



DECHEMA

Biotechnologie

DISKUSSIONSPAPIER

Zukunftsforum Biotechnologie

Biotechnologie - der Schlüssel zur Bioökonomie



DAS DECHEMA ZUKUNFTSFORUM BIOTECHNOLOGIE

ist eine eigenständige Gruppierung innerhalb der Fachgemeinschaft Biotechnologie der DECHEMA - Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V.

Seine etwa 20 Mitglieder sind jüngere Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die nach der Promotion eine mindestens zweijährige Berufserfahrung in Wissenschaft oder Wirtschaft erworben haben. Sie repräsentieren ein breites Spektrum an Forschungsgebieten. Die Mitgliedschaft ist in der Regel auf vier Jahre beschränkt und erlischt spätestens ein Jahr nach Berufung auf eine W3-Professur. Wichtigstes Ziel des Zukunftsforums ist es, neue interessante Fragestellungen an den Schnittstellen der vielfältigen Disziplinen der Biotechnologie zu identifizieren und Trends zu erkennen.

Weitere Informationen finden Sie unter <http://biotech.dechema.de/zukunft>

INHALTSVERZEICHNIS

<i>Einleitung</i>	4
<i>Zusammenfassung</i>	5
<i>Die Handlungsfelder:</i>	
1 <i>Gesundheit</i>	8
2 <i>Ernährungssicherheit</i>	23
3 <i>Nachhaltige Agrarproduktion</i>	37
4 <i>Industrielle Nutzung Nachwachsender Rohstoffe (Industrielle Biotechnologie)</i>	53
5 <i>Energieträger aus Biomasse</i>	68
<i>Neue Technologien</i>	80
<i>Die Autoren</i>	99

EINLEITUNG

Die Biotechnologie, als anwendungsorientierte und interdisziplinäre Wissenschaft im Schnittfeld von Biologie, Medizin, Chemie und Ingenieurwissenschaften, hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einem wichtigen Innovationsmotor entwickelt und hohe wirtschaftliche Bedeutung erlangt. So werden heutzutage nicht nur Lebensmittel und -zusatzstoffe, sondern auch pharmazeutische Produkte, Fein- und „Bulk“-Chemikalien, Biokraftstoffe sowie Enzyme für verschiedenste Anwendungen mittels biotechnologischer Verfahren hergestellt. Von der Biotechnologie werden wichtige Forschungsimpulse für eine zukünftige biobasierte Wirtschaft, die sogenannte „Bioökonomie“, ausgehen.

Bereits in der vielbeachteten Biotechnologiestudie der DECHEMA von 1974 wurde die Rohstoffsicherung durch Verwertung von Abfällen und Rückständen als wichtiges Zukunftsthema der biotechnologischen Forschung identifiziert. Heute, 40 Jahre später, sind diese Themen angesichts wachsender Weltbevölkerung und gleichzeitig schwindender Erdöressourcen aktueller denn je. Damals wurden z.B. die Verwertung von Stroh für mikrobielle Prozesse oder die biologische Stickstofffixierung als Forschungsaufgaben benannt. Heute würde man die Verwendung weiterer Lignocellulose-haltiger Biomaterialien wie Hölzer und Gräser sowie die mikrobielle Fixierung von Kohlenstoffdioxid zur Herstellung chemischer Produkte hinzufügen. Einige der bereits damals identifizierten Schwerpunktthemen, etwa die gezielte genetische Manipulation von Zellen oder die Gewinnung geeigneter Biokatalysatoren für die biotechnologische Produktion, machten in den letzten 40 Jahren auch dank öffentlicher Forschungsförderung große Fortschritte. Durch immer neue technologische Entwicklungen angetrieben, bergen diese Themen weiterhin ein großes Forschungs- und Anwendungspotential. Sie werden auch in Zukunft maßgeblich dazu beitragen, Innovationen den Weg zu ebnen.

Mit dem vorliegenden Diskussionspapier werfen die Mitglieder des Zukunftsforums der Fachgemeinschaft Biotechnologie der DECHEMA e.V. nach 40 Jahren wieder einen Blick nach vorn auf die Rolle der Biotechnologie in der zukünftigen Bioökonomie. Bezug nehmend auf die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) veröffentlichte „Nationale Forschungsstrategie BioÖkonomie 2030“ stellt das Zukunftsforum Biotechnologie die aus seiner Sicht vordringlichen Herausforderungen und Lösungsansätze zu den zentralen Handlungsfeldern – Gesundheit, Ernährungssicherheit, nachhaltige Agrarproduktion, industrielle Nutzung nachwachsender Rohstoffe sowie der energetischen Nutzung von Biomasse – vor. Insbesondere Deutschland, arm an fossilen Rohstoffen, ist auf eine erfolgreiche und nachhaltig wirtschaftende Bioökonomie angewiesen. Die Biotechnologie wird darin eine zentrale Rolle spielen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die biobasierte Wirtschaft, kurz Bioökonomie, ist eine umfassende Antwort auf die großen globalen Herausforderungen. Hierzu zählen der Kampf gegen verbreitete lebensbedrohende Krankheiten und die ausreichende Versorgung mit Nahrung, Wasser und Rohstoffen unter Bewahrung der natürlichen Ressourcen. Die Biotechnologie als "angewandte Biologie" wird viele der dafür notwendigen Innovationen und Produkte liefern.

Im Zentrum stehen zweckgerichtet programmierte Zellen. Die Werkzeuge zur genetischen Manipulation werden immer leistungsfähiger und treiben die Entwicklung voran – bis zum synthetischen Aufbau ganzer Genome. Neue Technologien erlauben tiefe Einblicke in den Ablauf und die Kontrolle zellulärer Prozesse und liefern die Erkenntnisse für den rationalen Auf- und Umbau von Stoffwechselwegen. Produktionsorganismen werden sich in der Zukunft nach Maß schneiden lassen. Die Synthetische Biologie öffnet Wege zu visionären Lösungen: Biotech-Pflanzen, die auch auf minderwertigen oder trockenen Böden wertvolle Rohstoffe produzieren, „Mikrobielle Chemiefabriken“, die Holz als Nahrungsquelle nutzen, um daraus Chemikalien herzustellen, Algen, die mit der Energie des Sonnenlichts Kohlendioxid und Wasser direkt in Kraftstoffe umwandeln oder Bakterien, die dazu elektrische Energie nutzen. Sie könnten helfen, den Kraftstoffbedarf ressourcenschonend zu decken ohne wertvolle landwirtschaftliche Flächen zu beanspruchen. Nützlich wären auch Designer-Mikroorganismen, die aus armen Erzen und Recyclinglaugen seltene Metalle gewinnen oder auf diese Weise Umweltbelastungen mindern.

Die Erforschung von Krankheitsursachen und der Wandel zu einer präventiven, Personalisierten Medizin profitieren von den Erkenntnissen der Systembiologie; die Medizin wird zu einer quantitativen Disziplin. Ihr therapeutisches Arsenal wird sich ebenfalls durch die Synthetische Biologie erweitern: Spezifisch auf Krankheitserreger und Tumorzellen abgerichtete Killerzellen, neue Wirkstoffe aus bislang ungenutzten Organismen, Bakteriophagen, die pathogene Bakterien zerstören oder vollsynthetische Impfstoffe aus nachgebauten Antigenen werden neue nützliche Waffen gegen Krankheiten sein. Zelluläre Produktionssysteme zur Herstellung komplexer Biopharmazeutika und neuartige Ansätze für Gen- und Zelltherapien werden möglich. Auch die hohen Erwartungen an die regenerative Medizin sind ohne diese Fortschritte nicht zu erfüllen. Das gewaltige Potential von Gentherapie und Stammzellforschung kombiniert mit den Möglichkeiten der Synthetischen Biologie ist nicht einmal ansatzweise ausgelotet.

Um den weltweit wachsenden Nahrungsmittelbedarf nachhaltig decken zu können, werden große Ertragssteigerungen der Landwirtschaft notwendig sein. Sie werden sich ohne Pflanzenbiotechnologie nicht verwirklichen lassen. Auch Aquakulturen, Insekten und Mikroorganismen werden als Proteinquellen und zur Versorgung mit essentiellen Nahrungsmittelkomponenten genutzt werden müssen. Für Letzteres werden auch Mikroorga-

nismen dienen, in denen neue Biosynthesewege etabliert wurden. Die hohen Ansprüche an eine nachhaltige, ressourcenschonende **Agrarproduktion** sind nur mit biotechnologischen Innovationen realisierbar, etwa den erwähnten robusten Biotech-Pflanzen, neuen Konzepten der biologischen Schädlingsbekämpfung, Bodenbakterien, die Pflanzennährstoffe verfügbar machen, und vieles mehr. Die Grüne Biotechnologie ist eine notwendige, aber keineswegs hinreichende technologische Lösung für diese großen Aufgaben. Vielmehr bedarf es der Koordination zahlreicher technischer, sozialer und politischer Maßnahmen; darunter der erleichterte Zugang zu moderner Agrartechnik, effiziente Wasserversorgungssysteme, eine bessere Logistik von Agrarprodukten, Qualifikation und Know-how-Transfer. Die Nutzung urbaner Flächen für die Agrarproduktion, etwa durch „Vertical Farming“, könnte Versorgungsprobleme in Ballungsräumen mindern. Sie erfordert jedoch noch gründliche technologische und sozioökonomische Analysen.

Bei der Umwandlung von Rohstoffen in Grundchemikalien und hochwertige Folgeprodukte eröffnet die **industrielle Biotechnologie** neue, besonders ressourcenschonende Wege. Mikroorganismen werden bereits für die industrielle Produktion eingesetzt. Die Methoden der Synthetischen Biologie werden immer leistungsfähigere Stämme hervorbringen und ein breites Produktspektrum zugänglich machen, darunter auch innovative neue Produkte. Sie ermöglichen die Konstruktion von Mikroorganismen mit einer minimalen Gen-Ausstattung (Chassisorganismen), in die beliebige Biosynthesegencluster integriert werden, um Rohstoffe direkt in hochwertige Produkte umzuwandeln. Biokatalytische und elektroenzymatische Verfahren werden zunehmend Einsatz finden, um chemische Stoffumwandlungen unter milden Bedingungen hochselektiv durchzuführen. Es existiert bereits eine große Auswahl an technisch nutzbaren Enzymen und die heranreifenden Methoden des Protein Designs werden neue, auf beliebige Umwandlungen spezialisierte und an die Prozessbedingungen optimal angepasste Biokatalysatoren verfügbar machen. Entwicklungszeiten und wirtschaftliche Risiken von neuen biotechnologischen Prozessen werden sich mit Hilfe von Computermodellen und der Automatisierung sowie Miniaturisierung der Entwicklungsverfahren minimieren. Moderne Monitoringmethoden und ressourcenschonendes Downstream Processing werden die Effizienz verbessern. Die Methoden und Technologien der industriellen Biotechnologie müssen konsequent weiterentwickelt und in etablierte Konzepte integriert werden, eine Vielzahl von Problemen können Chemie, Biotechnologie und Verfahrenstechnik nur gemeinsam lösen.

Energieträger aus Biomasse, d.h. Biogas und Biokraftstoffe, werden als Energiespeicher für die bedarfsgerechte Bereitstellung regenerativer Energie Teil der zukünftigen Energieversorgung sein. Biokraftstoffe werden aufgrund ihrer Energiedichte für den Flug- und Fernlastverkehr und die Landwirtschaft unverzichtbar werden. Die biotechnischen Herstellprozesse verlangen eine innovative Stamm- und Prozessentwicklung, um ökonomische und ökologische Vorgaben einhalten zu können, die sich auch aus der begrenzten Verfügbarkeit von Biomasse ergeben. Sie müssen hinsichtlich der Substratnutzung, einschließlich der Verwertung ganzer Pflanzen, flexibel und besser steuerbar sein. Mikroor-

ganismen, die Reststoffströme auch im Verbund mit der stofflichen Verwertung effizient nutzen, werden Ökobilanzen und Wirtschaftlichkeit der Prozesse verbessern. Sie sind zugleich geeignet, den Ressourcen-Konflikt von Nahrungsmittel- und Rohstoffproduktion zu entschärfen. Großes Potential dafür hat die biotechnologische Nutzung Lignozellulose-haltiger Biomasse, die aber noch eine große Herausforderung für Forschung und Entwicklung darstellt. Elektrische Energie wird sich direkt zur mikrobiellen Produktion von Kraftstoffen aus energiearmen Substraten wie CO₂ nutzen und auf diese Weise speichern lassen. Algen bieten interessante Perspektiven für die energetische Nutzung von Sonnenlicht, die Prozesse haben aber noch einen hohen Optimierungsbedarf. Für diese zwei sehr unterschiedlichen Optionen sind neue Lösungen in Gestalt maßgeschneiderter „Designer-Organismen“ in Sicht.

Die Umstellung unserer Rohstoffversorgung auf Biomasse wird unvermeidlich werden. Sie wird nur dann gelingen, wenn die ökologisch vorteilhaften Bioprozesse, die sich idealerweise durch einen hohen Vernetzungsgrad der Stoff- und Energieströme auszeichnen, auch ökonomisch wettbewerbsfähig sind. Wegen der Streckung der Vorräte durch neu erschlossene fossile Lagerstätten besteht jedoch das Risiko, dass Forschungsanstrengungen erlahmen und sich der Markterfolg biobasierter Produkte und Energieträger verzögert.

Ein nachhaltiger Entwicklungsschub kann von internationalen Forschungsverbänden ausgehen, die auch über die Grenzen der Europäischen Union hinausreichen – insbesondere mit forschungsintensiven Nationen wie den USA oder Japan. Sinnvoll wäre es, dass Ausschreibungen gleichzeitig in den Zielnationen veröffentlicht werden, so dass Antragstellung, Begutachtung und Beginn der Förderung parallel erfolgen können.

1 GESUNDHEIT

Herausforderungen

Nach Statistiken der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist weltweit die Lebenserwartung dank verbesserter Hygiene und medizinischer Versorgung in den letzten 60 Jahren von durchschnittlich 50 Jahren auf etwa 68 Jahre gestiegen. In Deutschland erhöhte sie sich sogar in den letzten 10 Jahren noch deutlich auf 80,7 Jahre. Das ungebremsste Bevölkerungswachstum in den Entwicklungsländern und die Überalterung der Gesellschaften in den entwickelten Ländern werden die Gesundheitsversorgung in den kommenden Jahrzehnten enorm herausfordern. Nachhaltige Strategien zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionskrankheiten, Krebs, Immundysfunktionen, metabolischen Störungen und altersbedingten degenerativen Erkrankungen werden dringend benötigt. Während in den Entwicklungsländern vor allem der Zugang zu sauberem Wasser und bezahlbaren Medikamenten sowie eine bessere ärztliche Versorgung Vorrang haben, stehen die entwickelten Länder vor völlig neuartigen Problemen, deren Lösung massive Forschungsanstrengungen erfordern wird [1]. Vor allem die westlichen Gesundheitssysteme werden zunehmend durch altersbedingte Krankheiten wie Demenz und Krebs und durch Lifestyleerkrankungen (Metabolisches Syndrom, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Allergien) finanziell belastet. In der Medikamentenentwicklung müssen neue, modellbasierte Ansätze etabliert werden, um die Entwicklungskosten für neue Substanzen und damit verbundene Belastungen des Gesundheitswesens zu reduzieren.

Stand der Forschung und Technik

Wer heute in Deutschland zum Arzt geht, muss in der Regel bereits klinisch sichtbar erkrankt sein, um eine Behandlung zu erhalten. Dabei hat er die Auswahl zwischen einigen wenigen Therapieoptionen, deren Wirkungen und Nebenwirkungen in klinischen Studien an großen Kohorten untersucht wurden, die möglichst einer Normalverteilung der Bevölkerung entsprechen. Egal, ob der Patient weitgehend gesund und mittleren Alters ist, oder ob er mehrere Altersgebrechen aufweist, in der Regel wird dennoch die gleiche Therapie angewandt. Nur in wenigen Ausnahmen gibt es heute bereits individualisierte Therapieempfehlungen, die auf die genetische Dispositionen der Patienten Rücksicht nehmen, wie beispielsweise der Östrogen-Rezeptorstatus bei der Brustkrebsbehandlung. Sowohl die Prävention als auch die personalisierte Therapie stecken sichtbar noch in den Kinderschuhen. Ein Grund dafür ist, dass für viele Krankheiten (Entstehung, Phänotyp, Verlauf) ein molekulares Verständnis heute nur ansatzweise vorhanden ist. Insbesondere multifaktorielle Erkrankungen sind kaum verstanden, folglich kann aus personalisierten Daten nur selten eine individualisierte Therapie abgeleitet werden.

Waren Medikamente früher fast ausschließlich kleine, chemisch synthetisierte Moleküle, so sind viele der heute therapeutisch unentbehrlichen und ökonomisch bedeutsamen Therapeutika Proteine (z.B. Antikörper) und Peptide (z.B. Kunstinsulin), welche biotech-

nologisch erzeugt worden sind. Neben den hohen Kosten treten aber auch mit diesen neuen Pharmaka Probleme auf, etwa hinsichtlich ihrer Immunverträglichkeit, Spezifität und Wirkdauer.

Visionen und wünschenswerte Entwicklungen

Für die Zukunft kann ein enormes Wachstum des Markts für Gesundheitsprodukte angenommen werden, einhergehend mit der zunehmenden ökonomischen Bedeutung dieses Wirtschaftssektors. Ein wesentlicher Aspekt der Bioökonomie, der hier ausdrücklich betont werden soll, ist die hohe Priorität für nachhaltige Lösungen. Darunter ist zu verstehen, dass nicht die Maximierung von Gewinnen, sondern das Ziel der Verbesserung der Gesundheit im Sinne einer möglichst langen und gesunden Lebenszeit, im Mittelpunkt steht. Folglich stehen Aspekte wie die Prävention, die Analyse genetischer Risikofaktoren und die Anpassung des Lebensstils an genetische Risikofaktoren genauso im Fokus wie die Entwicklung neuer Medikamente und Therapien. In allen diesen Teilbereichen der modernen Medizin kann die Biotechnologie wichtige Beiträge leisten.

Im Sinne des Nachhaltigkeitsgedankens schätzen wir folgende Aspekte als besonders wichtig ein: *Erstens* die Verstärkung der Präventivmedizin und die Förderung gesunder Alterung. Dies erfordert ein tieferes Verständnis multifaktorieller Krankheiten und altersbedingter Krankheiten; Weiterentwicklung der regenerativen Medizin sowie die zeitnahe Bekämpfung von Infektionskrankheiten und Epidemien. *Zweitens* die Förderung Personalisierter Medizin. Sie umfasst den Einsatz von evidenzbasierter, personalisierter Prävention, Diagnose und individualisierter Therapieformen und -strategien, inklusive individuell angepasster Gentherapie für genetische Krankheiten. *Drittens* die nachhaltige Entwicklung und Produktion von Arzneimitteln (s.u.). Notwendig sind Verbesserungen im Hochdurchsatz-Screening von Substanz- und Naturstoffbanken, in silico Drug Design und Drug Testing. Auf diese Weise kann das Nutzen-Risiko-Profil von Medikamentenbehandlungen für die Patienten optimiert werden, so dass ein gewünschtes Therapieergebnis mit möglichst geringen Nebenwirkungen erzielt wird. Für die Produktion und Derivatisierung von Pharmaka eröffnet der Ansatz der Synthetischen Biologie völlig neue Chancen. Nachfolgend sollen einige Punkte skizziert werden, die für das Handlungsfeld Gesundheit entscheidend sind.

Bekämpfung von Infektionskrankheiten

Begünstigt durch globale Negativtrends (Temperaturanstieg, Wasserknappheit und -verschmutzung) breiten sich lebensgefährliche Infektionskrankheiten aus. Verschärft wird das Problem durch das Vordringen multiresistenter Erreger als Folge von unsachgemäßer Medikation in der Tierzucht und mangelnder Hygiene in Krankenhäusern und an Orten hoher Populationsdichte. Die durch die Globalisierung bedingte hohe Mobilität der Menschen begünstigt die weltweite Ausbreitung von Epidemien. Gefahr geht sowohl von

bereits bekannten viralen und bakteriellen Erregern aus, als auch von neuen Erregern, die in fremden Spezies entstehen und auf uns übergreifen, z.B. die Vogelgrippe.

Alternative Ansätze zur Bekämpfung von Infektionen: Die Zahl neu zugelassener Antibiotika nimmt stetig ab während die Resistenzen der Erreger zunehmen. Um mit der Neubildung multipler Resistenzen Schritt halten zu können, muss die Antiinfektivaforschung neuartige Strategien entwickeln. Die Synthetische Biologie könnte hier neue Möglichkeiten eröffnen [2,13,14]. Veränderte, rekombinante Bakteriophagen mit erweitertem Wirtsspektrum sind eine Option. Mikroorganismen, die neue Antibiotika erzeugen oder maßgeschneiderte Zellen, die pathogene Eindringlinge zielgerichtet aufspüren und zerstören, sind weitere Möglichkeiten. Der Weg dorthin ist allerdings noch weit und erfordert effizientere Werkzeuge zur genetischen Manipulation von Zellen. Eine weitere Möglichkeit liegt in der gentechnischen Suppression der bakteriellen Virulenz, um die pathogenen Wirkungen der Erreger zu vermindern, ohne essentielle Funktionen lahm zu legen [3]. Dadurch wird der unerwünschte Selektionsdruck in Richtung Resistenzbildung vermindert. Ähnliche Strategien kennen wir aus der Natur. Im Dünndarm der Menschen werden endogene Peptide produziert, die die Virulenz der fakultativ pathogenen, symbiotischen Darmbakterien regulieren. Die Erforschung (Struktur, Bindungseigenschaften) solcher antibakterieller Peptide mit bakteriostatischer Wirkung sowie deren Zusammenspiel für ein gesundes mikrobielles Gleichgewicht, ist ein relativ neues, vielversprechendes Grenzgebiet der Biotechnologie.

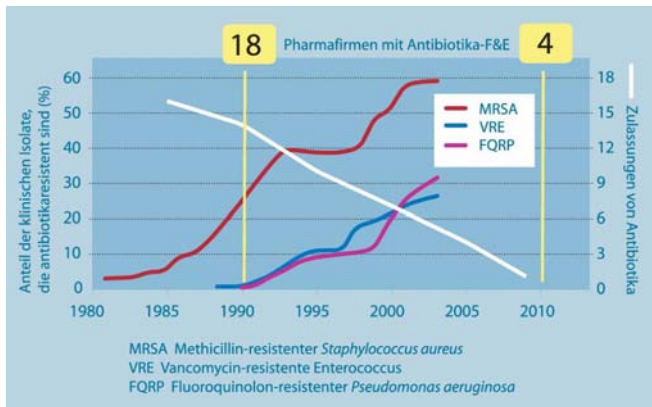


Abb. 1 Antibiotikaresistente pathogene Bakterien sind auf dem Vormarsch während neue Wirkstoffe fehlen (nature 10.1038/472032a)

Eine andere biotechnologische Strategie gegen von Insekten übertragene Krankheiten (Malaria, Dengue Fieber), ist die kontrollierte Reduktion der Überträger durch Freisetzung transgener Insekten, deren Nachwuchs nicht überlebensfähig oder nicht vermehrungsfähig ist. Erreicht wird dies durch das Einbringen synthetischer Gene, die entweder konditionell letal wirken oder eine Abhängigkeit von natürlich nicht vorkommenden Metaboliten erzeugen. Diese kostengünstige und nachhaltige Strategie dürfte sich sowohl zur Bekämpfung von Epidemien, als auch gegen Schadinsekten in der Landwirtschaft eignen (s. „Ernährungssicherheit“). Die Nachhaltigkeit wie auch die Akzeptanz in der Bevölkerung für derartige Technologien erfordert jedoch eine Diskussion und

Analyse der potenziellen versteckten, etwa ökologischen Risiken solcher Eingriffe. Wünschenswert wäre hier die Daten-basierte quantitative mathematische Modellierung der Ökosysteme über einen längeren Zeitraum, um mögliche ökologische Schäden auszuschließen.

Impfstoff-Entwicklung: Mit Blick auf Verträglichkeit und Spezifität sowie Kosteneffizienz und Nachhaltigkeit sind wirksame Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten in ihrer Bedeutung kaum zu überschätzen. Auch hier gibt es weiteren Forschungsbedarf. Absolut wünschenswert ist die Erweiterung von Chemo-Immuntherapien auf Krankheiten, die bislang nicht wirksam bekämpft werden konnten (Grippe, HIV, Krebs). Ebenfalls ist es wichtig, auf Epidemien, die durch neuartige Erreger verursacht werden, schneller und nachhaltiger reagieren zu können. Dies erfordert die präzisere Vorhersage von Infektionsausbrüchen, um die enormen Kosten der Impfstoff-Lagerung zu senken. Bessere systembiologische Simulationen von Epidemien sind dafür unverzichtbar.

Neue Trends in der Impfstoffentwicklung gehen unterschiedliche Wege zur Erzeugung der Immunantwort: Eine Strategie setzt auf chimäre und synthetische Antigene, sowie auf virus-ähnliche Partikel oder synthetisch abgeschwächte Viren zur Anregung angeborener und adaptiver Immunantworten. Ein anderer Ansatz zielt auf die biotechnologische Entwicklung von RNA-Vakzinen, die eine in vivo-Produktion von Antigenen in den Zielzellen ermöglichen. Beide Ansätze erfordern weitere Forschung. Oftmals bereitet die rechtzeitige Herstellung von Impfstoffen bei Epidemien oder saisonalen Infektionen Probleme. Sie könnten durch Zellkultursysteme, umprogrammierte Mikroorganismen und synthetische Vakzine gelöst werden.

Verstärkung der präventiven Medizin

Eine große Herausforderung ist die Gestaltung des Übergangs von der konventionellen Medizin zu einer regenerativen und präventiven Medizin. Der biotechnologische Fortschritt der letzten Jahre verbesserte die präventive Medizin deutlich. Dennoch bedarf es weiterer Forschung, um Krankheitsverläufe zuverlässiger prognostizieren zu können. Dabei spielen unter anderem Computersimulationen eine wichtige Rolle, die patientenspezifische Informationen modellgestützt verarbeiten können. Verbesserte prognostische Möglichkeiten in der präventiven Medizin sollten auch Vorbehalte in der Bevölkerung gegenüber den ärztlichen Vorsorgemöglichkeiten (Mammografie, Darmspiegelung) abbauen. Das zunehmende Bewusstsein für Vorbeugung könnte man nutzen, um mittels dieser Testsysteme rechtzeitige medizinische Behandlungen zu fördern. Beispiele wären Lab-on-the-Chip Sensoren, die Metaboliten in Körperflüssigkeiten bestimmen [4,5] und Auskunft über die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen geben. Computermodelle werden eine zunehmend wichtigere Rolle spielen, um die Mediziner bei der Interpretation von Daten zu unterstützen.

Förderung gesunder Alterung

Ohne grundlegende technologische Erneuerungen wird die medizinische Versorgung auf dem heutigen Niveau finanziell nicht mehr lange möglich sein. Dies liegt im demographischen Wandel unserer Gesellschaft begründet, in der ein immer kleinerer Teil der Bevölkerung die medizinische Versorgung einer zunehmenden Zahl chronisch kranker Menschen und einer alternden Bevölkerung stemmen muss. Hohe Kosten entstehen insbesondere durch chronische Erkrankungen, die zunehmend auch bei relativ jungen Menschen auftreten. Folglich lassen sich Kosten einsparen, indem die gesunde Lebensspanne („Lifespan“) verlängert wird. Die Entstehung von Krankheiten zu verzögern, steht im Einklang mit dem Nachhaltigkeitsgedanken der Bioökonomie. Die Biotechnologie wird dazu beitragen, Lösungen für besseres Bewegen, Sehen, Hören, und Lernen in der älteren Bevölkerung zu finden. Dazu gehören etwa ergonomisch gerechte Prothesen aus Biohybrid-Materialien oder altersgerechte Nahrungszusatzmittel (Functional Food). Einen wichtigen Beitrag werden die Regenerative Medizin und die Personalisierte Medizin leisten.

Die **Regenerative Medizin** wird zunehmend bedeutsam für die Erhaltung der Gesundheit und Mobilität einer alternden Bevölkerung. Das therapeutische Spektrum reicht von künstlichen Prothesen (z.B. künstliche Patella, Hüftgelenke und Bandscheiben) bis hin zur Geweberegeneration. Letztere bedarf noch grundlegender Forschung bezüglich des Zusammenspiels von Biokunststoffen mit der räumlichen Co-Kultivierung verschiedener Zelltypen. Fortschritte in der Stammzellforschung lassen hoffen, dass in der Zukunft Gewebe und ganze Organe aus Patienten-eigenen Stammzellen erzeugt werden können. Die Synthetische Biologie verspricht die weitere therapeutische Optimierung solcher Stammzellen.

Typisch für das hohe Alter sind degenerative Erkrankungen – Demenz, Krebs und metabolische Erkrankungen – die mit einer fehlerhaften Regulation des Zelltods einhergehen. Wichtige therapeutische Impulse können von der Erforschung des vorzeitigen Alterns (Werner Syndrom, Bloom Syndrom) erwartet werden: Wirkstoffe, die als Alterungsmodulatoren grundlegend in die molekularen Prozesse der Alterung eingreifen, wären attraktiv zur Behandlung von Krebs (durch Beschleunigung der Zellalterung) als auch für die Behandlung degenerativer und metabolischer Erkrankungen (durch den Erhalt funktionaler Zellen).

Krebs ist nach wie vor eine der Haupttodesursachen in den entwickelten Ländern. Trotz gewisser Erfolge in der Chirurgie, der Chemo- und Strahlentherapie, können Krebserkrankungen oft nicht vollständig geheilt werden, sondern verlaufen quasi chronisch und belasten das Gesundheitssystem enorm. Neue Strategien werden gesucht, Tumorgewebe spezifischer anzugreifen, um so effektivere, nachhaltige Therapien mit geringen Rückfallraten und reduzierten Nebenwirkungen zu erreichen. Denkbar wäre die Konstruktion von künstlichen viralen oder bakteriellen Agenzien, die den Tumor spezifisch

erkennen und die Apoptose der Tumorzellen anregen, u.a. mittels RNA-Interferenz oder pro-apoptischen Proteinen.

Personalisierte Medizin

Die Personalisierte Medizin verspricht für einige Krankheiten eine signifikante Reduktion der Behandlungskosten und eine nachhaltige Verbesserung der Lebensqualität. Sie steht damit im Einklang mit der Bioökonomie. Unter Personalisierter Medizin versteht man die individualisierte Behandlung eines Patienten unter Einbeziehung von molekularbiologischen und physiologischen Daten (Genom, Transkriptom, Proteom, Metabolom, Anthropometrie, Geschlecht, etc) sowie die wissenschaftliche Extrapolation auf spezielle Patientengruppen gemäß Genotyp, Alter, Lebensstil und Umwelteinflüssen [6]. Nachhaltigkeit und Kosteneffizienz resultieren aus der Verbindung von verbesserter Prävention, verzögerter Erkrankung, sowie effizienterer Behandlung mit höherer Heilungsrate bei reduzierten Nebenwirkungen (optimierte Nutzen-Risiko-Profile) [Box.1]. Die individuelle, evidenzbasierte Medizin erfordert die rekursive Verbesserung von Krankheits- und Therapieprognosen und bedarf der intensiven Mitarbeit des Patienten. Die Medizin muss, wie bereits die moderne Biologie, durch die Entwicklung systembiologischer Ansätze eine quantitative Wissenschaft werden.

Ethische Aspekte: Das neue Konzept der personalisierten, evidenzbasierten Medizin wirft ethische Fragen auf, deren Beantwortung nicht allein Juristen, Ethikern und Regierenden überlassen werden kann. Die zentralen Fragen sind:

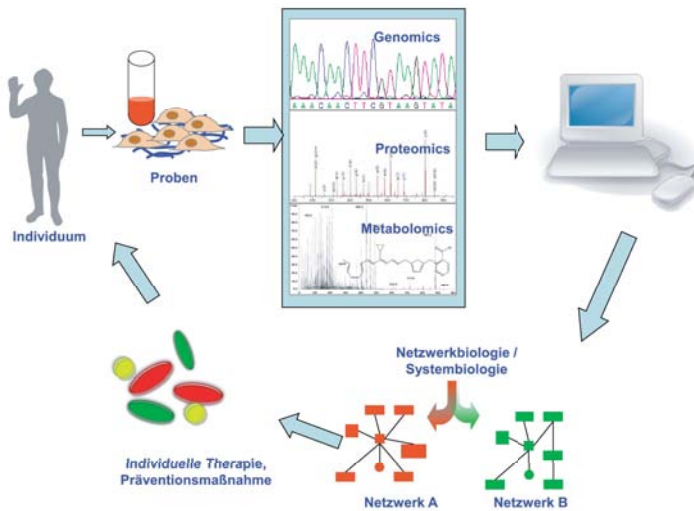
- » Wollen wir überhaupt Einblick in unsere eigene medizinische Zukunft gewinnen?
- » Sind wir bereit, für unsere Gesundheit unsere Erbinformationen offen zu legen?
- » Sind wir bereit, unseren Lebensstil anzupassen oder uns sogar gentherapeutisch behandeln zu lassen?

Der Erfolg der Personalisierten Medizin hängt unmittelbar mit der Akzeptanz in der Bevölkerung zusammen. Es liegt in der Verantwortung aller beteiligten Expertengruppen, diese Fragen in der Gesellschaft offensiv zu stellen, um eine rationale öffentliche Diskussion über unsere genetische Zukunft zu initiieren. Nur durch eine breite Diskussion können sinnvolle, gesellschaftlich tragfähige Regelungen etabliert werden.

Technische Aspekte: Neben den enormen gesellschaftlichen Herausforderungen ist die biotechnologische Grundlagerecherche für die Realisierung der Personalisierten Medizin von besonderer Bedeutung. Zunächst muss die Gewinnung von Patienten-bezogenen molekularen Daten ('omics'-Daten) durch weitere technische Neuerungen etwa in der DNA-Sequenzierung, in der proteomischen und metabolischen Messung, sowie in der Epigenomanalyse preiswerter und breiter verfügbar werden. Dazu werden unter anderem neue Nanochip-basierte Lösungen entwickelt werden müssen.

InfoBox 1 Personalisierte Medizin Unter personalisierter Medizin (englisch: personalised medicine) versteht man die individualisierte Behandlung eines Patienten unter Zuhilfenahme molekularbiologischer Daten (Genom, Transkriptom, Proteom, Metabolom sowie der individuellen Physiologie des Patienten wie Gewicht, Geschlecht, allgemeiner Gesundheitszustand). Nachhaltigkeit und Kosteneffizienz resultieren aus einer maßgeschneiderten Prävention, einer Verlängerung der Latenzzeit, sowie einer effizienteren Behandlung mit höherer Heilungsrate bei reduzierter Nebenwirkung. Personalisierte Medizin ist

- » evidenzbasiert
- » Omicsdaten-basiert
- » präventionsorientiert
- » nachhaltig durch effizientere Therapie



Die großen Herausforderungen bestehen einmal darin, die Zuverlässigkeit und, insbesondere bei genetischen Tests, den prognostischen Wert zu steigern; zum anderen darin, aus diesen Daten individuelle Therapieentscheidungen abzuleiten. Dafür müssen die Daten mit hoher Geschwindigkeit bioinformatisch analysiert und in Computermodelle integriert werden, um so aus den existierenden Daten ein mechanistisches Verständnis zu extrahieren. Solche Modelle können in Zukunft auch in der Patientendiagnose sowie zur Extrapolation bestehenden Wissens auf neue Indikationen- und Patientengruppen angewendet werden. Großer Forschungsbedarf besteht noch in der Hypothesengenerierenden Aufarbeitung der Patientendaten. Die Erfahrungen aus der Systembiologie sollten

Hilfestellung bei der Entwicklung entsprechender Verfahren und der Validierung der Methoden geben. Wichtig ist dabei, auch bei der Generierung medizinischer Daten quantitative Standards zu etablieren, um so die Modellentwicklung und –validierung zu unterstützen. Mit der Zeit ist eine langsame rekursive Verbesserung der Modelle zu erwarten.

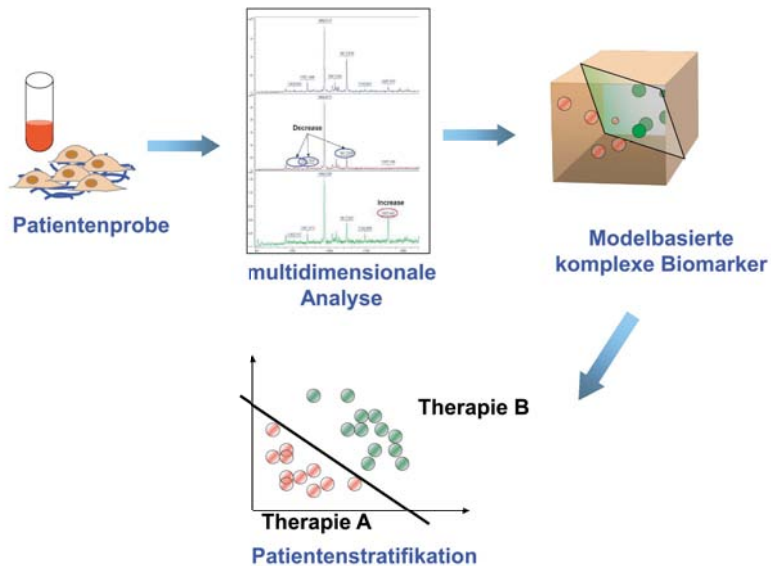
Systembiologische Aufklärung komplexer Krankheiten

Erst der Fortschritt in der DNA-Sequenzierung rückte die Personalisierte Medizin in greifbare Nähe. Das isolierte Wissen um individuelle Genmutationen allein bewirkt jedoch noch keine medizinische Revolution. Die komplexen dynamischen Zusammenhänge zwischen genetischen Polymorphismen und krankhaften Phänotypen, insbesondere bei den multigenen Erkrankungen, sind bislang kaum verstanden. Typischerweise trifft dies auf die sogenannten Volkskrankheiten (Herz-Kreislaufkrankheit, metabolisches Syndrom, altersbedingte neurodegenerative Erkrankungen) zu, deren Pathogenese neben der individuellen genetischen Ausstattung von Alter, Geschlecht, Ernährung, Umwelteinflüssen etc. vielfältig abhängig sind. Systembiologische Grundlagenforschung, vor allem zu genetischen und regulatorischen Netzwerken, wird notwendig sein, um die dynamischen Aspekte multifaktorieller Krankheiten besser zu verstehen und diese in Modelle zu integrieren. Erst damit werden in Zukunft gezielte Therapien und wirkungsvolle Prävention möglich werden. Voraussetzungen dafür sind auch Verbesserungen in der mathematischen Modellierung (Algorithmen, Speicherung) krankhafter zellulärer Prozesse. Gleichzeitig darf man experimentelle Daten keinesfalls isoliert betrachten, sondern muss sie mit entsprechenden Multiskalenmodellen auf Organismus- und sogar Populationsebene interpretieren. Auf diese Weise können beispielsweise mechanistische Computermodelle entstehen, um verschiedene Genotypen mit spezifischen Endpunkten in klinischen Studien zu korrelieren. Allgemein unterstützen solche Modellierungsansätze ein mechanistisches Verständnis von Krankheitsverläufen, zum Beispiel von neuronalen Krankheiten, und erlauben so die gezielte Entwicklung wirksamer Therapien. Auch können Computermodelle für die Übertragung von präklinischen Daten auf klinische Fragestellungen benutzt werden (klinische Translation). Vor diesem Hintergrund wird die Systemmedizin in den kommenden Jahren zunehmend an Bedeutung gewinnen, insbesondere auch für neuronale Erkrankungen wie Schizophrenie, Parkinson- und Alzheimer-Krankheit [7].

Bessere Biomarker für effektive Patienten-Stratifikation

Effektive individuelle Therapieformen benötigen schnelle und präzise Testsysteme für die zeitnahe Anpassung der Therapie. Dies erfordert aussagekräftige Biomarker, welche zuverlässig relevante physiologische und pathogene Prozesse spezifisch bestimmen, und damit verlässliche Indikationen für die therapeutische Intervention geben. Im Idealfall sind Biomarker an möglichst minimal invasive Testsysteme gekoppelt. Neben den klassischen Biomarkern wie dem Blutbild oder dem biochemischen Test auf Enzymaktivität, werden zunehmend 'omics'-Daten als komplexe Biomarker verwendet. Viele Krankheiten sind bereits vor Manifestation eines Krankheitsbildes per Gen- oder Proteoman-

InfoBox 2 Komplexe Biomarker Unter Biomarkern versteht man bestimmte Eigenschaften, die objektiv gemessen und ausgewertet werden können und als Indikatoren für die ablaufenden physiologischen und pathogenen Prozesse, sowie als pharmakologische Antworten auf eine therapeutische Intervention dienen. Im Idealfall sind gute Biomarker an nicht- oder minimal-invasive Testsysteme gekoppelt. Prinzipiell kann zwischen biochemischen (z.B. via Blut-/Urintest), morphologischen und funktionellen Biomarkern unterschieden werden. Aufgrund der großen Fortschritte in der Bioinformatik und der Weiterentwicklung von Bio-Imaging Techniken gewinnen zunehmend auch integrative 'omics'-Daten als komplexe Biomarker an Bedeutung. Integrierte, multi-dimensionale Biomarker, idealerweise auf Populationsmodellen basierend, sind ein wesentliches Instrument der Personalisierten Medizin und essentiell für die stringente Patientenstratifikation.



lyse im Patienten früh nachweisbar. Damit spielen Biomarker in Zukunft eine wichtige Rolle in der Prävention und Frühdiagnostik [Box. 2]. Pathogene Auffälligkeiten in den 'omics'-Daten sind jedoch auch abhängig von Alter und Umwelteinflüssen, so dass Biomarker für die ältere Population speziell etabliert werden müssen. Insgesamt ist der Forschungsbedarf hier noch sehr groß. Weiterhin könnten moderne bildgebende Verfahren (Bioimaging) wie CT, MRT und Fluoreszenz-Mikroskopie in Kombination mit gen-spezifischen Markern (Tags) zukünftig genutzt werden, um die personalisierte Diagnose und Therapie zu unterstützen.

Gentherapie und regenerative Medizin

Heute sind die meisten Medikamente niedermolekulare organische Moleküle, die ihre Wirkung durch Interaktion mit intrazellulären Proteinen oder, seltener, mit Nukleinsäuren oder Glycanen erzielen. Krankheiten, deren Hauptursache in einer erblichen, genetischen Disposition liegt, sind durch solche Medikamente prinzipiell nicht kausal therapierbar, sondern nur in ihrer Symptomatik abzuschwächen.

Gentherapie: Seit langem wird die in vivo-Manipulation von Genen erforscht und diskutiert [8]. Bei der Gentherapie werden Nukleinsäuren, DNA oder RNA, mit Hilfe unterschiedlicher Techniken über virale oder nicht-virale Vektoren entweder in vitro oder in vivo in Körperzellen eingebracht. Bei vollem Erfolg verspricht diese Technologie die attraktive, kausale Heilung genetischer Erbkrankheiten. Als frühestes Erfolgsbeispiel der viralen Gentherapie im Menschen gilt die Behandlung der schweren kombinierten Immundefizienz (SCID) [9]. Während die Reparatur von Gendefekten im Tiermodell bereits recht gut funktioniert, hat sie noch nicht die Anwendungsreife für die breite klinische Praxis erreicht. Mit Glybera kam 2013 in Europa die erste virale Gentherapie auf den Markt (10). Sie dient zur Behandlung der seltenen Fettstoffwechsel-Krankheit Lipoprotein-Lipase-Defizienz (LPLD)

Neben ethischen Bedenken bestehen nach wie vor große technische Hürden, etwa bezüglich der Sicherheit und Immunogenität der viralen Genevehikel, der Transfektion der Gene in die Zielzellen, der Wirksamkeit und Wirkdauer des Eingriffs, sowie der Langzeitfolgen wiederholter Gentherapien. Zur Verbesserung von Sicherheit, Wirksamkeit und Nachhaltigkeit zeigen gleich drei neue Methoden der Genomeditierung - Zinkfinger-Nukleasen, TALE-Nukleasen und CRISPR-Nukleasen - ein hohes Anwendungspotential (s.a. Kapitel 6) [11,12], das durch weitere Forschung erschlossen werden muss. Die Biotechnologie ist ebenfalls gefragt, verbesserte Methoden der Transfektion, insbesondere zur zielgenauen Transfektion geeigneter Stammzellen zu generieren, um so die Wirkdauer zu verbessern. Von einer verbesserten Transfektion würden auch andere Therapieformen profitieren, etwa die Antisense-Therapie oder die therapeutische RNA-Interferenz. Sie scheitern derzeit an der hohen Zelltoxizität der verfügbaren Transfektionsreagenzien, obwohl im Zell- und Tiermodell mit chemisch modifizierten, kleinen Nukleinsäuren ausgesprochen vielversprechende, hochspezifische Wirkungen erzielt werden.

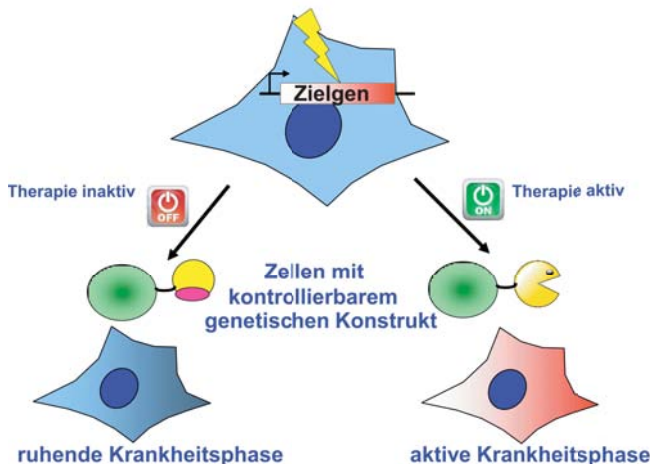
Zelltherapie: Eventuell müssen alternative Wege jenseits der systemischen in vivo-Gentherapie gegangen werden, um einen andauernden und kontrollierten Therapieeffekt zu erzielen. Die Anreicherung von Patienten-Stammzellen könnte genutzt werden, um die Gentherapie außerhalb des Körpers durchzuführen, und die reparierten Stammzellen nach einer Qualitätskontrolle in den Patienten zu re-transplantieren. Neuartig und vielversprechend ist die Idee, ein krankes Gen nicht einfach durch ein gesundes zu ersetzen, sondern artifizielle Genkonstrukte einzuschleusen, die durch interne und externe Stimuli reguliert werden können um in gewünschter Weise in Stoffwechselfunktionen oder Re-

paraturmechanismen einzugreifen (Designer Zellen) [Box. 3]. Solche Prothetischen Gen-Netzwerke können so konstruiert werden, dass sie wichtige Metaboliten (z.B. Insulin, Cholesterin) selbständig messen und daraufhin regulierend in den Metabolismus eingreifen oder auf entsprechende chemische Signale spezifisch Tumorzellen töten. Auf die genetische Ausstattung des Patienten kann dabei Rücksicht genommen werden.

Optogenetische Systeme sind in diesem Zusammenhang eine Möglichkeit der zeitlichen und zellspezifischen Steuerung, RNA-Schalter (Riboswitches) eine weitere. Derartige Designer-Zellen bieten attraktive Lösungen für ein breites Spektrum an Erkrankungen, von Diabetes (Insulinproduktion) über Herz-Kreislaufkrankheiten bis hin zu neuronalen Erkrankungen (Morbus Parkinson, Depression). Die Kombination aus Gentherapie, Stammzellforschung und Synthetischer Biologie hat ein gewaltiges Potential für die Medizin [13-15].

InfoBox 3 Designer Zellen Eine sogenannte „Designer-Zelle“ ist eine Zelle mit artifiziellem Genkonstrukt (Prothetisches Gen-Netzwerk), deren genetisches Programm durch interne und externe Stimuli reguliert werden kann, um in gewünschter Weise in die Stoffwechselfunktionen oder Reparaturfunktionen einzugreifen. Derartige Schaltkonstrukte bieten attraktive Lösungen für ein breites Spektrum an Erkrankungen, von Morbus Crohn, Diabetes, Herz-Kreislaufkrankheiten bis hin zu neuronalen Erkrankungen (Morbus Parkinson, Depression). Optogenetische Systeme sind in diesem Zusammenhang eine Möglichkeit der zeitlichen und zellart-spezifischen Steuerung. Zugeschnitten auf den Krankheitszustand bieten sie hohe Patientensicherheit, sind anpassbar für Zelltypen und Gewebearten und kombinierbar mit Stammzelltherapien.

Schaltsignal (interne oder externe Stimuli)

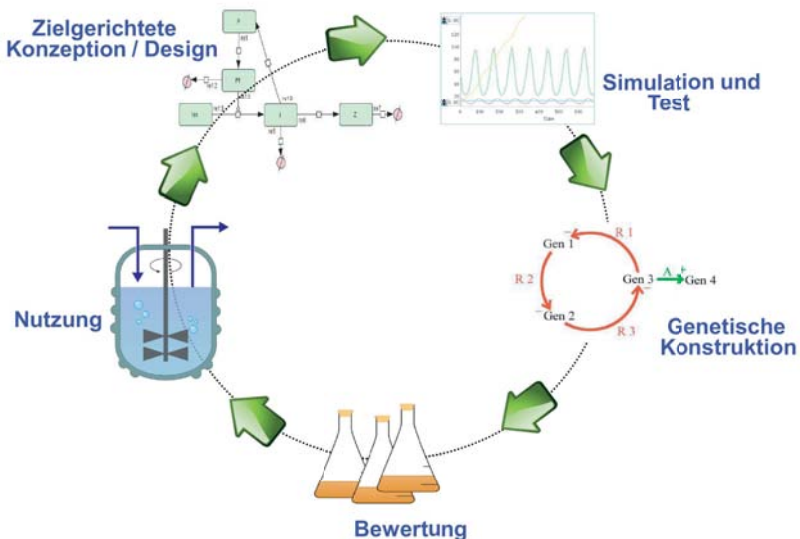


Wirkstoffentwicklung (Drug Discovery)

Bezahlbare, wirksame Pharmazeutika bleiben die wichtigste Säule der Gesundheitsökonomie. Allerdings sind die therapeutischen Ziele heute schwieriger zu erreichen, denn es erfordert Innovationen, die deutlich über das Bestehende hinausgehen und einen wesentlichen Beitrag zu neuartigen Therapien leisten.

Dafür gehen die Entwicklungskosten in die Milliarden und gleichzeitig steigen die Entwicklungsrisiken durch zunehmende Anforderungen an Sicherheit und Qualität. Verbesserungsmöglichkeiten bestehen auch auf dem Gebiet der Pharmakaproduktion, etwa die Entwicklung von neuen Plattformtechnologien, die eine effizientere Aufreinigung erlauben. Biotechnologische Arzneistoffe wie Proteine können im Hinblick auf die Glykolisierung oder ihre Formulierung hin verbessert werden (sogenannte Biobetters), so dass diese Biopharmazeutika eventuelle Nachteile der Originalpräparate bezüglich Sicherheit und

InfoBox 4 Synthetische Biologie Die Synthetische Biologie beschäftigt sich mit der Konzeption und dem Bau künstlicher biologischer Systeme mit maßgeschneiderten Eigenschaften. Dazu werden genetische Veränderungen der Stoffwechselwege vorgenommen, Störendes beseitigt und Nützliches eingefügt. Beispielsweise werden biologische Systeme so umgestaltet, dass sie zur Produktion von Pharmazeutika geeignet sind oder die Darstellung neuartiger Naturstoffanaloga ermöglichen. Synthetische Biologie ist ein Bereich, der Biologie und Technik verbindet.



Effizienz überwinden, etwa den Anteil immunogener Proteinaggregate. Insbesondere die Entwicklung und Nutzung neuartiger Proteintherapeutika jenseits der klassischen IgG-Antikörper wäre wünschenswert. Beispiele hierfür sind die bispezifischen monoklonalen Antikörper (BiTE Bi-specific T-cell engagers) und andere zielgerichtet konstruierte Bindeproteine, welche eine schonende Tumorthherapie versprechen. Die Biotechnologie bietet vielfältige Lösungen, um die Qualität der erhaltenen Produkte weiter zu erhöhen.

Automatisierte Hochdurchsatzverfahren erlauben es, Naturstoff- und Substanzbibliotheken an genetisch modifizierten Reporterorganismen kosteneffizienter zu testen. Mit Mitteln der Bioinformatik und Strukturdatenbanken können Struktur-Wirkungsbeziehungen zuverlässiger *in silico* modelliert werden. Dies kann man nutzen, um Derivate mit günstigen pharmakologischen Eigenschaften (Löslichkeit, Wirkung, Bioverfügbarkeit) vorherzusagen, welche wiederum mit Hilfe der Synthetischen Biologie in geeigneten Organismen hergestellt werden könnten. Die Ausdehnung des Wirkstoffscreenings auf Naturstoffe aus schwer zugänglichen Habitaten etwa mittels Metagenomik erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auffinden neuer Leitstrukturen. Auch aus diesem Grund gehört die Bewahrung und Erforschung der Biodiversität zu den Aufgaben der Bioökonomie.

Medikamenten-Tests: Den klinischen Studien am Menschen gehen umfangreiche Arzneimitteltests an Versuchstieren voraus. Sie verursachen hohe Kosten und bereiten ethische Probleme. Es ist wünschenswert, dass ein noch größerer Teil dieser Tests zukünftig *in silico* durchgeführt wird. Dies erfordert die Weiterentwicklung systembiologischer Modelle, die eine präzise Vorhersage unter anderem der Bioverfügbarkeit, der Pharmakokinetik, sowie der Biotransformation erlauben. Im Sinne der Personalisierten Medizin sollten neue *in silico*-Modelle den individuellen genetischen Hintergrund (Pharmakogenetik) der Patienten besser berücksichtigen. Computermodelle können auch zur Integration und Interpretation von präklinischen und klinischen Ergebnissen benutzt werden. Wünschenswert ist dabei die frühzeitige Abschätzung der Wirksamkeit aber auch der Toxizität neuer Medikamente. Nur mit mechanistischen Verteilungs- und Wirkmodellen ist dabei eine objektive Bewertung neuer Medikamente möglich, was wiederum den Entscheidungsprozess bei der Entwicklung neuer Medikamentenkandidaten deutlich rationaler und effizienter macht.

Drug Delivery: Die Mehrzahl der Arzneistoffe sind heute nach wie vor kleine Moleküle. Die Entdeckung der RNA-Interferenz, die Entwicklung chemisch modifizierter, regulatorischer Nukleinsäuren oder synthetischer Gennetzwerke könnten viel stärker auf ihr Potential für therapeutische Anwendungen hin untersucht werden, wenn das Problem der Transfektion von Nukleinsäuren und Proteinen endlich zufriedenstellend gelöst werden könnte. Ziel muss es sein, Transfektionssysteme zu entwickeln, die systemisch angewendet werden können, Zielgewebe effizient und selektiv transfizieren und die keine toxischen Nebenwirkungen hervorrufen. Neben polymerchemischen Lösungen könnten in der Zukunft vor allem synthetisch veränderte Bakterien oder Viren einen wesentlichen Fortschritt erzielen.

Nachhaltige Pharmaproduktion

Der Bedarf an bezahlbaren bioaktiven Wirkstoffen (Zytokine, Antikörper, Polypeptide, halogenierte Alkaloide) steigt stetig. Die biotechnologische Produktion stellt gegenüber der chemischen Synthese oftmals die kostengünstigere und nachhaltigere Strategie dar, insbesondere für Naturstoffe und deren Analoga. Im Fall von therapeutischen Proteinen ist sie sogar die einzige. Neue Möglichkeiten bietet die Synthetische Biologie, um biologische Systeme so umzugestalten, dass sie besser zur biotechnologischen Produktion von Pharmaka (wie Taxol) geeignet sind. Sie ermöglicht auch die Darstellung neuartiger Naturstoffe und -analoga (etwa halogenerter Alkaloide), die anders nicht zugänglich sind. Dazu werden genetische Manipulationen der Stoffwechselwege vorgenommen, Störendes beseitigt und Nützliches eingefügt (Box 4). Einmal entwickelt, können biotechnologische Verfahren auch kostengünstig in den Entwicklungsländern eingesetzt werden, um dort den lokalen Markt zu bedienen.

Neben genetisch modifizierten Mikroorganismen (Bakterien, Pilze) sind auch in vitro-Pflanzenzellkulturen als Produktionssysteme von Interesse [16]. Ihr Einsatz zur Gewinnung von Sekundärmetaboliten als pharmazeutische Wirkstoffe ist besonders vielversprechend. Die erwähnten Fortschritte in der Molekularbiologie eröffnen neue Möglichkeiten, pflanzliche in vitro-Kulturen zur Entwicklung und Produktion von neuen Arzneimitteln einzusetzen. Die Herausforderung ist es dabei, Stoffwechselwege gezielt und effizient zu verändern. Auch die Produktion von Medikamenten und Nahrungsergänzungstoffen in Nahrungsmitteln (Functional Foods) kann durch diese Forschung vorangetrieben werden. Die Weiterentwicklung geeigneter Bioreaktorsysteme und effizienter Downstreaming-Prozesse, sowie die Etablierung von Protokollen zur Langzeitkonservierung der Zell- und Gewebekulturen bleiben zentrale Forschungsaufgaben, um das Potential der Pflanzenkulturen voll zur Entfaltung zu bringen [17].

Take home messages

- » *Die Herausforderungen durch Infektionskrankheiten, Krebs, degenerative Erkrankungen, Immundysfunktionen, metabolische und psychische Störungen sind vielfältig, komplex und erfordern eine breit angelegte, intensive biotechnologisch-medizinische Forschung.*
- » *Der Wandel der Medizin zu einer nachhaltigen, d.h. eher präventiven Personalisierten Medizin, die eine möglichst lange gesunde Lebensspanne zum Ziel hat, wird das jetzige Gesundheitssystem grundlegend verändern.*
- » *Die Medizin wird zu einer quantitativen Disziplin, Computermodelle werden wichtige Werkzeuge der biomedizinischen Grundlagenforschung, Therapie- und Arzneimittelentwicklung werden.*
- » *Die Biotechnologie wird wesentlich dazu beitragen, Prinzipien der Bioökonomie im Gesundheitswesen umzusetzen. Sie wird noch intensiver mit angrenzenden Disziplinen zusammenwirken müssen*
- » *Die Biotechnologie wird wesentliche, auch ökonomisch bedeutsame Beiträge leisten, etwa durch die Bereitstellung komplexer Biomarker, durch die effizientere Synthese von Pharmazeutika oder durch die systembiologische Aufklärung komplexer Krankheitsmechanismen.*

- » Die Synthetische Biologie wird in allen Bereichen wichtig werden. Sie kann neuartige therapeutische Ansätze etwa in der Gen- und Zelltherapie hervorbringen, neue Therapeutika gegen Infektionskrankheiten liefern und effiziente Produktionsverfahren ermöglichen. Das Potential ist nicht einmal ansatzweise abschätzbar.
- » Die Biotechnologie ist ein zugkräftiger Fortschrittsmotor für die Medizin. Medikamente aus der biotechnologischen Forschung haben lebensbedrohliche Krankheiten therapierbar, manche sogar heilbar werden lassen. Die weltweiten Umsätze erreichen dreistellige Milliardenbeträge. Volkswirtschaftliche Einsparungen durch verkürzte Krankheitsverläufe hinzugerechnet, ist die moderne Biomedizin schon jetzt das Musterbeispiel der "Bioökonomie".

Quellen

1. **World Health Statistics 2012.** World Health Organization, 2012.
2. Church, G.M., Elowitz, M.B., Smolke, C.D., Voigt, C.A. & Weiss, R. **Realizing the potential of synthetic biology.** *Nat Rev Mol Cell Biol* 15, 289-294 (2014).
3. Allen, R.C., Popat, R., Diggle, S.P. & Brown, S.P. **Targeting virulence: can we make evolution-proof drugs?** *Nat Rev Micro* 12, 300-308 (2014).
4. Fay, J., Fogerson, R., Schoendorfer, D., Niedbala, R.S. & Spiehler, V. **Detection of methamphetamine in sweat by EIA and GC-MS.** *J Anal Toxicol* 20, 398-403 (1996).
5. Srinivasan, V., Pamula, V.K. & Fair, R.B. **An integrated digital microfluidic lab-on-a-chip for clinical diagnostics on human physiological fluids.** *Lab Chip* 4, 310-315 (2004).
6. **Personalised Medicine for the European Citizen - Towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease.** European Science Foundation, 2012.
7. Mao, L. & Franke, J. **Hormesis in aging and neurodegeneration-a prodigy awaiting dissection.** *Int J Mol Sci* 14, 13109-13128 (2013).
8. Sheridan, C. **Gene therapy finds its niche.** *Nat Biotechnol* 29, 121-128 (2011).
9. Anderson, W.F., Blaese, R.M. & Culver, K. **The ADA human gene therapy clinical protocol: Points to Consider response with clinical protocol,** July 6, 1990. *Hum Gene Ther* 1, 331-362 (1990).
10. Wirth, T. & Yla-Herttua, S. **History of gene therapy.** *Gene* 2013, 00434-00434 (2013).
11. Nguyen, D. & Flisikowska, T. **Gene gezielt modifizieren mit Designer-Nukleasen.** *Laborwelt* 3, 6-8 (2012).
12. Gaj, T., Gersbach, C.A. & Barbas, C.F. **ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering.** *Trends Biotechnol* 31, 397-405 (2013).
13. Ruder, W.C., Lu, T. & Collins, J.J. **Synthetic biology moving into the clinic.** *Science* 333, 1248-1252 (2011).
14. Weber, W. & Fussenegger, M. **Emerging biomedical applications of synthetic biology.** *Nat Rev Gen* 13, 21-35 (2012).
15. Fischbach, M.A., Bluestone, J.A. & Lim, W.A. **Cell-Based Therapeutics: The Next Pillar of Medicine.** *Sci Transl Med* 5, 179ps177 (2013).
16. Rischer, H., Häkkinen, S.T., Ritala, A., Seppänen-Lasko, T., Miralpeix, B., Capell, T., Christou, P., Oksman-Caldentey, K.M. **Plant cells as pharmaceutical factories.** *Curr Pharm Des* 19, 5640-5660 (2013).
17. Positionspapier der ProcessNet Fachgruppe „Phytoextrakte - Produkte und Prozesse“: Vorschlag für einen neuen, fachübergreifenden Forschungsschwerpunkt. Frankfurt am Main (2012).

2 ERNÄHRUNGSSICHERHEIT

Herausforderungen

Die Bekämpfung von Mangelernährung und Hunger ist die wichtigste Herausforderung für die Bioökonomie. Heute sind 842 Millionen Menschen chronisch unterernährt, rund 2 Milliarden fehlen die notwendigen Vitamine und Mineralien, um ein gesundes Leben zu führen. Das bis 2050 zu erwartende globale Bevölkerungswachstum von 7 auf 9 Milliarden Menschen sowie der gleichzeitig wachsende Trend zu hochwertiger Ernährung in den bevölkerungsreichen Schwellenländern werden zu einem stark steigenden Bedarf an Nahrungsmitteln führen. Nach Prognosen der Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (FAO) ist eine Verdopplung der Getreideerzeugung notwendig, um ihn zu decken [1-3].

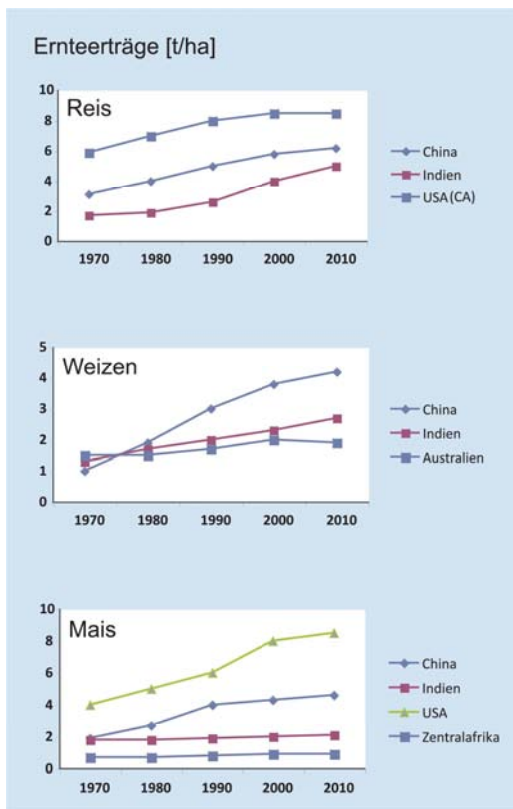


Abb. 1 Ernten wichtiger Getreide

In einigen Anbauregionen stagnieren die Flächenerträge (nach [5])

Verharren die Erntezuwächse der vier wichtigsten Nahrungsmittelpflanzen Mais, Reis, Weizen und Soja auf derzeitigem Niveau, würde das Ziel doppelter Erträge bis zur Jahrhundertmitte bei weitem verfehlt werden. Sie würden nur um je 67, 42, 38 und 55 Prozent steigen [4]. Neue Analysen sagen für die wichtigsten Nahrungsmittelpflanzen allenfalls lineare Steigerungen der Erträge voraus. In bedeutenden Anbauregionen stagnieren die Ernteerträge bereits, weil physikalische Grenzen (Sonnenlicht, Temperatur, Regen) erreicht werden [5]. Die wachsende Nachfrage wird eine weitere Intensivierung des Welthandels nach sich ziehen, da aufstrebende Regionen nicht in der Lage sein werden, den Eigenbedarf zu decken, selbst bei einer Ausweitung der landwirtschaftlichen Flächen zu Lasten von natürlichen Wald- und Sumpflandschaften. Gleichzeitig ist davon auszugehen, dass die intensive Landwirtschaft zumindest außerhalb Europas zunehmen wird und auch die Anstrengungen einzelner Länder, ihre Agrarproduktion bei steigenden Weltmarktpreisen zu er-

höhen, intensiviert werden [4,6,7]. Diese Ausweitung der industriellen Landwirtschaft wird neue Treibhausgasemissionen verursachen und gleichzeitig CO₂-Senken verringern, insbesondere Urwälder weiter zurückdrängen. In den letzten Jahren ist weltweit ein Rückgang der ländlichen Bevölkerung zu verzeichnen. Ihr Anteil an der Gesamtbevölkerung fiel von 2003 bis 2011 von 52% auf 47,4% [8]. Der weltweite Anteil an landwirtschaftlich genutzter Fläche stagniert laut Weltbank, er betrug im Jahr 2011 ca. 38% der Gesamtlandfläche. In vielen Industriestaaten ist ein Rückgang der landwirtschaftlich genutzten Flächen zu beobachten bei gleichzeitig beachtlichen Ertragsteigerungen. Weltweit erhöht sich der Wasserbedarf für die Agrarproduktion und Prozessindustrien. Er wird in Zukunft zu immer größeren lokalen Versorgungsproblemen, vor allem in den sich entwickelnden Ländern führen. Ausgehend von Europa wird der Aspekt einer nachhaltigen Landwirtschaft immer wichtiger und zugleich steigt die Zahl derer, die möglichst ökologisch hergestellte Lebensmittel verlangen. Da die Verbraucherwahrnehmung auf den Absatzmärkten sehr unterschiedlich ist, werden jeweils an die Märkte und lokalen Problemfelder angepasste Produktionsstrategien verlangt.

Die mangelhafte Versorgung mit Nahrungsmitteln ist nicht allein auf die geringe Produktivität in den betroffenen Regionen zurückzuführen. Transportkosten, Spekulation, politische Konflikte und Armut spielen ebenfalls eine große Rolle. Olivier de Schutter, ehemaliger Berichterstatter der Vereinten Nationen für das Recht auf Nahrung, fasste es so zusammen: „Mit der Menge an Nahrung, die wir heute weltweit erzeugen, könnten wir das Doppelte der Weltbevölkerung satt bekommen – aber die Armen müssen sich das Essen auch leisten können. Natürlich müssen die Märkte funktionieren. Aber im Freihandel geht die Ware nicht automatisch dorthin, wo der Bedarf am größten ist, sondern in die Regionen mit der größten Kaufkraft. Länder, in denen die Ernährungslage unsicher ist, exportieren heutzutage ihre Agrarerzeugnisse in reiche Staaten. Das kann nicht unser Ziel sein.“ [9]

Stand der Technik

Die Bioökonomie leistet bereits heute einen wesentlichen Beitrag zur Sicherung der Welternährung: Biotechnisch hergestellte Aminosäuren als Futtermittelzusätze erlauben es, Nahrungsmittel, insbesondere Fleisch, mit weniger Einsatz von Getreideprodukten herzustellen. Auf dem Markt sind Lysin, Threonin und Tryptophan. DL-Methionin wird aus petrochemischen Vorstufen chemisch hergestellt. Auch Biomasse, insbesondere Hefe, wird als Futterquelle genutzt.

Nutzpflanzen sind die Grundlage der Nahrungsmittelproduktion. Bisher wird durch Ansätze in der konventionellen Züchtung und der grünen Gentechnik (erste Generation transgener Pflanzen) hochproduktives Saatgut entwickelt, so dass sich den Pflanzen Lebensräume/ Agrarflächen erschließen, die bislang nicht nutzbar waren [10,11]. Ansatzpunkte für die Verbesserung der Ernährungssicherheit sind Untersuchungen zum Verbraucherverhalten, die Optimierung der Nahrungsmittelwege und die Rückführung entsorgter Lebensmittel in Nahrungsgrundstoffe. Könnte man theoretisch alle Ernte- und

Transportverluste von Lebensmitteln durch moderne Lastwagen, Kühllhäuser und Straßen verhindern, müsste nach Berechnungen der Vereinten Nationen zumindest derzeit kein Mensch auf der Welt hungern. Eine Erleichterung bedeutet auch die Nutzung von Fermentationsrückständen als Dünger. Forschungen auf diesem Gebiet betreffen insbesondere geschlossene lokale Kreisläufe im Rahmen einer nachhaltigen Agrarproduktion.

Visionen

Zur besseren Anpassung an lokale Bedingungen werden Pflanzensorten sowohl biotechnologisch als auch durch evolutive Verfahren optimiert, so dass die vorhandenen natürlichen Ressourcen besser genutzt und Erträge maximiert werden. Sie sollten sich u.a. zur Produktion bestimmter lokal verwertbarer Inhaltsstoffe eignen. Gleichzeitig werden ausschließlich (biotechnologische) Schädlingsbekämpfungsmittel eingesetzt, die biologisch abbaubar sind. Der gentechnische Transfer natürlicher Abwehrmechanismen auf Nutzpflanzen bleibt weiterhin eine wichtige Option zum Schutz vor Schädlingen. Die gentechnisch veränderten Nutzpflanzen enthalten „Biobarrieren“, die ein unkontrolliertes Ausbreiten erschweren – z.B. durch spezifische Anpassung an eine Düngemittelzusammensetzung und Bodenart, so dass sie außerhalb einen klaren Wachstumsnachteil gegenüber natürlich vorkommenden Pflanzen besitzen. Ein neuer Ansatz ist die Entwicklung von Strategien, mit Hilfe der synthetischen Biologie Populationen von schädlichen Insekten zu kontrollieren (siehe auch Kapitel „Gesundheit“) [12]. Neue biotechnologische Verfahren liefern Lebensmittelzusatzstoffe (Vitamine, Proteine) in großen Mengen. In der Aquakultur, deren Bedeutung für die Humanernährung in den nächsten Jahrzehnten stark zunehmen wird, ersetzen biotechnologisch hergestellte Futtermitteladditive aus Algen und Hefen die wenig nachhaltige Produktion von Fischmehl und Fischöl.

Wünschenswerte Entwicklungen/Lösungen

Die wachsende Weltbevölkerung verlangt nach immer mehr Nahrungsmitteln. Gleichzeitig steigt der Bedarf an Energie (s. Kapitel „Energetische Biomassenutzung“) und Wasser, so dass der Anbau von Nahrungs- und Futtermittelpflanzen und eine kombinierte energetische Verwertung biogener Reststoffe aufeinander abgestimmt werden sollten. Neben der Wasserknappheit stellt die Abnahme der Bodenqualität eine große Herausforderung dar (s.a. Kap. 3). Wünschenswert ist deshalb die Erhöhung der Gesamtproduktion an Nutzpflanzen, eine Verbesserung der Qualität bezogen auf die Inhaltsstoffe und eine Verringerung der Abfallprodukte im Sinne einer nachhaltigen Landwirtschaft.

Die grüne Gentechnik bleibt ein unverzichtbares Werkzeug für Forschung und Entwicklung (F&E), wobei die Errichtung genetischer Barrieren gegen die unkontrollierte Ausbreitung transgener Pflanzen einen wichtigen Beitrag zur Akzeptanzhöhung darstellt. Auch wenn in Europa zur Zeit Akzeptanz und wirtschaftliche Bedeutung der grünen Gen-

technik gering sind, so ist die Intensivierung dieser Forschung im Rahmen der Entwicklungszusammenarbeit mit anderen Ländern von großer strategischer Bedeutung. Andernfalls werden jegliche Entwicklungen auf diesen Gebieten anderen überlassen und die Mitwirkung bei der Gestaltung von Maßnahmen zur Verbesserung der weltweiten Ernährungssicherheit bleibt begrenzt. Das betreffe auch Projekte, die zur Ernährungssicherheit in Europa notwendig werden könnten, falls sich klimatische Rahmenbedingungen ungünstig entwickeln oder Schädlingsbefall zu starken Verlusten führen sollte. Im Sinne der Verbraucherakzeptanz ist es notwendig, den Informationsbedarf der Konsumenten von Beginn an zu berücksichtigen. Dies muss durch eine wissenschaftlich fundierte Bewertung der grünen Gentechnik unter Einbeziehung ihrer Vorteile und der Maßnahmen zur Minimierung von Risiken erfolgen.

Um dem Raubbau der Meere Einhalt zu gebieten, muss die Aquakultur mit Hilfe der Biotechnologie auf eine nachhaltigere Produktionsweise umgestellt werden. Gleiches gilt für die Viehhaltung. Biotechnologisch gewonnene Futtermitteladditive bieten eine Perspektive zur Steigerung der Produktivität bei größtmöglicher Nachhaltigkeit (s.a. Kapitel „Nachhaltige Agrarproduktion“). Die Produktion und Weiterverarbeitung von Lebensmitteln mit Bakterien, Pilzen, Algen und Pflanzenzellen kann die regionale Wirtschaft von der Herstellung von Rohprodukten unabhängiger machen. Sie verringert sowohl die Abhängigkeit einzelner Länder von Importen als auch den Aufwand für den Transport. Die Nutzung verschiedener Substratquellen für das gleiche Produkt ist entwicklungspolitisch und ökonomisch vorteilhaft.

Die Gewinnung pflanzlicher Nahrung im 21. Jahrhundert

Die beste Aussicht zur Lösung der angesprochenen Probleme bietet die Erhöhung des Flächenertrags von Nutzpflanzen durch verschiedene Methoden (siehe Abb. 2). Weitere Aspekte sind die Verringerung des Einsatzes von Düngemitteln, Herbiziden und Pestiziden zur Absenkung der Umwelbelastung und der Produktionskosten. Neue Technologien sind vor allem im Bereich der Nutrigenomik (siehe Box 1), und im Gesundheitssektor zu finden. Auch bei der Nahrungsmittelproduktion und -kommerzialisierung, dem Verbrauch von Nahrungsmitteln und der Abfallvermeidung sind weitere Entwicklungen nötig.

Anpassung der Ertragssteigerung

Ertrag ist eine Eigenschaft der Pflanze, die durch viele Faktoren beeinflusst wird, vor allem durch Prozesse in der Entwicklung und Physiologie, zusammen mit Umweltfaktoren. Die klassische Strategie zur Erhöhung der Nahrungsmittelproduktion besteht darin, die als Ackerland nutzbare Fläche auf Kosten von Wäldern und natürlichem Grünland auszuweiten. Sie kann in vielen Regionen jedoch nur noch unter großen Verlusten an Biodiversität bei steigenden CO₂-Emissionen fortgesetzt werden, denn die Nutzung unzugänglicher oder für den Ackerbau ungünstigen Regionen verursachen besonders hohe

Treibhausgasemissionen. Durch die sogenannte „Grüne Revolution“ - einer Kombination aus der Züchtung von Sorten mit geringer Wuchshöhe, starker Düngung und agrartechnischer Fortschritte - kam es in den 1960er Jahren zu deutlichen Ertragssteigerungen. Weitere signifikante Steigerungen konnten seit den 1990er Jahren durch gentechnische Ansätze erreicht werden [10,13]. Eine Möglichkeit zur Ertragssteigerung setzt am zentralen Punkt des Pflanzenstoffwechsels an: der Erhöhung der photosynthetischen Effizienz durch Anpassung von Licht- und Dunkelreaktionen. Die Übertragung des C₄-Stoffwechsels (eine in Bezug auf Kohlenstoff- und Wasser-Nutzung besonders effektive Form des zentralen Stoffwechsels, wie sie z.B. in Maispflanzen vorkommt) auf andere Nicht-C₄-Spezies wie Weizen oder Reis kann deren Erträge sprunghaft steigern.

Auch an den pflanzlichen Entwicklungsprozessen lassen sich erfolgversprechende Ände-

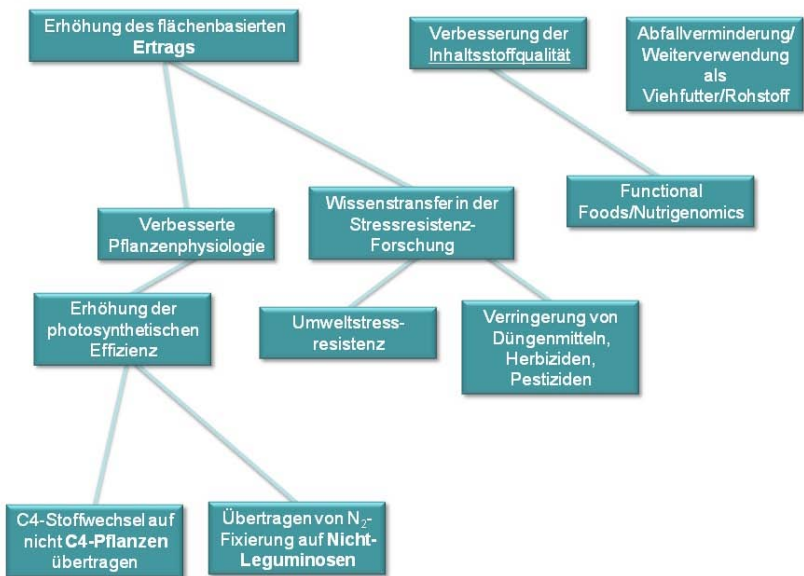


Abb. 2 Bioökonomischer Ackerbau. Ziele des bio-ökonomischen Ackerbaus sind die Erhöhung der Gesamtproduktion an Nutzpflanzen, die Verbesserung der Qualität bezogen auf die Inhaltsstoffe, und die Verringerung bzw. Nutzung der Abfallprodukte im Sinne einer nachhaltigen Landwirtschaft. Die beste Aussicht zur Lösung der Probleme bietet die Erhöhung des flächenbasierten Ertrages von Nutzpflanzen durch verschiedene Methoden. Dazu ist insbesondere ein besserer Wissenstransfer (vom Labor zum Feld) notwendig. Relevante Technologien sind vor allem im Bereich der Nutrigenomik und im Gesundheitssektor bereits vorhanden oder in der Entwicklung.

rungen ansetzen. Die wichtigsten Faktoren der Wachstumsrate sind Zellteilung, Größenwachstum der Zellen (Elongation) und maximale Zellgröße. Weitere Ansatzpunkte ergeben sich beim Zellzyklus, einem angepassten Blühzeitpunkt, dem Hormonstoffwechsel, und einem besseren Verständnis von Signalwegen und Transkriptionsnetzwerken.

Die Pflanzenarchitektur sollte an effiziente Verfahren im zukünftigen Ackerbau angepasst werden. Er ist gekennzeichnet durch hohe Pflanzendichte, Kontrolle der Bestockung, geringer Düngemittelseinsatz und die Möglichkeit zur direkten Aussaat, ohne zu pflügen. Dem Ziel eines optimalen Ertrages unter spezifischen regionalen Wachstumsbedingungen kann man u.a. über Anpassungen der Statur der Nutzpflanzen näher kommen.

Bezüglich der Resistenz von Nutzpflanzen gegen Stressfaktoren, wie Trockenheit und Salinität, ist in der Forschung schon viel erreicht worden. Das Gleiche gilt für die Abwehr von Parasiten. Es gibt zahlreiche Untersuchungen, die durch die Einführung neuer Stoffwechselwege oder andere genetische Veränderungen eine Erhöhung der Stressresistenz nachgewiesen haben [11]. Die Herausforderung besteht jetzt darin, die wissenschaftlichen Fortschritte erfolgreich in die Praxis zu übertragen. Bisherige Strategien waren oft weniger erfolgreich, da unter Feldbedingungen oft mehrere Stressfaktoren, z.B. Hitze und Trockenheit, zugleich auftreten während die Pflanzen meistens nur auf einen Faktor optimiert waren [11,14].

Vielversprechende Technologien

Zu den Forschungsfeldern und Technologien, die zur Sicherung der Ernährung am meisten beitragen können, zählen Genom-skalierte Ansätze kombiniert mit Bioinformatik und Automation, um die genetische Diversität weiter zu identifizieren und schließlich Genfunktionen aufzuklären (funktionelle Genomik). Insbesondere bei der Erforschung der Stresstoleranz kann die Verknüpfung systembiologischer Ansätze mit Methoden des Genetic Engineering zu optimierten Kulturpflanzen führen. Bei ausreichender Kenntnis können maßgeschneiderte Pflanzen, die optimal an lokale Gegebenheiten angepasst sind und ein Minimum an Ressourcen benötigen, entwickelt werden („Precision Agriculture, siehe auch Kapitel „Nachhaltige Agrarproduktion“). Neben biotechnologischen Ansätzen wird auch die Abstimmung von Bewässerungssystemen und Ernte- und Transportlogistik auf den physiologischen Zellzustand zu einer effizienteren Nahrungsmittelproduktion führen. Hierbei kommt der interdisziplinären Zusammenarbeit von Meteorologie, Geologie, Agrarwissenschaften, Informatik und Biotechnologie eine besondere Bedeutung zu. So kann der Anbau flexibilisiert und die Ernten sowie die Transportlogistik an die jeweiligen kleinstrukturierten Bedingungen angepasst werden. Über die Stärkung entsprechender Forschung hinaus bedarf es dazu auch einer interdisziplinären Ausbildung.

Lokale Ernährungssicherheit

Neben der verbesserten Adaptation an Habitats sollten sich Eingriffe in die Zusammensetzung von Pflanzen je nach Anbauregion an den Ernährungsgewohnheiten und daraus ableitbaren Mangelsituationen orientieren. So ist in Regionen mit fehlendem Küstenzugang und wenig fischhaltiger Nahrung die Auswahl von Anbaupflanzen mit einem höheren Gehalt an ungesättigten Fettsäuren wünschenswert. Generell ist auf den Gehalt von „funktionalen Phytochemikalien“ zu achten, so dass auch bei einer an lokaler Erzeugung ausgerichteten Ernährung einem Nährstoff-Mangel vorgebeugt werden kann. Zur Verwirklichung dieser Ansätze ist ein stärkeres Zusammenwirken von Ernährungs- und Agrarwissenschaften mit der Biotechnologie notwendig.

Biotechnologische Fermentationsverfahren können Nahrungsmittel länger haltbar und verfügbar machen. So lässt sich der Verderb von Lebensmitteln minimieren und sogar eine Aufwertung der einzelnen Nahrungsmittel oder Futtermittel an z. B. essentiellen Aminosäuren oder Vitaminen erreichen. Für die Verwertbarkeit von Nahrungsmitteln spielt auch die Aufnahme im Körper eine wichtige Rolle, die sich durch biotechnische Vorbehandlung beeinflussen lässt.

Die Logistik der Lebensmittelherstellung hat einen hohen Anteil an der Ressourcenverschwendung. Große Mengen an Lebensmitteln werden aufgrund nicht prozesskonformer Größe oder aufgrund des Aussehens aussortiert und der Verwertung entzogen. Ein hoher Anteil verschwendeter Nahrungsmittel resultiert aus lokaler Überproduktion, die vernichtet wird. In einer nachhaltigen Agrarproduktion lässt sich durch verbessertes Logistik- und Nahrungsmittelmanagement eine zero-waste Strategie als Zielvorgabe verfolgen.

Der Beitrag funktioneller Nahrung

Fortschritte in der Genomforschung und den Ernährungswissenschaften erweitern das Wissen über die menschliche Physiologie und revolutionieren unser Verständnis des zellulären Metabolismus und der Funktionsweise des ganzen Körpers, inklusive der Mikrobengemeinschaften im Verdauungstrakt [15,16]. In diesem Zusammenhang ist in entwickelten Ländern eine wachsende Bedeutung sogenannter funktioneller Lebensmittel zu beobachten, wo Verbraucher auf die positiven Effekte von Mineralien, Vitaminen, Antioxidantien und ungesättigten Fettsäuren auf die Gesundheit achten [17,18].

Gesundheitsfördernde oder krankheitspräventive Effekte biologisch aktiver Stoffe können als Zusatz zu naturbelassenen oder prozessierten Nahrungsmitteln genutzt werden, wie dies im Bereich des „Functional Food“ bereits geschieht. Ein eindrucksvolles Beispiel für eine solche Strategie ist Golden Rice, ein durch Gentechnik verändertes, essbares Getreide mit einem erhöhten Gehalt an Provitamin A [19]. Er ist eine Option zur Bekämpfung von armutsbedingtem Vitamin-A-Mangel. Auf ähnliche Weise könnte der Ge-



Functional
Nahrungsmittel,

und wegen positiver Effekte auf die Gesundheit beworben werden. Die Anreicherung kann durch biotechnologische Methoden erzielt werden. Einige Vorteile:
 » Kombination von Ernährung und probiotischen präventiven Eigenschaften
 » Personalisierbare Vorbeugung durch gezielte Auswahl der Nahrungsmittel
 » Fördert die gesunde Alterung

Food (deutsch „funktionelle Lebensmittel“) sind Nah-

die mit zusätzlichen Inhaltsstoffen angereichert sind

halt nachteiliger oder sogar schädlicher Inhaltsstoffe, wie beispielsweise Cholesterin oder gesättigte Fettsäuren, in Nahrungsmitteln verringert werden. Weiterhin ist durch die Herstellung fermentierter Lebensmittel mit lebenden Mikroorganismen eine nahezu unbegrenzte Anzahl probiotischer Funktionen denkbar, besonders vor dem Hintergrund einer wachsenden Zahl von Bakterien- und Hefestämmen mit charakterisiertem Metabolismus. In asiatischen Ländern sind zahlreiche fermentierte Lebensmittel seit Jahrhunderten Bestandteil der Ernährung und bestätigen den großen Nutzen und die Unbedenklichkeit der Verfahren.

Dank der Ernährungsforschung und der technologischen Fortschritte bei der Hochdurchsatzanalyse von Metaboliten aus Pflanzen und Mikroorganismen wird die Identifikation einer Vielzahl von Stoffen mit vorteilhaften Effekten auf die Gesundheit vorangetrieben. Sie können durch konventionelle Züchtung und Gentechnik in Feldfrüchte (oder Vieh) eingebracht und für den menschlichen Verzehr nutzbar gemacht werden. Genetische und physiologische Analysen werden eine personalisierte, an individuelle Bedürfnisse und Gesundheit angepasste Ernährung ermöglichen (siehe Kapitel „Gesundheit“). Die Bedeutung funktioneller Lebensmittel wird weiterhin zunehmen. Steigende Gesundheitsausgaben in einer alternden Gesellschaft werden die Akzeptanz und allgemeine Nutzung funktioneller gesundheitsfördernder Lebensmittelprodukte erhöhen. Für die Lebensmittelindustrie wird sich in diesem Zusammenhang ein neuer Hochtechnologie-Geschäftszweig mit großer Wertschöpfung eröffnen.

Dennoch sind noch einige Herausforderungen zu bewältigen. Zum einen ist die Produktion individualisierter Nahrungsmittel für sehr große Maßstäbe noch nicht optimiert. Zum anderen ist die für Prozessierung und Logistik notwendige Lieferkette in großen Teilen der Welt noch nicht etabliert. Weiterhin ist es notwendig, dass sich Regierungen, Industrie und Wissenschaft, anders als bisher, aktiv mit angemessenen und informativen Kampagnen zum Thema Gentechnik um die Aufklärung und das Vertrauen der Verbraucher bemühen.

Nachhaltige Viehhaltung

Der weltweite Bedarf an tierischen Proteinen nimmt stetig zu. Das Wirtschaftswachstum in Schwellenländern, besonders Indien und China, führt zu einer Änderung der Ernährungskultur der Bevölkerung, verbunden mit einer erhöhten Kalorienzufuhr und einer vielseitigeren Ernährung. So hat sich der Pro-Kopf-Verbrauch von Fleisch in den letzten drei Jahrzehnten mehr als verdoppelt. Die Fleischproduktion beeinflusst die Ökonomie und Umwelt über viele Faktoren. Weltweit dienen mehr als 3,5 Milliarden Hektar Ackerflä-

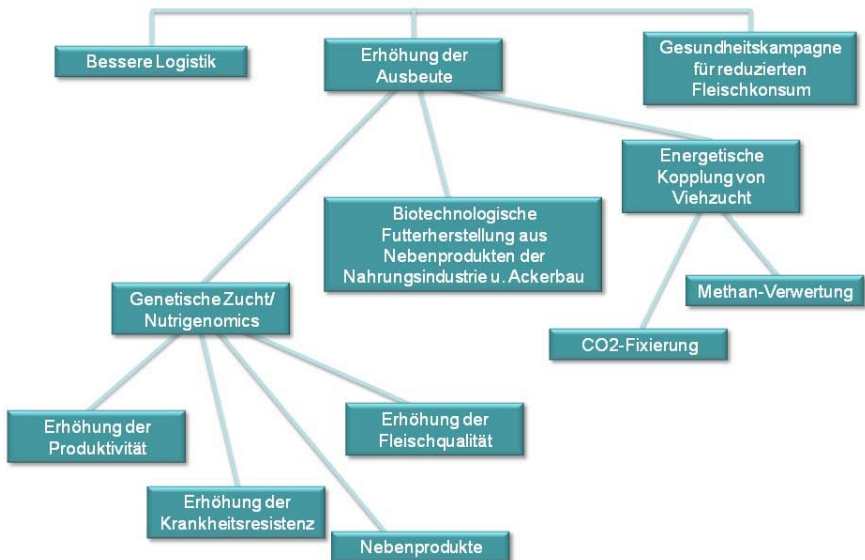


Abb. 3 Bioökonomische Viehwirtschaft Die bioökonomische Viehwirtschaft basiert auf artgerechter Haltung, der Bevorzugung ökologischer Vielfalt und von Rassen, die sich ihrem Umfeld am besten angepasst haben und gegenüber Krankheiten widerstandsfähig sind. Zudem wird einheimischen Rassen bei gleichen Voraussetzungen Vorrang eingeräumt.

chen und Weideland dazu, den Bedarf an Getreide und Gras für die Fleischproduktion zu decken (7-10 kg Getreide pro kg Fleisch). Der Verbrauch energetischer Ressourcen (Öl, Strom, usw.), von Düngemitteln und Wasser ist aus ökonomischer und ökologischer Sicht zu hoch. Neue Technologien und Praktiken in der Landwirtschaft müssen, wie bereits im Abschnitt „Ackerbau“ diskutiert, zu einer Reduktion des Aufwands führen.

Es gibt mehrere Bereiche, in denen aktuelle Einschränkungen und zukünftige Herausforderungen angegangen werden können (Abb. 3). Das Ziel der Erhöhung von Produktivität und Fleischqualität (bessere Protein- und Faserqualität, reduzierter Fettgehalt, etc.) bei beschränkten Ressourcen erfordert enorme Anstrengungen in genetischer Forschung und Tierzucht. Eine breite Anwendung gentechnischer Ansätze ist noch nicht in Reichweite, einerseits aufgrund des komplexen Stoffwechsels von Nutztieren, andererseits aufgrund der Vorbehalte der Öffentlichkeit. Vor diesem Hintergrund wären Futtermittel mit verbessertem Nährwert und besserer Verdaulichkeit, die das Wachstum und die Gesundheit der Tiere fördern, sehr vorteilhaft. Aufgrund der schlechten CO₂-Bilanzen der Tierzucht und negativer ökologischer Folgen der intensiven Landwirtschaft sollte die Verwertung von Futtermitteln durch den tierischen Organismus optimiert werden. Interessant ist in diesem Zusammenhang der Einsatz von auf das jeweilige Futterangebot abgestimmten Enzymen.

Tierseuchen und Schädlinge sind für enorme Produktivitätsverluste verantwortlich. Vor allem in den Schwellenländern ist es unvermeidlich, in veterinärmedizinische Forschung zu investieren, um Ertragsverluste durch Tierkrankheiten zu verringern und der einheimischen Pharmaindustrie Impulse zu geben, hochwirksame Tierarzneimittel zu entwickeln, deren Einsatz sich auf ein Minimum beschränken ließe. Neue Konzepte der Bekämpfung von Parasiten und Krankheitsüberträgern werden notwendig werden. Dazu zählen neue biotechnologische Varianten der „Sterile-Männchen-Technik“, mit der bereits in den 1950er Jahren die Neuwelt-Schraubenwurmfliege, ein in Nord- und Zentralamerika heimischer Warmblüter-Parasit, bekämpft und systematisch ausgerottet werden konnte. Strategien zu Design, Entwicklung und Bereitstellung neuer Medikamente sollten kurz nach dem Einzug in die Humanmedizin (siehe Kapitel „Gesundheit“) auch in der Tierhaltung verfügbar sein. Im optimalen Fall könnte „Functional Feed“, einschließlich des Einsatzes von Probiotika und Heilpflanzen, Verluste durch Krankheiten verringern, den Ressourcenbedarf pro produzierter Fleischmenge minimieren, und insgesamt die Produktivität steigern.

Eine zu hohe Viehdichte, Klimaänderungen und die Homogenisierung von Zuchtrassen führen zu höheren Krankheitsraten. Die Zucht von Rassen, die bezüglich Wetter, Futtermittel und Viehhaltung an die lokalen Bedingungen angepasst sind, reduziert die Verluste. Genomforschung, Biomarker und die Möglichkeiten der gentechnischen Veränderung werden die Tierzucht auf dem Weg zu diesen Zielen beschleunigen. Die Tierproduktion verursacht massive Emissionen von Treibhausgasen und anderen Schadstoffen. Es gibt viele Alternativen, mit denen sich nicht nur die Beeinflussung der Umwelt reduzieren,

sondern auch ein ökonomischer Mehrwert erzielen lässt. Ein Ansatzpunkt sind, wie erwähnt, die Futtermittel. Ihre Verwertung kann durch eine maßgeschneiderte Zusammensetzung und eine durch (biotechnologisch hergestellte) Zusätze unterstützte Verdauung optimiert werden und damit Emissionen reduzieren. Eine bessere Verwertung der Nebenprodukte der Tierproduktion wie Methan und CO₂ könnte in Zukunft auch durch Kopplung mit biotechnologischen Umwandlungsprozessen erreicht werden.

Die Globalisierung hat zu einer neuen Dynamik im weltweiten Nahrungsmittelmarkt geführt. Einige der Nachteile dieser Entwicklung ergeben sich aus dem erhöhten Verbrauch von Kraftstoff und Energie für den Transport von Rohstoffen über Tausende von Kilometern. Das führt zu erhöhten und fluktuierenden Nahrungsmittelpreisen, in einigen Ländern zum Verlust der Versorgungssicherheit mit Nahrungsmitteln, sowie zu Verunreinigungen. Ein weiterer Aspekt ist der Abfall, da bis zu 30-40% des produzierten Fleisches nicht gegessen werden, sondern bei Verarbeitung, Transport, und Kommerzialisierung verloren gehen. Diese Verluste müssen im Zusammenhang mit den natürlichen und ökonomischen Ressourcen gesehen werden, die bei der Fleischproduktion investiert werden. Kürzere Verarbeitungszeiten und weniger Stationen in der Kette vom Produzenten zum Verbraucher sind erforderlich.

Alternative Nahrungsquellen, insbesondere alternative Proteinquellen, stellen Insekten und Mikroorganismen dar, die sich durch höhere Biomasseausbeuten bei geringerem Energieaufwand auszeichnen.

Während etwa nur 40% der Rindermasse zur Verwertung in der Nahrungsmittelkette genutzt werden kann, beträgt dieser Anteil bei vielen Insekten bis zu 80% der Masse. Obwohl Insekten bereits heute in einigen Regionen der Welt eine bedeutende Nahrungsquelle darstellen, ist ihre Verwertung, z.B. als Tierfutter, in Europa kaum verbreitet. Auch Mikroorganismen können eine bedeutende Nahrungsquelle darstellen. Von Hefen abgesehen, wird das Potential bisher kaum genutzt und ist vergleichsweise wenig erforscht.

Welche Perspektiven bietet die Aquakultur?

Durch die Änderung des Ernährungsbewusstseins in vielen Industrieländern steigt der Bedarf an Fisch als Nahrungsquelle. Fisch enthält wichtige mehrfach ungesättigte Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids [PUFA], gemeinhin auch als Omega-3-Fettsäuren bezeichnet), denen eine vorbeugende Wirkung auf Herz-Kreislauferkrankungen zugesprochen wird. Zudem haben sie eine wichtige Funktion in der frühkindlichen Entwicklung (Netzhaut und Gehirn) [20,21]. Fehlen diese Fettsäuren in der Nahrungskette, treten Mangelerscheinungen auf. Die übliche Aufnahme erfolgt durch den Verzehr von Meeresfisch oder entsprechend Fettsäure-haltigen Pflanzen. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren und andere essentielle Nährstoffe, z.B. Carotinoide, werden von marinen Fischen nicht selbst synthetisiert, sondern aus Primärproduzenten (Algen u.a. Phytoplankton) bzw. über Sekundärproduzenten (Zooplankton) aufgenommen. Neben traditionellen PUFA-reichen Seefischen (z.B. Makrele, Hering, Sardine, Thunfisch, Lachs), haben PUFA-arme

Binnenfische wie Karpfen, Zander, Regenbogenforellen o.a. große Bedeutung für die Humanernährung. Zur Versorgung mit Fisch dienen Aquakulturen, die in einigen Ländern bereits einen bedeutenden Wirtschaftszweig darstellen. Um hohe Ausbeuten zu erzielen und die Qualität zu steigern, werden immer noch in großen Mengen Fischmehl und Fischöl zugesetzt. Während das Fischmehl in den letzten Jahren teilweise durch Proteinquellen aus Pflanzen ersetzt wurde, gibt es für Fischöl bisher noch keinen Ersatz. Daher wird nach wie vor ein großer Teil des weltweiten Fischfangs zur Herstellung von Fischmehl und -öl für die Futtermittelindustrie genutzt, wobei ein steigender Futtermittelbe-

Aquakultur bezeichnet den Anbau von Süß- und Salzwasser-Populationen. Während die aus Fang gewonnene Fischmenge in den letzten zehn Jahren nahezu konstant blieb, verzeichnete die Aquakultur eine durchschnittliche Zunahme von 13 % in den letzten sechs Jahren [24]. Sie trägt damit wesentlich zur Deckung des stetig steigenden Bedarfs an auf Fisch basierender Nahrung bei. Für die Aquakultur sprechen das weite Produktspektrum und die hohe Produktivität. Die erhöhte Belastung mit Nährstoffen und Pharmazeutika auf engem Raum sowie die Bereitstellung von ausreichendem Futtermittel stellt eine Herausforderung für zukünftige Entwicklungen dar.

darf (u.a. für Aquakulturen) einer stagnierenden bzw. sinkenden Produktion der genannten Inhaltsstoffe gegenübersteht (Fischmehlproduktion 2009: 4.9 Mio t, rasanter Preisanstieg durch sinkende Produktion von 400 US\$/t im Jahr 2000 auf 1800 US\$/t im Jahr 2012 [22]). Bei der Suche nach Ersatz setzt man auf die marine Biotechnologie. Insbesondere mixotrophe Algen spielen dabei als PUFA-Quelle eine

bedeutende Rolle. Sie können in Futtermitteln eingesetzt werden. Möglich ist auch die Kultivierung phototropher Algen in der Aquakultur als direkte Futtermittelquelle in aufeinander abgestimmten Systemen (Abb. 4). In Zukunft werden PUFA mit Hilfe der Synthetischen Biologie auch biotechnologisch durch Bakterien und Hefen produziert werden [23]. Damit könnten sich Aufwand und Nachteile von Algenkulturen vermeiden lassen. In der Hefe *Yarrowia lipolytica* wurde bereits ein Biosyntheseweg zur Eicosapentaensäure, einer mehrfach ungesättigten Fettsäure, etabliert, der 21 fremde Gene aus 5 verschiedenen Organismen umfasst.

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden nahezu 10.000 neue Substanzen entdeckt, die auch Potential als Nahrungsmittelkomponenten haben. Sie könnten aus Algen-Aquakulturen gewonnen werden. Gekoppelt mit einer intelligenten Kultivierung direkt im Meer („molecular aquaculture“) würden zugleich kostengünstig große Mengen an Biomasse bereitgestellt. Kultivierungssysteme in Küstenregionen beanspruchen kaum Landflächen und es wird kein Süßwasser benötigt. Um das Entwicklungspotential auszuschöpfen, bedarf es interdisziplinärer Ansätze in Forschung und Entwicklung zwischen Biologen, Biotechnologen und der Verfahrenstechnik. Eine große Herausforderung für die Forschung und Entwicklung wird es sein, eine große Anzahl an Isolaten parallel zu kultivieren, das Datenmanagement zu optimieren und die Ergebnisse in Produktionsverfahren zu überführen. Dazu müssen u.a. Hochdurchsatzkultivierungssysteme entwickelt bzw. adaptiert werden. Eine weitere Herausforderung stellen begrenzte Einflussmöglichkeiten durch Prozessführung und Monitoring in der Aquakultur dar, um rechtzeitig auf Störungen reagieren zu können und gleichbleibende Ausbeuten realisieren zu können. Zur

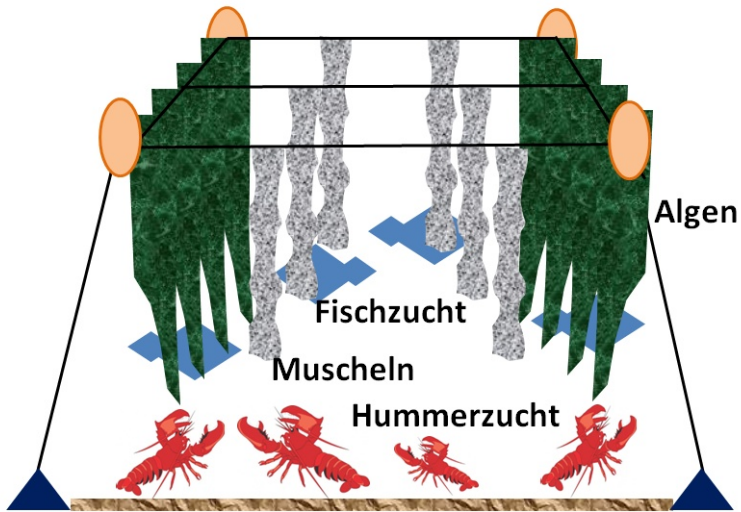


Abb. 4 Die integrierte Multi-trophische Aquakultur (Integrated Multi-Trophic Aquaculture - IMTA) ist ein System, in dem Algen, „suspension feeder“ (Muscheln und Austern) und „deposit feeder“ (Hummer, Seegurken und Seeigel) in der Gegenwart von Fisch schichtweise kultiviert werden.

Prozessentwicklung gehört es auch, Organismen zu isolieren oder durch gezielte Adaptation zu züchten, die sich durch vergleichsweise hohe Produkttiter und eine hohe Robustheit auszeichnen. Schließlich sind Systeme zu entwickeln, die quasi kontinuierlich betrieben werden können. In bestimmten Fällen wird es zudem notwendig sein, sie räumlich so zu trennen, dass der Einsatz von gentechnisch veränderten Mikroorganismen ermöglicht wird, ohne dabei auf vollständig geschlossene sterile Systeme zurückgreifen zu müssen.

Die Aquakultur wird für die Welternährung immer bedeutender und eröffnet Ländern mit Küstenregionen, aber geringer landwirtschaftlicher Nutzfläche, wirtschaftliche Perspektiven. Die Kultivierung mariner Organismen erschließt neue, interessante Quellen für hochwertige Nahrungsmittel (Proteine, Carotinoide). In Asien sind Makroalgen bereits heute eine bedeutende Nahrungsquelle. Die Biotechnologie wird hier viele Beiträge leisten, angefangen von nachhaltig erzeugten Futtermitteln und Nährstoffen (u.a. synthetische Aminosäuren) für die Fischzucht, robusten Züchtungen bis zur Bekämpfung von Krankheiten und Schädlingen.

Take home messages

- » *Der Bedarf an Nahrungsmitteln wird in Zukunft stark steigen, ohne dass eine entsprechende Ausweitung landwirtschaftlicher Nutzfläche möglich ist. Zur Lösung der daraus resultierenden sozialen und ökonomischen Probleme bedarf es neuer, umweltfreundlicher und nachhaltiger Lösungen.*
- » *Biotechnologische Ansätze zur Ertragssteigerung durch die Entwicklung optimal angepasster Pflanzen und biologisch abbaubarer Pflanzenschutzmittel unterstützen die Lösung des Versorgungsproblems.*
- » *Maßgeschneiderte Futtermitteladditive auf biotechnologischer Basis in landwirtschaftlicher Tierhaltung und Aquakultur verbessern die Nachhaltigkeit der Erzeugung tierischer Nahrung.*
- » *Alternative Nahrungsquellen wie Mikroorganismen, Insekten und Algen eröffnen interessante Perspektiven für die zukünftige Bereitstellung von bezahlbarer Nahrung und „Functional Food“.*

Quellen

1. **The state of food insecurity in the world 2012 & How to feed the world in 2050.** Food and Agriculture Organisation of the United Nations (FAO), 2012.
2. **Global food crisis response program** <http://www.worldbank.org/en/results/2013/04/11/global-food-crisis-response-program-results-profile>
3. **Global Food Security** www.foodsecurity.ac.uk
4. Ray, D.K., Mueller, N.D., West, P.C. & Foley, J.A. **Yield Trends Are Insufficient to Double Global Crop Production by 2050.** *PLoS One* 8, e66428 (2013).
5. Grassini, P., Eskridge, K.M. & Cassman, K.G. **Distinguishing between yield advances and yield plateaus in historical crop production trends.** *Nat Commun* 4 (2013).
6. Godfray, H.C.J., Crute, I.R., Haddad, L., Lawrence, D., Muir, J.F., Nisbett, N., Pretty, J., Robinson, S., Toulmin, C., Whiteley, R. **The future of the global food system.** *Philos T R Soc B* 365, 2769-2777 (2010).
7. Madramootoo, C. & Fyles, H. **Synthesis of findings from the four McGill conferences on global food security: 2008-2011.** *Food Security* 4, 307-317 (2012).
8. World Urbanization Prospects: The 2011 Revision. Vol. CD-ROM Edition (United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2012).
9. Endres, A. **Die Menschen essen das Falsche** <http://www.zeit.de/wirtschaft/2013-10/recht-auf-nahrung-de-schutter> (25.10.2013).
10. James, C. **Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2011.** in ISAAA Brief No. 43, Vol. 43 (International Service for the Acquisition of AgriBiotech Applications, Ithaca, NY, 2011).
11. Mittler, R. & Blumwald, E. **Genetic Engineering for Modern Agriculture: Challenges and Perspectives.** *Annu Rev Plant Biol* 61, 443-462 (2010).
12. Fu, G., et al. **Female-specific flightless phenotype for mosquito control.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 4550-4554 (2010).
13. Castle, L.A., Wu, G., McElroy, D. **Agricultural input traits: past, present and future.** *Curr Opin Biotechnol* 17, 105-112 (2006).
14. Lawlor, D.W. **Genetic engineering to improve plant performance under drought: physiological evaluation of achievements, limitations, and possibilities.** *J Exp Bot* 64, 83-108 (2013).

15. McMullen, S. & Swali, A. **Common phenotypes and the developmental origins of disease.** *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013, 14 (2013).
16. Wellcome Trust Case Control Consortium. **Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls.** *Nature* 447, 661-678 (2007).
17. Ferguson, L.R. **Nutrigenomics approaches to functional foods.** *J Am Diet Assoc* 109, 452-458 (2009).
18. Fitzpatrick, T.B., Basset, G.J.C., Borel, P., Carrari, F., DellaPenna, D., Fraser, P.D., Hellmann, H., Osorio, S., Rothan, C., Valpuesta, V., Caris-Veyrat, C., Fernie, A.R. **Vitamin deficiencies in humans: can plant science help?** *Plant Cell* 24, 395-414 (2013).
19. Ye, X., Al-Babili, S., Klöti, A., Zhang, J., Lucca, P., Beyer, P., Potrykus, I., **Engineering the provitamin A (beta-carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm.** *Science* 287, 303-305 (2000).
20. Doughman, S.D., Krupanidhi, S., Sanjeevi, C.B. **Omega-3 fatty acids for nutrition and medicine: considering microalgae oil as a vegetarian source of EPA and DHA.** *Curr Diabetes Rev* 3, 198-203 (2007).
21. Wynn J, B.P., Sundararajan A, Hansen J. **Production of Single Cell Oils by Dinoflagellates.** in *Single Cell Oils*. 115-129 (AOCS Publishing, 2010).
22. **GLOBEFISH, FAO Fisheries Department Databank** www.globefish.org/fish-oil-and-fish-meal-january-2013.html (January 2013).
23. Adarme-Vega, T.C., Thomas-Hall, S.R. & Schenk, P.M. **Towards sustainable sources for omega-3 fatty acids production.** *Curr Opin Biotechnol* 26, 14-18 (2014).
24. **World Review of Fisheries and Aquaculture 2012** <http://www.fao.org/docrep/016/i2727e/i2727e01.pdf>

3 NACHHALTIGE AGRARPRODUKTION

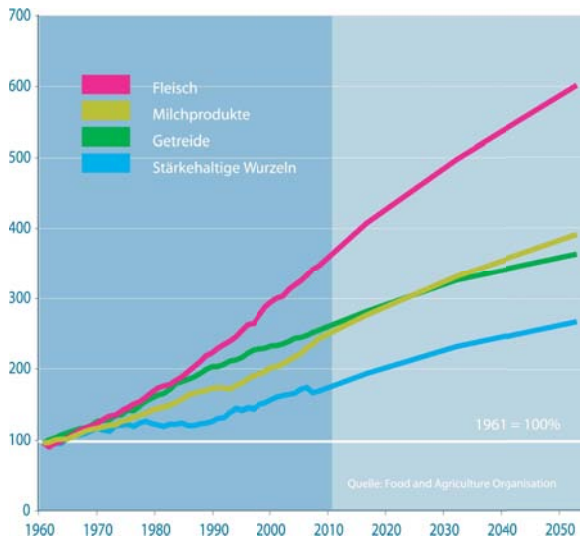
Herausforderungen

Die weltweite Agrarwirtschaft wird in Zukunft nicht nur den Bedarf an Nahrungsmitteln, sondern auch einen Großteil des Bedarfs an Ausgangsstoffen für Grund- und Feinchemikalien, Kraftstoffe sowie Heiz- und Baumaterialien abdecken müssen. Vor dem Hintergrund schwindender Ressourcen und einer wachsenden Erdbevölkerung muss die globale Agrarproduktion nachhaltig und intensiv gesteigert werden [Box 1, s. a. Kap 2]. Dazu ist es notwendig, die komplette Agrarproduktionskette – von Aussaat und Ernte bis zum Transport zum Endverbraucher – noch konsequenter unter Verfahrens-, Optimierungs- und energetischen Gesichtspunkten zu betrachten. Zu unterscheiden ist dabei zwischen der primären Agrarproduktion (Anbau) und der sekundären Agrarproduktion, welche die weiteren Verwertungspfade umfasst. Durch die erweiterte Verarbeitung und Verwendung der Agrarprodukte fallen unterschiedliche Zwischenprodukte auf dem Weg zur Erhöhung der Energiedichte an. Hier gilt es, die Stoffkreisläufe durch angepasste Rückführung der anfallenden Reststoffe wieder zu schließen. Konflikte zwischen der Lebensmittel- und Rohstoffproduktion und der Biodiversität sind auszubalancieren. Angesichts anstehen-

InfoBox 1 Herausforderungen der Landwirtschaft im 21. Jahrhundert

Für das Jahr 2050 wird eine Weltbevölkerung von 9 Milliarden Menschen prognostiziert. Der Bedarf an Nahrungsmitteln wird bis dahin um 75-80% steigen. Derzeit sind ca. 1 Milliarde Menschen akut von Hunger bedroht. Dies hat unter anderem die Ursache in Landverschmutzung, Bodenerosion und ineffizienter Landwirtschaft. Weniger als ein Drittel der Getreideernte wird direkt zur Nahrungsherstellung genutzt, der Rest liefert Grundsubstanzen zur Futtermittelherstellung und für industrielle Zwecke. Zwar reichen die verfügbaren Wasserressourcen aus, um die derzeitige Weltbevölkerung von über 7 Milliarden ausreichend zu versorgen, in weniger entwickelten Ländern gibt es allerdings bereits große Versorgungsengpässe. Die Steigerung der Nahrungsmittelproduktion durch eine Landwirtschaft wie wir sie heute kennen, wird insbesondere durch limitierte Wasserressourcen, Bodenverarmung und fortschreitende Bodenerosion eingeschränkt sein. Die landwirtschaftliche Nahrungsmittelproduktion wird in drei Modelle unterteilt:

- (i) das Produktivitätsmodell ausgerichtet an einer intensiven, hochtechnologisierten Landwirtschaft,
- (ii) das Life Science Modell, welches gesundheitliche Aspekte stärker in den Vordergrund rückt,
- (iii) die „Grüne Landwirtschaft“, die Nachhaltigkeit und ökologische Verträglichkeit berücksichtigt.



Der Nahrungsmittelbedarf der Welt steigt weiter an. (FAO, 2010)

der Veränderungen des Klimas und der Ressourcenverfügbarkeit betrifft das die gesamte Wertschöpfungskette der Lebensmittel- und Rohstoffproduktion. Grundlage für die Erzeugung pflanzlicher Biomasse sind produktive/fruchtbare Böden, die mittels nachhaltiger Bewirtschaftung zu erhalten oder wieder aufzubauen sind. Dazu muss man biotische Bodenfaktoren erfassen und messen, um klare Zusammenhänge der jeweiligen

Systeme zu erkennen und zu definieren. Treibhausgas-Emissionen und Energieeinsatz in der Land- und Forstwirtschaft müssen reduziert werden. Eine weitere Herausforderung besteht in der Optimierung der Wasserkreisläufe zur Wassereinsparung. Nach Angaben der Welternährungsorganisation FAO basieren 40 % der Welternährung auf der künstlichen Bewässerung von Land - zwei Fünftel des Bedarfs werden dem Grundwasser entnommen. Insbesondere in den sich entwickelnden Ländern müssen Land- und Forstwirtschaft Lösungen finden, die optimal an die regionalen Gegebenheiten und Verfügbarkeiten angepasst sind. Dazu bedarf es auch des Wissenstransfers in diese Länder. Landknappheit spiegelt sich in Deutschland durch steigende Preise für Agrarflächen wieder, die u.a. durch Rohstoffspekulation getrieben werden. Ertragssteigerungen werden auch in Industrieländern unvermeidlich werden. Um den Prozess der notwendigen Ertrags- und Effizienzsteigerung in der Landwirtschaft zu begleiten, sind gründliche ökonomische und ökologische Analysen notwendig.

Stand der Technik

Die Agrarproduktion hat sich bereits während der letzten Jahre stark verändert. Eine vorschreitende Industrialisierung ist zu beobachten. Vor allem die zentrale Verarbeitung der Produkte hat eine Unterbrechung/Verschiebung der Stoffkreisläufe bewirkt, wodurch eine Rückführung der Reststoffe nicht mehr ausreichend gewährleistet wird. Der Einsatz von hochtechnisierten Maschinen und einer ausgefeilten Erntelogistik hat während der letzten Jahrzehnte hohe Ertragssteigerung pro Hektar genutzter landwirtschaftlicher Fläche bewirkt. Vor allem in den Industriestaaten sind Landwirte längst bestens ausgebildete Agrarmanager, die sich auch direkt am Handel an den Rohstoffbörsen beteiligen. Nachhaltigkeit in der primären Agrarproduktion kann nur mittels einer guten Bodenfruchtbarkeit erzielt werden, welche das Hauptproduktionsmittel der Landwirtschaft darstellt (Abb. 1). Volatile Marktpreise für Agrarprodukte verbunden mit schrumpfenden Gewinnmargen führten zu einer Spezialisierung vieler Betriebe, die in der Regel mit einer Verengung von Fruchtfolgen einherging. Der gleichzeitige intensive Einsatz von mineralischen Düngern und Pflanzenschutzmitteln konnte über lange Zeit Fehler in der guten fachlichen Praxis überdecken, so dass Humusabbau und Rückgang der Bodenfruchtbarkeit u. U. erst Jahre später zutage traten. In der Folge blieb das in der Praxis erreichte Ertragspotenzial immer weiter hinter dem Züchtungsfortschritt zurück. Dagegen sind standortangepasste Anbausysteme, ausreichend weite Fruchtfolgen und positive Humusbilanzen wesentliche Elemente der Nachhaltigkeit und mithin die Basis für langfristige Ertragssicherheit und –steigerung. Fortschritte im Maschinenbau ermöglichen den Einsatz von effizienten landwirtschaftlichen Maschinen ohne eine zu starke Bodenverdichtung zu verursachen.

In die Landwirtschaft vieler Schwellen- und Entwicklungsländer haben diese Technologien allerdings noch keinen Einzug gehalten. Hier wird oftmals noch unter Verwendung von stark umweltbelastenden Pestiziden und seltenen Fruchtfolgen wenig nachhaltig gearbeitet. Dort, aber auch in Europa, ist ein Rückgang der Artenvielfalt zu beobachten, der

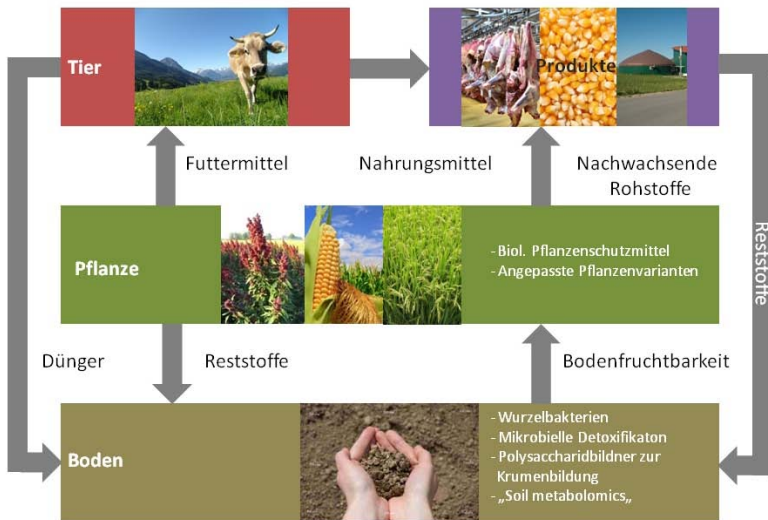


Abb. 1 Grundlagen der nachhaltigen Agrarproduktion: Notwendige Stoffkreisläufe zur Erhaltung der Bodenfruchtbarkeit für die Erzeugung von Nahrungsmitteln und Produkten zur weiteren stofflichen und energetischen Nutzung.

u.a. durch den Anbau nur weniger Hybridsorten und gentechnisch modifizierter [1] Sorten in Verbindung mit spezifischen Pflanzenschutzmitteln gefördert wird. Die Stickstoffverluste von ausgebrachten Düngemitteln über Nitrate, Ammoniak und Lachgas (N_2O) sind ökologisch und ökonomisch schädlich. Vor allem das emittierte Lachgas besitzt klimaschädliche Eigenschaften, da es sich in seiner Treibhauswirksamkeit ca. 300-mal schädlicher auswirkt als CO_2 [2]. Die Energie- und Ökobilanzen vieler Anbausysteme sowie des globalisierten Agrarhandels sind kaum untersucht, oftmals fehlt die Bilanzierung des Wasserverbrauchs in der Landwirtschaft. Messsysteme für Nachhaltigkeit und biotische Bodenfaktoren fehlen. Mittels angepasster Messverfahren können bereits erste Indikatoren der Nachhaltigkeit quantitativ erfasst werden (pH-Wert der Böden, Humusbilanzen). Für die Bewertung von Umweltauswirkungen gibt es eine Vielzahl von Methoden und uneinheitlich erhobene Basisdaten, welche oft zu schlecht vergleich- und bewertbaren Ergebnissen führen. Festzustellen ist, dass die Biotechnologie vor allem in der europäischen Agrarwirtschaft noch eine unterbewertete Rolle spielt. Ein Beispiel ist die Entwicklung der "Doppel-Null"-Rapsorten (oo-Raps). Der hohe Gehalt an Erucasäure und Glucosinolaten des Rapses, welcher eine Verfütterung von Presskuchen und Extraktionsschrot erschwerte, konnte bei dieser Sorte über Jahre durch klassische Züchtung

erniedrigt werden. Die Pflanzenbiotechnologie kann solche Resultate effizienter und schneller erzielen.

Visionen und Lösungen

Für die Agrarproduktion der Zukunft werden „Smart Bioproduction Grids“, vergleichbar den Smart Grids aus dem Energiebereich, angestrebt (s. Kapitel „Energieträger aus Biomasse“), in die vor allem lokale Erzeuger eingebunden sind. Sie eignen sich, Stoffkreisläufe aufeinander abzustimmen und die Ausbringung von Düngemitteln, Agrochemikalien, Ressourceneintrag und Erntelogistik intelligent miteinander zu verschalten. Allerdings darf die Effizienzsteigerung der primären Agrarproduktion nur soweit zulässig sein, wie die Bodenfruchtbarkeit erhalten bleibt. Aspekte des Wasser- und Energiebedarfs müssen noch stärker berücksichtigt werden und die Bodenregeneration ein größeres Gewicht bekommen. Sie ließe sich u. a. durch biotechnologisch optimierte Mikroorganismen fördern, welche für eine bessere lokale Verfügbarkeit von Phosphor und Stickstoff sorgen (s. u.).

Sinnvoll ist die gerichtete biotechnologische Entwicklung von Nutzpflanzen für eine verbesserte Produktion. Sie wird in Europa, soweit möglich, durch entsprechende Züchtungen zu realisieren sein, da kaum Akzeptanz für gentechnisch veränderte Organismen (GVO) zu erwarten ist. Global gesehen wird der Einsatz von GMO aber unumgänglich, da eine Versorgung mit nachwachsenden Rohstoffen anders nicht zu erreichen sein wird. Biotechnologische Methoden erlauben es, neue Pflanzensorten und -arten zu generieren, die auch auf bisher nicht für die Lebensmittelproduktion nutzbaren Flächen (Industriebrachen etc.), kultivierbar sind, um Biomasse zur stofflichen und energetischen Nutzung bereitzustellen. Der Anbau neuer und optimierter Pflanzen wird notwendig werden, um bestehende Flächen auch unter den Bedingungen des Klimawandels effektiv zu nutzen zu können [3]. Darüber hinaus sollen neue Pflanzensorten für die gezielte Verwertung in der chemischen Industrie weiterentwickelt werden, z.B. Baumarten mit vermindertem Ligninanteil, um die Vorbehandlung zu erleichtern und die Anzahl an inhibitorischen Nebenprodukten zu vermindern. Für die Kultivierung dieser Pflanzensorten ist gleichzeitig eine erhöhte Resistenz gegen Pflanzenschädlinge anzustreben, wobei ein Optimum von Ertrag und Resistenzen gefunden werden muss, da sich Resistenzeigenschaften häufig negativ auf die Syntheseleistung auswirken. Gesucht werden u.a. Ansätze, um die Pathogenität von Mosaikviren zu verhindern. Für die Verwendung in grünen Bioraffinerien spielen vor allem Gräserarten und Getreide mit einem erhöhten Zuckergehalt für die Ganzpflanzensilage eine herausragende Rolle, um die Verarbeitung effizienter und kostengünstiger zu gestalten.

In der Futtermittelproduktion können biotechnologische Verfahren zu einer Steigerung der Nachhaltigkeit führen, sofern ihre Einführung nicht durch zusätzliche Kosten behindert wird. Reststoffe aus der Nutzung nachwachsender Rohstoffe lassen sich durch nachgeschaltete biotechnologische Verfahren veredeln, z.B. um einen höheren Proteingehalt

zu erreichen. Ein Beispiel ist Rapsextraktions-Schrot, ein Koppelprodukt der Rapsöl-/Biodieselproduktion mit einem im Vergleich zum Sojaschrot geringeren Proteingehalt. Mittels Feststofffermentation durch filamentöse Pilze könnte dieses Defizit an Protein wettgemacht werden und es stünde ein regionales hochwertiges Futter zur Verfügung. Verfahren zur Eiweißproduktion mit Pilzen oder Mikroorganismen wären u. a. geeignet, die Produktion von Methan und CO₂, welche in der Tierzucht entstehen, zu vermindern. Durch die Einschränkung der Fleischproduktion kann die Produktion von Nahrungsmitteln und Rohstoffen gesteigert bzw. der Bedarf an Agrarflächen und Ressourcen gesenkt werden. Die Landwirtschaft der Zukunft stellt sich ihre eigenen Ressourcen lokal selbst her (u. a. Treibstoffe), wodurch hohe Logistikkosten entfallen und ein wichtiger Beitrag zum Schließen regionaler Kreisläufe entsteht. Aussichtsreich für die Bioremediation ist das Design synthetischer Sensoren und Signalgebungssysteme in Pflanzen. Mit der Verbreitung biotechnologischer Verfahren auf Basis stofflicher und energetischer Nutzung von Biomasse muss fallweise eine fundierte Lebenszyklusanalyse („Life Cycle Assessment“ - LCA) erfolgen, um Nachhaltigkeitsaspekte bestmöglich zu berücksichtigen. Hierzu zählen Wasserverbrauch, Energieaufwendung und Einsatz von Pflanzenschutzmitteln, Transportwege sowie Anbausysteme. Das setzt einheitliche Berechnungsgrundlagen und Kennziffern für LCA-Analysen voraus.

Die oft diskutierte Konkurrenz zwischen dem Nahrungsmittelanbau und der stofflichen und energetischen Nutzung von Biomasse muss und kann durch intelligente Steuerung des Anbaus und der Landnutzung sowie durch Erschließung von für Nahrungsmittelpflanzen nicht geeigneten Flächen im Vorfeld vermieden werden. Bis heute ist dieses Potenzial nicht ausgeschöpft [4] und schwer abschätzbar [5]. Die Erzeugung von Biomasse mittels Pflanzensorten, welche auch auf Flächen Erträge bringen, die für die Nahrungsmittelproduktion nicht geeignet sind, ist eine Schlüsselfunktion der nachhaltigen Agrarproduktion und kann der Versteppung von Landflächen entgegenwirken [6, 7]. Neben der notwendigen effizienten Landwirtschaft ist die Erschließung von Industriebrachen und verseuchten Gebieten ein wesentlicher Bestandteil der Projektion vieler Studien [8].

Geschlossene Nährstoffkreisläufe

Phosphor: Auf Grundlage der aktuellen Verbrauchs- und Fördermengen weltweit errechnet sich für Phosphor eine statische Reichweite von ca. 360 Jahren. Für Europa stellt sich die Situation anders dar. Da nennenswerte eigene Vorräte fehlen, werden hier verschiedene Strategien empfohlen, um einer möglichen Verknappung entgegenzuwirken [9]. Dazu zählt die Entwicklung von Methoden zur Rückgewinnung von Phosphor aus Reststoffen, wie Klärschlämmen. Die biotechnologische Rückgewinnung aus Klärschlämmen oder anderen stark mit Phosphor angereicherten Substraten wie Holzasche könnte zukünftig eine wichtige und nachhaltige Methode darstellen - besonders, da die natürlichen Phosphatquellen immer stärker mit Schwermetallen belastet sind. Eine biotechnologische Bodenregeneration oder die Behandlung des natürlich gewonnenen Phosphats

sind weitere Optionen für die nachhaltige Agrarproduktion. Recycelter Phosphor kann der Landwirtschaft wieder zugeführt werden. Ebenso können phosphatmobilisierende Mikroorganismen im Wurzelreich, z.B. Mykorrhiza-Pilze, das Pflanzenwachstum positiv beeinflussen und zu gesteigerten Erträgen führen. Gleichzeitig ist aber eine Überdüngung zu unterbinden, da zu viel Phosphor und Stickstoff auf den Flächen durch Auswaschung in die Flüsse gelangt und dort unerwünschte Algenblüten hervorrufen kann. Daher sind Methoden zu entwickeln, welche eine gesteuerte Langzeitabgabe des Phosphats erlauben, ähnlich den Drug-Delivery-Systems. Alternativ können biotechnologische Methoden dafür sorgen, dass der im Boden vorkommende Phosphor in eine von den Pflanzen verstoffwechselbare Form umgewandelt wird. Hierfür müssen entsprechende Mikroorganismen entwickelt werden, welche ähnlich den Wurzelbakterien für eine bessere Verfügbarkeit des Phosphors sorgen. Eine lokal begrenzte Ausbringung ist mittels Saatgutbeizungen und Sporenanheftungen an das Saatgut möglich. In der Viehhaltung kann die Zugabe von Phytase in die Futtermittel die Verfügbarkeit von Phosphor verbessern. Erste transgene Schweine produzieren eine Phytase aus *Escherichia coli* und nutzen so den im Futter vorhandenen Phosphor effektiver bei gleichzeitiger Verringerung der Phosphatbelastung der Gülle. Ähnlich können eine Reihe weiterer nützlicher, ressourcenschonender Eigenschaften auf Nutztiere übertragen werden.

Stickstoff: Wurzelbakterien (Rhizobien), die den Stickstoff der Luft chemisch fixieren, sind nach wie vor von großem Interesse, denn die technische Ammoniaksynthese hat einen hohen Energiebedarf, so dass stickstoffhaltige Mineraldünger entsprechend teuer sind [10]. Festzuhalten ist, dass nur ca. 50% des ausgebrachten Stickstoffs vieler Dünger von den Pflanzen aufgenommen wird - der Rest entweicht ungenutzt in die Umwelt [11]. Hinzu kommen hohe Transportkosten, besonders in den ausgedehnten Regionen ärmerer Länder. Aus diesen Gründen ist das biotechnologische „Engineering“ von Gemeinschaften aus Nutzpflanzen und Wurzelbakterien eine sinnvolle Strategie um diese Nachteile zu vermeiden. Eine andere Option ist die gentechnische Ausstattung von Nutzpflanzen mit Stickstoff-fixierenden Enzymen, den Nitrogenasen. Hier besteht das Problem darin, dass die empfindlichen Enzyme vor Sauerstoff geschützt werden müssen. Das heisst, dass man in den Pflanzenzellen zusätzlich geeignete Mikroumgebungen schaffen oder Organellen gentechnisch verändern muss.

Pflanzenschutz

Biotische Faktoren wie Insekten, Pilze, Bakterien und Viren können Ernteauffälle von bis zu 25-40% verursachen, wobei bei gleichzeitigem Wachstum von konkurrierenden Unkräutern Verluste bis zu 100% auftreten können. Im Regelfall sind Krankheitsmechanismen und die an der Resistenz gegen Pathogene beteiligten Faktoren multifaktoriell und komplex. Die großen Ertragssteigerungen ab Mitte des 20. Jahrhunderts sind auch dem Einsatz von Pflanzenschutzmitteln zu verdanken. Die moderne Agrochemie hat in den letzten Jahren hochwirksame und oftmals rasch abbaubare Wirkstoffe auf den Markt gebracht. Die auszubringenden Wirkstoffmengen konnten seit den 1960er Jahren um bis zu

99% auf 10 g/ha reduziert werden, was etwa einem Teelöffel pro Hektar entspricht. Dennoch lassen sich Nebenwirkungen auf andere Organismen, Belastungen von Gewässern und Böden und das Auftreten von Resistenzen nicht vermeiden – zumal die eingesetzten Gesamtmengen mit der Intensivierung der Landwirtschaft steigen werden. Die Biotechnologie kann hier Abhilfe schaffen, denn molekularbiologische Pflanzenforschung und -biotechnologie liefern neue Ansatzpunkte für die Entwicklung umweltverträglicher, schädlingsspezifischer Substanzen. Diese Forschung wird notwendig bleiben, weil sowohl Landwirtschaft als auch Medizin in einem fortwährenden Wettlauf mit neu entstehenden Resistenzen von Schädlingen und Krankheitserregern stehen (s. Kap. Gesundheit).

Der „integrierte Pflanzenschutz“, auch mittels Gentechnik, erlaubt reduzierte Einsatzmengen und eingeengte Substanzspektren von Pflanzenschutzmitteln. Wie im Falle von Glyphosat- und Bt-Resistenzen gezeigt wurde, kann die Anwendung von einfachen gentechnischen Strategien prinzipiell zu erhöhten Erträgen bei gleichzeitig verringerter Bodenausbeutung, weniger Chemikalieneinsatz und reduziertem Einfluss auf die Bodenbeschaffenheit führen [12,13]. Weltweit – fast ausschließlich außerhalb Europas – standen 2012 auf 170 Millionen Hektar Ackerflächen transgene pestizid- bzw. schädlingsspezifische Kulturpflanzen – 100-mal mehr als im Jahr 1996, als die ersten gentechnisch veränderten Pflanzen kommerziell angebaut wurden. Von immer mehr Nutzpflanzen gibt es neue Sorten, die unempfindlicher gegen biotischen Stress sind. Die Nachfrage steigt insbesondere in den sich entwickelnden Ländern. Hierfür gilt es standortangepasste Varianten zu erschaffen, mit denen sich in unterschiedlichen Bodenklimaräumen Höchstträge realisieren lassen. Dies macht die Bedeutung regionaler Betrachtungen deutlich. Auch neue Konzepte aus der pharmazeutischen Forschung könnten sich im Pflanzenschutz bewähren. Ein Beispiel ist das als RNA-Interferenz (RNAi) bezeichnete Phänomen, bei dem kleine doppelsträngige RNA-Moleküle selektiv Gene 'ausschalten'. Schädlingsspezifische RNA-Moleküle sind biotechnologisch herstellbar. Alternativ könnten transgene Pflanzen die RNA in ihren Zellen produzieren, so dass sie in ausreichender Menge über den Verdauungstrakt in die Zellen der Fraßfeinde gelangen. Wie in der Medizin besteht die große Herausforderung im effizienten Transfer der RNAs in die Zellen.

Ein weiterer Ansatz ist ein abgestimmter Pflanzenschutz mit biotechnologisch hergestellten Stoffen bzw. mittels symbiotischer Mikroorganismen, die eine Besiedlung der Pflanze durch Schädlinge unterdrücken. Solche Symbiosen können sogar Voraussetzung für die Widerstandsfähigkeit von Pflanzen gegen abiotischen Stress sein, wie das Beispiel eines Grases aus dem Yellowstone Nationalpark lehrt: Nur in Gemeinschaft mit einem Pilz, der wiederum ein bestimmtes Virus in sich tragen muss, ist die Pflanze in der Lage, vulkanische Bodentemperaturen von 50 Grad Celsius zu ertragen. Das noch unverstandene Phänomen könnte der Forschung neue Wege zu robusten Nutzpflanzen weisen. Viele Mikroorganismen sind in der Lage, antibakterielle und antifungale Wirkstoffe zu produzieren. Meistens ist die Ausbeute jedoch gering bzw. die Kosten für Produktaufbereitung und Separation hoch. Ihr direkter Einsatz in Pflanzenkulturen kann die Erträge zu

steigern, ohne dass es zu einer langfristigen Bodenbelastung kommt. Bei den zu bekämpfenden Organismen ist ein Verdrängungs- und Verschiebungseffekt zu beachten, weshalb sich vor allem der Einsatz in Bereichen empfiehlt, welche von extremen Spritzfolgen geprägt sind, z.B. der Obstanbau. Zudem tragen Mikroorganismen zur Bodenverbesserung bei, wenn der Einsatz genau auf den jeweiligen Anbau abgestimmt wird. Die biologische Bekämpfung von Schädlingen verringert naturgemäß den Einsatz chemischer Pflanzenschutzmittel. Sie profitiert von der Biotechnologie durch kostengünstige Herstell- und Einsatzmethoden: Suspensionen von Viren, die sich zum Beispiel spezifisch gegen pilzliche Apfelschädlinge richten, oder bakterielle Toxine zur Bekämpfung von Insekten werden biotechnologisch produziert. Biotechnologische Konzepte werden auch dringend gebraucht, um die Gefahr des weltweiten Bienensterbens abzuwenden. 71 der 100 wichtigsten Nahrungsmittelpflanzen, die zusammen 90% aller Nahrungsmittel liefern, müssen von Bienen bestäubt werden. Auch wenn die Ursachen noch nicht ausreichend bekannt sind, scheint das fatale Zusammenspiel von Mangelernährung, Agrochemikalien, Infektionen und Parasitenbefall für den regional oftmals dramatischen Rückgang der Bienenpopulationen verantwortlich zu sein. Diese Zusammenhänge sind nur mit molekularbiologischen Untersuchungen aufklärbar und Lösungen, z.B. bessere Pflanzenschutzmittel und Wirkstoffe gegen die Bienenpathogene und Parasiten, sind auf anderen Wegen kaum auffindbar.

Nutzung von Produktionsabfällen

Zur Effizienzsteigerung in der Landwirtschaft gehört die möglichst vollständige Verwertung der Erträge. Dazu müssen auch regionale Stoffkreisläufe besser aufeinander abgestimmt werden, die die stoffliche, energetische und biotechnologische Verwertung der anfallenden biogenen Reststoffe einschließen. Insbesondere in intensiv bewirtschafteten Regionen können zentrale Großanlagen einen wichtigen Beitrag leisten, während kleine, dezentral betriebene Einheiten in weniger intensiv bewirtschafteten Regionen sinnvoll sind. Das Ziel ist die sukzessive Erhöhung der Energiedichten der Pflanzen und daran gekoppelt eine möglichst energiearme, intelligente Rückführung anfallender Reststoffe. Die prozesstechnische Optimierung von Kleinf fermentern und Sterilisationsverfahren müssen in der Zukunft soweit vorangetrieben werden, dass sie in den dezentralen Anlagen von nicht spezialisiertem Personal bedient werden können. Es sind stabile Fermentationsprozesse zu entwickeln, welche effizient und energiearm - ggfs. zentral überwacht - durchgeführt werden können.

Dezentralität

Aufwendige logistische Vertriebswege, oftmals über ganze Kontinente, tragen keinesfalls zur Nachhaltigkeit bei. Ein erheblicher Beitrag zur Ressourceneffizienz und Verminderung von CO₂-Emissionen ergibt sich aus der Minimierung von Transportwegen. Die primäre Agrarproduktion muss regional gestärkt und die sekundäre Agrarproduktion teilweise dezentral organisiert werden. Aufgrund der limitierten Lagerbeständigkeit und

geringen Transportwürdigkeit vieler nachwachsender Rohstoffe müssen dezentrale Lösungen erarbeitet werden. Dies kann maßgeblich zur Nachhaltigkeit der stofflichen und energetischen Nutzung landwirtschaftlicher Produkte und Restströme beitragen. Dafür wird ein dezentrales Netzwerk an Sammelstellen und Bioraffinerien entstehen. Reststoffe wie Stroh oder Grünschnitt (frisches Gras) eignen sich auch aus ökonomischer und ökologischer Sicht nur selten für Transporte über mehr als 30–60km. Hinzu kommt, dass empfindliche Zwischenprodukte, wie z.B. Gras oder Grassilage-Presssaft, nur gekühlt wichtige Bestandteile wie hochwertige Proteine und ihren hohen Zuckeranteil behalten. Die dezentrale Weiterverarbeitung gewährleistet die ökonomische Konkurrenzfähigkeit gegenüber erdölbasierten Produkten. Die Verwendung lokal verfügbarer Rohstoffe erfordert eine

Flexibilisierung der Prozesse und Verfahren. Generell sind Reststoffe stärker in biotechnologische Prozesse einzubinden. Die Substratversorgung für biotechnologische Prozesse und die regionalen Anbaumöglichkeiten müssen besser abgestimmt sein. Die Flexibilität in der Verwendung von Substratquellen kann auch zur erhöhten Nachhaltigkeit der Agrarproduktion führen. In großen Ballungsgebieten sollte „Urban Farming“ zumindest teilweise genutzt werden, um lange Transportwege zu vermeiden und eine nachhaltige Versorgung der Stadtbevölkerung mit Lebensmitteln zu gewährleisten. Der zusätzliche Aspekt einer natürlichen Aufwertung der Ballungsgebiete ist hier nicht zu vernachlässigen.

Einen interessanten, visionären Ansatz bietet das „Vertical Farming“. Hier werden komplette Gebäudekomplexe auf mehreren Etagen zum Anbau von Nahrungsmitteln in Verbindung mit Tierhaltung genutzt (Abb. 2). Zudem stellt die Fassadenbepflanzung eine

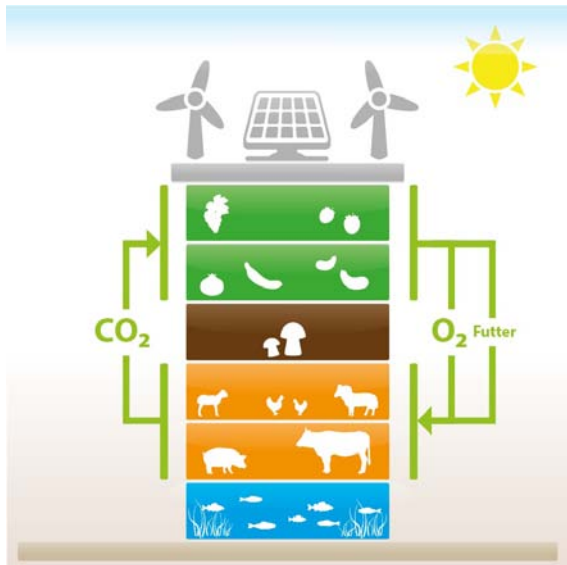


Abb.2 Vertical Farming als intelligente Möglichkeit verschiedenste Kultivierungsmöglichkeiten zu verbinden. Von unten nach oben: Aquakultur mit Algenkultivierung, Nutztierzucht auf zwei Ebenen. Anzucht von Speisepilzen. Zwei Etagen mit Gemüseanbau. Durch intelligente Be- und Entlüftungssysteme kann ein fast geschlossener Kreislauf innerhalb des Gebäudes realisiert werden. Entstehende Gase und Abgase können gezielt genutzt werden. Rückstände und anfallende Abfallstoffe können auf anderen Etagen bestens wiederverwertet werden.

neue Möglichkeit dar, Luft- und Wohnqualität in Ballungsräumen zu verbessern. Bereits bei der Planung von Gebäuden ist die Dächer- und Fassadenbepflanzung und eine entsprechende Wasserversorgung zu berücksichtigen. Es gilt hier auf Pflanzensorten zurückzugreifen, welche ein flaches Wurzelwachstum aufweisen und Nährstoffe größtenteils aus der Luft aufnehmen, um einer Zerstörung der Bausubstanz und einem erhöhten Wasserverbrauch vorzubeugen. Ganze Etagen können in Zukunft genutzt werden, um unter optimalen Bedingungen (Hydroponik) bei sehr geringer Verwendung von Pflanzenschutzmitteln, Lebensmittel und Biomasse zu erzeugen. Dabei steht das Wassermanagement im Vordergrund. Durch die Einteilung und Vernetzung von Brauchwassermanagement und Pflanzenbewässerung kann die Wasserversorgung teilweise autark erfolgen, es lassen sich Einsparungen bis zu 90% erzielen. Eine symbiotische Verbindung mit der Aquakultur erlaubt große Energieeinsparung, indem Wärme und Energie rückgewonnen werden. Lachgasemissionen lassen sich durch Katalysatoren in der Abluft verhindern. Obwohl die Anpflanzung und Ernten wesentlich aufwändiger sind, können durch Einsparungen bei Logistik und Transport sowie durch die verbesserte Verfügbarkeit von Wasser in Ländern mit trockenem Klima entsprechende Kosteneinsparungen erzielt werden. Ernteauffälle aufgrund von Klimaveränderungen und Schädlingsbefall lassen sich in diesen technisch gesteuerten Anlagen auf ein Minimum reduzieren. Mit Beleuchtungsmitteln optimaler Wellenlängen lassen sich optimierte Wachstumsprozesse bei den jeweiligen Pflanzensorten erreichen. „Vertical Farming“ ist nur durch eine enge Verzahnung der unterschiedlichsten Disziplinen der Biotechnologie realisierbar. Zudem stellt die Kultivierung von Grünpflanzen und Algen an Fassaden und in ganzen Gebäudekomplexen neue Herausforderungen. Die schwierige Zugänglichkeit, ein geringer Einsatz von Erde, die Unmöglichkeit des Einsatzes von Pestiziden und das variierende Mikroklima in Ballungsräumen erschwert die Fassaden-Agrikultur im Vergleich zu landwirtschaftlichen Anbauflächen. Andererseits lassen sich mit dem „Vertical Farming“ aber bis zu sechsfach höhere Erträge als mittels klassischer Landwirtschaft erreichen [14], zudem sind die Gebäudekulturen saisonunabhängig. Die aus der In-house-Tierzucht anfallenden Abfallstoffe dienen dabei als Dünger für die Anbausysteme. Die CO₂-Emissionen wiederum können den Pflanzen zugeführt werden, wobei der dort entstehende Sauerstoff in die Tierhaltung zurückgeführt wird.

Minimaler Rohstoffeintrag

Die Bodenqualität landwirtschaftlicher Flächen lässt sich durch intelligenten Fruchtfolgewechsel und optimierte Ernte- und Saatmaschinen verbessern. Der Einsatz von pflanzenölbasierten Kraftstoffen minimiert eventuelle Schäden für die Böden sowie das Grundwasser. Bei der steigenden Verwendung nachwachsender Rohstoffe ist auf eine positive Humusbilanzierung der Böden zu achten, was durch den Verbleib von Ernteresten auf dem Feld oder die Ausbringung von Gärresten erreicht werden kann. Insgesamt sind Stoffströme zu optimieren. Vor allem der Einsatz von Wasser ist noch nicht optimiert (Abb. 3). Er muss dem tatsächlichen Bedarf angepasst werden können und es müssen intelligente Wasserrückgewinnungsverfahren entwickelt werden. Die Landwirtschaft ist der

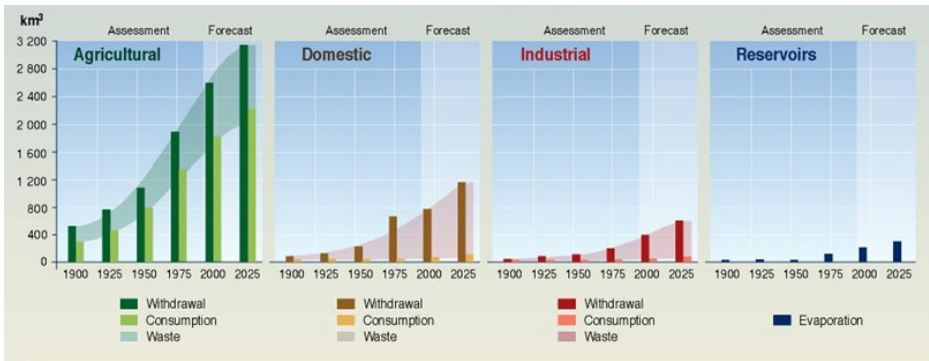


Abb. 3 Süßwasser-Reserven und Entnahmen für Landwirtschaft, Haushalte und Industrie (14).
 Anm: Haushalte in Industrieländern entnehmen pro Person mit 500-800 L/Tag etwa das Sechsfache des Verbrauchs in Entwicklungsländern, wo pro Person durchschnittlich 60-150 L/Tag zur Verfügung stehen. (United Nations Environment Programme UNEP, 2012)

größte Wasserverbraucher weltweit. Ihr Verbrauch ist seit 1900 um den Faktor fünf gestiegen und wird auch weiterhin stark ansteigen. Momentan beträgt er ca. 70% des Gesamtwasserverbrauchs. So betrug 1995 die weltweite Nutzung an Frischwasser 3790km³ und im Jahr 2000 bereits 4430km³. Weltweit wird bis 2025 ein Anstieg auf 5240km³ erwartet. Die größten Wasserverbraucher werden Asien, Afrika und Südamerika sein [15,16]. Maßnahmen zur Eindämmung des Verbrauchs sind dringend geboten: Sensorsysteme zur effizienten und optimal gesteuerten Bewässerung müssen entwickelt werden. Ähnlich dem intelligenten Wohnen und der intelligenten Netze bei der Stromversorgung könnten hier z.B. Agrardrohnen und Sensoren (Biomarker in Pflanzen welche die Wasserversorgung anzeigen) genutzt werden um die Bewässerung zu optimieren. Nur eine enge Zusammenarbeit von Agraringenieuren, Maschinenbauern und Biotechnologen kann hier zum Erfolg führen.

Biodiversität

Bodenbearbeitung und Ernte haben besonders starken Einfluss auf die Zusammensetzung der Bodenmikroflora und -fauna, die wiederum kurzfristig grundlegende Veränderungen der Umweltverhältnisse und Habitateigenschaften mit sich bringen. Agrarökosysteme stellen höchst dynamische Systeme dar, welche in den zurückliegenden Jahrhunderten oft tiefgreifende und schnelle Veränderungen erfahren haben. Der Gebrauch an Pflanzenschutzmitteln hat einen starken Einfluss auf die sogenannte „funktionelle Biodiversität“. Dieses Zusammenspiel von Pflanzen, Schädlingen/Nützlingen und Bodenmikrobiologie ist unverzichtbar. Nur eine funktionierende Bodenmikrobiologie ermöglicht eine effiziente Agrarproduktion. Eine gesunde Bodenmikroflora trägt maßgeblich zur Mineralisierung, N₂-Fixierung, Bodenkrumenbildung durch bakterielle Schleim-

stoffe und Detoxifizierung von Umweltgiften bei, um nur einige Leistungen zu nennen. In Summe sind diese Eigenschaften essentiell für die Bodenfruchtbarkeit. Mikroorganismen können auf Grund der Produktion von wachstumsinduzierenden Phytohormonen oder der Phosphat-Freisetzung gezielt zur Ernteertragssteigerung eingesetzt werden. Mikrobielle Polysaccharidbildner, welche ihrer Pflanzenpathogenität beraubt sind, könnten als „Schleimbildner“ zu einer erhöhten Krumbildung und Wasserspeicherung im Boden beitragen. Pflanzenschutzmittel müssen auf die vorhandene Bodenflora abgestimmt sein. Durch die Identifizierung biologisch wirksamer Konsortien von Mikroorganismen kann - bei gleicher oder gar erhöhter Wirksamkeit - der Einsatz an chemischen Schädlingsbekämpfungsmitteln verringert und zugleich die Qualität der Böden verbessert werden. Bezüglich der Wirkung der Stoffe besteht noch Forschungsbedarf. Besonders das Verständnis des Zusammenspiels der Mikroorganismen im Boden ist begrenzt, was sich in der limitierten Kultivierung vieler Bodenbakterien unter Laborbedingungen widerspiegelt. Hier können Ansätze der Metagenomics und Metabolomics/ Proteomics von Bodenproben das Verständnis verbessern.

Ertrags- und Effizienzsteigerung

Der Pflanzenschutz leistet, wie bereits erwähnt, bedeutende Beiträge zur Ertragssteigerung. Eine wichtige Grundlage für eine nachhaltige Agrarproduktion ist ein vielfältiger Genpool, auf den auch noch in einigen Jahrzehnten zurückgegriffen werden kann, um bestimmte Eigenschaften in Pflanzen hineinzuzüchten oder transgen zu integrieren. Der Ausbau dieser Genbanken muss durch neue (Kryo-)Konservierungsmethoden vorangetrieben werden. In Ländern, in welchen eine „grüne“ Biotechnologie keinen Fuß fassen kann, kann die Biotechnologie dennoch zu verbesserten Züchtungs- und Kreuzungsvarianten beitragen. Aufgrund technischer Weiterentwicklungen sind Embryonenkulturen ebenfalls eine Möglichkeit zur schnellen In-vitro-Entwicklung neuer Pflanzeigenschaften. Eine Optimierung der Protoplastenfusion von Pflanzenzellen kann dazu dienen, gewünschte Zuchtziele wie verminderten Ligningehalt oder erhöhten Zuckergehalt in kurzer Zeit zu erreichen.

Embryokultur („Embryo rescue“)

Durch gezielte Bestäubung von Eizellen mit Pollen entsteht ein Embryo, der die Erbinformationen beider Eltern in sich vereinigt. Bei Kreuzungen weit entfernt verwandter Pflanzen (z.B. Weizen x Roggen = Triticale) stirbt der gebildete Embryo aufgrund fehlenden Nährgewebes des Fruchtkörpers meist ab. Durch frühzeitige Entnahme des Embryos aus dem Fruchtkörper kann er in vitro zur vollständigen Pflanze regeneriert werden. Vorteile der Embryokultur:

- » Einkreuzung von Resistenz- und Qualitätsgenen aus Wild- in Kulturformen*
- » Entwicklung neuer Kulturarten (z. B. Triticale)*
- » Erzeugung von reinerbigen Pflanzen*

„SMART Breeding“ ist eine wichtige Strategie der biotechnologischen Züchtung von Kulturpflanzen. Dabei werden gezielte Kreuzungen mittels genetischen Markern durchgeführt, so dass man auf phänotypische Selektionsmechanismen verzichten kann. Die Biotechnologie kann so auch ohne den gezielten Gentransfer über Artgrenzen hinweg schnell zum ge-

wünschten Ziel führen. Das Verfahren wird vor allem für die Bereitstellung von maßgeschneiderten nachwachsenden Rohstoffen eine wichtige Rolle spielen.

Zu erwarten ist aber, dass gezielte gentechnische Modifikationen hinsichtlich Geschwindigkeit und Ergebnis dem SMART Breeding meistens überlegen bleiben werden, zumal dessen genetische Variabilität auf kreuzbare Arten beschränkt ist. Diese Grenze lässt sich nur mit Hilfe der Gentechnik überwinden.

Die Grüne Biotechnologie ist eine notwendige, aber keineswegs die alleinige Antwort auf die großen Herausforderungen. Erfolgreich wird man ihnen nur koordiniert mit zahlreichen technischen, sozialen und politischen Maßnahmen begegnen können; dazu zählen u.a. der erleichterte Zugang zu moderner Agrartechnik, effiziente Wasserversorgungssysteme und eine bessere Logistik von Agrarprodukten.

SMART Breeding bezeichnet eine Form der Pflanzenzüchtung oder Tierzucht. SMART steht für „Selection with Markers and Advanced Reproductive Technologies“. Die Auswahl der Elterngenerationen, die miteinander gekreuzt werden, erfolgt nicht mehr nur auf äußere Merkmale, sondern aufgrund des mit molekularen Markern identifizierten Zielgens. Gentechnische Verfahren werden somit zur effizienteren klassischen Züchtung eingesetzt. Die Präzisionszüchtung basiert auf der gleichen Labortechnik wie zum Beispiel die Grüne Gentechnik, mit einem wichtigen Unterschied: Den Nachkommen werden am Ende keine artremden Gene in die DNA eingebaut, so entstehen keine transgenen Organismen.

Soziale und Umweltaspekte

Besonderes Augenmerk gilt auch der Ausbildung des landwirtschaftlichen Nachwuchses, die neue Aspekte der Rohstoffversorgung der chemischen Industrie einschließen muss. Nur mit fachlich gut ausgebildetem Personal lässt sich die dezentrale Agrarproduktion zur effizienten Herstellung von qualitativ hochwertigen Lebensmitteln und Rohstoffen verwirklichen. Wird zudem die Haltbarkeit der Produkte verbessert und bedarfsgerecht produziert, kann die Transformation von einer Wegwerfgesellschaft zu einer effizienten Verwertung gelingen. Dazu ist auch die Entwicklung von flexiblem Anbau notwendig.

Bergbau, Industrie sowie Landwirtschaft haben in vielen Teilen der Welt zu einer starken Verschmutzung des Bodens und Wassers mit Schwermetallen und anderen toxischen Substanzen geführt. Aus diesem Grund werden Strategien zur mikrobiologischen und pflanzlichen Dekontaminierung dringend benötigt. Hierfür können Ansätze der synthetischen Biologie eingesetzt werden, um Systeme zur Detektion, Aufnahme und Entgiftung von Schadstoffen zu entwickeln und Anbauflächen und die Versorgung mit sauberem Wasser zu regenerieren.

Um die großen Unterschiede in der globalen Versorgung mit Nahrungsmitteln in der Welt auszugleichen, müssen regionale Faktoren viel stärker berücksichtigt werden. Dazu zählen neben Nachhaltigkeit und Naturschutz auch kulturelle Gegebenheiten. Die Verein-

barkeit von traditioneller Landwirtschaft und schrittweiser Modernisierung für eine langfristige Erhöhung der Produktivität im Sinne einer Nahrungsmittelsouveränität bedarf vielfältiger Ansätze. Die Biotechnologie muss Methoden der Züchtung und auch der gentechnischen Modifizierung bereitstellen, die maßgeschneiderte Lösungen unter akzeptablen finanziellen Aufwendungen für Forschung und Entwicklung (F&E) ermöglichen. Es ist davon auszugehen, dass in der Landwirtschaft vieler Regionen gentechnisch modifizierte Pflanzen eine bedeutende Rolle spielen werden. Durch leichter zugängliche Methoden und Technologien kann man lokale Produktions- und Verwertungsstrukturen fördern – angefangen von der Pflanze über die Beeinflussung der Bodenbeschaffenheit bis hin zu Monitoringmethoden, um Ressourceneinsätze zu minimieren. So kann in Regionen angebaut werden, in denen ansonsten ein Anbau nicht wirtschaftlich ist. Dies stärkt insbesondere in weniger entwickelten Ländern regionale Märkte. Für Landwirte entstehen neue Perspektiven, notwendige Kulturflächen werden verfügbar und der Bodenerosion und Versteppung wird vorgebeugt.

Die Nützlichkeit der Biotechnologie lässt sich gut am Mais veranschaulichen: Neben schädlingsresistenten Pflanzen (BT Mais) gibt es weitere transgene Varianten wie den Tierfutter-Mais, welcher aufgrund einer eingebrachten Phytase zu einer besseren Phosphatmobilisierung bei Schweinen und Hühnern beiträgt. Eine länger lagerfähige Mais-sorte exprimiert ein Hühnereiprotein, welches bei der Lagerung vor Schädlingsbefall schützt. Sie ist eine äußerst attraktive Möglichkeit zur Verminderung von Lagerverlusten. Für die Ethanolherstellung wurden bereits Maissorten entwickelt, die hitzestabile Amylasen exprimieren und somit die Zugabe dieser Enzyme bei der Ethanolherstellung entbehrlich machen. Es gilt, diese Ansätze weiter zu verfolgen und die Ergebnisse allen Verbrauchern unter Beachtung der Biosicherheit ohne Schaffung von Abhängigkeiten zur Verfügung zu stellen.

Take home messages

- » *Die Landwirtschaft muss nachhaltig intensiviert und auch auf Anbauflächen ausgeweitet werden, die sich derzeit nicht für die Herstellung von Nahrungsmitteln eignen, um den zukünftigen Bedarf zu decken.*
- » *Die Nachhaltigkeit des Anbaus muss durch gezielten, ressourcenschonenden und abgestimmten Wasser- und Nährstoffeinsatz gesteigert werden.*
- » *Alle Maßnahmen müssen die Biodiversität in allen Bereichen (Mikroben, Pflanzen, Tiere) bewahren, sie ist eine wertvolle Ressource.*
- » *Die grüne Gentechnologie wird weltweit eine zentrale Rolle in der nachhaltigen Agrarproduktion spielen (Resistenz gegen Schädlinge und abiotischen Stress, verbesserte Nährstoffmobilisierung, Bewahrung der Bodenqualität, Produktion wertvoller Inhaltsstoffe, ...)*
- » *Die Biotechnologie ist eine notwendige, aber keineswegs hinreichende Antwort auf die großen Herausforderungen. Erfolgreich wird man ihnen nur koordiniert mit zahlreichen technischen, sozialen und politischen Maßnahmen begegnen können; dazu zählen u. a. der erleichterte Zugang zu moderner Agrartechnik, effiziente Wasserversorgungssysteme und eine bessere Logistik von Agrarprodukten.*

Quellen

1. Slingenberg, A., Braat, L., van der Windt, H., Rademaekers, K., Eichler, L., Turner, K. **Study on understanding the causes of biodiversity loss and the policy assessment framework**, (final report, ed. ECORYS, Rotterdam), European Commission DG Environment, p.206 (2009)
2. Solomon, S., Intergovernmental Panel on Climate Change, Working Group I., **Climate change 2007 : the physical science basis : contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change**. 2007, Cambridge; New York: Cambridge University Press. viii, 996 p.
3. Cabello, J.V., Lodeyro, A.F., Zurbriggen, M.D. **Novel perspectives for the engineering of abiotic stress tolerance in plants**. *Current Opinion in Biotechnology*, 26, 62-70 (2014).
4. Tilman, D., J. Hill, and C. Lehman, **Carbon-negative biofuels from low-input high-diversity grassland biomass**. *Science*, 314, 1598-1600 (2006).
5. Field, C.B., Lobell, D.B., Peters, H.A., Chiariello, N.R. **Feedbacks of terrestrial ecosystems to climate change**. *Annual Review of Environment and Resources*, 32, 1-29 (2007).
6. Best, G., **Alternative energy crops for agricultural machinery biofuels – Focus on biodiesel**. *Agricultural Engineering International I: the CIGR Journal of Scientific Research and Development*. Invited overview., 2006. VIII(13).
7. Landanai, S. and J. Vinterbäck, **Biomass for Energy versus Food and Feed, Land Use Analyses and Water Supply**, S.U.o.A.S.D.o.E.a. Technology, Editor. 2010: Uppsala.
8. Hoogwijk, M., Faaij, A., Eickhout, B., de Vries, B., Turkenburg, W. **Potential of biomass energy out to 2100, for four IPCCsRES land-use scenarios**. *Biomass & Bioenergy*, 29, 225-257 (2005).
9. Marjolein de Ridder, S.d.J., Joshua Polchar and Stephanie Lingemann, **Risks and Opportunities in the Global Phosphate Rock Market - Robust Strategies in Times of Uncertainty**. The Hague Centre for Strategic Studies No 17 | 12 | 12, 2012.
10. Oldroyd, G.E.D. and R. Dixon, **Biotechnological solutions to the nitrogen problem**. *Current Opinion in Biotechnology*, 26, 19-24 (2014).
11. Heinitz, F., Albert, E., Reinicke, F., Wagner, B. **Optimierung N-Management**. Schriftenreihe LfULG Sachsen 25 2010.
12. Nillesen, E., S. Scatasta, and J. Wesseler, **Bt and Ht Corn versus Conventional Pesticide and Herbicide Use. Do Environmental Impacts Differ?**, in International Association of Agricultural Economists. 2006, Research in Agricultural & Applied Economists: Queensland, Australia. p. 16.
13. Benbrook, C., **Impacts of genetically engineered crops on pesticide use in the U.S. -- the first sixteen years**. *Environmental Sciences Europe*, 24, 24 (2012).
14. Despommier, D. **The Vertical Farm**. Dickson Despommier 2010 <http://www.vertical-farm.com/more?essay1>. [cited 2013 06.11.2013]
15. Connor, R., **Managing Water under Uncertainty and Risk - The United Nations World Water Development Report 4**, S.a.C.O. United Nations Educational, Editor. 2012, UNESCO Publishing.
16. Shiklomanov, I.A., A summary of the monograph World Water Resources, S.a.C.O.U. State Hydrological Institute (SHI)/United Nations Educational, Editor. 1999: St. Petersburg/Paris.

4 INDUSTRIELLE NUTZUNG NACHWACHSENDE ROHSTOFFE

Herausforderungen

Die absehbare Erdölknappheit wird die Energiegewinnung und die Mobilität der Menschen grundlegend verändern. Die dazu notwendigen technischen und auch gesellschaftlichen Anpassungen werden sich aber nicht nur auf diese beiden Bereiche beschränken. In der teilweise heftig geführten Debatte zur Energiewende wird oft übersehen, dass von den 90 Millionen Barrel Erdöl, die pro Tag weltweit verbraucht werden, immerhin 10% nicht energetisch, sondern stofflich genutzt werden. In Deutschland sind es sogar 15% [1].

Viele der in modernen Gesellschaften selbstverständlichen Güter des täglichen Lebens, z.B. Kunststoffe, Pharmazeutika, Feinchemikalien, Kosmetika oder Lebensmittelzusatzstoffe, werden aus Erdöl hergestellt. Dessen Verknappung wird dazu führen, dass diese Produkte zukünftig auf Basis nachwachsender Rohstoffe hergestellt werden müssen, wobei der industriellen Biotechnologie eine zentrale Bedeutung zukommt.

Die industrielle Biotechnologie, oft als „weiße Biotechnologie“ bezeichnet, setzt gezielt Mikroorganismen oder daraus isolierte Enzyme ein, um nachwachsende Rohstoffe entweder in Grundbausteine (Bio-Monomere) für weitere chemische Funktionalisierungen umzuwandeln, oder um direkt hochwertige Endprodukte, z.B. Proteine, Aminosäuren, Fein- und „Bulk“-Chemikalien (Basischemikalien mit hohem Mengenbedarf), herzustellen.

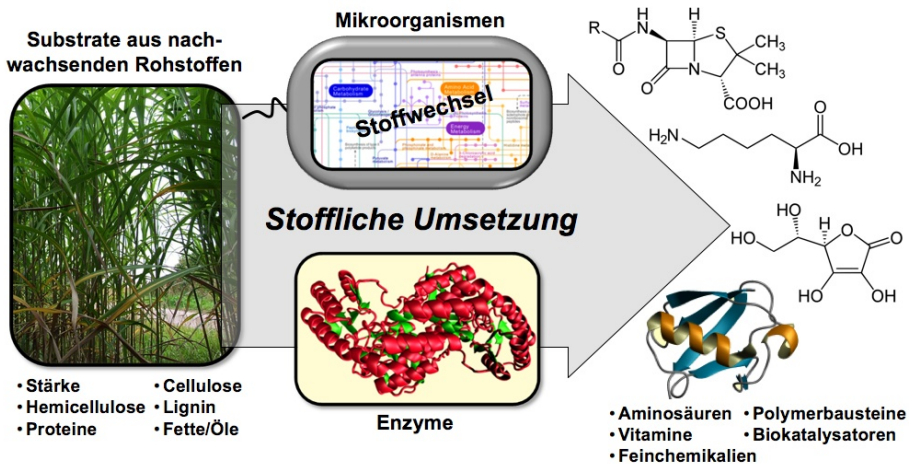


Abb. 1 In der industriellen Biotechnologie werden Mikroorganismen und Enzyme eingesetzt, um einfache Substrate aus nachwachsenden Rohstoffen im Rahmen einer nachhaltigen und umweltfreundlichen Produktion in Bulk- und Feinchemikalien umzuwandeln.

len (Abbildung 1). Die industrielle Biotechnologie bildet damit die Brücke zwischen der stofflichen Erschließung nachwachsender Rohstoffe und dem Markt für hochwertige chemische Produkte und Feinchemikalien. Dazu zählen auch innovative neue Produkte, z.B. eine Vielfalt biologisch abbaubarer Kunststoffe, Schmier- und Lösemittel.

Stand der Technik

Die industrielle Biotechnologie ist schon heute eine enorme Erfolgsgeschichte! Technologien und Produkte der industriellen Biotechnologie dienen bereits dazu:

1. den Ressourceneinsatz bestehender chemischer Verfahren bezüglich der eingesetzten Substrate, der nötigen Energie und anfallender Abfallprodukte zu minimieren.
2. wichtige Zwischenstufen und Grundbausteine der chemischen Industrie, insbesondere im Bereich der Fein-, aber auch der Bulkchemikalien, durch biotechnologische Produkte zu ersetzen.
3. neue Produkte und Produktgruppen zu erschließen, die z.B. neue Therapien überhaupt erst ermöglichen.

Zu den zahlreichen Produkten, die mittlerweile schon im großtechnischen Maßstab mikrobiell oder enzymatisch hergestellt werden, gehören unter anderem Aminosäuren (z.B. Glutamat, Lysin), organische Säuren (z.B. Zitronensäure, Milchsäure), Alkohole (z.B. Propandiol), Polymerbausteine (z.B. Acrylamid), Vitamine (z.B. Vitamin C, Riboflavin), Terpene (z.B. beta-Carotin), verschiedene Antibiotika, Pharmaproteine (z.B. Insulin, Interferone) aber auch Enzyme für die Wasch- und Futtermittelindustrie [Infobox 1].

Die industrielle Biotechnologie erfüllt mit der stofflichen Nutzung nachwachsender Rohstoffe sehr genau die Anforderungen, die an eine zukünftige Bioökonomie gestellt werden [2].

Visionen

In Zukunft werden viel mehr Produkte des täglichen Lebens durch biotechnologische Verfahren hergestellt werden. Um biogene Roh- und Reststoffe als Kohlenstoff- und Energiequelle für die in der industriellen Biotechnologie eingesetzten Mikroorganismen zugänglich zu machen, werden energie- und umweltschonende Prozesse entwickelt. Moderne Methoden der synthetischen Biologie machen diese Organismen zu flexiblen und effizienten „Alleskönnern“, deren Stoffwechsel schnell auf die Verwertung von Substraten aus Biomasse und die Produktion neuer chemischer Verbindungen umgestellt werden kann. In diesem Zusammenhang werden maßgeschneiderte Enzyme eine wichtige Rolle spielen, die als Bestandteil synthetischer Biosynthesewege die metabolische Leistung der eingesetzten Mikroorganismen maßgeblich bestimmen und auch in isolierter Form biotechnologisch relevante Reaktionen im größeren Maßstab katalysieren können. Auf diesem Weg sind noch viele wissenschaftliche Herausforderungen zu meistern.

InfoBox 1 Beispiele für mikrobiell hergestellte Produkte der industriellen Biotechnologie

Produktgruppe	Produkt	Menge	Anwendung
Alkohole	Ethanol	68 Mt/Jahr	Lebensmittel und Kraftstoff
	Propandiol	0,1 Mt/ Jahr	chemische Industrie
	Butandiol	0,1 Mt/ Jahr	chemische Industrie
organische Säuren	Essigsäure	0,7 Mt/ Jahr	Lebensmittel
	Zitronensäure	1,5 Mt/Jahr	Lebensmittel u.a.
	Milchsäure	0,3 Mt/ Jahr	Lebensmittel, chemische und Pharmaindustrie
	Itakonsäure	80 kt/ Jahr	chemische Industrie
	Succinat	30 kt/ Jahr	chemische Industrie, z.T. Lebensmittel
	Gluconsäure	60 kt/ Jahr	Lebensmittel
Aminosäuren	Glutamat	2 Mt/Jahr	Lebensmittel
	Lysin	1,5 Mt/Jahr	Lebens- und Futtermittel
	Threonin	50 kt/ Jahr	Lebens- und Futtermittel
	Phenylalanin	20 kt/ Jahr	Lebensmittel
Vitamine	Riboflavin (Vit. B ₂)	10 kt/ Jahr	Lebens- und Futtermittel
	Cobalamin (Vit. B ₁₂)	35 t/ Jahr	Lebens- und Futtermittel, chemische und Pharmaindustrie
	Ascorbinsäure (Vit. C)*	0,1 Mt/ Jahr	Lebens- und Futtermittel, chemische und Pharmaindustrie
Antibiotika	Penicilline	45 kt/ Jahr	Pharmaindustrie
	Tetrazykline		Pharmaindustrie
Pharmaproteine	Insulin		Pharmaindustrie
	Interferone		Pharmaindustrie
Enzyme	Amylasen	1,2 kt/Jahr	chemische Industrie
	Proteasen	2 kt/ Jahr	chemische Industrie
	Phytasen	50 t/ Jahr	Futtermittel
	Lipasen	20 t/ Jahr	chemische Industrie

**Vitamin C wird zwar chemisch synthetisiert, je nach Prozess werden aber 1 - 2 Schritte mit Bakterien katalysiert. (nach [3,4])*

Wünschenswerte Entwicklungen und Lösungen

Verfügbarkeit und mikrobielle Verwertung nachwachsender Rohstoffe

Für die mikrobielle Produktion biotechnologischer Produkte werden heute überwiegend gut verwertbare Zucker aus den zucker- und stärkehaltigen Fruchtkörpern weniger Kulturpflanzen wie Zuckerrohr, Zuckerrübe, Mais oder verschiedener Getreidearten ein-

gesetzt. Bei dem zu beobachtenden weltweit steigenden Bedarf an Nahrungsmitteln führt dies grundsätzlich zu einem Zielkonflikt mit der Nahrungsmittelproduktion, der unbedingt vermieden werden sollte. Seit geraumer Zeit wird daher verstärkt an der Nutzung Lignocellulose-haltiger Biomasse als nachwachsendem Rohstoff für die industrielle Biotechnologie geforscht. Wesentliche Vorteile Lignocellulose-haltiger Materialien sind neben den geringeren Kosten vor allem deren gute und direkte Verfügbarkeit. Insbesondere biogene Reststoffe aus der Landwirtschaft/Lebensmittelproduktion, der Holz- und Papierindustrie sowie der Abfallwirtschaft sind hier interessant. Zunehmend gewinnen auch schnellwachsende Pflanzen und Hölzer an Bedeutung. Diese sollten jedoch in Bezug auf Bodenqualität und Wasserbedarf anspruchslos sein, um nicht mit Kulturpflanzen der Nahrungsproduktion um Ackerfläche konkurrieren zu müssen. Für eine optimale Verfügbarkeit der Biomasse dieser Pflanzen müssen klassische Züchtungsverfahren mit modernen biotechnologischen Verfahren kombiniert werden (s.a. Kap. 3) [5].

Will man Lignocellulosebestandteile mikrobiell nutzen, bestehen die Herausforderungen in der Komplexität und Heterogenität von Lignocellulose, die sich aus Cellulose (Homopolymer aus beta-D-Glucose), Hemicellulose (Polysaccharidgemisch, überwiegend L-Arabinose und D-Xylose) und Lignin (Heteropolymer verschiedener aromatischer Phenylpropanoide) zusammensetzt. In den letzten Jahren wurde bereits eine Vielzahl von physikalischen, chemischen und biologischen Verfahren zur Vorbehandlung und anschließenden Hydrolyse von Lignocellulose entwickelt. Sie unterscheiden sich stark im energetischen Aufwand, der Menge an eingesetzten Chemikalien sowie der daraus resultierenden Substratreinheit und Gesamtprozessdauer [6]. Nicht nur eine effiziente und ressourcenschonende Bereitstellung von Lignocellulosebestandteilen ist von großer Bedeutung, auch das Substratspektrum von bereits industriell genutzten Plattformorganismen wie z.B. *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Corynebacterium glutamicum*, *Aspergillus niger* oder *Bacillus subtilis* muss für eine effiziente Nutzung, d.h. Verstoffwechslung dieser neuen Substrate erweitert werden [7]. Der Forschungsbedarf ist in diesem Bereich noch als sehr hoch einzuschätzen.

Generell ist anzumerken, dass bei der mikrobiellen Verstoffwechslung von Lignocellulose-haltiger Biomasse zukünftig dezentrale Bioraffineriekonzepte gefordert sind, die eine optimale Vorbehandlung der Biomasse gewährleisten und eine direkte Einbindung der Bioraffinerieprodukte in die vielfältigen Produktionsprozesse an einem Verbundstandort ermöglichen. Im Rahmen solcher Konzepte könnten anfallende Reststoffe direkt dem landwirtschaftlichen Stoffkreislauf wieder zugeführt werden, während die stofflich nutzbare Fraktion für die Umwandlung zu biotechnologischen Produkten eingesetzt wird (s. Kap. 3). Diese biotechnologisch nutzbare Fraktion der Biomasse muss zudem noch in einen lagerfähigen Zustand überführt werden, um eine kontinuierliche Versorgung der Produktionsanlagen unabhängig von Vegetationsphasen zu gewährleisten.

Eine Möglichkeit der Nutzung pflanzlicher Biomasse besteht in der Umsetzung zu Synthesegas. Heute wird Synthesegas, das zu einem Großteil aus Wasserstoff und Koh-

lenmonoxid besteht und zur chemischen Synthese einer Vielzahl von Verbindungen dient, überwiegend aus Erdöl oder Kohle hergestellt. Biomasse kann ebenfalls zu Synthesegas umgewandelt werden, das dann z.B. zur Herstellung von Methanol nutzbar ist. Das Methanol könnte anschließend als Kohlenstoff- und Energiequelle direkt für die mikrobielle Produktion biotechnologischer Produkte eingesetzt werden. Tendenziell sind die Verfahren für die Synthesegasherstellung aus Biomasse aber aufwändiger als die aus Kohle oder Erdöl, da Biomasse eine weniger homogene Zusammensetzung aufweist.

Nutzung von Algen für die Wertstoffproduktion

Als Primärproduzenten können Algen aus Kohlenstoffdioxid (CO₂), Wasser, Salzen und Sonnenlicht neben Biomasse auch industriell relevante Grundbausteine herstellen. Während Makroalgen bereits seit Jahrzehnten als Quelle zur Gewinnung von Zuckern bzw. Geliermitteln für den Lebensmittelbereich dienen, wird den Mikroalgen, zu denen üblicherweise sowohl einzellige eukaryotische Algen als auch Cyanobakterien gezählt werden, ein enormes stoffliches und energetisches Substitutionspotential fossiler Ressourcen attestiert. Ein Vorteil der Verwendung von Mikroalgen zur Produktion von Wertstoffen liegt in der Nutzung von Landflächen, die sich nicht für den Anbau von Kulturpflanzen eignen. Darüber hinaus benötigen die verwendeten Mikroalgen im Gegensatz zu den üblichen Kulturpflanzen kein Frischwasser. Ein bedeutender Faktor für die Kultivierung ist die ausreichende Versorgung der Organismen mit CO₂. Während Kohlenstoffdioxid als problematisches Treibhausgas angesehen wird, das in großen Mengen durch die Verbrennung fossiler Brennstoffe entsteht und sich in der Atmosphäre ansammelt, dient es in der Algenbiotechnologie als wichtiger Rohstoff für die biotechnologische Produktion. Allerdings ist der natürliche Gehalt an Kohlenstoffdioxid in Luft oder Wasser zu gering, um eine optimale Biomasse- und Wertstoffproduktion zu erzielen. Idealerweise stammt das hierfür erforderliche CO₂ daher aus Kraft-, Zement- oder Kalkwerken, wodurch der Kohlenstoffkreislauf erweitert wird. Die deutsche Wirtschaft kann hier vor allem als Technologiezulieferer tätig werden, da das Klima in Deutschland nach dem derzeitigen Wissensstand kaum eine wirtschaftliche Kultivierung der entsprechenden Mikroalgen für die Produktion von „Bulk“-Chemikalien zulässt. Kleinskalige Produktionsverfahren zur Bereitstellung von hochwertigen Komponenten und Nahrungsergänzungsmitteln könnten jedoch auch in unseren gemäßigten Breiten etabliert werden. Einige Produktionsanlagen dieser Art werden in Deutschland bereits betrieben. Darüber hinaus sind Methoden verfügbar, welche die Kultivierung von Mikroalgen in geschlossenen Reaktoren unter Einsatz künstlicher Lichtquellen erlauben. Auf diesem Gebiet gibt es allerdings sowohl bei den Organismen als auch auf der verfahrenstechnischen Seite noch erheblichen Forschungsbedarf. Eine große Herausforderung bleibt die Entwicklung kostengünstiger und effizienter Photobioreaktoren, insbesondere als Grundlage für algenbasierte Bioraffinerien, in denen die gekoppelte Produktion von Wertstoffen für die stoffliche und energetische Nutzung erfolgen kann.

Entwicklung robuster und vielseitiger Plattformorganismen

Bei der Stoffumwandlung von nachwachsenden Rohstoffen zu hochwertigen Produkten spielen Mikroorganismen wegen ihrer großen und vielfältigen metabolischen Syntheseleistung eine zentrale Rolle [8]. Heute werden einige bakterielle Plattformorganismen, die Hefe *Saccharomyces cerevisiae* oder Pilze der Gattungen *Aspergillus* und *Penicillium* mit Methoden der Gentechnologie für eine effiziente Substratverwertung und maximale Produktbildung ständig weiterentwickelt (Metabolic Engineering). Eine notwendige Voraussetzung für diese Arbeiten ist, dass der jeweilige Organismus bezüglich seiner Physiologie und Genregulation sehr gut verstanden ist. Während Stoffwechselfvorgänge früher überwiegend isoliert betrachtet wurden, wird heute daran gearbeitet, Organismen in ihrer Gesamtheit zu verstehen. Dieser als Systembiologie bezeichnete Zweig der Lebenswissenschaften versucht mit Hilfe modernster Technologien ('omics'-Technologien) ein integriertes Bild aller regulatorischen und metabolischen Prozesse vom Genom und Transkriptom, über das Proteom bis hin zum Fluxom innerhalb eines Organismus zu erhalten. Mit der Synthetischen Biologie, welche die rationale Konstruktion von Produktionsorganismen durch Entwicklung genetischer Synthesemodule anstrebt, ist die gezielte Konstruktion von Organismen zu einem Wesensmerkmal der modernen Biotechnologie geworden [9]. Die treibende Kraft hinter dieser Entwicklung sind die immensen technologischen Fortschritte bei der Entschlüsselung von mikrobiellen Genomen, die mittlerweile sehr kostengünstig und innerhalb weniger Tage abgeschlossen werden kann. Auf der anderen Seite ist auch die Konstruktion maßgeschneiderter genetischer Synthesemodule heute Routine und wird kommerziell durchgeführt.

Plattformorganismus

Einige Mikroorganismen werden bereits seit vielen Jahrzehnten in der Grundlagenforschung mikrobiologisch, physiologisch und genetisch intensiv untersucht. Aufgrund dieses umfangreichen Wissens wurde und wird eine Vielzahl biotechnologischer Verfahren auf Basis dieser Organismen entwickelt, die auch eine großtechnische Anwendung gefunden haben. Im Rahmen der sich entwickelnden Bioökonomie werden diese deshalb als Plattformorganismen bezeichneten Mikroorganismen auch zukünftig wichtige Forschungsobjekte und „Arbeitstiere“ der industriellen Biotechnologie bleiben.

Trotz all dieser Fortschritte sind Stoffwechsel und Regulation selbst einfacher Bakterien so

komplex, dass man noch weit davon entfernt ist, Bakterien gänzlich zu verstehen. Aus diesem Grund wird die Konstruktion neuartiger Produktionsorganismen mit einer minimalen Genausstattung angestrebt. Die genetischen und physiologischen Eigenschaften dieser „Minimal-“ oder „Chassis-Organismen“ sollen dabei ganz auf die biotechnologische Produktion ausgerichtet sein, um möglichst effizient Substrate in Produkte umzusetzen. Dieses Ziel ist jedoch noch in weiter Ferne. In den nächsten Jahren wird es deshalb erfolversprechender sein, die metabolischen Fähigkeiten der heute verfügbaren Organismen konsequent auszubauen. So müssen die Organismen in die Lage versetzt werden, möglichst alle Substrate aus nachwachsenden Rohstoffen wie Cellulose, Hemicellulose und Lignin effizient zu verwerten. Dazu werden Gene für einzelne Enzyme oder gleich ganze Stoffwechselwege aus anderen Organismen funktional in den bestehenden

Stoffwechsel integriert. Zusammen mit Aufnahmesystemen, welche die neuen Substrate in die Zelle schleusen, sollen so neue Energie- und Kohlenstoffquellen für die Mikroorganismen nutzbar gemacht werden. Die verfügbaren Genominformationen zahlreicher Mikroorganismen, Pilze, Pflanzen oder tierischer Organismen erweisen sich in diesem Zusammenhang als Fundus für neue Gene (und damit auch neue Enzyme mit interessanten Eigenschaften).

Darüber hinaus eröffnen die neuen Technologien zur DNA-Sequenzierung („Next generation sequencing“) auch die Möglichkeit, isolierte DNA ganzer mikrobieller Gemeinschaften aus bestimmten Habitaten wie z.B. Klärschlamm oder dem Verdauungssystem holzverwertender Termiten zu sequenzieren. Mit Hilfe dieser als Metagenomik bezeichneten Forschungsdisziplin kann der enorme Schatz an enzymatischen Aktivitäten von nicht-kultivierbaren Mikroorganismen nutzbar gemacht werden.

Mit denselben molekularbiologischen Methoden, die für die Erweiterung des Substratspektrums von biotechnologisch interessanten Plattformorganismen eingesetzt werden, wird auch daran gearbeitet, das Produktspektrum der Organismen zu erweitern. Die Möglichkeit, Biosynthesewege aus höheren Lebewesen in Mikroorganismen zu transferieren, erlaubt es, pharmakologisch hochinteressante Verbindungen biotechnologisch zu produzieren, die vom natürlichen Produzenten nur in kleinsten Mengen hergestellt werden. Prominenteste Beispiele sind hier Vorstufen des Antimalaria-Wirkstoffs Artemisinin oder des Zytostatikums Paclitaxel (Taxol) [10]. Beide Wirkstoffvorstufen werden von Pflanzen lediglich in sehr kleinen Mengen gebildet und können nun biotechnologisch mit Mikroorganismen im größeren Maßstab produziert werden. Der biotechnologische Ansatz trägt deshalb auch dazu bei, natürliche Ressourcen zu schonen, die bislang zur Gewinnung der Naturstoffe genutzt werden.

Neben Mikroorganismen wird auch intensiv an pflanzlichen Zell- und Gewebekulturen als mögliche Produktionssysteme für derartige Metabolite gearbeitet. Neben dem genetischen Transfer von Biosynthesewegen zwischen verschiedenen Organismen erlauben es die Methoden der Synthetischen Biologie auch, ganz neue Biosynthesewege zu konstruieren, die es so in der Natur nicht gibt. Damit wird die maßgeschneiderte Produktion auch neuer chemischer Substanzen für verschiedenste Anwendungen möglich.

Oft stellt jedoch bereits die Expression einzelner Gene aus anderen Organismen eine große Herausforderung dar. Insbesondere Gene, die im Rahmen von Metagenomprojekten in extremen Habitaten identifiziert wurden, lassen sich nur selten unter Beibehaltung der nativen Funktion exprimieren, so dass hier noch ein großer Forschungsbedarf besteht.

Zur Entwicklung neuer Produktionsstämme erzeugt man heute viele Varianten eines Mikroorganismus, die dann mühsam einzeln kultiviert und charakterisiert werden müssen. Erst seit kurzer Zeit stehen fluoreszierende Biosensoren zur Verfügung, die es erlauben, Produktkonzentrationen in einzelnen Zellen als Ergebnis einer genetischen Modifikation zu vergleichen. In Kombination mit einem geeigneten Gerät, wie z.B. einem Durchfluss-

zytometer, das in der Lage ist, fluoreszenzmarkierte Einzelzellen zu sortieren, kann die Stammentwicklung entscheidend beschleunigt und wirtschaftlicher gestaltet werden [11].

Diese und andere methodische und technologische Fortschritte werden in Zukunft den Zugang zu ganz neuen Produktionsorganismen ermöglichen, die hocheffizient Substrate aus nachwachsenden Rohstoffen zu einer bisher noch unabsehbaren Zahl biotechnologischer Produkte, z.B. Grundbausteine für biobasierte Kunststoffe, umsetzen können.

Maßgeschneiderte Enzyme

Dank der technologischen Fortschritte der letzten Jahrzehnte hat sich die Biokatalyse, eine wichtige Disziplin der industriellen Biotechnologie, als umweltfreundliche und kostengünstige Alternative zur traditionellen chemischen Synthese in der Praxis etabliert. Maßgeschneiderte Enzyme haben die Großproduktion einer Vielzahl wichtiger Pharma- und Chemieprodukte hinsichtlich Effizienz (Ausbeute, Aufreinigung, Isomerenreinheit) und Umweltverträglichkeit deutlich verbessert [12]. Die zunehmende Verknappung und Verteuerung Erdöl-basierter Ressourcen wird neben den Mikroorganismen auch den Enzymen neue Anwendungsgebiete eröffnen, etwa das Recycling von Kunststoffabfällen oder die bereits erwähnte Nutzbarmachung bislang kaum verwertbarer Biopolymere wie Cellulose und Hemicellulose für die Biotechnologie. Deutlicher Forschungsbedarf besteht darüber hinaus auch in der besseren Verwertung des Ligninanteils der Lignocellulose, welcher in Zukunft als wichtige Quelle aromatischer Grundbausteine für die chemische Industrie dienen könnte. Der Aufschluss dieses sehr heterogenen Polymers erweist sich aber immer noch als schwierig. Da der physikalisch-chemische Aufschluss viel Energie erfordert, könnte die Biokatalyse hier kostengünstige Alternativen bieten. Die biotechnologische Depolymerisierung von Lignin erfordert allerdings mehrere Enzymaktivitäten (Peroxidasen, Laccasen, Etherasen, etc.), deren Zusammenspiel in der Natur noch nicht ausreichend verstanden und biotechnologisch kontrollierbar ist.

Biokatalyse

Als Biokatalyse wird eine Beschleunigung chemischer Reaktionen bezeichnet, in der Enzyme als biologische Katalysatoren dienen. Bei Anwendungen in der industriellen Biotechnologie finden entweder isolierte Enzyme oder Enzyme in toten oder ruhenden Zellen, z.B. in einem Plattformorganismus Verwendung.

Nach wie vor ist es teuer und arbeitsintensiv, neue Enzyme für die großindustrielle Anwendung zu erzeugen. Wenngleich viele erfolgreiche Beispiele in der Literatur beschrieben sind und eine industrielle Anwendung gefunden haben, fehlen allgemeine Methoden, mittels derer ein optimales Enzym vorhergesagt und erzeugt werden kann. Von einem Enzym erwartet man, dass es ein Substrat in ein wertvolles, Isomeren-reines Produkt bei minimaler Bildung von Nebenprodukten umsetzt. Daneben soll es thermisch stabil sein (Reaktionsführung bis 60°C), einen hohen Anteil an organischen Lösungsmitt-

teln tolerieren (ca. 25%), möglichst wiederverwendbar und ausreichend aktiv sein, um bereits in kleinen Mengen ein hochkonzentriertes Substrat vollständig umzusetzen. Zur Identifizierung geeigneter Enzyme für eine gewünschte Reaktion haben sich in den letzten Jahren vor allem zwei neuartige Ansätze entwickelt: die bereits erwähnte Metagenomik als Quelle neuer Enzyme aus nicht-kultivierbaren Mikroorganismen und das computergestützte Proteindesign.

Mit Hilfe des computergestützten (in silico) Proteindesigns wird schon heute versucht, Enzyme für nicht-natürliche, also in der Natur nicht vorkommende Reaktionen de novo zu entwickeln. Die bisher in der Literatur beschriebenen Beispiele stellen allerdings noch Einzelfälle dar, bei denen zunächst nur Varianten mit geringen katalytischen Aktivitäten erzeugt wurden, die anschließend durch Methoden der gerichteten Evolution weiter optimiert werden mussten. Die Hauptprobleme des de novo Designs bestehen darin, für eine beliebige chemische Reaktion rational das beste Proteingerüst auszuwählen und die notwendigen Mutationen zur Erzeugung eines entsprechenden aktiven Zentrums, welches den Übergangszustand der Reaktion optimal bindet, genau vorherzusagen. Dies aufgrund von Strukturdaten und Computermodellen zu berechnen, gelingt bisher nur unzureichend. Um die Zuverlässigkeit solcher Vorhersagen zu verbessern, wird ein tieferes Verständnis der Enzymmechanismen, der Proteinfaltung und der Proteindynamik benötigt. Dies wird es in Zukunft erlauben, effizientere Enzyme für chemisch wichtige aber nicht natürlich vorkommende Reaktionen zu entwickeln.

Enzyme

sind Proteine (Eiweiße), die von allen Lebewesen gebildet werden und an praktisch allen Lebensprozessen beteiligt sind. Sie katalysieren den überwiegenden Teil aller biochemischen Reaktionen (Verstoffwechslung von Nährstoffen, Aufbau von Zellbestandteilen, Verdopplung der Erbinformation, etc.) und sind auch an der Steuerung des Stoffwechsels maßgeblich beteiligt. Die katalytischen Eigenschaften von Enzymen werden in der industriellen Biotechnologie für Fermentations- und Biotransformationsprozesse genutzt.

Die heute verfügbaren Methoden, Enzyme de novo zu generieren, sind für die industrielle Anwendung nach wie vor zu unzuverlässig. Folglich basieren industriell eingesetzte Enzyme fast ausnahmslos auf natürlichen Enzymen, die mittels Methoden der gerichteten Evolution hinsichtlich ihres Substratspektrums erweitert und/oder ihrer physikalischen Eigenschaften (Thermostabilität, Produktionseffizienz) optimiert wurden. Zunächst werden dabei, meist aufgrund einer Strukturanalyse, mehrere Aminosäuren zur Mutation ausgewählt. Die entsprechenden Mutantenbibliotheken werden auf verbesserte Enzymeigenschaften hin untersucht und erfolgreiche Kandidaten anschließend für weitere Evolutionsrunden verwendet. Jeder einzelne Schritt vermindert die (zeitliche) Effizienz, mit der neue Enzyme gefunden werden und bedarf somit weiterer grundlegender Verbesserungen. Die Wahl der Mutationsstellen sowie die Auswahl der einzusetzenden Aminosäurereste ist bereits ein enorm anspruchsvolles Problem. Dank moderner Methoden der Bioinformatik konnten hier bereits deutliche Fortschritte erzielt werden. Für ge-

naue Vorhersagen bedarf es aber weiterer Forschung. Viele Screeningverfahren, selbst Hochdurchsatzverfahren, erfassen nur kleine Teile der Bibliotheken. Neue Chip-basierte Hochdurchsatzverfahren, welche Enzymaktivitäten im Nanolitermaßstab nachweisen, werden in Zukunft eine weitere Miniaturisierung mit sich bringen, die einen größeren Durchsatz erlaubt.

Durch die Erweiterung des genetischen Codes auf nicht-natürliche Aminosäuren können zudem völlig neuartige chemische Funktionalitäten genetisch codiert in Proteine eingebracht werden. Damit sollte es eines Tages möglich sein, Enzyme zu erzeugen, welche chemische Transformationen katalysieren, die mit dem Kanon der natürlichen Aminosäuren prinzipiell unzugänglich sind.

Elektrochemische Verfahren

Oxidoreduktasen sind besonders vielversprechende Enzyme für die industrielle chemische Synthese. Vertreter dieser Enzymklasse katalysieren sogenannte dream reactions, wie beispielsweise spezifische Oxyfunktionalisierungen nicht-aktivierter C-H-Bindungen, die mit traditionellen chemischen Methoden kaum realisierbar sind. Allerdings stellen viele Oxidoreduktasen auch besondere Anforderungen an die industrielle Anwendung. Eine Herausforderung ist ihre häufige Abhängigkeit von Reduktionsequivalenten, d.h. Kofaktoren wie z.B. NAD(P)H. Im großen Maßstab stellen diese Kofaktoren einen erheblichen Kostenfaktor dar. Darüber hinaus weisen viele Oxygenasen eine komplizierte molekulare Architektur auf, durch die die Reduktionsäquivalente von NAD(P)H

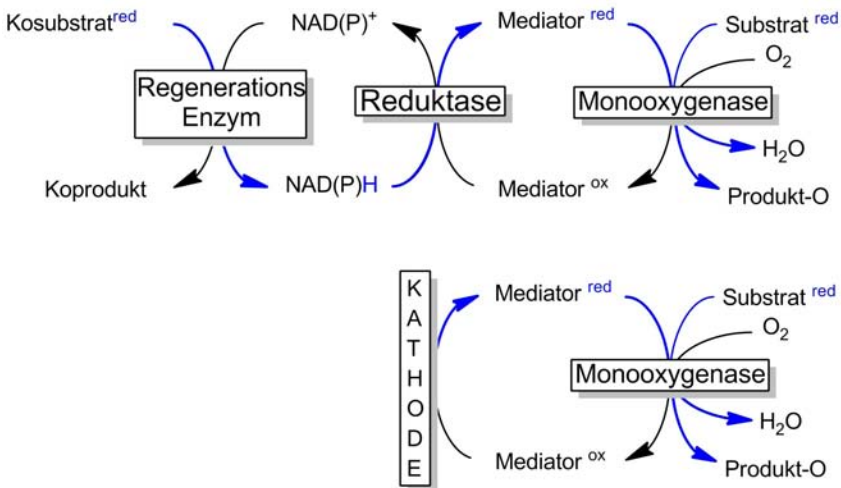


Abb. 2 Traditionelle indirekte (oben) und elektrochemische direkte (unten) Regeneration von Monoxygenasen zur biokatalytischen Oxyfunktionalisierung.

auf das Produktionsenzym übertragen werden. Diese erschwert zusätzlich die präparative Anwendung von Oxygenasen. Die Elektrochemie bietet hier eine potentiell einfache Lösung. Die Elektrode kann als reagenzfreie Quelle oder Senke für Reduktionsäquivalente dienen und somit bisher genutzte Kofaktoren bzw. Redoxreagenzien ersetzen. Darüber hinaus können durch elektrochemische Verfahren die oftmals sehr komplizierten Elektronentransportketten (Abbildung 2) stark vereinfacht werden. Allerdings liegt eine Anwendung der Elektrochemie für Biokatalysen im industriellen Maßstab noch in weiter Ferne, da noch grundlegende Arbeiten zum Verständnis und zur weiteren Optimierung der bioelektrochemischen Verfahren notwendig sind. Dies gilt auch für die Kopplung von ganzen Zellen an Elektroden, die darüber ihre metabolische Energie gewinnen und zur Synthese von Wertstoffen eingesetzt werden können, den sogenannten mikrobiellen Elektrosynthesen [13]. Insbesondere die Schnittstelle aus Elektrochemie und biologischen Redoxsystemen muss weiter untersucht und verstanden werden. Hier ist auch eine deutliche Überlappung mit bioenergetischen Verfahren (Biofuel cells) festzustellen. Die Elektrobiotechnologie hat das Potential, das Problem der Speicherung regenerativ erzeugter elektrischer Energie zu lösen, z.B. indem mittels mikrobieller Elektrosynthesen Energieträger hergestellt werden (s.a. Kap. 5). Dasselbe gilt auch für die direkte Nutzung von Licht an Stelle von Elektrizität als Energiequelle. Über neuartige Halbleiter-Nanomaterialien (artifizielle Photosynthese) bzw. die natürliche Photosynthese in Cyanobakterien könnte in Zukunft Licht genutzt werden, um z.B. über die Oxidation von Wasser die NAD(P)H-Regeneration und somit die Produktion von Energieträgern und Wertstoffen anzutreiben.

Innovative Verfahrenskonzepte

Zur Prozessintensivierung bei der Nutzung nachwachsender Rohstoffe wird es eine wichtige Aufgabe sein, die Prozesse bezüglich ihres Substrateinsatzes und der metabolischen Energie- und Redoxbilanzen zu optimieren. Konkret kann dies z.B. bedeuten, dass Prozesse mit Netto-CO₂-Produktion an Prozesse mit Netto-CO₂-Aufnahme gekoppelt werden. Die Möglichkeiten zur Co-Kultivierung verschiedener Produzenten oder zur orthogonalen Produktion von zwei oder mehr Produkten bergen viel Potential.

Insbesondere bei der industriellen Nutzung nachwachsender Rohstoffe für die Herstellung von „Bulk“-Chemikalien mit geringer Wertschöpfung besteht ein enormer Kostendruck, der zum Einsatz von immer größeren Bioreaktoren führt. Die Skalierung biotechnologischer Prozesse in den industriellen Maßstab ist mit verschiedenen Herausforderungen verbunden. Aufgrund der vielen wechselseitigen Abhängigkeiten der relevanten physikalischen Größen ist es nicht möglich, die im Kleinmaßstab vorliegenden Parameter auf den Großmaßstab abzubilden. Insbesondere innerhalb großskaliger Reaktoren kommt es zu ausgeprägten Inhomogenitäten bezüglich der lokalen Nährstoffkonzentrationen, welche die Physiologie der kultivierten Mikroorganismen beeinflussen. Um robustere biologische Produktionssysteme zu konstruieren, müssen diese Inhomogenität

ten erkannt und ihre biologischen Konsequenzen für die Produktionszelle verstanden werden. Der Einsatz entsprechend adaptierter Referenzstämme könnte dann Spielraum für effiziente Großverfahren schaffen.

Eine weitere Herausforderung der Verfahrensentwicklung liegt darin, dass der experimentelle Durchsatz in der Entwicklung von neuen Bioprozessen (enzymatisch, zellfrei, zellbasiert) um Größenordnungen hinter den Entwicklungszyklen für neue biologische Produktionssysteme hinterherhinkt. Die Stammkonstruktion mikrobieller Produktionssysteme hat durch Miniaturisierung und Parallelisierung mittlerweile die Ebene des Screenings von Einzelzellen erreicht. So erlaubt die bereits erwähnte zelluläre Produktion fluoreszierender Proteine als Antwort auf intrazelluläre Produktkonzentrationen in Kombination mit der Durchflusszytometrie prinzipiell die Durchmusterung von mehreren Millionen Zellen pro Minute [14]. Ein Durchsatz dieser Größenordnung wird zwar nicht benötigt, jedoch führt die große Zahl von Bioprozessparametern und deren Einstellungsmöglichkeiten zu einer kombinatorischen Vielfalt, deren experimentelle Überprüfung in ähnliche Größenordnungen führt. Momentan gibt es zahlreiche Entwicklungen zur Miniaturisierung in der Bioprozessentwicklung mit dem Ziel, die Kultivierungsvolumina auf

Ökobilanzen

In der Bioökonomie muss jeder Produktionsprozess sowohl ökonomisch, als auch ökologisch nachhaltig sein. Es ist wichtig festzustellen, dass prinzipiell kein Prozess umweltfreundlich sein kann; alle unsere Aktionen stellen eine Belastung des Ökosystems Erde dar. In jedem Fall werden Ressourcen verbraucht und Emissionen generiert. Die Frage nach der Ökoeffizienz ist also im Wesentlichen eine Frage nach der jeweils am wenigsten umweltbelastenden Alternative. Deshalb wird es nötig sein, quantitative Ökoeffizienzindikatoren auf breiter Basis zu verwenden. Besonders gut geeignet und verlässlich hierfür sind die Ökobilanzen nach DIN 14040 und 14044. Die notwendige Datenmenge für solche auch als life cycle assessments (LCAs) bezeichneten Bilanzen ist allerdings meist nur für bereits implementierte Prozesse verfügbar. Darüber hinaus sind LCAs anspruchsvoll, sowie zeit- und kostenintensiv. Sie eignen sich also nur begrenzt für die frühzeitige Bewertung eines Prozesses in dessen Entwicklung. Gerade in den frühen Phasen der Prozessentwicklung sind jedoch noch ausreichend gestalterische Freiheitsgrade vorhanden, um ökologische und ökonomische Fehlentwicklungen zu vermeiden. Hier bieten einfache Massen- und Energiebilanzen eine praktikable Lösung, die qualitativ oft zu denselben Schlussfolgerungen führen wie komplette Ökobilanzen [18].

1-10mL zu reduzieren und zugleich auch in diesem Maßstab die Funktionalität eines Laborbiorreaktors uneingeschränkt zu erhalten. Zusammen mit verbesserten Software-Algorithmen zur Versuchsplanung kann hier in den nächsten Jahren ein Sprung in der Beschleunigung der Bioprozessentwicklung erwartet werden. Dabei wird der integrierten Prozessentwicklung, insbesondere der parallelen, effizient aufeinander abgestimmten Entwicklung von Biokatalysator und Reaktionstechnik, eine große Bedeutung zukommen [15].

Biofilm-basierte Verfahren sind ein weiterer vielversprechender Ansatz für robuste biotechnologische Verfahren mit hohen Standzeiten für die stoffliche Umsetzung nachwachsender Rohstoffe. Hierbei liegen die Mikroorganismen in einer von ihnen selbst

produzierten Matrix auf einer Oberfläche vor. Im Unterschied zu üblichen Immobilisierungsverfahren erfahren die Zellen durch die Matrix jedoch keine Beeinträchtigung ihrer Physiologie (natürliche Immobilisierung). Aufgrund der vorliegenden hohen Zellkonzentration können mit den entsprechenden Systemen hohe Raum-Zeit-Ausbeuten in kontinuierlichen oder repetitiven Batch-Verfahren erzielt werden. Für industrielle Verfahren ist es zudem günstig, dass die in Biofilmen vorliegenden Mikroorganismen eine höhere Toleranz gegenüber physikalischen und chemischen Einflüssen aufweisen, auch in Bezug auf fluktuierende Input-Ströme. Allerdings besteht auf diesem Gebiet noch deutlicher Forschungsbedarf hinsichtlich der mikrobiellen Regulation der Biofilmbildung, des gezielten Aufbaus von Biofilmen, der Analytik in der dreidimensionalen Matrix und dem Substrat-Massentransfer. Mit dem Einsatz der in immobilisierter Form vorliegenden Mikroorganismen ist auch eine vereinfachte Zellabtrennung verbunden, die möglicherweise weitere Kostenvorteile bieten kann [16].

Interdisziplinäre Einbettung der industriellen Biotechnologie

Die Nutzbarmachung nachwachsender Rohstoffe für die Produktion chemischer Grundstoffe ist keine alleinige Domäne der industriellen Biotechnologie. Nicht erst seit der Veröffentlichung der bekannten ‚Top 10 Chemikalien‘ aus nachwachsenden Rohstoffen vor beinahe 10 Jahren durch das US Energieministerium hat sich die chemische Industrie für das Thema interessiert [17]. Daher verwundert es nicht, dass auch klassische chemische Disziplinen vielversprechende Lösungsansätze bieten. Die industrielle Biotechnologie wird sich mit den etablierten chemischen Katalyseansätzen messen müssen. Gleichzeitig gibt es aber auch eine Vielzahl von Fragestellungen, bei deren Beantwortung Chemie und Biotechnologie sich ergänzen und nur gemeinsam Lösungen finden können. Die Implementierung neuer Technologien ist stets interdisziplinär und erfordert neben den Wissenschaftlern aus Chemie und Biotechnologie auch Ingenieure sowie Ökologen und Ökonomen. So manche brillante Idee scheitert in der Umsetzung an technischen, ökologischen und ökonomischen Hindernissen, die schon frühzeitig hätten erkannt und behoben werden können. Ein stärkerer Austausch zwischen unterschiedlichen Disziplinen und ein daraus gewonnenes besseres Verständnis der spezifischen Anforderungen würde sicherlich sehr hilfreich sein. Hier sind sowohl die Universitäten (Promotionsprogramme und Studium Generale etc.), Verbände (Veranstaltungen, Kontaktbörsen) und Firmen (Praktika, stärkere Integration in die Studiengänge) gefordert. Schließlich ist auch eine kritische Bewertung des Umweltentlastungspotentials der neuen Technologien wünschenswert. Allzu oft wird unreflektiert akzeptiert, dass biologische Verfahren per se ‚grün‘ sind, insbesondere im Vergleich zu scheinbar weniger nachhaltigen chemischen Methoden. Aktuelle Arbeiten zeigen allerdings, dass eine differenziertere Sichtweise nötig ist [18]. Daher ist bereits eine frühzeitige (semi-) quantitative Bilanzierung der Ökoeffizienz eines Verfahrens sinnvoll, um bereits in einem frühen Entwicklungsstadium, problematische Faktoren und Fehlentwicklungen zu erkennen und anzugehen.

Take home messages

- » *Die industrielle Biotechnologie ist die essentielle Schlüsseltechnologie einer Bioökonomie, welche die Umwandlung einfacher Verbindungen aus nachwachsenden Rohstoffen zu hochwertigen Produkten ermöglicht.*
- » *Mikroorganismen werden bereits heute im großtechnischen Maßstab für die biotechnologische Produktion eingesetzt. Modernste molekulare Methoden werden in Zukunft dazu dienen, immer leistungsfähigere Stämme für eine effektive Nutzung von Substraten aus nachwachsenden Rohstoffen zu entwickeln und gleichzeitig ein breiteres Produktspektrum biotechnologisch zugänglich zu machen.*
- » *Enzyme sind Grundvoraussetzung für eine effiziente Umwandlung nachwachsender Rohstoffe. Sie werden in Zukunft maßgeschneidert an die jeweiligen Prozessbedingungen optimal angepasst werden.*
- » *Neuartige Reaktorkonzepte wie z.B. Biofilmreaktoren, eine durch Miniaturisierung und Parallelisierung beschleunigte Prozessentwicklung und die integrierte interdisziplinäre Entwicklung von Biokatalysatoren, Reaktionstechnik und Produktaufarbeitung werden maßgeblich zum Erfolg biotechnologischer Konzepte in der Bioökonomie beitragen.*
- » *Für eine zukünftige biobasierte Wirtschaft (Bioökonomie) müssen die Methoden und Technologien der industriellen Biotechnologie unter Berücksichtigung von ökologischen und ökonomischen Faktoren konsequent weiterentwickelt und in bestehende Produktionsverfahren integriert werden.*

Quellen

1. **Rohstoffbasis im Wandel**, Positionspapier - DECHEMA, DGMK, VCI, Frankfurt, 2010.
2. **Politikstrategie Bioökonomie**, Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz, Berlin, 2013.
3. **Weißer Biotechnologie – Chancen für eine bio-basierte Wirtschaft**, BMBF, Berlin, 2012.
4. Sahn, H., Antranikian, G., Stahmann, K.-P., Takors, R. **Industrielle Biotechnologie**, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 2013.
5. Deikman, J., Petracek, M. & Heard, J.E. **Drought tolerance through biotechnology: improving translation from the laboratory to farmers' fields.** *Curr Opin Biotechnol* 23, 243-250 (2012).
6. Agbor, V.B., Cicek, N., Sparling, R., Berlin, A. & Levin, D.B. **Biomass pretreatment: Fundamentals toward application.** *Biotechnol Adv* 29, 675-685 (2011).
7. Buschke, N., Schafer, R., Becker, J. & Wittmann, C. **Metabolic engineering of industrial platform microorganisms for biorefinery applications - Optimization of substrate spectrum and process robustness by rational and evolutive strategies.** *Bioresour Technol* 135, 544-554 (2013).
8. Keasling, J.D. **Manufacturing molecules through metabolic engineering.** *Science* 330, 1355-1358 (2010).
9. Lee, J.W., Na, D., Park, J.M., Lee, J., Choi, S., Lee, S.Y. **Systems metabolic engineering of microorganisms for natural and non-natural chemicals.** *Nat Chem Biol* 8, 536-546 (2012).
10. Marienhagen, J. & Bott, M. **Metabolic engineering of microorganisms for the synthesis of plant natural products.** *J Biotechnol* 163, 166-178 (2013).
11. Schallmeyer, M., Frunzke, J., Eggeling, L. & Marienhagen, J. **Looking for the pick of the bunch: high-throughput screening of producing microorganisms with biosensors.** *Curr Opin Biotechnol* 26, 148-154 (2014).

12. Bornscheuer, U.T., Huisman, G.W., Kazlauskas, R.J., Lutz, S., Moore, J.C., Robbins, K. **Engineering the third wave of biocatalysis.** *Nature* 485, 185-194 (2012).
13. Sleutels, T.H., Ter Heijne, A., Buisman, C.J. & Hamelers, H.V. **Bioelectrochemical systems: an outlook for practical applications.** *ChemSusChem* 5, 1012-1019 (2012).
14. Binder, S., et al. **A high-throughput approach to identify genomic variants of bacterial metabolite producers at the single-cell level.** *Genome Biol* 13, R40 (2012).
15. Kuhn, D., Blank, L.M., Schmid, A. & Buhler, B. **Systems biotechnology - Rational whole-cell biocatalyst and bioprocess design.** *Eng Life Sci* 10, 384-397 (2010).
16. Muffler, K., Lakatos, M., Schlegel, C., Strieth, D., Ulber, R. **Application of Biofilm Bioreactors in White Biotechnology.** in *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology* 1-39 Springer Berlin Heidelberg, 2014.
17. Woodley, J.M., Breuer, M. & Mink, D. **A future perspective on the role of industrial biotechnology for chemicals production.** *Chem Eng Res Design* 91, 2029-2036 (2013).
18. Kuhn, D., Kholiq, M.A., Heinzle, E., Buhler, B. & Schmid, A. **Intensification and economic and ecological assessment of a biocatalytic oxyfunctionalization process.** *Green Chemistry* 12, 815-827 (2010).

5 ENERGIETRÄGER AUS BIOMASSE

Herausforderungen

Eine der größten globalen Herausforderungen ist die nachhaltige und gleichzeitig sichere Energieversorgung bei schwindenden fossilen Ressourcen und steigendem Energiebedarf. Über die Reichweite der gegenwärtigen fossilen Rohstoffreserven besteht Unsicherheit, u.a. weil Prognosen zur Entwicklung des globalen Energieverbrauchs oder zu den Effekten durch Erschließung neuer Lagerstätten nicht genau sein können. Es bleibt dennoch unbestritten, dass die fossilen Ressourcen endlich sind und ihre Gewinnung technisch stetig aufwendiger und teurer werden wird. Eine teilweise Umstellung auf nachwachsende Rohstoffe als alternative Energiequelle wird unumgänglich werden, auch wenn der Zeitpunkt und die Art und Weise der Umstellung regional unterschiedlich ausfallen werden. Es wird darauf ankommen, den richtigen Mix an Kraftstoffen und Energieformen zu finden. Insbesondere der Luft- und Schiffsverkehr sowie ökologisch sensible Bereiche werden auf Biokraftstoffe (sog. Biofuels) angewiesen sein, da sie allein die erforderlichen hohen Energiedichten erreichen. Biomasse spielt in sämtlichen Prognosen zur zukünftigen Energieversorgung eine wichtige Rolle (s. Abb. 1).

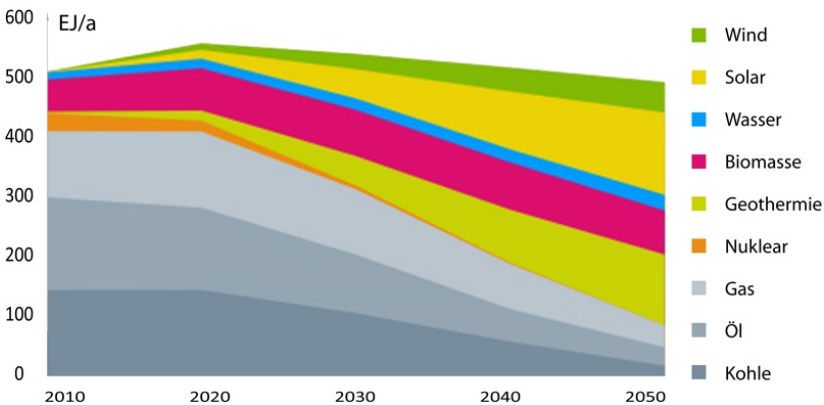


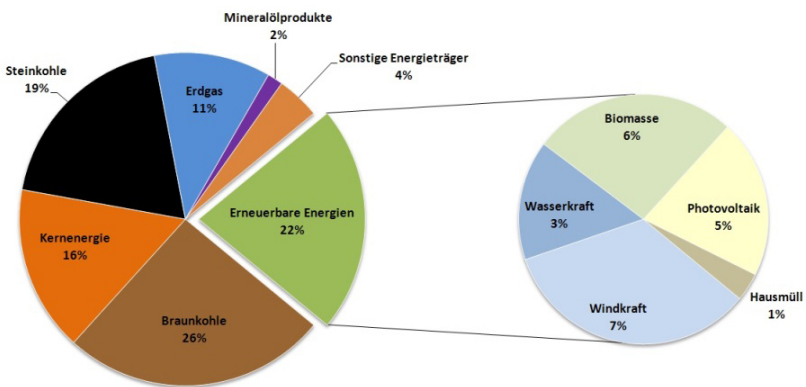
Abb. 1 Primärenergie – ein mögliches globales Szenario für das Jahr 2050 (IEA,DLR, greenpeace)

Der Ausbau der energetischen Biomassenutzung verlief in den letzten Jahren rasant, wenn auch regional sehr unterschiedlich. Mittlerweile beträgt der Flächenbedarf für Biotreibstoffe ungefähr 3% der weltweit verfügbaren Ackerfläche. Durch Rodung von Urwald für Anbauflächen entstehen trotz der geringen anteiligen Nutzung Probleme, die Anlass zur Diskussion über die Nachhaltigkeit der Bioenergie geben. Sie bezieht sich auf die globalen ökologischen Folgen wie die Verarmung der Artenvielfalt und eine gesteigerte Bodenerosion, z.B. durch Palmölplantagen. Hier erscheint die Diskussion aber teilweise verzerrt, wenn man bedenkt, dass 2010 von den 53 Mio. Tonnen an weltweit gewonne-

nem Palmöl nur 5% für die energetische Nutzung verwendet wurden [1]. Zudem richtet sich die Diskussion auf die Auswirkungen der energetischen Nutzung auf die weltweiten Lebensmittelpreise. In diesem Zusammenhang wird als Beispiel oft die Beeinflussung der Tortillapreise in Mexiko seit 2008 angeführt. Allerdings sind die Zusammenhänge zwischen Preisspekulationen auf Agrarprodukte und der energetischen und stofflichen Verwertung der Biomasse unklar. Es ist aber offensichtlich, dass neben technischen auch ökonomische und gesellschaftspolitische Aspekte zu untersuchen und zu beachten sind. Generell bleiben große Herausforderungen wie die Flächennutzungskonkurrenz, der Rohstoffeinsatz und oftmals vergleichsweise hohe Kosten und ein hoher Energieaufwand bei der Erzeugung. Dabei wird der Flächenbedarf zukünftig nur begrenzt steigerbar sein, so dass vor allem höhere Ausbeuten erzielt werden müssen.

Exemplarisch für eine rasante Entwicklung im Bereich der energetischen Biomassenutzung ist die Situation in Deutschland. Hier ist es durch das „Erneuerbare Energien Ge-

Infobox 1 Das deutsche Gesetz für den Vorrang Erneuerbarer Energien (kurz „EEG“) fördert den Ausbau und die bevorzugte Einspeisung von Energie aus erneuerbaren Quellen ins Stromnetz. Es basiert auf festgeschriebenen Vergütungssätzen, die nach Energiequelle und Form der Einspeisung variieren. Biotechnologisch relevant ist die Vergütung von Energie aus Biomasse, insbesondere Biogas bzw. Biomethan. Durch die im EEG verankerte Förderung kam es zu einem forcierten Ausbau der Kapazitäten. 2012 wurden allein aus der Biogasgewinnung 420 PJ Endenergie generiert, was etwa 6% der Bruttostromerzeugung in Deutschland entsprach. Bis 2020 wird mit einer Verdopplung des Anteils von Endenergie aus Biomasse an den „erneuerbaren Energien“ gerechnet [3].



Brutto-Stromerzeugung in Deutschland 2012, anteilig nach Art der Energiegewinnung und der Energieträger (Ministerium für Umwelt, Klima und Energiewirtschaft, Baden-Württemberg)

setz (EEG)“ (s. Infobox 1) u.a. zu einem schnellen Ausbau der Biogasproduktion gekommen. Dennoch herrscht ein geringes grundlegendes Verständnis über den Biogasprozess vor, insbesondere fehlen Ansätze in der Prozesskontrolle und automatisierte Handlungsvorschläge für Betreiber, die eine markt- und situationsangepasste Energiebereitstellung unterstützen können. So kam es dazu, dass 2011 der Anteil nicht nutzbarer Energie um das Dreifache auf 1,47 PJ stieg - verbunden mit Einnahmeverlusten bzw. einem volkswirtschaftlichen Schaden von ca. 35 Mio. Euro [2].

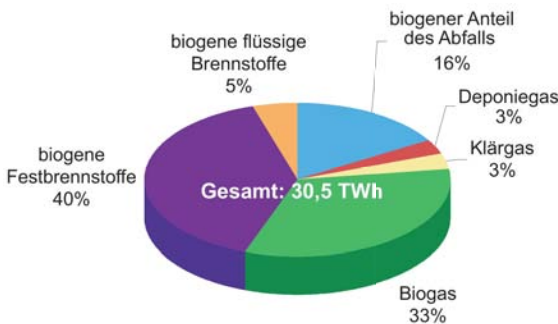


Abb. 2 Verteilung der Nutzung von Biomasse als Energieträger in Deutschland (BMU/AGEE-Stat/FNR, 2010)

Ein weltweit bedeutender Bereich der energetischen Biomassenutzung ist die Gewinnung von Biokraftstoffen. Der geringe Energiegehalt von Bioethanol und seine vergleichsweise hohe Hygroskopie (starkes Korrosionsverhalten) stellen Nachteile im Vergleich zu den Kohlenwasserstoffen herkömmlicher Kraftstoffe dar. Charakteristisch für einen Biokraftstoff dieser sog. ersten Generation

sind auch die eher ungünstigen Energiebilanzen der Herstellverfahren. Hinzu kommen die geringe Akzeptanz von E10-Kraftstoffen und die gestiegenen Rohstoffkosten für Getreide, die den Ausbau der konventionellen Bioethanolherstellung verlangsamen. Trotz Verwendung der zurückbleibenden Biomasse und Destillationsrückständen (Schlempe) im Futtermittelmarkt stellt sich aufgrund der schlechten Gesamtbilanzen die Frage der Nachhaltigkeit.

Um Flächenbedarf und Konkurrenz zur Nahrungsmittelproduktion zukünftig zu begrenzen, muss die energetische Biomassenutzung auf eine wesentlich breitere Substratpalette ausgerichtet werden. Zur Nutzung nachwachsender und biogener Reststoffe ist eine Prozessflexibilisierung notwendig. Dies erfordert ein wesentlich besseres Verständnis der Abbauvorgänge mikrobieller Zellen. Ein breit gefächertes Substratspektrum ist für etablierte biotechnologische Prozesse unüblich, aufgrund der für die Bioenergiegewinnung notwendigen Substratmengen aber unvermeidlich. Bei optimierten Prozessen ermöglicht es eine Pufferwirkung zum Ausgleich von Stoffströmen, u.a. durch Restverwertung. Eine Alternative bietet die Nutzung von Biomasse aus phototroph wachsenden Algen, die sinnvoll in küstennahen Regionen betrieben werden können.

Generell besteht aufgrund der Streckung fossiler Brennstoffvorräte durch neue Lagerstätten das Risiko, dass Anstrengungen zur nachhaltigen Umstellung auf Bioenergie er-

lahmen und sich Innovationen und notwendige Entwicklungen im Bereich der energetischen Biomassenutzung entsprechend verzögern werden.

Stand der Technik

Biomasse kann mit Hilfe der Biotechnologie in flüssige oder gasförmige Energieträger umgewandelt werden [4]. Derzeit wird Biomasse größtenteils als fester Energieträger eingesetzt, gasförmige Energieträger tragen zu einem Drittel zur Stromerzeugung aus Biomasse bei (Abb. 2).

Energetische Nutzung von Biomasse zur Erzeugung gasförmiger Energieträger

Biogas enthält als verwertbare Energieträger vor allem Methan, das aus der fermentativen mikrobiellen Umsetzung stammt. Die unterschiedlichen Substrate für die Biogaserzeugung zeichnen sich durch variierende Methanausbeuten aus, was eine kontinuierlich effiziente Betriebsweise erschwert. Vorhersagemodelle ermöglichen aber eine flexiblere Nutzung. Neben nachwachsenden Rohstoffen können insbesondere biogene Reststoffe vergoren werden, die für die stoffliche Nutzung bisher nicht erschlossen sind und deren generelle Eignung für solche Prozesse noch fraglich ist. Die Biogasproduktion kann durch das sehr weite Substratspektrum eine Pufferwirkung auf Rohstoffmärkte haben und Abprodukte aufnehmen.

Als Substrate für Biogasanlagen werden in Asien und Afrika traditionell biogene Reststoffe in sehr kleinen Einheiten

vergoren. Die Industrialisierung des Prozesses in Ländern, in denen nachwachsende Rohstoffe in entsprechenden Mengen zur Verfügung stehen, hat zu einer Nutzung insbesondere von Mais, Gras und Hirsearten geführt. So wurden u.a. in Deutschland in 2010 ca. ein Drittel des angebauten Maises als Einspeisung für die Biogasherstellung genutzt [5,6]. Die Energieproduktion aus Biogas in Europa erreichte im selben Jahr 10,9 Mio. Tonnen Öl-Äquivalente (Mtoe), bei einer jährlichen Steigerungsrate von 31,3%. Deutschland ist der größte Produzent von Energie aus Biogas mit einem Anteil von 6,7 Mtoe [7,8]. Die Nutzung weiterer Energiepflanzen kann in Zukunft dazu beitragen, das Erscheinungsbild der Mais-geprägten Regionen unter Beibehaltung von Energiedichte und Flächeneffizienz zu verändern. Hier kommen neue und alte Energiepflanzen wie Quinoa, Amaranth, Buchweizen oder Durchwachsene Silphie in Betracht. Energiepflanzenanbau bedeutet somit nicht automatisch Monotonie, sondern bietet auch Chancen für mehr Vielfalt und Biodiversität (siehe auch Kapitel nachhaltige Agrarproduktion).

Nachwachsende Rohstoffe (NaWaRo) sind organische Stoffe pflanzlichen oder tierischen Ursprungs, die ganz oder in Teilen als Rohstoffe für die Industrie genutzt und nicht für die Ernährung weiterverarbeitet werden. Sie verhalten sich klimaneutral im globalen Stoffkreislauf und können sowohl stofflich als auch energetisch verwertet werden. Die Bereitstellung von NaWaRos erfolgt durch Industriepflanzen. Im Gegensatz dazu sind biogene Reststoffe Nebenprodukte biologischen Ursprungs aus der Nahrungsmittel- oder Rohstoffproduktion, die nicht explizit für die stoffliche und energetische Verwertung erzeugt werden.

In Asien und Lateinamerika wird ein steigendes Interesse und eine erhöhte Investitionstätigkeit zur Installation industrieller Anlagen in diesem Bereich verzeichnet. Es gibt bereits zahlreiche Ansätze, die Produktionsraten für gasförmige Energieträger aus Mikroorganismen, vor allem in Reinkulturen, zu erhöhen. Biowasserstoff, gewonnen durch Vergärung oder phototrophe Mikroorganismen kann durch Reaktion mit CO oder dem aus Rauchgasen abgetrenntem CO₂ weiter zur Produktion von Grundchemikalien, z.B. Methanol eingesetzt werden. Eine Herausforderung bleibt die schlechte Ausbeute von Wildtyp-Organismen, die anaeroben Prozesse sind bisher kaum rentabel.

Energetische Nutzung von Biomasse zur Erzeugung flüssiger Energieträger

Weltweit wurden im Jahr 2010 75 Mrd. Liter Bioethanol produziert, davon 90% in den USA und in Brasilien. In Europa betrug die Produktion im gleichen Zeitraum ungefähr 4,5 Mrd Liter, in Deutschland 600 Mio Liter. Ungefähr die gleiche Menge wird jährlich nach Deutschland importiert [9]. Im gleichen Zeitraum wurden weltweit 18 Mrd. Liter Biodiesel hergestellt, davon 10 Mrd. in Europa. Ungefähr die Hälfte der benötigten 1,1 Mio t Ethanol pro Jahr wird importiert [9]. Neben diesen etablierten Produkten gibt es Forschungsansätze, Butanol biotechnologisch zu gewinnen. Biobutanol hat im Vergleich zu Bioethanol aufgrund der geringen Hygroskopie eine weniger korrosive Wirkung und Dank des höheren Siedepunkts sind Transport und Lagerung innerhalb der bestehenden Infrastruktur möglich.

Mikrobielle Synthesewege zur Produktion höherwertiger langkettiger Alkohole und Alkane und die Kombination aus mikrobieller Synthese kurzkettiger Vorstufen mit anschließender katalytischer Umsetzung zu langkettigen Molekülen sind im Labormaßstab erst an wenigen Beispielen realisiert worden. Verfahren, die ligno-cellulosehaltiges Material als Substrat nutzen, sind derzeit in Erprobung. Durch das erweiterte Substratspektrum haben sie eine geringere Wirkung auf den Getreidepreis und sind auch wegen der Nutzung biogener Reststoffe als vorteilhaft zu betrachten. Zudem gibt es stark an der lokalen Substratverfügbarkeit ausgerichtete Prozesse, die ideal in Stoffkreisläufe integrierbar sind. Eine günstige Bilanz ergibt sich bei der Nutzung von Zuckerrohr zur Bioethanolherstellung in Lateinamerika, sofern nicht Regenwald der Erweiterung von Anbauflächen zum Opfer fällt. Hier können auch die Rückstände der Zuckerproduktion (Bagasse) thermisch genutzt werden. Ein weiterer Ansatz, der sich durch einen effizienten Ressourceneinsatz auszeichnet, ist die Herstellung von Bioethanol und höherwertigen Energieträgern aus phototrophen Algen. In küstennahen Gegenden mit hoher Sonneneinstrahlung laufen bereits Pilotvorhaben mit transgenen Cyanobakterien zur Produktion von Ethanol. Ein wesentlicher Vorteil der Freilandssysteme ist die Kosteneffizienz im Vergleich zu geschlossenen Laborreaktoren, ein wesentlicher Nachteil ist die noch geringe Steuerungsmöglichkeit solcher Prozesse.

Im Jahr 2011 wurden 2,23 Millionen Tonnen Biodiesel in Deutschland verbraucht. Die Nachfrage ist jedoch aus verschiedenen Gründen, insbesondere steuerlicher Rahmen-

bedingungen, rückläufig, wodurch Überkapazitäten vorhanden sind. Die Ausgangsstoffe für die Biodieselproduktion stammen bisher aus Ölpflanzenkulturen wie z.B. Raps, in selteneren Fällen aus Mikroalgen. Die Substrate konkurrieren mit dem landwirtschaftlichen Pflanzenbau bzw. mit der Ölproduktion aus fossilen Ressourcen und sind in den seltensten Fällen bereits wirtschaftlich nutzbar. Trotzdem gibt es Bestrebungen, unter anderem Algenkulturen zur Fixierung von CO₂ im Abgas von Kraftwerken zu verwenden. Diese können Öle synthetisieren, die dann wiederum energetisch, aber auch stofflich genutzt werden können.

Visionen

Die Bewertung und Weiterentwicklung der energetischen Biomassenutzung wird sich viel stärker auf regionale Gegebenheiten, volkswirtschaftliche Aspekte und technische Perspektiven ausrichten. Die energetische Biomassenutzung stellt für viele Regionen eine Perspektive dar, bisher ungenutzte Biomasse zu verwerten und gleichzeitig dezentral Energie bereit zu stellen. Sie sollte in Produktionsverbünde eingegliedert sein. Zu begrüßen ist die Etablierung von Smart Bioproduction Grids, die an lokale Stoffkreisläufe ausgerichtet und in denen die energetische Nutzung mit anderen Energiequellen und der stofflichen Nutzung aufeinander abgestimmt sind. Durch Nutzung der Anlagen als Energiespeicher in Smart Grid Systemen lässt sich der volkswirtschaftliche Nutzen optimieren. Die bedarfsgerechte Energiebereitstellung reizt die Vorteile gegenüber anderen regenerativen Energien optimal aus. Dazu werden Anlagen zentral gesteuert und kontrolliert, statusabhängig vor Ort betreut und

Smart BioProduction Grids bezeichnen Netzwerke, die sich analog zu dem Begriff der Smart Grids – also der intelligenten Netzwerke – an einer in sich geschlossenen gegenseitigen Abstimmung einzelner Produktions- oder Verbrauchersysteme orientieren, um eine größtmögliche Angleichung von Erzeugung und Verbrauch zu erreichen. Allerdings steht hier nicht nur die Energie, sondern auch die Vernetzung mit dezentral anfallenden Stoffströmen im Vordergrund. Um Aufwendungen von Logistik bzw. das Verschwinden regionaler Ressourcen so gering wie möglich zu halten, sollten energetische und stoffliche Nutzung intelligent gekoppelt und durch entsprechende kommunikative Steuerung vernetzt sein. Die Autarkie regionaler Einheiten wird gesteigert, indem eine größtmögliche Effizienz durch Kopplung von Substrat- und Abprodukten erzielt wird.

die Ausbeute und Laufzeit bezogen auf die verfügbaren Substratarten standardisiert. Außerdem lassen sich durch dezentrale Anlagen Transportwege minimieren. Die vorhandenen Anlagen sind durch Prozesssteuerung und die mikrobiologische Zusammensetzung der Kulturen optimiert. Der Einsatz von optimierten Produktionsorganismen, die nur unter den Prozessbedingungen selektiv einen Wachstumsvorteil gegenüber unmodifizierten Mikroorganismen aufweisen, erlaubt eine Erhöhung der Substratausbeute und Produktselektivität.

Die energetische Nutzung von Biomasse ist eng mit der Stoffumwandlung aus fossilen Energiequellen verknüpft. So können Mikroorganismenkulturen als Biofilter zur industriellen Nutzung von Abgasströmen (CO oder CO₂) oder Abwasserbehandlung eingesetzt werden, deren Produkte sich anschließend

ebenfalls zur Energiegewinnung direkt vor Ort nutzen lassen. Wachstum und Syntheseraten müssen so hoch sein, dass die Anlagendimensionen hinreichend klein bleiben können. Am Ende wird eine Null-Emissionsfabrik realisiert, die sich zudem durch einen äußerst geringen Fremdenergiebedarf auszeichnet.

Biokraftstoffe der ersten Generation entstehen aus Prozessen, die einfach verwertbare Rohstoffe wie Feldfrüchte und bzw. bereits aufgereinigte Substrate (Glucose, Stärke, Öle) verwenden.

Biokraftstoffe der zweiten Generation entstehen aus Prozessen, in denen die komplette Pflanze als Substrat verwendet wird, bzw. schwerer verwertbares Substrat wie (Ligno-) Zellulose verwendet wird, das eventuell durch spezielle Aufschlussverfahren vorbehandelt ist. **Biokraftstoffe der dritten Generation** umfassen aus phototrophen Algen gewonnenen Kraftstoff mit CO₂ als hauptsächlich Kohlenstoffquelle. Während Prozesse zur Herstellung von Biokraftstoffen der ersten Generation großtechnisch umgesetzt sind, finden in den beiden anderen Kategorien derzeit zahlreiche Pilotentwicklungen statt.

Mikrobielle Energiespeichersysteme können dazu dienen, überschüssige elektrische Energie zur Herstellung von Energieträgern zu nutzen und diese gezielt zu speichern. In Pilotanlagen gelang bereits die fermentative Produktion von Methan durch die Verwendung von elektrolytisch erzeugtem Wasserstoff als Co-Substrat. In Zukunft könnten Energieträger und energiereiche Biomasse auch mittels "Elektrosynthesen" gewonnen werden. Energiearme Substrate, im Idealfall CO₂, werden von Mikroorganismen, die elektrischen Strom zu Elektrodenoberflächen leiten bzw. von dort aufnehmen können, zu energiereichen Verbindungen umgewandelt [10].

In mikrobiellen Brennstoffzellen ("Biobatterie") erzeugen geeignete Mikroorganismen beim Abbau biogener Reststoffe elektrischen Strom. Die Elektronen werden dabei auf eine Anode übertragen, die entstehenden Protonen können im Kathodenteil als Wasserstoff freigesetzt werden. Entsprechende Stromdichten vorausgesetzt, kann diese Methode überall dort sinnvoll verwendet werden, wo biogene Reststoffe anfallen, andere (regenerative) Energiequellen limitiert sind oder ein mobiler Energieträger benötigt wird.

Auch höherwertige Energieträger wie leichte Olefine, langkettige Alkohole, Öle und verzweigte Kohlenwasserstoffe werden von natürlich vorkommenden Organismen produziert, meistens aber nur in sehr geringen Mengen. Durch systembiologische Analysen und Metabolic Engineering bzw. Synthetische Biologie können diese Biosyntheseleistungen gesteigert werden [11,12]. Mikroorganismen, vor allem aus extremen Habitaten, die biogenen Reststoffe verstoffwechseln, haben ebenfalls vielversprechendes Potential [13]. Effiziente Stoffwechselwege aus verschiedenen zellulären Systemen können in einem universellen Chassis-Organismus zu einem spezialisierten Produktionsorganismus fusioniert werden. So können u.a. die Vorteile von Mischkulturen in Reinkulturen vereint werden. Die vorteilhafte Vereinigung von Energiegewinnung (u.a. durch Photosynthese), Stickstofffixierung und Produktbildung unter Erzielung wettbewerbsfähiger Ausbeuten in einer Zelle wird mit diesen Methoden möglich. Einzelne Stoffwechselm-

odule können gezielt aktiviert werden, z.B. durch gezieltes An- und Ausschalten von Abbauebenen. Die externe Prozesskontrolle wird mit der internen Regulation der Zelle als smartes System verknüpft. Dadurch entstehen Prozesse, die sehr flexibel mit unterschiedlichen Substratquellen betrieben werden können.

Die genannten Energieträger sollten sich leicht in die vorhandene Transportinfrastruktur und Umwandlungstechnologien eingliedern lassen und somit bestehende Energieträger wesentlich schneller und kostengünstiger substituieren können. Die Produkte würden sich gegenüber klassischen Biofuels auch durch hohe Produktreinheit auszeichnen.

Phototrophe Algen werden in offenen, aber durch mobile Sensorik gut kontrollierten Prozessen kultiviert (siehe Abb. 3). Dadurch lässt sich Biomasse in großen Mengen erzeugen, ohne Agrarflächen beanspruchen zu müssen. Die Kultivierung und Produkte sind in lokale Stoffkreisläufe eingebunden.

Durch eine Verknüpfung von Modellen mit Lebenszyklusanalysen werden biotechnologische Prozesse so planbar wie chemische Konversionen und erlauben eine optimale Prozess- und Anlagenprojektierung. Dies gilt auch für eine variable Substratnutzung, die die Abschätzung des CO₂-Fußabdrucks erlaubt und realistische Kosten-Nutzen Analysen ermöglicht. So werden Fehlentwicklungen vermieden, die Bandbreite der vorhandenen biomasse-basierten Prozesse besser ausgenutzt und das Vorgehen standardisiert.

Wünschenswerte Entwicklungen

Eine bedarfsgerechte Strombereitstellung erfordert es, erneuerbare, witterungsabhängige Energiequellen besser in das System zu integrieren und den dafür notwendigen Netzausbau auf ein Mindestmaß zu reduzieren. Dazu fehlen Energiespeicherkapazitäten. Während u.a. Windkraft und Photovoltaik weiter ausgebaut und damit Schwankungen im Stromangebot weiter verstärkt werden, wird die Pufferkapazität der über 8.000 in Deutschland installierten Biogasanlagen bisher kaum ausgenutzt. Der gesellschaftliche Nutzen einer integrierten flexiblen Biogasproduktion ist groß, können doch zum einen regionale unabhängige Strukturen in einen Gesamtmarkt eingebunden werden und gleichzeitig durch den Ausgleich von Schwankungen im Energienetz ökonomische Schäden vermieden werden.

Eine dezentrale Stromversorgung unter Ausnutzung der Abwärme bei kurzen Leitungswegen stellt einen vielversprechenden Weg dar, um Transportverluste zu minimieren. Dazu bedarf es gasförmiger Energieträger. Die direkte Nutzung von Biomethan im Abgas von Biogasanlagen zur Einspeisung in das Erdgasnetz erfordert eine Gaswäsche, die gerade für kleinere, dezentralisierte Anlagen unter 1MW Leistung bisher praktisch nicht rentabel betrieben werden kann. Zudem ist der Energieverbrauch je nach Verfahren eher hoch, so dass der derzeitige Stand der Technik einen breiten Einsatz nicht erlaubt. Andere Verfahren der biotechnologischen Herstellung gasförmiger Energieträger sind im Moment noch

nicht wirtschaftlich betreibbar, vor allem wegen der hohen Kosten für Entwicklung und Infrastruktur. Oftmals werden hohe Anforderungen an die Reinheit der genutzten Substrate gestellt oder aber viele Inhaltsstoffe komplexer Substratzusammensetzungen sind nicht nutzbar. Zudem müssen auch in Reinkulturprozessen Substratwechsel einfach ohne Prozessstörungen durchgeführt werden können. Dies bedarf eines Paradigmenwechsels. Es gilt, bereits früh Produktionsstämme zu entwickeln, die in kontinuierlichen Prozessen unterschiedliche Substrate mit ähnlich hoher Effizienz verstoffwechseln können. Die Herausforderung besteht darin, in der Zelle unterschiedliche Biosynthesewege zu steuern. Gleiches gilt für zentrale katabolische Enzyme zum Abbau verschiedener Substrate.

Die dezentrale energetische Nutzung von Biomasse, auch als Energiespeicher, bietet eine wirtschaftliche Perspektive für den ländlichen Raum und leistet einen Beitrag zur Schließung von lokalen Stoffkreisläufen. Reststoffe, die in Reinprozessen kaum Verwendung finden, können als Co-Substrate z.B. in der Biogaserzeugung bei minimaler Vorbehandlung eingesetzt werden. Die Prozesse sind vergleichsweise einfach und können dementsprechend auch von weniger erfahrenen Nutzern betrieben werden, wobei aufgrund des mangelnden Wissenstandes die Risiken von Prozessfehlern dennoch sehr



Abb. 3 Green Crude Farm, Neu Mexiko: Algenbiomasse-basierte Bioraffinerie, die 1,2km² Fläche für die Kultivierung von Algen in künstlichen Teichen bedeckt.

hoch sind. Eine Vereinheitlichung der Prozessüberwachung und Prozessführung bei der Flexibilisierung der Substratnutzung ist unumgänglich, um optimale Ausbeuten im Gesamtsystem zu erzielen.

Für die genannten Ziele sind Weiterentwicklungen im Bereich der Modell-basierten Steuerung und Kontrolle von Anlagen, die mit Lebenszyklusanalysen verknüpft werden, notwendig. Die Optimierungsmöglichkeiten schließen biotechnologische Methoden, u.a. die gezielte Beeinflussung der Mikroflora, ein. Für die notwendige Flexibilisierung der Anlagenfahrweise bedarf es insbesondere der Kopplung von biotechnologischem Prozessverständnis und ingenieurtechnischen Ansätzen. Dies stellt eine Voraussetzung dar, um die Prozesse im Sinne von Smart Bioproduction Grids sinnvoll in Gesamtsysteme integrieren zu können. Die Produktionsrückstände (inklusive der Gärreste) müssen zu den lokalen Erzeugern als Düngemittel zurückgeführt werden, um eine Verarmung von Böden an Mineralien einzudämmen. Hier kann durch gezielte Substratzusammensetzung bereits Einfluss auf die Gärreste genommen werden, um Dünger an die Bodenbeschaffenheit anzupassen. Für die Biomasseproduktion genügen oftmals Flächen, die sich für den Anbau von Nahrungsmitteln weniger eignen.

Biomethan und Biofuels werden in Zukunft gebraucht, um Versorgungslücken zu schließen, die nicht mit anderen Energieträgern ausgeglichen werden können (z.B. Flugzeugtreibstoff) [14]. Hierzu bedarf es Ansätze, die gezielte gentechnische Modifizierungen mit automatisierten evolutiven Ansätzen zu verknüpfen. So können stresstolerante zelluläre Plattformen erzeugt werden, die hohe Kraftstoffkonzentrationen ermöglichen und dadurch bei der Aufarbeitung und Produktabtrennung zu hohen Kosten- und Energieeinsparungen führen. Um die Entwicklung solcher Prozesse billiger und einfacher zu gestalten, bedarf es miniaturisierter Hochdurchsatzverfahren. Sie verkürzen Entwicklungszeiten und bieten Vorteile in der Handhabbarkeit, z.B. durch die Unterschreitung der für den Explosionsschutz relevanten Mengen.

Neben erhöhter Produkttoleranz sollten Plattformorganismen außerhalb der Reaktor-umgebung nicht oder nur bedingt lebensfähig sein (z.B. durch Errichtung einer genetischen Firewall). Dies ist eine Voraussetzung für den Verzicht auf eine thermische Behandlung oder sonstige Inaktivierung der Gärreste vor ihrer Ausbringung in die Umwelt, zumal die thermische Behandlung bei Großprozessen einen sehr hohen Energiebedarf bedeutet. Die Prozesse müssen auf rasche Substratumstellung und parallele Substratnutzung ausgelegt, die Zusammensetzung von Co-Kultivierungen von außen gezielt regulierbar sein. Langfristig sollten bisher biologisch getrennte Vorgänge in einer zellulären Plattform vereinigt werden (Einzelzellkonversion).

Für ökonomisch und ökologisch optimierte Entscheidungen sind standardisierte Bewertungsverfahren zu entwickeln. Allgemeine, lokale Gegebenheiten ignorierende Bewertungen, wie sie in vielen Studien vorgenommen wurden, reichen für die Weiterentwicklung der Energieversorgung nicht aus. Bestandssicherung von Anlagen und Infrastruktur

haben Vorrang, biotechnologische Verfahren bedürfen daher einer entsprechenden Anpassungsfähigkeit. Schließlich ist die soziale Komponente bei der Betrachtung zu berücksichtigen, denn die energetische Biomassenutzung greift erheblich in lokale gesellschaftliche Strukturen ein. Hier sind Projekte zu fördern, die Know-how Transfer sicherstellen und den Nachhaltigkeitsgedanken unterstützen. Beispielhaft sind Projekte, die in ländlichen Regionen Afrikas durch die Nutzung von biogener Reststoffe in Mikrobiogasanlagen eine lokale Gasversorgung ermöglichen.

Zu klären ist, inwiefern die Kultivierung phototropher Algen zur Bereitstellung von Energieträgern aus Biomasse effizienter gestaltet werden kann. Die Kultivierung in geschlossenen Systemen ist bisher kaum wirtschaftlich realisierbar, besonders nicht in sehr großen Maßstäben. Ob hier jemals eine so hohe Kosteneffizienz erreicht werden kann, dass Produkte ausschließlich für die energetische Nutzung kostendeckend hergestellt werden können, bleibt wegen des teilweise notwendigen hohen Energieaufwands für künstliche Lichtquellen und der geringen Energieeffizienz fraglich.

Um phototrophe Algen besser nutzen zu können, muss die Steuerung und Kontrolle von offenen Kultivierungssystemen mit externem Lichteintrag verbessert werden. Insbesondere mobile Sensorik, wie sie bereits in Pilotprojekten in der Aquakultur genutzt werden, ist weiter auszubauen. Küstennahe Konzepte sind weiterzuentwickeln. Neben der Betriebsführung spielt vor allem die Bauweise eine große Rolle, die vor allem kostengünstig und nachhaltig ausgelegt sein muss. Deshalb sind die Nutzung von Meerwasser in separierten Kultivierungssystemen in Küstenregionen oder die Kultivierung direkt im Meer anzustreben.

Insgesamt müssen sich Konzepte in lokale Stoffkreisläufe eingliedern, um bei Minimierung des Ressourcenbedarfs maximalen Nutzen erzielen zu können. So lassen sich selbst in Regionen, die durch Mangelernährung gekennzeichnet sind, Substrate für die Energieversorgung nutzbar machen, die anderweitig nicht verwertbar sind.

Take home messages

- » *Die energetische Biomassenutzung spielt bereits heute eine wichtige Rolle im Zusammenspiel mit anderen regenerativen Energiequellen. Die Biomasse-basierte Energieproduktion kann bedarfsgerecht liefern, sie kann durch die Integration in regionale, geschlossene Kreisläufe ausgesprochen nachhaltig gestaltet werden und stellt einen ökologisch wie ökonomisch wertvollen Faktor im Energiemix dar.*
- » *Zur technologischen Weiterentwicklung der Herstellung von Bio-Energieträgern bedarf es fachlich fundierter, regionalspezifischer Studien, die bisher nicht in ausreichender Qualität vorhanden sind.*
- » *Die Prozesse verlangen nach innovativer Stamm- und Prozessentwicklung, um ökonomische und ökologische Vorgaben einzuhalten. Die verwendeten Mikroorganismen dürfen keine Bedenken hinsichtlich einer unkontrollierten*

Verbreitung in der Umwelt hervorrufen, die Prozesse müssen hinsichtlich der Substratnutzung flexibel und besser steuerbar sein.

- » Die Suche bzw. Entwicklung von geeigneter Produktionsplattformen (Allzweckorganismen) zur Herstellung alternativer höherwertiger Kraftstoffe aus Biomasse muss fortgesetzt werden, wobei die Effizienz in der Prozessentwicklung durch Automation erhöht werden kann. Insbesondere Organismen, die auch Reststoffströme aus der stofflichen Verwertung effizient nutzen können, könnten erheblich zu einer verbesserten Ökobilanz und Wirtschaftlichkeit der Prozesse beitragen.
- » Phototrophe Algen bieten große Vorteile, müssen aber effizienter kultivierbar sein. Vor allem offene Systeme bieten interessante Perspektiven, es gibt aber noch einen hohen Optimierungsbedarf.
- » Wegen der Streckung fossiler Brennstoffvorräte durch neu erschlossene Lagerstätten besteht das Risiko, dass der Handlungsdruck zur Einbindung regenerativer Energien nachlässt und die technologische Optimierung nicht konsequent weiterverfolgt wird.

Quellen

1. U.S. Department of Agriculture/ Agrarmarktinformations-Gesellschaft mbH (AMI), in *Oil World*, 8 (2012).
2. IFEU **Optimierungen für einen nachhaltigen Ausbau der Biogaserzeugung und -nutzung in Deutschland**, <http://www.ifeu.de/landwirtschaft/pdf/BMU-Biogasprojekt%202008-Zusammenfassung.pdf> (06.03.2013)
3. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit, **Leitstudie Endenergiebeitrag erneuerbarer Energien im Basisszenario 2010 A nach Energiequellen bis zum Jahr 2050** Berlin (2010)
4. acatech **POSITION Biotechnologische Energieumwandlung in Deutschland. Stand, Kontext, Perspektiven**, Springer, Berlin (2012) ISSN: 2192-6166
5. Deutsches Maiskomitee, <http://www.maiskomitee.de/web/public/Fakten.aspx> (06.03.2013)
6. IFEU **Optimierungen für einen nachhaltigen Ausbau der Biogaserzeugung und -nutzung in Deutschland**; <http://www.ifeu.de/landwirtschaft/pdf/BMU-Biogasprojekt%202008-Zusammenfassung.pdf> (06.03.2013)
7. Fachverband Biogas, www.biogas.org (08.05.13)
8. Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie, www.bmwi.de/BMWi/Navigation/Energie/Statistik-und-Prognosen/energie-daten.html (08.05.2013)
9. Bundesverband der deutschen Bioethanolwirtschaft e.V. **Bioethanolreport 2011/2012**.
10. Lovley, D.R. & Nevin, K.P. **Electrobiocommodities: powering microbial production of fuels and commodity chemicals from carbon dioxide with electricity**. *Curr Opin Biotechnol* 24, 385-390 (2013).
11. Kung, Y., Runguphan, W. & Keasling, J.D. **From Fields to Fuels: Recent Advances in the Microbial Production of Biofuels**. *ACS Synthetic Biology* 1, 498-513 (2012).
12. Desai, S.H. & Atsumi, S. **Photosynthetic approaches to chemical biotechnology**. *Curr Opin Biotechnol* 24, 1031-1036 (2013).
13. Marshall, C.W., LaBelle, E.V. & May, H.D. **Production of fuels and chemicals from waste by microbiomes**. *Curr Opin Biotechnol* 24, 391-397 (2013).
14. Kallio, P., Pásztor, A., Akhtar, M.K. & Jones, P.R. **Renewable jet fuel**. *Curr Opin Biotechnol* 26, 50-55 (2014).

NEUE TECHNOLOGIEN

Die Biotechnologie ist die Querschnittsdisziplin par excellence, in der viele Fachgebiete fruchtbar zusammenwirken. Vielleicht noch charakteristischer ist die große Bedeutung des technologischen Fortschritts. Es sind die neuen Technologien, die die Biotechnologie vorantreiben. In immer kürzeren Abständen bringen sie leistungsfähigere Methoden hervor, um biologische Systeme auf molekularer Ebene analysieren und modifizieren zu können. Zwei Entwicklungen mögen dies verdeutlichen:

Progress in science depends on new techniques, new discoveries and new ideas, probably in that order
SYDNEY BRENNER [1]

Die beeindruckendste ist zweifellos die DNA-Sequenzierung. Durchbrüche, u.a. in Mikrosystem- und Nanotechnologie, haben sie innerhalb weniger Jahre um das Millionenfache beschleunigt und die Kosten um die gleiche Größenordnung gesenkt (s. Abb. 1). Säugergenome sind mit den next-generation sequencing (NGS)-Technologien in wenigen Tagen zum Preis von einigen Tausend Euro komplett sequenzierbar [2]. Dabei verschlingen Probenvorbereitung und Datenanalyse mehr Zeit als die eigentliche Sequenzierung.

Mit der Gentechnik wurde die Biologie Anfang der 1970er Jahre von einer analysierenden zu einer synthetisierenden Wissenschaft. Besonders in den letzten Jahren haben sich die Möglichkeiten drastisch erweitert, das Erbgut zu verändern [3]. Genome können mit einer wachsenden Zahl hochpräziser molekularer Werkzeuge bearbeitet und umgebaut

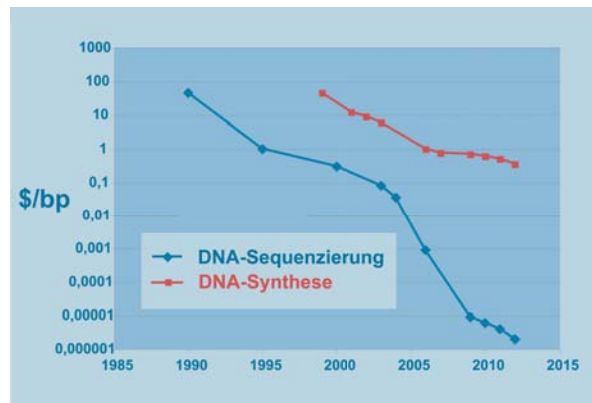


Abb. 1 Die Kosten für die Sequenzierung und Synthese von DNA sinken exponentiell (R. Carlson, www.synthesis.cc, 2012)

werden (genome engineering). Lange DNA-Stränge sind chemo-enzymatisch synthetisierbar. Sogar der synthetische Aufbau bakterieller Genome gelang bereits [4]. Diese heranreifenden Methoden sind ideal für das rationale Design von Biosynthesewegen und Produktionsorganismen.

Nachfolgend sollen Technologien skizziert werden, die für die biotechnologische Forschung und Entwicklung von herausragender Bedeutung sind bzw. sein werden.

Bioanalytik

Die Aufklärung der räumlichen Strukturen und des Aufbaus von Biomolekülen bleibt die zentrale Aufgabe der Biotechnologie. Diese Informationen sind unverzichtbar, um ihre

Funktionen zu verstehen und sie für technische und therapeutische Anwendungen nutzen zu können. Genauso wichtig ist die Gewinnung von System-Informationen über regulatorische und metabolische Netzwerke. Für beide Aufgaben zeichnen sich neue, vielversprechende Technologien ab, die zum Teil auf jahrzehntelanger Forschung aufbauen:

Strukturbiologie

Freie-Elektronen-Röntgen-Laser erlauben es, die Strukturen mikrokristallin vorliegender Biomoleküle aufzuklären. Damit entfällt die Notwendigkeit, mindestens millimetergroße Kristalle erzeugen zu müssen, so dass nun auch seltene oder schwer kristallisierbare Proteine untersucht werden können. Die Anlagen sind allerdings sehr kostspielig und demzufolge nur an wenigen Standorten verfügbar.

Eine Lösung für das Kristallisationsproblem könnten metallorganische „kristalline Schwämme“ bieten. Die makromolekularen Strukturen nehmen zu untersuchende Moleküle in ihre regelmäßig angeordneten Hohlräume auf und richten sie so aus, dass Röntgenstrukturanalysen an diesen „Kristallen“ möglich werden. In ersten Experimenten reichten nur 5 Mikrogramm eines Naturstoffs für dessen kristallographische Strukturaufklärung aus. Das ist 10-mal weniger als sonst notwendig ist. Noch ist das Verfahren experimentell und auf wenige Substanzen beschränkt.

Auch die Kernmagnetische Resonanzspektroskopie (NMR) macht große Fortschritte. Mit ihr kann man dreidimensionale Strukturen von Biomolekülen in wässriger Lösung aufklären, wobei man bei größeren Molekülen an Grenzen stößt, die von der Auflösung der Spektrometer und der verfügbaren Probenmenge herrühren. Diese Grenzen verschieben sich jedoch, so dass immer mehr „gelöste“ Strukturen in den Datenbanken zu finden sind.

Festkörper-NMR eignet sich zur Untersuchung der Strukturen und Dynamik von Membranproteinen. Die Strukturen dieser pharmakologisch wichtigen Proteine können auf andere Weise nur sehr schwer ermittelt werden.

Interessante Perspektiven öffnet das Nanoscale Magnetic Resonance Imaging. Man nutzt hier mit Stickstoffatomen besetzte Fehlstellen in Diamantkristallen als empfindliche Magnetfeld-Detektoren. Damit lassen sich winzige, nanometergroße „Meßzellen“ realisieren, die sich eignen, die Kernspinresonanzsignale von nur wenigen Biomolekülen zu messen.

Mit der in-cell NMR ist sogar die Strukturanalyse von Proteinen in lebenden Zellen möglich geworden. Weitere Fortschritte werden von verbesserten Expressionssystemen, Isotopenmarkierungen und komplementären biophysikalischen Methoden erwartet.

Die Strukturaufklärung von Glykolipiden und Glykoproteinen ist sehr schwierig und der DNA- und Proteinsequenzierung vergleichbare robuste Technologien zur schnellen Ermittlung von Polysaccharidsequenzen fehlen noch. Mit Hilfe der Massenspektrometrie (MS) konnten aber erste Erfolge bei der Zucker-Sequenzanalyse kleiner Proteoglykane erzielt werden.

Bioimaging

Die Beobachtung von Biomolekülen in vivo ist ein alter Traum der Molekularbiologen [5]. Die konfokale Fluoreszenzmikroskopie und eine Vielfalt maßgeschneiderter Markierungsmethoden - von fluoreszierenden Fusionsproteinen (GFP), synthetischen Farbstoffen bis Nanoteilchen (quantum dots) - haben in den letzten Jahren viele zelluläre Vorgänge der direkten mikroskopischen Beobachtung zugänglich gemacht [6]. Es gelangen erstaunliche Verbesserungen der Auflösung von Lichtmikroskopen bis in den Nanometerbereich und insbesondere Einzelmolekülanalysen liefern viele neue Erkenntnisse. Die Verfahren erzeugen molekulare aufgelöste dreidimensionale Bilder, indem Aufnahmen vieler Ebenen zu räumlichen Darstellungen kombiniert werden. Sie erlauben die präzise Lokalisierung von Strukturen und Biomolekülen in den Zellen.

Bioimaging ohne molekulare Markierungen ist eine noch größere Herausforderung. Verschiedene Verfahren reifen zur Zeit heran. Einige erfassen die Infrarotsignaturen und die IR-Raman-Streuung (coherent anti-Stokes Raman scattering CARS) von Biomolekülen in Zellen. Ihre Auflösung läßt sich durch stimulierte Raman-Streuung verbessern. Holographische Verfahren (phase nanoscopy) ermöglichen die dreidimensionale Abbildung von mikroskopischen Strukturen in lebenden Objekten ohne die Notwendigkeit von Markermolekülen und erreichen Auflösungen unterhalb der Beugungsgrenze des Lichtmikroskops.

Andere label-free-Ansätze beruhen auf der Massenspektroskopie (MS). Sie spielt in den Biowissenschaften eine wichtige Rolle, wenn es darum geht, hochempfindlich Biomoleküle zu detektieren und identifizieren. MS ist insbesondere in der Proteinanalytik und Proteomforschung unverzichtbar geworden. Durch die Entwicklung von verschiedenen schonenden Ionisationsmethoden, die auch bei Atmosphärendruck funktionieren, wurde es möglich, MS-Analytik bei lebenden Objekten anzuwenden [7]. Damit lassen sich "Aufnahmen" von Geweben erstellen (MS Imaging), die auf den örtlich aufgelösten Profilen von Biomolekülen und Metaboliten basieren. Die Geräte messen die Flugzeit sekundärer Ionen. Durch die Verwendung von schweren Ionen wie Fulleren (C_{60}) lassen sich die Proben schichtweise analysieren und auf diese Weise dreidimensionale Bilder von Zellen erzeugen.

Zum Studium von Oberflächen biologischer Objekte und von Membranproteinen wird die Rasterkraftmikroskopie (atomic force microscopy AFM) weiterentwickelt. Sie eignet sich auch zur Untersuchung lebender Zellen. Durch die Beschleunigung der Messverfahren wurde die Hochgeschwindigkeits-Rasterkraftmikroskopie möglich, so dass auch die Bewegung von molekularen Motoren oder von Membranproteinen beobachtet werden kann.

Einzelzellanalysen

Populationen von Billionen von Zellen sind nicht homogen. Sie verhalten sich niemals ganz synchron, sondern sind über alle Zellteilungsstadien verteilt, wobei sich in man-

chen Stadien temporär nur sehr wenige Zellen befinden. Oftmals sind es aber diese wenigen Zellen, die über das Schicksal einer Kolonie, eines Tumorgewebes oder eines Fermentationsansatzes entscheiden, da sie beispielsweise im Ruhestadium sind und toxische Konditionen überstehen.

Die moderne Biotechnologie wird deshalb außerordentlich von Einzelzellanalysen profitieren. Hinter den Methoden, die mit großem Tempo weiterentwickelt werden, stehen die erstaunlichen Fortschritte in Mikrosystem- und Mikrofluidiktechnik und eine Vielfalt hochempfindlicher Detektionsverfahren zur Analyse verschiedenster Parameter [8].

Etabliert sind Verfahren der Zellsortierung wie die Durchflusszytometrie, wo Zellen in hohem Tempo einzeln an optischen oder elektrischen Detektoren vorbei fließen und nach Form, Struktur und/oder Färbung (fluorescence activated cell sorting, FACS) sortiert werden. Mit der automatisierten Mikrofluidik-Zellkulturtechnik kann das längerfristige Verhalten einzelner Zellen beobachtet werden.

Auf Mikrofluidik und Mikromanipulation basiert auch die Einzelgenomsequenzierung. Sie ist u.a. wertvoll für die Analyse von Mikroorganismen, die sich schwer oder gar nicht kultivieren lassen. Die Verfahren nutzen multi-primer PCR zur Vermehrung der genomischen DNA und zur Sequenzierung mittels Next Generation Sequencing Technologien. Neue methodische Ansätze, z.B. multiple annealing and looping-based amplification cycles (MALBAC) werden die Genauigkeit und Vollständigkeit der Sequenzierungsergebnisse erhöhen.

Die Transkription von Genen einzelner Zellen lässt sich mittels Reverser Transkriptase und Polymerase-Kettenreaktion (qRT-PCR) quantitativ erfassen. Die entsprechenden cDNAs werden mit NGS analysiert. Zudem können mRNAs sequenzspezifisch mit Markermolekülen gekennzeichnet werden, um die räumlich-zeitliche Dynamik der Genregulation einzelner Zellen live zu beobachten.

Die im Vergleich zu Probenvolumina konventioneller Verfahren relativ hohen intrazellulären Konzentrationen erleichtern die Analyse von Proteinen, Peptiden und Metaboliten, d.h. die Einzelzell-Metabolomanalyse [9]. Bei entsprechenden Hochdurchsatzexperimenten spricht man auch von High Throughput Phenotyping. In den meisten Fällen setzt man zur Detektion die oben erwähnten mikroskopischen Verfahren ein. Mikrosensoren zur Detektion von Metaboliten und gelösten Gasen ermöglichen Lab-on-the-Chip Kultivierungssysteme, die sich durch eine volle Monitoring-Funktionalität auszeichnen und für Screening und Bioprozessentwicklung nützlich sein werden.

Für die Proteomanalyse einzelner Zellen ist MS in Kombination mit Mikrofluidiktechnik eine leistungsfähige Methode [10]. Eine Variante zur spezifischen Erfassung von Proteinen (mass cytometry) verwendet proteinspezifische Antikörper als Sonden, die mit Metallionen versehen sind, so dass sie im Massenspektrum leicht identifizierbar sind. Andere Ansätze nutzen Kapillarelektrophorese auf Micro Arrays zur Auftrennung komplexer Proteinmischungen vor der MS-Analytik. Proteine, die nur in wenigen Hundert Kopien pro Zelle vorkommen, können so erfasst und identifiziert werden. Die Kombination von Mikrofluidik, Chiptechnologie und MS wird zu integrierten Systemen führen, die hohe Durchsatzraten bei der Erfassung zahlreicher Molekülsorten und Parameter zulassen.

Einzelmolekülsequenzierung

Die leistungsfähigen Hochdurchsatzmethoden zur Sequenzierung von Erbmolekülen (Next-Generation Sequencing) wurden bereits erwähnt. Next-Generation Sequencing [11] eignet sich zur Transkriptomanalyse (RNAseq), wozu die transkribierte RNA zunächst in cDNA umgeschrieben wird. Man erhält Informationen zur Genexpression, posttranskriptionalen Modifikationen, Genfusionen und Aktivitäten von Allelen. Die Verfahren eignen sich auch zur Analyse von epigenetischen Modifikationen und haben die Sequenzierungskosten stark gesenkt.

Die neuesten Sequenzierungstechnologien basieren auf „Meßzellen“ von nur wenigen Nanometern Abmessung in denen einzelne Nukleinsäurestränge analysiert werden; einige bewegen diese durch Nanoporen.¹² Die Einzelstränge werden Base für Base abgelesen, indem Fluoreszenzsignale, Leitfähigkeiten oder pH-Änderungen detektiert werden. Neueste Ansätze mit immobilisierten DNA-Polymerasen erreichen eine hohe Präzision, allerdings bei geringer Geschwindigkeit. Auf Micro Arrays parallel durchgeführt, erlauben viele Verfahren dennoch hohe Durchsatzraten. Es ist zu erwarten, dass sich die Vorteile von Einzelmolekülsequenzierung und parallelen Sequenzierungsverfahren kombinieren lassen, so dass in naher Zukunft leistungsfähige und robuste Sequenzierungstechnologien für viele Bereiche einsetzbar werden [2,11].

Während die ersten Einzelmolekül-DNA-Sequenzierer verfügbar werden, wird auch die Einzelmolekül-Proteinsequenzierung vorangetrieben. In ersten Versuchen kamen Nanoporen zum Einsatz, an denen Enzyme fixiert sind, die Proteinstränge entfalten und sie aktiv durch die Pore bewegen. Die Detektion der einzelnen Aminosäuren bei der Passage ist aber noch eine große Herausforderung und diese Systeme sind noch weit vom praktischen Einsatz entfernt.

Molekulare Werkzeuge

Parallel zu den rasanten Fortschritten der Bioanalytik reifen sehr leistungsfähige Verfahren heran, um gezielt das Erbgut zu verändern und maßgeschneiderte Biomoleküle zu entwerfen [3]. Sogar die Synthese bakterieller Genome ist möglich geworden. Die Methoden eignen sich zur rationalen Konstruktion von biologischen Produktionssystemen und Therapeutika, wozu wiederum jene Erkenntnisse notwendig sind, die mit modernen bioanalytischen Methoden gewonnen wurden.

Designer-Proteine

Proteine mit bestimmten Eigenschaften kann man mittels molekular-evolutiver Methoden aus natürlichen Vorläufern erzeugen [13]. Dank wachsender Strukturdatenbanken und der Erkenntnisse aus kooperativen nicht-additiven Mutationseffekten versteht man die dynamischen Strukturen von Proteinen immer besser. Auf dieser Grundlage konnten bereits Proteineigenschaften durch gezielte Änderungen der Aminosäuresequenzen in gewünschtem Sinn verändert werden. Spezifische Bindeproteine und vielfältige Enzyme

werden in Zukunft auf diesem Weg entwickelt werden. Obwohl es sich um sehr komplexe nicht-lineare Zusammenhänge handelt, sollten sich Proteinstrukturen mit Hilfe von Computerprogrammen zunehmend zuverlässiger aus den Aminosäuresequenzen vorhersagen lassen und mit wachsendem Kenntnisstand könnten echte de novo-Konstruktionen von Proteinen Realität werden [14].

Bearbeitung und Konstruktion von Genomen

Gezielte Veränderungen von Genomen sind Voraussetzung für die rationale Konstruktion von biologischen Systemen, seien es spezialisierte Produktionsorganismen oder therapeutisch wirksame Zellen. Die dafür maßgeschneiderten Werkzeuge werden in wachsender Zahl verfügbar [3,15]. In der Mehrzahl sind es DNA-bindende Proteine, deren Sequenzspezifität durch Protein Engineering angepasst werden kann. Sie sind mit enzymatischen Funktionen (Effektoren) gekoppelt. Die DNA-Bindedomänen stammen von Zinkfinger-nukleasen (ZFN) oder Transkriptionsaktivator-ähnlichen (TAL) Proteinen, die enzymatischen Aktivitäten stammen von Transkriptionsfaktoren, Methyltransferasen, Integrasen, Nukleasen (z.B. Cas9 aus dem bakteriellen CRISPR-System) und Rekombinasen. Zur sequenzspezifischen Bindung an die Ziel-DNA dienen auch synthetische RNA-Oligomere, die mit Effektoren gekoppelt sind (RNA-guided effectors).

Diese vielseitigen Werkzeuge erlauben es, genomische DNA an definierten Stellen zu durchtrennen, Abschnitte herauszuschneiden oder DNA-Fragmente in das Genom einzubauen. Sie eignen sich u.a. für die Gentherapie. Automatisierbare Verfahren ermöglichen die simultane Modifikation von Genomsequenzen (multiplex automated genome engineering MAGE), z.B. für den Austausch eines bestimmten Codons an allen Stellen eines Chromosoms durch ein anderes. Man kann so Millionen leicht voneinander abweichender Varianten eines genomischen DNA-Strangs herstellen und damit Genfunktionen und Stämme optimieren. Interessant für die Biotechnologie ist auch das sogenannte recombineering zum Einbau von langen DNA-Strängen mittels viraler Rekombinasen.

Synthetische DNA

Weit über die genannten Genommodifikationen hinaus geht der synthetische Aufbau von Genomen, die de novo-Genomsynthese. Dank moderner Syntheseverfahren und Methoden zur in vitro- und in vivo-Rekombination hat die Herstellung langer synthetischer Nukleinsäurepolymere große Fortschritte gemacht. Stränge von wenigen Kilobasen Länge sind chemisch synthetisierbar. Sie können dann in vitro enzymatisch zu Strängen von einigen hundert Kilobasen Länge aneinandergefügt werden (Gibson Cloning). Damit lassen sich zum Beispiel mehrere Gene und Steuerelemente auf einem Strang zu Clustern kombinieren oder komplette virale Genome aufbauen. Durch sukzessive in vivo-Rekombinationen in Hefechromosomen konnten synthetische DNA-Stränge schon zu kompletten bakteriellen Genomen in der Größe von mehr als 1 Megabasenpaaren zusammengefügt werden [4,16]. Neue Ansätze wie die automatisierte, chip-basierte Kombination von Synthese und Sequenzierung verbessern die Herstellung langer DNA-Stränge qualitativ und

ökonomisch. Analog zur DNA-Sequenzierung ist zu erwarten, dass in Zukunft auch integrierte DNA-Synthese-Geräte verfügbar werden, die sehr lange Stränge beliebiger Sequenz aufbauen können.

Die Anwendungsmöglichkeiten von synthetischen Erbmolekülen sind zahllos und vielfältig. Minimalorganismen, die sich zum Studium von biologischen Vorgängen eignen und minimal ausgestattete Chassis-Organismen, die für bestimmte Biosynthesen genetisch aufgerüstet werden können, sind naheliegende Möglichkeiten. Die synthetische Biologie wird die Medizin an allen therapeutischen Fronten stärken: Synthetische Bakteriophagen, die pathogene Eindringlinge gezielt zerstören, wären ein Beispiel, synthetische Vakzine ein anderes und „Designer-Zellen“ ein weiteres (s.u.) [17]. Die DNA-Synthese wird biologische Grundlagenforschung, Biotechnologie und Biomedizin revolutionieren.

Ribonukleinsäuren

Auch Ribonukleinsäuren (RNAs) und Nukleinsäureanaloga (PNAs, Morpholinos, Antagonists) sind vielseitige molekulare Werkzeuge [18]. In der Biomedizin wird das Potential von small interfering RNAs (siRNA) zur Stilllegung von Genen erforscht. Nachdem in den

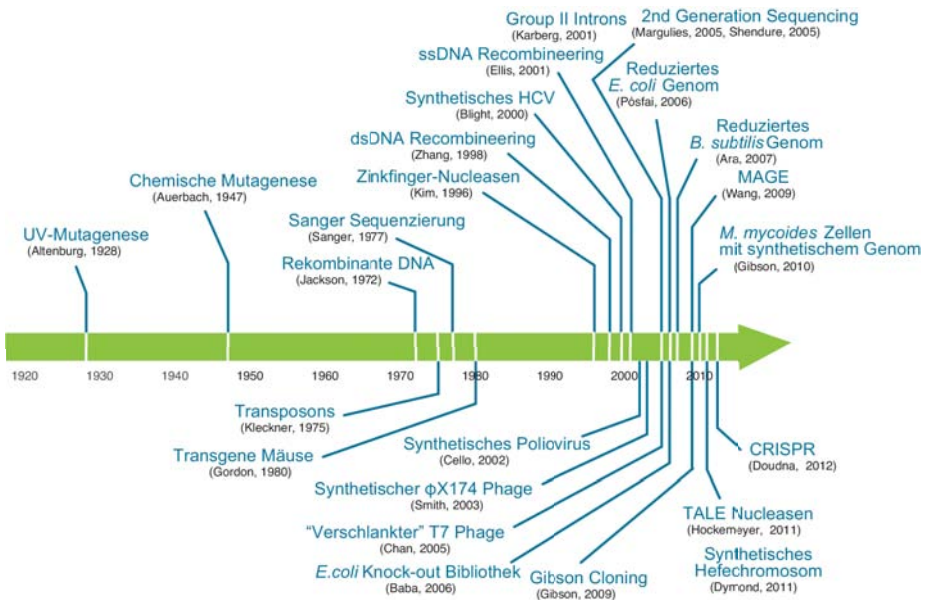


Abb. 2 Die Meilensteine des Genome Engineering [3], s.a. 'Technologie-Wegmarken'

letzten Jahren viele unterschiedliche Funktionen von microRNAs entdeckt wurden, entwickelte man auch schon bald Anwendungen. RNA-guided effectors wurden bereits erwähnt. Eine andere nützliche Anwendung sind Riboswitches. Das sind RNA-Stränge, deren Strukturen die spezifische Erkennung von Molekülen erlauben, wobei sie sich durch die Bindung daran in aktive bzw. inaktive Konformationen umwandeln, die die Expression von Genen 'schalten' können. Andere biotechnologisch nutzbare Anwendungen sind synthetische antisense-RNA-Regulatoren, mit denen man die Translation modulieren kann. Solche orthogonalen Elemente können an vielen Stellen eingreifen und eignen sich zur (Um)steuerung von metabolischen Netzwerken. Synthetische RNAs und Nukleinsäureanaloga werden viele biotechnologische Anwendungen finden.

Evolutionäre Biotechnologie und Xenobiologie

Die Evolution ist die unerschöpfliche Quelle von Innovationen. Seit Milliarden von Jahren findet sie optimale Lösungen für alle Herausforderungen, die der Ausbreitung des Lebens entgegenstehen. Ihre Prinzipien sind auch zur Lösung technischer Aufgaben bestens geeignet. Als „Evolution im Zeitraffer“ ist die Selektion von Nutzpflanzen, Nutztieren und mikrobiellen Produktionsstämmen ein Kerngeschäft der Biotechnologie.

Mit modernen molekular-evolutiven Methoden lassen sich die Eigenschaften von Biomolekülen und Zellen in kurzer Zeit gezielt verändern. Zahlreiche Enzyme und therapeutische Proteine sind auf diese Weise schon erzeugt worden [13]. Metabolische Netzwerke sind modifizierbar, indem man entscheidende Komponenten wie Transkriptionsfaktoren, Promotoren, Gene und Enzyme mit diesen Methoden verändert [19].

An der Proteinsynthese beteiligte Biomoleküle kann man evolutiv umprogrammieren, so dass sie Codons anders übersetzen. Dadurch wird der Aufbau von „exotischen“ Proteinen möglich, die an definierten Stellen synthetische nicht-natürliche Aminosäuren enthalten [20] Mikroorganismen, die Quadruplett-Codons statt der üblichen Triplett-Codons ablesen, konnten auf diese Weise erzeugt werden.

Dank miniaturisierter Hochdurchsatzexperimente, Parameterkontrolle und molekular-biologischer Techniken ist die gerichtete evolutionäre Veränderung von Zellen, das Evolutionary Engineering, praktikabel geworden. Auf diese Weise gelang es, *E. coli*-Bakterien auf die Nutzung der synthetischen Nukleotidbase 5-Chloro-Uracil anstelle des natürlichen Thymins zu adaptieren [21]. Die Mikroorganismen sind ohne Zugabe der Chemikalie nicht lebensfähig und damit besonders „ausbruchssicher“. Die Möglichkeiten erweitern sich beträchtlich durch Bibliotheken von synthetischen genetischen Elementen, die zur Erhöhung der Diversität eingesetzt werden.

Programmierte Zellen

Molekulare ‚Genschalter‘ – das können Proteine, DNAs und RNAs sein –, synthetische ‚Schaltkreise‘ und artifizielle interzelluläre Kommunikationskanäle sind Ansatzpunkte

für die zielgerichtete Erzeugung von eukaryotischen Zellen und ‚künstlichen Ökosystemen‘ mit bestimmten Fähigkeiten [22]. Modellsysteme wurden bereits vorgestellt, die auch zu neuartigen zellbasierten Therapieansätzen führen dürften [23]. Mit Blick auf die Fortschritte der Stammzellforschung [24] und der Synthetischen Biologie ist absehbar, dass sie die Medizin der Zukunft prägen werden [17,25]. Viele Ideen werden realisierbar: Auf Krankheitserreger und Tumorzellen abgerichtete Immunzellen, Vakzin-produzierende oder bedarfsgerecht Wirkstoffe freisetzende Zellen sind bereits in der Entwicklung. Ebenso wird die Regenerierung von Geweben und Organen aus Stammzellen von den präzisen molekularen Werkzeugen profitieren.

Produktionsverfahren

Die Herstellung biotechnologischer Produkte ist äußerst anspruchsvoll. Von den Produktionsorganismen bis zur Produktaufreinigung sind viele technologische Hürden zu nehmen, oftmals verschärft durch die hohen Anforderungen von Zulassungsvorschriften. Von der Molekularbiologie bis zur Bioprozesstechnik werden große Fortschritte erwartet, um effiziente industrielle Bioproduktionsprozesse realisieren zu können. Einige zeichnen sich bereits ab.

Produktionsorganismen

Bereits heute profitiert das metabolic engineering von den neuen Methoden der synthetischen Biologie. Naturstoffe und zahlreiche kommerziell interessante Metabolite sind mit gentechnisch veränderten Bakterien und Hefezellen herstellbar, in denen Gene und Gencluster aus verschiedenen Organismen zu neuen Biosynthesewegen kombiniert wurden. Sie enthalten in vielen Fällen chemisch synthetisierte DNA-Sequenzen. Die Produktionsraten sind meistens noch unbefriedigend. Hier liefert die Systembiologie Ansatzpunkte zur Leistungssteigerung. Großes Potential bergen Algen-, Pilz- und Pflanzenzellen, deren Modulation des Stoffwechsels mittels Synthetischer Biologie interessante Möglichkeiten bietet. Das gilt auch für Herstellung komplexer pharmazeutischer Glykoproteine (s.a. Kap. Industrielle Biotechnologie), von denen einige bereits aus Insekten-, Pilz- und Pflanzenzellen gewonnen werden. Mit den Methoden der synthetischen Biologie lassen sich Produktionsorganismen maßschneidern, die Möglichkeiten sind nahezu grenzenlos: Produktionsorganismen mit vollsynthetischen Genomen und Chassis-Organismen, in deren verschlankte Minimalgenome die Gencluster für neue Biosynthesewege eingebaut werden können, sind ein Entwicklungsziel (s.a. Kap. Industrielle Biotechnologie). Mikrobielle Chemiefabriken, die Lignocellulose als Nahrung nutzen, um daraus direkt wertvolle Substanzen zu produzieren, würden die traditionellen Herstellverfahren um viele Stufen verkürzen und zugleich eine neue Rohstoffquelle erschließen. Geradezu revolutionär wären auch von Mikroalgen abgeleitete Produktionssysteme, die nur Sonnenlicht, Kohlendioxid, Wasser und Nährsalze benötigen, um die Substanzen herzustellen. An diesen Projekten wird weltweit intensiv geforscht.

Zellkulturtechnologie

Viele Verfahren der Regenerativen Medizin bedürfen der Züchtung dreidimensionaler Gewebe. Die Zellkulturtechnik steht hier vor großen Herausforderungen, da u.a. die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen und der Abtransport von Abfallprodukten nicht mehr per Diffusion erfolgen können. Die Steuerung des Wachstums durch externe Faktoren aus der Mikroumgebung muss ebenfalls technisch imitiert werden, was hohe Anforderungen an die Materialforschung stellt.

Solange keine geeigneten mikrobiellen Produktionsorganismen vorhanden sind, bleibt die Produktion komplexer therapeutischer Glykoproteine auf die Kultivierung von Säugerzellen angewiesen. Diese Zellkultursysteme sind technisch sehr anspruchsvoll und kostspielig im Betrieb. Robuster und leichter kultivierbar sind Insekten-, Pilz- und Pflanzenzellkulturen, in deren Entwicklung viel investiert wird. Seit 2010 sind erste Biopharmazeutika aus Insektenzellen und der Hefe *Pichia pastoris* verfügbar. Ein Anti-Hepatitis-B-Antigen, ein Antikörper gegen das Kariesbakterium *Streptococcus mutans* und das Enzym Glucocerebrosidase zur Therapie der Gaucher-Krankheit werden aus Pflanzenzellkulturen hergestellt. Durch 'engineering' dieser Produktionssysteme sollten auch kompliziert aufgebaute Glykoproteine herstellbar werden.

Bioreaktoren

Ein wünschenswertes Ziel ist es, selbstregulierende Prozesse zu etablieren, die sowohl im Satz- als auch im kontinuierlichen Betrieb reproduzierbar hohe Produktausbeuten ermöglichen. Zur Entwicklung der notwendigen selbstregulierenden Prozesse bedarf es mechanistischer Modelle auf der Grundlage von zellulären Rückkopplungsmechanismen und molekularen Botenstoffen. Innovationen in Reaktordesign (Mikro- und Einwegreaktoren) und Biosensorik bis zur Messung relevanter Größen auf Einzelzellebene dürften diese Entwicklung fördern. Um die Prozesse in den Bioreaktoren vollständig zu verstehen, sind populationsbasierte kinetische Analysen und Modellierungen biologischer Systeme hilfreich. Eine weitere Schwäche biotechnischer Herstellungsprozesse sind die geringen Raum-Zeit-Ausbeuten. Hier versprechen unterschiedliche Ansätze Verbesserungen, die bereits an anderer Stelle hervorgehoben wurden [26]. Viele davon betreffen die Entwicklung geeigneter Bioreaktoren. In der pharmazeutischen Produktion haben Einwegreaktoren (single use systems) bereits Bedeutung erlangt, da sie Vorteile bei Betriebskosten und -zeiten bieten. Für technische Anforderungen optimierte Biofilme erlauben die kontinuierliche Biotransformationen und stellen damit interessante Produktionssysteme für Bulk- und Feinchemikalien dar (Biofilmreaktoren). Die biotechnische Verwertung von Gasen (Gasfermentation) erfordert neuartige Reaktorkonzepte, die einen optimalen Gastransport in die flüssige Phase ermöglichen ohne das Wachstum der Zellen zu beeinträchtigen. Die Bioreaktoren müssen dazu auf die verschiedenen Gase ausgelegt sein, und je nach Anwendung auch mit einer effizienten Gasreinigung verbunden werden. Sie könnten die mikrobielle Synthesegasfermentation aus Industriegas-

sen effizienter gestalten. Für die technische Kultivierung von Algen und Pflanzenzellen zur Produktion wertvoller Substanzen werden geschlossene, sterilisierbare Photobioreaktoren benötigt. Hier sind viele Probleme – Lichteintrag, Durchmischung, Wärmeleitung, Gasaustausch – gleichzeitig zu lösen, so dass gegenwärtig noch unterschiedliche Konzepte verfolgt werden. Ähnliches gilt für Reaktoren, die zur artifiziellen Nachbildung von Umgebungen, wie sie in Organen bestehen, entwickelt werden. Solche Systeme dienen nicht nur beim Tissue Engineering zur Schaffung optimaler Mikroumgebungen für Zellen, sie können auch zum Test von Wirksubstanzen eingesetzt werden. Kombiniert man mehrere Umgebungen in einem sogenannten Multiorganreaktor, wird es möglich sein, die Einflüsse auf Interaktionen zu untersuchen. Dies kann die Testung neuer Wirkstoffe wesentlich verkürzen. Eine Herausforderung bleibt die Miniaturisierung und Optimierung bestehender Ansätze für einen robusten Einsatz.

Downstream - Processing

Das Downstream Processing stellt bei vielen biotechnologischen Verfahren den entscheidenden Faktor zur Erzielung von Produktspezifikationen dar. In vielen Produktionsprozessen beträgt der Anteil für die Aufarbeitung 50-80% der Gesamtherstellungskosten. Neue Aufbereitungsverfahren müssen vor allem für wasserlösliche Produkte in wässrigen Medien entwickelt werden. Bisher stehen hierfür nur einige wenige Methoden zur Auswahl. Neben Extraktion, Adsorption, Fällung und Destillation kann vor allem durch eine in-situ-Produktabtrennung in Zweiphasensystemen eine kostengünstige Trennung realisiert werden. Daneben stellt die fermentative Herstellung von gasförmigen Produkten wie leichten Olefinen und deren einfache Abtrennung über die Gasphase eine zukunftssträchtige Variante dar. Für die Flüssigphase stehen hochspezifische Methoden der Chromatographie zur Verfügung. Weitere Miniaturisierung der Abtrennverfahren bei Mikrobioreaktoren in parallelen Kultivierungssystemen sowie die Reduzierung von Phasenvolumina im industriellen Maßstab sind zur Kostensenkung notwendig. Ansätze wie die Verwendung magnetischer oder geladener Partikel, hochspezifischer hydrophiler Phasen und fluiddynamischer Trennverfahren sind für diese Anwendungen besonders vielversprechend. Mehr und mehr wird es darauf ankommen, bereits während des Produktdesigns und der Produktionsentwicklung Aspekte des Downstream Processing im Rahmen eines „Quality by Design“ Ansatzes zu berücksichtigen. Eine integrierte Bioproduktion und Aufarbeitung in Form von Miniplants ist unverzichtbar, um z. B. das Konzept der Aufreinigung mit realen Fermentationsmedien zu überprüfen, und somit die gegenseitigen Beeinflussungen der Biosynthese und Produkttrennung zu erkennen bzw. zu optimieren. Ebenso notwendig ist die Herstellung von Produktmustern in ausreichender Menge und entsprechender Reinheit für direkte Anwendungstests bzw. nachfolgende chemische Syntheseschritte. In diesem Zusammenhang ist die Einbindung kontinuierlicher Prozessführungen und mehrstufiger Aufarbeitungsschritte in ein und derselben Anlage von großem Interesse.

Zellfreie Biosynthese

Durch den Verzicht auf lebende Zellen können in bestimmten Synthesereaktionen höhere Produktausbeuten erreicht werden. Zellfreie Systeme bedeuten eine Reduzierung auf die für die gewünschten Syntheseschritte notwendigen biologischen Komponenten. Mittels der zellfreien Proteinbiosynthese lassen sich zelltoxische Proteine in großen Mengen herstellen, ohne dass die Synthesereaktion maßgeblich inhibiert wird. Damit können auch nicht-natürliche Aminosäuren leichter eingebaut werden, um neue Aktivitäten und Selektivitäten der aufgebauten Proteine zu erzeugen. Für zellfreie Proteinbiosynthesen müssen allerdings kontinuierliche Prozesse entwickelt werden, die eine ausgewogene Versorgung an energieliefernden Stoffen (ATP, FAD), Co-Faktoren (Recycling) und Einzelbausteinen (Aminosäuren) garantieren.

Zur zellfreien Biosynthese von chemischen Produkten oder biochemischen Intermediaten werden (artifizielle) enzymatische Kaskadenreaktionen ständig weiter entwickelt. Diese Ansätze erlauben die Herstellung von zelltoxischen Chemiebausteinen oder nicht-natürlichen Produkten auch in hohen Konzentrationen. Zweiphasen-Systeme ermöglichen Produkttitert, die mit lebenden Zellen nicht erreicht werden können. Ein Beispiel ist die Isobutanolproduktion mit *E. coli*, die bei ca. 2% Produktgehalt aufgrund inhibierender Einflüsse zum Erliegen kommt. Rein enzymatische Prozesse erlauben jedoch Produktgehalte von über 12%, was der Löslichkeitsgrenze von Isobutanol entspricht. Damit lässt sich die kontinuierliche Entfernung des hochreinen Endproduktes aus der organischen Phase einfacher erreichen.

Diese Systeme bedürfen einer stabilen Co-Faktor Regeneration. Bei der technischen Realisierung von zellfreien Enzymkaskaden wird die Immobilisierung eine wichtige Rolle spielen, u.a. um einfache Produktabtrennung zu erzielen. Neben dem Vorteil eines verbesserten Massentransfers aufgrund reduzierter Volumina, bieten Enzymkaskaden den Vorteil, dass sie mit chemischen Katalysatoren gekoppelt werden können, was eine Erweiterung des Produktspektrums und eine Effizienzsteigerung ermöglicht.

Take home messages:

- » *Die Biotechnologie wandelt sich zu einer Ingenieurdisziplin, die in der Lage ist, biologische Produktionssysteme gezielt zu konstruieren und maßgeschneiderte Produkte und Therapeutika herzustellen.*
- » *Grundlage dafür sind die erstaunlichen Möglichkeiten der Bioanalytik und Molekularbiologie, welche wiederum den immensen Fortschritten der Computer-, Mikrosystem- und Sensortechnologie zu verdanken sind.*
- » *Neue Erkenntnisse bedürfen zunehmend der Analyse gewaltiger Datenmengen.*
- » *Die DNA-Synthese wird zur entscheidenden Triebkraft hinter der Synthetischen Biologie und ihren vielen möglichen Anwendungen. Das Potential ist kaum abschätzbar.*

Quellen

1. Robertson, M. **Biology in the 1980s, plus or minus a decade.** *Nature* 285, 358-359 (1980).
2. Shendure, J. & Aiden, E.L. **The expanding scope of DNA sequencing.** *Nat Biotechnol* 30, 1084-1094 (2012).
3. Esvelt, K.M. & Wang, H.H. **Genome-scale engineering for systems and synthetic biology.** *Mol Syst Biol* 9, 641 (2013).
4. 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., Venter, J.C. **Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome.** *Science* 329, 52-56 (2010).
5. Coelho, M., Maghelli, N. & Tolic-Norrelykke, I. **Single-molecule imaging in vivo: The dancing building blocks of the cell.** *Integrative Biology*, 748-758 (2013).
6. Stender, A.S., et al. **Single cell optical imaging and spectroscopy.** *Chem Rev* 113, 2469-2527 (2013).
7. So, P.K., Hu, B. & Yao, Z.P. **Mass spectrometry: towards in vivo analysis of biological systems.** *Mol Biosyst* 9, 915-929 (2013).
8. Fritzsche, F.S.O., Dusny, C., Frick, O. & Schmid, A. **Single-Cell Analysis in Biotechnology, Systems Biology, and Biocatalysis.** *Annu Rev Chem Biomol Eng.* 3, 129-155 (2012).
9. Rubakhin, S.S., Lanni, E.J. & Sweedler, J.V. **Progress toward single cell metabolomics.** *Curr Opin Biotechnol* 24, 95-104 (2013).
10. Wu, M. & Singh, A.K. **Single-cell protein analysis.** *Curr Opin Biotechnol* 23, 83-88 (2012).
11. Soon, W.W., Hariharan, M. & Snyder, M.P. **High-throughput sequencing for biology and medicine.** *Mol Syst Biol* 9, 640 (2013).
12. Stranneheim, H. & Lundeberg, J. **Stepping stones in DNA sequencing.** *Biotechnol J* 7, 1063-1073 (2012).
13. Bornscheuer, U.T., Huisman, G.W., Kazlauskas, R.J., Lutz, S. Moore, J.C., Robbins, K. **Engineering the third wave of biocatalysis.** *Nature* 485, 185-194 (2012).
14. Kries, H., Blomberg, R. & Hilvert, D. **De novo enzymes by computational design.** *Curr Opin Chem Biol* 17, 221-228 (2013).
15. Gaj, T., Gersbach, C.A. & Barbas, C.F. **ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering.** *Trends Biotechnol* 31, 397-405 (2013).
16. Gibson, D.G., Benders, G.A., Andrews-Pfannkoch, C., Denisova, E.A., Baden-Tillson, H., Zaveri, J., Stockwell, T.B., Brownley, A., Thomas, D.W., Algire, M.A., Merryman, C., Young, L., Noskov, V.N., Glass, J.I., Venter, J.C., Hutchison, C.A. 3rd, Smith, H.O. **Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a Mycoplasma genitalium genome.** *Science* 319, 1215-1220 (2008).
17. Fischbach, M.A., Bluestone, J.A. & Lim, W.A. **Cell-Based Therapeutics: The Next Pillar of Medicine.** *Sci Transl Med* 5, 179ps177 (2013).
18. Benenson, Y. **Synthetic biology with RNA: progress report.** *Curr Opin Chem Biol* 16, 278-284 (2012).
19. Cobb, R.E., Si, T. & Zhao, H. **Directed evolution: an evolving and enabling synthetic biology tool.** *Curr Opin Chem Biol* 16, 285-291 (2012).
20. Liu, C.C. & Schultz, P.G. **Adding new chemistries to the genetic code.** *Annu Rev Biochem* 79, 413-444 (2010).
21. Marliere, P., Patrouix, J., Döring, V., Herdewijn, P., Tricot, S., Cruveiller, S., Bouzon, M., Mutzel, R. **Chemical evolution of a bacterium's genome.** *Angew Chem Int Ed Engl* 50, 7109-7114 (2011).

22. Rao, C.V. **Expanding the synthetic biology toolbox: engineering orthogonal regulators of gene expression.** *Curr Opin Biotechnol* 23, 689-694 (2012).
23. Weber, W. & Fussenegger, M. **Emerging biomedical applications of synthetic biology.** *Nat Rev Gen* 13, 21-35 (2012).
24. Shevde, N. **Stem Cells: Flexible friends.** *Nature* 483, S22-26 (2012).
25. Auslander, S. & Fussenegger, M. **From gene switches to mammalian designer cells: present and future prospects.** *Trends Biotechnol* 31, 155-168 (2013).
26. Biotechnologie von morgen, Zukunftsforum Biotechnologie der DECHEMA, Frankfurt 2010.

Technologie-Wegmarken

1970

» Har Gobind Khorana synthetisiert in vitro das erste komplette Gen. Es codiert die Alanin-tRNA aus Hefe und hat eine Länge von 75 Basenpaaren.

1972

» Paul Berg fügt Gene aus verschiedenen Organismen, dem Virus SV40 und dem Bakteriophagen Lambda, zu einer rekombinanten DNA zusammen. Dazu nutzt er Restriktionsenzyme, terminale Transferasen und Ligasen.

1973

» Stanley Cohen und Herbert Boyer transformieren *E. coli* durch die Einschleusung funktionaler rekombinanter Plasmide. Die Experimente sind der Startschuss für die Gentechnik.

» Gerhard Bernsee erfindet eine Glasfaser, die durch Weiterentwicklungen u.a. des Monochromators Mitte der 1980er und Anfang der 1990er Jahre Anwendung in der on line-Spektroskopie in der Prozessüberwachung findet.

1975

» Georges Köhler und Cesar Milstein entwickeln die Hybridoma-Technik zur Herstellung Monoklonaler Antikörper.

» Patrick O'Farrell und Joachim Klose führen die 2D-Gelelektrophorese zur Analyse von Proteingemischen ein.

1977

» Allan Maxam, Walter Gilbert und Frederick Sanger entwickeln unabhängig voneinander zwei Methoden zur DNA-Sequenzierung, die basenspezifische chemische

Spaltung (Maxam-Gilbert) und die enzymatische Kettenabbruchmethode mit Didesoxynukleotiden (Sanger).

1978

- » Stephen C. Terry entwickelt das erste Lab-on-a-chip System, einen Gaschromatographen
- » Richard Yost und Christie Enke entwickeln den ersten Triple-Quadrupole Massenanalysator

1979

- » Thomas Cech und Sydney Altman entdecken die autokatalytische Aktivität von RNA-Molekülen, die sich selbst an definierten Stellen spalten können. Als Bezeichnung für derartige RNAs prägen sie den Begriff Ribozym.

1981

- » Michael Barber entwickelt das Fast Atom Bombardement als Teilchenbeschussionisationsmethode in der Massenspektrometrie.

1982

- » Erste Zertifizierung und industrielle Produktion eines rekombinanten Therapeutikums (humanes Insulin). Die Gene für beide Untereinheiten waren bereits 1978 von Keiichi Itakura, Dennis Kleid, Paco Bolivar, David Goeddel und Arthur Riggs synthetisiert worden. Für die Produktion diente ein synthetisches Proinsulin-Gen.

1983

- » Jozef Schell und Marc van Montagu transferieren Fremd-DNA in Pflanzenzellen, indem sie Ti-Plasmide des *Agrobacterium tumefaciens* als Genfähre verwenden.
- » Marvin Caruthers präsentiert das Phosphoramidit-Verfahren zur Synthese von Oligonukleotiden, das in den darauf folgenden Jahren zu automatisierten Verfahren weiterentwickelt wird (DNA Synthesizer).

1985

- » Kary Mullis erfindet die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR). Mit der PCR ist es möglich, kleinste Mengen genetischen Materials zu vervielfältigen.
- » Leroy Hood automatisiert die DNA-Sequenzierung mit Hilfe von Farbstoff-markierten Nucleotiden und der Kapillarelektrophorese. Die DNA-Sequenzierautomaten ermöglichen das Humangenomprojekt (HGP).

» George P. Smith entwickelt mit dem Phage display eine Voraussetzung für die molekular-evolutive Erzeugung und Optimierung von Proteinen mit gewünschten Eigenschaften.

1990

» Offizieller Start des Humangenomprojekts. French Anderson führt die erste erfolgreiche Gentherapie beim Menschen durch.

» Die Bioinformatik spielt spätestens ab jetzt eine zentrale Rolle in allen Bereichen der molekularbiologischen Forschung.

» Computertechnologie, Robotik, Bilderfassung, Mikrosystemtechnologie, hochauflösende Fluoreszenz-Mikroskopie, Durchflusszytometrie und viele andere Technologien ermöglichen eine weitgehende Automatisierung als Voraussetzung für Hochdurchsatz-Experimente.

» Farbstoffmarkierte Biomoleküle erweitern die Möglichkeiten der Analyse von biochemischen Vorgängen in vivo. Die räumliche und zeitliche Verteilung von Proteinen in lebenden Zellen, Geweben oder Organismen lässt sich über Fusion mit dem Grün-Fluoreszierenden Protein (GFP) direkt beobachten. Spezifische Bindungen an Proteine können mit Oberflächenplasmonresonanz-Messungen (SPR) auch ohne Markierungen in vitro quantitativ verfolgt werden.

1994

» Stephen Fodor, Gründer der Firma Affymetrix, stellt einen DNA-Chip vor, der die Gene des HI-Virus umfasst. DNA-Chips ermöglichen die parallele Hochdurchsatz-Erfassung von Transkripten, die sogenannte Transkriptomics.

1995

» Das Institute for Genomic Research (TIGR) veröffentlicht die erste komplette Genomsequenz eines Lebewesens, des Bakteriums *Haemophilus influenzae*.

1996

» Ein internationales Gemeinschaftsprojekt schließt die Sequenzierung des ersten Genoms eines höheren Organismus, das der Bierhefe *Saccharomyces cerevisiae*, ab.

1997

» Ian Wilmut präsentiert Dolly, das erste geklonte Säugetier.

1998

- » Das Genom eines Vielzellers, des Rundwurms *Caenorhabditis elegans*, ist durchsequenziert.
- » Craig Mello und Andrew Fire zeigen, dass kleine doppelsträngige RNA Moleküle selektiv Gene in *Caenorhabditis elegans* 'ausschalten' können, ein Phänomen, das als RNA-Interferenz (RNAi) bezeichnet wird.
- » James Thomson gelingt es, humane embryonale Stammzellen zu kultivieren.
- » Der Begriff Metabolomics wird von Sephen G. Oliver et al. eingeführt.

1999

- » Die Sequenz des menschlichen Chromosoms 22 wird veröffentlicht. Gene Myers und J. Craig Venter starten parallel zum HGP ein Humangenomsequenzierungsprogramm, das auf dem Schrotschuß-Verfahren basiert.
- » Stefan Hell präsentiert mit dem STED-Mikroskop (STED = Stimulated Emission Depletion) ein Fluoreszenzmikroskop, dessen Auflösung nicht beugungsbegrenzt ist. Singh und Mitarbeiter bringen den ersten wellendurchmischten Einweg-Bioreaktor für die Kultivierung scherempfindlicher Zellen auf den Markt.

2000

- » Die Human Genome Organization und das Unternehmen Celera stellen die Rohsequenz des Humangenoms vor.
- » Franz Hillenkamp und Michael Karas entwickeln die heutige Version der matrix assisted laser desorption ionization (MALDI). Anhand dieser soften Ionisationsmethode ist es möglich biogene Makromoleküle (Proteine) massenspektrometrisch in ihrer Gesamtheit zu untersuchen.

2001

- » Thomas Tuschl kann zeigen, dass die RNA-Interferenz auch in Säugetierzellen funktioniert.

2002

- » Eckhard Wimmer synthetisiert in vitro das erste virale Genom, die cDNA-Version des Poliovirus. Es hat eine Länge von 75000 Basenpaaren.

2003

- » Hamilton O. Smith und J. Craig Venter gelingt die Komplettsynthese des Bakteriophagen PhiX174 mit 5386 Basenpaaren.

2004

» Die Proteomics nehmen Fahrt auf. Proteinchips, Massenspektrometrie und Methoden wie Y2H (yeast two hybrid) ermöglichen die quantitative Analyse von Proteomen und die Erfassung von Wechselwirkungen und posttranslationalen Modifikationen.

2005

» Technisch unterschiedliche Ansätze für massiv-parallele Verfahren, die als next-generation-sequencing (NGS) bezeichnet werden, beschleunigen die Sequenzierung von DNA und RNA um Zehnerpotenzen. Sie basieren auf Sequenzierungsreaktionen, die unterschiedliche basenspezifische Signale liefern, z.B. indem sie die Freisetzung von Pyrophosphat detektieren oder den Einbau farbstoffmarkierter Nucleotide in komplementäre Stränge verfolgen.

2006

» Shinya Yamanaka und James Thomson erzeugen induzierte pluripotente Stammzellen iPSCs aus somatischen Zellen.

2008

» Hamilton Smith und J. Craig Venter gelingt der Aufbau des Genoms des Bacteriums *Mycoplasma genitalium* aus synthetischen DNA-Fragmenten. Es hat eine Länge von 583000 Basenpaaren.

2009

» Daniel Gibson et al. berichten über den enzymatischen Zusammenbau von DNA-Strängen von einigen hundert Kilobasen Länge, die in Plasmide oder Genome eingefügt werden können (Gibson Cloning).

» Neue Methoden zur gezielten Modifikation ganzer Genome (Targeted Genome Editing) reifen heran, die natürliche und synthetische sequenzspezifisch DNA-bindende Proteine nutzen. Zu den Zinkfinger-Nucleasen, Retrotransposons, Recombinasen kommen Transkriptionsaktivator-ähnliche Effektoren und -nucleasen (TALE bzw. TALEN) und Hybridsysteme aus RNA und Nucleasen hinzu.

» Flüssigkeitsstrahl-Drucker werden zum Aufbau von Gefäßstrukturen aus suspendierten Zellen genutzt. Einige Jahre später dienen 3D-Drucker zum Aufbau von Organstrukturen aus geeigneten Trägermaterialien, die mit (Stamm)zellen besiedelt werden können, um die organotypischen Gewebe zu züchten.

2010

» Hamilton Smith und J. Craig Venter berichten über den Transfer des synthetisch erzeugten Genoms des Bacteriums *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0 in eine andere Bakterienzelle. Es hat eine Länge von 108'000'000 Basenpaaren und trägt spezifische Veränderungen (Wasserzeichen) in der Basensequenz. Das Bakterium mit dem transplantierten Genom vermehrte sich und gab das Genom an seine Tochterzellen weiter.

2012

» Einzelmolekül-Sequenzierer werden einsetzbar: Auf Nanostrukturen und Nanoporen basierende Sequenzierungstechnologien ermöglichen es, Nukleinsäure-Einzelstränge Base für Base abzulesen, indem Farbstoffverweilzeiten, Leitfähigkeiten oder pH-Änderungen detektiert werden. Auf Chips massiv parallel durchgeführt, erlauben sie hohe Durchsatzraten. Die Verfahren eignen sich auch zur Analyse von epigenetischen Modifikationen und senken die Sequenzierungskosten.

2013

» Das Computermodell (whole-cell model) einer *Mycoplasma genitalium*-Zelle ermöglicht die Simulation der Effekte von einzelnen Strukturgenen. Durch Vergleich mit experimentellen Daten lassen sich die kinetischen Parameter der zugehörigen Enzyme validieren.

» Martin Fussenegger konstruiert mikroverkapselte „Designer-Zellen“, die die Gewichtszunahme von Mäusen kontrollieren. Sie enthalten einen synthetischen Gen Schaltkreis, der bei hohen Blutfettwerten die reversible Produktion des Appetit-zügelnden Hormons Pramlintide auslöst. Für derartige synthetische Sensor-Effektor-Kombinationen sind viele medizinische Anwendungen denkbar.

DIE AUTORINNEN UND AUTOREN



PD Dr. Bruno Bühler (4)

Biochemical and Chemical Engineering
TU Dortmund
bruno.buehler@bci.tu-dortmund.de

Bruno Bühler studierte an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich (ETH Zürich, Schweiz) Biologie mit einer Spezialisierung in Biotechnologie (Dipl. Natw. ETH, 1998). Danach doktorierte er am Institut für Biotechnologie der ETH bei Prof. Dr. B. Witholt und Prof. Dr. A. Schmid und erhielt die ETH-Medaille für seine Dissertation, eine Auszeichnung für exzellente Doktorarbeiten (2003). Nach einem Postdoc in der Gruppe für Technische Enzymologie von Prof. Schmid (ETH) wechselte Bruno Bühler im Oktober 2004 an den Lehrstuhl für Biotechnologie an die TU Dortmund, wo er die Gruppe für Angewandte Biokatalyse leitet.

Im Januar 2014 habilitierte er sich und erhielt die Venia legendi für Biotechnologie und Technische Mikrobiologie. Bruno Bühler befasst sich in seiner Forschung mit der Anwendung von mikrobiellen Zellen für biokatalytische Oxyfunktionalisierungen und Mehrschrittreaktionen, einschließlich der Verwendung von erneuerbaren Substraten, für die Produktion von Bulk- und Feinchemikalien wie auch von bioaktiven Substanzen. Einem Systembiotechnologie-Ansatz folgend liegt dabei ein besonderer Schwerpunkt auf der Biokatalysator- und Prozesseffizienz mit dem finalen Ziel, über rationales Biokatalysator- und Prozessdesign industrietaugliche Prozesse zu entwickeln.



Dr. Frank Hollmann (4)

Department of Biotechnology
Delft University of Technology
f.hollmann@tudelft.nl

Frank Hollmann studierte Chemie an der Universität Bonn. Zur Promotion wechselte er an die Eidgenössische Technische Hochschule Zürich wo er 2004 unter Prof. Bernard Witholt und Prof. Andreas Schmid zum Thema ‚Bioelektrochemie‘ promovierte. Nach einem PostDoc-Aufenthalt bei Prof. Manfred Reetz (MPI für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr, Thema: Hybridkatalysatoren) wechselte er zu Evonik Industries wo er im Geschäftsbereich Care and Surface Specialities als R&D Gruppenleiter tätig war. Seit 2008 ist Frank Hollmann Assistant Professor an der TU Delft

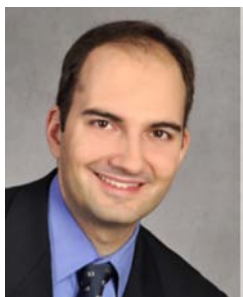
wo er sich mit dem Einsatz von Oxidoreduktasen für die organische Synthese beschäftigt. Seit 2012 ist er verantwortlicher Editor des Journals of Molecular Catalysis B: Enzymatic.



Prof. Dr. Björn Junker (2)

Institut für Pharmazie
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
bjoern.junker@pharmazie.uni-halle.de

Björn Junker studierte Biologie in Karlsruhe und Biotechnologie in Strasbourg. Nach seiner Diplomarbeit über bakterielle Polymere am MIT (Boston) arbeitete er von 2000-2003 als Doktorand für Pflanzenphysiologie am MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie (Potsdam-Golm) und anschließend als Postdoc in der Bioinformatik am IPK Gatersleben. Im Jahr 2006 ging er an das Brookhaven National Laboratory (New York), um 2007 als Projektleiter an das IPK zurückzukehren. Von 2008 bis 2012 leitete er dort die Arbeitsgruppe „Systembiologie“, in der Stoffwechselforgänge in Pflanzen mit einer Kombination von Laborexperimenten und Computersimulationen untersucht wurden. Seit 2013 ist er Inhaber der Professur "Biosynthese von Wirkstoffen" am Institut für Pharmazie der Martin-Luther-Universität in Halle, in der die Arbeiten in Richtung pharmazeutisch relevanter Pflanzen ausgedehnt werden.



Dr. Ing. Stefan Junne (2,3,5)

Institut für Biotechnologie
TU Berlin
stefan.junne@tu-berlin.de

Stefan Junne studierte von 1997 bis 2003 Chemieingenieurwesen an der Universität Erlangen-Nürnberg und der Northwestern University, Evanston (USA). Danach fertigte er zwischen 2004 und 2009 seine Dissertation als wissenschaftlicher Mitarbeiter am FG Bioverfahrenstechnik am Institut für Biotechnologie an der TU Berlin an. Themenschwerpunkt war dabei die Prozessmodellierung der mikrobiellen Aceton-Butanol Herstellung. Seit 2010 arbeitet er als wissenschaftlicher Assistent am selben Fachgebiet unter Leitung von Prof. Neubauer, zuständig für die Arbeitsgruppen „Process Analytical Technologies“ und „Scale down“. Seine Forschungsprojekte befassen sich vor allem mit Multipositions- und Multiparametermonitoring in anaeroben industriellen Bioprozessen, der Entwicklung und Anwendung von Scale-down Methoden,

der Modell-basierten Versuchsplanung und Prozessoptimierung sowie der Entwicklung von Single-use Bioreaktoren.



Dr. Lars Kuepfer (1)

Computational Systems Biology
Bayer Technology Services GmbH Leverkusen
lars.kuepfer@bayer.com

Lars Kuepfer studierte Verfahrenstechnik in Karlsruhe und Aachen und promovierte an der ETH Zürich am Institut für molekulare Systembiologie. Seit 2005 arbeitet er in der Gruppe für Systembiologie von Bayer Technology Services (BTS), Leverkusen, und ist seit 2011 zusätzlich am Institut für Angewandte Mikrobiologie (iAMB) der RWTH Aachen beschäftigt. Lars Kuepfer leitet für BTS unter anderem das Arbeitspaket Clinical Translation im BMBF-Projekt Virtual Liver. In dem EU Projekt HeCaToS (Hepatic and Cardiac Toxicity Systems Modelling) beschäftigt sich seine Gruppe am iAMB mit der Modellierung toxischer Nebenwirkungen von Medikamenten auf Ganzkörperebene.



PD Dr. Lei Mao (1,2)

Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik
Charité Berlin
lei.mao@charite.de

Lei Mao studierte Veterinärmedizin, Biotechnologie und Bioinformatik in Peking und Berlin, und fertigte in Jahr 2005 ihre Doktorarbeit im Bereich der proteomische Untersuchung und mathematische Modellierung in Alterung und neurodegenerative Krankheiten an (Institut für medizinische Genetik und Humangenetik Charité). Postdoc an der Charité und am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik. Habilitation auf dem Gebiet Systembiologie der Alterung und neurodegenerativer Krankheiten. Seit 2012 Privatdozentin an der Charité Berlin und wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung Life Science Engineering der Hochschule für Technik und Wirtschaft (HTW) Berlin.



Dr. Jan Marienhagen (4)

Institut für Bio- und Geowissenschaften
IBG-1: Biotechnologie
Forschungszentrum Jülich GmbH
j.marienhagen@fz-juelich.de

Jan Marienhagen studierte Biologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und der University of California at Davis/USA. Die praktischen Arbeiten zur Promotion Ende 2007 führte er am Karolinska Institutet in Stockholm/Schweden und am Institut für Biotechnologie 1 des Forschungszentrums Jülich unter der Leitung von Prof. Dr. Hermann Sahn durch. Von 2008 bis 2010 leitete er den Bereich Molekularbiologie und Gelenkte Evolution in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Ulrich Schwaneberg an der Jacobs University Bremen und der RWTH Aachen University. Seit 2011 arbeitet Jan Marienhagen am Institut für Bio- und Geowissenschaften (IBG-1) des Forschungszentrums Jülich und leitet dort die Gruppe „Synthetische Zellfabriken“. Schwerpunkt seiner Arbeiten ist die Entwicklung neuer molekularbiologischer Methoden für ein genomweites, evolutives Engineering von Mikroorganismen im Hochdurchsatzformat und die Entwicklung nachhaltiger mikrobieller Produktionsprozesse.



Dr. Ing. Kai Muffler (4)

FB Maschinenbau und Verfahrenstechnik
Lehrgebiet Bioverfahrenstechnik
Technische Universität Kaiserslautern
muffler@rhrk.uni-kl.de

Kai Muffler studierte an den Universitäten Bremen und Hannover Chemie. Die Arbeiten zur Promotion führte er unter der Leitung von Prof. Dr. Roland Ulber zunächst am Institut für Technische Chemie der Universität Hannover durch und setzte diese am Lehrgebiet Bioverfahrenstechnik der Technischen Universität Kaiserslautern fort, wo er das Promotionsverfahren im Sommer 2007 mit einer Arbeit zur Anwendung von Optimierungsstrategien in der Marinen Biotechnologie abgeschlossen hat. Seit Herbst 2007 ist er am Lehrgebiet Bioverfahrenstechnik der TU Kaiserslautern als Gruppenleiter für den Bereich Fermentation tätig (Lehrgebietsleitung: Prof. Dr. R. Ulber) und beschäftigt sich insbesondere mit der Produktion und Gewinnung pharmazeutisch nutzbarer Substanzen, wobei auch neue Bioreaktorkonzepte entwickelt und eingesetzt werden. Dar-

über hinaus steht die Biotransformation der gewonnenen bioaktiven Substanzen im Fokus seiner Forschungsinteressen.



Dr. Ing. Stephan Noack (4)

Institut für Bio- und Geowissenschaften
 IBG-1: Biotechnologie
 AG Bioprozesse und Bioanalytik
 FZ Jülich
s.noack@fz-juelich.de

Stephan Noack studierte Bioverfahrenstechnik an der Technischen Universität Dresden und fertigte Ende 2009 seine Doktorarbeit im Bereich der Systembiologie bei Prof. Wolfgang Wiechert an. Seit 2010 leitet er eine Nachwuchsgruppe am Institut für Bio- und Geowissenschaften (IBG-1) des Forschungszentrums Jülich. Er beschäftigt sich mit der Entwicklung und Anwendung quantitativer 'omics'-Methoden zur zielgerichteten Charakterisierung und Konstruktion von Mikroorganismenstämmen.



Dr. Carsten Olbrich (1)

Bayer Pharma AG
 Berlin/Wuppertal
carsten.olbrich@bayer.com

Dr. Carsten Olbrich studierte Pharmazie an der Universität Heidelberg und promovierte auf dem Gebiet von Drug Delivery an der Freien Universität Berlin. Dr. Olbrich wechselte danach zur Schering AG in Berlin und arbeitete die ersten Jahre im Bereich der Kontrastmittelforschung. Der Wechsel in die Pharmazeutische Entwicklung der Schering AG brachte neue Aufgaben mit sich, die im Bereich "Drug Delivery" und Innovation Scouting lagen. Nach verschiedenen weiteren Stationen arbeitet Dr. Olbrich heute als Senior Scientist bei der Bayer Pharma AG in Berlin im Bereich der Formulierungsentwicklung von Parenteralia und hier schwerpunktmäßig mit Proteinanzneistoffen.



Dr. Liisa Rihko-Struckmann (5)

Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme
Magdeburg
rihko@mpi-magdeburg.mpg.de

Liisa Rihko-Struckmann absolvierte das Studium der chemischen Verfahrenstechnik mit dem Schwerpunkt „Technische Chemie“ an der TU Helsinki. Nach dem Studienabschluss trat sie eine industrielle Forschungstätigkeit in der Katalyse- und Prozessentwicklungsabteilung von Neste Oil an. Parallel hierzu nahm Sie kurz darauf wissenschaftliche Aktivitäten im Bereich der Reaktionstechnik und Modellierung an der TU Helsinki auf, wo sie im Jahr 1997 promovierte. Nach ihrer Tätigkeit als Post Doc an der TU Helsinki, wechselte sie in die Fachgruppe Prozesstechnik von Professor Kai Sundmacher am Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme. Ihre Forschungsschwerpunkte sind Prozessentwicklung und Modellierung integrierter chemischer Prozesse, sowie Brennstoffherstellung aus nachwachsenden Rohstoffen. Seit 2009 hält sie Vorlesungen im Bereich „Nachwachsende Rohstoffe (Biofuels)“ an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.



Prof. Dr. Anett Schallmey (4)

Juniorprofessur für Biokatalyse
Lehrstuhl für Biotechnologie
RWTH Aachen
a.schallmey@biotec.rwth-aachen.de

Anett Schallmey studierte Biochemie an der Universität Greifswald, wo sie 2007 im Arbeitskreis von Prof. Uwe Bornscheuer im Bereich der Biokatalyse promovierte. Von 2007 bis 2009 arbeitete sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute der Universität Groningen, Niederlande, in der Arbeitsgruppe von Prof. Dick Janssen. Von November 2009 bis Januar 2014 leitete sie als Juniorprofessorin für Biokatalyse an der RWTH Aachen University ihre eigene Arbeitsgruppe. Seit Februar 2014 ist sie Associate Professor für Biokatalyse an der Universität von Amsterdam. Ihre Forschungsinteressen liegen in der Anwendung von Biokatalysatoren zur Herstellung von Feinchemikalien und Pharmazeutika sowie in der biokatalytischen Nutzbarmachung nachwachsender Rohstoffe.



Dr. Ing. Jochen Schmid (3,5)

Lehrstuhl für Chemie Biogener Rohstoffe
TU München
Wissenschaftszentrum Straubing
j.schmid@tum.de

Jochen Schmid studierte Biotechnologie an der TU Berlin, wo er 2008 im Arbeitskreis von Frau Prof. Vera Meyer unter Herrn Prof. Ulf Stahl im Bereich der Mikrobiologie und Genetik fungaler Exopolysaccharid-Produzenten promovierte. Im Jahr 2009 wechselte er als PostDoc an den Lehrstuhl für Chemie Biogener Rohstoffe der TU München bei Prof. Volker Sieber am Kompetenzzentrum für Nachwachsende Rohstoffe. Seit 2010 leitet er dort die Arbeitsgruppe Metabolic Engineering und Mikrobielle Polysaccharide. In 2012 absolvierte er einen Forschungsaufenthalt an der Keio University in Yokohama/Japan. In 2013 folgten Forschungsaufenthalte an der New University of Lisbon/Portugal und der University of Copenhagen/Norwegen. Seine Forschungsschwerpunkte liegen im Bereich der Bioraffinerieprinzipien und der Umwandlung von nachwachsenden Rohstoffen in wertvolle Monomere und Polymere mittels Metabolic Engineering.



Dr. Thorsten Stafforst (1,4)

Interfakultäres Institut für Biochemie
Nachwuchsgruppe Chemische Biologie
Universität Tübingen
thorsten.stafforst@uni-tuebingen.de

Thorsten Stafforst studierte Chemie an der Universität Göttingen und fertigte Ende 2005 seine Doktorarbeit im Bereich der Bioorganischen Chemie bei Prof. Ulf Diederichsen an. Nach einem Postdoktorat mit Prof. Donald Hilvert an der ETH Zürich leitet er seit Mai 2011 eine unabhängige Nachwuchsgruppe am Biochemischen Institut der Universität Tübingen. Er beschäftigt sich mit chemisch modifizierten Nucleinsäuren und RNA-Effektorkonjugaten, welche eine Kontrolle der Nucleinsäurefunktionen in der Zelle ermöglichen.



Dr. Ing. Juliane Steingroewer (1)

Institut für Lebensmittel- und Bioverfahrenstechnik
TU Dresden
Juliane.Steingroewer@tu-dresden.de

Juliane Steingroewer studierte Bioverfahrenstechnik an der TU Dresden, wo sie 2006 ihre Doktorarbeit im Bereich Biomonitoring bei Herrn Professor Thomas Bley anfertigte. Seit 2009 leitet sie die Arbeitsgruppe Pflanzenzellbiotechnologie. Sie beschäftigt sich mit der Entwicklung von Verfahren zur nachhaltigen Gewinnung pflanzlicher Sekundärmetabolite mit Hilfe von Zell- und Gewebekulturen als Wirkstoffe für die Pharma-, Kosmetik- und Lebensmittelindustrie. Unter anderem werden auch neue Reaktorkonzepte, beispielsweise für die extrazelluläre Biokatalyse sekundärer Pflanzenstoffe entwickelt.



Dr. Matias Zurbriggen (1,2)

Institut für Biologie II – BIOS Centre for Biological Signalling Studies
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
matias.zurbriggen@biologie.uni-freiburg.de

Matias Zurbriggen studierte Molekularbiologie und Biotechnologie an der Universität Rosario (UNR/IBR), Argentinien, wo er 2009 im Arbeitskreis von Prof. N. Carrillo, sowie auch als EM-BO und DAAD Stipendiat am Leibniz-IPK Gatersleben, im Bereich des photosynthetischen Elektronentransports und der oxidativen Stresstoleranz von Pflanzen promovierte. Von 2009 bis 2011 entwickelte er als Postdoktorand an der UNR, dem Leibniz-IPK und dem John Innes Centre (Norwich, UK) erfolgreich stresstolerante transgene Nutzpflanzen. 2011 wurde er Mitglied der Arbeitsgruppe Synthetische Biologie von Prof. Dr. Wilfried Weber an der Universität Freiburg, wo er zunächst als Forschungsstipendiat der Alexander von Humboldt-Stiftung an der Entwicklung von optogenetischen Werkzeugen in Säugerzellen beteiligt war. Seit Februar 2012 forscht er dort als Nachwuchsgruppenleiter an der Schnittstelle von synthetischer Biologie in Pflanzen und Säugerzellen mit dem Ziel, neuartige Biosensoren und synthetische Schalter zur Untersuchung von Signalnetzwerken und zur Etablierung von biotechnologischen Werkzeugen, zu entwickeln.

Bildnachweise

Titelseite: Gestaltung Anja Schmid, Bilder: J.Franke, HTW Berlin/(Credit: Rainer Meißle),
Doris Oberfrank@fotolia

Seite 14-19: Autoren des Kap. 1

Seite 23: Stefan Junne

Seite 30: Mike_Kiev@iStock

Seite 35: Stefan Junne

Seite 40: TFZ Straubing, (smereka, L.Klauser, Thomas Neumahr)@fotolia

Seite 46: Anja und Jochen Schmid

Seite 48: United Nations Environment Programme UNEP

Seite 53: Jan Marienhagen

Seite 62: Frank Hollmann

Seite 69: Ministerium für Umwelt, Klima und Energiewirtschaft, Baden-Württemberg

Seite 76: Sapphire Energy



DECHEMA

**Gesellschaft für Chemische Technik
und Biotechnologie**

**Theodor-Heuss-Allee 25
60486 Frankfurt am Main**

**Tel.: 069 75 64-0
Fax: 069 75 64-201
E-Mail: info@dechema.de
www.dechema.de**

ISBN 978-3-89746-158-1

Juni 2014