen zu vermeiden (vgl. hierzu das Kapitel 6 zu den Risiken der Synthetischen Biologie) und stattdessen die biologische Sanierung entweder *ex situ* in geschlossenen Systemen oder eher zellfrei mit Hilfe enzymatischer Zusammenstellungen zu erreichen. Denn Erfahrungen aus Langzeituntersuchungen über die Auswirkungen der künstlichen bzw. veränderten Organismen (meist Mikroorganismen) in künstlichen oder gar natürlichen Ökosystemen liegen kaum vor, wie auch bereits in der Fallstudie zu den Umweltsanierungen (siehe Kapitel 4.8) der Synthetischen Biologie erläutert worden ist.

Die größere Bandbreite und Intensität möglicher Stoffumwandlungen und Synthesen stellt eine Erweiterung der schon bestehenden, für die Biotechnologie typischen Kompetenz dar. Über enzymatische Funktionen hinausgehende besondere Fähigkeiten von Organismen, wie das Wachstum und damit die Bildung von Geweben bzw. geordneten Strukturen, bleiben damit

jedoch noch weitgehend ungenutzt. In der *Erzeugung komplexer hierarchischer Strukturen*, d. h. Strukturen komplexerer Form als einzelner (Makro)Moleküle, liegt eine besondere Chance der Synthetischen Biologie, die möglicherweise auch bisherige Begrenzungen im Gebiet der Bionik zu überwinden vermag. Neben der eher langfristig erreichbaren Einbindung der Synthetischen Biologie in die *Züchtung von Geweben und Organen für medizinische Zwecke* (vgl. die Fallstudie zur Roten Biotechnologie, Kapitel 4.6) könnte die *Entwicklung neuer biomimetischer Werkstoffe auf der Grundlage biologischer Materialien* stark von den neuen und verbesserten Funktionalitäten der Synthetischen Biologie profitieren. Wichtige Beispiele für dieses sehr vielversprechende Anwendungsfeld sind in der Fallstudie zu den biologischen Materialien (vgl. Kapitel 4.5) vorgestellt worden. Für die gezielte und systematische Gestaltung der zukünftigen Materialien ist die bei den sogenannten „Materiomics“, einer interdisziplinären Verbindung von Materialwissenschaft, Physik, Chemie und Biologie (Buehler, 2010a), angestrebte Modellierung über verschiedene Größenskalenebenen wichtig. Denn zunächst müssen die Hierarchie übergreifenden Zusammenhänge verstanden werden, um diese Erkenntnisse später zur Konstruktion einsetzen zu können (Buehler 2010). Die besonderen, auf herkömmliche Weise nicht erreichbaren Kombinationen von mechanischen Materialeigenschaften, wie zum Beispiel Elastizität *und* hohe Zugfestigkeit bei der Spinnenseide oder eine hohe Bruchfestigkeit *in Verbindung mit* einer hohen Bruchzähigkeit beim Perlmutter, können so kombiniert werden und bieten damit die Chance einer hohen Biokompatibilität und biologischen Abbaubarkeit. Dadurch wäre eine weitere Voraussetzung für die bessere Integration von Produkten in natürliche Stoffkreisläufe geschaffen.

Von der Synthetischen Biologie wird ein wesentlicher Beitrag zu einer Bioökonomie, d. h. einer nachhaltigen, bio-basierten Wirtschaft erwartet (BMBF 2010). Denn ähnlich der konventionellen Biotechnologie, aber in signifikant gesteigertem Ausmaß, bergen synthetisch-biologische Ansätze bzw. Anwendungen das Potenzial, nachwachsende und/oder erneuerbare Ressourcen zu nutzen, eine hohe Energie- und Materialeffizienz aufzuweisen und emissionsarme, nicht-(öko)toxische Verfahren zu verwenden. Auch in den durchgeführten Expertengesprächen wurde darauf hingewiesen, dass die Anwendungen der Synthetischen Biologie an genau solch einem Beitrag zur Nachhaltigkeit gemessen werden sollten. Die in der Nationalen Forschungsstrategie BioÖkonomie 2030 geforderten ganzheitlichen Ansätze, „[...] die ökologische, wirtschaftliche und gesellschaftliche Belange gleichermaßen berücksichtigen und im Sinne nachhaltiger Lösungen integrieren.“ (BMBF 2010, S. 2), können jedoch nur erreicht werden, wenn es dabei gelingt, die Grundforderungen der Industriellen Ökologie zu erfüllen, d. h. die technischen Energie- und Stoffkreisläufe sowohl qualitativ (Stoffqualitäten) als auch quantitativ (Mengen) so in die ökologischen Kreisläufe einzubetten, dass deren Tragekapazitäten nicht überbeansprucht werden. Mit Blick auf die Qualität und Konsistenz der Stoffe und Technologien gilt es dabei auch zu beachten, dass das Kontaminationsrisiko in Ökosystemen durch synthetisch-biologische Konstrukte und metabolische Wechselwirkungen extrem gering gehalten wird.

Literatur

- Benner, S. A., Yang, Z. und Chen, F. 2011. „Synthetic biology, tinkering biology, and artificial biology. What are we learning?“. *Comptes Rendus Chimie* 14(4):372-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2010.06.013>.
- BMBF. 2010. Nationale Forschungsstrategie BioÖkonomie 2030. Bonn, Berlin 2010: Bundesministerium für Bildung und Forschung.
- Buehler, M. J. 2010. „Materiomics: biological protein materials, from nano to macro“. *Nanotechnology, Science and Applications*:127. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/NSA.S9037>.
- Canton, B., Labno, A. und Endy, D. 2008. „Refinement and standardization of synthetic biological parts and devices“. *Nature Biotechnology* 26(7):787-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt1413>.
- Chen, G.-Q. 2012. „New challenges and opportunities for industrial biotechnology“. *Microbial cell factories* 11(111). DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2859-11-111>.
- Chiarabelli, C., Stano, P., Anella, F., Carrara, P. und Luisi, P. L. 2012. „Approaches to chemical synthetic biology“. *FEBS letters* 586(15):2138-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2012.01.014>.
- Dietz, S. und Panke, S. 2010. „Microbial systems engineering: First successes and the way ahead“. *BIOESSAYS* 32(4):356-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bies.200900174>.
- Dymond, J. S., Richardson, S. M., Coombes, C. E., Babatz, T., Muller, H., Annaluru, N., Blake, W. J., Schwerzmann, J. W., Dai, J., Lindstrom, D. L., Boeke, A. C., Gottschling, D. E., Chandrasegaran, S., Bader, J. S. und Boeke, J. D. 2011. „Synthetic chromosome arms function in yeast and generate phenotypic diversity by design“. *Nature*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature10403>.
- Eldar, A. und Elowitz, M. B. 2010. „Functional roles for noise in genetic circuits“. *Nature* 467(7312):167-73.
- Evonik. 2013. Synthesegas schmeckt Bakterien. Herausgegeben von Pressemitteilung. Essen: Evonik Industries AG.
- Jain, K. K. 2013. „Synthetic Biology and Personalized Medicine“. *Medical Principles and Practice* 22:209-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000341794>.
- Khalil, A. S. und Collins, J. J. 2010. „Synthetic biology: applications come of age“. *Nature Publishing Group* 11(5):367-79.
- Kittleson, J. T., Wu, G. C. und Anderson, J. C. 2012. „Successes and failures in modular genetic engineering“. *Curr Opin Chem Biol* 16(3-4):329-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2012.06.009>.
- Luisi, P. L. und Stano, P. 2011. „Synthetic biology: minimal cell mimicry“. *Nature Chemistry* 3:755-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nchem.1156>.
- Mutalik, V. K., Guimaraes, J. C., Cambray, G., Lam, C., Christoffersen, M. J., Mai, Q. A., Tran, A. B., Paull, M., Keasling, J. D., Arkin, A. P. und Endy, D. 2013. „Precise and reliable gene expression via standard transcription and translation initiation elements“. *Nature Methods* 10(4):354-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nmeth.2404>.
- Schamel, W. W. A. und Reth, M. 2012. „Synthetic immune signaling“. *Current Opinion in Biotechnology* 23(5):780-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2012.01.010>.

-
- Schleidgen, S. und Marckmann, G. 2013. „Alter Wein in neuen Schläuchen? Ethische Implikationen der Individualisierten Medizin“. *Ethik in der Medizin* 25(3):223-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00481-013-0267-3>.
- Stanton, B. C., Nielsen, A. A. K., Tamsir, A., Clancy, K., Peterson, T. und Voigt, C. A. 2013. „Genomic mining of prokaryotic repressors for orthogonal logic gates“. *Nature Chemical Biology* 10:99-105. DOI: doi:10.1038/nchembio.1411.
- Wang, H. H. und Church, G. M. 2011. *Multiplexed Genome Engineering and Genotyping Methods: Applications for Synthetic Biology and Metabolic Engineering*, Band 498: Elsevier Inc.
- Yeh, B. J. und Lim, W. A. 2007. „Synthetic biology: lessons from the history of synthetic organic chemistry“. *Nature Chemical Biology* 3(9):521-25.

6 Risiken

6.1 Einleitung

Mit dem 1990 in Kraft getretenen Gentechnikgesetz sollen das Leben und die Gesundheit des Menschen, die Umwelt in ihrem Wirkungsgefüge, Tiere, Pflanzen sowie auch Sachgüter vor den schädlichen Auswirkungen gentechnischer Verfahren geschützt werden (Gentechnikgesetz 1990, § 1 Nr.1). Dabei soll auch Vorsorge gegen das Entstehen dieser Schädwirkungen getroffen werden. Ob die Regelungen dieses Gesetzes auch etwaige Probleme der Synthetischen Biologie mit ihren durch ungleich weitreichendere Veränderungen bzw. komplette Neusynthesen zustande gekommenen Organismen abdeckt, wurde in den vergangenen Jahren intensiv diskutiert (Pühler et al. 2011; Engelhard 2010; Then und Hamberger 2010). Das zentrale Problem dieser Debatte ist die noch einmal gesteigerte Unvorhersehbarkeit möglicher Wirkungen der neuen Entitäten. Das vorliegende Kapitel soll in dieser Frage Orientierung bieten. Dazu wird zunächst auf den Charakter der generell mit biologischen Prozessen verbundenen Unsicherheiten eingegangen. Die darauf folgende Vorstellung der Eingriffstiefe als Verursacher besonders hoher technischer Wirkmächtigkeit bietet gerade für die vielfältigen und umfassenden Veränderungspotenziale der Synthetischen Biologie ein passendes Kriterium zur Abschätzung des räumlichen und zeitlichen Ausmaßes der jeweils ausgelösten Wirkungsketten. Die Eingriffstiefe führt tendenziell zur Nicht-Rückholbarkeit der Ergebnisse der Eingriffe. Mit ihr wird also versucht, diejenige Art von ‚Experimenten‘ zu identifizieren, bei denen, wenn etwas schief geht, kaum mehr korrigierend eingegriffen werden kann. Die Eingriffstiefe eröffnet so einen Zugang zur Abschätzung des Ausmaßes des durch den Eingriff ausgelösten Nicht-Wissens und damit zu Vorsorgemaßnahmen, die darauf aus sind, diesen technisch vergrößerten Raum des Nichtwissens durch alternative technologische Pfade, Substitute oder Maßnahmen des Containment wieder einzuschränken. Ergänzt wird dieser wirkungsmodellunabhängige Vorsorgeansatz durch einen zweiten Ansatz, der noch ganz ohne Hypothesen über konkrete Folgen auskommt, bei dem sowohl die Nutzen- als auch die Gefährdungspotenziale der Synthetischen Biologie auf das zurück geführt werden, was die Synthetische Biologie technisch überhaupt interessant macht, auf die durch sie eröffneten neuen oder verbesserten technischen Funktionalitäten und deren mögliche Kombinationen in ihren Produkten.

Die größte Herausforderung des Vorsorgeprinzips ist ein angemessener Umgang mit dem Nichtwissen (von Gleich 2013). Dieses Nicht-Wissen kann, wie vom WGBU in seinem Gutachten sehr schön gezeigt wurde (WBGU 1998), sich auf unterschiedliche Aspekte des Risikos beziehen. So kann zum Beispiel das Schadenspotenzial weitgehend bekannt sein und nur die Eintrittswahrscheinlichkeit ist unbekannt oder extrem gering (Risikotypen „Zyklop“ und „Damokles“, bspw. Erdbeben oder Kernkraftwerkshavarie). Am problematischsten wird es, wenn über mögliche Schadensbilder und –ausmaße weitgehende bis völlige Ahnungslosigkeit herrscht (Risikotypen „Pandora“ und

„Pythia“) ⁵⁴. Ein Risiko vom Typ Pythia, d. h. eine Situation der Ahnungslosigkeit hinsichtlich Schadensbild, Schadensausmaß und Eintrittswahrscheinlichkeit muss bei der Betrachtung der Synthetischen Biologie mit einbezogen werden, nicht nur aufgrund der thematischen Nähe zum Beispiel BSE.

Angesichts der frühen Phase im Innovationsprozess, in der sich die Synthetische Biologie befindet, wird es mit Blick auf Risiken und Vorsorgemaßnahmen in den wenigsten Fällen um Risiken gehen, in dem Sinne, dass klare (oder gar quantifizierbare) Vorstellungen existieren über mögliche Wirkungsmodelle und Schadensbilder einerseits und Eintrittswahrscheinlichkeiten andererseits. Es geht vielmehr zum einen um die Identifizierung derjenigen potenziellen Anwendungen und Produkte der Synthetischen Biologie, die schon aufgrund ihrer Eingriffstiefe und ihres hohen Expositionspotenzials - und noch unabhängig davon, ob eine konkrete Gefährdungshypothese auf Basis eines bestimmten Wirkungsmodells vorliegt - einem speziellen Zulassungsverfahren unterzogen werden sollten. Dieses Vorgehen würde sich eng anlehnen an die Regelung in der Chemikaliengesetzgebung REACH mit Blick auf sehr persistente und sehr bioakkumulative Stoffe.

Wir versuchen, diesem Problem fehlender Wirkungsmodelle durch die beiden geschilderten Zugänge gerecht zu werden: Durch das Kriterium der ‚Eingriffstiefe‘ und die darauf aufbauenden (tendenzielle die Expositionspotenziale ins Unermessliche steigernden) Kriterien ‚Fähigkeit zur Selbstreplikation / Selbstreproduktion‘, ‚Persistenz‘ und ‚Mobilität‘ in Organismen bzw. Populationen und Umweltmedien und durch die Einbeziehung der neuen oder verbesserten technischen Möglichkeiten der Synthetischen Biologie. Sie sind schließlich die konkrete Basis dessen, was die Synthetische Biologie überhaupt interessant macht. Sie sind die Basis sowohl ihrer Nutzen- als auch ihrer Gefährdungspotenziale. Hier wird also nach Begründungen gefragt, warum und inwiefern konkret davon ausgegangen werden kann, dass die Synthetische Biologie bestimmte technische Leistungen zu erbringen vermag und welche konkreten Gefährdungspotenziale damit verbunden sind. Risiko ist eine Funktion aus Gefährdungspotenzial (bzw. potenziellem Schadensausmaß) und Exposition (bzw. Eintrittswahrscheinlichkeit). Ein genau bestimmtes Risiko entsteht also erst im konkreten Anwendungskontext, wenn es zur Exposition des zu schützenden Gutes (vgl. Gentechnikgesetz) mit der gefährdenden Funktionalität kommt. Aufgrund der noch geringen Anzahl von realen Anwendungsbeispielen für die Produkte der Synthetischen Biologie, werden in diesem Kapitel vor allem die Gefährdungspotenziale und Expositionswahrscheinlichkeiten und die diesen zugrunde liegenden Funktionalitäten der Synthetischen Biologie vorgestellt. Wir beschäftigen uns im Folgenden deshalb kaum mit Risiken, sondern vor allem mit den Risikovariablen Gefährdungspotenziale und Expositionswahrscheinlichkeiten.

Danach wird ein erster Blick auf besonders sensible Anwendungskontexte geworfen, in denen die Gefährdungspotenziale vermittelt durch bestimmte Wirkungsmodelle zu konkreten Schadensbildern führen könnten. Konkrete

⁵⁴ Beispiele wären die Auswirkungen von Fluorchlorkohlenwasserstoffen sowie die Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien (TSE), wozu auch die Bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) gehört.

Risiken werden schließlich nicht allein durch die technischen Funktionalitäten determiniert, sondern sehr stark auch durch die Anwender und ihre Intentionen (bspw. gezielte Freisetzung in der Umwelt, militärische Nutzung, Missbrauch) sowie durch die Sensibilität des Feldes, in dem sie eingesetzt werden (bspw. medizinische Nutzung, Nahrungsmittel).

Viele in anderen Bereichen, insbesondere im Chemie- und im Gentechnikbereich, entwickelte Vorsorgestrategien kommen auch für einen vorsorgenden Umgang mit dem Nichtwissen in Betracht, das mit Produkten auf der Basis der Synthetischen Biologie verbunden ist. Dabei geht es vor allem um die Verringerung von Expositionswahrscheinlichkeiten durch physikalisches Containment, durch sogenannte Sicherheitsstämme, also durch Verringerung der Überlebensfähigkeit in Organismen und in der Umwelt, bis hin zum programmierten Tod. Inzwischen sind weitere an die Spezifika der Synthetischen Biologie angepasste Sicherheitsstrategien in der Diskussion. Bei diesen Strategien wird auf ‚semantische‘ und/oder ‚biochemische bzw. trophische‘ Isolation gesetzt. Die Vor- und Nachteile dieser Sicherheitsstrategien werden im darauf folgenden Kapitel diskutiert und es werden alternative Entwicklungswege der Synthetischen Biologie vorgestellt, mit denen ihre technischen Potenziale in risikoärmerer Weise erschlossen werden können.

Zunächst geht es im folgenden Kapitel aber erst einmal darum, einige Spezifika des Lebens (lebender ‚Objekte‘) herauszustellen, die sowohl bei der Diskussion von Nutzen-, als auch von Gefährdungspotenzialen berücksichtigt werden müssen, weil sie sich einem determinierenden technischen Zugriff (der technischen Beherrschung) tendenziell entziehen. Das meiste davon basiert auf der Fähigkeit zur Selbstorganisation und Selbstreplikation der ‚lebenden Objekte‘ sowie der Komplexität und Dynamik der biologischen Systeme einschließlich der Phänomene der Nicht-Linearität, des Rauschens, der Entwicklungs- und Evolutionsfähigkeit.

6.2 Hintergrundanalyse: Instabilität und Selbstorganisation als Quelle von Nutzen- und Gefährdungspotenzialen

Biologische Systeme sind gekennzeichnet durch ihre Dynamik, ihre offenen Regelkreisläufe zum Stoff-, Informations- und Energieaustausch mit der Umwelt, ihre Selbstorganisations-, Entwicklungs- und Evolutionsfähigkeit, ihre Robustheit, Variabilität und Plastizität. Notwendige Bedingung für diese charakteristischen Eigenschaften biologischer Systeme – so die Systembiologie in ihrer Sprache – sind allgemein (lokale) Instabilitäten und Nichtlinearitäten (Schmidt, J. C. 2008a). Sie ermöglichen nicht nur Systemerhalt, sondern auch Dynamik und Systemevolution. Ohne Nichtlinearitäten gäbe es keine der für Biosysteme entscheidenden Instabilitäten; ohne Instabilität gibt es keine Transformation von einem Systemzustand in einen anderen.

Konstitutiv für Selbstorganisation sind also *Instabilitäten* – das stellen die aktuellen Struktur- und Systemwissenschaften heraus (vgl. Schmidt, J. C. 2008a). „Selbstorganisation wird in der Regel durch eine Instabilität der ‚alten‘ Struktur gegenüber kleinen Schwankungen eingeleitet“, so Werner Ebeling und Reiner Feistel (Ebeling und Feistel 1994, 46). Instabilität basiert auf Nichtlinearität, sie kann Kipp- und Umschlagspunkte („Bifurkationen“), Rück-

kopplungs-, Wechselwirkungs- und Verstärkungsprozesse induzieren, verbunden mit veränderten Kausalitätstypen. Instabilität meint also nicht, dass Systeme prinzipiell kollabieren können, sondern fokussiert vielmehr auf eine nicht vorhersehbare Systemdynamik.

Wer nun, wie die Synthetische Biologie, die Prinzipien der Selbstorganisation technisch nutzen will, muss bis zu einem bestimmten Punkt auch Instabilität in Kauf nehmen, wenn nicht gar provozieren: Selbstorganisation bedarf des Durchgangs durch Phasen der Instabilität. Sie ist Bedingung für Symmetriebrüche, die aus lokaler Stabilität und Starre herausführen und so Entwicklung und Evolution, Werden und Wachsen ermöglichen.

Doch Nichtlinearität und Instabilität sind für einen *engineering* Zugang, der auf Kontrollierbarkeit zielt, durchaus ambivalent. Sensitivitäten können entstehen, der berühmte Schmetterlingseffekt, und damit auch Nichtprognostizierbarkeiten. Diesen Blick auf die Ambivalenz der Instabilitäten und Nichtlinearitäten, d.h. allgemein die system- und strukturwissenschaftliche Ausrichtung der Synthetischen Biologie, verfolgt Jean-Pierre Dupuy, wenn er sagt: „The engineers of the future will be the ones who know that they are successful when they are surprised by their own creations“ (Dupuy 2004, 76). Eine neue Form von Technik entsteht, die durch eine prinzipielle Unvorhersagbarkeit gekennzeichnet ist – auch dann, wenn von „gerichteter Selbstorganisation“ die Rede ist.

Sieht man also Instabilitäten als Kern einer selbstorganisationsfähigen Technik an, werden Grenzen eines rationalen Designs deutlich: Grenzen der Prognostizierbarkeit und (Re-)Produzierbarkeit treten auf. Bei bestimmten Formen von Instabilität kann es auf aller kleinste Details ankommen. Kleine Ursache können große Wirkungen nach sich ziehen. Technisch können diese Details – d.h. Ursachen, manifest in Anfangs- und Randbedingungen – aus prinzipiellen wie aus pragmatischen Gründen nicht beherrscht werden (Schmidt, J. C. 2008b). Das gilt sowohl für den technischen Zugriff auf lebende Systeme („top-down“; Intervention, Manipulation), als auch für die technische Synthese und Hervorbringung lebender Systeme („bottom-up“; Kreation).

Nicht-wissen, Unsicherheit und Unvorhersagbarkeit gehören somit untrennbar zu einigen Feldern der Synthetischen Biologie hinzu (Schmidt 2012a, b). Dies wird möglicherweise zu Recht nicht allein als Problematik angesehen – d.h. als Kontrollverlust und Wissensdefizit thematisiert –, sondern als besonderes Kennzeichen und Potenzial der Synthetischen Biologie herausgestellt. Angesichts eines Produktions- und Fertigungsziels könne durchaus auf eine umfassende Kenntnis verzichtet und stattdessen im Angesicht von Komplexität und Nichtwissen gehandelt werden: „In fact, ignoring the unknown is the main idea behind synthetic biology.“ (Breithaupt 2006, 22) Es stellt sich allerdings die Frage, in welchem Umfang dann noch der Anspruch der Synthetischen Biologie auf rationale Planung, Steuerung und Kontrolle realisierbar ist.

In der Synthetischen Biologie ist somit ein Spannungsverhältnis angelegt zwischen einer selbstorganisationsfähigen (nachmodernen) „Technik“ einerseits und dem Anspruch auf „rationale“ Konstruktion und Kontrolle andererseits. Der rationale Kontrollanspruch wird nicht nur von wissenschaftlichen Akteuren wie Drew Endy (Endy 2005), sondern auch von der Expertengruppe der EU unmissverständlich formuliert: „In essence, synthetic biology will enable the

design of 'biological systems' in a rational and systematic way.“ (NEST 2005, 5) Angesichts der Instabilitäten, die schon Hans Jonas in der biologischen Technik lokalisierte (vgl. Kapitel 2.1.4 und 2.1.5), wird man Zweifel artikulieren müssen, ob dieser Anspruch nicht fehlgeht.

Die angestrebte funktionelle Ausrichtung organischer Strukturen, die zu Selbsterhaltung und (Selbst-) Entwicklung fähig sind, wird sich deshalb zumeist nur partiell realisieren lassen. Im Bereich der Biosicherheit fordert diese ‚Unzuverlässigkeit‘ aufwändige Maßnahmen, die entweder im genutzten Organismus implementiert werden oder aus externen Vorkehrungen bestehen (z. B. Einschluss, Vernichtung, Nährstoffentzug). Die dabei nur schwer zu realisierende Anforderung ist, dass diese Maßnahmen bzw. Vorkehrungen dauerhaft zur Verfügung stehen.

6.3 Das Konzept der Eingriffstiefe

Die Technikfolgenabschätzung und die wissenschaftliche Beschäftigung mit technischen Risiken können inzwischen schon auf eine lange Tradition zurück blicken. Allerdings basiert der vorherrschende gesellschaftliche Umgang mit der Unsicherheit, die generell mit so ziemlich allen Innovationen verbundenen ist, nach wie vor auf dem *trial and error*-Prinzip: Wir machen einen Schritt, beobachten die Folgen und korrigieren bzw. justieren nach, wenn es nötig und möglich ist. Ein solches Vorgehen ist im großen Ganzen durchaus vernünftig, allerdings nur unter bestimmten Voraussetzungen. Zu diesen gehören zumindest, dass uns im Falle, dass etwas schief geht, sowohl die Wahrnehmungs- und Wissensmöglichkeiten für ein rechtzeitiges Erkennen problematischer Folgen, als auch die Handlungsmöglichkeiten für korrigierende Eingriffe zur Verfügung stehen.

Problematisch wird das Trial-and-Error-Vorgehen somit, wenn diese Voraussetzungen nicht gegeben sind. Dies kann aus dreierlei Gründen der Fall sein. (a) *Kumulative Wirkungen*: Infrage gestellt sind die entsprechenden Wahrnehmungsmöglichkeiten, wenn es sich um schlecht zugängliche, zeitverzögerte oder schleichende Wirkungen handelt (z. B. anthropogener Klimawandel). (b) *Techniktyp bzw. Risikotyp Pandora und Pythia*: Infrage gestellt sind die Möglichkeiten für erfolgreiche korrigierende Handlungen bzw. Maßnahmen, wenn es sich um Wirkungen handelt, die sofort ein irreversibles und tendenziell globales Ausmaß annehmen (z. B. Erzeugung von Plutonium mit einer Halbwertszeit von 240.000 Jahren, Freisetzung von FCKW mit Halbwertszeiten von über 100 Jahren, Freisetzung von zur Selbstvermehrung fähigen (Mikro-)Organismen). (c) *Systemtyp*: Neben der schleichend kumulativen Erzeugung derartiger irreversibler und globaler Wirkungen und ihrer Erzeugung durch besonders wirkmächtige Technologien existiert noch eine dritte Möglichkeit, nämlich die direkte Auslösung sehr weitreichender Wirkungen, wenn in besonders vorgespannte und / oder sensible Systeme eingegriffen wird. Auf diesen dritten Weg bezieht sich der berühmt gewordene Schmetterlingsflügel Schlag, der in ganz spezifischen sensiblen meteorologischen Situationen sogar einen Tornado auslösen kann. Für alle drei Gegebenheiten existieren Methoden zu ihrer Analyse bzw. Technikfolgenabschätzung. Die Untersuchung von etwaigen schleichenden Wirkungen ist auf Computermodelle angewiesen (z. B. Klimamodelle). Die

Untersuchung der Möglichkeit der Auslösung sehr weit reichender Wirkungen durch einen einzelnen Eingriff auf dessen Wirkmächtigkeit ist auf die ‚Charakterisierung der Technologie‘ mithilfe des Kriteriums Eingriffstiefe fokussiert. Und für die Analyse besonders sensibler Systeme bzw. Systemzustände existieren Methoden der Vulnerabilitätsanalyse⁵⁵.

Ebenso können sich Vorsorgemaßnahmen auf alle drei Wege zur Auslösung globaler und irreversibler Wirkungen beziehen, allerdings in sehr unterschiedlichen Phasen von Innovationsprozessen. Die Technikcharakterisierung mithilfe des Kriteriums der Eingriffstiefe kann schon erfolgen, wenn bisher nur die Technik und ihre Funktionalitäten bekannt sind. Eine Vulnerabilitätsanalyse kann greifen, sobald der Anwendungsbereiche und -kontexte bekannt sind. Die Bestimmung kumulierender Effekte kann (und darf) im Zuge eines begleitenden Monitoring erfolgen.

Auch hier lohnt sich ein Blick auf die Praktiken der Chemikalienregulation nicht nur aber vor allem auch nach REACH (i) So kann z. B. die Intensität und das Ausmaß der vom Gesetzgeber verlangten Tests an die Produktionsmengen geknüpft werden (vgl. Führ 2011). Hohe Produktionsmengen erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer Exposition und damit auch die Wahrscheinlichkeit von kumulativen und chronischen Wirkungen. (ii) Zum zweiten ist es schon lange üblich, an die Zulassung von Stoffen, die für einen besonders intensiven Kontakt mit Menschen vorgesehen sind, wie z. B. Lebensmittelzusatzstoffen und Arzneimitteln, besonders hohe Testanforderungen zu knüpfen. Hier wird also auf die Sensibilität der Systeme abgehoben, in die bewusst und absichtlich eingegriffen wird. (iii) Ein weiterer Regulierungsansatz bezieht sich auf besonders problematische Wirkungen, insbesondere mit Blick auf sogenannte CMR-Stoffe, also Stoffe, die im Verdacht stehen, Krebs auszulösen und mutagen oder reproduktionstoxisch zu sein. Ein echter Durchbruch mit Blick auf die Verankerung des Vorsorgeprinzips in der Chemikalienregulierung von REACH bezieht sich schließlich auf die oben schon mit der Eingriffstiefe in Verbindung gebrachte Entgrenzungsproblematik, auf die Ausweitung von Wirkungsketten in Raum und Zeit. Chemikalien mit besonderen chemisch-physikalischen Eigenschaften, insbesondere mit hoher Persistenz und Bioakkumulation (vpvb = very persistent, very bioaccumulative), müssen allein aufgrund dieser Eigenschaften einem intensiveren Zulassungsverfahren unterzogen werden. Und dies muss interessanter Weise noch ganz unabhängig davon geschehen, ob auch schon Hinweise auf etwaige problematische Wirkungen vorliegen⁵⁶. Dies ist ein schönes Beispiel dafür, dass die Eingriffstiefe als Technologie- bzw. Stoffqualität noch unabhängig vom konkreten Einsatzgebiet schon in der Gesetzgebung berücksichtigt wird. Der wesentliche Grund ist hier die Entgrenzung, insofern eine hohe Persistenz und Bioakkumulation in der Regel zu einer hohen Exposition führt.

⁵⁵ Vgl. hierzu von Gleich et al. (2010)

⁵⁶ Da das toxikologische Risiko als Funktion von Gefährdungspotenzial (Wirkungen) und Exposition (dem Stoff ausgesetzt sein) definiert wird, greift hier ein wirkungsunabhängiges Vorsorgeprinzip (!) allein aufgrund der erwartbar hohen Exposition durch die Stoffeigenschaften Persistenz und Bioakkumulation. Diese erhöhte Expositionswahrscheinlichkeit zusätzlich verschärfend kam bei FCKWS noch die Gasförmigkeit (Volatilität) und bei vielen anderen Persistent Organic Pollutants (PoPs) die Fettlöslichkeit und damit auch Bioverfügbarkeit und Bioakkumulation dazu. Letztendlich waren es die Erfahrungen mit diesen Chemikaliengruppen, die zu den erwähnten Regelungen in REACH geführt haben.

Der Untersuchungsansatz, der auch in dieser Studie verfolgt wird, fokussiert also auf die *Qualität des Eingriffs* (der Technologie) und weniger auf die anderen beiden Wege zur Erreichung tendenziell irreversibler und globaler Wirkungen, also (a) weniger auf kumulative Wirkungen (Eingriffshäufigkeit) und (b) weniger auf den Zustand der Systeme, in die eingegriffen wird. Dies hat vor allem damit zu tun, dass der Charakter des Eingriffs bzw. die zum Einsatz kommende Technologie schon in einer Phase bestimmt werden kann, in der die Häufigkeit der Eingriffe und die Systeme, in die eingegriffen wird, z. T. noch gar nicht bekannt sein können.

Im Fokus einer dem Vorsorgeprinzip verpflichteten sehr früh im Innovationsprozess ansetzenden Folgenabschätzung stehen somit nicht vornehmlich solche Technologien, Eingriffe und Veränderungen, bei denen wir uns auch im Prinzip auf einen gesellschaftlichen Lernprozess nach dem trial and error Prinzip verlassen könnten, sondern diejenigen Eingriffe und Technologien, die zu den angesprochenen Entgrenzungen führen, deren Wirkungen unüberschaubar, unkontrollierbar und nicht revidierbar (rückholbar) sind: Im Fokus stehen also Technologien und Eingriffe, bei denen nichts schief gehen darf, weil bei Fehlern nicht angemessen gegengesteuert werden kann. Es geht um Technologien und Eingriffe, die nicht fehlerfreundlich sind. Diesen Typ von Eingriffen und Technologien versuchen wir mit dem Kriterium der Eingriffstiefe zu fassen. Im Unterschied zu verwandten Kriterien wie Wirkmächtigkeit, Rückholbarkeit oder Fehlerfreundlichkeit konzentriert sich das Kriterium der Eingriffstiefe dabei nicht auf die Wirkungen, sondern auf die Eigenschaften (den Charakter) der Eingriffe bzw. Technologien, die diese entgrenzenden Wirkungen erst hervorbringen.

Als qualitative Definition von Eingriffstiefe kann formuliert werden: Eine besonders eingriffstiefe Technologie ist eine, bei der nicht mehr nur an den Phänomenen, also an den direkt wahrnehmbaren Eigenschaften von Gegenständen (physikalischen Objekten), Stoffen (chemischen Objekten) und Organismen (biologischen Objekten), sondern direkt an Strukturen technisch angesetzt wird, die diese Phänomene sehr weitgehend steuern (gezielte technische Manipulation atomarer, molekularer Strukturen und des Genoms) (von Gleich 1989, 1999). Daraus folgt eine hohe Wirkmächtigkeit dieser Manipulationen.

Zur Verdeutlichung des Technikbewertungskriteriums „Eingriffstiefe“ und die daraus folgende Wirkmächtigkeit von Technologien sei auf die Abbildung 3 verwiesen. Welche Eigenschaften (bzw. Ansatzpunkte) eines Eingriffs bzw. einer Technologie sind besonders wirkmächtig, indem sie besonders lange Wirkungsketten in Raum und Zeit auslösen, bis hin zu irreversiblen und globalen Wirkungen? Und welche Folgen haben solche Eingriffstiefen und erhöhten Wirkmächtigkeiten auf das Ausmaß unseres Wissens über mögliche Folgen? Besonders lange Wirkungsketten werden ausgelöst durch die Persistenz von Stoffen oder erzeugten Funktionalitäten synthetisch-biologischer Konstrukte (durch deren Persistenz bzw. extrem lange Halbwertszeiten in der Umwelt), durch eine hohe Mobilität von Stoffen oder Konstrukten in Organismen (bspw. Überwindung der Blut-Hirnschranke) und in der Umwelt sowie durch die Fähigkeit der Konstrukte zur Selbstreplikation. Diese Eigenschaften und Fähigkeiten führen tendenziell zu einer sehr hohen Exposition und zur Nicht-Rückholbarkeit, wie dies bei den FCKWs und den

Persistent Organic Pollutants (PoPs) der Fall war, und wie es bei der Freisetzung genetisch veränderter zur Selbstreplikation fähiger (Mikro-)Organismen der Fall sein kann. Nicht nur, wenn etwas massiv in die Umwelt eingebracht wird, sondern auch, wenn sich etwas sehr lange in der Umwelt halten und dort vermehren kann, steigt die Wahrscheinlichkeit für problematische Expositionen, steigt die Möglichkeit durch Ausbreitungs- und Verteilprozesse, dass Orte erreicht werden, an die man bei der Produktion oder Freisetzung nicht im Geringsten gedacht hatte, also z. B. bei den FCKWs die Stratosphäre, in der aufgrund der dort vorfindbaren harten UV-Strahlen die bisher für persistent und damit für ungefährlich gehaltenen Moleküle doch ‚geknackt‘ wurden und anschließend die freigesetzten Chloratome in einer über 100.000fachen Kettenreaktion die schützenden Ozonmoleküle zu zerlegen begannen.

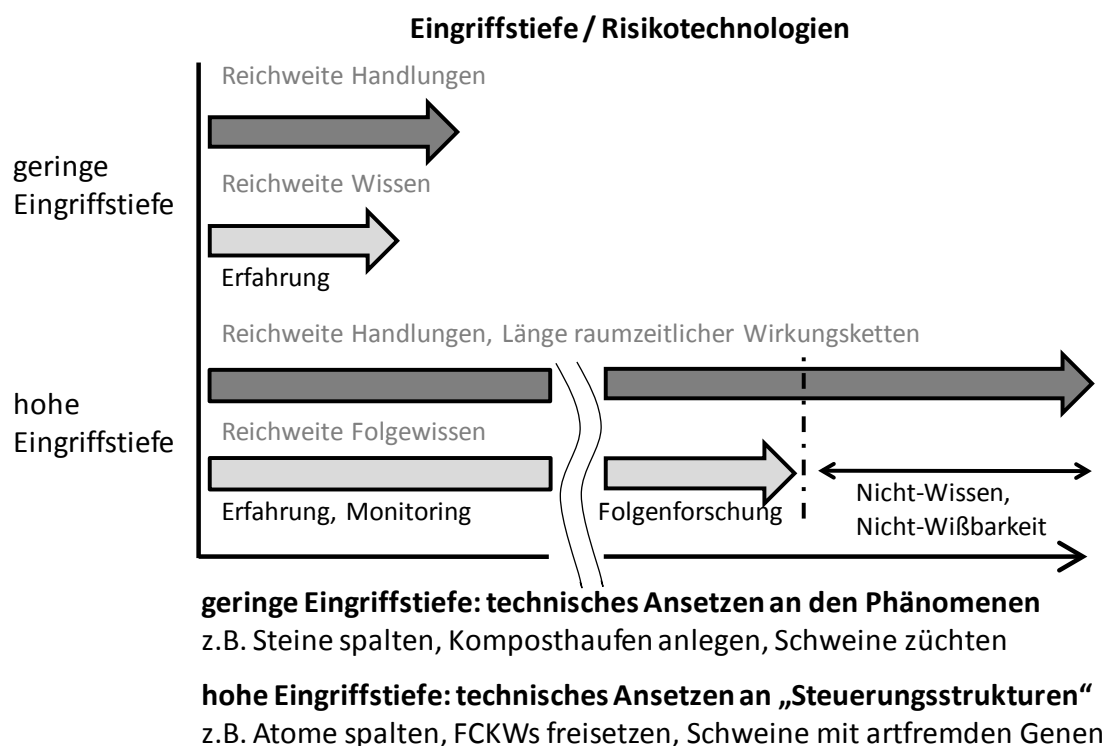


Abbildung 44: Eingriffstiefe und Wirkmächtigkeit sowie raum-zeitliche Reichweite von Eingriffen und Wissen über mögliche Folgen. Quelle: eigene Abbildung

Exemplarisch wird in Abbildung 44 verdeutlicht, dass im Zuge der Erhöhung der Eingriffstiefe und Wirkmächtigkeit, also der Ausdehnung der auf einen Schlag ausgelösten Wirkungsketten in Raum und Zeit, sich das Ausmaß des Nicht-Wissens durch die Technik (als Charakteristikum des Eingriffs) drastisch erhöht. Die Reichweite unseres Wissens über mögliche Folgen kann mit der technischen Ausdehnung der Reichweite unserer Handlungen nicht Schritt halten. Es entsteht eine wesentlich größere Wissenslücke. Damit wird deutlich, dass sich in diesen Fällen ein Vorgehen nach dem *trial and error* Prinzip verbietet, weil, wenn etwas schief geht, nicht mehr angemessen reagiert bzw. korrigierend eingegriffen werden kann. In diesen Fällen wird der Vorsorgeimperativ verletzt, der in freier Anlehnung an Jonas lauten könnte: Handle so, dass Du für den Fall, dass etwas schief geht, immer noch korrigierend eingreifen kannst!

Festzuhalten bleibt, dass sich Technologien mit Blick auf ihre Eingriffstiefe und Wirkmächtigkeit unterscheiden lassen, und dies auch schon in einer Phase möglich ist, in der ihre Anwendungsbereiche und Anwendungsintensitäten noch gar nicht bekannt sind. Festzuhalten bleibt ferner, dass es Risikofreiheit (das sogenannte Nullrisiko) nicht geben kann, weil die Reichweite unseres Wissens über Technikfolgen immer hinter der Reichweite von Technikwirkungen zurück bleibt. Auch wenn also sowohl das Spalten von Steinen als auch das Spalten von Atomen gefährlich ist, genauso wie das Anlegen eines Komposthaufens und das Freisetzen von FCKWs oder das Züchten von Organismen und deren gentechnische Veränderung, so gibt es doch qualitative Unterschiede zwischen diesen Eingriffsqualitäten, die wir durch eine ‚Charakterisierung‘ von Technologien (durch Bestimmung ihrer Eingriffstiefe) schon sehr früh im Innovationsprozess erfassen können.

Dabei geht es zunächst nur darum, dass eine hohe Eingriffstiefe als ein Indiz für eine berechtigte ‚hohe Besorgnis‘ anerkannt wird. Eine hohe Eingriffstiefe und Wirkmächtigkeit muss nicht quasi automatisch zu sehr großen Problemen und zu sehr weitreichenden Vorsorgemaßnahmen führen, wie z. B. zu einem Moratorium oder gar zum gänzlichen Verzicht und Verbot. In einem ersten Schritt geht es erst einmal nur darum, diese Qualitätsunterschiede zu erkennen und anzuerkennen und nicht so zu tun, als existiere beispielsweise kein Unterschied zwischen der Züchtung durch Auslese und der gentechnischen Konstruktion über Artgrenzen hinweg⁵⁷. Gefährdungspotenziale sind ohne Expositionen oder Eintrittswahrscheinlichkeiten bekanntlich noch keine Risiken. Und noch ein Weiteres gilt es zu bedenken: Neben die Analyse von Gefährdungspotenzialen (Risiken) muss immer auch die Analyse von Nutzenpotenzialen (Chancen) treten und sodann eine gegenseitige Abwägung zwischen den beiden erfolgen. Wenn wir zu besonders eingriffstiefen Technologie mit entsprechenden Gefährdungspotenzialen greifen wollen, lassen sich die Gefährdungspotenziale durch Gestaltung der Einsatzbedingungen eventuell deutlich mindern. Zudem können auf der Nutzenseite sehr gute Gründe vorliegen, die den Einsatz besonders eingriffstiefer Technologien in den jeweiligen Bereichen unter bestimmten Bedingungen rechtfertigen⁵⁸.

6.4 Ähnlichkeit und Fremdheit

Traditionell hat die Risikoforschung und Risikobewertung nicht zuletzt bei der Bestimmung des Gefährdungspotenzial gentechnisch veränderter Organismen mit dem Ähnlichkeitsprinzip gearbeitet, um Risiken qualitativ oder quantitativ zu beschreiben. Der Grundgedanke ist: wenn ein neuer Organismus einem bekannten ähnlich ist, dann wird er sich ähnlich verhalten und die Risiken werden vergleichbar sein. In der gentechnischen Risikobewertung werden manipulierte Biosysteme danach beurteilt, inwieweit sie dem natürlichen

⁵⁷ Es darf an dieser Stelle daran erinnert werden, dass seinerzeit der groß angelegte partizipative Dialogprozess über die Grüne Gentechnik in Deutschland genau an diesem Punkt gescheitert ist, weil genau diese „besondere Qualität des gentechnischen Eingriffs“ nicht anerkannt wurde (van den Daele et al. 1996).

⁵⁸ Die Haltung der Bevölkerung gegenüber der Gentechnik entspricht dieser Auffassung, wenn sie die Forschung an Mikroorganismen und für medizinische Zwecke massiv unterstützt, Anwendungen der Gentechnik in der Landwirtschaft in Nutztieren, Nahrungsmitteln und Pflanzen jedoch nur die geringste Zustimmung erhalten (EU 1993)

Vorbild ähneln oder einem anderen, gut untersuchten manipulierten Organismus⁵⁹. Das Ähnlichkeitsprinzip läuft in der bottom-up und orthogonalen Synthetischen Biologie, in der Biosysteme de novo konstruiert werden und ggf. emergente Eigenschaften aufweisen, ins Leere – freilich nicht bei anderen Typen des Synthetischen Biologie. Nach einer radikalen Synthese existieren womöglich keine Ähnlichkeiten, auf die man sich stützen könnte. Eingeführte Risikoszenarien werden problematisch – bis unmöglich.

Das Ähnlichkeitsprinzip scheitert damit am Kern der Technik selbst – und an der von dieser erzeugten Komplexität und dem prinzipiellen Nichtwissenkönnen. (a) Durch Selbstorganisation und -replikation können sich DNA-Bauteile verwandeln und abrupt andere Eigenschaften aufweisen, etwa für toxische Produkte codieren (Verwandlungs-Problematik). Bei Mutationen ist dieses Phänomen bekannt. Die Mutation eines einzigen Teils verändert die Eigenschaften des gesamten genetischen Schaltkreises, des Proteins oder einer Zelle. (b) Eine Prognose-Problematik liegt in mehrfacher Hinsicht vor. Aus den basalen Sequenzen lassen sich die Eigenschaften nicht prognostizieren, weil diese möglicherweise gar nicht determiniert sind. Ferner lassen sich aus einem ähnlichen Gen nicht ähnliche Eigenschaften ableiten. Wie sich ein Organismus in einem anderen Milieu verhalten wird, ist nicht prognostizierbar. Das gilt insbesondere für die Freisetzung in die Umwelt. Zudem kann man wenig über das Langzeitverhalten selbst im selben Milieu aussagen. Das ist der Komplexität biologischer Systeme geschuldet. (c) Daraus folgt in kognitiver Hinsicht eine Klassifikations-Problematik. Es existiert keine Taxonomie der Biosysteme der Synthetischen Biologie. Vielleicht kann es eine solche angesichts der vielfältigen möglichen Biosysteme auch gar nicht geben. Wir haben es mit einem prinzipiellen Nichtwissen zu tun.

Gegenüber der noch in der Gentechnik angewandten Ableitung möglicher Eigenschaften aus einem Vergleich, wird deshalb unser Ansatz umso wichtiger, der darauf beruht, die risikobestimmenden Funktionalitäten zu erkennen und auf dieser Basis den entsprechenden Umfang von Folgewirkungen abzuschätzen. Mit den folgenden Abschnitten soll eine entsprechende Diskussion des Gefährdungspotenzials möglicher Neuschöpfungen der Synthetischen Biologie angestoßen werden.

6.5 Die Gefährdungspotenziale biologischer Funktionalitäten – eine erste Kategorisierung

In der nun folgenden Analyse der potenziellen (Aus-) Wirkungen neuer Funktionalitäten sollen *allgemeine* Aussagen über *Gefährdungspotenziale* gemacht werden. Die Bestimmung von *Risiken* bedarf darüber hinaus (weitergehend) eines *konkreten* Wissens über Anwendungsziele und Anwendungskontexte, um die Expositionsmöglichkeiten und Eintrittswahrscheinlichkeiten abschätzen zu können. Aussagen über spezifische Risiken neuer biologischer Konstruktionen sind deshalb in dieser frühzeitigen Phase des Innovationsprozesses (sozusagen auf theoretischem Wege) kaum

⁵⁹ Vgl. hierzu die „Verordnung über die Sicherheitsstufen und Sicherheitsmaßnahmen bei gentechnischen Arbeiten in gentechnischen Anlagen (Gentechnik-Sicherheitsverordnung - GenTSV)“ vom 24.10.1990, zuletzt geändert durch Art. 4 V v. 18.12.2008 I 2768 (GenTSV 1990)

möglich. Derartige Analysen müssen im Zuge der nächsten Phasen des Innovationsprozesses ausgiebigen Tests vorbehalten bleiben, die auch eine Beobachtung langfristiger Veränderungen sowohl der Konstrukte selbst, als auch ihrer potenziellen Umgebungen im Anwendungskontext beinhalten müssen. Möglich hingegen sind Abschätzungen, die sich auf die zugrundeliegenden Funktionalitäten und deren Verknüpfungen beziehen.

Wir wollen uns bei der Diskussion des Gefährdungspotenzials neuer Funktionalitäten auf Aspekte beschränken, die allgemein aus ihren, bzw. den Eigenschaften der sie ermöglichenden, Mechanismen bzw. Organismen ableitbar sind. Angesichts der erweiterten Kombinationsmöglichkeiten, die von der Synthetischen Biologie mit ihren möglichst unbegrenzten, teilweise standardisierten Konstruktionsansätzen angestrebt werden, muss neben den nutzbringenden Effekten auch mit einer entsprechenden Vielzahl nachteiliger Effekte zu gerechnet werden. Um das daraus entstehende Gefährdungspotenzial der Organismen und Konstruktionen, die in den Teilgebieten der Synthetischen Biologie ermöglicht werden, benennen zu können, sollen zunächst Kategorien entwickelt werden, die sich an den Eigenschaften eines ‚lebenden‘ Organismus und seiner Nähe zur biomolekularen Grundlage der natürlichen Lebewesen orientieren.

Auf der Basis einer Darstellung von Benner et al. (2011) sind zunächst die Funktionalitäten, die diesen Kategorien zugrundeliegen, aufgelistet:

- 1) die Fähigkeit zur Vermehrung oder zumindest zur Selbsterhaltung,
- 2) die Fähigkeit zur Entwicklung und Anpassung sowie
- 3) eine natürliche oder nah verwandte genetische biochemische Grundlage, die einen Austausch genetischer Information mit natürlichen Organismen ermöglicht.

Eine vierte, für alle denkbaren Entitäten geltende Funktionalität ergänzt diese Aufzählung:

- 4) molekulare Interaktionen von Zwischenprodukten und Produkten der veränderten oder neuen (bio-)chemischen Reaktionen mit den (bio-)chemischen Prozessen anderer Organismen oder organischer bzw. anorganischer Materie der Umgebung.

Im Gegensatz zu den Funktionalitäten 1-3 umfasst die vierte Funktionalität alle natürlichen, veränderten und künstlichen biologischen Entitäten (vgl. Abbildung 45). Deshalb muss auch vor jedem Anwendungsfall untersucht werden, welche molekulare Wechselwirkungen mit umgebenden Materialien und Organismen auftreten können. Die Diskussion der möglichen risikoerzeugenden Eigenschaften wird sich in diesem Kapitel jedoch auf Möglichkeiten der Proliferation, der Evolution und des Transfers genetischer Information beschränken. In Abbildung 45 sind die Kategorien des Gefährdungspotenzials dargestellt, die sich aus den Kombinationen der Funktionalitäten 1-3 ergeben.

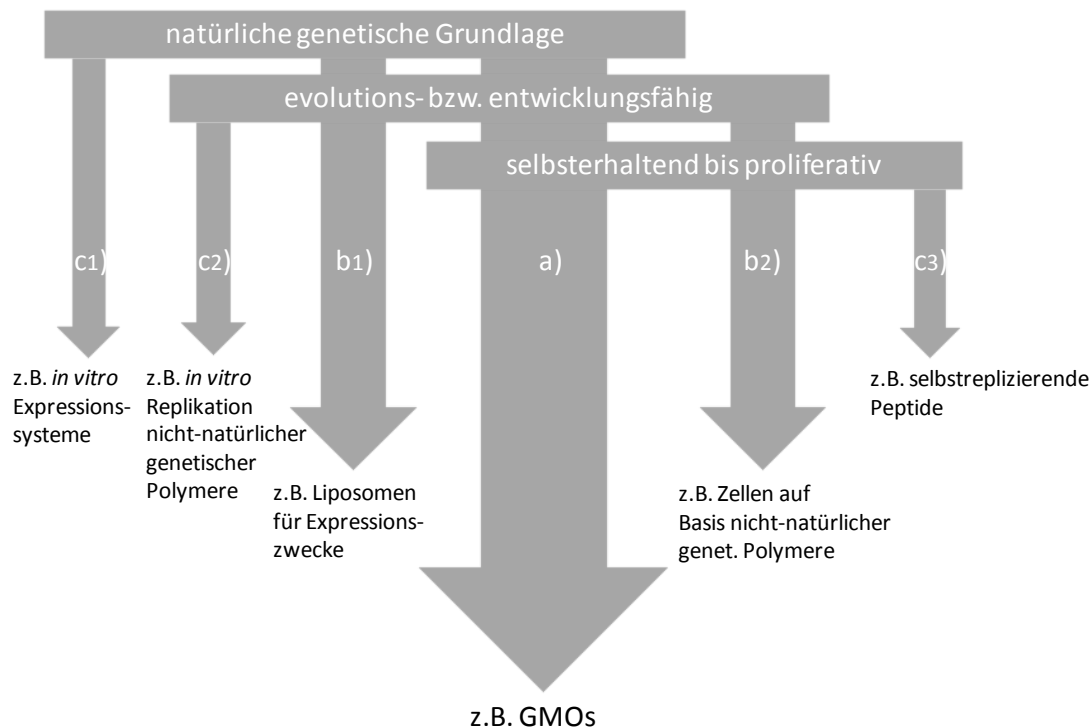


Abbildung 45: Mögliche gefährdende Funktionalitäten und potenzielle Kombinationen⁶⁰, verändert nach Benner et al. 2011

Aus der teilweisen bzw. vollständigen Kombination dieser Eigenschaften können drei Kategorien der Gefährdung abgeleitet werden:

- a) Funktionalitäten und Konstrukte der Synthetischen Biologie, die alle drei Eigenschaften vereinen, können der Kategorie mit dem komplexesten Gefährdungstypus zugeordnet werden. Sie bauen auf natürlichen biochemischen Grundlagen auf, d. h. sie können Erbinformation mit der natürlichen belebten Umwelt austauschen und möglicherweise auch in ihr parasitieren. Sie sind selbsterhaltend, d. h. ihr Stoffwechsel ist nicht abhängig von einer nicht natürlich im notwendigen Maße vorkommenden Chemikalie oder von künstlichen Umgebungsbedingungen. Zudem sind sie vermehrungsfähig, ihre Population kann also zunehmen, was ihre weitere Ausbreitung fördert. Und zusätzlich sind sie auch entwicklungsfähig, d. h. diese Organismen können sich und damit ihre Eigenschaften im Laufe der Zeit verändern und ggf. veränderten Umgebungsbedingungen anpassen. Bisher waren diese Eigenschaften in genetisch veränderten Organismen (GVO) vereint.
- b) Die mittlere Kategorie des Gefährdungstypus vereint jeweils nur zwei der oben genannten Eigenschaften. Konstrukte, die in diese Kategorie fallen, sind daher entweder (b1) nicht selbsterhaltend bzw. vermehrungsfähig, wie z. B. Liposomen, die funktionelle Biomoleküle und genetische Information zu Expressionszwecken einschließen (Nourian et al. 2012). Diese können aber durch die Möglichkeit des Austauschs von genetischer Information oder deren evolutive

⁶⁰ Der im abgebildeten Schema verwendete Ausdruck „genetische Polymere“ ist ein Sammelbegriff für die natürlichen (DNA) und alle in ihrem molekularen Grundaufbau veränderten bzw. vollständig synthetischen (also nicht-natürlichen) Varianten genetischer Informationsträger.

Veränderungen eine Gefährdung der belebten natürlichen Umwelt darstellen. Eine weitere Kombinationsmöglichkeit in dieser Risikokategorie besteht in Organismen, die eine im Vergleich zu natürlichen Lebewesen veränderte biochemische Grundlage besitzen (b2) (Schmidt und de Lorenzo 2012). Wenn sie entwicklungsfähig und sogar vermehrungsfähig sind, können auch sie zu höheren Gefährdungspotenzialen beitragen. Trotz fehlender Möglichkeit zur Interaktion mit natürlichen Organismen auf genetischer Ebene stellen sie ein potentielle Gefährdungsquelle dar, weil nicht ausgeschlossen werden kann, dass sie mit anderen Organismen auf ökologischer Ebene interagieren oder konkurrieren und, abhängig von ihrer biochemischen Grundlage evtl. nicht vollständig abgebaut werden können. Unter Umständen könnten auch sie zum Parasitismus in natürlichen Organismen fähig sein.

- c) Eine dritte Kategorie des Gefährdungstypus umfasst Organismen, die nur eine der erwähnten grundlegenden Risikokomponenten aufweisen. Hierzu zählen *in vitro*-Zusammenstellungen von Biomolekülen, deren Zusammensetzung sich wegen fehlender Replikationsprozesse (jenseits von Alterungsprozessen) nicht verändern kann, die also nicht entwicklungsfähig sind und sich ohne kontinuierliche Zugabe von Energieträgern und metabolischen Komponenten auch nicht selbst erhalten können (c1). Daneben gehören zu dieser Kategorie *in vitro* replizierbare, unnatürliche genetische Systeme, deren Nukleobasen während der Replikationsschritte ausgetauscht werden können (c2), wie es Sismour und Benner gezeigt haben (Sismour und Benner 2005; Benner et al. 2011). Sind die erzeugten Systeme lediglich selbsterhaltend bis proliferativ (c3), dann ist beispielsweise ein Ansatz zur Erzeugung einer künstlichen Zelle hier einzuordnen, der zunächst ohne Erbinformation angelegt ist (Solé 2009).

Auch wenn Konstruktionen der letztgenannten Kategorie nur eine der risikorelevanten Funktionalitäten aufweisen, müssen auch sie unter Beachtung des Vorsorgeprinzips intensiv untersucht werden. Denn biologische Strukturen können zu vielfältigen Wechselwirkungen in der Lage sein. Dies ist besonders bedeutsam, wenn sie sich in natürlichen Organismen anreichern oder in der Umwelt persistent ubiquitär vorliegen. Deutlich wird dies am Beispiel der sogenannten Prion-Proteine, der Ursache für Transmissible Spongiforme Enzephalopathien (TSE), wozu auch die Bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) gehört. Sie können durch den Kontakt mit strukturhomologen Wirtsproteinen eine Konformationsänderung bewirken, die sich auf benachbarte Proteine überträgt. Letztendlich führt die Anhäufung dieses für die Zellen hinderlichen ‚Proteinmülls‘ zu einem Verlust großer Teile des Gehirns durch Gewebszerstörung (Norrby 2011).

Abschließend sei bemerkt, dass zwischen den drei risikobestimmenden Funktionalitäten, die den erwähnten Kategorien zugrunde liegen, durchaus qualitative Unterschiede bestehen. Die Besonderheit der auf evolutionären Prozessen beruhenden Entwicklungsfähigkeit und sowie der Fähigkeit zur Vermehrung wird im Zusammenhang mit Mikroorganismen schon von Tucker und Zilinskas in ihrer vielzitierten Arbeit zur Synthetischen Biologie aus dem Jahre 2006 erwähnt: „ [...] *because engineered microorganisms are self-*

replicating and capable of evolution, they belong in a different risk category than toxic chemicals or radioactive materials.“ (Tucker und Zilinskas 2006, 31). Vermehrungs- und Evolutionsfähigkeit sollten zudem auch in ihrer Bedeutung als risikobestimmende Funktionalitäten über der reinen Möglichkeit zum Gentransfer eingeordnet werden, denn mit ihnen sind veränderte – und damit potenziell auch gefährdendere Eigenschaften – sowie eine erhöhte Exposition verbunden. Aber auch zwischen der Evolutionsfähigkeit und der Proliferation sollte noch einmal unterschieden werden. Denn mit der Vermehrung einer Entität wird 1.) eine erhöhte Exposition gegenüber ihren gefährdenden Eigenschaften möglich und 2.) können durch Gentransfer übertragene schädliche Eigenschaften eine weitaus verbreitetere Wirkung hervorrufen.

6.5.1 Das Gefährdungspotenzial von Neukombinationen in der Synthetischen Biologie

Die auf der Grundlage neuer Kombinationsmöglichkeiten erzeugten Funktionalitäten bringen nicht nur Vorteile mit sich. Sie sind, je nach dem Typ der Neukombination, mit spezifischen Gefährdungen unterschiedlicher Grade verbunden. Die Darstellung der Gefährdungspotenziale folgt den im Kapitel 2.3.2 vorgestellten Typen von Kombinationsmöglichkeiten, die in der Synthetischen Biologie vorliegen.

6.5.2 Gefährdungspotenzial der Kombination neuer molekularer Grundbausteine

Der Nachweis, dass synthetische genetische Systeme evolutionsfähig sind (Benner et al. 2011), bedeutet, dass sie entsprechend den in Kapitel 6.5 vorgestellten Kategorien der Gefährdung als entwicklungsfähig, aber nicht selbsterhaltend einzuordnen sind (Kategorie c2). Dies gilt allerdings nur, solange diese Systeme noch abhängig von der Bereitstellung fremder Nukleobasen bzw. Aminosäuren sind. Sind die neuen Grundbausteine durch natürliche Prozesse nicht oder zumindest schwerer abbaubar, dann führt ihre Persistenz zu einem erhöhten Expositionspotenzial (vgl. Tabelle 20)

Da Systeme bzw. Organismen, die auf neuen molekularen Grundbausteinen aufbauen, wegen ihrer nur eingeschränkten Fähigkeit zum Austausch mit natürlichen Lebewesen, als eine mögliche sichere Variante der Synthetischen Biologie angesehen werden, wollen wir ihre Vorzüge, aber auch ihr Gefährdungspotenzial ausführlich in Kapitel 7.2 behandeln.

6.5.3 Gefährdungspotenzial der gezielten Gestaltung und Kombination von Genen und Molekülen

Für Gene und Kombinationen von Genen und genetischen Elementen muss, wenn sie eine natürliche genetische Grundlage besitzen, die im Kapitel 6.5 vorgestellte nächsthöhere Stufe der Kombination risikorelevanter Eigenschaften angenommen werden (Kategorie b1), denn sie sind entwicklungsfähig (Mutation, Rekombination), und zudem besteht das Risiko eines horizontalen Gentransfers. Wenn sie in Wirtsorganismen vorliegen, dann sind sie potenziell auch selbsterhaltungsfähig bis proliferativ und gehören entsprechend zur komplexesten Gefährdungskategorie a).

6.5.4 Gefährdungspotenzial komplexer Kombinationen natürlicher Elemente

Wenn die komplexen Neukombinationen natürlich vorkommender Proteine in Wirtszellen implementiert werden, dann kombinieren sie gemäß der oben eingeführten Beschreibung alle risikofördernden Eigenschaften und sollten dementsprechend, ebenso wie Protozellen, die auch genetisch auf einer natürlichen biomolekularen Grundlage beruhen und selbsterhaltend sowie entwicklungsfähig sind, der höchsten Gefährdungskategorie a) zugeordnet werden (vgl. Kapitel 6.5). Das Expositionspotenzial dieser vollwertigen Zellen wird durch ihre Proliferation und das Gefährdungspotenzial durch ihre Adaption an veränderte Umweltbedingungen erhöht (vgl. Tabelle 20). Nicht selbsterhaltende bzw. zusätzlich nicht entwicklungsfähige Konstruktionen, wie etwa zellfrei verwendete Kombinationen von Enzymen zu Synthesezwecken (Hodgman und Jewett 2012), können entsprechend niedriger eingestuft werden (Gefährdungskategorien b1 bzw. c1).

6.5.5 Gefährdungspotenzial komplexer Kombinationen nicht-natürlicher Elemente

Für alle Konstrukte und Organismen – und somit auch für Mikro- und Nanoreaktoren sowie für alle sonstigen „zellfreien“ (immobilisierten und nicht immobilisierten) Ansätze gilt, dass bei einer Verwendung von DNA bzw. RNA-Material auch die Möglichkeit eines horizontalen Gentransfers zu natürlichen Zellen und mehrzelligen Organismen in Betracht gezogen werden muss.

Falls die Möglichkeit eines Gentransfers nicht gegeben ist, dann kann immer noch die Proliferations- und Adaptionfähigkeit (Evolution) synthetischer Zellen ihr Expositions- und Gefährdungspotenzial erhöhen (Kategorie b2, vgl. auch Tabelle 20). Bei Mikro- und Nanoreaktoren beschränkt sich die Gefährdungsanalyse auf ihre stofflichen Eigenschaften, weil die beiden zusätzlichen Gefährdungskategorien der Evolutionsfähigkeit und der Möglichkeit der Selbsterhaltung nicht vorliegen.

Falls die naturfremden molekularen Grundbausteine (z. B. unnatürliche Nukleinsäuren) dieser Entitäten schlechter oder sogar überhaupt nicht natürlich abbaubar sein sollten, dann muss aufgrund ihrer verstärkten Persistenz auch ein erhöhtes Expositionspotenzial angenommen werden (vgl. Tabelle 20).

6.6 Expositions- und Gefährdungspotenziale biologischer Funktionalitäten

Im Rahmen der oben eingeführten Stufen von Komplexität kann die gesamte Palette biologischer Funktionalitäten ausgeschöpft werden. Um unabhängig von den Komplexitätsebenen eine Gesamtübersicht der für die Entstehung eines Risikos wichtigen expositions- bzw. gefährdungsrelevanten Charakteristika dieser biologischen Funktionalitäten zu ermöglichen, wurden sie in der Tabelle 20 einzeln aufgeführt.

Tabelle 20: Biologische Funktionalitäten und ihre Expositions- und Gefährdungspotenziale, die mit der Synthetischen Biologie erschlossen werden könnten

Funktionalität oder Kombination von Funktionalitäten	ermöglichende Struktur⁶¹	ermöglichender Prozess	Expositions-potenzial	Gefährdungspotenzial
WACHSTUM	<ul style="list-style-type: none"> • Zelle 	<ul style="list-style-type: none"> • Anabolismus 	<ul style="list-style-type: none"> • – 	<ul style="list-style-type: none"> • Möglicher Verbrauch von knappen Rohstoffen zum Biomasseaufbau • Nahrungskonkurrenz mit natürlichen Organismen
REPRODUKTION	<ul style="list-style-type: none"> • Zelle 	<ul style="list-style-type: none"> • Anabolismus • Replikation 	<ul style="list-style-type: none"> • Steigerung durch erhöhte Präsenz (Folgegenerationen) und Populationsvergrößerung (bei mehr als einem Nachkommen pro elterlichem Organismus) 	<ul style="list-style-type: none"> • Konkurrenz zu / Verdrängung von natürlichen Organismen
EVOLUTION	<ul style="list-style-type: none"> • Gene 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutation (inkl. Neukombination und Sequenzverlust) 	<ul style="list-style-type: none"> • Steigerung durch erhöhte Persistenz (Überlebensfähigkeit) • Verbesserung der Fitness, Widerstands- bzw. Überlebensfähigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Kolonisierungskapazität, Wirtsbereich • Entwicklung gefährdender Eigenschaften oder Funktionen

⁶¹ Diese Spalte bezieht sich auf (modifizierte) natürliche biologische Strukturen sowie auch auf synthetische biologische Strukturen.

Funktionalität oder Kombination von Funktionalitäten	ermöglichende Struktur⁶¹	ermöglicher Prozess	Expositions-potenzial	Gefährdungspotenzial
SELBSTORGANISATION	<ul style="list-style-type: none"> • Abhängig von der Ebene der Selbstorganisation: <ul style="list-style-type: none"> ○ Moleküle (z. B. DNA, RNA, Proteine) ○ Supramolekulare aber noch subzelluläre Strukturen (z. B. Organellen, Membranen) ○ Regulatorische Netzwerke ○ Zellen ○ Organismen ○ Populationen 	<ul style="list-style-type: none"> • molekulare Selbstorganisation • intrazelluläre Selbstorganisation und Selbstregulation • interzelluläre Selbstorganisation und Selbstregulation 	<ul style="list-style-type: none"> • - 	<ul style="list-style-type: none"> • Unkontrollierte Selbstanordnung oder Selbstregulation biologischer Prozesse mit nachteiligen Effekten
STRUKTURBILDUNG	<ul style="list-style-type: none"> • Proteine • Nukleinsäuren • Zucker (Proteoglykane) • Fettsäuren (Membranen) • zelluläre Gewebe 	<ul style="list-style-type: none"> • molekulare Anziehungs- oder Bindungskräfte 	<ul style="list-style-type: none"> • - 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxizität oder Sensibilisierungspotenzial der resultierenden Strukturen •

Funktionalität oder Kombination von Funktionalitäten	ermöglichende Struktur⁶¹	ermöglichender Prozess	Expositions-potenzial	Gefährdungspotenzial
METABOLISMUS (SYNTHESE [ANABOLISMUS] UND DEGRADATION [KATABOLISMUS] VON CHEMISCHEN VERBINDUNGEN)	<ul style="list-style-type: none"> • Zellfreie Systeme • Protozellen • Zellen 	<ul style="list-style-type: none"> • Metabolische Reaktionswege 	<ul style="list-style-type: none"> • - 	<ul style="list-style-type: none"> • Schädlicher Abbau wertvoller bzw. unentbehrlicher Materialien (z. B. Lignozellulose) • Störung bedeutender bio-geo-chemischer Prozesse (Stickstofffixierung, pH-Regulierung) • Umweltkontamination durch gefährliche chemische Substanzen, produziert durch (synthetische) biologische Strukturen oder Entitäten, die zur Replikation bzw. Reproduktion fähig sind und Kontakt zur Umwelt erlangt haben
SIGNALWAHRNEHMUNG	<ul style="list-style-type: none"> • Signalsensitive Proteine und Nukleinsäuren (DNA und RNA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Molekulare Wahrnehmung durch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bindung ○ Modifikation 	<ul style="list-style-type: none"> • - 	<ul style="list-style-type: none"> •
SIGNALÜBERTRAGUNG	<ul style="list-style-type: none"> • Integration von <ul style="list-style-type: none"> ○ Signalmolekülen (Proteine, RNA) ○ Zellulären Sensoren ○ Zellulären Aktoren ○ Genetischen Schaltkreisen 	<ul style="list-style-type: none"> • Signalübertragungswege 	<ul style="list-style-type: none"> • - 	<ul style="list-style-type: none"> • -

Funktionalität oder Kombination von Funktionalitäten	ermöglichende Struktur⁶¹	ermöglicher Prozess	Expositions-potenzial	Gefährdungspotenzial
GENREGULATION	<ul style="list-style-type: none"> • gen-regulatorische Sequenzen und Moleküle, z. B. <ul style="list-style-type: none"> ○ Promotoren ○ Enhancer ○ Silencer ○ RNA-Moleküle - DNA/RNA bindende Proteine 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollmechanismen für Transkription und posttranskriptionelle Regulation 	<ul style="list-style-type: none"> • - 	<ul style="list-style-type: none"> • Interferenz mit natürlicher Genregulation nach horizontalem Gentransfer
MODULARITÄT	<ul style="list-style-type: none"> • freikombinierbare Gene und Genprodukte • als (Minimal-)genom, Minimalzelle, Protozelle, Mikro-/Nano-reaktor 	<ul style="list-style-type: none"> • Standardisierung • → ORTHOGONALITÄT 	<ul style="list-style-type: none"> • - 	<ul style="list-style-type: none"> • leichtere Entwicklung und Herstellung von Pathogenen und umweltgefährdenden Strukturen und Organismen für kriminelle oder terroristische Anwendungen
KOMPARTIMENTIERUNG	<ul style="list-style-type: none"> • Strukturen auf der Basis von Lipiden und Proteinen 	<ul style="list-style-type: none"> • Assemblierung durch molekulare Anziehungskräfte 	<ul style="list-style-type: none"> • - 	<ul style="list-style-type: none"> • -
EINKAPSELUNG	<ul style="list-style-type: none"> • Hüllstrukturen auf der Basis von <ul style="list-style-type: none"> - Proteinen - Lipiden 	<ul style="list-style-type: none"> • Assemblierung durch molekulare Anziehungskräfte 	<ul style="list-style-type: none"> • Verbreitung durch erhöhte Persistenz und/oder Mobilität, z.B. Fähigkeit Überlebensstrukturen zu bilden (Sporen) 	<ul style="list-style-type: none"> • -

Funktionalität oder Kombination von Funktionalitäten	ermöglichende Struktur⁶¹	ermöglichender Prozess	Expositions-potenzial	Gefährdungspotenzial
ORTHOGONALITÄT	<ul style="list-style-type: none"> • genetische Schaltkreise • regulatorische Signalwege • metabolische Reaktionswege 	<ul style="list-style-type: none"> • Separation auf Genom-/Protein- oder Metabolomebene 	<ul style="list-style-type: none"> • Steigerung durch persistente chemische Strukturen 	<ul style="list-style-type: none"> • ambivalentes Verhältnis: <ul style="list-style-type: none"> – signifikante Reduktion des Gefährdungspotenzials durch strukturelle Entkopplung natürlicher und synthetischer biologischer Systeme – insbesondere bei vollständig entkoppelten synthetischen Systemen signifikante Erhöhung des Gefährdungspotenzials durch Unfähigkeit natürlicher Systeme zum Umgang mit synthetischen
SPEZIFISCHE CHEMISCHE EIGENSCHAFTEN (inklusive nicht-natürlicher chemischer Eigenschaften biologischer Strukturen und Systeme)	<ul style="list-style-type: none"> • diverse (bio)chemische Molekülsorten, wie z. B.: <ul style="list-style-type: none"> – DNA – RNA – Peptide – Proteine – Enzyme – Lipide 	<ul style="list-style-type: none"> • physikalische und chemische Eigenschaften der (bio)chemischen Entitäten 	<ul style="list-style-type: none"> • – 	<ul style="list-style-type: none"> • schädigende chemische Wechselwirkungen mit der belebten und unbelebten natürlichen Umgebung
SELBSTREPLIKATION	<ul style="list-style-type: none"> • DNA • RNA • Peptide 	<ul style="list-style-type: none"> • Templat-abhängige Vervielfältigung, Autokatalyse 	<ul style="list-style-type: none"> • Steigerung durch Mengenzuwachs 	

Funktionalität oder Kombination von Funktionalitäten	ermöglichende Struktur⁶¹	ermöglichender Prozess	Expositions-potenzial	Gefährdungs-potenzial
MOLEKULARE BINDUNG	<ul style="list-style-type: none"> • DNA • RNA • Proteine, Peptide 	<ul style="list-style-type: none"> • physikochemische und strukturelle Eigenschaften der Bindemoleküle 	<ul style="list-style-type: none"> • - 	<ul style="list-style-type: none"> • durch Bindung (Blockierung, Aktivierung von Rezeptoren) hervorgerufene Funktionsstörung natürlicher biologischer Strukturen und Systeme • Zell- und Gewebszerstörung / funktionelle Beeinträchtigung eines Wirtsorganismus durch Infektiösität von Mikroben, Viren, Phagen durch Adhäsion, Invasion oder Endozytose vermittelnde Moleküle
MOLEKULARER TRANSPORT	<ul style="list-style-type: none"> • DNA • RNA • Proteine 	<ul style="list-style-type: none"> • physikochemische und strukturelle Eigenschaften der Transportmoleküle 	<ul style="list-style-type: none"> • - 	<ul style="list-style-type: none"> • -
AKTIVE UND PASSIVE MOBILITÄT	<ul style="list-style-type: none"> • aktive Antriebssysteme (z. B. Flagellen) zum Vortrieb von Bakterien und Extremophilen zur Lokomotion 	<ul style="list-style-type: none"> • Herstellung von mechanischen Kräften durch Nutzung von (u.a.) chemischer Energie • Übertragungswege passiv (Aerosole, Wasser, Lebensmittel, Hautkontakt) 	<ul style="list-style-type: none"> • Steigerung durch Verbreitung 	<ul style="list-style-type: none"> • -

Diese Übersicht von Funktionalitäten, die durch die Synthetische Biologie neu ermöglicht oder auch nur verbessert werden, verdeutlicht, dass insbesondere mit einer Erhöhung der Persistenz biologischer Strukturen durch Reproduktion, Selbstreplikation, Evolution, Verkapselung, Mobilität sowie auch durch Orthogonalität eine Erhöhung des Expositionspotenzials sowie eine Diversifizierung möglicher Wirkungen verbunden sind. Neben der oben bereits

angesprochenen Gefahr der Verdrängung natürlicher Organismen besteht insbesondere bei evolutiven Veränderungen neben der Persistenzsteigernden Adaption (durch ihre Entwicklungsfähigkeit) auch die Gefahr, dass sich schädliche Eigenschaften im veränderten oder künstlichen Organismus entwickeln können.

Toxische Wechselwirkungen können bei einer Vielzahl von Funktionalitäten mit den entstehenden Verbindungen und Strukturen verbunden sein, wenn beispielsweise neue chemische Eigenschaften erzeugt werden, wenn die verwendeten signalübertragenden Moleküle mit natürlichen Signal- und Regulationswegen wechselwirken, wenn die Genregulation in natürlichen Organismen nach horizontalem Gentransfer durch veränderte oder synthetische funktionale Sequenzen gestört wird, wenn die erzeugten molekularen Strukturen Infektiosität bewirken, wenn durch erhöhte Fitness oder Orthogonalität eine Nahrungs- oder Flächenkonkurrenz zu natürlichen Organismen entsteht oder wenn quasi durch Selbstorganisation, wie im Falle von BSE, eine sich verbreitende Konformationsänderung mit toxischen Auswirkungen induziert wird. Und schließlich gilt es etwaige Interaktionen mit grundlegenden bio-geo-chemischen Prozessen in den Umweltmedien Böden, Wasser und Atmosphäre zu beachten, von deren Funktionieren wir stark abhängig sind.

Ein Gefährdungspotenzial ist auch mit einer Veränderung oder einem Wechsel der Rohstoff- bzw. Nährstoffbasis für Lebenserhaltung, Wachstum, Proliferation und Produktsynthese verbunden, wenn es sich bei den Ausgangsstoffen (Substraten) um bisher in natürlichen Ökosystemen nicht oder nicht in ähnlicher Weise verwertete Substanzen handelt. Ein anschauliches Beispiel hierfür ist Lignozellulose, welche nur von sehr wenigen Organismen und auch nur sehr langsam abgebaut werden kann. Bereits laufende Arbeiten, welche auf die Entwicklung (effizienterer) lignozelluloseabbauender Organismen abzielen (siehe die Fallstudie zur Energiegewinnung, Kapitel 4.3), könnten im Falle ihres Erfolges katastrophale ökosystemare aber auch technische Folgen haben. Denn sollten natürliche, auf lignozellulosehaltigen Pflanzen basierende Ökosysteme von den entstandenen modifizierten bzw. künstlichen Organismen befallen werden, wären sie diesen wahrscheinlich schutzlos ausgeliefert und würden einfach verstoffwechselt werden. Ähnliche Szenarien sind für weitere biologische Stoffe, aber auch für technische organische (bspw. Kunststoffe) und sogar anorganische (bspw. Mineralöle, Metalle) Stoffe denkbar.

Mit der angestrebten Standardisierung und Modularisierung geht schließlich ebenfalls eine Erhöhung des Gefährdungspotenzials einher, weil damit gerechnet werden muss, dass die Entwicklung und Herstellung von Pathogenen und umweltgefährdenden Strukturen bzw. Organismen für kriminelle oder terroristische Anwendungen dadurch erheblich erleichtert würde.

6.7 Kritische Anwendungskontexte

Bisher wurde von Eigenschaften gesprochen, die für die Entstehung eines Gefährdungs- oder Expositionspotenzials bzw. eines Risikos von Bedeutung sind. Etwaige Risiken sind daneben jedoch auch von den jeweiligen spezifischen Anwendungskontexten und Zielen abhängig (vgl. Kapitel 6.5). Ein Ansatz, der sich durch ein geringes Gefährdungspotenzial auszeichnet, kann

nichtsdestotrotz in einem sehr empfindlichen System zu unübersehbaren Konsequenzen führen (bspw. Kippunkte im Klimasystem der Erde, Lenton 2008). Die Erfahrung mit Fluorchlorkohlenwasserstoffen (FCKW) hat zudem gezeigt, dass sich die schädliche Wirkung kritischer Eigenschaften nicht sofort zeigen muss. Für die Konstruktionen der Synthetischen Biologie sollten deshalb Langzeiteffekte, die durch Persistenz, Vermehrung und die Ausbreitung ihrer (neuen) Eigenschaften entstehen, bei der Beurteilung zukünftiger Anwendungskontexte berücksichtigt werden⁶². Vor allem die Erzeugung von Organismen, die alle der oben erwähnten risikorelevanten Funktionalitäten vereinen, ist, verbunden mit dem Ziel einer umweltoffenen Anwendung, besonders beunruhigend. Dana et al. (2012) weisen auf den insbesondere bei Mikroorganismen zu befürchtenden Kontrollverlust und die eingeschränkte Vorhersagefähigkeit hin:

„[...] unlike transgenic crops, synthetic microbes will be altered in more sophisticated and fundamental ways (such as elimination of metabolic pathways), making them potentially more difficult to regulate, manage and monitor. They might also have environmental impacts that are difficult to predict“ (S. 29).

Auch in aktuellen Veröffentlichungen zu den möglichen Sicherheitsstrategien wird auf diese Aspekte hingewiesen. So erwähnen Moe-Behrens et al. (2013), dass es durch evolutive Veränderungen zu einem Kontrollverlust und zur Ausbreitung von Organismen kommen kann. Wright et al. (2013) und auch Moe-Behrens et al. (2013) betonen die Möglichkeit eines horizontalen Gentransfers. Dieser ist durchaus auch für höhere Organismen relevant, bei Pflanzen kann er auch zwischen GVOs und Wildtypen sowie den verwandten Arten auftreten (Andow und Zwahlen 2006). Neben dem Transfer veränderter oder künstlicher Erbinformation in natürliche Organismen sollte auch die umgekehrte Richtung des Transfers beachtet werden: auch die Integration genetischer Information aus natürlichen Organismen, die schließlich über den gesamten Zeitraum der Lebensentwicklung auf unserem Planeten in evolutionen Prozessen optimiert wurde, kann den eingebauten ökologischen bzw. evolutionären Nachteil aufheben und kann die Eigenschaften modifizierter oder künstlicher Organismen in die verschiedensten Richtungen verändern und damit die Unsicherheit über zukünftige Wirkungen vergrößern (Schmidt 2010). Unabhängig von den genetisch bedingten Auswirkungen nehmen auch auf metabolischer Ebene mit der unkontrollierten Ausbreitung von GVOs (oder vollständig künstlichen Organismen) die Möglichkeiten für toxische Wechselwirkungen mit natürlichen Organismen zu (Holmes et al. 1999; Hilbeck et al. 2012). Zudem sind auch Verdrängungseffekte zu befürchten (Wright et al. 2013). Auch hier wird deutlich, dass Vermehrung und Persistenz eines Organismus durch die damit verbundene Steigerung der möglichen Expositionen zu den bedeutendsten Eigenschaften für die Entstehung eines Risikos gehören.

Die Kultivierung in einem geschlossenen bzw. isolierten System kann das Risiko verringern. Bisher gibt es jedoch keine technische Lösung, die auch bei einer Fehlbedienung oder im Falle von Missbrauch die Freisetzung von Organismen

⁶² In diesem Zusammenhang wird, insbesondere für die umweltoffene Anwendungskontexte auch bereits eine neue Generation von Sicherheitsmechanismen gefordert, vgl. Schmidt und de Lorenzo (2012).

zuverlässig verhindert⁶³. Die physische Isolation ist also nicht vollständig und endlos realisierbar. Aus diesem Grunde sollte nicht nur an der physischen Isolation, sondern auch am Gefährdungspotenzial angesetzt werden, durch den Einsatz harmloser, natürlicher Organismen oder die Integration biologischer Sicherheitsmechanismen in die Organismen selbst (Thomas und Nielsen 2005; Moe-Behrens et al. 2013; Wright et al. 2013).

Wenn im Rahmen der Anwendung anstelle einer geschlossenen Kultivierung ein umweltoffenes System geplant ist, muss von einer ungleich höheren Exposition ausgegangen werden. Offene Systeme beginnen bereits mit der nur als teilweise geschlossenen zu bezeichnenden Kultivierung von z. B. Algen in offenen Teichen (Qin et al. 2012). Beispiele für vollständig umweltoffene Anwendungen sind der Einsatz von GVO bzw. künstlicher Organismen für die *in situ*-Bioremediation in der Umwelttechnik (Schmidt und de Lorenzo 2012) sowie die Freisetzung genetisch veränderter Insekten zur Bekämpfung von als schädlich bezeichneten natürlichen Insektenpopulationen (Lacroix et al. 2012). Aber auch die für medizinische Zwecke eingeplanten synthetischen Organismen (Ruder et al. 2011) werden durch ihren Einsatz im menschlichen Körper in einem offenen System eingesetzt. Neben den möglichen gefährdenden Nebeneffekten von Viren und Mikroben (also sehr „selbstständigen“ Therapeutika) im Zielorganismus, die zunächst in langfristigen, gründlichen Erprobungen analysiert werden müssen, sind diese Anwendungen potenziell auch immer mit Freisetzungen dieser Organismen in die Umwelt verbunden. Die Freisetzung von Pharmazeutika deutet mögliche Verbreitungswege bereits an (Kümmerer 2010). Es ist deshalb fraglich, ob eine ausreichende Prüfung ihrer Wirkungen (vgl. Tabelle 20) auf die sehr hohe Anzahl infrage kommender Nichtzielorganismen und deren Ökosysteme überhaupt realisierbar ist.

Unabhängig vom Einsatz von Mikroben und Viren als Therapeutika oder Vektoren muss im medizinischen Kontext zudem darauf hingewiesen werden, dass Keimbahnmodifikationen bei höheren Organismen eine in ihren Folgewirkungen noch viel weitreichendere Stufe der Eingriffstiefe darstellen, deren Gefährdungspotenzial noch nicht abgeschätzt werden kann. Sie wurden auch in den im Rahmen des Projektes durchgeführten Expertengesprächen als rote Linie genetischer Modifikationen betrachtet, die nicht überschritten werden darf.

Die Beurteilung der veränderten oder vollständig künstlichen Organismen wird durch die Unvorhersehbarkeit interner Interaktionen erschwert, die neue Eigenschaften hervorbringen können, die insbesondere bei höheren Organismen erst spät erkannt werden. Aus der mittlerweile jahrzehntelangen Erfahrung mit transgenen Pflanzen sind einige Beispiele für unbeabsichtigte Änderungen der Eigenschaften bekannt, wie beispielsweise ein Wechsel von der Selbstbestäubung zur Fremdbestäubung (Bergelson et al. 1998, in Breckling 2003) oder eine erhöhte Samenproduktion (Pilson et al. 2002, in Breckling 2003). Auch wenn die Effekte dieser Veränderungen nicht direkt toxische

⁶³ Vgl. Wright et al. (2013, S. 1223): "Biology can achieve a lot in a contained environment; however, physical containment alone offers no guarantees. For example, no matter how ingenious a protective device or material may be for a GMM field application, an inventive way will eventually be found by an operator to compromise it. Failure in this case is a matter of when, not if. Although some form of physical containment is obviously prudent, inbuilt biological mechanisms remain crucial to biosafety."

Wirkungen entfalten, so können sie doch Folgen auf der Ökosystemebene haben (Breckling et al. 2012). Im Zusammenhang mit umweltoffenen Anwendungen stellt auch die Arbeit mit Antibiotikaresistenzgenen eine Gefahr für natürliche Organismen und Ökosysteme dar, weil ihre Übertragung auf andere Organismen nicht ausgeschlossen werden kann.

Vom Umgang mit umweltgefährdenden Substanzen ist bereits bekannt, dass neben den spezifischen Funktionalitäten (im Falle von Organismen: Proliferation, Persistenz, Evolution und Gentransfer) auch Kontrollverluste durch quantitative bzw. Masseneffekte auftreten können, wenn die produzierten Mengen stark ansteigen oder ubiquitär genutzt werden, was gerade bei der Synthetischen Biologie durch den steigenden Anteil von Automatisierung, den Preisverfall für Gensynthesen und nicht zuletzt durch das Interesse von „Do it yourself“-Biologen (Ledford 2010) zu befürchten ist.

Aufgrund der genannten Effekte müssen bei der Anwendung von GVO bzw. künstlicher Organismen Vorsorgemaßnahmen getroffen werden, um die unkontrollierte Verbreitung der Organismen bzw. ihrer genetischen Information zu unterbinden. Dabei müssen fehlende Wachstumsnachteile bei veränderten oder künstlichen Organismen unbedingt vermieden werden. Dies wurde auch in den Expertengesprächen mit Wissenschaftlern aus dem Feld der Synthetischen Biologie betont. Die heutigen Sicherheitsmechanismen basieren auf Auxotrophien oder der Wirkung von Toxinen, die im Falle eines Ausbruchs der GVO wirksam werden (Wright et al. 2013). Bei klassischen Auxotrophie-Strategien ist in den Organismen ein Gen deletiert oder zumindest inaktiviert, welches für das Überleben der Organismen außerhalb kontrollierter Bedingungen essenziell ist (Wright et al. 2013). Alle bisherigen Mechanismen sind jedoch in ihrer Wirksamkeit beschränkt, auch wenn mehrere dieser Sicherheitsmechanismen in redundanter Weise innerhalb eines GVO implementiert sind, denn sie fußen auf einer Information, die in der genetischen Ausstattung der Organismen kodiert vorliegt und damit Mutation, Rekombination, oder dem schieren Verlust von Sequenzabschnitten ausgesetzt ist. Daneben besteht die Möglichkeit, dass auch neue genetische Information aus anderen Organismen in die genetische Ausstattung des GVO aufgenommen wird. Der Einfluss dieser Vorgänge zeigt sich in den Überlebensraten sogenannter Sicherheitsstämme, die trotz der eingesetzten Sicherheitsmechanismen zu beobachten sind (Moe-Behrens et al. 2013).

Neben den Veränderungen der genetischen Information ist im Falle von auxotrophie-basierten Sicherheitsmechanismen mit einem weiteren beeinträchtigenden Effekt zu rechnen: abhängig vom Habitat, in dem sich der GVO aufhält, kann er mit den für ihn essenziellen Metaboliten versorgt werden, auf denen gerade seine zu Sicherheitszwecken implementierte Auxotrophie beruht. Dies kann durch aktive (Sekretion durch einen anderen Organismus) oder passive Mechanismen (Überreste eines abgestorbenen Organismus) geschehen, wie kürzlich gezeigt werden konnte (Wintermute und Silver 2010a, b).

Zudem ist auch eine funktionierende Beschränkung der Überlebensfähigkeit im Falle einer unkontrollierten Freisetzung von GVO keine Garantie dafür, dass auch die Verbreitung ihrer veränderten genetischen Information unterbunden ist. Denn aufgrund der stabilen Struktur von DNA ist nicht ausgeschlossen, dass

relevante Abschnitte erhalten bleiben und Teil von mobilen genetischen Elementen oder dem Genom anderer Organismen werden (Lorenz und Wackernagel 1994; de Vries und Wackernagel 2002).

Wie auch in den vom Fraunhofer Institut für System- und Innovationsforschung durchgeführten Expertenbefragungen deutlich wurde, ist abzusehen, dass die Grundprinzipien der Synthetischen Biologie zunehmend einfacher genutzt werden können. Ebenso sind in diesem Themenfeld verstärkt auch Wissenschaftler tätig, die bisher nur wenig oder keine Erfahrungen mit dem Umgang mit potenziell riskanten biologischen Systemen haben. Hierzu zählen beispielsweise Ingenieure, Physiker oder Informatiker. Auch dies kann zu neuen Sicherheitsrisiken führen. Daher ist es grundsätzlich wichtig, dass in diesen interdisziplinären Arbeitsgruppen ein grundlegendes Verständnis zur biologischen Sicherheit entwickelt wird und dass Arbeiten unter Rahmenbedingungen, die die biologische Sicherheit gewährleisten, zur Routine wird (Schmidt et al. 2009).

Einige konkrete Maßnahmen zum Umgang mit diesem Aspekt wurden in einem Policy Paper von Garfinkel et al. (2007) vorgeschlagen. Diese umfassen beispielsweise ein verpflichtendes Biosicherheitstrainingsprogramm als Bestandteil der wissenschaftlichen Ausbildung, insbesondere für diejenigen Disziplinen mit wenig Erfahrung in diesem Bereich. Ebenso könnten spezifische Laborrichtlinien für den Umgang mit Synthetischer Biologie hilfreich sein.

Bei all diesen Überlegungen und möglichen Maßnahmen zur Gewährleistung der biologischen Sicherheit beim Umgang mit der Synthetischen Biologie ist zu beachten, dass sich diese auf etablierte institutionelle Bedingungen konzentrieren. Das heißt sie erfassen Aktivitäten, die im Bereich der öffentlichen Forschungseinrichtungen oder der Privatwirtschaft durchgeführt werden. Die sich zunehmend im Bereich der Synthetischen Biologie entwickelnde Kultur der „Do-it-yourself“-Biologie entsteht außerhalb dieser etablierten Systeme und stellt daher grundsätzlich ein neues Sicherheitsrisiko dar (Schmidt, M. 2008) (siehe hierzu auch die Ausführungen im Kapitel 4.8.4 zu den Risiken offener synthetisch-biologischen Anwendungen in der Umwelttechnik).

6.8 Schlussfolgerungen

Angesichts der vielfältigen Möglichkeiten einer Ausbreitung von GVO, gänzlich synthetischer Organismen bzw. ihrer genetischen Information und auch der im Zuge der Synthetischen Biologie zu befürchtenden Verbreitung und ubiquitären Nutzung molekularbiologischer Techniken wie der DNA-Synthese und Klonierung sowie ihrer Transformation bzw. Transfektion in pro- und eukaryotische Zellen müssen neue Wege gesucht werden, um entweder die Sicherheitsmechanismen zu verbessern oder, und das ist der voraussichtlich solidere Weg, Nutzungsformen für die Möglichkeiten der Synthetischen Biologie zu finden, mit denen keine bzw. soweit als möglich minimierte Ausbreitungswahrscheinlichkeiten von Organismen oder veränderten genetischen Informationen verbunden sind. Weil gerade die Sicherheit auch in der öffentlichen Diskussion neuer Biotechnologien eine große Rolle spielt, soll im folgenden Kapitel, das den möglichen Entwicklungswegen der Synthetischen Biologie gewidmet ist, auch die Tauglichkeit zweier Wege zur Verbesserung der

biologischen Sicherheit untersucht werden, die den oben genannten Anforderungen entsprechen würden.

Unabhängig von den direkt mit gefährdenden Funktionalitäten verbundenen Schädwirkungen der neuen oder veränderten Organismen sind die Anwendungen der Synthetischen Biologie in den Bereichen der weißen oder der roten Biotechnologie, also der Herstellung von z. B. Chemikalien, Enzymen, Treibstoffen oder Medikamenten aus Biomasse – ebenso wie die der Gentechnik – mit den Problemen der Umweltschäden, der Flächenkonkurrenzen und insbesondere der Konkurrenz des Biomasseanbaus zur Nahrungsmittelproduktion verknüpft. Diese indirekten Schäden wurde in den Fallstudien (vgl. Kapitel 4) in ihrem Zusammenhang mit den einzelnen Anwendungsfeldern ausführlicher diskutiert.

Literatur

- Andow, D. a. und Zwahlen, C. 2006. „Assessing environmental risks of transgenic plants“. *Ecology letters* 9(2):196-214. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1461-0248.2005.00846.x>.
- Benner, S. A., Yang, Z. und Chen, F. 2011. „Synthetic biology, tinkering biology, and artificial biology. What are we learning?“. *Comptes Rendus Chimie* 14(4):372-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2010.06.013>.
- Bergelson, J., Purrington, C. B. und Wichmann, G. 1998. „Promiscuity in transgenic plants“. *Nature* 395(6697):25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/25626>.
- Breckling, B., Middelhoff, U., Borgmann, P., Menzel, G., Brauner, R., Born, A., Laue, H., Schmidt, G., Schröder, W., Wurbs, A. und Glemnitz, M. 2003. „Biologische Risikoforschung zu gentechnisch veränderten Pflanzen in der Landwirtschaft: Das Beispiel Raps in Norddeutschland“. In: *Gene, Bits und Ökosysteme*, herausgegeben von Reuter, H., Beckling, B. und Mitwollen, A., S. 19-45. Frankfurt am Main: P. Lang.
- Breckling, B., Schmidt, G. und Schröder, W. 2012. „Systemische Risiken von GVO und ihre wissenschaftliche Analyse: Strukturelle Aspekte der Risiko-Charakterisierung von GVO“. In: *GeneRisk, Systemische Risiken der Gentechnik: Analyse von Umweltwirkungen gentechnisch veränderter Organismen in der Landwirtschaft*, herausgegeben von Breckling, B., Schmidt, G. und Schröder, W., S. 15-20. Berlin Heidelberg: Springer.
- Breithaupt, H. 2006. „The engineer's approach to biology“. *EMBO REPORTS* 7(1):21-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.embor.7400607>.
- Dana, G. V., Kuiken, T., Rejeski, D. und Snow, A. A. 2012. „Synthetic biology: Four steps to avoid a synthetic-biology disaster“. *Nature* 483(7387):29-29. 0028-0836.
- van den Daele, W., Pühler, A. und Sukopp, H. 1996. *Grüne Gentechnik im Widerstreit. Modell einer partizipativen Technikfolgenabschätzung zum Einsatz transgener herbizidresistenter Pflanzen*. Weinheim.
- Dupuy, J. P. 2004. „Complexity and Uncertainty: A Prudential Approach to Nanotechnology“. In: *Nanotechnologies: A Preliminary Risk Analysis on the Basis of a Workshop Organized in Brussels on 1–2 March 2004 by the Health and Consumer Protection Directorate General of the European Commission*, herausgegeben von European Commission – Health and Consumer Protection Directorate General, S. 78-94. Brussels: Commission of the European Communities – Health and Consumer Protection Directorate General.
- Ebeling, W. und Feistel, R. 1994. *Chaos und Kosmos. Prinzipien der Evolution*. Heidelberg.
- Endy, D. 2005. „Foundations for Engineering Biology“. *Nature* 438(7067):449-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature04342>.
- Engelhard, M. 2010. „Biosicherheit in der Synthetischen Biologie“. *Die Politische Meinung*(493):17-22.
- EU. 1993. *Biotechnology and Genetic Engineering, What Europeans think about it in 1993*. Herausgegeben von Office, E. C.
- Führ, M. 2011. *Praxishandbuch REACH*. Köln: Heymann.
- Garfinkel, M. S., Endy, D., Epstein, G. L. und Friedman, R. M. 2007. *Synthetic genomics | options for governance*. Rockville, MD, USA.

- Gentechnikgesetz. 1990. Gentechnikgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 16. Dezember 1993 (BGBl. I S. 2066), das durch Artikel 4 Absatz 14 des Gesetzes vom 7. August 2013 (BGBl. I S. 3154) geändert worden ist.
- GenTSV. 1990. Gentechnik-Sicherheitsverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 14. März 1995 (BGBl. I S. 297), zuletzt geändert durch Artikel 4 der Verordnung vom 18. Dezember 2008 (BGBl. I S. 2768).
- von Gleich, A. 1989. *Der wissenschaftliche Umgang mit der Natur: Über die Vielfalt harter und sanfter Naturwissenschaften*. Frankfurt am Main; New York: Campus.
- von Gleich, A. 1999. „Ökologische Kriterien der Technik- und Stoffbewertung: Integration des Vorsorgeprinzips“. *Umweltwissenschaften und Schadstoff-Forschung* 11(1):21-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/bf03037757>.
- von Gleich, A. 2013. „Prospektive Technikbewertung und Technikgestaltung zur Umsetzung des Vorsorgeprinzips“. In: *Konzepte und Verfahren der Technikfolgenabschätzung*, herausgegeben von Simonis, G., S. 51-73. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden.
- von Gleich, A., Gößling-Reisemann, S., Stührmann, S., Woizeschke, P. und Lutz-Kunisch, B. 2010. „Resilienz als Leitkonzept – Vulnerabilität als analytische Kategorie“. In: *Theoretische Grundlagen für erfolgreiche Klimaanpassungsstrategien*, herausgegeben von Fichter, K., Gleich, A. v., Pfriem, R. und Siebenhüner, B. Bremen/Oldenburg.
- Hilbeck, A., McMillan, J. M., Meier, M., Humbel, A., Schläpfer-Miller, J. und Trtikova, M. 2012. „A controversy re-visited: Is the coccinellid *Adalia bipunctata* adversely affected by Bt toxins?“. *Environmental Sciences Europe* 24(1):10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/2190-4715-24-10>.
- Hodgman, C. E. und Jewett, M. C. 2012. „Cell-free synthetic biology: Thinking outside the cell“. *Metabolic Engineering* 14(3):261-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymben.2011.09.002>.
- Holmes, M. T., Ingham, E. R., Doyle, J. D. und Hendricks, C. W. 1999. „Effects of *Klebsiella planticola* SDF20 on soil biota and wheat growth in sandy soil“. *Applied Soil Ecology* 11:67-78.
- Kümmerer, K. 2010. „Pharmaceuticals in the Environment“. *Annual Review of Environment and Resources* 35(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-environ-052809-161223>.
- Lacroix, R., McKemey, A. R., Raduan, N., Kwee Wee, L., Hong Ming, W., Guat Ney, T., Rahidah, A. A. S., Salman, S., Subramaniam, S., Nordin, O., Hanum, A. T. N., Angamuthu, C., Marlina Mansor, S., Lees, R. S., Naish, N., Scaife, S., Gray, P., Labbe, G., Beech, C., Nimmo, D., Alphey, L., Vasan, S. S., Han Lim, L., Wasi, A. N. und Murad, S. 2012. „Open field release of genetically engineered sterile male *Aedes aegypti* in Malaysia“. *PLoS One* 7(8):e42771. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0042771>.
- Ledford, H. 2010. „Garage biotech: Life hackers“. *Nature* 467(7316):650-2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/467650a>.
- Lenton, T. M. H. H. K. E. H. J. W. L. W. R. S. S. H. J. 2008. „Inaugural Article: Tipping elements in the Earth's climate system“. *Proceedings of the National Academy of Sciences Proceedings of the National Academy of Sciences* 105(6):1786-93. 0027-8424.

- Lorenz, M. G. und Wackernagel, W. 1994. „Bacterial Gene Transfer by Natural Genetic Transformation in the Environment“. *Microbiological Reviews* 58(3):563-602.
- Moe-Behrens, G. H., Davis, R. und Haynes, K. A. 2013. „Preparing synthetic biology for the world“. *Front Microbiol* 4:5. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2013.00005>.
- NEST (New and Emerging Science and Technology [NEST] High-Level Expert Group). 2005. *Synthetic Biology—Applying Engineering to Biology*. Bericht Nr. EUR 21796. Brussels: Commission of the European Communities – Research Directorate General. Zum Download verfügbar unter: ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nest/docs/syntheticbiology_b5_eur21796_en.pdf (Zugriff am 24.03.2014).
- Norrby, E. 2011. „Prions and protein-folding diseases“. *Journal of internal medicine* 270(1):1-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02387.x>.
- Nourian, Z., Roelofsen, W. und Danelon, C. 2012. „Triggered gene expression in fed-vesicle microreactors with a multifunctional membrane“. *Angew Chem Int Ed Engl* 51(13):3114-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201107123>.
- Pilson, D., Snow, A., Rieseberg, L. und Alexander, H. 2002. Fitness and population effects of gene flow from transgenic sun flower to wild *Helianthus annuus*. Beitrag für Ecological and Agronomic Consequences of Gene Flow from Transgenic Crops to Wild Relatives, in The University Plaza Hotel and Conference Center, Ohio State University Columbus, OH.
- Pühler, A., Müller-Röber, B. und Weitze, M.-D. (Hrsg.) 2011. *Synthetische Biologie: Die Geburt einer neuen Technikwissenschaft*. Berlin; Heidelberg: Springer.
- Qin, S., Lin, H. und Jiang, P. 2012. „Advances in genetic engineering of marine algae“. *Biotechnol Advances* 30(6):1602-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2012.05.004>.
- Ruder, W. C., Lu, T. und Collins, J. J. 2011. „Synthetic Biology Moving into the Clinic“. *Science* 333(6047):1248-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1206843>.
- Schmidt, J. C. 2008a. *Instabilität in Natur und Wissenschaft: Eine Wissenschaftsphilosophie der nachmodernen Physik*. Berlin: De Gruyter.
- Schmidt, J. C. 2008b. „Unbestimmtheit der Nanoforschung. Über Kontrolle der (und in der) Nanotechnoscience“. In, herausgegeben von Köchy, K., S. 37-54. Freiburg.
- Schmidt, J. C. 2012a. „Quellen des Nichtwissens: Ein Beitrag zur Wissenschafts- und Technikphilosophie des Nichtwissens“. In: *Nichtwissenskommunikation in den Wissenschaften: Interdisziplinäre Zugänge*, herausgegeben von Janich, N., Nordmann, A. und Schebeck, L., S. 93-124. Frankfurt am Main: Peter Lang.
- Schmidt, J. C. 2012b. „Selbstorganisation als Kern der Synthetischen Biologie. Ein Beitrag zur „Prospektiven Technikfolgenabschätzung“ - 2012“. *TECHNIKFOLGENABSCHÄTZUNG – Theorie und Praxis* 21(2):29-35.
- Schmidt, M. 2008. „Diffusion of synthetic biology: A challenge to biosafety“. *Systems and Synthetic Biology* 2(1-2):1-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11693-008-9018-z>.

- Schmidt, M. 2010. „Xenobiology: A new form of life as the ultimate biosafety tool“. *BioEssays* 32(4):322-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bies.200900147>.
- Schmidt, M., Ganguli-Mitra, A., Torgersen, H., Kelle, A., Deplazes, A. und Biller-Andorno, N. 2009. „A priority paper for the societal and ethical aspects of synthetic biology“. *Systems and synthetic biology* 3(1-4):3-7. 1872-5325.
- Schmidt, M. und de Lorenzo, V. 2012. „Synthetic constructs in/for the environment: managing the interplay between natural and engineered Biology“. *FEBS Lett* 586(15):2199-206. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2012.02.022>.
- Sismour, a. M. und Benner, S. a. 2005. „The use of thymidine analogs to improve the replication of an extra DNA base pair: a synthetic biological system“. *Nucleic acids research* 33(17):5640-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gki873>.
- Solé, R. V. 2009. „Evolution and self-assembly of protocells“. *INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOCHEMISTRY & CELL BIOLOGY* 41(2):274-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2008.10.004>.
- Then, C. und Hamberger, S. (Testbiotech). 2010. *Synthetische Biologie und Künstliches Leben: Eine kritische Analyse (Synthetische Biologie, Teil 1)*. Bericht. München: Testbiotech. Zum Download verfügbar unter: [http://www.testbiotech.org/sites/default/files/Synthetische Biologie Teil 1 7.Juni 2010.pdf](http://www.testbiotech.org/sites/default/files/Synthetische_Biologie_Teil_1_7.Juni_2010.pdf) (Zugriff am 24.03.2014).
- Thomas, C. M. und Nielsen, K. M. 2005. „Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria“. *Nat Rev Microbiol* 3(9):711-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1234>.
- Tucker, J. B. und Zilinskas, R. A. 2006. „The promise and perils of synthetic biology“. *The New Atlantis* 12:25-45.
- de Vries, J. und Wackernagel, W. 2002. „Integration of foreign DNA during natural transformation of *Acinetobacter* sp. by homology-facilitated illegitimate recombination“. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(4):2094-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.042263399>.
- WBGU (Wissenschaftlicher Beirat der Bundesregierung Globale Umweltveränderungen.). 1998. *Welt im Wandel – Strategien zur Bewältigung globaler Umweltrisiken*. Bericht. Berlin: Wissenschaftlicher Beirat der Bundesregierung Globale Umweltveränderungen. Zum Download verfügbar unter: <http://www.wbgu.de/hauptgutachten/hg-1998-risiken/> (Zugriff am 27.03.2014).
- Wintermute, E. H. und Silver, P. A. 2010a. „Dynamics in the mixed microbial concourse“. *Genes Dev* 24(23):2603-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/gad.1985210>.
- Wintermute, E. H. und Silver, P. A. 2010b. „Emergent cooperation in microbial metabolism“. *Mol Syst Biol* 6:407. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/msb.2010.66>.
- Wright, O., Stan, G. B. und Ellis, T. 2013. „Building-in biosafety for synthetic biology“. *Microbiology* 159(Pt 7):1221-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1099/mic.0.066308-0>.

7 Mögliche gefährdungsarme Entwicklungswege

7.1 Einleitung

Um Wege zu identifizieren, die innerhalb der Möglichkeiten der Synthetischen Biologie den größten Nutzen bei gleichzeitig kleinstem Gefährdungspotenzial bieten, müssen wir zur Beschreibung der Eigenschaften biologischer Technik aus dem Kapitel 2.1.4 zurückkehren. Darin wurden unter Bezug auf Hans Jonas (Jonas 1985) Selbsttätigkeit, Komplexität und Dynamik, Singularität und Unumkehrbarkeit als mögliche Funktionalitäten einer biologischen Technik vorgestellt, die für begrenzte Vorhersagemöglichkeiten sorgen. Mit der Einführung von Kategorien der Gefährdung, die sich an den Folgen einer Kombination der Fähigkeiten zur Selbsterhaltung und Selbstvermehrung, zur Entwicklung und der Möglichkeit zum Austausch von Erbinformation mit natürlichen Organismen orientieren⁶⁴, wurde bei der Charakterisierung der neuen Funktionalitäten versucht, das Ausmaß der in den neuen Konstrukten versammelten biologischen Eigenschaften in ihren sicherheitsrelevanten Dimensionen grob einzuschätzen.

Speziell im Zusammenhang mit der Synthetischen Biologie werden derzeit zwei Strategien der Gefährdungsbegrenzung diskutiert:

- 1) trophische Isolierung⁶⁵ (der artifizielle bzw. modifizierte Organismus ist abhängig von einem künstlichen Nährstoff)
- 2) semantische Isolierung⁶⁶ (der genetische Austausch wird verhindert, z.B. durch die Verwendung unnatürlicher Nukleinsäuren)

Als weitere wichtige Möglichkeit der Risikominderung bietet sich mit der

- 3) der funktionsorientierten Reduktion des artifiziellen bzw. modifizierten Organismus an. Der Organismus wird dabei weitestgehend auf die zu nutzende Funktion reduziert.

Im Zuge der letztgenannten Option werden die Grundlagen für Gefährdungen ausgeschlossen, indem z.B. in weitreichenden Ansätzen die Voraussetzungen für kritische Funktionalitäten wie Proliferation oder Evolution konstruktiv eliminiert werden. Die Strategie der funktionsorientierten Reduktion auf die angestrebte Funktion ist bereits durch die Forschung zum Minimalgenom (zur Verbesserung der Expressionsbedingungen) ein Ziel der Synthetischen Biologie geworden. Neben der Verbesserung der angestrebten Funktion (z.B. stabilerer Expressionsbedingungen) sollte dieser Ansatz auch zur Verbesserung der Sicherheit genutzt werden. Funktional und auch strukturell reduzierte Systeme kämen dann mit ihren verringerten störenden Wechselwirkungen, der verbesserten Stabilität und der genauer planbaren Gestaltung den Zielen der Synthetischen Biologie sehr entgegen.

⁶⁴ In Anlehnung an Benner et al. (2011)

⁶⁵ Philippe Marliere, Syst Synth Biol (2009) 3:77–84

⁶⁶ Philippe Marliere, Syst Synth Biol (2009) 3:77–84

Vor der Beschreibung funktioneller Reduktion als möglichem Entwicklungsweg für die sichere Entwicklung der Synthetischen Biologie wird zunächst auf die ersten beiden der oben genannten Möglichkeiten, das heißt der trophischen und der semantischen Isolierung als Strategien zur Gefährdungsbegrenzung eingegangen. Neben den mit ihnen verbundenen Möglichkeiten werden dabei auch die spezifischen Grenzen ihrer Eignung als Sicherheitsstrategien deutlich. Im Anschluss daran wird die funktionsorientierte Reduktion als ein möglicher Ansatz zur Überwindung dieser Limitationen ausführlich erläutert.

7.2 Systeme auf der Basis naturfremder molekularer Grundbausteine

Die Verwendung naturfremder Moleküle wird insbesondere unter dem Aspekt der verbesserten biologischen Sicherheit diskutiert (Schmidt 2010; Schmidt und de Lorenzo 2012). Die Veränderung der biomolekularen Grundlage bedeutet, dass einerseits die Moleküle der Erbinformation verändert werden, also beispielsweise synthetische DNA mit einem veränderten Rückgrat als Träger der Erbinformation eines Organismus genutzt (Schmidt 2010) oder durch neue Nukleobasen die kombinatorische Vielfalt des genetischen Codes erweitert wird (Yang et al. 2006), wobei durch Letzteres neue Kodonzusammenordnungen entstehen oder die Kodongröße über drei Nukleobasen hinaus erweitert werden kann (Neumann et al. 2010; Hoesl und Budisa 2011) und damit die Grundlage geschaffen ist für die Kodierung zusätzlicher Aminosäuren, die über das Spektrum der 20 kanonischen Aminosäuren hinaus gehen (Hoesl und Budisa 2011). Eine veränderte genetische Basis, die von der natürlichen zellulären Replikations- und Expressionsmaschinerie nicht mehr erkannt werden kann, soll als genetische Abgrenzung gegenüber natürlichen Lebewesen fungieren. Dafür könnten die oben erwähnten Ansätze auch miteinander kombiniert werden, um einen höheren Grad von Naturfremdheit zu erreichen (Herdewijn und Marliere 2009; Schmidt 2010; Schmidt und de Lorenzo 2012).

Um die Vorzüge und Nachteile der Sicherheitsstrategien auf der Basis naturfremder molekularer Grundbausteine besser erkennen und mit anderen Wegen der Risikominimierung vergleichen zu können, müssen die wichtigsten Ansätze genauer vorgestellt werden. Grob können sie in vier Methoden eingeteilt werden:

- Semantische Isolation kann durch eine Neuordnung der DNA-Kodons erreicht werden, wenn Quadruplet-Kodons anstelle des natürlichen Basentriplets eingeführt werden. Damit wird auch die Anzahl der für Aminosäuren und Signale wie Sequenzstart und -stopp kodierender Kodons auf weit mehr als 64 Kombinationen erhöht (Neumann et al. 2010). Auf diese Weise können neben den natürlich vorkommenden Aminosäuren auch sogenannte nicht-kanonische Aminosäuren kodiert werden. Außerhalb von Organismen, die speziell an diese neue „Formatierung“ des genetischen Codes durch entsprechende tRNAs, tRNA-Synthetasen und Ribosomen angepasst sind, könnte keine Translation der genetischen Information in Aminosäuresequenzen von Proteinen oder Peptiden erfolgen. Falls sich der Einsatz dieser neuen Kodierungsform allerdings nur auf kleine Sequenzabschnitte beschränkt, besteht die Möglichkeit, dass sich diese Bereiche infolge von Mutationen

oder Sequenzaustausch in einen natürlichen genetischen Code zurückverwandeln.

- Eine weitere Form der semantischen Isolation kann durch unnatürliche Nukleobasen, also neuen „Buchstaben“ im genetischen „Alphabet“, erreicht werden (Henry und Romesberg 2003). Dabei können die Nukleobasen in vielfältiger Weise verändert sein. Die bisherigen Ansätze umfassen Nukleobasen, in denen die Wasserstoffbrückenbindungen im Nukleinsäure-Doppelstrang neu angeordnet sind (Yang et al. 2006), den Austausch der Wasserstoffbrückenbindung gegen Basenpaarungen, die aufgrund hydrophober Wechselwirkung und van der Waals-Kräften zusammengehalten werden (Moran et al. 1997; McMinn et al. 1999) sowie größere Nukleobasen, die für einen weiteren Abstand der Nukleinsäurestränge in der Doppelhelix sorgen (Lynch et al. 2006). Die neuen genetischen Buchstaben können entweder ausschließlich verwendet werden oder – falls ihre Struktur es zulässt – in einer Mischung zusammen mit den natürlichen Basen Adenin, Guanin, Thymin und Cytosin in Kodons vorliegen. Der herkömmliche genetische Code kann also entweder erweitert oder vollkommen ersetzt werden. Ein Austausch genetischer Information ist ausgeschlossen, solange die natürlich vorkommenden Polymerasen und reversen Transkriptasen die veränderten oder gänzlich künstlichen Nukleinsäuren nicht synthetisieren oder transkribieren können. Dies ist nicht selbstverständlich, denn es konnte gezeigt werden, dass natürliche Enzyme bzw. nur geringfügig modifizierte Varianten natürlicher Enzyme in der Lage sein können, DNA auf der Basis von Nukleinsäuren mit unnatürlichen Nukleobasen zu synthetisieren (Sismour et al. 2004; Yang et al. 2011). Auch die Beobachtung, dass einige der neuen Nukleobasen beim Replikationsprozess durch Fehlpaarungen mit natürlichen Nukleobasen in natürliche Basen verwandelt werden können (Henry und Romesberg 2003; Yang et al. 2011), bedeutet, dass abhängig vom Selektionsdruck und den Eigenschaften der Polymerasen keine vollständige semantische Isolation auf diesem Wege erreicht werden kann.
- Die Verwendung eines veränderten Rückgrats für das Nukleinsäurepolymer scheint ein recht radikaler und dadurch im Sinne der Trennung synthetischer von natürlichen Organismen auch vielversprechender Ansatz zu sein (Herdewijn und Marliere 2009). Bei den bisher entwickelten sogenannten xeno-Nukleinsäuren (XNA) wurde einerseits die Desoxyribose durch andere Zuckermoleküle, Glycerin oder Zyklohexenyl ausgetauscht (Herdewijn und Marliere 2009; Schmidt 2010). Neben diesen Ribosesubstituten wurde auch für die Phosphatgruppe der Nukleinsäurepolymere in Form einer neutralen Peptidbindung ein funktioneller Ersatz gefunden (Nielsen und Egholm 1999). Der Wert solcher Ansätze im Sinne einer Separation von natürlichen genetischen Informationsträgern wird allerdings durch neuere Ergebnisse zur Variabilität der für die Polymerisation von Nukleinsäuren benötigten Enzyme relativiert. Pinheiro et al. (2012) zeigten, dass XNA-Polymerasen und auch reverse Transkriptasen für XNA durch Punktmutationen aus natürlichen DNA-Polymerasen hergestellt werden können. Eine nur auf XNA basierende

Sicherheitsstrategie wird also nicht ausreichend sein, um eine dauerhafte genetische Trennung von synthetischen und natürlichen Organismen zu erreichen. Um eine verlässlichere Separation beider „Welten“ zu erreichen, müsste der XNA-Ansatz mit anderen Ansätzen zur semantischen Isolation kombiniert werden.

- Eher Zukunftsmusik ist die Idee von George Church und Ed Regis, synthetische biologische Entitäten zu schaffen, deren molekulare Grundlage spiegelbildlich zu den natürlicherweise vorkommenden Molekülen ist. Die kodierenden Nukleinsäuren eines solchen Organismus würden als L-Isomere vorliegen und ihre Proteine wären aus D-Isomeren Aminosäuren anstelle der üblichen L-Isomere aufgebaut (Church und Regis 2012).

Wie bereits erwähnt, kann mit der Kombination verschiedener Ansätze der semantischen Isolation eine potenziell verlässlichere genetische Trennung von natürlichen Organismen erreicht werden. Ob und bis zu welchem Grad eine solche Strategie tatsächlich eine vollständige und langfristig zuverlässige Trennung gewährleisten kann, bedarf jedoch weiterer Untersuchungen. Diese müssten insb. klären, (1) ob die bereits beobachteten Schwächen der einzelnen Ansätze (s. o.) durch technische Weiterentwicklungen gemindert oder vermieden werden können, (2) eine Kombination der einzelnen Ansätze deren jeweilige Schwächen tatsächlich insgesamt aufhebt und (3) welche neuen sicherheitsrelevanten Phänomene sich durch eine solche Kombination ergeben können. Zur Klärung dieser und etwaiger weiterer diesbezüglicher Fragen wird es wahrscheinlich notwendig sein, die synthetisch-biologischen Organismen in möglichst vielfältigen naturnahen Ökosystemmodellen über möglichst lange Zeiträume (d. h., möglichst viele Generationen) zu testen, um insb. evolutive Effekte beobachten zu können.

Über die semantische Isolierung hinaus, könnte die trophische Isolierung einen wichtigen Beitrag zur Separation gegenüber natürlichen Organismen und Ökosystemen leisten (Schmidt 2010). Dann wäre das Überleben des synthetischen Organismus von der Zugabe nicht natürlich vorkommender Moleküle (z. B. Nukleotide, Aminosäuren und Enzyme), auf denen seine semantische Isolation basiert, abhängig. Ohne sie könnte seine genetische Information nicht vervielfältigt oder in eine Aminosäurekette zur Proteinsynthese übersetzt werden.

Bevor die Konzepte der trophischen und semantischen Isolation als echte Option zur Nutzung der von der synthetischen Biologie ermöglichten Funktionalitäten angesehen werden können, müssen sie jedoch eine Reihe von Auflagen erfüllen. Eine Liste wichtiger Anforderungen ist in der sehr ausführlichen Arbeit zu XNA-Ansätzen von Schmidt (2010, S. 328) enthalten. Strategien zur semantischen und trophischen Isolierung werden häufig als Alternative für eine sichere Nutzung der synthetischen Biologie angeführt. Eine Reihe kritischer Eigenschaften sollte dabei keinesfalls aus dem Blick geraten:

- Die semantische Isolierung kann durch einen Austausch bzw. die Mutation der für die Kodierung, Replikation, Transkription und Translation zuständigen Moleküle beeinträchtigt werden. In der Folge wäre ein Austausch von Eigenschaften und damit auch gefährdender

Funktionalitäten zwischen synthetischen und natürlichen Organismen möglich.

- Durch evolutive Mechanismen kann die trophische Isolierung abhanden kommen, wenn synthetische Organismen die Fähigkeit erlangen, die sonst in vitro hergestellten Verbindungen selbst zu synthetisieren. Bei umweltoffenen Anwendungen ist in einem solchen Fall keine Kontrolle über die eingesetzten Organismen mehr möglich. Die Abwesenheit von konkurrierenden Organismen oder Fressfeinden böte die Basis für eine ungehinderte Ausbreitung der künstlichen Organismen.
- Bei der Verwendung unnatürlicher Moleküle für die trophischen und semantischen Ansätze ist es nicht selbstverständlich, dass sie auch entweder biologisch oder durch physikalische bzw. chemische Umweltwirkungen schnell genug bzw. überhaupt abgebaut werden können, um Akkumulationen zu vermeiden. Falls diese neuen Verbindungen oder die aus ihnen hervorgegangenen Strukturen, Organellen und Organismen nicht im notwendigen Maße abbaubar sind, kann ihre Persistenz schwerwiegende Probleme hervorrufen⁶⁷. Dies gilt insbesondere für proliferationsfähige und unabhängige synthetische Organismen.
- Trotz ihrer semantischen (und je nach Ansatz auch trophischen Isolierung) sind die entsprechenden Organismen nicht daran gehindert, auf der metabolischen Ebene mit der natürlichen belebten Umwelt in Wechselwirkung zu treten, worauf auch Wright et al. in ihrer kürzlich erschienenen Arbeit zu biologischen Sicherheitsmechanismen für die Synthetische Biologie hinweisen: „[...] *however, this would not stop a refactored microbe from competing at the physiological level with natural flora and fauna during environmental release.*“ (Wright et al. 2013, 1230)

Von Nachteil ist zudem der geringe Entwicklungsstand in der Kombination trophischer und semantischer Isolierung. Da eine Reihe von Ansätzen im Bereich der Synthetischen Biologie bereits weit entwickelt ist (Folcher und Fussenegger 2012; Kitney und Freemont 2012) und in den nächsten Jahren einige ihren Weg in die Anwendung finden werden, sollten vor allem Sicherheitsstrategien entwickelt bzw. weiterentwickelt werden, die schneller anwendbar sind. Die im folgenden Kapitel vorgestellte Möglichkeit der Risikominimierung soll dafür einen praktikablen Weg eröffnen. Mit der umfangreichen funktionsorientierten Reduktion könnten unter bestmöglicher Vermeidung von Unsicherheiten die Möglichkeiten der Synthetischen Biologie am vorteilhaftesten ausgeschöpft werden.

7.3 Der Vorteil funktioneller Reduktion für die Sicherheit biologischer Systeme

Die sehr große Vielfalt der Funktionen in natürlichen Organismen, insb. die nicht für eine Nutzung intendierten und benötigten Funktionen und die mit diesen einhergehenden Prozesse der Genregulation, Signaltransduktion und des Metabolismus stehen den Bemühungen der Synthetischen Biologie um eine

⁶⁷ Aktuelle Beispiele für Probleme, die von persistenten Stoffen hervorgerufen werden, sind in die Atmosphäre entwichene Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) sowie der mittlerweile immer feiner zerfallende und damit gefährlicher werdende Plastikmüll in den Ozeanen.

Konstruktion möglichst vorhersehbarer und gut kontrollierbarer biologischer Systeme im Wege (Endy 2005; Cambray et al. 2011). Deshalb wird unter anderem die Entwicklung möglichst einfacher Organismen für die Implementierung von Synthese- oder Signalwegen angestrebt. Diese Notwendigkeit wurde schon früh formuliert:

“As the complexity of existing biological systems is the major problem in implementing synthetic biology’s engineering vision, it is desirable to reduce this complexity. One option is to reduce the genome of the host—the chassis—into which the new sequence is implemented, which would eliminate many possibilities for interference.” (Heinemann und Panke 2006, 2793).

Diesem Anspruch folgend wird versucht, Organismen auf die notwendigsten Funktionen, die sie für ihr Überleben benötigen, zu reduzieren. Die auch als Chassis bezeichneten minimalen Zellen sollten dann weniger störende Wechselwirkungen mit jenen Prozessen zeigen, die in sie integriert werden, und damit eine einfachere Regulation und höhere Produktivität aufweisen (Lu et al. 2009; Jewett und Forster 2010)⁶⁸. Mit der Vereinfachung eines Organismus, d. h. mit einer weitreichenden Einschränkung seiner Funktionen, um lediglich den angestrebten Prozess zu ermöglichen, kann auch ein Zuwachs an biologischer Sicherheit verbunden sein, wenn im Zuge der Vereinfachung auch risikorelevante Funktionen (wie z. B. seine Anpassungsfähigkeit an und Vermehrungsfähigkeit in veränderten Umgebungsbedingungen) ausgeschlossen werden.

Für eine funktionelle Reduktion, bei der auch die biologischen Risiken reduziert werden können, sind verschiedene Wege möglich:

- a) *Minimalzellen (auf der Basis eines Minimalgenoms)*. Zellen, die durch die Reduktion ihrer genetischen Ausstattung nicht mehr in der Lage sind, außerhalb künstlicher, für sie optimierter Laborbedingungen mit einer großen Zahl von Nährstoffen⁶⁹ zu überleben, bieten einen Zuwachs an Sicherheit. Allerdings sind sie nach wie vor in geeigneter Umgebung vermehrungsfähig, wodurch sie unabhängig werden könnten, wenn andere Organismen die von ihnen benötigten Nährstoffe durch aktive oder passive Mechanismen bereitstellen.
- b) *Synthetische Zellen und Protozellen*. Die von den biochemischen Grundkomponenten ausgehende, also in einem „bottom up“-Ansatz realisierte maßgeschneiderte Synthese einer spezialisierten Zelle ist eine weitere Option. Dieser Ansatz ist jedoch noch sehr weit von seiner Realisierung entfernt. Neben der Abhängigkeit von künstlichen Laborbedingungen zur Kultivierung der synthetischen Zellen⁷⁰ könnten

⁶⁸ Vgl. Heinemann und Panke (2006, S. 2791): “Finally, there are strong ongoing efforts towards minimal (bacterial) systems and it can be expected that such systems—owing to their reduced complexity—have a much smaller number of cross-reactions, so that implementation of novel elements stands a much better chance of remaining functionally isolated.”

⁶⁹ Vgl. Jewett und Forster (2010, S. 698): “Thus, if additional nutrients were supplied in the extracellular medium (and perhaps their uptake aided by encoding extra transmembrane transporters) it may be feasible to delete many more genes. This could take us down to a truly minimal, protein-coding cell: one sufficient for replication but not for metabolism of most small molecules.”

⁷⁰ Vgl. Forster und Church (2006, S. 1): “Safety concerns for synthetic life will be alleviated by extreme dependence on elaborate laboratory reagents and conditions for viability.”

mit diesem Ansatz auch Zellen erschaffen werden, die nicht vermehrungsfähig sind oder keine genetische Informationskomponente besitzen und entsprechend nicht evolutionsfähig sind, wie Solé et al. (2007) beschreiben.

- c) *In-vitro-Ansätze*. Außerhalb lebensfähiger, also teilungs- und entwicklungsfähiger Organismen wäre die angestrebte Funktionalität in ihrer Struktur auf das biochemische Zusammenspiel der gerade benötigten Moleküle beschränkt. Sie können dafür entweder frei in einer Lösung vorliegen, in Vesikeln eingeschlossen oder an Oberflächen sowie innerhalb dreidimensionaler Strukturen, wie z. B. Gelen, immobilisiert sein (Park et al. 2009).

Mit dem letztgenannten Ansatz könnten die auf gefährdenden Funktionalitäten und einer durch Proliferation erhöhten Exposition beruhenden biologischen Risiken wahrscheinlich am effektivsten reduziert werden. In-vitro-Ansätze sollen deshalb im nächsten Abschnitt ausführlicher vorgestellt werden.

7.4 *In vitro*-Systeme als Weg zur sicheren Nutzung der Synthetischen Biologie

In vitro-Systeme (auch als zellfreie Systeme bezeichnet) werden bereits seit geraumer Zeit für Analyse- und Synthesezwecke verwendet. Die Entdeckung der Verwendbarkeit von Zellextrakten für biochemische Reaktionen geht auf Eduard Buchner zurück. 1897 machte er die Beobachtung, dass der Extrakt von Hefe unter Zusatz von Zucker zu dessen Vergärung führt, bei der Ethanol und Kohlendioxid entsteht (Buchner 1897).

In-vitro-Systeme werden seitdem neben der Aufklärung biochemischer Prozesse, z. B. der Proteinsynthese (Nirenberg und Matthaei 1961), auch für Stoffumwandlungen bzw. Synthesezwecke eingesetzt. Das Spektrum der Produkte reicht von Laboranwendungen wie der DNA-Synthese bei der Polymerasekettenreaktion („polymerase chain reaction“, PCR) über den Verdau bzw. die Ligation von DNA bis hin zur Protein-, Peptid- und Metabolitsynthese. Nicht zuletzt durch die Möglichkeit zur Synthese neuer Verbindungen auf der Basis orthogonaler chemischer Strukturen oder Peptide und Proteine aus nicht natürlichen Aminosäuren bieten zellfreie Synthesen die Möglichkeit zur Produktion von Feinchemikalien, Kraftstoffen, Biomaterialien und medizinischen Wirkstoffen. (Hodgman und Jewett 2012)

In-vitro-Systeme können entweder, wie bereits bei Buchner, in den Extrakten von ehemals intakten Zellen bestehen oder durch gezielte Zusammenstellungen einzelner Moleküle entstehen, die aus Zellextrakten aufgereinigt oder ihrerseits in vitro synthetisiert worden sind. Die letztgenannten, genauen Zusammenstellungen werden auch als synthetische enzymatische Reaktionswege bezeichnet. Sie stellen einen großen Anspruch an die Kenntnisse über die Eigenschaften und Wechselwirkungen der beteiligten Moleküle (zumeist: Enzyme) und ihre Herstellung ist kosten- und zeitintensiv. Jedoch haben synthetische enzymatische Reaktionswege den großen Vorteil, frei von vielen störenden Einflüssen unbekannter zellulärer Faktoren zu sein, welche bei weitgehend unveränderten, also nicht neu zusammengestellten Zellextrakten die Ausbeute vermindern können (Hodgman & Jewett 2012). Für kommerzielle Anwendungen werden jedoch aufgrund des beschriebenen hohen technischen

und finanziellen Aufwands, den synthetische enzymatische Reaktionswege bedeuten, immer noch native Zellextrakte bevorzugt (Swartz 2006 in Hodgman und Jewett 2012).

Trotz der insbesondere bei der Proteinexpression verbesserten Produktausbeute von In-vitro-Systemen (Zawada et al. 2011), werden in in vivo, also in lebenden Zellen, nach wie vor höhere Ausbeuten erzielt (Underwood et al. 2005; Wenzel et al. 2011). Dieser Nachteil der In-vitro- gegenüber den In-vivo-Systemen disqualifiziert erstere allerdings nicht für Anwendungen, in denen weniger auf die Produktivität der eingesetzten Systeme geachtet werden muss, wie beispielsweise die Synthese von Biopolymeren mit neuen, unnatürlichen molekularen Bestandteilen unter anderem für diagnostische und therapeutische Zwecke (Forster und Church 2007). Aber auch der Sicherheitsaufwand für zellfreie Systeme macht einen Unterschied, wie auch Anthony C. Forster und George M. Church betonen: „*In contrast to in vitro SBPs [SPBs = „Synthetic Biology Projects“, Anm. d. Autoren], some in vivo SBPs require strict safety regulations.*“ (Forster und Church 2007, 1) Insbesondere bei der Verwendung offener Systeme oder bei Anwendungen, mit denen eine Freisetzung verbunden ist, kann durch In-vitro-Systeme das Risiko unkontrollierter Verbreitung von veränderten oder künstlichen Organismen bzw. deren Erbinformation potenziell reduziert werden. Gerade für sensible Anwendungsbereiche ist zu prüfen, ob durch die Entwicklung entsprechender Zusammenstellungen immobilisierter Moleküle (Urban et al. 2006) für Synthese-, Umwandlungs- oder Regulationszwecke ein sicherer Ersatz für In-vivo-Systeme ermöglicht werden kann.

Die intrakorporale Gabe von Therapeutika ist eines der Anwendungsbeispiele der Synthetischen Biologie, in welchem In-vitro-Systeme In-vivo-Systemen bzgl. der biologischen Sicherheit möglicherweise überlegen sind: Eine Reihe derzeit geplanter Anwendungen basiert auf dem Einsatz modifizierter Mikroben oder Viren mit therapeutischen Eigenschaften oder als Träger von Therapeutika (Ruder et al. 2011) (siehe auch die Fallstudie zur Medizin bzw. Roten Biotechnologie, Kapitel 4.6). Diese Mikroben bzw. Viren sollen bspw. Tumorzellen erkennen und zerstören (Anderson et al. 2006). Denkbar ist ihr Einsatz aber auch bei der Befruchtung von Rindern, wie es in der von Kemmer et al. (2011) veröffentlichten Arbeit beschrieben ist: Eine Kapsel aus Zellulose beinhaltet u. a. lebende Zellen, welche den Sensor-Effektor-Mechanismus in sich tragen, mit dem die für eine Besamung notwendige Hormonkonzentration wahrgenommen wird und welcher letztendlich die enzymatische Auflösung der Kapsel bewirkt (Kemmer et al. 2011). Die Autoren verweisen auch auf die mögliche zukünftige Anwendung eines solchen Systems zu therapeutischen Zwecken beim Menschen. In diesen Fällen wären vesikulär eingeschlossene therapeutische oder diagnostische In-vitro-Systeme, die mit Synthese- und Sekretionswegen ausgestattet sind (Doktycz und Simpson 2007; Puri et al. 2009), eine nicht-lebende sowie vor allem nicht vermehrungsfähige Alternative, die auch die Risiken viraler Vektoren (Xu und Anchordoquy 2011) ausschließen würde. Vielversprechend ist auch die Erprobung hybrider Ansätze, in denen Nanopartikel mit ihrem mittlerweile recht großen Spektrum an Funktionalitäten für die Aktivierung, die Freisetzung und die Signalübertragung eingesetzt werden (Chen et al. 2013). Für die Synthetische Biologie bestünde damit die Chance, auch die Potenziale der Nanotechnologie zu nutzen.

Neben den genannten medizinischen stellen auch die im Bereich der Umwelttechnik anvisierten Verfahren, im Rahmen derer eine Freisetzung synthetisch-biologischer Strukturen oder Systeme erforderlich ist (siehe Fallstudie zur Umwelttechnik, Kapitel 4.8) kritische Anwendungen dar, deren Risiken mit Hilfe von In-vitro-Systemen verringert werden könnten. Ein möglicher Ansatz zeigt sich in der Entwicklung eines immobilisierten Enzyms zur ex-situ-Umwandlung toxischer Chromverbindungen in Industrieabwässern, das bereits als Kopplung an Polyhydroxyalkanoatgranula exprimiert wird. Zusammen mit einem Kofaktor-regenerierenden zweiten Enzym und einer entsprechenden Energiequelle (Glukose oder Ameisensäure) kann es auch für die Aufarbeitung anderer Umweltgifte, wie zum Beispiel Explosivstoffe, eingesetzt werden. Von ihren Entwicklern wird diese Enzym-Granulatkombination bereits als eine ökonomische und sichere Lösung empfohlen. (Robins et al. 2013)

Für Anwendungen von In-vitro-Systemen hat sich durch den Fortschritt im Bereich der Synthetischen Biologie ein großer Fundus an möglichen Mechanismen ergeben, von dem zukünftige Entwicklungen profitieren können. Ebenso wie in den zellbasierten Systemen der Synthetischen Biologie wird auch mit zellfreien Ansätzen versucht, mit neuen künstliche Mechanismen die DNA-Ablesung (Transkription) und die Proteinsynthese (Translation) zu regulieren. Dabei wird nach der Aktivierung eines primären Gens selbst der aufwändige Vorgang der Proteinsynthese als Zwischenschritt auf dem Weg zur Ablesung eines sekundären Gens in die Schaltungen integriert (Noireaux et al. 2003). Ein gutes Beispiel für die Übernahme der Prinzipien der Synthetischen Biologie ist ein sogenannter „Werkzeugkasten“, der die Bestandteile für Schaltkreise zur Expressionsregulation liefern soll, die nach Ansicht der Entwickler auch in Phospholipidvesikeln integriert werden können (Shin und Noireaux 2012). Bereits in einem Lipidvesikel integriert ist der von Nourian et al. entwickelte Mikroreaktor, bei dem die kodierende DNA und alle weiteren Bestandteile der Transkriptions- und Translationsmaschinerie im Vesikel eingeschlossen sind und die benötigten Nährstoffe über dessen Membran aufgenommen werden können (Nourian et al. 2012). Auf der Ebene der Regulation ist es mittlerweile gelungen, auch die periodische Transkription von Genen (genetischer Oszillator) als zellfreies Gegenstück zum berühmten, bereits im Jahre 2000 vorgestellten intrazellulären Ansatz von Elowitz und Leibler (2000) zu ermöglichen (Kim & Winfree 2011). Und nicht zuletzt wurden auch RNA-basierte Sensor- und Regulationssysteme in zellfreien Systemen realisiert, die zum Teil aufgrund der geschickten Verknüpfung logischer Schaltungen als molekulare Automaten bezeichnet werden (Isaacs et al. 2006).

Konstruktionen der Synthetischen Biologie können also durchaus auch als zellfreie synthetische Systeme realisiert werden. Ihre Realisierung ohne einen störenden Hintergrund zellulärer Reaktionen, der geeignete Anpassungsstrategien zur Vermeidung von Interferenzen mit den implementierten Konstruktionen erfordert, stellt eigentlich sogar die

konsequenteste Verwirklichung der Prinzipien der Synthetischen Biologie dar, die bekanntlich möglichst planbare, rationale Ansätze anstreben^{71, 72}.

In drei wesentlichen Punkten lassen sich die Vorteile von In-vitro-Systemen zusammenfassen:

- 1) Zellfreie Ansätze bieten weitaus mehr Möglichkeiten für die Konstruktion biologischer Systeme, deren Zustände zudem leichter kontrolliert werden können (Hockenberry und Jewett 2012; Forster und Church 2007).
- 2) Mit dem Verzicht auf Funktionen, die der Lebenserhaltung, dem Wachstum und der Proliferation dienen, können die Konstruktionen der Synthetischen Biologie in einfacher, auf ihre angestrebte Funktion reduzierter Form realisiert werden (Jewett et al. 2008; Harris und Jewett 2012; Hockenberry und Jewett 2012).
- 3) Mit dem Verzicht auf die Nutzung eines In-vivo-Systems (bzw. viraler Systeme) werden zumindest die Gefährdungen, die von einem persistenten, evolutionsfähigen und vermehrungsfähigen Organismus ausgehen, vermieden (Forster und Church 2007).

Die bei fehlende, auf Selbstorganisationsprozessen beruhende Selbsterneuerung stellt zwar hinsichtlich der Kontrolle dieser Systeme einen Vorteil dar, birgt jedoch auch einen gravierenden Nachteil: die eingesetzten Proteine altern, weswegen In-vitro-Systeme in relativ kurzen Zeiträumen an Leistungsfähigkeit einbüßen und nicht (quasi-)kontinuierlich betrieben werden können wie zellbasierte Systeme. Dieser fehlenden Selbstreparatur kann man jedoch durch geeignete Umgebungsbedingungen (Sauerstoffkonzentration und pH-Wert), optimierte Aminosäuresequenzen, mit denen kovalente Wechselwirkungen verringert werden sollen, oder sogar durch zusätzlich installierte Reparaturwege begegnen (Hold & Panke 2009). Neben der (noch) geringen katalytischen Komplexität synthetischer Enzymsysteme ist auch der Preis für die eingesetzten gereinigten Enzyme noch vergleichsweise hoch (Bujara et al. 2010). Hier stellen Zellextrakte die preiswertere Alternative dar. Ein Problem von Zellextrakten besteht jedoch in den bereits erwähnten Hintergrundreaktionen der komplexen Extrakte, die zur Verminderung der Ausbeute führen können. Hier können Verbesserungen durch mutierte und selektierte Stämme, aus denen die Extrakte gewonnen werden, erreicht werden (Knapp et al. 2007).

Abschließend kann festgehalten werden, dass In-vitro-Systeme eine sichere und gerade für die Ansprüche der Synthetischen Biologie passende Entwicklungsmöglichkeit in kritischen Anwendungskontexten bieten. Gegenüber den Sicherheitsstrategien semantischer und trophischer Isolation bieten sie den Vorteil, dass beim Verlust oder der Veränderung (bzw. Anpassung) eines Teils der genetischen Information weniger Gefahr durch einen möglichen Kontrollverlust bei der Anwendung in offenen Systemen besteht. Im Falle der Verwendung von genetischem Material besteht natürlich

⁷¹ Vgl. den Bericht der Europäischen Kommission "Synthetic Biology - Applying Engineering to Biology" (2005, S. 5): "In essence, synthetic biology will enable the design of 'biological systems' in a rational and systematic way."

⁷² Vgl. Forster und Church (2007, 5): „And engineering flexibility is much greater in vitro, unshackled from cellular viability, complexity, and walls.“

auch bei In-vitro-Systemen die Möglichkeit eines horizontalen Gentransfers zu anderen (natürlichen) Organismen. Allerdings wird die Exposition mit ihrer genetischen Information durch die fehlende Möglichkeit dieser Systeme zur Verbreitung durch Selbstvermehrung nicht erhöht. Wir empfehlen deshalb, die Erforschung ihrer Einsatzmöglichkeiten gerade mit Bezug auf die Implementierung synthetischer Systeme zu unterstützen. Damit soll nicht der Eindruck erweckt werden, dass sie zellbasierte Ansätze in der Erforschung grundlegender biologischer Prozesse sowie der Wege ihrer Beeinflussung, Veränderung und Neukonstruktion ersetzen können. Sie werden lediglich als eine sehr empfehlenswerte Möglichkeit für eine zukünftige nachhaltige Nutzung der Technologien der synthetischen Biologie angesehen.

Literatur

- Anderson, J. C., Clarke, E. J., Arkin, A. P. und Voigt, C. A. 2006. „Environmentally Controlled Invasion of Cancer Cells by Engineered Bacteria“. *Journal of Molecular Biology* 355(4):619-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2005.10.076>.
- Benner, S. A., Yang, Z. und Chen, F. 2011. „Synthetic biology, tinkering biology, and artificial biology. What are we learning?“. *Comptes Rendus Chimie* 14(4):372-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2010.06.013>.
- Buchner, E. 1897. „Alkoholische Gahrung ohne Hefezellen“. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 30(1):117-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cber.18970300121>.
- Cambray, G., Mutalik, V. K. und Arkin, A. P. 2011. „Toward Rational Design of Bacterial Genomes“. *Current Opinion in Microbiology* 14(5):624-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2011.08.001>.
- Chen, Y., Chen, H. und Shi, J. 2013. „In vivo bio-safety evaluations and diagnostic/therapeutic applications of chemically designed mesoporous silica nanoparticles“. *Adv Mater* 25(23):3144-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/adma.201205292>.
- Church, G. und Regis, E. 2012. *Regenesis How Synthetic Biology Will Reinvent Nature and Ourselves*. New York: Basic Books.
- Doktycz, M. J. und Simpson, M. L. 2007. „Nano-enabled synthetic biology“. *Molecular Systems Biology* 3:125. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/msb4100165>.
- Elowitz, M. B. und Leibler, S. 2000. „A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators“. *Nature* 403(6767):335-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/35002125>.
- Endy, D. 2005. „Foundations for Engineering Biology“. *Nature* 438(7067):449-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature04342>.
- Folcher, M. und Fussenegger, M. 2012. „Synthetic biology advancing clinical applications“. *Curr Opin Chem Biol* 16(3-4):345-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2012.06.008>.
- Forster, A. C. und Church, G. M. 2006. „Towards synthesis of a minimal cell“. *Molecular Systems Biology* 2:45-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/msb4100090>.
- Forster, A. C. und Church, G. M. 2007. „Synthetic biology projects in vitro“. *Genome Research* 17(1):1-6.
- Harris, D. C. und Jewett, M. C. 2012. „Cell-free biology: Exploiting the interface between synthetic biology and synthetic chemistry“. *Current Opinion in Biotechnology* 23(5):672-78. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2012.02.002>.
- Heinemann, M. und Panke, S. 2006. „Synthetic biology--putting engineering into biology“. *Bioinformatics* 22(22):2790-99.
- Henry, A. A. und Romesberg, F. E. 2003. „Beyond A, C, G and T: augmenting nature's alphabet“. *Curr Opin Chem Biol* 7(6):727-33. 1367-5931 (Print)1367-5931.
- Herdewijn, P. und Marliere, P. 2009. „Toward Safe Genetically Modified Organisms through the Chemical Diversification of Nucleic Acids“. *Helvetica Chimica Acta* 6.

- Hockenberry, A. J. und Jewett, M. C. 2012. „Synthetic In Vitro Circuits“. *Current Opinion in Chemical Biology* 16(3–4):253-59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2012.05.179>.
- Hodgman, C. E. und Jewett, M. C. 2012. „Cell-free synthetic biology: Thinking outside the cell“. *Metabolic Engineering* 14(3):261-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymben.2011.09.002>.
- Hoesl, M. G. und Budisa, N. 2011. „In vivo incorporation of multiple noncanonical amino acids into proteins“. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* 50(13):2896-902. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.2011005680>.
- Jewett, M. C., Calhoun, K. a., Voloshin, A., Wu, J. J. und Swartz, J. R. 2008. „An integrated cell-free metabolic platform for protein production and synthetic biology“. *Molecular systems biology* 4(220):220-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/msb.2008.57>.
- Jewett, M. C. und Forster, A. C. 2010. „Update on designing and building minimal cells“. *Current opinion in biotechnology* 21(5):697-703. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2010.06.008>.
- Jonas, H. 1985. „Laßt uns einen Menschen klonieren: Von der Eugenik zur Gentechnologie“. In: *Technik, Medizin und Ethik: Zur Praxis des Prinzips Verantwortung*, herausgegeben von Jonas, H., S. 162-203. Frankfurt am Main: Insel.
- Kemmer, C., Fluri, D. A., Witschi, U., Passeraub, A., Gutzwiller, A. und Fussenegger, M. 2011. „A designer network coordinating bovine artificial insemination by ovulation-triggered release of implanted sperms“. *J Control Release* 150(1):23-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.11.016>.
- Kitney, R. und Freemont, P. 2012. „Synthetic biology - the state of play“. *FEBS Lett* 586(15):2029-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2012.06.002>.
- Lu, T. K., Khalil, A. S. und Collins, J. J. 2009. „Next-generation synthetic gene networks“. *Nat Biotechnol* 27(12):1139-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.1591>.
- Lynch, S. R., Liu, H., Gao, J. und Kool, E. T. 2006. „Toward a Designed, Functioning Genetic System With Expanded-size Base Pairs: Solution Structure of the 8-Base xDNA Double Helix“. *J Am Chem Soc* 128(45):14704-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/ja065606n>.
- McMinn, D. L., Ogawa, A. K., Wu, Y., Liu, J., Schultz, P. G. und Romesberg, F. E. 1999. „Efforts toward Expansion of the Genetic Alphabet: DNA Polymerase Recognition of a Highly Stable, Self-Pairing Hydrophobic Base“. *Journal of the American Chemical Society* 121(49):11585-86. DOI: S0002-7863(99)02515-9.
- Moran, S., Ren, R. X. F. und Kool, E. T. 1997. „A thymidine triphosphate shape analog lacking Watson-Crick pairing ability is replicated with high sequence selectivity“. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(20):10506-11. 0027-8424 (Print)1091-6490 (Electronic).
- NEST (New and Emerging Science and Technology [NEST] High-Level Expert Group). 2005. *Synthetic Biology—Applying Engineering to Biology*. Bericht Nr. EUR 21796. Brussels: Commission of the European Communities – Research Directorate General. Zum Download verfügbar unter:

- ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nest/docs/syntheticbiology_b5_eur21796_en.pdf (Zugriff am 24.03.2014).
- Neumann, H., Wang, K., Davis, L., Garcia-Alai, M. und Chin, J. W. 2010. „Encoding multiple unnatural amino acids via evolution of a quadruplet-decoding ribosome“. *Nature* 464(7287):441-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature08817>.
- Nielsen, P. E. und Egholm, M. 1999. „An introduction to peptide nucleic acid“. *Curr Issues Mol Biol* 1(1-2):89-104. 1467-3037 (Print)1467-3037.
- Nirenberg, M. W. und Matthaei, J. H. 1961. „THE DEPENDENCE OF CELL-FREE PROTEIN SYNTHESIS IN E. COLI UPON NATURALLY OCCURRING OR SYNTHETIC POLYRIBONUCLEOTIDES“. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 47(10):1588-602.
- Nourian, Z., Roelofsen, W. und Danelon, C. 2012. „Triggered gene expression in fed-vesicle microreactors with a multifunctional membrane“. *Angew Chem Int Ed Engl* 51(13):3114-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201107123>.
- Park, N., Um, S. O., Funabashi, H., Xu, J. und Luo, D. 2009. „A cell-free protein-producing gel“. *Nature Materials* 8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nmat2419>.
- Pinheiro, V. B., Taylor, A. I., Cozens, C., Abramov, M., Renders, M., Zhang, S., Chaput, J. C., Wengel, J., Peak-Chew, S.-Y., McLaughlin, S. H., Herdewijn, P. und Holliger, P. 2012. „Synthetic genetic polymers capable of heredity and evolution“. *Science (New York, N.Y.)* 336:341-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1217622>.
- Puri, A., Loomis, K., Smith, B., Lee, J. H., Yavlovich, A., Heldman, E. und Blumenthal, R. 2009. „Lipid-based nanoparticles as pharmaceutical drug carriers: from concepts to clinic“. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 26(6):523-80. 0743-4863.
- Robins, K. J., Hooks, D. O., Rehm, B. H. und Ackerley, D. F. 2013. „Escherichia coli Nema is an efficient chromate reductase that can be biologically immobilized to provide a cell free system for remediation of hexavalent chromium“. *PLoS One* 8(3):e59200. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0059200>.
- Ruder, W. C., Lu, T. und Collins, J. J. 2011. „Synthetic Biology Moving into the Clinic“. *Science* 333(6047):1248-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1206843>.
- Schmidt, M. 2010. „Xenobiology: A new form of life as the ultimate biosafety tool“. *BioEssays* 32(4):322-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bies.200900147>.
- Schmidt, M. und de Lorenzo, V. 2012. „Synthetic constructs in/for the environment: managing the interplay between natural and engineered Biology“. *FEBS Lett* 586(15):2199-206. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2012.02.022>.
- Shin, J. und Noireaux, V. 2012. „An E. coli cell-free expression toolbox: application to synthetic gene circuits and artificial cells“. *ACS Synth Biol* 1(1):29-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/sb200016s>.
- Sismour, A. M., Lutz, S., Park, J. H., Lutz, M. J., Boyer, P. L., Hughes, S. H. und Benner, S. A. 2004. „PCR Amplification of DNA Containing Non-Standard Base Pairs by Variants of Reverse Transcriptase from Human

- Immunodeficiency Virus-1". *Nucleic Acids Res* 32(2):728-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkh241>.
- Solé, R. V., Munteanu, A., Rodriguez-Caso, C., Macía, J., Sole, R. V. und Macia, J. 2007. „Synthetic protocell biology: from reproduction to computation“. *Philosophical Transactions of the Royal Society Biological Sciences* 362(1486):1727-39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2007.2065>.
- Swartz, J. R. 2006. „Developing cell-free biology for industrial applications“. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology* 33(7):476-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10295-006-0127-y>.
- Underwood, K. A., Swartz, J. R. und Puglisi, J. D. 2005. „Quantitative polysome analysis identifies limitations in bacterial cell-free protein synthesis“. *Biotechnol Bioeng* 91(4):425-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bit.20529>.
- Urban, P. L., Goodall, D. M. und Bruce, N. C. 2006. „Enzymatic microreactors in chemical analysis and kinetic studies“. *Biotechnology Advances* 24(1):42-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2005.06.001>.
- Wenzel, M., Muller, A., Siemann-Herzberg, M. und Altenbuchner, J. 2011. „Self-inducible *Bacillus subtilis* expression system for reliable and inexpensive protein production by high-cell-density fermentation“. *Appl Environ Microbiol* 77(18):6419-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.05219-11>.
- Wright, O., Stan, G. B. und Ellis, T. 2013. „Building-in biosafety for synthetic biology“. *Microbiology* 159(Pt 7):1221-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1099/mic.0.066308-0>.
- Xu, L. und Anchordoquy, T. 2011. „Drug delivery trends in clinical trials and translational medicine: Challenges and opportunities in the delivery of nucleic acid-based therapeutics“. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 100(1):38-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jps.22243>.
- Yang, Z., Chen, F., Alvarado, J. B. und Benner, S. A. 2011. „Amplification, mutation, and sequencing of a six-letter synthetic genetic system“. *J Am Chem Soc* 133(38):15105-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/ja204910n>.
- Yang, Z., Hutter, D., Sheng, P., Sismour, A. M. und Benner, S. A. 2006. „Artificially expanded genetic information system: a new base pair with an alternative hydrogen bonding pattern“. *Nucleic Acids Res* 34(21):6095-101. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkl633>.
- Zawada, J. F., Yin, G., Steiner, A. R., Yang, J., Naresh, A., Roy, S. M., Gold, D. S., Heinsohn, H. G. und Murray, C. J. 2011. „Microscale to manufacturing scale-up of cell-free cytokine production--a new approach for shortening protein production development timelines“. *Biotechnology and bioengineering* 108(7):1570-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bit.23103>.

8 Treiber und Hemmnisse

8.1 Einleitung

Nachfolgend werden die Treiber und Hemmnisse der Synthetischen Biologie skizziert. Diese wurden sowohl aus den allgemeinen Untersuchungen zur Synthetischen Biologie als auch aus den Fallstudien abgeleitet. Letztere ergaben neben fallstudien-spezifischen auch fallstudien-übergreifende Treiber und Hemmnisse. Aufgrund der bisher nur sehr vereinzelt vorhandenen Literatur zum Thema spezifischer Innovationstreiber und -hemmnisse der Synthetischen Biologie (bspw.: Gaisser und Reiss 2009; Bubela et al. 2012; Gaisser et al. 2009b) stellen die im Folgenden gemachten Ausführungen eher Hypothesen und erste Denkanstöße dar, womit im Zusammenhang mit der weiteren Entwicklung der Synthetischen Biologie möglicherweise zu rechnen ist. Sie basieren auf der Auswertung von Fachliteratur, den Fallstudien, einer Patentanalyse, den im Rahmen des Projektes durchgeführten Expertengesprächen sowie auch den Ergebnissen der drei unter Beteiligung von Experten zur synthetischen Biologie durchgeführten Workshops.

Die zur Analyse der Treiber und Hemmnisse eingenommene Perspektive ist eine innovationstheoretische. Dabei wird die Synthetische Biologie als Wissenschafts- und Technikfeld gesehen, welches Innovationen in Form von Produkten und Anwendungen hervorbringt (Synthetische Biologie als Innovation) bzw. hervorbringen hilft (Synthetische Biologie als „Enabling Technology“ oder als „General Purpose Technology“). Als Treiber und Hemmnisse können sowohl dem Wissenschafts- und Technikfeld inhärente (innere) als auch aus dem Innovationssystem resultierende (äußere) Faktoren wirken.

8.2 Hemmnisse

Bezüglich der Hemmnisse der Synthetischen Biologie können folgende Kategorien unterschieden werden:

- Innerwissenschaftliche Hemmnisse
 - Fehlendes oder unzureichendes Wissen
 - Fehlende oder unzureichende Methoden
 - Infrastrukturelle Defizite
 - Apparative Defizite
- Risiken
- Gesellschaftliche Vorbehalte
- Rechtliche Rahmenbedingungen
- Instabilitäten und Unwägbarkeiten (synthetisch-)biologischer Systeme

In den nachfolgenden Unterkapiteln werden diese Kategorien näher ausgeführt.

8.2.1 Innerwissenschaftliche Hemmnisse

8.2.1.1 *Fehlendes oder unzureichendes Wissen*

Ein dem Wissenschafts- und Technikfeld Synthetische Biologie inhärentes Hemmnis stellt das in vielen Bereichen noch fehlende bzw. unzureichende Wissen über die Strukturen und Funktionsmechanismen biologischer Systeme und deren Komponenten dar (Porcar et al. 2011). Dies betrifft vor allem die Kenntnisse der Systembiologie. Deren Aufgabe besteht unter anderem darin, die Daten, Informationen und Wissensbestände zu integrieren, welche von allen anderen biologischen Disziplinen generiert worden sind (Mangold et al. 2012). Das aus der Integration gewonnene Systemwissen soll dann der Synthetischen Biologie zur Verfügung gestellt werden, weil es dort für eine rationale Modifikation oder (Neu)Konstruktion von biologischen Systemen benötigt wird. Große Wissenslücken bestehen dabei auf allen Systemebenen (bspw. Genom-, Proteom- und Metabolomebene)(Mangold et al. 2012; Mochida und Shinozaki 2011). Dieser Befund wurde auch durch die im Rahmen dieses Projekts geführten Interviews bestätigt.

Der Modifikations- oder Konstruktionserfolg ist im Speziellen eng mit der Bioinformatik und der In-silico-Modellentwicklung verknüpft (Mochida und Shinozaki 2011). Die Leistungsfähigkeit der dazu gegenwärtig verfügbaren Algorithmen ist jedoch für die ganzheitliche Konstruktion von Organismen bei weitem noch nicht ausreichend (Macklin et al. 2014; Zhou et al. 2011). Hiervon betroffen ist bspw. die Genetik: Zwar ist der genetische Code vieler Organismen in dem Sinne bekannt, dass die Folge der Basen ausgelesen werden konnte, „entschlüsselt“ ist der Code damit jedoch noch nicht. Denn welche Funktionen die jeweiligen Gensequenzen in welcher Weise codieren und wie sie miteinander wechselwirken, ist in weiten Teilen nach wie vor ungeklärt. Dies trifft auch auf die meistuntersuchten Organismen wie das Darmbakterium *Escherichia coli* oder den Kreuzblütler *Arabidopsis thaliana* (Acker-Schmalwand) zu. Auch werden evolutive Vorgänge, wie in den Interviews bemerkt wurde, bisher nur ungenügend in den Methoden beachtet und integriert. Die Fokussierung auf Modellorganismen birgt zudem noch den Nachteil, dass über diese zwar bereits sehr viel bekannt ist, das sich aus ihnen gewonnene Wissen jedoch nur sehr begrenzt auf andere Organismen übertragen lässt, zumindest für den Zweck der umfassenden Modifikation oder gar Neukonstruktion von Organismen (Peleg et al. 2012) .

8.2.1.2 *Fehlende oder unzureichende Methoden*

Analog zu den bestehenden Wissenslücken, mangelt es auch in vielen Bereichen an geeigneten bzw. leistungsstarken Methoden, bestimmte Ansätze der Synthetischen Biologie umzusetzen (Porcar et al. 2011). Die Hemmnisse hier betreffen vor allem das Instrumentarium der Gen- und Proteinsynthese, das trotz der enormen auf diesem Feld erreichten Fortschritte durch eine nach wie vor nicht ausreichende Effektivität sowie mangelnde Kontrollmöglichkeiten gekennzeichnet ist (Tarakanova und Buehler 2012). Besonders die erforderliche Klonierung großer DNA-Fragmente und die anschließende ortsgenaue Transfektion bzw. Transformation der synthetisierten Gene stellt gegenwärtig ein Hemmnis für die Weiterentwicklung der Synthetischen

Biologie dar. Auch die Übertragbarkeit der *in silico* designten Organismen auf die *in vivo* Synthese bereitet derzeit noch große Schwierigkeiten.

8.2.1.3 Infrastrukturelle Defizite

In der globalisierten und höchstspezialisierten Forschung und Entwicklung der heutigen Zeit sind Wissenschaftler/-innen nicht nur der Biowissenschaften auf Infrastrukturen angewiesen, die sowohl einen Austausch von Informationen und Material als auch eine disziplinäre und interdisziplinäre Zusammenarbeit effektiv und effizient ermöglichen. Ohne eine solche funktionierende Infrastruktur können Forschungsansätze nicht oder nur mit erhöhtem Zeit- und Ressourcenaufwand umgesetzt werden. Für die Synthetische Biologie erweist sich in diesem Zusammenhang das Vorhandensein leistungsstarker Datenbanken als wichtige Voraussetzung für ihre Weiterentwicklung, ebenso die Etablierung und Einhaltung von Datenstandards sowie die kontinuierliche Pflege der Daten und Datenbanken. Darüber hinaus muss gewährleistet werden, dass fachübergreifend Kenntnisse zur richtigen Interpretation und Verwendung der jeweiligen Daten bei den entsprechenden Forschern/-innen vorhanden sind. Bisher existieren auch noch keine Qualitätsstandards für Komponenten der Synthetischen Biologie. Daher liegt häufig eine Inkompatibilität bzw. unzureichende Passfähigkeit zwischen den verschiedenen Bauteilen vor, die die Entwicklung komplexerer Systeme, die aus mehreren Bauteilen bestehen, erschwert.

Von Vorteil ist allerdings, dass die Synthetische Biologie weitgehend ähnliche Infrastrukturen und Werkzeuge nutzen kann wie die Systembiologie. Die Systembiologie wiederum hat in Deutschland auch international einen sehr guten Stand. Vor über zehn Jahren wurden entsprechende Initiativen zur Entwicklung der Systembiologie in Deutschland durch das BMBF gestartet. Aufgrund dieser Situation ist die Notwendigkeit nach teuren zusätzlichen Investitionen in spezifische Infrastruktur für die Synthetische Biologie eher gering. Weiterhin wurden in den letzten Jahren eine Reihe von Forschungszentren etabliert, die sehr günstige Voraussetzungen für interdisziplinäres Arbeiten in der Synthetischen Biologie bieten.

Unabhängig von den infrastrukturellen Ressourcen zum Austausch von Informationen oder Materialien gibt es aber auch Probleme bei der Kommunikation und der Orientierung innerhalb der für die Synthetischen Biologie relevanten Forschungslandschaft. Trotz der insgesamt positiven Erfahrungen mit der Initiierung und Durchführung von Kooperationen wurde in den Experteninterviews auch auf zwei grundlegende Problemfelder in Deutschland hingewiesen. Zum einen gibt es nach Einschätzung der befragten Fachleute in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern generell zu wenige Gelegenheiten, Kollegen aus anderen Disziplinen zu treffen und mit ihnen in einen wissenschaftlichen Austausch zu gehen. Auch hier fehlt eine zentrale Datenbank. Die Internetseiten der Universitäten und anderen Forschungseinrichtungen sind in der Regel nicht informativ genug. Es wird ein Bedarf nach einer zentralen Plattform gesehen, auf der Informationen über die in der Synthetischen Biologie tätigen Arbeitsgruppen bereitgestellt wird. Dabei wird durchaus auch erkannt, dass es sich hierbei um ein grundsätzliches Problem handeln kann, da einerseits eine etablierte wissenschaftliche

Gemeinschaft im Bereich Synthetische Biologie noch nicht existiert und da andererseits das Gebiet selbst weder klar definiert, noch abgegrenzt ist.

Die Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Arbeitsgruppen wird teilweise jedoch auch durch die industriellen Verwertungsinteressen behindert, denn wie in den Expertengesprächen berichtet wurde, pflegen die Arbeitsgruppen häufig auch informelle Beziehungen oder formalisierte Kooperationen mit privaten Unternehmen. Falls potenzielle wissenschaftliche Partner mit unterschiedlichen Unternehmen zusammenarbeiten, können Kooperationen zwischen den wissenschaftlichen Partnern erschwert sein.

Ein weiteres Problem ist nach wie vor die unzureichende interdisziplinäre Ausrichtung an Universitäten. Beispielsweise ist es schwierig, Wissenschaftler mit einem Hintergrund in der Physik zu finden, die an biologischen Fragestellungen interessiert sind. Ebenso sind Ingenieursdisziplinen bisher nur unzureichend in die Ausbildungsgänge der Life Sciences integriert.

8.2.1.4 Apparative Defizite

Seitens der (Bio)Informatik stellt sich gegenwärtig die Datenverarbeitung als Herausforderung dar. Durch neue High-Throughput Analysemethoden werden Datensätze von mehreren Gigabyte generiert, die ausgewertet werden müssen. Hierzu fehlen noch geeignete Algorithmen, welche die komplexen Datenansammlungen zweckgerichtet auswerten können (Zhou et al. 2011; Macklin et al. 2014). Des Weiteren stehen seitens der Analytik geeignete Messinstrumente nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung. Dies betrifft insbesondere die In-vivo-Überwachung, aber auch die Ex-post-Auswertung biologischer Prozesse. Dadurch lassen sich Prozessabläufe und -ergebnisse nur schwierig oder unter erhöhtem Aufwand zuverlässig analysieren. Auch mangelt es an für das „Containment“ (physikalischer Einschluss) potenziell gefährlicher Organismen geeigneten Apparaturen, was die Effektivität entsprechender Risikomanagementmaßnahmen negativ beeinflusst und sich somit hemmend auf die betreffenden synthetisch-biologischen Entwicklungen auswirken kann.

8.2.2 Risiken

Generell können sich die Risiken einer Technologie hemmend auf deren Weiterentwicklung und Anwendung auswirken, da notwendige Risikomanagementmaßnahmen mit Kosten und anderen Aufwendungen verbunden sind, welche die ökonomische oder praktische Realisierbarkeit bestimmter Anwendungen einschränken oder gar verhindern können. Im Falle inakzeptabler Risiken können Anwendungen auch durch entsprechende Regulierung ausgeschlossen werden.

Es kann davon ausgegangen werden, dass tatsächliche oder potenzielle Risiken eine Rolle im Innovationsprozess der Synthetischen Biologie spielen werden. Denn sollte sich im Zuge einer Risikoanalyse und -bewertung ergeben, dass bestimmte Risiken nicht akzeptiert werden können, würden entsprechende Entwicklungen der Synthetischen Biologie unterbunden. Alternativ könnten für bestimmte Risiken auch Maßnahmen des Risikomanagements zwingend vorgeschrieben werden, aufgrund derer sich bestimmte Anwendungen der

Synthetischen Biologie technisch oder ökonomisch nicht mehr realisieren ließen.

Bezüglich der potenziellen Risiken der Synthetischen Biologie lassen sich zunächst ökologische und soziale Risiken unterscheiden (siehe auch Kapitel 6). Prinzipiell stellen sich die ökologischen Risiken der Synthetischen Biologie analog zu jenen der klassischen Gentechnik dar und beziehen sich vornehmlich auf die Eigenschaften des Biologischen bzw. Lebendigen. Die Objekte bzw. Produkte der Synthetischen Biologie (wie auch der Gentechnik) sind – wenn man einmal von zellfreien Systemen absieht – Organismen, die zu Vermehrung und (evolutiver) Veränderung fähig sind. Für den eher wahrscheinlichen Fall einer entweder versehentlichen oder beabsichtigten Freisetzung solcher Organismen in die Umwelt ergibt sich somit die Möglichkeit ihrer (unkontrollierten) Verbreitung in der Umwelt. Solange die Wechselwirkungen dieser Organismen mit der belebten oder unbelebten Umwelt nicht ausreichend untersucht sind bzw. deren Unschädlichkeit festgestellt worden ist, besteht ein potenzielles ökologisches Risiko. Dieses Risiko kann überdies schon aus prinzipiellen Erwägungen heraus schwer abschließend bestimmt werden, wird doch mit der Fähigkeit zur (evolutiven) Veränderung ein dynamischer Faktor eingeführt: Selbst wenn zu einem bestimmten Zeitpunkt für eine bestimmte Ausprägung eines Organismus oder einer biologischen Struktur deren Verbreitung und Wechselwirkungen analysiert und bewertet werden können, gelten die Ergebnisse dieser Analyse und Bewertung nicht für andere Zeitpunkte und Ausprägungen. Diese Risiken sowie die Schwierigkeiten ihrer Abschätzung können, wie oben geschildert, die Weiterentwicklung oder Anwendung der Synthetischen Biologie beeinträchtigen oder gar stoppen und wirken somit als (potenzielle) Innovationshemmnisse.

Erschwerend kommt hierbei für die Synthetische Biologie (im Vergleich zur klassischen Gentechnik) hinzu, dass deren Konstrukte sich deutlich stärker von natürlichen bzw. lange bekannten Organismen und biologischen Strukturen unterscheiden als jene der klassischen Gentechnik, nicht zuletzt deshalb, weil die vorgenommenen Modifikationen am bzw. gegenüber dem natürlichen Organismus tiefgreifender und umfangreicher sind. Dies erschwert die Risikoanalyse und -bewertung, da in beiden dieser Teilprozesse der Risikoabschätzung mit Analogien gearbeitet wird. Dies kann entweder dazu führen, dass die Risikoabschätzung mehr Zeit beansprucht oder dass die Ergebnisse der Risikoabschätzung größere Unsicherheiten aufweisen und damit weniger belastbar sind. Auch dies kann sich hemmend (im Sinne der eingangs erwähnten Einschränkungen) auf die Weiterentwicklung der Synthetischen Biologie auswirken.

8.2.3 Gesellschaftliche Vorbehalte

Auch mögliche gesellschaftliche Vorbehalte, die nicht primär oder direkt aus ökologischen, sozialen oder sonstigen Risiken resultieren, können in Form von mangelnder Akzeptanz ein Hemmnis für die erfolgreiche Entwicklung und Anwendung von Technologien darstellen. Diese Vorbehalte können sich aus den Wertvorstellungen, Einstellungen und Gefühlen der betreffenden Gesellschaften, gesellschaftlichen Gruppen oder Individuen speisen. Die gesellschaftliche und individuelle Risikowahrnehmung ist daher für die Interpretation der potenziellen Hemmnisse von Bedeutung.

Auch für die Synthetische Biologie lassen sich Elemente identifizieren, die zu Vorbehalten oder gar Ablehnung führen könnten. Hierzu zählt bspw. ein (tatsächlicher oder wahrgenommener) Kontrollverlust bezüglich der von der Synthetischen Biologie hervorgebrachten technischen Artefakte. Denn diese sind – außer im Falle von zellfreien Systemen – Organismen, deren Verhalten und Eigenschaften in weitaus geringerem Maße bestimmt und kontrolliert werden können als diejenigen nicht-biologischer Technologien. Unabhängig davon, ob und in welchem Maße aus diesem Kontrollverlust tatsächlich oder potenziell Risiken bzw. Nachteile ausgehen, kann dieser Ablehnung provozieren und somit hemmende Wirkung auf die Weiterentwicklung und Anwendung der Synthetischen Biologie entfalten (FoE et al. 2012; Tait 2009). Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch, dass die befragten Experten die ungenügenden Möglichkeiten für die Öffentlichkeit, sich über die Möglichkeiten der Synthetischen Biologie zu informieren, als ein Hindernis für die weitere Entwicklung des Feldes nannten. Sie kritisierten jedoch auch, dass noch keine ausreichende Diskussion ethischer Aspekte innerhalb der Wissenschaft stattfände.

Ein weiterer Gesichtspunkt, der in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen kann, sind Kosten-Nutzen-Abwägungen von Verbraucher/-innen. In diese Abwägungen fließen neben ökonomischen auch viele andere Faktoren ein, die bspw. auf der „Kosten“-Seite Aspekte wie Ängste vor dem Unbekannten und Neuen oder abgeforderte Verhaltensänderungen und auf der „Nutzen“-Seite ein gesteigertes Wohlbefinden oder die ästhetische Wahrnehmung betreffen können. Ergibt sich für die Verbraucher/-innen kein die Kosten übersteigender Nutzen (oder erwarten sie diesen nicht), werden sie die Produkte der Synthetischen Biologie nicht annehmen, was ein ernsthaftes, quasi-ökonomisches Hemmnis darstellt (Breckling 2012).

8.2.4 Rechtliche Rahmenbedingungen

Hinsichtlich der rechtlichen Rahmenbedingungen wird im Zusammenhang mit der Synthetischen Biologie diskutiert, ob und inwieweit bestehende Regulierungen ausreichend sind, um insbesondere potenzielle Risiken zu beherrschen (Bubela et al. 2012; König et al. 2013; Erickson et al. 2011). Tendenziell werden dabei bereits bestehende rechtliche Rahmenbedingungen, welche sich insbesondere auf die Gentechnik und deren Verfahren und Produkte beziehen, aktuell für ausreichend gehalten. Bezüglich der mittel- bis langfristig skizzierten Entwicklungen der Synthetischen Biologie werden jedoch Zweifel angemeldet und eine Anpassung des rechtlichen Rahmens für notwendig erachtet (Engelhard 2010; Then und Hamberger 2010; DFG et al. 2009). Eine (übergangsweise) bestehende rechtliche Unsicherheit oder eine unangemessene Regulierung synthetisch-biologischer Verfahren und Produkte könnte insbesondere Aktivitäten privater, kommerzieller Akteure einschränken und damit Innovationen behindern (Tait 2009).

Relativ viel Aufmerksamkeit ist bisher Fragen rund um die Patentierbarkeit und Patentierungspraxis im Zusammenhang mit der Synthetischen Biologie gewidmet worden (Gaisser und Reiss 2009; Gaisser et al. 2009a; Calvert 2012; Rutz 2009; Oye und Wellhausen 2009; Bhutkar 2005; Kahl und Endy 2013). Im Fokus dieser Betrachtungen steht dabei meist die Frage, ob und inwieweit eine Patentierung synthetisch-biologischer Strukturen und Methoden Innovationen

befördert – indem ökonomische Anreize zu deren Entwicklung geschaffen werden –, oder behindert – indem insbesondere öffentliche und andere non-profit Forschungsinstitutionen aufgrund zu hoher Lizenzgebühren und eines zu großen organisatorischen Aufwands an der Verwendung entsprechender Strukturen und Methoden gehindert werden. Damit eng verknüpft sind ethische Aspekte hinsichtlich der Patentierbarkeit von „Leben“ und der gerechten Verteilung von Kosten und Nutzen synthetisch-biologischer Forschungen (bspw. wenn durch öffentliche Mittel maßgeblich geförderte Inventionen privat patentiert werden). Gegenwärtig stehen sich die Positionen von „Public Sharing“ („OpenSource“) und „Private Ownership“ (Oye und Wellhausen 2009) noch relativ unversöhnlich gegenüber. Auch wenn weder die tatsächlichen noch die potenziellen Auswirkungen der jeweiligen Ansätze im Umgang mit „Intellectual Property“ auf das Innovationsgeschehen geklärt sind, so kann doch davon ausgegangen werden, dass die derzeitige Situation zumindest einen Unsicherheitsfaktor darstellt.

Ein anderer problematischer Aspekt betrifft Sicherheits- und Missbrauchsaspekte der Synthetischen Biologie. Da bei synthetischen Pathogenen grundsätzlich das Risiko einer doppelten Nutzung (Dual Use) für zivile und für militärische Zwecke besteht (siehe auch die Fallstudie zur Roten Biotechnologie, Kapitel 4.6), ist nicht klar ob und in welchem Ausmaß diese Risiken zusätzliche spezifische Sicherheitsmaßnahmen, beispielsweise mit Bezug auf das Arbeiten in geschlossenen Systemen im Vergleich zur etablierten Gentechnik, benötigen.

Indirekt sind mit dem Thema Regulation auch die Probleme beim Technologietransfer verbunden. Die Lücke zwischen wissenschaftlicher Forschung und akademischer Nutzung wird auf politischer Ebene häufig unterschätzt. Bevor eine industrielle Produktion in größerem Maßstab aufgezogen wird, müssen entsprechende Pilot- und Demonstrationsvorhaben durchgeführt werden. Eine politische Unterstützung dieser marktnahen Aktivitäten wäre wünschenswert.

8.2.5 Instabilitäten und Unwägbarkeiten biologischer Objekte

Sowohl die natürlichen als auch die synthetischen biologischen Strukturen und Systeme besitzen Eigenschaften, deren Ausprägung sich auf unterschiedliche Weise als Hemmnis für die (Weiter)Entwicklung der Synthetischen Biologie herausstellen könnte. Denn lebende Organismen bzw. deren Komponenten und die in ihnen ablaufenden Prozesse sind von hoher Variabilität und Dynamik geprägt. Dies hat verschiedene Ursachen: Zum einen sind Prozesse auf zellulärer oder subzellulärer Ebene stark verrauscht. Zum anderen werden Organismen als lebende biochemische Systeme leicht von den sich permanent ändernden internen und externen Umgebungsbedingungen beeinflusst, was entweder zu Ausgleichsreaktionen oder strukturellen und prozessualen Veränderungen führt. Dieses Zusammenspiel von Dynamik, Variabilität und sich wandelnder Umwelteinflüsse ist letztlich die Ursache der Evolution des Lebens, welche die heute vorfindbaren komplexen Organismen überhaupt erst ermöglicht hat.

Im Kontext ihrer (möglichen) technischen Anwendung werden Variabilität und Dynamik der biologischen Systeme jedoch zu Fehlern und Instabilitäten der

entsprechenden synthetisch-biologischen Artefakte. Aus Gründen der generell notwendigen Vorhersehbarkeit, Kontrollierbarkeit, Reproduzierbarkeit, Sicherheit und Verlässlichkeit technischer Systeme könnten sich (synthetisch-)biologische Systeme als weniger oder gar ungeeignet herausstellen. Zwar werden in der konventionellen Biotechnologie seit langem schon lebende Systeme erfolgreich eingesetzt. Diese biotechnologischen Anwendungen haben aber auch tatsächlich mit den genannten Eigenschaften lebender Systeme zu kämpfen, was ein Hauptgrund dafür sein könnte, dass biotechnologische Ansätze nur in relativ wenigen Anwendungsbereichen zum Einsatz kommen.

8.3 Treiber

Die Entwicklung der Synthetischen Biologie wird über die allgemeine Grundlagenforschung und den durch diese generierten Erkenntnisgewinn hinaus vor allem von der Erwartung angetrieben, dass durch sie Anwendungen erschlossen werden können, die gegenwärtige und zukünftige Bedarfe decken bzw. zur Lösung drängender Probleme beitragen können. Die Frage nach den Treibern ist daher sehr eng mit den Chancen der Synthetischen Biologie in den jeweiligen Anwendungsbereichen verknüpft. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass seitens der auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie Forschenden und deren Förderern zunächst vornehmlich auf die Verbesserung der Effizienz und Produktivität herkömmlicher Prozesse und Produkte abgezielt wird. Längerfristig werden jedoch auch vollkommen neue Produkte und Prozesse als mögliche Beiträge der Synthetischen Biologie erwartet. Letzteres äußert sich u. a. in dem Bestreben, die *Intelligenz* lebender Organismen bzw. biologischer Strukturen wie bspw. „Selbst-X“-Eigenschaften (selbsteilend, selbstorganisierend, etc.) auch technisch zu implementieren. Dadurch wird eine multifunktionelle und adaptive Technologie für unterschiedliche (nicht immer) vorhersehbare Anwendungskontexte gewünscht und ermöglicht. Auch die Herstellung neuer Materialien durch die Kombination natürlicher mit unnatürlichen Stoffen erweitert das potenzielle Anwendungsspektrum der Synthetischen Biologie.

Wie auch in den Gesprächen mit Forschern deutlich wurde bestimmen aktuell vor allem der Erkenntnisdrang und die immer leistungsfähiger werdenden Analyse- und Synthesemethoden und -technologien (inbs. Gensequenzierung und -synthese) in der Wissenschaft die Entwicklung der Synthetischen Biologie. Nach Einschätzung der befragten Experten hat bisher insbesondere die Molekularbiologie zur Entwicklung der Synthetischen Biologie in Deutschland beigetragen. An zweiter Stelle steht die Bioinformatik, zu der insbesondere auch In-silico-Forschungsansätze, also Modellierungs- und Simulationsarbeiten zählen. Es wird erwartet, dass diese informationstechnisch orientierten Disziplinen künftig die wichtigste Rolle für die Weiterentwicklung der Synthetischen Biologie in Deutschland spielen werden. Ingenieursdisziplinen werden bisher als weniger bedeutend eingeschätzt, aber auch hier wird erwartet, dass Ingenieurwissenschaften künftig deutlich an Bedeutung für die Weiterentwicklung der Synthetischen Biologie gewinnen werden. Die erforderlichen Kompetenzen sind in Deutschland gut ausgeprägt.

Unter den so genannten unterstützenden („enabling“) Technologien sind bisher DNA-Synthese und DNA-Sequenzierung sehr wichtig. Eine ähnliche Bedeutung kommt dem Proteinengineering und den diversen „-omics-Technologien“ (Genomics, Proteomics, Transcriptomics, Metabolomics) zu.

Aktuell bestimmen vor allem der Erkenntnisdrang und die immer leistungsfähiger werdenden Analyse- und Synthesemethoden und -technologien (inb. Gensequenzierung und -synthese) in der Wissenschaft die Entwicklung der Synthetischen Biologie. Ökonomische Verwertungsaussichten (Erickson et al. 2012) oder erwartete Lösungsbeiträge zu den großen globalen gesellschaftlichen Herausforderungen („Grand Challenges“) (Calvert 2013) mögen zwar die Anstrengungen der beteiligten Forscher/-innen motivieren, als eigentliche Treiber der Synthetischen Biologie scheinen sie in der momentanen Phase des Innovationsprozesses (noch) nicht zu wirken. Dies mag zum einen daran liegen, dass gegenwärtig – und wahrscheinlich auch noch kurz- bis mittelfristig – traditionelle Technologien einen ausreichenden Markterfolg sichern und daher kostspielige und risikoreiche Investitionen in neue Technologien als nicht notwendig erachtet werden. Als Beispiel mag hier die Bioethanolherstellung dienen, die in der Mitte der 2000er Jahre als vielversprechendes Beispiele der Synthetischen Biologie angeführt wurde und zugleich entsprechende Investitionen nach sich zog. Allerdings scheint mittlerweile eine Art Ernüchterung einzutreten, was beispielsweise auch an der Nachricht vom Verkauf der amerikanischen Firma LS9 – mit der große Erwartungen verbunden waren – ablesen lässt. Die anfängliche Begeisterung ist gegenwärtig leicht gedämpft, weil sich das Scaling-Up des Syntheseprozesses als schwierig erweist und auch die ökonomische Konkurrenzfähigkeit gegenüber den etablierten petrochemischen Technologien noch fraglich ist (LaMonica 2014). Zum anderen haben Investitionen in die Entwicklung technischer Lösungen bspw. zur Verbesserung der Gesundheitssituation in den sich entwickelnden Regionen der Welt, zur Minderung des Klimawandels oder zur Schonung natürlicher Ressourcen das moralische, nicht aber unbedingt das (kurz- bis mittelfristige) ökonomische (vor allem betriebswirtschaftliche) Argument auf ihrer Seite.

Wie insbesondere die durchgeführten Fallstudien (siehe Kapitel 4) zeigen, bietet die Synthetische Biologie neben ihrer Bedeutung für die biologische Grundlagenforschung in zahlreichen Disziplinen und Anwendungsfeldern Potenziale, bestehende technische Herausforderungen zu meistern, für welche bisherige Ansätze noch keine zufriedenstellenden Lösungen haben hervorbringen können. Beispiele hierfür sind u. a. umweltfreundlichere Chemikalien und Kraftstoffe sowie deren Produktionsverfahren, Materialien mit herausragenden Eigenschaften oder effektive diagnostische und therapeutische medizinische Verfahren. Diese Aussicht auf erfolgreiche technische Lösungen wirken ebenfalls als Treiber, auch wenn in den meisten Fällen deren ökonomische Realisierbarkeit und ihre potenziellen ökologischen, sozialen und ethischen Implikationen einer Klärung bedürfen.

In den Expertengesprächen wurde darüber hinaus deutlich dass die öffentliche Förderung insgesamt als positiv eingeschätzt wird. Gerade für die Grundlagenforschung wird eine breite, nicht einschränkende Förderung als sehr wichtig angesehen. Das heißt aber auch, dass nicht zu viele Projektziele bereits in der Planung der Förderphase festgeschrieben werden sollten. Nach Ansicht

der befragten Forscher trägt gerade die öffentliche Förderung dazu bei, dass eine breite Technologiepalette entwickelt werden kann, die nicht von industriellen Pfadabhängigkeiten abhängig ist. Dabei wird neben der Interdisziplinarität auch die Transdisziplinarität, also die Zusammenarbeit von Akademie, Wirtschaft und Anwendern als wichtig angesehen. Generell wurden die Fördermöglichkeiten für die Synthetische Biologie in Deutschland im internationalen Kontext als relativ gut eingeschätzt.

Allerdings wurden auch Probleme der öffentlichen Förderung benannt: Erstens ändern sich die Programme, die die Forschungsarbeiten in der Synthetischen Biologie unterstützen, ständig. Um eine kontinuierliche Förderung zu erhalten, entsteht daher die Notwendigkeit, die Forschungsarbeiten ständig an die wechselnden Programmanforderungen anzupassen, was sich nicht günstig auf eine nachhaltige und zielorientierte Forschungstätigkeit auswirkt. Eine Ausnahme hiervon ist die DFG-Förderung mit ihrem offenen nichtprogrammatischen Ansatz. Allerdings wird hier der relativ große Aufwand zur Ausarbeitung von Anträgen als schwierig eingeschätzt. Trotz dieser Probleme wird das öffentliche Fördersystem in Deutschland im Vergleich zum Europäischen System viel besser eingeschätzt. Es gilt als weniger bürokratisch und schneller.

Ein zweites Problem bei der öffentlichen Förderung ist die Dauer der Antragstellung. Von der ersten Idee für einen Antrag, bis zur Bereitstellung von Fördermitteln, können rund zwei Jahre vergehen. Zudem wird die Referenzlast für die Anträge als zu hoch angesehen. Gleichzeitig ist die Verweildauer der jungen Wissenschaftler in Arbeitsgruppen mit drei bis vier Jahren nur unwesentlich größer. Daher taucht häufig das Problem auf, dass zum Zeitpunkt des Beginns der Förderung die qualifizierten Wissenschaftler, die für die beantragten Projekte vorgesehen waren, die Arbeitsgruppe schon verlassen haben oder nur noch kurze Zeit in ihr verbleiben werden. Diese Synchronisation des Einwerbens von Drittmitteln mit der Verfügbarkeit qualifizierten Personals stellt die Arbeitsgruppenleiter vor nicht unerhebliche Probleme. Daher wäre es nach Einschätzung der befragten Experten sehr hilfreich, wenn zusätzlich zu den etablierten Förderinstrumenten auch eine schnellere Förderung von Projekten mit hohem Risiko bereitstünde.

Eine dritte Schwierigkeit für die Forschung sehen einige der befragten Experten in den großen Forschungskonsortien. Die Förderzeiträume für diese großen Cluster werden, auch angesichts ihres großen bürokratischen Aufwands, als zu kurz angesehen.

Anstelle der großen Verbünde sollten auch die einzelne Forscher bzw. einzelne Forschungsgruppen wieder verstärkt gefördert werden. Auch kleine Förderbeträge könnten hier schon von Nutzen sein.

Literatur

- Bhutkar, A. 2005. „Synthetic biology: navigating the challenges ahead“. *J Biolaw Bus* 8(2):19-29. 1095-5127 (Print)
1095-5127 (Linking).
- Breckling, B. 2012. „Epilog: Gentechnik – Elemente eines Ausblicks“. In: *GeneRisk: Systemische Risiken der Gentechnik: Analyse von Umweltwirkungen gentechnisch veränderter Organismen in der Landwirtschaft*, herausgegeben von Breckling, B., Schmidt, G. und Schröder, W., S. 295-304. Berlin; Heidelberg: Springer.
- Bubela, T., Hagen, G. und Einsiedel, E. 2012. „Synthetic biology confronts publics and policy makers: challenges for communication, regulation and commercialization“. *Trends in Biotechnology* 30(3):132-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2011.10.003>.
- Calvert, J. 2012. „Ownership and sharing in synthetic biology: A 'diverse ecology' of the open and the proprietary?“. *Biosocieties* 7(2):169-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1057/biosoc.2012.3>.
- Calvert, J. 2013. „Systems biology, big science and grand challenges“. *Biosocieties* 8(4):466-79. DOI: <http://dx.doi.org/10.1057/biosoc.2013.27>.
- DFG, acatech und Leopoldina. 2009. *Stellungnahme Synthetische Biologie*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Engelhard, M. 2010. „Biosicherheit in der Synthetischen Biologie“. *Die Politische Meinung*(493):17-22.
- Erickson, B., Nelson und Winters, P. 2012. „Perspective on opportunities in industrial biotechnology in renewable chemicals“. *Biotechnology Journal* 7(2):176-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/biot.201100069>.
- Erickson, B., Singh, R. und Winters, P. 2011. „Synthetic Biology: Regulating Industry Uses of New Biotechnologies“. *Science* 333(6047):1254-56.
- FoE, ICTA und ETC (Friends of the Earth US (FoE); International Center for Technology Assessment (ICTA); ETC Group (ETC)). 2012. *The Principles for the Oversight of Synthetic Biology*: Friends of the Earth US, International Center for Technology Assessment und ETC Group. Zum Download verfügbar unter: <http://www.etcgroup.org/sites/www.etcgroup.org/files/The Principles for the Oversight of Synthetic Biology FINAL.pdf> (Zugriff am 22.03.2014).
- Gaissner, S., Hopkins, M. M., Liddell, K., Zika, E. und Ibarreta, D. 2009a. „The phantom menace of gene patents“. *Nature* 458(7237):407-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/458407a>.
- Gaissner, S. und Reiss, T. 2009. „Shaping the science–industry–policy interface in synthetic biology“. *Systems and Synthetic Biology* 3(1-4):109-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11693-009-9027-6>.
- Gaissner, S., Reiss, T., Lunkes, A., Muller, K. M. und Bernauer, H. 2009b. „Making The Most of Synthetic Biology: Strategies for Synthetic Biology Development in Europe“. *EMBO Reports* 10(S1):S5-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/embor.2009.118>.
- Kahl, L. J. und Endy, D. 2013. „A survey of enabling technologies in synthetic biology“. *Journal of biological engineering* 7(1):13-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1754-1611-7-13>.
- König, H., Frank, D., Heil, R. und Coenen, C. 2013. „Synthetic Genomics and Synthetic Biology Applications Between Hopes and Concerns“. *Current*

- Genomics* 14(1):11-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/138920213804999147>.
- LaMonica, M. 2014. *Der geplatzte Traum vom Mikrobensprint*. Heise Zeitschriften Verlag GmbH & Co. KG 2014 (Zugriff am 10.03.).
- Macklin, D. N., Ruggero, N. A. und Covert, M. W. 2014. „The future of whole-cell modeling“. *Curr Opin Biotechnol* 28C:111-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2014.01.012>.
- Mangold, M., Sundmacher, K. und Rollie, S. 2012. „Designing biological systems : Systems Engineering meets Synthetic Biology“. *Chemical Engineering Science* 69:1-29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ces.2011.10.068>.
- Mochida, K. und Shinozaki, K. 2011. „Advances in Omics and Bioinformatics Tools for Systems Analyses of Plant Functions“. *Plant and Cell Physiology* 52(12):2017-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/pcp/pcr153>.
- Oye, K. A. und Wellhausen, R. 2009. „The Intellectual Commons and Property in Synthetic Biology“. In: *Synthetic Biology: The Technoscience and Its Societal Consequences*, S. 121-40. Dordrecht; Heidelberg; London; New York: Springer.
- Peleg, Z., Walia, H. und Blumwald, E. 2012. „Integrating genomics and genetics to accelerate development of drought and salinity tolerant crops“. In: *Potential application of biotechnology to maintain fresh produce postharvest quality and reduce losses during storage*, herausgegeben von Altman, A. und Hasegawa, P. M., S. 271-86. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford.
- Porcar, M., Danchin, A., Lorenzo, V., dos Santos, V. A., Krasnogor, N., Rasmussen, S. und Moya, A. 2011. „The ten grand challenges of synthetic life“. *Systems and Synthetic Biology* 5:1-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11693-011-9084-5>.
- Rutz, B. 2009. „Synthetic Biology and Patents: A European Perspective“. *EMBO Reports* 10(S1):S14-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/embor.2009.131>.
- Tait, J. 2009. „Governing Synthetic Biology: Processes and Outcomes“. In: *Synthetic Biology: The Technoscience and Its Societal Consequences*, S. 141-54. Dordrecht; Heidelberg; London; New York: Springer.
- Tarakanova, A. und Buehler, M. J. 2012. „A Materiomics Approach to Spider Silk: Protein Molecules to Webs“. *Jom* 64(2):214-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11837-012-0250-3>.
- Then, C. und Hamberger, S. (Testbiotech). 2010. *Synthetische Biologie und Künstliches Leben: Eine kritische Analyse (Synthetische Biologie, Teil 1)*. Bericht. München: Testbiotech. Zum Download verfügbar unter: [http://www.testbiotech.org/sites/default/files/Synthetische Biologie Teil 1 7.Juni 2010.pdf](http://www.testbiotech.org/sites/default/files/Synthetische_Biologie_Teil_1_7.Juni_2010.pdf) (Zugriff am 24.03.2014).
- Zhou, Y., Liepe, J., Sheng, X., Stumpf, M. P. und Barnes, C. 2011. „GPU accelerated biochemical network simulation“. *Bioinformatics* 27(6):874-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btr015>.

9 Zusammenfassung und künftiger Umgang mit der Synthetischen Biologie

9.1 Entwicklungsstand und Potenzial

Auch gut zehn Jahre nach seiner Einführung beschreibt der Begriff Synthetische Biologie ein junges Wissenschafts- und Technologiefeld, in dem sich noch keine allseits gebräuchliche, einheitlich formulierte Definition etabliert hat. Die synthetische Biologie definiert sich in ihrem gegenwärtigen Stadium viel mehr über ihre Ziele, sie besitzt Projektcharakter und ihre Protagonisten zeichnen sich vor allem durch eine besondere Herangehensweise bzw. Geisteshaltung gegenüber anderen Akteuren in der Biologie aus.

Die Synthetische Biologie will Natur steigern und steuern – und dabei auch überbieten und überwinden. Sie ist von einem ingenieurstechnischen Denkstil geprägt, der mehr auf technischen Erfolg als auf theoretische Erkenntnis abzielt.

Das Feld wird insbesondere durch die Paradigmen, Methoden und Konstruktionen dreier bestimmender Bereiche geprägt: Molekulargenetik, Bioinformatik und Systembiologie in der systemischen Perspektive sowie auch durch den, vor allem bei der Synthese neuer molekularer Grundbausteine bedeutenden, (Bio-)Chemischen Bereich. Der Einfluss des letzteren wird unseres Erachtens oft unterschätzt. Charakteristisch für die Synthetische Biologie ist derzeit, dass die Integration bzw. Verschmelzung aller drei Bereiche noch nicht vollständig gelungen ist. Sie werden zu einem großen Teil noch nebeneinander und sogar teilweise konkurrierend praktiziert. Jedoch scheinen sie in den Zielen der Synthetischen Biologie, wie z. B. der Schaffung von orthogonalen Prozessen, Strukturen und letztendlich ganzen Organismen, zusammenzustreben. Die bestimmenden Disziplinen der Synthetischen Biologie sind ihrerseits noch einmal in zweifacher Hinsicht interdisziplinär: in Bezug auf ihre Objekte, was als vertikale Konvergenz bezeichnet werden kann, und durch horizontale Konvergenz in Bezug auf ihre Theorien und Konzepte (struktur- und systemwissenschaftliche Konzepte stehen im Zentrum)(Schmidt und Kastenhofer 2011). Zudem konvergieren die vertikale und horizontale Konvergenz ebenfalls, indem Biotechnologie, Molekulargenetik und Nanobiotechnologie mit der Systembiologie verbunden werden. Dabei kommt es zu einer interessanten Verbindung von an sich Widersprechendem, von technologischem Reduktionismus mit systemwissenschaftlichem Holismus (Schmidt und Kastenhofer 2011). Im Kern zieht mit dieser Verknüpfung das Paradigma der Selbstorganisation in die Technikgestaltung ein. Die Synthetische Biologie trägt auf diesem Wege (möglicherweise entgegen mancher am Ideal der Ingenieurwissenschaften orientierter Absichten) zur Biologisierung der Technik bei. Es entsteht eine „Nachmoderne Technik“, bei der sich Ruhe und Bewegung aus sich selbst heraus entwickeln, dazu also nicht mehr von außen angehalten werden müssen. Diese Nachmoderne Technik besitzt somit einen gewissen Grad an Eigenaktivität und Autonomie.(Schmidt 2012b)

Allerdings setzt die Biomaterialität dem ingenieurtechnischen Anspruch auch Grenzen: durch Nichtlinearitäten (Schmidt 2008, 2011a), die dem Systemerhalt, der Dynamik und Selbstorganisation dienen, aber auch für Variabilität, Evolutionsfähigkeit, Plastizität sorgen, potenzieren sich die Prognoseprobleme. Daraus folgt eine Limitation der Vorhersagbarkeit. Die prinzipielle Unvorhersagbarkeit ist ein besonderes Kennzeichen der „Nachmodernen Technik“ (Schmidt 2012b).

Auch im Ergebnis der quantitativen Analyse der Wissenschaftsliteratur bilden sich die als bestimmend erkannten Disziplinen der Molekulargenetik, Bioinformatik und Systembiologie sowie der (Bio-)Chemie als Grundströmungen der synthetischen Biologie ab. Insbesondere die Akteursanalyse zeigte deutlich, dass das Feld der Synthetischen Biologie noch uneinheitlich ist und keine Ebene übergreifender Verbindungen zwischen den Forschergruppen bzw. Institutionen besteht. Die Akteure, allen voran diejenigen aus den USA, gefolgt von Europa und danach Asien, konzentrieren sich hauptsächlich auf die Erzeugung (genetischer) Schalt- bzw. Regelkreise und Synthesewege. Dieser Bereich der Forschungsobjekte verzeichnete mit Abstand die stärksten Publikationsaktivitäten und liegt damit vor allen anderen Bereichen, wie z.B. dem Protein-Engineering, der Genomsynthese oder der Erzeugung künstlicher Zellen.

9.1.1 Methodologie

Ein zentrales Element der Synthetischen Biologie ist die Synthese in ihren drei Formen: als Gegenstück der Analyse, als künstliche Herstellung von etwas Naturidentischem und auch als Herstellung von etwas völlig Neuem, das keine natürliche Entsprechung besitzt. Wie aber wird bei der Synthese vorgegangen? Und ist die Bezeichnung der Synthetischen Biologie als neues Forschungs- und Entwicklungsfeld auch durch eine entsprechende Neuheit in ihren Methoden gerechtfertigt?

Unsere Untersuchung zeigte, dass durchaus neue Methoden entwickelt worden sind und sich noch in der Entwicklung befinden. Sie haben jedoch nicht die alten Methoden abgelöst. In den einzelnen Teilbereichen der Synthetischen Biologie liegt vielmehr eine Mischung aus neuen und alten Methoden vor, deren Zusammenführung prinzipiell vollständig synthetische (i.S.v. künstliche) Systeme hervorbringen könnte. Sie werden daran aber durch das noch zu frühe Entwicklungsstadium der Teildisziplinen der Synthetischen Biologie gehindert. Es fehlt noch an verbindenden Technologien, um die dafür notwendige objektorientierte Interdisziplinarität weiter voranzubringen. Vor allem die Integration von bioinformatischer Modellierung auf den verschiedenen Ebenen und der Aufbau von systematischen Designplattformen für einen geordneten, schnelleren Konstruktionsablauf könnten helfen, die neuen Methoden der Synthetischen Biologie in einem besser kontrollierten Konstruktionsablauf zu vereinen.

Methodisch zielen weite Bereiche der Synthetischen Biologie auf die rationale Konstruktion ab. Dies entspricht einem stark mechanistischem Weltbild und dem Bestreben, gegenüber dem „Herumprobieren im Überkomplexen“, wie es einigen ihrer Akteure zufolge für die Gentechnik kennzeichnend war (Endy 2005), Abhilfe zu leisten. Der Kern der ingenieurwissenschaftlichen Prinzipien,

die in die Biologie Einzug halten sollen, ist ein Konstruktionsprozess, der die typischen Konstruktionsphasen:

1. (systembiologisches) *Modell* =>
2. *Design* (experimentell realisierte orthogonale Konstruktion) =>
3. *Prototyp* (bzw. Abstraktion)

zur Optimierung in iterativen Zyklen durchläuft. Damit ist hauptsächlich auch der Anspruch verbunden, die Pfadabhängigkeiten der natürlichen Evolution zu überwinden, welche ebenfalls die evolutionären Methoden der Synthetischen Biologie noch prägen.

In der Praxis stoßen diese Strategien zur Komplexitätsreduktion allerdings noch auf große Probleme: die Langzeitstabilität der biologischen Konstrukte wird durch Evolution und Gentransfer beeinträchtigt und nicht zuletzt werden durch die funktionellen Reduktionen auch Wirkzusammenhänge verschleiert, die auf die angestrebte Funktion Einfluss haben und sie beeinträchtigen können. Auch die zur besseren Berechenbarkeit angestrebte Schaffung vollständiger Orthogonalität durch standardisierte Einheiten muss mit Skepsis betrachtet werden. Denn mit der Orthogonalität und dem Ausschluss von Rauschen (in seinen verschiedensten Formen wie z.B. die natürliche Variabilität von Prozessen und Organismen) werden Grundprinzipien des Lebendigen abgestreift, die eigentlich die notwendigen Randbedingungen für die Selbstorganisation, die Entwicklung und Langzeitstabilität lebender Systeme darstellen. Lässt man sich nicht auf die Reduktion von biologischer Komplexität ein, muss man andererseits mit einem erhöhten Maß von Instabilität – also einer beeinträchtigten Kontrollierbarkeit – leben (Schmidt 2012b).

Eine Untersuchung ihrer Methodik auf der Basis wissenschaftlicher Veröffentlichungen zeigte, dass rationale Konstruktionsmethoden in der Synthetischen Biologie zwar mittlerweile in annähernd der Hälfte der publizierten Arbeiten eine Rolle spielen, ihr Anteil jedoch in den letzten Jahren nicht zugenommen hat. Möglicherweise liegt der Grund in den erwähnten besonderen Eigenschaften biologischer Objekte, die einer einfachen Übertragung der Ingenieurprinzipien entgegenstehen. Eine bibliometrische Analyse der mit diesen Mitteln erfassbaren Autoren im Bereich der Synthetischen Biologie ergab, dass die größte Gruppe Methoden verwendet, die sowohl auf rationaler Konstruktion als auch auf evolutiven Mechanismen beruhen (Giese et al. 2013).

In der Synthetischen Biologie scheint sich also – möglicherweise als Zugeständnis an den besonderen Charakter biologischer Objekte – im Gegensatz zu ihrem rationalen Anspruch eine Anpassung der Methoden durch die Integration evolutionär-basierter Techniken und die immer noch weit verbreitete probierende Vorgehensweise („Tinkering“) etabliert zu haben.

9.1.2 Funktionalitäten

Die Basis der verbesserten und neuen Funktionalitäten, die mit der Synthetischen Biologie ermöglicht werden, bildet die größere Vielfalt von Neukombinationen natürlicher, veränderter und vollkommen neuer ‚synthetischer‘ Elemente auf drei Ebenen:

- 1) Der Kombination neuer molekularer Grundbausteine, wodurch z. B. eine Erweiterung des genetischen Codes, die Erzeugung von Proteinen mit neuen Eigenschaften sowie die semantische Isolierung von natürlichen Organismen möglich werden.
- 2) Der gezielten Synthese und Kombination von Genen und Molekülen, die neben Optionen zur Standardisierung und Orthogonalisierung vor allem auch neue biophysikalische Eigenschaften sowie neue enzymatische und regulatorische Funktionen auf der Protein- und Nukleinsäureebene ermöglichen.
- 3) Der komplexen Kombination natürlicher und auch naturfremder Elemente, womit eine Vielzahl entsprechend komplexer Funktionalitäten erschlossen werden können, wie beispielsweise neue Signal-, Synthese- oder Abbauwege und, falls Selbstorganisationsmechanismen genutzt werden, durch Strukturbildung auch die Erzeugung neuer Gewebe und biologischer Materialien.

Allein schon die Synthese dieser Strukturen hat für die biologische Grundlagenforschung eine große Bedeutung. Denn durch Nachbau und Variation können Struktur-Funktionsbeziehungen untersucht werden, und die Arbeiten zur Selbstorganisation ermöglichen Erkenntnisse zu den Eigenschaften des Lebens und seinen Entstehungsbedingungen. Neben dieser „innerbiologischen“ Bedeutung sind die verbesserten und neuen Funktionalitäten aber auch für ein weites Feld von Anwendungen sehr vielversprechend. Sie sind insbesondere wichtig für die Medizin, die Synthese von Naturstoffen und (Fein-)Chemikalien (weiße Biotechnologie), die Energiegewinnung, die Umwelttechnik sowie die Erzeugung von biologischen Materialien. Allein durch die Entwicklungen im Proteinbereich könnten neue enzymatische Funktionen einen Ersatz für umweltbelastende, energetisch aufwändige chemische Produktionsverfahren bieten. Die Bemühungen zur Vereinfachung und Standardisierung kann die Entwicklungszeit für neue biotechnologische Prozesse vermindern, und zudem kann im Konstruktionsprozess ein gezielter Ausschluss von Funktionen mit Gefährdungspotenzial spätere Risiken in der Anwendung vermindern. Und schließlich kann durch Wachstums- und Entwicklungsprozesse, mit denen die Erzeugung hierarchisch strukturierter bzw. sogar intelligenter Materialien möglich wird, die Bionik bzw. Biomimetik entscheidend weiterentwickelt werden.

9.1.3 Anwendungen der Synthetischen Biologie

9.1.3.1 Patente als Innovationsindikatoren

Eine Patentanalyse sollte zur Charakterisierung der Synthetischen Biologie beitragen und helfen, gegenwärtige und vielversprechende Anwendungsbereiche zu identifizieren. Für die Synthetische Biologie wurden im untersuchten Zeitraum von 1988-2008 mit 384 Anmeldungen nur relativ wenige Patente gefunden. Die Anmeldeaktivität stieg im letzten Jahrzehnt aber wieder an. Auch bei den Patenten deutet der Schwerpunkt der Anmeldungen im Grundlagenbereich (über 50% der Anmeldungen) auf das noch frühe Entwicklungsstadium der Synthetischen Biologie hin. Ihr Entwicklungsstand ist vergleichbar mit dem der Nanotechnologie vor ungefähr zehn Jahren. Bei

ähnlicher Entwicklung wäre in den kommenden fünf bis zehn Jahren mit einem deutlichen Anstieg der Patentzahlen und einer stärkeren Anwendungsorientierung zu rechnen.

Bei den Patentanmeldungen ergibt sich die gleiche internationale Reihenfolge der Aktivitäten wie bei den wissenschaftlichen Veröffentlichungen: die USA liegen vor den westeuropäischen Ländern (aus Deutschland kommen ca. 5% der internationalen Anmeldungen) und die ‚Emerging Economies‘ (wie z. B. China, Südkorea, Taiwan, Indien oder Brasilien) zeigen bisher kaum Aktivitäten. Treiber der Patententwicklung sind einerseits Universitäten und andererseits große multinationale Unternehmen aus den Sektoren Pharmazie und Chemie sowie der Lebensmittelverarbeitung. Nur vereinzelt treten spezialisierte Biotechnologieunternehmen als Patentanmelder auf.

Anwendungsbezogene Patente findet man vor allem in den Bereichen Medizin (insbes. neue Wirkstoffe), Chemie sowie im Energiesektor (insbes. Nutzung neuer Kohlenstoffquellen).

9.1.3.2 Fallstudien zu wichtigen Anwendungsbereichen

Unter den diversen Bereichen, in denen mittlerweile Prinzipien der Synthetischen Biologie Bedeutung erlangt haben, konnten sieben Felder identifiziert werden, die im Rahmen von Fallstudien untersucht wurden:

- 1) Biologische Grundlagenforschung,
- 2) Medizin,
- 3) Energiegewinnung,
- 4) Weiße Biotechnologie,
- 5) Bioremediation /Umweltsanierung,
- 6) Grüne Biotechnologie sowie
- 7) Biologische Materialien.

Auch die Ergebnisse dieser Fallstudien zeigen, dass sich die für Anwendungen relevanten Ansätze der Synthetischen Biologie noch im Stadium der Grundlagenforschung befinden. Die meisten Entwicklungen sind nur bis zu einem Stadium des „proof-of-principle“ entwickelt, und es gibt nur wenige marktfähige oder bereits in der Anwendung befindliche Produkte und Verfahren.

Die Medizin ist dabei vor der industriellen Biotechnologie und der Energiegewinnung, zwei Feldern, in denen auch ein großer gesellschaftlicher Problemdruck bzw. Bedarf herrscht, am weitesten fortgeschritten. Erste Produkte und Herstellungsverfahren stehen in diesen beiden Bereichen kurz vor der Markteinführung. Die Entwicklungen in den anderen Feldern befinden sich noch fast ausschließlich im Stadium der Grundlagenforschung.

Vorwiegend wird bei der Nutzung von synthetisch-biologischen Funktionalitäten auf die Verwendung von Mikroorganismen gesetzt, nur wenige Ansätze beziehen höhere Organismen mit ein. Gerade auch die grüne Biotechnologie ist bisher nur schwach von der Synthetischen Biologie

beeinflusst⁷³. Gründe hierfür liegen vermutlich in der größeren Komplexität höherer Organismen sowie in der in weiten Teilen Europas herrschenden Skepsis gegenüber der Gentechnik im Agrar- und Ernährungsbereich.

9.1.4 Mit der Synthetischen Biologie verbundene Risiken

Generell kann, wie schon eingangs erwähnt, die mit selbstorganisationsfähigen Systemen einhergehende Instabilität als Quelle von Unsicherheit und Prognoseproblemen gewertet werden. Der Kern einer biologischen Technik (wenn sie denn selbstorganisationsfähig ist) lässt damit keine vollständige Sicherheit zu. Der „Unzuverlässigkeit“ der genutzten Organismen muss also immer durch geeignete Maßnahmen innerhalb und auch außerhalb der Organismen entgegen getreten werden und diese Sicherheitsmechanismen müssen zudem dauerhaft zur Verfügung stehen. Weitreichender dürften allerdings die Fähigkeiten biologischer Objekte zur Anpassung/Entwicklung, zur Evolution und zur Selbstvermehrung sein. Durch sie kommt eine viel größere Dimension von Unsicherheiten ins Spiel, die wir aufgrund der Unübersehbarkeit der auslösbaren Wirkungsketten in Raum und Zeit mit dem Begriff der Entgrenzung zu fassen versuchen.

Aufgrund der umfangreichen Veränderungen und Neusynthesen in der Synthetischen Biologie muss insbesondere in einer sehr frühen Innovationsphase nach dem Vorsorgeprinzip vorgegangen werden, denn die hohe Eingriffstiefe, die mit der Veränderung bzw. Neuerschaffung der genetischen Information und auch der übrigen molekularen Grundlagen von Organismen einhergeht, kann Technologien mit hoher Wirkmächtigkeit hervorbringen, in deren Abläufe und Wirkungsketten im Notfall nicht mehr korrigierend eingegriffen werden kann. Im Sinne des Vorsorgeprinzips sollte entsprechend eine Handlungsweise gewählt werden, die auch im Falle eines Fehlers immer noch korrigierendes Eingreifen ermöglicht.

Risiken können erst bestimmt werden, wenn konkrete Anwendungsziele und Anwendungskontexte – und mit ihnen auch Wissen über die Expositionsmöglichkeiten und Eintrittswahrscheinlichkeiten (d.h. Information über das „Ausgesetzt sein“) vorliegt. An ausführlichen Versuchen zur Bestimmung der konkreten Auswirkungen der veränderten und neu geschaffenen Organismen der Synthetischen Biologie auf ihre unbelebte und belebte Umgebung führt also kein Weg vorbei. Die bereits realisierten sowie die potenziellen Funktionalitäten der neuen und veränderten biologischen Strukturen, Prozesse und Organismen können aber auch schon vor den ausgiebigen Tests, die ohnehin nur für eine überschaubare Anzahl biologisch-synthetischer Konstrukte durchgeführt werden können, zur Abschätzung von mit ihnen verbunden Gefährdungs- und Expositionspotenzialen herangezogen werden. Damit kann man bei der Entscheidung über mögliche anwendungsbezogene Entwicklungswege frühzeitig wesentliche Orientierungen erhalten. Dieser Ansatz ist auch angesichts der umfangreichen Veränderungen bzw. Neusynthesen, die das bisher in der Gentechnik angewandte Ähnlichkeitsprinzip zur Risikobewertung in Frage stellen, der

⁷³ Ein Beispiel für einen ersten Ansatz ist die geplante Phytobrick-Datenbank, die vergleichbar mit den für Bakterien geeigneten sogenannten „BioBricks“ standardisierte genetische Konstrukte für Pflanzen verfügbar machen soll (Junker und Junker 2012).

angemessene Weg, um möglichst gefährdungsarme Entwicklungswege frühzeitig zu identifizieren.

Zu den wichtigsten Kategorien der Gefährdung zählen die Fähigkeit a) zur Vermehrung und Selbsterhaltung, b) zur Entwicklung und Anpassung, c) zum Austausch genetischer Information sowie d) die molekularen Interaktionen von Zwischenprodukten und Produkten der veränderten oder neuen (bio-)chemischen Reaktionen mit den (bio-)chemischen Prozessen anderer Organismen oder organischer bzw. anorganischer Materie der Umgebung. Unter ihnen stellen Selbstvermehrung und Persistenz die bedeutendsten Eigenschaften für die Steigerung der Expositionspotenziale dar. Adaptivität und Evolutionsfähigkeit schränken zudem die Möglichkeiten ein, sichere Aussagen über das erwartbare Verhalten der ‚Objekte‘ in der Umwelt zu machen. Selbstverständlich können wir, mit Blick auf das Risikomanagement und die Risikovorsorge auf den Erfahrungen und Methoden aus den Bereichen der Chemikalienregulierung und der Regulierung von genetisch veränderten Organismen (GVO) aufbauen. Alle bisherigen Sicherheitsmechanismen aus dem letztgenannten Bereich sind jedoch in ihrer Wirksamkeit begrenzt, auch wenn mehrere dieser Sicherheitsmechanismen in redundanter Weise innerhalb eines GVO implementiert sind. Darüber hinaus gibt es keine Gewähr dafür, dass eine physische Isolation in geschlossenen Kultivierungssystemen vollständig und endlos realisierbar ist. Angesichts dieser Defizite müssen Nutzungsformen zur Erschließung der Möglichkeiten der Synthetischen Biologie gefunden werden, mit denen keine Verbreitung von synthetisch-biologischen Organismen oder entsprechend veränderter genetischer Information verbunden ist.

9.1.5 Gefährdungsarme Entwicklungswege

Die erste Konsequenz aus dem mit neuen oder stark veränderten Organismen verbundenen großen Maß an Nichtwissen über spätere Wirkungen oder auch Veränderungen dieser Entitäten, sollte zunächst in einer klaren Orientierung am Vorsorgeprinzip bestehen. Für die Synthetische Biologie muss dieses Prinzip präzise gefasst und an die spezifischen Anforderungen dieses neuen Forschungs- und Entwicklungsfeldes angepasst werden. Wir empfehlen, Vorsorgemaßnahmen nach den folgenden Prinzipien auszuwählen:

- 1) Solange über das Gefährdungspotenzial einer Struktur, eines Prozesses oder eines Organismus wenig bis nichts bekannt ist (also vor ausführlichen Tests), muss von einer potenziellen Gefährdung ausgegangen werden⁷⁴.
- 2) Die Rückholbarkeit, das heißt die Verhinderung einer nicht mehr eingrenzbaeren räumlichen und zeitlichen Ausbreitung neuer oder veränderter Entitäten, muss im vollen Umfang sichergestellt sein.
- 3) Entsprechend müssen Exposition, Persistenz und Akkumulation, speziell für biologische Objekte, die über Selbstreplikation und Selbsterhaltungsfunktionen verfügen, als kritische Eigenschaften gewertet werden.

⁷⁴ Im gefahrstoffbezogenen Arbeitsschutz hat es sich etabliert, dass mit ‚worst case default Werten‘ gearbeitet wird, solange experimentelle Daten noch nicht vorliegen. Vgl. hierzu auch Tucker und Zilinskas (2006).

- 4) Auch für vorerst nicht als schädlich eingestufte Strukturen, Prozesse oder Organismen sollte ein „Hygienekriterium“ gelten, was bedeutet, dass die Verbreitung von synthetisch-biologischen Strukturen in Organismen und in der Umwelt als ‚Kontaminationen‘ eingestuft wird, die es zu vermeiden gilt. Voraussetzung dafür ist allerdings, dass Verfahren existieren, mit denen diese ‚Objekte‘ in den Organismen und in der Umwelt nachgewiesen werden können.
- 5) Die Einführungs- und Diffusionsdynamik sollte mit einem guten Monitoring verbunden werden, auch mit Blick auf Erkenntnismöglichkeiten und die Einführungsgeschwindigkeit, die ein angemessenes korrigierendes Eingreifen noch zulassen muss.

Eine zweite Konsequenz aus den dargestellten Gefährdungs- und Expositionspotenzialen, die mit den möglichen Funktionalitäten der potenziellen Konstruktionen der Synthetischen Biologie verbunden sind, sollte in der bereits sehr früh, während der Planung, einsetzenden Berücksichtigung von Risikofaktoren bestehen. Nur so können spätere aufwändige Vorkehrungen zur Isolierung und Eliminierung der erzeugten Entitäten oder sogar Schäden vermieden werden.

Um Wege zu identifizieren, die innerhalb der Möglichkeiten der Synthetischen Biologie den größten Nutzen bei gleichzeitig kleinstem Gefährdungspotenzial bieten, wurden die derzeit im Zusammenhang mit der Sicherheit der Synthetischen Biologie diskutierten Strategien der a) trophischen Isolierung, und b) semantischen Isolierung untersucht sowie zusätzlich auch die Möglichkeit einer funktionsorientierten Reduktion berücksichtigt. Da die beiden erstgenannten Strategien sowohl einzeln als auch in ihrer Kombination Nachteile aufweisen, die entweder die mit ihnen angestrebte Sicherheit beeinträchtigen oder neue Probleme, wie z. B. eine erhöhte Persistenz hervorbringen, wird insbesondere für kritische Anwendungskontexte (offene Systeme) als potenziell sicherere Alternative die funktionelle Reduktion empfohlen. Bei ihr sind risikorelevante Eigenschaften, wie die Proliferationsfähigkeit oder bzw. und die Evolutionsfähigkeit sowie ein möglicher Gentransfer aufgrund der minimalen Ausstattung der eingesetzten Systeme nicht mehr möglich. *In vitro*-Ansätze böten die effektivste Möglichkeit der funktionellen Reduktion. Sie könnten dafür entweder frei in einer Lösung vorliegen, in Vesikeln eingeschlossen oder an Oberflächen sowie innerhalb dreidimensionaler Strukturen, wie z. B. Gelen immobilisiert sein. Mit dem Verzicht auf die Nutzung eines lebensfähigen Systems können die Gefährdungen, die von einem persistenten, evolutionsfähigen und vermehrungsfähigen Organismus ausgehen, vermieden werden. Zwei weitere Eigenschaften zählen zu ihren Vorteilen:

- 1) Sie bieten weitaus mehr Möglichkeiten für die Konstruktion und auch für die Kontrolle biologischer Systeme.
- 2) Mit dem Verzicht auf Funktionen, die der Lebenserhaltung, dem Wachstum und der Proliferation dienen, können die Konstruktionen der Synthetischen Biologie in einfacher, auf ihre angestrebte Funktion reduzierter Form realisiert werden.

Dies würde genau den Ansprüchen besserer Planbarkeit und Kontrollierbarkeit biologischer Prozesse in der Synthetischen Biologie entsprechen.

9.1.6 Chancen der Synthetischen Biologie

Wegen ihres zentralen Anspruches der Konstruktion hat die Synthetische Biologie eine große Bedeutung für die biologische Grundlagenforschung: Der durch Beobachtungen erlangte Erkenntnisgewinn wird durch Nachbau und Modifikationen überprüft und erweitert. Die Synthetische Biologie trägt also wesentlich zum (System)verständnis biologischer Strukturen und Prozesse bei.

In Bezug auf ihre Anwendungsfelder könnte die rationale Konstruktion, je nachdem, bis zu welchem Grad sie sich durchsetzen lässt bzw. wie gut auch das Rauschen und die evolutiven Prozesse biologischer Konstruktionen mit einbezogen werden können, eine einfachere und beschleunigte Entwicklung mit sich bringen.

In der planbaren, einer Reduktion nachteiliger Wechselwirkungen verpflichteten Konstruktionsweise der Synthetischen Biologie liegt auch in Bezug auf die Sicherheit biologischer Systeme eine große Chance, denn auf diesem Wege könnten auch risikorelevante Funktionalitäten möglichst weitgehend eliminiert werden, sofern sie nicht identisch oder untrennbar verbunden sind mit den zu nutzenden Funktionalitäten. Die konsequenteste Möglichkeit zur Risikominimierung liegt dabei in der Konzentration auf in vitro-Systeme, die allein schon durch die fehlende Möglichkeit zur Selbstvermehrung vom wichtigsten Faktor für eine Ausbreitung der erzeugten Strukturen und damit vor Kontrollverlust schützen.

Im Bereich der weißen Biotechnologie müssen die Vorzüge der Synthetischen Biologie genau abgewogen werden, sie bietet vor allem dann eine Chance, wenn die vormals über chemische Prozesse hergestellten Verbindungen unter Beachtung aller wichtigen Faktoren, also den Rohstoffarten (Verfügbarkeit und Preis), dem Energieverbrauch, den Schadstoffemissionen und den Gesamtkosten, auf synthetisch biologischem Wege vorteilhafter herzustellen sind. Angesichts der mittlerweile in diesen Punkten ebenfalls weiterentwickelten chemischen Synthesetechnologien sollten Entscheidungen über die Herstellungsarten von Fall zu Fall unter genauer Prüfung der Eigenschaften und Rahmenbedingungen getroffen werden.

Gerade die Konzentration auf die Rohstofffrage für Synthesen und auch bei Anwendungen zur Energiegewinnung ist für die weitere Entwicklung der Synthetischen Biologie von großer Bedeutung. Hier müssen Wege gefunden werden, die Prinzipien der Industriellen Ökologie auch auf die Prozesse der Synthetischen Biologie zu übertragen, was bedeutet, dass sie dazu beiträgt, durch die Nutzung industrieller Abfallprodukte noch offene Stoffkreisläufe zu schließen. Auch die charakteristischen möglichen Kontaminationen in Form von freigesetzten Organismen bzw. veränderter und unnatürlicher genetischer Information, müssen im Sinne einer Industriellen Ökologie als Schadstoffe beurteilt werden.

Der medizinische Bereich wird auch von Experten als erfolgversprechender und akzeptabler als die Grüne Biotechnologie angesehen, hier liegt die Chance der Synthetischen Biologie vor allem in der flexibleren Erzeugung von Therapeutika.

Eine besondere Chance, mit der auch ein niedriges Risiko in der Anwendung verbunden ist, besteht in der Erzeugung komplexer hierarchischer Strukturen für:

- a) medizinische Zwecke in Form von Geweben und Organen, die an Gerüststrukturen entstehen, die mit Hilfe der Synthetischen Biologie erzeugt worden sind (tissue engineering) sowie insbesondere
- b) die Entwicklung und Weiterentwicklung neuer Werkstoffe auf biologischer Grundlage mit Materialeigenschaften, die bisher auf herkömmlichem technischem Wege nicht erreicht werden konnten und zudem biologisch abbaubar wären.

Alle Anwendungen der Synthetischen Biologie müssen letztlich nach ihrem Beitrag zur Nachhaltigkeit beurteilt werden, indem neben den wirtschaftlichen vor allem auch ökologische und gesellschaftliche Belange berücksichtigt werden (BMBF 2010).

9.2 Möglichkeiten und Grenzen einer gesellschaftlichen Governance von Innovationsprozessen der Synthetischen Biologie

9.2.1 Reflexive Modernisierung als Ziel

In den vergangenen Jahrzehnten haben moderne Industriegesellschaften beim Umgang mit ‚Neuen Technologien‘ einen beträchtlichen Lernprozess durchlaufen. Zwei Aspekte sind dabei besonders herauszuheben. Zum einen beginnt die gesellschaftliche Debatte und Einflussnahme immer früher im Innovationsprozess. Während bei der Gentechnik erst kurz vor Markteinführung der gentechnische modifizierten Produkte gesellschaftliche Vorbehalte artikuliert werden konnten, ist in den Jahren 2006 bis 2011 die Nanokommission im Innovationsprozess weiter nach vorne gerückt, um einen Stakeholderdialog frühzeitig zu initiieren. Im vorliegenden Fall der Synthetischen Biologie werden erste Überlegungen bereits im Forschungsstadium formuliert und diskutiert. Zum anderen hat sich der Umgang mit Nicht-Wissen und Unsicherheiten verändert, das Vorsorgeprinzip gewinnt an Bedeutung. Dies ist beispielhaft bei der europäischen Gesetzgebung zur Zulassung von Chemikalien zu erkennen, welche vorschreibt, neue Substanzen, auch wenn noch keine gefährdenden Wirkungen bekannt sind, in Abhängigkeit von der Produktionsmenge in einem Zulassungsverfahren zu untersuchen. (EEA 2001; Williams et al. 2009; Hansen et al. 2007)

Moderne Industriegesellschaften sind damit der von Ulrich Beck und Anthony Giddens geforderten ‚Reflexiven Modernisierung‘ (Beck et al. 1996)⁷⁵ ein wichtiges Stück näher gekommen. Beck und Giddens sind sich darin einig, dass in komplexen modernen Gesellschaften eine vertiefte Reflektion über Modernisierungsprozesse nötig ist. Beck streicht heraus, dass sich diese Reflektion vor allem auch auf die nicht erwarteten Neben- und Folgewirkungen von Veränderungen, nicht zuletzt bei der Einführung neuer Technologien beziehen muss. Er betont, dass die Einführung neuer Technologien nicht nur auf der Basis des aktuellen wissenschaftlichen Wissens erfolgen kann (Wissen als

⁷⁵Vgl. auch zu Ansätzen für einen verantwortungsvollen Umgang mit Nicht-Wissen: Böschen et al. (2010), Böschen und Wehling (2004), Wehling (2011) sowie Schmidt (2012a).

Basis von Handeln), sondern, dass dem damit immer zwangsläufig auch verbundenen Nicht-Wissen eine ähnliche hohe Aufmerksamkeit gewidmet werden muss (Nicht-Wissen als Basis von Neben- und Folgewirkungen). Vor allem gälte es, eine bestimmte Form von Großrisiken bei der Einführung neuer Technologien von Beginn an in Betracht zu ziehen. Konstitutiv für solche Großrisiken sind Beck zufolge Merkmale wie Entgrenzung, Unkontrollierbarkeit, Nicht-Kompensierbarkeit und ein großes Ausmaß an Nicht-Wissen. Auch Günter Anders, Niklas Luhmann und Hans Jonas hatten schon früher auf einen bestimmten Typ von sogenannten ‚Risikotechnologien‘ wie Atomtechnik oder Gentechnik hingewiesen, deren erwünschte und unerwünschte Wirkungen sich durch räumliche und zeitliche Entgrenzung charakterisieren lassen (Anders 1958; Jonas 1979; Luhmann 1991)⁷⁶. Damit sind zwei Themen angesprochen, auf die gerade auch angesichts der technologischen Möglichkeiten der Synthetischen Biologie näher eingegangen werden muss:

- 1) Die Wirkmächtigkeit von Technologien und die daraus resultierende Reichweite von Eingriffen in komplexe Systeme und als deren Grundlage die ‚Eingriffstiefe‘ in diese Systeme (vgl. Kap. 6.3),
- 2) Das daraus resultierende Ausmaß an Nicht-Wissen über mögliche Folgen. Dies ist verbunden mit der Frage nach einem verantwortbaren Umgang mit diesem Nicht-Wissen bzw. mit der Frage nach einer angemessenen Berücksichtigung des Vorsorgeprinzips.

9.2.2 Der Umgang mit Unsicherheit und Nicht-Wissen

Es gibt verschiedene Quellen, Ausmaße und Formen von Nicht-Wissen⁷⁷. Eine vor allem technisch induzierte Form des Nicht-Wissens wurde im Zusammenhang mit dem Kriterium der Eingriffstiefe schon näher betrachtet. Es ist die Lücke zwischen der Reichweite unserer (besonders wirkmächtigen) Handlungen und der Reichweite des Wissens über mögliche Folgen. Wenn FCKWs aufgrund ihrer Persistenz und Mobilität so ziemlich überall hingelangen können, müssten wir sie auch unter so ziemlich allen möglichen Bedingungen testen – eine schiere Unmöglichkeit. Diesbezüglich hat sich nicht nur mit Blick auf die Regelung in REACH für sehr persistente und sehr bioakkumulative („very persistent and very bioaccumulative“, vpvb) Stoffe einiges geändert. Von demjenigen, der Stoffe in die Umwelt entlässt, wird heutzutage nach REACH erwartet, dass er darlegen kann, inwieweit Klarheit darüber besteht, wie deren Verbleib und weiteres Verhalten in der Umwelt aussehen. Dies sollte auch für Nanomaterialien, genetisch veränderte Organismen und Objekte der Synthetischen Biologie gelten. Es herrscht somit die Beweislastumkehr, in welcher der Produzent die Unbedenklichkeit des Stoffes nachweisen muss. Mitunter kann aufgrund der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Stoffe auf deren potenzielle Gesundheits- und Umweltwirkungen geschlossen werden („quantitative structure-activity relations“, QSAR) sowie Ausbreitungsmodelle (Palm et al. 2002) für die verschiedenen Umweltkompartimente erstellt werden. Als ausgereift können diese Verfahren für organische Chemikalien

⁷⁶ Die Wirkungen solcher ‚entgrenzenden‘ Technologien (wie beispielsweise die Nutzung der Kernenergie) breiten sich global aus und werden auch sehr schnell irreversibel, was im Falle auftretender Probleme rechtzeitig korrigierende Maßnahmen erschwert bis verunmöglicht.

⁷⁷ Zu Quellen des Nichtwissens, siehe Schmidt (2012a).

gelten. Für andere Stoffe, wie bspw. Nanomaterialien (Rivera-Gil et al. 2013; Liu et al. 2013; Puzyn et al. 2011), hingegen konnten bisher kaum Eigenschaften identifiziert werden, die belastbare Rückschlüsse auf deren Gefährdungs- und Expositionspotenziale zulassen. Ob und inwieweit ein solcher Ansatz auf (synthetisch-)biologische Strukturen übertragbar ist, muss sich noch zeigen – ein erster Ansatz, der auf „Funktionalitäten“ synthetisch-biologischer Objekte abhebt, wird in Kapitel 6.5 vorgestellt.

Eine zweite für unsere Fragestellung mit Blick auf die Synthetische Biologie besonders relevante Form des Nicht-Wissens ist das Noch-Nichtwissen. Ein angemessener Umgang mit dem Noch-Nicht-Wissen ist von hoher praktischer Relevanz, weil neben der oben angesprochenen Kluft zwischen der Reichweite unserer besonders wirkmächtigen technologischen Eingriffe und der Reichweite unseres Wissens über möglich Folgen noch eine zweite Kluft existiert, nämlich die Kluft zwischen der Geschwindigkeit, mit der Innovationen auf den Markt gebracht werden (müssen) und der Geschwindigkeit, mit der – im Falle einer begründeten Besorgnis – die Möglichkeit besteht, die dafür nötigen Ergebnisse aus toxikologischen und ökotoxikologischen Tests, aus technischen Risikoanalysen und aus Ökobilanzen zu generieren. Auch hier bestehen noch zweierlei Probleme: zum einen, dass solche Tests einfach Zeit brauchen und Geld kosten (ganz abgesehen vom Leid der Versuchstiere), zum anderen aber auch das Problem, dass sehr früh im Innovationsprozess bestimmte Einsatzmöglichkeiten und Anwendungskontexte noch gar nicht bekannt sind, ganz zu schweigen von Erfahrungen über den Umgang mit Produkten am Ende ihres Produktlebenszyklus.

9.2.3 Ansätze einer ‚prospektiven Wissenschafts- und Technikbewertung‘ als Basis für eine vorsorgeorientierte Governance

Schon eingangs wurde als erfolgreicher Schritt in Richtung auf eine ‚Reflexive Modernisierung‘ hervorgehoben, dass die Analysen und Debatten über Innovationsfolgen immer früher im Innovationsprozess ansetzen. Die aktuelle Beschäftigung mit der Synthetischen Biologie schon im Forschungsprozess markiert diesbezüglich ohne Zweifel einen Meilenstein. Das erste bundesdeutsche Chemikaliengesetz wurde 1980 verabschiedet, knapp hundert Jahre nach Beginn der synthetischen Chemie, das Atomgesetz, das die ‚friedliche Nutzung der Kernenergie‘ regelt, trat 1960 in Kraft, zeitgleich mit der Inbetriebnahme des Atomkraftwerks Kahl. Das Gentechnikgesetz trat 1990 in Kraft und damit schon zu einem Zeitpunkt, an dem nur wenige gentechnisch hergestellte Produkte auf dem Markt waren. Die großen technologiepolitischen Auseinandersetzungen der 1970er und 80er Jahre über Atomkraftwerke und weite Bereiche der Synthetischen Chemie wurden seinerzeit u. a. dadurch verschärft, dass die gesellschaftliche Wahrnehmung und der Protest sich erst intensivierten, als zahlreiche Investitionsentscheidungen schon längst gefallen waren und konkrete Anlagen gebaut waren oder gebaut werden sollten. Zu diesem Zeitpunkt sind allerdings für Unternehmen Korrekturen und das Beschreiten alternativer Entwicklungspfade nur noch mit hohen Kosten möglich (sunk costs). Auch die Auseinandersetzungen um die Gentechnik waren noch geprägt durch schnell festgelegte Grundpositionen mit den entsprechenden Zuspitzungen. Der aktuelle Umgang mit den Nanotechnologien zeigt demgegenüber eine andere vielversprechendere Lösungsperspektive, nämlich

Ansätze für eine dialogorientierte ‚reflexive Modernisierung‘. Für diesen Schritt waren die bisherigen Erfahrungen aus den technologiepolitischen Auseinandersetzungen wichtig, wahrscheinlich in dieser Form sogar notwendig. Wohl wissend, dass zivilgesellschaftliche Akteure in der Lage sind, mit gesamtgesellschaftlicher Unterstützung ganze Technologielinien zu blockieren (z. B. Grüne Gentechnik), wurde von der Bundesregierung zu einem gesellschaftlichen Dialog in die NanoKommission eingeladen, und zwar schon zu einem Zeitpunkt, an dem noch vergleichsweise wenige auf Nanotechnologien (genauer Nanomaterialien) basierende Produkte auf dem Markt waren. Beteiligt waren VertreterInnen von Unternehmen, von Unternehmensverbänden, von Gewerkschaften, Umwelt- und Verbraucherschutzverbänden und Kirchen, von den einschlägigen Bundes- und Länderbehörden (UBA, BfR, BAUA etc.), von Ministerien (Umwelt, Forschung, Verbraucher) sowie der Wissenschaft. Diese ‚Neue Innovationskultur‘ (so der Kommissionsvorsitzende Wolfgang Catenhusen), diese Einbeziehung relevanter Stakeholder und zivilgesellschaftlicher Akteure kann als vorbildlich bezeichnet werden für zukünftige gesellschaftlich reflektierte Einführungen neuer Technologielinien. Und zwar sowohl was den frühen Zeitpunkt des Dialogs, als auch was dessen ergebnisoffene Durchführung, den nicht abreißenden rationalen Diskurs und die Aufrechterhaltung einer Konsenskultur anbelangt⁷⁸. Entscheidende Fortschritte konnten dabei mit Blick auf einen vorsorgenden Umgang mit Nicht-Wissen erzielt werden, anstelle des unfruchtbaren Hin- und Herschiebens nicht erfüllbarer Beweislasten (sowohl mit Blick auf die Chancen als auch auf die Risiken) und auf die Umsetzung des Vorsorgeprinzips.

Ein entsprechender Diskurs so früh im Innovationsprozess hat allerdings mit einer ganz spezifischen trade-off Situation zu kämpfen: Früh im Innovationsprozess sind viele grundlegende Richtungsentscheidungen noch offen und wesentliche Investitionen sind noch nicht getätigt. Je früher im Innovationsprozess angesetzt wird, desto größer sind die Handlungsspielräume für Änderungen und Vorsorgemaßnahmen. Die Kehrseite der Medaille ist, dass die Erkenntnisprobleme einer Innovations- bzw. Technikfolgenabschätzung so früh im Innovationsprozess extrem groß sind. (Collingridge 1980)

Technologische Innovationen können definiert werden als das erfolgreiche Zusammentreffen von neuen oder verbesserten technischen Möglichkeiten mit gesellschaftlichen Bedarfen (Hübner 2002). Dementsprechend konstituieren sich sowohl die mit diesen Innovationen verbundenen Chancen als auch die Risiken zum einen aus dem Beitrag der Technologien und zum anderen aus den spezifischen Anwendungsmöglichkeiten und Bedingungen im gesellschaftlichen Kontext. In der Technikfolgenabschätzung wird diesbezüglich oft von direkten und indirekten Wirkungen gesprochen. So kann eine direkte Wirkung der Verbesserung der frühkindlichen Diagnostik darin liegen, dass schon im Mutterleib genetische Schäden erkannt werden können. Als indirekte Folge muss aber damit gerechnet werden, dass sich viele Eltern für eine Abtreibung entscheiden, und dass sich eventuell sogar die gesellschaftliche Haltung gegenüber (nun plötzlich als vermeidbar erscheinenden) körperlichen oder geistigen Behinderungen verändert. Auch die nicht sachgemäße oder gar

⁷⁸ Vgl. NanoKommission (2008) und NanoKommission (2011). Hilfreich war hierbei sicher auch die Gesprächsbereitschaft und die große Offenheit, mit welcher alle beteiligten Akteure in den Dialog gingen (keine verhärteten Positionen).

missbräuchliche Verwendung von Technologien bzw. auf ihnen basierenden Prozessen und Produkten erzeugt indirekte Wirkungen.

Wenn der Dialog schon sehr früh im Innovationsprozess beginnt, verschiebt sich notwendigerweise der Fokus. Über anwendungsspezifische Chancen und Risiken kann nur sehr wenig ausgesagt werden, solange die konkreten Produkte und Prozesse und deren Einsatzbedingungen noch wenig bekannt sind. Auf der anderen Seite weiß man schon recht viel über die ‚technologischen Potenziale‘, also über die neuen oder verbesserten Möglichkeiten, die eine neue Technologieline eröffnet. Sehr früh im Innovationsprozess konzentriert sich also die Analyse von Chancen und Risiken auf die neuen bzw. verbesserten technologischen Funktionalitäten. Wobei besser von Nutzenpotenzialen und Gefährdungspotenzialen gesprochen werden sollte, denn tatsächliche Chancen und tatsächliche Risiken ergeben sich erst aus dem Anwendungskontext. Erst wenn die neuen technologischen Möglichkeiten mit gesellschaftlichen Bedarfen verbunden werden, ergeben sich Chancen und erst wenn die Gefährdungspotenziale mit einer realen Exposition einhergehen (bzw. mit einer bestimmaren Eintrittswahrscheinlichkeit belegt werden können), entstehen stoffliche bzw. technische Risiken. Allerdings ist es im Fall einer Exposition nicht (immer) möglich diese ungeschehen zu machen. Daher ist es angebracht, insbesondere bei unbekanntem Gefährdungspotenzial vor dem Eintreten einer Exposition im Sinne des Vorsorgeprinzips zu handeln.

Während jedoch eine vergleichsweise spät im Innovationsprozess einsetzende Technikfolgenabschätzung auf ein ganzes Set von Abschätzungsmethoden zurückgreifen kann, befinden sich Abschätzungsmethoden für eine sehr frühe Innovationsphase – also Methoden einer prospektiven Technikbewertung⁷⁹ – erst in der Entwicklung. Eine umfassende toxikologische Analyse lässt sich erst durchführen, wenn die Technologien im gesellschaftlichen Einsatz und die Produkte auf dem Markt sind. Erst dann können reale Expositionen gemessen, Expositionswahrscheinlichkeiten bestimmt sowie eine umfassende Risikoanalyse durchgeführt werden. Auch eine umfassende Lebenszyklusanalyse, die Modellierung von Stoff- und Energieströmen im Rahmen einer Ökobilanz lässt sich erst dann durchführen. Und erst in dieser Phase können konkrete Aussagen gemacht werden über den Umgang mit den Anlagen und Produkten am Ende ihres Lebenszyklus, über Entsorgung oder Recycling. Umso wichtiger wird somit die Entwicklung von Methoden und Verfahren einer ‚prospektiven‘ Chancen- und Risikoanalyse und –bewertung. Und ebenfalls Bedeutung erlangen Formen eines angemessenen Umgangs mit Nicht-Wissen und Maßnahmen nach dem Vorsorgeprinzip.

Bei einigen dieser prospektiven Methoden handelt es sich um Abwandlungen der etablierten Methoden und dabei insbesondere um den Versuch, trotz der immensen Erkenntnisprobleme zu vorläufigen Aussagen zu kommen, die im Wesentlichen auf Indizien beruhen. So lassen sich schon zu einem Zeitpunkt, an dem wichtige Ergebnisse einer toxikologischen Analyse noch nicht vorliegen, auf der Basis der physikalisch-chemischen Eigenschaften Aussagen über erwartbare Nutzen- oder Gefährdungspotenziale ableiten. Im Rahmen der Arbeit der Nanokommission wurden für diesen Zweck Besorgnis- und

⁷⁹ Vgl. zur Prospektiven Technikfolgenabschätzung und Wissenschaftsbewertung: Liebert und Schmidt (2010); von Gleich (2013).

Entlastungskriterien⁸⁰ entwickelt, mit deren Hilfe eine vorläufige Bewertung vorgenommen und auf deren Ergebnisse hin erste Empfehlungen für Vorsorgemaßnahmen abgegeben werden können. Neben solchen Methoden einer vorläufigen Gefährdungsabschätzung werden aktuell auch Methoden einer auf Produktanwendungsszenarien⁸¹ basierenden Expositionsabschätzung entwickelt. Ebenfalls modellbasiert und mit begründeten Annahmen arbeitend, werden Methoden zu einem vorläufigen ‚Ökoprofil‘ in Anlehnung an die Methodik der Ökobilanz entwickelt. Kein klassisches erst später im Innovationsprozess greifendes Pendant gibt es allerdings für die prospektiven Methoden der Technikcharakterisierung (u. a. mit Hilfe des Kriteriums der Eingriffstiefe) und für die orientierenden Ansätze einer vorsorgeorientierten Technikgestaltung mit Hilfe von Leitbildern (von Gleich 2013). Einen Überblick über die genannten Ansätze vermittelt die Abbildung 46.

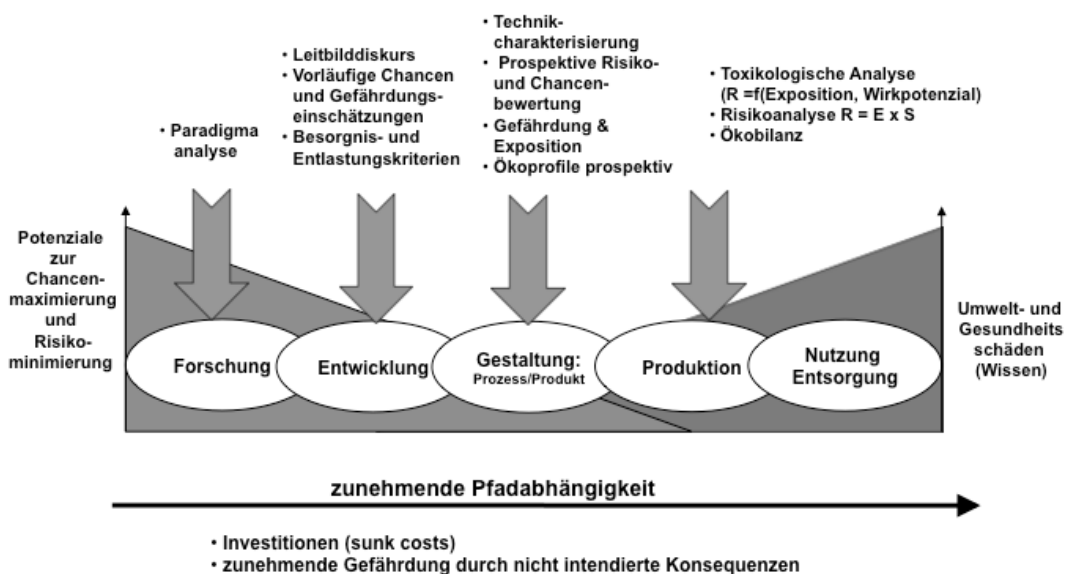


Abbildung 46: Ansatzpunkte für eine vorsorgeorientierte Technologiegestaltung und Minimierung von Risiken. Quelle: eigene Abbildung

Mit dem Einsatz dieser prospektiven Methoden sollen durch die Bereitstellung von (oft vorläufigen) Informationen über Gefährdungs- und Nutzenpotenziale nicht nur die Gefährdungen minimiert, sondern auch die Chancen zur Berücksichtigung relevanter (insbesondere gesundheitlicher und ökologischer) Bedenken sehr früh im Innovationsprozess verbessert werden. Es geht also zum einen darum, dass die mit einer Technologielinie verbundenen Chancen (gerade auch die Nachhaltigkeitschancen in allen drei Nachhaltigkeitsdimensionen – ökologisch, ökonomisch und sozial) tatsächlich verwirklicht werden⁸², und dass zum anderen die mit einer Technologielinie verbundenen Gefährdungen,

⁸⁰ Eine hohe Persistenz und hohe Mobilität von synthetischen Nanopartikeln im Körper (Durchdringen biologischer Membranen oder der Blut-Hirn-Schranke) und / oder in Umweltmedien wird dabei z. B. als Indiz für eine ‚hohe Besorgnis‘ gewertet, ebenso eine hohe katalytische Reaktivität. Ein schneller Verlust der nanospezifischen Eigenschaften durch Auflösung, Agglomeration oder Aggregation wird hingegen als Entlastungskriterium gewertet.

⁸¹ Z.B. für Produktionsorganismen, Strategien zur Reduktion von Mosquitobeständen sowie medizinisch-therapeutische und diagnostische Konstruktionen.

⁸² Schließlich können wir nicht davon ausgehen, dass die mit einer bestimmten Technologielinie verbundenen Nachhaltigkeitschancen quasi automatisch verwirklicht werden. Auch hierfür bedarf es in vielen Fällen gesellschaftlicher Interventionen.

Expositionen und Risiken minimiert werden. Die höchste Priorität hat dabei die Vermeidung bzw. Minimierung der oben angesprochenen Großrisiken mit ihren Entgrenzungen, ihrer Unkontrollierbarkeit und der Nicht-Kompensierbarkeit.

9.2.4 Von der Technikfolgenabschätzung zur ‚Governance von Innovationsprozessen‘

Mit Blick auf die Synthetische Biologie geht diese Studie nun noch einen Schritt weiter. Da sich die Synthetische Biologie noch größtenteils im Forschungsstadium befindet, muss der Schritt von der Technikfolgenabschätzung zur Wissenschaftsfolgenabschätzung gewagt werden (von Gleich 1989; Liebert und Schmidt 2010). Im Fokus dieser Abschätzungen und Bewertungen stehen die ‚neuen Funktionalitäten‘, die die Synthetische Biologie gesellschaftlich so interessant werden lassen, also diejenigen im weitesten Sinne ‚wissenschaftlich-technischen Leistungen‘, die die Synthetische Biologie einerseits technologisch attraktiv machen und andererseits die Grundlage von Besorgnis darstellen. Im Mittelpunkt der Analyse stehen somit die ‚neuen und verbesserten Funktionalitäten‘ aber auch der Forschungsprozess, der diese hervorbringt, bzw. hervorgebracht hat. Im Fokus stehen somit auch die Experimente, die Modelle bzw. noch allgemeiner: die wissenschaftlichen Paradigmen der Synthetischen Biologie als Grundlagen bzw. Quellen darauf aufbauender technisch nutzbarer Funktionalitäten. Es gilt, diese Funktionalitäten, Experimente und Modelle zu erfassen und gemeinsam mit den in den jeweiligen Feldern aktiven WissenschaftlerInnen zu reflektieren.

Voraussetzung für einen solchen Diskurs ist dabei, dass durch die Methoden einer prospektiven Bewertung und einen (sich auch auf das wissenschaftliche Paradigma beziehenden) Leitbilddiskurs Orientierungswissen für alle Akteure in den jeweiligen Innovationssystemen erarbeitet werden kann. Zusätzlich gilt es, die unterschiedlichen Handlungsspielräume dieser Akteure in den verschiedenen Phasen von Innovationsprozessen auszuloten (Transformationswissen⁸³). Und schließlich geht es darum, dieses Wissen mit den verschiedenen Akteuren in den Innovationssystemen zu teilen. Eine wichtige Erfolgsbedingung dafür besteht darin, dass alle Beteiligten eine hinreichende Vorstellung von den Bezugssysteme der verschiedenen Akteure entwickeln, und sich sowohl auf einen naturwissenschaftlichen und im engeren Sinne biologischen wissenschaftlichen Diskurs, als auch auf einen Diskurs mit Akteuren aus der Politik, aus Unternehmen und Zivilgesellschaft einlassen können. Ein derartiges Projekt der Wissenschaftsfolgenabschätzung und der gesellschaftlichen Einflussnahme so früh im Innovationsprozess ist durchaus heikel. Schließlich darf die grundgesetzliche ‚Freiheit von Forschung und Lehre‘ nicht darunter leiden. Insofern muss der Diskurs über die Modelle, Experimente und Paradigmen der Synthetischen Biologie mit den aktiven Forscherinnen und Forschern selbst und auf ‚Augenhöhe‘ als interdisziplinärer wissenschaftlicher, nicht zuletzt als erkenntnis- und wissenschaftstheoretischer Diskurs geführt werden. Die Berechtigung einer gesellschaftlichen Einflussnahme auf die Wissenschaftspraxis nimmt aber in dem Maße zu, in dem die ForscherInnen sich selbst auf gesellschaftliche Anwendungspotenziale ihrer Forschung beziehen. Je mehr es nicht mehr nur um wissenschaftliche Erkenntnisse,

⁸³ Vgl. WBGU (1998)

sondern um gesellschaftliche Innovationen geht, umso mehr gebührt der Gesellschaft ein Mitspracherecht. Wobei dieses Mitspracherecht sich nicht nur auf individuelle Orientierungen von WissenschaftlerInnen berufen kann. Es sollten auch unterschiedliche Formen von Wissenschaft differenziert betrachtet werden, und zwar nicht nur mit Blick auf die lange etablierte Unterscheidung zwischen Grundlagenforschung und angewandter Forschung. Für die letztere wird schon lange ein gesellschaftliches Mitspracherecht eingeräumt. Weiterführend sind hier Unterscheidungen, wie sie z. B. von Gibbons und Nowotny in der Wissenschaftssoziologie vorgenommen wurden (Gibbons et al. 1994; Nowotny et al. 2001; Etzkowitz und Leydesdorff 2000). Sie unterscheiden zwischen einer Wissenschaft, die vorwiegend disziplinär ihre eigenen Fragestellungen generiert, also ihrer eigenen (Wissenschafts)Logik folgt (mode 1), von einer Wissenschaftsform, die sich an der Lösung gesellschaftlicher Probleme orientiert und insofern kontextgetrieben und meist multi- bzw. interdisziplinär in sogenannten ‚Projekten‘ organisiert ist (mode 2) (Gibbons et al. 1994).⁸⁴ Ein weiterer Aspekt der zahlreichen Interaktivitäten und Interdependenzen zwischen Wissenschaft, Technik, Kultur und Politik wird mit dem Begriff der Technoscience bzw. Technowissenschaft angesprochen (Latour 1987; Weber 2003; Nordmann 2005; Schmidt und Kastenhofer 2011; Schmidt 2011b; Liebert und Schmidt 2010). Auch der eher sozialwissenschaftlich geprägte Diskurs in den ‚Science, Technology and Innovation Studies‘⁸⁵ und insbesondere die Arbeiten von Gaston und Sarewitz beziehen sich auf Möglichkeiten und Grenzen einer gesellschaftlichen Einflussnahme auf die ‚scientific outcomes‘⁸⁶. Nicht zuletzt angesichts der aktuellen Diskussionen über eine inter- und transdisziplinäre Nachhaltigkeitswissenschaft ist die Debatte über die Integration nicht-wissenschaftlichen Wissens in den Wissenschaftsprozess sowie über die Möglichkeiten und Grenzen einer gesellschaftlichen Partizipation am Wissenschaftsprozess in vollem Gang. Die Möglichkeiten einer gesellschaftlichen Einflussnahme reichen dann vom direkten Einbezug nicht-wissenschaftlichen Wissens in den Erkenntnisprozess (Transdisziplinarität), über öffentliche Leitbilddiskurse mit Blick auf bestimmte Disziplinen und darauf aufbauende Technologien, über das Setzen von Impulsen mit Hilfe der öffentlichen Forschungsförderung bis hin zu Stakeholderdialogen, wie sie in der Nanokommission stattgefunden haben. Dass diese im Konsens zu durchaus weit reichenden Vereinbarungen kommen können, zeigt die Erfahrung in der Nanokommission (z. B. hinsichtlich Selbstverpflichtungen im Risikomanagement sowie Ansätzen einer vorläufigen Bewertung durch Entlastungs- und Besorgniskriterien und den daraus folgenden Vorsorgemaßnahmen wie z. B. Kennzeichnungen). Ein deutlicher Wermutstopfen war allerdings die unzureichende Rückwirkung der Kommissionsergebnisse in die Gesellschaft. Der Leitfaden für einen verantwortungsvollen Umgang mit Nanomaterialien wurde in dieser Form nur von wenigen Unternehmen und Unternehmensverbänden aufgegriffen, eine Initiative zur Ausarbeitung von OECD-Guidelines für ein ‚preliminary assessment‘ wurde von den VertreterInnen Deutschlands bisher nicht

⁸⁴ Aus Fördersicht könnte man grob vereinfachend mode 1 eher der DFG-Programm-Förderung zuordnen und mode 2 eher der BMBF-Projekt-Förderung.

⁸⁵ Vgl. www.sti-studies.de, www.sciencepolicystudies.de

⁸⁶ Vgl. insbesondere die Arbeiten des ‚Consortium for Science, Policy and Outcomes‘ unter der Leitung von Daniel Sarewitz und David Guston <http://www.cspo.org/>

gestartet, und die Bundesregierung präsentierte ihr Nanotechnologieprogramm völlig ohne Bezugnahme auf die Ergebnisse der NanoKommission.

9.3 Empfehlungen

In dieser Zusammenfassung geht es um die Bündelung von Maßnahmen, mit welchen den Zielen einer ‚reflexiven Modernisierung‘, einer ‚neuen Innovationskultur‘ und einer vorsorgeorientierten ‚Governance von Innovationsprozessen‘ näher gekommen werden könnte.

Vier Maßnahmenbereiche werden besonders angesprochen, zunächst der weitere Forschungsbedarf zur Verbreiterung der Wissensbasis sowohl für die nötige Intensivierung der wissenschaftlichen Selbstreflektion als auch für die vorsorgeorientierte gesellschaftliche Governance von Wissenschafts- und Technologieentwicklungsprozessen.

Eine weitere Maßnahmenoption bezieht sich auf die Verbesserung der qualifizierten Beteiligungsmöglichkeiten von Stakeholdern am Innovationsprozess. Diese Stakeholder sind in der Regel ‚Sachverständige‘ mit Blick auf ihre Lebenswelt sowie mit Blick auf mögliche gesundheitliche, ökologische, soziale, ökonomische, rechtliche und ethische Wirkungen neuer Technologien. Ihr Wissen bezieht sich vor allem auf solche besonders stark durch die Anwendungsabsichten und die Anwendungsumstände bestimmten Wirkungen sowie auf prozedurale Aspekte, weniger auf die Charakteristika der jeweils zur Debatte stehenden Technologien. Insofern beruhen die von Stakeholdern bisher in die Debatte eingebrachten Kritikpunkte und Vorsorgemaßnahmen oft hauptsächlich auf bisherigen gesellschaftlichen Erfahrungen mit der Einführung ‚neuer Technologien‘. Die auch angesichts der Synthetischen Biologie vorgebrachten Vorschläge sind dadurch oft weder besonders neu noch besonders technologiespezifisch. Dies mindert aber in keiner Weise die Notwendigkeit und Dringlichkeit ihrer Berücksichtigung.

Der innovative Kern der in dieser Studie erarbeiteten Vorschläge liegt dagegen auf dem dritten Bereich. Hier sollen einige aus der Technologiepolitik längst vertraute Ansätze und Maßnahmen auf die Forschungspolitik (und vor allem auf die Selbststeuerung der wissenschaftlichen Communities) übertragen werden. Immerhin gibt es schon etablierte Ansätze der Forschungssteuerung (Beeinflussung) durch Förderprogramme, die mitunter auch durchaus bereits ‚Roadmapcharakter‘ haben. Daneben gibt es die Steuerung bzw. Beeinflussung durch Leitbilder. Wobei auch hier zwischen politisch gesetzten wie der Mondlandung oder der Heilung von Krebs und stärker ‚selbstgesetzten‘ oder dialogisch entstandenen wie dem ‚Lernen von der Natur‘, der Biomimetik, dem ‚Solaren Wirtschaften‘ oder der ‚Kreislaufwirtschaft‘ unterschieden werden muss. Sodann gibt es den hier verfolgten Ansatz, durch die kooperative Erarbeitung und Skizzierung möglicher wissenschaftlich-technischer Entwicklungslinien (und durch die Debatte über diese) sowohl die Wissenschaftsrichtung zu beeinflussen, als auch die Freiheit der Forschung zu achten.

Der vierte Maßnahmenbereich leitet sich aus dem von uns verfolgten Ansatz einer Wissenschafts- bzw. Paradigmencharakterisierung (in Analogie zur Technikcharakterisierung) ab, bei der aus den verfolgten paradigmatischen

Elementen (v. a. Leitbilder, Modelle, Experimente) auf mögliche Nutzen- oder Gefährdungs- bzw. Risikopotenziale geschlossen wird (z. B. mit Blick auf den Synthesebegriff oder den Umgang mit dem Rauschen).

Das Denken in ‚möglichen Zukünften‘, die Entwicklung von konkurrierenden Entwicklungsszenarien steht in dieser Studie im Vordergrund. Es werden aber auch nötige Anpassungen und mögliche Weiterentwicklungen des regulativen Rahmens angesprochen.

9.3.1 Selbstreflexion und Selbststeuerung der Wissenschaftlichen Communities

Dort wo die Wissenschaftsentwicklung im Wesentlichen als Selbststeuerung durch die wissenschaftlichen Communities selbst erfolgt, kommt es darauf an, diesen Prozess zu intensivieren und die Selbstreflexionsfähigkeit der ForscherInnen zu unterstützen. Hierzu können Erkenntnisse aus der Wissenschaftsgeschichte, der Wissenschafts- und Erkenntnistheorie sowie der Wissenschaftssoziologie Wesentliches beitragen. Vertiefte Erkenntnisse und Debatten mit Blick auf die Synthetische Biologie sind gefragt über:

- a) *Paradigmen und Metaphern* in der Synthetischen Biologie und ihre Konsequenzen für den Erkenntnisprozess und darauf aufbauende Technologien (Modelle und Experimente). Relevant und mit nicht unbeträchtlichen Konsequenzen behaftet sind insbesondere die folgenden Metaphern (bzw. paradigmatischen Elemente): Legobausteine und Biobricks aus dem mechanistischen Weltbild, Radios und Schaltkreise aus dem elektrotechnischen Paradigma, Chassis und Autos aus der automobilen Massenproduktion und das ‚delphic boat‘ aus dem Umkreis von Komplexitätstheorien. Aber auch derzeit eher in Auflösung befindliche Annahmen wie der ‚genetische Determinismus‘ sind hier vertieft zu reflektieren und auf ihre theoretischen und praktischen Folgen hin abzuklopfen.
- b) *Wege und Formen der Komplexitätsreduktion* und ihre Konsequenzen für den Erkenntnisprozess und darauf aufbauende Technologien. Ebenfalls relevant und mit nicht unbeträchtlichen Konsequenzen behaftet sind zum einen die Vorbilder und Wege des wissenschaftlichen Abstraktionsprozesses, insbesondere die theoretischen Abstraktionen (die zu Modellen führen bzw. auf Modellen aufbauen) sowie die praktischen Abstraktionen, also der Versuch der experimentellen Elimination sogenannter ‚Störfaktoren‘. Zentral sind hier z. B. die zugrundeliegenden Verständnisse von Begriffen wie System, Orthogonalität und Synthese. Darüber hinaus geht es hier um das Selbstverständnis (bzw. wie sich des Öfteren herausstellt: das Selbstmissverständnis) des eigenen wissenschaftlichen Tuns, also um die vielzitierte Integration der sogenannten ‚Ingenieursprinzipien‘ in die Synthetische Biologie, um den Anspruch auf ‚rationales Design‘ (bzw. rational engineering) sowie um die dazu konträr stehenden methodischen Alternativen des bloßen Herumprobierens bzw. Zurechtpfriemeln (tinkering) einschließlich des Ansatzes einer ‚gelenkten (chemischen) Evolution‘. Als Hintergrund und Folie dieser Debatte kann die Alternative Reduktionismus vs. Holismus ausgemacht werden: Weitestgehende theoretische und praktische Reduktion von Komplexität und vollständige Beherrschung der Systeme versus

- theoretische Annäherung an die (zumindest praktisch) wenig reduzierte/reduzierbare Komplexität (Systemtheorie, Systembiologie).
- c) *Wege und Formen des (zunächst vor allem innerwissenschaftlichen) Umgangs mit Komplexität und Nicht-Wissen.*
- a. *Verhältnis von Wissen/Verständnis und Konstruktion.* Besonders relevant ist hier eine Frage, die Alfred Nordmann auf einem unserer Workshops recht überzeugend an dem vielzitierten Diktum Richard Feynmans fest machte: ‚What I cannot create, I do not understand‘⁸⁷. Nordmann fragte zu Recht, wie es sich denn mit dem Umkehrschluss verhielte: Habe ich alles verstanden, wenn ich etwas konstruieren kann? Oder: Wie viel muss ich verstanden haben, um etwas konstruieren zu können? Ist die praktische Konstruktion tatsächlich ein Nachweis dafür, dass wir alles verstanden haben? Vieles spricht dagegen. Ist das vollständige Verständnis wirklich eine Voraussetzung dafür, dass wir etwas konstruieren können? Auch hier spricht vieles dagegen. Also wie viel und welches Wissen brauchen wir wirklich, um (verantwortlich) konstruieren zu können? Kann technische Robustheit nicht evtl. unzureichendes Wissen kompensieren?
 - b. Zu einer für den wissenschaftlichen und technischen Erfolg der Synthetischen Biologie immer relevanter werdenden Frage wird diejenige nach dem *Umgang mit dem Rauschen, der Instabilität bzw. noch spezifischer mit der Evolutionsfähigkeit* biologischer Entitäten. Wenn die Evolutionsfähigkeit zur Definition von Leben dazu gehört und wenn Thorsten Mascher Recht hat mit seinem ebenfalls auf dem zweiten Workshop des Projektes SynBioTA vorgetragenen Diktum „noise is the true nature of nature“⁸⁸, dann könnte sich durchaus ein Widerspruch ergeben zu dem Anspruch, ‚synthetisches Leben‘ bzw. synthetische Organismen nach den Prinzipien der Synthetischen Biologie möglichst planbar, also unter größtmöglicher Vermeidung von Unwägbarkeiten zu konstruieren. Die synthetischen Konstruktionen würden dann ja ggf. nicht ‚leben‘ und die damit verbundenen „smarten“ oder „intelligenten“ Funktionalitäten nicht oder nur begrenzt nutzbar sein.
 - c. Ein dritter innerwissenschaftlicher Diskursstrang der hohe wissenschaftliche und praktische Relevanz entfalten kann, dreht sich um das *Verständnis einer ‚biobasierten‘ (bzw. biomimetischen, intelligenten, adaptiven und dadurch instabilen) Technik*. Diese von Jan C. Schmidt so bezeichnete ‚nach-moderne Technik‘ versucht Komplexität nicht radikal zu minimieren, sondern besser mit Komplexität umzugehen. Sie versucht das ‚Rauschen‘ nicht zu unterdrücken, sondern das Rauschen als in der geologischen, chemischen und biologischen Evolution elementares Entwicklungsprinzip produktiv zu nutzen (symmetry brake). Diese Form von Technik setzt auf ‚gelenkte‘ (Templat gesteuerte)

⁸⁷ Vgl. Ergebniszusammenfassungen des zweiten Workshops zur Synthetischen Biologie (2012) im Anhang D

⁸⁸ Vgl. Ergebniszusammenfassungen des zweiten Workshops zur Synthetischen Biologie (2012) im Anhang D

Selbstorganisation und gelenkte chemische Evolution (Kombinatorik) als intelligente Formen des Umgangs mit Instabilitäten.

- d. Ein weiteres bisher noch unzureichend bearbeitetes Forschungsgebiet bezieht sich auf die Erarbeitung von Methoden und Wissensgrundlagen für eine sehr *früh ansetzende (und deshalb notwendigerweise noch vorläufige) vorsorgeorientierte Bewertung* wissenschaftlicher und technologischer Entwicklungen. Die bisher erarbeiteten Besorgniskriterien wie z.B. Eingriffstiefe und Wirkmächtigkeit müssen – ebenso wie entsprechende Entlastungskriterien - als Grundlagen für eine phasengerechte (vorläufige) Einstufung von Objekten bzw. Produkten der Synthetischen Biologie nach Gefährdungsklassen weiter entwickelt werden. Sie müssen vorläufige – aber trotzdem gut begründete - Einstufungen ermöglichen, lange bevor die Ergebnisse ausführlicher toxikologischer Analysen vorliegen können, die heute schon der Einstufung von Objekten und Produkten der Gentechnologie nach Gefährdungsklassen zu Grunde gelegt werden (GenTSV 1990). Und es geht um die Erarbeitung von Maßnahmenkonzepten auf der Basis solcher vorläufigen vorsorgeorientierten Einstufungen⁸⁹. Dass solche Einstufungen ohnehin - und zwar mehr oder minder gut begründet - vorgenommen werden, und dass sie dann auch praktisch relevant werden können, zeigt die durchaus zu hinterfragende Einstufung der Synthetischen Biologie durch die etc group als ‚extreme Form der Gentechnik‘.
- d) *Entwicklung und Unterbreitung strategischer Optionen (Szenarien):* Eine besondere Aufgabe der Innovations- und Technikanalyseexperten besteht schließlich vor dem Hintergrund der (Grundlagen)Forschung in der Erarbeitung von konkurrierenden möglichen zukünftigen Entwicklungspfaden der Synthetischen Biologie in enger Kooperation mit den Akteuren im Feld.

9.3.2 Partizipation - Prozessoptimierung

Wie in der Einleitung des Kapitels schon angedeutet, sollen die in den vergangenen Jahrzehnten anlässlich der gesellschaftlichen Einführung neuer Technologien wie der synthetischen Chemie, der Informations- und Kommunikationstechnik, der Gentechnik und der Nanotechnologien gemachten Erfahrungen auf die Synthetische Biologie übertragen, vertieft und fortentwickelt werden. Partizipationsprozesse können die Reflexivität derartiger Modernisierungsschübe erhöhen, indem die beteiligten Stakeholder sowohl als ‚Sachverständige‘ als auch als InteressenvertreterInnen für ethische, rechtliche, soziale und weitere Aspekte hinzu gezogen werden⁹⁰. Relevante

⁸⁹ Vgl. NanoKommission (2008) und NanoKommission (2011)

⁹⁰ Als Sachverständige und als Vertreter von ‚stakes‘ sollten bestimmte Gruppen in Dialogprozessen, wie der Nanokommission vertreten sein (und auch mit capacity building unterstützt werden). Auf Wissenschaft bezogen gilt dies auch für die Phase der Entwicklung von Forschungsprogrammen sowie die Umsetzung der Forschungsergebnisse, aber nicht in gleichem Maße für den Forschungsprozess selbst. Stakeholder können also eine folgenreiche Wissenschafts- und Technikforschung nicht ersetzen, weder auf der Seite der

Anliegen (stakes) sind hier Demokratisierung und Transparenz, Gerechtigkeit, Freiheit und Verantwortung und somit Aspekte des Informationszugangs, des Monitoring, der Akzeptanz und Akzeptabilität, der ökonomischen und sozialen Gerechtigkeit (Patente, Monopole, Einkommensverteilung), der Verteilung ökonomischer und sozialer Chancen und Risiken, des freien Zugang zu Informationen und Technologien, der Wahlfreiheit der Konsumenten (des Verlusts bzw. der Unterdrückung von Alternativen), ethische Grenzen, Verantwortlichkeit und Haftung (geteilte Verantwortung), Medizinethik, Eingriffe in die Keimbahn, Missbrauchsmöglichkeiten und mögliche militärische Nutzung.

Um die Reflexivität derartiger Einführungsprozesse von Neuen Technologien bzw. systemischen Innovationsprozessen zu erhöhen, muss insbesondere in die Befähigung der Beteiligten zum qualitativen, fundierten Diskurs investiert werden (capacity building). Ins Zentrum rücken dabei immer mehr die begrenzten Ressourcen der ‚zivilgesellschaftlichen‘ Akteure (Umwelt-Gesundheits- und Verbraucherschutz) für Partizipationsprozesse. Lernziele für alle Beteiligten sind eine aufrichtige (nicht nur strategische) Kommunikation, ein offener und sogar eher spielerischer Umgang mit möglichen Zukünften (Szenarien), die Entwicklung und Praxis von Formen geteilter Verantwortung und die Einübung in einen rationalen Abwägungsprozess zwischen Chancen- und Risikopotenzialen.

9.3.3 Entwicklungsoptionen der Synthetischen Biologie

Während die Maßnahmen im Bereich der Partizipation ein Stück weit sogar ohne genauere Kenntnisse über das jeweils zur Debatte stehende wissenschaftlich-technologische Feld entwickelt und umgesetzt werden können, ist für die Erarbeitung konkurrierender Entwicklungspfade eine sehr weitgehende Kenntnis und Vertrautheit mit Theorie und Praxis im Feld der Synthetischen Biologie absolut unerlässlich. Diese Szenarien können nur im Dialog mit den Akteuren im Feld wissenschafts- und technologienah erarbeitet werden.

Technologische Entwicklungen wurden bis vor nicht allzu langer Zeit als einer Eigenlogik folgend, mehr oder minder alternativlos und kaum ‚von außen‘ beeinflussbar dargestellt (Ropohl 1991, 193f). Dabei bietet allein schon die interne Vielfalt der Ansätze der Synthetischen Biologie geradezu eine Steilvorlage für die Erarbeitung konkurrierender Entwicklungspfade. Wenn jedoch diesen Differenzen und Differenzierungen nachgespürt würde, wenn Überlegungen angestellt würden, welcher Strang für welches Ziel am ehesten erfolgreich sein könnte, und wenn Kriterien zur Bewertung bestimmter Low-Hazard-Stränge und Leitbilder zur Intensivierung besonders vielversprechender Stränge im Sinne der Nachhaltigkeit erarbeitet würden, könnten solche alternativen Entwicklungspfade entworfen werden. Skizzierte oder gar ausformulierte konkurrierende Entwicklungspfade eröffnen den gesellschaftlichen Akteuren in vielen Fällen erst Bewertungs- und

kontext- bzw. anwendungsbezogenen Chancen und Risiken noch bei der Wissenschafts- und Technikcharakterisierung. Insofern muss die TA auch in recht unterschiedlichen ‚Arenen‘ bzw. Foren aktiv sein. Sowohl in Bürgerdialogen als auch in Dialogen mit den WissenschaftlerInnen.

Einflussmöglichkeiten vor dem Hintergrund ihrer gesellschaftlichen Präferenzen.

Welche Forschungs- und Entwicklungsrichtungen sollten z. B. staatliche Förderinstitutionen unterstützen mit dem Ziel, die gewünschten oder versprochenen Ergebnisse zu bekommen? Welche Richtungen könnten sie unterstützen mit dem Ziel, möglichst wenig technologiespezifische Probleme zu erzeugen?

Es muss aber angesichts dieser Fragen auch gleich drauf hingewiesen werden, dass sich ein Großteil der Entwicklung der Synthetischen Biologie (zumindest derzeit noch) einer steuernden gesellschaftlichen Einflussnahme zu Recht weitgehend entzieht. Die wichtigsten Beiträge leistet die Synthetische Biologie derzeit ohnehin zum innerwissenschaftlichen biologischen Erkenntnisprozess, also im Wesentlichen zur biologischen Grundlagenforschung. Hier dominiert tatsächlich teilweise noch die Eigenlogik der wissenschaftlichen Entwicklung, geschützt durch die grundgesetzlich verbrieft Freiheit der Wissenschaft.

Allerdings ist es durchaus schon möglich, Grundüberlegungen zur Szenarioentwicklung und z. T. auch schon Umriss von Szenarien vorzustellen.

Der weitestgehende Ansatz besteht in dem Versuch, die Wissenschafts- und Technologieentwicklung in der Synthetischen Biologie mit Hilfe von Leitbildern zu beeinflussen. Leitbilder haben in der Wissenschafts- und Technologieentwicklung immer wieder eine bedeutende Rolle gespielt, und zwar nicht nur bei wissenschaftlich-technologischen Großprojekten wie der Mondlandung, sondern auch bei der Umsetzung gesellschaftlicher Visionen wie ‚Solares Wirtschaften‘ oder einer ‚Kreislaufwirtschaft‘. Das *Leitbild Bionik/Biomimetik (Lernen von der Natur)* hat in den vergangenen Jahren eine zunehmende Bedeutung erlangt (von Gleich et al. 2010). Die Synthetische Biologie birgt ein enormes Potenzial zur Überwindung einer ganzen Reihe von technischen Barrieren, mit denen sich die Bionik bzw. Biomimetik derzeit konfrontiert sieht (vgl. hierzu u. a. die Fallstudie zu biologischen Materialien, Kapitel 4.5). Besonders vielversprechend mit Blick auf die Anwendungspotenziale dürfte die biomimetische Entwicklung künstlicher hierarchisch strukturierter Werkstoffe nach dem Vorbild der Natur sein, also biologischer Materialien wie Spinnensiede, Muschelklebstoff, Perlmutter, Knochen und Zähne oder Holz. Durch die hierarchische Strukturierung (unterschiedliche Strukturen auf Element-, Molekül-, Gewebe und Organebene) gelingt es den Organismen, Eigenschaftskombinationen von Werkstoffen zu realisieren, von denen die klassischen materialwissenschaftlichen Ansätze noch weit entfernt sind (vgl. Kapitel 4.5). Allerdings müssen auch in diesem Bereich zunächst die Grundlagen durch die Synthetische Biologie gelegt werden.

Eine ähnliche ‚Achse‘, auf der konkurrierende zukünftige Entwicklungsszenarien der Synthetischen Biologie erarbeitet werden können, wird durch die oben schon dargelegten alternativen Strategien beim Umgang mit Komplexität und mit dem Rauschen eröffnet: *Radikale Reduktion von Komplexität, Ausschalten von Wechselwirkungen (Orthogonalität), Ausschalten des Rauschens und von Instabilitäten (technologische Beherrschung, d. h. klassische Technologie) vs. produktiver Umgang mit Komplexität, dem Rauschen, der Evolutionsfähigkeit und mit Instabilitäten (nachmoderne, biomimetische Technologie)*. In der Wirklichkeit werden diese idealtypischen Alternativen in dieser Radikalität

allerdings nie anzutreffen sein. Was wir derzeit vorfinden, sind Mischungen und eine gehörige Portion an Selbstmissverständnissen⁹¹. Es gibt aber trotzdem gute Gründe für die Annahme, dass die Strategie der radikalen Komplexitätsreduktion in ihrer Umsetzung auch in Zukunft immer wieder an deutliche Grenzen stoßen wird, und dass in den Fällen, in denen diese Form der Komplexitätsreduktion tatsächlich gelingt, mit deutlichen Neben- und Folgewirkungen zu rechnen ist, weil die im Erkenntnisprozess ausgeschlossenen Störfaktoren beim Einsatz der Technologie in der ‚schmutzigen‘ (nicht von allen sogenannten ‚Störfaktoren gereinigten) Wirklichkeit sich letztendlich doch wieder durchsetzen werden. Der biomimetische Weg, der sich auf die Komplexität einlässt und sich letztlich am biologischen Evolutionsprozess orientiert, könnte nicht nur der erfolgversprechendere, sondern auch derjenige sein, auf dem ‚robustere‘ Ergebnisse generiert werden. Die Synthetische Biologie scheint sich, auch trotz ihrer radikalen Vorsätze, methodisch praktisch mehr oder minder an die besonderen Anforderungen biologischer Materie anzupassen. Denn die einer vollständig rationalen Konstruktionsweise verpflichteten Methoden konnten zumindest bisher nicht die Nutzung evolutionärer Prozesse oder auch Ansätze nach dem Prinzip „Versuch-und-Irrtum“ verdrängen. Es hat vielmehr den Anschein, als würden sich Kombinationen aus beiden Herangehensweisen auch auf Dauer etablieren (Giese et al. 2013).

Eine zweite Achse dreht sich um die von den jeweiligen Technologien ausgehenden Gefährdungspotenziale. Die Quellen für Gefährdungspotenziale, ausgehend von den Konstrukten der Synthetischen Biologie, sind vielfältig. Steven Benner hat die Eigenschaften Entwicklungsfähigkeit, Vermehrungsfähigkeit und Nähe zu bestehenden biologischen Systemen als Konstituenten für biologische Gefährdungs- bzw. Expositionspotenziale herausgestellt (Benner et al. 2011). Eine derzeit vieldiskutierte Option für ‚Low-Hazard‘ Entwicklungspfade basiert auf xenobiologischen Strategien (Orthogonalität, „genetic firewall“ bzw. „semantische Isolation“, vgl. hierzu auch das Kapitel 7 zu den möglichen gefährdungsfreien Entwicklungswegen). Falls eine Rückverwandlung in bzw. ein Informationsaustausch mit natürlichen biologischen Strukturen bei Organismen auf xenobiologischer Grundlage auf Dauer ausgeschlossen werden kann, würde damit zumindest eine Voraussetzung für Gefährdung, der Informationsaustausch mit natürlichen Organismen durch die ‚Nähe zu bestehenden biologischen Systemen‘ vermieden. Ausgesprochen wichtig wäre bei der Verfolgung dieser Strategie aber zunächst noch eine intensivere Untersuchung möglicher Gefährdungspotenziale, die von der Naturfremdheit selbst ausgehen können. Immerhin haben wir als Gesellschaft mit naturfremden Substanzen in der synthetischen organischen Chemie nicht nur gute Erfahrungen gemacht. Man denke nur an die persistent organic pollutants (POPs) und die FCKWs oder an

⁹¹ Ein Selbstmissverständnis dürfte die Vorstellung sein: Wir übertragen rationale Designprinzipien der Ingenieurwissenschaften auf die Biologie. Wobei das Missverständnis gleich ein Doppeltes ist. Es betrifft das eigene Tun. Synthetische Biologen arbeiten anscheinend im Gegensatz zum Anspruch eines rational bestimmten Designs zu einem großen Teil unter Zuhilfenahme evolutiver Prinzipien bis hin zu einem probierenden, improvisierenden Vorgehen, das als ‚tinkering‘ bezeichnet wird. Zweitens besteht wohl eine nicht adäquate Vorstellung von der Praxis der Ingenieurwissenschaften, die ebenfalls nicht durchgehend rationales Design betreiben, sondern über weite Strecken von tinkering geprägt sind.

die Kunststoffpartikel, die in großen Massen auf den Weltmeeren herumtreiben. Gerade im Falle der synthetischen xenobiologischen Organismen können ungenügende natürliche Abbauprozesse und vor allem auch ihre potenzielle Proliferationsfähigkeit zu Akkumulationen und Persistenz führen.

Von der Fähigkeit synthetisch biologischer Konstrukte zur Selbstreplikation geht ein beträchtliches Gefährdungspotenzial, bzw. wenn wir präzise sind, zunächst einmal nur Expositionspotenzial aus (Tucker und Zilinskas 2006; Wright et al. 2013; Moe-Behrens et al. 2013). Wesentliche Begründungen betreffen die Problematik der Nicht-Rückholbarkeit für den Fall, dass etwas schief geht, angesichts der zeitlich, räumlich und quantitativ stark erhöhten Expositionswahrscheinlichkeiten, die von sich selbst replizierenden, vermehrenden Konstrukten ausgehen. Es stellt sich somit die Frage nach Entwicklungspfaden der Synthetischen Biologie, bei denen *auf die Herstellung von zur Selbstreplikation und Selbstvermehrung fähigen Konstrukten verzichtet* wird. Die funktionelle Reduktion in Form von *in vitro*-Ansätzen und ihren vielfältigen Konstruktionsweisen⁹² stellt hierfür die wichtigste Designoption dar (vgl. Kapitel 7 zu den möglichen gefährdungsfreien Entwicklungswegen). Designoptionen existieren in der Synthetischen Biologie immerhin (mindestens) auf vier Ebenen, auf der DNA-Ebene, der RNA-Ebene, der Proteinebene und der metabolischen Ebene. Bei einem Verzicht auf Vermehrungsfähigkeit würde mehr auf Biochemie gesetzt, mehr auf (Templat gesteuerte) Selbstorganisation als auf Selbstreplikation, mehr auf Metastabilität als auf ‚absolute Beherrschbarkeit‘. Dass eine auf Selbstveränderung und Selbstvermehrung verzichtende Strategie eine durchaus interessante Option darstellt, zeigt z. B. die Tatsache, dass im Rahmen des BMBF-Strategieprozesses Biotechnologie 2020+ die Fraunhofer-Gesellschaft sich ganz der Strategie einer zellfreien Bioproduktion verschrieben hat.⁹³ Mit *in vitro*-Systemen ergibt sich für Anwendungen, die mit dem Einsatz biologischer Konstrukte in offenen Systemen verbunden sind, eine sichere Möglichkeit für die Nutzung der technischen Möglichkeiten der Synthetischen Biologie. Zu den in diesem Sinne kritischen, weil umweltoffenen, Anwendungsbereichen würden beispielsweise die Bioremediation und der Einsatz therapeutischer Konstrukte im menschlichen oder tierischen Körper zählen. Beispielsweise eröffnen sich auf der RNA-Ebene vielfältige enzymatische und regulatorische Funktionen (z.B. Ribozyme, RNA-Aptamere).

Die genannten Optionen gehen, sowohl was Chancen- als auch was Gefährdungspotenziale anbelangt, von den Technologien (von den neuen und verbesserten Funktionalitäten) der Synthetischen Biologie aus. Es handelt sich also um technology push Ansätze. Innovationen werden wie eingangs erwähnt, erst erfolgreich, wenn (neue) technische Möglichkeiten mit gesellschaftlichen Bedarfen verbunden werden (Hübner 2002). Es müssen also die gesellschaftliche Nachfrage und der gesellschaftliche Problemdruck (demand

⁹² In vitro-Systemen können die benötigten Moleküle frei in einer Lösung, in Vesikeln eingeschlossen und an Oberflächen oder innerhalb dreidimensionaler Strukturen immobilisiert vorliegen.

⁹³ Vgl. <http://www.biotechnologie2020plus.de/> und <http://www.zellfreie-bioproduktion.fraunhofer.de/>

pull) als weitere wichtige Treiber für Technologieentwicklungen vorhanden sein.

Nicht nur ausgehend von den technischen Möglichkeiten, sondern auch ausgehend von gesellschaftlichen Zielen und Problemen sollten Szenarien der Entwicklung der Synthetischen Biologie erarbeitet werden. Es gilt, diejenigen Funktionalitäten besonders zu unterstützen und weiter zu entwickeln, mit denen (gut begründet in den Funktionalitäten selbst) besonders vielversprechende Beiträge der Synthetischen Biologie zur Annäherung an Nachhaltigkeitsziele realisiert werden können. Diese Stränge könnten dann mit dem Instrumentarium der Forschungsförderung gezielt unterstützt und vorangetrieben werden. Unter den im Kapitel zu den Chancen der Synthetischen Biologie erwähnten Technologien sind nach unserer Einschätzung insbesondere die folgenden Bereiche besonders vielversprechend:

- 1) Die Erzeugung (auch komplexer, hierarchisch strukturierter) biologischer Materialien nicht nur für medizinische Zwecke.
- 2) Die flexible und vor allem auch beschleunigte Entwicklung von Therapeutika, zu denen neben einfachen Wirkstoffen auch Konstrukte gehören, mit denen eine gezieltere, effektivere und damit auch um Nebenwirkungen reduzierte Anwendung ermöglicht wird.
- 3) Ein Beitrag zur Entschärfung der Rohstoffproblematik bei der Synthese von Chemikalien und der Energiegewinnung durch die flexible Nutzung von Ausgangsstoffen, zu denen vor allem Reststoffe und erneuerbare Ressourcen gehören sollten, mit denen keine Flächennutzungskonflikte mit der Nahrungsmittelproduktion und dem Naturschutz verbunden sind.
- 4) Die Produktion von Massen- und Feinchemikalien, wenn sie gegenüber alternativen chemischen Synthesewegen im Energieverbrauch sowie der Schadstoffemission reduziert ist.

Im Rahmen einer weiter gefassten Prüfung möglicherweise vielversprechender Ansätze könnten neben den schon erwähnten biologischen Materialien (insb. Funktionswerkstoffe und Prothetik) nach unserer derzeitigen, noch vorläufigen Einschätzung auch die folgenden Bereiche näher untersucht werden: 1. Biometallurgie⁹⁴, 2. biologisch aktive Feinchemikalien (insb. Enzyme), 3. Sensoren und 4. Bio-Photonik, insb. künstliche Photosynthese.

9.3.4 Ansätze zur Umsetzung des Vorsorgeprinzips und Weiterentwicklungen des regulativen Rahmens

Etliche der bisher von Stakeholdern öffentlich geäußerten Positionen zu einer möglichen regulatorischen Begleitung der Synthetischen Biologie erschöpfen sich bisher noch in Extrempositionen. Dies ist vergleichsweise unfruchtbar. Die Verständigung wird auch dadurch erschwert, dass einige, die etwas von Synthetischer Biologie verstehen, nicht besonders tief in regulative Fragen eingedrungen, und dass andere, die von Regulation einiges verstehen, nicht besonders tief in die wissenschaftlichen Debatten der Synthetischen Biologie

⁹⁴ Siehe Verbundforschungsprojekt NanoPOP zum biologischen Recycling von industriell bedeutsamen Edelmetallen: <http://www.uni-giessen.de/cms/ueberuns/pressestelle/pm/pm20-13>, Zugriff am 02.09.2013

vorgedrungen sind. So werden schnell Einschätzungen verbreitet, wie diejenige der etc-group, dass es sich bei der Synthetischen Biologie um ‚extreme genetic engineering‘ handle (ETC Group 2007) und Forderungen nach einem Moratorium der gewerblichen Nutzung synthetischer Organismen und ihrer Produkte erhoben (FoE et al. 2012). Der Hinweis, dass etwas ‚neu‘ ist und man deshalb Vieles nicht weiß, ist sicher ein Grund für eine große Behutsamkeit. Darüber hinaus wäre es jedoch wichtig, Gründe für große Besorgnis formulieren zu können und überprüfbare Indizien zu identifizieren.

Aber auch die häufig anzutreffende Gegenposition, die jegliche regulatorischen Ansätze mit dem Argument abzuwehren versucht, das sei doch eigentlich ‚nichts Neues‘ und daraus gefolgert wird, es bedürfe deshalb keiner Regulation oder alles sei durch bestehende regulatorische Ansätze schon abgedeckt, kann nicht überzeugen. Behauptungen, alles sei schließlich ‚Chemie‘, Hinweise auf den auch ‚natürlich‘ vorkommenden horizontalen Gentransfer oder auf ‚natürlich‘ vorkommende Nanopartikel in der Luft, konnten schon in den Debatten über Gefährdungen durch Chemikalien, gentechnisch veränderte Organismen und synthetische Nanomaterialien nicht überzeugen. Unglaublich wird diese ‚nichts Neues unter der Sonne‘-Position erst Recht dann, wenn gleichzeitig davon gesprochen wird, dass die zur Debatte stehenden Technologien und ihre neuen Funktionalitäten ein ungeheures gesellschaftliches (auch ökonomisches) Potenzial besitzen und deshalb ihre Entwicklungen auch gesellschaftlich besonders gefördert werden sollen. Technologien, die einerseits ‚nichts Neues‘ darstellen und gleichzeitig ohne Neben- und Folgewirkungen das Potenzial besitzen sollen, unser Wirtschaften und Leben zu revolutionieren - derartige schwerwiegende Behauptungen lassen doch aufhorchen.

Insofern sind auch Verweise wenig glaubwürdig, die erklären, dass kein Bedarf an spezifischen Regulierungsansätzen für die Synthetische Biologie bestünde und alles Nötige schon in der Chemikaliengesetzgebung sowie der Gentechnikgesetzgebung geregelt sei.

Wie wir in diesem Bericht gezeigt haben, werden im Zusammenwirken von synthetischer Biochemie, Systembiologie und Molekulargenetik (Gentechnik) nicht nur umfangreichere, sondern auch gänzlich neue Funktionalitäten möglich⁹⁵. Die sich damit ergebende Notwendigkeit regulativer Anpassungen zeigt allein schon die Tatsache, dass das im Gentechnikgesetz geregelte Verfahren zur Einstufung nach Gefährdungs- bzw. Sicherheitsstufen mit Rückgriff auf Ähnlichkeitsprinzipien auf umfangreich veränderte und vor allem auf neu geschaffene Konstrukte der Synthetischen Biologie in dieser Form nicht mehr anwendbar ist (Engelhard 2010; Then und Hamberger 2010; DFG et al. 2009). Bisher rekurriert man dabei auf eine Gefährdungsanalyse (der Gene) des Spenderorganismus sowie des Wirtsorganismus. Wie soll man sich aber verhalten – wie soll eine Gefährdungsanalyse erfolgen – wenn weite Teile der Gene bzw. Organismen synthetischer Natur sind, wenn es also gar keine Vergleichsorganismen gibt? Hier besteht in jedem Fall ein Bedarf an regulatorischer Weiterentwicklung. Ähnliches gilt für eine Regelung des Zugangs zu möglicherweise problematischen Gensequenzen, mit denen militärischer oder terroristischer Missbrauch betrieben werden könnte. Hier

⁹⁵ Vgl. hierzu das Kapitel 2.3 zu den neuen und verbesserten Funktionalitäten sowie Kapitel 6.5 zu den mit ihnen verbundenen Gefährdungs- und Expositionspotenzialen.

haben die Gensequenzen synthetisierenden Unternehmen auch schon Schritte der Selbstverpflichtung unternommen. Gegenseitige Kontrollmaßnahmen zur Absicherung gegenüber ‚schwarzen Schafen‘, die den Ruf der gesamten Branche gefährden, wären als nächster Schritt denkbar. Das in vielen Bereichen durchaus berechnete Anliegen auf ‚Freien Zugang‘ (open source) und nach Transparenz steht hier in Konflikt mit ebenso wichtigen Anliegen nach Sicherheit und der Vermeidung von Proliferation. Zur Proliferation zählt auch die unkontrollierte Verbreitung von Techniken und Organismen in der Szene der sogenannten „do it yourself“-Biologen oder „Biohacker“. Zum einen besteht hier die Gefahr, dass sich Anwendergruppen entwickeln, die nicht von den etablierten Mechanismen zur Überwachung biologischer Sicherheitsstandards erfasst werden. Und zum anderen steigt mit der Proliferation der sonst recht zentral betriebenen gentechnischen Laboratorien in die private Sphäre einer großen Zahl von Einzelexperimentatoren und damit verbundenen diffusiven Quellen die Wahrscheinlichkeit für die Exposition gegenüber schädlichen Konstrukten.

Die bisherige öffentliche Debatte über regulatorische Ansätze im Hinblick auf die synthetische Biologie krankt noch daran, dass allzu schnell an die besonders ‚eingriffstiefen‘ regulatorischen Maßnahmen gedacht wird, an ein Moratorium oder gar ein Verbot⁹⁶. Dabei hat der Jahrzehnte lange gesellschaftliche Lernprozess im Umgang mit (mehr oder weniger) ‚neuen‘ Technologien eine interessante Vielfalt an Ansätzen und Maßnahmen hervorgebracht, aus denen Anregungen auch für den Umgang mit der Synthetischen Biologie gezogen werden können. Selbst die soeben von uns als Argument für weit reichende regulatorische Maßnahmen nicht als ‚hinreichend‘ bezeichnete Neuheit, wurde schon zum Ansatzpunkt für regulatorische Maßnahmen genommen, so z. B. bei der pragmatischen Einteilung im Deutschen Chemikaliengesetz in ‚neue‘ und ‚alte‘ Chemikalien und erst Recht bei der EU-Novel Food-Verordnung. Wenn intensive Expositionen nicht nur erwartet, sondern beabsichtigt sind (Lebensmittel und Bedarfsgegenstände, Kosmetika, Arzneimittel), wenn die Stoffe und Organismen dem Menschen besonders nahe kommen, wird (auch ohne besondere Gründe für Besorgnis mit Blick auf eine bestimmte Wirkung) eine vorsorgliche Zulassung vorgeschrieben. Ähnlich verhält es sich mit der Regelung der besonders persistenten und bioakkumulativen Stoffe in der REACH-Verordnung. Diese Stoffe müssen durch das Zulassungsverfahren auch dann, wenn noch gar kein Verdacht auf problematische Wirkungen vorliegt. Die Regulation wird dann nicht an der potenziellen Wirkung, sondern an der potenziell hohen Wahrscheinlichkeit für Expositionen festgemacht. Noch weitergehend auf diesem Pfad ist ein ‚hygienischer‘ regulatorischer Ansatz. In der Gentechnikdebatte hat sich inzwischen durchgesetzt, dass bei der Ausbreitung von gentechnisch veränderten Genen in der Umwelt von einer ‚Kontamination‘ gesprochen wird. Genauso wie durchaus rational darüber argumentiert werden kann, ob die Gesellschaft synthetische Nanopartikel nach Überwindung der Blut-Hirn-Schranke in den Gehirnen von Menschen oder nach Überwindung der Plazenta in Föten akzeptieren will (selbst wenn wissenschaftlich alles dafür spricht, dass sie dort ‚nichts Schlimmes bewirken‘). Noch ein Stück weiter auf diesem Pfad liegt schließlich die Wahlfreiheit der

⁹⁶ In der wissenschaftlichen Literatur wird wesentlich differenzierter diskutiert (Erickson et al. 2011; Tait 2009).

Verbraucher. Es wird uns nichts nützen, wenn wir Muslimen oder Anhängern jüdischen Glaubens davon zu überzeugen versuchen, dass es völlig unproblematisch ist, nicht ‚halal‘ oder nicht ‚koscher‘ zu essen. Ähnliches müssen wir auch Menschen zubilligen, die gentechnische Verfahren in der Nahrungsmittelkette ablehnen und zu den reichlich vorhandenen Alternativen greifen⁹⁷.

Jenseits weit reichender regulatorischer Maßnahmen hat sich also längst eine ganze Bandbreite von Vorsorgemaßnahmen etabliert, die auch mit Blick auf die Synthetische Biologie angewendet bzw. auf Anwendbarkeit überprüft werden können. Hierzu gehören z. B. die etablierten Maßnahmen der Arbeitshygiene oder die ‚gute Laborpraxis‘, die angewendet werden sollen, auch wenn aus guten Gründen nur von einem geringen Besorgnispotenzial ausgegangen werden kann. Hierzu gehören insbesondere auch Maßnahmen zur Expositionsminderung bzw. Expositionsvermeidung, solange man über etwaige Wirkungen noch sehr wenig weiß, also die Vermeidung ‚umweltoffener Anwendungen‘, insbesondere angesichts einer drohenden Nicht-Rückholbarkeit, Maßnahmen zu einem physikalischen, trophischen oder funktionellen Containment und Strategien zur Vermeidung von Gentransfer, Selbstvermehrung und Evolutionsfähigkeit der synthetisch-biologischen Konstrukte.

Besonders wünschenswert sind regulatorische und weitere Maßnahmen, die den Prozess der Einführung ‚neuer Technologien‘ im Sinne einer ‚reflexiven Modernisierung‘ verbessern. Hier geht es – dort wo aufgrund geringer Eingriffstiefe ein Vorgehen nach dem Trial and Error Prinzip angebracht ist – um ‚Behutsamkeit‘, d.h. um kleine, je für sich revidierbare Schritte, begleitet von einem intensiven Monitoring. Wichtig mit Blick auf etwaige Expositionen sind dabei auch die Produktionsmengen (in Anlehnung an REACH) und die Geschwindigkeit, mit der diese hochgefahren werden; im Falle synthetisch-biologischer Organismen wäre diesbezüglich auch die Vermehrungsrate von Bedeutung. Hier geht es aber auch um Partizipations- und Dialogprozesse, um die möglichst weitgehende Einbeziehung aller relevanten Stakeholder, und nicht zuletzt um deren Kapazitätsentwicklung.

Als besonders dringlich sehen wir die Etablierung einer vorsorgeorientierten frühen (bzw. der jeweiligen Innovationsphase adäquaten) und vorläufigen Bewertung und Einstufung auf der Basis von Besorgnis- und

⁹⁷ Das bedeutet zunächst Folgendes: 1. Die Qualität des Eingriffs, ja sogar seine Neuartigkeit, wurde in der Regulation längst aufgegriffen und als Bewertungsaspekt (sogar unabhängig von etwaigen Wirkungen) anerkannt (das scheint allerdings bisher nicht besonders bekannt geworden zu sein). Die Regulation hat sich also längst eine Vielzahl von Ansätzen erarbeitet, die es sich lohnt, genauer anzuschauen (jenseits von Gefährdungseinstufungen und Moratorien, die die Debatte beherrschen). 2. Spätestens bei verbrauchernahen Prozessen und Produkten kommen noch ganz andere Aspekte ins Spiel. Aspekte, die mit der vorherrschenden Risikodiskussion gar nichts mehr zu tun haben und doch eine gewaltige gesellschaftliche Kraft entwickeln können. Es geht nicht nur um Hygiene (z. B. Ekel), sondern noch weiter gehend um gesellschaftliche (bis hin zu religiösen) Orientierungen, in denen selbst ein wissenschaftlicher ‚Beweis‘ der Ungefährlichkeit (der sowieso nicht realisierbar wäre) nichts nützen würde. Also kurz gesagt: Aspekte der Exposition sind unter Vorsorgeaspekten genauso wichtig wie Gefährdungspotenziale. Qualität und Neuartigkeit von Eingriffen/Technologien sind als Bewertungsaspekte längst anerkannt und in der gesellschaftlichen Debatte dominieren nicht allein Risikoaspekte, sondern auch deren Wahrnehmung.

Entlastungskriterien mit einem entsprechenden Maßnahmenkonzept an, so wie es die NanoKommission für Nanomaterialien vorgeschlagen hat. Sinnvollerweise sollte ein solches Konzept, ähnlich wie dies bei der klassischen toxikologischen Bewertung erfolgreich praktiziert wurde, über OECD-Guidelines vorangetrieben werden.

Im Kern geht es also um die Verbesserung und Vermehrung von Optionen einer prospektiven Wissenschafts- und Technikgestaltung – verbunden mit der Erweiterung der Möglichkeiten zu einem frühzeitigen Erkennen und Korrigieren von Fehlentwicklungen.

Literatur

- Anders, G. 1958. *Die Antiquiertheit des Menschen. Über die Seele im Zeitalter der zweiten industriellen Revolution*. München: Beck.
- Beck, U., Giddens, A. und Lash, S. 1996. *Reflexive Modernisierung: Eine Kontroverse*. Frankfurt am Main: Suhrkamp.
- Benner, S. A., Yang, Z. und Chen, F. 2011. „Synthetic biology, tinkering biology, and artificial biology. What are we learning?“. *Comptes Rendus Chimie* 14(4):372-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2010.06.013>.
- BMBF. 2010. Nationale Forschungsstrategie BioÖkonomie 2030. Bonn, Berlin 2010: Bundesministerium für Bildung und Forschung.
- Böschen, S., Kastenhofer, K., Rust, I., Soentgen, J. und Wehling, P. 2010. „Scientific Nonknowledge and Its Political Dynamics: The Cases of Agri-Biotechnology and Mobile Phoning“. *Science, Technology & Human Values* 35(6):783-811. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0162243909357911>.
- Böschen, S. und Wehling, P. 2004. *Wissenschaft zwischen Folgenverantwortung und Nichtwissen: Aktuelle Perspektiven der Wissenschaftsforschung*. Wiesbaden: Verlag für Sozialwissenschaften.
- Collingridge, D. 1980. *The social control of technology*. New York: St. Martin's Press.
- DFG, acatech und Leopoldina. 2009. *Stellungnahme Synthetische Biologie*. Weinheim: Wiley-VCH.
- EEA (European Environment Agency). 2001. *Late Lessons from Early Warnings: The Precautionary Principle 1896–2000*. Bericht. Copenhagen: (EEA), E. E. A. Zum Download verfügbar unter: http://www.eea.europa.eu/publications/environmental_issue_report_2001_22 (Zugriff am 10.07.2012).
- Endy, D. 2005. „Foundations for Engineering Biology“. *Nature* 438(7067):449-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature04342>.
- Engelhard, M. 2010. „Biosicherheit in der Synthetischen Biologie“. *Die Politische Meinung*(493):17-22.
- Erickson, B., Singh, R. und Winters, P. 2011. „Synthetic Biology: Regulating Industry Uses of New Biotechnologies“. *Science* 333(6047):1254-56.
- ETC Group. 2007. *Extreme Genetic Engineering: An Introduction to Synthetic Biology*. Bericht. Herausgegeben von ETC Group: ETC Group. Zum Download verfügbar unter: <http://www.etcgroup.org/sites/www.etcgroup.org/files/publication/602/01/synbioreportweb.pdf> (Zugriff am 22.03.2014).
- Etzkowitz, H. und Leydesdorff, L. 2000. „The dynamics of innovation: from National Systems and "Mode 2" to a Triple Helix of university-industry-government relations“. *Research Policy* 29(2):109-23.
- FoE, ICTA und ETC (Friends of the Earth US (FoE); International Center for Technology Assessment (ICTA); ETC Group (ETC)). 2012. *The Principles for the Oversight of Synthetic Biology*: Friends of the Earth US, International Center for Technology Assessment und ETC Group. Zum Download verfügbar unter: <http://www.etcgroup.org/sites/www.etcgroup.org/files/The Principles for the Oversight of Synthetic Biology FINAL.pdf> (Zugriff am 22.03.2014).
- GenTSV. 1990. Gentechnik-Sicherheitsverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 14. März 1995 (BGBl. I S. 297), zuletzt geändert

- durch Artikel 4 der Verordnung vom 18. Dezember 2008 (BGBl. I S. 2768).
- Gibbons, M., Limoges, C., Nowotny, H., Schwartzman, S., Scott, P. und Trow, M. 1994. *The new production of knowledge: The dynamics of science and research in contemporary societies*. London: Sage.
- Giese, B., Koenigstein, S., Wigger, H., Schmidt, J. C. und von Gleich, A. 2013. „Rational Engineering Principles in Synthetic Biology: A Framework for Quantitative Analysis and an Initial Assessment“. *Biological Theory* 8(4):324-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13752-013-0130-2>.
- von Gleich, A. 1989. *Der wissenschaftliche Umgang mit der Natur: Über die Vielfalt harter und sanfter Naturwissenschaften*. Frankfurt am Main; New York: Campus.
- von Gleich, A. 2013. „Prospektive Technikbewertung und Technikgestaltung zur Umsetzung des Vorsorgeprinzips“. In: *Konzepte und Verfahren der Technikfolgenabschätzung*, herausgegeben von Simonis, G., S. 51-73. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden.
- von Gleich, A., Pade, C., Petschow, U. und Pissarskoi, E. 2010. *Potentials and Trends in Biomimetics*. Berlin Heidelberg: Springer.
- Hansen, S. F., Carlsen, L. und Tickner, J. A. 2007. „Chemicals regulation and precaution: does REACH really incorporate the precautionary principle“. *Environmental Science & Policy* 10(5):395-404. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envsci.2007.01.001>.
- Hübner, H. 2002. *Integratives Innovationsmanagement: Nachhaltigkeit als Herausforderung für ganzheitliche Erneuerungsprozesse*. Berlin: Erich Schmidt.
- Jonas, H. 1979. *Das Prinzip Verantwortung: Versuch einer Ethik für die technologische Zivilisation*. Frankfurt am Main: Suhrkamp.
- Junker, A. und Junker, B. H. 2012. „Synthetic gene networks in plant systems“. *Methods Mol Biol* 813:343-58. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-61779-412-4_21.
- Latour, B. 1987. *Science in Action: How to Follow Scientists and Engineers Through Society*. Cambridge: Harvard University Press.
- Liebert, W. und Schmidt, J. C. 2010. „Towards a prospective technology assessment: challenges and requirements for technology assessment in the age of technoscience“. *Poiesis & Praxis* 7(1-2):99-116. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10202-010-0079-1>.
- Liu, R., Zhang, H. Y., Ji, Z. X., Rallo, R., Xia, T., Chang, C. H., Nel, A. und Cohen, Y. 2013. „Development of structure-activity relationship for metal oxide nanoparticles“. *Nanoscale* 5(12):5644-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/c3nr01533e>.
- Luhmann, N. 1991. *Soziologie des Risikos*. Berlin, New York: W. de Gruyter.
- Moe-Behrens, G. H., Davis, R. und Haynes, K. A. 2013. „Preparing synthetic biology for the world“. *Front Microbiol* 4:5. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2013.00005>.
- NanoKommission (NanoKommission der deutschen Bundesregierung). 2008. *Verantwortlicher Umgang mit Nanotechnologien: Bericht und Empfehlungen der NanoKommission der deutschen Bundesregierung 2008*. Bericht. Berlin: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU). Zum Download verfügbar unter: [428](http://www.bmu.de/fileadmin/bmu-</p></div><div data-bbox=)

- [import/files/pdfs/allgemein/application/pdf/nanokomm_abschlussbericht_2008.pdf](#) (Zugriff am 24.03.2014).
- NanoKommission (NanoKommission der deutschen Bundesregierung). 2011. *Verantwortlicher Umgang mit Nanotechnologien: Bericht und Empfehlungen der NanoKommission 2011*. Bericht. Berlin: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU). Zum Download verfügbar unter: http://www.bmub.bund.de/fileadmin/bmu-import/files/pdfs/allgemein/application/pdf/nano_schlussbericht_2011_bf.pdf (Zugriff am 27.03.2014).
- Nordmann, A. 2005. „Was ist TechnoWissenschaft? — Zum Wandel der Wissenschaftskultur am Beispiel von Nanoforschung und Bionik“. In: *Bionik*, herausgegeben von Rossmann, T. und Tropea, C., S. 209-18. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Nowotny, H., Scott, P. und Gibbons, M. 2001. *Rethinking science: knowledge in an age of uncertainty*. Cambridge: Polity.
- Palm, A., Cousins, I. T., Mackay, D., Tysklind, M., Metcalfe, C. und Alaei, M. 2002. „Assessing the environmental fate of chemicals of emerging concern: a case study of the polybrominated diphenyl ethers“. *Environ Pollut* 117(2):195-213. 0269-7491 (Print) 0269-7491 (Linking).
- Puzyn, T., Rasulev, B., Gajewicz, A., Hu, X. K., Dasari, T. P., Michalkova, A., Hwang, H. M., Toropov, A., Leszczynska, D. und Leszczynski, J. 2011. „Using nano-QSAR to predict the cytotoxicity of metal oxide nanoparticles“. *Nature Nanotechnology* 6(3):175-78. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/Nnano.2011.10>.
- Rivera-Gil, P., Jimenez De Aberasturi, D., Wulf, V., Pelaz, B., Del Pino, P., Zhao, Y., De La Fuente, J. M., Ruiz De Larramendi, I., Rojo, T., Liang, X.-J. und Parak, W. J. 2013. „The Challenge To Relate the Physicochemical Properties of Colloidal Nanoparticles to Their Cytotoxicity“. *Accounts of Chemical Research* 46(3):743-49. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/ar300039j>.
- Ropohl, G. 1991. *Technologische Aufklärung : Beiträge zur Technikphilosophie*. Frankfurt am Main: Suhrkamp.
- Schmidt, J. C. 2008. *Instabilität in Natur und Wissenschaft: Eine Wissenschaftsphilosophie der nachmodernen Physik*. Berlin: De Gruyter.
- Schmidt, J. C. 2011a. „Challenged by Instability and Complexity...: Questioning Classic Stability Assumptions and Presuppositions in Scientific Methodology“. In: *Philosophy of Complex Systems*, herausgegeben von Hooker, C., S. 223-54. Amsterdam: Elsevier B.V.
- Schmidt, J. C. 2011b. „Toward an epistemology of nano-technosciences“. *Poiesis & Praxis: International Journal of Technology Assessment and Ethics of Science* 8(2):103-24.
- Schmidt, J. C. 2012a. „Quellen des Nichtwissens: Ein Beitrag zur Wissenschafts- und Technikphilosophie des Nichtwissens“. In: *Nichtwissenskommunikation in den Wissenschaften: Interdisziplinäre Zugänge*, herausgegeben von Janich, N., Nordmann, A. und Schebeck, L., S. 93-124. Frankfurt am Main: Peter Lang.
- Schmidt, J. C. 2012b. „Selbstorganisation als Kern der Synthetischen Biologie. Ein Beitrag zur „Prospektiven Technikfolgenabschätzung“ - 2012“. *TECHNIKFOLGENABSCHÄTZUNG – Theorie und Praxis* 21(2):29-35.

- Schmidt, J. C. und Kastenhofer, K. 2011. „On Intervention, construction and creation: Power and knowledge in technoscience and late-modern technology“. In, herausgegeben von Zühlsdorfer, T. B. und et al., S. 177-94. Heidelberg.
- Tait, J. 2009. „Governing Synthetic Biology: Processes and Outcomes“. In: *Synthetic Biology: The Technoscience and Its Societal Consequences*, S. 141-54. Dordrecht; Heidelberg; London; New York: Springer.
- Then, C. und Hamberger, S. (Testbiotech). 2010. *Synthetische Biologie und Künstliches Leben: Eine kritische Analyse (Synthetische Biologie, Teil 1)*. Bericht. München: Testbiotech. Zum Download verfügbar unter: [http://www.testbiotech.org/sites/default/files/Synthetische Biologie Teil 1 7.Juni 2010.pdf](http://www.testbiotech.org/sites/default/files/Synthetische_Biologie_Teil_1_7.Juni_2010.pdf) (Zugriff am 24.03.2014).
- Tucker, J. B. und Zilinskas, R. A. 2006. „The promise and perils of synthetic biology“. *The New Atlantis* 12:25-45.
- WBGU (Wissenschaftlicher Beirat der Bundesregierung Globale Umweltveränderungen). 1998. *Welt im Wandel – Strategien zur Bewältigung globaler Umweltrisiken*. Bericht. Berlin: Wissenschaftlicher Beirat der Bundesregierung Globale Umweltveränderungen. Zum Download verfügbar unter: <http://www.wbgu.de/hauptgutachten/hg-1998-risiken/> (Zugriff am 27.03.2014).
- Weber, J. A. 2003. *Umkämpfte Bedeutungen: Naturkonzepte im Zeitalter der Technoscience*. Frankfurt am Main: Campus.
- Wehling, P. 2011. „The “technoscientization” of medicine and its limits: Technoscientific identities, biosocialities, and rare disease patient organizations“. *Poiesis & Praxis* 8(2-3):67-82.
- Williams, E. S., Panko, J. und Paustenbach, D. J. 2009. „The European Union's REACH regulation: a review of its history and requirements“. *CRITICAL REVIEWS IN TOXICOLOGY* 39(7):553-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/10408440903036056>.
- Wright, O., Stan, G. B. und Ellis, T. 2013. „Building-in biosafety for synthetic biology“. *Microbiology* 159(Pt 7):1221-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1099/mic.0.066308-0>.

Anhang

Anhang A: Grafik „Weltweite Akteursübersicht“

Dieser Anhang beinhaltet eine ganzseitige, hochaufgelöste, farbige Darstellung der Abbildung 23 aus Kapitel 2.4.5 („Akteursanalyse“).



Zu: Kapitel 2.4.5.4.5 Weltweite Akteursübersicht

Darstellung der weltweiten Vernetzung der Institutionen im Bereich der Synthetischen Biologie mit mindestens zwei Publikationen.

Die Linienfarben verdeutlichen die Bereiche der Forschungsobjekte: grün = synthetische Zellen, rot = Module, violett = Synth. Biol. allgemein, blau = funktionelles Proteindesign, hellblau = synthetisches Genom, gelb = RNA

Quelle der Karte: http://de.all-free-download.com/frei-vektoren/vektoren-misc/weltkarte_vektor_39044.html, Zugriff am 03.07.2013

Anhang B: Artikel in der Zeitschrift „Biological Theory“

Im Rahmen des Projekts wurde folgender Artikel veröffentlicht:

With kind permission from Springer Science+Business Media:

Giese, B., Koenigstein, S., Wigger, H., Schmidt, J. C. und von Gleich, A. 2013.

„Rational Engineering Principles in Synthetic Biology: A Framework for Quantitative Analysis and an Initial Assessment“. *Biological Theory* 8(4):324-33.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13752-013-0130-2>.

Rational Engineering Principles in Synthetic Biology: A Framework for Quantitative Analysis and an Initial Assessment

Bernd Giese · Stefan Koenigstein · Henning Wigger ·
Jan C. Schmidt · Arnim von Gleich

Received: 31 March 2012 / Accepted: 22 February 2013 / Published online: 16 July 2013
© Konrad Lorenz Institute for Evolution and Cognition Research 2013

Abstract The term “synthetic biology” is a popular label of an emerging biotechnological field with strong claims to robustness, modularity, and controlled construction, finally enabling the creation of new organisms. Although the research community is heterogeneous, it advocates a common denominator that seems to define this field: the principles of rational engineering. However, it still remains unclear to what extent rational engineering—rather than “tinkering” or the usage of random based or non-rational processes—actually constitutes the basis for the techniques of synthetic biology. In this article, we present the results of a quantitative bibliometric analysis of the realized extent of rational engineering in synthetic biology. In our analysis, we examine three issues: (1) We evaluate whether work at three levels of synthetic biology (parts, devices, and systems) is consistent with the principles of rational engineering. (2) We estimate the extent of rational engineering in synthetic biology laboratory practice by an evaluation of publications in synthetic biology. (3) We examine the methodological specialization in rational engineering of authors in synthetic biology. Our analysis demonstrates that rational engineering is prevalent in about half of the articles related to synthetic biology. Interestingly, in recent years the relative number of respective publications has

decreased. Despite its prominent role among the claims of synthetic biology, rational engineering has not yet entirely replaced biotechnological methods based on “tinkering” and non-rational principles.

Keywords Synthetic biology · Bibliometric analysis · Design · Evolution · Rational engineering · Tinkering

Introduction

Since the beginning of the 21st century, engineering principles seem to have become increasingly influential in attempts to manipulate living organisms. In a biological context, “engineering” is no longer restricted to classic biotechnological tasks such as upscaling or fermenter turbation. Engineering has entered the cellular level and is now—quite contrary to former efforts that were focused on culturing conditions—trying to adapt the cells themselves to human needs.

This change can be considered as qualitative—rather than quantitative, just referring to scope and precision. It seems to belong to a process of “instrumentaliz[ing] animate nature” by biotechnology and consequently “turn[ing] organisms into manufactures,” as Pottage and Sherman (2007, p. 545) characterized it. In the case of synthetic biology the common rhetoric is “absolute control,” achieved by elimination of any unadapted function or characteristic of biotechnologically used microorganisms, agricultural crops, or livestock that is not of any use for man. Economic metaphors are prevalent throughout the discourse on synthetic biology. All functions that do not create added value are considered as excrescent and disturbing. Thus, synthetic biology is often defined as “the science of reassembling catalogued and standardized

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s13752-013-0130-2) contains supplementary material, which is available to authorized users.

B. Giese (✉) · S. Koenigstein · H. Wigger · A. von Gleich
Department of Technological Design and Development,
University of Bremen, Bremen, Germany
e-mail: bernd.giese@uni-bremen.de

J. C. Schmidt
Unit of Social, Culture and Technology Studies, Darmstadt
University of Applied Sciences, Darmstadt, Germany

biological components in a systematic and rational manner to create and engineer functional biological designer devices, systems and organisms with predictable, useful and novel functions” (Weber and Fussenegger 2012, p. 21). Improved “efficiency” is considered to be realized by implementing only the target functions and removing all unintended interfering dependencies within cells and with their environment. Mechanisms supporting these functions should become more amenable to planning. Thus, the attempt to strengthen the quantitative and predictive character of biology is based on technological, economic, and reliability considerations (Lazebnik 2002; Cambray et al. 2011).

The guiding idea is to improve efficiency by practices adopted from the engineering point of view. Engineering, whose Latin origin “*ingenerare*” means to implant, generate, or produce (Mitcham and Schatzberg 2009), changed within the industrial revolution from an artisan profession to a business of scientific practitioners (Layton 1971). This transformation is characterized by a separation of production and design of technical artifacts (Kroes 2009). A number of definitions for engineering refer to intentional design as a preceding step in which individual constraints have to be fulfilled in an iterative process (Banse and Grunwald 2009; Kroes 2009).

Both classic and recent definitions of engineering also stress that “directing the sources of power in nature” is a major claim (Mitcham and Schatzberg 2009, p. 41). Accordingly, the principal characteristic of synthetic biology that was taken from engineering might be the separation of design and fabrication. This is achieved by an iterative process starting at design and construction, continuing via *in silico* and *in vivo* evaluation, and ending at production (Brent 2004; Schyfter 2011). Cambray et al. (2011, p. 627) gave a definition for a design process meeting the demands of rationality: “[...] desirable [...] is a rational and transparent design process wherein systems are built from understandable components whose interconnected, composite behavior is predictable.” Therefore, rational engineering in the sense of synthetic biology can be defined as a predefined synthesis using completely characterized components to avoid any uncertainties, including unpredictabilities. In other words: rational engineering requires the ability to predict and to control biological processes—whereby biological processes are mainly regarded as deterministic. Modularity, orthogonality, and a robust design are supposed to be required for rational engineering in biology (Heinemann and Panke 2006).

Following Endy, synthetic biology seems to be on the way to a rational engineering approach. However, at the moment it is faced with some uncertainties that give rise to the major challenges of synthetic biology: managing

biological complexity, inefficient and unreliable construction, unpredictable changes of system performance, as well as evolutionary changes. Therefore three basic engineering principles should provide the fundament for coping with these challenges and enable rational construction and reliable function: standardization, decoupling, and abstraction (Endy 2005). The basic principle of *standardization* is established in the development of basic biological parts and standardized conditions for their operation and combination. *Decoupling* is not only achieved by the separation of design and fabrication, it is also represented by the subdivided layout of systems into different independent “devices.” Finally, *abstraction* could establish a hierarchy of levels with different complexity as represented by a differentiation in DNA, parts, devices, and systems (Endy 2005). A distinction between parts and devices on the one hand, and systems on the other hand, is the time-dependent and dynamic character of the latter, constituting their relation to systems biology.

However, it is still contested whether rational engineering principles are applicable and adequate for shaping living nature according to human needs (Wimmer, quoted in Breithaupt 2006). The core of the controversy are contrary views of scientists on the pros and cons of variations in biological systems. A rather “rational” group advocates control by suppressing variation, and a rather “evolutionary” group regards “noise” or “randomness,” the expressions of instability, as an elementary part of biological function and development: “Noise is not merely a quirk of biological systems, but a core part of how they function and evolve. ... [T]he question of how cells and organisms use and control random variation in their own components to grow, develop and evolve goes right to the heart of many fundamental biological problems” (Eldar and Elowitz 2010). Bujara and Panke (2010) consider techniques based on evolutionary principles (or random variations) as an intermediate step that is necessary due to the still fragmentary knowledge of biological processes, and they assume that it will be overcome on the way to fully rational engineering design. Major limitations of evolution-based methods are seen in the lack of knowledge of the underlying structure for the achieved improvements, including the high number of constructs that have to be evaluated in random or directed evolution approaches. The “evolutionary” group of scientists—instead of attempting to suppress variations—established efficient methods of handling the stochastic character of biological mechanisms, based on evolutionary processes (Dymond et al. 2011; Wang and Church 2011). These methods depend on a selection of accidental or random mutation events. To some extent this might be regarded as a contradiction to the deterministic character of an idealized type of rational construction. Nevertheless, some authors believe that they

will complement rational engineering methods in the future (Dougherty and Arnold 2009; Michalodimitrakis and Isalan 2009).

In the following we will show to what extent rational engineering goals have been realized and implemented in synthetic biology. We begin by conducting a systematic analysis of the subfields of synthetic biology and evaluate their aims and specific requirements for rational engineering. Subsequently, a quantitative bibliometric analysis of synthetic biology is carried out, based on search terms that were derived from the aims and requirements identified in the previous step of our analysis. Finally, by analyzing the specialization of the most prominent authors we examine the methodological polarization of the scientific community of synthetic biology.

A Bibliometric Strategy Exploring the Methodological Aspects of Synthetic Biology

In order to determine the relevance and predominance of rational engineering principles in present-day synthetic biology, we make use of (quantitative) bibliometrical methods that allow for a statistical overview that cannot be provided by qualitative analyses.

Queries were executed in Web of Science within “Science Citation Index Expanded.” Unless noted otherwise no time limit was set for the past. The lemmatization function (i.e., alternative spelling for terms without quotation marks is accepted) was activated. Title, abstract, author-keywords, as well as “KeyWords Plus” (cited article titles) were included in the queries.

General Characterizing Terms

As an introductory attempt to estimate the importance of a number of engineering-related terms that are frequently used in the context of synthetic biology, we conducted an analysis of co-occurrence of these terms with “synthetic biology.” The results of this analysis are shown in Fig. 1.

It becomes apparent that engineering-related terms like “module” (17 %), “orthogonal” (4 %), “rational” (8 %) and “robust” (11 %) do not occur frequently with “synthetic biology.” Since these terms constitute some of the core-principles of engineering, this result suggests that these basic elements are seldom explicitly referred to. However, the frequent use of “engineer” (42 %) illustrates that its relevance is as accepted as the main principle of synthetic biology: the preceding step of “design” (47 %). At a ratio of 19 %, the term “evolution” is more frequently used within publications related to synthetic biology in comparison to the engineering-related adjectives mentioned above. One third of these publications refer to

“directed evolution” (data not shown) which could be a “... a powerful complement to ‘rational’ engineering approaches.” (Dougherty and Arnold 2009, p. 486). The quite frequent co-occurrence of the terms “network” (35 %) or “system” (57 %) with “synthetic biology” indicates the close relation of synthetic biology with systems biology.

A Strategy for the Investigation of Methodological Characteristics

Synthetic biology is an emerging discipline induced by the convergence of various subfields. As each of these subfields has inherently different characteristics, they were grouped into the levels of “parts,” “devices,” and “systems” that were originally proposed by Endy (2005), and assessed separately for the specific aspect of rational engineering that is adopted (Table 1).

Further analysis of the impact of rational engineering including a detailed evaluation for the three abstraction levels of synthetic biology has to include an appropriate assembly of keywords for bibliometric screening. Keywords for rational engineering methods were collected according to their relation to the above-mentioned basic engineering principles of standardization, decoupling, and abstraction in a separated process of rational design and fabrication. Only methods that are regarded to have a high potential of supporting a rational engineering vision, i.e., a reliable, verifiable rational design (Cambray et al. 2011; Ellis et al. 2011) were included in the “rational engineering” classification. In contrast, although (evolutionary) “trial-and-error” or “tinkering” methods may be part of an engineer’s everyday work, they yield no valuable information for advancement of the field, unless followed by systematic examination (Jeremy Knowles cited in Benner et al. 2011).

Search terms were queried in Web Of Science—Science Citation Index as a subsearch within the results for the term “synthetic biology.” Terms selected for quantification of typical rational engineering characteristics were linked with the operator OR. For a search subdivided into the levels “parts,” “devices,” and “systems,” typical terms for these levels were connected with the operator OR; and linked to “synthetic biology” with the operator AND. The search terms that were applied in the bibliometric analysis are listed in Table 2. “General” terms were used to divide the search results into the three levels of abstraction, “parts,” “devices,” and “systems,” while additional terms were either assigned to “rational engineering” or “tinkering.” Keywords were determined according to the following reasons:

(a) “Parts” are molecules that perform a basic biological function (Endy 2005). The category also contains proteins

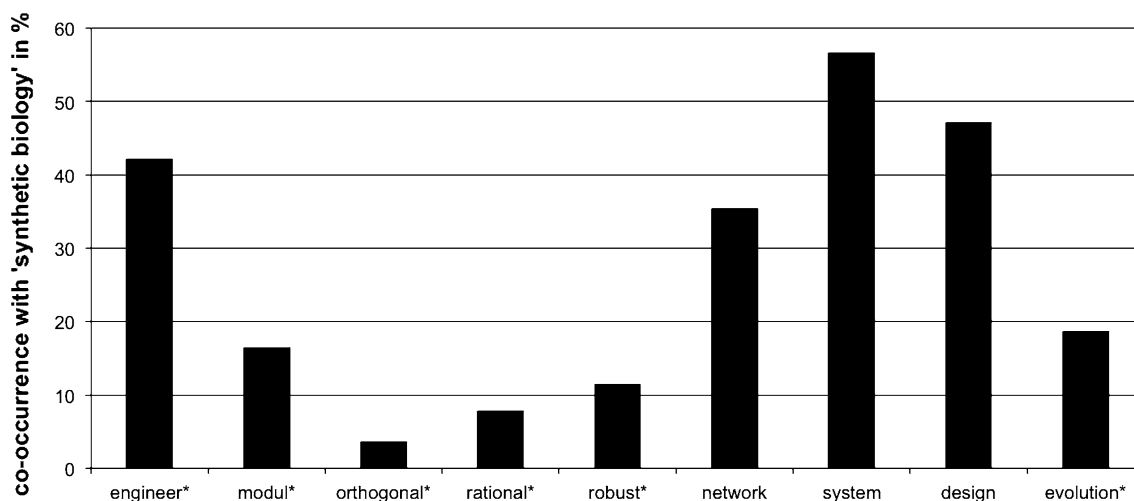


Fig. 1 Co-occurrence of engineering-related terms with “synthetic biology” in title, abstract, or keywords of articles in Web Of Science. Asterisks represent any group of characters, including no character

with unnatural amino acids (Hoesl and Budisa 2011), as well as genes and ribonucleic acids. All these approaches try to expand the functional spectrum and to deliver more options for regulation. At the same time, activities are focused to achieve a highly controlled, rational, and—especially for proteins—automated production of molecules.

At the “parts” level, keywords pointing to the use of rational design (“computational,” “intentional,” or “de novo design”) were categorized as “rational engineering” because these practices enable advancements in the understanding of the underlying molecular mechanisms, and therefore support abstraction, decoupling, and standardization. The same was assumed for approaches using (“in silico”) modeling in parts design. The inclusion of functional RNA molecules (“riboswitches,” “ribozymes”) also reveals a detailed mechanistic understanding, since RNA design is based on a quite good understanding of structure–function relationships (Isaacs et al. 2006).

In contrast, the directed evolution approaches broadly used in present protein design were excluded from the “rational engineering” methods because their development is highly dependent on the system used and less easily transferable to other environments (Arkin and Fletcher 2006).

(b) A combination of parts arranged to perform a human-defined technical function constitutes the “device” level in the abstraction hierarchy of components. Publications of the “device” level were categorized on the basis of approaches to create the information-carrying DNA molecules, since this is currently the limiting technology (Ellis et al. 2011). Modular design with controlled interfaces between modules (“biobrick,” “standard biological part”) is possibly the most-cited rational engineering-inspired method in synthetic biology (Endy 2005; Shetty et al.

2008). The design of devices based on a dynamic, systems biology view of cells (“genetic circuits,” “regulatory networks,” “signal networks”) also represents an important prerequisite to achieve decoupling and standardization (Purnick and Weiss 2009). Therefore, these approaches were included in the “rational engineering” methods. Nevertheless, approaches not regarded as “rational engineering” include devices synthesized in the pattern of complete devices from other organisms. These rely on the solutions realized in an organism by evolutionary contingency that have higher potential for interference and context-dependence (Arkin and Fletcher 2006). Recent methods based on high-throughput recombination and genome-scale synthesis enable more powerful optimization, but also offer little understanding of the genotype-phenotype relationship and are semi-rational at best (Cambray et al. 2011). As non-rational engineering approaches in the “device” category are not defined by characteristic techniques, but rather by what is not done (modularization), no positive search terms for “tinkering” approaches were used.

(c) Finally we considered the term “systems,” which are either formed by combinations of more elementary modules or as a chassis established by top-down or bottom-up approaches. Chassis are minimal cells with basic genetic and biomolecular machinery (Jewett and Forster 2010) or simple vesicular structures. For protocells, these basic functions besides cellular self-replication still represent a highly ambitious goal (Solé et al. 2007). Micro and nano reactors are excluded from these requirements and serve only as delivery vehicles or stationary shells for reactive systems.

At the “systems” level, search strings for the “rational engineering” category include two aspects: (1) design platforms and (2) provision of an independent chassis. An

Table 1 Overview of synthetic biology subdisciplines, divided into the parts-devices-systems scheme, with respective aims for construction related to rational engineering principles

Level of abstraction (based on Endy 2005)	Subfield	Engineering aim	Literature
Parts	Modular standard parts (BioBricks), synthetic genes	Extending the natural functional spectrum, expression of new functional sequences or proteins	Welch et al. (2011) Tian et al. (2009) Sismour and Benner (2005)
	Protein design, in vitro evolution	Computational design, extended functionality in biological regulation on the genetic (protein–nucleic acid) and biochemical level (protein–protein)	Kortemme and Baker (2004) Behrens et al. (2011)
	RNA design	CAD Reliable and robust programming extending the natural functional spectrum, optimization, regulation, detection	Win et al. (2009) Isaacs et al. (2006)
Devices	Genetic circuit construction (including RNA-devices)	Construction of either autonomous or integrated circuits for novel or optimized functions	Greber and Fussenegger (2007) Nandagopal and Elowitz (2011) Michalodimitrakis and Isalan (2009) Carothers et al. (2011)
	Metabolic engineering	Reengineering cells—improving yield and productivity	Carothers et al. (2009) Nielsen and Keasling (2011) Lynch and Gill (2011)
Systems and chassis	Inter- and intracellular systems	Coordinated combination of different devices (functions)	Bujara and Panke (2010) Purnick and Weiss (2009) Weber et al. (2007)
	Minimal cell	Provision of a “chassis”	Jewett and Forster (2010) Moya et al. (2009)
	Protocells	Construction of a “chassis”—organization of continuous self-replication	Noireaux et al. (2011)
	Microreactors, nano reactors	Construction of an alternative “chassis” without continuous self-replication	Richmond et al. (2011) Shchukin and Sukhorukov (2004)

ideal chassis would be a universally usable basis for insertion of devices, or at least usable for a broad range of applications. Bottom-up approaches of genome and compartment synthesis provide the best control over chemical cell composition and an understanding of interactions (Noireaux et al. 2011; Richmond et al. 2011), therefore promising the best chances for abstraction and standardization. Otherwise, minimal cells and genomes derived from simple natural cells in a top-down approach have higher risk of molecular leftovers from the original cell, which can interfere with part function (Andrianantoandro et al. 2006) and were classified as “tinkering.”

A reliable design platform organizing a repeatable and interchangeable workflow with bioinformatical support (“design platform,” “CAM or computer aided manufacturing,” “integrated design”) is necessary for dividing and streamlining the design process, increasing productivity and facilitating standardization (Marchisio and Stelling 2009; Cambray et al. 2011).

Further approaches which aim at creating alternative nucleotides (genetic code expansion), while arguably part of synthetic biology, were not included in our analysis because these approaches reflect rather an alternative approach which may be called “artificial biology,” and remain at an early stage of development not yet integrated in the design process of biological systems (Benner et al. 2011).

The Extent of Rational Engineering Principles

For an estimation of the relevance and prevalence of rational engineering in synthetic biology, the above described terms are used in a query to determine the number of articles where rational engineering principles seemingly dominate the methodology. To minimize the influence of theoretical discussions, review articles were excluded from the search and queries are limited to “articles.” The hits returned by the search were checked by

Table 2 Search terms for bibliometric analysis

Abstraction level	Methodology	Search terms	
Parts	General	("artificial protein" OR "artificial RNA") ("protein engineering") (RNA OR enzyme OR protein) design ribozyme) riboswitch)	
		Tinkering	("in vitro evolution" OR "directed evolution") ("high throughput")
	Rational engineering	("rational protein design") ("de novo" "enzyme design") ("computational protein design") ("computational design" protein* function) ("in silico" ("protein design" OR "RNA design")) ((rational design OR computational design) molecu* biol*) ("computational design" (RNA OR riboswitch OR ribozyme)) ("rational design" (RNA OR riboswitch OR ribozyme)) ("synthetic riboswitch*") ("artificial riboswitch*") ("synthetic ribozyme*") ("artificial ribozyme*") ("noncanonical amino acid*" (engineer* OR construct* OR design)) ("unnatural amino acid*" (engineer* OR construct* OR design)) (modeling (RNA OR protein)) (biobrick*) ("biological parts") (biol* "standard* parts")	
		General	(gene) ("DNA assembly") ("genome assembly") ("DNA assembly" genome)
			Tinkering
		Rational engineering	((cell OR metaboli*) AND "pathway design") ("gene regulatory network*") (synthetic "regulatory network*") ("synthetic gene network*") (gene* AND synthetic AND "circuit design") ("genetic circuit*" (artificial OR synthetic)) (engineering "gene cluster*") ("metabolic pathway*" "rational design") ("biosynthetic pathway*" "rational design")

Table 2 continued

Abstraction level	Methodology	Search terms
Systems	General	(chassis) (compartment) (reactor) ("minimal cell") (minimal cell*)
		Tinkering
	Rational engineering	(procell*) ("synthetic cell*") ("synthetic genome" OR "artificial genome") (chemical-synthesis genome) ((vesicle OR vesicul*) bioreactor*) ("design platform") (CAD or "computer aided design") (CAE or "computer aided engineering") (CAM or "computer aided manufacturing") (integrated design) (SBML or "markup language")

For each methodology all substrings (*in parentheses*) were connected with the operator *OR*; and linked to synthetic biology with the operator *AND*. Terms are bound by *quotation marks*. *Asterisks* represent any group of characters, including no character

evaluating titles, abstracts, and, in ambiguous cases, complete texts of the articles for the compliance of their approach and methods to the concepts of rational engineering.

In the category "parts", the majority of rational engineering results reported molecules specifically constructed for use in network interactions or aimed at functions on the whole-cell level, pointing to a systems biology-inspired approach in construction, while the "tinkering" results included mostly non-modular and contingent manipulations. In the category "devices", rational engineering search terms yielded DNA-based oscillators and other functional modules, frequently created with the help of computer-aided design. On the systems level, many of the rational engineering articles referred to bottom-up design enabled by modeling of circuits and networks, while the "tinkering" articles reported mostly smaller experimental manipulations of naturally existing networks and genomes.

The results contained minor overlaps and errors, i.e., a small percentage of hits were returned in more than one or a wrong category (see the supplemental table in Online

Resource 1). The robustness of the analysis could thus in the future be improved by setting a threshold for the “relevance” value returned for each result by Web of Science, but in this first establishment of the search framework we chose to include all hits to provide a broad basis for discussion.

By the use of general keywords, the retrieved “synthetic biology” articles were categorized into three levels of abstraction, DNA-based devices (536 hits), parts (430), and systems (164) (Fig. 2a). Rational engineering approaches are used in slightly more than half of the overall number of articles for parts and systems. The corresponding articles for devices account for less than half of the total number of articles. On the systems level tinkering-related approaches have a share of a third of all articles.

For publications before 2009 we obtained a distribution similar to that for the complete query (up to and including 2012) (Fig. 2b), but the results for articles before 2009 yield lower total numbers for parts, devices, and systems—accounting for nearly one-fifth of the hits that were obtained in the current query.

The results demonstrate that rational engineering approaches have permeated all subfields of synthetic biology and a significant part of the articles focus on rational engineering principles. Nevertheless, a rational engineering approach is at present far from dominating the overall amount of work in synthetic biology, as one could be led to believe by some reviews that attempt a unification of the field (Endy 2005; Andrianantoandro et al. 2006; Arkin and Fletcher 2006; Heinemann and Panke 2006).

Furthermore, we analyzed the rational engineering-related articles in synthetic biology in relative numbers by comparing a period from 2009 to 2012 with results for articles that were published before 2009 (Fig. 2c). The results of the merged query for the whole field (by a combination of all search terms) as well as for the different abstraction levels, show a stagnation for the influence of rational engineering principles. Except for “parts” with a stable number of articles, the relative numbers for “devices” and “systems” decreased—despite growing publication numbers for all levels (Fig. 2a, b). The overall frequency of terms related to rational engineering decreased from two-thirds of all research articles in the field of synthetic biology to less than half of the articles. This change is due to a decrease of the respective methods in the abstraction levels “devices” and “systems.”

The observed decrease in publications related to a rational engineering approach may be explained by a number of obstacles that appeared during the attempts to create increasingly complex biological systems. In many areas, typical rational engineering methods turned out to be rather difficult to implement. For instance, the limited predictability of standardized components caused by

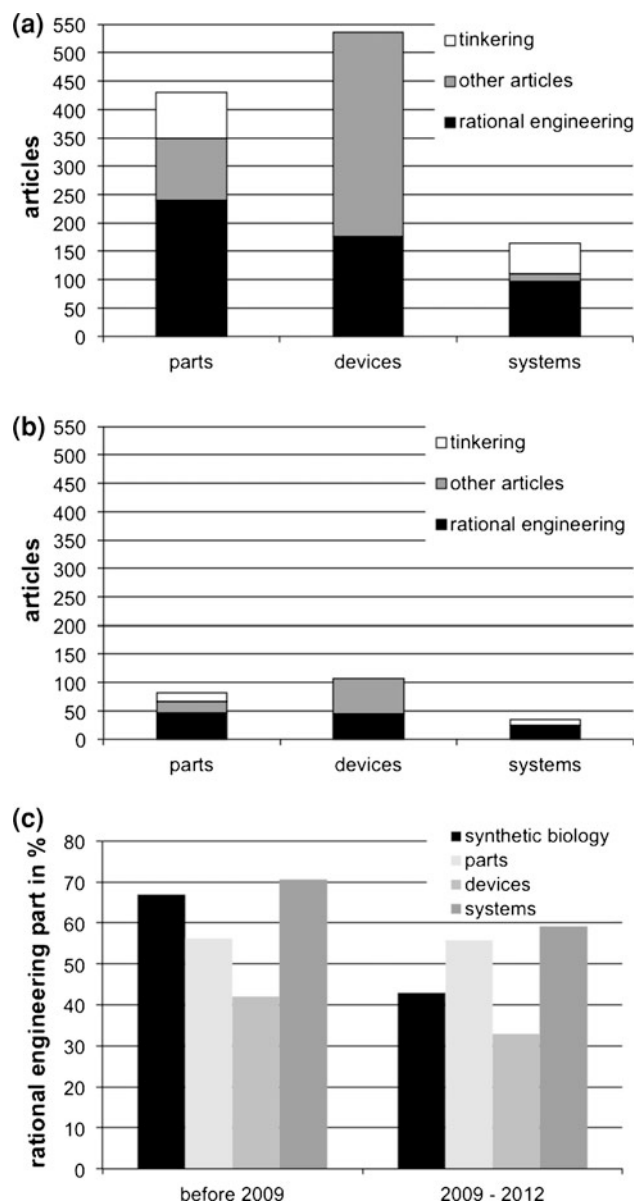


Fig. 2 Bibliometric analysis of synthetic biology articles related to the abstraction levels *parts*, *devices*, and *systems*. The absolute numbers of articles for a time period (a) up to and including 2012 or (b) 2008 are subdivided into articles whose methodology can be assigned to rational engineering, tinkering, or other methods not related to rational engineering (“other articles”). The relative part of rational engineering for synthetic biology and its abstraction levels is depicted in (c) for a time period up to and including 2008 and from 2009 up to and including 2012

context-dependencies is one of the most considerable obstacles in genetic design automation and, thus, in rational engineering (Lux et al. 2012). Besides the interfering interactions with the cellular environment, functional connections of synthetic modules may require extensive tuning of input/output-characteristics as well (Kittleson et al. 2012). Moreover, genetic mutations (Arkin and Fletcher 2006) as well as noise (Becskei et al. 2001) have

the potential to cause unintended effects in genetic circuits. Finally, evolution causes a loss of functionality in whole populations (Arkin and Fletcher 2006).

The decrease in numbers of publications related to rational engineering might also partially reflect the technical progress in evolutionary methods (Dougherty and Arnold 2009; Marlière et al. 2011; Wang and Church 2011) and in DNA-synthesis, enabling economic coding of complex functions (Gibson et al. 2008) independent of standardized sequences. Simultaneously, “biobricks” have suffered in their popularity due to the big effort that is required to set up a reliable database providing proper descriptions (Kwok 2010).

In an additional analysis we investigated the publication activities of authors in the field of synthetic biology and their methodological priorities. To define the authors’ individual quota of articles related to rational engineering principles, the result in Fig. 2c for synthetic biology was evaluated with respect to the specific contribution of authors from the whole field, including only authors with more than two publications with reference to synthetic biology. From the results displayed in Fig. 3 the following conclusion about the involved authors can be drawn: (a) Only a small number of scientists published articles with a focus on rational engineering (circles above quota-value 1,0). (b) Besides this strong claims to “rational engineering” most authors are located in a broad range referring to a mixture of methodologies in their publications. (c) Some authors are not involved in rational engineering-related articles at all. (d) The majority of scientists

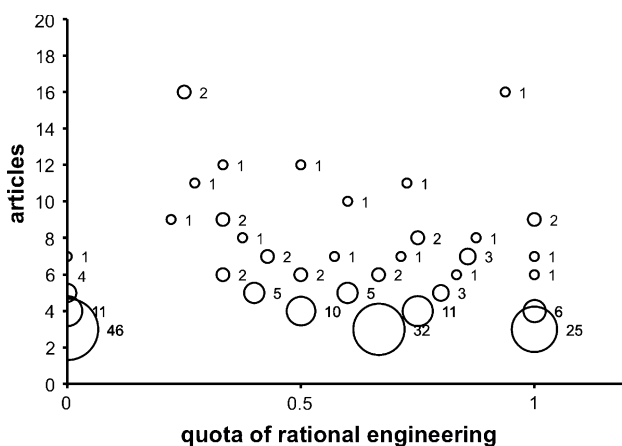


Fig. 3 Publication activities of authors in the field of synthetic biology in relation to the quota of rational engineering of their research articles. Values for the individual authors are represented by circles. The diameter of each circle depicts the number of authors at the specific value, which is additionally listed by a number beside the respective circle. Only authors with more than two publications with regard to synthetic biology were included in the analysis. The analysis is based on all articles listed in Web of Science up to and including 2012

in the field possess a moderate publication record of less than eight articles.

Our investigations are based on the common designation of methods and objects in the field and, therefore, enable a broad quantitative analysis. However, limitations will probably arise from the proper use of terms by the authors. The keyword-based approach is prone to articles where phrases are only used to describe the authors’ future agendas rather than depicting their present-day practices. Nevertheless, the broad overview provided by the bibliometric analysis should compensate for this disadvantage—at least to some extent.

Conclusion

Our approach provides a framework for the quantitative investigation of methodological preferences in synthetic biology. The analysis presented here reveals the influence of rational engineering in present-day synthetic biology to be relevant for a considerable number of authors and publications. Nevertheless, rational engineering approaches do not account for the majority of publications.

An investigation of co-occurrence of rational engineering-related terms revealed a very limited use of typical object-related qualities of rational engineering. Instead, the term “evolution” is used quite frequently. This may point to the fact that attempts to establish rational engineering often have to be complemented by evolution-based techniques to achieve the expected results (Dougherty and Arnold 2009; Lynch and Gill 2011).

Applying a keyword-based analysis of the extent of rational engineering principles, we showed that they are a subject for slightly half of the articles published up to now. An analysis of authors in the field of synthetic biology with a focus on rational engineering revealed that a majority of them are concerned with both—methods of evolutionary and rational character—without remarkable changes in their absolute publication activity. Only a limited group of scientists is concentrating on rational engineering.

After a decade of synthetic biology development, the influence of rational engineering principles can be interpreted from two sides: a quota of roughly 50 % represents substantial progress compared with the evolution-based methods and manipulation of single genes used in traditional molecular biotechnology. However, it is still far from what many advocates in synthetic biology want to accomplish and what they consider as a unifying approach of the field. One reason certainly is that rational engineering principles are far more difficult to implement in a biological context than in a classical technical environment (Kittleson et al. 2012; Perkel 2013). Apart from obstacles in implementing and configuring systems—in particular

with a high degree of complexity (Purnick and Weiss 2009)—limitations could arise as well from the lack of evolutionary stability in engineered biological systems (Arkin and Fletcher 2006). Whether abstraction can still be promoted as a promising strategy in managing complexity will be an important question for future investigations in this context. It remains open whether the suggested rational engineering methods are essential for the development of synthetic biology as an engineering discipline that meets the goals claimed by its advocates. The framework of systematization and evaluation of synthetic biology proposed here in this can serve as a starting point for the continuous assessment of the success in meeting these goals.

According to Kroes (2009), problems with “classic” rational engineering principles are not restricted to the constraints of biological systems. Emergent phenomena in complex technical systems already question the applicability of traditional rational design paradigms. Therefore, the claim of extensive control over the designed system might be over ambitious with regard to biological objects. That result might instead call for alternative design paradigms. To give up this control would be a potential revolution in systems engineering, but it would confront us with a whole new set of problems and challenges in issues of (biological) safety.

Acknowledgments We are indebted to the following colleagues: Christian Pade for fruitful discussions, valuable comments, and critically reading the manuscript; and Robin van der Auwera, Jan-Ole Werner, and Sven Rohrdanz for their help in queries and graphic visualization of data. This work has been funded by the German Ministry for Science and Research (BMBF) within the study “Technology Assessment of Synthetic Biology” under code 16I1611. The authors declare no competing interests.

References

- Andrianantoandro E, Basu S, Karig DK, Weiss R (2006) Synthetic biology: new engineering rules for an emerging discipline. *Mol Syst Biol* 2(2006):0028. doi:10.1038/msb4100073
- Arkin AP, Fletcher DA (2006) Fast, cheap and somewhat in control. *Genome Biol* 7:114. doi:10.1186/gb-2006-7-8-114
- Banse G, Grunwald A (2009) Coherence and diversity in the engineering sciences. In: Meijers A (ed) *Philosophy of technology and engineering sciences*. Elsevier, Amsterdam, pp 155–184
- Beckskei A, Séraphin B, Serrano L (2001) Positive feedback in eukaryotic gene networks: cell differentiation by graded to binary response conversion. *EMBO J* 20:2528–2535. doi:10.1093/emboj/20.10.2528
- Behrens GA, Hummel A, Padhi SK, Schätzle S, Bornscheuer UT (2011) Discovery and protein engineering of biocatalysts for organic synthesis. *Adv Synth Catal* 353:2191–2215. doi:10.1002/adsc.201100446
- Benner SA, Yang Z, Chen F (2011) Synthetic biology, tinkering biology, and artificial biology. What are we learning? *C R Chim* 14:372–387
- Breithaupt H (2006) The engineer’s approach to biology. *EMBO Rep* 7:21–24. doi:10.1038/sj.embor.7400607
- Brent R (2004) A partnership between biology and engineering. *Nat Biotechnol* 22:1211–1214. doi:10.1038/nbt1004-1211
- Bujara M, Panke S (2010) Engineering in complex systems. *Curr Opin Biotechnol* 21:586–591. doi:10.1016/j.copbio.2010.07.007
- Cambray G, Mutalik VK, Arkin AP (2011) Toward rational design of bacterial genomes. *Curr Opin Microbiol* 5:624–630. doi:10.1016/j.mib.2011.08.001
- Carothers JM, Goler JA, Keasling JD (2009) Chemical synthesis using synthetic biology. *Curr Opin Biotechnol* 20(4):498–503
- Carothers JM, Goler JA, Juminaga D, Keasling JD (2011) Model-driven engineering of RNA devices to quantitatively program gene expression. *Science* 334(6063):1716–1719. doi:10.1126/science.1212209
- Dougherty MJ, Arnold FH (2009) Directed evolution: new parts and optimized function. *Curr Opin Biotechnol* 20:486–491. doi:10.1016/j.copbio.2009.08.005
- Dymond JS, Richardson SM, Coombes CE, Babatz T, Muller H, Annaluru N, Blake WJ, Schwerzmann JW, Dai J, Lindstrom DL, Boeke AC, Gottschling DE, Chandrasegaran S, Bader JS, Boeke JD (2011) Synthetic chromosome arms function in yeast and generate phenotypic diversity by design. *Nature* 477:471–476. doi:10.1038/nature10403
- Eldar A, Elowitz MB (2010) Functional roles for noise in genetic circuits. *Nature* 467:167–173. doi:10.1038/nature09326
- Ellis T, Adie T, Baldwin GS (2011) DNA assembly for synthetic biology: from parts to pathways and beyond. *Integr Biol (Camb)* 3:109–118. doi:10.1039/c0ib00070a
- Endy D (2005) Foundations for engineering biology. *Nature* 438:449–453. doi:10.1038/nature04342
- Gibson DG, Benders GA, Andrews-Pfannkoch C, Denisova Ea, Baden-Tillson H, Zaveri J, Stockwell TB, Brownley A, Thomas DW, Algire Ma, Merryman C, Young L, Noskov VN, Glass JI, Venter JC, Hutchison CA, Smith HO (2008) Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome. *Science* 319:1215–1220. doi:10.1126/science.1151721
- Greber D, Fussenegger M (2007) Mammalian synthetic biology: engineering of sophisticated gene networks. *J Biotechnol* 130(4):329–345. doi:10.1016/j.jbiotec.2007.05.014
- Heinemann M, Panke S (2006) Synthetic biology: putting engineering into biology. *Bioinformatics* 22:2790–2799. doi:10.1093/Bioinformatics/Btl469
- Hoesl MG, Budisa N (2011) In vivo incorporation of multiple noncanonical amino acids into proteins. *Angew Chem Int Ed Engl* 50:2896–2902. doi:10.1002/anie.201005680
- Isaacs FJ, Dwyer DJ, Collins JJ (2006) RNA synthetic biology. *Nat Biotechnol* 24:545–554. doi:10.1038/nbt1208
- Jewett MC, Forster AC (2010) Update on designing and building minimal cells. *Curr Opin Biotechnol* 21:697–703. doi:10.1016/j.copbio.2010.06.008
- Kittleson JT, Wu GC, Anderson JC (2012) Successes and failures in modular genetic engineering. *Curr Opin Chem Biol* 16:329–336. doi:10.1016/j.cbpa.2012.06.009
- Kortemme T, Baker D (2004) Computational design of protein-protein interactions. *Curr Opin Chem Biol* 8(1):91–97. doi:10.1016/j.cbpa.2003.12.008
- Kroes P (2009) Foundational issues of engineering design. In: Meijers A (ed) *Philosophy of technology and engineering sciences*. Elsevier, Amsterdam, pp 513–541
- Kwok R (2010) Five hard truths for synthetic biology. *Nature* 463:288–290. doi:10.1038/463288a
- Layton E (1971) Mirror-image twins: communities of science and technology in 19th-century America. *Technol Cult* 12:562–580. doi:10.2307/3102571
- Lazebnik Y (2002) Can a biologist fix a radio? Or, what I learned while studying apoptosis. *Cancer Cell* 2:179–182. doi:10.1016/S1535-6108(02)00133-2

- Lux MW, Bramlett BW, Ball DA, Peccoud J (2012) Genetic design automation: engineering fantasy or scientific renewal? *Trends Biotechnol* 30:120–126. doi:[10.1016/j.tibtech.2011.09.001](https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2011.09.001)
- Lynch Sa, Gill RT (2011) Synthetic biology: new strategies for directing design. *Metab Eng* 14:205–211. doi:[10.1016/j.ymben.2011.12.007](https://doi.org/10.1016/j.ymben.2011.12.007)
- Marchisio MA, Stelling J (2009) Computational design tools for synthetic biology. *Curr Opin Biotechnol* 20:479–485. doi:[10.1016/j.copbio.2009.08.007](https://doi.org/10.1016/j.copbio.2009.08.007)
- Marlière P, Patrouix J, Döring V, Herdewijn P, Tricot S, Cruveiller S, Bouzon M, Mutzel R (2011) Chemical evolution of a bacterium's genome. *Angew Chem Int Ed Engl* 50:7109–7114. doi:[10.1002/anie.201100535](https://doi.org/10.1002/anie.201100535)
- Michalodimitrakis K, Isalan M (2009) Engineering prokaryotic gene circuits. *Curr Opin Biotechnol* 33:27–37. doi:[10.1111/j.1574-6976.2008.00139.x](https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00139.x)
- Mitcham C, Schatzberg E (2009) Defining technology and the engineering sciences. In: Meijers A (ed) *Philosophy of technology and engineering sciences*. Elsevier, Amsterdam, pp 27–63
- Moya A, Gil R, Latorre A, Peretó J, Pilar Garcillán-Barcia M, De La Cruz F (2009) Toward minimal bacterial cells: evolution vs. design. *FEMS Microbiol Rev* 33(1):225–235. doi:[10.1111/j.1574-6976.2008.00151.x](https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00151.x)
- Nandagopal N, Elowitz MB (2011) Synthetic biology: integrated gene circuits. *Science* 333(6047):1244–1248. doi:[10.1126/science.1207084](https://doi.org/10.1126/science.1207084)
- Nielsen J, Keasling JD (2011) Synergies between synthetic biology and metabolic engineering. *Nature Biotechnol* 29(8):693–695. doi:[10.1038/nbt.1937](https://doi.org/10.1038/nbt.1937)
- Noireaux V, Maeda YT, Libchaber A (2011) Development of an artificial cell, from self-organization to computation and self-reproduction. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:3473–3480. doi:[10.1073/pnas.1017075108](https://doi.org/10.1073/pnas.1017075108)
- Perkel JM (2013) Streamlined engineering for synthetic biology. *Nat Methods* 10:39–42. doi:[10.1038/nmeth.2304](https://doi.org/10.1038/nmeth.2304)
- Pottage A, Sherman B (2007) Organisms and manufactures: on the history of plant inventions. *Melb Univ Law Rev* 31:539–568
- Purnick PEM, Weiss R (2009) The second wave of synthetic biology: from modules to systems. *Nat Rev Mol Cell Biol* 1:410–422. doi:[10.1038/nrm2698](https://doi.org/10.1038/nrm2698)
- Richmond DL, Schmid EM, Martens S, Stachowiak JC, Liska N, Fletcher DA (2011) Forming giant vesicles with controlled membrane composition, asymmetry, and contents. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:9431–9436. doi:[10.1073/pnas.1016410108](https://doi.org/10.1073/pnas.1016410108)
- Schyfter P (2011) Technological biology? Things and kinds in synthetic biology. *Biol Philos* 27:29–48. doi:[10.1007/s10539-011-9288-9](https://doi.org/10.1007/s10539-011-9288-9)
- Shchukin DG, Sukhorukov GB (2004) Nanoparticle synthesis in engineered organic nanoscale reactors. *Adv Mater* 16(8):671–682. doi:[10.1002/adma.200306466](https://doi.org/10.1002/adma.200306466)
- Shetty RP, Endy D, Knight TF (2008) Engineering BioBrick vectors from BioBrick parts. *J Biol Eng* 2:5. doi:[10.1186/1754-1611-2-5](https://doi.org/10.1186/1754-1611-2-5)
- Sismour AM, Benner SA (2005) The use of thymidine analogs to improve the replication of an extra DNA base pair: a synthetic biological system. *Nuc Acids Res* 33(17):5640–5646. doi:[10.1093/nar/gki873](https://doi.org/10.1093/nar/gki873)
- Solé RV, Munteanu A, Rodriguez-Caso C, Macía J, Sole RV, Macia J (2007) Synthetic protocell biology: from reproduction to computation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 362:1727–1739. doi:[10.1098/rstb.2007.2065](https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2065)
- Tian J, Ma K, Saaem I (2009) Advancing high-throughput gene synthesis technology. *Mol Biosyst* 5(7):714–722. doi:[10.1039/b822268c](https://doi.org/10.1039/b822268c)
- Wang HH, Church GM (2011) Multiplexed genome engineering and genotyping methods: applications for synthetic biology and metabolic engineering. *Methods Enzymol* 498:409–426
- Weber W, Baba MD, Fussenegger M (2007) Synthetic ecosystems based on airborne interand intrakingdom communication. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(25):10435–10440
- Weber W, Fussenegger M (2012) Emerging biomedical applications of synthetic biology. *Nat Rev Genet* 13:21–35. doi:[10.1038/nrg3094](https://doi.org/10.1038/nrg3094)
- Welch M, Villalobos A, Gustafsson C, Minshull J (2011) Designing genes for successful protein expression. *Methods Enzymol* 498:43–66. doi:[10.1016/B978-0-12-385120-8.00003-6](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385120-8.00003-6)
- Win MN, Liang JC, Smolke CD (2009) Frameworks for programming biological function through RNA parts and devices. *Chem Biol* 16(3):298–310. doi:[10.1016/j.chembiol.2009.02.011](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2009.02.011)

Anhang C: Ergebniszusammenfassung des Ersten Workshops

Dieser Anhang enthält eine Ergebniszusammenfassung des ersten Workshops, welcher am 28. und 29. April 2011 unter dem Titel „*Natur konstruieren? – Trends und Potenziale in der Synthetischen Biologie*“ in Bremen stattfand.

Natur konstruieren? – Trends und Potenziale in der Synthetischen Biologie

Ergebniszusammenfassung des Auftaktworkshops
von SynBioTA – der Innovations- und Technikanalyse
zur Synthetischen Biologie

am 28. und 29. April 2011 in Bremen

Bremen, 01. Juni 2011

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Fkz.: 16I1611

Inhaltsverzeichnis

Programm.....	2
Teilnehmerliste	5
Mit welchen Zielen wird SynBioTA durchgeführt?	7
Ergebniszusammenfassung des Auftaktworkshops	9
1. Definition	9
2. Binnenstruktur und Gliederung der Synthetischen Biologie	12
3. Ingenieurwissenschaftlicher Anspruch	15
4. Umgang mit Komplexität und mit dem „Rauschen“	16
5. Nutzen	18
6. Patente	18
7. Zukünftige Aufgaben	19
Zum Projekt	21
Ausrichtung und Methoden des Projektes.....	21
Übersicht über den Projektverlauf von SynBioTA.....	23

Programm

Donnerstag, 28.04.2011

13:00 – 13:30

Begrüßung und Einführung Prof. Dr. Arnim von Gleich,
Fachgebiet Technikgestaltung und
Technologieentwicklung,
Fachbereich Produktionstechnik, Universität Bremen

Grußwort und
Erwartungen an das Projekt Sabine Globisch,
Projekträger VDI/VDE Innovation + Technik, Berlin

13:30 – 15:15 **Definition und Struktur der Synthetischen Biologie**

Moderation: Prof. Dr. Arnim von Gleich, Universität Bremen

Einführung: Prof. Dr. Alfred Nordmann,
Institut für Philosophie, TU Darmstadt

Thesen: Christian Pade,
Fachgebiet Technikgestaltung und Technologieentwicklung,
Universität Bremen

Kommentar 1: Prof. Dr. Kristian Müller,
Arbeitsgruppe für Synthetische Biosysteme,
Institut für Biochemie und Biologie der Universität Potsdam

Kommentar 2: Prof. Dr. Norbert Hampp,
Arbeitsgruppe für Angewandte Biophysikalische Chemie,
Fachbereich Chemie der Phillips-Universität Marburg

Kommentar 3: Prof. Dr. Thorsten Mascher,
Arbeitsgruppe Synthetische Biologie,
Institut für Mikrobiologie der LMU München

anschließend: Diskussion

15:15 – 15:45 Kaffeepause

15:45 – 17:30	Entwicklungsstand, Erwartungen und zukünftige Perspektiven der Synthetischen Biologie A) Methodenspektrum und Anwendungen
Moderation:	Prof. Dr. Arnim von Gleich, Universität Bremen
Vortrag	Zum Stand von Patentierungen im Bereich der Synthetischen Biologie Dr. Thomas Reiß, Fraunhofer-Institut für System- und Innovationsforschung, Karlsruhe
Thesen:	Dr. Bernd Giese, Fachgebiet Technikgestaltung und Technologieentwicklung, Universität Bremen
Kommentar 1:	Dr. Hubert S. Bernauer, ATG:biosynthetics GmbH, Merzhausen
Kommentar 2:	Dr. Frank Notka, Management Science and Technology, Geneart, Regensburg
Kommentar 3:	Dr. Karsten Schürhle, Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V. (DECHEMA e.V.), Frankfurt am Main
anschließend:	Diskussion
17:30 – 19:00	Pause, Zeit zum Einchecken
19:00 – 20:00	Geführter Rundgang durch die historische Altstadt Bremens, Treffpunkt: 19:00 Uhr an der Domsheide, von Universität / Hotel-Atlantic fährt die Straßenbahnlinie 6 in die Altstadt (Fahrplan liegt der Teilnehmermappe bei)
ab 20:00 Uhr	Abendessen in der Kaffee-Mühle (Am Wall 212) in der Altstadt

Freitag, 29.04.2011

09:00 – 12:00 **Entwicklungsstand, Erwartungen und zukünftige
Perspektiven der Synthetischen Biologie**

**B) heutige und zukünftige Möglichkeiten aus der Sicht der
Forscher**

Moderation: Prof. Dr. Arnim von Gleich, Universität Bremen

Vortrag: BioBricks-Foundation und iGEM-Wettbewerb
Prof. Dr. Kristian Müller,
Arbeitsgruppe für Synthetische Biosysteme,
Institut für Biochemie und Biologie der Universität Potsdam

Kommentar 1: Prof. Dr. Bernd Müller-Röber,
Professur für Molekularbiologie,
Institut für Biochemie und Biologie der Universität Potsdam

Kommentar 2: Prof. Dr. Heinz Neumann,
Nachwuchsgruppe Angewandte Synthetische Biologie,
Göttinger Zentrum für Molekulare Biowissenschaften

Kommentar 3: Dr. Jan Marienhagen,
Institut für Bio- und Geowissenschaften des
Forschungszentrums Jülich

10:15 – 10:30 Kaffeepause

Kommentar 4: Dr. Steffen Lindner,
CeBiTec - Centrum für Biotechnologie der Universität Bielefeld

Kommentar 5: Dr. Nikolai Raffler, DFG - Gruppe Lebenswissenschaften 2, Bonn

anschließend: Diskussion

12:00 – 12:30 Imbiss

12:30 – 13:00 Abschlussplenum

Teilnehmerliste

Name	Institution / Firma	Ort
Bernauer, Hubert S., Dr.	ATG:biosynthetics GmbH	Merzhausen
Bitomsky, Frauke	Universität Bremen	Bremen
Dobbert, Anne	Brandenburgische Technische Universität	Cottbus
Dreesen, Björn, Dr.	Projektträger Jülich	Jülich
Giese, Bernd, Dr.	Universität Bremen	Bremen
Gleich, Arnim v., Prof., Dr.	Universität Bremen	Bremen
Globisch, Sabine	VDI/VDE Innovation + Technik GmbH	Berlin
Hampp, Norbert, Prof. Dr.	Phillips Universität Marburg	Marburg
Heinisch, Björn	Brandenburgische Technische Universität	Cottbus
Holstein, Susanne, Dr.	Leibniz-Gemeinschaft	Bonn
Ionov, Leonid, Dr.	Leibniz Institut für Polymerforschung	Dresden
Kirschner, Marc, Dr.	Projektträger Jülich	Jülich
Königstein, Stefan	Universität Bremen	Bremen
Lindner, Steffen, Dr.	Universität Bielefeld	Bielefeld
Manz, Werner, Prof. Dr.	Universität Koblenz-Landau	Koblenz
Marienhagen, Jan, Dr.	Forschungszentrum Jülich	Jülich
Mascher, Thorsten, Prof. Dr.	Ludwig-Maximilians-Univ.	München
Michaelis, Monika	Universität Bremen	Bremen
Müller, Kristian, Prof. Dr.	Universität Potsdam	Potsdam
Müller-Röber, Bernd, Prof. Dr.	Universität Potsdam	Potsdam
Neumann, Heinz, Prof. Dr.	Göttinger Zentrum für angewandte Biowissenschaften (GZMB)	Göttingen
Nordmann, Alfred, Prof. Dr.	Technische Univ. Darmstadt	Darmstadt
Notka, Frank, Dr.	Geneart/Life Technologies	Regensburg
Pade, Christian	Universität Bremen	Bremen
Raffler, Nikolai, Dr.	DFG	Bonn

Reiß, Thomas, Dr.	Fraunhofer-Inst. f. System- und Innovationsforschung	Karlsruhe
Schmidt, Jan C., Prof. Dr.	Hochschule Darmstadt	Darmstadt
Schumann, Gabriela, Dr.	Fraunhofer-Gesellschaft e.V.	München
Schürhle, Karsten, Dr.	Ges. f. Chemische Technik und Biotechnologie e.V. (DECHEMA)	Frankfurt a.M.
Steinfeldt, Michael	Universität Bremen	Bremen
Walch-Solimena, Christiane, Dr.	Max-Planck-Gesellschaft	München
Wigger, Henning	Universität Bremen	Bremen
Wirsching, Sandra	BIOCOM Projektmanagement GmbH	Berlin
Zimmermann, Roman, Dr.	Projektträger Jülich	Jülich

Mit welchen Zielen wird SynBioTA durchgeführt?

Die Synthetische Biologie versucht durch den Nachbau natürlicher (naturidentischer) und die Neukonstruktion synthetischer biologischer Funktionseinheiten, Strukturen und Organismen, wissenschaftliche Erkenntnisse und technische Innovationen zu ermöglichen. Dieser Ansatz ist mit recht weit reichenden Erwartungen und Hoffnungen, aber auch Befürchtungen konfrontiert. Aus diesem Grund ist das Wissenschafts- und Technikfeld der Synthetischen Biologie Gegenstand wissenschaftlicher Begleitstudien. Bisher lag der Fokus vieler dieser Untersuchungen auf ethischen und normativen Implikationen¹.

Im Projekt SynBioTA liegt der Schwerpunkt jedoch zum einen auf der Frage, was die Synthetische Biologie in verschiedenen Zeithorizonten tatsächlich zu leisten vermag. Das Projekt konzentriert sich damit auf die neuen oder verbesserten technischen Funktionalitäten der Synthetischen Biologie, die im Sinne eines „Technology Push-Ansatzes“ mit explizit darzustellenden „guten Gründen“ als Basis für Innovationen, für neue oder verbesserte Produkte bzw. Prozesse betrachtet werden können. Zum anderen wird im Rahmen von SynBioTA versucht, das Wissenschafts- und Technikfeld der Synthetischen Biologie sowie darauf aufbauende Innovationsprozesse nicht nur „von außen“ zu betrachten, sondern frühzeitig im Dialog mit den Akteuren im Sinne einer vorsorgeorientierten Berücksichtigung von Nachhaltigkeitsaspekten (insbes. Gesundheits-, Umwelt- und Sicherheitsaspekte) Diskussionen in der Forschergemeinschaft anzustoßen und Richtungsentscheidungen zu beeinflussen. Hier geht es also um die Erhöhung der Selbstreflexion in Forschung und Entwicklung, um eine bewusste Innovationskultur und um die Governance von Innovationsprozessen. Durch das frühe Einwirken im Innovationsprozess können die Nachteile zunehmender Pfadabhängigkeiten von korrekturbedürftigen Entwicklungswegen vermieden werden (vgl. Abbildung 1).

¹ Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Akademie für Technikwissenschaften (acatech), Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldiana: Synthetische Biologie – Stellungnahme, Juli 2009, http://www.dfg.de/aktuelles_presse/reden_stellungnahmen/2009/download/stellungnahme_synthetische_biologie.pdf
ETC-Group: Extreme Genetic Engineering – an Introduction to Synthetic Biology, January 2007
European Commission, Directorate-General for Research: Synthetic Biology – Applying Engineering to Biology, Report of a NEST High-Level Expert Group, Luxembourg 2005
European Commission: Synthetic biology – A NEST pathfinder initiative, Brussels 2007
Rathenau Institute (Huib De Vriend): Constructing Life: Early Social Reflections on the Emerging Field of Synthetic Biology. The Hague, 2006
The Royal Academy of Engineers (2009): Synthetic Biology: scope, applications and implications, London 2009 www.reaeng.org.uk/synbio

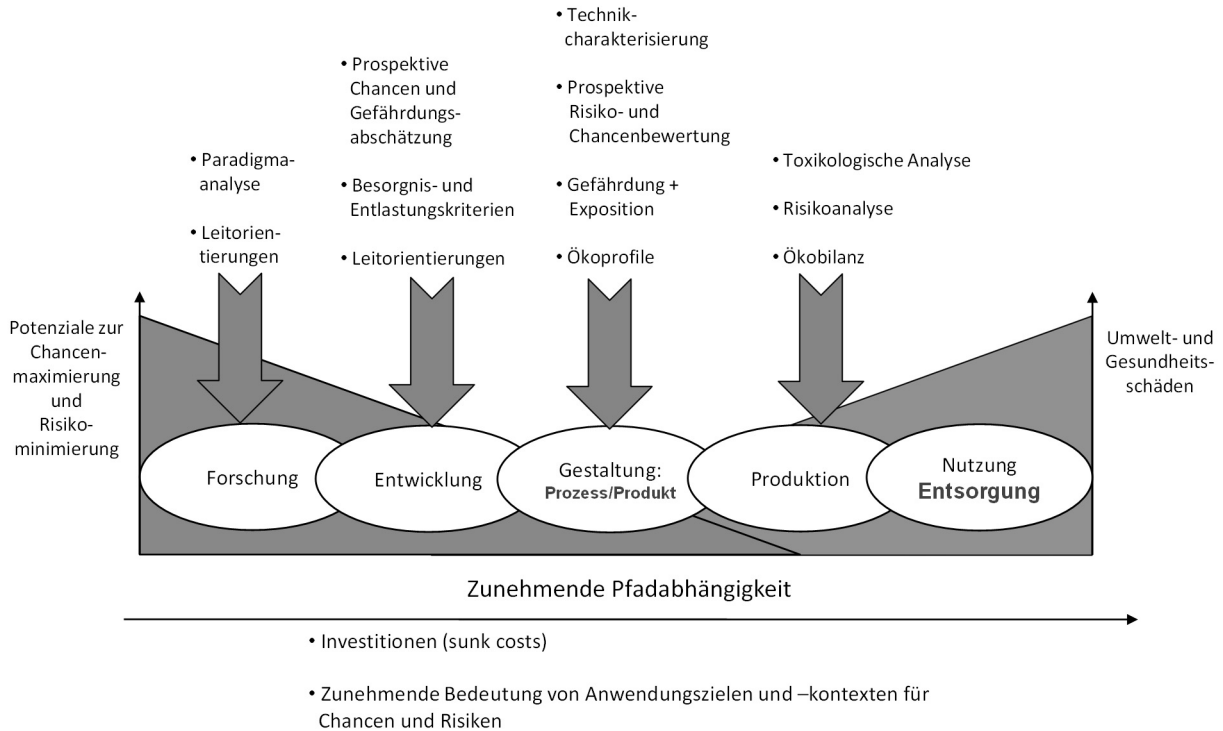


Abbildung 1: Ansatzpunkte für eine vorsorgeorientierte Technologiegestaltung (Quelle: eigene Darstellung)

Eine solche auf die tatsächlich erwartbaren Leistungen fokussierte Analyse der Potenziale und Grenzen sowie der Chancen und Risiken der Synthetischen Biologie und ihrer voraussichtlichen Entwicklungsrichtungen steht derzeit noch aus. Unsere Innovations- und Technikanalyse zielt darauf ab, diese Lücke zu schließen und die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass die Synthetische Biologie zu einer nachhaltigen Entwicklung beitragen kann.

Dieses früh ansetzende Vorgehen hat selbstverständlich auch spezifische Konsequenzen. Die mit der Synthetischen Biologie ebenfalls verbundenen Chancen und Risiken, die nicht vor allem von den technologischen Funktionalitäten selbst ausgehen, sondern eher von Anwendungsintentionen (z. B. Missbrauch) oder Anwendungskontexten (z. B. Implikationen für die internationale Arbeitsteilung, Patentierbarkeit von Leben) bleiben zunächst außen vor. Sie sind in dieser frühen Phase des Innovationsprozesses, in der Produkte und Prozesse noch nicht bekannt oder auf dem Markt vertreten sind, ohnehin kaum angemessen zu beurteilen.

Ergebniszusammenfassung des Auftaktworkshops

Workshops und Interviews zählen zu den wichtigsten qualitativen Elementen dieser Innovations- und Technikanalyse der Synthetischen Biologie. Der Auftaktworkshop war Teil des ersten Arbeitspakets mit dem Titel „Systematisierung, Entwicklungslinien und Perspektiven des Wissenschafts- und Technikfeldes Synthetische Biologie“, in dem, neben einer Definition und Strukturierung des Wissenschafts- und Technikfeldes Synthetische Biologie, der gegenwärtige Entwicklungsstand und die mittelfristigen Perspektiven sowie die Zeiträume ihrer Realisierung erfasst werden sollen. Zu den Perspektiven zählen dabei sowohl wissenschaftlich-technische als auch marktseitige Trends.

Im Rahmen des Auftaktworkshops konnten gemeinsam mit Akteuren aus der Forschung, den Unternehmen, den Forschungsorganisationen und der Forschungsförderung Erkenntnisse zu zentralen, die Charakterisierung der Synthetischen Biologie betreffenden Fragestellungen erarbeitet werden. Im Folgenden werden die Ergebnisse des Workshops zusammengefasst dargestellt. Die Darstellung folgt den Schwerpunkten, die im Verlauf der Diskussionen sichtbar geworden sind.

1. Definition

Eine Definition sollte einerseits alle Bereiche umfassen, die vorwiegend der Synthetischen Biologie zugeordnet werden können. Andererseits sollen unnötige Ausgrenzungen durch eine zu enge Definition vermieden werden. Während des Workshops wurde deutlich, dass die Synthetische Biologie nicht allein durch die gegenwärtige Praxis und ihre aktuellen Leistungen zu begreifen ist, sondern vielmehr ein Projekt bzw. eine Geisteshaltung darstellt². In der von Prof. Nordmann vorgeschlagenen Definition würde sich die Möglichkeit bieten, den vielfach geäußerten Hinweis, das entscheidende Charakteristikum der Synthetischen Biologie liege in der ingenieurtechnischen Herangehensweise bzw. der Idee weitgehender Konstruierbarkeit, zusammengefasst zum Ausdruck zu bringen:

„Synthetische Biologie nutzt die technische Beherrschung (*in silico* und *in vivo*) biologischer Komplexität für konstruktive Zwecke.“

Denn die Betonung liegt hier auf dem bereits vorhandenen technisierten Verstehensbegriff, der in der Synthetischen Biologie nur noch zur Anwendung kommt. Von gleicher Bedeutung wie eine Definition ist deshalb eine Charakterisierung der Synthetischen Biologie, die auf die zentralen

² Gegenwärtig wird der Begriff der „Synthetischen Biologie“ – ähnlich den „Nanotechnologien“ – noch häufig als Aufmerksamkeit und gesellschaftliche Förderung erheischender „Umbrella Term“ oder „Buzzword“ benutzt.

(paradigmatischen) Elemente fokussiert – also auf ihre Ziele, Modelle, Methoden, Experimente und ihre Technologieplattform.



Abbildung 2: Zentrale Elemente einer Charakterisierung der Synthetischen Biologie (Erläuterung: siehe Text)

(Quelle: eigene Darstellung)

In Abbildung 2 wurde versucht, einige der während des Workshops zusammengetragenen paradigmatischen Elemente der Synthetischen Biologie in eine durch Gewichte und Einflüsse geprägte Ordnung zu bringen. Im Zentrum liegt das „Konstruktive“ als das prägendes Element der Synthetischen Biologie und zwar mit Blick sowohl auf theoretische als auch auf praktische Konstruktionen. Die auf die Modellbildung bezogenen theoretischen Konstruktionen (im Sinne Immanuel Kants) und die praktischen experimentellen Konstruktionen (vielzitiert im Sinne z. B. Richard Feynmans: “What I cannot create, I do not understand”) gelten als Grundlage und Beweis des Verständnisses bzw. der Erklärung. Der Satz: „Was wir konstruieren können, haben wir verstanden“, ist zwar in der Wissenschaftsgeschichte weit verbreitet, er spielt aber im Selbstverständnis der Akteure der Synthetischen Biologie eine ganz besondere Rolle, nicht zuletzt in der Abgrenzung gegenüber der Gentechnik.

Die Konstruktionen der Synthetischen Biologie basieren auf Abstraktionen. Sie basieren auf theoretischen Abstraktionen in ihrer Modellbildung, die ihre Wurzeln eher in der Systembiologie hat und dabei auf Möglichkeiten der Bioinformatik, der Kombinatorischen Chemie bzw. des Molekulardesigns zurück greift. Die Konstruktionen der Synthetischen Biologie basieren aber auch auf praktischen Abstraktionen in ihren Experimenten, die ihre Wurzeln vor allem in der Biochemie, Molekular- und Zellbiologie haben und sich in der Gestaltung von Gensynthese, Schaltkreisen und metabolischen Netzwerken zeigen.

Zentrale Elemente wie das Denken in Hierarchieebenen, in Modulen und Programmen stammen eher aus der systembiologischen bzw. bioinformatischen Tradition. Während die Vorstellung von der praktischen Realisierbarkeit standardisierter, orthogonaler und beliebig kombinierbarer Einheiten, die Idee des genetischen Determinismus sowie die praktische Synthese naturidentischer oder naturfremder biologischer Einheiten eher aus der experimentellen (bio-)chemischen, molekularbiologischen, gentechnologischen und zellbiologischen Tradition stammt.

Die Diskussion während des Workshops zeigte, dass sich die Unterscheidung zwischen der Erzeugung naturidentischer (naturähnlicher) und naturfremder (xenobiotischer) Strukturen für eine Charakterisierung nur wenig eigne, da sich diese Zuordnung nicht ohne willkürliche Grenzziehungen durchführen ließe, wie z.B. die nicht eindeutige Zuordnung im Falle der gentechnischen Einschleusung von Fremdgenen verdeutlicht.

Innerhalb des Feldes der Synthetischen Biologie sei allerdings die auch schon mit dem Begriff der „Synthetischen Chemie“ verbundene Unterscheidung zwischen dem „Synthetischen“ als Prozess (der z.B. in Umkehrung der Analyse durchaus auch zu Naturidentischem führen könne) und dem „Synthetischen“ als Ergebnis, im Sinne einer naturfremden (xenobiotischen) Entität sehr wohl relevant.

Klärungsbedarf herrscht im Rahmen der Synthetischen Biologie jedoch hinsichtlich des Stellenwerts und der Bedeutung des „Biologischen“, des „Synthetischen“³, des Systembegriffs⁴ und der Prognostizierbarkeit sowie, was die Grundlagen der Prognostizierbarkeit betrifft, hinsichtlich der Standardisie-

³ Wie schon aus der Debatte über die Synthetische Chemie und die Gentechnik bekannt, gibt es auch in der Synthetischen Biologie durchaus konträre Einschätzungen über die Sicherheitsrelevanz synthetischer (xenobiotischer) Strukturen (Bsp. FCKW, Kunststoffe in der Chemie, Sicherheitsstämme in der Gentechnik). Auf jeden Fall sollte eine gezielte Freisetzung synthetischer (xenobiotischer) und zur Selbstreproduktion fähiger Organismen ein Anlass für Besorgnis sein.

⁴ Die Reflektion auf den Systembegriff wurde v. a. von Prof. Nordmann eingefordert. Hier gilt es zu verstehen und zu erklären, wie ein Systembegriff aus der Tradition der General Systems Theory (Bertalanffy), der eher „ganzheitlich“ und anti-reduktionistisch geprägt ist, mit den in der Synthetischen Biologie dominierenden Ansätzen zum praktischen Reduktionismus, zu einer radikalen praktischen Komplexitätsreduktion passt.

rung, Modularität, Orthogonalität und der ingenieurwissenschaftlichen Prinzipien (d.h. der Abfolge Modell → Design → Prototyp).

2. Binnenstruktur und Gliederung der Synthetischen Biologie

Bisherige Ansätze einer Binnenstrukturierung der Synthetischen Biologie orientierten sich stark an den beteiligten Disziplinen und deren Beitrag zur Synthetischen Biologie (vgl. Abbildung 3).

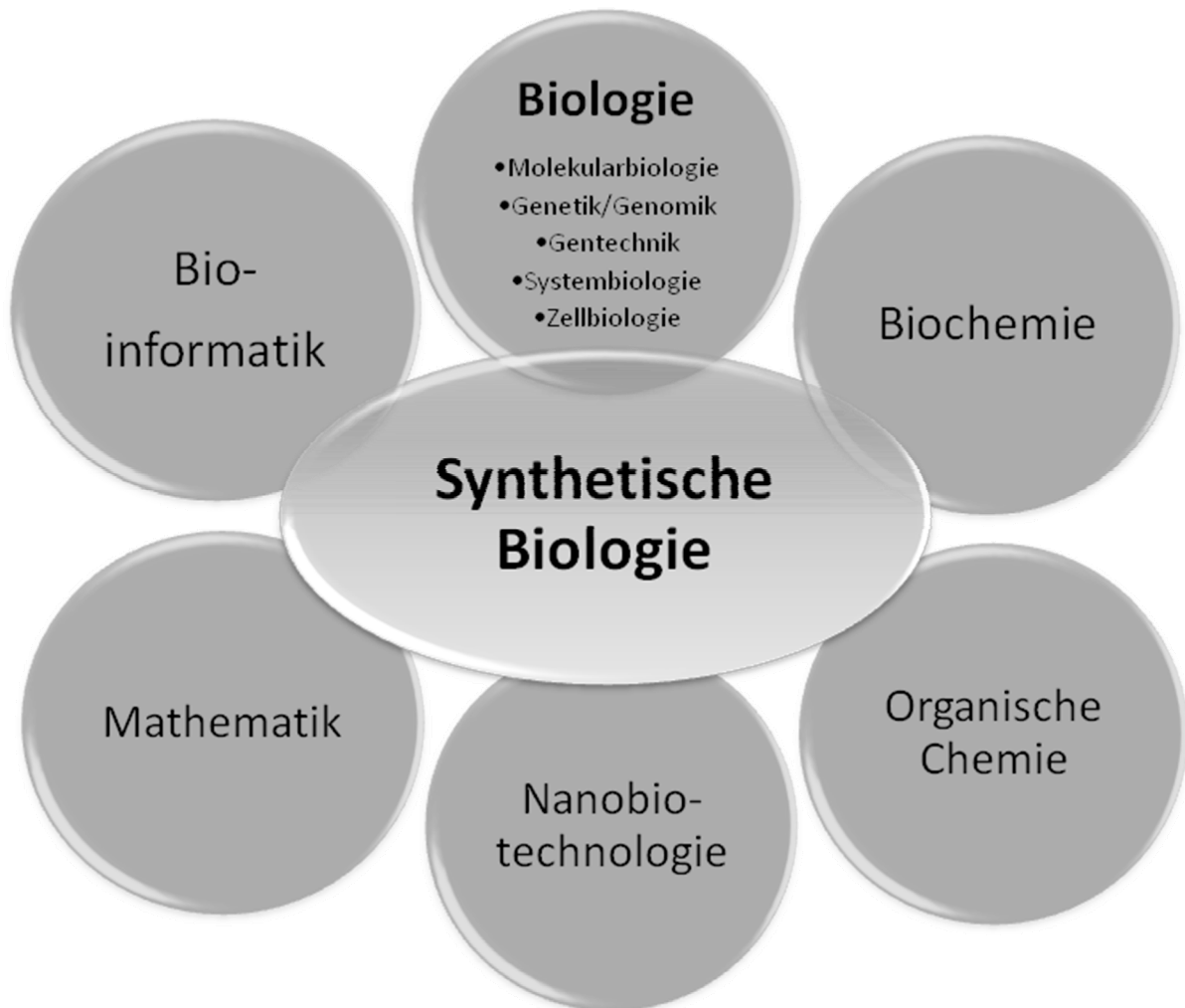


Abbildung 3: Darstellung der am Wissenschafts- und Technikfeld Synthetische Biologie beteiligten Disziplinen

(Quelle: eigene Darstellung)

Auch die Darstellung der charakteristischen Elemente der Synthetischen Biologie im vorigen Abschnitt orientierte sich an den Prägungen durch die drei großen Vorläuferdisziplinen Systembiologie, Biochemie sowie Molekular- und Zellbiologie.

Neben diesen sich auf die disziplinäre Herkunft beziehenden Ansätzen wurden drei weitere mögliche Strukturierungen diskutiert.

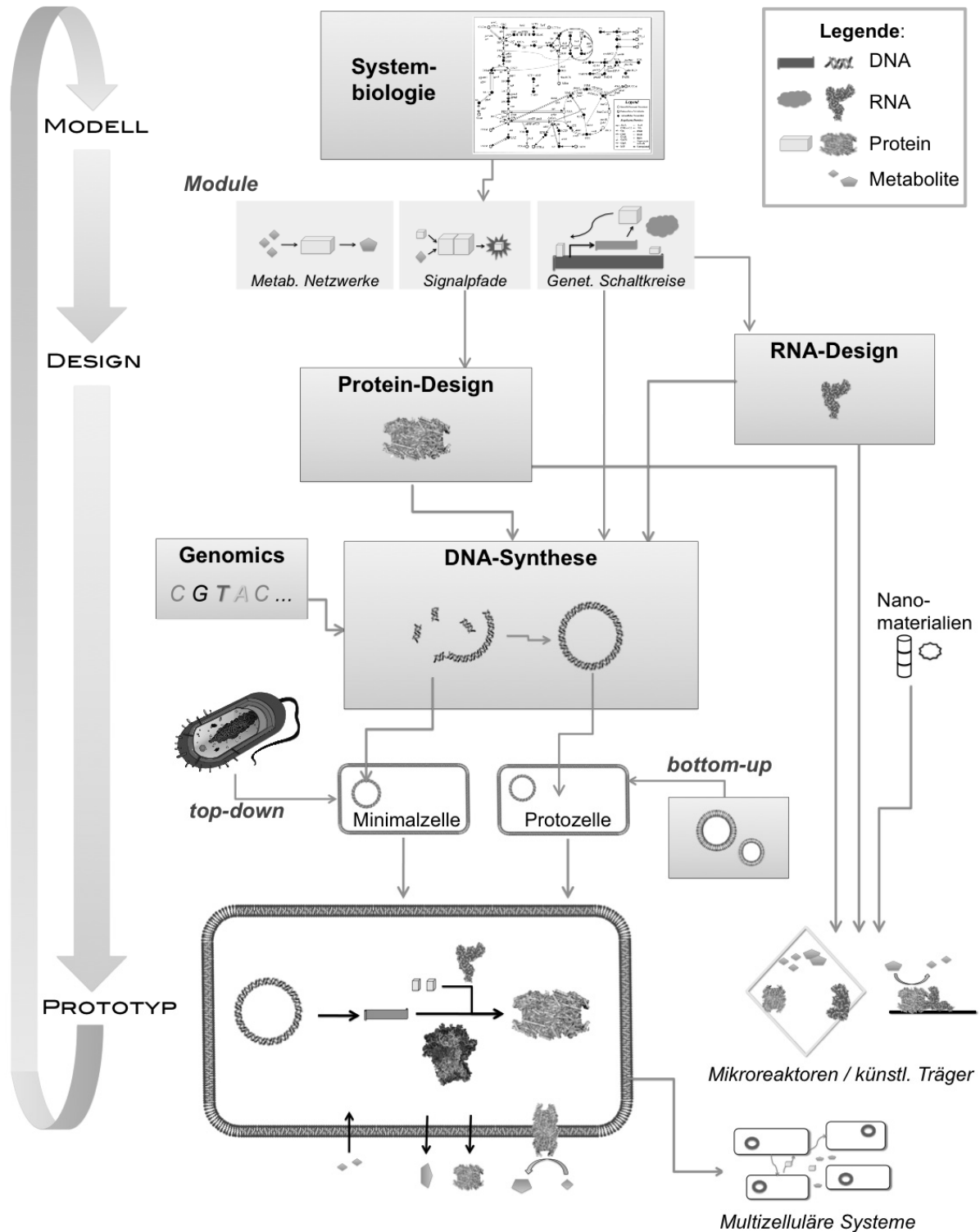


Abbildung 4: Die Synthetische Biologie als Ingenieurwissenschaft: schematische Darstellung der wesentlichen Bauteile und Methoden.

Die Konstruktion biologischer Systeme kann als iterativer Prozess interpretiert werden, der die typischen Innovationsphasen 1. Model → 2. Design → 3. Prototyp durchläuft.
 (Quelle: eigene Darstellung)

Zum einen ist dies ein Ansatz, der die Synthetische Biologie über ihre neuen Technologien unterteilt. Dabei lässt sich eine „top-down“ und eine „bottom up“ Bewegung unterscheiden. Die Top-Down-Bewegung arbeitet mit einer immer weiter gehenden Vereinfachung und praktischen Abstraktion bis hin zum Minimalgenom, zu Chassis und Bausteinen (Reduktion auf Minimalzelle). In der Bottom-Up-Bewegung wird versucht, die zentralen biologischen Funktionalitäten und Strukturen mit Hilfe von Selbstorganisationsprinzipien aus (bio-)chemischen Stoffen aufzubauen (Synthese von Protozellen „from the scratch“). Beide Ansätze unterscheiden im Übrigen drei hierarchisch strukturierte Ebenen: 1. „Bausteine“ (austauschbare molekulare Komponenten, nicht natürliche Ribonukleinsäuren, Aminosäuren und Proteine), 2. „Maschinen“ (zelluläre Strukturen für Stoffproduktion, Sensorik, Regelung, Aktorik) und 3. „Chassis“ (zelluläre Umgebungen).

Eine weiterer von uns zur Diskussion gestellter Strukturierungsansatz bezieht sich auf die häufig zitierten Ingenieursprinzipien in der Synthetischen Biologie mit den Innovationsphasen Modell → Design → Prototyp (vergl. Abbildung 4) .

Die stärkste Resonanz fand allerdings eine von Prof. Müller-Röber (Universität Potsdam; acatech) vorgestellte Gliederung der Synthetischen Biologie nach „Generationen“ (hier dargestellt in unserer Übersetzung und Zusammenfassung).

Synbio 1:

- benutzt biologische Standardeinheiten.
 - modifiziert existierende Lebensformen (inkl. Genomsimplifizierung, DNA-Synthese und Chassis, ggf. auch Biobricks).
 - ist eine Art fortgeschrittener Gentechnik.
- ⇒ ist von jedem Molekularbiologen durchführbar.
- ⇒ existiert schon auf Basis großer Technologiesprünge (v. a. Gensynthese, molekulares Klonen) und Erkenntniszuwächse (Gene, Proteine, Metaboliten, regulatorische Netzwerke, Systembiologie).
- ⇒ lässt dramatische Fortschritte in den kommenden zehn Jahren erwarten.

Synbio 2:

- ist eine Modifikation von Synbio 1.
- nutzt neben vorhandenen auch neue Einheiten (neue Nukleotide, Aminosäuren).
- modifiziert existierende hin zu „biologisch inkompatiblen“ Lebensformen.

- Ihre molekularbiologischen Methoden benötigen eine engere Verbindung zur chemischen Synthese.
- ⇒ Nicht alle molekularbiologischen Labore sind hierzu in der Lage.
- ⇒ Akteure sind vorwiegend (Bio)Chemiker.
- ⇒ ist teilweise schon realisiert, in kommenden Jahren über „top down Bewegung“ erweiterbar, langsamere Fortschritte als in Synbio 1.

Synbio 3:

- ist eine extreme Variante von Synbio 2.
- konstruiert Organismen aus nicht-lebendigen Einheiten (bottom up).
- führt zu biologisch inkompatiblen Organismen (parallele Formen des Lebens).
- ⇒ Weder die gegenwärtigen molekularbiologischen (zu wenig Chemie) bzw. chemischen Labore (zu wenig Biologie) sind dazu in der Lage
- ⇒ benötigt Experten mit neuen Fähigkeiten, die beide Aspekte verbinden.
- ⇒ ist derzeit unmöglich, unklar ob überhaupt möglich, aber insbesondere für die Grundlagenforschung interessant.

Zu diesen drei Generationen können die erste sowie die zweite Generation des „top down“-Ansatzes und die letzte Generation des „bottom up“-Ansatzes gerechnet werden. Diese letzte Stufe, die *de novo*-Erzeugung von naturfremdem Leben, ist die radikalste und bei weitem anspruchsvollste Form der Synthetischen Biologie. Ihre Realisierung wird – wenn überhaupt – erst in ferner Zukunft erwartet. Derzeit wird in den meisten Fällen eher der für diverse Anwendungen sehr vielversprechende „top down“-Ansatz verfolgt, wobei die Kombination mit nicht natürlichen molekularen „Bausteinen“ (zweite Generation) von einigen Laboren bereits praktiziert wird, voraussichtlich aber erst mittelfristig relevant sein wird.

3. Ingenieurwissenschaftlicher Anspruch

Im Rahmen von Beschreibungen des Ansatzes der Synthetischen Biologie wird insbesondere der ingenieurwissenschaftliche Anspruch stark hervorgehoben⁵. Ziel sind determinierte, beherrschbare und robuste Strukturen, die in der Abfolge Modell=> Design => Prototyp gestaltet werden. Mit diesem Programm grenzen sich die Forscher der Synthetischen Biologie gegenüber der Gentechnik als

⁵ NEST Project Report „Synthetic Biology –Applying Engineering to Biology“ 2005

„bloßem Herumprobieren im Überkomplexen“ und gegenüber der natürlichen Evolution, mit ihren extrem einschränkenden „Pfadabhängigkeiten“ ab.

Als Ergebnis der beim Workshop zu diesem Thema geführten Diskussionen kann jedoch einschränkend festgehalten werden, dass die praktischen Möglichkeiten zu einer Realisierung vollständig kontextunabhängiger (orthogonaler) standardisierter Einheiten eher skeptisch gesehen bzw. als unrealistisch betrachtet wird. Andererseits beschreitet die BioBricks-Foundation mit ihrer Datenbank der Gensequenzen standardisierter biologischer Module bereits einen sehr konsequenten Weg. Die Grenzen dieses Vorgehens dürften allerdings auch durch die praktischen Grenzen des (theoretischen) genetischen Determinismus deutlich werden.

Ein anderer Diskurs betraf den mit diesem Projekt eng verbundenen „*open source*“-Ansatz. Dieser wurde durchaus kontrovers diskutiert. Einerseits gibt es Zielkonflikte zwischen der Wissenschaftsfreiheit und andererseits den Urheberrechten bzw. der Patentierbarkeit, die eine nur sehr beschränkte Verwendbarkeit der wissenschaftlichen Ergebnisse erlauben. Der „Open source“-Ansatz stärkt hier die Freiheit der Veröffentlichung. Andererseits ist ein freier Zugang zu möglicherweise gefährlichen Gensequenzen durchaus auch mit Risiken verbunden. Zudem bestehen noch Probleme, die sich aus der Natur lebender Materie ergeben. Unterschiedliche zelluläre Umgebungen erfordern in vielen Fällen eine Anpassung der eingebrachten Komponenten. Und auch die derzeit noch unbewältigte Komplexität zellulärer Mechanismen in den Vorhaben der Synthetischen Biologie verhindert generell noch ein *rapid prototyping* der gewünschten Zellen oder Strukturen, obwohl andere wichtige Voraussetzungen, wie leistungsfähige Sequenzierungs- und Synthesetechnologien, bereits zur Verfügung stehen.

Um die in der Synthetischen Biologie angestrebten biologischen Konstruktionen bzw. eine ingenieurmäßige Entwicklungsweise zu ermöglichen, sind allerdings noch erhebliche Fortschritte in der Systembiologie notwendig, wie Prof. Mascher betonte. Dieser Bereich der Grundlagenforschung stellt nach Darstellung der Teilnehmenden derzeit den wichtigsten limitierenden Faktor für die Entwicklung der Synthetischen Biologie dar.

4. Umgang mit Komplexität und mit dem „Rauschen“

Die Betonung einer konstruktiven theoretischen (Modell) und praktischen (Experiment) Reduktion von Komplexität mit dem Ziel der Realisierung von in ihren Reaktionen prognostizierbaren biologischen Einheiten gehört zu den wesentlichen Charakteristika der Synthetischen Biologie. Einiges spricht dafür, dass sich an der Bewältigung dieser Aufgabe die Zukunft der Synthetischen

Biologie entscheiden wird⁶. Entweder die angestrebte Form der radikalen Komplexitätsreduktion gelingt, oder es müssen andere Formen der Komplexitätsbewältigung im Sinne eines angemessenen Umgangs mit der verbleibenden (nicht weiter reduzierbaren) Komplexität gefunden werden. Zur Bewältigung einer möglicherweise praktisch nur bis zu einem gewissen Punkt reduzierbaren Komplexität wurden vor allem zwei Lösungsansätze identifiziert, die beide auch schon aus der Softwareentwicklung bekannt sind:

1. die Entwicklung von „Hochsprachen“ oder Metasprachen, deren Handhabung aber möglicherweise schon darauf angewiesen ist, dass auf den darunterliegenden Ebenen die wichtigsten Eigenschaften bekannt sind

oder

2. die Reduktion der Ansprüche an Klarheit und Determiniertheit durch das Arbeiten mit sogenannten *kludges*⁷ (improvisierten Problemlösungen).

In Bezug auf beide Lösungsansätze muss zudem die Frage gestellt werden, in welchem Maß ein grundlegendes Verständnis aller beteiligter Entitäten zur Lösung der jeweiligen Problemstellungen in der Synthetischen Biologie notwendig ist oder in welchem Umfang mit *black boxes*, d.h. einer Beschränkung auf die Bestimmung von Inputs und Outputs, gearbeitet werden kann.

Zur Frage des Umgangs mit Komplexität gehört auch die Frage nach dem „Umgang mit dem Rauschen in der Synthetischen Biologie“. Verfolgt die Synthetische Biologie auf ihrem Weg zur Gestaltung determinierter Entitäten mit prognostizierbaren Reaktionen die Strategie zur vollständigen Unterdrückung bzw. Eliminierung des Rauschens, oder verfolgt sie die Strategie eines produktiven und selektiven Umgangs mit dem Rauschen?

Hinter diesen Fragen lässt sich unschwer die aus der Technikfolgenabschätzung schon länger bekannte Frage entdecken, ob die Synthetische Biologie auf dem Weg ist, eine Technologie zu entwickeln, bei der nichts schiefgehen soll und darf, oder ob sie eine fehlerfreundliche Technologie entwickelt, die eher auf die Möglichkeiten eines korrigierenden Eingreifens (Fehlerbearbeitung und Fehlerbewältigung) als auf die Vermeidung von Fehlern setzt. Womit bei der letztgenannten Möglichkeit ein Leitbild eigensicherer resilienter Systeme entworfen wäre. Im Prozess der natürlichen Evolution (Mutationen), in der

⁶ Hinsichtlich der Anzahl verwendeter Promotoren ist in der Literatur eine Stagnation erkennbar, d. h. die konstruierten biologischen Systeme der Synthetischen Biologie wachsen nicht mehr. Daher ist angeblich ein neuer Ansatz zur Abstimmung der Komponenten künstlicher biologischer Systeme untereinander nötig:

„[...] the complexity of published systems seems to have reached a plateau [...]“; „[...] it is possible that existing engineering design principles are too simplistic to efficiently create complex biological systems and have so far limited our ability to exploit the full potential of this field.“ (Purnick, Weiss 2009)

⁷ Englisches Akronym für „klumsy“, „lame“, „ugly“, „dumb“, „but good enough“

biologischen Signalübertragung und auch bei vielen biochemischen Reaktionen scheinen die Organismen eher den zweiten Weg zu gehen. An der jeweils gewählten Strategie zum Umgang mit dem Rauschen, seiner Unterdrückung bzw. Eliminierung oder der Nutzung des Rauschens als produktiver Fähigkeit, könnten sich unterschiedliche Entwicklungsperspektiven der Synthetischen Biologie ausdifferenzieren.

5. Nutzen

In der Diskussion über den Anwendungsbezug der Synthetischen Biologie wurde zweierlei deutlich. Zum einen gibt es noch zu viele Darstellungen potenzieller Anwendungsfelder der Synthetischen Biologie, bei denen zu wenig deutlich gemacht wird, wie genau die Synthetische Biologie diese vom gesellschaftlichen Bedarf geprägten („demand pull“) Hoffnungen erfüllen soll, welche technischen Möglichkeiten („technology push“) ihnen also konkret entgegen kommen. Zum zweiten ist es wichtig – in Abgrenzung zu diesen Anwendungsperspektiven – immer wieder die große Bedeutung der Synthetischen Biologie für die biologische Grundlagenforschung hervorzuheben.

Zu den wichtigsten (potenziellen) Anwendungsbereichen gehören aus derzeitiger Sicht :

- Grundlagenforschung (Verständnis biologischer Prozesse)
- Medizinische Diagnostik (ansatzweise auch Therapie, Drug-Targeting (Mizellen), gesteuerte Medikamentenabgabe, Impfstoffe)
- Naturstoffsynthese, Feinchemikalien
- Biofuels (Zellulosenutzung, Ethanol, Methan, Wasserstoff).

6. Patente

Dr. Thomas Reiß vom Fraunhofer ISI, der im Auftrag des SynBioTA-Projekts eine Patentanalyse durchführt, präsentierte erste Eindrücke. Derzeit herrscht im Bereich der Synthetischen Biologie noch keine intensive Anmeldetätigkeit. Das Forschungs- und Entwicklungsfeld scheint vorrangig ein Thema der Wissenschaft zu sein, denn die geringe Anzahl von Patenten und Patentanmeldungen lässt auf ein derzeit noch geringes industrielles Interesse schließen. Auf eine Suchstrategie mit „synthetic biol*“ im Titel oder Abstract erschienen ca. 30-40 Treffer. Durch bestimmte Begriffskombinationen und über die Suche in IPC-Klassifikationen, denen die ersten 30-40 Treffer zugeordnet waren, erschienen ca. 500-1000 weitere Treffer.

Dabei sind Überlappungen zu konstatieren mit:

- Systembiologie
- Gentechnik
- DNA-Synthese
- Metabolic engineering
- „-omics“ Ansätze

Mit mehr als 50% dominieren die USA die bisher ermittelten Patente und Patentanmeldungen. Daneben stammen die übrigen Anwendungen hauptsächlich aus Japan, der Bundesrepublik Deutschland, Frankreich, Großbritannien und der Schweiz.

7. Zukünftige Aufgaben

Neben der Charakterisierung des Wissenschafts- und Technikfeldes Synthetische Biologie wurden im Verlaufe des Workshops auch die Erfordernisse der weiteren Entwicklung der Synthetischen Biologie thematisiert. Die systematische Betrachtung und Zusammenstellung einer sogenannten Technologieplattform („*enabling technologies*“) wurde als grundlegender Schritt in der Diskussion der weiteren Perspektiven bezeichnet.

Eine erste Zusammenstellung könnte folgendermaßen aussehen:

- Modellierung (molecular und systems modelling)
- Genomics, Genanalyse und -synthese
- Proteomics, Metabolic Pathways (neue Kontrolle über Enzyme)
- Sensoren, Signaltransduktion, biologische Schaltkreise

Rapid reading und *rapid writing* funktionieren bereits im erforderlichen Umfang. Das *rapid prototyping* stellt allerdings noch einen wichtigen limitierenden Faktor dar (Müller-Röber).

Allgemein betrachtet erhebt sich allerdings die im Workshop von Herrn Dr. Raffler (DFG) aufgeworfene Frage, ob wir es bei derartigen Zusammenstellungen nur mit einem „mixed bag“ zu tun haben, oder ob sich diese Ansammlung logisch strukturieren lässt.

Mit der Arbeit an der Technologieplattform ist ein dreistufiges Verfahren verbunden, das aus der

1. Definition des Feldes,
2. der Definition der Ziele und
3. der Auflistung der dafür notwendigen Technologien

besteht.

Angestrebt wird die Zusammenstellung eines Werkzeugkastens der Synthetischen Biologie, d.h. eine Aufstellung der einzelnen Technologien und Methoden, die als notwendig erachtet werden, um Fortschritte zu bewirken und die übergeordneten Ziele zu erreichen. Hierzu zählen bereits vorhandene ebenso wie noch nicht verfügbare Technologien, deren jeweils nötiger Standardisierungsgrad ebenfalls festgelegt werden muss. Hierfür kann an die im TESSY-Projekt⁸ schon erarbeitete Technologieroadmap⁹ angeknüpft werden. Ferner wurde für ein nächstes Arbeitstreffens eine Zusammenstellung und Diskussion der Ziele und Visionen des „Projekts“ Synthetische Biologie gewünscht. Auch bei dieser Aufgabe wurde als Ausgangspunkt die Technologieroadmap zur Sicherung einer realistischen Grundlage als hilfreich erachtet.

Aufgrund der breiten Überlappungen der Arbeitsfelder sollten zudem in die weiteren Schritte dieses Entwicklungsprozesses mehr IngenieurInnen (insbesondere aus dem Bereich der Nanobiotechnologie) einbezogen werden.

⁸ Towards a European Strategy for Synthetic Biology (TESSY), Förderprogramm im Rahmen der EU-NEST-Aktivitäten, finanziert durch die Europäische Union

⁹ Final Roadmap towards Synthetic Biology in Europe: http://www.tessy-europe.eu/public_docs/Final-Roadmap-towards-Synthetic-Biology-in-Europe.pdf

Zum Projekt

Ausrichtung und Methoden des Projektes

Kennzeichnend für das Projekt SynBioTA sind vier grundlegende Ausrichtungen sowie der Einsatz spezifischer, zum Teil von uns neu- bzw. weiterentwickelter Methoden. Die bestimmenden Ausrichtungen gliedern sich in die Bereiche:

1. Chancen und Risiken
2. Governance von Innovationsprozessen
3. Technikcharakterisierung („neue Funktionalitäten“)
4. Gesundheits-, Sicherheits- und Umweltaspekte

Zu den spezifischen im Projekt eingesetzten Methoden der Innovations- und Innovationssystemanalyse gehören neben den qualitativen und quantitativen Untersuchungen von Veröffentlichungen und Patenten zur Identifikation neuer Funktionalitäten auch die systemische Analyse von Akteuren und Rahmenbedingungen sowie die Untersuchung von Treibern und Hemmnissen mit Blick auf die Innovationsfähigkeit und insbesondere die Innovationsrichtung.

Da die neuen Funktionalitäten sowohl für die Realisierung von Chancen als auch für die womöglich damit verbundenen Risiken die Grundlage bilden, steht die Technikcharakterisierung im Zentrum der Methoden einer prospektiven Chancen- und Gefährdungsanalyse. Dieses Ensemble verbesserter bzw. neuer Funktionalitäten wird von den Akteuren oft als die Technologieplattform der Synthetischen Biologie bezeichnet und im Rahmen eines Forschungs- und Entwicklungsprozesses entwickelt. Dieser Prozess ist durch ein wissenschaftliches Paradigma bzw. durch eine Auswahl paradigmatischer Elemente geprägt. Zu den charakteristischen Elementen dieses Paradigmas gehören insbesondere einerseits theoretische Modelle, die zu einem großen Teil aus der Systembiologie stammen und andererseits typische Experimente, wie z. B. die Erzeugung von Protozellen, eines Minimalgenoms, eines Chassis oder orthogonaler BioBricks. Die Modellbildung und die Experimente dienen der Komplexitätsreduktion. Die gewählte Form der Komplexitätsreduktion zielt dabei durch die Minimierung der als störend angesehenen Wechselwirkungen im Wesentlichen darauf ab, die Prognostizierbarkeit und Beherrschbarkeit biologischer Prozesse zu ermöglichen. Komplexitätsreduzierende Modelle und Experimente sind also mit Abstraktionsprozessen verbunden: theoretischen Abstraktionen und Vereinfachungen bei der Modellbildung sowie praktischen Abstraktionen und Vereinfachungen in den Experimenten. Diese Abstraktionen, Vereinfachungen und Entkontextualisierungen werden einerseits als eine Voraussetzung für den

praktisch-experimentellen und konstruktiven Erfolg betrachtet. Sie sind aber möglicherweise andererseits – dies ist eine der im Projekt verfolgten Hypothesen – auch die Quelle von unbeabsichtigten Risiken, Neben- und Folgewirkungen. Durch eine Reflektion auf die Modelle und Experimente, d. h. auf die mit ihnen einhergehenden theoretischen und praktischen Abstraktionen, könnten solche Risiken, Neben- und Folgewirkungen frühzeitig erkannt und – wenn nicht ganz vermieden – so doch zumindest minimiert werden.

Eine derartige Analyse der neuen Funktionalitäten und der prägenden paradigmatischen Elemente kann nur begrenzt auf der allgemeinsten Ebene der Betrachtung durchgeführt werden. Hier empfiehlt sich vielmehr die Durchführung gezielter Fall- bzw. Vertiefungsstudien, bei denen besonders erfolgversprechende Gebiete betrachtet werden.

Zu diesen vielversprechenden Anwendungsfeldern zählen nach unserem derzeitigen Kenntnisstand¹⁰:

1. Medizin: Neuartige Diagnostika, Pharmaka, Therapeutika und künstliche Gewebe
2. Erneuerbare Energien: Bio-Kraftstoffe, künstliche Photosynthese
3. Neue hierarchisch strukturierte Werkstoffe: Biomimetische Materialien nach dem Vorbild von Holz, Spinnenseide, Zähne, Knochen, Perlmutter
4. Green Chemistry: Umweltfreundliche Synthese organischer Stoffe
5. Neue Synthesewege für hochkomplexe biologisch aktive Stoffe (Feinchemikalien)
6. Umwelttechnik: Bio-Monitoring, Bio-Remediation und Bio-Dekontamination
7. Biologische Grundlagenforschung: Aufklärung der grundlegenden molekularen und zellbiologischen Wirkungsweisen in lebenden Organismen

Bei der Innovations- und Patentanalyse wird das Fachgebiet „Technikgestaltung und Technologieentwicklung“ der Universität Bremen durch Dr. Thomas Reiß vom Competence Center „Neue Technologien“ des Fraunhofer-Instituts für System- und Innovationsforschung (ISI) in Karlsruhe unterstützt.

In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Alfred Nordmann von der Technischen Universität Darmstadt und Prof. Dr. Jan C. Schmidt von der Hochschule Darmstadt werden der Wissenschaftstyp, die paradigmatischen Elemente, die Formen der Komplexitätsreduktion sowie die theoretischen und praktischen Abstraktionen der Synthetischen Biologie und deren praktische Konsequenzen bei der Umsetzung der Forschungsergebnisse in ausgewählten Bereichen untersucht. Aus diesen Analysen sollen Erkenntnisse zu den Möglichkeiten und Grenzen der

¹⁰ Eine endgültige Entscheidung wird erst vor dem Hintergrund der ausgewerteten Literatur- und Patentanalyse erfolgen können.

praktisch-experimentellen Realisierbarkeit dieses Programms der Komplexitätsreduktion, zu konkurrierenden und möglicherweise erfolversprechenderen paradigmatischen Ansätzen und nicht zuletzt auch zu resultierenden Gefährdungspotenzialen sowie Neben- und Folgewirkungen gewonnen werden.

Weitere Informationen zum Projekt können den SynBioTA-Internetseiten unter www.synbiota.uni-bremen.de entnommen werden.

Übersicht über den Projektverlauf von SynBioTA

Der Auftaktworkshop gehört zum ersten Arbeitspaket unseres Projektes, in dem die Systematisierung sowie die Entwicklungslinien und Perspektiven des Wissenschafts- und Technikfeldes Synthetische Biologie im Mittelpunkt stehen.

Im Folgenden sind die weiteren Arbeitspakete des Projektes, der angestrebte Zeitraum ihrer Durchführung sowie die wichtigsten jeweils eingeplanten Methoden aufgelistet:

1. Systematisierung sowie Feststellung des Standes, der Entwicklungslinien und Perspektiven (2011)
wichtige Methoden: Expertenworkshop, Patent- und Literaturanalyse
2. Identifikation der Visionen und Ziele sowie wichtiger Innovationssysteme mit Bezug zur Synthetischen Biologie (2011)
wichtige Methoden: Workshop, Expertenbefragung, Patentanalyse, Akteur- und Netzwerkanalyse
3. Analyse der Potenziale und Grenzen der Innovationen aus dem Bereich der Synthetischen Biologie (2011/2012)
wichtige Methoden: Auswertung vorangegangener Recherchen, Expertenworkshop mit Vertretern aus Forschung und Entwicklung, Wirtschaft, Politik und NGOs
4. Vertiefende Untersuchung und Darstellung besonders viel versprechender Anwendungsfelder wie Medizin, Erneuerbare Energien, Neue Materialien, Green Chemistry, biologische aktive Substanzen, Feinchemikalien, Umwelttechnik, biologische Grundlagenforschung (2011/2012)
5. Identifikation von Gefährdungspotenzialen und Ableitung von Vorsorgestrategien anhand der im Dialog mit Experten aus NGOs, Politik und Forschung gewonnenen Erkenntnisse sowie Ansätze zu einer leitbildorientierten Technikgestaltung mit dem biomimetischen Ziel eigensicherer bzw. resilienterer Systeme (2012)

6. Formulierung von Handlungsempfehlungen und Schwerpunktsetzungen für Forschung und Politik (einschließlich Fördermittelgeber) anhand der Erkenntnisse aus den vorherigen Schritten, Diskussion der Projektergebnisse auf einem Abschlussworkshop mit allen beteiligten Akteuren (2013)

Anhang D: Ergebniszusammenfassung des Zweiten Workshops

Dieser Anhang enthält eine Ergebniszusammenfassung des zweiten Workshops, welcher vom 27. bis 29. Juni 2012 unter dem Titel „*Visions of Synthetic Biology – Achievements, Perspectives and Concerns*“ in Bremen stattfand.

Visions of Synthetic Biology

Achievements, Perspectives and Concerns

June 27 - 29, 2012, Bremen (Germany)

Workshop Report

**SynBioTA –
The Technology Assessment
of Synthetic Biology**

Department of



Technological Design
and Development



SPONSORED BY THE

Federal Ministry
of Education
and Research



Universität Bremen

Editors:

Arnim von Gleich

Bernd Giese

Stefan Königstein

Christian Pade

Henning Wigger

Bremen, September 2012

Dear participants,

Thank you for your active participation!

With the rise of new technologies that will potentially have a remarkable impact on the future development of our society as well as on the environment, the dialogue between stakeholders from all related fields is of increasing importance.

The 2nd workshop of SynBioTA, the technology assessment of Synthetic Biology, served as a forum for this dialogue.

Our report contains abstracts of all presentations. As an introduction we try to give an outline of all contributions in discussions and talks concerning the issues of technological visions, functionalities as well as related concerns.

The slides of all presentations are available under:

www.synbiota.uni-bremen.de

Contents

Agenda 5

List of Participants 7

Results Summary 9

 Central questions of our workshop - an attempt to find answers 9

 Executive Summary 13

Abstracts 15

 Introduction 15

 Part I: Stage of Development and Perspectives 16

 Part II: Visions and Associated Hazards 24

International SynBioTA-Workshop:

Visions of Synthetic Biology

Agenda

Wednesday (June 27):

04:30pm – 05:30 *REGISTRATION*

05:30 – 06:00 *Welcome & Introduction to SynBioTA,*
Arnim von Gleich (Bremen, DE)

06:00 – 06:45 *Synthetic Biology - Introductory Lecture,*
Vitor A. P. Martins dos Santos (Wageningen, NL)

06:45 – 07:15 *"What I cannot create, I do not understand"? The science and
technology of synthetic biology,*
Alfred Nordmann (Darmstadt, DE)

Thursday (June 28):

Part I: Stage of Development and Perspectives

08:30am – 09:00 *REGISTRATION*

09:00 – 09:10 *Welcome & short Introduction to SynBioTA,*
Arnim von Gleich (Bremen, DE)

09:10 – 09:55 Keynote presentation: *Building life from the atom up,*
Steven A. Benner (Gainesville, US)

09:55 – 10:15 *DISCUSSION*

10:15 – 10:45 *Noise, stochasticity, and phenotypic heterogeneity: a
cautionary systems biology perspective,*
Thorsten Mascher (Munich, DE)

10:45 – 11:15 *COFFEE BREAK*

11:15 – 11:45 *Device building with biological parts,*
Kristian Müller (Berlin, DE)

11:45 – 12:15 *Chassis for synthetic biology: streamlined-genome microbes,*
György Pósfai (Szeged, HU)

12:15 – 12:45 *Engineered riboswitches - an alternative means to control
gene expression,* Beatrix Süß (Frankfurt, DE)

12:45pm – 01:30 *LUNCH BREAK*

01:30 – 02:00 *Writing DNA → from genes to genomes,*
Ralf Wagner (Regensburg, DE)

02:00 – 02:30 *Rational peptide design in protein engineering and synthetic
biology,* Derek N. Woolfson (Bristol, UK)

International SynBioTA-Workshop:

Visions of Synthetic Biology

- 02:30 – 03:00 *Towards the bottom-up synthesis of artificial cells: Relevance in basic and applied science,*
Pasquale Stano & Pier Luigi Luisi (Rome, IT)
- 03:00 – 03:30 *COFFEE BREAK*
- 03:30 – 04:00 *Instability and complexity in SynBio - Some remarks on the limits,* Jan C. Schmidt (Mainz, DE)
- 04:00 – 04:30 *Trends in synthetic biology based on patent data,*
Thomas Reiß (Karlsruhe, DE)
- 04:30 – 05:30 *DISCUSSION*
- 06:30 – 07:30 *GUIDED TOUR THROUGH THE HISTORIC CITY CENTER OF BREMEN*
- 07:30 – open *DINNER*

Friday (June 29):

Part II: Visions and Associated Hazards

- 09:00am – 09:30 *New science, new risks, new governance? - Prospects and policy directions,*
Harald König & Christopher Coenen (Karlsruhe, DE)
- 09:30 – 10:00 *Towards the genetic code with a maximum degree of chemical liberty,* Nediljko Budisa (Berlin, DE)
- 10:00 – 10:30 *Economical and ecological consequences,*
Kathy Jo Wetter, etc-group (Ottawa, CA)
- 10:30 – 11:00 *COFFEE BREAK & SNACKS*
- 11:00 – 11:30 *Potential ecological risks of synthetic biology,*
Martha Mertens (Munich; DE)
- 11:30 – 12:00 *Demands on future safety architecture,*
Christoph Then (Munich, DE)
- 12:00 – 12:30 *Public participation in the development of a new technology: Pre-conditions and principles; criteria and methods of risk assessment; models of stakeholder involvement,*
Rüdiger Stegemann (Steinen, DE)
- 12:30 – 01:30 *DISCUSSION*
- 01:30 – 02:00pm *FAREWELL SNACK*

International SynBioTA-Workshop:

Visions of Synthetic Biology

List of Participants

No	Title	Last Name	First Name	Institution	Country
1	Prof. Dr.	Benner	Steven	Westheimer Institute and Foundation for Applied Molecular Evolution (FFAME)	United States
2	Prof. Dr.	Blohm	Dietmar	Biotechnologie und Molekulare Genetik, University of Bremen	Germany
3	Prof. Dr.	Budisa	Nediljko	Department of Chemistry, Technische Universität Berlin	Germany
4		Esquivel Sada	Daphné	Université de Montréal	Canada
5		Földesi	Laszlo	Brandenburg University of Technology	Germany
6	Dr.	Giese	Bernd	Department of Technological Design and Development, University of Bremen	Germany
7	Prof. Dr.	Gleich von	Arnim	Department of Technological Design and Development, University of Bremen	Germany
8		Gonschorek	Marita	Department of Technological Design and Development, University of Bremen	Germany
9	Dr.	Grimm	Frauke	Department of GMO Regulation/Biosafety, Federal Agency for Nature Conservation	Germany
10	Dr.	König	Harald	Institute for Technology Assessment and Systems Analysis (ITAS) Karlsruhe	Germany
11		Königstein	Stefan	Department of Technological Design and Development, University of Bremen	Germany
12	Dr.	Kremser	Annette	Nationale Kontaktstelle Lebenswissenschaften, Projektträger Jülich (PTJ)	Germany
13		Lutz-Kunisch	Birgitt	Department of Technological Design and Development, University of Bremen	Germany
14	Dr.	Marienhagen	Jan	Institute of Bio- and Geosciences (IBG), Forschungszentrum Jülich	Germany
15	Prof. Dr.	Martins dos Santos	Vitor	Laboratory of Systems and Synthetic Biology, Wageningen University	Netherlands
16	Prof. Dr.	Mascher	Thorsten	Department of Microbiology, Ludwig-Maximilians-University (LMU) Munich	Germany
17	Dr.	Mertens	Martha	BUND (Friends of the Earth Germany)	Germany
18	Prof. Dr.	Müller	Kristian	Institute of Biochemistry and Biology Universität Potsdam	Germany
19	Dr.	Ninkovic	Dejan	Brandenburg University of	Germany

International SynBioTA-Workshop:

Visions of Synthetic Biology

Technology and Biocom AG					
20	Prof. Dr.	Nordmann	Alfred	Institute of Philosophy, Technische Universität Darmstadt	Germany
21		Pade	Christian	Department of Technological Design and Development, University of Bremen	Germany
22	Prof. Dr.	Posfai	György	Biological Research Centre, Szeged, Hungarian Academy of Sciences	Hungary
23	Dr.	Reiß	Thomas	Competence Center Emerging Technologies, Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research ISI	Germany
24	Prof. Dr.	Schmidt	Jan C.	Unit of Social, Culture and Technology Studies, Department of Social Sciences, Darmstadt University of Applied Sciences	Germany
25	Dr.	Stano	Pasquale	Pier Luigi Luisi Synthetic Biology Lab, Università degli Studi di Roma Tre	Italy
26		Stegemann	Rüdiger	BUND (Friends of the Earth Germany)	Germany
27		Steinfeldt	Michael	Department of Technological Design and Development, University of Bremen	Germany
28	Dr.	Stirn	Susanne	Research Centre for Biotechnology, Society and the Environment, Universität Hamburg	Germany
29	Prof. Dr.	Stück	Wolfgang	International Society of Doctors for Environment	Germany
30	Prof. Dr.	Süß	Beatrix	Department of Biology, Technische Universität Darmstadt	Germany
31	Dr.	Then	Christoph	Testbiotech e. V.	Germany
32	Prof. Dr.	von Gleich	Arnim	Department of Technological Design and Development, University of Bremen	Germany
33	Prof. Dr.	Wagner	Ralf	Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Regensburg; GeneArt AG / Life Technologies Corp.	Germany
34	Dr.	Wetter	Kathy Jo	ETC Group	United States
35		Wigger	Henning	Department of Technological Design and Development, University of Bremen	Germany
36	Prof. Dr.	Winter	Gerd	Research Center for European Environmental Law (FEU), University of Bremen	Germany
37	Prof. Dr.	Woolfson	Derek N.	School of Chemistry, University of Bristol	United Kingdom

Results Summary

Due to our department's research, that focuses on prospective technology assessment and a sustainable design of technological systems, based on the precautionary principle, we developed a number of central questions that served as guidelines for the workshop discussions.

Summarized from the inputs from our participants in debates and talks the following résumé of aspects and results of the workshop is not meant as a comprehensive answer to our questions, rather as a short summary. It is important to note that the detailed contribution to our topics from the presentations and its respective abstracts – which are listed in the following chapter – cannot and should not be replaced by these short notes. In case some passages of our summary should not adequately or sufficiently reflect the discussions held at the workshop, we would be very grateful for any remarks from the participants.

Central questions of our workshop - an attempt to find answers

1) Which motivations and paradigms drive researchers to work on sophisticated approaches?

Two central motivations, corresponding to the main fields in synthetic biology, seem to be the driving force:

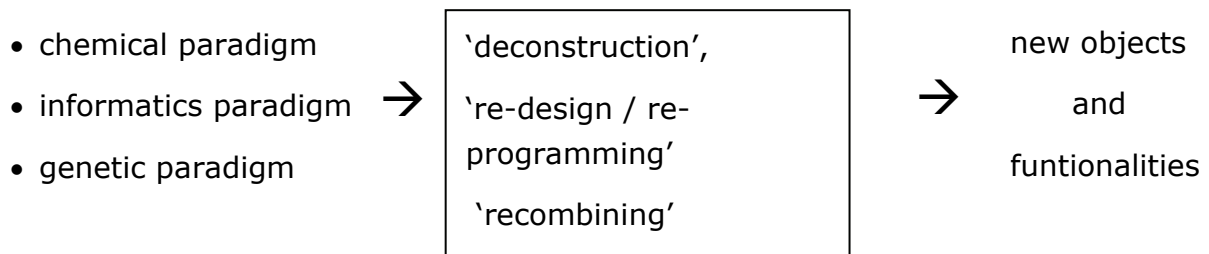
- a) the attempt to uncover the secrets of life by rebuilding it, starting with its basic molecular parts; and
- b) an unspecific but universal claim to expand the spectrum of opportunities offered by nature, which is considered as a limitation for the technological development in society, finally enabling an anthropogenic directed evolution.

The methodological triad of 'deconstruction', 're-design/re-programming' and 'recombining' seems to be the most prominent paradigm for research in the field of synthetic biology. Besides this general paradigm on the operating level, on the subject-oriented level there are three paradigmatic elements that we could identify:

- a) the chemical paradigm (represented by analytical and synthetic biochemistry, including approaches to establish self organization),
- b) the informatics paradigm (forming the field by a systems-level perspective) and

c) the genetic paradigm (of analytical and applied molecular biology).

Moreover as a common feature, these paradigmatic elements apply the above-mentioned methodological triad (depicted in the following scheme).



II) Are there leading ideas for different constructive approaches in the subfields of synthetic biology?

The leading idea, characteristic of all constructive approaches in the subfields of synthetic biology, is the claim for new possibilities to combine elements of biological systems. Differentiations of this idea appeared in the goals of creating new functionalities by extended combination of standardized components, the efforts towards expanding nature's spectrum of structural or functional components and an emancipation from nature's limitations by extending the biomolecular basis (xenobiotics).

But in general, what became clear by all presented approaches is their value in testing scientific theory. Or rather more fundamental: "Synthesis drives paradigm changes in ways analysis cannot" as Steven Benner named it.

III) How do quite different methodological principles (e.g. in situ evolution vs. rational design) determine future prospects and implications?

In practice rational design or the application of evolutionary principles are not as opposing as it seems when ambitious claims in the context of an engineering of life are made. During our workshop it became clear that even in the future a combination of both approaches will be found when intricacies of rationally designed structures (or mechanisms) are optimized (smoothened) by evolutionary processes.

Maybe we have to consider and accept biological complexity (also in the form of noise or heterogeneity) to be successful in engineering novel mechanisms.

IV) Depending on the methodology, which new functionalities, inherent technological limits and path dependencies for upcoming developments may be expected?

Some contributions suggested that really new functionalities, far from known biological mechanisms or structures, such as the implementation of new biochemical reactions, seem to require radical restructuring of known biological systems, either by rational design 'from the scratch' or on a new (xeno)biomolecular basis. Approaches that operate below this threshold by merely modifying and recombining existing structures will rather be limited to incremental quantitative (efficiency) or qualitative improvements (differentiation and product purity).

However, the question remains whether an attempt to outperform nature on a new basis especially by directed self-organization will be successful.

V) What kind of hazards in terms of health, safety and environment are likely to accompany the new functionalities within the different application fields of synthetic biology?

The basic sources of uncertainty and precaution due to self-organization as the core characteristic of late modern technology where defined as (see presentation of Jan C. Schmidt):

- a) the problem of predictability,
- b) the problem of reproducibility,
- c) the problem of testability and
- d) the problem of explainability.

Precautionary approaches in synthetic biology therefore have to tackle the following problems:

1. change and emergence,
2. detection,
3. localization and containment,
4. typification and classification,
5. tracking and intervening.

In practical experience, for example, 'change and emergence' implies that the fitness of organisms can only be defined up to a certain grade, because it largely depends on the environment and its development.

Compared with the demands of genetic engineering, in terms of biosafety, the above mentioned problems are not new. But following extended claims of manipulation and creation in synthetic biology, which lead to increasingly 'unnatural' organisms, will make the well known regulatory approach for genetic engineering even more difficult.

VI) Are we able to determine qualitative and quantitative differences, respectively, in 'technological potentials' of synthetic biology-functionalities with regard to (a) technological success as well as with regard to (b) hazards and risks?

(a) In biochemical reactions that are confined in a cellular organism or part of a cell free system, the individual efficiency and quality of its functional output depends on its susceptibility to interferences with the cellular reaction network or toxic byproducts. A groundbreaking difference is likely to be achieved either by intentionally using biological complexity already during the design phase or by introducing perfect orthogonality.

In terms of implementing new functions, a high potential seems to be connected with modifications of the biomolecular basis (i.e. the implementation of a different or expanded genetic code or non-canonical amino acids)

(b) At the current stage of development a discrimination between qualitative and quantitative issues of new functionalities in terms of hazardous potential is difficult.

The individual structure, performance and development of organisms of synthetic-biology approaches may require case-by-case testing to allow an estimation of hazards in terms of biosafety.

Apart from hazardous effects caused by the biological properties of newly developed organisms and reactions, which are still largely undefined and require individual testing, secondary effects are already predictable because in this regard synthetic biology shares the common features of biotechnological approaches already in use, as for example in the field of fuel synthesis with its excessive land use or biomass consumption.

VII) Are we able to outline an adequate governance approach for SB or for some fields of SB, with elements reaching from 'shaping scientific paradigms' over 'addressing guiding principles' up to a commitment in form of a 'code of conduct'?

We could identify the precautionary principle as a central basis of most statements regarding regulatory issues we could identify the precautionary principle. To ensure its optimal realization, synthetic biology specific regulations where claimed. An international legal and regulatory framework should be

developed by all stakeholders including the general public, defining standards for environmental, socioeconomic and ethic aspects. These regulations should take the individual technical character of synthetic biology approaches into account.

Besides claims for public participation and a culture of awareness, concrete requirements for further governance of synthetic biology were made referring to the "Principles for the Oversight of Synthetic Biology", prepared by a number of important CSOs. Here, claims for public health and workers' safety as well as corporate accountability and manufacturer liability were included. A 'Fund for Risk Research' charged by companies of the high-risk sector and governed by an independent institution, ensuring control by the civil society was recommended.

As a first measure to ensure the time needed for accompanying risk assessment and the installation of legal regulations also the idea of a moratorium on the release and approval of organisms in the field of synthetic biology was introduced by the CSOs. But in the concluding remarks Arnim von Gleich stated that for far reaching precautionary measures like a moratorium it is in his view not enough to mention the lack of knowledge. On the contrary, the need for testable indications is of high concern, as it is practiced in the European Chemical Regulation REACH with regard to physico-chemical qualities of chemicals.

Executive Summary

The main part of the current approaches in synthetic biology still contributes to basic research in biology. As such they belong to the scientific cognitive process and should therefore remain independent of any third party claim. However, when technological developments in science shift their focus on applications, societal needs have to be considered in the design of devices, processes and organisms.

These general requirements can be divided into two groups:

- a) qualitatively new or improved functionalities for sustainability goals and
- b) minimization of hazardous side effects.

Regarding new or improved functionalities it turned out that approaches, which evolved during recent years in synthetic biology are rather based on a reduction of complexity. The extensive implementation of orthogonality should help to ensure predictability. Current top-down strategies therefore try to eliminate inherent characteristics of living matter like noise, complexity, instability and evolution. But it remains questionable, whether the full range of probable functionalities offered by biological entities can be obtained by this reductionist strategy. To date, part of these characteristics are merely implemented in the construction processes of new elements and devices. Bottom-up approaches (by

definition) may be the ones that integrate the full range of features based on principles of self-organization.

In terms of hazardous potentials two elementary processes of living organisms could be responsible for a variety of negative outcomes: on the one hand the ability for self-replication and on the other hand the deep intervention on the genetic level.

Consequently, sustainable application oriented and 'low hazard' technological development paths in synthetic biology have to avoid or minimize the manifestation of each of these capabilities or interventions by excluding / minimizing proliferation as well as the ability to exchange genetic material with other organisms. Two strategies in current synthetic biology seem to have the potential to meet these requirements but still offering a broad range of advantages specific for synthetic biology constructions:

The first option is based on an alien ('xenobiological') genetic biomolecular basis that is incompatible with the natural genetic code. Organisms based on xenobiological molecules that are not able to convert into the natural form by mutations are isolated from all organisms of the natural ecosphere and thus represent an interesting approach to prevent horizontal gene transfer. However, as those organisms someday may acquire the potential for self-replication and interaction with the 'natural' living world and thereby start to proliferate, one of the above mentioned potential sources for hazards will come back.

Another approach using synthetic-biologic functionalities without self-replication and deep interventions on the genetic level is a cell-free approach. Cell-free applications miss the bio-physical boundaries (cell walls, compartments, organelles), that are indispensable for living entities. Microreactors may contain only a limited amount of biomolecular equipment thus excluding self-reproduction. Or, if equipped with genetic information on a xenobiological basis, forms of genetic transfer could be minimized.

Cell-free approaches without bio-physical boundaries provide some important practical features: The missing envelope provides direct control and regulation, an important facilitation for biotechnological processes. And, due to the application oriented configuration of cell-free constructs, no interference with intracellular housekeeping processes of living cells can occur.

Taken together, when comparing the different demands that are addressed to the field of synthetic biology, it turns out that one of the possible central aims, to generate a maximum amount of self-organization, has to be realized with care because in spite of highly valuable functionalities it could bear severe negative outcomes.

Abstracts

The following short summaries of presentations are listed according to the workshops agenda.

Introduction

"What I cannot create, I do not understand"? The science and technology of synthetic biology

Alfred Nordmann

Institute of Philosophy, Technische Universität Darmstadt, Germany

There are various ways of reading Feynman's famous dictum "What I cannot create, I do not understand" - and depending how one reads it, Synthetic Biology appears in a very different light. On one interpretation, the ability to create something synthetically is that last crucial bit of evidence that completes the quest for understanding: when the analysis has been performed and when our theories are already in place, the ability to create something is something like final proof and, as such, a necessary condition for understanding. On the second interpretation, the ability to create something is a sufficient indicator for having acquired an understanding of how components work together to create a functioning whole. Especially with respect to highly complex systems that are intractable to the human mind, the ability to create them and to tune them to a desired performance might be all the understanding we can hope for (though Carl Woese warns that society endangers itself through such creations). Indeed, technical robustness may prove to be a good stand-in for theoretical analysis, especially since complexity is built up from algorithms, techniques, and intuitions that come from all the piecemeal theoretical knowledge that has been acquired over time. Arguably, synthetic biology has embarked on this second path. It is poised not just to create new breeds of organisms but, first and foremost, a new breed of researchers who seek understanding through creation.

Part I: Stage of Development and Perspectives

Building life from the atom up

Steven A. Benner

Westheimer Institute and Foundation for Applied Molecular Evolution (FFAME),
Gainesville, USA

A quarter century of "synthetic biology", from Asilomar to artemisinin, has deepened our understanding of the language of design, interchangeability of units, and limits of design theory as it applies to biological systems. Combined with two centuries of chemical research, we can now identify features of natural terran life forms that represent functional adaptation, features that are vestigial remnants of past adaptation, and features that reflect random events that are neutral with respect to fitness. With respect to nucleic acids, the repeating backbone charge is a likely universal feature of genetic molecules, the carbohydrate has (so far) unpredictable impact on molecular recognition, and the hydrogen bonding units in the nucleobases behave as "interchangeable parts".

This allows us to design "artificially expanded genetic information systems" (AEGIS), new kinds of DNA that are more easily engineered than natural DNA, by fixing "defects" in standard DNA. AEGIS today supports over \$100 million in FDA-approved and developing diagnostics products. AEGIS is also allowing us to gain control over nanostructure assembly and whole genome assembly, another goal of synthetic biology.

We are now exploiting engineered kinases and polymerases to accept AEGIS nucleosides in living cells. We expect that bacterial strains will soon be available that copy and use AEGIS DNA to support both genetics and catalysts. This new synthetic biology should be more easily engineered than natural biology, and presents little systemic risk because of its orthogonality to natural biology. Such systems may also be models for early life on Earth, where nucleic acids may have been the only genetically encoded component of biological catalysis.

This talk will describe current efforts to meet this grand challenge in synthetic biology: To build an engineerable artificial biology based on unnatural biopolymers that exploits design to its limits, and uses selection to pick up where design fails.

Noise, stochasticity, and phenotypic heterogeneity: a cautionary systems biology perspective

Thorsten Mascher

Department of Microbiology, Ludwig-Maximilians-Universität München, Germany

One of the major limitations in truly engineering living systems lies in the inherent complexity of even the simplest microbial cell. Some aspects, such as the high degree of interconnectivity between cellular components can at least sometimes be overcome, given a sufficiently sound knowledge base. In contrast, other aspects of nature's complexity, such as the noisy behavior of many biological processes, can usually not be circumvented without destabilizing the systems' behavior. Cellular functions and reactions often involve very small numbers of molecules. Especially gene expression in individual cells is a discrete and inherently stochastic reaction, given that genes are present in only one to two copies per cell, and most mRNA species and regulator proteins are also present in very low numbers. Fluctuations in their numbers do not average away, but instead are amplified by transcriptional and translational bursts that get propagated over multiple cell cycles to also affect the behavior of daughter cells (epigenetic inheritance). The resulting noise is an unavoidable and fundamental aspect of nature's complexity, which has been maintained and "used" during evolution. It stabilizes biological processes against external variations and also allows the development of phenotypic heterogeneity of isogenic microbial populations. The latter often occurs during cellular differentiation programs and can be interpreted as a means of "bet hedging" to prepare the population for alternative fates in an unpredictable and fluctuating environment. Hence, instead of attempting to "get rid of it" (T. Knight), which is ultimately doomed to failure, it is important to accept, embrace, and understand complexity, such as noise and heterogeneity, in order to successfully engineer novel circuits and expression modules. A detailed systems biology understanding of such behaviors is therefore a prerequisite for Synthetic Biology.

Suggested reading:

[1] Eldar & Elowitz (2010), *Nature* 467: 167-73

[2] Raj & van Oudenaarden (2008), *Cell* 135: 216-26

[3] Tyagi (2010), *Science* 329: 518-19

Device building with biological parts

Kristian Müller

Institute of Biochemistry and Biology, Universität Potsdam, Germany

The bottom-up construction of increasingly complex devices is a core approach in Synthetic Biology. We optimize protein parts using rational and evolutionary means. Such parts are combined in a modular fashion in multi-domain proteins or in genetically encoded devices. The talk gives examples for the optimization of enzyme stability, the development of a eukaryotic synthetic receptor for spatial sensing, and the construction of a virus-like-particle system for tumor therapy. In addition, visions for Synthetic Biology are discussed.

Chassis for synthetic biology: streamlined-genome microbes

György Pósfai

Institute of Biochemistry, Biological Research Center, Hungarian Academy of Science, Szeged, Hungary

Our laboratory focuses on the significant simplification of the *Escherichia coli* genome to produce a reduced-complexity model organism and an improved biotechnological tool. The genome of the K-12 strain was streamlined by deleting most genes irrelevant for laboratory or industrial applications. Elimination of the genetic ballast (selfish DNA, unknown genes, laterally transferred islands, flagellar genes) resulted in improvements (e.g., fast growth, high phenotypic uniformity, increased tolerance) for practical applications. Recently, further improvements were achieved by eliminating mutation-generating mechanisms. Elimination of prophages, IS elements and diversity-generating, error-prone DNA polymerases involved in induced mutagenesis resulted in reduced evolutionary capacity and in significant stabilization of the genome. While retaining robust growth, the cells showed a significant decrease in overall mutation rates, most notably under various stress conditions, and allowed more stable maintenance of toxic protein-expressing clones. The low-mutation rate, high-fidelity, reduced-genome strain, while genetically less adaptable in a changing natural environment, represents an improved host in various synthetic and molecular biological applications, allowing more efficient production of growth-inhibiting biomolecules.

Engineered riboswitches - an alternative means to control gene expression

Beatrix Süß

Department of Biology, Technische Universität Darmstadt, Germany

Numerous synthetic RNA-based control devices, so called engineered riboswitches, have been developed in the last years. We have engineered riboswitches by insertion of in vitro selected, small molecule binding aptamers into untranslated regions of mRNAs, exploiting the fact that upon ligand binding the RNA structure interferes either with translation initiation or pre-mRNA splicing in yeast. An advantage of these regulators is that they can be designed in principle to any non-toxic, cell-permeable ligand of choice. In addition, the direct RNA-ligand interaction renders auxiliary protein factors unnecessary.

While many RNA aptamers have been identified that bind to a plethora of small molecules, only very few are capable of acting as riboswitch. Using a screening approach we identified a set of aptamers which confer neomycin-dependent regulation, however, to a various degree. In a combination of genetic, biochemical and structural studies we addressed the molecular basis for these differences. We demonstrated that a destabilized and open ground state accompanied by extensive structural changes upon ligand binding is necessary for regulation while inactive aptamers are already prestructured without the ligand. We identified a switching element responsible for the destabilization of the ligand free form without compromising the bound form.

We will exploit this knowledge for the further development of RNA-based devices for the conditional control of gene expression in various organisms and aim to control several steps of gene expression.

Writing DNA - from genes to genomes

Ralf Wagner

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Regensburg, Germany; GeneArt AG / Life Technologies Corp.

The most recent developments in the area of deep DNA sequencing and downstream quantitative and functional analysis are rapidly adding a new dimension to understanding biochemical and signalling pathways in cells, tissues, organs and even immunological networks. These increasing insights pave the way to designing new strategies for therapeutic interventions or novel cell factories through constructing non-naturally occurring signal transduction pathways or biosynthesis networks. Until recently, our skills with in silico modelling of biological processes as well as the tools of genetic engineering were unable to keep up with progress in analytical methodologies, precision

instruments and concomitant data processing. Recent developments in the area of synthetic biology have created economic and reliable options to design and synthesize genes, operons and eventually complete genomes based on so-called Biobricks - standardized and quantitatively defined, precisely described biological parts - that can be combined in the future according to mathematical models to transfer into various highly specific applications. Meanwhile, the high throughput design and synthesis of extremely comprehensive DNA sequences has evolved to become an enabling technology that is already indispensable in various life science sectors today. The spectrum of applications includes synthetic construction of novel metabolic pathways in microorganisms, e.g. to convert various carbon sources into energy carriers, or to modulate signalling in eukaryotic cells for preventive and therapeutic purposes.

Rational peptide design in protein engineering and synthetic biology

Derek Woolfson

Schools of Chemistry and Biochemistry, University of Bristol, United Kingdom

Synthetic biology presents challenges for both fundamental and applied science, and engineering. It asks if we understand enough about biology to modularise and standardise into parts; and, then, if such parts can be designed, engineered and combined in new ways to achieve new functions. True, we can engineer biological systems now, and success is being achieved in the area; and we should continue this empirical, ambitious and sometimes even fanciful approach to the design and engineering of biology. However, I believe that big leaps will come through improved understanding of how biological systems are built and how they function.

This need for further understanding is certainly the case when it comes to designing and engineering proteins where we still have not cracked the protein-folding code, and we are a long way off designing or even tinkering with protein function, for example enzyme activity, in predictable ways. That said, if we do not try we will never know how far this can be pushed. In addition, the synthetic-biology approach inspires us to dream up, and put into place ever more ambitious design and engineering goals. In my view, this new approach brings a breath of fresh air to the protein-design field.

I shall outline one view of what the field of synthetic biology is and might become in its broadest sense; and then how protein designers and engineers might benefit from and contribute to this exciting new area.

Suggested reading:

EHC Bromley, K Channon, E Moutevelis, and DN Woolfson

Peptide and protein building blocks for synthetic biology: From programming biomolecules to self-organized biomolecular systems.

ACS Chemical Biology 3, 38-50 (2008)

JM Fletcher, AL Boyle, M Bruning, GJ Bartlett, TL Vincent, NR Zaccai, CT Armstrong, EHC Bromley, PJ Booth, RL Brady, AR Thomson, and DN Woolfson

A Basis Set of de Novo Coiled-Coil Peptide Oligomers for Rational Protein Design and Synthetic Biology

ACS Synthetic Biology In press (2012)

Towards the bottom-up synthesis of artificial cells: Relevance in basic and applied science,

Pasquale Stano and Pier Luigi Luisi

Pier Luigi Luisi Synthetic Biology Lab, Università degli Studi di Roma Tre, Italy

In recent years, we have proposed the concept of semi-synthetic minimal cells (SSMCs, Luisi et al., 2006; Stano et al., 2011). These are cell-like compartments, based on lipid vesicles (liposomes), filled with the minimal number of biochemical species in order to display living-like properties, like self-maintenance and self-reproduction.

Born within the origin-of-life research, SSMCs are now an important pillar of synthetic biology (SB) (De Lorenzo and Danchin, 2008).

In origin-of-life research, SSMCs are designed and constructed within the framework of autopoietic (self-constructing) theory, proposed about 40 years ago by Varela and Maturana (Varela et al., 1974). In particular, research has been developed to show that (1) the self-organization of a minimal set of non-living components can give rise to a "living" system, and (2) the autopoietic organization leads to the growth of minimal chemical systems, explaining the emergence of life on Earth.

In SB, the technology of SSMCs aims at constructing simple cell-like systems from molecular components, according to the requirements of the minimal genome. Also in this case, one important goal is the generation of functional cell-like systems that are able to perform living-like functions. This "bottom-up" approach is different from the alternative "top-down" approach, typical of most of SB studies based on modification of living organisms. In this respect, SSMCs research avoids bioethical issues related to SB. The current state-of-the-art focuses on the production of proteins within such synthetic systems.

Our increasing ability of assembling compartmentalized systems is rapidly growing, and paves the way to interesting biotechnological applications.

In this contribution, I will shortly introduce the concept of SSMCs, give an essential review on the state-of-the-art of current studies, with particular attention to the work carried out in our laboratory, and present some future perspectives for their possible applications.

Reference list:

De Lorenzo, V., Danchin, A., 2008. *Synthetic biology: discovering new worlds and new words*. EMBO Reports 9, 9.

Luisi, P.L., Ferri, F., Stano, P., 2006. *Approaches to semi-synthetic minimal cells: a review*. Naturwissenschaften 93, 1-13.

Stano, P., Carrara, P., Kuruma, Y., Souza, T., Luisi, P.L., 2011. *Compartmentalized reactions as a case of soft-matter biotechnology: synthesis of proteins and nucleic acids inside lipid vesicles*. Journal of Material Chemistry, DOI: 10.1039/C1JM12298C.

Varela, F.G., Maturana, H.R., Uribe, R., 1974. *Autopoiesis: the organization of living systems, its characterization and a model*. Biosystems 5, 187-196.

Instability, complexity and self-organization in SynBio

Philosophical remarks on limits of engineering activity and rational design from the systems perspective

Jan C. Schmidt

Unit of Social, Culture and Technology Studies, Department of Social Sciences, Darmstadt University of Applied Sciences, Germany

The paradigm of self-organization is most prominent in synthetic biology, in particular in bottom-up and orthogonal approaches. The main thesis of this paper is that a new type of technology seems to emerge that we may call late-modern technology. This catchword aims to underline a late-modern turn in the understanding of the ontology of technology that is based on: self-organization, self-assembling, nonlinearity, complexity, autopoiesis, emergence, bifurcation, instability, sensitivity, interactivity, flexibility, adaptivity, self-dynamics and evolutionary processes. Arguing in favor of this thesis, the aim of the paper is (a) to clarify what the buzz word "self-organization" means in the engineering and technological context of synthetic biology and (b) to show the limits of synthetic biology in constructing, creating and controlling biological matter.

Thus, the paper underlines a certain kind of ambivalence or a dialectics inherent to late-modern (bio-) technology: The program of control and rational design (from "biobricks" to "shaping the world atom by atom") and the paradigm of self-organization (complexity and "autonomy"). Therefore, biotechnoscientific creationist power carries an intrinsic dialectic momentum that challenges

governance strategies and calls for a modification of technology assessment—towards a technoscience assessment. This puts certain limitations of the project of synthetic biology in general. Considering the limits will help to shape the heterogeneous field of synthetic biology.

The paper is organized as follows: (1) Throughout the introduction, the need for a clarification of the notion of self-organization will be illustrated. I will address the question why the concept of “self organization” is appealing to technoscience engineers. (2) Referring to three case studies the prevalence and relevance of self-organization in synthetic biology will be elaborated. (3) Then, I will clarify the notion of self-organization by considering the major structural theories that are fundamental to different concepts: chaos theory and nonlinear dynamics, synergetics, dissipative structures, fractal geometry, catastrophe theory, and autopoiesis theory. I will show the fundamental role of instabilities that are the source and the unifying arch of self-organization and complexity. (4) Based on this I underline the limits of late-modern approaches to technology with regard to the lack of (i) predictability, (ii) reproducibility, and (iii) explainability/testability. (5) I will conclude by presenting some consequences with regard to the precautionary principle.

Trends in synthetic biology based on patent data

Thomas Reiß

Competence Center Emerging Technologies, Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research ISI, Karlsruhe, Germany

Patent applications are used widely as indicators for technological development and innovation activities. Applying patent indicators to trend analyses of synthetic biology is faced with two main challenges: delineating the field as precise as necessary avoiding overlaps with other fields of life sciences such as systems biology, metabolic engineering or various “omics”-approaches, and at the same time keep the delineation sufficiently open in order to be able to capture all important streams of the field. A combined search strategy for synthetic biology patents using key words and IPC codes was developed covering three key dimensions of the field: knowledge generation, enabling technologies, engineering principles. The trend analysis reveals rather low absolute numbers of worldwide patent applications however with increasing counts since about 2004 indicating the rather early stage of the field which is comparable to the situation in e.g. nanotechnology about 10 years ago. About 50% of all patent applications originate from the USA. Japan, the UK, France and Germany are following. This distribution of patenting activities reflects the situation in other subfields of life sciences where especially in early stages most dynamics is observed in the USA. Universities and large enterprises are the leading patent applicants, specialized

Biotech SME currently seem to be less active. This pattern might be explained by the orientation of synthetic biology towards different applications as reflected in patents. Accordingly, most patents are covering inventions, which are relevant for the research domain, namely different re-search tools, where universities are active. Considering industrial applications in addition to the health sector in particular the chemical and energy sector are important target sectors. These are industries characterized mainly by large enterprises.

Part II: Visions and Associated Hazards

New science, new risks, new governance? - Prospects and policy directions

Harald König & Christopher Coenen

Institute for Technology Assessment and Systems Analysis (ITAS) Karlsruhe, Germany

In order to identify needs and potential schemes for governance in synthetic biology (SynBio), we performed evidence mapping of benefits and risks of SynBio approaches in politically and economically relevant areas. Various societal benefits, including new drugs/vaccines or potentially “greener” chemicals/fuels, may be associated with risks related to biosafety, biosecurity and socioeconomic issues. These risks appear to depend on issues linked to different layers. Thus general (socioeconomic) issues associated with application schemes (e.g. effects on biodiversity or food security due to large-scale biomass production) can be distinguished from threats more specifically associated with SynBio approaches: namely biosecurity issues due to facilitated generation of (new) pathogens by genome-synthesis techniques, and issues concerning biosafety risk assessment caused by extensively genetically modified or (potential) entirely “synthetic” future organisms. Additionally, these issues need to be seen in the light of SynBio’s likely global impact, the low predictability of the exact nature of future approaches/innovations from an emerging field and the rapid proliferation of knowledge and equipment (that is likely impossible to control). Thus, curbing negative consequences on a global scale may require products or applications to be subjected to broadly applicable and effective environmental, socioeconomic and ethical international standards that are largely independent on the exact nature of the underlying technical approach (also since SynBio specifics may be difficult to define), and future biosafety assessment may need case-by-case testing. Furthermore, the issue of proliferation (and its control) points to the additional need for shared responsibility and awareness raising among all actors. Given these different layers of risk, we argue for the collaborative shaping of governance frameworks, informed by the most pluralistic expertise and

perspectives possible. This should be achieved by including broad democratic participation of experts, stakeholders and the general public - aiming at both governmental and extra-governmental steering and accountability mechanisms.

Towards the genetic code with a maximum degree of chemical liberty

Nediljko Budisa

Department of Chemistry, Technische Universität Berlin, Germany

The expansion of the genetic code offers the best possible platform for the transfer of numerous chemical reactions and processes from the chemical synthetic laboratory into the biochemistry of living cells. The incorporation of biologically occurring or chemically synthesized non-canonical amino acids (ncAAs) in recombinant proteins and even proteomes works efficiently via reprogrammed protein translation. Orthogonal pairs consisting of aminoacyl-tRNA synthetase and its cognate tRNA proved to be general tool for the assignment of certain codons of the genetic code with a maximum degree of chemical liberty.

Nature builds up proteins with the 20 canonical amino acids encoded by the 61 sense codons. However, these 20 side-chain functionalities are obviously not sufficient for proteins to cover all the chemical diversity necessary to maintain many vital biological functions in both unicellular and multicellular organisms. Different vital reactions belonging to post-translational modifications (PTMs) are selectively and timely coordinated chemistries performed by dedicated enzymes and enzymatic complexes, usually in specialized cell compartments. However, it is extremely difficult to mimic nature's complex machineries such as the PTM-apparatus. Thus, we usually hijack and/or divert cellular systems such as protein translation to gain additional chemical diversity. This is mainly achieved by orthogonal pairs designed to serve as generalist tools so that ncAAs-mediated protein engineering will not only be relevant for single recombinant proteins, but also feasible throughout the entire cellular proteome.

In the near future, I anticipate ground-breaking works on various systems with the codons in the genetic code emancipated and liberated from the current chemical function. In addition, the use of genome remodeling will enable stable and valuable ncAAs additions to the entire proteome of a cell. As the whole research area moves towards maturity, more and more approaches will contribute to solve industrially relevant bio-production problems, including advanced peptide and protein production. Moreover, the genetic code engineering is just first step of the long way in search for reliable methodologies to design and deploy artificial biodiversity while preserving the old natural world.

Visions of Synthetic Biology...Economical and Ecological Consequences

Kathy Jo Wetter

ETC Group, Ottawa, USA

The vision of synthetic biology that enables a shift from our hydrocarbon-based economy to a sustainable, bio-based economy is the vision that has garnered most media attention and corporate interest. Due to difficulties with scale-up, however, some synthetic biology companies are already shifting focus away from biofuels to high-value/low-volume products – especially compounds found in plants traditionally cultivated by farming communities in the global South (e.g., flavours, fragrances, colourants and medicines). Most commonly, synthetic biology companies are engineering ‘metabolic pathways’ in microbes to produce desired compounds through fermentation.

If commercially viable, synthetic biology’s patented organisms could de-stabilize natural product markets, disrupt trade and eliminate jobs. New, bio-based substitutes deemed ‘equivalent’ to products sourced in nature could have far-reaching impacts on agricultural economies, especially for those producers lacking the information or resources to respond to sudden shifts in natural resource supply chains.

The goal is not to preserve the status quo, nor is it to contribute to the hype about what synthetic biology is likely to achieve. Rather, we want to stress the importance of being prepared, a particularly critical issue for commodity-dependent countries. We are also wary that the financial, technological and even rhetorical force behind the synthetic biology approach can overpower alternatives, even when those alternatives are proven or are lower-risk.

Experience has shown that it is possible to bring a technology to market that doesn’t work (or doesn’t work well), but which is still enormously profitable. The best way to prevent that from happening with synthetic biology is to subject its techniques and/or products to early, rigorous and effective technology assessments, including assessments of health, environmental, social and economic impacts. More than 80 organizations from around the world have endorsed The Principles for the Oversight of Synthetic Biology, which outlines the conditions under which synthetic biology could develop.

Potential ecological risks of synthetic biology,

Martha Mertens

BUND (Friends of the Earth Germany), Munich, Germany

Synthetic biology is depicted as a new industrial revolution leading to a set of technological solutions for some of mankind's problems. It is based on the notion that biological systems can be constructed by putting together various parts synthesized by man. These biological systems, cells or organisms are supposed to function as expected.

But experience with genetically modified organisms (GMOs) teaches us that these organisms very often do not behave as expected: they affect other non-target organisms and the environment in various, often unforeseen ways, they spread and transfer genes, and they lead to unwanted socio-economic effects, but they cannot be pulled back. Large-scale and long-term impacts of GMOs are mostly unknown.

Synthetic biology increases the potential to engineer biological systems and to create new combinations of genes and traits enormously – without knowing what these “synthesized” parts, cells and organisms will do if they are released into the real world (accidentally or deliberately). In dealing with ecological risks of synthetic biology scientific uncertainty, e.g. unknowns, (willful) ignorance and the (conscious) inability to know how organisms and ecosystems interact, and “cross-borderness”, e.g. scientists are coming from many disciplines, but they may be unfamiliar with ecological issues, have to be taken into account. Contrary to earlier assumptions we cannot predict the function of a cell on its DNA sequence alone. This implies that the behavior of synthetic parts and organisms is inherently uncertain and unpredictable.

Environmental impacts could result, among others, from (horizontal) gene transfer, acquirement of new traits by other organisms, creation of new pollutants, interference with the function of ecosystems and from changes in land use. Civil society organisations have, therefore, called for a moratorium on the release and the approval of synthetic parts and organisms. Synthetic biology is considered “a new and emerging issue” within the discussions of the Convention on Biological Diversity (CBD).

Some demands on future safety architecture

Christoph Then

Testbiotech e. V., Munich, Germany

By taking a look at the list of demands that was published recently by a coalition of NGOs (<http://www.foe.org/news/blog/2012-03-global-coalition-calls-oversight-synthetic-biology>), it becomes evident that a wide range of issues has to be taken into account when the future safety architecture of synthetic biology is discussed. The topics, as listed in "The Principles for the Oversight of Synthetic Biology", are: "(1) Employ the Precautionary Principle (2) Require mandatory synthetic biology-specific regulations (3). Protect public health and worker safety (4) Protect the environment (5) Guarantee the right-to-know and democratic participation (6) Require corporate accountability and manufacturer liability (7) Protect economic and environmental justice".

In the presentation of Testbiotech, particular attention is given to biosafety issues regarding evolutionary and environmental aspects. The long-term impact of persisting or even invasive organism under various evolutionary conditions cannot be predicted. Thus, the release of material that might be persistent or even invasive should be prohibited. In this case, prevention should be applied, independently from particular risk scenarios.

In the context of biosecurity, the registration and permanent control of those institutions that are synthesizing gene sequences should be mandatory, in order to prevent intended misuse. Testbiotech also proposes specific regulations on the handling of genomic data. Access to and dissemination of data with high potential for misuse should be limited.

A final, more general issue presented is the question how the right incentives can be established to generate a broad range of expertise in risk research that is independent from industry.

Public participation in the development of a new technology

Rüdiger Stegemann

BUND (Friends of the Earth Germany), Steinen, Germany

Synthetic Biology raises new questions and poses new issues. The global south requires special attention.

Will the world again be confronted with a *fait accompli*, as was the case with other high risk technologies? Can Synthetic Biology still be discussed in an open way as to the result?

Is the usual weighing and balancing of pros and cons an appropriate procedure? Or may risks be so important that continuation needs to be stopped – however big benefits may be?

Would voluntary „codes of conduct“ be sufficient for a responsible regulation? A legally binding regulation is necessary.

Synthetic Biology will affect international treaties. They need to be checked whether they sufficiently cover this new technology, or whether they need to be enlarged or corrected. If necessary, new international legal instruments need to be created.

Synthetic Biology needs to be seen as part of the complex of newly brought up high risk technologies, which have some features in common: they are converging, emerging, corporate driven, technology driven, and irreversible.

How can society organize participatory procedures, which are initiated by the protagonists and designed and controlled by different stakeholders, politics and the civil society? Participation means co-determination: to take part in designing the process and in determining the relevant questions and criteria for assessment. Co-determination requires transparency; it needs to cover the whole life cycle from research to production and waste disposal.

The conclusions include: A moratorium is needed. There is urgent necessity for democratic procedures of target setting and registration and approval of products. A broad discussion is needed about the so-called remaining risks. An equally strong support is necessary for alternative problem solving approaches and solutions in order to meet today's and tomorrow's challenges.

Anhang E: Dokumentation der Ringvorlesung

In diesem Anhang findet sich die Dokumentation der Internationalen Ringvorlesung „*Von der Technikfolgenabschätzung zur Governance von forschungs- und Innovationsprozessen?*“, welche im Wintersemester 2012/13 an der Universität Bremen stattfand.

**Synthetische Biologie:
Von der Technikfolgenabschätzung zur Governance von Forschungs- und
Innovationsprozessen?**

**Internationale Ringvorlesung im Wintersemester2012/13 an der
Universität Bremen**

Inhalt

Synthetische Biologie: Von der Technikfolgenabschätzung zur Governance von
Forschungs- und Innovationsprozessen? 1

Internationale Ringvorlesung im Wintersemester2012/13 an der Universität Bremen .. 1

Inhalt..... 1

Kurzbeschreibung..... 2

Liste der Vortragenden..... 3

Kurzzusammenfassungen der Beiträge zur Ringvorlesung 5

Kurzbeschreibung

In Abgrenzung zur Gentechnik werden auf der Systembiologie aufbauende konstruierende Ansätze in der modernen Biologie seit dem Beginn des 21. Jahrhunderts als Synthetische Biologie bezeichnet. Ein prominentes Ziel ist die Entwicklung von (synthetischen) biologischen Einheiten, die wie Automaten funktionieren. Neben genetischen „Schaltkreisen“, die periodische Signale erzeugen, als Sensor fungieren oder die Produktion von Feinchemikalien ermöglichen, zählt aber auch die Erzeugung künstlichen Lebens sowie der Ersatz essentieller natürlicher durch künstliche Moleküle bzw. Gene zu den Bereichen der Synthetischen Biologie. Aufbauend auf den in der System- und Zellbiologie gewonnenen erweiterten Kenntnissen über grundlegende komplexe Prozesse und Bausteine des Lebens konnte im Verbund mit den modernen Möglichkeiten der Bioinformatik eine aus den drei Schritten Modellierung, Design und Prototypenherstellung bestehende Arbeitsweise etabliert werden, die dem Vorgehen im ingenieurtechnischen Bereich schon sehr nahe kommt. Neben einer entsprechenden ingenieurtechnischen, rational konstruierenden Vorgehensweise werden in der Synthetischen Biologie aber auch viele der angestrebten Mechanismen bzw. Organismen durch die Anwendung von Methoden realisiert, die eher auf Evolutionsmechanismen aufbauen. Häufig sind die beiden Richtungen methodisch nicht sauber trennbar. Wie in der Gentechnik werden auch in der Synthetischen Biologie bisher noch viele Lösungen nur nach längeren Phasen des ‚Probierens‘ gefunden.

In der internationalen Ringvorlesung zur Synthetischen Biologie wurden der Stand der Forschung in den verschiedenen Bereichen der Synthetischen Biologie und die Merkmale ihrer Abgrenzung von der Gentechnik erkundet. Im Fokus stand eine Diskussion der technischen Potentiale der Synthetischen Biologie. Diese bestimmen maßgeblich einerseits die mit guten Gründen erwartbaren technischen Erfolge sowie andererseits die ebenso wahrscheinlichen Gefährdungspotenziale. Hierzu gehören auch die möglichen Neben- und Folgewirkungen in den Bereichen Gesellschaft, Recht, Ethik, Gesundheit, Umwelt und Sicherheit.

Liste der Vortragenden

24. Oktober 2012: Antoine Danchin, EMBO Member, Honorary Professor at the University of Hong Kong, France

(Re)constructing life: we should not forget the chassis

31. Oktober 2012: Manfred Stöckler, Universität Bremen, Institut für Philosophie

Philosophische Überlegungen zu den Begriffen „Natur“, „natürlich“ und „Leben“ im Hinblick auf die Synthetische Biologie

07. November 2012: Michael Bölker, Fachbereich Biologie – Genetik, Universität Marburg

Neue Möglichkeiten der Synthetischen Biologie, Abgrenzung zur Gentechnologie sowie Unsicherheiten und Risiken

14. November 2012: Bernd Giese, Universität Bremen, Fachgebiet Technikgestaltung

Die Indienststellung des Lebendigen – Potenziale und Gefährdungen

21. November 2012: Stefan Schiller, Group Leader (Bionic Chemistry Lab), Junior Research Fellow of the School of Soft Matter Research FRIAS, BIOS Associate Member

Synthetic Biology Inside the Cell: How New Cellular Compartments Enable New Functions in biology, medicine and sustainable biotechnology

28. November 2012: Christopher French, Univ. of Edinburgh, School of Biological Sciences, UK

Synthetic Biology - making life better?

05. Dezember 2012: Broder Breckling, Landschaftsökologie, Universität Vechta

So ist nun einmal das Leben - Gentechnik als ökologisches Agens: Interdisziplinäre Verknüpfungen aus dem GeneRisk-Projekt

12. Dezember 2012: Jan C. Schmidt, Department of Social Sciences, Unit of Social, Culture and Technology Studies, Darmstadt University of Applied Sciences

Synthetische Biologie und die Autonomie technischen Lebens: Was sollen wir zulassen?

19. Dezember 2012: Armin Grunwald, Leiter des Instituts für Technikfolgenabschätzung und Systemanalyse (ITAS) in Karlsruhe sowie des Büros für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag

Synthetische Biologie im Kontext von ‚Responsible Research and Development‘

09. Januar 2013: Gerd Winter, Forschungsstelle für Europäisches Umweltrecht (FEU), Universität Bremen

Rechtsprobleme der synthetischen Biologie

16. Januar 2013: Joachim Boldt, Stellvertretender Direktor des Instituts für Ethik und Geschichte der Medizin, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Engineering Life. Ethische Aspekte der Synthetischen Biologie.

23. Januar 2013: Martin Siemann-Herzberg, Institut für Bioverfahrenstechnik/Zentrum für Systembiologie, Universität Stuttgart

Synthetische Biologie aus der Sicht der Systembiologie und des 'Metabolic Engineerings'

30. Januar 2013: Markus Schmidt, Organisation for International Dialogue and Conflict Management – IDC, Vienna, Austria

Biosafety and synthetic biology: risk assessment, genetic firewall, and amateur biologists

Die Videomitschnitte der meisten Vorträge dieser Ringvorlesung sind unter folgender Internetadresse erhältlich:

http://mlecture.uni-bremen.de/ml/index.php?option=com_content&view=article&id=196

Kurzzusammenfassungen der Beiträge zur Ringvorlesung

Antoine Danchin:

(Re)constructing life: we should not forget the chassis

Most Synthetic Biology (SB) developments aim at designing synthetic genetic programs meant to drive production of compounds of interest to achieve useful goals in the fields of energy production, health and the environment. The synthetic programs would be implemented into relevant cell factories. However, most studies forget that the machine (the «chassis» in SB jargon) that reads the designed program cannot simply be a more or less randomly chosen living entity with its self-driving program, but must comply too many engineering constraints. Important engineering requirements, such as scaffolds, lubrication, safety valves, or cleaning devices must be implemented in the chassis and be consistent with the artificial constructs. Furthermore and this is specific to living systems, the program replicates (makes identical copies of itself), whereas the cell reproduces (makes similar copies of itself), showing the existence of a dialog between (presumably) designed information and contextual information. A long evolution has made that cells behave as information traps, placing in the limelight the question of evolvability of artificial constructs. We will suggest that combining in vivo SB with biochemical reactors might be an efficient way for the future.

Manfred Stöckler:

Philosophische Überlegungen zu den Begriffen „Natur“, „natürlich“ und „Leben“ im Hinblick auf die Synthetische Biologie

Ist die Natur ein Maßstab für das menschliche Handeln? Ist das Natürliche (nicht vom Menschen Beeinflusste) besser als das Künstliche (Synthetische)? Oder sollen wir durch Eingriffe in die Natur eine bessere Welt bauen? Für eine Antwort auf solche Fragen sollen im ersten Teil des Vortrags die Begriffe „Natur“ und „natürlich“ expliziert werden.

Im zweiten Teil soll untersucht werden, ob schon der Begriff des Lebens normative Folgen hat. Gefährdet der Blickwinkel, unter dem die Synthetische Biologie das Leben erfasst, die Wertschätzung des Lebendigen? Bestehen die Bedenken von J. Boldt zu Recht: „Wenn man Leben aus der Perspektive vollständiger, gesetzesförmiger Erklärbarkeit betrachtet, dann gibt es keinen Ort für die Annahme eines eigenen Wertes dieses Lebens, der als Gegengewicht zu den Wünschen und Bedürfnissen des Menschen fungieren könnte“?

Das Fazit der Überlegungen ist, dass die Synthetische Biologie keine prinzipiell neuen wissenschaftstheoretischen oder naturphilosophischen Fragen aufwirft. Sie ist ein Wissenschaftsbereich, der sich mit sehr komplexen Systemen beschäftigt, und hat als u. a. auch ‚herstellende‘ Disziplin mit ethischen Fragen zu tun, die es in der fundamentalen Physik

in der Regel nicht gibt. Aufgrund der Komplexität des Gegenstandsbereichs müssen allerdings (ähnlich wie in der Genetik) die Risiken durch beabsichtigte oder unbeabsichtigte Schäden in besonderer Weise beachtet werden.

Michael Bölker:

Synthetische Biologie und die Frage nach dem künstlichen Leben

Die Konstruktion synthetischer (künstlicher) Zellen ist eines der gemeinsamen Themen der Synthetischen Biologie. Allerdings sind die Ziele und methodischen Ansätze der unter diesem Namen versammelten Forschungsrichtungen sehr unterschiedlich. Diese reichen von der Modularisierung und Standardisierung biologischer Funktionen in Form von „biobricks“, über die Erzeugung von einfachsten Protozellen bis hin zur Entwicklung xenobiotischer Organismen, die sich in ihrem molekularen Aufbau grundsätzlich von dem der vorhandenen Lebewesen unterscheiden. Daher ist auch bei der Abschätzung von möglichen Risiken, die von der Synthetischen Biologie ausgehen, eine differenzierte Betrachtungsweise erforderlich. Diese muss sowohl die unterschiedlichen Lebensbegriffe der Synthetischen Biologie berücksichtigen, als auch die unterschiedlichen Sicherheitsstrategien, die bei der Erzeugung künstlicher Zellen und ihrem Einsatz in Landwirtschaft, Industrie und Medizin zum Tragen kommen.

Bernd Giese:

Die Indienststellung des Lebendigen – Potenziale und Gefährdungen

Die Anwendungen der Synthetischen Biologie erregen zwar noch nicht so stark die öffentliche Aufmerksamkeit, wie die der Gentechnik, ihre Möglichkeiten gehen jedoch aufgrund des Anspruches umfassender planvoller Neukonstruktion bzw. Umgestaltung und der hierfür zusammenfließenden Kenntnisse aus der Systembiologie und der Bioinformatik, der (Bio-)Chemie sowie der Molekularbiologie und Genetik weit über die der Gentechnik hinaus. In ihren Bereichen, die sich zum größten Teil noch im Stadium der Grundlagenforschung befinden, werden sehr weitreichende Umgestaltungen natürlicher biologischer Systeme bis hin zu komplexen Neuschöpfungen anvisiert.

Der Beitrag soll den Charakter und die Struktur der Synthetischen Biologie darstellen und neben den neuen und verbesserten Funktionalitäten auch die mit ihnen verbundenen neuen Gefährdungsdimensionen aufzeigen. Zudem wird auf die Chance hingewiesen, gerade die frühen Entwicklungsphasen von Technologien für die Erarbeitung von Gestaltungsmöglichkeiten von Entwicklungspfaden zu nutzen, die zu neuen, möglichst eigensicheren Technologien führen, mithilfe derer aufwendige spätere Sicherheitsmaßnahmen vermieden werden können.

Stefan M. Schiller:

Synthetic Biology Inside the Cell: How New Cellular Compartments Enable New Functions in biology, medicine and sustainable biotechnology

Synthetic Biology focuses on a complex systematic and rational approach designing, creating & assembling building block systems complementary to the cellular modules in order to understand, control, rebuild and add cellular parts & functions of the cell. In this view synthetic biology is a more systematic, complex and adaptive approach to implement an adjustable tool-box of structures, parts and functions to the cell compared with traditional molecular biology and biotechnology. Since it touches fundamental aspects of life – the cell and its components – the awareness of its chances, risks and challenges have to be reflected like in any other area of science. Undoubtedly it has a huge potential to contribute important solutions to pressing problems we face world-wide including a sustainable access to raw materials, medicine, supply with regenerative energy and the like. Showing an example from our own research adding new organelles to the cellular repertoire we will discuss its potential benefits and challenges in a broad context.

Christopher French:

Synthetic Biology - making life better?

Synthetic biology aims to combine engineering design concepts with improved DNA synthesis and assembly techniques to generate novel biological systems. One major application area includes whole cell biosensors, in which genetic circuits have been assembled inside living cells to sense certain stimuli, perform in vivo signal processing, and output a signal, which can be detected and analyzed by an electronic system. Synthetic biology is ideally suited to the design and construction of such circuits. Another major area is biocatalysis, the assembly of novel metabolic pathways for the renewable production of both bulk chemicals and high value products. One particularly attractive aspect is in the generation of recombinant systems for the efficient conversion of lignocellulosic biomass, a hugely abundant renewable resource, to intermediate products which can be further converted to a wide variety of useful substances. Efficient degradation of cellulosic biomass requires a battery of enzymes working synergistically. Synthetic biology provides an ideal tool for the generation of such systems, and their combination with product formation pathways. In this presentation, we will consider some of our recent work in the generation of novel biosensors and biomass conversion systems, and examine the state of development of the field and possible future directions.

Broder Breckling:

Gentechnik als ökologisches Agens: Interdisziplinäre Verknüpfungen aus dem GeneRisk-Projekt

„So ist nun einmal das Leben“⁽¹⁾

Gentechnische Interventionen zielen auf vererbare Veränderungen auf molekularbiologischer Ebene, die unter kontrollierten Laborbedingungen durchgeführt werden. Die dabei zustande gekommenen Organismen werden in der landwirtschaftlichen Anwendung in das Gefüge ökologischer Interaktionen eingebracht, in welchem selbstorganisierte Dynamiken eine wichtige Rolle spielen. Welche Resultate dabei zu erwarten sind, ist Gegenstand der Risikoanalyse, die angesichts der Komplexität und des begrenzten Einblicks in ökologische Interaktionen immer nur approximativ sein kann und die iterativ vorgeht.

Im GeneRisk-Projekt wurde als Teil der BMBF-geförderten sozialökologischen Forschung das Konzept verfolgt, dass molekularbiologische, populationsökologische, ökosystemare und landschaftsökologische Prozesse ein hierarchisches Gefüge bilden. Auf dessen verschiedenen Ebenen finden partiell autonome Interaktionen statt, die in ihrem Zusammenwirken verstanden werden müssen. Um Gentechnik-Risiken angemessen analysieren zu können, sind daher strukturell interdisziplinäre und transdisziplinäre Zugänge notwendig. Die Bedeutung dessen wird mit Beispielen illustriert, die zeigen, dass initial sinnvoll und plausibel erscheinende Vorhaben gentechnischer Transformationen oft nicht an typischen, vorhersehbaren Stellen zu scheitern pflegen. Der Abbruch entsprechender Entwicklungsvorhaben erfolgt häufig aufgrund unerwarteten Zusammenwirkens in jeweils ganz unterschiedlichen Entwicklungsstadien und auf unterschiedlichen Ebenen. Auch die kommerziell teilweise erfolgreichen Anwendungen in der Landwirtschaft stehen aufgrund agrarstruktureller Auswirkungen in der Kritik.

Eine ganzheitlich orientierte Risikoanalyse hat nicht das Ziel, Aussagen über allgemeine Entitäten vorzulegen, sondern das Zusammenwirken der Organisationsebenen vom molekularen Eingriff bis zu regionalen ökologischen und gesellschaftlichen Prozessen zu verstehen.

(1) F. Quinn 1961

<http://www.youtube.com/watch?v=gtVaf86aOqg>

Jan C. Schmidt:

Synthetische Biologie und die Autonomie technischen Lebens: Was sollen wir zulassen?

Von der Synthetischen Biologie werden zentrale Beiträge zur Technologie der Zukunft erwartet. Was sie kennzeichnet, ist jedoch offen. Unterschiedliche Definitionen liegen vor. Definitionen sind – als Grundlage jeder Technikcharakterisierung und Technikfolgenabschätzung – nicht belanglos. Sie sind Quelle von Euphorie wie von Erschauern, sie prägen positive Erwartungen oder negative Befürchtungen. Wenn wir Chancen und Risiken der Synthetischen Biologie abschätzen möchten, so ist zu klären, welche Definitionen adäquat sind. Das soll in einer interdisziplinären Analyse geklärt werden.

In der Vorlesung wird gezeigt, dass das Konzept der Selbstorganisation für ein gehaltvolles Verständnis der Synthetischen Biologie unerlässlich ist: Sie kann als Biotechnowissenschaft zur technischen Nutzbarmachung von Selbstorganisation angesehen werden. Damit ist sie eng verbunden mit der Idee der Autonomie. Während Technik traditionell auf Kontrolle basiert, ist die Synthetische Biologie mit Kontrollverlust verbunden – das ist Kern der Autonomie; die technischen Systeme der Synthetischen Biologie wachsen und wandeln sich. Sie erscheinen als lebend und als lebendig.

Um das veränderte Technikverständnis zu kennzeichnen, soll von einer nachmodernen Technik gesprochen werden. Die nachmoderne Technik stellt uns vor technische wie gesellschaftliche Herausforderungen. In der Vorlesung sollen prinzipielle Grenzen der Konstruier- und Kontrollierbarkeit von Biosystemen erörtert werden. Vor diesem Hintergrund kann zu einer realistischen Einschätzung der Potenziale und Realisierungsbedingungen der Synthetischen Biologie beitragen werden.

Armin Grunwald:

Synthetische Biologie im Kontext von ‚Responsible Research and Development‘

Mit der Synthetischen Biologie werden hohe Erwartungen, aber auch weit gehende Befürchtungen verbunden. Wie immer in neuen Forschungsfeldern, die sich noch in einem frühen Entwicklungsstadium befinden, sind Aussagen über Chancen und Risiken mit hohen Unsicherheiten verbunden. Weder sind die zukünftigen Anwendungen und ihre Kontexte klar erkennbar noch die Folgen ihrer Nutzung. Was Verantwortung in dieser Situation bedeutet, ist nicht ohne Weiteres klar. Im Vortrag werde ich die aktuelle internationale Debatte um „Responsible Research and Innovation“ aufgreifen, die im Kontext der Nanotechnologie anlässlich einer ähnlichen Herausforderung begonnen hat. Dazu werde ich den Verantwortungsbegriff so präzisieren, dass er für Synthetische Biologie anwendbar wird. Insbesondere zeigt sich, dass der Verantwortungsbegriff weit über die – häufig ausschließlich

diskutierte – ethische Dimension hinausgeht und auch eine Governance-Dimension sowie eine erkenntnistheoretische Dimension hat. Diesen dreidimensionalen Verantwortungsbegriff werde ich auf die aktuelle Debatte um Synthetische Biologie beziehen und Schlussfolgerungen zur Wahrnehmung von Verantwortung ableiten.

Gerd Winter:

Rechtsprobleme der synthetischen Biologie.

Synthetische Biologie, wie sie auf absehbare Zeit praktiziert werden wird, kann als eine intensivere Stufe der gentechnischen Veränderung von Organismen angesehen werden. Im Wesentlichen ist der für Gentechnik geltende Rechtsrahmen anwendbar. Er wird jedoch durch das stärkere Ausmaß an Veränderungen herausgefordert und muss hierauf Antworten finden. Dies gilt sowohl für die Frage, unter welchen Voraussetzungen geistiges Eigentum gewährt werden kann, wie auch für die Frage, ob die geltenden Instrumente und Methoden der Risikokontrolle ausreichen. Der Vortrag wird den Stand der synthetischen Biologie skizzieren, den geltenden Rechtsrahmen darstellen und nach Veränderungsbedarf fragen. Im Hinblick auf das geistige Eigentumsrecht ist zu erörtern, wie mit der Patentierung von synthetisiertem Leben umzugehen ist. Im Hinblick auf die Risikokontrolle soll erwogen werden, ob die herkömmlichen Kriterien des Gesundheits- und Umweltschutzes um solche der Nutzungsvorteile und der ethischen Bewertung ergänzt werden sollten, und ob dies mit europäischem und internationalen Recht vereinbar wäre.

Joachim Boldt:

Engineering Life. Ethische Aspekte der Synthetischen Biologie.

Die Synthetische Biologie erhöht die Eingriffstiefe der klassischen Gentechnik: Nicht mehr nur einzelne Gene, sondern ganze Genome sollen synthetisch erzeugt und in Organismen implantiert werden. Darüber hinaus ist die Synthetische Biologie stark von einem ingenieurwissenschaftlichen Zugang auf den Bereich des Lebens gekennzeichnet. Beide Charakteristika führen zu spezifischen ethischen Herausforderungen, vor die uns diese neue Wissenschaft und Technik stellt.

Erstens kommt in der Synthetischen Biologie ein ingenieurwissenschaftlich geprägter Lebensbegriff zum Tragen, der zu Begriffsbildungen wie „genetically engineered machines“ führt. Neben der normativ-ethischen Dimension, die der Lebensbegriff alltagssprachlich auch beinhaltet, muss unter einer solchen Perspektive zum Beispiel auch das Phänomen evolutiver Entwicklung und Veränderbarkeit von Organismen an den Rand gedrängt werden.

Zweitens kann die erhöhte Eingriffstiefe in die molekularen Grundstrukturen eines Organismus' dazu führen, dass akzeptierte Verfahren der Risikobewertung an ihre Grenzen

kommen. Wenn ein „synthetischer Organismus“ nicht mehr als Variante eines bekannten Organismus verstanden werden kann, sondern als neuer Organismus gelten muss, kann das „familiarity principle“ der Risikobeurteilung nicht mehr zur Anwendung kommen.

Drittens haben die in Veranstaltungen wie dem „iGEM“-Wettbewerb des MIT popularisierten Ideale von Modularisierung, Standardisierung und open-source-Datenbanken zur Entstehung einer Szene von „Bio-Hackern“ beigetragen, die als Bedrohung wahrgenommen werden können.

Martin Siemann Herzberg:

Aspekte der Synthetischen Biologie aus der Sicht der Systembiologie und des 'Metabolic Engineerings'

Drei Themenschwerpunkte, namentlich die Synthetische Biologie, die Systembiologie und das (engl.) ‚Metabolic Engineering‘ prägen derzeit für die ‚Trends‘ (nebst Anwendungen) der ‚modernen‘ Biotechnologie. Ziel des Beitrags ist die Vermittlung deren spezifischer Inhalte (und Unterschiede) aber auch der Versuch einer Abwägung der Chancen und Grenzen dieser Technologien.

Inhalte der Vorlesung sind in diesem Zusammenhang:

- 1) Worin bestehen die Ähnlichkeiten respektive die besonderen Unterschiede zwischen den Themenschwerpunkten der (1) Synthetischen Biologie, der (2) Systembiologie‘ und des (3) ‚Metab. Engineerings‘?
- 2) Welche Zielsetzungen lassen sich bezüglich der unterschiedlichen Themengebiete identifizieren und welche (typischen) methodischen Werkzeuge stehen für diese?
- 3) Ausgewählte Beispiele
 - 3.1 ‚Engineering Life‘ am Beispiel der in vitro Protein Biosynthese: Eine Technik zur ‚Erschaffung‘ synthetischen Lebens?
 - 3.2 ‚Metabolic Engineering‘ oder die gezielte Beeinflussung der Stoffproduktion in lebenden (Produktions) Systemen

Markus Schmidt:

Biosafety and synthetic biology: risk assessment, genetic firewall, and amateur biologists

Synthetic biology (SB) is an interdisciplinary science and engineering field built on genetic engineering, synthetic chemistry, information technology and electronic engineering. SB is the design and construction of new biological functions and systems not found in nature.

Acknowledging the potential benefits of SB for the knowledge based bio-economy, the European Group on Ethics in Science and Technology in 2009, and the US Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues in 2010, published recommendations that both contained a request to investigate novel biosafety and risk analysis issues in SB. Based on previous analysis and ongoing work in risk analysis of SB, this presentation will discuss why SB needs new methods of risk assessment. In particular, the following cases warrant an adaptation of current practices: DNA-based bio-circuits consisting of a larger number of modular bioparts; the survivability and evolvability of novel minimal organisms—used as platform/chassis for DNA based biocircuits—in different environments; and exotic xenobiological systems based on an alternative biochemical structure, e.g. genetic material based on novel types of nucleotides.

Another relevant issue is the up-scaling of the production of new biological systems. In order to reduce the complexity and make biology easier to engineer, the development of a toolbox for the modular design of biological systems is high on the agenda. If successful, “de-skilling” might finally unleash the full potential of biotechnology and spark a wave of innovation, as more and more people would have the necessary skills to engineer biology. A number of “biohackers”, “Do-it-yourself-biologists” and “amateur biologist”, including artists, have started to take biotechnology out of the lab and into kitchens, garages and art galleries. The ramifications of this development involve economic (patents vs. open access), socio-political (democratization of biotech), environmental and safety issues.

Anhang F: Konferenzen der Synthetischen Biologie

Dieser Anhang enthält eine Übersicht über die wichtigen bisherigen Konferenzen mit starkem Bezug zur Synthetischen Biologie inklusive einem Verweis zu den entsprechenden Internetseiten.

Konferenzen der Synthetischen Biologie

In der folgenden Aufzählung sind die wichtigen bisherigen Konferenzen mit starkem Bezug zur Synthetischen Biologie inklusive einem Verweis zu den entsprechenden Internetseiten aufgelistet¹:

2013

- *International Symposium „Synthetic Biology - from understanding to application“*
 - Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg
 - <http://www.synbio-symposium.de/sb2013/>
- *Applied Synthetic Biology in Europe*
 - Málaga, Spanien
 - http://www.efb-central.org/index.php/microbialphysiology/applied_synthetic_biology_in_europe1/
- *Gordon Research Conference: Synthetic Biology, (Re-)constructing and Re-programming Life*
 - Mount Snow Resort, West Dover, USA
 - <http://www.grc.org/programs.aspx?year=2013&program=synthbio>
- *Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology: Precision Genome Engineering and Synthetic Biology: Designing Genomes and Pathways*
 - Beaver Run Resort, Breckenridge, Colorado USA
 - <http://www.keystonesymposia.org/13C5>
- *Genome Engineering & Synthetic Biology - Tools and Technologies*
 - Gent, Belgien
 - <http://www.vib.be/en/about-vib/GenomeEngineering/Pages/default.aspx>
- *Synthetic Biology and Bioengineering Workshop 2013*
 - Macquarie University, Sydney Faculty of Science, Australien
 - <http://biofocus.science.mq.edu.au/eventsandnews/events/2013-workshop/>

¹ Zusätzlich findet seit 2004 einmal jährlich der “International Genetically Engineered Machine competition” (iGEM) statt.

- *How will synthetic biology and conservation shape the future of nature?*
 - Clare College, Cambridge, UK
 - <http://e.wcs.org/site/PageNavigator/Cambridge.html>
- *First International Mammalian Synthetic Biology Workshop*
 - Stata Center, MIT, Cambridge, Massachusetts, USA
 - <http://mammalian-synbio.org/>
- *International Conference Frontiers in Systems and Synthetic Biology '13*
 - Georgia Tech, Atlanta, Georgia, USA
 - <http://www.ibsi.gatech.edu/FSSB13>
- *Institute of Biological Engineering: 2013 Annual Conference*
 - Raleigh, North Carolina, USA
 - <http://www.ibe.org/meetings-and-events/2013-annual-conference.html>
- *Using Synthetic Biology to Dial A Molecule: Defining the path to success*
 - Glaxo Smith Kline Reserach Centre, Stevenage, UK
 - <http://www.bristol.ac.uk/scn/events/daminfo2013.pdf>
- *BioBricks Foundation SB6.0: The Sixth International Meeting on Synthetic Biology*
 - Imperial College, London, UK
 - <http://sb6.biobricks.org/News>

2012

- *BioSysBio Conference, für Synthetische Biologie, Systembiologie und Bioinformatik*
 - Cambridge, UK
 - <http://www.biosysbio.com/>
- *enGENEious - Evolving Life for Future Technologies*
 - A student and post-doc organised conference
 - University of Oxford, UK
 - <http://engeneious.chem.ox.ac.uk/>
- *Cambridge BioDesign TechEvent 2012*

- Cambridge, UK
- <http://www.cambridgebiodesign.org/tech/index.html>
- *SynBioBeta Conference - The Synthetic Biology Startup Ecosystem*
 - Silicon Valley, California, USA
 - <http://synbiobeta.com/>
- *CAS Conference Synthetic Biology*
 - CAS - Center for Advances Studies, LMU München
 - http://www.cas.uni-muenchen.de/veranstaltungen/tag_synth_bio_2012/index.html

2011

- *ESF-EMBO Research Conference "Synthetic Biology of Antibiotic Production"*
 - Sant Feliu, Spain
 - <http://www.esf.org/index.php?id=7241>
- *DNA 17: 17th International Conference on DNA Computing and Molecular Programming*
 - California Institute of Technology Pasadena, California, USA
 - <http://dna17.caltech.edu/>
- *The 12th International Conference on Systems Biology (ICSB): ICSB 2011*
 - Heidelberg/Mannheim
 - <http://www.icsb-2011.net/icsb-2011/>
- *Biochemical Society Harden Conference: Synthetic Biology: design and engineering through understanding*
 - Keele University, UK
 - <http://www.biochemistry.org/tabid/379/MeetingNo/70HDN/view/Conference/default.aspx>
- *SynBio Student Symposium*
 - Glasgow University, UK
 - <http://www.synbiostudentsymposium.com/>
- *Synthetic Biology 5.0: The Fifth International Meeting on Synthetic Biology*

- Stanford University, Stanford, California USA
- Organized by the BioBricks Foundation
- <http://sb5.biobricks.org/>
- *Bio:Fiction - The Synthetic Biology Science, Art and Film Festival*,
 - Wien, Österreich
 - [The Synthetic Biology Science, Art and Film Festival](#)
- *synth-ethic - The Synthetic Biology Art Exhibition*,
 - Wien, Österreich
 - [The Synthetic Biology Art Exhibition](#)

2010

- *International Conference on Synthetic Biology (ICsynthbio2010) "Bottom-up, Top-down and Cell-free approaches, Intellectual Property issues"*
 - Evry, Frankreich
 - <http://www.genopole.fr/Home,4153.html>
- *International Symposium on Synthetic Biology (ISSB)*
 - Singapur
 - <http://www3.ntu.edu.sg/SCBE/issb/>
- *Synthetic Biology for Bioindustrial Applications – Cutting-edge technologies for production of biofuels, biochemical and industrial bioproducts*
 - University of Alberta, Edmonton, Kanada
 - <http://www2.biochem.ualberta.ca/synbio2010/>
- *Wyss Symposium: New Directions in Synthetic Biology*
 - Harvard Medical School, Cambridge, MA, USA
 - <http://wyss.harvard.edu/viewevent/43/new-directions-in-synthetic-biologyWyss>
- *Synthetic Biology Symposium Lustrum MSV Alchimica*
 - Wageningen, Niederlande
 - <http://lustrum.msvalchimica.nl/index.php?page=symp>

- *Challenges in Top-Down, Bottom-Up and Computational Approaches in Synthetic Biology*
 - Nottingham, UK
- *European Commission Workshop on Synthetic Biology: From Science to Governance*
 - Brüssel, Belgien
 - http://ec.europa.eu/health/dialogue_collaboration/events/ev_20100318_en.htm
- *UK Research Councils' Networks in Synthetic Biology (NSB) Grant-holders' workshop*
 - Swindon , UK
- *BioSecurity: How synthetic biology is changing the way we look at biological threats*
 - Woodrow Wilson Centre for International Scholars, Washington DC, USA
 - http://wilsoncenter.org/index.cfm?topic_id=1414&fuseaction=topics.event_summary&event_id=601732
- *Symposium: Signalling meets Synthetic Biology*
 - Centre for Biological Signalling Studies, University of Freiburg, Freiburg i.Brsg.
 - <http://www.bioss.uni-freiburg.de/cms/start.html>
- *Euro-Chinese Workshop on Synthetic Biology and Biosafety*
 - Institute of Botany, Chinese Academy of Science, Beijing, China
 - <http://www.idialog.eu/fwf/Workshop.html>

2009

- *Biofuels and Green Chemistry 2009*
 - California, USA
 - <http://www.expressgenes.com/>
- *Frontiers in Synthetic Biology 2009*
 - California, USA
 - <http://www.expressgenes.com/>
- *Synthetic Biology: Building on Nature's Inspiration*
 - Irvine, CA, USA
 - <http://www.keckfutures.org/conferences/synthetic-biology.html>

- *iGEM 2009 Jamboree*
 - MIT, Cambridge, Massachusetts, USA
 - http://2009.igem.org/Main_Page
- *Evolution and Design of Biomolecular Systems: Concepts and strategies for Systems and Synthetic biology*
 - Illetes-Mallorca, Spain
 - <http://www.mib.ac.uk/aboutus/newsandevents/events/Poster.pdf>
- *Synthetic Components Network Conference 2009*
 - Oxford, UK
 - <http://www.bristol.ac.uk/scn/events/scnevents.html>
- *ESSB Systems and Synthetic Biology 2009 Meeting*
 - Paris, Frankreich
 - <http://www.expressgenes.com/>
- *RoSBNet 2009*
 - Oxford, UK
 - <http://www.rosbnet.org/>
- *Engaging with Synthetic Biology*
 - The Royal Academy of Engineering, London, UK
 - <http://www.raeng.org.uk/events/default.htm>
- *Advances in Synthetic Biology*
 - London, UK
 - <http://www.selectbiosciences.com/conferences/ASB2009/>
- *Biofine 2009: Applied Industrial Synthetic Biology conference*
 - Freiburg i. Br.
 - <http://www.synthetic-biology.info/>
- *Joint NSF/EPSCRC sandpit on synthetic biology*
 - Warrenton, Virginia, USA
 - <http://www.nsf.gov/pubs/2009/nsf09012/nsf09012.jsp?org=NSF>

- *Second European Conference on Synthetic Biology (ECSB II): Design, Programming And Optimisation Of Biological Systems*
 - Sant Feliu de Guixols (Costa Brava), Spain
 - <http://www.esf.org/index.php?id=5386>
- *BioSysBio 2009*
 - Cambridge, UK
 - <http://conferences.theiet.org/biosysbio>
- *Synthetic Components Network Inaugural Discussion Meeting*
 - Coombe Lodge, Blagdon, UK
 - <http://www.bristol.ac.uk/scn/events/scnevents.html>

2008

- *Life Under (Re)Construction*
 - Wien, Österreich
 - http://openwetware.org/images/2/26/VBC_Symposium.pdf
- *Systems and Synthetic Biology - Scientific and Social Implications*
 - European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Heidelberg
 - http://www.embl.de/aboutus/science_society/conferences/2008/programme.html
- *Workshop Synthetic Biology*
 - Groningen, Niederlande
 - <http://www.rug.nl/fwn/onderzoek/instituten/csb/index>
- *The Future of Synthetic Biology: Workshop at the Wellcome Trust*
 - London, UK
 - http://openwetware.org/images/6/63/Wellcome_final.doc
- *Synthetic Biology 4.0: The Fourth International Meeting on Synthetic Biology*
 - Hong Kong University of Science & Technology, China
 - http://syntheticbiology.org/Synthetic_Biology_4.0.html
- *Open SYNBIOSAFE e-conference on ethics, safety, security, IPR, governance, and public perception of synthetic biology*

- <http://www.synbiosafe.eu/forum/>
- *BioSysBio 2008*
 - Imperial College London, UK
 - <http://conferences.theiet.org/biosysbio/>
- *Toward A Synthetic Biology: NASA-NSF Joint Workshop*
 - HHMI Janelia Farm, Virginia, U.S.A.
 - http://openwetware.org/images/8/8e/SynBiol_Workshop_report.pdf

2007

- *European Conference On Synthetic Biology (ECSB): Design, programming and optimisation of biological systems*
 - Hotel Eden Roc, Sant Feliu de Guixols, Spanien
 - <http://www.esf.org/activities/esf-conferences/details/#c15483>
 - <http://www.esf.org/activities/esf-conferences/details/2007/confdetail241.html>
- *Caltech Workshop on Self-Replicating Chemical Systems*
 - California Institute of Technology, USA
 - <http://www.caltech.edu/content/workshop-self-replicating-chemical-systems-0>
- *Synthetic Biology Workshop*
 - Göteborg, Schweden
 - http://www.chalmers.se/biocenter/EN/events/copy_of_mall_functional_genomics
- *Systems Biology and Engineering*
 - Seattle, WA, USA
 - <http://www.systemsbiology.org/symposium/>
- *First q-bio Conference on Cellular Information Processing*
 - St. John's College campus in Santa Fe, New Mexico, USA
- *Synthetic Biology 3.0: The Third International Meeting on Synthetic Biology*
 - Zürich, Schweiz

- <http://www.syntheticbiology3.ethz.ch/>
- *Boston University Symposium on Synthetic Biology*
 - Boston University, USA
 - http://openwetware.org/wiki/BU_Synthetic_Biology_Symposium
- *IGEM: China Workshop*
 - http://openwetware.org/wiki/IGEM:China_workshop
- *Synthetic Biology: Transforming Life Science Research and Discovery by Informa Learning (associated with IBC Life Sciences) and Beachhead Consulting*
 - Cambridge, Massachusetts, USA
 - <http://www.informalearning.com/>
- *BioSysBio 2007: Computational Systems Biology, Bioinformatics, Synthetic Biology*
 - Manchester, UK
 - <http://www.biosysbio.com/>

2006

- *Cold Spring Harbor Meeting on Engineering Principles in Biological Systems*
 - Cold Spring Harbor, New York, USA
- *Workshop on Computation in Genetic and Biochemical Networks*
 - York, UK
 - Teil der "5th International Conference on Unconventional Computation"
 - <http://www.cs.york.ac.uk/nature/uc06/index.php>
- *Synthetic Biology 2.0: The Second International Meeting on Synthetic Biology*
 - University of California, Berkeley, USA
 - http://webcast.berkeley.edu/event_details.php?webcastid=15766
- *2006 Annual Meeting of the Institute of Biological Engineering*
 - University of Arizona in Tuscon, Arizona, USA
 - <http://www.mail-archive.com/biotech-news@yahoogroups.com/msg00205.html>
- *2nd ASM - IEEE EMBS Conference on Bio, Micro and Nanosystems*

- San Francisco, California, USA
- <http://www.asm.org/index.php/meetings/2nd-asm-ieee-embs-conference-on-bio-micro-and-nanosystems.html>

2005

- *Sixth International Conference on Systems Biology (ICSB 2005)*
 - Boston, Massachusetts, USA
 - <http://www.icsb-2005.org/>
- *Venter Institute Conference: Genomes, Medicine, and the Environment*
 - Hilton Head, South Carolina, USA
 - <http://www.venterinstitutione.org/gsac/programandspeakers.php>

2004

- *Synthetic Biology 1.0: The First International Meeting on Synthetic Biology*
 - Cambridge, Massachusetts, USA
 - http://syntheticbiology.org/Synthetic_Biology_1.0.html
 - **Programm:**

Tag 1 und 2: technische Vorträge zum aktuellen technischen und wissenschaftlichen Forschungsstand, Präsentationen der eingereichten Abstracts, moderierte Diskussionen zu den Themen „gegenwärtige und zukünftige biologische Risiken“, „Ethik in Verbindung mit der Konstruktion von Biologie“ und „biologische Eigentumsrechte“

Tag 3: Tutorials, die beschreiben, wie ein Register für standardisierte biologische Bauteile erstellt und betrieben werden kann, Ansätze um Studenten zu unterrichten wie integrierte biologische Systeme konstruiert werden können, eine neue computerbasierte Umgebung für integriertes biologisches Systemdesign

- **Thematische Einordnung:**

Was ist synthetische Biologie?, aktueller Forschungsstand, Risiken, Ethik und Eigentumsrechte, Bauteil-Register, Lehre, computerbasierte Umgebung

- **Teilnehmer:**

Carlos Barbas III

- Scripps Research Institute, Department of Molecular Biology
- Designing Gene Switches and Reprogramming Cells and Organisms: Software and Hardware for Genomes

Frederick Blattner

- University of Wisconsin Madison, Department of Genetics
- Synthetic Biology: A Reduced Genome Approach

James Collins

- Boston University, Center for BioDynamics & Department of Biomedical Engineering
- Programmable cells and synthetic gene networks

Michael Elowitz

- California Institute of Technology, Departments of Biology & Applied Physics
- Noisy Machines: Gene Expression in Single Cells

Matt Francis

- UC Berkeley, Chemistry
- Synthetically Modified Structural Proteins -- Building Blocks for Nanoscale Materials

Homme Hellinga

- Duke University, Department of Biochemistry
- The role of computational protein design in synthetic biology

Jay Keasling

- University of California Berkeley, Department of Chemical Engineering
- Lawrence Berkeley National Laboratory, Department of Synthetic Biology
- Retooling bacteria for drug production

Tom Knight

- Massachusetts Institute of Technology, Department of Electrical Engineering & Computer Science and Computer Science & Artificial Intelligence Laboratory
- Biological Simplicity

Wendell Lim

- University of California San Francisco, Departments of Cellular & Molecular Pharmacology and Biochemistry & Biophysics

- Rewiring Cell Signaling Pathways
- John Mulligan
- Blue Heron Biotechnology
 - DNA Synthesis: Genes today, Genomes Tomorrow
- Radhika Nagpal
- Harvard University, Department of Computer Science
 - Harvard Medical School, Department of Cell Biology
 - Amorphous Computing: Pattern Formation in Silicio
- Paul Rabinow
- University of California Berkeley, Department of Anthropology
 - Assembling Ethics in an Ecology of Ignorance
- Michael Savageau
- University of California Davis, Department of Biomedical Engineering
 - Design, Construction and Refinement of Gene Circuitry
- Pim Stemmer
- Avidia Research Institute
 - Design of proteins, pathways and whole genomes using natural evolutionary processes and molecular computation
- Ron Weiss
- Princeton University, Department of Electrical Engineering
 - Engineering Digital, Analog, and Transient Behavior in Individual Cells and Cell Communities
- Roger Brent
- Molecular Sciences Institute
- George Church
- Harvard Medical School
- George Poste
- Arizona Biodesign Institute

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN - geplant -	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Schlussbericht
3. Titel Innovations- und Technikanalyse Synthetische Biologie – SynBio	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Prof. Dr. phil. von Gleich, Arnim, Universität Bremen Dr. rer. nat. Giese, Bernd, Universität Bremen Dipl. Biol. Königstein, Stefan, Universität Bremen B. Sc., M. A. Pade, Christian, Universität Bremen Dipl. Wi.-Ing. Wigger, Henning, Universität Bremen Prof. Dr. rer. nat. Schmidt, Jan Cornelius, Mainz/Darmstadt Dr. rer. nat. Reiß, Thomas, Fraunhofer ISI, Karlsruhe B. Sc., M. A. Kukk, Piret Fraunhofer ISI, Karlsruhe	5. Abschlussdatum des Vorhabens September 2013
	6. Veröffentlichungsdatum - geplant -
	7. Form der Publikation Buch
	8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Universität Bremen Fachbereich 4 - Produktionstechnik Fachgebiet 10 - Technikgestaltung und Technologieentwicklung Badgasteiner Str. 1, 28359 Bremen Prof. Dr. Arnim von Gleich
9. Ber. Nr. Durchführende Institution --	
10. Förderkennzeichen 16I1611	
11. Seitenzahl 527 inkl. Anhänge, 430 ohne Anhänge	
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 663
	14. Tabellen 20
	15. Abbildungen 47
16. Zusätzliche Angaben --	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) --	

18. Kurzfassung

Hintergrund/Stand der Forschung

In Abgrenzung zu den Bio- und Gentechnologien, welche eher von evolutionären Prinzipien und einer probierenden Vorgehensweise geprägt sind, versucht die Synthetische Biologie durch die Einführung von ingenieurtechnischen Prinzipien und auf Basis eines umfassenderen, systemischen Ansatzes, die Zufälligkeiten und Ungenauigkeiten der traditionellen Disziplinen zu überwinden.

Ziel

Die Innovations- und Technikanalyse der Synthetischen Biologie stellt Wissen bereit, das eine Abschätzung sowohl der möglichen Potenziale als auch deren Neben- und Folgewirkungen erlaubt, um die Grundlagen zu verbessern für entsprechende gesellschaftliche Auseinandersetzungen und daraus resultierende Entscheidungen zur weiteren Entwicklung des Feldes. Im Ergebnis liegen Analysen, Einschätzungen und Bewertungen vor und werden Möglichkeiten aufgezeigt, auf deren Grundlage Strategien und Maßnahmen ergriffen werden können, die zur erfolgreichen Durchsetzung von Innovationen aus der Synthetischen Biologie einerseits sowie zur Minimierung der möglichen Risiken andererseits effektiv beitragen.

Methoden

Die Fragestellungen der Studie konzentrierten sich auf eine Potenzialanalyse, die mit den Methoden der Innovationssystemanalyse (Akteursbeziehungen und Rahmenbedingungen), des „Technology Foresight“ und der am Fachgebiet Technikgestaltung und Technologieentwicklung der Universität Bremen entwickelten Methoden einer prospektiven Technikbewertung durchgeführt wurde. In gleicher Weise wurden die Fragen bezüglich möglicher Risiken bearbeitet. In allen genannten Bereichen wurden, neben Literatur, Konferenz und Patentanalysen, auch Expertengespräche und Workshops durchgeführt.

Ergebnisse

Die synthetische Biologie definiert sich in ihrem gegenwärtigen Stadium viel mehr über ihre Ziele als über eine einheitliche theoretische oder praktische Grundlage. Sie besitzt Projektcharakter und ihre Protagonisten zeichnen sich durch eine besondere Herangehensweise (bzw. Geisteshaltung) gegenüber anderen Akteuren in der Biologie aus: Methodischer Kern der Synthetischen Biologie ist ein Konstruktionsprozess, der die typischen ingenieurtechnischen (oft rekursiven) Konstruktionsphasen durchläuft: 1. (systembiologisches) Modell, 2. Design (experimentell realisierte orthogonale Konstruktion), 3. Prototyp (bzw. Abstraktion). Das Feld wird vor allem durch die Paradigmen, Methoden und Konstruktionen der Molekulargenetik, Bioinformatik und Systembiologie sowie auch durch den vor allem bei der Synthese neuer molekularer Grundbausteine bedeutenden (Bio-)Chemischen Bereich geprägt. Die Biomaterialität setzt dem ingenieurtechnischen Anspruch allerdings zumindest bisher deutlich erkennbare Grenzen.

Das Forscherfeld ist noch uneinheitlich und es gibt bisher keine Ebene übergreifender Verbindungen zwischen den einzelnen Akteursgruppen. Die Akteure, allen voran in den USA, gefolgt von Europa und danach Asien, konzentrieren sich hauptsächlich auf die Erzeugung (genetischer) Schalt- bzw. Regelkreise und Synthesewege. Bezogen auf die Objekte der Forschung und Entwicklung sind in diesem Bereich die mit Abstand stärksten Aktivitäten, bezogen auf die wissenschaftliche Publikationsaktivität, zu verzeichnen. Er liegt damit noch vor allen anderen Bereichen, wie z.B. dem Protein-Engineering, der Genomsynthese oder der Erzeugung künstlicher Zellen.

Die Vielfalt von Neukombinationen veränderter und neuer Elemente bildet die Basis der neuen Funktionalitäten. Allein schon die Synthese dieser Strukturen hat für die biologische Grundlagenforschung eine große Bedeutung. Neben der großen Bedeutung für die biologische Grundlagenforschung ist die Synthetische Biologie wichtig für die Medizin, die weiße Biotechnologie, die Energiegewinnung sowie die Erzeugung von biologischen Materialien. Patente und Fallstudien zu Anwendungsfeldern zeigen, dass sich die für Anwendungen relevanten Ansätze noch im Stadium der Grundlagenforschung befinden.

Entsprechend ihrer hohen Eingriffstiefe sind mit der Synthetischen Biologie auch entsprechend große Expositions- und Gefährdungspotenziale als Grundlage für die Entstehung von Risiken in ihren Anwendungskontexten verbunden. Mit den umfassenden Umgestaltungen bzw. sogar Neusynthesen biologischer Entitäten verliert auch das Ähnlichkeitsprinzip, das in der Gentechnik zur Einstufung nach Gefährungsklassen dient, seine Basis.

Weil die bisherigen Sicherheitsmechanismen in ihrer Wirksamkeit beschränkt sind, gilt es, neue Sicherheitsstrategien zu erarbeiten und zu verfolgen, wie beispielsweise in Form einer funktionellen Reduktion (z.B. Nutzung zellfreier Systeme bei kritischen Anwendungen). Bei allen Anwendungen sollte nach dem Vorsorgeprinzip vorgegangen werden.

Schlussfolgerungen

Die Synthetische Biologie eröffnet Chancen für weit reichende Schritte in Richtung Nachhaltigkeit, bei denen wirtschaftliche, ökologische und gesellschaftliche Belange gleichermaßen berücksichtigt werden. Hier bieten sich insbesondere Anwendungen an, die im Sinne einer „Industrial Ecology“ und einer biomimetischen Material- und Technologieentwicklung Stoffkreisläufe schließen sowie Schadstoffemissionen und Anwendungsrisiken mindern.

Besonders dringlich ist die Etablierung einer vorsorgeorientierten frühen und vorläufigen Bewertung und Einstufung von Konstrukten der Synthetischen Biologie auf der Basis von am besten partizipativ zu erarbeitenden Besorgnis- und Entlastungskriterien mit entsprechenden Maßnahmenkonzepten nach dem Vorbild der Nanokommission. Sinnvollerweise sollte dieses Konzept, ähnlich wie dies bei der klassischen toxikologischen Bewertung erfolgreich praktiziert wurde, über OECD Guidelines vorangetrieben werden.

19. Schlagwörter

Synthetische Biologie; prospektive Technikbewertung; Paradigmen; Methoden; Funktionalitäten; Anwendungsfelder; Expositionspotenzial, Gefährdungspotenzial; funktionale Reduktion; in vitro-Systeme; Vorsorgeprinzip; Umwelt, Gesundheit und Sicherheit; neue Technologien; Technikfolgenabschätzung; Technologievorschau; Innovation

20. Verlag

In Vorbereitung

21. Preis

--

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN - planned -	2. type of document (e.g. report, publication) report
3. title Innovations- und Technikanalyse Synthetische Biologie – SynBio	
4. author(s) (family name, first name(s)) Prof. Dr. phil. von Gleich, Arnim, Universität Bremen Dr. rer. nat. Giese, Bernd, Universität Bremen Dipl. Biol. Königstein, Stefan, Universität Bremen B. Sc., M. A. Pade, Christian, Universität Bremen Dipl. Wi.-Ing. Wigger, Henning, Universität Bremen Prof. Dr. rer. nat. Schmidt, Jan Cornelius, Mainz/Darmstadt Dr. rer. nat. Reiß, Thomas, Fraunhofer ISI, Karlsruhe B. Sc., M. A. Kukk, Piret Fraunhofer ISI, Karlsruhe	5. end of project September 2013
	6. publication date - planned -
	7. form of publication book
8. performing organization(s) (name, address) Universität Bremen Fachbereich 4 - Produktionstechnik Fachgebiet 10 - Technikgestaltung und Technologieentwicklung Badgasteiner Str. 1, 28359 Bremen Prof. Dr. Arnim von Gleich	9. originator's report no. --
	10. reference no. 1611611
	11. no. of pages 527 incl. attachments, 430 without attachments
12. sponsoring agency (name, address) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. no. of references 663
	14. no. of tables 20
	15. no. of figures 47
16. supplementary notes --	
17. presented at (title, place, date) --	

18. Abstract

Background / Current State of Research

In contrast to biotechnology and genetic engineering, which generally rely on evolution and tinkering based approaches, synthetic biology tries to overcome the randomness and inaccuracy of these more established disciplines by implementing engineering principles and a comprehensive systemic approach.

Aim of this Study

The innovation and technology analysis (ITA) of synthetic biology provides a knowledge base for an estimation of potentials as well as side effects and possible consequences. Thereby it prepares for corresponding societal debates and proposes recommendations for the further governance of synthetic biology. Analyses, assessments and evaluations are the result of the study. Based on the presented opportunities for a further development of synthetic biology, strategies can be developed and measures can be taken that contribute to a successful establishment of promising innovations and a simultaneous reduction of potential risks as well.

Methods

The study represents an analysis of possible opportunities, investigated by the following methods: an innovation systems analysis (actor networks and general framework), a technology foresight and prospective technology assessment (developed at the Department of Technological Design and Development at the University of Bremen). As for opportunities, risks were analyzed by applying the same methodology. All methodological approaches were based on the findings of literature and patent analyses, expert interviews and workshops.

Results

At the current state synthetic biology is rather defined by its objectives than by a common theoretical or practical basis. The field still continues to show more the character of a project than of a discipline. Its protagonists can be separated by their distinct approaches and attitude from other researchers in biology: The methodological core of synthetic biology is a design process, which (recurrently) passes the typical phases of 1. developing a (systemic) model, 2. design (by experimentally realized orthogonal construction) 3. prototyping (a process of abstraction). Synthetic biology is mainly influenced by paradigms, methods and constructs of molecular genetics, bioinformatics, systems biology and even a (bio-)chemical approach, relevant for the synthesis of new molecular elements. However, at least until now the specific character of biological matter limits the applicability of rational engineering.

The community of researchers is still non-uniform and has no overall connecting network structure for the different scientist groups. Particularly the USA, followed by Europe and Asia mainly concentrate on the development of genetic circuits for regulation and synthesis. With reference to the objects of research and development, genetic circuits are the most intensively studied area in terms of publication activity. Genetic circuits are the leading sector of synthetic biology, ahead of other areas like protein engineering, genome-synthesis or the development of synthetic cells.

The variety of new combinations of altered and new biological elements establishes the basis for new functionalities provided by synthetic biology. The very synthesis in the course of these (re-)combinations is of particular importance for basic research in biology. Besides its relevance for basic research, synthetic biology is important for medicine, white biotechnology, energy generation and the synthesis of biological materials. Patents and case studies for application fields revealed that relevant approaches still reside in a stage of fundamental research. In its application contexts the high depth of intervention into biological matter bears a great potential for hazard and exposure – the prerequisites for the emergence of risks. And even the approved regulatory framework for hazard classification of genetically modified organisms, which refers to the characteristics of the donor and the recipient of the transferred genetic material, is rendered non-applicable to the comprehensive synthetic-biological approaches (up to the synthesis of new entities).

Because existing safety mechanisms are limited, new strategies have to be developed as for example a functional reduction (e. g. in vitro-systems for critical applications). Generally, for all applications the precautionary principle has to be applied.

Conclusion

Synthetic biology offers opportunities for extensive steps towards sustainability, where economical, ecological as well as societal concerns can be considered equally. Especially applications in the field of Industrial Ecology and biomimetics are recommended in this regard. They could provide technologies, which help to close material cycles and reduce the emission of pollutants and risks. However, establishing a precautionary set of criteria for relief and concern for an early and preliminary assessment and classification of constructs of synthetic biology is required urgently. Following the example of the NanoKommission of the German Parliament, criteria have to be defined in a participatory approach and should be associated with a set of corresponding measures. As already effectively practiced in classical toxicological assessment, such a concept of preliminary assessment is supposed to be promoted by OECD-Guidelines.

19. keywords

synthetic biology; prospective technology assessment; paradigms; methods; functionalities; application fields; hazard; exposure; functional reduction; in vitro-systems; precautionary principle; environment, health, and safety (EHS); new and emerging science and technology; technology forecasting; technology assessment; innovation;

20. publisher

in preparation

21. price

--