



# Programmierbare Biosysteme und Biohybride Nanoroboter

**Prof. Dr. Friedrich C. Simmel**

Physik Synthetischer Biosysteme, Physik Department,  
Technische Universität München

Kontakt: [simmel@tum.de](mailto:simmel@tum.de)

Datum: September 2020

Im Auftrag der Geschäftsstelle des

**HIGHTECH FORUM**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Programmierung biologischer Systeme</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Informationsverarbeitung in und mit biologischen Systemen</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>Die Schnittstelle zwischen Robotik und synthetischer Biologie</b>	<b>4</b>
<b>5</b>	<b>Anwendungen</b>	<b>5</b>
<b>6</b>	<b>Voraussetzungen in Deutschland und Maßnahmen zur Förderung</b>	<b>6</b>
<b>7</b>	<b>Verwendete Referenzen</b>	<b>8</b>

# 1 Einleitung

In den vergangenen Jahren wurden vermehrt Begriffe und Techniken der traditionell getrennten Biowissenschaften und der Informationstechnologien verknüpft. Tatsächlich gibt es eine Vielzahl von Berührungspunkten zwischen „Bio“ und „IT“. Auf rein praktischer Ebene führen gegenwärtig moderne Hochdurchsatzmethoden zur Ansammlung gigantischer Datenmengen über biologische Systeme und Prozesse, die nur noch mit Computerunterstützung zu bewältigen sind. Neben traditionellen Bioinformatik-Themen wie der Sequenzanalyse zählt hierzu auch vermehrt die Nutzung von maschinellem Lernen für das Erkennen von Zusammenhängen in biologischen Datensätzen, oder z. B. in der biologischen Bildgebung. Im Folgenden wollen wir uns aber nicht mit der Anwendung von „Data Science“ in der biologischen Forschung beschäftigen, sondern vielmehr mit der Frage, ob Ingenieursprinzipien – und konkret Konzepte aus dem IT-Bereich – auf das Design und die Herstellung biologischer oder biologieähnlicher Systeme angewendet werden können. Die ist auch eine Leitfrage der Synthetischen Biologie und verwandter Forschungsfelder.

## 2 Programmierung biologischer Systeme

Die Grundlage der Vorstellung, biologische Systeme für bestimmte Aufgaben „programmieren“ zu können ist die Tatsache, dass in lebenden Zellen und Organismen tatsächlich molekulare Informationsverarbeitungsprozesse ablaufen. Insbesondere in der Genexpression haben wir es mit einem molekularen Code zu tun, demzufolge eine Abfolge von „Symbolen“ (der DNA-Sequenz) nach bestimmten Regeln in andere Symbolsequenzen (RNA- und Aminosäuresequenzen) übersetzt werden, die im Anschluss eine funktionelle oder strukturelle Rolle spielen.

In den vergangenen Jahren haben sich unsere Fähigkeiten, biologische Systeme auf Sequenzebene zu manipulieren, extrem verbessert. So ist es möglich, DNA-Sequenzen im Computer zu entwerfen, diese mit immer kostengünstigeren Methoden auf großer Skala zu produzieren<sup>1</sup>, und diese „molekularen Programme“ dann in biologischen Zellen ablaufen zu lassen. Im einfachsten Fall beeinflussen diese Programme nur einzelne biologische Prozesse<sup>2,3</sup>, im Extremfall handelt es sich um ganze synthetische Genome<sup>4-6</sup>.

Während man elektronische Computer aber nahezu beliebig programmieren kann, so ist dies bei biologischen Systemen bislang nur sehr eingeschränkt möglich. Die große Herausforderung hierbei ist, dass es sich bei biologischen Systemen um vollkommen andere Hardware handelt, als menschengemachte, siliziumbasierte Computer. Biologische Zellen beinhalten komplexe Netzwerke miteinander wechselwirkender Moleküle, die sich fernab vom thermodynamischen Gleichgewicht selbst organisieren – mit dem einzigen Zweck, sich selbst zu erhalten und zu reproduzieren. Diese im Laufe der Evolution entstandenen Netzwerke enthalten Rückkopplungsschleifen, die nur schwer zu durchblicken sind, und die das Programmieren beliebiger Funktionen und Verhaltensweisen schwer, wenn nicht unmöglich machen.

Um mit diesem Problem umzugehen und Biologie sozusagen „programmierbarer“ machen, gibt es unterschiedliche Strategien. Ein typischer Ingenieursansatz ist z. B. die Modularisierung<sup>7</sup> und die Entwicklung orthogonaler Komponenten. Dies zielt darauf ab, künstliche Module zu entwickeln, die nur an definierten Schnittstellen mit den restlichen Prozessen in einer biologischen Zelle interagieren<sup>8</sup>, und somit möglichst wenig „stören“. Bei genetischen Schaltkreisen kann man das bis zu einem gewissen Grade durch das durchdachte Design von DNA-Sequenzen erreichen<sup>3,9</sup>, andere Ansätze bauen auf Komponenten, die in der Natur so nicht vorkommen (z. B. Xenonukleinsäuren (XNAs)<sup>10-12</sup>). Ein kaum vermeidbares Problem ist jedoch, dass man molekulare Programme in lebenden Zellen nicht beliebig skalieren kann, da man die Zellen nicht unbegrenzt mit für sie unnützen Funktionen belasten kann<sup>13</sup>.

Ein anderer Ansatz ist daher das komplette „Reengineering“ von biologischen Systemen für technische oder „IT“ Zwecke, in denen diese Probleme bereits berücksichtigt wurden. Es gab bereits vielfältige Versuche, Genome existierender Organismen zu reduzieren und von für bestimmte Anwendungen unnötigem Ballast zu befreien<sup>4,6,14</sup>. Denkbar wäre daher langfristig die Entwicklung von für die Programmierung optimierten Mikroben, in denen es weniger ungewünschte Interaktionen mit anderen zellulären Prozessen gibt, und die das Hinzufügen einer größeren Anzahl künstlicher Komponenten tolerieren würden. Solche Systeme wären dann nur unter bestimmten Bedingungen lebensfähig, da man z. B. die Fähigkeit, auf Umweltveränderungen zu reagieren, „heraus-engineeren“ würde – dies ist gleichzeitig auch ein eingebauter Sicherheitsmechanismus.

Letztlich ist unsere Fähigkeit, komplexe lebende Systeme gezielt zu manipulieren oder zu programmieren natürlich eingeschränkt durch unser Verständnis dieser Systeme selbst (und wären sie einfach zu verstehen, so wären sie nicht komplex). Die Frage ist also, ob man entweder Strategien entwickeln kann, die Systeme trotz mangelnden vollständigen Verständnisses „gut genug“ zu steuern (z. B. über Modularität (s.o.), externe Feedback-Kontrolle, etc.)<sup>7,8</sup>, oder ob man ausreichend prädiktive (Computer)-Modelle der Gesamtsysteme herstellen und damit die Effekte von synthetisch eingebrachten Komponenten in silico durchspielen kann<sup>15</sup>.

Ein anderer Ansatz, diese Problematik zu umgehen, ist die Herstellung „zellfreier“ Systeme sowie „synthetischer Zellen“ (auch gelegentlich „bottom-up biology“ genannt), in denen man versucht, nur gut verstandene molekulare Komponenten Stück für Stück zu immer komplexeren, biologischen Systemen zusammensetzen<sup>16-19</sup>. Die resultierenden Systeme haben eine bessere Aussicht, im Detail verstanden zu werden, und könnten daher als geeignetes Chassis für molekulare Programme dienen. Synthetische Zellen könnten auch mit biologischen Systemen kommunizieren<sup>20,21</sup> und damit als Adapter zwischen der biologischen und der IT-Welt fungieren<sup>22</sup>.

Unabhängig davon, wie weitreichend die Programmierung biologischer oder synthetisch-biologischer Systeme zu erlangen sein wird, so ist zu erwarten, dass der Prozess des Programmierens immer weiter automatisiert werden wird<sup>3,23</sup>. Viele der beteiligten Arbeitsschritte finden bereits jetzt mit Hilfe von Computern und automatisierten Laborprozessen statt. Erste robotische „Assembly-Lines“ für die synthetische Biologie wurden konzipiert<sup>24</sup>, und der gesamte „Design-Test-Build-Learn“-Kreislauf der synthetischen Biologie könnte in der Zukunft vom Schreibtisch aus gesteuert werden<sup>25,26</sup>. Standardisierung von Prozessen und biologischen Komponenten<sup>27,28</sup> würden hier eine wichtige Rolle spielen und sich auch auf die konventionelle biomedizinische Forschung auswirken.

### 3 Informationsverarbeitung in und mit biologischen Systemen

Im vorigen Abschnitt haben wir uns abstrakt mit der Idee der Programmierung von biologischen Systemen beschäftigt – aber was könnte man mit dieser Programmierung überhaupt erreichen? Die Erkenntnis, dass biologische Systeme Information verarbeiten, geht tatsächlich zurück auf die ersten Tage der Molekularbiologie und der modernen Computertechnik. Interessanterweise fanden wichtige Entwicklungen wie die Aufklärung der DNA-Struktur und die Entwicklung erster elektronischer Computer in etwa zeitgleich statt. Von Neumanns „Theorie sich selbst reproduzierender Automaten“ ist auch ein Modell für biologische Systeme<sup>29</sup>, und die oberflächliche Ähnlichkeit von RNA-Polymerase oder Ribosomen, die „Symbole von einem Band“ ablesen, mit Turing-Maschinen hat bereits viele Forscher über die Rolle von Information in der Biologie und der umgekehrten Nutzung von Biologie für IT nachdenken lassen<sup>30</sup>. So gibt es auch vielfältige theoretische Überlegungen, was grundsätzlich mit biologischen Prozessen machbar ist, und es gibt eine Vielzahl von Arbeiten, in denen biologische oder biomolekulare Systeme für Rechenprobleme verwendet wurden, die man auch mit elektronischen Computern lösen kann (nur sind letztere viel schneller).

Für die Anwendung ist es natürlich wesentlich relevanter, was mit biologischen Systemen erreicht werden könnte, was man eben nicht mit konventionellen Methoden lösen kann. Zellen nehmen ihre Umwelt wahr und produzieren davon abhängig Stoffe, um zu wachsen, sich zu teilen, zu bewegen, oder auch um mit anderen Zellen zu kommunizieren und zu kooperieren. Die intime Verknüpfung molekularer Information mit chemischer Produktion, Reproduktion und zellulärem „Verhalten“ machen biologische Systeme als programmierbares Substrat daher besonders interessant. Anders ausgedrückt: Programmieren von biologischen Systemen bedeutet die Kontrolle komplexer molekularer Strukturen und von komplexem, kontextabhängigem Verhalten mit Hilfe eines DNA-Codes. Besonderes Interesse erfährt in letzter Zeit auch die direkte Informationsspeicherung in DNA<sup>31</sup>, was z. B. für das „Molecular Recording“ von biologischer Information verwendet werden kann<sup>32,33</sup>. In der Kombination mit schnellen und günstigen Sequenzierverfahren<sup>34,35</sup> eröffnen sich damit vollkommen neue Möglichkeiten.

Andere Aspekte, die das biologische Substrat hervorheben, sind der geringe Energieverbrauch, die extreme Informationsdichte ( $10^{19}$  bit pro  $\text{cm}^3$  in Bakterien), und die damit hohe erreichbare Parallelität. Auch kollektive und emergente Phänomene, die durch Kopplung einer großen Zahl von Zellen auftreten könnten, wurden immer wieder als Grundlage für innovative Rechenmodelle herangezogen<sup>36,37</sup>. So sind z. B. „denkende“ Biofilme als energieeffiziente, selbstversorgende Sensorbeschichtungen mit einer primitiven Form von kollektiver Intelligenz grundsätzlich denkbar<sup>38</sup>.

### 4 Die Schnittstelle zwischen Robotik und synthetischer Biologie

Roboter sind integrierte technische Systeme, in denen sensorische Information mit Hilfe von Computern verarbeitet und genutzt wird, um typischerweise mechanische Aktionen durchzuführen. Während für die Herstellung makroskopischer Roboter entsprechend großskalige mechatronische Komponenten und leistungsfähige Computer zur Verfügung stehen, so muss man bei der Realisierung von roboterartigen Systemen auf der Nano- und Mikroskala auf ganz andere Hardware zurückgreifen (und dabei letztlich auch Abstriche in der Leistungsfähigkeit der Systeme machen). Betrachtet man Zellen als molekulare

Systeme mit Sensorfunktionen, die Information verarbeiten, sich bewegen und molekulare Strukturen produzieren können, so stellt man fest, dass dies eben genau die Eigenschaften sind, die man von einem Roboter erwarten würde. Unter diesem Gesichtspunkt ist das oben angesprochene Programmieren von Zellen letztlich nichts anderes, als biologische Zellen als mikrometerskalige Robotiksysteme nutzbar zu machen. In gleicher Weise kann man auch synthetische Zellen als zellskalige Roboter auffassen<sup>39</sup>.

Auf der im Vergleich zu Zellen noch kleineren Nanometer-Skala sind die Möglichkeiten viel stärker eingeschränkt. Dennoch lassen sich mit Hilfe von biomolekularem Self-assembly (z. B. mit DNA-Molekülen und auch mit chemischen Mitteln) Systeme erzeugen, die gewissermaßen „smart“ auf Umweltreize reagieren und sehr einfache Handlungen vollführen können – der am häufigsten diskutierte Anwendungsbereich wäre hier der medizinische Nanoroboter, der autonom und kontextabhängig Wirkstoffe verabreicht<sup>40,41</sup>. Solche Systeme sind fast zwangsweise anwendungsspezifisch und können nicht vollkommen frei programmiert werden. Eine interessante Fragestellung ist dennoch, ob man hinreichend modulare Systeme entwickeln kann, mit denen unterschiedliche Robotikfunktionen durch Kombination der Komponenten programmiert werden könnten. Z. B. im Bereich der DNA-basierten Nanorobotik ist eine vollkommene Automatisierung des Design- und Produktionsprozesses für solche Strukturen bereits jetzt absehbar<sup>42,43</sup>.

Die Abwesenheit nahezu aller technischen Möglichkeiten, die bei makroskopischen Robotern genutzt werden, machen die Mikro- bzw. Nanoroboter zu einer großen Herausforderung. Wie können logische Entscheidungen auf dieser Skala getroffen werden ohne Elektronik? Wie können sich die Systeme bewegen ohne Elektromotoren? Wie werden sie mit Energie versorgt? Die wissenschaftliche Grundlage der Nano- und Mikrorobotik ist damit näher an der Biologie und Physik als an der Elektrotechnik.

Angesichts der unterschiedlichen Stärken und Schwächen der beiden Technologien „Bio“ und „IT“ sind hybride Robotiksysteme naheliegend, in denen die Aufgaben entsprechend der Fähigkeiten auf Bio- bzw. IT-Subsysteme verteilt wurden. Dies könnte z. B. bedeuten, dass biologische Komponenten für die Produktion von Molekülen, die Sensorik und evtl. auch für die nachhaltige Energieversorgung verwendet werden, der IT-Anteil hingegen zum Tragen kommt, wenn komplexe und schnelle Berechnungen vonnöten sind. Dies erfordert insbesondere die Entwicklung neuartiger Schnittstellen zwischen Bio und IT, die die bidirektionale Kommunikation zwischen den beiden Anteilen erlauben. Erste Beispiele unidirektionaler Schnittstellen, z. B. elektrokinetisch mit DNA-Origami-Strukturen<sup>44</sup>, elektrochemisch zwischen zellfreien Genexpressionsreaktionen und Elektroden<sup>45</sup>, oder auch zwischen fluoreszierenden Bakterien und Mikrochips<sup>22</sup>, wurden bereits realisiert.

## 5 Anwendungen

Mögliche Anwendungen der oben beschriebenen Bio-IT-Forschungsrichtungen finden sich in der Medizin, Sensorik, der nachhaltigen Produktion sowie in der Informationsspeicherung.

Für die Medizin ist eine der großen Visionen der autonome Nano- oder Mikroroboter, der Krankheiten frühzeitig molekular detektieren kann und bei Bedarf ortsgenau Wirkstoffe freisetzen kann. Hierfür gibt es ganz unterschiedliche Konzepte: einmal der molekulare Roboter, der nur ganz einfache Informationsverarbeitungsschritte und Handlungen durchführen kann (z. B. Wirkstoffe freisetzen, Signalwege in Zellen anregen)<sup>40,41</sup>, synthetische Zellen, die als „Sentinels“ in der Blutbahn zirkulieren, umprogrammierte Bakterien, die ins Mikrobiom des Darmes eingeschleust werden<sup>46,47</sup>, oder auch hybride Roboter, in denen Biokomponenten als Sensoren in nichtbiologische Mikroroboter integriert sind<sup>22</sup>. Die Aufgabe für die BioIT in diesem Kontext ist (wie oben schon ausgeführt), die Detektion verfügbarer molekularer Information mittels geeigneter Sensoren, deren Bewertung durch einfache molekulare „Schaltkreise“, und die Übersetzung in entweder digitale Information (für die weitere Verarbeitung) oder die unmittelbare Verwendung für autonome Handlungen des Roboters. Mit Hilfe von „Molecular Recording“<sup>48-56</sup> könnten Informationen auch zwischenzeitlich in DNA abgespeichert und später mittels Sequenzierung ausgelesen werden. Andere biomedizinische Anwendungen der molekularen Informationsverarbeitung finden sich z. B. in der selbstständigen Erkennung von Zelltypen, dem kontextabhängigen „Genome Editing“, oder der Verbesserung von bildgebenden Verfahren (z. B. via „Barcoding“).

Ähnliche Aufgaben sind ganz allgemein auch in der Sensorik zu bewältigen. Biologische informationsverarbeitende Systeme könnten z. B. für die medizinische Sensorik, Umweltsensorik, Lebensmittelüberwachung, etc. verwendet werden. Je nach Anwendung und erforderlicher Skala würde man solche Systeme eher molekular, als synthetische oder lebende Zellen oder gar multizellulär konzipieren. Künstliche molekulare Regelkreise könnten zur Verbesserung von Bioprozessen verwendet werden und damit zu einer nachhaltigen, biobasierten Produktion von Chemikalien beitragen.

Eine Sonderrolle nimmt in diesem Kontext die Informationsspeicherung nichtbiologischer Information in DNA-Sequenzen ein<sup>31,57-62</sup>. Das enorme Speicherpotential von DNA zusammen mit günstigen Synthese- und Sequenziermöglichkeiten hat die

DNA-Speicherung zu einer ernsthaften Alternative für die Massenspeicherung auf anderen Speichermedien werden lassen. DNA-Speicher verbinden moderne biologische Verfahren mit fortgeschrittenen IT-Konzepten (Codierung, Datenkomprimierung, Fehlerkorrektur, etc.) möglicherweise am direktesten. Aufgrund ihrer langen Schreib- und Lesezeiten sind DNA-Speicher gegenwärtig vor allem als Langzeitspeicher in der Diskussion – für sehr lange Speicherzeiten (d.h. für mehr als 10-100 Jahre) ist DNA aber tatsächlich überlegen (aufgrund der größeren Haltbarkeit im Vergleich zu z. B. Magnetspeichern, und aufgrund der konstanten biologischen „Hardware“, die keinem regelmäßigen Technologiewandel unterworfen ist). Es besteht zudem nach wie vor die Vision, DNA-Synthese und -Sequenzierung noch effizienter und schneller zu machen<sup>63,64</sup>, so dass auch „Benchtop-DNA-Schreib- und Lesegeräte“ in der Diskussion sind. Neben der Speicherung hätten solche Geräte natürlich auch Implikationen für die anderen o.g. BioIT-Themen.

## 6 Voraussetzungen in Deutschland und Maßnahmen zur Förderung

Deutschland hat im Prinzip hervorragende Voraussetzungen für diese Art von Forschung. Die Labors sind im internationalen Vergleich üblicherweise exzellent ausgestattet. Deutschland hat hervorragendes Know-How im Bereich der Biochemie und Chemischen Biologie (insbesondere Nukleinsäurechemie), Biophysik, Bionanotechnologie sowie Bioinformatik. Mehrere Initiativen widmen sich der synthetischen Biologie und der Herstellung von synthetischen Zellen (z. B. Maxsynbio und die Max-Planck-School Matter-to-Life). Allerdings werden z. B. High-Throughput-Techniken, Next Generation Sequencing und „Big Data“ bislang hauptsächlich für die üblichen biologischbiomedizinischen Fragestellungen eingesetzt, und weniger für unkonventionelle „technologische“ Anwendungen. In Deutschland gibt es m.W. nur eine Initiative zur „DNA-Speicherung“ (MOSLA in Marburg – <https://mosla.mathematik.uni-marburg.de/>). Auch Robotik und Elektrotechnik haben das „Bio“-Thema bislang kaum für sich entdeckt. In diesem Zusammenhang vgl. z. B. die Initiativen SemiSynBio-I & II des NSF (USA) oder Molecular Robotics (Japan, 2012-2017).

Um das Bio-IT-Thema weiter voranzubringen, müsste man es als eigenständige Fachrichtung z. B. in neuen „Bioengineering“-Fakultäten etablieren. Das Thema erfordert einen anderen „Mindset“ und andere Fähigkeiten von Studierenden wie auch von Forschern als z. B. die traditionellen Biowissenschaften. So wären idealerweise Kenntnisse und auch praktische Fähigkeiten in der Molekularbiologie ebenso wie in Physik, Chemie, Mathematik und Computerwissenschaften, Elektrotechnik, Robotik, etc. gefordert – dazu noch der Blickwinkel des „Ingenieurs“, der Biologie als Technologie betrachtet, und sich weniger mit traditionell biologischen Fragestellungen beschäftigt (allerdings kann auch diese Perspektive zu fundamentalen Erkenntnissen führen!). Infrastrukturell wären sicher „Facilities“ („DNA Foundries“) von Interesse, die High-Throughput-Techniken, DNA-Assembly, Sequenzierung und auch Laborautomation (robotische Fertigungsstraßen) vorrangig – und nicht als „Nebenbeschäftigung“ – für biologisches/biomolekulares Assembly bereitstellen und professionell unterstützen. Dies ist sinnvoll, da entsprechende Geräte z.T. sehr kostspielig sind und deswegen „geteilt“ werden müssen, und da ferner professionelles Personal für den effizienten Betrieb und die Beratung von Nutzern nötig ist. Solche Facilities/Foundries existieren weltweit an verschiedenen Standorten (<https://biofoundries.org/>), z. B. in London (London BioFoundry), Edinburgh (Edinburgh Genome Foundry), am MIT (MIT-Broad Foundry), Berkeley (Agile BioFoundry), Singapore (Singapore BioFoundry), etc. In Deutschland ist m.W. eine „Max-Planck DNA Foundry“ am MPI für Terrestrische Mikrobiologie in Marburg geplant, an der TU Darmstadt gab es in diesem Zusammenhang das „CompuGene“-Projekt.

Erfahrungen mit dem iGEM-Wettbewerb ([www.igem.org](http://www.igem.org)) haben gezeigt, dass sich viele Studierende sehr für die interdisziplinäre Arbeit im Bereich der Synthetischen Biologie (und hier existiert ein großer Überlapp mit dem Bio-IT-Thema) interessieren und sich dort auch sehr stark engagieren. In diesem Wettbewerb generieren die Nachwuchswissenschaftler sehr visionäre Ideen zur Lösung der großen gesellschaftlichen Herausforderungen in den Bereichen Gesundheit, Energie, Umwelt und Ernährung mit Mitteln der Synthetischen Biologie – in vielen Fällen versuchen die Studenten auch Start-Ups in diesem Bereich zu gründen. Wichtig ist es hier, dass einerseits „verrückte“ Ideen zugelassen und gefördert werden, dann aber auch weiter betreut und schließlich auf eine konkrete Umsetzung „getrimmt“ werden.

Die Erfahrung zeigt zudem, dass gerade das Verfolgen scheinbar „akademischer“ Themen zur Entwicklung vielfältiger Spin-Off-Technologien führt. Da viele der entwickelten Ideen aber einen recht langen Zeithorizont haben, was für etablierte Unternehmen und auch Geldgeber evtl. weniger interessant ist, könnte die längerfristige Förderung von wissenschaftlichen Ausgründungen und das begleitende Coaching der Teams eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung von Anwendungen spielen. Es gibt zwar bereits an vielen Hochschulen Gründerzentren, für den Bio-IT-Bereich bräuchte man jedoch eine spezielle Infrastruktur, die von den Gründern genutzt werden könnte. Diese Infrastruktur könnte z. B. eine „DNA Foundry“ beinhalten bzw. mit ihr zusammenarbeiten (s.o.), sowie weitere bioanalytische und Biofabrikationsverfahren. Im Gegensatz zu konventionellen Gründerzentren im IT- oder Ingenieurbereich würde hierfür aber die entsprechende Biolaborinfrastruktur benötigt (anstatt oder zusätzlich zu konventionellen Werkstätten und 3D-Druckern). Im Gegensatz zu „Biotechnologie“-Gründerzen-

ten hingegen bräuchte man einen anderen Fokus (eben High-Tech/IT). Zentren dieser Ausrichtung würden auch viele Gleichgesinnte zusammenbringen und damit zusätzliche Synergieeffekte nutzen.

Viele Begriffe der Synthetischen Biologie und des Bio-IT (künstliche Zellen, Genome Engineering, Nanoroboter, etc.) könnten gerade in der deutschen Wahrnehmung gewisse Ängste hervorrufen, so dass diese Thematik immer auch von aufklärenden Maßnahmen und Öffentlichkeitsarbeit begleitet werden sollte. Ganz allgemein entwickeln sich die Lebenswissenschaften seit Jahren rasant, so dass es auch Experten schwer fällt, den Überblick zu behalten – es wäre daher wichtig, wenn ein gewisses Grundwissen über biologische Prozesse in der Bevölkerung verankert werden könnte (ähnlich wie das bei anderen Technologien bereits der Fall ist), so dass aktuelle Entwicklungen besser eingeschätzt werden können. Wichtig wäre es dabei vor allem natürlich auch, Begeisterung für die Thematik zu wecken und die sich daraus ergebenden Chancen aufzuzeigen.



# 7 Verwendete Referenzen

- 1 Carr, P. A. & Church, G. M. Genome engineering. *Nat Biotechnol* 27, 1151-1162 (2009).
- 2 Purnick, P. E. M. & Weiss, R. The second wave of synthetic biology: from modules to systems. *Nat Rev Mol Cell Biol* 10, 410-422 (2009).
- 3 Nielsen, A. A. K. et al. Genetic circuit design automation. *Science* 352, aac7341-aac7341 (2016).
- 4 Hutchison, C. A., 3rd et al. Design and synthesis of a minimal bacterial genome. *Science* 351, aad6253 (2016).
- 5 Richardson, S. M. et al. Design of a synthetic yeast genome. *Science* 355, 1040-1044 (2017).
- 6 Fredens, J. et al. Total synthesis of *Escherichia coli* with a recoded genome. *Nature* 569, 514-518 (2019).
- 7 Rollié, S., Mangold, M. & Sundmacher, K. Designing biological systems Systems Engineering meets Synthetic Biology. *Chem Engin Sci* 69, 1-29 (2012).
- 8 Sprinzak, D. & Elowitz, M. B. Reconstruction of genetic circuits. *Nature* 438, 443 (2005).
- 9 Brophy, J. A. N. & Voigt, C. A. Principles of genetic circuit design. *Nat Meth* 11, 508-520 (2014).
- 10 Pinheiro, V. B. et al. Synthetic genetic polymers capable of heredity and evolution. *Science* 336, 341-344 (2012).
- 11 Hoshika, S. et al. Hachimoji DNA and RNA: A genetic system with eight building blocks. *Science* 363, 884-887 (2019).
- 12 Zhang, Y. et al. A semi-synthetic organism that stores and retrieves increased genetic information. *Nature* 551, 644-647 (2017).
- 13 Scott, M., Gunderson, C. W., Mateescu, E. M., Zhang, Z. & Hwa, T. Interdependence of cell growth and gene expression: origins and consequences. *Science* 330, 1099-1102 (2010).
- 14 Posfai, G. et al. Emergent properties of reduced-genome *Escherichia coli*. *Science* 312, 1044-1046 (2006).
- 15 Breuer, M. et al. Essential metabolism for a minimal cell. *Elife* 8, 403 (2019).
- 16 Silverman, A. D., Karim, A. S. & Jewett, M. C. Cell-free gene expression: an expanded repertoire of applications. *Nat Rev Genet* 47, 1-20 (2019).
- 17 Noireaux, V., Maeda, Y. T. & Libchaber, A. Development of an artificial cell, from self-organization to computation and self-reproduction. *Proc Natl Acad Sci* 108, 3473-3480 (2011).
- 18 Jia, H., Heymann, M., Bernhard, F., Schwille, P. & Kai, L. Cell-free protein synthesis in micro compartments: building a minimal cell from biobricks. *New Biotechnol* 39, 199-205 (2017).
- 19 Simmel, F. C. Synthetic organelles. *Emerging Top Life Sci* 110, ETL520190056-20190059 (2019).
- 20 Schwarz-Schilling, M., Aufinger, L., Muckl, A. & Simmel, F. C. Chemical communication between bacteria and cellfree gene expression systems within linear chains of emulsion droplets. *Integr Biol* 8, 564-570 (2016).
- 21 Lentini, R. et al. Two-Way Chemical Communication between Artificial and Natural Cells. *ACS Centr Sci* (2017).
- 22 Mimeo, M. et al. An ingestible bacterial-electronic system to monitor gastrointestinal health. *Science* 360, 915-918 (2018).
- 23 Weinberg, B. H. et al. Large-scale design of robust genetic circuits with multiple inputs and outputs for mammalian cells. *Nat Biotechnol* 35, 453-462 (2017).
- 24 Boles, K. S. et al. Digital-to-biological converter for on-demand production of biologics. *Nat Biotechnol* 35, 672-675 (2017).
- 25 Beal, J. et al. An end-to-end workflow for engineering of biological networks from high-level specifications. *ACS Synth Biol* 1, 317-331 (2012).
- 26 Appleton, E., Madsen, C., Roehner, N. & Densmore, D. Design Automation in Synthetic Biology. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 9, a023978-023928 (2017).
- 27 Canton, B., Labno, A. & Endy, D. Refinement and standardization of synthetic biological parts and devices. *Nat Biotechnol* 26, 787-793 (2008).
- 28 Mutalik, V. K. et al. Precise and reliable gene expression via standard transcription and translation initiation elements. *Nat Meth* 10, 354-360 (2013).
- 29 Von Neumann, J. & Burks, A. W. Theory of self-reproducing automata. (University of Illinois Press, Urbana and London, 1966).
- 30 Condon, A. et al. Will biologists become computer scientists? *EMBO Rep* 19, 3265-3266 (2018).
- 31 Zhirnov, V., Zadegan, R. M., Sandhu, G. S., Church, G. M. & Hughes, W. L. Nucleic acid memory. *Nat Mater* 15, 366-370 (2016).
- 32 Farzadfard, F. & Lu, T. K. Emerging applications for DNA writers and molecular recorders. *Science* 361, 870-875 (2018).
- 33 Sheth, R. U. & Wang, H. H. DNA-based memory devices for recording cellular events. *Nat Rev Genet* 19, 1-15 (2018).
- 34 Shendure, J. & Ji, H. Next-generation DNA sequencing. *Nat Biotechnol* 26, 1135-1145 (2008).
- 35 Metzker, M. L. Sequencing technologies – the next generation. *Nat Rev Genet* 11, 31-46 (2009).
- 36 Tamsir, A., Tabor, J. J. & Voigt, C. A. Robust multicellular computing using genetically encoded NOR gates and chemical 'wires'. *Nature* 469, 212-215 (2011).
- 37 Zhu, L., Kim, S.-J., Hara, M. & Aono, M. Remarkable problem-solving ability of unicellular amoeboid organism and its mechanism. *Royal Soc Open Sci* 5, 180396-180313 (2018).
- 38 Yang, C.-Y. et al. Encoding Membrane-Potential-Based Memory within a Microbial Community. *Cell Systems* 10, 417-423.e413 (2020).
- 39 Justus, K. B. et al. A biosensing soft robot: Autonomous parsing of chemical signals through integrated organic and inorganic interfaces. *Science Robotics* 4 (2019).
- 40 Douglas, S. M., Bachelet, I. & Church, G. M. A Logic-Gated Nanorobot for Targeted Transport of Molecular Payloads. *Science* 335, 831-834 (2012).
- 41 Li, S. et al. A DNA nanorobot functions as a cancer therapeutic in response to a molecular trigger in vivo. *Nat Biotechnol* 36, 258-264 (2018).
- 42 Douglas, S. M. et al. Rapid prototyping of 3D DNA-origami shapes with caDNAno. *Nucl Acids Res* 37, 5001-5006 (2009).
- 43 Praetorius, F. et al. Biotechnological mass production of DNA origami. *Nature* 552, 84-87 (2017).
- 44 Kopperger, E. et al. A self-assembled nanoscale robotic arm controlled by electric fields. *Science* 359, 296-301 (2018).
- 45 Mousavi, P. S. et al. A multiplexed, electrochemical interface for gene-circuit-based sensors. *Nat Chem* 12, 1-8 (2019).
- 46 Mimeo, M., Tucker, A. C., Voigt, C. A. & Lu, T. K. Programming a Human Commensal Bacterium, *Bacteroides thetaiotaomicron*, to Sense and Respond to Stimuli in the Murine Gut Microbiota. *Cell Systems* 1, 62-71 (2015).
- 47 Riglar, D. T. et al. Bacterial variability in the mammalian gut captured by a single-cell synthetic oscillator. *Nat Commun* 10, 1-12 (2019).
- 48 Siuti, P., Yazbek, J. & Lu, T. K. Synthetic circuits integrating logic and memory in living cells. *Nat Biotechnol* 31, 448-452 (2013).
- 49 Farzadfard, F. & Lu, T. K. Synthetic biology. Genomically encoded analog memory with precise in vivo DNA writing in living cell populations. *Science* 346, 1256272 (2014).
- 50 Perli, S. D., Cui, C. H. & Lu, T. K. Continuous genetic recording with self-targeting CRISPR-Cas in human cells. *Science* 353, aag0511-aag0511 (2016).
- 51 Roquet, N., Soleimany, A. P., Ferris, A. C., Aaronson, S. & Lu, T. K. Synthetic recombinase-based state machines in living cells. *Science* 353, aad8559 (2016).
- 52 Shipman, S. L., Nivala, J., Macklis, J. D. & Church, G. M. Molecular recordings by directed CRISPR spacer acquisition. *Science* 353, aaf1175 (2016).
- 53 Shipman, S. L., Nivala, J., Macklis, J. D. & Church, G. M. CRISPR-Cas encoding of a digital movie into the genomes of a population of living bacteria. *Nature* 547, 345-349 (2017).
- 54 Sheth, R. U., Yim, S. S., Wu, F. L. & Wang, H. H. Multiplex recording of cellular events over time on CRISPR biological tape. *Science* 358, 1457-1461 (2017).
- 55 Frieda, K. L. et al. Synthetic recording and in situ readout of lineage information in single cells. *Nature* 541, 107-111 (2017).
- 56 Tang, W. & Liu, D. R. Rewritable multi-event analog recording in bacterial and mammalian cells. *Science* 360, eaap8992-8912 (2018).
- 57 Church, G. M., Gao, Y. & Kosuri, S. Next-generation digital information storage in DNA. *Science* 337, 1628 (2012).
- 58 Goldman, N. et al. Towards practical, high-capacity, low-maintenance information storage in synthesized DNA. *Nature* 494, 77-80 (2013).
- 59 Grass, R. N., Heckel, R., Puddu, M., Paunescu, D. & Stark, W. J. Robust chemical preservation of digital information on DNA in silica with error-correcting codes. *Angew Chem Int Ed Engl* 54, 2552-2555 (2015).
- 60 Erlich, Y. & Zielinski, D. DNA Fountain enables a robust and efficient storage architecture. *Science* 355, 950-954 (2017).
- 61 Koch, J. et al. A DNA-of-things storage architecture to create materials with embedded memory. *Nat Biotechnol* 38, 39-43 (2020).
- 62 Bornholt, J. et al. in Proceedings of the Twenty-First International Conference on Architectural Support for Programming Languages and Operating Systems – ASPLOS '16 637-649 (ACM Press, New York, New York, USA, 2016).
- 63 Palluk, S. et al. De novo DNA synthesis using polymerase-nucleotide conjugates. *Nat Biotechnol* 36, 645-650 (2018).
- 64 Perkel, J. M. The race for enzymatic DNA synthesis heats up. *Nature* 566, 565 (2019).