



Voruntersuchung zur Biologischen Transformation der industriellen Wertschöpfung BIOTRAIN

**IDENTIFIZIERTE FORSCHUNGS- UND GESTALTUNGSFELDER IM HANDLUNGSFELD
WEITER- UND NEUENTWICKLUNG VON BIOLOGIE-
TECHNIK-SCHNITTSTELLEN**

Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e. V.



NOBELSTR. 12,
70569 STUTTGART



NOBELSTR. 12,
70569 STUTTGART



JOSEPH-VON-FRAUNHOFER-STR. 2-
4,
44227 DORTMUND



WÖHERSTR. 11, 79108 FREIBURG



STEINBACHSTR. 17, 52074 AACHEN

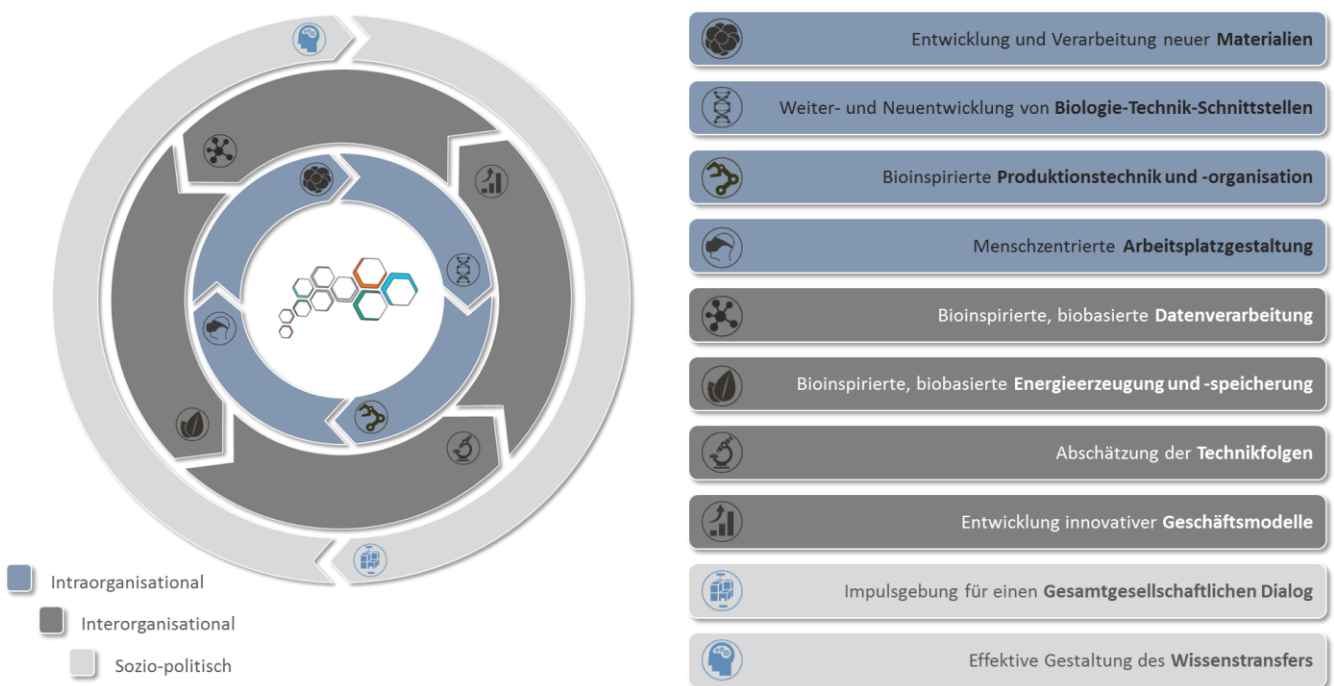


NÖTHNITZER STR. 44, 01187
DRESDEN



Im Rahmen der von der Fraunhofer Gesellschaft durchgeführten und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Voruntersuchung BIOTRAIN wurden über 100 hochrangige Experten befragt, Workshops mit über 200 Teilnehmern durchgeführt, ein umfängliches Bild über die Stärken, Schwächen, Chancen und Risiken Deutschlands im internationalen Vergleich gezeichnet, über 250 Technologiebeispiele gesammelt, ausgewählte Use-Cases entwickelt, die nötigen Basis- und Befähigertechnologien identifiziert und bewertet sowie über 200 Forschungs- und über 150 Gestaltungsthemen identifiziert, die die industrielle Wertschöpfung, ausgehend vom Hochtechnologiestandort Deutschland maßgeblich verändern werden.

Eine Einbindung aller Stakeholder-Gruppen (Industrie, Staat und Gesellschaft) in dieser frühen Phase der biologischen Transformation war eines der Ziele der Voruntersuchung und diente zur Identifikation der konkreten Bedarfe dieser Entwicklung. Neben einem großen Interesse an der Thematik wurden in den durchgeführten Akteursworkshops die wesentlichen Handlungsfelder der biologischen Transformation der industriellen Wertschöpfung identifiziert. Diese können in insgesamt zehn intraorganisationale, interorganisationale und gesellschaftliche/politische (sozio-politische) Handlungsfelder unterteilt werden:



Innerhalb der zehn wesentlichen Handlungsfelder konnten durch die Voruntersuchung BIOTRAIN die wesentlichen Forschungs- und Gestaltungsmaßnahmen ermittelt werden, mit denen eine biointelligente Wertschöpfung realisiert werden kann.



Inhalt

1	Einleitung.....	4
2	Stand der Technik	5
3	Forschungsthemen.....	8
4	Gestaltungsthemen	11
5	Zusammenfassung und Fazit	12
	Literaturverzeichnis.....	13





1 Einleitung

Die biologische Transformation beinhaltet die Konvergenz zwischen biologischen, technischen und informatorischen Systemen. Insofern kommt der Erforschung und Entwicklung von direkten Schnittstellen zwischen Biologie und Technik für biologisch transformierte Wertschöpfungssysteme höchste Relevanz zu. Große Potenziale werden hier von allen Vertretern, vor allem im Hinblick auf Ressourceneffizienz, Wertschöpfungszellularität, Dezentralität, Autarkie und Robustheit gesehen. Das Handlungsfeld „Biologie-Technik-Schnittstelle“ beinhaltet die Vision einer biointelligenten Wertschöpfung, basierend auf der Kommunikationsfähigkeit von biologischen und technischen Komponenten. Die direkte Verzahnung biologischer und technischer Komponenten gilt als zentrales Element in allen biologisch transformierten Technologien und Systemen und zugleich als Enabler beim Übergang von kooperierenden zu assimilierten und biointelligenten Systemen.

Die in diesem Kontext entwickelte Vision einer biointelligenten Produktion gilt heute sowohl aus industrieller als auch aus gesellschaftlicher Sicht als wünschenswerter Zielzustand einer zukunftsfähigen, ganzheitlichen Wertschöpfung. Entscheidend für die Umsetzung ist die Kommunikationsfähigkeit zwischen technischen und biologischen Systemen mit Hilfe leistungsfähiger bidirektionaler, echtzeitfähiger, informatorischer Verbindungen. Erst diese enge Verbindung beider Systeme erlaubt es, biologische Signale (in Echtzeit) in technische Signale zu übersetzen und ermöglicht umgekehrt die angestrebte intelligente Integration biologischer Systeme in das Wertschöpfungssystem.

Die wesentlichen Grundbausteine verlangen daher neue, disruptive Technologien und Entwicklungen im Bereich der Sensorik, Aktorik und Algorithmik um kommunikationsfähige Schnittstellen generieren zu können. Dabei gilt es vor allem die Bidirektionalität der Kommunikation zu beachten sowie entsprechende Material und Fertigungstechnologien für die physische Umsetzung der Schnittstellen mit zu betrachten.

Dabei werden disruptive Technologien für Biologie-Technik-Schnittstellen nicht nur für Branchen, die klassischerweise schon eine starke Vernetzung von biologischen und technischen Systemen aufweisen relevant (z. B. Chemie/Pharma oder Medizintechnik), sondern auch im Bereich der Informationstechnologie und der Automatisierung, dem Transport- und Logistikwesen und dem Fahrzeugbau. Zusätzlich zu den Schnittstellen auf zellulärer Ebene besteht hier besonderes Interesse für Technologien, die auch eine Schnittstelle zum Menschen ermöglichen und somit eine Unterstützung der Mitarbeiter in Wertschöpfungssystemen gewährleisten.



2 Stand der Technik

Die Erforschung und Entwicklung von Schnittstellen zwischen Biologie und Technik findet bereits heute in zahlreichen Bereichen und im Hinblick auf verschiedene Anwendungsszenarien statt.

Dabei existieren bereits technologische Schnittstellen, die im Einzelnen eine zukunftsweisende Funktionsweise besitzen. Die Interaktion zwischen technischen und biologischen Komponenten lässt sich generell in elektrische, chemische, mechanische und optische Interaktionsebenen bzw. Wirkprinzipien kategorisieren. Diese Wirkweisen finden sich dabei in Bezug auf eine Interaktion mit ganzen Zellen, Organellen und oder einzelnen Biomolekülen wieder.

Aktuelle Entwicklungen fokussieren sich dabei maßgeblich auf eine unidirektionale Kommunikation, sprich auf die Übersetzung biologischer Signale in technische oder umgekehrt. Darüber hinaus sind Systeme, die biologische Komponenten auf molekularer oder zellulärer Ebene direkt in technische Bauteile integrieren noch wenig verbreitet, insbesondere wenn komplexere biologische Funktionalitäten für die Wirkprinzipien herangezogen werden (z.B. enzymatische oder metabolische Aktivität von Zellen, geometrische oder mechanische Eigenschaften von Biomolekülen und Zellen). Revolutionäre Entwicklungen der Biologie-Technik-Schnittstellenkonzentrieren sich vor allem in den Bereichen der Technik-Zell und Technik-Molekül Interaktion. Forschungszweige die hier maßgeblichen Beitrag geleistet haben und auch noch zukünftig leisten werden, sind vor allem die Nanotechnologien, die Mikrosystemtechnik, die synthetische Biologie sowie die Molekularbiologie und Genetik.

Vor allem zur Interaktion von technischen Bauteilen mit zellulären Systemen kommen unterschiedlichste physikalische Wirkprinzipien zum Einsatz. Elektrische, chemische, mechanische / magnetische oder optische Wirkprinzipien erlauben eine Kopplung an Zellen oder an einzelne Bestandteile davon, wobei die Intaktheit und Funktionalität der Zellen eine Grundvoraussetzung für die Funktionsweise der Schnittstelle ist. Zusätzlich werden funktionale Schnittstellen über eine gezielte Kompartimentierung von Zellen erreicht.

Ein typisches Beispiel für die Nutzbarmachung einzelner Zellen über elektrische Signale sind Neuronenchips oder auch Multielektrodenarrays (MEAs), die neuronale Signale mit elektrischen Schaltkreisen verbinden. Hier existieren bereits Chips, die sowohl *in vitro* als auch *in vivo* im Menschen Anwendung finden (Wander & Rao 2014; Paninski & Cunningham 2018).

Chemische Interaktionsebenen finden sich zum Beispiel in verschiedenen Sensorsystemen wieder, bei denen ganze Zellen in ihrer Funktionalität zum Einsatz kommen. Über chemische Moleküle werden spezifische Antworten in den integrierten Zellen, die über native oder gentechnisch modifizierte Reportermoleküle verfügen, ausgelöst (z.B. in Reporterzelllinien).

Eine mechanische Kopplung von Zellen an technische Bauteile macht sich zum Nutzen, dass Zellen nicht nur über chemoresponsive Rezeptoren, sondern auch über mechanoresponsive Rezeptoren verfügen, die gezielt und vor allem auch



räumlich aufgelöst angesprochen werden können (Hoffman et al. 2011). Die Rasterkraftmikroskopie nutzt dieses Prinzip zur Erforschung verschiedener Zellcharakteristika aus und ist darüber hinaus in der Lage spezifische zelluläre Antworten auszulösen. Damit einhergehend sind verschiedene Nanomaterialien und Strukturen in der Lage das zelluläre Verhalten über eine Veränderung der mechanischen Zustände und Geometrien zu ändern und zu steuern (Extance 2018; Aydin et al. 2012).

Ein relativ neues Forschungsfeld, das eine Kopplung technischer und biologischer Systeme über optische Signale erlaubt ist die Optogenetik. Zellen werden hier gezielt mit Photorezeptoren ausgestattet, so dass zelluläre Antworten über Licht verschiedener Wellenlänge gesteuert und ausgelesen werden können (Deisseroth 2011; Pastrana 2011; Berndt & Deisseroth 2015). Nicht zuletzt erfolgt eine Interaktion oft über eine eher passive Kompartimentierung von Zellen in technischen Bauteilen. In diesen Kompartimenten können Bedingungen für zelluläres Wachstum und Verhalten dann gezielt eingestellt werden. Oftmals kombinieren sich hier zuvor beschriebene Wirkprinzipien und schaffen ein komplexes Steuerungsszenario für das biologische System (Cao et al. 2017; Liu et al. 2018).

Für die Kopplung technischer Bauteile an einzelne Moleküle kommen maßgeblich chemische, physikalische oder synthetische Wirkweisen zum Einsatz. Dabei kennt man die Verwendung einzelner Biomoleküle schon lange im Bereich der Materialwissenschaften (z.B. funktionalisierte Oberflächen und Beschichtungen) (Xia et al. 2018) oder im Bereich der Biosensorik (Integration von z.B. Proteinen oder Nukleinsäuren) (Hammond et al. 2016; Bhalla et al. 2016). Klassische Biosensoren enthalten immobilisierte biologische Moleküle, wie zum Beispiel Peptide oder Antikörper, welche durch Interaktion mit dem Analyten zu physikochemischen Veränderungen führen. Diese Veränderungen werden mit Hilfe eines Signalumwandlers erfasst und technisch auswertbar gemacht.

Essentielle Disziplinen zur Entwicklung von biologisch und technisch gekoppelten Systemen sind daher die Regelungs- und Sensortechnik, Mikrorobotik, Mikrosystemtechnik, Informatik sowie biologisch und biotechnische Fachrichtungen. Diese Einschätzung wurde auch im Rahmen der Expertenbefragungen und Workshops bekräftigt, in denen diesen Fachrichtungen eine Schlüsselrolle zugeschrieben wurde.

Anhand der hier aufgeführten Beispiele wird allerdings auch deutlich, dass eine Kopplung technischer Komponenten mit zellulären Strukturen maßgeblich zur Steuerung biologischer Systeme über die Technik dient. Biologische Signale werden dann sensortechnisch erfasst und zur Auswertung weitergeleitet. Beispiele in denen biologische Systeme selbst als Akteur fungieren, entweder zur Steuerung einer technischen Komponente oder zur Steuerung einer weiteren biologischen Einheit sind dagegen selten. Weiterhin findet eine Adaptation der technischen oder biologischen Komponenten in Abhängigkeit des jeweiligen Gegenparts dabei de facto nicht statt. So können sich zum Beispiel Biosensoren nicht flexibel auf verschiedene Analyten oder Konzentrationsbereiche einstellen und neigen zur Korrosion, beziehungsweise sind in ihrer Regenerationsfähigkeit und damit im kontinuierlichen Betrieb stark eingeschränkt.



Die nächste Stufe der biotechnischen Schnittstellen, so genannte biointelligente Schnittstellen und Systeme, sollten daher eine Kommunikationsbefähigung von biologischem zu technischem System und umgekehrt, sowie eine Steuerung und Echtzeiterfassung der Systemzustände beinhalten.

Dazu ist eine Weiterentwicklung der Einzeltechnologien bei gleichzeitiger Kombination aller Bausteine zur bidirektionalen Kommunikationsbefähigung entscheidend. Schaltbare biologische Komponenten, biologische Aktoren und Sensoren spielen dabei eine ebenso entscheidende Rolle, wie verschiedenste miniaturisierte biologisch kompatible technische Bauteile.

Bereits heute gibt es Beispiele einige wenige Beispiele für voll gesteuerte Systeme bzw. bidirektionale Schnittstellen, die über das Forschungsstadium hinausgehen und bereits in technischen Prototypen umgesetzt sind. Bioreaktoren, die mit integrierten, onlinefähigen Sensoren ausgestattet sind, und eine konstante Regelung des Systems erlauben sind hier klassische Beispiele (Sommeregger et al. 2017).

Neuartige, miniaturisierte Sequenzierungstechnologien basieren nicht mehr auf der optischen Auswertung farblich markierten Nukleinsäurestränge, sondern verwenden integrierte biologische Sensoren, dessen sequenzabhängige Konformationsänderung zu einer Änderung der Spannung im technischen Bauteil führt und direkt in Sequenzinformation umgesetzt werden kann (Lu et al. 2016; Loose et al. 2016). Ein weiteres Beispiel für eine bereits bestehende biointelligente Schnittstelle, sind zellbasierte Sensorchips zur Geruchs/Sprengstofferkennung, die auf sogenannten MEA/ Patch Clamptechnologien basieren. Auch hier sind Zellen in einem technischen Sensormodul verbaut und können über ihre Funktion direkt die Sensorantwort steuern. Dabei ist eine kontinuierliche Messung über viele Messzyklen möglich (Anecchino et al. 2017).

Die Weiterentwicklung solcher Systeme und die Integration in verschiedene Anwendungsbereiche über die Life Sciences und Biotechnologie hinaus werden Forschungsschwerpunkte der kommenden Jahre darstellen. Basierend auf den vorliegenden Studienergebnissen und dazugehöriger Literaturrecherche sind dazu Entwicklungen in unterschiedlichen Forschungs- und Gestaltungsfeldern nötig wie nachfolgend detailliert skizziert.



3 Forschungsthemenⁱ

Die in entwickelte Vision einer biointelligenten Produktion mit dazugehörigen echtzeitfähigen und kommunikationsfähigen Biologie-Technik-Schnittstellen erfordern grundlegende Entwicklungen in verschiedenen Fachrichtungen und Wissenschaftsdisziplinen. Die fehlenden Elemente hierfür sind insbesondere geeignete Sensoren, Aktoren, Algorithmen und Modelle für digitale Abbilder des biologischen Systems sowie in besonderem Maße deren informativisch geregelte Interaktion. Grundlegende Elemente, die die Basis für die flächendeckende Entwicklung von Biologie-Technik-Schnittstellen schaffen sollen beinhalten dabei die Schaffung eines gemeinsamen Sprachraums, eines einheitlichen Begriffsverständnisses sowie die Etablierung von Standards.

Basierend auf den Projektergebnissen ergeben sich daraus neben wichtigen Handlungsfeldern zur Standardisierung und Normierung mehrere Forschungsfelder für die Bereiche Regelungstechnik, Sensortechnik, Mikrorobotik, Mikrosystemtechnik, Additive Fertigung, Synthetische Biologie, Systembiologie sowie Datenauswertung und Algorithmik.

Für den Bereich der Regelungstechnik gilt es neue, regelungstechnische Grundlagenmodelle zu entwickeln sowie die Kompatibilität bekannter regelungstechnischer Prinzipien in Biologie-Technik-Schnittstellen zu überprüfen (Sommeregger et al. 2017). Darüber hinaus kommt der Entwicklung spezifischer biologischer Aktoren eine entscheidende Bedeutung zu, die entweder biologische Bestandteile oder aber technische Prozesse steuern und realisieren können. Für biobasierte Aktorik kommen bspw. Bakteriophagen als Forschungsgegenstände infrage, aber auch jegliche Formen von programmierten Mikroorganismen, die über eine Schnittstelle zu Technik verfügen. Die Regelungstechnik kann sich auf einer abstrakten Ebene von Regelalgorithmen aus der Biologie inspirieren lassen, wie bspw. dem Schwarmverhalten von Fischen oder Ameisen aus makroskopischer oder der Genregulation auf molekularer Ebene.

Um die skizzierte Art einer Biologie-Technik-Schnittstelle steuern und regeln zu können muss die Sensortechnik ebenfalls hochentwickelt sein. Wegweisende Forschungsfragen liegen hier vor allem in der Sensorintegration zur Online-Messung, aber auch in der Entwicklung von multivariaten, biobasierten, nichtinvasiven und nichtverbrauchenden Sensortechniken und Prinzipien. Dabei gewinnen Softsensoren mit zugrundeliegenden Prozessmodellen und neue Konzepte für Biosensoren zunehmend an Relevanz (Whitford 2017; Whitford & Hoying 2017).

Die Mikrosystemtechnik, die schon heute Mikrofluidik und Chipplattformen für Zellsysteme (z. B. Organ-on-a Chip) bereitstellt, wird nach Meinung der Experten künftig weiter an Bedeutung gewinnen, wenn es um die Integration molekularer oder zellulärer Bestandteile in technische Systeme geht. Eine standardisierte, multimodale und transferierbare Entwicklung von Mikrosystemen wird als weiteres wichtiges Forschungsfeld angesehen. Gleichzeitig gilt es hier neue Kopplungsmechanismen zur Verbindung und



Integration biologischer und technischer Komponenten zu erforschen (Esch et al. 2015; Low & Tagle 2017).

Analog zur Mikrosystemtechnik, erlaubt die Mikrorobotik die Realisierung von biotechnischen Schnittstellen direkt zum Menschen im Sinne einer Unterstützung des Menschen im Wertschöpfungskontext. Die Erforschung neurorobotischer Bausteine zur Sinneserkennung und zur Entwicklung von Assistenzsystemen zur Unterstützung des Menschen im Arbeitsumfeld bilden hier wichtige Forschungsfelder (Zander, Kothe 2011; Brunner 2016).

Zur gezielten Herstellung von Biologie-Technik-Schnittstellen und zur schonenden Handhabung von biologischen Komponenten wird die Additive Fertigung eine Schlüsselrolle einnehmen. Dabei gilt es, Forschungsfelder wie das Bioprinting weiter auszubauen und durch neue Technologien im Bereich des 3D- und 4D-Drucks zu ergänzen (Castro et al. 2017; Shin et al. 2017). Schonende Herstellverfahren sind hier ebenso gefragt, wie die Entwicklung und Verwendung neuer biokompatibler Materialien. Dabei gilt es vor allem zu beachten, das heute in diesen Bereichen noch weitgehend Standards und Erfahrungswerte zur Qualität dieser Produkte fehlt, weshalb die Qualitätssicherung in diesem Bereich ein weiteres Forschungsfeld darstellen wird (<https://quality-engineering.industrie.de/forum-qualitaetssicherung-bei-additiven-verfahren/>).

Auch im biologischen Teil einer Biologie-Technik-Schnittstelle ergeben sich aus den Projektergebnissen weitreichende Forschungsbedarfe. Vor allem in den Handlungsfeldern Synthetische Biologie und Systembiologie liegt ein großes Potenzial zur Generierung biointelligenter Schnittstellen (Cameron et al. 2014). Forschungsansätze in der synthetischen Biologie bieten die Chance, zielgerichtet biologische Moleküle und Komponenten in technische Systeme zu integrieren und über eine Auswahl ausgewählter Funktionskomponenten (semisynthetische Systeme) die Komplexität in Biologie-Technik-Schnittstellen zu reduzieren und beherrschbar zu machen.

Wie bereits oben skizziert, kommt dabei der Entwicklung spezifischer biologischer Aktoren eine entscheidende Bedeutung zu, die entweder biologische Bestandteile oder aber technische Prozesse steuern und realisieren können (beispielsweise biologische Sensor-Aktor-Systeme auf der Basis von funktionalisierten Mikroorganismen (BioSAM), TU Dresden). Große Chancen werden außerdem in neuen Technologien zur Genmodifizierung (z.B. CRISPR/Cas) oder der Nutzung biologischer Moleküle als Baustoffe und Lastträger gesehen (Praetorius et al. 2017; Lino et al. 2018; Shipman et al. 2017). Gleichzeitig erlauben systembiologische Ansätze ein besseres Verständnis sowie prädiktive Modelle der biologischen Prozesse und Wirkkomponenten und liefern damit die Datengrundlage für neuartige Sensorkonzepte.

Zur final angestrebten Kommunikationsbefähigung von technischen und biologischen Systemen wird die Datenauswertung und Algorithmik künftig stark an Bedeutung gewinnen. Die Weiterentwicklung neuronaler Netzwerke und selbstlernender Algorithmen wird hierbei von allen Branchenvertretern als besonders wichtig eingeschätzt. Gleichzeitig gilt es, biologische Prozesse durch



eine breitere Datenbasis abzubilden, mit digitalen Abbildern zu untermauern und zu modellieren (Whitford 2017). Dabei soll die Gegenüberstellung und Analyse von Kommunikationsmechanismen in technischen und biologischen Systemen helfen das Wissen um Modellierung und digitale Abbilder in biologische Bereiche und Prozesse zu transferieren. Gleichzeitig wird ein modellbasiertes Design biotechnischer Schnittstellen und biochemischer Vorgänge in technischen Systemen helfen, neue Konzepte für biotechnische Schnittstellen zu entwerfen und deren Funktionalität vorhersagbar zu machen (Hammer 2018; Romero-Torres et al. 2017).



4 Gestaltungsthemen

Die Analyse der identifizierten industriellen und gesellschaftlichen Herausforderungen resultiert ebenfalls in einem konkreten Gestaltungsbedarf. Aus Sicht der Experten bedarf es zu einer erfolgreichen biologischen Transformation der industriellen Wertschöpfung mit neuartigen und technologisch hoch entwickelten Biologie-Technik-Schnittstellen vor allem neuen Herangehensweisen zur Befähigung des Informationsaustauschs und zum Setzen der Grundlagen für eine interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Hier stehen vor allem die Verbesserung des Verständnisses biologischer Prozesse, die Standardisierung sowie eine Erhöhung der Robustheit, Geschwindigkeit und Transferierbarkeit von Biologie-Technik-Schnittstellen im Vordergrund. Wie bereits bei den Forschungsfeldern beschrieben, empfiehlt sich auf Basis der erzielten Projektergebnisse einen stärkeren Fokus auf die Schaffung eines gemeinsamen Sprachraums, eines einheitlichen Begriffsverständnisses sowie die Etablierung von Standards zu legen, die gleichzeitig auch gesellschaftliche Hemmnisse und Forderungen adressieren (Schütte 2018). Gleichzeitig ermöglicht dieses Vorgehen einen erleichterten Transfer von Biologisch-Technischen-Schnittstellen und Technologien in klassischerweise biologieferne Branchen und Industriezweige.

Die gemeinsame Definition eines biointelligenten Systemdesigns inklusive der Schaffung eines ganzheitlichen Verständnisses von biologische Abläufen und deren Wechselwirkungen in technischen Systemen bilden hierfür weitere Grundlagen. Die Definition einer gemeinsamen Roadmap für das Handlungsfeld Biologie-Technik-Schnittstelle zwischen verschiedenen Stakeholdern des Entwicklungsfeldes trägt dabei direkt zum gemeinsamen Verständnis und zu einem besseren Informationsaustausch bei.

In der Gesellschaft ist die Vision der Realisierung einer Kommunikationsfähigkeit zwischen technischen und biologischen Systemen bereits in Ansätzen bekannt. Technologische Potentiale und Risiken werden dabei gleichsam kontrovers diskutiert (Leopoldina 2015, Leopoldina 2017). Aspekte, die zur Schaffung eines gesetzlichen Rahmens, zur Förderung des interdisziplinären Austauschs, sowie zur Bewertung der Risiken und Folgen dienen, gilt es daher verstärkt in diesem Gestaltungsfeld zu adressieren (Leopoldina 2015) um somit auch langfristig eine gesellschaftliche Akzeptanz zu gewährleisten.



5 Zusammenfassung und Fazit

Die biologische Transformation beinhaltet die Konvergenz zwischen biologischen, technischen und informatorischen Systemen. Damit kommt der Erforschung und Entwicklung von direkten Schnittstellen zwischen Biologie und Technik für biologisch transformierte Wertschöpfungssysteme höchste Relevanz zu.

Die hier entwickelte Vision einer biointelligenten Produktion beinhaltet dazugehörige echtzeitfähige und kommunikationsfähige Biologie-Technik-Schnittstellen, die wiederum Grundlegende Entwicklungen in verschiedenen Fachrichtungen und Wissenschaftsdisziplinen erfordern. Fehlende Elemente hierfür sind insbesondere geeignete Sensoren, Aktoren, Algorithmen und Modelle für digitale Abbilder des biologischen Systems sowie in besonderem Maße deren informatorisch geregelte Interaktion.

Die wichtigsten Schritte zur Entwicklung innovativer Biologie-Technik-Schnittstelle Schnittstellen sind:

- Die Schaffung eines einheitlichen Begriffsverständnisses und Sprachraums
- Die Definition einer Technologieentwicklungsroadmap
- Kernentwicklungen in den skizzierten Forschungsfeldern sowohl auf Ebene der Grundlagenforschung als auch der anwendungsorientierten Forschung
- Die Verknüpfung und Weiterentwicklung bereits bestehender Technologien zu Biologie-Technik-Schnittstellen
- Die Vereinfachung und Standardisierung bestehender Systeme
- Die Entwicklung von Risikobewertungskriterien und Folgenabschätzung für diese Art der Schnittstellen

Unter Einbeziehung aller Fachrichtungen und Stakeholdern entfaltet die Etablierung des Forschungs- und Gestaltungsfeld der Biologie-Technik-Schnittstelle damit nicht nur ein enormes technologisches Potential sondern repräsentiert eine Schlüsselfunktion hin zu einer nachhaltigen und effizienzgesteigerten Wertschöpfung mit einem breiten Nutzen für alle gesellschaftliche Bereiche.



Literaturverzeichnis

- Annechino, L.A. et al., 2017. Robotic Automation of In Vivo Two-Photon Targeted Whole-Cell Patch-Clamp Electrophysiology. *Neuron*.
- Aydin, D. et al., 2012. Micro- and Nanopatterning of Active Biomolecules and Cells. In *Intelligent Surfaces in Biotechnology: Scientific and Engineering Concepts, Enabling Technologies, and Translation to Bio-Oriented Applications*.
- Berndt, A. & Deisseroth, K., 2016. Expanding the optogenetics toolkit. *Science*.
- Bhalla, N. et al., 2016. Introduction to biosensors. *Essays in biochemistry*, 60(1), pp.1–8.
- Brunner, C. et al., 2015. BNCI Horizon 2020: towards a roadmap for the BCI community, *Brain-Comput. Interfaces*, vol. 2, no. 1, pp. 1–10, Jan. 2015.
- Cameron, D.E., Bashor, C.J. & Collins, J.J., 2014. A brief history of synthetic biology. *Nature Reviews Microbiology*.
- Cao, Y. et al., 2017. Programmable assembly of pressure sensors using pattern-forming bacteria. *Nature Biotechnology*.
- Castro, N.J. et al., 2017. Current developments in multifunctional smart materials for 3D/4D bioprinting. *Current Opinion in Biomedical Engineering*.
- Deisseroth, K., 2011. Optogenetics. *Nature Methods*.
- Esch, E.W., Bahinski, A. & Huh, D., 2015. Organs-on-chips at the frontiers of drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*.
- Extance, A., 2018. How atomic imaging is being pushed to its limit. *Nature*.
- Hammer, C., 2018. Digitisation & industry 4.0 in pharma production. *ONdrugDelivery*.
- Hammond, J.L. et al., 2016. Electrochemical biosensors and nanobiosensors. *Essays In Biochemistry*.
- Hoffman, B.D., Grashoff, C. & Schwartz, M.A., 2011. Dynamic molecular processes mediate cellular mechanotransduction. *Nature*.
- Leopoldina, Die Synthetische Biologie in der öffentlichen Meinungsbildung (2015); Überlegungen im Kontext der wissenschaftsbasierten Beratung von Politik und Öffentlichkeit (2015, 124 Seiten, 57 Tabellen, ISBN: 978-3-8047-3325-1)
- Leopoldina: „Ethische und rechtliche Beurteilung des genome editing in der Forschung an humanen Zellen“ https://www.leopoldina.org/uploads/tx.../2017_Diskussionspapier_GenomeEditing.pdf
- Leopoldina, acatech, Union der deutschen Akademien der Wissenschaften Deutsche Forschungsgemeinschaft: Stellungnahme zu den „Chancen und Grenzen des genome editing“ 2015; <https://www.leopoldina.org/publikationen/detailansicht/publication/chancen-und-grenzen-des-genome-editing-2015/>
- Lino, C.A. et al., 2018. Delivering CRISPR: a review of the challenges and approaches. *Drug Delivery*.
- Liu, X. et al., 2018. 3D Printing of Living Responsive Materials and Devices. *Advanced Materials*.
- Loose, M., Malla, S. & Stout, M., 2016. Real-time selective sequencing using nanopore technology. *Nature Methods*.
- Low, L.A. & Tagle, D.A., 2017. Organs-on-chips: Progress, challenges, and future directions. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 242(16), pp.1573–1578.
- Lu, H., Giordano, F. & Ning, Z., 2016. Oxford Nanopore MinION Sequencing and Genome Assembly. *Genomics, Proteomics and Bioinformatics*.
- Paninski, L. & Cunningham, J.P., 2018. Neural data science: accelerating the experiment-analysis-theory cycle in large-scale neuroscience. *Current Opinion in Neurobiology*.
- Pastrana, E., 2011. Optogenetics: Controlling cell function with light. *Nature Methods*.
- Praetorius, F. et al., 2017. Biotechnological mass production of DNA origami. *Nature*.
- Romero-Torres, S., Moyne, J. & Kidambi, M., 2017. Towards pharma 4.0; Leveraging lessons and innovation from Silicon valley. *American Pharmaceutical Review*.



- Schütte, G., 2018. What kind of innovation policy does the bioeconomy need? *New Biotechnology*.
- Shin, D.G., Kim, T.H. & Kim, D.E., 2017. Review of 4D printing materials and their properties. *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing - Green Technology*.
- Shipman, S.L. et al., 2017. CRISPR-Cas encoding of a digital movie into the genomes of a population of living bacteria. *Nature*.
- Sommeregger, W. et al., 2017. Quality by control: Towards model predictive control of mammalian cell culture bioprocesses. *Biotechnology Journal*.
- Wander, J.D. & Rao, R.P.N., 2014. Brain-computer interfaces: a powerful tool for scientific inquiry. *Current opinion in neurobiology*.
- Whitford, W., 2017. The era of digital biomanufacturing. *BioProcess International*.
- Whitford, W. & Hoying, J.B., 2017. Digital biomanufacturing supporting vascularization in 3D bioprinting. *International Journal of Bioprinting*.
- Xia, H. et al., 2018. Tissue repair and regeneration with endogenous stem cells. *Nature Reviews Materials*, 3(7), pp.174–193. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41578-018-0027-6>.
- Zander, T. O., Kothe, C., 2011. Towards passive brain-computer interfaces: applying brain-computer interface technology to human-machine systems in general," *J. Neural Eng.*, vol. 8, no. 2, p. 025005, Apr. 2011.
-