



DECHEMA

Biotechnologie

HERAUSFORDERUNGEN UND PERSPEKTIVEN

Biotechnologie von morgen





Das **Zukunftsforum Biotechnologie** der DECHEMA (s. S.11) sieht es als eine seiner Aufgaben an, die aktuellen Trends der Biotechnologie zu verfolgen, kritisch zu hinterfragen und damit Zukunftsperspektiven für Forschung und Entwicklung zu beschreiben. Wichtig ist es dabei, die wissenschaftlichen und technologischen Lücken auf dem Weg zur Realisierung der Perspektiven zu ermitteln. Die nachfolgenden Betrachtungen gingen aus intensiven Diskussionen beginnend mit einem Workshop am 4. November 2010 hervor. Um den Umfang begrenzt zu halten, wurden die Ergebnisse nur stichwortartig festgehalten und wenn möglich wird auf weiterführende Literatur verwiesen.

1 PRODUKTIONSORGANISMEN

Zellen sind die Grundlage der Biotechnologie und – obwohl unser Wissen in den letzten Jahrzehnten exponentiell zugenommen hat – noch weitgehend unverstanden. Die molekularen Mechanismen der Feinsteuerung bei der Umsetzung genetischer Information – Epigenetik, microRNAs, Proteinprozessierung usw. – sind erst ansatzweise bekannt. Zu wenig weiß man noch über die Struktur und Organisation von Genomen und deren Regulationsnetzwerk [1], um daraus Vorhersagen zu zellulären Funktionen treffen zu können. Die komplexen, nicht-linearen zellulären Prozesse entziehen sich einer umfassenden Modellierung, denn Interaktionen, Dynamik, Transportprozesse, metabolisch-regulative Kontrollmechanismen, Flexibilität und stochastische Einflüsse sind im zellulären Kontext nur schwer zu erfassen [2]. Große Wissenslücken müssen durch die molekularbiologische Grundlagenforschung noch geschlossen werden.

Quantitative Modelle von Produktionsorganismen, die zuverlässige Vorhersagen über die Auswirkungen gezielter Eingriffe erlauben, würden der Biotechnologie sehr nützen. Grobe Annäherungen an Teile von Stoffwechselnetzwerken [3] oder Signalleitungskaskaden [4-7] sind bereits modellierbar und helfen, Hypothesen einzugrenzen und ihre Plausibilität zu bewerten. Es ist zu erwarten, dass die Systembiologie iterativ optimierte Modelle liefern wird, die auch höheren Ansprüchen genügen [8].

Wachstum und Stoffwechselleistungen der Zellen unterliegen der Regulation durch vielfältige Steuerungsmechanismen wie der interzellulären Kommunikation und anderen, oftmals unbeachteten Mechanismen wie den circadianen Rhythmen, die in der natürlichen Umgebung notwendig waren und auch im Bioreaktor noch aktiv sein können [9]. Diese Mechanismen beginnt man erst jetzt zu verstehen.

Für biotechnologische Produktionsprozesse sind letztlich **Populationen** von (Mikro-)Organismen verantwortlich. Sie sind keineswegs homogen, sondern zeigen eine physiologische und genetische Variabilität, deren Dynamik während der Kultivierung beherrscht werden muss [10]. Die Charakterisierung der Populationsheterogenität ist zur Zeit auf einzelne Parameter limitiert, eine vollständige Geno- und Phänotypisierung der Subpopulationen wäre wünschenswert, um die Prozesse besser steuern zu können [10-13].

Großes Potential für die Biotechnologie steckt in der natürlichen **Diversität** der Organismen [14]. Sie ist erst in geringem Ausmaß bekannt und für biotechnologische Anwendungen noch kaum erschlossen. Viele Organismen, zum Beispiel Cyanobakterien [15], einzellige Grünalgen, Makroalgen, aquatische Organismen oder Hyphenpilze [16], sind noch auf nutzbare Metabolite und Enzymaktivitäten zu untersuchen und könnten ggfs. zu neuen Produktionsorganismen entwickelt werden. Die Charakterisierung dieser Ressourcen und die Entwicklung von Methoden, die eine Kultivierung von bislang nicht-kultivierbaren Mikroorganismen ermöglichen, stehen weit oben auf der Prioritätenliste der biotechnologischen Forschung [17]. Dank immer leistungsfähigerer Methoden der DNA-Sequenzierung liefert die Genomforschung bereits wertvolle Informationen zu den darin codierten Enzymen und erlaubt es, ganze Lebensgemeinschaften zu durchmustern (Metagenomanalyse) [18].

In der Natur ermöglichen oftmals **Konsortien bzw. Symbiosen** von Organismen bestimmte Stoffwechsel- und Syntheseleistungen, die Organismen einer Art nicht zu leisten vermögen – noch weniger die Chemie. Ein Beispiel sind Flechten als Symbiosen von Pilzen und Algen, ein anderes sind Termiten, deren Verdauungstrakt Bakterien beherbergt, die Lignocellulose abbauen können [19]. Für die Biotechnologie sind Erkenntnisse zur Kommunikation in diesen Konsortien von großem Interesse, um sie technisch nachbilden und ganz neuartige Prozesse auf Basis von Mischkulturen entwickeln zu können [20-22].

Die „klassische“ Vorgehensweise des Screenings von Mutantenbibliotheken wird auch in Zukunft neue Produktionsorganismen hervorbringen – als eine Methode unter anderen. Sie wird zunehmend durch **gerichtete evolutive Verfahren** verbessert werden. Dazu zählen sowohl die Evolution ganzer Zellen in Richtung eines gewünschten Phänotyps (*evolutionary engineering*) als auch molekular-evolutive Verfahren (*directed evolution*), die DNA-Abschnitte – meistens Gene, Promotoren oder Transkriptionsfaktoren – betreffen [23-25].

Große Erwartungen an die Biotechnologie basieren auf den scheinbar unerschöpflichen Möglichkeiten der Neukombination und -erschaffung von genetischen In-

formationen, wie sie durch **Metabolic Engineering** und **Synthetische Biologie** verwirklicht werden [26]. Die Anforderungen an die zellulären Biokatalysatoren der Zukunft werden tatsächlich nicht ohne solche, auf der Gentechnik basierenden Ansätze auskommen. Dank des rasant wachsenden Wissens aus Molekular- und Systembiologie ergeben sich völlig neue, rationale Möglichkeiten um,

- » Stoffwechselnetzwerke zu konstruieren [27]
- » Stoffwechselleistungen verschiedenen Ursprungs zu koppeln [28-31]
- » Produktionsorganismen mit idealen Eigenschaften zu entwickeln [32] und
- » neuartige Produkte herzustellen [29].

Der Synthetischen Biologie gelang es bereits, Biosynthesewege aus verschiedenen Organismen zu kombinieren, um wertvolle pharmazeutische Substanzen biotechnisch zu gewinnen [28-30]. Zahlreiche Arbeiten wurden veröffentlicht, die den Aufbau künstlicher Funktionalitäten dokumentieren, die formal technischen Vorbildern folgen. Dazu gehören künstliche genetische Netzwerke und Schaltkreise [33], mit denen rekombinante Organismen unterschiedlicher Herkunft über rational entworfene molekulare Kommunikationskanäle interagieren [34]. Sie haben unmittelbaren Nutzen für die pharmazeutische Forschung, da sie beispielsweise das präzise Studium der Effekte einzelner Wirkstoffkandidaten erlauben [35]. Diese Strategie ist auch für die Entwicklung von biotechnisch einsetzbaren Konsortien von großem Interesse [36].

Große technologische Herausforderungen stellen Ansätze dar, Produktionsorganismen auf Basis **synthetischer Genome** zu erzeugen [37]. Technologie und Know-how zum Aufbau langer DNA-Sequenzen sind heute schon vorhanden [38]. Der Aufbau von **Minimalorganismen** [39-41] als biotechnische Produktionssysteme erscheint nur in Ausnahmefällen als sinnvoll, da die unverzichtbare Kombination aus physiologischer Flexibilität und Robustheit beträchtliche genetische Ressourcen erfordert, deren Identitäten zum großen Teil noch nicht bekannt sind. Dennoch sind Organismen mit Minimalgenomen ideale Forschungsobjekte, um mehr über Zellfunktionen – im Sinn einer ‚Quantitativen Biologie‘ – zu lernen [42,43]. Eine vertiefte Kenntnis der regulatorischen Netzwerke wird dank zunehmender Möglichkeiten für gezielte Eingriffe, u.a. Transkriptionsfaktor-Engineering oder orthogonale Teilsysteme, zur Entwicklung von optimalen Produktionsorganismen führen – darunter auch zu effizienteren Organismen mit optimal „verschlankten“ Genomen. Das Ideal sind Produktionsorganismen mit rational konstruierten Stoffwechselsystemen, die jeweils für die Herstellung definierter Substanzen ausgelegt sind, darunter auch toxische Zielverbindungen, die sich mittels spezifisch angepasster Transporterproteine aktiv in das Medium sekretieren lassen [32,44].

Auch gentechnisch modifizierte Organellengenome dürften neuartige Produktionswege ermöglichen und mit Hilfe fortgeschrittener DNA-Syntheseverfahren ließen sich synthetische Organellengenome z.B. als orthogonale Systeme mit gezielt eingefügten seltenen Codons erzeugen. Auch wenn wir heute DNA immer schneller lesen und synthetisieren können, sind wir erst in Ausnahmefällen [45] in der Lage, brauchbare „DNA-Texte“ zu schreiben. Das große Potential der Synthetischen Biologie wird erst langsam sichtbar und leicht wird übersehen, dass noch viele Fragen offen und grundlegende Probleme zu lösen sind [26,46].

Die Entwicklung von neuartigen biologischen Produktionssystemen und Verfahren steht vor den bereits skizzierten **Herausforderungen für Grundlagenforschung und Technologieentwicklung**. Noch fehlen leistungsfähige Technologien, die es ermöglichen

- » Einzelzellen [11], Kulturen und Konsortien in Echtzeit und Hochdurchsatz zu phänotypisieren. Bis umfassende Phänotypisierungen, z.B. von Pflanzen, möglich sind, wird man zunächst die Hochdurchsatzfassung von Metaboliten, Transkripten und Proteinen technologisch weiter vorantreiben müssen.
- » Prozesse auf Epigenom- oder RNA-Ebene experimentell zu erfassen
- » parallel viele Biomoleküle ohne Markierung *in vivo* zu „beobachten“, auch ortsaufgelöst und quantitativ
- » möglichst vollständige Proteome und prozessierte Proteine im Hochdurchsatz zu analysieren.

Insbesondere für die pharmazeutische Biotechnologie besteht Bedarf an Methoden, die Mikroorganismen befähigen, stabile **Glycosylierungsmuster** aufzubauen und Proteine herzustellen, die gegen typische Instabilitäten optimiert sind. Dazu zählen z.B. die Bildung von Aggregaten, die unerwünschte Nebenwirkungen durch die Aktivierung des Immunsystems des Patienten bewirken können. Durch die Optimierung von Proteinen könnten auch sog. Mikroheterogenitäten reduziert oder gar vermieden werden. Eine größere Stabilität der Expressionssysteme im Hinblick auf diese Aspekte verspräche eine Reduzierung von Veränderungen an den therapeutischen Proteinen während des Entwicklungsprozesses und würde zu stabileren und besser charakterisierbaren Arzneimitteln führen. Dies wäre auch für die Entwicklung von Biosimilars von großem Interesse, da eine physikalisch-chemische Vergleichbarkeit dann besser möglich wäre. Auch fehlen Methoden, die eine rasche Analyse der Glycosylierungsmuster von (therapeutischen) Glycoproteinen erlauben [47]. Darüber hinaus ist die quantitative Analyse von Proteinaggregaten, insbesondere im Größenbereich von 100 nm bis 10 µm (sogenannte „sub visible particles“), ein wichtiges Feld.

Sehr hohe Ansprüche richten sich an die **Bioinformatik**. Hochdurchsatz-Technologien (omics) erzeugen eine Flut von Daten über DNA, RNA, Proteine, Metabolite, Epigenetik u.s.w. Immer noch fehlen leistungsfähige Software-Tools, um diese Datenmengen zu integrieren, zu analysieren und zu annotieren [48]. Nur so können Struktur-Funktions-Relationen verstanden und Rückschlüsse auf Phänotypen gezogen werden. Für die bereits erwähnte Metagenomanalyse zum Beispiel, stellen Probleme der Datenanalyse und die Notwendigkeit neuartiger Konzepte der Funktionsannotation ernste Engpässe dar. Die generierten Datenmengen werden in absehbarer Zeit nicht mehr gespeichert werden können, denn die Leistungssteigerung der Sequenzierung schlägt bereits das Moore'sche Gesetz [49]. Daraus resultiert eine Herausforderung für die DNA-zentrierte Bioinformatik, die bislang Daten-limitiert war und nun zunehmend durch Speicherplatz und Rechenleistung limitiert sein wird [50,51].

2 BIODKATALYSATOREN

Notwendig bleibt die Entwicklung von Methoden, um auf Grundlage vorhandener Biokatalysatoren gezielt Aktivität, Selektivität und Stabilität von Enzymen zu verbessern. Eines der großen Ziele der Biotechnologie ist die rationale **de novo Konstruktion von völlig neuartigen Biokatalysatoren** [52]. Hier gelingt es immer besser, rationalen Entwurf und evolutive Optimierung [53,54] zu verbinden, wobei Technologien wie *computational design*, katalytische Antikörper und *mRNA display* kombiniert eingesetzt werden. Ein Ansatz leitet sich aus älteren Arbeiten zu katalytischen Antikörpern ab, die molekulare Analoga von Übergangszuständen als Haptene nutzten, um katalytische Zentren in den Erkennungsdomänen zu generieren. Mit diesem Konzept kann man auch andere Bindeproteine als dreidimensionale Gerüste (*scaffolds*) verwenden und evolutiv zu katalytischen Zentren optimieren. Der semisynthetische Aufbau neuartiger Biokatalysatoren hat ebenfalls Potential [55]. Dazu zählen künstliche Enzyme bestehend aus Metallkomplexen als aktiven Zentren, die von geeigneten Proteindomänen umgeben sind, so dass spezifische Substrate umgesetzt werden können [56].

Das biotechnologische Potential **katalytischer RNAs** ist im Vergleich zu katalytischen Proteinen noch wenig erschlossen und schwer abschätzbar. *In vitro* selektierte Aptamere und die jüngst entdeckten selbst-replizierenden RNA-Enzyme [57] könnten mit molekular-evolutiven Methoden zu Biokatalysatoren mit gewünschten Eigenschaften maßgeschneidert werden. „Designte“ RNA-Moleküle sind auch als intrazelluläre Sensoren von Interesse und ließen sich zur Modulation der Genexpression nutzen [58].

Ein weiterer Trend in der Entwicklung neuartiger Enzyme ist der gezielte Einbau

nicht-natürlicher Aminosäuren, um neue Eigenschaften und katalytische Reaktionen zu ermöglichen oder um an definierten Positionen Konjugate aufbauen zu können. Eine große Herausforderung ist der *in vivo*-Einbau dieser Aminosäuren mittels entsprechend konstruierter orthogonaler Stoffwechselwege, um über die begrenzten Möglichkeiten des auxotrophen Einbaus und der Umfunktionierung von *stop codons* hinaus zu gelangen. Eine natürliche Quelle für geeignete Stoffwechselteilnetze könnten Pflanzen oder Pilze sein, die nicht-kanonische Aminosäuren als Bausteine verwenden. Zum Aufbau orthogonaler Proteinbiosynthesen [59,60] bedarf es eines Arsenal an spezifischen t-RNAs, Aminoacyl-tRNA-Synthetasen, Ribosomen und Codons, die mit den gegenwärtigen molekularbiologischen Methoden nicht oder nur mühsam erhalten werden können. Für die genannten Ansätze sind daher noch deutliche technische Verbesserungen notwendig.

Wünschenswert sind leistungsfähige Methoden zur **Vorhersage von Proteinstrukturen** aus Primärsequenzen [61]. Dieser Vision steht die multifaktoriell bedingte Faltung (Stichwort: Chaperone) von neusynthetisierten Aminosäureketten in oftmals nur *eine* funktionale Konformation entgegen. Molekulardynamische Berechnungen von Faltungen stoßen schon bei kleineren Peptiden an Grenzen, da große Datenmengen entstehen und viele gleiche energetische Minima auftreten, die sich nur schwer bewerten lassen. Strukturvorhersagen in akzeptabler Rechenzeit werden wahrscheinlich eher über Datenbanken mit den Strukturinformationen von ganzen Domänen erreicht werden können.

3 HERSTELLUNGSVERFAHREN

In biotechnologischen Verfahren mit vielstufigen Wertschöpfungsketten an Verbundstandorten sollte Recycling eine zentrale Rolle einnehmen. Zur Optimierung der Wirtschaftlichkeit von Produktionsprozessen werden auch geeignete Nährstoffe aus unterschiedlichen Biomassequellen beitragen.

Eine wichtige Aufgabe der modernen Biotechnologie ist die **Integration bzw. Kopplung von biotechnischen und chemischen Produktionslinien** [62]. Für die breite Durchdringung der chemischen Industrie mit biotechnischen Verfahren wird es darauf ankommen, biobasierte Plattformsubstanzen [63,64] zu identifizieren, die sich ökonomisch herstellen und baukastenartig kombiniert in Produktstambäume integrieren lassen. Wünschenswert wären auch Produktionsstämme, die sich zur Herstellung von verschiedenen Produkten programmieren lassen.

Das *Scale-up* vom Labor- in den Produktionsmaßstab ist vielfach mit großen Änderungen in den Kultivierungsbedingungen verbunden, die Produktionsorganismen

bzw. Biokatalysatoren an die Grenzen ihrer Stabilität führen. Ein Entwicklungsziel sind stabile, kontinuierliche Kultivierungsprozesse. Zur Entwicklung **selbstregulierender Prozesse** bedarf es mechanistischer Modelle [65] auf der Grundlage von zellulären Rückkopplungsmechanismen und molekularen Botenstoffen. Innovationen in Reaktordesign (Mikro- und Einwegreaktoren) und Biosensorik bis zur Messung relevanter Größen auf Einzelzellebene könnten diese Entwicklung fördern. Insbesondere verbesserte und neuartige Produktionsorganismen eröffnen Wege zur Produktionsstabilität. Ein Beispiel sind „unsterile Verfahren“, die bei extremen pH-Werten ablaufen können.

Eine Schwäche biotechnischer Herstellungsprozesse sind die immer noch **geringen volumetrischen Produktivitäten (Raum-Zeit-Ausbeuten)**. Hier versprechen unterschiedliche Ansätze Verbesserungen:

- » Mittels entsprechend toleranter Produktionsorganismen, z.B. Mycobakterien oder Archaea mit ihren besonders robusten Zellmembranen, ließen sich Biotransformationen und -synthesen auch in nicht-wässrigen Lösemitteln durchführen, so dass hohe Produktkonzentrationen erreichbar wären [66].
- » Ein besseres molekularbiologisches Verständnis der Wachstumsinhibition durch Zell-Zell-Kontakte könnte höhere Zelldichten ermöglichen.
- » Die Verwendung alternativer Elektronenakzeptoren wie z.B. Nitrat verringert verfahrenstechnische Probleme, die aus der Versorgung mit Gasen resultieren.
- » Bessere Reaktorkonzepte mit geringeren Inhomogenitäten (Mischungsverhalten) und Leistungseintrag im *Scale-up*.
- » Frühe Charakterisierung von Produktionsorganismen unter Prozessbedingungen in kleinstskaligen parallelen Bioreaktorsystemen im mL-Maßstab, um *Scale-up* Probleme proaktiv zu vermeiden [67]
- » Für technische Anforderungen generierte und optimierte Biofilme erlaubten kontinuierliche Biotransformationen und wären damit interessante Produktionssysteme für Bulk- und Feinchemikalien [68].
- » Gesucht werden neue *downstream*-Verfahren, die wenig Energie und Wasser verbrauchen und bei kontinuierlichen Verfahren den Produktionsorganismus nicht schädigen. Intrazelluläre Produkte erfordern oftmals verbesserte Aufschlussmethoden mit höherer Selektivität.

In vitro-Systeme sind ein wertvolles Werkzeug, um „interessante“ Proteine (Membranproteine, Toxine, ortsspezifisch modifizierte Proteine, Konjugate, Fusionsproteine etc.) für Forschungszwecke zu gewinnen, die *in vivo* nur schwer herstellbar sind. Miniaturisierung und Automatisierung versprechen hier die Erweiterung der Einsatzmöglichkeiten, u.a. für Screening-Plattformen oder Proteinchips. Mit ih-

rer Hilfe sollten sich auch Biosynthesekaskaden unter nicht-physiologischen Bedingungen studieren lassen. Im Gegensatz zu bereits etablierten Verfahren auf Grundlage immobilisierter Enzyme ist ein *Up-scaling* der *In-vitro*-Proteinsynthese zu technischen Produktionsverfahren aus gravierenden Gründen ausgeschlossen. Dazu zählen die fehlende Replikationsfähigkeit der Systeme, die geringe Halbwertszeit der Proteine und die enorme Komplexität und hohen Kosten des Gesamtsystems. Ob sich auch mehrstufige *In-vitro*-Synthesen auf Grundlage immobilisierter Enzymkaskaden auf technischen Maßstab skalieren lassen, ist eine offene Frage [69].

Transgene Pflanzen werden künftig auch dazu dienen, biopharmazeutische Produkte, Feinchemikalien und polymere Werkstoffe herzustellen [70,71]. Dabei könnten die Pflanzen dahingehend entwickelt werden, dass in Blättern, Wurzeln und Samen jeweils andere Wirkstoffe produziert werden. Um Konkurrenz mit dem Anbau von Nahrungsmittelpflanzen zu vermeiden, müssen gerade Industriepflanzen über Resistenz gegenüber Trockenheit, hohen Salzkonzentrationen und Schädlingen verfügen, um auch an ungünstigen Standorten und auf minderwertigen Böden wachsen zu können [72]. Die Pflanzenbiotechnologie wird dabei von einem tieferen Verständnis der Symbiosen mit Mikroorganismen profitieren, u.a. bei der Abwehr von pathogenen Mikroorganismen. Gentechnisch optimierte Hölzer und Gräser mit günstigen Lignocelluloseprofilen (*cell wall engineering*) haben Potential als Rohstoffquellen für die Biotechnologie. Die bereits erwähnten Konsortien von pilzlichen und bakteriellen Mikroorganismen könnten sich zudem eignen, Lignocellulose aus Holz oder Getreidepflanzenresten als Rohstoffquelle zu erschließen.

Für Produktionsverfahren in der **Medizinischen Biotechnologie** bleibt die Kultivierung dreidimensionaler Zellkulturen als Gewebeersatz und zur Gewinnung organoider Strukturen eine große Herausforderung. Dreidimensionale Zellkulturen werden neben dem Einsatz in „Advanced Therapy Medicinal Products“ (ATMPs) auch im Bereich der präklinischen und klinischen Forschung eine große Bedeutung erlangen [73]. Mittels künstlicher humaner Organoide werden sich künftig Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln untersuchen lassen, so dass auf Versuchstiere und Probanden zunehmend verzichtet werden kann [74]. Mit humantypischen Glycosylierungsmustern versehene therapeutische Proteine werden in Zukunft auch mit transgenen Hefe- und Pilzzellen gewonnen werden können. Bis dahin bleiben verbesserte Verfahren zur stabilen Kultivierung von Zellkulturen unverzichtbar.

FAZIT

Die große Dynamik von Technologieentwicklung und molekularbiologischer Forschung beschleunigt den unaufhaltsamen Wandel der Biotechnologie zu einer quantitativen, prädiktiven Wissenschaft. Biologie, Chemie und Ingenieurwissenschaften rücken dabei immer enger zusammen [43]. Die Quantitative Biologie verlangt einiges Umdenken, insbesondere neue Ansätze in der Ausbildung. Hier wird es auf das Engagement der Wissenschaftler ankommen, das sich bereits in geeigneten Initiativen wie Ausbildungsempfehlungen und Summer Schools zeigt [75-77]. Nicht nur in der Bioverfahrenstechnik, wo Biologie und Ingenieurwissenschaften seit jeher fruchtbar zusammenwirken, sondern auch auf molekularer Ebene lernt man viel voneinander: Moderne Analytik, Materialforschung, Bionik und andere Technologiefelder profitieren von der biologischen Forschung wie umgekehrt Molekular- und Systembiologie Konzepte der Regelungstechnik und Modellierung erfolgreich nutzen. Die Bewältigung der großen Herausforderungen auf dem Weg zur Bioökonomie wird ohne diese Konvergenz nicht möglich sein.

DAS 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 durchlaufen 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.html>

LITERATUR

1. Davidson EH: **Emerging properties of animal gene regulatory networks.** *Nature* (2010) **468**(7326):911-920.
2. Blank LM, Kuepfer L: **Metabolic flux distributions: Genetic information, computational predictions, and experimental validation.** *Appl Microbiol Biotechnol* (2010) **86**(5):1243-1255.
3. Ruppin E, Papin JA, de Figueiredo LF, Schuster S: **Metabolic reconstruction, constraint-based analysis and game theory to probe genome-scale metabolic networks.** *Curr Opin Biotechnol* (2010) **21**(4):502-510.
4. Klipp E, Wade RC, Kummer U: **Biochemical network-based drug-target prediction.** *Curr Opin Biotechnol* (2010) **21**(4):511-516.
5. Aldridge BB, Burke JM, Lauffenburger DA, Sorger PK: **Physicochemical modelling of cell signalling pathways.** *Nat Cell Biol* (2006) **8**(11):1195-1203.
6. Janes KA, Yaffe MB: **Data-driven modelling of signal-transduction networks.** *Nat Rev Mol Cell Biol* (2006) **7**(11):820-828.
7. Papin JA, Hunter T, Palsson BO, Subramaniam S: **Reconstruction of cellular signalling networks and analysis of their properties.** *Nat Rev Mol Cell Biol* (2005) **6**(2):99-111.
8. Bonneau R: **Learning biological networks: From modules to dynamics.** *Nat Chem Biol* (2008) **4**(11):658-664.
9. Tisch D, Schmoll M: **Light regulation of metabolic pathways in fungi.** *Appl Microbiol Biotechnol* (2010) **85**(5):1259-1277.
10. Muller S, Harms H, Bley T: **Origin and analysis of microbial population heterogeneity in bioprocesses.** *Curr Opin Biotechnol* (2010) **21**(1):100-113.
11. Wang D, Bodovitz S: **Single cell analysis: The new frontier in ,omics'.** *Trends Biotechnol* (2010) **28**(6):281-290.
12. Schmid A, Kortmann H, Dittrich PS, Blank LM: **Chemical and biological single cell analysis.** *Curr Opin Biotechnol* (2010) **21**(1):12-20.
13. Kortmann H, Blank LM, Schmid A: **Single cell analytics: An overview.** *Adv Biochem Eng Biotechnol* (2010).
14. Waters AL, Hill RT, Place AR, Hamann MT: **The expanding role of marine microbes in pharmaceutical development.** *Curr Opin Biotechnol* (2010) **21**(6):780-786.
15. Nunnery JK, Mevers E, Gerwick WH: **Biologically active secondary metabolites from marine cyanobacteria.** *Curr Opin Biotechnol* (2010) **21**(6):787-793.
16. Meyer V, Wu B, Ram AF: **Aspergillus as a multi-purpose cell factory: Current status and perspectives.** *Biotechnol Lett* (2010).
17. Singh BK: **Exploring microbial diversity for biotechnology: The way forward.** *Trends Biotechnol* (2010) **28**(3):111-116.
18. Fernandez-Arrojo L, Guazzaroni ME, Lopez-Cortes N, Beloqui A, Ferrer M: **Metagenomic era for biocatalyst identification.** *Curr Opin Biotechnol* (2010) **21**(6):725-733.
19. Hongoh Y: **Diversity and genomes of uncultured microbial symbionts in the**

- termite gut.** *Biosci Biotechnol Biochem* (2010) **74**(6):1145-1151.
20. Roling WF, Ferrer M, Golyshin PN: **Systems approaches to microbial communities and their functioning.** *Curr Opin Biotechnol* (2010) **21**(4):532-538.
 21. Elkins JG, Raman B, Keller M: **Engineered microbial systems for enhanced conversion of lignocellulosic biomass.** *Curr Opin Biotechnol* (2010) **21**(5):657-662.
 22. Sabra W, Dietz D, Tjahjajari D, Zeng A-P: **Biosystems analysis and engineering of microbial consortia for industrial biotechnology.** *Engineering in Life Sciences* (2010) **10**(5):407-421.
 23. Wang HH, Isaacs FJ, Carr PA, Sun ZZ, Xu G, Forest CR, Church GM: **Programming cells by multiplex genome engineering and accelerated evolution.** *Nature* (2009) **460**(7257):894-898.
 24. Barrick JE, Yu DS, Yoon SH, Jeong H, Oh TK, Schneider D, Lenski RE, Kim JF: **Genome evolution and adaptation in a long-term experiment with *Escherichia coli*.** *Nature* (2009) **461**(7268):1243-1247.
 25. Alper H, Moxley J, Nevoigt E, Fink GR, Stephanopoulos G: **Engineering yeast transcription machinery for improved ethanol tolerance and production.** *Science* (2006) **314**(5805):1565-1568.
 26. Haseloff J, Ajioka J: **Synthetic biology: History, challenges and prospects.** *J R Soc Interface* (2009) **6 Suppl 4**(S389-391).
 27. Bayer TS: **Grand challenge commentary: Transforming biosynthesis into an information science.** *Nat Chem Biol* (2010) **6**(12):859-861.
 28. Keasling JD: **Manufacturing molecules through metabolic engineering.** *Science* (2010) **330**(6009):1355-1358.
 29. Runguphan W, Qu X, O'Connor SE: **Integrating carbon-halogen bond formation into medicinal plant metabolism.** *Nature* (2010) **468**(7322):461-464.
 30. Khosla C, Keasling JD: **Metabolic engineering for drug discovery and development.** *Nat Rev Drug Discov* (2003) **2**(12):1019-1025.
 31. French CE: **Synthetic biology and biomass conversion: A match made in heaven?** *J R Soc Interface* (2009) **6 Suppl 4**(S547-558).
 32. Vickers CE, Blank LM, Kromer JO: **Grand challenge commentary: Chassis cells for industrial biochemical production.** *Nat Chem Biol* (2010) **6**(12):875-877.
 33. Lu TK, Khalil AS, Collins JJ: **Next-generation synthetic gene networks.** *Nat Biotechnol* (2009) **27**(12):1139-1150.
 34. Weber W, Fussenegger M: **Engineering of synthetic mammalian gene networks.** *Chem Biol* (2009) **16**(3):287-297.
 35. Weber W, Fussenegger M: **The impact of synthetic biology on drug discovery.** *Drug Discov Today* (2009) **14**(19-20):956-963.
 36. Brenner K, You L, Arnold FH: **Engineering microbial consortia: A new frontier in synthetic biology.** *Trends Biotechnol* (2008) **26**(9):483-489.
 37. Carr PA, Church GM: **Genome engineering.** *Nat Biotechnol* (2009) **27**(12):1151-1162.
 38. Kosuri S, Eroshenko N, Leproust EM, Super M, Way J, Li JB, Church GM: **Scalable**

- gene synthesis by selective amplification of DNA pools from high-fidelity microchips.** *Nat Biotechnol* (2010).
39. Forster AC, Church GM: **Towards synthesis of a minimal cell.** *Mol Syst Biol* (2006) **2**(45).
 40. Glass JI, Hutchison CA, 3rd, Smith HO, Venter JC: **A systems biology tour de force for a near-minimal bacterium.** *Mol Syst Biol* (2009) **5**(330).
 41. Jewett MC, Forster AC: **Update on designing and building minimal cells.** *Curr Opin Biotechnol* (2010) **21**(5):697-703.
 42. Kwok R: **Genomics: DNA's master craftsmen.** *Nature* (2010) **468**(7320):22-25.
 43. Elowitz M, Lim WA: **Build life to understand it.** *Nature* (2010) **468**(7326):889-890.
 44. Schmid A, Blank LM: **Systems biology: Hypothesis-driven omics integration.** *Nat Chem Biol* (2010) **6**(7):485-487.
 45. Salis HM, Mirsky EA, Voigt CA: **Automated design of synthetic ribosome binding sites to control protein expression.** *Nat Biotechnol* (2009) **27**(10):946-950.
 46. Kwok R: **Five hard truths for synthetic biology.** *Nature* (2010) **463**(7279):288-290.
 47. Brooks SA: **Strategies for analysis of the glycosylation of proteins: Current status and future perspectives.** *Mol Biotechnol* (2009) **43**(1):76-88.
 48. Joyce AR, Palsson BO: **The model organism as a system: Integrating ,omics' data sets.** *Nat Rev Mol Cell Biol* (2006) **7**(3):198-210.
 49. Metagenomics versus moore's law. *Nat Meth* (2009) **6**(9):623-623.
 50. Shankar R: **The bioinformatics of next generation sequencing: A meeting report.** *J Mol Cell Biol* (2010).
 51. Pennisi E: **Human genome 10th anniversary.** *Will computers crash genomics?* *Science* (2011) **331**(6018):666-668.
 52. Golynskiy MV, Seelig B: **De novo enzymes: From computational design to mRNA display.** *Trends Biotechnol* (2010) **28**(7):340-345.
 53. Turner NJ: **Directed evolution drives the next generation of biocatalysts.** *Nat Chem Biol* (2009) **5**(8):567-573.
 54. Jackel C, Hilvert D: **Biocatalysts by evolution.** *Curr Opin Biotechnol* (2010) **21**(6):753-759.
 55. Lutz S: **Beyond directed evolution--semi-rational protein engineering and design.** *Curr Opin Biotechnol* (2010) **21**(6):734-743.
 56. Heinisch T, Ward TR: **Design strategies for the creation of artificial metalloenzymes.** *Curr Opin Chem Biol* (2010) **14**(2):184-199.
 57. Lincoln TA, Joyce GF: **Self-sustained replication of an RNA enzyme.** *Science* (2009) **323**(5918):1229-1232.
 58. Isaacs FJ, Dwyer DJ, Collins JJ: **RNA synthetic biology.** *Nat Biotechnol* (2006) **24**(5):545-554.
 59. Neumann H, Wang K, Davis L, Garcia-Alai M, Chin JW: **Encoding multiple unnatural amino acids via evolution of a quadruplet-decoding ribosome.** *Nature* (2010) **464**(7287):441-444.
 60. Liu CC, Schultz PG: **Adding new chemistries to the genetic code.** *Annu Rev Bio-*

- chem* (2010) **79**(413-444).
61. Suarez M, Jaramillo A: **Challenges in the computational design of proteins.** *J R Soc Interface* (2009) **6 Suppl 4**(S477-491).
 62. **Nationale Forschungsstrategie Bioökonomie 2030.** In: *Bundesministerium für Bildung und Forschung*, Berlin (2010).
 63. Werpy TAP, G. (Ed): **Top value added chemicals from biomass. Vol 1: Results of Screening for Potential Candidates.** *Pacific Northwest National Laboratory and National Renewable Energy Laboratory*, (2004).
 64. Bozell JJ, Petersen GR: **Technology development for the production of biobased products from biorefinery carbohydrates—the US Department of Energy’s “top 10” revisited.** *Green Chemistry* (2010) **12**(4):539.
 65. Gernaey KV, Lantz AE, Tuvesson P, Woodley JM, Sin G: **Application of mechanistic models to fermentation and biocatalysis for next-generation processes.** *Trends Biotechnol* (2010) **28**(7):346-354.
 66. Marques MP, de Carvalho CC, Cabral JM, Fernandes P: **Scaling-up of complex whole-cell bioconversions in conventional and non-conventional media.** *Biotechnol Bioeng* (2010) **106**(4):619-626.
 67. Funke M, Buchenauer A, Mokwa W, Kluge S, Hein L, Muller C, Kensy F, Buchs J: **Bioprocess control in microscale: Scalable fermentations in disposable and user-friendly microfluidic systems.** *Microb Cell Fact* (2010) **9**(1):86.
 68. Rosche B, Li XZ, Hauer B, Schmid A, Buehler K: **Microbial biofilms: A concept for industrial catalysis?** *Trends Biotechnol* (2009) **27**(11):636-643.
 69. Zhang YH, Sun J, Zhong JJ: **Biofuel production by in vitro synthetic enzymatic pathway biotransformation.** *Curr Opin Biotechnol* (2010) **21**(5):663-669.
 70. Sharma AK, Sharma MK: **Plants as bioreactors: Recent developments and emerging opportunities.** *Biotechnol Adv* (2009) **27**(6):811-832.
 71. Lienard D, Sourrouille C, Gomord V, Faye L: **Pharming and transgenic plants.** *Biotechnol Annu Rev* (2007) **13**(115-147).
 72. Farre G, Ramessar K, Twyman RM, Capell T, Christou P: **The humanitarian impact of plant biotechnology: Recent breakthroughs vs bottlenecks for adoption.** *Curr Opin Plant Biol* (2010) **13**(2):219-225.
 73. Kelm JM, Fussenegger M: **Scaffold-free cell delivery for use in regenerative medicine.** *Adv Drug Deliv Rev* (2010) **62**(7-8):753-764.
 74. Giese C, Lubitz A, Demmler CD, Reuschel J, Bergner K, Marx U: **Immunological substance testing on human lymphatic micro-organoids in vitro.** *J Biotechnol* (2010) **148**(1):38-45.
 75. Wingreen N, Botstein D: **Back to the future: Education for systems-level biologists.** *Nat Rev Mol Cell Biol* (2006) **7**(11):829-832.
 76. Summer school: **Quantitative biology.** In: *Zukunftsforum Biotechnologie*, (2010).
 77. **Ausbildung in Systembiologie.** *transkript* (2008) **14**(8-9):66-69.

DECHEMA

Gesellschaft für Chemische Technik
und Biotechnologie e.V.

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