

Synthetische Biologie

Nina Köhler¹ · Ulrich Busch¹ · Armin Baiker¹

Published online: 13 January 2017

© Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) 2017

Zusammenfassung Die Synthetische Biologie (SynBio) ist ein interdisziplinäres Forschungs- und Anwendungsgebiet, welches ein breites Spektrum an Naturwissenschaften zusammenführt und dabei ingenieurwissenschaftliche Prinzipien verfolgt. Ein wichtiges Merkmal der SynBio ist, dass sie biologische Systeme wesentlich verändert und zum Teil auch mit chemisch synthetisierten Komponenten so kombiniert, wie dies bei natürlich vorkommenden Organismen nicht der Fall ist. Die Entwicklung der SynBio korreliert mit den Entwicklungen der Gentechnik. Da aber die beiden Gebiete nicht strikt voneinander abzugrenzen sind, kann die SynBio als eine Weiterentwicklung der „klassischen“ Gentechnik verstanden werden.

Schlüsselwörter Synthetische Biologie (SynBio) · Gentechnik · Monitoring

Der Kongress „Sichere Lebensmittel – Von der Früherkennung bis zur Sanktion“ fand vom 18. bis 19. Oktober 2016 in Erlangen statt und wurde vom Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) organisiert und durchgeführt.

The congress “Sichere Lebensmittel – Von der Früherkennung bis zur Sanktion” took place from 18. to 19. October 2016 in Erlangen, Germany and was hosted and organized by the Bavarian Health and Food Safety Authority (LGL).

✉ Nina Köhler
nina.koehler@lgl.bayern.de

¹ Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL), Oberschleißheim, Deutschland

1 Einleitung

Im Rahmen des biotechnologischen Fortschritts hat sich in den letzten Jahren ein neuer Forschungszweig entwickelt: Die Synthetische Biologie (kurz: SynBio). Diese lässt sich nicht auf ein einzelnes naturwissenschaftliches Gebiet eingrenzen. Vielmehr vereint sie ein breites Spektrum an wissenschaftlichen Disziplinen, darunter Molekular- und Systembiologie, Genetik, Biochemie, Biotechnologie, Physik, Chemie, Informatik und die Ingenieurwissenschaften. Ein wesentliches Merkmal der SynBio besteht darin, dass sie biologische Systeme stark verändert oder gar neu erschafft und zum Teil mit chemischen Komponenten kombiniert, wie sie in der Natur so nicht zu finden sind. Es werden hierbei ingenieurwissenschaftliche Prinzipien verfolgt und somit eine Brücke zwischen den Lebenswissenschaften und den Technikwissenschaften geschlagen. Durch die SynBio findet nun also eine Technologisierung der Biologie statt.

Die Synthetische Biologie korreliert mit den Entwicklungen der Gentechnik, und da die beiden Gebiete nicht klar voneinander abgegrenzt werden können, kann sie als eine Weiterentwicklung der „klassischen“ Gentechnik verstanden werden. Als eine der wichtigsten Grundlagen der SynBio können die Genomsequenzierung und die Systembiologie genannt werden. Weiterhin zu erwähnen sind verbesserte Methoden und stark fallende Preise im Bereich der Gensynthese. Daraus resultiert, dass Nukleinsäuresynthesen nun in größerem Umfang möglich sind und so die chemische Synthese von Genen und ganzen Genomen erlauben.

2 Definition und Einteilung der Synthetischen Biologie

Zum Thema SynBio wurden in den letzten Jahren zahlreiche Stellungnahmen veröffentlicht und es wurde versucht, eine allgemeingültige Definition derselben zu finden. Die meisten Definitionen der SynBio beziehen sich auf die Modularisierung (Zusammensetzung des Gesamtsystems aus einzelnen Bausteinen (Modulen) nach dem Baukastenprinzip) sowie die Verwandtschaft zum Ingenieurwesen als Hauptmerkmale der Synthetischen Biologie. Für eine verlässliche Risikobewertung wird allerdings eine operative Definition benötigt, welche die eindeutige Zuordnung eines Projekts bzw. eines Organismus zur SynBio ermöglicht. Deshalb schlägt die EU-Kommission in ihrer ersten Stellungnahme zur SynBio folgende Definition vor: "SynBio is the application of science, technology and engineering to facilitate and accelerate the design, manufacture and/or modification of genetic materials in living organisms" (EU-Kommission 2014). Allerdings stellt die EU-Kommission fest, dass eine genaue Abgrenzung zwischen Gentechnik und Synthetischer Biologie auf Basis von quantifizierbaren und tatsächlich messbaren Werten,

sowie die Definition von Inklusions- und Exklusionskriterien, nicht möglich ist.

Die Synthetische Biologie wird deswegen oftmals über die Zuordnung und Einteilung ihrer Forschungsbereiche definiert. In Abb. 1 werden drei Einteilungsmöglichkeiten der Synthetischen Biologie vorgestellt.

Im Vergleich zur ZKBS (Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit), welche die SynBio in ihrem Zwischenbericht (Monitoring der Synthetischen Biologie) aus dem Jahr 2012 (ZKBS 2012) in fünf Bereiche unterteilt, definiert die EU-Kommission fünf Forschungsbereiche und einen Trend in der SynBio (EU-Kommission 2014) (Abb. 1). Beide Institutionen sehen die Xenobiologie als einen eigenständigen Bereich innerhalb der Synthetischen Biologie. In der Xenobiologie finden sich Ansätze wieder, die nicht-natürliche und ungewöhnliche biochemische Substanzen zum Einbau in Organismen nutzen. So werden zum Beispiel nicht-kanonische Aminosäuren in Proteine eingebracht, um deren Eigenschaften gezielt beeinflussen zu können. Auch das Design von Genomen beziehungsweise die DNA-Synthese definieren sowohl die EU-Kommission als auch die ZKBS als eigenes Gebiet. Während die EU-Kommission Minimalzellen und Protozellen als jeweils eigene



Abb. 1 Einteilungsmöglichkeiten der Synthetischen Biologie **(a)** Die EU-Kommission definiert in ihren Stellungnahmen aus den Jahren 2014 und 2015 fünf Forschungsbereiche und einen Trend in der SynBio **(b)** Die ZKBS (Zentrale Kommission für die biologische Sicherheit) unterteilt die SynBio in ihrem ersten Zwischenbericht zum Monitoring der Synthetischen Biologie aus

dem Jahr 2012 in fünf Bereiche. **(c)** Das Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) unterteilt die SynBio in ihrem Arbeitsbericht „Synthetische Biologie – die nächste Stufe der Bio- und Gentechnologie“ aus dem Jahr 2015 in „SynBio im engeren Sinn“ und „SynBio im weiteren Sinn“

Forschungsfelder betrachtet, wurden diese zwei Gebiete in der Stellungnahme der ZKBS in eine „Schublade“ gepackt. Bei den Minimalzellen und Designer Chassis handelt es sich um einen „top-down“ Ansatz, der Organismen auf ein essentielles Minimum ihrer Gene reduzieren möchte, um so Kapazitäten für gentechnische Anwendungen zu schaffen. Bei der Herstellung von Protozellen handelt es sich um einen „bottom-up“ Ansatz, der das ambitionierte Ziel verfolgt, eine völlig neue, artifizielle Zelle zu erschaffen. Die von der ZKBS definierten Forschungsfelder „Design von maßgeschneiderten Stoffwechselwegen“ und „genetischen Schaltkreisen“ werden in der EU-Stellungnahme unter der Rubrik „genetic part (libraries)“ zusammengefasst.

Das Büro für Technikfolgenabschätzung des Deutschen Bundestages (TAB) verfolgt in seinem Arbeitsbericht zur Synthetischen Biologie eine ganz andere Herangehensweise bei der Einteilung der SynBio (Abb. 1). Sie untergliedert die SynBio in „SynBio im engeren Sinn“ (SynBio i.e.S.) und „SynBio im weiteren Sinn“ (SynBio i.w.S.) (TAB 2015). Mit SynBio i.e.S. wird die Herstellung von „am Reißbrett“ entworfenen und *de novo* konstruierten Zellen, aber auch zellfreie biologische Systeme bezeichnet. Dabei sind sowohl Minimalzellen als auch Protozellen mit eingeschlossen. Aber auch die Xenobiologie wird zur SynBio i.e.S. gezählt. SynBio i.w.S. ist als Sammelbegriff zu werten, der aktuell verfolgte, zunehmend informationsbasierte und meist anwendungsorientierte Ansätze der molekularbiologischen Veränderung bekannter Organismen bezeichnet. Diese zielen auf die Konstruktion neuer Synthesewege zur Herstellung von Chemikalien oder das Design genetischer Schaltkreise für neue sensorische und regulatorische Funktionen in existierenden Organismen.

Die „Citizen Science“ – oder „Do-It-Yourself“ (DIY) Biologie – wird in den Stellungnahmen der EU-Kommission als ein Trend in der Synthetischen Biologie definiert, und auch das TAB greift dieses Thema im Zusammenhang mit der SynBio auf. Die DIY-Biologie ermöglicht es, wissenschaftlich interessierten Laien auch ohne naturwissenschaftliche Ausbildung aktiv biotechnologische Experimente in sogenannten „Hackerspaces“ oder „Fablabs“ durchzuführen. Allerdings muss natürlich auch hier die Einhaltung der Biosicherheitsregularien stets sichergestellt werden.

3 Meilensteine in der Synthetischen Biologie

- Die heutigen DNA-Synthese Methoden erlauben die *de-novo* Konstruktion ganzer Genome.

So wurde im Jahr 2002 das komplette Genom des Poliovirus synthetisiert (Cello et al. 2002) und im Jahr 2008 das Genom des Bakteriums *Mycoplasma genitalium* (Gibson et al. 2008). Auch die Synthese eines kompletten eukaryotischen Hefechromosoms wurde im Jahr 2014 erfolgreich durchgeführt (Annaluru et al. 2014).

- Die Herstellung des Antimalaria-Medikaments Artemisinin mit Hilfe eines maßgeschneiderten Stoffwechselweges in *S. cerevisiae* fand im Jahr 2006 weltweit große Beachtung (Ro et al. 2006). Bevor Artemisinin mit Hilfe der SynBio produziert werden konnte, musste es in einem zeit- und kostenintensiven Verfahren aus dem Einjährigen Beifuß extrahiert werden. Die Synthetische Biologie ermöglicht nun eine wesentlich billigere und effizientere Möglichkeit das Medikament herzustellen.
- Im Jahre 2010 wurde die SynBio dann auch in den Medien und somit in der Öffentlichkeit verstärkt wahrgenommen. Der Grund war eine Publikation der Forschergruppe um Craig Venter aus diesem Jahr, welche ein bakterielles Genom im Reagenzglas synthetisierte und das synthetisch hergestellte Genom anschließend in einem anderen Bakterium „zum Leben erweckte“ (Gibson et al. 2010).
- Ein weiterer Meilenstein in der Geschichte der Synthetischen Biologie ist die Entdeckung des CRISPR/Cas9 Systems zur Genomeditierung im Jahr 2012 (Jinek et al. 2012). Mit Hilfe dieser Methode ist nun eine schnelle und einfache Methode gefunden worden, um das Genom verschiedenster Organismen gezielt zu manipulieren (Abb. 2).
Eine spezielle Anwendung des CRISPR/Cas-Verfahrens ist die Konstruktion eines rekombinanten Gene Drive Systems (Gantz and Bier 2015). Es handelt es sich hierbei um eine „genetische Kettenreaktion“, die genutzt werden kann, um sehr schnell das Genmaterial einer ganzen Population zu ändern (Abb. 2).
- Im März 2016 war es dann wieder die Forschergruppe um Craig Venter, die das Lebewesen mit dem weltweit kleinsten Genom geschaffen hat. Die Minimalzelle mit dem Namen *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn3.0 besitzt mit 473 Genen die für ein eigenständiges Leben nötige minimale Genomausstattung (Hutchison et al. 2016).

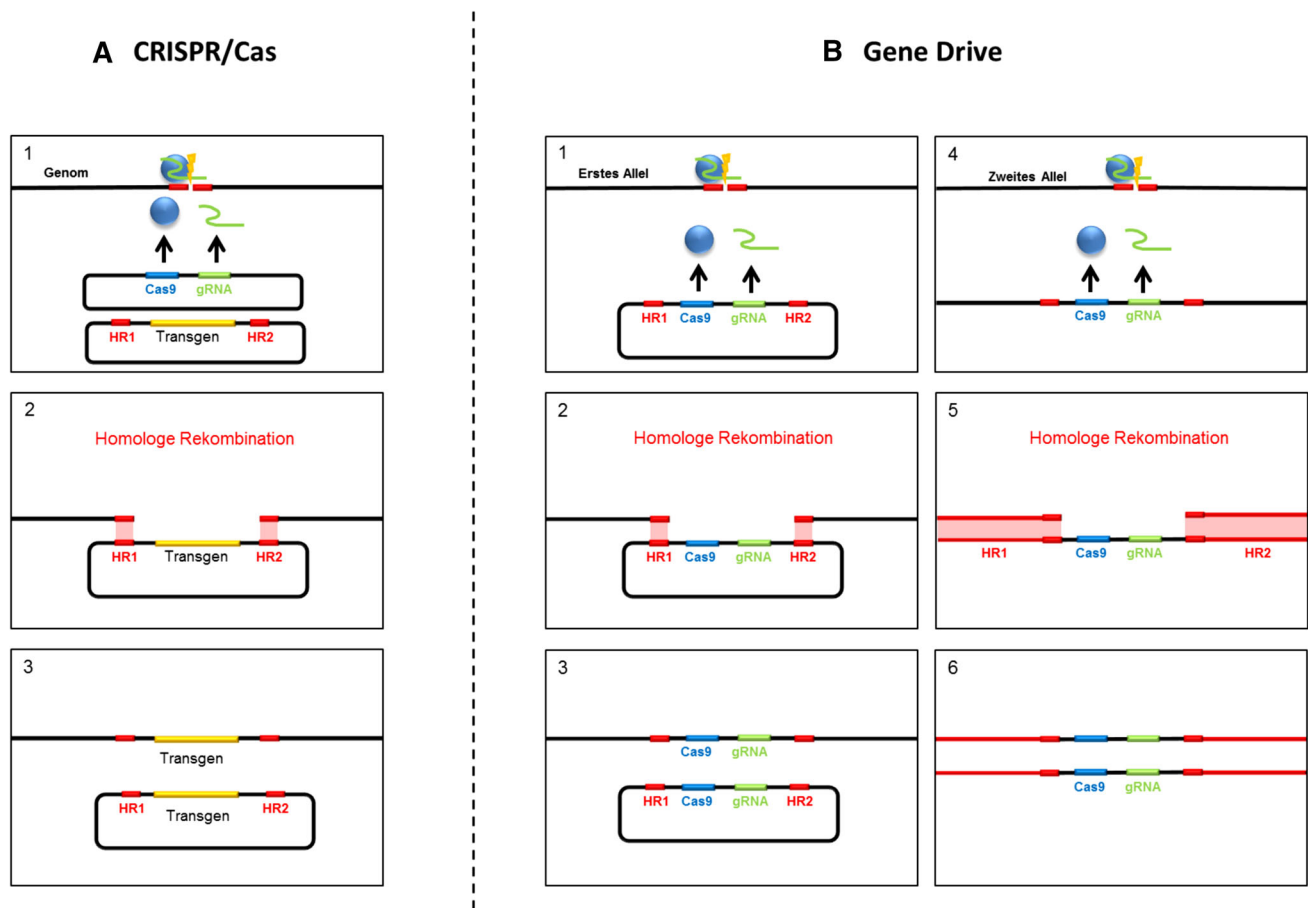


Abb. 2 a Klassische CRISPR/Cas Technologie zur Insertion eines Transgens. Eine guide RNA führt die Endonuklease Cas9 gezielt zu einer bestimmten DNA-Sequenz, an welcher anschließend ein Schnitt gesetzt wird. Durch homologe Rekombination kann ein Transgen in den Bereich eingefügt werden. Da es sich um eine transiente Methode handelt ist das CRISPR/Cas System anschließend

nicht mehr nachweisbar. **b** Beim Gene Drive ermöglicht die Schaltung der homologen Bereiche vor und nach der CRISPR/Cas Kasette das Weitergeben des Gene Drives an das zweite Allel. Es entsteht eine Art genetische Kettenreaktion, und das eingefügte DNA-Stück wird an die Nachkommen weitergegeben. (Abkürzungen: Homologe Region (HR), guide RNA (gRNA))

4 Regulierung der Synthetischen Biologie in Deutschland

Bislang gibt es weder in Deutschland noch in Europa eine spezifische gesetzliche Regelung für die Synthetische Biologie (Straßheim 2016). Eine Regulierung findet in Deutschland derzeit über das Gentechnik-Gesetz (GenTG) statt. Um von diesem erfasst zu werden, muss ein durch SynBio hergestellter Organismus unter die Definition eines gentechnisch veränderten Organismus (GVO) fallen. Ein GMO wird im GenTG als „Organismus, mit Ausnahme des Menschen, dessen genetisches Material in einer Weise verändert worden ist, wie sie unter natürlichen Bedingungen durch Kreuzen oder natürliche Rekombination nicht vorkommt“ definiert. In Deutschland können alle Organismen, die derzeit mithilfe der Synthetischen

Biologie erzeugt werden, durch das GenTG bewertet und eingestuft werden. Sollten in fernerer Zukunft Protozellen entstehen, die selbstständig replizieren, wären diese nicht vom GenTG abgedeckt und bedürften eventuell einer erweiterten Risikobewertung (Straßheim 2016). Die ZKBS (Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit) hat aufgrund der dynamischen und vielfältigen Entwicklung der SynBio den Auftrag erhalten, ein wissenschaftliches Monitoring durchzuführen und die aktuellen Entwicklungen der SynBio kritisch zu begleiten.

Am Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) wurde im Jahr 2015 ein Projekt gestartet, welches sich mit dem aktuellen Entwicklungsstand der Synthetischen Biologie befasst. Ziel des Projekts ist es, einen umfassenden

Überblick über die derzeitigen Forschungsvorhaben auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie zu gewinnen. Ein weiterer Schwerpunkt des Projekts liegt in der Entwicklung konkreter Strategien zur analytischen Überwachung der identifizierten Forschungsvorhaben.

Danksagung Wir danken dem Bayerischen Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz (StMUV) für die finanzielle Unterstützung.

Literatur

- Annaluru N, Muller H, Mitchell LA, Ramalingam S, Stracquadanio G, Richardson SM, Dymond JS, Kuang Z, Scheifele LZ, Cooper EM, Cai Y, Zeller K, Agmon N, Han JS, Hadjithomas M, Tullman J, Caravelli K, Cirelli K, Guo Z, London V, Yeluru A, Murugan S, Kandavelou K, Agier N, Fischer G, Yang K, Martin JA, Bilgel M, Bohutskyi P, Boulter KM, Capaldo BJ, Chang J, Charoen K, Choi WJ, Deng P, DiCarlo JE, Doong J, Dunn J, Feinberg JI, Fernandez C, Floria CE, Gladowski D, Hadidi P, Ishizuka I, Jabbari J, Lau CYL, Lee PA, Li S, Lin D, Lindner ME, Ling J, Liu J, Liu J, London M, Ma H, Mao J, McDade JE, McMillan A, Moore AM, Oh WC, Ouyang Y, Patel R, Paul M, Paulsen LC, Qiu J, Rhee A, Rubashkin MG, Soh IY, Sotuyo NE, Srinivas V, Suarez A, Wong A, Wong R, Xie WR, Xu Y, Yu AT, Koszul R, Bader JS, Boeke JD, Chandrasegaran S (2014) Total synthesis of a functional designer eukaryotic chromosome. *Science* 344(6179):55–58
- Cello J, Paul AV, Wimmer E (2002) Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science* 297(5583):1016–1018
- EU-Kommission (2014): SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks), SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), SCHER (Scientific Committee on Health and Environmental Risks), Opinion on Synthetic Biology I Definition, 25. September 2014. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_044.pdf. Accessed 23 Nov 2016
- Gantz VM, Bier E (2015) The mutagenic chain reaction: a method for converting heterozygous to homozygous mutations. *Science* 348(6233):442–444
- 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 III, Smith HO (2008) Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome. *Science* 319(5867):1215–1220
- Gibson DG, Glass JI, Lartigue C, Noskov VN, Chuang RY, Algire MA, Benders GA, Montague MG, Ma L, Moodie MM, Merryman C, Vashee S, Krishnakumar R, Assad-Garcia N, Andrews-Pfannkoch C, Denisova EA, Young L, Qi ZQ, Segall-Shapiro TH, Calvey CH, Parmar PP, Hutchison CA III, Smith HO, Venter JC (2010) Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science* 329(5987):52–56
- Hutchison CA III, Chuang RY, Noskov VN, Assad-Garcia N, Deerinck TJ, Ellisman MH, Gill J, Kannan K, Karas BJ, Ma L, Pelletier JF, Qi ZQ, Richter RA, Strychalski EA, Sun L, Suzuki Y, Tsvetanova B, Wise KS, Smith HO, Glas JI, Merryman C, Gibson DG, Venter JC (2016) Design and synthesis of a minimal bacterial genome. *Science* 351(6280):aad6253. doi:10.1126/science.aad6253
- Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E (2012) A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 337(6096):816–821
- Ro DK, Paradise EM, Ouellet M, Fisher KJ, Newman KL, Ndungo JM, Ho KA, Eachus RA, Ham TS, Kirby J, Chang MCY, Withers ST, Shiba Y, Sarpong R, Keasling JD (2006) Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature* 440(7086):940–943
- Straßheim S (2016). Was ist Synthetische Biologie – und wie wird sie reguliert? Band 9 der Schriftenreihe - Gentechnik für Umwelt und Verbraucherschutz. Herausgeber: Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL), Erlangen
- TAB (2015): Synthetische Biologie – die nächste Stufe der Bio- und Gentechnologie (Autoren: Arnold Sauter, Steffen Albrecht, Davy van Doren, Harald König, Thomas Reiß, Rüdiger Trojok). TAB Arbeitsbericht Nr. 164, Berlin. <http://www.tab-beim-bundestag.de/de/pdf/publikationen/berichte/TAB-Arbeitsbericht-ab164.pdf>. Accessed 23 Nov 2016
- ZKBS (2012) Zwischenbericht. Monitoring der Synthetischen Biologie in Deutschland. Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (BVL). Az. 46012. http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/06_Gentechnik/ZKBS/01_Allgemeine_Stellungnahmen_deutsch/01_allgemeine_Themen/Synthetische_Biologie.pdf?__blob=publicationFile&v=3. Accessed 23 Nov 2016