https://mail.gen-ethisches-netzwerk.de/node/1633

Gen-ethischer Informationsdienst

Schlagen synthetische Pflanzen Wurzeln?

Synthetische Biologie - Design am Reißbrett

AutorIn
Benno Vogel

Gentechnologie war früher - heute kommen WissenschaftlerInnen aus Forschung und Industrie als Synthetische BiologInnen daher.

Biologie ist Technologie“, sagt Robert Carlson. Er ist Geschäftsführer von *Biodesic*, einer Firma aus Seattle, die mit Hilfe biologischer Technologien Wirtschaft und Gesellschaft tief greifend verändern will. Eine seiner Visionen lautet: „In 50 Jahren werden Sie den *New Economist* auf einem Blatt lesen. Die Seite wird zwar nicht aussehen wie ein Blatt, aber sie wird gewachsen sein wie ein Blatt. Es wird nicht nur extra für seine Funktion gestaltet, sondern auch lebendig sein.“ Auch wenn Carlson anfügt, dass es ein wahres Kunststück wäre, Blätter als Sichtgeräte zu gestalten, so glaubt er dennoch, dass die Basis für die dafür notwendige Technik derzeit gelegt wird. Der Name dieser Technik lautet Synthetische Biologie. Sie soll - so Carlson - die Art und Weise, wie wir Organismen manipulieren können, dramatisch wandeln.

Prinzipien aus dem Ingenieurwesen

Während Carlson in seiner Vision eine lebendige Zeitung sieht, gibt es in der Fantasie von June Medford Bäume, an denen Dach, Wände und Fussböden eines Hauses wachsen. Medford ist Professorin an der *Colorado State University* und gehört zur wachsenden Schar von Forschenden, die Synthetische Biologie anwenden. Anders als die Mehrheit ihrer Zunft arbeitet sie jedoch nicht mit Bakterien, sondern mit Ackerschmalwand (Arabidopsis), der Modellpflanze der Agro-Biotechnologie. An ihr will Medford zeigen, dass Pflanzen genauso wie Bakterien gründlich umprogrammiert werden können, um neuartige Funktionen zu erfüllen. Noch stellt Medford keine Bäume her, an denen Dächer oder Fußböden wachsen, doch ihre Arbeit trägt bereits erste Früchte: 2007 hat Medford beim US-amerikanischen Patent- und Markenamt (USPTO) einen Antrag eingereicht, um von ihr entwickelte „Phytodetektoren“ vor Nachahmungen zu schützen. Das Herzstück dieser pflanzlichen Spürnasen ist ein synthetischer Signalweg, der aus mehreren Genen besteht. Eingefügt in die Ackerschmalwand führt er dazu, dass die Pflanzen ihr Chlorophyll abbauen, ihr typisches Grün verlieren und somit weiß werden, wenn ein äußerer Stoff - wie zum Beispiel ein Umweltgift - den Signalweg aktiviert. Auch wenn diese Phytodetektoren noch nicht den von Carlson angekündeten dramatischen Wandel der Manipulationstechniken widerspiegeln, so zeigen sie dennoch eins: Die Synthetische Biologie ist bei Pflanzen angekommen.

***Plug’n Play* mit Phytobricks**

Medford ist bisher eine der wenigen PflanzenwissenschafterInnen, die ihre Forschungsarbeiten unter dem Label Synthetische Biologie laufen lässt. Wie sich ihr Handwerk dabei von den bisherigen technischen Plattformen - der Gentechnik und dem *Metabolic Engineering* 1 - unterscheidet, ist oft noch unklar, sind doch die Grenzen zwischen den Techniken fließend. Unterschiede lassen sich derzeit vor allem in den Ambitionen ausmachen: Anders als BiotechnologInnen stellt June Medford an sich nämlich den Anspruch, bei ihrer Arbeit den drei aus dem Ingenieurwesen entlehnten Prinzipien - Standardisierung, Hierarchisierung und Trennung von Design und Fabrikation - zu folgen. Was das genau bedeutet, zeigt ein Blick nach Großbritannien. Dort ist 2008 das SPPI-Net lanciert worden, ein Netzwerk, an dem mehrere britische Universitäten beteiligt sind und das mit Hilfe der Synthetischen Biologie den Stoffwechsel von Pflanzen radikal umgestalten will, um die Industrie mit neuen Materialien zu versorgen. Eines der SPPI-Net Projekte leitet Jim Haseloff von der Universität Cambridge. Sein Ziel heißt: Standardisierung der Biobauteile von Pflanzen. Das Vorbild dafür liegt in Boston, wo Forschende vom Massachusetts Institute of Technology (MIT) mit dem „registry of standard biological parts“ bereits seit einigen Jahren einen webbasierten Katalog mit „Biobricks“, den Bausteinen von Bakterien unterhalten. Analog dazu will Haseloff nun einen Katalog mit „Phytobricks“ aufbauen. Wie seine KollegInnen in Boston kann er dabei auf dass Wissen der Systembiologie zurückgreifen. Hier haben die Forschenden eine Hierarchisierung von verschiedenen Abstraktionsebenen eingeführt, um die Komplexität biologischer Systeme besser handhaben zu können. Unterschieden werden dabei meistens drei Ebenen: Bauteile, Baugruppen und Systeme. Bauteile sind RNA, DNA und Proteine, die elementare biologische Funktionen beinhalten, Baugruppen sind eine Kombinationen von Bauteilen, die eine vordefinierte Funktion ausüben, und Systeme sind schließlich eine Kombination von Baugruppen. Damit aus den Bauteilen und Baugruppen funktionierende Systeme erstellt werden können, strebt Haseloff eine Standardisierung an: Ein breit akzeptierter Standard für Bauteile und -gruppen soll sicherstellen, dass ein *Plug’n Play* 2 der verschiedenen Teile und Gruppen möglich wird, unabhängig davon, in welchen Labors oder Firmen sie gestaltet und fabriziert wurden. Neben der Hierarchisierung und Standardisierung verfolgt Haseloff auch das dritte ingenieurwissenschaftliche Prinzip: die Trennung von Design und Fabrikation.

Design am Reißbrett

Während bei der herkömmlichen Gentechnik noch meist das Prinzip „Versuch und Irrtum“ vorherrscht und somit nach dem Motto gearbeitet wird: „Schleuse ein neues Gen in die Pflanze ein und schaue, was passiert“, will Haseloff die Funktion der neu einzuführenden genetischen Informationen vorab am Computer testen. Die Arbeitsgruppe von Haseloff entwickelt hierfür Softwareumgebungen, mit denen Wechselwirkungen zwischen Pflanzenzellen sowie die genetischen Eigenschaften der Zellen beschrieben und modelliert werden können. Mit dieser Software sollen dann neue genetische Programme am Computer gestaltet und getestet werden, bevor sie in Pflanzen eingefügt werden. Noch steht Haseloff beim Aufbau des Phytobrick-Registers und der Gestaltung neuer genetischer Programme am Anfang. Doch bereits jetzt ist klar, dass er in Zukunft bei Design und Fabrikation neuer Pflanzen nicht nur auf Phytobricks zurückgreifen wird, die in der Natur bereits existieren, sondern auch auf Bauteile, für die es keine natürliche Vorlage gibt. Möglich wird dies unter anderem dank der Fortschritte in der DNA-Fabrikation. Sie gelten als die treibende Kraft hinter der Synthetischen Biologie. Der Grund für die Bedeutung der DNA-Synthese-Techniken liegt darin, dass das Arbeiten mit synthetischer DNA im Vergleich zu den Standardmethoden der Gentechnik wesentliche Vorteile bringt: Die Forschenden sparen Arbeitszeit ein, sie brauchen keine materielle Vorlage mehr, sondern können auf Sequenzvorlagen zurückgreifen, und sie können mit DNA-Sequenzen arbeiten, für die es in der Natur keine Vorlage gibt. Letzteres erleichtert es den PflanzenwissenschaftlerInnen, auf Fortschritte beim Design von Proteinen zurückzugreifen und somit künstliche Phytobricks bei der Neuplanung von Pflanzen mit einzubeziehen. Die Herstellung von künstlichen Proteinen bedient nicht allein den Wissensdurst von Forschenden wie Medford und Haseloff, auch die Industrie zeigt Interesse an diesem Teilgebiet der Synthetischen Biologie.

Künstliche Proteine

„Wir glauben, dass wir unsere R&D Pipeline weiter ausbauen und unsere Führungsposition bei Biotech-Pflanzen behalten, wenn wir hochmoderne Proteindesignsoftware in Verbindung mit unseren Plattformen für Hochdurchsatz-Gen-Synthese 3 und Proteinreinigung nutzen“, sagt Steve Padgette, Leiter der Biotechnologiesparte bei Monsanto. Um die moderne Software einsetzen zu können, hat sein Konzern 2009 eine Kooperation mit dem Start-up-Unternehmen *Protabit* lanciert. Monsanto will mit der Design-Technologie von *Protabit* Proteine so optimieren, dass die Entwicklung ertragreicher Mais- und Sojasorten beschleunigt wird. Dass sich die großen Saatgutkonzerne für optimierte Proteine interessieren, ist nicht neu. Mehrere ihrer auf dem Markt erhältlichen Produkte enthalten Proteine, deren Gencode an die Eigenschaften der jeweiligen Wirtspflanze angepasst oder die aus einzelnen Teilen verschiedener Proteine zusammengesetzt sind. Dank technologischer Forschritte gehen die Angebote von Firmen wie *Protabit* jedoch über das hinaus, was bisher möglich war - wie weit zeigt die kalifornische Firma *Verdezyne*. Sie bietet nicht allein die Anpassung von Gencodes an die Wirtspflanzen an, sondern modelliert mit Computeralgorithmen auch die Struktur von Proteinen, um so diejenige Aminosäurensequenz vorherzusagen, die zu einer Optimierung der Proteinaktivität führt. Wie Monsanto wollen auch Syngenta und Pioneer diese Fortschritte nutzen. Beide Konzerne haben 2009 Verträge mit Proteindesign-Firmen abgeschlossen: Syngenta mit *Verdezyne* und Pioneer mit *Arzeda*. Noch bestehen die Angebote der Start-up-Firmen vor allem darin, natürlich vorkommende Proteine zu optimieren. Mit den Design-Plattformen der nächsten Generation dürften sie jedoch noch weiter gehen. An der *University of Washington* ist es nämlich unlängst gelungen, Proteine von Grund auf neu zu konstruieren. Die Forschenden haben dabei Enzyme kreiert, die nicht nur ohne natürliche Vorlage sind, sondern auch chemische Substanzen abbauen können, die in der Natur nicht vorkommen. Die Fantasie für mögliche Anwendungen wird grenzenlos. Auch wenn noch keine Pflanzen bekannt sind, die vollständig künstliche, im Labor gestaltete Proteine bilden, gibt es bereits einen Begriff, um sie zu benennen. Er heisst „xenogen“. Eingeführt hat ihn Kaare Nielsen von der Universität Tromsø 2003 in der Zeitschrift *Nature Biotechnology*. Als Nielsen damals seinen Artikel schrieb, war von Synthetischer Biologie noch kaum die Rede und weder Gene noch Proteine wurden als Phytobricks verstanden, die am Computer neu zusammengebaut und getestet werden können. Was jedoch damals schon vorhanden war und heute eine Schnittstelle zwischen Gentechnik und Synthetischer Biologie bildet, ist das Ziel, Pflanzen mit neuen, komplexen Eigenschaften auszustatten. Eine der Hürden, die diesem Ziel bislang entgegenstand, war das Fehlen von Techniken, mit denen sich gleichzeitig mehrere Gene in das Erbgut einer Pflanze einfügen lassen. Jetzt scheint das Manko behoben zu werden. Die Forschritte, die den von Carlson angekündeten dramatischen Wandel der Manipulationstechniken ermöglichen und sowohl Medford und Haseloff wie auch den Monsanto-Mann Padgette begeistern dürften, sind: die EXZACT- und DNE-Technologie em>directed nuclease editor), die Konstruktion synthetischer Chloroplasten und die Herstellung künstlicher Chromosomen.

Künstliche Genscheren

Die Chromosomen von Pflanzen gezielt an eine Stelle aufschneiden und an der Schnittstelle neue genetische Informationen einfügen - das war lange Zeit einer der unerfüllten Träume der Agro-BiotechnologInnen. Jetzt scheint der Traum in Erfüllung zu gehen. Dank Fortschritten beim Design von Proteinen gelingt es nämlich, künstliche Genscheren zu entwickeln. Diese Enzyme sollen eine ganz bestimmte Stelle eines Chromosoms erkennen können, dort an den Strang binden und dann gezielt einen Schnitt in die DNA machen. Die Möglichkeiten, die sich damit eröffnen: Bereits im Erbgut von Pflanzen vorhandene Gene sollen präzise editiert oder ausgeschaltet werden können. Mehr noch: Die durch den gezielten Schnitt im Chromosom entstehende Lücke soll nach Belieben gefüllt werden können, womit das gleichzeitige Einführen mehrerer Gene, das so genannte *gene stacking*, möglich wird. Angesichts der Möglichkeiten überrascht es nicht, dass Agrokonzerne lebendiges Interesse an den künstlichen Genscheren zeigen. Dow AgroSciences zum Beispiel hat zusammen mit *Sangamo BioSciences* die EXZACT-Technologie entwickelt. Laut Jerome Peribere, dem Geschäftsführer von Dow AgroSciences, hat diese Technologie „das Potential, die Zukunft der Landwirtschaft neu zu definieren“. Eine ähnlich begeisterte Einschätzung kann man bei Bayer CropScience hören. Der deutsche Konzern ist 2009 eine Kooperation mit der Firma *Precision BioSciences* eingegangen, um deren DNE-Technologie nutzen zu können. „Sie wird“, sagt Joachim Schneider, Leiter des

Geschäftsbereichs BioScience bei Bayer CropScience - „die Geschwindigkeit und Effizienz erhöhen, mit der wir technologische Lösungen auf den Markt bringen“. Neben Bayer CropScience setzt auch Pioneer auf die DNE-Technologie von *Precision BioSciences*; die Zusammenarbeit wurde 2008 lanciert. Der Branchenprimus Monsanto wiederum hat 2009 mit der französischen Firma *Cellectis* eine Lizenzvereinbarung geschlossen, um deren künstliche Genscheren nutzen zu können. Genscheren sind nicht die einzige neue Transformationstechnik, die bei den großen Saatgutkonzernen zu Begeisterung führt. Auch die Herstellung von künstlichen Chromosomen wird mit Enthusiasmus begrüßt.

Mini-Chromosomen

„Dies scheint das Werkzeug zu sein, von dem Landwirte und Agrarwissenschafter lange geträumt haben“, sagt Daphne Preuss, Professorin an der Universität von Chicago. Ihr ist es durch jahrelange Forschung an Arabidopsis gelungen, eine Technik zu entwickeln, mit der sich künstliche Chromosomen herstellen lassen. Mit diesen auch Mini-Chromosomen genannten Konstrukten sollen sich dereinst x-beliebig viele Gene und somit auch ganze Stoffwechselwege in Pflanzenzellen einfügen lassen. „Mit unserer Methode kann man mindestens zwei bis drei Jahre Züchtungsarbeit sparen, bei komplexen Projekten sogar mehr“, sagt Preuss. Wie erfolgreich ihre Arbeit ist, zeigt sich nicht nur darin, dass Preuss von der Fachzeitschrift *Science* als eine der führenden Forschenden im Bereich der Synthetischen Biologie gelistet wird und der weltgrößte Biotech-Branchenverband BIO sie in den Verwaltungsrat berufen hat, sondern auch bei ihrer Firma *Chromatin*. Dort stehen nämlich die großen Saatgutkonzerne Schlange, um an die Mini-Chromosomen-Technologie heranzukommen: 2009 hat Preuss als Geschäftsführerin von *Chromatin* Verträge mit Syngenta, Bayer CropScience und Dow AgroSciences geschlossen, zwei Jahre zuvor mit Monsanto. Auch wenn *Chromatin* dank ihrer Patente eine führende Position im Geschäft mit Mini-Chromosomen einnimmt, ist die Firma nicht allein in der neuen Sparte. Pioneer zum Beispiel unterhält ein eigenes Entwicklungsprogramm. Die zu Bayer gehörende deutsche Firma *Icon Genetics* wiederum besitzt bereits seit 2001 ein Patent auf die Herstellung künstlicher Pflanzenchromosomen. Ganz vorne mit dabei ist die kanadische Firma *Agrisoma*, die neue Chromosomen mit der firmeneigenen ETL-Technik baut. 2009 hat *Agrisoma* ihre Technik im Feld an Soja getestet. Laut Angaben der Firma ist dies der weltweit erste Freisetzungsversuch mit einer Pflanze, die neue Mini-Chromosomen enthält.

Synthetische Chloroplasten

Während die Entwicklung von künstlichen Genscheren und Mini-Chromosomen bereits weit fortgeschritten ist, steckt die Herstellung synthetischer Chloroplasten noch in den Anfängen. Doch auch hier ist eine neue Plattform am Entstehen, mit der sowohl Forschende der Synthetischen Biologie wie auch die Saatgutkonzerne ihre Ziele leichter umsetzen könnten. Mitsuhiro Itaya vom *Mitsubishi Kagaku Institute of Life Sciences* in Tokyo und seinen KollegInnen ist es unlängst gelungen, Reis-Chloroplasten von Grund auf neu herzustellen. Damit schafft die Gruppe die Voraussetzungen, um diese pflanzlichen Organellen umfangreich umprogrammieren zu können.

Pflanzen für den Mars

Genscheren, synthetische Chloroplasten und künstliche Chromosomen – für Forschende wie Medford und Haseloff bieten diese Entwicklungen willkommene Werkzeuge, um ihre Ambitionen - die Einführung ingenieurwissenschaftlicher Prinzipien bei der Herstellung von Pflanzen - umzusetzen. Für Männer wie Padgette wiederum, die führende Positionen bei Saatgutkonzernen innehaben, bieten die neuen Entwicklungen die Möglichkeit, Produkte schneller und effizienter herzustellen. Je nach Perspektive können die neuen Entwicklungen denn auch unterschiedlich verortet werden. Für die Einen sind sie der Synthetischen Biologie zuzuordnen, für Andere wiederum stellen sie eine extreme Form der klassischen Gentechnik dar. Auch wenn eine allgemeine, gültige Definition der Synthetischen Biologie fehlt und Umfang und Grenzen des neuen Forschungsgebietes noch debattiert werden, ist dennoch klar, dass das

Forschungslabel ans Tageslicht bringt, wie weit die Pflanzenbiologie in den letzten Jahren fortgeschritten ist. Ob diese Forschritte tatsächlich die Basis bilden, um dereinst eine lebende Zeitung oder einen Haus bauenden Baum zu kreieren, steht in den Sternen geschrieben. Dort dürfte auch nachzulesen sein, wie es um die Realisierbarkeit eines Projekts der *North Carolina University* steht. Hier wollen die Forschenden - finanziell unterstützt von der US-amerikanischen Raumfahrtbehörde NASA - mit der Synthetische Biologie Pflanzen so umgestalten, dass sie auf dem Mars überleben können. Nicht in den Sternen, sondern in diesem Beitrag steht geschrieben: Bevor Marsmenschen mit synthetischen Geschöpfen in Kontakt kommen, werden es die ErdbewohnerInnen tun. Ob sie es auch wollen? Gefragt hat sie bisher niemand.

- 1Metabolic Engineering bezeichnet die gezielte Veränderung von zellulären Stoffwechselwegen. Dabei werden entweder vorhandene Stoffwechselwege modifiziert oder neue Reaktionswege eingefügt.
- 2Plug’n Play: Ausdruck aus der Computerbranche, mit dem ein hoher Grad an Kompatibilität verschiedener Komponenten eines Systems - zum Beipiel einem Computer mit einem Drucker und/oder einem Bildschirm - zum Ausdruck gebracht werden soll. „Kabel einstecken und los geht es.“
- 3Hochdurchsatz-Gen-Synthese: Automatisiertes Verfahren, um DNA-Fragmente beziehungsweise Gene herzustellen. Vorstellbar wie ein Reagenzglas-Roboter.

Informationen zur Veröffentlichung

Erschienen in:
GID Ausgabe 198 vom Februar 2010
Seite 24 - 27