

Biotechnologie & Mikrobiologie

POSTGRADUIERTE QUALIFIKATIONSKURSE

"VORAUSSCHAU DER GRÜNEN TECHNOLOGIE AUF DIE HERAUSFORDERUNGEN DER BIOTECHNOLOGIE UND IKT"

DIGIT-BIOTECH

2019-1-BG01-KA203-062371

DIGIT~Bio~TECH



LO1 SYSTEMBIOLOGIE UND OMICS-TECHNOLOGIE

Fortgeschrittenes Niveau

AUTOR:

VENTSISLAVA PETROVA

Inhalt

Inhalt 2
OMICS-Technologien zur Verbesserung der Lebensqualität 3
OMICS Technologien und Molekulare Medizin 3
OMICs-Technologien in der Diagnostik 4
OMICs-Analyse zur Aufdeckung der genetischen Architektur von Volkskrankheiten 9
Anwendung des OMICs-Ansatzes bei der Behandlung von Krankheiten 10
OMICs-Technologien zur Krankheitsprävention - Zukunftsperspektiven 12
Anwendung von OMICS-Technologien in der Toxikologie 12
Toxikologische Untersuchungen über OMICs-Analyse 13
OMICs-Anwendungen für toxikologische Risikobewertung und Zulassungsanträge 18
Umwelt-OMICS und Biodiversität 19
Einzelzell-Genomik 20
Omics-Ansätze in der industriellen Biotechnologie und Bioprozesstechnik 25
Omics-geführte Biotechnologie 26
Nutri-omics Forschung 31
Genomik und Ernährung 31
Traskriptomik und Ernährung 33
Proteomik und Ernährung 34
Matbolomics und Ernährung 34
Ernährung und andere OMICs 35
Verweise 36

OMICS-Technologien zur Verbesserung der Lebensqualität

OMICS TECHNOLOGIEN UND MOLEKULARE MEDIZIN

Fortschritte in den Omics-Technologien - wie Genomics, Transcriptomics, Proteomics und Metabolomics - haben begonnen, Medizin auf einer außerordentlich detaillierten molekularen Ebene zu ermöglichen. Die schnell sinkenden Kosten der Hochdurchsatz-Sequenzierung und anderer massiv-paralleler Technologien, wie der Massenspektrometrie, ermöglichen deren Einsatz in der klinischen Forschung und Praxis. Exom- und Genomsequenzierung werden bereits eingesetzt, um Diagnosen zu unterstützen, insbesondere bei seltenen Krankheiten, um Informationen über die Krebsbehandlung und den Krankheitsverlauf zu erhalten und, in ersten Ansätzen, um Vorhersagemodelle für Krankheiten bei gesunden Personen zu erstellen. Zahlreiche Forschungsbemühungen und Unternehmen konzentrieren sich auf genomweite Profile von genetischen, Genexpressions- und anderen Omics-Daten, wie z. B. dem Mikrobiom, als Biomarker für Krankheiten. Diese Techniken wurden auch bei der Identifizierung von Risikoloci für Krankheiten, bei der Definition der genauen Pathophysiologie der Krankheit sowie bei der Durchführung von Forschungen im Bereich Occupational Environmental Health (OEH) eingesetzt.

Im Idealfall werden verschiedene Technologien kombiniert, um sowohl die Diagnose von Krankheiten zu unterstützen als auch ein ganzheitliches Bild des menschlichen Phänotyps und der Krankheit zu erstellen. Die Implementierung von Multi-Omics-Daten führt jedoch zu neuen Herausforderungen in der Informatik und Interpretation. Welchen Einfluss kann die integrative Omics-Technologie auf die Medizin haben, indem sie sowohl beim Gesundheitsmanagement als auch bei der Diagnose und Behandlung von Krankheiten hilft? Um die Behandlungsergebnisse zu verbessern und unerwünschte Ereignisse zu reduzieren, die sowohl für den Arzt als auch für den Patienten von Bedeutung sind, besteht eine der perspektivischen Lösungen in der Entwicklung der personalisierten Medizin - einer maßgeschneiderten medizinischen Behandlung, die auf die Eigenschaften, Bedürfnisse und das einzigartige molekulare und genetische Profil des Einzelnen abgestimmt ist (Abb. 1).

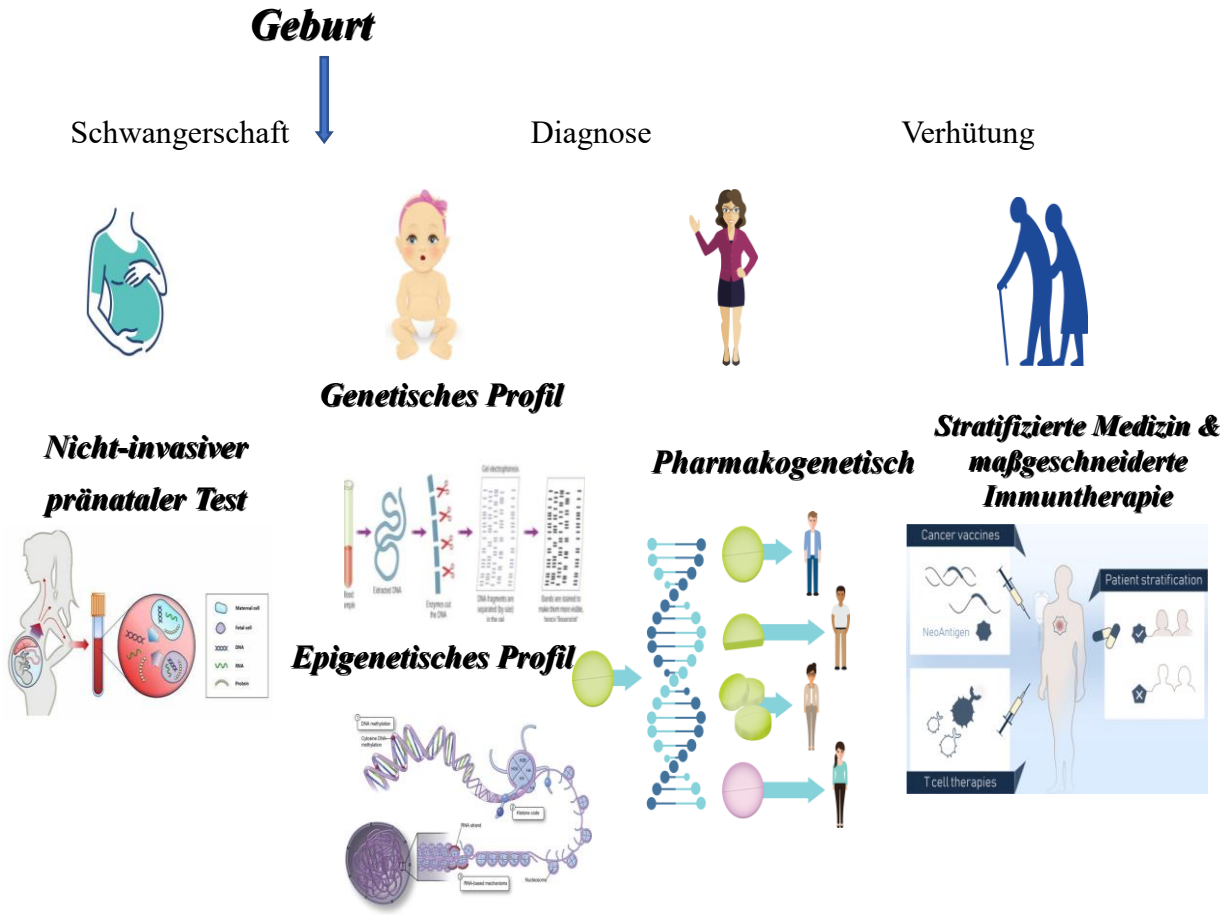


Abb. 1. Personalisierte Medizin über die gesamte Lebensspanne

1. OMICs-Technologien in der Diagnostik

PRÄNATALE DIAGNOSTIK

Nahezu 10 % der Kinderkrankheiten und 20 % der Todesfälle bei Säuglingen sind auf Mendelsche Krankheiten zurückzuführen. Genetische Defekte können eine große Gefahr für die

Gesundheit des Babys darstellen. Um dieses Problem zu überwinden, werden die neuesten Entwicklungen in den Omics-Technologien bereits vor der Geburt eingesetzt. Pränatales Screening ist in vielen Ländern weit verbreitet, um nicht nur Anomalien eines Fötus zu untersuchen, sondern auch die möglichen Risiken von Krankheiten oder abnormalen Zuständen nach der Geburt. Wenn eine genetische Veranlagung vorliegt, wie z. B. Mukoviszidose oder Muskeldystrophie, wird die Konsultation eines Facharztes oder einer Gendiagnosefirma von großer Bedeutung. Die neuesten Innovationen in der Molekular- und Zellbiologie ermöglichten verschiedene genetische Diagnosen für Föten. Bis vor kurzem wurden verschiedene invasive Technologien wie die Amniozentese und die Chorionzottenbiopsie angewandt. Obwohl die Verfahren verbessert wurden, besteht immer noch das Risiko einer Fehlgeburt und ernsthafter Nebenwirkungen. Einer der innovativen Versuche, die Nebenwirkungen der konventionellen invasiven Technologien zu vermeiden, ist die Isolierung und Analyse von fetalen kernhaltigen Zellen aus mütterlichem Blut. Leider ist die Anzahl der fötalen Zellen, die isoliert werden können, etwa 3-5 Zellen pro 30 ml mütterlichen Blutes. Der große Sprung auf dem Gebiet der nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) wurde nach dem Fortschritt der Omics-Technologien und ihrer Kombination mit verschiedenen experimentellen Ansätzen gemacht. Der Einsatz der DNA-Amplifikationstechnologie in Kombination mit NGS ermöglichte den direkten Nachweis der fetalen DNA im mütterlichen Blut. Gegenwärtig wird ein solcher Ansatz zur Bestimmung des Geschlechts und der Rhesus-Blutgruppe sowie zur Analyse von chromosomalen Aneuploidien verwendet. Die zellfreie fetale DNA wird typischerweise im mütterlichen Blut während des Prozesses der Apoptose der Plazentazellen freigesetzt. Die fragmentierte zellfreie fetale DNA ist ~200 bp lang und hat eine Halbwertszeit von ~16 min und kann im mütterlichen Plasma ab der frühen Schwangerschaft (5-7 Wochen) nachgewiesen werden. Zusätzlich zur fetalen DNA können auch fetale RNAs für den NIPT verwendet werden. Zum Beispiel kann eine fetale Trisomie 21 diagnostiziert werden, indem das allelische Verhältnis der PLAC4 mRNA überprüft wird, die von Chromosom 21 in der Plazenta produziert wird. Wenn ein Baby heterogene Allele von den Eltern erhält, deutet ein ungleiches Allelverhältnis (2 : 1) auf eine Trisomie hin.

Die Integration von fetalen genomischen, transkriptomischen, proteomischen, metabolomischen und epigenetischen Daten wird dazu beitragen, die pränatale genetische Diagnostik voranzutreiben. Auf diese Weise könnte jede genetische Störung in einem frühen Stadium der Schwangerschaft durch die Anwendung nicht-invasiver Ansätze identifiziert werden. Allerdings gibt es einige Bedenken hinsichtlich der Aufwerfung ernsthafter ethischer Fragen, die sich bei der Verwendung fortschrittlicher Genomtechnologie ergeben können. Daher sollten weitere Studien über die Auswirkungen neuer Technologien auf die Gesellschaft, wie z. B. mögliche Diskriminierung aufgrund genetischer Informationen, unbestimmte schädliche Auswirkungen der Nanotechnologien auf Mensch und Natur sowie Urheberrechtsverletzungen aufgrund der Entwicklung der Informationstechnologie, in Betracht gezogen werden (siehe LO8).

LAB-ON-A-CHIP-TECHNOLOGIE IN DER DIAGNOSTIK

Schon bald nach der Entwicklung von mikro-elektromechanischen Systemen (MEMS) wurde der potenzielle Einsatz dieser miniaturisierten Plattformen für verschiedene Anwendungen entdeckt. In den letzten Jahrzehnten hat das Interesse an biologischen oder biomedizinischen MEMS (BioMEMS) deutlich zugenommen und sie haben weit verbreitete Anwendungen in verschiedenen Bereichen der Biowissenschaften gefunden, darunter Diagnostik, Therapeutik, Medikamentenabgabe, Biosensoren und Tissue Engineering. Diese integrierten Systeme sind auch als "Lab-on-a-Chip" (LOC) oder "Mikro-Total-Analyse-Systeme" (μTAS) bekannt und bieten einen soliden Weg zur Miniaturisierung, Integration, Automatisierung und Parallelisierung chemischer Prozesse.

Lab-on-a-Chip-Geräte integrieren mehrere Laborfunktionen auf einem einzigen Chip (von wenigen Quadratmillimetern bis zu einigen Quadratzentimetern Größe). Diese Plattformen ermöglichen komplexe chemische und/oder biologische Analysen, die im Vergleich zu konventionellen Labortests billiger, schneller, kontrollierbarer und leistungsfähiger sind als biochemische Assays in sehr kleinem Maßstab. Sie sind in der Lage, extrem kleine Flüssigkeitsvolumina bis hinunter zu weniger als ein paar Pikolitern (wenige Mikrotropfen Vollblut, Plasma, Speichel, Träne, Urin oder Schweiß) zu verarbeiten. Diese Tatsache ist sehr wichtig für viele klinische Studien, bei denen in der Regel sehr kleine Volumina an Patientenproben zur Verfügung stehen. Außerdem kann die Automatisierung mit der Eliminierung der menschlichen Störparameter die Zuverlässigkeit in der Analyse erhöhen.

LOC wurde in verschiedenen Anwendungen eingesetzt, wie z. B.: DNA-Extraktion und -Reinigung, PCR, qPCR, molekularer Nachweis, Elektrophorese, etc.

LOC für DNA-Extraktion und Aufreinigung: Für diagnostische Assays müssen Nukleinsäuren oft aus Zellen aufgereinigt werden. Der Prozess der DNA-Extraktion umfasst im Allgemeinen zwei Schritte: die Zelllyse durch Zerstörung der Zell- und Kernmembran und die Aufreinigung der DNA von Membranlipiden, Proteinen und RNA. Die Zelllyse auf LOC-Geräten kann durch verschiedene Arten von Lyse-Methoden erreicht werden: chemische, thermische, Ultraschall-, elektrische, mechanische oder eine andere Art der Lyse. Die bekannten DNA-Reinigungsmethoden durch Extraktionssäulen, die die DNA-Adsorption an Siliziumdioxid-Perlen unter bestimmten Pufferbedingungen nutzen, sind auch für mikrofluidische Techniken adaptierbar.

LOC-Geräte für PCR, qPCR und molekulare Detektion: Nach der DNA-Extraktion ist die häufigste Analyse die PCR. Die Bedeutung der PCR in der genomischen Analyse führte zur Entwicklung zahlreicher LOC-Geräte. Die Miniaturisierung des Volumens und das hohe Verhältnis von Oberfläche zu Volumen definieren einen schnellen thermischen Transfer und eine genauere PCR. Diese Analyse erfordert eine Nachanalyse und Größenbestimmung der Amplikons, die in der Regel durch Elektrophorese durchgeführt wird. Mit der Einführung der LOCs war die DNA-Elektrophorese einer der ersten molekularen Prozesse, der auf einem Chip integriert wurde. Durch diese Miniaturisierung wird die Gesamtprozesszeit noch weiter verkürzt und der Reagenzienverbrauch reduziert.

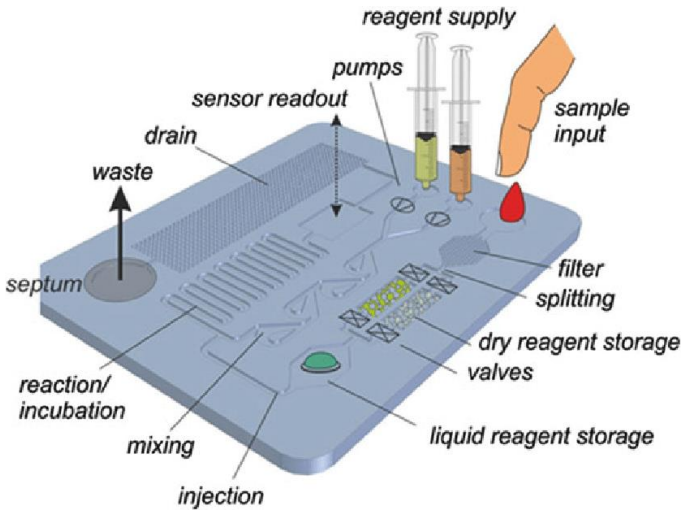


Abb. 2. Lab-on-a-Chip-Gerät

qPCR ist eine weitere Technik, die an LOC-Geräte angepasst wurde. Unter Verwendung eines ultraschnellen Druckreglers und eines Fluoreszenz-Readers wurde ein ultraschnelles qPCR-Mikrofluidiksystem für den molekularen Nachweis von Krankheiten wie Anthrax und Ebola entwickelt. Die Nachweiseffizienz ist identisch mit der kommerzieller Systeme und die Ergebnisse sind in weniger als 8 Minuten zu erreichen, was 7-15 mal schneller ist als bei den traditionell verwendeten Systemen. Ein weiterer fortschrittlicher Bereich ist die digitale Mikrofluidik, die sich mit Emulsionen und Tröpfchen in LOC-Geräten beschäftigt. Kleinste DNA-Mengen können in den Tröpfchen aufgenommen werden, und die Nachweisgrenzen können mit einer Kopienzahl-Detektion innerhalb der LOC-Tröpfchen-qPCR verbessert werden.

Genomische Anwendung: Durch die zahlreichen Sequenzierprojekte, wie z. B. das Human Genome Project, hat das Gebiet der Genomik in den letzten Jahren eine enorme Aufmerksamkeit erfahren. Zu den derzeit in der Entwicklung befindlichen Next-Generation-Sequenzierungstechniken gehören Sequencing-by-Hybridization (SBH), Nanopore-Sequencing und Sequencing-by-Synthesis (SBS), wobei letztere viele verschiedene DNA-Polymerase-abhängige Strategien umfasst. Die Verwendung des LOC-Ansatzes ermöglicht die drastische Reduzierung von Kosten und Dauer der Hochdurchsatz-Sequenzierung.

Bei der Untersuchung der komplexen DNA-Probenexpression ist eine Integration von mehreren Biosensoren in Verbindung mit DNA-Microarrays erforderlich. Die wichtigsten Eigenschaften dieser LOCs sind Miniaturisierung, Geschwindigkeit und Präzision. Diese Technologie bietet enorme Möglichkeiten für die schnelle Multiplex-Analyse von Nukleinsäureproben, einschließlich der Diagnose

von genetischen Krankheiten, der Erkennung von Infektionserregern, der Messung der differentiellen Genexpression, des Drogenscreenings oder der forensischen Analyse.

Biochemische Anwendungen: Die LOC-Strategie ist auch bei der Kopplung enzymatischer und immunologischer Assays auf einem Einkanal-Mikrofluidikgerät anwendbar. Ein typisches Beispiel ist die gleichzeitige Messung von Glukose und Insulin. Der Schlüssel zur effektiven Realisierung eines solchen Glukose-/Insulin-Monitorings ist die Integration relevanter Probenvorbehandlungs-/Reinigungsverfahren, die für die Vollblutanalyse unerlässlich sind. Dieser innovative LOC-Ansatz lässt sich auf die Integration anderer Analysen und zusätzlicher Probenbehandlungsschritte übertragen, wie sie für die Schaffung miniaturisierter klinischer Instrumente gewünscht werden.

Proteomik: Die Proteomik ist eine der großen wissenschaftlichen Herausforderungen in der Post-Genom-Ära. LOC-Geräte sind nützlich für die Entwicklung fortschrittlicher Techniken zur Beantwortung komplexer analytischer Probleme, wie z. B. die Erstellung von Proteom-Profilen. LOC-Geräte könnten in vier Schlüsselbereichen der Proteomik eingesetzt werden: chemische Verarbeitung, Probenanreicherung und -reinigung, chemische Trennungen und Schnittstellen zur Massen-MS. Da es sich bei LOC um ein miniaturisiertes Gerät handelt, könnte es für die Trennung und Detektion von Proteinen verwendet werden. Dieses Verfahren zeichnet sich durch einen geringen Reagenzienverbrauch, eine einfache Bedienung und eine sehr schnelle Analyse aus. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Daten aus den LOC-Geräten leicht mit denen verglichen werden können, die mit 2D-PAGE gewonnen wurden. Um Proteine zu quantifizieren, wird ein LOC-MS-Proteinprofilierungsgerät entwickelt. Einige Autoren beschreiben LOC-Geräte, die für die direkte Infusion in das Massenspektrometer verwendet werden, einschließlich Kapillarelektrophorese (CE)-Trennung, On-Chip-Probenaufschluss und Infusion oder CE vor der MS-Analyse. Die Forscher verwenden Elektrospray-Ionisations-MS und konzentrieren sich auf das Schnittstellendesign zwischen LOC und dem Massenspektrometer.

Biosensoren: Zum Nachweis von Zielanalyten werden auch LOC-Biosensoren entwickelt. Solche Geräte verknüpfen ein biologisches Erkennungselement mit einem physikalischen Wandler, der das biologische Erkennungsereignis in ein elektrisches Signal umwandelt. Es gibt zwei Arten von LOC-Biosensoren: bioaffine und biokatalytische Geräte. Bioaffinitätsgeräte basieren auf der selektiven Bindung des Zielanalyten an einen oberflächenumschlossenen Ligandenpartner (z. B. Antikörper, Oligonukleotid). In Hybridisierungs-Biosensoren sind beispielsweise einzelsträngige (ss) DNA-Sonden auf der Wandleroberfläche immobilisiert. Wenn ein Duplex gebildet wird, kann dieser nach Assoziation eines entsprechenden Hybridisierungsindikators nachgewiesen werden. Andererseits wird in biokatalytischen Geräten ein immobilisiertes Enzym zur Erkennung des Zielsubstrats verwendet. Zum Beispiel Sensorstreifen mit immobilisierter Glukoseoxidase zur Überwachung von Diabetes (weitere Informationen siehe LO3).

Zellforschung: Mit LOC-Geräten könnte auch ein Experiment mit Zellen im kleinen Maßstab durchgeführt werden. Die einzelne Zelle wird innerhalb des Mikrokanals an einer vorbestimmten Stelle positioniert, was ihre Handhabung und Manipulation erleichtert. Das Mikrosystem ermöglicht die

Handhabung von kleinen Flüssigkeitsvolumina, die geringe Mengen an Analyt enthalten. LOC-Systeme bieten auch eine präzise Kontrolle der lokalen Umgebung der Zelle, indem sie die physikalische oder chemische Beschaffenheit der Oberfläche, an der die Zelle haftet, den lokalen pH-Wert und die Temperatur überwachen. Wenn die Zelle einer anderen Art von Stimuli ausgesetzt werden soll, können zahlreiche und oft komplexe Fluid-Handling-Komponenten eingesetzt werden. Wenn die Zelle Gegenstand einer weiteren Analyse ist, können die Lyse und die notwendigen analytischen Methoden ebenfalls auf derselben Plattform durchgeführt werden. So wird ein Probenverlust oder eine Verdünnung vermieden, die bei der Verwendung mehrerer Geräte unweigerlich auftreten würden.

Medikamentenentwicklung: Der Bedarf der Industrie an der Entwicklung neuer Medikamente und an der Vorhersage ihres potenziellen Verhaltens in Tieren und Zellen löst weitere analytische Anwendungen von LOC-Systemen aus: z. B. analytische Systeme zur Überwachung und Optimierung der Produktion von Proteinmedikamenten wie therapeutischen Antikörpern; Assays auf der Basis primärer menschlicher Zellen, die die Leistung in klinischen Studien am Menschen vorhersagen könnten, und Pothers. Diese LOC-Systeme sind nachweislich hoch reproduzierbar, leicht zu manipulieren und könnten routinemäßig eingesetzt werden.

2. OMICs-Analyse zur Aufdeckung der genetischen Architektur von Volkskrankheiten

Die Identifizierung von genetischen Markern, die mit einem bestimmten Krankheitsmerkmal assoziiert sind, ist eine Schlüsselfrage bei der Abschätzung des Krankheitsrisikos. Da die genetische Information eines Individuums meist unverändert bleibt, können die mutierten Sequenzen zuverlässige Marker für bestimmte Krankheiten sein. Eine der wichtigsten Anwendungen der Omics-Technologie sind in diesem Zusammenhang die genomweiten Assoziationsstudien (GWASs). Sie können häufige genetische Varianten, in der Regel Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs), identifizieren, die mit bestimmten Krankheitsmerkmalen assoziiert sind. Im Allgemeinen werden die SNP-Informationen von zwei Gruppen gesammelt, einer Patientengruppe und einer gesunden Kontrollgruppe. Dann werden sie statistisch analysiert, und die SNPs, die mit den spezifischen Krankheitsmerkmalen der entsprechenden Patientengruppe assoziiert sind, werden identifiziert.

Zum Beispiel sind Variationen im Apolipoprotein E (APOE)-Gen ein bekannter genetischer Faktor, der mit der spät einsetzenden Alzheimer-Krankheit (LOAD) korreliert ist. Nach der Auswertung von 502.627 SNPs bei 1086 AD-Patienten wurde gezeigt, dass rs4420638 auf Chromosom 19 der stärkste Marker ist, der AD-Patienten von der Kontrollgruppe unterscheidet. Ein weiterer wichtiger Erfolg wurde bei der Untersuchung von erblichen Krebserkrankungen erzielt. Die BRCA1- und BRCA2-Gene sind einer der wichtigsten genetischen Marker für erblichen Brust- und Eierstockkrebs. Diese Gene kodieren für Tumorsuppressorproteine, die bei der Reparatur von beschädigter DNA durch homologationsgerichtete Reparatur helfen. Einige Mutationen in BRCA1 und/oder BRCA2 erhöhen das

Risiko, an Brust- und/oder Eierstockkrebs zu erkranken, erheblich. Für BRCA1 wurden zwei Mutationen nachgewiesen: 185delAG und 5382insC. Etwa 55-65% der Frauen, die eine der schädlichen BRCA1-Mutationen geerbt haben, und etwa 45% der Frauen, die die BRCA2-Mutation tragen, haben bis zum Alter von 70 Jahren Brustkrebs entwickelt. Zahlreiche andere Krankheitsmarker wie autosomal-dominantes kolorektales Karzinom, Li-Fraumeni-Multikarzinom-Syndrom, Mukolipidose IV und hypertrophe Kardiomyopathie wurden ebenfalls erfolgreich mittels NGS identifiziert.

Für die häufigsten Krankheiten wie Diabetes, Fettleibigkeit, Schizophrenie und Autismus ist jedoch eine Kombination aus mehreren genetischen und Umweltfaktoren verantwortlich. Eine wachsende Zahl von Hinweisen deutet darauf hin, dass genetische Marker in der Regel nur einen Teil der gesamten Merkmalsvariation erklären. Einer der fehlenden entscheidenden Faktoren sind die epigenetischen Variationen. Es wurde berichtet, dass verschiedene epigenetische Modifikationen mit dem Frühstadium verschiedener Krebsarten (abnormales Wachstum eines Tumors) in Verbindung gebracht werden. Außerdem ist bekannt, dass Darmkrebs bei Männern häufiger vorkommt als bei Frauen. Deshalb wurde vermutet, dass Östrogen dazu beitragen könnte, Darmkrebs zu unterdrücken. Darüber hinaus haben die epigenetischen Profile von benachbarten und nicht benachbarten Mukosa-Proben von 95 Darmkrebspatienten gezeigt, dass der Promotor des MGMT, eines DNA-Reparatur-Gens, häufig methyliert war. Bislang wurden Tausende von genomischen Loci identifiziert und mit verschiedenen menschlichen Krankheiten in Verbindung gebracht. Die Schwierigkeiten entstehen jedoch, wenn diese Gene im Zusammenhang mit der molekularen Pathophysiologie und den entsprechenden interagierenden Genen und Signalwegen charakterisiert werden müssen.

3. Anwendung des OMICs-Ansatzes bei der Behandlung von Krankheiten

Das Hauptziel der personalisierten Medizin ist die Entscheidung über die effektivste Behandlungsoption für ein Individuum. In dieser Hinsicht kann die gleichzeitige Quantifizierung mehrerer Proteinmarker eine wichtige Rolle bei der Subtypisierung von Tumoren und der Auswahl optimierter Therapien für jeden Subtyp spielen. Auf Einzelzellen basierende Hochdurchsatz-Proteinquantifizierungstechniken, wie z. B. CyTOF, können eine hervorragende Alternative zu den auf Immunhistochemie basierenden Methoden sein.

So ist im letzten Jahrzehnt ein neuer Ansatz zur Behandlung von Krebserkrankungen entstanden - das Immunsystem des Patienten seinen Krebs bekämpfen zu lassen, genannt adoptiver Zelltransfer (ACT). Das Glioblastoma multiforme (GBM) ist die häufigste und aggressivste Form eines bösartigen Hirntumors. Obwohl GBM mit Methoden der chirurgischen Entfernung, der Strahlenbehandlung und der Chemotherapie behandelt wurde, gab es keine spürbaren Effekte. In den letzten 20 Jahren wurden zahlreiche klinische Studien durchgeführt, um das Immunsystem zur Heilung von Krebserkrankungen wie GBM einzusetzen. Unter den zahlreichen ACT-Ansätzen wurde besonderes Augenmerk auf die dendritischen Zell (DC)- und T-Zell-basierten Impfstoffe gelegt. Sie können in das Gehirn eindringen

und eine antitumorale Reaktion auslösen und zeigen ein großes Potenzial für die effektive Abtötung verschiedener Krebsarten, einschließlich der malignen und fortgeschrittenen Typen. Autologe DCs, die aus Tumorgewebe oder in Form eines Tumorlysats eines Patienten gewonnen werden, können *in vitro* in Anwesenheit von Tumor-assoziierten Antigenen (TAAs) gezüchtet werden, eine Methode, die als "pulsieren" bezeichnet wird. Die gepulsten, autologen DCs werden dem Patienten wieder zugeführt, um eine spezifische, zellvermittelte, antitumorale Zytotoxizität gegen GBM und andere bösartige Tumoren zu stimulieren. Weitere revolutionäre Ansätze, z. B. das Engineering spezifischer Immunzellen mit Hilfe von Zink-Finger-Nukleasen (ZFNs) und CRISPR-Technologie, wurden ebenfalls versucht.

Jedes Jahr unterziehen sich Tausende von Patienten einer Transplantation von Organen oder hämatopoetischen Stammzellen. Allerdings ist die Sterblichkeit unter diesen Patienten nach wie vor sehr hoch. Ein Standardverfahren für das Matching von Spendern und Empfängern ist die Typisierung von humanen Leukozytenantigenen (HLA). Es wird jedoch deutlich, dass auch Nicht-HLA-Faktoren die Prognose und die Entwicklung der Graft-versus-Host-Disease (GVHD) erheblich beeinflussen können. Um dies zu überwinden, können viele Omics-Anwendungen genutzt werden, um optimale Spender-Empfänger-Matches zu bestimmen sowie verschiedene Marker der Abstoßung zu untersuchen. So kann beispielsweise die freie DNA-Sequenzierung zur Beurteilung des Schweregrads der Organabstoßung sowie zum gleichzeitigen Nachweis des eventuellen Vorhandenseins von viraler DNA als Marker für eine Infektion verwendet werden. Zusätzliche Omics-Daten, wie die RNA- oder Proteinexpression, können auch zur Beurteilung der Spender-Empfänger-Kompatibilität genutzt werden. Somit kann die Integration mehrerer Omics-Technologien als nützliches Werkzeug für die Transplantationsbiologie genutzt werden.

Außerdem wurde das Mikrobiom mit vielen häufigen menschlichen Krankheiten in Verbindung gebracht. Während die Kausalität bei genomischen Daten einfach ist, da die DNA den Phänotyp beeinflusst, ist es schwieriger zu entschlüsseln, ob die Zusammensetzung des Mikrobioms eine Ursache oder eine Wirkung von Krankheiten ist. Dennoch ist es offensichtlich, dass Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, Typ-2-Diabetes und Adipositas andere Mikrobiom-Profile aufweisen als gesunde Kontrollpersonen. Darüber hinaus hat das Mikrobiom einen großen Einfluss auf die Immunfunktion, die in einigen Fällen in Tiermodellen kausal mit der Krankheit in Verbindung gebracht wurde. In dem Maße, wie unser Verständnis des Mikrobioms voranschreitet, wird die integrative Auswertung dieser und anderer Daten aus der Omics-Technologie zu einem besseren Verständnis menschlicher Krankheiten beitragen. Kürzlich wurde gezeigt, dass menschliche genetische Profile die Gesamtzusammensetzung der Darmmikrobiota beeinflussen. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Interaktionen zwischen der menschlichen Genetik und dem Mikrobiom die Manifestation von Krankheiten beeinflussen. In ähnlicher Weise ist die metabolische Signalübertragung zwischen Wirten und ihren Mikrobiomen zu einem aktiven Forschungsgebiet geworden, und es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass eine Reihe von Metaboliten, die von Darmbakterien abgesondert werden, eine Rolle bei menschlichen Krankheiten spielen können. Daher ist es offensichtlich, dass eine integrierte Analyse von Genom, Metabolom, Mikrobiom und anderen omics-Profilen Mittel für das Management von Gesundheit und die Bekämpfung von Krankheiten bieten wird.

4. OMICs-Technologien zur Krankheitsprävention - Zukunftsperspektiven

Ein weiteres wichtiges Ziel der personalisierten Medizin ist es, die Entwicklung verschiedener Krankheiten zu verhindern, bevor sie ausbrechen. Derzeitige präventive Behandlungen beschränken sich auf Operationen - die Entfernung eines Gewebes oder eines Organs, wenn eine Person relevante Krebsmarker besitzt. Dieser Ansatz ist jedoch nicht auf Krankheiten wie Alzheimer, Chorea Huntington und kongenitale Muskeldystrophie anwendbar. Einer der jüngsten Ansätze, um solche Probleme anzugehen, ist die Nutrigenomik-basierte Ernährungsbehandlung. Omics-Profiling kann ein effektiver Ansatz sein, um Veränderungen auf großer Ebene oder auf der Ebene von Signalwegen zu erkennen, kann patientenspezifische Trends aufzeigen und durch wiederholte Messungen statistische Unterstützung bieten.

ANWENDUNG VON OMICS-TECHNOLOGIEN IN DER TOXIKOLOGIE

Die Verwendung von Omics-Tools zur Bewertung des Gesundheitszustands der Umwelt gewinnt im Umweltmanagement und in der Risikobewertung immer mehr an Bedeutung. Omics erlauben es, molekulare Ereignisse und schädliche Wirkungen mit biologischen Organisationsebenen zu verbinden, die für Risikobewertungssysteme relevant sind. Die Analyse der RNA-Transkript-Ebene oder zelluläre Proteomik haben bereits besonderes Interesse erlangt. Diese Untersuchungen helfen, die Wechselwirkungen zwischen den Stressfaktoren und dem Organismus besser zu verstehen, aber auch die Wirkungsweisen (modes of action, MoA) verschiedener toxischer Substanzen zu entschlüsseln. Aus toxikologischer Sicht ermöglichen es Omics-Techniken daher, effektiv und präzise wichtige Informationen über substanzinduzierte molekulare Störungen in Zellen und Geweben zu generieren, die mit unerwünschten Wirkungen in Verbindung gebracht werden.

An zellulären Regulationswegen sind eine Reihe verschiedener (Bio-)Moleküle beteiligt, die sich durch unterschiedliche physikochemische Eigenschaften auszeichnen und komplexe nichtlineare Wechselwirkungen aufweisen. Eine Single-omics-Technik kann Biomoleküle eines bestimmten Typs, RNAs oder Proteine, messen, und häufig handelt es sich dabei nicht einmal um die Gesamtheit der Biomoleküle eines Typs, sondern um eine kleinere Teilmenge davon. So erfordert beispielsweise der Nachweis von kurzen und langen RNAs oder kurzen Peptiden und Proteinen unterschiedliche transkriptomische oder proteomische Ansätze. Nur die Verwendung von Multi-omics, auch bekannt als Cross-omics-Ansätze, erlaubt es, einen signifikanten Teil der Reaktion eines Stoffwechselweges auf chemische Exposition direkt zu identifizieren. Daher hat die Nutzung von Multi-omics-Strategien für toxikologische Forschungsfragen eine größere Bedeutung.

Ein solcher systemtoxikologischer Ansatz, der die klassische Toxikologie mit der quantitativen Analyse großer molekularer Netzwerke und funktioneller Veränderungen, die auf mehreren Ebenen der biologischen Organisation auftreten, integriert, ist vielversprechend für die Analyse des gesamten Spektrums der Toxizität von Xenobiotika. Ein systemtoxikologischer Ansatz umfasst die folgenden Elemente:

- Absorption und Verteilung des Xenobiotikums im biologischen System.
- Transformation des Xenobiotikums und Erzeugung von toxischen und/oder nicht-toxischen Zwischenprodukten.
- Interaktion des Xenobiotikums und/oder seiner Produkte mit den zellulären Zielen.
- Modifikationen in den zellulären Molekülen einschließlich Genen, Proteinen und Lipiden.
- Strukturelle Manifestationen der Zielorgan-Toxizität.
- Funktionelle Manifestationen der Toxizität, und
- Eliminierung des Xenobiotikums und/oder seiner Zwischenprodukte aus dem biologischen System.

1. Toxikologische Untersuchungen über OMICs-Analyse

Zum besseren Verständnis der zellulären Reaktion auf chemische Exposition sollten Studien auf verschiedenen Ebenen durchgeführt werden: Transkriptomik, Proteomik, Phosphoproteomik und Metabolomik. Auch die Epigenomik sollte in bestimmten Fällen in Betracht gezogen werden.

Transkriptomik. Das Hauptziel der Transkriptomik ist der umfassende Nachweis von RNAa in der Zelle. Eine Pfadantwort in der Transkriptomik wird in erster Linie über einen bekannten Satz von Zielgenen nachgewiesen, die differenziell exprimiert werden. Zu den Techniken, die angewandt werden, um Veränderungen in der Genexpression als Reaktion auf die Exposition gegenüber einem Xenobiotikum zu bestimmen, gehören: Nordhybridisierung, quantitative Echtzeit-PCR (QRT-PCR), subtraktive Hybridisierung, serielle Analyse der Genexpression, Microarray-Analyse und Next Generation Sequencing. Je nach Zweck der Studie können eine oder mehrere dieser Techniken angewendet werden, um entweder partielle oder globale Expressionsprofile in der untersuchten biologischen Probe zu definieren. Die am häufigsten verwendeten Techniken zur Erstellung von Genexpressionsprofilen sind jedoch QRT-PCR, Microarray-Analyse und NGS. Wenn das Ziel darin besteht, das Expressionsprofil eines einzelnen oder einer begrenzten Anzahl von Transkripten zu untersuchen, ist die QRT-PCR-Analyse die Methode der Wahl. Die QRT-PCR-Analyse ist eine relativ einfache Technik, die die reverse Transkription von mRNAs und die anschließende PCR-Amplifikation der resultierenden cDNAs unter Verwendung von Primern umfasst, die für das Zielgen sowie für ein oder mehrere Housekeeping-Gene spezifisch sind. Die Menge der PCR-amplifizierten Genprodukte wird dann quantifiziert. Da die QRT-PCR die Expression eines einzelnen oder einer begrenzten Anzahl von

Transkripten genau bestimmen kann, hat sie aus systemtoxikologischer Sicht einige Einschränkungen. Um die Toxizität eines bestimmten Xenobiotikums auf Systemebene zu untersuchen, ist es notwendig, eine Hochdurchsatztechnik zu verwenden, die in der Lage ist, die Expressionswerte des gesamten Transkriptoms zu bestimmen. Aus diesem Grund sind Microarray und Next Generation Sequencing die populärsten globalen Transkriptomanalysetechniken, die in der toxikologischen Forschung eingesetzt werden.

Die Microarray-Technik stellt in der Ära der Post-Human-Genom-Sequenzierung einen großen Durchbruch bei den Analysen dar. Wie die Southern-Hybridisierungstechnik basiert der Microarray-Ansatz auf der Fähigkeit von DNA-Molekülen, nukleotidsequenzspezifisch zu binden oder zu hybridisieren. Microarray kann als eine Hochdurchsatz-Nord-Blot-Hybridisierung betrachtet werden, bei der fast alle Gene, die zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer biologischen Probe exprimiert werden, gleichzeitig nachgewiesen werden können. Daher ist es möglich, kleine Unterschiede in den globalen Genexpressionsprofilen in einer gegebenen biologischen Probe als Reaktion auf die Xenobiotika-Exposition(en) zu erkennen. Die Microarray-Technik umfasst die Isolierung hochwertiger RNA, die reverse Transkription der mRNA zur Synthese von cDNA, die cRNA-Synthese und Markierung zur Erzeugung von "Sonden", die Hybridisierung der "Sonden" mit den auf dem Microarray vorhandenen "Targets", den Nachweis der Signalintensität des hybridisierten Sonden-Target-Komplexes und die Analyse der resultierenden Daten zur Bestimmung der Expressionsniveaus der interessierenden Gene. Die Microarray-basierte Analyse wurde in verschiedenen Bereichen wie der Umwelttoxikologie, der Arzneimittelentwicklung und der Arbeitstoxikologie eingesetzt. Die gewonnenen Daten liefern eine Momentaufnahme aller Gene, deren Expressionsniveau als Reaktion auf eine Xenobiotika-Exposition beeinflusst wird.

Next Generation Sequencing (NGS) ist die jüngste Entwicklung der globalen Transkriptomanalyse. Diese Technik kann angewendet werden, um ein globales Genexpressionsprofil in RNA zu bestimmen, die aus verschiedenen biologischen Proben gewonnen wurde. Die wichtigsten Schritte bei NGS sind die RNA-Isolierung, die Entfernung von reichlich vorhandenen RNA-Molekülen wie ribosomaler RNA und Globin-RNA, die Vorbereitung von Sequenzierungsbibliotheken, die PCR-Amplifikation und die Sequenzierung der Bibliotheken. Die resultierenden Daten werden analysiert und die Menge der einzelnen Transkripte wird bestimmt.

Proteomik: Die Transkriptomik ist oft die erste Wahl für Untersuchungen auf Systemebene, da im Laufe der Jahre zahlreiche gut etablierte Messmethoden entwickelt wurden. Proteinveränderungen können jedoch als näher an den relevanten funktionellen Auswirkungen eines untersuchten Stimulus angesehen werden. Obwohl mRNA- und Proteinexpression durch Translation eng miteinander verbunden sind, ist ihre Korrelation begrenzt. Die mRNA-Transkriptniveaus erklären nur etwa 50% der Variation der Proteinniveaus. Dies ist auf die zusätzlichen Ebenen der Proteinregulation zurückzuführen, einschließlich ihrer Translations- und Degradationsrate. Darüber hinaus hört die Regulation der Proteinaktivität nicht auf der Expressionsebene auf, sondern wird oft durch posttranslationale Modifikationen weiter kontrolliert. Aus toxikologischer Sicht sind solche Beispiele für eine wichtige posttranskriptionelle Regulation: die enge Regulation der p53- und Hypoxie-induzierbaren Faktor (HIF)-

Proteinspiegel und ihre schnelle posttranskriptionelle Stabilisierung, z. B. bei DNA-Schäden und hypoxischen Bedingungen; die Regulation verschiedener zellulärer Stressreaktionen (z. B. oxidativer Stress) auf der Ebene der Proteintranslation; und die Regulation der zellulären Stressreaktion durch Proteinphosphorylierungskaskaden. Zu den am häufigsten angewandten Proteomics-Analysen, die für die Toxikologie von zentraler Bedeutung sind, gehören: 2D-Polyacrylamid-Gelelektrophorese, gelfreie Flüssigkeitschromatographie, Massenspektrometrie und Analyse der posttranslationalen Modifikationen.

Die 2D-Polyacrylamid-Gelelektrophorese (2DGE) wird verwendet, um Störungen im Proteom zu untersuchen, die auf Veränderungen der Proteinexpression beruhen. Die 2DGE-Technik basiert auf der Trennung von Proteinen basierend auf ihrem pH-Wert (Ladung) sowie ihrer Größe. Sie hat die Fähigkeit, bis zu 2000 Proteine in einem Gel zu trennen und zu visualisieren. Die erste Dimension, die als isoelektrische Fokussierung (IEF) bezeichnet wird, trennt die Proteine nach ihrem isoelektrischen Punkt (pI). Die zweite Dimension trennt die Proteine weiter nach ihrer Masse. Modernste Bildaufnahme- und Analysesoftware ermöglicht den Vergleich von Kontroll- und behandelten Proben und hilft, die differentiell regulierten Proteine anhand ihrer relativen Intensität zu identifizieren. Eine Variante der 2DGE ist die Differenzgelelektrophorese (DIGE), die auf der Markierung der Proteine mit fluoreszierenden Cyaninfarbstoffen (Cy2, Cy3 und Cy5) basiert. Obwohl die 2DGE ein leistungsfähiges Werkzeug zur Identifizierung vieler Proteine ist, hat der Ansatz seine Grenzen. Die Haupteinschränkung besteht darin, dass nicht alle Proteine mit IEF getrennt werden können, wie z. B. Membran-, basische, kleine (< 10 kDa) und große (> 100 kDa) Proteine. Die zweite Einschränkung ist, dass weniger häufig vorkommende Proteine oft von den häufig vorkommenden Proteinen in der Mischung überdeckt werden.

Andere häufig verwendete Techniken sind die gel-freie Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie (LC MS/MS). Der LC-Ansatz nutzt die Unterschiede in den physiochemischen Eigenschaften von Proteinen und Peptiden, d. h. Größe, Ladung und Hydrophobizität. 2D-LC kann zur Fraktionierung von Proteingemischen auf zwei Säulen mit unterschiedlichen physiochemischen Eigenschaften eingesetzt werden und maximiert die Trennung von Proteinen und Peptiden in komplexen Gemischen. Die Massenspektrometrie wird weithin als die wichtigste Technologieplattform für die Toxikoproteomik angesehen. Zu ihren Hauptvorteilen gehören die unübertroffene Empfindlichkeit, die verbesserte Geschwindigkeit und die Fähigkeit, Datensätze mit hohem Durchsatz zu erzeugen. Aufgrund der hohen Präzision der MS können in Geweben und biologischen Matrices Peptide im femtomolaren (10^{-15}) bis attomolaren (10^{-18}) Bereich nachgewiesen werden. Dies ist äußerst vorteilhaft bei vergleichenden Analysen, bei denen eine gleichzeitige Analyse von Kontroll- und behandelten Proben durchgeführt wird. Auf diese Weise kann ein umfassendes Verständnis darüber erreicht werden, wie Stimuli das Proteom beeinflussen, und die anschließende Identifizierung potenzieller Biomarker.

Da die Systembiologie eine genaue Quantifizierung eines bestimmten Satzes von Peptiden/Proteinen über mehrere Proben hinweg erfordert, wurden auch gezielte Ansätze für die Quantifizierung von Biomarkern entwickelt. Eine solche Technik ist das Selected Reaction Monitoring (SRM). SRM misst Peptide, die durch den enzymatischen Verdau des Proteoms entstehen, im Triple-Quadrupol-MS. Ein SRM-basiertes Proteom-Experiment beginnt mit der Auswahl einer Liste von

Zielproteinen, die aus vorangegangenen Experimenten oder einer Datensuche, wie z. B. einer Pathway Map oder Literatur, abgeleitet wird. Diesem Schritt folgt 1) die Auswahl der proteotypischen Zielpeptide, die das Protein-Target optimal und eindeutig repräsentieren, 2) die Auswahl eines Satzes geeigneter SRM-Übergänge für jedes Zielpeptid, 3) die Detektion der ausgewählten Peptidübergänge in einer Probe, 4) die Optimierung der SRM-Assay-Parameter und 5) die Anwendung der Assays zur Detektion und Quantifizierung der Proteine/Peptide. Die wichtigsten Vorteile der SRM-Technik sind: 1) die Möglichkeit, Dutzende bis Hunderte von Proteinen während desselben Laufs zu überwachen, 2) die Möglichkeit zur absoluten und relativen Quantifizierung, 3) die hohe Reproduzierbarkeit der Daten und 4) die Erzielung absoluter molekularer Spezifität. Allerdings gibt es auch einige Einschränkungen bei dieser Technik: 1) es kann nur eine begrenzte Anzahl von messbaren Proteinen in denselben Lauf aufgenommen werden und 2) selbst mit ihrer hohen Empfindlichkeit kann sie nicht alle in einem Organismus vorhandenen Proteine erfassen.

Ein weiterer MS-basierter gezielter Ansatz, bekannt als parallele Reaktionsüberwachung (PRM), wurde ebenfalls eingesetzt. Sie basiert auf der Verwendung von hochauflösenden und genauen Quadrupol-Massenmessgeräten der nächsten Generation (hauptsächlich das Orbitrap MS-System). Diese Technik ist eng mit SRM verwandt, ermöglicht aber die parallele Messung aller Fragmentierungsprodukte eines bestimmten Peptids.

Ein weiterer wichtiger Ansatz ist die Analyse der posttranslationalen Modifikationen (PTMs), die durch die toxische Exposition entstanden sind. Sie stellen einen wesentlichen Mechanismus zur Regulierung des zellulären Proteoms dar. PTMs sind chemische Modifikationen, die eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Aktivität, Lokalisierung und Interaktionen von zellulären Biomolekülen spielen. Die Identifizierung und Charakterisierung von Proteinen und ihren PTM-Stellen sind sehr wichtig für das biochemische Verständnis der PTM-Wege. Dieses Wissen liefert tiefere Einblicke in die mögliche Regulierung der zellulären Physiologie, die durch PTM ausgelöst wird. Einige Beispiele für PTMs sind Phosphorylierung, Glykosylierung, Ubiquitinierung, Nitrosylierung, Methylierung, Acetylierung, Lipidierung und Proteolyse. In den letzten zehn Jahren hat sich die MS-basierte Proteomik als leistungsfähiges Werkzeug für die Identifizierung und Kartierung von PTMs erwiesen. Darüber hinaus profitierten die MS-basierten Ansätze von den Fortschritten in der MS-Instrumentierung, die die Analyse empfindlicher, genauer und mit höherer Auflösung für den Nachweis von weniger häufig vorkommenden Proteinen machte.

Metabolomik: Das Metabolom unterscheidet sich von den anderen Omics-Analysen, da es sich um eine Sammlung von chemisch sehr heterogenen Molekülen handelt. Das Metabolom ist typischerweise definiert als die vollständige Bilanz aller kleinmolekularen Metaboliten (< 1500Da), die in einer bestimmten Zelle, einem Organ oder Organismus gefunden werden. Dank Initiativen wie dem Human Metabolome Project ist das körpereigene Metabolom von menschlichen und tierischen Modellorganismen weitgehend kartiert worden. Metabolom-Messungen verwenden entweder eine kernmagnetische Resonanz (NMR)-basierte Detektion oder Gas- bzw. Flüssigkeitschromatographie mit Bindestrich zu MS. NMR-basierte Ansätze haben die Fähigkeit, die untersuchten Metaboliten zu quantifizieren und stellen den Goldstandard für die Strukturaufklärung unbekannter Metaboliten dar.

MS-basierte Ansätze übertreffen die NMR in Bezug auf die Empfindlichkeit und können ungezielt oder gezielt durchgeführt werden.

Metabolomics unterscheidet sich von Proteomics und Transcriptomics in mehreren Aspekten:

(i) erkennt die Reaktion auf sehr unterschiedlichen Ebenen eines Signalweges, und
(ii) gleichzeitige Erfassung von Molekülen eines Signalwegs, die auf extrem unterschiedlichen Zeitskalen reagieren.

Durch das Fortschreiten der Metabolomik ist diese in vielen toxikologischen Studien routinemäßig und sehr nützlich geworden. Sie hat ein bemerkenswertes Potenzial beim Screening von arzneimittelinduzierter Zell- oder Organtoxizität. Die schnelle Auswertung biologischer Proben zusammen mit der mathematischen und statistischen Analyse (Chemometrie) der gewonnenen Daten dient als leistungsstarkes Werkzeug für die Bewertung der Arzneimittelsicherheit. Wenn zum Beispiel ein Medikament oder eine chemische Substanz hepatische Toxizität durch Induktion von zellulärem oxidativem Stress verursachen kann, kann die Metabolomics-Analyse der dem Medikament ausgesetzten biologischen Probe direkte Informationen über Metaboliten liefern, die Marker für den oxidativen Stress sind. Sie kann auch Metaboliten identifizieren, die als bekannte Biomarker für Leberschäden gelten und somit auf eine hepatische Pathologie hinweisen. Darüber hinaus kann die Metabolomics-Analyse auch Informationen über Metabolite liefern, die indirekt mit Toxizität in Verbindung gebracht werden.

Metabolomics hat mehrere Vorteile gegenüber der herkömmlichen klinisch-pathologischen Beurteilung. Zum Beispiel hat eine Studie, in der eine unbekannte Verbindung untersucht wurde, gezeigt, dass diese Verbindung den Cholesterinspiegel im Serum erhöht. Bei der Anwendung von Metabolomics wurde festgestellt, dass dieselbe Verbindung neben Cholesterin auch mehrere Phytosterine erhöht, was darauf hindeutet, dass das höhere Cholesterin eine Folge der Sterolabsorption im Darm ist. Solche Befunde zeigen deutlich, dass die Metabolomik ein viel höheres Potenzial in Bezug auf die Identifizierung genauer toxikologischer Endpunkte hat.

Epigenomik. Der Schwerpunkt der Epigenomik liegt auf der Untersuchung der chemischen Modifikationen der DNA und der Proteine, die die dreidimensionale Struktur der genomischen DNA organisieren. Heutzutage wird die DNA-Methylierung durch einen modifizierten Genomsequenzierungsansatz (Methylome-seq) untersucht. Dieser Ansatz erfordert jedoch immer noch eine hohe Abdeckung, verbunden mit immer noch erheblichen Sequenzierkosten. Deshalb werden am häufigsten die gezielten Microarray-basierten Ansätze verwendet. Die DNA-Methylierung umfasst zwei verschiedene chemische Modifikationen mit unterschiedlichen funktionellen Konsequenzen - 5-Methylcytosin und 5-Hydroxy-Methylcytosin. Histon-Modifikationen werden mit der Chromatin-Immuno-Präzipitationsmethode unter Verwendung von Antikörpern, die spezifisch für die jeweilige Modifikation sind, und anschließender Sequenzierung (ChIP-seq) analysiert. Um ein umfassendes Bild zu erhalten, müssen typischerweise mehrere Modifikationen detektiert werden. Das erfordert die gleichzeitige Durchführung mehrerer ChIP-seq-Analysen. Da ChIP-seq mehr Probenmaterial benötigt als die anderen epigenomischen Ansätze, kann eine solche Strategie in toxikologischen Studien schwer

zu implementieren sein. ATAC-seq ist ein alternativer Ansatz, der nicht die chemischen Modifikationen direkt untersucht, sondern eine der Hauptfolgen der Modifikationen, die DNA-Zugänglichkeit.

Das Wissen über die Beteiligung von Regulationswegen und spezifischen epigenetischen Modifikationen ist jedoch noch spärlich. Die Epigenomik ist daher von begrenztem Wert, wenn ein Pfad-basierter Datenintegrationsansatz verwendet wird. Allerdings haben sich epigenomische Daten als sehr wertvoll für transgenerationale Studien erwiesen oder wenn versucht wird, langfristige Auswirkungen einer chemischen Exposition auf der Grundlage von Omics-Daten einer kurzfristigen Exposition vorherzusagen.

2. OMICs-Anwendungen für toxikologische Risikobewertung und Zulassungsanträge

In den letzten Jahrzehnten wurden "Omics"-Technologien in der Forschung ausgiebig genutzt und es konnte gezeigt werden, dass sie in der Lage sind, einen tiefen Einblick in die Biochemie und Physiologie der Zelle sowie in die schädliche Wirkung von Xenobiotika zu geben. Dies hat zu einer begeisterten Zustimmung der Forschungstoxikologen geführt. Es wurde die Hoffnung geäußert, dass die "Omics"-Technologien die Werkzeuge liefern würden, um eine Reihe von Biomarkern für schädliche Wirkungen und deren Wirkungsweisen zu identifizieren. Damit soll die Vorhersage von Effekten auf den Menschen bei der Gefährdungsbeurteilung von Substanzen verbessert und ein Beitrag zur Entwicklung von Alternativmethoden zu Tierversuchen geleistet werden. Trotzdem bleibt die Übertragung von 'omics in den regulatorischen Bereich bestenfalls vorsichtig.

Das Europäische Zentrum für Ökotoxikologie und Toxikologie von Chemikalien (ECETOC) hat daher eine Reihe von Workshops organisiert, um die Möglichkeiten und Herausforderungen von Omics-Techniken in der chemischen Risikobewertung zu bewerten. Der jüngste Workshop kam zu dem Schluss, dass Omics-Ansätze zur Beantwortung relevanter Fragen in der Risikobewertung beitragen, darunter:

(i) die Klassifizierung von Substanzen und die Definition der Ähnlichkeit,
(ii) die Aufklärung der Wirkungsweise von Stoffen, und
(iii) die Identifizierung von artspezifischen Wirkungen und der Nachweis der Relevanz für die menschliche Gesundheit.

Es wurde jedoch ein Bedarf festgestellt, die Reproduzierbarkeit der Omics-Datenerfassung und Datenanalyse zu erhöhen sowie die besten Praktiken zu definieren. Darüber hinaus ist die regulatorische Verwendung jeder Testmethode eng mit dem spezifischen rechtlichen Rahmen verbunden, der für den zu untersuchenden Stoff relevant ist. In Anbetracht der REACH-Verordnung (EP und Rat der EU, 2006) könnten "omics-basierte Daten potenziell für regulatorische Einreichungen verwendet werden". Um Omics in REACH-Dossiers zu verwenden, listet die REACH-Verordnung verschiedene Anforderungen auf: spezifische Standardinformationen, die bestimmte physikalisch-chemische, toxikologische und

ökotoxikologische Grenzwerte abdecken. Diese Daten werden während der Gefahren- und Risikobewertung ausgewertet und analysiert, um Alternativen für das Risikomanagement zu bestimmen. Die Anwendung und Integration von Omics-Tools kann auf verschiedenen Ebenen der regulatorischen Gefahrenerkennung und -bewertung nützlich sein und dazu beitragen:

1. Einstufung und Kennzeichnung (C&L) von Stoffen.
2. Weight-of-Evidence (WoE)-Ansätze zur Aufklärung des MoA der untersuchten Substanz.
3. Substantiierung der chemischen Ähnlichkeit.
4. Bestimmung von Abgangspunkten (PoDs) zur Gefahrenbeurteilung.
5. Nachweis der artspezifischen Wirkungen und der Relevanz für die menschliche Gesundheit.

Die schnelle Entwicklung von Omics-Technologien bringt einige Herausforderungen mit sich, um ihre Verwendung für die Gefahrenabschätzung zu erleichtern, insbesondere aus Sicht der Zulassungsbehörden. Sätze von "Big Data" müssen unter Anwendung komplexer Ansätze und spezifischer Kenntnisse verdichtet werden, um Informationen zu erhalten, die für die Gefahrenbewertung relevant sind. Darüber hinaus ist das Wissen in diesem sich schnell entwickelnden Bereich vielen Forschern, die im regulatorischen Umfeld arbeiten, nicht unbedingt vertraut. Dementsprechend hängt die fehlende behördliche Zulassung von Omics-Technologien nicht nur mit dem Fehlen von Best-Practice-Rahmenwerken und Qualitätskriterien zusammen, sondern auch mit dem mangelnden Vertrauen in die Analyse und dem Grad der Unsicherheit in Bezug darauf, was genügend Daten sind. Wissenschaftler und Regulierungsbehörden müssen zunächst Erfahrungen mit den aus dieser neuen Technologie gewonnenen Daten sammeln und dann Vertrauen in ihre Anwendbarkeit aufbauen.

UMWELT-OMICS UND BIODIVERSITÄT

Im Allgemeinen umfassen die meisten Umweltstudien die Kultivierung von isolierten Mikroorganismen oder die Amplifikation und Sequenzierung von konservierten Genen. Es bestehen jedoch einige Schwierigkeiten, die Komplexität einer großen Anzahl verschiedener Mikroorganismen in einer Umwelt zu verstehen. Dies führte zur Entwicklung neuer Techniken, die eine Anreicherung spezifischer Mikroorganismen für vorgelagerte Analysen ermöglichen, wie z. B. die Isolierung und Analyse einzelner Zellen. Fortgeschrittene Werkzeuge in der Metagenomik und Einzelzellgenomik (SCG) ebnen den Weg zu neuen Methoden zur Untersuchung und zum Verständnis unserer Umwelt.

Frühe Umweltstudien zur Diversität von Organismen erforderten die Kultivierung von Proben, um die DNA-Menge zu erhöhen, bevor genomische Bibliotheken erstellt werden konnten. Zu dieser Zeit war die Sequenzierung von 16S und 18S rRNA die beste verfügbare Option zur Bestimmung der Umweltdiversität. Es wurde jedoch klar, dass die Mehrheit der Probengemeinschaften nicht kultivierbare

Arten repräsentiert. Glücklicherweise ermöglicht die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) von rRNA den Zugang sowohl zur kultivierbaren als auch zur nicht kultivierbaren Probenvielfalt. Da die PCR direkt an Umweltproben ohne Klonierung durchgeführt werden kann, kann sie zur Amplifikation von Zielgenen direkt aus der Umwelt eingesetzt werden.

Die Bedeutung der Sequenzierung sowohl von nicht-kodierender rRNA als auch von proteinkodierenden Genen nimmt zu, wobei ein besonderes Interesse an der Rekonstruktion bakterieller Genome besteht. Ein umfassendes Sampling aller Gene von allen in einer komplexen Probe vorhandenen Organismen ist durch Shotgun-Metagenomsequenzierung möglich. Mit dieser Methode ist es möglich, die bakterielle Diversität zu bewerten und die Abundanz von Mikroorganismen in einer bestimmten Umgebung zu erfassen. Darüber hinaus erlaubt sie die Rekonstitution kompletter Genome von nicht kultivierbaren Mikroorganismen. Neben der Entdeckung neuer Archaeen-, Bakterien-, Protozoen-, Algen-, Pilz- und eukaryotischer Spezies ist diese Technik von entscheidender Bedeutung für die Rekonstruktion von viralen Genomen. Dies war ein entscheidender Fortschritt, wenn man bedenkt, dass Viren ein gemeinsamer universeller phylogenetischer Marker wie die bakterielle 16S rRNA oder die eukaryotische 18S rRNA fehlt.

Ein weiterer Ansatz ist der Metatranskriptom-Ansatz, bei dem anstelle von genomischer DNA (gDNA) die gesamte RNA-Gemeinschaft gesammelt wird. Diese wird verwendet, um cDNA-Bibliotheken zu konstruieren, die sequenziert werden. Obwohl RNA weniger stabil ist als DNA, liefert sie eine Momentaufnahme des aktuellen Zustands der Gemeinschaft, indem sie auf- und abregulierte Gene aufdeckt. Bis heute wird eine der wichtigsten Metatranskriptom-Studien für die marinen Wassergemeinschaften durchgeführt.

1. Einzelzell-Genomik

Metagenomische Sequenzierung ist ein hilfreiches Werkzeug zum Verständnis von Umweltgemeinschaften. Die Assemblierung von Genkatalogen und zusammengesetzten Genomen kann jedoch eine Herausforderung sein. Außerdem ist es schwierig, in bereits assemblierten Genomen zwischen Genen zu unterscheiden, die aus demselben oder aus verschiedenen Organismen stammen (Abb. 3). Daher besteht ein großes Interesse an der Entwicklung eines Systems zum Verständnis der Organisation von entdeckten Genen und Signalwegen innerhalb von Genomen.

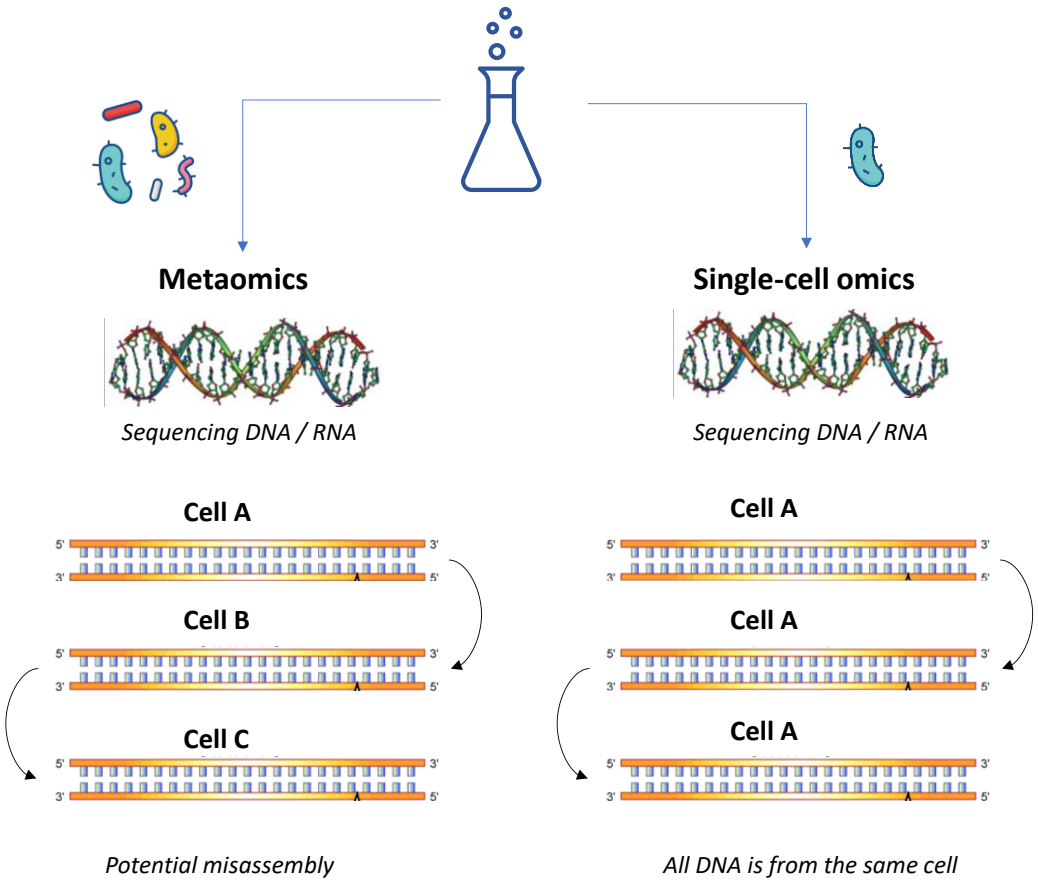


Abb. 3. Metagenomik vs. Einzelzellgenomik

Die Herausforderung der Probenheterogenität könnte teilweise durch den Einsatz von zwei Techniken gelöst werden - Scaling-up und Deep-Sequencing. Es sind verschiedene Ansätze erforderlich, um metagenomische Proben aus verschiedenen Umgebungen zu vergleichen und die Zusammensetzung und Organisation von Mikroorganismengenomen in der Umwelt aufzudecken. Einer der Ansätze ist die Anreicherung der Kultur eines bestimmten Organismus auf der Grundlage seiner spezifischen Umweltfunktionen. Diese Art des gezielten metagenomischen Ansatzes erlaubt die Entwicklung von zusammengesetzten mikrobiellen Genomen. Zusätzlich zur Unkultivierbarkeit vieler Organismen treten weitere Probleme auf, wenn schneller wachsende Mikroorganismen die langsameren überflügeln und dadurch zusätzliche Verzerrungen einführen.

Anstelle der Kultivierung kann daher eine komplexe Probe mittels fluoreszenzaktivierter Zellsortierung (FACS) auf eine Zielzellpopulation angereichert werden. Mit diesem Ansatz lassen sich Zellen auf der Grundlage ihrer Form, Größe und Dichte sortieren. Alternativ können bestimmte Organismen von Interesse angereichert werden, indem eine kleine Anzahl von Zellen behandelt wird, die eine bestimmte Funktion in der Umgebung besitzen. Mit der Entwicklung von Whole Genome Amplification (WGA)-Techniken (z. B. Multiple Displacement Amplification (MDA) oder Rolling Circle Amplification (RCA)) kann die gDNA einer begrenzten Anzahl von Zellen amplifiziert und sequenziert werden. WGA-Techniken erzeugen jedoch potenzielle Abweichungen, da die Häufigkeit bestimmter Sequenzen variiert und daher nicht gleichmäßig amplifiziert wird. Daher beeinträchtigt die gDNA-Amplifikation von definierten Populationen mit einer begrenzten Anzahl von Zellen die quantitative Analyse der Metagenomik.

Jüngste Fortschritte in der Einzelgenom-Amplifikationstechnik ermöglichen SCG unter Verwendung von physischer Zellseparation (normalerweise durch FACS auf 96-Well-Platten), Zelllyse und WGA. Ein amplifiziertes Genom aus einer einzelnen Zelle kann dann sequenziert werden. Während bei der Metagenomik die Mikroorganismengemeinschaft gesammelt und die Gesamt-DNA extrahiert und sequenziert wird, werden bei der SCG einzelne Zellen aus der Mikroorganismengemeinschaft abgetrennt und untersucht. Die gewonnenen Sequenzierdaten liefern quantitative Informationen über die genomische Variabilität in Mikroorganismenpopulationen. Gen-Insertionen, -Deletionen, -Duplikationen und Genom-Rearrangements können auf Einzelzell-Ebene untersucht werden. Auf diese Weise können die komplexen Stoffwechselwege für eine einzelne Zelle analysiert werden.

EINZELZELLISOLIERUNG UND -VERARBEITUNG

Die Untersuchung des Genoms und seiner Regulation auf Populationsebene erfolgt durch die Analyse von Millionen von Zellen auf einmal. Solche Untersuchungen erlauben jedoch weder einen Blick auf die Heterogenität in biologischen Systemen, noch charakterisieren sie den aktuellen Zustand der Population. Deshalb gewinnt das SCG immer mehr an Popularität, um sowohl kultivierbare als auch insbesondere unkultivierbare Mikroorganismen zu untersuchen. Das Verfahren zur Gewinnung, Vermehrung und Sequenzierung von genetischem Material aus lebenden oder toten Zellen ist relativ einfach. Zunächst muss die Zelle isoliert und lysiert werden, dann wird das freigesetzte genetische Material amplifiziert und die genomische Bibliothek kann aufgebaut werden.

Einer der Ansätze zur Einzelzellisolierung ist die Mikromanipulation. Zellen von Interesse werden identifiziert, isoliert und mikroskopisch untersucht. Geeignete Zellen werden mit einer Mikropipette, einer Laserquelle, einer optischen Pinzette oder durch mikrofluidischen Fluss in Echtzeit isoliert. Mit Hilfe der Mikrofluidik kann ein gewünschter Phänotyp, der mit einem bestimmten Genom korreliert, ausgewählt werden. Darüber hinaus können die Zellen vor dem Einfangen leicht beobachtet werden.

Ein anderer Ansatz ist die zufällige Verkapselung. Die Zellen werden durch serielle Verdünnung zufällig ausgewählt. Die verdünnte Probe kann dann in Mikrovertiefungen übertragen werden, oder die Zellen können durch Mikrotröpfchen verkapselt werden. Mit dieser Technik können einzelne Zellen separiert, verarbeitet und einer genomischen Analyse unterzogen werden.

Die Durchflusszytometrie ist das am weitesten verbreitete Verfahren der Zufallsverkapselung. FACS ermöglicht die Isolierung von Zellen, die bestimmte Kriterien wie Größe, Form, Farbe oder sogar das Vorhandensein bestimmter Nukleinsäuren oder Aktivitäten besitzen, unter Verwendung von Fluoreszenzfarbstoffen (Abb. 4). Einer der Hauptvorteile von FACS ist der hohe Durchsatz, die hohe Sortiergeschwindigkeit und die Fähigkeit, lebende Zellen zu unterscheiden. Darüber hinaus kann FACS die Anwesenheit von Zellen in einem Tröpfchen erkennen, leere Tröpfchen aussortieren und die Zellen mit den gewünschten Eigenschaften in Multiwell-/Mikrotiterplatten übertragen. Anschließend können die Zellen lysiert und die Genome in einzelnen Wells amplifiziert werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Einzelzellisolierung ist die Mikrotröpfchentechnik (Abb. 4). Mikrotröpfchen sind die Emulsion, die entsteht, wenn Zellen in der Wasserphase kräftig mit Öl vermischt werden. Die Öltröpfchen kapseln die Zellen in der Wasserphase ein. Ursprünglich dachte man, dass eine an einer Emulsion durchgeführte PCR viel spezifischer sei als die Analyse von Zellen in der Wasserphase allein. Es wurde angenommen, dass die Ausbeute an Reaktionsprodukten größer ist und weniger chimäre Nebenprodukte gebildet werden. Außerdem schlossen die gebildeten Tröpfchen eine begrenzte Anzahl von Template-Molekülen ein (im Idealfall nur eines). Neueste Entwicklungen in der Mikrofluidik erlauben es, die Tröpfchengröße zu kontrollieren (Nanoliter oder sogar Pikoliter), wodurch wässrige einheitliche (monodisperse) Tröpfchen in Öl entstehen. Einer der Hauptvorteile des Zweiphasensystems von Mikrotröpfchen gegenüber FACS ist die Möglichkeit, einzelne Zellen als getrennte Einheiten zu behandeln. Jedes Tröpfchen wirkt wie ein unabhängiges Well, in dem Zellen gezüchtet und später auf die exprimierten Produkte gescreent werden können. Freigesetzte gDNA kann in Mikrotropfen effektiv amplifiziert und für die Sequenzierung/Bibliotheksvorbereitung verwendet werden. Bakterien-, Hefe-, Pflanzen-, Insekten- und Säugetierzellen können mit der Mikrotröpfchentechnologie auf Agarose oder anderen Mikrogelen leicht untersucht werden. Sogar multizelluläre Organismen können eingekapselt und in einem Tröpfchen gezüchtet werden. Hypothetisch ist es möglich, jedes sekretierte Molekül zu messen, für das ein fluoreszenzmarkierter Ligand existiert. Außerdem können die Aktivitäten verschiedener Zellproteine überwacht werden.

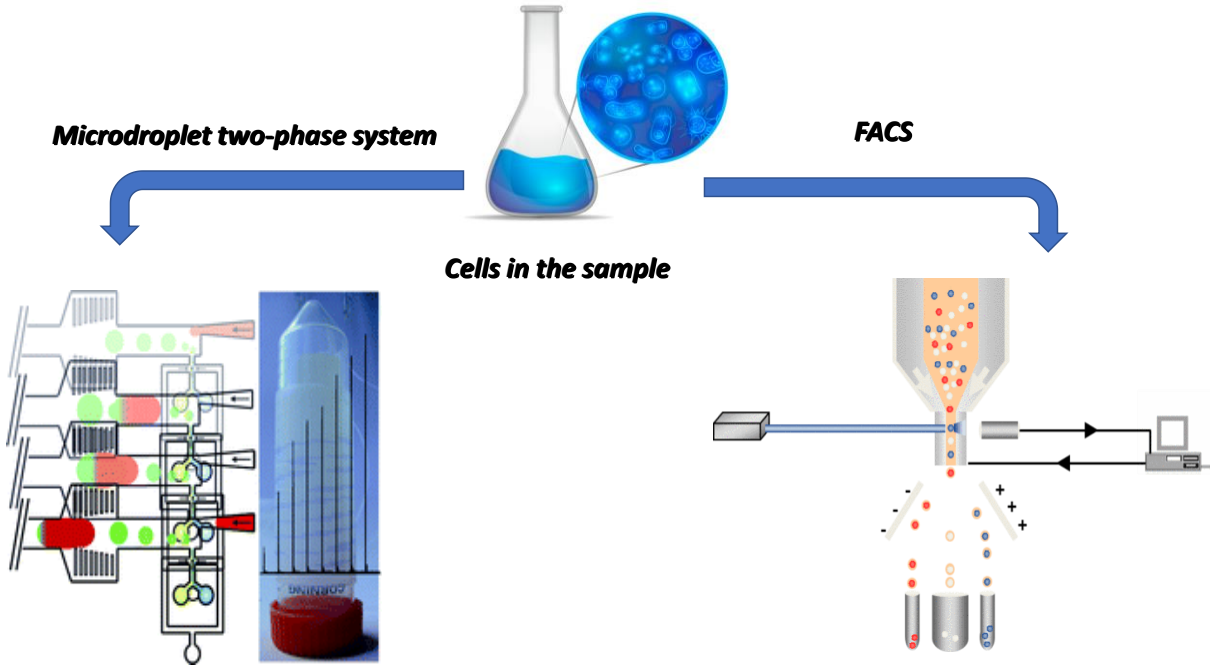


Abb. 4. Techniken zur Isolierung einzelner Zellen

ANSÄTZE ZUR UNTERSUCHUNG VERSCHIEDENER ZELLEN

Lebende Zellen können allgemein in Bakterien, Archaeen und Eukaryoten eingeteilt werden. Obwohl Viren nicht als "lebendig" angesehen werden, stellen sie einen wichtigen Teil der lebenswissenschaftlichen Studien dar. Es gibt verschiedene Einzelzellanalysen, die für unterschiedliche Organismen geeignet sind.

Viren sind praktisch in jeder Umgebung vorhanden. Sie sind die am häufigsten vorkommenden und vielfältigsten biologischen Einheiten. Um jedoch einzelne Viren zu isolieren und ihr Genom zu sequenzieren, muss zunächst ein geeignetes kultivierbares Virus-Wirt-System etabliert werden. Eukaryotische Algen sind zum Beispiel ein Wirt für eine unglaubliche Vielfalt an Viren. Mit Hilfe von FACS und Einzeltropfensystemen können Viren jedoch theoretisch auch ohne Abhängigkeit vom Virus-Wirt-System isoliert werden.

Archaeen und Bakterien haben eine ähnliche Zellstruktur. Nur Unterschiede in der Zellzusammensetzung und -organisation unterscheiden diese beiden Domänen voneinander. Bakterielle Zellen haben normalerweise einen Durchmesser von 0,5-5,0 µm, während Archaeen größer sein können

und einen Durchmesser von 15 µm erreichen. Grundsätzlich können alle oben beschriebenen Methoden verwendet werden, um einzelne Archaeen- und Bakterienzellen zu trennen und zu bearbeiten. Bei FACS können jedoch hohe Ströme das Wachstum dieser Organismen verlangsamen.

Eukaryoten unterscheiden sich von anderen Lebensbereichen durch ihren membrangebundenen Zellkern und membrangebundene Organellen. Sie können mehrzellige oder einzellige Organismen sein. Die Zellgröße liegt typischerweise zwischen 10-100 µm oder sie sind zehnmal größer als Bakterien. Verdünnung, FACS und Tröpfchensortierung sind allesamt geeignete Methoden zur Isolierung eukaryotischer Zellen.

Multizelluläre Organismen können theoretisch auch mit verschiedenen Methoden isoliert und bearbeitet werden. FACS zum Beispiel kann multizelluläre Organismen leicht sortieren. Werden Einzeller für eine ausreichende Zeit in Tröpfchen inkubiert, können sie ein Protein oder einen Liganden synthetisieren und haben die Möglichkeit, sich zu vermehren, wodurch möglicherweise eine mehrzellige Struktur entsteht.

Molekulare Studien über unsere Umwelt und Ökologie gewinnen immer mehr Erkenntnisse über Lebensgemeinschaften. Mit der Entwicklung von molekularen Werkzeugen, insbesondere Sequenziermaschinen, wurde es möglich, ganze Gemeinschaften aus ausgewählten Umgebungen zu sequenzieren. Jüngste Fortschritte in der Einzelzelltechnologie erleichtern die Isolierung und Amplifikation von genomischem Material aus einzelnen Zellen und ermöglichen die Strukturierung zahlreicher sequenzbasierter Bibliotheken. Darüber hinaus ergänzen die aus SCG gewonnenen Daten die durch Metagenomik gewonnenen Daten.

OMICS-ANSÄTZE IN DER INDUSTRIELLEN BIOTECHNOLOGIE UND BIOPROZESSTECHNIK

Die Biotechnologie nutzt biologische Prozesse, Organismen oder Systeme, um Produkte und Technologien zu erzeugen, die das Leben der Menschen verbessern. Die Nutzung biologischer Systeme zur Herstellung von Bioprodukten von kommerzieller Bedeutung ist eine Schlüsselkomponente der Biotechnologiebranche. Dieser biotechnologische Ansatz hat in verschiedenen Bereichen Anwendung gefunden: Energie-, Material-, Pharma-, Lebensmittel-, Landwirtschafts- und Kosmetikindustrie. Die Bioprodukte aus Biomanufacturing-Prozessen sind in der Regel Stoffwechselprodukte und Proteine, die aus Zellen, Geweben und Organen gewonnen werden. Die biologischen Systeme, die diese Bioprodukte synthetisieren, können natürlich sein oder durch Gentechnik, Stoffwechseltechnik, synthetische Biologie und Proteintechnik verändert werden. "Omics"-Technologien sind für die Biotechnologie und das Metabolic Engineering von großer Bedeutung und helfen bei der Charakterisierung und dem Verständnis von Stoffwechselnetzwerken. Die bedeutende Menge an Wissen, die aus "Omics"-getriebenen Experimenten gewonnen wird, kann bei der Entwicklung von biotechnologischen Werkzeugen und der

Weiterentwicklung von Metabolic Engineering eingesetzt werden. Dies ermöglicht die Manipulation komplexer biologischer Systeme mit dem Ziel, robuste industrielle Strategien für die Bioproduktion zu entwickeln.

1. Omics-geführte Biotechnologie

"Omics"-Werkzeuge werden mehr und mehr bei der Entwicklung biotechnologischer Prozesse und der Herstellung vieler wichtiger Produkte eingesetzt. Die Anwendung von "Omics"-Technologien bei der Charakterisierung und dem Verständnis biologischer Systeme hat es ermöglicht, Phänotypen auszuwählen und vorherzusagen, was die Optimierung biotechnologischer Prozesse in Richtung einer verbesserten Produktion (in Qualität und Quantität) von kommerziell relevanten Produkten erleichtert (Abbildung 5).

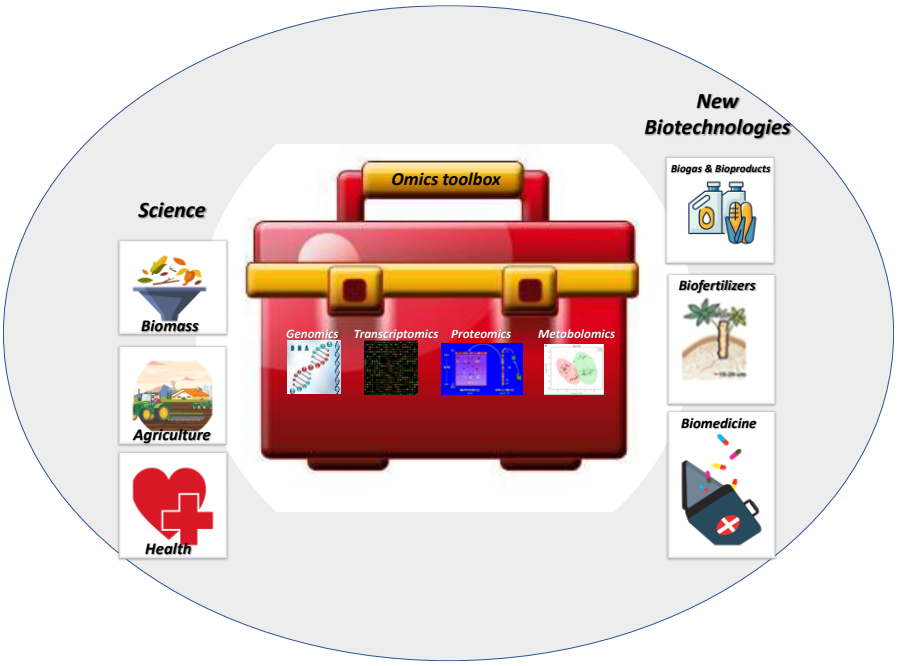


Abb. 5. Omics-Werkzeuge in der Biotechnologie

PRODUKTION VON BIOKRAFTSTOFFEN UND BIOPRODUKTEN

Die mikrobielle Produktion von Naturstoffen stellt eine attraktive und nachhaltigere Alternative zu herkömmlichen Petrochemikalien dar. Ihre Umsetzung hat zu einem wachsenden Katalog von Naturprodukten und hochwertigen Chemikalien geführt. Die Nutzung von lignozellulosehaltiger Biomasse stellt einen wirtschaftlichen Ansatz zur Erzeugung von Biokraftstoffen und Bioprodukten dar. Um jedoch eine stabile Umwandlung von kostengünstigen Rohstoffen in Produkte mit hoher Wertschöpfung auf industriellem Niveau zu erreichen, bedarf es systematischer technischer Pläne. Der Design-Build-Test-Learn (DBTL)-Zyklus wird zunehmend als Ansatz für Metabolic-Engineering-Experimente eingesetzt. Er stellt ein systematisches und effektives Werkzeug dar, um die Entwicklung von Biokraftstoffen und biobasierten Produkten voranzutreiben. Der DBTL-Zyklus verwendet einen *in silico*-Ansatz, um genetische Konstrukte in mikrobiellen Wirten zu entwerfen und aufzubauen. Als nächstes werden die Informationen, die während der Testphase des Zyklus aus den "Omics"-Technologien gewonnen werden, auf Lernprozesse übertragen (Abbildung 6). Das Gelernte wird dann in neue Designzyklen zurückgeführt, um eine weitere Stammentwicklung und -optimierung zu erreichen. Dadurch wird eine schnelle Optimierung von mikrobiellen Stämmen, die eine beliebige chemische Verbindung von Interesse produzieren, ermöglicht. Der schwächste Punkt im Arbeitsablauf des DBTL-Zyklus ist der Lernprozess, da die mathematischen Modelle nur so gut sind wie ihre Annahmen. Daher werden sowohl qualitativ hochwertige als auch große "Omics"-Datensätze benötigt, um die Trainingsmodelle zu verbessern und eine höhere Genauigkeit und Zuverlässigkeit des Lernprozesses zu gewährleisten.

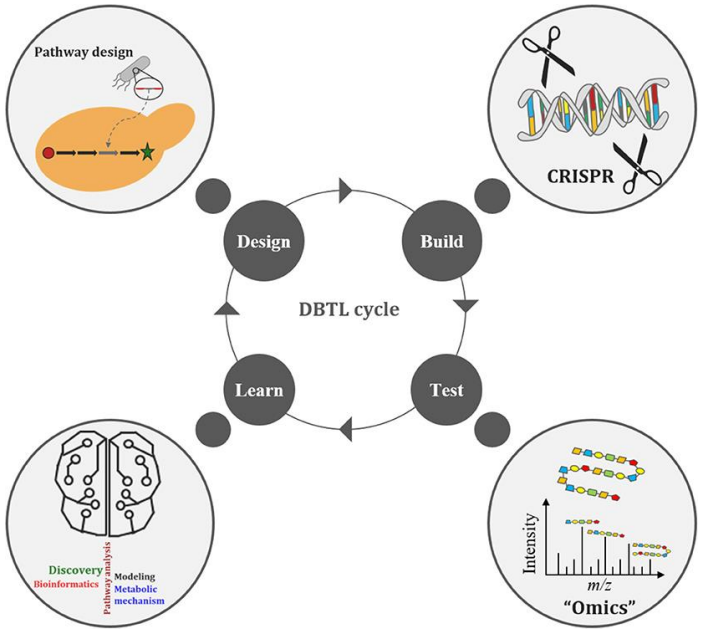


Abb. 6. DBTL-Zyklus zur Optimierung von Biokraftstoffen und biobasierten Produkten

Im DBTL-Zyklus ist die genomische Sequenzinformation oft der traditionelle Ansatz, der in den ersten Phasen einer Studie verwendet wird. Zum Beispiel kann die Barcode-Sequenzierung (Bar-seq) (eine Methode, die einen kurzen Abschnitt der DNA eines bestimmten Gens oder bestimmter Gene verwendet) verwendet werden, um die Populationsdynamik von *Saccharomyces cerevisiae*-Deletionsbibliotheken während der Bioreaktorkultivierung zu untersuchen, was die Identifizierung von Faktoren ermöglicht, die die Diversität eines Mutantenpools beeinflussen. Einzelzellsequenzierungs-geführte Ansätze können verwendet werden, um mutierte Schlüsselpromotoren für die Anpassung der Expressionsniveaus zu identifizieren, wodurch die dynamische Regulierung des mikrobiellen Wachstums erleichtert wird. Proteomik-geführte Ansätze wurden eingesetzt, um Polyketid-Biosynthese-Plattformen für die *in vitro*-Produktion von Adipinsäure in Hefe zu entwickeln. Darüber hinaus erlaubt die Metabolomik die Bewertung des Stoffwechselweges, der Nutzung von Kohlenstoffquellen und des Ungleichgewichts von Cofaktoren, die alle zur Identifizierung von Engpässen im Stoffwechselweg beitragen. Ein solcher Metabolomics-geführter Ansatz wird bereits für die Charakterisierung der Cannabinoid-Produktion in gentechnisch veränderten *S. cerevisiae* verwendet. Es wurden Cannabinoid-Analoga identifiziert, die von mehreren promiskuitiven Stoffwechselweg-Genen produziert werden. Darüber hinaus half die Anwendung von Metabolomics beim Design und der Optimierung eines neuartigen Isopentenyldiphosphat-Bypass-Mevalonat-Wegs in *E. coli* für die C5-Alkoholproduktion. Kürzlich haben einige Autoren den DBTL-Zyklus genutzt, um *Rhodosporidium toruloides* zu entwickeln, eine ölhaltige Hefeart, die auf lignozellulosehaltigen Materialien wächst und das Diterpen Ent-Kauren produziert, ein potenzielles Therapeutikum, das antimikrobielle, entzündungshemmende, kardiovaskuläre, harntreibende, Anti-HIV- und zytotoxische Wirkungen aufweist.

AGRAR- UND LEBENSMITTELBIOTECHNOLOGIE

Jüngste Innovationen in der landwirtschaftlichen Biotechnologie haben zu neuen Pflanzensorten geführt, die durch rekombinante DNA-Technologie entwickelt wurden und besser auf die Marktanforderungen und Umweltprobleme reagieren. Tatsächlich wurden "Omics"-Werkzeuge in der landwirtschaftlichen Biotechnologie eingesetzt, um erwünschte phänotypische Eigenschaften (z. B. Farbe, Geschmack, Trockentoleranz, Pestizidresistenz usw.) zu verbessern. "Omics" spielt nicht nur bei der Verbesserung der Qualität, Konsistenz und Produktivität von Nutzpflanzen eine Rolle, sondern auch bei der Entwicklung von Nahrungspflanzen mit verbesserter Nährstoffzusammensetzung. Darüber hinaus hilft die Omics-getriebene Systembiologie dabei, die Interaktionen zwischen den "OMEs" zu verstehen und Verbindungen zwischen Genen und spezifischen Eigenschaften herzustellen.

Im Ackerland ist der Boden anfälliger für den Verlust von Struktur, organischer Substanz, Mineralien und Erosion. Daher werden mit Hilfe der landwirtschaftlichen Biotechnologie Anstrengungen unternommen, um eine konstante Versorgung mit Nährstoffen zu gewährleisten, die für das Wachstum von Nutzpflanzen wichtig sind. Ein wesentlicher Bestandteil dieses Ansatzes ist die

Verwendung von Biodüngern. Dabei handelt es sich um Präparate, die spezialisierte mikrobielle Inokulanzien enthalten, die Nährstoffquellen fixieren, mobilisieren, auflösen oder abbauen können. Biofertilizer werden in der Regel über das Saatgut oder den Boden ausgebracht und verbessern die Nährstoffaufnahme der Pflanzen. Die weit verbreitete Anwendung dieses Ansatzes wurde jedoch durch schwankende Reaktionen von mikrobiellen Inokulanten auf verschiedenen Feldern und Kulturen behindert. Daher besteht ein dringender Bedarf, die Mechanismen besser zu verstehen, die den Wechselwirkungen zwischen den mikrobiellen Gemeinschaften im Boden und der Produktivität der Wirtspflanzen zugrunde liegen. Jüngste Genomik- und Exo-Metabolomik-Studien zeigten, dass bestimmte Rhizosphärenbakterien eine natürliche Präferenz für bestimmte aromatische organische Säuren haben, die von Pflanzen ausgeschieden werden. Diese Tatsache deutet darauf hin, dass die Exsudationseigenschaften der Pflanzen und die Eigenschaften der mikrobiellen Substrataufnahme interagieren und spezifische Muster der mikrobiellen Gemeinschaft bilden. Darüber hinaus ergab die Anwendung von Genomik und Transkriptomik zur Untersuchung der Phosphataufnahme durch verschiedene Mikroalgen eine Reihe von Pi-Transportern mit spezifischen Expressionsmustern in Bezug auf die Verfügbarkeit von P. Derzeit werden "Omics"-Ansätze zur Untersuchung komplexer rhizosphärischer Interkommunikationen verwendet, was für die Entwicklung neuer Biodünger von entscheidender Bedeutung ist und somit ein stabiles Pflanzenwachstum, eine bessere Pflanzenproduktivität und einen höheren Ertrag fördert.

Im verwandten Bereich der Lebensmittelbiotechnologie konnte durch die Anwendung von Transkriptomik und Metabolomik gezeigt werden, dass *Bacillus pumilus* LZP02 das Wachstum von Reiswurzeln durch die Verbesserung des Kohlenhydratstoffwechsels und der Phenylpropanoid-Biosynthese fördert. Darüber hinaus ermöglicht die Anwendung von "Omics" im Bioengineering von Stärke ein besseres Verständnis der wichtigsten Enzyme für ihre Biosynthese. Dies erleichtert die Vorhersage, wie stärkebezogene Phänotypen modifiziert werden können und sichert weitere Fortschritte auf dem Forschungsgebiet der Reisstärke-Biotechnologie. "Omics" helfen auch bei der Lösung von Fragen der Lebensmittelqualität und Rückverfolgbarkeit, beim Schutz der Herkunft von Lebensmitteln und bei der Entdeckung von Biomarkern für mögliche Probleme der Lebensmittelsicherheit. Die fortschrittliche Untersuchung des Weinmikrobioms hat einen großen Einfluss auf die Weinindustrie und hilft dabei, die Faktoren besser zu verstehen, die Trauben in Wein verwandeln, einschließlich Geschmack und Aroma. Die "Omics"-Charakterisierung der komplexen Beziehungen zwischen diesen Mikroorganismen, dem Substrat und der Umwelt ist essentiell für die Gestaltung der Weinproduktion. Schließlich kann die Kombination von "Omics"-Technologien mit der Genom-Editierung von Lebensmittel-Mikroorganismen genutzt werden, um verbesserte probiotische Stämme zu generieren, innovative Bio-Therapeutika zu entwickeln und die Struktur der mikrobiellen Gemeinschaft in Lebensmittelmatrizen zu verändern.

"OMICS" TECHNOLOGIEN UND COVID-19

Die Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) wird durch das Coronavirus 2 des Schweren Akuten Respiratorischen Syndroms [d. h. SARS-CoV-2, das an den ACE2-Rezeptor in der Lunge und anderen Organen bindet] verursacht. Aufgrund seiner weltweiten Ausbreitung wurde eine globale Pandemie ausgerufen und ein Großteil der Weltwirtschaft wurde ausgebremst. Bis zum April 2021 gibt es weltweit mehr als 138 Millionen bestätigte Fälle und 2,5 Millionen bestätigte Todesfälle (https://www.worldometers.info/coronavirus/). Es besteht also ein dringender Bedarf an einer wirksamen Gegenmaßnahme, um die Ausbreitung der Pandemie einzudämmen.

Daher werden derzeit Anstrengungen unternommen, um die Entwicklung und Produktion von sicheren und wirksamen Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 zu beschleunigen. Vorangegangene Erkenntnisse über SARS und das Middle East Respiratory Syndrome (MERS) haben die Ausrichtung auf das Spike-Protein als virales Antigen (über den ACE2-Rezeptor) erleichtert. Darüber hinaus ermöglichte die Genomsequenzierung des SARS-CoV-2 im Januar 2020 die beschleunigte Entwicklung von mRNA- und Impfstoffplattformen der nächsten Generation, die für das Antigen kodieren. Nach der Injektion in einen Wirt verbleibt die mRNA, eingekapselt in Lipid-Nanopartikel, im Zytoplasma. Bei Verwendung von DNA, die in einem abgeschwächten Adenovirus-Vektor verpackt ist, gelangt sie in den Zellkern. Die Wirtszelle übersetzt dieses genetische Material in das Spike-Protein. Es setzt sich auf der Zelloberfläche ab und provoziert eine adaptive Immunantwort, die durch T-Zellen (z. B. CD4+ und CD8+) und B-Zellen (d. h. Antikörper) vermittelt wird. Diese Impfstoffe haben sich in jüngsten klinischen Studien als wirksam gegen SARS-CoV-2 erwiesen, was die Bedeutung der Genomik für diese neue Ära der Impfstoffentwicklung unterstreicht.

Seit Beginn des Ausbruchs von SARS-CoV-2 wurde eine Protein-Interaktionskarte erstellt und mit Hilfe eines Proteomics-basierten Ansatzes wurden Ziele für das Drug Repurposing aufgedeckt. Durch die Anwendung der Proteomics-Analyse wurden 26 der 29 SARS-CoV-2-Proteine kloniert, affinitätsmarkiert und in menschlichen Zellen exprimiert und die assoziierten Proteine identifiziert. Insgesamt wurden 66 menschliche Proteine oder Wirtsfaktoren als potenzielle Wirkstoffziele von 69 Substanzen entdeckt. Zwei Sätze dieser pharmakologischen Wirkstoffe zeigten antivirale Aktivität. Darüber hinaus wurden computergestützte Immunoproteomics-Studien durchgeführt, die die laborgestützten Untersuchungen unterstützen und die Bewertung der Spezifität diagnostischer Produkte, die Vorhersage potenzieller unerwünschter Wirkungen von Impfstoffen und die Reduzierung der Verwendung von Tiermodellen ermöglichen.

Darüber hinaus wurde kürzlich eine auf Metabolomics basierende Methode entwickelt, die in der Lage ist, COVID-19-Patienten von gesunden Kontrollen über die Analyse von 10 Plasmametaboliten zu unterscheiden. Zusätzlich deuten die Daten aus der Lipidomics-Studie darauf hin, dass mit Monosialodihexosyl-Gangliosid angereicherte Exosomen an den pathologischen Prozessen beteiligt sein könnten. Proteomics- und Metabolomics-Untersuchungen in COVID-19-Patientenseren ergaben, dass die SARS-CoV-2-Infektion eine metabolische Dysregulation des Makrophagen- und Lipidstoffwechsels, der Thrombozyten-Degranulation, der Komplementsystem-Wege und eine massive

metabolische Suppression verursacht. Die Analyse der metabolomischen Signaturen des Plasmas zeigte ein ähnliches Profil, wie es für das Sepsis-Syndrom beschrieben wurde. Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse der Transkriptomik eine Hochregulierung von Genen, die mit der oxidativen Phosphorylierung zusammenhängen, sowohl in peripheren mononukleären Leukozyten als auch in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit. All diese Informationen deuten auf eine kritische Rolle der mitochondrialen Aktivität während der SARS-CoV-2-Infektion hin. Das Verständnis der klinischen Präsentation von COVID-19 sowie der metabolomischen, proteomischen und genetischen Profile könnte bei der Entdeckung spezifischer diagnostischer, prognostischer und prädiktiver Biomarker helfen und die Entwicklung einer erfolgreicheren medizinischen Therapie gewährleisten. Darüber hinaus könnte die Unterscheidung von metabolischen Biomarkern für schwere vs. leichte Krankheitszustände in der Lunge während Atemwegsinfektionen zur Entdeckung neuartiger Therapeutika führen, die die Symptom- und Krankheitsschwere modulieren.

NUTRI-OMICS FORSCHUNG

Mehr als ein Jahrzehnt ist vergangen, seit die Idee der Nutrigenomik erstmals vorgestellt wurde. Nutrigenomik, auch als Ernährungsgenomik, Ernährungsomik oder Nutri-omik bezeichnet, kann als ein Bereich der Lebensmittel- und Ernährungsforschung definiert werden, der tiefgreifende Analysen von Molekülen oder anderen physikalischen Phänomenen nutzt.

In Anbetracht der Komplexität des menschlichen Körpers und seiner vielfältigen Wechselwirkungen mit der Nahrung ist es denkbar, dass ganzheitliche Analysen der Nahrungsmittel-Körper-Interaktionen eine wichtige Voraussetzung für ein besseres Verständnis der Wirkung von Nahrungsbestandteilen sind. Die Hauptannahme ist, dass die Kombination verschiedener Omics-Plattformen einen tieferen Einblick in den Einfluss von Nahrungsbestandteilen und den Mechanismus ihrer Wirkung ermöglicht.

1. Genomik und Ernährung

Menschliche Gene haben unterschiedliche Varianten in der Bevölkerung. Wenn man bedenkt, dass die Reaktion auf die Ernährung ein multigener Prozess ist, ist es nicht überraschend, dass nicht miteinander verwandte Individuen unterschiedlich reagieren können. Die Schlüsselhypothese, die in den letzten Jahren vorgeschlagen wurde, besagt, dass genetische Variationen den Unterschieden bei ernährungsbedingten Störungen und dem Risiko für Krankheiten zugrunde liegen. In der Tat versucht die Nutrigenetik zu erklären, wie und in welchem Ausmaß ernährungsbezogene Merkmale und Störungen durch genetische Variation beeinflusst werden. Mit anderen Worten, die Schlüsselfragen der Nutrigenetik sind:

- Welche Gene sind an der Bestimmung eines bestimmten Merkmals beteiligt?
- Was ist die funktionale Identität der Variation, durch die sich Menschen für dieses Merkmal unterscheiden?
- Wie kann dieses Wissen zum Wohle der Bevölkerung genutzt werden?

Normalerweise definieren die Forscher "Kandidatengene" für ein Merkmal oder eine Störung und suchen in diesen Genen nach Variationen. Dies wird als "hypothesengetriebener" Ansatz bezeichnet, weil die Auswahl der Gene auf ihrer vermuteten Funktion beruht. Zum Beispiel werden die Gene für Lipoproteine als Kandidaten für Fettleibigkeit und die Gene für die Insulinsignalisierung - als Kandidaten für Diabetes - verwendet. Andere attraktive Kandidaten beim Menschen sind die orthologen Gene, die Tiermodellen mit einer mendelschen Segregation eines Merkmals zugrunde liegen. Ein bekanntes Beispiel ist die db/db-Maus. Sie ist ein Modell für Diabetes, bei dem das Gen für den Leptinrezeptor identifiziert wurde. Das menschliche Homolog wurde dann an Personen mit einer gestörten Glukosetoleranz getestet. Eine Variante (Allel) des Gens wurde identifiziert und es wurde nachgewiesen, dass diese mit einer signifikant höheren Häufigkeit des Auftretens von Diabetes im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung assoziiert ist.

Andere angewandte Methoden beziehen sich auf die Untersuchung der bevorzugten Segregation eines Allels von den Eltern auf ein betroffenes Kind (Transmissionsungleichgewichtstest) oder auf mehrere betroffene Geschwister (Geschwisterpaaranalyse). Wenn ein Gen mit dem Merkmal in Verbindung gebracht wird, muss noch bewiesen werden, ob das assoziierte oder verknüpfte Allel selbst der Risikofaktor ist, oder ob es nur als Marker für eine nahe gelegene ursächliche Variation verwendet werden kann. Wenn die genetische Variation mit einer Aminosäurevariation im Protein verknüpft ist, könnte ein Funktionstest entwickelt werden und die allelischen Proteine können auf ihre enzymatische Aktivität, DNA-Bindungsaffinität usw. verglichen werden.

Ein weiterer Ansatz zur Suche nach risikobehafteten Genen für ein bestimmtes Merkmal oder eine Störung ist der Total-Genom-Scan. Dabei werden Hunderte von Polymorphismen mit einer zufälligen Verteilung über das Genom, aber mit einer bekannten chromosomalen Lage nachgewiesen. Für jede polymorphe Stelle wird dann ermittelt, ob eine Assoziation zwischen dem Allel und dem Merkmal besteht. Mit diesem Ansatz können Risikoloci für viele ernährungsbedingte Erkrankungen des Menschen wie Adipositas und Diabetes identifiziert werden.

Nach dem Zweiten Weltkrieg wurde in vielen westlichen Ländern beobachtet, dass die Inzidenzen von Spina bifida allmählich zurückgingen. Es wurde vermutet, dass die Verbesserung der Ernährung diesen Effekt hervorgebracht hatte. Eine große epidemiologische Studie wurde gestartet. Die erzielten Ergebnisse zeigten, dass die Anreicherung der Ernährung mit Vitaminen das Auftreten und Wiederauftreten von Spina bifida bei Menschen zu mehr als 50 % verhindern konnte. Folsäure wurde als die aktive Substanz entdeckt und nun wird in vielen Ländern eine präkonzeptionelle Folsäure-Supplementierung als allgemeine Präventionsmaßnahme empfohlen. Gleichzeitig ist klar geworden, dass sich die Frauen in der Bevölkerung hinsichtlich des Risikos für ein Kind mit Spina bifida grob in drei Gruppen einteilen lassen: [i] kein Risiko auch bei geringer Folatzufuhr, [b] ein Risiko bei geringer

Folatzufuhr, dem aber durch eine erhöhte Folatzufuhr geholfen werden kann, und [c] ein Risiko trotz zusätzlicher Folatzufuhr. Es wurde eine genetische Prädisposition vermutet, und Kandidatengene aus dem Folatstoffwechsel wurden auf genetische Variation untersucht. Dabei wurden die Allele 667C->T und 1298A->C im Gen für Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) als Risikofaktoren entdeckt. Diese Risiko-Allele wurden jedoch in allen drei Gruppen von Frauen in gewissem Umfang entdeckt, was zeigt, dass ein Gentest im Rahmen einer personalisierten Diät unzureichend wäre. Außerdem wurde deutlich, dass nicht das gesamte relative Risiko durch diese Allele erklärt werden kann. Daher wird die Suche nach genetischen Variationen in anderen Genen fortgesetzt und es könnten neue Kandidatengene gefunden werden.

Derzeit sind bereits mehrere Hundert Gene identifiziert worden, die mit bestimmten ernährungsbedingten Merkmalen und Störungen in Verbindung stehen, und zwar durch genetische Experimente in verschiedenen Populationen und die Untersuchung von Tier- und In-vitro-Modellsystemen. Schließlich soll die Nutrigenomik- und Nutrigenetik-Forschung zu einem umfassenden Verständnis der Ätiologie dieser Merkmale und Störungen im Hinblick auf die interagierenden Gene, die Ernährungskomponenten und das relative Risiko führen, das sowohl durch genetische Variation als auch durch die Ernährung vermittelt wird. Dieses kombinierte Wissen wird es ermöglichen, ein genetisches Profil jedes Individuums zu erstellen und damit sein Risiko für die Entwicklung von ernährungsbedingten Störungen abzuschätzen. Auf der Grundlage dieses persönlichen Risikoprofils genetischer Faktoren könnte dann eine "personalisierte Diät" vorgeschlagen werden, mit der das Auftreten einer Störung verhindert oder zumindest verzögert werden könnte. Einige Unternehmen bieten bereits Gentests für Allele an, die mit bestimmten Merkmalen in Verbindung gebracht wurden. So wird z.B. das ApoE-Allel als Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen getestet und ein Allel des Alkoholdehydrogenase-Gens wird zur Vorhersage einer möglichen Alkoholempfindlichkeit und eines (Ab-)Konsums verwendet. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass das Vorhandensein eines bestimmten Allels das Risiko für eine Störung um 100 % erhöhen kann, während in absoluten Zahlen das Risiko normalerweise immer noch sehr gering ist, wie z. B. eine Erhöhung von 0,001 auf 0,002. Außerdem kann das Testen nur eines genetischen Faktors ein unvollständiges oder sogar falsches Bild der Situation vermitteln. Heutzutage haben wir keine Ahnung von allen genetischen Faktoren und wie sie zusammenwirken. Bis mehr Informationen gesammelt werden, müssen die Ratschläge, die auf einfachen Tests beruhen, wahrscheinlich einfach bleiben und klingen wie "weniger Alkohol trinken" oder "weniger gesättigte Fette essen".

2. Traskriptomik und Ernährung

Die Transkriptomik wird in der Lebensmittelforschung aufgrund der vielen Vorteile der DNA-Microarray-Technologie am häufigsten eingesetzt, einschließlich der Vollständigkeit der Expressionsdaten, der etablierten Protokolle und der hohen Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der Daten. Es wurde auch über die Veränderungen der globalen Genexpression als Reaktion auf

verschiedene Veränderungen in der Ernährung berichtet, wie z.B. Nährstoffmangel, Fasten, übermäßiges Essen und die Einnahme von spezifischen Nahrungsfaktoren. Als ein Beispiel für die durchgeführten Versuche, Referenzdaten zu gewinnen, wurde eine Transkriptomanalyse der Leber von Ratten durchgeführt, die mit einer milden kalorischen Restriktion behandelt wurden. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass eine bescheidene Reduktion der Nahrungsaufnahme oder ein verändertes Aufnahmemuster für das Auftreten signifikanter metabolischer Veränderungen ausreichen kann. Daher ist es wichtig, zwischen den direkten Effekten der Nahrungskomponente und den sekundären Effekten zu unterscheiden, die durch die Änderung des Essverhaltens verursacht werden. Wenn Ratten eine Diät mit 5 bis 30% weniger Nahrung als eine ad libitum gefütterte Gruppe für 1 Woche oder 1 Monat gefüttert wurde, wurden restriktionsabhängige Veränderungen im Expressionsniveau von cyp4a14 beobachtet. Tatsächlich wurde das cyp4a14-Gen sogar durch ein niedriges Niveau der kalorischen Restriktion induziert. Diese Daten deuten darauf hin, dass das Gen als Biomarker für die positiven Auswirkungen der Nahrung auf den Energiestoffwechsel verwendet werden kann.

3. Proteomik und Ernährung

Viele Studien zur Lebensmittel- und Ernährungsforschung wurden mit Hilfe von Proteomics-Ansätzen durchgeführt. Zum Beispiel wurde die oben beschriebene Wirkung einer milden kalorischen Restriktion auch mit Proteomics untersucht. Neun signifikant hoch-regulierte Proteine und neun herunter-regulierte Proteine wurden nach dem Proteom-Vergleich der Leber von Ratten, die mit 30-prozentiger Nahrungsrestriktion behandelt wurden, mit den Kontroll-Ratten festgestellt. Zehnprozentige Restriktion verursachte die Hochregulierung von 9 Proteinen und die Herunterregulierung von 2 Proteinen. Eine interessante Entdeckung war die Hochregulierung von Prohibitin, dessen Beteiligung an der Regulierung der Langlebigkeit kürzlich aufgedeckt wurde. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass Prohibitin als effektiver Biomarker für die positiven Effekte von Nahrungsfaktoren eingesetzt werden kann. Obwohl das derzeitige Stadium der Proteomik-Forschung im Vergleich zur Transkriptomik viel weniger umfangreich ist, zeigt die hier beschriebene Studie zusammen mit anderen Forschungsergebnissen der Ernährungsproteomik, dass die Proteomik ein vielversprechendes Werkzeug für die Entdeckung von Biomarkern ist.

4. Matbolomics und Ernährung

Es gibt etwa zehntausend verschiedene Arten von Hauptmetaboliten in Tierkörpern, während die Anzahl der Proteine 100.000 übersteigen soll. Es wird erwartet, dass diese Eigenschaft der Metabolite zu umfassenderen Funktionen der Metabolomics-Analyse führt als die der Proteomics. Die Analyse von Metaboliten ist jedoch in der Tat mit Schwierigkeiten behaftet und erfordert in der Regel den Einsatz ausgefeilter Techniken und hochqualifiziertes Personal. Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich aus der

Breite der Metabolitenhäufigkeit. Unabhängig von diesen Hindernissen ist die Metabolomik ein leistungsfähiges Werkzeug in der Lebensmittel- und Ernährungswissenschaft.

Viele Untersuchungen zeigten, dass der Darm- und Serumstoffwechsel durch die Veränderung der Zusammensetzung des Darmmikrobioms beeinflusst wird. Das Darmmikrobiom und seine Veränderung in Abhängigkeit von der Ernährung sind essentiell für die Bewertung von diätetischen Interventionsstudien mit metabolomischen Endwirkungen. Der Vergleich zwischen keimfreien Mäusen, die mit menschlicher Babyflora kolonisiert wurden, und konventionellen Mäusen zeigte die Komplexität der durch die Ernährung modifizierbaren Mikrobiom/Metabolom-Kovariation. In dieser Studie wurde der Einfluss des intestinalen Mikrobioms auf Plasmametabolite untersucht. Die Daten zeigten, dass mehr als 10% des Plasmametaboloms direkt vom Mikrobiom abhängig sind. Einige Beispiele für mikrobiomabhängige Verbindungen im Plasma sind Zimtsäure, konjugierte Glycinverbindungen, Hippursäure und andere Plasmametabolite. Das Darmmikrobiom beeinflusst auch direkt die Fähigkeit des Wirts, Lipide, Kohlenhydrate und Proteine zu verstoffwechseln, und kann mehrere Phase-II-Entgiftungsreaktionen durchführen. Es gibt auch Hinweise darauf, dass Darmmikroorganismen nicht-nutritive Phytochemikalien verwerten. So haben mehrere Untersuchungen gezeigt, dass die Konzentrationen von drei mikrobiomabhängigen, aus der Nahrung stammenden Metaboliten, Cholin, Trimethylamin-N-Oxid und Betain, das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Mäusen vorhersagen können.

5. Ernährung und andere OMICs

Viele andere Omics-Plattformen sind ebenfalls im Fokus der Nutriomics-Forschung. Es wurde gezeigt, dass epigenetische Veränderungen durch die Ernährung während der fetalen Entwicklung verursacht werden und die Prädisposition für lebensstilbedingte Krankheiten im späteren Leben beeinflussen könnten. Zum Beispiel haben Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft unter Über- oder Unterernährung litten, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Fettleibigkeit, Diabetes, Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Erkrankungen usw. Viele Studien haben die Beteiligung von epigenetischen Modifikationen an einer solchen erworbenen Anfälligkeit bewiesen. Ein weiteres vielversprechendes Ziel von Omics-Ansätzen in der Lebensmittelwissenschaft ist mit den RNA-Transkripten verbunden, die nicht für Proteine kodieren. MicroRNA (miRNA) ist ein Subtyp dieser nicht-kodierenden RNAs. Vorläufer von miRNAs (pri-miRNA) sind lange Produkte, die gespalten werden, um reife miRNAs mit einer Länge von 22 Nukleotiden zu erhalten. Reife miRNAs regulieren die mRNA-Degradation, die mRNA-Translation und sogar die Gentranskription. Im Falle menschlicher Zellen sind etwa 1.000 miRNAs identifiziert, von denen angenommen wird, dass sie die Expression von mehr als der Hälfte der proteinkodierenden Gene regulieren. In Anbetracht der sich häufenden Daten, die die Schlüsselrolle der miRNA bei der Entstehung von Krankheiten und der Aufrechterhaltung der Gesundheit belegen, ist die Information über den Status der miRNAs zweifelsohne entscheidend für das Verständnis der Interaktion zwischen Nahrungsbestandteilen und dem Körper. Globale miRNA-

Analysen können jetzt einfach durch die Verwendung kommerzieller miRNA-Arrays durchgeführt werden.

Mit der Einführung neuer Technologien und erworbenem Wissen nimmt die Zahl der Omics-Felder und ihrer Anwendungen in verschiedenen Bereichen in der Postgenomik-Ära schnell zu. Diese aufstrebenden Bereiche - einschließlich Pharmakogenomik, Toxikogenomik, Regulomik, Spleißomik, Metagenomik und Umweltomik - bieten vielversprechende Lösungen zur Bekämpfung globaler Herausforderungen in der Biomedizin, Landwirtschaft und Umwelt.

Verweise

Amer B, Baidoo EEK. 2021. Omics-Driven Biotechnology for Industrial Applications. Frontiers Bioeng. Biotech., 9, Art. 613307: 1-19.

Azizipour N, Avazpour R, Rosenzweig DH, Sawan M, Ajji A. 2020. Evolution of Biochip Technology: A Review from Lab-on-a-Chip to Organ-on-a-Chip. Micromachines, 11: 599.

Canzler S, · Schor J, · Busch W, et al. · 2020. Prospects and challenges of multi-omics data integration in toxicology. Archives of Toxicology, 94:371–388.

Horgan RP, Kenny LC. 2011. 'Omic' technologies: genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics. The Obstetrician & Gynaecologist, 13:189–195.

Joseph P. 2017. Transcriptomics in toxicology. Food Chem Toxicol., 109(1): 650–662.

Karahalil B. 2016. Overview of Systems Biology and Omics Technologies. Curr. Med. Chem., 23, 1-10.

Karczewski KJ, Snyder MP. 2018. Integrative omics for health and disease. Nat Rev Genet., 19(5): 299–310.

Kato H, Takahashi S, Saito K. 2011. Omics and Integrated Omics for the Promotion of Food and Nutrition Science. J. Trad. Complement. Medicine, 1 (1): 25-30.

Kim DH, Kim YS, Son NI, Kang CK, Kim AR. 2017. Recent omics technologies and their emerging applications for personalized medicine. IET Syst. Biol.,11 (3): 87-98.

Kodzius R, Gojobori T. 2016. Single-cell technologies in environmental omics. Gene 576: 701–707.

Mariman ECM. 2006. Nutrigenomics and nutrigenetics: the 'omics' revolution in nutritional science. Biotechnol Appl Biochem., 44(3):119-28.

Mousumi D, Prasad GBKS, Bisen PS. 2010. Omics technology. In: Molecular Diagnostics: Promises and Possibilities, Dordrech Heidelberg London, Springer, pp 11-31.

Ryan EP, Heuberger AL, Broeckling CD, Borresen EC, Tillotson C, Prenni JE. 2013. Advances in Nutritional Metabolomics. Current Metabolomics, 1: 109-120.

Sauer UG, Deferme L, Gribaldo L, et al. 2017. The challenge of the application of 'omics technologies in chemicals risk assessment: Background and outlook. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 91: S14 - S26

Simões T, Novais SC, Natal-da-Luz T, et al. 2018. An integrative omics approach to unravel toxicity mechanisms of environmental chemicals: effects of a formulated herbicide. Scientific Reports 8:11376

Titz B, Elamin A, Martin F, et al. 2014. Proteomics for systems toxicology. Computational and Structural Biotechnology Journal, 11: 73–90.

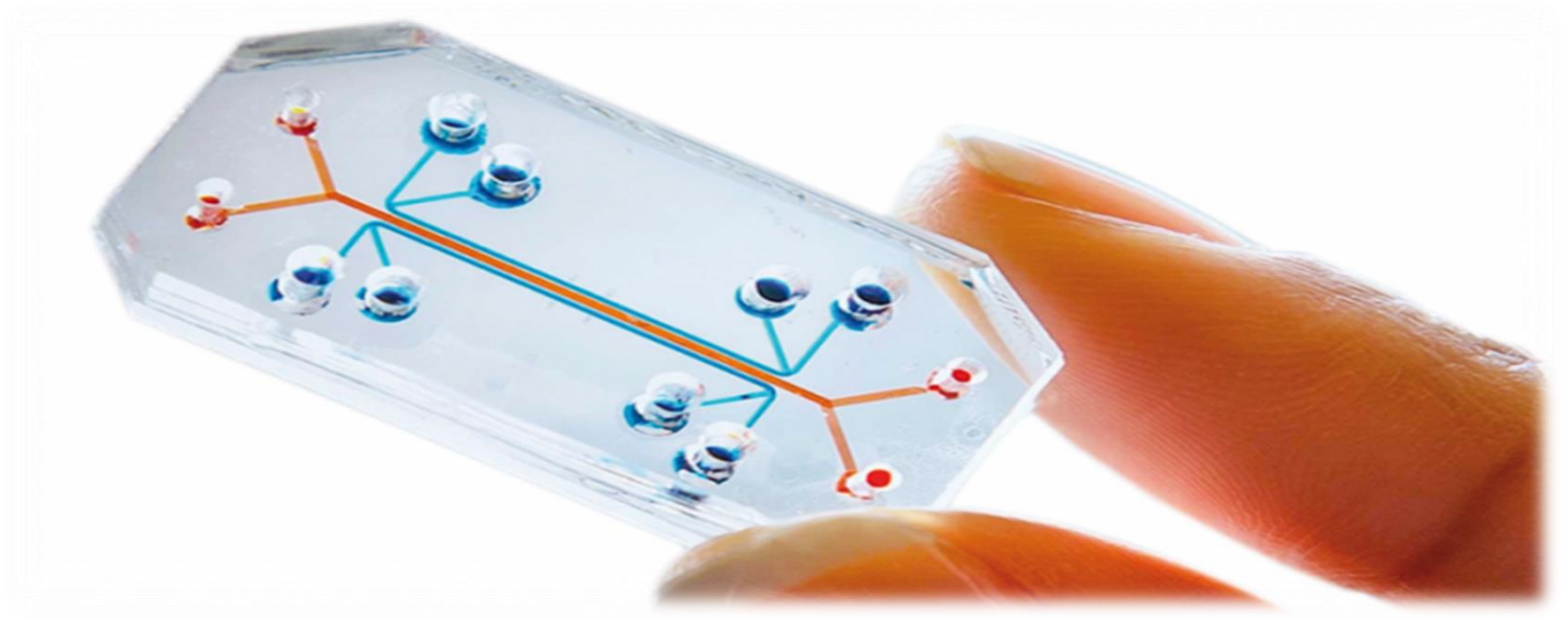
Vlaanderen J, Moore LE, Smith MT, et al. 2010. Application of Omics Technologies in Occupational and Environmental Health Research; Current Status and Projections. Occup Environ Med., 67(2): 136–143.

Yılmaz B, Yılmaz F. 2018. Lab-on-a-Chip Technology and Its Applications. In: Omics Technologies and Bio-engineering: Towards Improving Quality of Life, pp. 145, Elsevier Inc.

Project website: www.digit-biotech.eu

The European Commission's support for the production of this publication does not constitute an endorsement of the contents, which reflect the views only of the authors, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.

DIGIT~Bio~TECH



LO3 BIOSENSOREN & BIOCHIPS FÜR EINE NACHHALTIGE ZUKUNFT

Fortgeschrittenes Niveau

AUTOR:

TSVETINA MIHAILOVA & KLIMENT PETROV

Inhalt

Biosensoren & Biochips-Technologien: Beitrag zum nachhaltigen Leben der Zukunft 3
Biosensoren & Biochips: Fortschritte in der medizinischen Diagnostik 4
1. Glukose-Biosensoren im Diabetesmanagement 6
2. Erkennung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit Biosensoren 7
3. Biosensor zur Erkennung von Krebs 8
4. Biochip in der Diagnostik 9
5. Biochip bei Tuberkulose-Epidemie 10
6. Biochip bei Krebs 10
Biosensoren & Biochips für Lebensmittel und Landwirtschaft 11
1. Nanomaterialien in der Biosensorik 13
2. Nährstoff- und Qualitätsnachweis 14
3. Nachweis von Krankheitserregern 14
4. Nachweis von Toxinen 16
Biosensoren & Biochips für die Umweltüberwachung 18
1. Pestizide 19
2. Krankheitserreger 20
3. Potenziell giftige Elemente 20
4. Giftstoffe 21
5. Endokrin wirksame Chemikalien 22
6. Andere Umweltverbindungen 23
Verweise 23

Biosensoren & Biochips-Technologien: Beitrag zum nachhaltigen Leben der Zukunft

Das Gebiet der synthetischen Biologie ist in den letzten zehn Jahren explodiert und hat einen großen Einfluss auf Bereiche wie Metabolic Engineering, Protein Engineering, Digital Biology und Whole Genome Engineering. Im Rahmen von iterativen „Design-Build-Test"-Entwicklungszyklen hat ein bedeutender Teil der Innovationen der synthetischen Biologie stattgefunden. Im Bereich der Synthetischen Biologie kann Fortschritt mit Innovationen in jedem der Prozesse „Design", „Build" und „Test" verbunden werden. So gab es beispielsweise einen großen Vorstoß zur Standardisierung von Elementen innerhalb der synthetischen Biologie, wobei der Modularität und „Plug-and-Play"-Komponenten große Aufmerksamkeit gewidmet wurde. Diese Modularisierung hat zusammen mit dem beschleunigten Fortschritt in der Systembiologie ermöglicht, dass die „Design"-Phase weniger zeitaufwändig und weniger abhängig von fortgeschrittenem Wissen ist. In den vergangenen Jahren sind die Kosten für die DNA-Sequenzierung und -Synthese ebenfalls dramatisch gesunken, was die kostengünstige Synthese großer Konstrukte ermöglicht. In der Bauphase hat dies eine schnelle Verbesserung ermöglicht und den Forschern geholfen, einen größeren Anteil des Raums der biologischen Lösung zu untersuchen. Schließlich ist innerhalb der „Test"-Phase der synthetischen Biologie auch das Hochdurchsatz-Screening in den Fokus gerückt. Das gestiegene „Design"- und „Build"-Potenzial hat zu einem erhöhten Erfolgsanspruch bei der Bewertung der Fülle neuer Designs beigetragen. Dies wiederum geschah durch die Einbindung von Robotern und Hochdurchsatzanalytik in das Laborumfeld, in dem neue Modelle auf einem Niveau evaluiert werden können, das für menschliche Forscher nicht erreichbar ist. Dadurch können große Konstrukte kostengünstig synthetisiert werden. In der Bauphase hat dies eine schnelle Verbesserung ermöglicht und den Forschern geholfen, einen größeren Anteil des Raums der biologischen Lösung zu untersuchen. Schließlich ist innerhalb der „Test"-Phase der synthetischen Biologie auch das Hochdurchsatz-Screening in den Fokus gerückt.

Biosensoren stellen eine bahnbrechende neue Technologie für das Hochdurchsatz-Screening dar, die implementiert werden kann. Genauer gesagt werden sie als analytisches Werkzeug klassifiziert, das aus biologischen Komponenten besteht, die zum Nachweis und zur Erzeugung eines Signals für die Anwesenheit eines Zielliganden verwendet werden. Die Synthetische Biologie steht an der Spitze der Biosensorik, sowohl als Werkzeug für das Hochdurchsatz-Screening, als auch als direktes Ergebnis von Entwicklungen auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie selbst. Darüber hinaus haben Biosensoren aufgrund der beispiellosen Spezifität und Sensitivität, die biologische Teile im Vergleich zu herkömmlichen analytischen Methoden bieten, zunehmendes Interesse als Alternativen zur traditionellen Analytik gewonnen.

Das Design und der Bau von Biosensoren ist ein multidisziplinäres Unterfangen und kann Expertise in Bereichen wie Proteinengineering, Molekularbiologie, Affinitätschemie, Molekulardynamik von Nukleinsäuren, Materialwissenschaften und Nanotechnologie umfassen. Biosensoren verbinden sich in ihrem einfachsten Stadium mit einem Zielliganden, erfahren irgendeine Art von Modifikation und geben ein Signal aus. In allen Teilen dieses Prozesses gibt es eine große Vielfalt an möglichen Konfigurationen. Zielliganden reichen von einzelnen Atomen wie Calcium bis hin zu ganzen Proteinen wie Thrombin. So unterschiedliche Prozesse wie enzymatische Aktivität, Fluoreszenz, Erzeugung von elektrischem Strom und transkriptionelle Aktivität umfassen Ausgangssignale. Ebenso vielfältig sind die Mechanismen, die die Ligandenerkennung in funktionelle Signale umwandeln.

Im Bereich der Analytik stellen Biosensoren einen bedeutenden Fortschritt dar. Um die Analytik weg von rein physik- oder chemiebasierten Frameworks zu bewegen, hat die Integration biologischer Komponenten in die sensorische Diagnostik begonnen. Dies hat analytische Funktionen ermöglicht, die nicht gut an konventionelle Verfahren angepasst sind, um eine große Vielfalt und Spezifität biologischer Komponenten durchzuführen. Die theoretischen und demonstrierten Biosensoranwendungen decken einen bedeutenden Bereich der menschlichen Gesellschaft und Aktivität ab. Biosensoranwendungen werden je nach Messbereich in drei große Kategorien eingeteilt.

- Gruppendiagnostik: Umwelt-, Landwirtschafts- und Industrieanwendungen
- Point-of-Use-Diagnostik: Medizin- und Sicherheitsanwendungen
- Einzelzelldiagnostik: Metabolic Engineering und Anwendungen der synthetischen Biologie

BIOSENSOREN & BIOCHIPS: FORTSCHRITTE IN DER MEDIZINISCHEN DIAGNOSTIK

Biosensoren bestehen aus einem Biokatalysator, der ein biologisches Element erkennen kann, und einem Transducer, der das Auftreten der Biokatalysator- und der biologischen Elementkombination in einen messbaren Parameter umwandeln kann.

Der Biokatalysator kann über Biomoleküle wie Enzyme, DNA, RNA, Metabolite, Zellen, Oligonukleotide usw. und elektrochemische, kalorimetrische, optische, akustische, piezoelektrische usw. der Wandler sein. Biosensoren, die immobilisierte Zellen, Enzyme und Nukleinsäuren verwenden, sind in den letzten Jahren in der Krankheitsdiagnostik auf den Markt gekommen. Für die Entwicklung krankheitsdiagnostischer Biosensoren wurden auch Nanobiosensoren verwendet, die die ultrakleine Größe und die einzigartigen Eigenschaften nutzen. Der Einsatz von Biosensoren kann schnell den Gesundheitszustand, den Ausbruch und das Fortschreiten der Erkrankung bestimmen und mit Hilfe einer multidisziplinären Kombination aus Chemie, Medizin und Nanotechnologie helfen, die Behandlung

vieler Krankheiten vorzubereiten. Die Geräte sind kostengünstig, reaktionsschnell, schnell, benutzerfreundlich und können in großen Mengen für den menschlichen Gebrauch hergestellt werden.

Solche von Cammann geprägten Biosensoren sind analytische Instrumente, die ein elektrisches Signal in eine biologische Reaktion umwandeln. Biosensoren können in der Regel hochpräzise sein und sollten recycelbar und unabhängig von physikalischen Grenzen wie pH, Temperatur sein. Ein praktischer Ansatz zum Design eines Biosensors erfordert Herstellungs-, Immobilisierungs- und Transduktionsgeräte, die multidisziplinäre Forschungstechniken sowohl in der Chemie als auch in der Biologie bieten.

Aufgrund ihres Wirkmechanismus werden die diagnostischen Biosensoren in vier große Gruppen eingeteilt:

1. Enzymbasierte biokatalytische Biosensoren
2. Bioaffinitätsgruppe, dh Anwesenheit von Antikörper, Antigen und Nukleinsäure
3. Mikroben, dh Mikroorganismen enthaltende Biosensoren
4. Nanosensoren, dh aktive Nanopartikelsensoren, die typischerweise die Sensitivität und Spezifität für die Früherkennung von Krankheiten erhöhen.

Diese verschiedenen Arten von Biosensoren helfen dabei, Hormonspiegel, Medikamente, Toxine, Schadstoffe, Schwermetalle, Pestizide usw. mit signifikanter Spezifität zu identifizieren.

Biosensoren sind Werkzeuge, die üblicherweise biologische Markerniveaus oder jede chemische Reaktion schätzen, indem sie Signale erzeugen, die hauptsächlich mit der Konzentration eines Analyten in der chemischen Reaktion in Verbindung stehen. Typischerweise helfen solche Biosensoren bei der Überwachung von Krankheiten, der Entdeckung von Medikamenten, der Erkennung von Schadstoffen, der Erkennung von Bakterien, die Krankheiten verursachen, und Markern, die normalerweise auf Krankheitszustände wie Körperflüssigkeiten (Speichel, Blut, Urin, Schweiß usw.) hinweisen. Ein typischer Biosensor ist in Abbildung 1 Gezeigt.

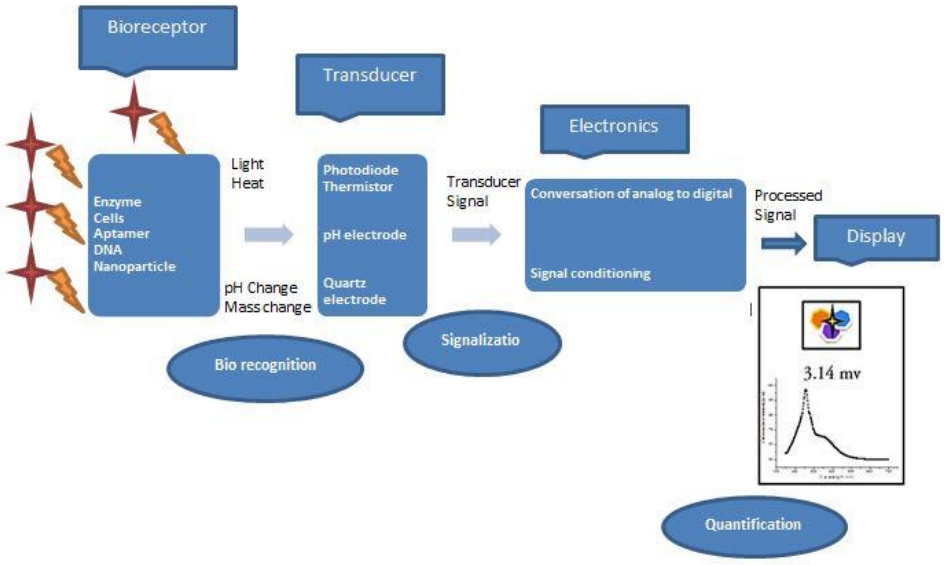


Abbildung 1. Schematische Darstellung des Biosensors

Ein typischer Biosensor besteht aus:

1. Analyt: Eine Substanz von Interesse, wie Glukose für Diabetes, die bestimmt werden muss.
2. Biorezeptor: Ein Biorezeptor für Enzyme kann ein Molekül sein, das den Analyten erkennt.
3. Transducer: Normalerweise wird ein Bioerkennungsereignis in ein nachweisbares Signal umgewandelt, das als Signalisierung bezeichnet wird.
4. Elektronik: In Anzeigeform verarbeitet sie typischerweise das umgewandelte Signal.
5. Anzeige: Typischerweise ergibt sich die Flüssigkristallanzeige in Kombination mit Hard- und Software zur Biosensorgenerierung benutzerfreundlich.

Es gibt mehrere Biosensoranwendungen, die in verschiedenen Bereichen eingeführt wurden, z. B. in der Medizin, im Meeressektor, in der Lebensmittelindustrie usw., und diese Biosensoren sind oft auf eine verbesserte Empfindlichkeit und Linearität im Vergleich zu herkömmlichen Methoden programmiert. Die Anwendung von Biosensoren nimmt jedoch im Bereich der Medizin immer mehr zu.

1. Glukose-Biosensoren im Diabetesmanagement

Die Blutzuckerüberwachung ist zu einem wertvollen Instrument bei der Behandlung von Diabetes geworden, und die täglichen Blutzuckerspiegel werden typischerweise von konsultierten Klinikern aufrechterhalten, die eine Reihe von Blutzuckersensoren entwickelt haben. Diabetes mellitus

ist die größte vorherrschende endokrine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels mit einer höheren Morbidität und Mortalität in Entwicklungsländern. Bei Diabetikern sind Mehrfachtests zur Untersuchung und Überwachung von Diabetesmarkern üblich. Die wichtigsten Diagnosekriterien für Diabetes sind der Blutzuckerspiegel, zu dem auch die Selbstkontrolle des Blutzuckerspiegels durch Diabetiker gehört. Studien haben gezeigt, dass mikrovaskuläre (Nephropathie, Neuropathie und Retinopathie) und makrovaskuläre (koronare Herzkrankheit und Schlaganfall) Komplikationen durch Kontrolle des Blutzuckerspiegels im normalen Bereich verbessert werden können. Die Blutglukose wird bei gesunden Personen typischerweise im Bereich von 4,9-6,9 mM beobachtet und kann bei Diabetikern nach der Glukoseaufnahme auf bis zu 40 mM ansteigen. Obwohl verschiedene Arten von Glukosesensoren im Handel erhältlich sind, wird die dritte Generation von Glukose-Biosensoren gezeigt in Figur 2 als Beispiel.

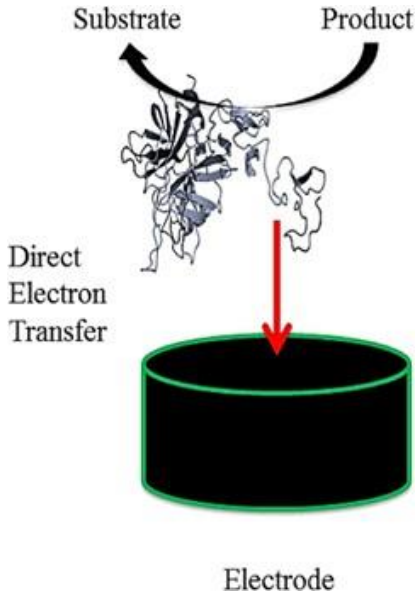


Abbildung 2. Glukose-Biosensor der dritten Generation

2. Erkennung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit Biosensoren

Die Zahl der weltweit durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD) verursachten Todesfälle ist beträchtlich und mehr Menschen sterben an CVD als an jeder anderen Krankheit. Bis 2015 starben etwa 17,7 Millionen Menschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen, was insgesamt 31 % aller weltweiten Todesfälle entspricht. 7,4 Millionen davon waren auf eine koronare Herzkrankheit und 6,7 Millionen auf einen Schlaganfall zurückzuführen. Durch Medikamente und Therapie muss eine Person mit CVD früher erkannt und behandelt werden. Die aktuelle Strategie zur Erkennung von CVD basiert auf der traditionellen Methode, die normalerweise auf Tests basiert, die viele Stunden oder sogar Tage dauern

können. Die WHO legt diese diagnostischen Kriterien fest, unter denen Patienten mindestens eine der Bedingungen wie Veränderungen im diagnostischen Elektrokardiogramm (EKG), Erhöhung biochemischer Marker in ihren Blutproben und charakteristische Brustschmerzen verfolgen sollten. Das EKG ist ein wichtiger Parameter für das Therapiemanagement, jedoch ist das EKG bei CVD ein schlechter diagnostischer Test, da die Hälfte der CVD-Patienten ein normales Kardiogramm aufweist, was die Diagnose dieser Erkrankung erschwert. Biosensoren helfen bei der schnellen Diagnose, bieten eine hervorragende Gesundheitsversorgung und reduzieren die Verzögerungszeit für die Verteilung der Ergebnisse, die für die Patienten eine immense Belastung darstellen kann.

3. Biosensor zur Erkennung von Krebs

Krebs ist eine der tödlichsten Krankheiten, und mehrere Forscher haben kürzlich Biosensoren zur Krebsfrüherkennung entwickelt. Die meisten Krebsarten werden typischerweise durch MRT-, Ultraschall- oder Biopsiemethoden diagnostiziert, die auf den physikalischen Eigenschaften und dem Vorhandensein des Tumors beruhen und entweder fortschrittliche oder invasive Instrumente identifizieren. Die Variationen der Gensequenzen, also Mutationen, verursachen in erster Linie Krebs und erfordern daher eine frühzeitige Diagnose, bevor die Krankheit fortschreitet. Die Krebsfrüherkennung macht die Behandlung schneller und erfolgreicher und eröffnet eine Biosensor-Plattform zur Erkennung von Krebsfrühstadien. Viele Experten gehen davon aus, dass bei Krebs eine Früherkennung möglich sein könnte, da Auffälligkeiten in der chemischen und genetischen Zusammensetzung lange vor Ausbruch der Krankheit erkannt werden können. Unkontrolliertes und unregelmäßiges Zellwachstum, das allgemein für Krebs gehalten wird, tritt aufgrund der Anhäufung einzigartiger genetischer Mutationen und epigenetischer Defekte auf. Die Tumorzellen sind resistent gegen Apoptose und die körpereigenen Abwehrmechanismen gegen Wachstum. Wenn es fortschreitet und beginnt, sich auf andere Körperorgane und -systeme auszudehnen, dh im Stadium der Metastasierung, wird der Krebs unheilbar. Die onkogene Stimulation und die Einschränkung der Funktion von Tumorsuppressorgenen (TSGs) sind die beiden wichtigsten Tumorentstehungsmechanismen. Aufgrund der Mutation oder Replikation eines normalen Gens (Proto-Onkogen) findet eine Aktivierung des Onkogens statt, das Schlüsselrollen einschließlich der Kontrolle des Zellwachstums, der Proliferation und/oder der Differenzierung spielt. Eine solche genetische Mutation führt das Gen dazu, eine überschüssige Menge seines Genprodukts zu produzieren, was zu einer Fehlregulation der Zellteilung, des Zellwachstums und der Tumorbildung führt. Viele Onkogene gelten als vielversprechende Krebsbiomarker für Wachstumsfaktorrezeptoren. Bei ~ 33 % aller Brustkrebserkrankungen ist der humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor Her-2 verstärkt, und Krebserkrankungen mit verstärktem Her-2 scheinen sich schneller zu entwickeln und zuzunehmen. Die Kenntnis des Her-2-Status ist daher für den Abschluss eines möglichen Medikationsverlaufs unerlässlich. Trastuzumab ist heute eine typische adjuvante Therapie für Patienten mit dieser Art von verstärkter Genexpression, ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der auf Her-2 als unkomplizierte Behandlung von Brustkrebs abzielt. TSGs stehen im Zusammenhang mit der Kontrolle

von unzureichendem Zellwachstum und -proliferation durch Minimieren oder Verhindern der Zellteilung. Retinoblastomprotein (Rb), BRCA1/2 und p53 sind drei der gut untersuchten TSGs bei Krebs. Rb ist ein Hauptregulator der Zellteilung, und Rb-Mutation spielt bei verschiedenen Krebsarten eine bedeutende Rolle. Die häufigsten Ursachen für die Inaktivierung des Rb1-Gens sind Punktmutationen und Deletionen. BRCA1 ist ein DNA-Reparaturenzym, das mit dem „Korrekturlesen" von neu replizierter DNA auf Genauigkeit und Mutationensuche in Verbindung gebracht wird. Bis sich die Zelle teilt, arbeiten DNA-Reparaturenzyme normalerweise daran, Replikationsfehler auszuschneiden. BRCA1-Genmutationen sind für 50 % der erblichen Brustkrebserkrankungen und 80-90 % der erblichen Brust- und Eierstockkrebsarten verantwortlich. Schließlich ist das p53-Protein ein Hauptregulator der Apoptose oder des programmierten Zelltods. In Gehirn, Brust, Dickdarm, Lunge, hepatozellulären Karzinomen und Leukämie werden p53-Mutationen gefunden. Eine weitere signifikante Beteiligung am p53-Verlust besteht darin, dass er zum Resistenzmechanismus von Chemotherapeutika führt.

4. Biochip in der Diagnostik

Der DNA-Biochip eröffnet ein neues genetisch basiertes Feld der Diagnostik. Die Art und Weise, wie die Mediziner Bluttests durchführen, könnte durch einen neu entwickelten DNA-Biochip revolutioniert werden. Mit dem streichholzschachtelgroßen Biochip sind sie praktisch sofort da, ohne dass ein Patient mehrere Tage auf Ergebnisse aus einem Labor warten muss. Und ohne Einbußen bei der Genauigkeit erfordert es weniger Blut. Der DNA-Biochip reduziert den Bedarf an radioaktiven Markierungen für den Nachweis und spart zusätzlich Zeit. Für Techniker und Labormitarbeiter, die Proben handhaben und Tests durchführen, reduziert dies die Kosten und zukünftige Auswirkungen auf die Gesundheit erheblich. Es senkt auch die Entsorgungskosten, das nach strengen Vorschriften mit chemisch gekennzeichnetem Blut gehandhabt werden muss.

Ein Biosensor muss hochempfindlich und in der Lage sein, beispielsweise zwischen Bakterien, Viren oder anderen chemischen oder biologischen Spezies zu unterscheiden, um zum Nachweis von Verbindungen in einer Probe aus dem wirklichen Leben nützlich zu sein. Laut Vo-Dinh, der klarstellte, dass der Biochip die ausgeklügelten Erkennungsfähigkeiten eines lebenden Systems nachahmt, tun dies DNA-Biochips. Der DNA-Biochip ist ein auf Gensonden basierender Biosensor, im Gegensatz zu anderen Biosensoren, die auf Enzym- und Antikörpersonden basieren. Biosensoren auf Gensondenbasis bieten eine außergewöhnliche Selektivität und Sensitivität, was sie zu wertvollen Werkzeugen für die Diagnose genetischer Krankheiten und infektiöser Arten macht.

5. Biochip bei Tuberkulose-Epidemie

Die Entwicklung neuer Biochip-Technologien durch russische und amerikanische Wissenschaftler könnte Hoffnung machen, das weltweite Wiederaufleben der Tuberkulose zu stoppen. Die Technologie wurde vom Argonne National Laboratory des US-Energieministeriums und dem WA Englehardt Institute of Molecular Biology (Moskau) der Russischen Akademie der Wissenschaften entwickelt und soll helfen, die derzeitige Vielfalt arzneimittelresistenter Stämme der Krankheit zu bekämpfen.

Die Weltgesundheitsorganisation berichtet, dass an Tuberkulose mehr junge Menschen und Erwachsene sterben, einschließlich AIDS und Malaria zusammen, als an jeder anderen Infektionskrankheit. Die größte Herausforderung der anhaltenden Tuberkulose-Epidemie besteht darin, dass die Krankheit durch mehrere verschiedene Bakterienarten verursacht werden kann und jede einzelne gegen verschiedene Medikamente resistent ist. Das entscheidende Element bei der Kontrolle der Krankheit besteht darin, den Stamm zu bestimmen, der einen bestimmten Patienten betrifft, und das beste Antibiotikum zur Bekämpfung dieses Stamms zu bestimmen. Um zwischen zahlreichen Tuberkulose-Stämmen zu unterscheiden, will Argonne die Biochip-Technologie in der Forschung einsetzen. Zunächst würden Tests an Segmenten von genetischem Material durchgeführt, die Tuberkulosebakterien entnommen wurden. Biochips sind so konzipiert, dass sie gleichzeitig eine Reihe biochemischer Reaktionen durchführen und haben sich in Labortests als zufriedenstellend erwiesen. Da der Nachweis bestimmter Tuberkulosestämme Wochen oder Monate dauert, werden Patienten häufig mehrere Antibiotika gleichzeitig verschrieben.

6. Biochip bei Krebs

Die Biosensor-Chip-Technologie bietet auch schnellen und einfachen Zugang zu wichtigen Informationen über krebserregende DNA-Schäden, die die Forscher im Kampf gegen Krebs einen Schritt näher bringen. Im Gegensatz zu herkömmlichen Methoden der Biosensorik bietet eine laserbasierte, hochauflösende und Niedertemperatur-Fluoreszenzmethode einen präzisen Fingerabdruck des Moleküls. Möglicherweise fördert die einfache Handhabung den Ersatz invasiver endoskopischer Verfahren und hilft, Dickdarmkrebs frühzeitig zu erkennen.

BIOSENSOREN & BIOCHIPS FÜR LEBENSMITTEL UND LANDWIRTSCHAFT

Die heutige Nahrungsmittelproduktion steht vor immensen Herausforderungen durch die wachsende Bevölkerung, die Erhaltung sauberer Ressourcen und Nahrungsmittelqualität sowie den Schutz von Umwelt und Klima. Lebensmittelnachhaltigkeit ist hauptsächlich eine gemeinsame Anstrengung, die zur Entwicklung von Technologien führt, die sowohl von Regierungen als auch von Unternehmen finanziert werden. Mehrere Versuche wurden unterstützt, um Herausforderungen zu überwinden und die Triebkräfte in der Lebensmittelproduktion zu verbessern. Biosensoren und Biosensor-Technologien werden über ihre Anwendungen weit verbreitet eingesetzt, um die großen Herausforderungen der Lebensmittelproduktion und deren Nachhaltigkeit zu lösen. Dadurch steigt der Bedarf an Biosensorik im Bereich der Lebensmittelnachhaltigkeit. Die Mikrofluidik definiert ein technologisches System, das mehrere Technologien kombiniert. Nanomaterialien mit ihrer Biosensor-Technologie, ist bekannt als das innovativste Instrument, das mit der Weltbevölkerung im Umgang mit Gesundheits-, Energie- und Umweltfragen eng verbunden ist. Der Bedarf an Point-of-Care-Technologie (POC) in diesem Bereich konzentriert sich auf Analysewerkzeuge, die schnell, einfach, präzise, kompakt und kostengünstig sind.

Für unsere Existenz und unser Leben ist Nahrung mit ihrer Produktionsindustrie unerlässlich; und ihre Nachhaltigkeit ist für das kontinuierliche menschliche Wachstum auf dem Planeten von wesentlicher Bedeutung. Die gegenwärtige Nahrungsmittelproduktion steht vor immensen Schwierigkeiten durch die Zunahme der menschlichen Bevölkerung, die Erhaltung sauberer Ressourcen und Nahrungsmittelqualität sowie den Schutz von Umwelt und Klima. Einige dieser Probleme stammen aus der Lebensmittelproduktion selbst; andere stammen aus anderen mit der Lebensmittelproduktion verbundenen Industrien. Lebensmittelrückrufe zum Beispiel verursachen mit schätzungsweise 15 Millionen US-Dollar pro Vorfall in den letzten Jahren großen Schäden für die Glaubwürdigkeit und das Prestige von Lebensmittelmarken. 48 Millionen Krankheitsfälle sind jährlich für 3000 Todesfälle durch lebensmittelbedingte Krankheiten verantwortlich.

Lebensmittelsicherheit ist weitgehend eine gemeinsame Anstrengung von Regierungen und Unternehmen in der Technologieentwicklung. Um neue Herausforderungen in Fragen der Lebensmittelsicherheit zu stellen, können Informationstechnologien wie die Blockchain-Technologie die Kommunikation zwischen Lebensmittelqualität, Medien und Verbrauchern beschleunigen. Fünf Herausforderungen können als die Hauptherausforderungen bei der Nachhaltigkeit der Lebensmittelproduktion zusammengefasst werden: die Herausforderung der Lebensmittelsicherheit bei der Produktion; die Qualitätsherausforderung der Lebensmittelvielfalt und -qualität; die wirtschaftliche Herausforderung im führenden Lebensmittelsystem, einschließlich seiner Verpackung und Lieferkette; die Umweltherausforderung, einschließlich der Verarbeitung von Lebensmittelabfällen; und die technische Herausforderung bei der Schaffung und Erzeugung neuartiger Lebensmittel.

Grundsätzlich ist ein Biosensor ein analytisches Instrument, das verwendet wird, um das interessierende Molekül (Ziel) einer Probe zu messen. Im Allgemeinen wird ein für das Ziel einzigartiger Bioerkennungsfaktor (Aptamer, Antikörper, Enzym usw.) verwendet. Durch molekulare Erkennungsereignisse zwischen dem Erkennungselement und der Zielverbindung wird ein physikalisch-chemisches oder biologisches Signal ausgelöst, das durch den Transducer in eine messbare Größe umgewandelt wird. Die Signale werden entweder optisch (kolorimetrisch, Fluoreszenz, Chemilumineszenz und Plasmonenoberflächenresonanz) oder elektrisch (Voltammetrie, Impedanz und Kapazität) oder in jedem anderen gewählten Format angezeigt (Abbildung 3).

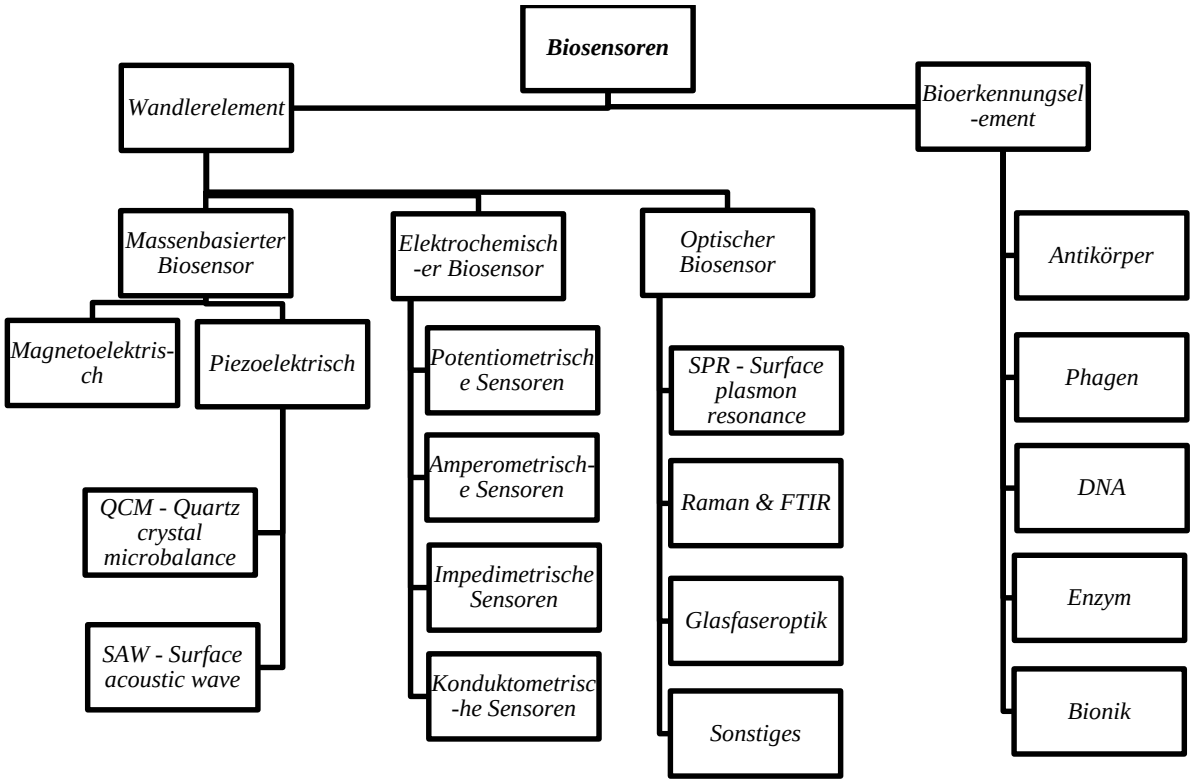


Abbildung 3. Klassifizierung von Biosensoren basierend auf Transducer- und Bioerkennungselementen, die in der Lebensmittelanalyse verwendet werden

Als eines der Hauptziele der Lebensmittelanalyse ist die Lebensmittelsicherheit ein wichtiges Gesundheitsproblem sowohl für das Leben von Tieren als auch für den Menschen. Der Fortschritt der Analysetechnologie für die Lebensmittelsicherheit bedeutet, dass sie im Einklang mit dem steigenden Interesse an und dem Schwerpunkt auf Fragen der Lebensmittelversorgungssicherheit gedeiht. In der Lebensmittelsicherheitsanalyse sind traditionelle Ansätze arbeitsintensiv, zeitaufwändig und erfordern geschulte Techniker. Die Anwendung der Mikrofluidik in der Lebensmittelsicherheitsanalyse bietet neue Erkenntnisse darüber, wie durch Lebensmittel übertragene Toxine, Allergene, Krankheitserreger, Gefahrstoffe, Schwermetalle und andere Kontaminanten effektiv und schnell nachgewiesen werden können. Die Eigenschaften der Mikrofluidik, wie Miniaturisierungsfähigkeit, kompakte und reduzierbare Proben- und Reagenzienmengen, machen sie zu einer perfekten Technologie für die Entwicklung der Nachhaltigkeit von Lebensmitteln. Die komplexe Zubereitung der Lebensmittelmatrix und schwierige Herstellungsschritte sind die aktuellen Herausforderungen bei der Anwendung der Mikrofluidik auf die Nachhaltigkeit von Lebensmitteln. Diesen Herausforderungen kann begegnet werden, indem physikalische Eigenschaften in Abhängigkeit von spezifischen Testzielen genutzt, komplexe mikrofluidische Plattformen für die reale Lebensmittelanalyse entwickelt und Biomoleküle wie Lebensmittelproteine und DNA in mikrofluidische Systeme integriert werden.

1. Nanomaterialien in der Biosensorik

Mit ihrer Biosensor-Technologie sind Nanomaterialien das meistversprechendste Werkzeug im Umgang mit Gesundheits-, Energie- und Umweltproblemen der Bevölkerung in der Welt. Als Nanomaterialien werden Partikel bezeichnet, die in mindestens einer Größendimension kleiner als 100 nm sind. Bei diesen Nanomaterialien handelt es sich um Biokompositpolymere auf Basis von Metall, Metalloxid und Kohlenstoff, und es wurden verschiedene Arten von Nanopartikeln etabliert, wie magnetische Eisen-, Aluminium-, Gold-, Silber-, Kupfer-, Siliziumdioxid-, Zink-, Zinkoxid-, Ceroxid- und Titandioxid-Nanopartikel. und ein-/mehrwandige Kohlenstoffnanoröhren (CNTs). Die Nanotechnologie und ihre landwirtschaftliche Entwicklung wurden in verschiedenen Bereichen stark ausgeweitet. Zu diesen Bereichen gehören die Lebensmittelproduktion, der Pflanzenschutz, der Nachweis von Krankheitserregern und Toxinen, die Wasserreinigung, die Lebensmittelverpackung, die Abwasserentsorgung, und Umweltsanierung. Die Verbesserung der Produktivität und Leistung der Anwendungen ist die Priorität dieser landwirtschaftlichen Bereiche.

Im Bereich Lebensmittelsicherheit und -schutz wurden Biosensor-Technologien für den Nährstoff- und Qualitätsnachweis, den Nachweis von Krankheitserregern und den Nachweis von Toxinen entwickelt, wie unten aufgeführt.

2. Nährstoff- und Qualitätsnachweis

Lebensmittelschutzmaßnahmen können in zwei Kategorien unterteilt werden: Verlust nach der Ernte und Biosicherheit der Lebensmittel. Biosicherheit von Nahrungsmitteln bedeutet Kontamination und Degradation von Nahrungsmitteln, die in den späteren Abschnitten angesprochen werden, durch ökologische, politische, unfaire wirtschaftliche Gewinne, Krieg oder Rache. Andererseits deutet der Verlust nach der Ernte auf die Nährstoffe und essbaren Bedingungen in Lebensmitteln hin, die zwischen der Erntezeit und dem Moment des Verzehrs durch Technologien aufrechterhalten werden müssen. Da die Zeit von Minuten bis Jahren unterschiedlich ist, sind bei der Aufrechterhaltung und Reduzierung von Verlusten Technologien wichtig, die sich auf die Reduzierung von Nachernteverlusten konzentrieren.

Um die Lebensmittelqualität zu erhalten und Nachernteverluste zu vermeiden, können neue Technologien wie Biosensorik eingesetzt werden. Biosensoren wurden beispielsweise entwickelt, um Süßstoffmengen in Lebensmitteln zu erkennen und zu analysieren, mit denen sowohl natürliche als auch künstliche Süßstoffe nachgewiesen werden können. Süßstoffe werden häufig in der Lebensmittelproduktion und -verarbeitung verwendet, aber vor kurzem wurde festgestellt, dass sie beim Menschen gesundheitliche Probleme verursachen. Ein Mehrkanal-Biosensor wurde entwickelt, um die elektrophysiologische Erfassung von Geschmacksepithelien zu nutzen, um sowohl natürliche als auch künstliche Süßstoffe zu erkennen und zu analysieren. Um Langzeitsignale von Saccharose, Glucose, Cyclamat bzw. Saccharin zu erkennen, werden die Signale durch raumzeitliche Techniken untersucht. Der Biosensor kann zwischen verschiedenen Konzentrationen mit dosisabhängig erhöhten Reaktionen des Geschmacksepithels von verschiedenen Süßungsmitteln unterscheiden. Es kann auch zwischen zwei natürlichen Süßstoffen unterscheiden: Saccharose und Glukose, mit zwei Signalmustern. Für Glukose beträgt der Nachweisbereich 50-150 mM und für Saccharin 5-15 mM.

3. Nachweis von Krankheitserregern

Aufgrund ihres reduzierten Formats können Biosensoren zum Nachweis von Krankheitserregern wie Bakterien (Tabelle 1) und Pilzen (Tabelle 2) eingesetzt werden. Das begann vor mehr als zwei Jahrzehnten: ein Gerät, um mehrere Probleme zu beheben, und eine Multi-Panel-Signalerkennung. Das Ligandenmotiv ist ein entscheidendes Element im Biosensordesign für den Pathogennachweis, da es die Empfindlichkeit und Effizienz des Geräts bestimmt. Ziel ist es, eine schnelle, spezifische und sensitive Plattform zu etablieren, um in Lebensmittelproben das Vorhandensein oder Fehlen von Krankheitserregern nachzuweisen. Es wurde entdeckt, dass es keinen idealen Liganden gibt und verschiedene Liganden unterschiedliche Vorteile haben. Die Kombination von Biorezeptoren zum Nachweis einer großen Vielfalt von Mikroben in verschiedenen Proben stellt aktuelle Herausforderungen beim Nachweis von Pathogen-Biosensoren dar; neue synthetische Ligandendesigns wie Aptamere, kleine Moleküle und Peptide; und der Einbau verschiedener Liganden in ein tragbares Gerät, um einen schnellen, effektiven und kostengünstigen Nachweis zu erreichen.

Tabelle 1. Bedingungen für die Anzahl der in Milch gewachsenen Bakterien

Temperatur °C	*24 Stunden*	*48 Stunden*	*96 Stunden*	*168 Stunden*
0	2400	2100	1850	1400
4	2500	3600	218,000	4,200,000
8	3100	12,000	1,480,000	
10	11,600	540,000		
15	180,000	28,000,000		
30	1,400,000,000			

Tabelle 2. Temperatur- und Wasseraktivitätsanforderungen für das Pilzwachstum

Spezies	*Minimum*	*Optimum*	*Maximal*	*Minimum*	*Optimum*
Aspergillus ruber	5	24	38	0.72	0.93
A. amstelodami	10	30	42	0.70	0.94
A. flavus	12	35	45	0.80	0.99
A. fuminatus	12	40	52	0.83	0.99
A. niger	10	35	45	0.77	0.99
Penicillium martensii	5	24	32	0.90	0.99

4. Nachweis von Toxinen

Der Hauptstrom der Entwicklung in der Lebensmittelsicherheit sind elektrochemische Biosensoren zum schnellen Nachweis und zur Bewertung von Lebensmittelgiften. Es wurden zahlreiche Plattformen entwickelt, um kundenspezifische und individualisierte Geräte zu ermöglichen, um besondere Umwelt- und Organisationsanforderungen zu erfüllen und die Nachweisgrenzen von nM bis fM zu erreichen. Um beispielsweise einzigartige Bindungsprofile zu fördern, adressieren Biorezeptor-Arrays einzelne Elektroden, die mit verschiedenen Biorezeptoren mit Bindungszielen funktionalisiert sind. Neben der elektrochemischen Biosensorik wurden Toxin- und chemische Detektion in der Lebensmittelproduktion auch auf andere Biosensoren wie optische und piezoelektrische Sensoren angewendet (Figur 4). Um Giftstoffe zu erkennen, wurden fluoreszierende Nanopartikel in Lebensmitteln und Körpern hergestellt, einschließlich oberflächlicher, inter- und intrazellulärer Lebensmittel.

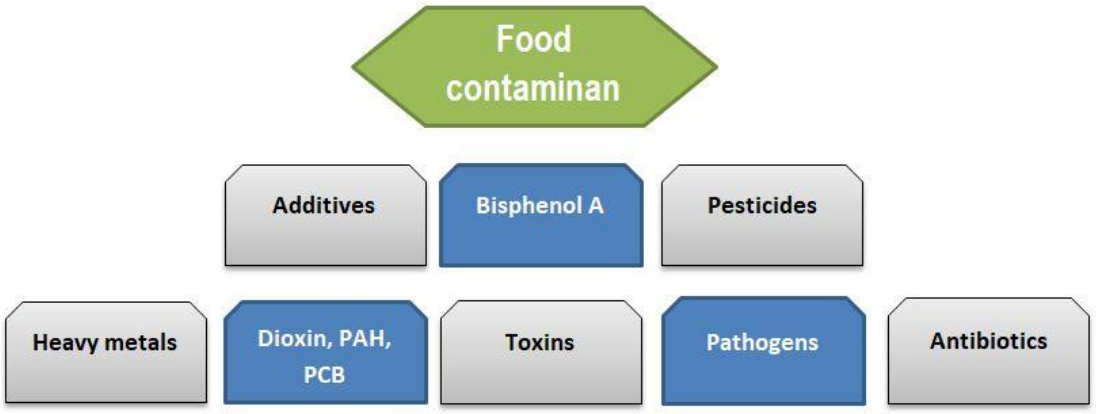


Abbildung 4. Vorherrschende Lebensmittelkontaminanten und die Zielanalyten in der Lebensmittelindustrie

Die Toxinextraktion aus komplizierten Lebensmittelproben ist eines der Haupthindernisse bei der Entwicklung eines vollautomatischen Toxindetektors. Um ihre schädlichen Konzentrationen aus Lebensmittel- und Wasserproben automatisch zu bestimmen, wird erwartet, dass potenzielle Systeme Toxine extrahieren, verarbeiten und messen. Bei der Identifizierung, Unterscheidung und Quantifizierung chemischer Toxine in Lebensmittelmatrices wurden ausgeklügelte Trennstrategien mit

SERS gekoppelt. Darüber hinaus können chemische Verunreinigungen aus der Lebensmittelverarbeitung eine Herausforderung darstellen, auch wenn sie normalerweise in geringeren Mengen vorliegen. Geringere Stabilität, Selektivität und Sensitivität sind eine weitere Herausforderung beim Nachweis von Lebensmitteltoxinen, bei denen MIPs eine Lösung sein können, um stabile und kostengünstige Alternativen bereitzustellen.

Schwermetalle wie Ag^{+}, As^{3+}, Cd^{2+}, Hg^{2+}, Pb^{2+} und Zn^{2+} sind als chemische Schadstoffe bekannt, die stabile Oxidationszustände bilden und Stoffwechselwege stören, was zu Gesundheitsproblemen führt. Aptamer- und DNA-basierte Biosensoren können Schwermetalle sowohl im Nanobereich als auch im sehr großen Maßstab nachweisen, was für das Screening und die Überwachung der Lebensmittelsicherheit geeignet ist. Um Arsenat in Lebensmitteln nachzuweisen, basiert ein schwermetalldetektierender Biosensor auf gentechnisch veränderten Bakterienzellen und einem grün fluoreszierenden Signalverstärker. Mit einem Detektionsbereich von 5-140 µg/L Arsen dauert die Arsen-Detektion nur eine Stunde und kann in die optische Ausgangsleistung für seine zukünftige Biosensor-Lichtleitfaser integriert werden. Andere Biosensortechnologien sind zum Beipiel Aptamere.

Die Nanotechnologie wurde auf zwei getrennte Bereiche von Pestiziden für die Landwirtschaft und Ernährung angepasst: als Träger von Pestiziden für das Pestizidmanagement und als Spurenmengendetektor für Pestizide. Im ersten Bereich sind Nanopartikel in der Lage, Pestizide langsam zu modifizieren, um Insektenschädlinge zu bekämpfen, was dazu beiträgt, die Verschmutzung des Grundwassers und des Oberbodens zu verhindern, den Pestizidgehalt zu senken und die Effizienz zu verbessern. Im zweiten Feld verbessert bio- oder biomimetisch basierte Nanotechnologie wie Antikörper, Enzyme, Aptamere und MIP-ähnliche Makromoleküle die Stabilität, Selektivität, Sensitivität und Nachweisgeschwindigkeit. Darüber hinaus sind Bakterien-, Pilz-, Algen- und Säugerzellen zellbasierte Biosensoren, die beim Nachweis von Pestiziden und Herbiziden verwendet werden und helfen, schnelle, zuverlässige, Echtzeit- und kostengünstige Werkzeuge für Dekontaminationsverfahren und präventive Unfallschäden zu entwickeln.

Karzinogene, Geruchsstoffe und Meeresschadstoffe sind weitere Giftstoffe, die bei der Lebensmittelproduktion von Bedeutung sind. Karzinogene sind eine komplexe Gruppe von Spuren von Toxinen, wie Pestizide, Schwermetalle, Mykotoxine und Acrylamid, bei denen die Schwierigkeit der Identifizierung von Spurenmengen eine Herausforderung darstellt; und geprägte Aptamere, Nanotechnologie und Biosensorik sind optimistisch für eine vielversprechende zukünftige Verwendung. Empfindliche und lösliche Moleküle, die bei der Geruchserkennung für olfaktorische Tiersysteme wirksam sind, sind geruchsbindende Proteine. Es wurde ein Nanosensor entwickelt, der lokalisierte SPR und kleine geruchsstoffbindende Proteine von Honigbienen kombiniert, wobei der Nachweisbereich 10 nM - 1 mM unter Verwendung einer quantitativen Anordnung von Nanobechern beträgt. Um eine stabile Umgebung für marine Nahrungssysteme zu überwachen und zu erhalten, wird die Erkennung von Meereskontaminanten verwendet.

Ein weiteres Entwicklungskit für Biosensoren für die Lebensmittelsicherheit konzentriert sich auf den Nachweis von genetisch veränderten Organismen (GVO) in Lebensmitteln. Seit den 1990er Jahren gelten GVO in allen Bereichen landwirtschaftlicher Produkte als biotechnologische Revolution. Derzeit sind mehr als 45 Prozent der weltweit angebauten Sojabohnen, 40 Prozent des Maises und 50 Prozent der Baumwolle gentechnisch veränderte Produkte; und GM wird auch in der Viehzucht

verwendet. Neuere Forschungen zeigen jedoch, dass GVO-Produkte den menschlichen und tierischen Körper durch Magen-Darm-Probleme, Antibiotikaresistenz, Allergenität, Diversität des Abbaus von landwirtschaftlichen Produkten und unerwünschten Genfluss auf andere Arten beeinträchtigen können. Biosensoren wurden entwickelt, um GVO in Lebens- und Futtermitteln mit isothermer DNA-Amplifikation und schneller Erkennung von Signalen zu messen, um gv-Gene zu identifizieren.

BIOSENSOREN & BIOCHIPS FÜR DIE UMWELTÜBERWACHUNG

Aufgrund des starken Zusammenhangs zwischen Umweltverschmutzung und menschlicher Gesundheit/sozioökonomischem Fortschritt ist die Umweltüberwachung zu einer Priorität auf europäischer und globaler Ebene geworden. Biosensoren werden auf diesem Gebiet häufig als kostengünstige, schnelle In-situ- und Echtzeit-Analysetechniken verwendet. Die jüngste Entwicklung von Biosensoren mit neuen Transduktionsmaterialien aus der Nanotechnologie und für den Multiplex-Schadstoffnachweis unter Einbeziehung multidisziplinärer Experten erklärt den Bedarf an kompakten, schnellen und intelligenten Biosensorgeräten. Bei der Überwachung von Luft-, Wasser- und Bodenverunreinigungen durch Biosensoren unter realen Bedingungen gibt es mehrere neuere Entwicklungen, wie Pestizide, hochgiftige Komponenten und kleine organische Moleküle, einschließlich Toxinen und endokrin wirksamen Chemikalien.

Biosensoren, die in der Umweltüberwachung verwendet werden, können aufgrund ihrer Transduktion in optische (einschließlich Glasfaser- und Oberflächenplasmonenresonanz-Biosensoren), elektrochemische (einschließlich amperometrische und Impedanz-Biosensoren) und piezoelektrische (einschließlich Quarzkristall-Mikrowaagen-Biosensoren) oder als Immunsensoren, Aptasensoren, Genosensoren kategorisiert werden. Hinzukommen enzymatische Biosensoren, die sich auf ihren Erkennungselementen bzw. bei Verwendung von Antikörpern, Aptameren, Nukleinsäuren und Enzymen basieren lassen. Die meisten Biosensoren in der Umweltüberwachung werden als Immunsensoren und enzymatische Biosensoren anerkannt, aber die Entwicklung von Aptasensoren hat in letzter Zeit aufgrund der vorteilhaften Eigenschaften von Aptameren, wie einfache Modifizierung, thermische Stabilität, In-vitro-Synthese und die Fähigkeit, ihre Struktur zu entwerfen, zugenommen.

Die Studie zum Design von Biosensoren zur Überwachung von organischen Schadstoffen, potenziell toxischen Elementen und Krankheitserregern in der Umwelt hat aufgrund der Umweltverschmutzungsprobleme, mit denen die menschliche Gesundheit konfrontiert ist, zu einer nachhaltigen Entwicklung der Zivilisation geführt. Verschiedene chromatographische Techniken (wie Gaschromatographie und Hochleistungsflüssigkeitschromatographie in Kombination mit Kapillarelektrophorese oder Massenspektrometrie) sind konventionelle Analysemethoden zur Umweltüberwachung von Schadstoffen, die jedoch teure Reagenzien, zeitaufwändige Probenvorbehandlung und teure Geräte erfordern. Also, zur Überwachung von Schadstoffen, die für schädliche Auswirkungen auf Lebensräume und die menschliche Gesundheit verantwortlich sind, für sensible, kostengünstige, schnellere, einfacher und kompaktere Biosensor-Geräte werden dringend

benötigt, um die Vergrößerung von Umweltproblemen zu überwinden. Im Falle einer versehentlichen Freisetzung von Pestiziden oder einer akuten Vergiftung sind beispielsweise übliche Methoden nicht für In-situ-Messungen geeignet, bei denen schnelle, miniaturisierte und tragbare Geräte wie Biosensoren zur Umweltüberwachung erforderlich sind. In dieser Hinsicht ist die Rolle der Nanotechnologie bei der Entwicklung schneller und intelligenter Biosensorik-Geräte entscheidend für den Erfolg des Nachweises von Umweltschadstoffen. Die neuesten Biosensoren umfassen Nanomaterialien und neuartige Nanokomposite in ihren Systemen, die für die Verbesserung der analytischen Leistung, wie Empfindlichkeit und Nachweisgrenzen, von Vorteil sind. Gängige Methoden sind nicht für In-situ-Messungen geeignet, bei denen schnelle, miniaturisierte und tragbare Geräte wie Biosensoren zur Umweltüberwachung erforderlich sind. In dieser Hinsicht ist die Rolle der Nanotechnologie bei der Entwicklung schneller und intelligenter Biosensorik-Geräte entscheidend für den Erfolg des Nachweises von Umweltschadstoffen.

Für den Nachweis und die Überwachung verschiedener Umweltschadstoffe wurden Biosensoren, einschließlich Immunsensoren, Aptasensoren, Genosensoren und enzymatische Biosensoren, unter Verwendung von Antikörpern, Aptameren, Nukleinsäuren und Enzymen als Erkennungselemente dokumentiert.

1. Pestizide

Pestizide gehören aufgrund ihrer großen Präsenz in der Umwelt zu den bedeutendsten Umweltschadstoffen. In der Landwirtschaft werden beispielsweise phosphororganische Insektizide häufig verwendet und stellen eine Gruppe von Pestiziden dar, die aufgrund ihrer hohen Toxizität von immenser Umweltbelastung sind. Daher haben sich einfache, reaktionsschnelle und miniaturisierte In-situ-Methoden wie Biosensoren als analytische Strategien für deren Nachweis und Überwachung etabliert, ohne dass eine umfassende Probenvorbehandlung erforderlich ist.

Amperometrische enzymatische Einweg-Biosensoren (Acetylcholinesterase) wurden für den Nachweis von Organophosphor-Insektiziden unter Verwendung von Paraoxon als Modellanalyt vorgeschlagen, der eine selbstorganisierte Cysteamin-Monoschicht auf Gold-Siebdruckelektroden aufbringt. Die Einweg-Biosensoren zeigten ein lineares Spektrum von bis zu 40 ppb mit einer Nachweisgrenze von 2 ppb und einer Empfindlichkeit von 113 µA mM cm-2. Bei Verwendung der selbstorganisierten Monoschicht könnte ein gutes analytisches Ergebnis auf die stark orientierte Enzymimmobilisierung zurückzuführen sein. Nach Tests in Flusswasserproben, die mit 10 ppb Paraoxon versetzt waren, wurden Wiederfindungen von 97 ± 5 Prozent (n = 3) berichtet, was auf die Wirksamkeit solcher enzymatischer Biosensoren hinweist. Darüber hinaus entfallen durch den Einsatz von Einweg-Siebdruckelektroden zeitaufwändige Verfahren wie die Reaktivierung immobilisierter Enzyme unter Verwendung von z.B.

Nanopartikel auf Basis von Iridiumoxid wurden in dem enzymatischen Einweg-Biosensor mit Tyrosinase basierend auf kostengünstigen siebgedruckten Kohlenstoffelektroden zum Nachweis von

Chlorpyrifos in Flusswasserproben verwendet. Es wurde über eine lineare Biosensorantwort (0,01–0,1 µM) und eine niedrige Nachweisgrenze (3 nM) berichtet, was auf die hohe Leitfähigkeit der Nanopartikel von Iridiumoxid und die Tyrosinase-Effizienz zurückzuführen sein könnte. Wiederfindungstests wurden in Flusswasserproben unter Zugabe von 0,1 µM Chlorpyrifos durchgeführt und es wurden Wiederfindungen von 90 ± 9,6 Prozent mit einer Reststandardabweichung (RSD) von weniger als 10 Prozent (n = 3) erzielt, um die Anwendbarkeit des Biosensors zu demonstrieren.

Acetamiprid wurde durch kolorimetrische Aptasensoren und Wasserproben durch impedimetrische Aptasensoren in realen Umweltproben, wie frischen Oberflächenbodenproben, nachgewiesen. Beim kolorimetrischen Aptasensor wurde ein linearer Bereich von 75 nM bis 7,5 µM und eine Nachweisgrenze von 5 nM beobachtet, während beim impedimetrischen Aptasensor ein breiterer linearer Bereich (50 fM bis 10 µM) und eine untere Nachweisgrenze (17 fM) beobachtet wurden. Goldnanopartikel, mehrwandige Kohlenstoffnanoröhren (MWCNT) und reduzierte Graphenoxid-Nanobänder wurden in diesem Biosensor als Verbundwerkstoff verwendet, um das Acetamiprid-Aptamer der Elektrodenoberfläche zu erhalten, das für einen höheren Elektronentransfer und eine verbesserte analytische Leistung des Biosensors verantwortlich sein könnte.

2. Krankheitserreger

Das Vorhandensein von Krankheitserregern in Umweltmatrizen und insbesondere in Wasserkompartimenten könnte ein ernsthaftes Risiko für die menschliche Gesundheit darstellen, und kürzlich wurden einige Biosensoren für die Überwachung der Umwelt vorgeschlagen. Beispielsweise wurden für den Nachweis von metabolisch aktiver *Legionella pneumophila* in komplexen Umweltwasserproben schnelle und präzise optische Biosensoren basierend auf Oberflächenplasmonenresonanz vorgeschlagen. In einer Studie beruhte das Nachweisprinzip auf der Identifizierung bakterieller RNA durch die immobilisierte RNA-Detektorsonde auf der Goldoberfläche des Biochips. Zur Signalverstärkung wurden Streptavidin-konjugierte Quantenpunkte verwendet, und die Nachweiszeit betrug ungefähr drei Stunden, was die Lebensfähigkeit der Biosensorvorrichtung für einen erfolgreichen Bakteriennachweis im Bereich von 10^4-10^8 KBE ml^{-1} anzeigt.

3. Potenziell giftige Elemente

Die Belastung der natürlichen Gewässer mit Schwermetallen und entsprechenden Ionen kann erhebliche Risiken für die menschliche Gesundheit darstellen und kompakte, kostengünstige und schnelle Schwermetallanalysen haben weltweit Priorität. Als Modelltarget zum Testen eines optischen DNA-Biosensors zum Nachweis extrem giftiger und in der Umwelt häufig vorkommender Schwermetallionen wurden Quecksilberionen (Hg^{2+}) verwendet. Der Biosensor war kompakt, kostengünstig und schnell mit einem In-situ-Screening von Hg^{2+} in natürlichen Gewässern in weniger als 10 Minuten. Das Detektionsprinzip konzentriert sich auf die Fähigkeit bestimmter Metallionen,

selektiv an bestimmte Basen zu binden, um stabile metallvermittelte DNA-Duplexe zu bilden; im Fall von Hg^{2+} können Thyminbasen selektiv koordiniert werden, um stabile Thymin-Hg^{2+}-Thymin-Komplexe zu bilden. Im Nachweisbereich zwischen 0 und 1000 nM gilt eine Nachweisgrenze von 1.

Für den Nachweis von Pb^{2+} in Wasserproben (Teich- und Seewasserproben) unter Verwendung von DNAzymen/carboxylierten magnetischen Beads und DNA-Aptameren wurden kürzlich zwei fluoreszenzbasierte optische Biosensoren vorgeschlagen. Die Nachweisgrenzen von 5 nM bzw. 61 nM wurden von Biosensoren auf Basis von DNAzymen und DNA-Aptameren mit einem jeweiligen linearen Nachweisbereich von 0 bis 50 nM bzw. 100 bis 1000 nM eingehalten. Die Verwendung eines markierungsfreien einzigartigen Farbstoffs (SYBER Green I), der mit doppelsträngiger DNA interkaliert wurde und starke Fluoreszenzintensitäten zeigt, wie in Abbildung 5. Darüber hinaus wird das Fehlen der Biosensor-Fluoreszenzintensität nur mit dem Farbstoff beobachtet (Kurve a). Beim DNAzym + Pb^{2+} (Kurve b) nimmt die Fluoreszenzintensität mit der Zugabe von Farbstoff + DNAzym + Pb^{2+} zu, was die Sensitivität des Biosensors gegenüber Pb^{2+} verdeutlicht.

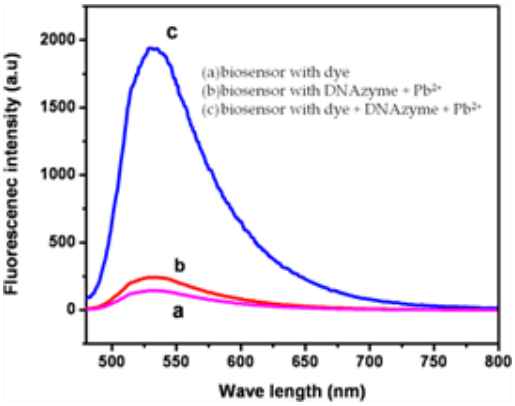


Abbildung 5. Fluoreszenzemissionsspektren zum Nachweis von Pb^{2+}

4. Giftstoffe

Schädliche Toxine wie Brevetoxine und Microcystine werden durch die Eutrophierung aquatischer Systeme durch die Algenblüte von Cyanobakterien erzeugt, und daher werden genaue und kostengünstige Systeme zur Früherkennung solcher Toxine benötigt. Für den empfindlichen Nachweis von Brevetoxin-2, einem marinen Neurotoxin, wurde ein elektrochemischer Aptasensor verwendet, der aus Goldelektroden besteht, die mit selbstorganisierten Cysteamin-Monoschichten funktionalisiert sind.

Es wurde eine Nachweisgrenze von 106 pg mL^{-1} erreicht und für Brevetoxin-2 wurde eine starke Selektivität gegenüber anderen Toxinen verschiedener Gruppen, wie Okadainsäure und Microcystin, beobachtet. Die Machbarkeit des Aptasensors zum Nachweis von Brevetoxin-2 in echten Proben wurde durch die Analyse von Schalentieren erreicht, und es wurden starke Wiederfindungen (102-110 Prozent) berichtet, was darauf hindeutet, dass keine Interaktion mit der Aptasensor-Antwort von der Schalentiermatrix vorliegt.

5. Endokrin wirksame Chemikalien

In Wasserproben wurde Bisphenol A als endokrin wirksame Chemikalie durch Aptasensoren nachgewiesen, die auf dem Fluoreszenzprinzip mit funktionalisierten Aptameren (Fluoresceinamidit) und Goldnanopartikeln basieren und auf evaneszenten Lichtwellenleitern basieren. Der optische Faseraptasensor für evaneszente Wellen war kompakt und erwies sich als schnell, kostengünstig, empfindlich und selektiv für den Nachweis von Bisphenol A in Wasserproben, wobei keine Vorkonzentrations- oder Behandlungsschritte erforderlich waren. Darüber hinaus kann der Aptasensor durch Regenerieren mit einer 0,5%igen Natriumdodecylsulfat (SDS)-Lösung und weiteres Waschen mit einer phosphatgepufferten Kochsalzlösung (PBS) (pH 7,2) für über hundert Testzyklen ohne merklichen Verlust an 90s wiederverwendet werden (Effizienz). Ähnliche Nachweisgrenzen (0,1 und 0,45 ng mL^{-1}) wurden in beiden optischen Biosensoren beobachtet, bei denen die DNA-Molekülsonde, die die komplementäre Sequenz einer kleinen Fraktion des Bisphenol-A-Aptamers ist, durch elektrostatische Wechselwirkung an der Oberfläche von Goldnanopartikeln adsorbiert und auf der Oberfläche kovalent immobilisiert wurde der Faser. Für den Nachweis von Bisphenol A in Flusswasserproben mit Molybdäncarbid-Nanoröhren wurde kürzlich ein weiterer fluoreszenzbasierter Aptasensor vorgeschlagen. Mit einem solchen markierungsfreien, kostengünstigen und einfach zu verwendenden Aptasensor wurde eine niedrige Nachweisgrenze von 0.23 ng mL^{-1} erreicht. Die Spezifität des Aptasensors wurde durch die Analyse anderer Moleküle mit ähnlichen Strukturen wie Bisphenol A (z. B. 4,4J-Biphenol, Bisphenol AF und 4.

Ein wegwerfbarer und markierungsfreier elektrochemischer Immunsensor auf der Basis eines Feldeffekttransistors mit SWCNT wurde kürzlich in Meerwasserproben verwendet, um eine andere endokrinschädigende Chemikalie zu untersuchen - 4-Nonylphenol. Der Immunsensor hat eine hohe Reproduzierbarkeit (0,56 ± 0,08%), eine durchschnittliche Wiederfindung von 97,8% bis 104,6% und eine niedrige Nachweisgrenze (5 µg L^{-1}), die unter der empfohlenen maximalen Konzentration von 7 µg L^{-1} liegt durch die entsprechenden Vorschriften. In Meerwasserproben wie 4-Nonylphenol könnte der Biosensor verwendet werden, um gefährliche prioritäre Stoffe selbst in niedrigen Konzentrationen und mit einer einfachen und kostengünstigen Methodik zu erkennen.

6. Andere Umweltverbindungen

Für die Früherkennung und Überwachung verschiedener anderer gefährlicher Verbindungen, die während der Algenblüte freigesetzt werden, wurden neue, schnelle und genaue Analysemethoden benötigt. Aufgrund der hervorragenden Sensitivität und Spezifität von Nukleinsäuresonden gegenüber ihren komplementären Bindungspartnern wurden Biosensoren zum Nachweis von Algen-RNA entwickelt. Für den verbesserten selektiven und sensitiven Nachweis von RNA aus 13 schädlichen Algenorganismen wurde kürzlich ein elektrochemischer Genosensor auf der Grundlage einer siebgedruckten Goldelektrode beschrieben; der Genosensor konnte RNA-Ziele von Umweltproben (Meerwasserproben mit Spikes) unterscheiden, die 10^5 Zellen enthielten, was als Nachweisgrenze gilt.

Verweise

Adami A; Mortari A; Morganti E; Lorenzelli L. 2018. Microfluidic Sample Preparation Methods for the Analysis of Milk Contaminants. Available online: https://www.hindawi.com/journals/js/2016/2385267/

Al-Mawali A. 2015. Non-communicable diseases: shining a light on cardiovascular dis- ease, Oman's biggest killer. Oman Med. J., 30 (4): 227.

Arduini F, Guidone S, Amine A, Palleschi G, Moscone D. 2013. Acetylcholinesterase biosensor based on self-assembled monolayer-modified gold-screen printed electrodes for organophosphorus insecticide detection. Sens. Actuators B Chem., 179: 201–208.

Arduini F, Cinti S, Scognamiglio V, Moscone D. 2016. Nanomaterials in electrochemical biosensors for pesticide detection: advances and challenges in food analysis. Microchim. Acta, 183: 2063–2083.

Arugula MA, Simonian AL. 2016. Biosensors for Detection of Genetically Modified Organisms in Food and Feed. In Genetically Modified Organisms in Food, Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, pp. 97–110, ISBN 978-0-12-802259-7.

Ayari-Jeridi H. et al. 2015. Mutation spectrum of RB1 gene in unilateral retinoblastoma cases from Tunisia and correlations with clinical features. PLoS One, 10 (1): e0116615.

Bahadır EB, Sezgintürk MK. 2017. Biosensor technologies for analyses of food contaminants. In Nanobiosensors, Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, pp. 289–337, ISBN 978-0-12-804301-1.

Baldwin CJ. 2015. Introduction to the Principles. In The 10 Principles of Food Industry Sustainability, John Wiley & Sons, Ltd.: Hoboken, NJ, USA, pp. 1–14, ISBN 978-1-118-44769-7.

Beck MB, Walker VR. 2013. On water security, sustainability, and the water-food-energy-climate nexus. Front. Environ. Sci. Eng., 7: 626–639.

Belkhamssa N, da Costa JP, Justino CIL, Santos PSM, Cardoso S, Duarte AC, Rocha-Santos T, Ksibi M. 2016. Development of an electrochemical biosensor for alkylphenol detection. Talanta, 158: 30–34.

Bhalla N. et al. 2016. Introduction to biosensors. Essays Biochem., 60 (1): 1–8.

Bohunicky B, Mousa SA. 2011. Biosensors: the new wave in cancer diagnosis. Nanotechnol. Sci. Appl., 4: 1.

Bourne MC. 2014. Food Security: Postharvest Losses. In Encyclopedia of Agriculture and Food Systems, Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, pp. 338–351, ISBN 978-0-08-093139-5.

Bruen D et al. 2017. Glucose sensing for diabetes monitoring: recent developments. Sensors, 1866.

Burris KP, Stewart CN. 2012. Fluorescent nanoparticles: Sensing pathogens and toxins in foods and crops. Trends Food Sci. Technol., 28: 143–152.

Byrne B et al. 2009. Antibody-based sensors: principles, problems and potential for detection of pathogens and associated toxins. Sensors, 9 (6): 4407–4445.

Cash KJ, Clark HA. 2010. Nanosensors and nanomaterials for monitoring glucose in diabetes. Trends Mol. Med., 16 (12): 584–593.

Chao R, Mishra S, Si T, Zhao H. 2017. Engineering biological systems using automated biofoundries. Metab. Eng., 42: 98–108.

Chen Y, Li H, Gao T, Zhang T, Xu L, Wang B, Wang J, Pei R. 2018. Selection of DNA aptamers for the development of light-up biosensor to detect Pb(II). Sens. Actuators B Chem., 254: 214–221.

Eissa S, Siaj M, Zourob M. 2015. Aptamer-based competitive electrochemical biosensor for brevetoxin-2. Biosens. Bioelectron., 69: 148–154.

Elmore S. 2007. Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicol. Pathol., 35 (4): 495–516.

Enrico DL, Manera MG, Montagna G, Cimaglia F, Chesa M, Poltronieri P, Santino A, Rella R. 2013. PR based immunosensor for detection of Legionella pneumophila in water samples. Opt. Commun., 294: 420–426.

EPA. National Recommended Water Quality Criteria-Aquatic Life Criteria Table. Available online: http://www.epa.gov/wqc/national-recommended-water-quality-criteria-aquatic-life-criteria-table

Fei A, Liu Q, Huan J, Qian J, Dong X, Qiu B, Mao H, Wang K. 2015. Label-free impedimetric aptasensor for detection of femtomole level acetamiprid using gold nanoparticles decorated multiwalled carbon nanotube-reduced graphene oxide nanoribbon composites. Biosens. Bioelectron., 70: 122–129.

Foudeh AM, Trigui H, Mendis N, Faucher SP, Veres T, Tabrizian M. 2015. Rapid and specific SPRi detection of L. pneumophila in complex environmental water samples. Anal. Bioanal. Chem., 407: 5541–5545.

Garnet TF. 2013. Food sustainability: Problems, perspectives and solutions. Proc. Nutr. Soc., 72: 29–39.

Gheorghe I, Czobor I, Lazar V, Chifiriuc MC 2017. Present and perspectives in pesticides biosensors development and contribution of nanotechnology. In New Pesticides and Soil Sensors, Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, pp. 337–372, ISBN 978-0-12-804299-1.

Ghorashi M. 2018. Technology's Role in Eradicating Foodborne Illness. Available online: https://www.foodsafetymagazine.com/signature-series/technologye28099s-role-in-eradicating-foodborne-illness/

Giacinti C, Giordano A. 2006. RB and cell cycle progression. Oncogene, 25 (38): 5220–5227.

Guo L, Li Z, Chen H, et al. 2017. Colorimetric biosensor for the assay of paraoxon in environmental water samples based on the iodine-starch color reaction. Anal. Chim. Acta, 967: 59–63.

Hameed I, et al. 2015. Type 2 diabetes mellitus: from a metabolic disorder to an inflammatory condition. World J. Diabetes, 6 (4): 598.

Hassani S, Momtaz S, Vakhshiteh F, et al. 2017. Biosensors and their applications in detection of organophosphorus pesticides in the environment. Arch. Toxicol., 91: 109–130.

He MQ, Wang K, Wang J, Yu YL, He RH. 2017. A sensitive aptasensor based on molybdenum carbide nanotubes and label-free aptamer for detection of bisphenol A. Anal. Bioanal. Chem., 409: 1797–1803.

Holford TR et al. 2012. Recent trends in antibody based sensors. Biosens. Bioelectron., 34 (1): 12–24.

Hughes RA, Ellington AD. 2017. Synthetic DNA synthesis and assembly: Putting the synthetic in synthetic biology. Cold Spring Harb. Perspect. Biol., 9.

Husu I, Rodio G, Touloupakis E, et al. 2013. Insights into photo-electrochemical sensing of herbicides driven by Chlamydomonas reinhardtii cells. Sens. Actuators B Chem., 185: 321–330.

Jain KK. 2004. "Applications of biochips: from diagnostics to personalized medicine." Curr Opin Drug Discov Devel, 7(3): 285-289.

Jiang D, Du X, Liu Q, Zhou L, Dai L, Qian J, Wang K. 2015. Silver nanoparticles anchored on nitrogen-doped graphene as a novel electrochemical biosensing platform with enhanced sensitivity for aptamer-based pesticide assay. Analyst, 140: 6404–6411.

Justino CIL, Freitas AC, Duarte AC, Santos TAPR. 2015. Sensors and biosensors for monitoring marine contaminants. Trends Environ. Anal. Chem., 6–7: 21–30.

Justino CIL, Freitas AC, Pereira R, Duarte AC, Rocha-Santos TAP. 2015. Recent developments in recognition elements for chemical sensors and biosensors. Trends Anal. Chem., 68: 2–17.

Kazemi-Darsanaki R et al. 2012. Biosensors: functions and applications. J. Biol. Today's World, 2 (1): 20–23.

Khot LR, Sankaran S, Maja JM, Ehsani R, Schuster EW. 2012. Applications of nanomaterials in agricultural production and crop protection: A review. Crop Prot., 35: 64–70.

Kost GJ, Tran NK., 2005. Point-of-care testing and cardiac biomarkers: the standard of care and vision for chest pain centers. Cardiol. Clin., 23 (4): 467–490.

Lang Q, Han L, Hou C, Wang F, Liu A. 2016. A sensitive acetylcholinesterase biosensor based on gold nanorods modified electrode for detection of organophosphate pesticide. Talanta, 156: 34–41.

Lee EY, Muller WJ. 2010. Oncogenes and tumor suppressor genes. Cold Spring Harb. Perspect. Biol., 2 (10): a003236.

Li Z, Yu Y, Li Z, Wu T. 2015. A review of biosensing techniques for detection of trace carcinogen contamination in food products. Anal. Bioanal. Chem., 407: 2711–2726.

Liao W, Lu X. 2016. Determination of chemical hazards in foods using surface-enhanced Raman spectroscopy coupled with advanced separation techniques. Trends Food Sci. Technol., 54: 103–113.

Long F, Zhu A, Shi H, Wang H, Liu J. 2013. Rapid on-site/in-situ detection of heavy metal ions in environmental water using a structure-switching DNA optical biosensor. Sci. Rep., 3: 2308.

Loo C, et al. 2005. Immunotargetednanoshells for integrated cancer imaging and therapy. Nano Lett., 5 (4): 709–711.

Maduraiveeran G, Jin W. 2017. Nanomaterilas based electrochemical sensor and biosensor platforms for environmental applications. Trends Environ. Anal. Chem., 13: 10–23.

Marcellin E, Nielsen LK 2018. Advances in analytical tools for high throughput strain engineering. Curr. Opin. Biotechnol., 54: 33–40.

Martín-Timón I et al. 2014. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: have all risk factors the same strength? World J. Diabetes, 5 (4): 444.

Mayorga-Martinez C, Pino F, Kurbanoglua S, et al. 2014. Iridium oxide nanoparticles induced dual catalytic/inhibition based detection of phenol and pesticide compounds. J. Mater. Chem. B, 2: 2233–2239.

McPartlin DA, Loftus JH, Crawley AS, et al. 2017. Biosensors for the monitoring of harmful algal blooms. Curr. Opin. Biotechnol., 45: 164–169.

Mehrotra P. 2016. Biosensors and their applications - a review. J. Oral. Biol. Craniofac Res., 6 (2): 153–159.

Meriç S, Çakır Ö, Turgut-Kara N, Arı S. 2014. Detection of genetically modified maize and soybean in feed samples. Genet. Mol. Res., 13: 1160–1168.

Moran KLM, Fitzgerald J, McPartlin DA, Loftus JH, O'Kennedy R. 2016. Biosensor-Based Technologies for the Detection of Pathogens and Toxins. In Comprehensive Analytical Chemistry, Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, Volume 74, pp. 93–120, ISBN 978-0-444-63579-2.

Mungroo NA, Neethirajan S. 2014. Biosensors for the Detection of Antibiotics in Poultry Industry—A Review. Biosensors, 4: 472–493.

Ngoepe M et al. 2013. Integration of biosensors and drug delivery technologies for early detection and chronic management of illness. Sensors, 13 (6): 7680–7713.

Omidfar K. et al. 2013. New analytical applications of gold nanoparticles as label in antibody based sensors. Biosens. Bioelectron., 43: 336–347.

Orozco J, Villa E, Manes C, Medlin LK, Guillebault D. 2016. Electrochemical RNA genosensors for toxic algal species: Enhancing selectivity and sensitivity. Talanta, 161: 560–566.

Patra S, Roy E, Madhuri R, Sharma PK. 2017. A technique comes to life for security of life: The food contaminant sensors. In Nanobiosensors, Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, pp. 713–772, ISBN 978-0-12-804301-1.

Pola-López LA, Camas-Anzueto JL, Martínez-Antonio A, et al. 2018. Novel arsenic biosensor "POLA" obtained by a genetically modified E. coli bioreporter cell. Sens. Actuators B Chem., 254: 1061–1068.

Ragavan KV, Selvakumar LS, Thakur MS. 2013. Functionalized aptamers as nano-bioprobes for ultrasensitive detection of bisphenol-A. Chem. Commun., 49: 5960–5962.

Rapini R, Marrazza G. 2016. Biosensor Potential in Pesticide Monitoring. In Comprehensive Analytical Chemistry, Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, Volume 74, pp. 3–31, ISBN 978-0-444-63579-2.

Ravikumar A, Panneerselvam P, Radhakrishnan K, et al. 2017. DNAzyme based amplified biosensor on ultrasensitive fluorescence detection of Pb(II) ions from aqueous system. J. Fluoresc., 27: 2101–2109.

Rocchitta G, et al. 2016. Enzyme biosensors for biomedical applications: strategies for safeguarding analytical performances in biological fluids. Sensors, 16 (6).

Rotariu L, Lagarde F, Jaffrezic-Renault N, Bala C. 2016. Electrochemical biosensors for fast detection of food contaminants—Trends and perspective. TrAC Trends Anal. Chem., 79: 80–87.

Saucedo NM, Mulchandan A. 2016. Sensing of Biological Contaminants. In Comprehensive Analytical Chemistry, Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, Volume 74, pp. 73–91, ISBN 978-0-444-63579-2.

Shi H, Zhao G, Liu M, Fan L, Cao T. 2013. Aptamer-based colorimetric sensing of acetamiprid in soil samples: Sensitivity, selectivity and mechanism. J. Hazard. Mater., 260: 754–761.

Singh M, del Valle M. 2015. Arsenic Biosensors. In Handbook of Arsenic Toxicology, Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, pp. 575–588, ISBN 978-0-12-418688-0.

Sinha K, Ghosh J, Sil PC. 2017. New pesticides: A cutting-edge view of contributions from nanotechnology for the development of sustainable agricultural pest control. In New Pesticides and Soil Sensors, Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, pp. 47–79, ISBN 978-0-12-804299-1.

Sodano V, Gorgitano MT, Quaglietta M, Verneau F. 2016. Regulating food nanotechnologies in the European Union: Open issues and political challenges. Trends Food Sci. Technol., 54: 216–226.

Specht K, Siebert R, Hartmann I, et al. 2014. Urban agriculture of the future: An overview of sustainability aspects of food production in and on buildings. Agric. Hum. Values, 31: 33–51.

Stadler RH. 2016. Foreword for Food Processing—Derived Contaminants in Food Analysis. In Reference Module in Food Science, Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, ISBN 978-0-08-100596-5.

Tabish SA. 2007. Is diabetes becoming the biggest epidemic of the twenty-first century? Int J. Health Sci. 1 (2), V–VIII.

Templier V, Roux A, Roupioz Y, Livache T. 2016. Ligands for label-free detection of whole bacteria on biosensors: A review. TrAC Trends Anal. Chem., 79: 71–79.

Thomas S, et al. 2015. The expression of retinoblastoma tumor suppressor protein in oral cancers and precancers: a clinicopathological study. Dent. Res. J., 12 (4): 307.

Tian L, Hires SA, Mao T, et al. 2009. Imaging neural activity in worms, flies and mice with improved GAaMP calcium indicators. Nat. Methods, 6: 875–881.

Turner AP. 2013. Biosensors: Sense and sensibility. Chem. Soc. Rev., 42: 3184–3196.

USEPA. Mercury Update: Impact of Fish Advisories, EPA Fact Sheet EPA-823-F-01-011, EPA, Office of Water: Washington, DC, USA, 2001.

Valastyan S, Weinberg RA. 2011. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. Cell, 147 (2): 275–292.

Verma N, Kaur G. 2016. Trends on Biosensing Systems for Heavy Metal Detection. In Comprehensive Analytical Chemistry, Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, Volume 74, pp. 33–71, ISBN 978-0-444-63579-2.

Vu T, Claret FX. 2012. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. Front. Oncol., 2: 62.

Way JC, Collins JJ, Keasling JD, Silver PA. 2014. Integrating biological redesign: Where synthetic biology came from and where it needs to go. Cell, 157: 151–161.

Weng X, Neethirajan S. 2017. Ensuring food safety: Quality monitoring using microfluidics. Trends Food Sci. Technol., 65: 10–22.

Xiao Y, Lubin AA, Heeger AJ, Plaxco KW. 2005. Label-free electronic detection of thrombin in blood serum by using an aptamer-based sensor. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 44: 5456–5459.

Yildirim N, Long F, He M, Shi HC, Gu AZ. 2014. A portable optic fiber aptasensor for sensitive, specific and rapid detection of bisphenol-A in water samples. Environ. Sci. Process Impacts, 16: 1379–1386.

Yoshida K, Miki Y. 2004. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. Cancer Sci., 95 (11): 866–871.

Zhang D, Lu Y, Zhang Q, et al. 2015. Nanoplasmonic monitoring of odorants binding to olfactory proteins from honeybee as biosensor for chemical detection. Sens. Actuators B Chem., 221: 341–349.

Zhang F, Zhang Q, Zhang D, Lu Y, Liu Q, Wang P. 2014. Biosensor analysis of natural and artificial sweeteners in intact taste epithelium. Biosens. Bioelectron., 54: 385–392.

Zhang W, Asiri AM, Liu D, Du D, Lin Y. 2015. Nanomaterial-based biosensors for environmental and biological monitoring of organophosphorus pesticides and nerve agents. Trends Anal. Chem., 54: 1–10.

Project website: www.digit-biotech.eu

The European Commission's support for the production of this publication does not constitute an endorsement of the contents, which reflect the views only of the authors, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.

DIGIT~Bio~TECH



LO5 WISSENSCHAFTLICHE OPEN-ACCESS-RESSOURCEN: DIGITALE DATENBANKEN

Basisniveau

AUTOR:

FABIANO CHALHOUB & ZOI GEORGIOU

Inhalt

Open Access wissenschaftliche Ressourcen 4
Eine Einführung in «Open Access» Ressourcen 4
Eine Einführung in die Daten 5
Was sind „Daten“ 5
Eine kurze Datenhistorie 5
Daten vor der Erfindung des Computers 6
Daten in der Moderne 7
Grundwortschatz verstehen 8
Terminologie 8
Was sind „Daten“ im Computerzeitalter 8
Was sind „Metadaten“ 10
Was ist eine „Datenbank“ 11
Was sind „Tabellen“ in einer Datenbank 12
Was sind „Spalten“ in einer Datenbank 12
Was ist ein „Rekord“ 12
Was sind „Indizes“ 13
Was ist ein „Objekt“ 13
Strukturierte Daten 14
Unstrukturierte Daten 14
Große Daten 15
Analytik 15
Repository 16
Grundstruktur einer Datenbank 16
Einführung 16
Überblick über eine Datenbankarchitektur 18
Allgemeine Datenbankbegriffe 19
Was ist der Unterschied zwischen den wichtigsten DBMS-Systemen? 20
Datenbanken im wissenschaftlichen Wort 21

Einführung in bestehende wissenschaftliche Datenbanken 21
Abschließende Gedanken 25
Verweise 26

Open Access wissenschaftliche Ressourcen

EINE EINFÜHRUNG IN «OPEN ACCESS» RESSOURCEN

Ein Open Access oder OA ist eine Reihe von Prinzipien und eine Reihe von Praktiken, durch dieForschungAusgaben werden online, kostenlos oder andere Zugangsbarrieren verteilt. Mit strikt definiertem Open Access (gemäß der Definition von 2001) oder libre Open Access werden auch Hindernisse für das Kopieren oder die Wiederverwendung durch die Anwendung einer offenen Lizenz für das Urheberrecht reduziert oder beseitigt.

Das Hauptaugenmerk der Open-Access-Bewegung liegt auf „peer-reviewed research Literatur“. Historisch gesehen hat sich dies hauptsächlich auf gedruckte wissenschaftliche Zeitschriften konzentriert. Während konventionelle (non-open access) Zeitschriften die Publikationskosten durch Zugangsgebühren wie Abonnements, Site-Lizenzen oder Pay-per-View-Gebühren decken, zeichnen sich Open-Access-Zeitschriften durch Finanzierungsmodelle aus, bei denen der Leser für die Lektüre nicht bezahlen muss Inhalt der Zeitschrift. Open Access kann auf alle Formen von veröffentlichten Forschungsergebnissen angewendet werden, einschließlich peer-reviewed und non-peer-reviewed wissenschaftliche Zeitschriftenartikel, Konferenzbeiträge, Abschlussarbeiten, Buchkapitel, Monographien und Bilder.

Bei der Definition des „freien“ Zugangs muss jedoch zwischen „gratis“ und „libre“ unterschieden werden.

Um die realen Unterschiede im Grad des Open Access widerzuspiegeln, wurde 2006 von Peter Suber und Stevan Harnad, zwei der Mitverfasser der ursprünglichen Budapest Open Access Initiative (BOAI) Definition des Open-Access-Publizierens. *Gratis* Open Access bezieht sich auf den kostenlosen Online-Zugang und *libre* Open Access bezieht sich auf den kostenlosen Online-Zugang zuzüglich einiger zusätzlicher Weiterverwendungsrechte. *Libre* Open Access entspricht der Definition von Open Access in der BOAI, der Bethesda-Erklärung zum Open-Access-Publizieren und der Berlin Declaration on Open Access to Knowledge in the Sciences and Humanities. Die Weiterverwendungsrechte von *libre* OA werden oft durch verschiedene spezifische Creative Commons-Lizenzen festgelegt; diese erfordern fast alle die Zuschreibung der Autorenschaft an die ursprünglichen Autoren.

Das im Februar 2002 von der BOAI veröffentlichte Dokument enthält die folgende sehr verbreitete Definition:

- Mit "offenem Zugang" zu dieser Literatur meinen wir ihre freie Verfügbarkeit im öffentlichen Internet, die es allen Benutzern ermöglicht, die Volltexte dieser Artikel zu lesen, herunterzuladen, zu

kopieren, zu verteilen, zu drucken, zu durchsuchen oder zu verlinken, sie zur Indexierung zu durchsuchen, als Daten an Software weiterzugeben oder für andere rechtmäßige Zwecke zu verwenden, ohne andere finanzielle, rechtliche oder technische Hindernisse als die, die mit dem Zugang zum Internet selbst untrennbar verbunden sind. Die einzige Einschränkung bei der Vervielfältigung und Verbreitung und die einzige Rolle des Urheberrechts in diesem Bereich sollte darin bestehen, den Autoren die Kontrolle über die Integrität ihrer Werke und das Recht auf ordnungsgemäße Anerkennung und Zitierung zu geben.

Angesichts der obigen Informationen muss die Nutzung wissenschaftlicher Open-Source-Ressourcen den allgemein verabschiedeten Regeln folgen. Bei der Veröffentlichung von wissenschaftlichen Open-Source-Ressourcen muss auch deutlich angegeben werden, ob sie frei oder kostenlos sind und dem ursprünglichen Autor zugeschrieben werden.

Eine Einführung in die Daten

WAS SIND „DATEN“

Laut dem Merriam-Webster-Wörterbuch gibt es drei verschiedene Definitionen von *Daten*:

1. Sachinformationen, wie Messungen oder Statistiken, die als Grundlage für Argumente, Diskussionen oder Berechnungen dienen
2. Informationen in digitaler Form, die übermittelt oder verarbeitet werden können
3. Informationsausgabe eines Sensors oder Organs, die sowohl nützliche als auch irrelevante oderredundantInformationen und müssen sinnvoll verarbeitet werden

In diesem Dokument werden wir die meisten der drei Definitionen behandeln.

EINE KURZE DATENHISTORIE

Seit der Mensch zu kommunizieren begann, hat er die Notwendigkeit erfahren, Informationen langfristig zu speichern. Das Aufbewahren von Informationen war für unsere Vorfahren notwendig, um ihr Überleben zu sichern. Die Weitergabe von Informationen über Generationen hinweg ermöglichte es ihnen, potenzielle Gefahren im Auge zu behalten, aber auch eine Bestandsaufnahme der besten Orte zum Sammeln von Nahrung, der besten Angelplätze, der interessantesten Tiere zum Jagen und der besten Unterstände zu machen. Alle diese Informationen wurden mündlich übermittelt. Mit der Evolution des

Wissens und der Erfindung der Schrift begannen sie, Informationen auf unauslöschlichen Medien zu speichern.

Ohne auf die Entwicklung der Informationsdarstellung einzugehen, werden einige bedeutende Beispiele gegeben, die bei der Strukturierung des Denkens geholfen haben, die zur Entdeckung der Computerwerkzeuge führten, die wir täglich verwenden.

DATEN VOR DER ERFINDUNG DES COMPUTERS

Als menschliche Gesellschaften entstanden, wurden die kollektiven Motivationen für die Entwicklung des Schreibens von pragmatischen Erfordernissen angetrieben. Dazu gehören die Organisation und Führung von Gesellschaften durch die Bildung von Rechtssystemen, Verträgen, Eigentumsurkunden, Steuern, Handelsabkommen, Verträgen, Volkszählungen, Geschichtsschreibung, Kulturpflege, Verfolgung wissenschaftlicher Entdeckungen, Kodifizierung von Wissen durch Lehrpläne und Listen von Texten, die künstlerisch außergewöhnlich sind oder grundlegendes Wissen enthalten, und viele andere Bedürfnisse.

Zum Beispiel um das 4. Jahrtausend v. Chr. wuchs die Komplexität von Handel und Verwaltung in Mesopotamien über das menschliche Gedächtnis hinaus, und das Schreiben wurde zu einer zuverlässigeren Methode, um Transaktionen in dauerhafter Form aufzuzeichnen und darzustellen.



Abbildung 1. Keilschrift

Keilschrift war eines der frühesten Schriftsysteme, das von Sumerern im alten Mesopotamien erfunden wurde. Es zeichnet sich durch seine keilförmigen Markierungen auf Tontafeln aus, die mit einem stumpfen Rohrblatt für einen Griffel hergestellt wurden, wie in Abb. 1 gezeigt.

Im Laufe der Zeit ist die Entwicklung von Wissen, die Vervielfältigung von Informationen, die Einschränkung des menschlichen Gedächtnisses, die Notwendigkeit, riesige Mengen von Informationen aufzuschreiben und zu dokumentieren, unabdingbar geworden. Trotz der Aufzeichnung von fast jeder Art von Informationen oder Daten auf verschiedenen Medien wurde es jedoch immer komplexer, diese auf einfache Weise abzurufen. Man musste Dutzende von Berichten und Büchern lesen, um zu einem Thema zusammenzufassen.

DATEN IN DER MODERNE

Die Menge der jährlich produzierten und digital vorgehaltenen Daten, z. B. To-Do-Listen, Rezepte, Erinnerungen, Logbücher, Karten, Fotos, E-Mails, wissenschaftliche Daten, politische Berichte, Videos etc. ist heute so exponentiell, dass sie die Notwendigkeit, die Art und Weise zu strukturieren, wie wir diese phänomenalen Größen abrufen können.

Computer gewannen an Popularität und wurden in den frühen 80er Jahren für Einzelpersonen und private Unternehmen kostengünstig. Die 60er Jahre können jedoch als die neue Ära im Bereich der Datenbanken betrachtet werden. Die Einführung des Begriffs „Datenbank“ fiel mit der Verfügbarkeit von Direktzugriffsspeichern oder DAS ab Mitte der 60er Jahre zusammen. Diese neue Technologie stellte einen Kontrast zu den früheren Lochkarten und den bandbasierten Systemen dar und ermöglichte eine gemeinsame interaktive Nutzung anstelle einer täglichen Stapelverarbeitung. Es wurden zwei Hauptdatenmodelle entwickelt – das Netzwerkmodell „CODASYL“ (Conference on Data System Language) und das hierarchische Modell „IMS“ (Information Management System).

Die erste Generation von Datenbanksystemen war „navigationsfähig, im Gegensatz zum sequentiellen Zugriff aufgrund der bisherigen Technologien zur Datenspeicherung, also Bänder und Lochkarten. Anwendungen greifen normalerweise auf Daten zu, indem sie Zeigern von einem Datensatz zum anderen folgen. Die Speicherdetails hängen von der Art der zu speichernden Daten ab.

Das Hinzufügen eines zusätzlichen Felds zu einer Datenbank erforderte das Umschreiben des zugrunde liegenden Zugriffs-/Modifikationsschemas. Der Schwerpunkt lag auf zu verarbeitenden Datensätzen, nicht auf der Gesamtstruktur des Systems. Ein Benutzer müsste die physische Struktur der Datenbank kennen, um Informationen abzufragen. Eine Datenbank, die sich als kommerzieller Erfolg erwies, war das System „SABRE“, das von IBM verwendet wurde, um American Airlines bei der Verwaltung ihrer Reservierungsdaten zu unterstützen. Dieses System wird immer noch von den großen Reiseanbietern für ihre Reservierungssysteme verwendet.

In der modernen Informationstechnologie gab es unter den Benutzern schon immer Verwirrung zwischen Datenbanken und Internet-Websuchmaschinen, auf die über Browser zugegriffen wird. Eine Datenbank enthält normalerweise strukturierte Daten, im Gegensatz zum World Wide Web (www), das normalerweise unstrukturierte Daten enthält. Auch wenn das Abrufen von Informationen aus Datenbanken und „www“ nahtlos verläuft und ähnlich aussieht, sind der Inhalt und die Art und Weise, wie Anfragen bearbeitet werden, völlig unterschiedlich. Strukturierte und unstrukturierte Daten werden später in diesem Dokument erläutert.

Grundwortschatz verstehen

TERMINOLOGIE

Wie jede andere Wissenschaft hat auch die Informatik ihre eigene Sprache. Um die Informationen, die in diesem Dokument bereitgestellt werden, vollständig zu verstehen, ist es wichtig, sich mit dem Wortschatz zu diesem Thema vertraut zu machen.

Außerdem wird die Kommunikation mit einem DBA (Datenbankadministrator) erleichtert. Wenn ein Biochemiker seine Bedürfnisse in Bezug auf die Strukturierung oder Verwaltung von Daten in einer Datenbank äußern muss, wird er versucht sein, seine eigene Fachsprache zu verwenden. Dann muss der DBA die Anfrage verstehen und in eine für Biochemiker verständliche Computersprache umwandeln.

Was sind „Daten“ im Computerzeitalter

Wie in Abschnitt 2.1 erwähnt, können *Daten* je nach Domain, auf die verwiesen wird, unterschiedliche Bedeutungen haben. Im Fall von Computern und Datenbanken werden *Daten* als eine beliebige Folge von einem oder mehreren Symbolen definiert. *Daten* bedürfen der Interpretation, um zu Informationen zu werden. In der Informationstechnik ist das „Bit“ die kleinste Datenmenge. Ein Bit ist binär. Binärzahlen sind eine Darstellung von Zahlen mit nur zwei Ziffern, 0 und 1 (Abb. 2). Es ist ein Zahlensystem zur Basis 2, dh:

- 0 0 0 1 = Zahlenwert 2^0
- 0 0 1 0 = Zahlenwert 2^1
- 0 1 0 0 = Zahlenwert 2^2
- 1 0 0 0 = Zahlenwert 2^3

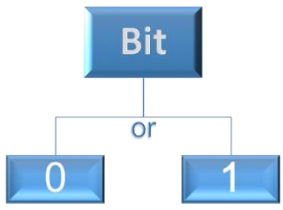


Abbildung 2. Ein Bit kann 0 oder 1 sein

Eine Folge von „Bits“ bildet ein „Byte“. Bytes bestehen wie im obigen Beispiel aus einem Vielfachen von 4 Bit (ein Byte von 4 Bit wird als Nibble bezeichnet). Heute ist das Byte eine digitale Informationseinheit, die am häufigsten aus acht Bits besteht. Historisch gesehen war das Byte die Anzahl der Bits, die verwendet wurden, um ein einzelnes Textzeichen in einem Computer zu codieren. Bei einem Byte von acht Bit ist die maximale Dezimalzahl256. Historisch gesehen ist das Byte auch die Einheit von Computerinformationen oder Datenspeicherkapazität, die verwendet wird, um die Datenmenge zu messen (Tabelle 1).

Tabelle 1

Abbreviation	Unit	Value	Size in bytes
b	bit	0 or 1	1/8 of a byte
B	bytes	8 bits	1 byte
KB	kilobytes	10^3 bytes	1,000 bytes
MB	megabyte	10^6 bytes	1,000,000 bytes
GB	gigabyte	10^9 bytes	1,000,000,000 bytes
TB	terabyte	10^{12} bytes	1,000,000,000,000 bytes
PB	petabyte	10^{15} bytes	1,000,000,000,000,000 bytes
EB	exabyte	10^{18} bytes	1,000,000,000,000,000,000 bytes
ZB	zettabyte	10^{21} bytes	1,000,000,000,000,000,000,000 bytes
YB	yottabyte	10^{24} bytes	1,000,000,000,000,000,000,000,000 bytes

Tabelle 2: ASCII-Tabelle

BINARY BYTE OF 8 BIT	DECIMAL	HEXADECIMAL	CHARACTER
0 0 0 0 0 0 0 0	0	00	NULL
0 0 0 0 0 0 0 1	1	01	SOH
0 0 0 0 0 0 1 0	2	02	STX
0 0 0 0 0 0 1 1	3	03	ETX
0 0 0 0 0 1 0 0	4	04	EOT
0 0 0 0 0 1 0 1	5	05	ENQ
0 0 0 0 0 1 1 0	6	06	ACK
0 0 0 0 0 1 1 1	7	07	BELL
0 0 0 0 1 0 0 0	8	08	BS
0 0 0 0 1 0 0 1	9	09	TAB
0 0 0 0 1 0 1 0	10	0A	LF
0 0 0 0 1 0 1 1	11	0B	VT
0 0 0 0 1 1 0 0	12	0C	FF
0 0 0 0 1 1 0 1	13	0D	CR
0 0 0 0 1 1 1 0	14	0E	SO
0 0 0 0 1 1 1 1	15	0F	SI
0 0 0 1 0 0 0 0	16	10	DLE
0 0 0 1 0 0 0 1	17	11	DC1
0 0 0 1 0 0 1 0	18	12	DC2
0 0 0 1 0 0 1 1	19	13	DC3
0 0 0 1 0 1 0 0	20	14	DC4
0 0 0 1 0 1 0 1	21	15	NAK
0 0 0 1 0 1 1 0	22	16	SYN
0 0 0 1 0 1 1 1	23	17	ETB
0 0 0 1 1 0 0 0	24	18	CAN
0 0 0 1 1 0 0 1	25	19	EM
0 0 0 1 1 0 1 0	26	1A	SUB
0 0 0 1 1 0 1 1	27	1B	FSC
0 0 0 1 1 1 0 0	28	1C	FS
0 0 0 1 1 1 0 1	29	1D	GS
0 0 0 1 1 1 1 0	30	1E	RS
0 0 0 1 1 1 1 1	31	1F	US

BINARY BYTE OF 8 BIT	DECIMAL	HEXADECIMAL	CHARACTER
0 0 1 0 0 0 0 0	32	20	SPACE
0 0 1 0 0 0 0 1	33	21	!
0 0 1 0 0 0 1 0	34	22	"
0 0 1 0 0 0 1 1	35	23	#
0 0 1 0 0 1 0 0	36	24	$
0 0 1 0 0 1 0 1	37	25	%
0 0 1 0 0 1 1 0	38	26	&
0 0 1 0 0 1 1 1	39	27	'
0 0 1 0 1 0 0 0	40	28	(
0 0 1 0 1 0 0 1	41	29	)
0 0 1 0 1 0 1 0	42	2A	*
0 0 1 0 1 0 1 1	43	2B	+
0 0 1 0 1 1 0 0	44	2C	,
0 0 1 0 1 1 0 1	45	2D	-
0 0 1 0 1 1 1 0	46	2F	.
0 0 1 0 1 1 1 1	47	30	/
0 0 1 1 0 0 0 0	48	31	0
0 0 1 1 0 0 0 1	49	32	1
0 0 1 1 0 0 1 0	50	33	2
0 0 1 1 0 0 1 1	51	34	3
0 0 1 1 0 1 0 0	52	35	4
0 0 1 1 0 1 0 1	53	36	5
0 0 1 1 0 1 1 0	54	37	6
0 0 1 1 0 1 1 1	55	38	7
0 0 1 1 1 0 0 0	56	39	8
0 0 1 1 1 0 0 1	57	3A	9
0 0 1 1 1 0 1 0	58	3B	:
0 0 1 1 1 0 1 1	59	3C	;
0 0 1 1 1 1 0 0	60	3D	<
0 0 1 1 1 1 0 1	61	3E	=
0 0 1 1 1 1 1 0	62	3F	>
0 0 1 1 1 1 1 1	63	40	?

BINARY BYTE OF 8 BIT	DECIMAL	HEXADECIMAL	CHARACTER
0 1 0 0 0 0 0 0	64	41	@
0 1 0 0 0 0 0 1	65	42	A
0 1 0 0 0 0 1 0	66	43	B
0 1 0 0 0 0 1 1	67	44	C
0 1 0 0 0 1 0 0	68	45	D
0 1 0 0 0 1 0 1	69	46	E
0 1 0 0 0 1 1 0	70	47	F
0 1 0 0 0 1 1 1	71	48	G
0 1 0 0 1 0 0 0	72	49	H
0 1 0 0 1 0 0 1	73	4A	I
0 1 0 0 1 0 1 0	74	4B	J
0 1 0 0 1 0 1 1	75	4C	K
0 1 0 0 1 1 0 0	76	4D	L
0 1 0 0 1 1 0 1	77	4E	M
0 1 0 0 1 1 1 0	78	4F	N
0 1 0 0 1 1 1 1	79	50	O
0 1 0 1 0 0 0 0	80	51	P
0 1 0 1 0 0 0 1	81	52	Q
0 1 0 1 0 0 1 0	82	53	R
0 1 0 1 0 0 1 1	83	54	S
0 1 0 1 0 1 0 0	84	55	T
0 1 0 1 0 1 0 1	85	56	U
0 1 0 1 0 1 1 0	86	57	V
0 1 0 1 0 1 1 1	87	58	W
0 1 0 1 1 0 0 0	88	59	X
0 1 0 1 1 0 0 1	89	5A	Y
0 1 0 1 1 0 1 0	90	5B	Z
0 1 0 1 1 0 1 1	91	5C	[
0 1 0 1 1 1 0 0	92	5D	\
0 1 0 1 1 1 0 1	93	5E	]
0 1 0 1 1 1 1 0	94	5F	^
0 1 0 1 1 1 1 1	95	60	_

BINARY BYTE OF 8 BIT	DECIMAL	HEXADECIMAL	CHARACTER
1 0 1 0 0 0 0 0	96	96	`
1 0 1 0 0 0 0 1	97	97	a
1 0 1 0 0 0 1 0	98	98	b
1 0 1 0 0 0 1 1	99	99	c
1 0 1 0 0 1 0 0	100	9A	d
1 0 1 0 0 1 0 1	101	9B	e
1 0 1 0 0 1 1 0	102	9C	f
1 0 1 0 0 1 1 1	103	9D	g
1 0 1 0 1 0 0 0	104	9E	h
1 0 1 0 1 0 0 1	105	9F	i
1 0 1 0 1 0 1 0	106	A0	j
1 0 1 0 1 0 1 1	107	A1	k
1 0 1 0 1 1 0 0	108	A2	l
1 0 1 0 1 1 0 1	109	A3	m
1 0 1 0 1 1 1 0	110	A4	n
1 0 1 0 1 1 1 1	111	A5	o
1 0 1 1 0 0 0 0	112	A6	p
1 0 1 1 0 0 0 1	113	A7	q
1 0 1 1 0 0 1 0	114	A8	r
1 0 1 1 0 0 1 1	115	A9	s
1 0 1 1 0 1 0 0	116	AA	t
1 0 1 1 0 1 0 1	117	AB	u
1 0 1 1 0 1 1 0	118	AC	v
1 0 1 1 0 1 1 1	119	AD	w
1 0 1 1 1 0 0 0	120	AE	x
1 0 1 1 1 0 0 1	121	AF	y
1 0 1 1 1 0 1 0	122	B0	z
1 0 1 1 1 0 1 1	123	B1	{
1 0 1 1 1 1 0 0	124	B2	|
1 0 1 1 1 1 0 1	125	B3	}
1 0 1 1 1 1 1 0	126	B4	~
1 0 1 1 1 1 1 1	127	B5	DEL

Ein Anwendungsbeispiel ist die ASCII-Zeichentabelle (American Standard Code for Information Interchange), die üblicherweise für alphabetische Zeichen verwendet wird (Tabelle 2). Die ersten 32 Zeichen werden als Steuerzeichen bezeichnet. Ursprünglich waren sie nicht darauf ausgelegt, druckbare Informationen darzustellen, sondern um Geräte zu steuern, die ASCII-Code verwenden, wie Drucker, oder um Metainformationen über Datenströme bereitzustellen, die beispielsweise auf Magnetbändern gespeichert sind.

Was sind „Metadaten“

Metadaten oder vereinfacht gesagt Metainformationen werden verwendet, um auf die Daten über die Daten zu verweisen. Daten zu haben reicht nicht aus, um sie einfach online zu stellen. Daten sind erst dann nutzbar, wenn sie auf eine Weise erklärt werden können, die sowohl von Menschen als auch von Computern verarbeitet werden kann.



Abbildung 3. Aufnahme in Griechenland

Metadaten können impliziert, spezifiziert oder angegeben werden. Es enthält Daten zu physikalischen Ereignissen oder Prozessen und wird auch eine zeitliche Komponente haben. In fast allen Fällen ist diese zeitliche Komponente impliziert. Es mag etwas schwierig zu verstehen sein, aber das folgende Beispiel bietet eine klarere Erklärung dieses Begriffs.

Stellen Sie sich vor, Sie reisen mit Ihrem Lieblings-Smartphone auf einer paradiesischen Insel. Sie fangen an, Fotos zu machen (Abb. 3), um Ihre Reise schön festzuhalten. Eine Woche später ist Ihre Reise zu Ende und Sie müssen wieder nach Hause.

Zu Hause laden Sie Ihre besten Freunde zu einer Party ein und möchten mit ihnen die Schönheiten teilen, die Sie auf Ihrer Reise gesehen haben. Sie fangen an, die Bilder zu zeigen, können sich aber nicht erinnern, an welchem Tag, zu welcher Uhrzeit und wo einige von ihnen aufgenommen wurden. Hier können die Metadaten der Bilder helfen. In wenigen Worten ist es die Beschreibung der Daten. In diesem Beispiel sind das Bild die Daten und die Beschreibung des Bildes die Metadaten (Abb. 4).

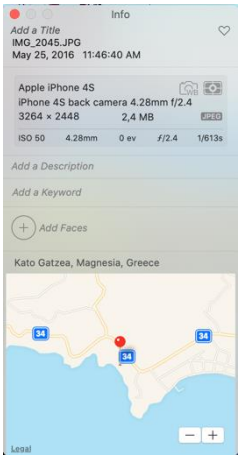


Abbildung 4. Metadaten des Bildes

In der Biotechnologie muss man verstehen, dass Metadaten weitaus wichtiger sind als Daten. Es ist sehr einfach zu verstehen, warum Metadaten eine entscheidende Komponente sind, die direkt mit Daten verbunden ist. Stellen Sie sich ein Experiment vor, das zu einem bestimmten Ergebnis führt. Dieses Experiment muss, um gültig zu sein, dokumentiert werden. Diese Dokumentation sollte alle Bedingungen enthalten, unter denen das Experiment durchgeführt wurde. Dies kann die Beschreibung der Art des verwendeten Rohmaterials, seiner Quelle, unter welchen Bedingungen es gesammelt wurde, der Art der Maschinen zur Verarbeitung des Experiments, Temperatur, Datum, Uhrzeit usw. umfassen. Damit das Ergebnis dieses Experiments vergleichbar ist mit anderen Ergebnissen ähnlicher Experimente müssen alle Bedingungen ähnlich sein. Rohdaten ohne Metadaten sind nutzlos.

Die größte Herausforderung in der Biotechnologie und jeder anderen Wissenschaft besteht darin, Metadaten zu standardisieren. In den meisten Biotech-Datenbanken wird dies nicht berücksichtigt. Man muss sich dieses Phänomens unbedingt bewusst sein und die Standards gründlich respektieren.

Was ist eine „Datenbank“

Im Allgemeinen wird eine Datenbank als eine Sammlung von Datenelementen wie Telefonbüchern, Preislisten, Inventarlisten, Kundenadressen usw. definiert. Trotzdem wird eine Datenbank in der Fachsprache als „eine selbstbeschreibende Sammlung von integrierten“ Aufzeichnungen". Es impliziert Computertechnologie, die mit einer bestimmten Computersprache wie SQL (Structured Query Language) ergänzt wird.

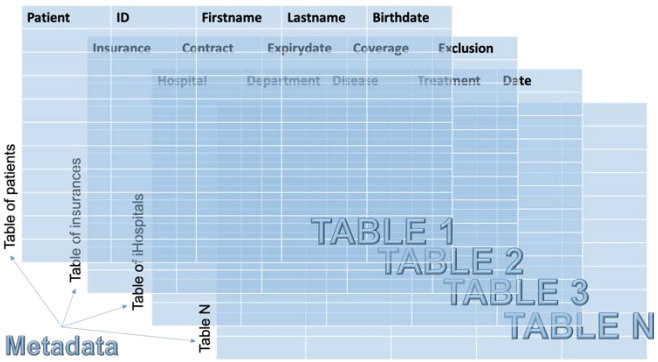


Abbildung 5. Teilstruktur der Datenbank

Eine Datenbank besteht aus mehreren Tabellen (Abb. 5) und sowohl aus Daten als auch aus Metadaten. Metadaten sind die Daten, die die Struktur der Daten innerhalb einer Datenbank beschreiben. Wenn Sie wissen, wie Ihre Daten angeordnet sind, können Sie diese abrufen. Da die Datenbank eine Beschreibung ihrer eigenen Struktur enthält, wird sie als selbstbeschreibend bezeichnet. Die Datenbank ist integriert, weil sie nicht nur Datenelemente, sondern auch die Beziehungen zwischen ihnen enthält.

Die Datenbank speichert Metadaten in einem Bereich, der als Datenwörterbuch bezeichnet wird und die Tabellen, Spalten, Indizes, Einschränkungen und andere Elemente beschreibt, aus denen die Datenbank besteht.

Da ein Flatfile-System, zB „Spreadsheet“, keine Metadaten enthält, müssen Anwendungen, die für die Arbeit mit Flatfiles geschrieben wurden, das Äquivalent der Metadaten als Teil des Anwendungsprogramms enthalten.

Was sind „Tabellen“ in einer Datenbank

Eine Tabelle ist eine Sammlung zusammengehöriger Daten in einem Tabellenformat, das aus Spalten und Zeilen innerhalb einer Datenbank besteht. Es ähnelt einer Tabellenkalkulation (Abb. 6).

Was sind „Spalten“ in einer Datenbank

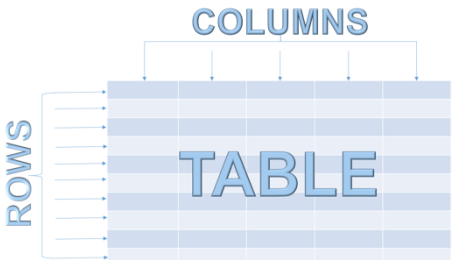


Abbildung 6. Tabelle mit Zeilen und Spalten

Eine Spalte ist ein Satz von Datenwerten, alle von einem einzigen Typ, in einer Tabelle. Spalten definieren die Daten in einer Tabelle. In den meisten Datenbanken können Spalten komplexe Daten wie Bilder, ganze Dokumente oder sogar Videoclips enthalten. Daher bedeutet eine Spalte, die Datenwerte eines einzelnen Typs zulässt, nicht unbedingt, dass sie nur einfache Textwerte enthält. Einige Datenbanken gehen sogar noch weiter und erlauben es, die Daten als Datei auf dem Betriebssystem zu speichern, während die Spaltendaten nur einen Zeiger oder Link auf die eigentliche Datei enthalten. Dies geschieht, um die Gesamtgröße der Datenbank überschaubar zu halten – eine kleinere Datenbankgröße bedeutet weniger Zeit für Backups und weniger Zeit für die Suche nach Daten in der Datenbank.

In einer Tabelle werden jeder Spalte normalerweise ein Datentyp und andere Einschränkungen zugewiesen, die den Werttyp bestimmen, der in dieser Spalte gespeichert werden kann. Beispielsweise kann eine Spalte E-Mail-Adressen akzeptieren und eine andere Telefonnummern mit einer Beschränkung von 10 Ziffern.

Was ist ein „Rekord“

Ein Datensatz ist eine Darstellung eines physischen oder konzeptionellen Objekts. Sagen Sie zum Beispiel, dass Sie den Überblick über die Kunden eines Unternehmens behalten möchten. Sie ordnen jedem Kunden einen Datensatz zu. Jeder Datensatz hat mehrere Attribute wie Name, Adresse und Telefonnummer. Individuelle Namen, Adressen usw. sind die Daten.

Was sind „Indizes“

Strukturierte Daten werden in Form von Datensätzen in einer Datenbank gespeichert. Jeder Datensatz verfügt über ein Schlüsselfeld, das zur eindeutigen Wiedererkennung beiträgt, zB die ID eines Patienten. Kein anderer Patient darf dieselbe ID-Nummer haben, aber ein anderer Patient darf denselben Vor- und Nachnamen haben.

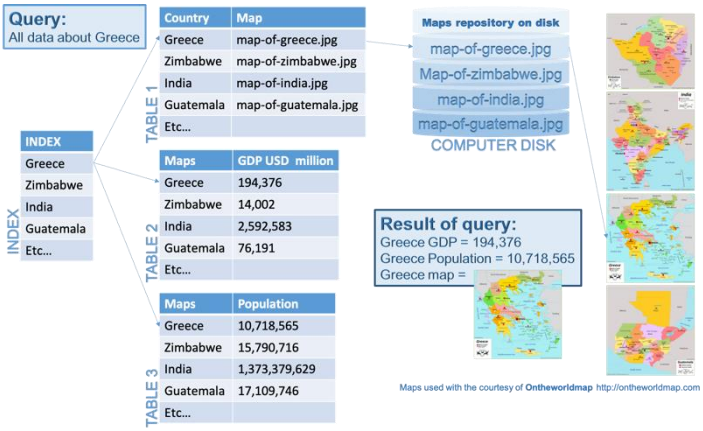


Abbildung 7. Beispiel für Index

Das Indizieren einer Datenbank ist eine Technik zum effizienten Abrufen von Datensätzen aus den Datenbankdateien, basierend auf einigen Attributen, für die die Indizierung durchgeführt wurde. Vereinfacht gesagt ähnelt die Indizierung in Datenbanksystemen dem, was wir normalerweise in Büchern sehen. Am Anfang oder am Ende eines Buches kann sich (anders als ein Inhaltsverzeichnis) ein Index befinden, der alle Seitenzahlen zu einem bestimmten Thema enthält. Ein Atlas kann beispielsweise in Kapitel mit Karten, Kapiteln mit Bevölkerungsdaten und Kapiteln zu Länderproduktions- oder Agrardaten unterteilt werden. Wenn Sie nach einem bestimmten Land suchen und einen Überblick über alle Daten zu diesem bestimmten Land haben möchten, kann der Index sehr hilfreich sein, da er Ihnen in jedem Kapitel die Seite zu diesem Land anzeigt (Abb. 7).

Was ist ein „Objekt“

In der Informatik kann ein *Objekt* eine Variable, eine Datenstruktur, eine Funktion oder eine Methode sein und ist als solche ein Wert im Speicher, auf den ein Bezeichner verweist. Im relationalen Modell der Datenbankverwaltung kann ein Objekt eine Tabelle oder Spalte oder eine Assoziation zwischen Daten und einer Datenbankentität sein, wie beispielsweise das Beziehen des Alters einer Person auf eine bestimmte Person.

Strukturierte Daten

Laut SNIA (Storage Networking Industry Association) sind *strukturierte Daten* definiert als:

"Daten, die auf bekannte und feste Weise organisiert und formatiert sind. Format und Organisation werden üblicherweise in aSchema. Unter strukturierten Daten versteht man normalerweise Daten, die von Datenbanken und Geschäftsanwendungen generiert und gepflegt werden."



Abbildung 8. Strukturierte Daten

Drei Bedingungen sind erforderlich, um Daten als strukturiert zu beschreiben:

- Es muss einem Datenmodell entsprechen,
- Es muss eine gut definierte Struktur haben,
- Sie muss einer einheitlichen Reihenfolge folgen und kann von einer Person oder einem Computerprogramm leicht abgerufen und verwendet werden.

Strukturierte Daten werden normalerweise in wohldefinierten Schemata wie Datenbanken gespeichert. Es ist im Allgemeinen tabellarisch mit Spalten und Zeilen, die seine Attribute eindeutig definieren (Abb. 8).

SQL (Structured Query Language) wird häufig verwendet, um strukturierte Daten zu verwalten, die in Datenbanken gespeichert sind.

Unstrukturierte Daten

Informationen, die nicht in einem vordefinierten Modell organisiert sind, werden als *unstrukturierte Daten* oder *unstrukturierte Informationen* bezeichnet. In der Informatik gelten Dateien wie Textdateien, Fotos, Videodateien, Audiodateien und Präsentationen als unstrukturierte Dateien. Typischerweise enthält eine PDF-Datei unstrukturierte Daten (Abb. 9).

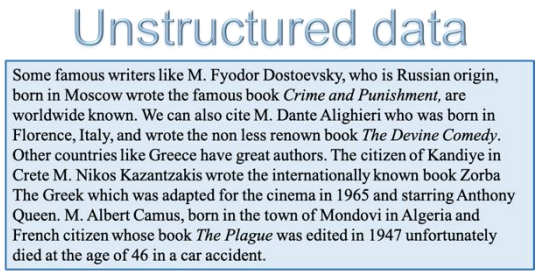


Abbildung 9. Auszug einer PDF-Datei

Es wird geschätzt, dass 80 bis 90 % der gesamten dematerialisierten Daten weltweit unstrukturiert sind. Übliche Abfragealgorithmen sind nicht in der Lage, die erforderlichen Informationen einfach und effizient aus einer unstrukturierten Datei zu extrahieren, wie im Beispiel von Fig. 9.

Dieselben Informationen, die in Fig. 9 enthalten sind, können leicht mit einer Abfrage abgerufen werden. Heute sind jedoch Analysetools für *unstrukturierte Daten verfügbar*, die auf *künstlicher Intelligenz* (KI) basieren und speziell entwickelt wurden, um auf die Erkenntnisse aus *unstrukturierten Daten* zuzugreifen (siehe 3.1.12 Analytics).

Große Daten

Laut SNIA (Storage Networking Industry Association) ist *Big Data* definiert als:

"Eine Charakterisierung von Datensätzen, die zu groß sind, um von den leistungsstärksten verfügbaren Standard-Rechenplattformen in ihrer Gesamtheit effizient verarbeitet zu werden."

Mit anderen Worten, *Big Data* bezieht sich auf riesige Mengen strukturierter oder unstrukturierter Daten, die von herkömmlicher Software als traditionelle Datenbankabfragesprache oder jede andere Art von Abrufmaschine nicht verarbeitet werden können.

Verwirrung herrscht hinsichtlich der aktuellen Verwendung der Begriffe *Big Data* und *Analytics*. *Big Data* sind die Informationen, während *Analytics* der Weg ist, die gewünschten Informationen aus riesigen Mengen verfügbarer Informationen zu extrahieren.

Analytik

In der Computertechnologie ist *Analytics* eine Methode zur Extraktion von Wertaus Big Data.

Im Gesundheitswesen hat *Big Data Analytics* durch personalisierte Medizin und Predictive Analytics zu vielen Verbesserungen geführt. Da das Datenvolumen dramatisch ansteigt, werden herkömmliche Datenbanken und Suchmaschinen nicht in der Lage sein, spezifische Informationen zu verarbeiten und abzurufen. Patientendaten werden von MRTs, Röntgenstrahlen, Bluttestgeräten, Überwachungssensoren und vielen weiteren zu verarbeitenden Datenquellen generiert. Umfangreiche Informationen im Gesundheitswesen liegen jetzt in elektronischer Form vor; es passt unter den Big-Data-Schirm, da das meiste davon unstrukturiert und schwer zu verwenden ist.

Big Data in der Gesundheitsforschung ist im Hinblick auf explorative biomedizinische Forschung besonders vielversprechend, da datengetriebene Analysen schneller vorankommen können als hypothesengetriebene Forschung. Anschließend können Trends in der Datenanalyse in der traditionellen, hypothesengesteuerten biologischen Nachfolgeforschung und schließlich in der klinischen Forschung getestet werden.

Repository

Ein Datenrepository oder Data Warehouse ist ein zentralisierter Ort zum Speichern und Verwalten von Daten. Ein Datenrepository kann aus einer oder mehreren *strukturierten Datendateien* bestehen, wie beispielsweise Datenbanken oder *unstrukturierten Datendateien*, die über ein Netzwerk verteilt und langfristig aufbewahrt werden können.

Grundstruktur einer Datenbank

Dieser Abschnitt ist der Übersicht über die wichtigsten Bausteine einer Datenbank gewidmet.

EINFÜHRUNG

Seit der Erfindung des Computers hat die Menge der elektronisch gespeicherten und verwalteten Daten drastisch zugenommen. Es wird geschätzt, dass die Datenmenge bis 2025 175 Zettabyte (10^{21} Bytes) erreichen wird, von einigen Petabytes (10^{15} Bytes) im Jahr 2000. Eine gängige Methode, das Leben der Benutzer zu vereinfachen und ihre Ressourcen optimal zu nutzen, ist die effizienter speichern und abrufen. Während eine Flatfile beispielsweise zum Speichern Ihrer persönlichen Daten, wie eines Adressbuchs oder einiger Rezepte, gut funktioniert, eignet sie sich nicht so gut zum Speichern eines städtischen Telefonverzeichnisses oder genauer gesagt der Genomdaten im Biotech-Bereich. Wenn Sie Daten mehrerer genomischer Arten speichern möchten, ist es außerdem sehr schwierig, Daten aus einer Flatfile zu suchen und abzurufen. Datenbanken bieten eine Lösung für dieses Problem, indem sie die Speicherung,

Die Software zur Verwaltung einer Datenbank wird als Datenbankmanagementsystem (DBMS) bezeichnet. Diese spezialisierte Software fungiert als Zwischenlösung, um Endbenutzern beim Zugriff auf die Datenbank zu helfen. Normalerweise interagieren Benutzer nicht direkt mit einer Datenbank, da dies zu ihrer Desorganisation führen kann. Stattdessen verwenden sie ein DBMS, das Daten aus der Datenbank liest oder Daten in die Datenbank schreibt.

Die wachsende Komplexität großer Datenmengen erforderte in manchen Unternehmen den Einsatz von Datenmanagement-Tools auf Basis des relationalen Modells, wie dem klassischen RDMBS.

RDBMS steht für relationales Datenbankmanagementsystem. Dennoch standen große Internetunternehmen wie Google, Yahoo und Amazon oder alle gängigen Social Media vor Herausforderungen im Umgang mit riesigen Datenmengen in Echtzeit, die herkömmliche RDBMS-Lösungen nicht bewältigen konnten. Das erklärt die steigende Popularität von NoSQL-Datenbanksystemen, die parallel dazu entstanden.

NoSQL-Systeme sind verteilte, nicht relationale Datenbanken, die für die Massenspeicherung von Daten und für die massiv parallele Hochleistungsdatenverarbeitung über eine große Anzahl von Standardservern ausgelegt sind. Sie sind aus dem Bedürfnis nach Agilität, Leistung und Skalierbarkeit heraus entstanden und können eine Vielzahl von Anwendungsfällen unterstützen, einschließlich explorativer und prädiktiver Analysen in Echtzeit. NoSQL-Datenbanken wurden von führenden Internetunternehmen entwickelt, um mit der Datenflut Schritt zu halten. Sie skalieren horizontal und sind so konzipiert, dass sie auf Hunderte Millionen und sogar Milliarden von Benutzern skalieren, die sowohl Updates als auch Lesevorgänge durchführen.

Einige der häufigsten Anwendungen von NoSQL-Datenbanken sind soziale Medien, große E-Mail-Anbieter und staatliche Gesundheitssysteme.

Normalerweise kann eine soziale Anwendung in wenigen Wochen von null auf Millionen von Benutzern skaliert werden. Um dieses Wachstum besser zu bewältigen, braucht man eine DB, die eine riesige Anzahl von Benutzern und Daten verwalten kann, aber auch problemlos horizontal skaliert werden kann.

In diesem Kurs konzentrieren wir uns nur auf DBMS und RDBMS. Dies sind die beiden Arten von Datenbanken, die bis heute in der Biotech-Welt gebräuchlich sind.

ÜBERBLICK ÜBER EINE DATENBANKARCHITEKTUR

Datenbanken können alle Arten von Informationen speichern, von Zahlen und Text bis hin zu E-Mails, Webinhalten, Telefonaufzeichnungen, biologischen, geografischen Daten usw. Datenbanken werden offiziell danach klassifiziert, wie sie diese Daten speichern. Relationale Datenbanken speichern Daten in Tabellen. Objektorientierte Datenbanken speichern Daten in Objektklassen und Unterklassen. Wir werden uns auf relationale Datenbanken konzentrieren, wie sie am häufigsten verwendet werden. Die meisten grundlegenden Topologien von Datenbanken benötigen jedoch Backend-Server, um das Datenbankverwaltungssystem zu hosten, ein an die Server angeschlossenes Speichersystem zum Speichern der Struktur und der Daten der Datenbank und natürlich Computer, Laptops, Desktops oder Terminals als Schnittstelle, um Benutzern den Zugriff auf die Datenbank, ihr Verwaltungssystem und ihre Inhalte zu ermöglichen. Außerdem ist ein Netzwerk zum Austausch zwischen allen Hardwarekomponenten und ein Cloud-Anhang erforderlich, um Remotebenutzern den Zugriff auf die Datenbank zu ermöglichen. Abb. 10 fasst auf einfache Weise das Minimum zusammen, das zum Betrieb einer Datenbank erforderlich ist.

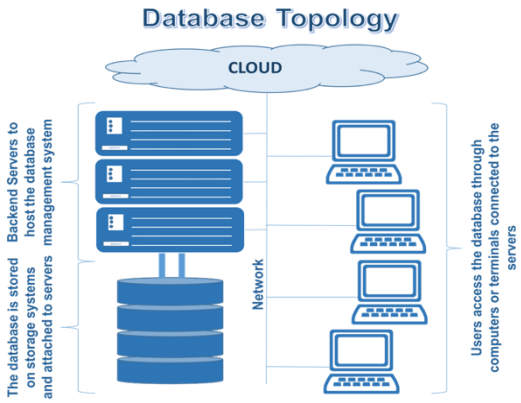


Abbildung 10. Hardwarearchitektur einer Datenbank

Eine andere grundlegende Möglichkeit, es zu beschreiben, besteht darin, die dreistufige Architektur einer Datenbank zu zeigen. Es ist eine virtuelle Ansicht der notwendigen Schichten, damit eine Datenbank richtig funktioniert. Abb. 11 zeigt die Drei-Ebenen-Ansichtsarchitektur. Es wird als ANSI-SPARC-Modell bezeichnet. Trotz der Tatsache, dass dieses Modell nie ein formaler Standard wurde, präsentiert es die Idee der logischen Datenunabhängigkeit, die weit verbreitet ist.

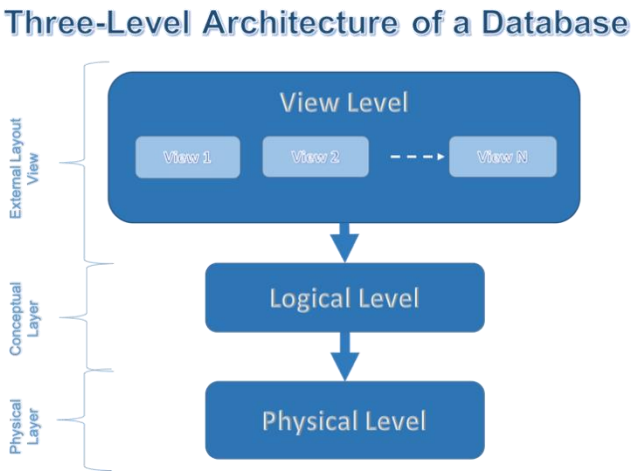


Abbildung 11. Drei-Ebenen-Ansichtsarchitektur

In einer relationalen Datenbank gespeicherte Informationen sind in Tabellen enthalten. Diese Tabellen bestehen aus Datenzeilen und jede Zeile enthält Felder oder Spalten. In einer gut gestalteten Datenbankdefinition, die als Schema bezeichnet wird, werden nur ähnliche Daten in jeder Tabelle

gespeichert und die Duplizierung von Spalten wird auf ein Minimum reduziert. Entwickler können Daten aus zwei Tabellen verbinden oder verknüpfen, um verschiedene Arten von Informationen miteinander zu verknüpfen.

Für Felder in der Datenbanktabelle können Indizes erstellt werden, um dem DBMS das Abrufen von Daten zu erleichtern. Indizes werden normalerweise für häufig gesuchte Spalten konfiguriert, z. B. den Namen einer Person oder einen Datumswert. Der Nachteil der Verwendung von Indizes besteht darin, dass sie Speicherplatz auf der Festplatte belegen und die Arbeit verlangsamen können, wenn zu viele von ihnen verwaltet werden, da jedes Mal, wenn eine Zeile in der Datenbank aktualisiert wird, auch der Index aktualisiert werden muss.

Die meisten Datenbanken unterstützen Structured Query Language (SQL), eine Standardsprache für die Interaktion mit Informationen, die in einer Datenbank enthalten sind. SQL ermöglicht Benutzern und Anwendungen die Interaktion mit bestimmten Teilmengen von Daten aus einer oder mehreren Tabellen unter Verwendung mehrerer Anweisungen wie SELECT, INSERT, UPDATE und DELETE.

Relationale Datenbanken bieten auch einen mehrschichtigen Speicheransatz, der es ermöglicht, zu definieren, welche Datenbankobjekte sich in bestimmten Datendateien befinden und wo diese Datendateien innerhalb der Dateistruktur des Betriebssystems platziert werden. Neben der Verwaltung des physischen Speicherorts von Datenbankobjekten bieten viele Datenbanksysteme eine gewisse Kontrolle darüber, wie die Daten in den Datendateien gespeichert werden.

ALLGEMEINE DATENBANKBEGRIFFE

Bestimmte Datenbankbegriffe leiten sich davon ab, wie Datenbanken Schreibaktionen automatisieren. Datenbankentwickler automatisieren häufig das Schreiben in bestimmte Felder oder andere Tabellen, beispielsweise das Schreiben einer Kopie der eingefügten Zeile – zusammen mit einem Zeitstempel oder Benutzernamen – in eine Verlaufs- oder Prüftabelle. Die meisten DBMS-Systeme bieten mehrere Möglichkeiten zum automatischen Verwalten von Datenbankschreibaktionen.

Datenbank-Trigger sind die gebräuchlichste Methode, um Aktionen für Daten durchzuführen, während diese in die Datenbank geschrieben werden. Trigger sind normalerweise einer bestimmten Tabelle zugeordnet und so konfiguriert, dass sie an einem bestimmten Punkt während einer bestimmten Schreibaktion ausgeführt werden, beispielsweise vor oder nach einer Aktualisierung oder nach dem Einfügen einer Zeile. Trigger können verwendet werden, um Daten zu formatieren, eine Spalte mit Daten zu füllen, die aus vorhandenen Informationen abgeleitet wurden, oder sogar basierend auf der eingefügten oder aktualisierten Zeile in eine andere Tabelle zu schreiben.

Eine gespeicherte Prozedur ist eine andere Möglichkeit, mit einer relationalen Datenbank zu interagieren. Gespeicherte Prozeduren sind komplexer als Trigger und nicht an eine einzelne bestimmte Tabelle gebunden. Sie werden in der Regel von einem Entwickler erstellt und verwenden eine Kombination aus SQL und einer Programmiersprache wie Java oder SQL (je nach Datenbankplattform). Gespeicherte Prozeduren bieten Entwicklern viel Kontrolle darüber, wie Daten von einer Anwendung validiert oder verarbeitet werden. Eine gespeicherte Prozedur könnte verwendet werden, um zu verwalten, wie sich ein Benutzer bei einer Anwendung anmeldet. Das Verfahren überprüft möglicherweise zuerst den Benutzernamen und das Kennwort und protokolliert dann den Erfolg oder Misserfolg des Versuchs in einer anderen Tabelle zusammen mit anderen Informationen, einschließlich des Computernamens und eines Zeitstempels. Es könnte sogar eine Warnung an den Benutzer gesendet werden, die ihn darüber informiert, dass sein Passwort abgelaufen ist und geändert werden muss.

Funktionen sind einfacher als gespeicherte Prozeduren und können manchmal sogar innerhalb von SQL-Abfragen verwendet werden. Funktionen werden normalerweise in einer Datenbank verwendet, um eine Reihe von Aktionen auszuführen, die einen oder mehrere Werte zurückgeben, z. B. das Berechnen der Summe einer Spalte für Zeilen, die einer bestimmten Bedingung entsprechen. Während diese Aktionen mit SQL ausgeführt werden können, kann deren Einbindung in eine Funktion die Verwendung in anderem Code erleichtern. Sowohl Funktionen als auch gespeicherte Prozeduren können gängige Aktionen auf eine optimierte und konsistente Weise ausführen, wodurch die Arbeitsbelastung für Datenbankadministratoren und Entwickler verringert wird.

WAS IST DER UNTERSCHIED ZWISCHEN DEN WICHTIGSTEN DBMS-SYSTEMEN?

Das DBMS wird im Allgemeinen von dem gesteuert, was die Benutzeranwendungen unterstützen müssen. Hier ist jedoch ein kurzer Vergleich der drei am häufigsten verwendeten Plattformen.

Microsoft SQL Server wird häufig in Unternehmensanwendungen verwendet und lässt sich problemlos in andere Microsoft-Tools integrieren. Microsoft SQL Server 2019 Express ist die neueste Version des kostenlosen Angebots von Microsoft und wird oft mit Anwendungen gebündelt, die SQL Server verwenden.

MySQL ist seit mehr als zwei Jahrzehnten ein Favorit für Open-Source-Entwickler. MySQL wird oft als Back-End für Open-Source-Blog- oder Content-Management-Systeme verwendet und verfügt über eine riesige installierte Basis auf der ganzen Welt. 2008 wurde MySQL AB von Sun Microsystems übernommen, das 2009 wiederum von Oracle Corp. übernommen wurde, wodurch MySQL unter dem Dach eines seiner größten Konkurrenten steht. Die MySQL Community Edition bleibt jedoch kostenlos

und wird von der Community gut unterstützt. MySQL ist für zahlreiche Betriebssysteme verfügbar, darunter Linux, UNIX, Mac OS X und Windows.

Oracle Database wird von vielen als Standard für Datenbankplattformen auf Unternehmensebene angesehen und unterstützt zahlreiche Unternehmensanwendungen. Die Oracle Database Express Edition ist kostenlos erhältlich und kann auch kostenlos verteilt werden (obwohl es sich technisch nicht um freie Software handelt), was sie zu einer weiteren beliebten Option für Entwickler oder Bastler unter Windows oder Linux macht.

Nachdem Sie nun die grundlegenden Datenbankbegriffe und -konzepte kennengelernt haben, sind Sie viel näher dran, dieselbe Sprache zu sprechen wie die Datenbankentwickler Ihres Unternehmens.

Datenbanken im wissenschaftlichen Wort

Dieser Teil befasst sich mit den Grundlagen von Datenbanken, die in der wissenschaftlichen Welt verwendet werden.

EINFÜHRUNG IN BESTEHENDE WISSENSCHAFTLICHE DATENBANKEN

Questa sezione è dedicata alla panoramica dei database di accesso aperto più comuni utilizzati nella scienza.

Dieser Abschnitt ist der Übersicht über die gängigsten Open-Access-Datenbanken gewidmet, die in der Wissenschaft verwendet werden.

Kontinuierliche Entwicklungen in den Bereichen Biotechnologie und Informationstechnologie haben zu einem exponentiellen Datenwachstum geführt. Studien von Forschern des European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) haben gezeigt, dass sich dieses Informationswachstum ungefähr jedes Jahr verdoppelt. Diese umfangreichen Datenmengen werden in wissenschaftlichen Datenbanken gespeichert, organisiert und ständig aktualisiert, wo sie Wissenschaftlern, darunter auch Biologen und Bioinformatikern, für Forschungszwecke zur Verfügung stehen. Die in biologischen Datenbanken verfügbaren Informationen stammen aus einer Reihe von wissenschaftlichen Bereichen, darunter

Metabolomik, Microarray-Genexpression und Proteomik. Neben dem Speichern, Organisieren und Teilen riesiger Datenmengen.

Biologische Datenbanken können als Datensammlungen definiert werden, die so strukturiert sind, dass ihre Inhalte leicht zu durchsuchen, zu handhaben und zu aktualisieren sind. Beispiele für solche Datenbanken sind in Abb. 12 dargestellt. 1972 wurde die erste Proteinstrukturdatenbank, bekannt als Protein Data Bank (PDB), erstellt. Diese Datenbank enthielt ursprünglich nur 10 Einträge, die inzwischen auf mehr als 10.000 Einträge erweitert wurde, was das schnelle Wachstum biologischer Daten signalisiert. Eine biologische Datenbank kann verschiedene Arten von Daten enthalten, einschließlich Proteinsequenzen, Textbeschreibungen, Attribute und Tabellendaten. Im Allgemeinen können sie in primäre, sekundäre und zusammengesetzte Datenbanken unterteilt werden. Primärdatenbanken enthalten nur Daten über die Sequenz oder Struktur, während Sekundärdatenbanken Daten enthalten, die aus der Primärdatenbank stammen. Daten, wie die konservierte Sequenz und Reste des aktiven Zentrums von Proteinfamilien, können in Sekundärstrukturdatenbanken gefunden werden. Darüber hinaus können Einträge der PDB, die eine Primärdatenbank ist, in Sekundärstrukturdatenbanken organisiert gefunden werden.



Abbildung 12. Beispiel für Namen von Biotech-Datenbanken

Im Allgemeinen können biologische Datenbanken in Sequenz-, Struktur- und Pfaddatenbanken kategorisiert werden:

- Sequenzdatenbanken: Die am häufigsten verwendeten biologischen Datenbanken. Dazu gehören Protein- und Nukleotidsequenzdatenbanken, die Nasslaborergebnisse enthalten und die Hauptquelle für experimentelle Ergebnisse sind. GenBank und EMBL sind Beispiele für Sequenzdatenbanken.
- Strukturdatenbanken: Diese Datenbanken enthalten Informationen zur Proteinstruktur und molekularen Wechselwirkungen. PDB ist ein Beispiel für eine Strukturdatenbank.
- Pathway-Datenbanken: Diese Datenbanken basieren auf Daten, die aus der vergleichenden Untersuchung von Stoffwechselwegen stammen. Die Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) und Biocyc sind zwei indikative Pathway-Datenbanken.

Eine typische Suche in einer Nukleotidsequenzdatenbank kann zum Beispiel Daten zum wissenschaftlichen Namen des Quellorganismus, aus dem es isoliert wurde, zum Kontaktnamen, zur Eingabesequenz mit Details zum Molekültyp und häufig zu Literaturzitaten zu den Reihenfolge.

Bestimmte Werkzeuge wurden entwickelt, um Wissenschaftlern die Datenverarbeitung und den Abruf aus biologischen Datenbanken zu erleichtern. Diese Werkzeuge, die als Bioinformatik-Werkzeuge bezeichnet werden, sind Softwareprogramme, die zur Extraktion aussagekräftiger Daten aus der Vielzahl biologischer Datenbanken und zur Durchführung von Sequenz- oder Strukturanalysen

erstellt wurden. Bioinformatik-Tools werden verwendet, um Daten aus genomischen Sequenzdatenbanken zu erhalten und um Daten aus proteomischen Datenbanken zu visualisieren, zu analysieren und abzurufen. Diese Tools sind im Wesentlichen unterteilt in:

- Homologie- und Ähnlichkeitswerkzeuge: Diese Werkzeuge werden verwendet, um Ähnlichkeiten zwischen den Sequenzen unbekannter struktureller und funktioneller Sequenzen zu erkennen, deren Funktion und Struktur bereits bekannt sind.
- Werkzeuge zur Proteinfunktionsanalyse: Programme zum Vergleich einer Proteinsequenz mit einem sekundären (oder abgeleiteten) Protein, die die Abschätzung der biochemischen Funktion eines Abfrageproteins ermöglichen.
- Strukturanalysetools: Diese Tools ermöglichen den Vergleich von Strukturen mit den bekannten Strukturdatenbanken und die Ermittlung der 2D/3D-Struktur eines Proteins.
- Sequenzanalysetools: Programme zur zusätzlichen, umfassenderen Bewertung einer Abfragesequenz, einschließlich der evolutionären Analyse und Identifizierung von Mutationen.

Biologische Datenbanken können auch nach dem Umfang der Datenabdeckung kategorisiert werden in:

- Umfangreiche Datenbanken: Diese Datenbanken umfassen verschiedene Arten von Daten zu einer Reihe von Arten. Beispiele für umfassende Datenbanken sind GenBank und EMBL.
- Spezialisierte Datenbanken: Diese Datenbanken enthalten bestimmte Arten von Daten oder Daten von bestimmten Organismen. Ein Beispiel für spezialisierte Datenbanken ist WormBase, die Informationen zur Biologie und Genomik von Nematoden enthält.

In Bezug auf den Grad der Biokuration, der als die Aktivität der Organisation, Demonstration und Bereitstellung biologischer Informationen sowohl für Menschen als auch für Computer definiert ist, werden biologische Datenbanken als primäre und sekundäre oder abgeleitete Datenbanken klassifiziert. Primärdatenbanken bestehen aus Rohdaten als Archiv-Repositorium, während sekundäre oder abgeleitete Datenbanken aus kuratierten Informationen als Mehrwert bestehen. Hinsichtlich der Methode zur Kuratierung der Daten lassen sich biologische Datenbanken weiter in von Experten kuratierte Datenbanken oder gemeinschaftlich kuratierte Datenbanken einteilen, die von zahlreichen Forschern kooperativ gepflegt werden.

Eine zusätzliche Kategorisierung von biologischen Datenbanken kann auch basierend auf dem Datentyp vorgenommen werden. Zu den Datentypen, die Datenbanken entsprechend klassifizieren, gehören DNA, RNA, Protein, Expression, Pathway, Krankheit, Nomenklatur, Literatur sowie Standard und Ontologie. Einige der wichtigsten und am häufigsten verwendeten biologischen Datenbanken sind die folgenden: *GenBank*, der UCSC Genome Browser und Ensembl, die Sequenzdatenbanken/Portale sind; *WormBase* und The Arabidopsis Information Resource (TAIR), die Datenbanken für

Modellorganismen sind; und die PDB, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), *MetaCyc* und *KEGG*, die als nicht sequenzzentrierte Datenbanken charakterisiert werden.

Datenmanipulation ist ein wesentlicher Bestandteil des experimentellen Prozesses aller Studien, unabhängig von ihrem Umfang. Die Online-Verfügbarkeit biologischer Daten in Kombination mit den sinkenden Kosten für automatisierte Genomsequenzer haben es ermöglicht, dass kleine Biologielabore zu Big-Data-Generatoren werden. Auch wenn ein Labor nicht mit solchen Instrumenten ausgestattet ist, kann es dennoch zu einem Big-Data-Anwender werden, indem es Zugang zu öffentlichen Repositorien mit biologischen Daten wie dem US National Center for Biotechnology Information in Bethesda erhält. Ein großer Teil des Bauens in der Big-Data-Biologie ist virtuell, basierend auf Cloud Computing, bei dem Daten und Software in riesigen, dezentralen Zentren untergebracht sind, auf die bei Bedarf zugegriffen werden kann. Daher ist es nicht erforderlich, dass Benutzer eigene Hardware erwerben.

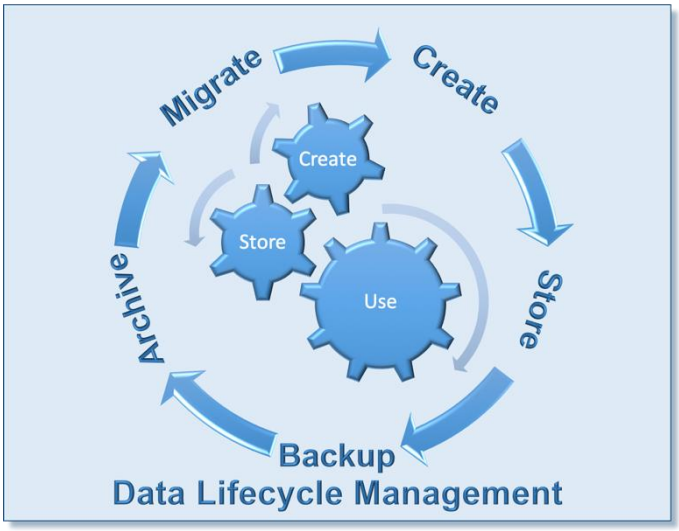
Der Einsatz biologischer Datenbanken kann in mehreren Forschungsbereichen von Vorteil sein. Zum Beispiel können Datenbanken das experimentelle Design unterstützen, indem sie die automatische Analyse und einfache Verarbeitung von experimentellen Daten ermöglichen und die Untersuchung von experimentellen Ergebnissen einfach und schnell machen. Die Wirkstoffsuche ist ein weiterer Bereich, der durch die Verwendung von Datenbanken vereinfacht werden kann. In diesem speziellen Bereich können Datenbanken durchsucht werden, um neue Kandidaten für Medikamente zu finden, indem ein Klassifikator auf einem Datensatz trainiert wird, in dem funktionstüchtige und nicht funktionstüchtige Medikamente identifiziert wurden. Darüber hinaus können Techniken des maschinellen Lernens angewendet werden, um virtuelle Assays zu entwickeln, die in der Lage sind, vielversprechende neue Medikamente zu identifizieren, die anschließend in einer Laborumgebung analysiert werden können. (REF. 4) Und vor allem.

Ohne die Existenz von Datenbanken wäre die gemeinsame Nutzung und Integration großer Datenmengen praktisch unmöglich. Obwohl viele Biowissenschaftler über fortgeschrittene Computerkenntnisse verfügen, ist ein großer Prozentsatz nicht mit der Entwicklung oder Anpassung der entsprechenden Software vertraut. Dennoch ist die Einbindung von Lebenswissenschaftlern in diesen Prozess von entscheidender Bedeutung, da sie Informatikern mit unterschiedlichen Bedürfnissen und Ansätzen der Wissenschaft Feedback geben können. Der Zugriff auf die tatsächlichen Datensätze, die ursprünglich in einer bestimmten Studie verwendet wurden, bietet Forschern die Möglichkeit, eine solche Studie zu reproduzieren und zu erweitern. Daher ist es wichtig, dass Daten für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler jederzeit und ohne Einschränkungen frei verfügbar sind, ein Gedanke, der von Open Science und zahlreichen damit verbundenen Initiativen unterstützt wird. Eine dieser Initiativen heißt ELIXIR.

Obwohl die Schaffung biologischer Datenbanken viele Vorteile mit sich gebracht hat, beispielsweise die Förderung einer durch Vernetzung ermöglichten wissenschaftlichen Qualitätsproduktion, besteht noch Verbesserungsbedarf hinsichtlich der Wissensoptimierung. Es ist entscheidend, transdisziplinäres Wissen so zu managen, dass es zu einer Steigerung seiner Qualität und

Quantität führt. Datenheterogenität ist ein weiteres häufiges Problem bei der Integration biologischer Daten. Im Bereich der Biologie gibt es verschiedene Methoden zur Darstellung ähnlicher Daten. Dies erschwert die Datenintegration und -verarbeitung, was es wiederum erschwert, einheitliche Ansichten solcher Daten zu erhalten. Ein Beispiel für dieses Problem ist die Verwendung verschiedener alternativer Namen bei der Bezugnahme auf Gene, ungeachtet der Existenz vollständiger Richtlinien, die 1979 herausgegeben wurden, die die Annahme von Gennomenklaturstandards vorschlugen, zu Schwierigkeiten beim Datenaustausch führen. Die Implementierung von Standards ermöglicht die Wiederverwendung von Daten, ihr Fehlen führt jedoch zu erheblichen Produktivitätsverlusten und trägt dazu bei, dass Forscher weniger Daten zugänglich machen. Daher ist es zwingend erforderlich, eine Lösung für dieses Problem zu finden, um die Herausforderungen für Wissenschaftler bei der Nutzung biologischer Datenbanken für ihre Forschung zu beseitigen.

ABSCHLIEßENDE GEDANKEN



Der Umgang mit Daten erfordert eine drastische Disziplin, um langfristig Zugriff auf die gespeicherten Informationen zu erhalten. Die Technologie entwickelt sich weiter, was bedeutet, dass die heute verwendete Hard- und Software nicht der Standard von morgen ist. Das bedeutet, dass wir, um alle heute geschriebenen Daten lesen zu können, zwei verschiedene Arten von Migrationen durchführen müssen. Eine logische Migration und eine technologische Migration. Die logische Migration hängt von der Art des Formats ab, in dem die Daten gespeichert werden. Die technologische Migration hängt von der Art der verwendeten Hardware ab. Wenn Sie beispielsweise versuchen, eine 1993 mit Word Version 6 geschriebene Word-Datei mit der neuesten Version Word 2019 zu öffnen, funktioniert dies nicht. Dieses Beispiel zeigt einen Mangel an logischer Kompatibilität. Um dieses Problem zu vermeiden und eine aufsteigende Kompatibilität aufrechtzuerhalten.

Dasselbe gilt für Hardware, dh Server, Speicher, Netzwerke usw. Ein weiteres Beispiel könnte die Art des Servers und des Betriebssystems sein, mit dem eine Datenbank ausgeführt wird. Falls Sie sich entscheiden, Ihre Hardware zu ändern und beispielsweise von Windows auf UNIX zu migrieren, wird eine andere Hardware für die Ausführung von UNIX und eine andere Datenbankversion für die Ausführung unter UNIX benötigt. Windows läuft auf Intel-basierten Plattformen (und Intel-ähnlichen)

und Unix läuft auf SPARC-basierten Plattformen, was bedeutet, dass Sie zu einer UNIX-SPARC-kompatiblen Version der Datenbank migrieren müssen.

Angesichts dieser ständigen Weiterentwicklung von Hardware, Betriebssystemen, Software und Formaten kann Ihnen die rechtzeitige Durchführung der entsprechenden logischen und technologischen Migrationen viel Zeit und Ärger ersparen.

Zu guter Letzt ist es wichtig, Ihre Daten ständig zu sichern. Führen Sie alle drei bis sechs Monate einen Wiederherstellungstest durch, um zu sehen, ob Sie Ihre Backups abrufen können. Dies ist aus zwei Gründen entscheidend:

- Es hält Sie auf dem Laufenden, wie Sie Ihre Daten wiederherstellen können
- Dies ist die beste Testmethode, um zu sehen, ob Ihre Daten ordnungsgemäß gesichert wurden

Verweise

Baxevanis AD, Bateman A. 2015. The importance of biological databases in biological discovery. Curr Protoc Bioinformatics., 50(1):1.1.1-1.1.8.

Benson DA, Clark K, Karsch-Mizrachi I, Lipman DJ, Ostell J, Sayers EW. 2014. GenBank. Nucleic Acids Res., 42:D32–D37.

Brooksbank C, Bergman MT, Apweiler R, Birney E, Thornton J. 2014. The European Bioinformatics Institute's data resources 2014. Nucleic Acids Res., 42:D18–D25.

Caspi R, Billington R, Ferrer L, Foerster H, Fulcher CA, Keseler IM, et al. 2016. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of pathway/genome databases. Nucleic Acids Res., 44(D1):D471-80.

Figueiredo MSN, Pereira AM. 2017. Managing knowledge – the importance of databases in the scientific production. Procedia Manuf., 12:166–73.

Harris TW, Baran J, Bieri T, Cabunoc A, Chan J, Chen WJ. 2014. WormBase 2014: new views of curated biology. Nucleic Acids Res., 42:D789–D793.

Howe D, Costanzo M, Fey P, Gojobori T, Hannick L, Hide W, et al. 2008. Big data: The future of biocuration: Big data. Nature., 455(7209):47–50.

Kanehisa M, Furumichi M, Sato Y, Ishiguro-Watanabe M, Tanabe M. 2021. KEGG: integrating viruses and cellular organisms. Nucleic Acids Res., 49(D1): D545–51.

Karp PD, Billington R, Caspi R, Fulcher CA, Latendresse M, Kothari A, et al. 2019. The BioCyc collection of microbial genomes and metabolic pathways. Brief Bioinform., 20(4):1085–93.

Kent WJ, Sugnet CW, Furey TS, Roskin KM, Pringle TH, Zahler AM, Haussler D. 2002. The human genome browser at UCSC. Genome Res., 12(6):996-1006.

Lapatas V, Stefanidakis M, Jimenez RC, Via A, Schneider MV. Data integration in biological research: an overview. J Biol Res (Thessalon). 2015;22(1):9.

Marx V. 2013. Biology: The big challenges of big data: Biology. Nature., 498(7453):255–60.

Nature Structural Biology 10, 980. 2003; doi: 10.1038/nsb1203-980

Oliveira AL. 2019. Biotechnology, big data and artificial intelligence. Biotechnol J., 14(8):e1800613.

Razvi SRH, Rampogu S. 2016. Bioinformatics in the present day. MOJ proteom bioinform [Internet]., 3(1):11–2. Available from: http://dx.doi.org/10.15406/mojpb.2016.03.00073

Toomula N, Kumar A, Kumar D S, Bheemidi VS. 2012. Biological databases- integration of life science data. J Comput Sci Syst Biol., 04(05):087-092. Available from: http://dx.doi.org/10.4172/jcsb.1000081

Yates AD, Achuthan P, Akanni W, Allen J, Allen J, Alvarez-Jarreta J, et al. 2020. Ensembl 2020. Nucleic Acids Res., 48(D1): D682–8.

Zou D, Ma L, Yu J, Zhang Z. 2015. Biological databases for human research. Genomics Proteomics Bioinformatics., 13(1):55–63.

Web sources:

https://en.wikipedia.org/wiki/Airline_reservations_system

https://en.wikipedia.org/wiki/CODASYL

https://en.wikipedia.org/wiki/Database_administrator

https://en.wikipedia.org/wiki/IBM_Information_Management_System

http://www.redbooks.ibm.com/abstracts/sg245352.html

https://en.wikipedia.org/wiki/Navigational_database

https://en.wikipedia.org/wiki/SQL

https://omim.org/

https://www.ascii-code.com

https://www.budapestopenaccessinitiative.org/

https://www.merriam-webster.com/dictionary/data

https://www.snia.org/education/online-dictionary/term/big-data

https://www.snia.org/education/online-dictionary/term/structured-data

www.arabidopsis.org/aboutarabidopsis.html

Project website: www.digit-biotech.eu

The European Commission's support for the production of this publication does not constitute an endorsement of the contents, which reflect the views only of the authors, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.

DIGIT~Bio~TECH



LO6 GESELLSCHAFTLICHE UND POLITISCHE AKZEPTANZ MODERNER BIOTECHNOLOGISCHER INSTRUMENTE

Basisniveau

AUTOR:

TRAYANA NEDEVA & ANNA KUJUMDZIEVA

Inhalt

Moderne Biotechnologie auf einen Blick ... 3
Praktische Anwendungen der modernen Biotechnologie ... 4
Gesellschaftliche Einstellung zur modernen Biotechnologie ... 5
Gesellschaftlicher Einfluss ... 7
Aufbau und Verbreitung von Wissen ... 7
Auswirkungen von Wissenschaft und Technologie (W&T) auf die Gesellschaft ... 8
Wahrnehmung moderner biotechnologischer Anwendungen ... 8
Vorteile und Risiken von biotechnologischen Anwendungen ... 13
Nutzen vs. Risiken gesellschaftlicher Streit ... 13
Risikoakzeptanz ... 14
Risikomanagement ... 16
Sozialer Nutzen der modernen Biotechnologie ... 16
Akzeptanz und Verbreitung der modernen Biotechnologie ... 17
Mögliche negative Auswirkungen der modernen Biotechnologie ... 20
Sozioökonomische Auswirkungen ... 20
Auswirkungen auf Biodiversität und nachhaltige Landwirtschaft ... 21
Auswirkungen auf das Gemeinwohl ... 22
Biosicherheitsfragen der modernen Biotechnologie ... 22
Schlussfolgerungen ... 23
Verweise ... 24

Moderne Biotechnologie auf einen Blick

Biotechnologie ist eine moderne Spitzentechnologie, die auf wissenschaftlichen Disziplinen wie Molekularbiologie, Biochemie und Zellbiologie basiert. Es akzeptiert viele neue Techniken wie Zell- und Gewebekultivierung, Zellfusion, Generekombination, mikrobielle Fermentation sowie Duplikation und Rekombination von Organismen auf zellulärer, chromosomaler und Genebene. Auf diese Weise können Organismen hergestellt werden, die den menschlichen Bedürfnissen entsprechen, neue Produkte herstellen und neue Pflanzen mit neuartigen Eigenschaften von hoher Leistung und Stressresistenz züchten. Die moderne Biotechnologie besteht aus vier technologischen Systemen. Sie sind Gen-, Zell-, Enzym- und Fermentationstechnik, von denen Gentechnik und Zelltechnik die fortschrittlichsten sind.

Neben den großen sozialen und wirtschaftlichen Vorteilen der modernen Biotechnologie besteht die Möglichkeit, die menschliche Gesundheit und die Umwelt zu schädigen. Dies kann zu vielen sozioökonomischen Problemen führen, z. B. zur Zerstörung ursprünglicher sozialer und wirtschaftlicher Muster, zur Bedrohung der biologischen Vielfalt und traditioneller Kulturpflanzensorten, zur Schädigung des sozioökonomischen Wohlergehens von Ländern oder Gemeinschaften, zur Verletzung traditioneller ethischer, moralischer und religiöser Werte.

Die biotechnologische Praxis bei der Herstellung von Fasern, Pharmazeutika und Lebensmitteln hat Ende des 20. und Anfang des 21. Jahrhunderts eine starke Entwicklung erfahren. Diese aufkommende Technologie wird oft als die nächste technologische Revolution akzeptiert, die das Potenzial besitzt, die Art und Weise der gesellschaftlichen Anordnung in Bezug auf die Produktion und Verteilung von Gütern grundlegend zu verändern. Es wurden bereits erhebliche Investitionen in die biotechnologische Forschung zur Entwicklung neuer Produkte getätigt. Derzeit wird erwartet, dass Wissenschaft und Technologie den Verbrauchern eine große Vielfalt an gentechnisch veränderten (GV) Produkten bietet. Außerdem sind viele gentechnisch veränderte Produkte bereits in die Lebensmittelvertriebsketten gelangt. Trotz ihres Versprechens, der Gesellschaft erhebliche Vorteile zu bringen, ist die öffentliche Akzeptanz der modernen Biotechnologie weltweit sehr unterschiedlich. Damit die Biotechnologie einen großen Nutzen für den Menschen erbringen kann, hat die internationale Gesellschaft der Biosicherheit der gesamten biotechnologischen Produktion große Aufmerksamkeit geschenkt, um deren Akzeptanz zu fördern.

Praktische Anwendungen der modernen Biotechnologie

Heutzutage wird die Biotechnologie aufgrund ihrer Anwendungen in wenige Kategorien eingeteilt. Sie sind in Abb. 1 dargestellt.

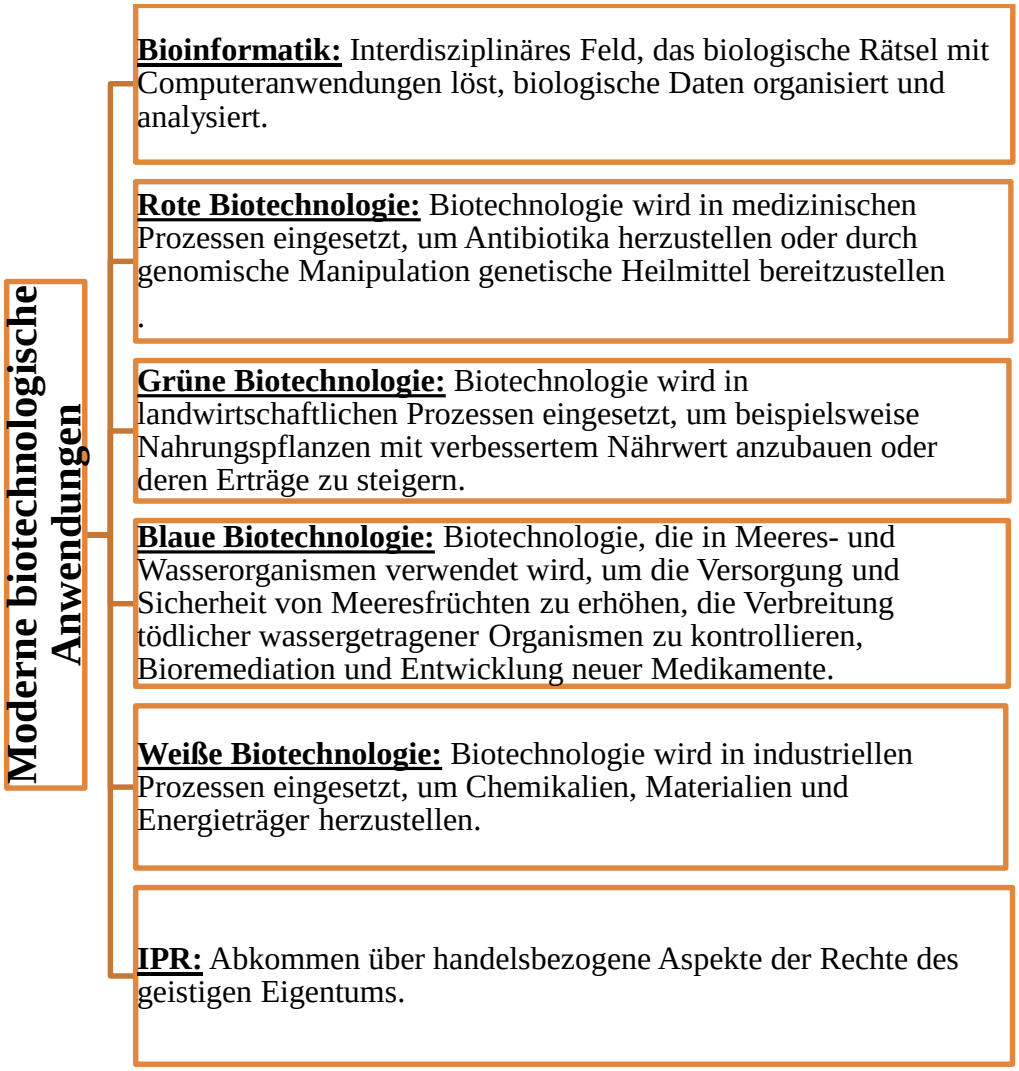


Abbildung 1. Praktische Anwendungen der modernen Biotechnologie

Gesellschaftliche Einstellung zur modernen Biotechnologie

Im Allgemeinen beabsichtigt die Biotechnologie, den potenziellen Nutzen für die Gesellschaft durch die Verringerung von Hunger und Unterernährung, die Aussetzung und Heilung von Krankheiten sowie die Steigerung der Gesundheit und des allgemeinen Wohlbefindens hervorzuheben. Andererseits besteht die Meinung, dass gentechnisch veränderte Produkte als unnötiger Eingriff in die Natur verwendet werden und unbekannte und möglicherweise katastrophale Folgen haben können. Gleichzeitig gelangten in den USA gentechnisch veränderte Pflanzen in die Getreidelieferketten, ohne dass die Öffentlichkeit größere Besorgnis erregte. Außerdem wird die landwirtschaftliche Biotechnologie in Europa und vielen anderen entwickelten Ländern auf erheblichen Widerstand stoßen. Angesichts der offensichtlichen öffentlichen Besorgnis über die wahrgenommenen Risiken für Mensch und Umwelt akzeptierte die Europäische Union (EU) ziemlich begrenzte Vorschriften für alle transgenen Pflanzen in jedem Teil des EU-Lebensmittelsystems. Auf globaler Ebene ist die Situation noch vielfältiger: In Großbritannien werden Einspruchsbewegungen zu verschiedenen Anlässen auf gentechnisch veränderte Pflanzen negativ. Bis vor kurzem weigerten sich Brasilien und Indien, gentechnisch veränderte Pflanzen zuzulassen. Aufgrund ähnlicher Verbraucherbedenken haben einige Fast-Food-Lieferketten beschlossen, keine gv-Kartoffeln in ihren Produkten zu verwenden.

Der Grund gegen den Einsatz von Gentechnologien in der landwirtschaftlichen Produktion liegt darin, dass manche Menschen und Institutionen Risiken für Mensch und Umwelt sehen, andere dagegen aus moralischen, ethischen und sozialen Belangen. Die Biotechnologie geht häufig wegen der Anwendung ihrer Werkzeuge bei Pflanzen und Tieren, insbesondere des Gentransfers zwischen Arten, basierend auf dem Verständnis von "Reichen Gottes" und gegen "Naturgesetze" ab. Da Gene natürlich vorkommende Teile sind, die ein Gegenstand der Entdeckung (nicht der Erfindung) sind, besteht auch die Meinung, dass das Patenteigentum an genetischen Erkenntnissen und Verfahren moralisch und ethisch insolvent ist.

Die öffentliche Diskussion über die landwirtschaftliche Biotechnologie wirft auch einige gesellschaftliche und politische Debatten auf. Es wird über die Anwendung moderner Gentechnologien bei der Produktion von Rohstoffen in Industrieländern gesprochen, die derzeit in Entwicklungsländer importiert werden. Es wird behauptet, dass solche Entwicklungen erhebliche negative Auswirkungen auf die Armutssituation in der Dritten Welt haben und zu globaler Instabilität führen werden. Gleichzeitig sind andere Forscher der gegenteiligen Meinung. Ein weiterer Grund für die Sorge ist die Möglichkeit, dass Landwirte hinsichtlich ihrer "Produktionsmittel" ständig von multinationalen Konzernen abhängig werden, was schädliche wirtschaftliche, soziale und politische Auswirkungen mit sich bringt.

Die Bedeutung dieses Themas definiert die Notwendigkeit eines umfassenden Verständnisses der öffentlichen Interessen und Bedenken hinsichtlich einer Vereinbarung zwischen privaten und öffentlichen Entscheidungen zur Lebensmittelbiotechnologie. Die Verbraucherakzeptanz der Biotechnologie hängt nicht nur stark von den erwarteten Risiken und Vorteilen im Zusammenhang mit GV-Produkten ab, sondern auch von ihrer moralischen und ethischen Dimension. Darüber hinaus zeigen die öffentlichen Ansichten über multinationale Unternehmen, das Vertrauen in die Regierung, die Wissenschaft und die technologische Entwicklung auch ihre Einstellung zur Biotechnologie. Es zeigt sich, dass kognitive Faktoren der Verbraucher (z. B. Risikoaversion, Meinungen zu GV-Lebensmitteln) die Akzeptanz von GV-Lebensmitteln beeinflussten, während die sozioökonomischen Faktoren keine signifikanten Auswirkungen hatten. Daher, hat die öffentliche Wahrnehmung der Biotechnologie viele Dimensionen und wird möglicherweise von vielfältigen Kräften, Präferenzen und Ereignissen beeinflusst. Beispielsweise können positive Vorteile (z. B. Ernährungsvorteile durch verbesserte/neue Produkte, Umweltvorteile durch reduzierten Einsatz von Pestiziden usw.) die Verbraucherakzeptanz der Lebensmittelbiotechnologie fördern. Andererseits wird erwartet, dass die Sensibilität für Risiken für Mensch und Umwelt negative Auswirkungen auf die öffentliche Akzeptanz von GV-Produkten haben wird. Daher müssen die Aktivitäten zur Analyse und Bestimmung der Faktoren, die die Einstellung der Verbraucher zur Biotechnologie beeinflussen, dem in Abb. 2 angegebenen Verfahren folgen. Also kann die Verbraucherakzeptanz die Lebensmittelbiotechnologie fördern.

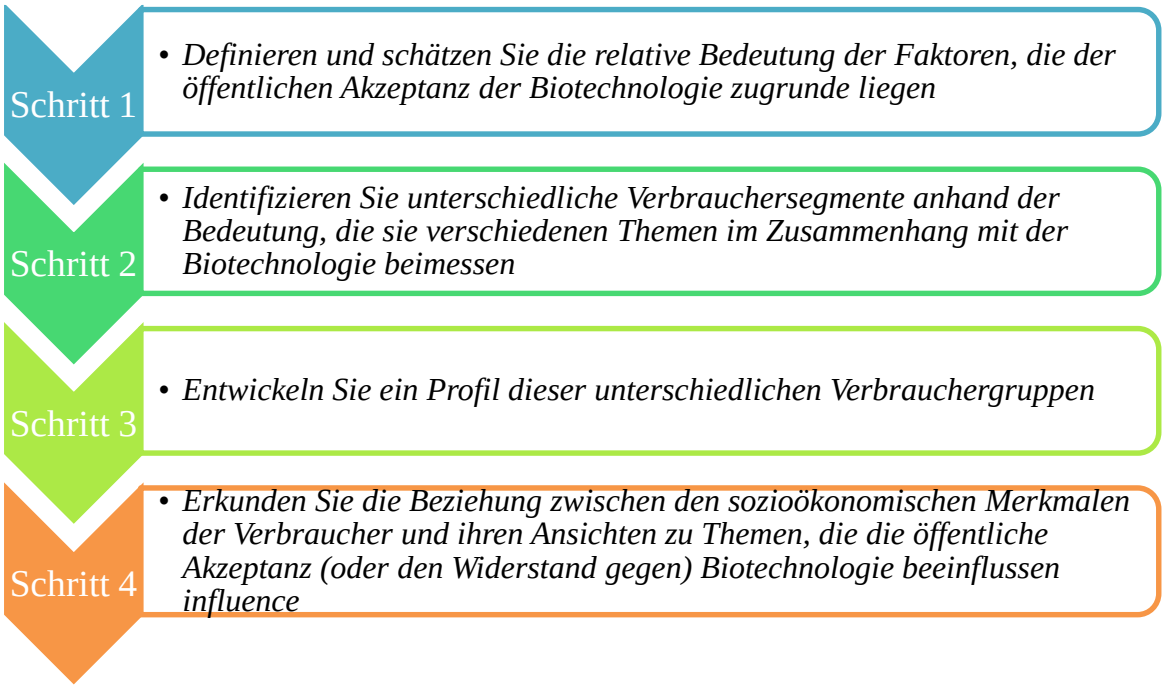


Abbildung 2. Das Verfahren zur Analyse und Bestimmung der Einflussfaktoren auf die Einstellung der Verbraucher zur Biotechnologie

GESELLSCHAFTLICHER EINFLUSS

Um die Auswirkungen der modernen Biotechnologie auf die Gesellschaft zu bewerten, reicht es nicht aus, sie nur anhand spezifischer Indikatoren zu messen. Wenn der Fokus auf Dimensionen wie die Erhöhung der Zahl der Patente über gentechnisch veränderte Organismen (GVOs) gerichtet ist, zeigt dies nicht die dynamischen Kräfte an, die den Einfluss der Biotechnologie auf industrielle und gesellschaftliche Strukturen prägen. Die Wirkungsanalyse kombiniert komplexe Probleme und hat eine Vielzahl unterschiedlicher Inputs, die sowohl kurz- als auch langfristige Auswirkungen haben und die Ergebnisse des Problems oder des Technologieeinsatzes beeinflussen. Es ist von grundlegender Bedeutung, das Gespür für die Art der Verbindungen zwischen Gesellschaften, Individuen und das Kräftegleichgewicht zwischen sozialen Gruppen zu erkennen, die mit neuen Technologien konfrontiert sind.

AUFBAU UND VERBREITUNG VON WISSEN

Ein Ausgangspunkt ist das Ergebnis des technologischen Impakts, der von der Etablierung und Verbreitung von Wissen abhängt. Sie gilt als bevorzugte Werte, soziale Praktiken und Verhaltensnormen der beteiligten Akteure bei der Entwicklung und Nutzung der Biotechnologie. Das Wissen geht über das Sammeln von biotechnologischen Informationen wie Techniken, Risiken usw. hinaus. Es umfasst auch die Art und Weise, wie diese von Einzelpersonen dargestellt und kommentiert werden. Risiko und Sicherheit für die Öffentlichkeit können nicht auf die gleiche Weise untersucht werden wie wissenschaftliche Risiken. Um diesen Unterschieden Rechnung zu tragen, muss erklärt werden, wie Vertrauen zwischen Verbrauchern und Herstellern entsteht. Kurz gesagt bietet eine solche Definition von Wissen eine Analyse der Auswirkungen der Biotechnologie und allgemeiner der Umweltpolitik und -praktiken.

Aus konzeptioneller Sicht könnte dieser Ansatz als wissensbasierter Diskurs behandelt werden. Es ist sinnvoll, den Ausdruck der biotechnologischen Wirkung im Sinne des pädagogischen, sozialen und politischen Hintergrunds zu berücksichtigen. Die Umweltdiskurse über biotechnologisches Wissen werden ebenfalls berücksichtigt, insbesondere wie es aufgebaut, akzeptiert und vielleicht am wichtigsten ist, in der Gesellschaft verbreitet und erhalten werden.

AUSWIRKUNGEN VON WISSENSCHAFT UND TECHNOLOGIE (W&T) AUF DIE GESELLSCHAFT

In der EU gibt es eine Diskussion über Biotechnologie und insbesondere über Gentechnik und die Auswirkungen dieser Technologie. Dieses Thema muss stark in Verbindung mit dem Ergebnis sozialer Interaktionen angegangen werden. Daher sollte die Art und Weise der Realisierung dieser dynamischen Kräfte die Wechselbeziehungen und die Form der resultierenden Komplexität zwischen den Akteuren berücksichtigen.

Ein weiterer abzuschätzender Punkt sind zwei wichtige Themen bei der Untersuchung potenzieller technologischer Auswirkungen. Dies sind i) die unmittelbaren Auswirkungen der Nutzung und Entwicklung der Technologie und ii) die technologieübergreifenden Risiken. Das bedeutet die Abhängigkeit von der langfristigen Anwendung der Technologie und dem Erreichen und Erhalten einer dominanten Stellung in ihrer Wirkung auf die Gesellschaft aus bildungspolitischer, politischer und sozialer Sicht. Dies könnte im Allgemeinen durch mehr Besorgnis über die langfristigen Folgen von W&T-Aktivitäten aufrechterhalten werden, die unten aufgeführt sind:

- *Veröffentlichung von Bildungsbemühungen in der Gesellschaft*: Durchführung intensiver Bemühungen, Wissenschaftler, wichtige Meinungsbildner und Medien in eine bestehende Debatte über Biotechnologie und insbesondere über Gentechnik einzubeziehen. Das Kernziel besteht darin, ein Informationsvakuum zu vermeiden, das antibiotechnologische Aktivitäten erleichtern und Negativismus in Wissensstrukturen erzeugen kann.

- *Rolle der Regulierungspolitik in der Gesellschaft*: Fokussierung auf eine effektive Risikokommunikation und Verständnis dafür, dass sich die öffentliche Wahrnehmung von Risiken stark von der der wissenschaftlichen Gemeinschaft unterscheiden kann.

WAHRNEHMUNG MODERNER BIOTECHNOLOGISCHER ANWENDUNGEN

Drei Hauptthemen werden identifiziert und basieren auf: i) Wissenschaft, Ethik und Geschlecht der Biotechnologie ii) Internationale politische Ökonomie, Handel und Umwelt; iii) Staats- und Systemsicherheit und Kriegsführung durch Biotechnologie. Diese allgemeinen Themen ergeben sich aus der Betrachtung der internationalen Beziehungen der Biotechnologie. Sie implizieren das Konzept der Macht in der Internationalen Politischen Ökonomie (IPE), um die unterschiedlichen Diskurse und komplexen Fragen von Technologieauswirkungen zu rahmen. Ausgehend von diesen Themen werden verschiedene Indikatoren betrachtet (Abb. 3):

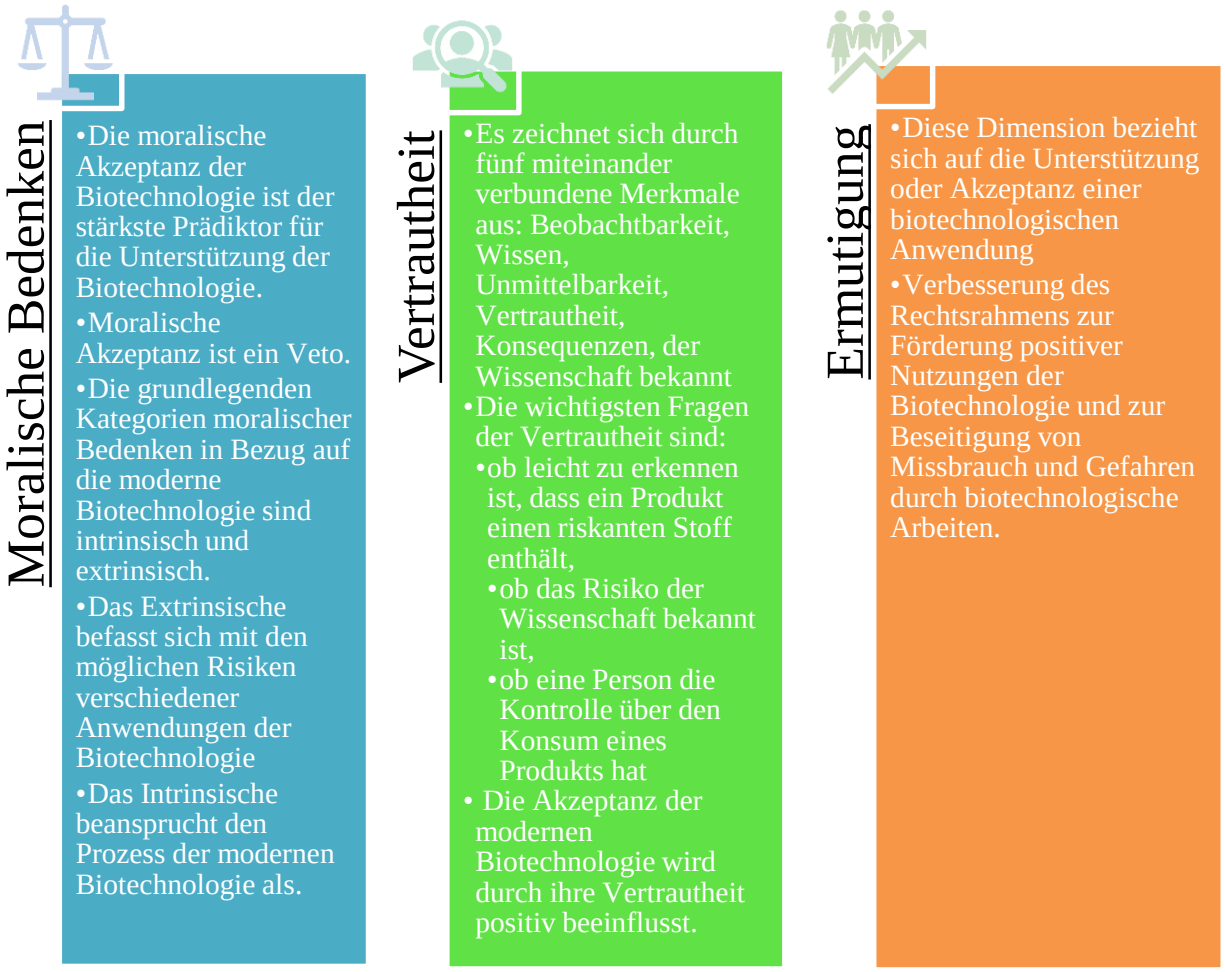


Abbildung 3. Soziale Einstellungsindikatoren der modernen Biotechnologie

Die moderne Biotechnologie wird als ein komplexes aufstrebendes Feld angesehen, das hohe Wissenschaft kombiniert mit begrenztem Wissen eines Teils der Gesellschaft aufweist. Es hängt mit Einstellungen gegenüber der natürlichen Umwelt, dem technologischen Fortschritt, religiösen und moralischen Überzeugungen und mehreren anderen zusammen. Eine Matrix von Variablen, darunter das Interesse der Öffentlichkeit, wie Wissenschaft und Politik, Optimismus in Bezug auf Technologien,

soziale und kulturelle Werte, Engagement für das Thema Biotechnologie und Vertrauen in die Industrie, Regulierung und andere Gruppen der Zivilgesellschaft, all diese Faktoren tragen dazu bei auf die öffentliche Darstellung und Meinungen zu Biotechnologien (Abb. 4). Es wurde festgestellt, dass Hintergrundmerkmale wie Geschlecht, Bildung, Alter und Religion auch die Einstellungen der Menschen beeinflussen.



Abbildung 4. Faktoren der allgemeinen Einstellung

Die ernsthafte Debatte um die Akzeptanz der Gentechnik wird von vielen Belegen begleitet, die eine Fokussierung auf spezifische Anwendungen der Technologie als der Gentechnik von sich ablehnen. Studien zeigen, dass die Einstellung der Verbraucher zu Gentransfers von der Art des Transfers

beeinflusst wird. Der Akzeptanzbereich umfasst Folgendes: i) Gentransfers von Pflanze zu Pflanze; ii) Übertragung von Tier zu Tier; iii) Tier-Pflanze oder Mensch-Tier, wobei letzteres am wenigsten akzeptabel ist.

Eine Umfrage zur Wahrnehmung moderner biotechnologischer Anwendungen, die unter Menschen aus verschiedenen Ländern/Kontinenten durchgeführt wurde, zeigte, dass medizinische Anwendungen (die zur Entwicklung von Medikamenten und Impfstoffen und Gentests führen) im Vergleich zu Anwendungen der Lebensmittel- oder Pflanzenbiotechnologie sehr akzeptabel sind. Medizinische Anwendungen im Zusammenhang mit Xenotransplantation oder dem Klonen von Tieren zur Milchproduktion stoßen jedoch auf ernsthafte Probleme. Die Asiaten zum Beispiel machen sich weniger Sorgen um medizinische Gentechnik-Produkte als um gentechnisch veränderte Lebensmittel. Die Untersuchung über das Klonen menschlicher Zellen und die Bioremediation unter den Europäern wird auf die mittlere Ebene gestellt, weniger angenommen als Gentests, aber besser anerkannt als akzeptabel als gentechnisch veränderte Pflanzen und Lebensmittel.

Eine andere Umfrage ergab, dass Gentests in der europäischen Bevölkerung immer noch die höchste Zustimmung erhielten, gefolgt vom Klonen menschlicher Zellen, der Herstellung von GV-Enzymen für umweltfreundliche Seifen und der Xenotransplantation. Am unteren Ende dieser Skala stehen GV-Pflanzen und Lebensmittel. Außerdem werden Techniken zur Manipulation von Bakterien stärker unterstützt, um Ölverschmutzungen zu beseitigen, gefolgt von krankheitsresistenten Pflanzen; danach sind Anwendungen für fettes Fleisch und besser schmeckende Tomaten und weniger Unterstützung erhalten Technologien zur Verbesserung der Milchproduktion bei Kühen.

Die malaysischen Verbraucher sind offener für die Nutzung moderner biotechnologischer Anwendungen, die keinen Gentransfer zwischen den Arten beinhalten, wie die Nahrungsmittelproduktion und gv-Pflanzen, die nur den Transfer von Pflanzengenen beinhalten. Für sie sind die Genmodifikationen in der folgenden Reihenfolge akzeptabler: i) Übertragung von Genen der Ölpalme, um ihren Fettgehalt (gesättigt) zu reduzieren, ii) Übertragung menschlicher Gene in Bakterien, um Insulin zu produzieren, iii) Übertragung von bakteriellen Genen auf Soja, um es herzustellen, die resistent gegen Herbizide sind.

Die Einstellung einer Person zu einer neuen Technologie hängt von mehreren zusammenhängenden Faktoren ab, wie der Wahrnehmung ihrer Risiken und Vorteile sowie von gesellschaftlich kommunizierten Werten und dem Vertrauen in Institutionen, die diese Technologien repräsentieren. In Bezug auf die öffentliche Wahrnehmung der Biotechnologie wird spekuliert, dass die Einstellung zur Gentechnik durch den Wert des gebotenen Nutzens, das Wissen über die Gentechnik und die wissenschaftliche Weltsicht bestimmt wird, aus der das wahrgenommene Risiko (rationale Sorgen) und Ängste oder Befürchtungen (irrationale Sorgen) ausgeschlossen werden. Außerdem müssen verschiedene kleinere Faktoren wie Hintergrundfaktoren hinzugefügt werden. Es wird angenommen, dass der Haupteffekt auf die Akzeptanz anscheinend auf dem Wissensstand, dem Bewusstsein für den Nutzen, der Zuversicht und dem Vertrauen beruht.

Die Studien zur öffentlichen Einstellung zur Biotechnologie weisen auf viele Ähnlichkeiten mit Studien zur Risikowahrnehmung hin. Einige Autoren haben den psychometrischen Ansatz verwendet, der auf der kognitiven Psychologie basiert und als das ausgereifteste und vorherrschende Paradigma in Studien zur Risikowahrnehmung gilt. Diese psychometrischen Methoden werden auf der Grundlage der folgenden Ansichten festgelegt:

- „Risiko“ als subjektive Idee und nicht als objektive aufführen;
- Technische/physische und soziale/psychologische Perspektiven in die Risikokriterien einbeziehen;
- Meinungen der „Öffentlichkeit“ (dh Laien, nicht Experten) zum Gegenstand des Interesses zu nehmen.

Somit basiert die öffentliche Akzeptanz der modernen Biotechnologie auf der Analyse der kognitiven Struktur von Risikobeurteilungen, wobei häufig multivariate statistische Verfahren wie Faktorenanalyse, mehrdimensionale Skalierung und multiple Regression verwendet werden. Dieser psychometrische Ansatz geht davon aus, dass die Öffentlichkeit das technologische Risiko nicht aufgrund einer einzigen Dimension in Verbindung mit erwarteten Verletzungen oder Todesfällen in der Nähe des Standpunkts eines Risikobewerters wahrnimmt, sondern sie interpretiert das Risiko als mehrdimensionales Konzept, das sich mit breiteren qualitativen Dimensionen befasst.

Die wichtigsten Varianten einer Risikowahrnehmungsstudie sind das wahrgenommene Ausmaß des Risikos oder der Angst, die Risikoakzeptanz, die Vertrautheit mit der Gefahr und zumindest der Faktor Nutzen. Die Bedeutung einer anderen Dimension, des „Eingriffs in die Natur“ bei Studien zur Risikowahrnehmung zur Gentechnik, ist ebenfalls sehr wichtig.

Biotechnologie steht am Zusammenfluss von Wissenschaft und Ethik. Die Entwicklung von Technologie ist mit einer ethischen Vision verbunden, die wiederum von spezifischen Fragestellungen geprägt ist. Jede Menge Biotechnologie kann auf ihren Nutzen für die menschliche Gesellschaft hin bewertet werden. Aber man muss bedenken, dass die Biotechnologie auch einen gefährlichen Teil hat. Sie kann unvorhergesehene Folgen haben, die schädliche Auswirkungen haben oder Menschen entmenschlichen können. Daher müssen die ethischen Fragen der vorgeschlagenen Wirkungen sorgfältig untersucht werden.

Die ethische Bewertung neuer Technologien, einschließlich der Biotechnologie, erfordert einen anderen ethischen Ansatz. Es besteht die Notwendigkeit für Veränderungen, da eine neue Technologie aufgrund von i) Einschränkungen eines auf Rechten basierenden ethischen Ansatzes einen tiefgreifenderen Einfluss auf die Welt haben kann; ii) die Bedeutung und Schwierigkeit der Vorhersage von Konsequenzen; iii) jetzt die Möglichkeit, Menschen selbst zu manipulieren.

Die ethischen Fragen der Biotechnologie sind sehr unterschiedlich. Aufgrund des Potenzials für tiefgreifende Veränderungen in der menschlichen Zukunft müssen solche Fragen sorgfältig geprüft werden. An erster Stelle ist es notwendig, die Verantwortung gegenüber der Natur und anderen, einschließlich zukünftiger Generationen, zu artikulieren und vorherzusagen und sich dann auf Rechte und Freiheit zu konzentrieren. Die wahre Macht und das Potenzial der Biotechnologie erfordern große

Vorsicht, um ethischen Fortschritt zu gewährleisten, da die Biotechnologie als wesentliche Kraft zur Verbesserung der Lebensqualität der Menschen im 21. Jahrhundert akzeptiert wird.

Biotechnologie ist untrennbar mit Wissenschaft und wissenschaftlichem Wissen verbunden. Aber manchmal gibt es Zweifel, dass die Biotechnologie eng mit der Ethik verbunden ist. Schließlich fördern verschiedene biotechnologische Trends eine bestimmte Lebensvision, von denen einige gut für das Leben sind und es verdienen, gefördert oder verfolgt zu werden, andere sind jedoch schlecht und sollten beseitigt werden. Diese Vision beeinflusst die Entscheidungen der Menschen und beeinflusst ihren Sinn für ethisch angemessene Biotechnologie.

Manchmal wird die Verbindung zwischen Biotechnologie und Ethik als Konfliktpunkt beschrieben. Einmal hat man den Eindruck, dass Ethik nur dann gebraucht wird, wenn man anderen sagen will, dass sie falsche Dinge tun. Dies ist bis zu einem gewissen Grad einleuchtend, da Streit, Debatte und Argumentation gemeinsame Bestandteile der Ethikberatung sind. Aber ebenso wichtig ist die Ethik im Konsens, dass der eingeschlagene Weg gut und richtig ist. Natürlich braucht es keine ethische Debatte, wenn es um die Suche nach einem Heilmittel für Krebs geht. Daher wird die Lösung für eine solche Suche durch ein allgemeines Verständnis vorhergesagt, dass es einen ethischen Grund für die Heilung von Krebs gibt. Die Bemühungen, Ressourcen und Kreativität, die der Erarbeitung besserer Behandlungsmethoden gewidmet sind, sind ethisch vertretbar und der Großteil dieser Errungenschaften ist auf die Biotechnologie zurückzuführen.

Vorteile und Risiken von biotechnologischen Anwendungen

Die gesellschaftliche Akzeptanz von Nutzen und Risiken moderner Biotech-Anwendungen betrifft:

- Nutzen vs. Risiken gesellschaftlicher Streit
- Risikoakzeptanz als Schlüsselelement der Risikowahrnehmung
- Instrumente zur Messung der öffentlichen Einstellung zu Risiken und Nutzen: Risikomanagement

NUTZEN VS. RISIKEN GESELLSCHAFTLICHER STREIT

Um die Akzeptanz biotechnologischer Anwendungen zu bestimmen, ist es sehr wichtig, die wahrgenommenen Vorteile und Risiken zu bewerten. Das Diagramm in Abb. 5 fasst sie zusammen.



Abbildung 5. Wahrgenommener Nutzen und wahrgenommene Risiken

RISIKOAKZEPTANZ

Eine weitere Schlüsselvariable ist die Risikoakzeptanz, die wichtig ist, um die Risikowahrnehmung zu messen. Aber es wird selten in der Einstellung zu biotechnologischen Studien verwendet. Hervorgehoben wird die harte Situation mit modernen Technologien, sie sind immer mit Risiken verbunden, die für die Gesellschaften ernsthafte Probleme darstellen. Politische Entscheidungsträger haben die Kosten-Nutzen-Analyse als Grundlage der

Entscheidungsfindungsmethodik für die gesellschaftliche Risikoakzeptanz betrachtet. Die Kernfrage, die bei der Nutzen-Risiko-Analyse zu lösen ist, lautet: Ist dieses Produkt (Aktivität, Technologie) anrechenbar sicher oder wie sicher ist sicher genug? Es gibt zwei Hauptansätze für die Durchführung der Risiko-Nutzen-Analyse (Abb. 6).

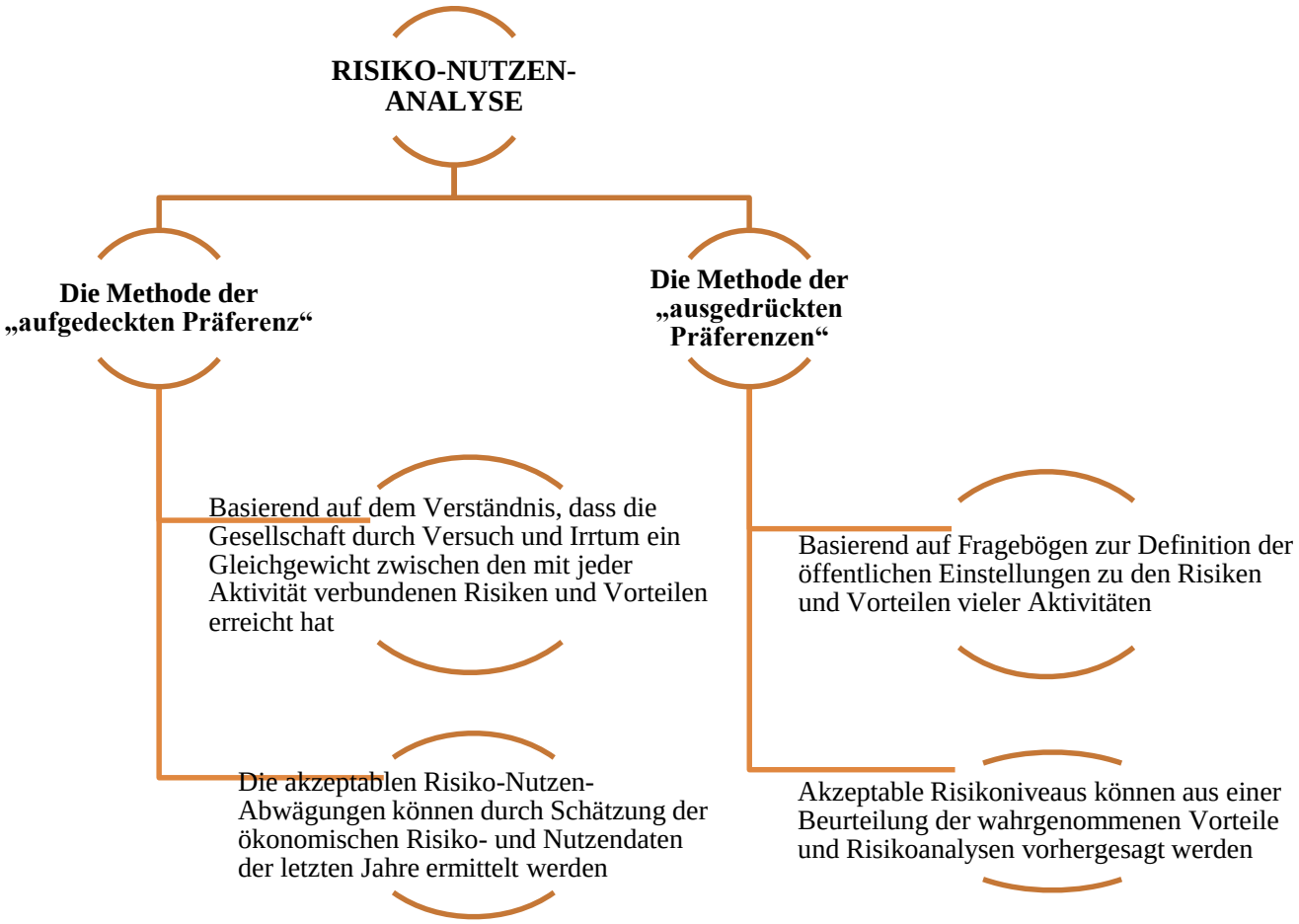


Abbildung 6. Ansätze zur Risiko-Nutzen-Analyse

RISIKOMANAGEMENT

Das Risikomanagement ist der Prozess, der darauf abzielt, die Auswirkungen zu verringern und die Art und Weise, wie Menschen darauf reagieren, auszugleichen. Wenn man alle Risiken verdrängen will, ist dies kein gangbares Ziel. Menschen gehen bereitwillig Risiken ein, wenn sie eine Vielzahl von Aktivitäten ausführen. Daher ist die Frage nach dem akzeptablen Risiko nicht ausschließlich technisch; ihre Antwort hängt von Werten ab. Vereinfacht lässt sich beispielsweise ein einfacher Schwellenwert für ein akzeptables Risiko festlegen - eins zu einer Million Lebenszeitrisiken. Alle Aktivitäten, die riskanter als dieser Schwellenwert sind, sind „inakzeptabel“ sowie alle weniger riskanten Aktivitäten sind „akzeptabel“.

Es gibt jedoch zwei Gründe, warum dieser Ansatz nicht funktioniert. Die erste hängt mit der oben erwähnten Risikowahrnehmung zusammen. Die Leute reagieren nicht einfach auf Risiken; die Akzeptanz des Risikos im Bewusstsein der Öffentlichkeit ist nicht nur eine Frage der vermeintlich fatalen Dinge, sondern umfasst auch andere Elemente der Aktivität. Zum Beispiel, wenn die Aktivitäten freiwillig unternommen werden, wenn der Prozess, der zum Risiko führt, neu/alt oder vertraut ist, ob der Prozess eine intuitive, emotionale Angstreaktion hervorruft oder nicht. Um ein akzeptables Risiko zu definieren, müssen daher die oben beschriebenen Prozesse der Risikokommunikation und des Risikoengagements einbezogen werden. In der zweiten Ausgabe sind einige Aktivitäten unerlässlich und müssen getroffen werden, auch wenn sie relativ hohe Risiken mit sich bringen.

Außerdem könnte es andere Fälle geben, in denen es kostengünstige Alternativen gibt, um weniger riskante oder modifizierte Aktivitäten durchzuführen. In diesen Fällen kann das Risiko aufgrund der verfügbaren Alternativen als inakzeptabel vorhergesagt werden. Dies ist ein wirtschaftliches Thema, das sich mit mehreren Ressourcen befasst, die der Risikominderung gewidmet sind. Neben den wirtschaftlichen Problemen ist es möglich, Risiken nicht in absoluten Werten, sondern in ihren internen Unterschieden zwischen Alternativen zu betrachten.

Sehr oft ist es jedoch nicht möglich, dem Risiko vollständig zu entgehen; vielmehr muss man zwischen verschiedenen Risiken wählen. Daher gibt es weder einen definitiv akzeptablen Schwellenwert für das zulässige Risiko noch einen einzigen geeigneten monetisierten Wert für die Risikominderung. Der gesellschaftliche Wunsch, in die Risikominderung zu investieren, hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab, die die Risikowahrnehmung steuern, wie die mit dem Risiko verbundene Angst, sein katastrophales Potenzial usw.

SOZIALER NUTZEN DER MODERNEN BIOTECHNOLOGIE

Biotechnologien finden breite Anwendung in Bereichen wie Medizin und Hygiene, Land- und Forstwirtschaft, Züchtung, Fischerei, Energie- und Chemieindustrie, Hütten- und Bergbauindustrie, Lebensmittel- und Leichtindustrie, Umweltschutz. Die moderne Biotechnologie hat nach und nach ihren großen potenziellen Beitrag zur Produktivität unter Beweis gestellt, obwohl sie bisher nur eine kurze

Geschichte von mehreren zehn Jahren hat. Die moderne Biotechnologie wird ein wirksames Mittel sein, um die Zwänge der Welt in den Bereichen Ernährung, Gesundheit, Energie, Ressourcen und Umwelt zu verringern. Die Entwicklung und Anwendung der modernen Biotechnologie wird über lange Zeit Menschen und die Gesellschaft tief berühren.

Biotechnologische Industrien werden wahrscheinlich die führenden Industrien des 21. Jahrhunderts werden. Von biotechnologisch hergestellten Pflanzensorten mit neuartigen Merkmalen hoher Produktivität und Stressresistenz (Aridität, Kälte, hoher Salzgehalt usw.) wird beispielsweise erwartet, dass sie nicht nur die Getreideproduktion steigern, sondern auch den Einsatz von landwirtschaftlichen Chemikalien (wie Pestiziden) verringern , Herbizide und Düngemittel), die der Umwelt zugute kommen. In Bezug auf Medizin und Hygiene wurden viele Medikamente wie DNA-Impfstoffe, Protein-Engineering-Medizin, monoklonale Antikörper, Antisense-RNA-Medikamente von der Biotechnologie entwickelt. Transgene Tiere und Pflanzen, die bestimmte Medikamente (wie Impfstoffe und Hormone) produzieren, können dazu beitragen, Krankheiten im Rahmen der täglichen Ernährung zu reduzieren. Human Genome Project (HGP) und die Erforschung einiger Krankheitsgene werden die genetischen Gründe für einige Krankheiten aufdecken. Die Umweltverschmutzung nimmt derzeit zu, aber biotechnologisch hergestellte biologische Transformationsreaktoren versprechen, Schadstoffe oder Abfälle aufzunehmen und in Materialien mit geringer oder keiner Toxizität zu zersetzen.

Daher nehmen in der heutigen, von wissensintensiven Industrien geprägten Gesellschaft Länder auf der ganzen Welt, insbesondere die Industrieländer, die Biotechnologie ernst. Für Forschung und Entwicklung in der Biotechnologie werden große Mengen an Arbeitskräften und finanziellen Ressourcen bereitgestellt. Es werden relevante Entwicklungsstrategien und -politiken ausgearbeitet und Unterstützungsmechanismen geschaffen, um die Entwicklung der Biotechnologie zu stimulieren.

Akzeptanz und Verbreitung der modernen Biotechnologie

Obwohl es viele Studien zur öffentlichen Einstellung oder Wahrnehmung zur Biotechnologie gab und einige Forscher versuchten, Faktoren zu identifizieren, die die Einstellung entweder durch Regression oder Korrelation vorhersagen, gibt es nur wenige Studien, die versuchen, ein Strukturmodell zu erstellen, das die Einstellung zur Biotechnologie vorhersagt.

Das erste dokumentierte Modell wurde von Kelley (1995) entwickelt, der einen strukturierten Weg für die Genehmigung der Gentechnik durch die Australier vorschlug (Abb. 7). Später haben Pardo et al. (2002) schlugen ein weiteres Modell zur Erklärung der europäischen Haltung gegenüber biotechnologischen Anwendungen vor. Kelley fand heraus, dass die Zulassung der Gentechnik

hauptsächlich durch landwirtschaftliche und gesundheitliche Ziele (nutzbringende Aspekte) vorhergesagt wurde. Andererseits sagten wissenschaftliche und gentechnische Erkenntnisse keine Zulassung voraus. Auch demografische Variablen hatten keinen direkten Einfluss auf die Zulassung von Gentechnik (ihre Auswirkungen waren statistisch nicht signifikant). Es wurde festgestellt, dass das Geschlecht das Wissen und die wissenschaftliche Weltanschauung beeinflusst, während das Alter das Wissen, das Ziel und die wissenschaftliche Weltanschauung beeinflusst, wodurch ein sehr schwacher (indirekter) Einfluss auf die Zustimmung ausgeübt wird. Bildung hatte einen großen Einfluss auf Wissen, aber nicht auf Einstellungen. Beruf und Religion hatten keinen Einfluss auf eine der Zwischenvariablen. Grüne Befürworter standen der Gentechnik (negativer direkter Effekt auf die Zulassung von Gentechnik) weniger positiv gegenüber als Befürworter der Labour Coalition (Politik).

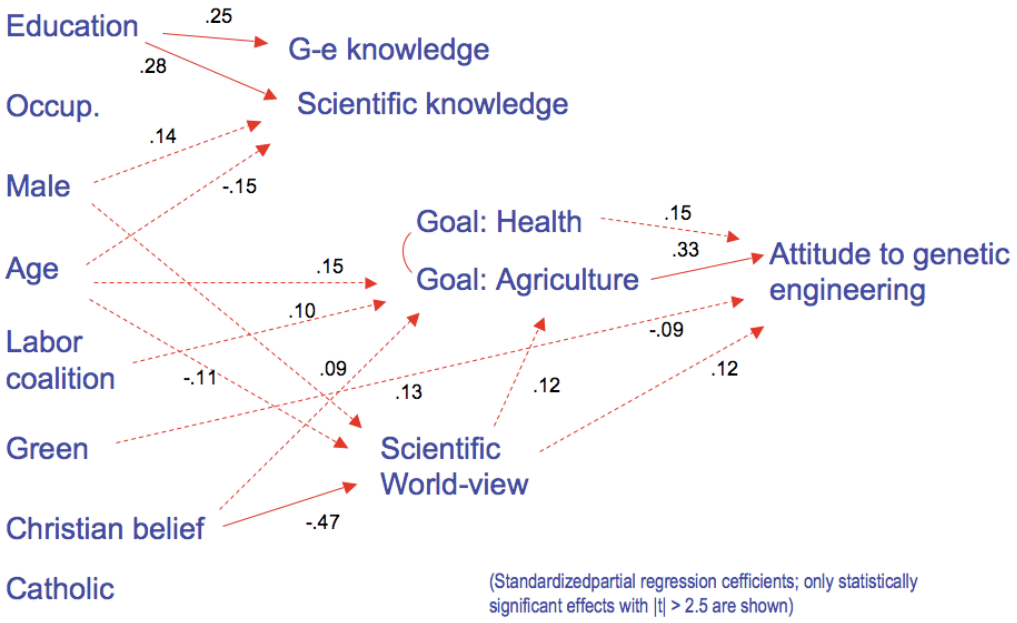


Abbildung 6. Ein Modell der „Einstellung zur Gentechnik“ von Kelly (1995)

Es wird oft spekuliert, dass die Biotechnologie die Technologie ist, die Wirtschaft und Gesellschaft tiefgreifend verändern wird. Nach solchen Stellungnahmen haben die Entwicklung und Anwendung der Biotechnologie ein erhebliches Potenzial für weitreichende wirtschaftliche, soziale und ökologische Auswirkungen. Aus diesem Grund ist die Biotechnologie für wissensbasierte Volkswirtschaften und ihre Regierungen von strategischer Bedeutung. Nationen, die es versäumten, biotechnologische Fähigkeiten zu entwickeln, scheitern daran, die wirtschaftlichen Auswirkungen zu realisieren.

Biotechnologiebezogene Anwendungen verteilen sich auf mehrere sehr unterschiedliche Industriesektoren, zB Lebensmittelproduktion, Textilveredlung, Zellstoff und Papier, Landwirtschaft, Energieerzeugung, Chemie und Petrochemie sowie Pharmazie. Die von diesen Sektoren hergestellten Produkte unterscheiden in der Regel nicht zwischen alternativen Produktionsverfahren. Somit wäre für viele Produkte eine Unterscheidung zwischen biotechnologischen und konventionellen (zB chemischen) Produktionsverfahren sowie die Einführung einiger neuer Verfahren notwendig. Darüber hinaus ist die Biotechnologie ein dynamisches Feld, und bestimmte biotechnologische Produktionsverfahren werden wahrscheinlich bald neu entwickelt und völlig neue Produkte erscheinen. Aktuelle amtliche Statistiken und bestehende Unternehmensbefragungen können fachspezifische Informationen über die Verbreitung biotechnologischer Anwendungen und ihre wirtschaftlichen Auswirkungen geben. Die Daten wurden ständig aktualisiert und verschiedene technisch-ökonomische Studien durchgeführt, um zukünftige Produktionsprognosen und Szenarien zu liefern. Sie wenden eine Mischung aus Methoden und Quellen an und konzentrieren sich häufig auf Expertenurteile, Fallstudien und verschiedene Statistiken.

Eine Alternative zur Messung der Verbreitung der eingesetzten Biotechnologie für große Fertigungssektoren ist das Konzept des biotechnologischen Vertriebs (BRS). Vorhandene Studien haben verschiedene Ansätze zur Messung verwendet (Definition der Biotechnologie-Aggregationsebene, untersuchte Sektoren, Szenarioannahmen etc.). Um die Auswirkungen der Verbreitung der Biotechnologie zu bewerten, wurden außerdem ein Input-Output-Modell und relevante Indikatoren eingeführt, um ihre Auswirkungen auf die Beschäftigung zu untersuchen. Das Modell untersucht vergleichend, wie sich die Biotechnologie auf wichtige Anwendungsbereiche auswirkt. Es vergleicht die Marktdurchdringung in den Jahren 2004 und 2020 anhand der Diffusionsraten, gemessen mit Ober- und Untergrenzen. Dieser Ansatz trägt dazu bei, die Auswirkungen der Biotechnologie nicht zu überschätzen und gleichzeitig bestimmte innovative biotechnologische Anwendungen zu erfassen. Die Daten dieser Umfrage weisen auf ein nahezu ähnliches Verbreitungsmuster in Pharmazeutika, Lebensmittelverarbeitung und Landwirtschaft hin. Es wird erwartet, dass die Verbreitung bis 2025 in allen Sektoren stark zunehmen wird, wie die Durchdringung bestimmter Produktgruppen zeigt. Es zeigte sich jedoch, dass der Verbreitung der Biotechnologie ein ernsthaftes Misstrauen entgegensteht; die Erwartungen für 2025 sind höchst ungewiss. Die Analyse dieser Tendenz zeigt, dass es Diffusionsbarrieren gibt, die in Abb. 7 angegeben sind.

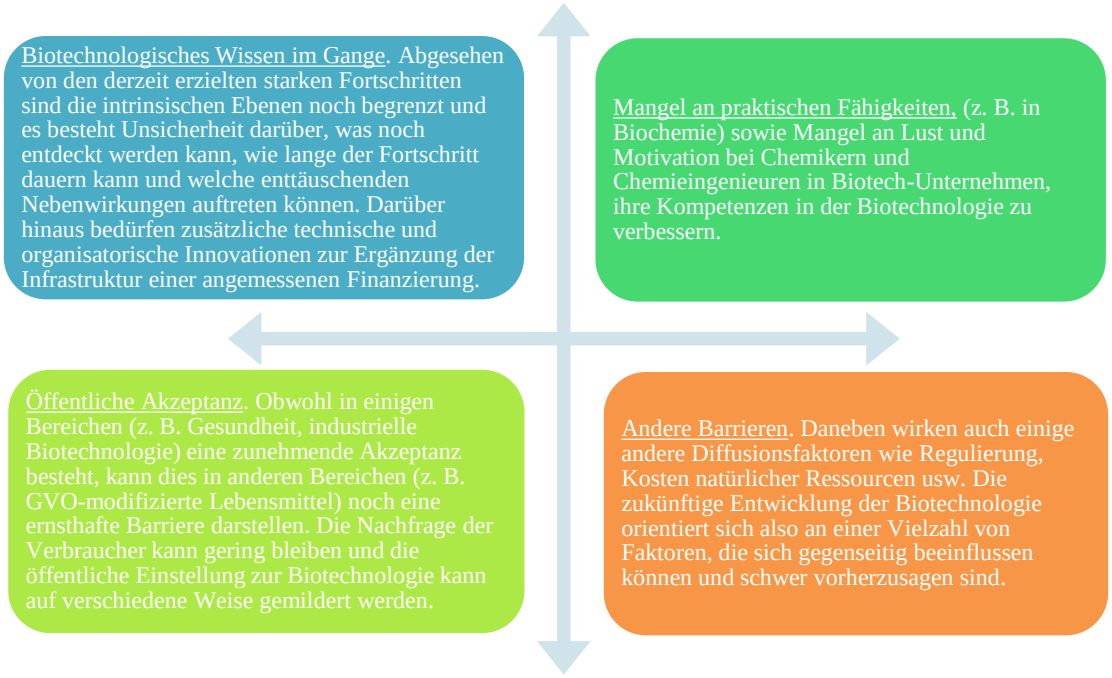


Abbildung 7. Haupthindernisse, die die Verbreitung der Biotechnologie behindern

Mögliche negative Auswirkungen der modernen Biotechnologie

SOZIOÖKONOMISCHE AUSWIRKUNGEN

Motiviert, großen wirtschaftlichen Gewinn zu erzielen, haben viele namhafte internationale Wirtschaftsunternehmen erhebliche Kapitalinvestitionen in die Forschung und Entwicklung der Biotechnologie getätigt und auf diese Weise die gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Trends der früheren Welt verändert. Ein solches Beispiel ist das Unternehmen Monsanto (ehemals mit Sitz in den USA und heute Teil des globalen Konsortiums BASF). Traditionell in der chemischen Industrie tätig, hat das Unternehmen nach 1985 ernsthafte geschäftliche Neuordnungen vorgenommen, in 3 biotechnologische Sektoren investiert und wurde zu einem großen Konsortium, das sich mit Forschung und Entwicklung in den Biowissenschaften befasst. Nach 1998 wurden weltweit rund 20 Millionen

Hektar Felder mit dem gentechnisch veränderten Saatgut von Monsanto bepflanzt. Bald darauf machte Monsanto durch ein vollständig integriertes System für den Handel mit gentechnisch verändertem Saatgut und landwirtschaftlichen Chemikalien einen Schritt auf dem internationalen Markt für Pflanzensaatgut. Auf diese Weise erhielt Monsanto die Kontrolle über einen großen Teil der Nahrungskette der menschlichen Bevölkerung und erzielte enorme Gewinne, indem sie diese mit gentechnisch veränderten Pflanzen fütterte. Dies ist ein Beispiel dafür, wie in der gegenwärtig globalisierten Welt eine Möglichkeit für einige multinationale Konzerne entsteht, über den menschlichen Nahrungsmittelkonsum zu entscheiden.

Bei der Anwendung in der Milchwirtschaft kann das gentechnisch hergestellte bovine Wachstumshormon (BGH) die Milchleistung einer Milchkuh um 30 Prozent steigern. Das bedeutet 10 Prozent weniger Futtereinsatz. Das Ergebnis ist also für die Milchindustrie sehr beeindruckend.

Viele Medikamente, wie Impfstoffe zur Behandlung von Malaria und Cholera, werden den Patienten über neue Antigene zur Verfügung gestellt, die mit modernen biotechnologischen Methoden synthetisiert werden. Sie lassen die Krankheits- und Sterberaten in vielen Ländern (insbesondere in den Entwicklungsländern) rapide sinken, was mit den Bevölkerungswachstumsraten einhergeht. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage nach den Auswirkungen auf die ohnehin unzureichende Wirtschaft und Infrastruktur der genannten Länder.

AUSWIRKUNGEN AUF BIODIVERSITÄT UND NACHHALTIGE LANDWIRTSCHAFT

Viele gv-Pflanzen enthalten fremde Gene von anderen Pflanzen, Tieren und Mikroben. Alle diese fremden Gene können durch die Pollen genetisch veränderter Pflanzen auf andere Pflanzen in der Natur übertragen werden und verursachen eine Verschmutzung des natürlichen Pools genetischer Ressourcen. Da die Mehrheit der transgenen Pflanzen wirtschaftlich nützliche Eigenschaften wie hohe Produktivität, Resistenz gegen Krankheiten und Schädlinge, Stressresistenz aufwiesen und Landwirte von wirtschaftlichen Interessen angezogen werden, diese Pflanzen anstelle von traditionellen Kulturpflanzensorten anzubauen, ist die vorhergesagte Gefahr für die natürlichen Ressourcen von sehr ernsthafter Natur. Auch die Technologien zum Panieren einer Monokultur von Nutzpflanzensorten in einigen Feldern können zum Verlust der Biodiversität beitragen. Langfristig also kann dieser Abbau der genetischen Basis die natürliche Resistenz der Pflanzen gegen Krankheiten und Schadinsekten verringern und die Ernteerträge verringern. Auf diese Weise könnte die globale nachhaltige Entwicklung gefährdet werden.

Bacillus thuringiensis (Bt) ist ein Bodenbakterium, das verwendet wird, um ein Toxin gegen Insekten in Pflanzen zu synthetisieren. Es wird seit vielen Jahren als mikrobielles Pestizid verwendet, und die Gene, die diese insektiziden Toxine codieren, könnten in die Zellen vieler Nutzpflanzen wie Baumwolle, Soja und Raps eingebracht werden, um schädlingsresistente Nutzpflanzen zu erzeugen. Die Umweltexperten und die Green Peace Corporation beunruhigen in diesem Fall die Tatsache, dass die Toxinproduktion erst im späten Lebenszyklus der transgenen Pflanzen erfolgt und die Möglichkeit

besteht, die Resistenz von Schädlingen gegen die Bt-Toxine gemeinsam zu erhöhen. Diese Situation würde also zu einem stärkeren Einsatz von Bt-basierten Pestiziden führen, da ihre Wirksamkeit verloren geht und schwere wirtschaftliche Verluste verursacht werden.

AUSWIRKUNGEN AUF DAS GEMEINWOHL

Die Nutzung der Gentechnik für den Menschen könnte die Diagnose und Heilung genetisch bedingter Krankheiten wie einiger Krebsarten, Hämophilie usw. erleichtern. Eine solche Gendiagnostik kann jedoch auch einen gegenteiligen Effekt auf die Beschäftigungs- und Heiratsaussichten von Menschen haben. Durch Gentechnik können Tiere, Pflanzen und Mikroben in Biofabriken zur Herstellung verschiedenster Chemikalien umgewandelt werden. Somit können sie als konstante biologische Produzenten behandelt werden und gleichzeitig kann das steigende Potenzial für Produktergebnisse sozioökonomische Probleme verursachen. Nehmen Sie an, dass bestimmte mikrobielle Stämme manipuliert werden, um eine wertvolle Substanz im großen Maßstab zu produzieren. In einem solchen Fall ist es wichtig, die Auswirkungen dieser Produktion auf die weltweit größten Hersteller des gleichen Stoffes vorherzusagen.

Biosicherheitsfragen der modernen Biotechnologie

Eine unbequeme Anwendung der Biotechnologie kann wie andere fortschrittliche Technologien viele Risiken mit sich bringen. Beispielsweise können die neu eingeführten Gene in gentechnisch hergestellten Pflanzen zu allergischen Reaktionen führen. Die in Pflanzen eingeführten ökonomisch wichtigen Merkmale der Schädlingsresistenz, Herbizidresistenz oder Stressresistenz können diese transgenen Wirte aus landwirtschaftlichen Anbausystemen entfernen. Die Gene für Resistenz in transgenen Pflanzen können auf ihre wilden Unkrautverwandten übertragen werden, und diese können in "Super"-Unkräuter umgewandelt werden, deren Kontrolle sehr schwierig ist. Somit wird die großflächige Freisetzung transgener schädlingsresistenter Pflanzen in die Umwelt einen starken Selektionsdruck verursachen, um die Resistenz der Zielschädlinge zu erzwingen.

Die transgenen Virusresistenzpflanzen, die bereits mit fremden Virusgenen transformiert wurden, besitzen viruskodierte Proteine, die mit dem genetischen Material anderer Viren rekombinieren können, um neue Virustypen mit höherer Toxizität zu ergeben. Wenn die selektive Abtötung der Zielschädlinge und -pathogene nicht möglich ist, können die transgenen resistenten Pflanzen gegen Schädlinge sofort andere Organismen vergiften und auch über Nahrungsketten schädliche Wirkungen auf nützliche Mikroorganismen, Insekten, Vögel und Säugetiere ausüben.

Darüber hinaus sind viele biotechnologische Produkte lebende Organismen und können sich selbst bewegen und vermehren. Sobald sie in die Umwelt gelangen und sich als giftig erwiesen haben, ist es fast unmöglich, sie zu entsorgen, und der Schaden, den sie verursachen, kann mit der Zeit immer ernster werden. Auf diese Weise können großflächige Freisetzungen transgener Pflanzen in die Umwelt das natürliche ökologische Gleichgewicht langfristig schädigen.

Bedenken hinsichtlich der biologischen Sicherheit haben die FuE-Anwendungen der Biotechnologie behindert. Die Öffentlichkeit in vielen Ländern hat ihre negative Meinung, Abneigung, ja Angst gegenüber biotechnologischen Produkten zum Ausdruck gebracht. Dies äußert sich sogar durch Demonstrationen, das Zerkleinern von Feldfrüchten, das Banding des Imports oder das Anbieten der biotechnologischen Produkte. Damit stehen die Themen der biologischen Sicherheit ganz oben auf der Agenda vieler Länder und internationaler Gesellschaften. In vielen Ländern werden Gesetze und Vorschriften zur biologischen Sicherheit formuliert, und Fragen der biologischen Sicherheit werden in vielen internationalen Dokumenten und Verträgen wie der Agenda 21 und dem Übereinkommen über die biologische Vielfalt behandelt.

Schlussfolgerungen

Die Biotechnologie ist auf dem Weg, ernsthafte Relevanz für die Wirtschaft zu erlangen und kann in den nächsten 10 bis 15 Jahren in mehreren Anwendungsbereichen erheblich an Bedeutung gewinnen. Die Auswirkungen der modernen Biotechnologie auf die Wirtschaft insgesamt sind jedoch sehr unterschiedlich. Beschäftigungsschätzungen zeigen beispielsweise, dass die Zunahme des Anteils der Biotechnologie in Anwendungssektoren und ihre Anbindung an Zulieferer den Trend zum Beschäftigungsabbau aufgrund von Produktivitätseffekten anzeigt. Die wirtschaftliche Bedeutung der Biotechnologie steigt aufgrund ihrer Verbreitung in reifen Fertigungssektoren. Die Diffusion in diese Hauptanwendungsbereiche kann jedoch nur begrenzte Teile der Gesamtbeschäftigung beeinflussen. Nur wenn die Biotechnologie in anderen Sektoren zunimmt, könnten sich große gesamtwirtschaftliche Auswirkungen ergeben.

Die Tiefe der biotechnologischen Transformation der Wirtschaft hängt stark von ihrem Potenzial ab, die Schaffung neuer Produkte vorzuschlagen und die Effizienz bei der Herstellung bestehender Produkte zu verbessern. Daher wird erwartet, dass die Biotechnologie die Herstellung vieler Produkte ermöglichen würde, aber das Potenzial zur Steigerung der Arbeitsproduktivität wird als begrenzt eingeschätzt. Eine wichtige Ansicht ist, dass die Biotechnologie die Wirtschaft und die Gesellschaft anders verändern kann, indem sie mit anderen Technologien wie der IKT zusammenarbeitet. In Kombination mit anderen Technologien oder Effizienzsteigerungen, die die Produktivität und Kaufkraft erhöhen, um die Früchte der Biotechnologie zu realisieren, können bedeutende Impulse für ein solches Wirtschaftswachstum entstehen.

Verweise

Agreements on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS) available from https://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/27-trips.pdf

Amin L, Hashim H, Sidik NM, Zainol ZA, Anua N. 2011. Public attitude towards modern biotechnology. African Journal of Biotechnology Vol. 10(58), pp. 12409-12417, Available online at http://www.academicjournals.org/AJB DOI: 10.5897/AJB11.1061

Amin L. 2013. Modern Biotechnology in Malaysia (UM Press)

Biology Online. Blue Biotechnology. http://www.biologyonline.org/kb/biology_articles/biotechnology/blue_biotechnology.html

Gaskell G, Alum N, Baouer M, Durant J, Allansdottir A, Bonfadelli H, Boy D, Cheveigne DS, Fjaestad B, Gutteling JM, Hampel J, Jelsoe E, Jesuino JG, Kohring M, Kronberger N, Midden Holden C. 1990. Activists urge ban on herbicide R & D. Science, 247:1539.

Horst W, Doelle J, Rokem S, Berovic M. 2019. Biotechnology - Volume XIII: Fundamentals in Biotechnology, EOLSS Publications, p 364.

ISAAA & The University of Illinois at Urbana Champaign (UIUC). 2003. The social and cultural dimensions of Agricultural Biotechnology in Southeast Asia Report.

Kelley J. 1995. Public perceptions of genetic engineering: Australia, Final report to the Department of Industry, Science and Technology, May 1995.

Lorenz P, Zinke H. 2005. White Biotechnology: Differences in US and EU approaches? Trends. Biotechnol. 23(12): 570-574.

Luscombe N, Greenbaum D, Gerstein M. 2001. What is Bioinformatics? A Proposed Definition and Overview of the Field. Method. Inform. Med. 4: 346-358.

Miller H, Huttner S. 1998. A baroque solution to nonproblem. Nature biotechnology, 16: 698-699.

Nielsen TH, Przestalski A, Rusanen T, Sakellaris G, Torgersen H, Twardowski T, Wagner W. 2000. Biotechnology and the European public. Nat. Biotechnol. (18): 935-938.

O'Mathúna DP. 2007. Bioethics and biotechnology. Cytotechnology. 53(1-3): 113–119. doi: 10.1007/s10616-007-9053-8

Pardo R, Midden C, Miller JD. 2002. Attitudes toward biotechnology in the European Union. Journal of Biotechnology 98, 9-24.

Wydra S, Nusser M. 2011. Diffusion and economic impacts of biotechnology – a case study for Germany. Int. J. Biotechnology, Vol. 12, Nos. 1/2, 2011 87 DOI: 10.1504/IJBT.2011.042683.

Project website: www.digit-biotech.eu

The European Commission's support for the production of this publication does not constitute an endorsement of the contents, which reflect the views only of the authors, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.

DIGIT~Bio~TECH



LO7 UMWELTNUTZEN DURCH MODERNE BIOTECHNOLOGIE UND IKT-ANWENDUNGEN

Basisniveau

AUTOR:

DIANA DI GIOIA

Inhalt

Erneuerbare Energien: Biotechnologie für die Biogas- und Bioethanolproduktion 3
Biogas 3
Bioethanol 8
Biotechnologie zur Altlastensanierung 15
Abwasser 15
Kontaminierte Böden 23
STÄRKEN und SCHWÄCHEN von Bioremediation-Technologien 30
Verweise 31

Erneuerbare Energien: Biotechnologie für die Biogas- und Bioethanolproduktion

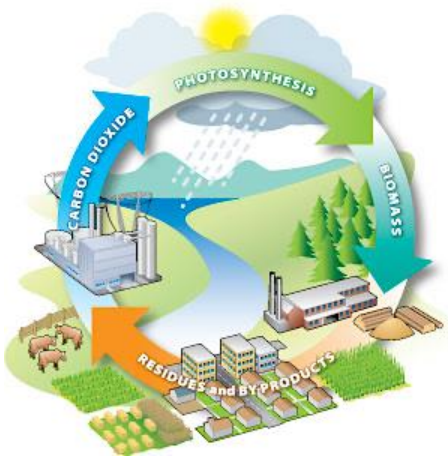
Aktuelle Aktualisierungen der Gesetzgebung zu erneuerbaren Energien → Richtlinie (EU) 2018/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Dezember 2018 zur Förderung der Nutzung von Energie aus erneuerbaren Quellen. Der Klima- und Energierahmen 2030 umfasst EU-weite Ziele und politische Ziele für den Zeitraum von 2021 bis 2030. Die wichtigsten Ziele sind:

- ***Reduzierung der CO_2-Emissionen (von 1990) um 40%***
- ***Steigerung der erneuerbaren Energiequellen um 32%***
- ***Verbesserung der Energieeffizienz um 32,5%***

BIOGAS

Biogas ist das Gasgemisch, das beim Abbau organischer Stoffe in Abwesenheit von Sauerstoff (anaerob) entsteht und hauptsächlich aus Methan und Kohlendioxid besteht. Biogas kann aus Rohstoffen wie landwirtschaftlichen Abfällen, Gülle, Siedlungsabfällen, Pflanzenmaterial, Abwasser, Grünabfällen oder Lebensmittelabfällen hergestellt werden. Biogas ist ein erneuerbarer Energieträger (Abb. 1). Biogas gilt als erneuerbarer Rohstoff, da sein Produktions- und Nutzungszyklus kontinuierlich ist und kein Netto-Kohlendioxid erzeugt wird. Wenn das organische Material wächst, wird es umgewandelt und verwendet. Es wächst dann in einem sich ständig wiederholenden Zyklus nach. Aus Sicht des Kohlenstoffs wird beim Wachstum der primären Bioressource so viel Kohlendioxid aus der Atmosphäre aufgenommen, wie bei der letztendlichen Umwandlung des Materials in Energie freigesetzt wird.

Biogas entsteht durch anaerobe Vergärung mit methanogenen oder anaeroben Organismen, die organische Stoffe in einem geschlossenen System abbauen, oder durch Fermentation von biologisch abbaubaren Stoffen. Dieses geschlossene System wird als anaerober Fermenter oder Biodigester bezeichnet.



Components	% (dry gas)
Methane (CH_4)	50-80
Carbondioxide (CO_2)	35-45
Sulphide (H_2S)	0.02-0.2
Water Vapour	saturation
Hidrogen, Ammonia	traces
Oxigen, Nitrogen	traces

Abb. 1. Kreislauf der erneuerbaren Energien **Abb. 2. Hauptkomponenten des Biogases**

Biogas besteht hauptsächlich aus Methan (CH_4) und Kohlendioxid (CO_2) und kann geringe Mengen an Schwefelwasserstoff (H_2S) und Feuchtigkeit enthalten (Abb. 2). Nach der Reinigung von H_2S und Feuchtigkeit kann das Biogas zur Strom- und Wärmeerzeugung genutzt werden. Auf diese Weise kann Biogas in einem Blockheizkraftwerk (einer Art Gasmotor) genutzt werden, um die im Gas enthaltene Energie in Strom und Wärme umzuwandeln.

Methan aus Biogas (nach CO_2-Elimination) kann als Brennstoff und für beliebige Heizzwecke verwendet werden. Biogas kann daher gereinigt und auf Erdgasstandard aufbereitet werden, wenn es zu Biomethan wird.

Biogas kann aus den unterschiedlichsten Rohstoffen (Rohstoffen) hergestellt werden. Die größte Rolle im Biogas-Produktionsprozess spielen Mikroben, die sich von der Biomasse ernähren (Details im zugehörigen Power Point). Geeignete Materialien für die Biogasproduktion sind:

- biologisch abbaubare Abfälle aus Betrieben und Industrieanlagen, wie z.B. Laktoseüberschuss aus der Herstellung laktosefreier Milchprodukte
- verdorbenes Essen aus Geschäften
- Bioabfälle, die von Verbrauchern erzeugt werden
- Schlamm aus Kläranlagen
- Gülle und Feldbiomasse aus der Landwirtschaft

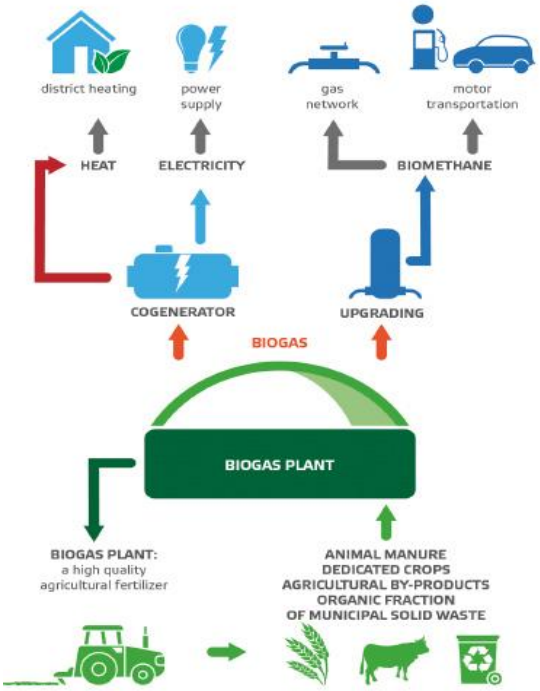


Abb. 3. Schema einer Biogasanlage

Biomethane potential of different by-products

By-products	Biomethane potential (55% biogas) MNm³/year
Cattle waste	809,6
Pig waste	190
Slaughter waste	65,7
Crop residues and waste	1541
Agro-food industry by-products	598
FORSU (organic fraction of municipal solid waste)	561,7
Total	3766

Abb. 4. Biomethanpotenzial verschiedener Nebenprodukte

Die Anlieferung des Materials in die Annahmegrube der Biogasanlage erfolgt in der Regel per LKW oder Entsorgungsfahrzeug. Eine Anlieferung von Feststoffen wie Bioabfall wird anschließend zerkleinert, um eine möglichst gleichmäßige Konsistenz zu erreichen. An dieser Stelle wird auch nährstoffhaltiges Wasser, das aus einer weiteren Stufe des Produktionsprozesses gewonnen wird, mit dem Einsatzstoff vermischt, um den Feststoffanteil auf nur noch etwa ein Zehntel des Gesamtvolumens zu reduzieren.

Dies ist auch der Fall, wenn unerwünschter, nicht biologisch abbaubarer Abfall, wie Verpackungskunststoff oder veraltete Lebensmittelabfälle aus Geschäften, aus dem Gemisch getrennt werden. Dieser Abfall wird einer Abfallbehandlungsanlage zugeführt, wo er zur Erzeugung von Wärme und Strom verwendet wird. Die aufgeschlämmte Biomasse wird mit der als Gülle in die Biogasanlage gelieferten Biomasse kombiniert und in den Vorgärtank gepumpt, wo von Bakterien abgesonderte Enzyme die Biomasse noch feiner zerlegen. Ein Schema einer Biogasanlage ist in Abb. 3 dargestellt.

Die bei der Biogasproduktion anfallenden Reststoffe an Feststoffen und Flüssigkeiten werden als Gärreste bezeichnet. Dieser Gärrest gelangt in einen Nachgärreaktor und von dort weiter in Lagertanks. Gärreste eignen sich gut für Anwendungen wie die Düngung von Feldern. Gärreste können auch zentrifugiert werden, um die festen und flüssigen Anteile zu trennen.

Feste Gärreste werden als Düngemittel in der Landwirtschaft oder im Landschaftsbau verwendet und können durch einen Reifungsprozess mit Kompostierung auch zu Gartenerde verarbeitet werden.

Gärreste werden zu Beginn des Prozesses zentrifugiert, um Prozesswasser für die Aufschlämmung von Bioabfällen zu gewinnen. Dies hilft, den Verbrauch von sauberem Wasser zu reduzieren. Die zentrifugierte Flüssigkeit ist reich an Nährstoffen, insbesondere Stickstoff, die mit Methoden wie der Strippttechnik

weiter abgetrennt und als Düngemittel oder Nährstoffquelle in industriellen Prozessen verwendet werden können. Methan, das möglicherweise aus verschiedenen Nebenprodukten/Abfällen gewonnen werden kann, ist in Abb. 4 dargestellt.

Stufen der Biogasproduktion. Die anaerobe Vergärung ist ein mehrstufiger Prozess, bei dem die Hydrolyse einer der Hauptschritte ist. Während der Hydrolyse werden die komplexen unlöslichen Substratmakromoleküle von Bakterien zu einfacheren und besser löslichen Zwischenprodukten hydrolysiert. Eine große Anzahl mikrobieller Spezies ist in der Lage, im Zusammenspiel organische Substrate wie Kohlenhydrate, Proteine und Lipide zu nutzen, um flüchtige Fettsäuren (VFAs) zu produzieren, die von methanogenen Mikroorganismen in Methan und Kohlendioxid umgewandelt werden können. Bakterien scheiden Enzyme aus, die das partikuläre Substrat zu kleinen transportablen Molekülen hydrolysieren, die die Zellmembran passieren können. Im Inneren der Zelle werden diese einfachen Moleküle verwendet, um Energie bereitzustellen und Zellbestandteile zu synthetisieren. Polysaccharide werden in Einfachzucker umgewandelt; Hydrolyse von Cellulose durch Cellulase-Enzyme ergibt Glucose. Der Abbau von Hemicellulose führt zu Monosacchariden wie Xylose, Glucose, Galactose, Pentosen, Arabinose und Mannose, während Stärke durch Amylaseenzyme in Glucose umgewandelt wird. Ein Schema des Verfahrens und Beispiele für beteiligte Mikroorganismen wird unten dargestellt (Abb. 5).

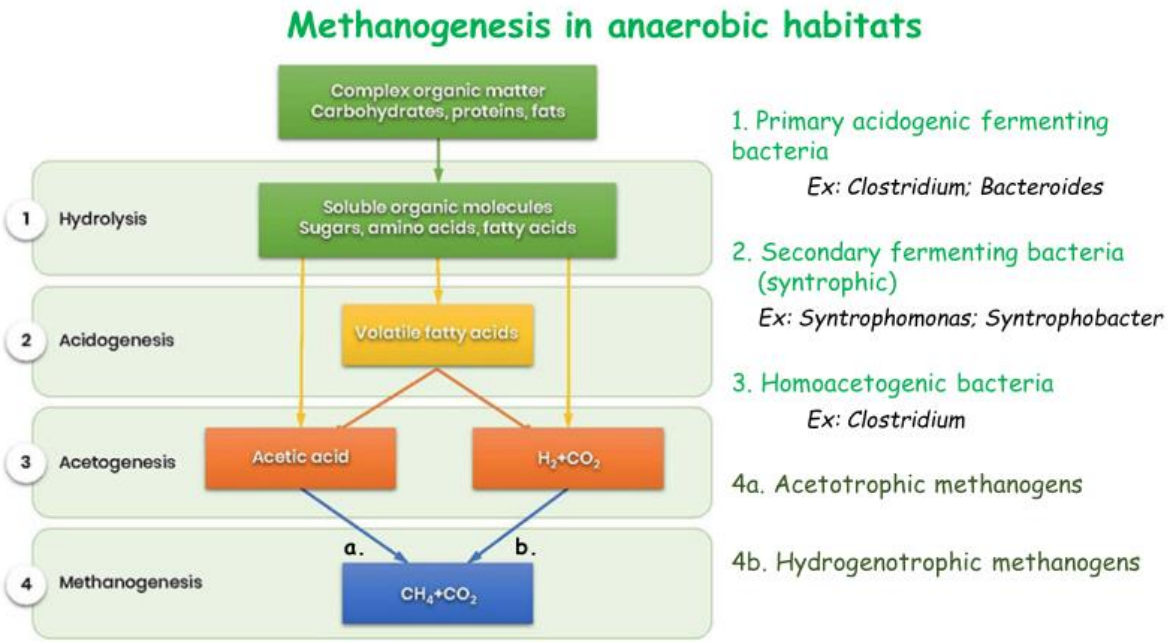


Abb. 5. Methanogenese in anaeroben Lebensräumen

Methanogene sind Archea. Sie können in verschiedenen Lebensräumen leben und sind eine heterogene Gruppe von Mikroorganismen. Ihnen fehlen Zellkerne und sie sind daher Prokaryonten. Archaeen wurden ursprünglich als Bakterien klassifiziert und erhielten den Namen Archaebacteria (im Reich der Archaebacteria), aber dieser Begriff ist nicht mehr verwendet worden. Archaeenzellen haben einzigartige Eigenschaften, die sie von den anderen beiden Domänen, Bakterien und Eukaryoten, unterscheiden. Archaea werden weiter in mehrere anerkannte Stämme unterteilt. Eine Klassifizierung ist schwierig, da die meisten nicht im Labor isoliert wurden und nur anhand ihrer Gensequenzen in Umweltproben nachgewiesen wurden. Archaeen und Bakterien sind im Allgemeinen in Größe und Form ähnlich, obwohl einige Archaeen sehr unterschiedliche Formen haben. Trotz dieser morphologischen Ähnlichkeit mit Bakterien, Archaea besitzen Gene und mehrere Stoffwechselwege, die denen von Eukaryoten näher verwandt sind, insbesondere für die an der Transkription und Translation beteiligten Enzyme. Andere Aspekte der Archaeenbiochemie sind einzigartig, wie beispielsweise ihre Abhängigkeit von Etherlipiden in ihren Zellmembranen. Archaeen verbrauchen mehr Energiequellen als Eukaryoten: Diese reichen von organischen Verbindungen wie Zucker über Ammoniak, Metallionen bis hin zu Wasserstoffgas. Salztolerante Archaeen (die Haloarchaea) verwenden Sonnenlicht als Energiequelle, und andere Archaeenarten fixieren Kohlenstoff, aber im Gegensatz zu Pflanzen und Cyanobakterien tut keine bekannte Archaeenart beides. Archaea vermehren sich ungeschlechtlich durch binäre Spaltung, Fragmentierung oder Knospung; im Gegensatz zu Bakterien bilden keine bekannten Archaea-Arten Endosporen. Die ersten beobachteten Archaeen waren Extremophile, die in extremen Umgebungen lebten, wie heiße Quellen und Salzseen ohne andere Organismen. Verbesserte molekulare Erkennungswerkzeuge führten zur Entdeckung von Archaeen in fast jedem Lebensraum, einschließlich Boden, Ozeanen und Marschland. Archaeen sind in den Ozeanen besonders zahlreich, und die Archaeen im Plankton könnten eine der am häufigsten vorkommenden Organismengruppen auf dem Planeten sein. Archaeen sind ein wichtiger Bestandteil des Lebens auf der Erde. Sie sind Teil der Mikrobiota aller Organismen. Im menschlichen Mikrobiom sind sie im Darm, Mund und auf der Haut wichtig. Ihre morphologische, metabolische und geografische Vielfalt ermöglicht es ihnen, mehrere ökologische Rollen zu spielen: Kohlenstoffbindung, Stickstoffkreislauf, Umsatz organischer Verbindungen und Aufrechterhaltung mikrobieller symbiotischer und syntrophischer Gemeinschaften sowie Methanbildung. Verbesserte molekulare Erkennungswerkzeuge führten zur Entdeckung von Archaeen in fast jedem Lebensraum, einschließlich Boden, Ozeanen und Marschland.

Substrate für die Methanogenese sind eine große Auswahl und sie sind unten aufgeführt.

Substrates transformed into methane	$\Delta G^{0\prime}$ (kJ mol/CH_4)	Microorganisms	
$CO_2 + 4H_2$	- 135	The majority of methanogens	Hydrogenothrophs
Formate	- 281	The majority of methanogens that uses $CO_2 + 4H_2$	
CO	- 196	Methanobacterium and Methanosarcina	
Methanol	- 105	Methanosarcina and other methylotrophic archea	Methylothrophs
Methanol + H_2	- 113	Methanosphaera stadtmaniae and cuniculi	
Trimethylamine/methylamine /dimethylamine	- 76	Methanosarcina and other methanogens	
Dimethylsulphyde	- 49	Some methylotrophic methanogens	
Acetate	- 31	Methanosarcina and Methanosaeta	Acetothrophs

Abb. 6. Substrate für die Methanogenese

BIOETHANOL

Der Einsatz von Bioethanol in Europa wird beschrieben und die wichtigsten zur Bioethanolproduktion eingesetzten Mikroorganismen (Hefen und Bakterien) werden vorgestellt und deren Leistungen verglichen.

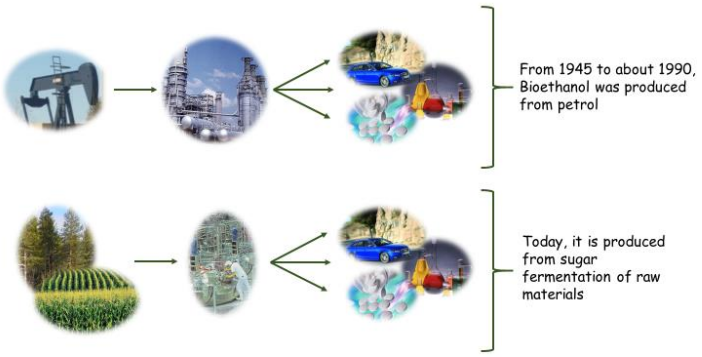


Abb. 7. Ethanol *vs*. Bioethanolproduktion

Ethanol wird häufig als Lösungsmittel, Reagens, in der Lebensmittelindustrie und als Kraftstoff verwendet (Abb. 7 und 8). Die Herstellung von Ethanol durch Fermentation basiert auf der Verwendung von Rohstoffen, Mikroorganismen und Technologien, die sich von denen für die Herstellung von alkoholischen Getränken (Wein und Bier) unterscheiden, um die maximale Ausbeute an Ethanol in kürzester Zeit und mit dem niedrigsten Kosten. 95% der weltweiten Ethanolproduktion sind BIOETHANOL (Zuckerfermentationsverfahren), während nur 5% durch den chemischen Prozess der Reaktion von Ethylen mit Wasserdampf hergestellt werden.

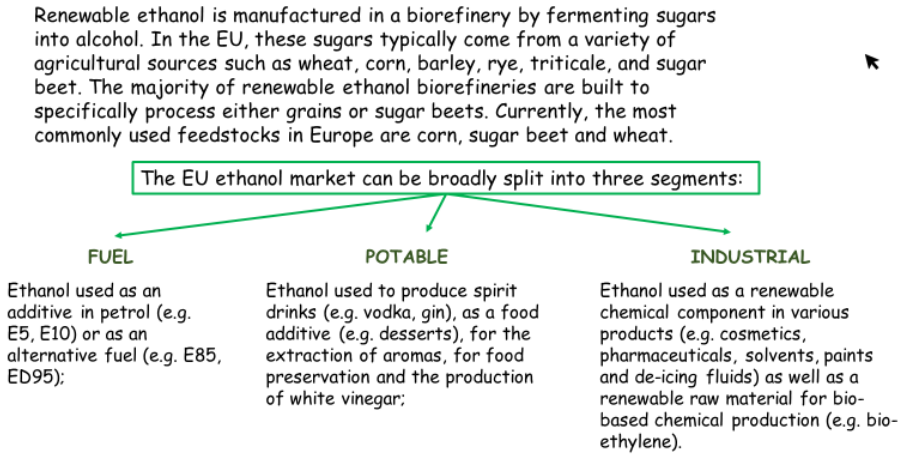


Abb. 8. Verwendung von Bioethanol auf dem EU-Markt

Bioethanol ist der Hauptkraftstoff, der als Benzinersatz für Straßenfahrzeuge verwendet wird. Ethanol oder Ethylalkohol (C_2H_5OH) ist eine klare, farblose Flüssigkeit, biologisch abbaubar, wenig toxisch und verursacht beim Verschütten nur eine geringe Umweltbelastung. Ethanol verbrennt unter Bildung von Kohlendioxid und Wasser. Ethanol ist ein Kraftstoff mit hoher Oktanzahl und hat Blei als Oktanzahlverbesserer in Benzin ersetzt. Durch die Beimischung von Ethanol zu Benzin können wir auch das Kraftstoffgemisch mit Sauerstoff anreichern, damit es vollständiger verbrennt und die Schadstoffemissionen reduziert werden. Ethanol-Kraftstoffmischungen werden in den Vereinigten Staaten weit verbreitet verkauft. Die gebräuchlichste Mischung ist 10% Ethanol und 90% Benzin (E10). Fahrzeugmotoren erfordern keine Modifikationen, um mit E10 zu laufen, und die Fahrzeuggarantien sind ebenfalls nicht betroffen. Nur Fahrzeuge mit flexiblem Kraftstoff können mit bis zu 85% Ethanol und 15% Benzinmischungen (E85) betrieben werden.

Die wichtigsten **Zuckerquellen**, die für die Ethanolproduktion benötigt werden, stammen aus Kraftstoff- oder Energiepflanzen. Diese Pflanzen werden speziell für die Energienutzung angebaut und umfassen Mais-, Mais- und Weizenpflanzen (1. Generation Bioethanol), Abfallstroh, Weiden und beliebte Bäume, Wald- und Agrarabfälle, Reststoffe aus der Zellstoffproduktion, feste Siedlungsabfälle (2. Generation Bioethanol), 3. Generation Bioethanol wurde aus Algenbiomasse einschließlich Mikroalgen und Makroalgen gewonnen (Abb. 9).

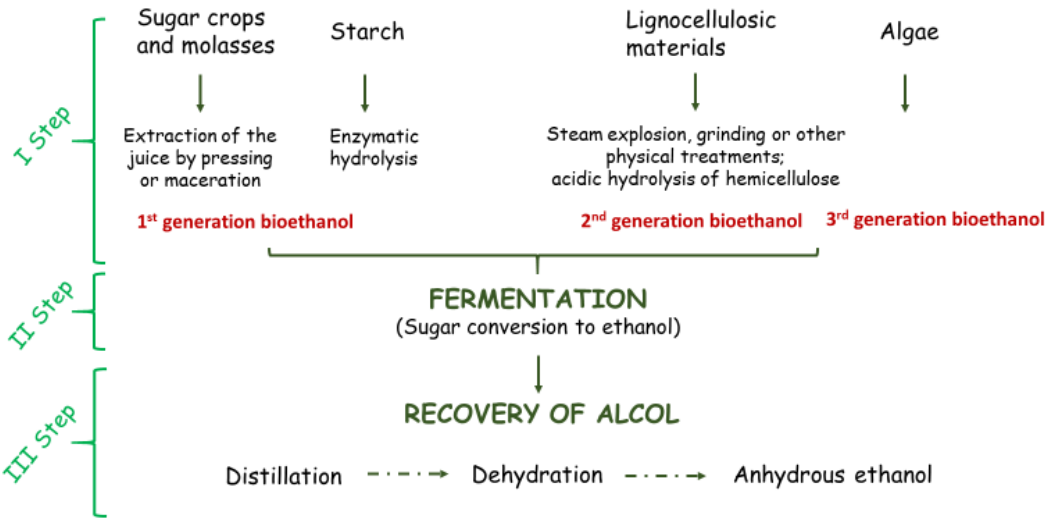


Abb. 9. Bioethanol der ersten, zweiten und dritten Generation

Vorteile von Bioethanol. Bioethanol hat gegenüber herkömmlichen Kraftstoffen eine Reihe von Vorteilen. Es stammt aus einer erneuerbaren Ressource, dh aus Pflanzen und nicht aus einer endlichen Ressource, und die Pflanzen, aus denen es gewonnen wird, können in Europa gut wachsen (wie Getreide, Zuckerrüben und Mais). Ein weiterer Vorteil gegenüber fossilen Brennstoffen sind die Treibhausgasemissionen. Auf das Straßenverkehrsnetz entfallen 22% aller Treibhausgasemissionen, und durch die Verwendung von Bioethanol werden einige dieser Emissionen reduziert, da die Kraftstoffpflanzen das CO_2 absorbieren, das sie durch den Anbau emittieren. Außerdem wird die Beimischung von Bioethanol zu Benzin dazu beitragen, die Lebensdauer der schwindenden Ölvorräte zu verlängern und eine größere Kraftstoffsicherheit zu gewährleisten, wodurch eine starke Abhängigkeit von ölproduzierenden Nationen vermieden wird. Durch die Förderung des Einsatzes von Bioethanol würde auch die ländliche Wirtschaft durch den Anbau der notwendigen Pflanzen angekurbelt. Bioethanol ist zudem biologisch abbaubar und weit weniger giftig als fossile Brennstoffe. Darüber hinaus kann die Verwendung von Bioethanol in älteren Motoren dazu beitragen, die vom Fahrzeug produzierte Kohlenmonoxidmenge zu reduzieren und so die Luftqualität zu verbessern. Ein weiterer Vorteil von Bioethanol ist die einfache Integration in das bestehende Kraftstoffsystem des Straßenverkehrs. Bioethanol kann in Mengen bis zu 5% konventionellem Kraftstoff ohne Motormodifikationen beigemischt werde.

Biothanol kann aus Biomasse durch Hydrolyse- und Zuckerfermentationsverfahren hergestellt werden. Biomasseabfälle enthalten ein komplexes Gemisch von Kohlenhydratpolymeren aus den

pflanzlichen Zellwänden wie Zellulose, Hemizellulose und Lignin. Um aus der Biomasse Zucker herzustellen, wird die Biomasse mit Säuren oder Enzymen vorbehandelt, um die Größe des Einsatzmaterials zu reduzieren und die Pflanzenstruktur aufzubrechen. Die Zellulose und die Halbzelluloseanteile werden durch Enzyme oder verdünnte Säuren zu Saccharosezucker abgebaut (hydrolysiert), der dann zu Ethanol fermentiert wird. Das Lignin, das auch in der Biomasse enthalten ist, wird normalerweise als Brennstoff für die Kessel der Ethanolproduktionsanlagen verwendet.

Es gibt drei prinzipielle Methoden, Zucker aus Biomasse zu extrahieren: konzentrierte Säurehydrolyse, verdünnte Säurehydrolyse und enzymatische Hydrolyse. Die erste funktioniert durch Zugabe von 70-77% Schwefelsäure zu der Biomasse, die auf einen Feuchtigkeitsgehalt von 10% getrocknet wurde. Die Säure wird im Verhältnis von 1,25 Säure zu 1 Biomasse zugegeben und die Temperatur wird auf 50°C kontrolliert. Dann wird Wasser zugegeben, um die Säure auf 20-30% zu verdünnen, und die Mischung wird erneut 1 Stunde lang auf 100°C erhitzt. Das aus dieser Mischung hergestellte Gel wird dann gepresst, um eine saure Zuckermischung freizusetzen, und eine Chromatographiesäule wird verwendet, um die Säure- und Zuckermischung zu trennen. Das Verfahren der verdünnten Säurehydrolyse ist eines der ältesten, einfachsten und effizientesten Verfahren zur Herstellung von Ethanol aus Biomasse. Verdünnte Säure wird verwendet, um die Biomasse zu Saccharose zu hydrolysieren. Die erste Stufe verwendet 0,7% Schwefelsäure bei 190°C zur Hydrolyse der in der Biomasse enthaltenen Hemicellulose. Die zweite Stufe wird optimiert, um die widerstandsfähigere Cellulosefraktion zu erhalten. Dies wird durch den Einsatz von 0,4%iger Schwefelsäure bei 215°C erreicht. Die flüssigen Hydrolate werden dann neutralisiert und aus dem Verfahren gewonnen. Anstatt die Biomasse mit Säure zu Saccharose zu hydrolysieren, können wir die Biomasse auf ähnliche Weise mit Enzymen abbauen.

Mais, eine der landwirtschaftlich wichtigsten Quellen zur Gewinnung von Ethanol, kann entweder durch Trockenmahlen oder Nassmahlen zu Ethanol verarbeitet werden. Beim Nassmahlverfahren wird das Maiskorn in warmes Wasser eingeweicht, dies hilft, die Proteine aufzubrechen und die im Mais vorhandene Stärke freizusetzen und hilft, das Korn für den Mahlprozess aufzuweichen. Der Mais wird dann gemahlen, um Keim-, Faser- und Stärkeprodukte herzustellen. Der Keim wird extrahiert, um Maisöl herzustellen, und die Stärkefraktion wird zentrifugiert und verzuckert, um einen nassen Glutenkuchen herzustellen. Das Ethanol wird dann durch den Destillationsprozess extrahiert. Das Nassmahlverfahren wird normalerweise in Fabriken verwendet, die jedes Jahr mehrere hundert Millionen Gallonen Ethanol produzieren. Das Trockenmahlverfahren beinhaltet das Reinigen und Zerkleinern des Maiskorns in feine Partikel unter Verwendung eines Hammermühlenverfahrens. Dadurch entsteht ein Pulver mit einer groben mehlartigen Konsistenz. Das Pulver enthält den Maiskeim, Stärke und Ballaststoffe. Zur Herstellung einer Zuckerlösung wird die Mischung anschließend mit Enzymen oder einer verdünnten Säure hydrolysiert oder in Saccharosezucker zerlegt. Anschließend wird die Mischung abgekühlt und mit Hefe versetzt, um die Mischung zu Ethanol zu fermentieren.

Zuckerfermentationsprozess

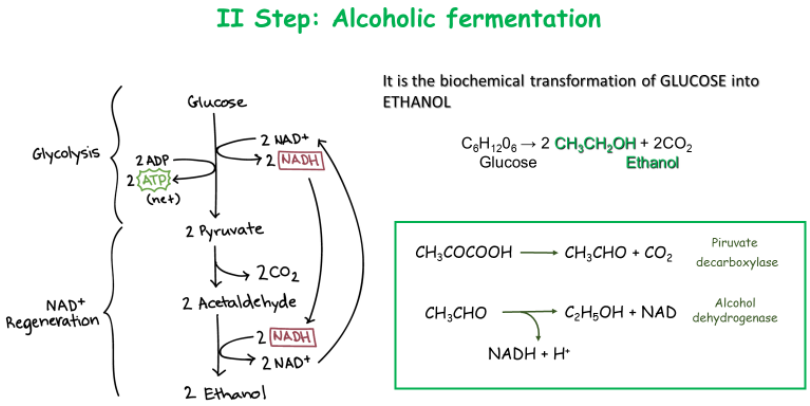


Abb. 10. Alkoholische Gärung der Hefe

Der Hydrolyseprozess zerlegt den Zelluloseanteil der Biomasse oder des Maises in Zuckerlösungen, die dann zu Ethanol fermentiert werden können. Hefe wird zu der Lösung gegeben, die dann erhitzt wird. Die Hefe enthält ein Enzym namens Invertase, das als Katalysator wirkt und hilft, den Saccharosezucker in Glukose und Fruktose umzuwandeln.

Die Hauptmerkmale von Mikroorganismen, die bei der industriellen Herstellung von Ethanol verwendet werden, sind:

- **hohe Ausbeuten bei der molaren Umwandlung von Zucker** (Mol Ethanol produziert/Mol Zucker verbraucht)
- **hohe Produktionsrate** (Mol produziertes Ethanol/Zeit × Kulturvolumen) mol/Lh oder g/Lh
- **hohe Ethanolausbeute im Gewicht** (Gramm produziertes Ethanol/Kulturvolumen, ≥ 120 g/L) g/L
- **hohe Toleranz gegenüber Ethanol**
- möglichst geringe Produktion **von Nebenprodukten aus Nebenfermentationen** (zB Glycerin)

Hefen für die Bioethanol-Fermentation: Mikroorganismen wie Hefen spielen eine wesentliche Rolle bei der Bioethanolproduktion, indem sie eine Vielzahl von Zuckern zu Ethanol fermentieren. Sie werden in Industrieanlagen aufgrund wertvoller Eigenschaften in Ethanolausbeute (>90,0% theoretische Ausbeute), Ethanoltoleranz (>40,0 g/L), Ethanolproduktivität (>1,0 g/L/h), Wachstum in einfachen, kostengünstigen Medien und unverdünnte Fermentationsbrühe mit Resistenz gegen Inhibitoren und verzögern Verunreinigungen aus Wachstumsbedingungen. Als Hauptkomponente bei der Gärung beeinflussen Hefen die Menge an Ethanolausbeute. *Saccharomyces cerevisiae* ist die am häufigsten verwendete Hefe. Seit Jahrtausenden wird *S. cerevisiae* zur Alkoholherstellung insbesondere in der Brauerei- und Weinindustrie verwendet. Es hält die Destillationskosten niedrig, da es eine hohe Ethanolausbeute, eine hohe Produktivität und eine hohe Ethanolkonzentration aushält. Heutzutage werden Hefen verwendet, um Kraftstoffethanol aus erneuerbaren Energiequellen herzustellen. Einige Hefestämme der Spezies *Pichia stipitis*, *S. cerevisiae* und *Kluyveromyces fagilis* wurden als gute

Ethanolproduzenten aus verschiedenen Zuckerarten beschrieben. *S. cerevisiae* toleriert einen weiten pH-Bereich, wodurch der Prozess weniger anfällig für Infektionen ist. Bäckerhefe wurde aufgrund ihrer geringen Kosten und leichten Verfügbarkeit traditionell als Starterkultur in der Ethanolproduktion verwendet. Bäckerhefe und andere *S. cerevisiae*-Stämme waren jedoch nicht in der Lage, mit Wildtyphefen zu konkurrieren, die während industrieller Prozesse zu Kontaminationen führten. Stressige Bedingungen wie eine Erhöhung der Ethanolkonzentration, Temperatur, osmotischer Stress und bakterielle Kontamination sind die Gründe, warum die Hefe während der Gärung nicht überleben kann. Flockige Hefen wurden auch während der biologischen Fermentation für die Ethanolproduktion verwendet, da sie die Weiterverarbeitung erleichtert, den Betrieb bei hoher Zelldichte ermöglicht und eine höhere Gesamtproduktivität ermöglicht. Es reduziert die Kosten der Zellgewinnung, da es sich ohne Zentrifugation leicht vom Fermentationsmedium trennen lässt. Häufige Herausforderungen für Hefen während der Zuckergärung sind ein Anstieg der Temperatur (35–45°C) und der Ethanolkonzentration (über 20%). Die Wachstumsrate und der Stoffwechsel der Hefen nehmen mit steigender Temperatur zu bis der optimale Wert erreicht ist. Eine Erhöhung der Ethanolkonzentration während der Fermentation kann das Wachstum und die Lebensfähigkeit von Mikroorganismen hemmen. Die Unfähigkeit von *S. cerevisiae*, in Medien mit hohem Alkoholgehalt zu wachsen, führt zur Hemmung der Ethanolproduktion. Die anderen Probleme bei der Bioethanolfermentation durch Hefe sind die Fähigkeit, Pentosezucker zu fermentieren. *S. cerevisiae* wird am häufigsten in der Bioethanolproduktion verwendet. Es kann jedoch nur Hexosen fermentieren, aber keine Pentosen. Nur einige Hefen der Gattungen *Pichia*, *Candida*, *Schizosaccharomyces* und *Pachysolen* sind in der Lage, Pentosen zu Ethanol zu vergären. Durch den Einsatz hemmstofftoleranter Hefen soll die Effizienz der Ethanolproduktion im industriellen Maßstab gesteigert werden. Die gemeinsamen Herausforderungen von Hefen können durch die Verwendung von ethanoltoleranter und thermotoleranter Hefe überwunden werden. Ethanol- und thermotolerante Stämme, die Stress widerstehen können, können aus natürlichen Ressourcen wie Boden, Wasser, Pflanzen und Tieren isoliert werden. Die Ethanolfermentation bei hoher Temperatur ist ein vorteilhafter Prozess, da sie thermotolerante Mikroorganismen auswählt und keine Kühlkosten und keine Cellulase erfordert. *K. marxianus* ist beispielsweise eine thermotolerante Hefe, die sowohl Hexose- als auch Pentosezucker co-fermentieren kann und die Temperatur von 42–45°C überleben kann.

***Zymomonas mobilis* zur Bioethanol-Fermentation:** *Zymomonas mobilisist* ein gramnegatives, fakultativ anaerobes, nicht sporenbildendes, polar-fageliertes, stäbchenförmiges Bakterium. Es ist die einzige Art der Gattung *Zymomonas*. Es hat bemerkenswerte Fähigkeiten zur Bioethanolproduktion, die Hefe in einigen Aspekten übertreffen. Es wurde ursprünglich aus alkoholischen Getränken wie dem afrikanischen Palmwein, dem mexikanischen Pulque und auch als Verunreinigung von Apfelwein und Bier (Apfelweinkrankheit und Bierverderb) in europäischen Ländern isoliert. *Zymomonas mobilis* baut Zucker über den Entner-Doudoroff-Weg zu Pyruvat ab. Das Pyruvat wird dann fermentiert, um als einzige Produkte Ethanol und Kohlendioxid (analog zu Hefe) zu produzieren. Die Vorteile von *Z. mobilis* gegenüber *S. cerevisiae* in Bezug auf die Herstellung von Bioethanol sind:

- ✓ höhere Zuckeraufnahme und Ethanolausbeute (bis zu 2,5 mal höher),
- ✓ geringere Biomasseproduktion,
- ✓ höhere Ethanoltoleranz bis 16% (v/v),
- ✓ erfordert keine kontrollierte Zugabe von Sauerstoff während der Fermentation.

Trotz dieser attraktiven Vorteile verhindern jedoch mehrere Faktoren die kommerzielle Verwendung von *Z. mobilis* in der Zellulose-Ethanol-Produktion. Die größte Hürde besteht darin, dass sein Substratspektrum auf Glucose, Fructose und Saccharose beschränkt ist. *Z. mobilis* vom Wildtyp kann C5-Zucker wie Xylose und Arabinose, die wichtige Bestandteile von Lignocellulosehydrolysaten sind, nicht fermentieren. Im Gegensatz zu *E. coli* und Hefe kann *Z. mobilis* toxische Inhibitoren, die in Lignocellulosehydrolysaten wie Essigsäure und verschiedene Phenolverbindungen enthalten sind, nicht tolerieren. Die Konzentration von Essigsäure in Lignocellulosehydrolysaten kann bis zu 1,5% (w/v) betragen, was weit über der Toleranzschwelle von *Z. mobilis* liegt. Das technisch hergestellte *Z. mobilis* konnte seine inhärenten Mängel überwinden und erweiterte daher sein Substratangebot um C5-Zucker wie Xylose und Arabinose. Essigsäureresistente Stämme von *Z. mobilis* wurden durch rationale metabolische Engineering-Bemühungen, Mutagenesetechniken oder adaptive Mutation entwickelt. Darüber hinaus wurde ein umfangreicher Anpassungsprozess verwendet, um die Xylose-Fermentation in *Z. mobilis* zu verbessern. Durch die Anpassung eines Stammes an eine hohe Xylosekonzentration traten signifikante Veränderungen des Stoffwechsels auf. Eine auffällige Veränderung war der reduzierte Xylitspiegel, ein Nebenprodukt der Xylose-Fermentation, das den Xylose-Stoffwechsel des Stamms hemmen kann. Ein interessantes Merkmal von *Z. mobilis* ist, dass seine Plasmamembran Hopanoide enthält, pentazyklische Verbindungen, die eukaryotischen Sterinen ähnlich sind. Dies ermöglicht ihm eine außergewöhnliche Toleranz gegenüber Ethanol in seiner Umgebung von etwa 13%.

Ein Vergleich zwischen der Produktion von Bioethanol durch *S. cerevisiae* und *Z. mobilis* ist in Abb. 11 dargestellt.

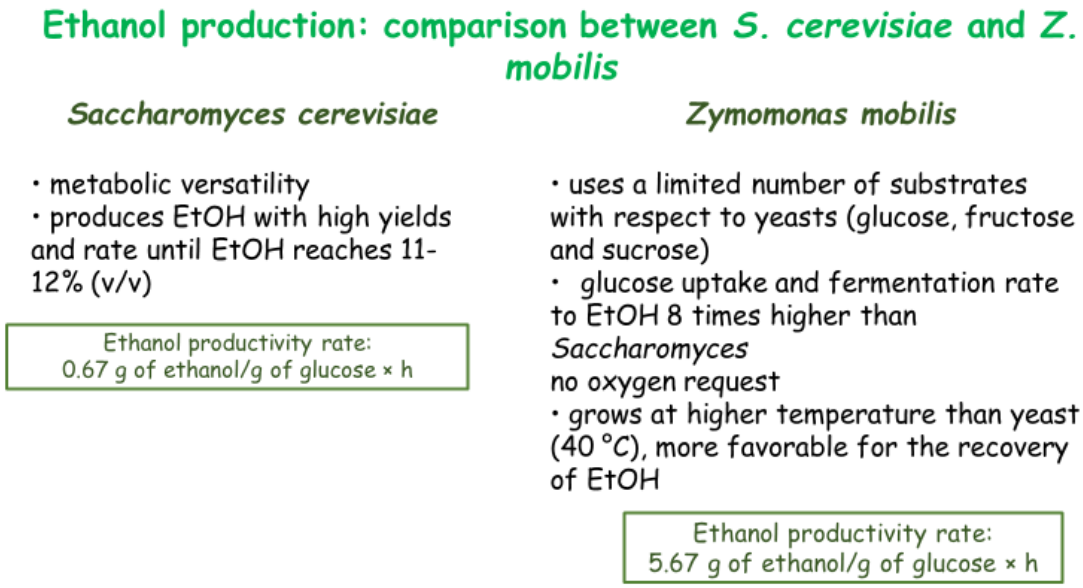


Abb. 11. Vergleich zwischen verschiedenen mikrobiellen Wirkstoffen, die Bioethanol-Fermentation betreiben operating

Biotechnologie zur Altlastensanierung

ABWASSER

Wasser ist eine zu schützende Ressource. Nachfolgend finden Sie die wichtigsten Orte, an denen sich Süßwasser auf der Erde befindet, und einige der Gründe, warum das Wasser langsam zur Neige geht. Fast 70 % des Wassers werden heute für die Landwirtschaft verbraucht, etwa ein Viertel für die gewerbliche Nutzung und etwa 10 % für den Haushalt. Daher ist der Hauptsektor, der Wasser verwendet, die Landwirtschaft/Landwirtschaft. Landwirtschaftliches Wasser wird hauptsächlich für die Bewässerung sowie für Pestizid- und Düngemittelanwendungen und für die Tierhaltung verwendet. Es



Abb. 12. Standort und Verwendung des Wassers

gibt drei Quellen für landwirtschaftliches Wasser: i) Grundwasser aus unterirdischen Brunnen; ii) Oberflächenwasser, das aus offenen Kanälen, Bächen, Bewässerungsgräben gewonnen und aus Stauseen abgeleitet wird; iii) Regenwasser, das normalerweise in Fässern, Wannen und großen Zisternen gesammelt wird. **Wasser ist oft vergiftet**. Die Hauptursachen für Vergiftungen sind: häusliche Wassernutzung (organische Stoffe, Tenside…), landwirtschaftliche und industrielle Wassernutzung (Düngemittel und Pestizide, Wasser aus industriellen Prozessen), Atmosphäre (Kontamination von Regenwasser durch giftige Substanzen in der Atmosphäre, die aus Industrie, Flugzeugen, Kraftfahrzeugmotoren).

Richtlinie 2000/60/EG des Europäischen Parlamentseinen Rahmen für Gemeinschaftsaktionen im Bereich der Wasserpolitik geschaffen. Diese Rechtsvorschriften schaffen einen Rahmen für den Schutz von Binnenoberflächengewässern, Küstengewässern und Grundwasser. Die Ziele der Richtlinie sind:

- die Absicherung gegen weitere Verschlechterung;
- die Verbesserung des Zustands der Ökosysteme;
- die Förderung einer nachhaltigen Wassernutzung;
- Verringerung der Grundwasserverschmutzung;
- Verringerung der Einleitungen;
- Abmilderung der Auswirkungen von Überschwemmungen und Dürren.

Die Reinigung des Abwassers wird durch verschiedene Behandlungen erreicht, die oft nacheinander angewendet werden: primäre, sekundäre (biologische), tertiäre Behandlungen, wie im Bild gezeigt) (Abb. 13 und 14).

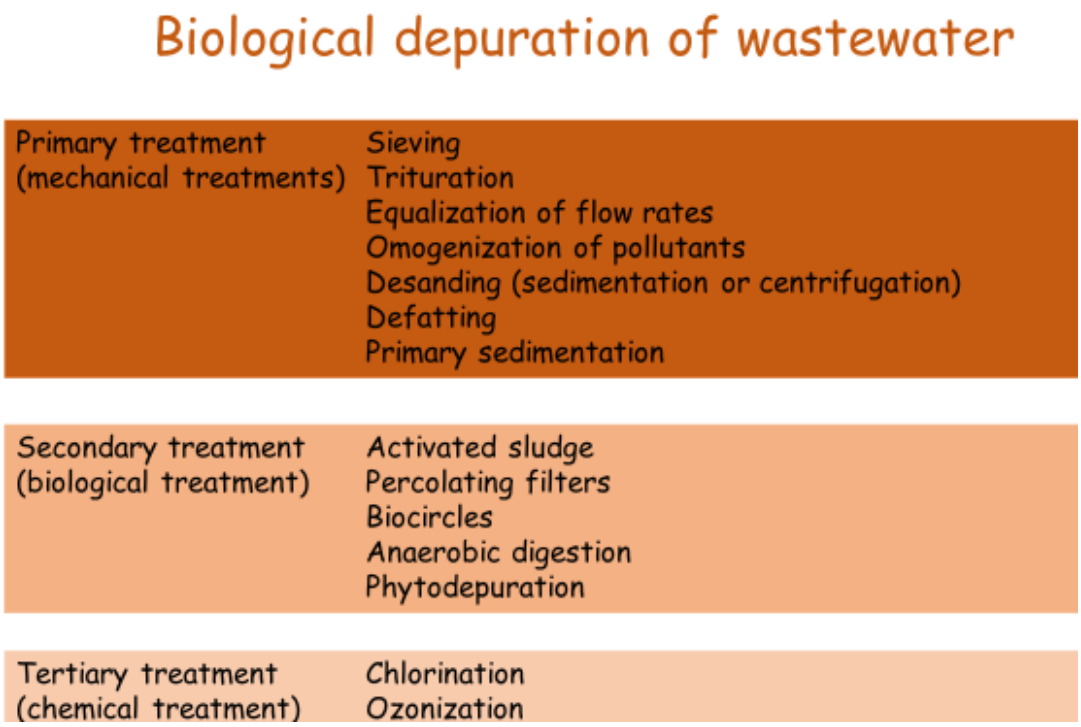
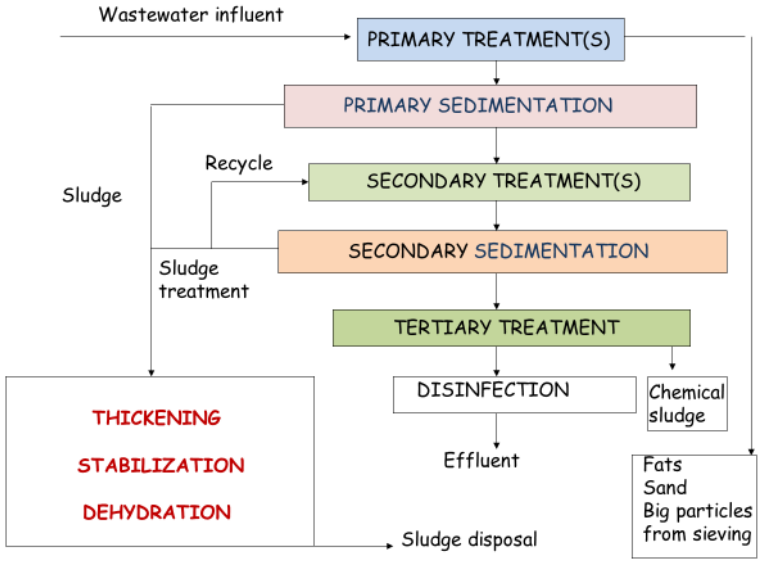


Abb. 13 (oben) und 14 (unten). Primär-, Sekundär- und Tertiärbehandlung zur biologischen Reinigung von Abwasser



Das **Belebtschlammverfahren** ist eines der am häufigsten verwendeten Verfahren zur **sekundären** Abwasserbehandlung zivilen und industriellen Ursprungs. Es handelt sich um ein biologisches Behandlungsverfahren mit suspendiertem Wachstum, bei dem eine dichte mikrobielle Kultur in Suspension verwendet wird, um organisches Material unter aeroben Bedingungen biologisch abzubauen und spontan eine biologische Flocke (als Belebtschlamm bezeichnet) zu bilden. Durch diffuse oder mechanische Belüftung wird die aerobe Umgebung im Reaktor aufrechterhalten. Typische Retentionszeiten betragen 5–14 Stunden in konventionellen Einheiten und bis zu 24–72 Stunden in Systemen mit niedriger Rate. Der Belebtschlammprozess hängt von der aeroben biologischen Wirkung ab (Abb. 15). Die Mikroorganismen zerlegen die komplexen organischen Substanzen in einfache Moleküle wie Wasser und CO_2. Dieser Prozess führt zur Entfernung von löslichen und suspendierten organischen Stoffen aus dem Abwasser. Das Wachstum von Mikroorganismen in Gegenwart von gelöstem Sauerstoff entfernt den Großteil der Schadstoffe; Protozoen wiederum wachsen und ernähren sich von diesen Organismen. Der resultierende Rest ist eine lebende Kultur in suspendierter Form in den Belebtschlammflocken. Zu den Hauptelementen der Anlage gehört ein Belebungsbecken (Nachbehandlung), in dem das Abwasser mit kontinuierlich belebtem Schlamm und Sauerstoff durchmischt wird. Von diesem Prozessteil gelangt er in ein Klärbecken (Nachsedimentation), wo der abgesetzte Schlamm aus dem gereinigten Wasser entfernt und durch die Rücklauf-Belebtschlammpumpen recycelt wird. Damit dieses System funktioniert, müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein: Das Belüftungsgerät muss in der Lage sein, sowohl Sauerstoff aus der Atmosphäre in die Flüssigkeit zu übertragen, als auch und Verteilen dieses Sauerstoffs im gesamten Abwasser an den suspendierten lebenden Mikroorganismus. Diese Art von System ist für Abfälle geringer Konzentration geeignet, typischerweise in der Größenordnung von 50-200 mg L^{-1} BSB. Eine Vor- oder Nachbehandlung von Abwasser kann ebenfalls angewendet werden. Nach dem Belebungsbecken fließt das Gemisch aus Mikroorganismen und Abwasser (Mischlauge) in ein Absetzbecken oder Klärbecken, wo man den Schlamm absetzen kann. Ein Teil des Schlammvolumens wird kontinuierlich aus dem Klärbecken als rückgeführter Belebtschlamm in das Belebungsbecken zurückgeführt, um sicherzustellen, dass ausreichende Mengen an Mikroorganismen im Belebungsbecken gehalten werden.



Abb. 15. Aerobe Oxidationstank

Das Belebtschlammverfahren ist unter geeigneten Bedingungen sehr effizient. Es entfernt 85 bis 95 Prozent der Feststoffe und reduziert den biochemischen Sauerstoffbedarf (BSB) in etwa gleich viel. Die Effizienz dieses Systems hängt von vielen Faktoren ab, darunter das Abwasserklima und die Eigenschaften. Giftige Abfälle, die in das Aufbereitungssystem gelangen, können die biologische Aktivität stören. Abfälle mit hohem Seifen- oder Waschmittelanteil können zu übermäßiger Schaumbildung und damit zu ästhetischen oder störenden Problemen führen. In Bereichen, in denen Industrie- und Sanitärabfälle zusammengeführt werden, muss Industrieabwasser häufig vorbehandelt

werden, um die giftigen chemischen Bestandteile zu entfernen, bevor es in die Belebtschlammbehandlung eingeleitet wird. Dennoch ist die mikrobiologische Behandlung von Abwasser bei weitem das natürlichste und effektivste Verfahren, um Abfälle aus dem Wasser zu entfernen.

Mikrobielle Populationen in Belebtschlamm: Die am biologischen Reinigungsprozess beteiligte mikrobielle Gemeinschaft bildet Flockenagglomerate, die als **Belebtschlamm** bezeichnet werden. Der Belebtschlamm einer Nachkläranlage ist eine mikrobielle Kultur, die sich um organische und anorganische Partikel herum entwickelt und die im Abwasser vorhandene organische Substanz verstoffwechselt. Belebtschlammflocken neigen dazu, sich aufgrund der Schwerkraft in der „sekundären“ Sedimentationsphase abzusetzen. Für den Ausscheidungsprozess sind mehrere Gruppen von Mikroorganismen verantwortlich:

- **Bacteria**
- **Fungi**
- **(Algae)**

Decomposers: microorganisms involved in decomposition of organic matter (heterotrophic, saprotrophs = obtain nutrients directly from decomposition of dead organic matter)

- **Protozoa**
- **Rotifers and Nematodes**

Predators

Bakteriensind in erster Linie für die Entfernung organischer Nährstoffe aus dem Abwasser verantwortlich. Sie entwickeln auch eine klebrige Schleimschicht um die Zellwand herum, die es ihnen ermöglicht, sich zu Biofeststoffen oder Schlamm zu verklumpen, der dann von der flüssigen Phase getrennt wird. Die erfolgreiche Entfernung von Abfällen aus dem Wasser hängt davon ab, wie effizient die Bakterien das organische Material verbrauchen und von der Fähigkeit der Bakterien, zusammenzukleben, Flocken zu bilden und sich aus der Hauptflüssigkeit abzusetzen. Die Flockungs-(Verklumpungs-)Eigenschaften der Mikroorganismen in Belebtschlamm ermöglichen ihnen, sich zu festen Massen anzusammeln, die groß genug sind, um sich am Boden des Absetzbeckens abzusetzen.

PILZE sind auch heterotrophe Organismen, die beim Abbau organischer Stoffe helfen.

Protozoenspielen eine entscheidende Rolle im Behandlungsprozess, indem sie frei schwimmende, dispergierte Bakterien und andere Schwebeteilchen entfernen und verdauen. Dies verbessert die Klarheit des Abwassers. Wie Bakterien brauchen einige Protozoen Sauerstoff, andere nur sehr wenig Sauerstoff und einige können ohne Sauerstoff überleben. Die vorhandenen Arten von Protozoen werden wie folgt klassifiziert:

Amöben → Geringe Wirkung auf die Behandlung und sterben ab, wenn die Nahrungsmenge abnimmt.
Geißeln → Ernähren Sie sich hauptsächlich von löslichen organischen Nährstoffen.
Ciliaten → Klären Sie das Wasser, indem Sie suspendierte Bakterien entfernen.

Rädertiere und **Nematoden**sind vielzellige Organismen, die größer als die meisten Protozoen sind und organisches Material grundsätzlich nicht aus dem Abwasser entfernen. Obwohl sie Bakterien fressen können, ernähren sie sich auch von Algen und Protozoen. Eine Dominanz von Metazoen findet sich normalerweise in Systemen mit längerem Alter; nämlich Lagunenbehandlungssysteme. Obwohl ihr Beitrag zum Belebtschlammbehandlungssystem gering ist, weist ihr Vorhandensein auf die Bedingungen des Behandlungssystems hin.

Neben Belebtschlammanlagen gibt es weitere Arten der sekundären Abwasserbehandlung. Einige von ihnen können IMMOBILISIERTE ZELLEN PROZESSE sein, wie in Abb. 16 dargestellt.

- ✓ Cells involved in the depuration process develop on a solid support rather than in the form of suspended flocs;
- ✓ a biological film is formed, some mm thick, through which soluble substrates and oxygen spread by diffusion;
- ✓ the biological depuration process takes place in the presence of three phases: solid, liquid and gas, consisting of the support, the wastewater and air;
- ✓ aerobic and anaerobic technologies have been developed.

Percolating filters



Biocircles

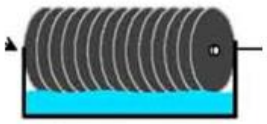


Abb. 16. Immobilisierte Zelltechnologien zur Reinigung von Abwasser

Sickerfilter sind eine biologische Reinigungstechnologie durch Mikroorganismen, die sich in einer aeroben Umgebung auf geeigneten Trägermaterialien entwickeln, durch die das Abwasser versickert. Das Sickerfilterbecken ist mit inerten, natürlichen oder synthetischen Materialien (z Oben. Die AUSREISEPHASEN umfassen: 1) Primärbehandlungen, um eine Verstopfung des Bettes zu verhindern; 2) Bildung des Biofilms (3-4 mm dick); 3) Zellablösung vom Biofilm und erneuter Aufbau des Biofilms; 4) Abschließende Sedimentation. Die Hauptvorteile dieser Technologie sind die geringen Einrichtungs- und Wartungskosten und die Tatsache, dass sie Schwankungen der organischen Belastung des Zuflusses tolerieren kann. Zu den Hauptnachteilen zählen die großen Flächen für den Aufbau und die Geruchsbelästigung. Biocircles sind eine modifizierte Version der Perkolationsfilter, bei denen die den Biofilm tragenden Oberflächen um eine Achse rotieren, halb in die zu behandelnde Flüssigkeit eingetaucht; die Rotation ermöglicht die Sauerstoffanreicherung der an der Scheibe haftenden Biomasse. Anaerobe Systeme funktionieren gut, wenn die eintretende Flussrate gering ist und die organische Belastung, die in das System eindringt, ausreichend hoch ist. Die erforderliche Reinigungsleistung ist

nicht hoch (anaerobe Mikroorganismen zeichnen sich durch eine geringere Wachstumsrate und einen langsameren Stoffwechsel gegenüber aeroben aus, sodass die organische Substanz nicht vollständig abgebaut wird). Diese Bedingungen sind **typisch für einige industrielle Abwässer**, anaerobe Reaktoren eignen sich nicht gut für die Behandlung von großen zivilen Abwässern.

Ein weiteres wichtiges System zur Reinigung von Abwasser ist die Phytodepuration (Abb. 17), eine Reinigungstechnologie, die durch biologische Behandlungen gekennzeichnet ist, bei der Pflanzen, die in wassergesättigten Böden wachsen, eine Schlüsselrolle spielen, unterstützt durch die direkte Wirkung der sich ansiedelnden Bakterien Wurzelsystem und Wurzelstock. Diese Behandlungen werden sowohl als Alternative als auch als Unterstützung zu traditionellen Systemen angesehen, die auf biologischen Prozessen und chemischen und physikalischen Reaktionen basieren. Der Begriff „Feuchtgebiete“ bezeichnet „Phytodepuration“-Systeme von Abwässern, die künstlich die gleichen ökologischen Bedingungen schaffen, die in wässrigen Gebieten natürlich vorkommen. „Phytodepuration“-Systeme, die entwickelt, entworfen und gebaut wurden, um natürliche Selbstreinigungsprozesse in einer kontrollierbaren Umgebung zu reproduzieren. Im Vergleich zu natürlichen Feuchtgebieten Pflanzenreinigungssysteme ermöglichen die Wahl des Standorts, die Flexibilität in der Dimension, die Kontrolle der hydraulischen Flüsse und die Verweilzeiten. Phytodereinigungsfunktionen können bevorzugt und zusätzlich mit geeigneten Strategien, wie der Wahl der Pflanzenart und des Substrats und der Steuerung des Wasserflusses, genutzt werden. Mit Phytodepuration-Systemen werden Schadstoffe durch eine Kombination chemischer, physikalischer und biologischer Prozesse entfernt. Die wirksamsten Prozesse sind Sedimentation, Fällung, Adsorption, Aufnahme aus Pflanzen und mikrobielle Aktivität. Die Phytodepurationstechnologie fügt die Adsorptionsfähigkeit des Mediums zu der traditionellen biologischen Oxidationsreinigungsbehandlung (Filterwirkung durch Pflanzenwurzeln, die auch eine große Oberfläche bieten, die für die Entwicklung der an der Behandlung beteiligten mikrobiellen Massen geeignet ist) und die Entfernung von Nährstoffen aufgrund ihres Wachstums hinzu. In Abb. 18 werden verschiedene Strategien beschrieben:

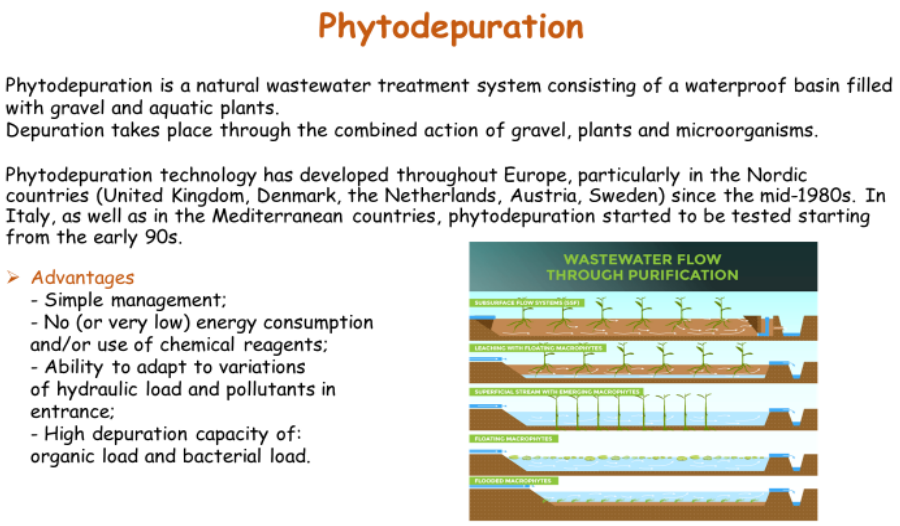


Abb. 17. Allgemeine Merkmale der Phytodepuration

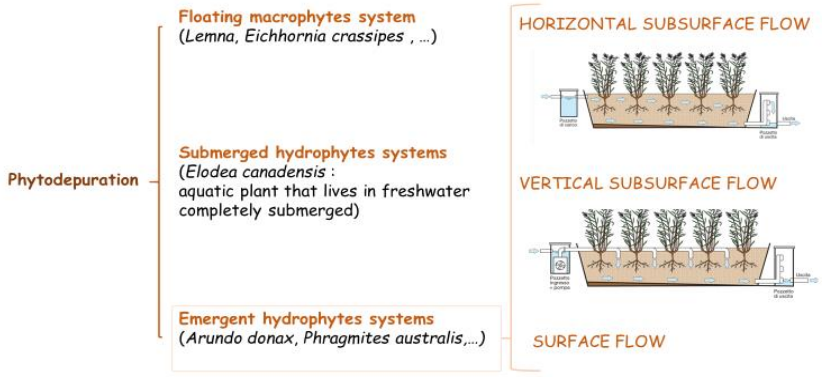


Abb. 18. Verschiedene Strategien der Phytodepuration

Schwimmende Makrophyten, einschließlich Wasserhyazinthe (*Eichhornia crassipes*), sind dominante invasive Organismen in tropischen Wassersystemen und können eine wichtige Rolle bei der Veränderung des Gasaustauschs zwischen Wasser und Atmosphäre spielen. Hydrophyten sind Pflanzen, die im Wasser leben und sich ihrer Umgebung anpassen. Sie bleiben entweder vollständig im Wasser oder die meisten ihrer Körperteile bleiben unter Wasser. Auf dem Bild können Sie verschiedene Beispiele für aufstrebende Hydrophytensysteme unterscheiden.

KONTAMINIERTE BÖDEN

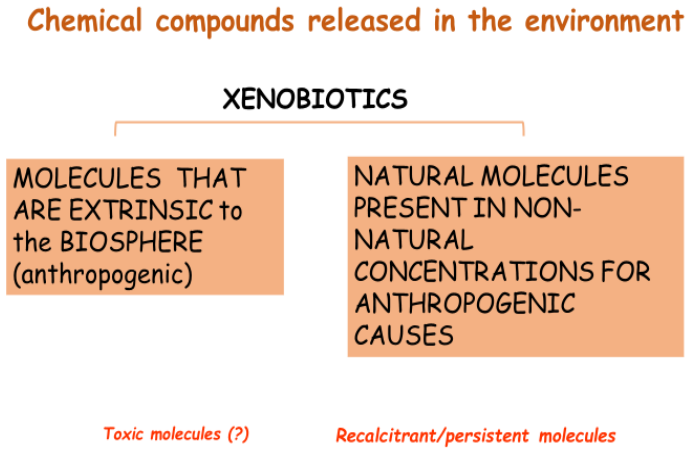


Abb. 19. Definition von Xenobiotika

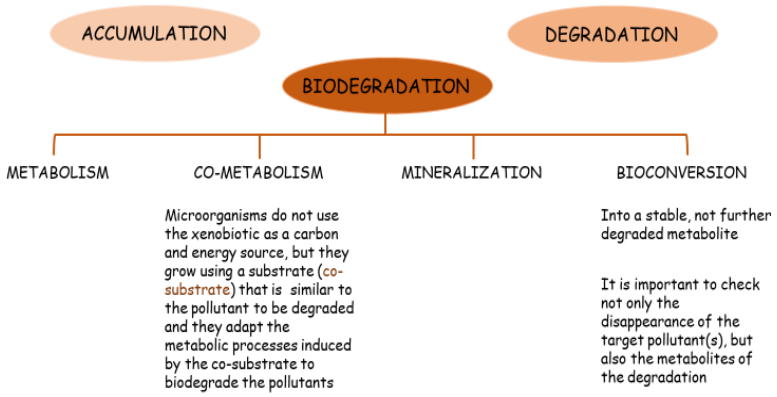


Abb. 20. Verbleib von Xenobiotika in der Umwelt

Was sind xenobiotische Verbindungen (Abb. 19)? Welches Schicksal können sie in der Umwelt haben (Abb. 20)? Xenobiotika sind nicht unbedingt biosphärenfremde Moleküle, sondern können auch natürliche Moleküle sein, die in nicht natürlichen Konzentrationen in der Umwelt vorkommen. Sie sind nicht unbedingt toxische Moleküle, aber im Allgemeinen widerstreben sie dem biologischen Abbau.

Antropogene Moleküle können aus verschiedenen Quellen stammen:

1) Petrochemische Industrie: - *Kraftstoffe* (aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffgemische), - *Reinchemikalien für die chemische und pharmazeutische Industrie* ((Alkohole, Ether, Ester, Aldehyde, häufig substituiert mit Cl^-, Amino- oder Nitrogruppen).

2) Zellstoff- und Papierindustrie: Holz als Rohstoff nutzen und Zellstoff, Papier und andere zellulosebasierte Produkte herstellen. - *Beim Bleichen von Papier* mit chlorhaltigen Produkten entstehen halogenierte Moleküle, darunter Chlorlignin.

3) **Synthetische Kunststoffindustrie**: Styrol, Vinylchlorid, Lösungsmittel, Vernetzungsmittel zur Herstellung von Polymeren.
4) **Pestizidindustrie**: Benzol und heterocyclische Derivate, Harnstoff, Organophosphorverbindungen
5) **Pharma- und Kosmetikindustrie**

6) **Textilindustrie**: Reagenzien zur Herstellung von synthetischen Fasern, Waschmittel zum Weichmachen von Fasern und Pestizide zur Insekten-/Mottenbekämpfung
7) **Lackindustrie**
8) **Verwendung von Chemikalien im Haushalt** (Körperpflegeprodukte, Reinigungsmittel, ….)

Ein typisches Beispiel für natürliche Moleküle, die in nicht natürlichen Konzentrationen vorkommen, ist das Abwasser von Olivenmühlen: Sie stammen aus der Olivenmahlung zur Herstellung von Olivenöl, haben jedoch einen hohen CSB (siehe unten) und müssen behandelt werden, bevor sie in die Umwelt entsorgt werden.

Bevor entschieden werden kann, ob ein kontaminierter Boden einer biologischen Sanierung unterzogen werden kann, müssen mehrere Fragen beantwortet werden. Der erste zu berücksichtigende Aspekt ist, wenn wir uns auf einen chronisch kontaminierten Boden beziehen oder eine kürzliche, plötzliche Kontamination aufgetreten ist. Im ersten Fall können wir uns etwas Zeit nehmen, um zu entscheiden, was zu tun ist, die Situation eingehend untersuchen, einige vorläufige Labortests durchführen und die beste Strategie festlegen. Im seconf-Fall müssen wir nach den Erfahrungen, die für die gleichen Schadstoffe und die gleichen Böden gesammelt wurden, zeitnah handeln.

Bitte lesen Sie die Fragen, die beantwortet werden müssen, bevor Sie sich für eine Strategie entscheiden (Abb. 21).

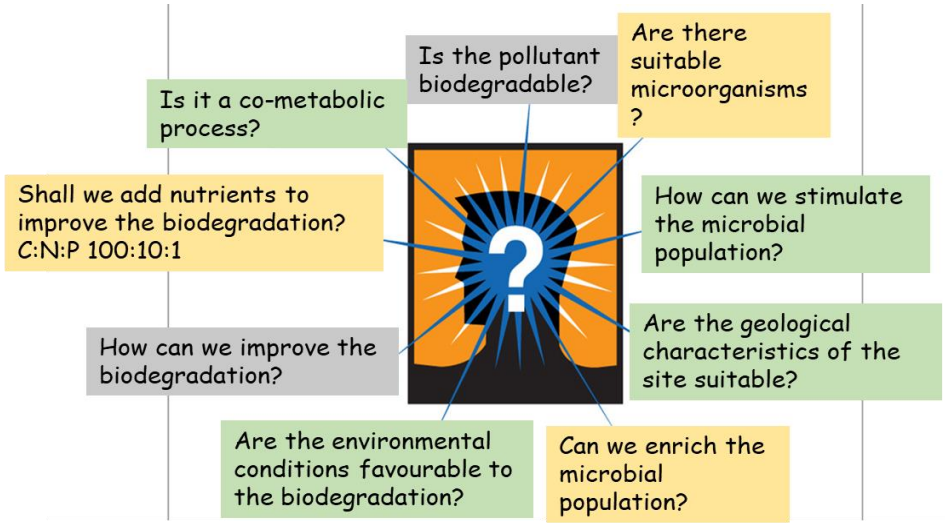


Abb. 21. So entscheiden Sie, welche Bioremediationsstrategie für Ihren kontaminierten Boden am besten geeignet ist

Zur Dekontamination kontaminierter Standorte kann eine Vielzahl von Bioremediationstechnologien eingesetzt werden (Abb. 22).

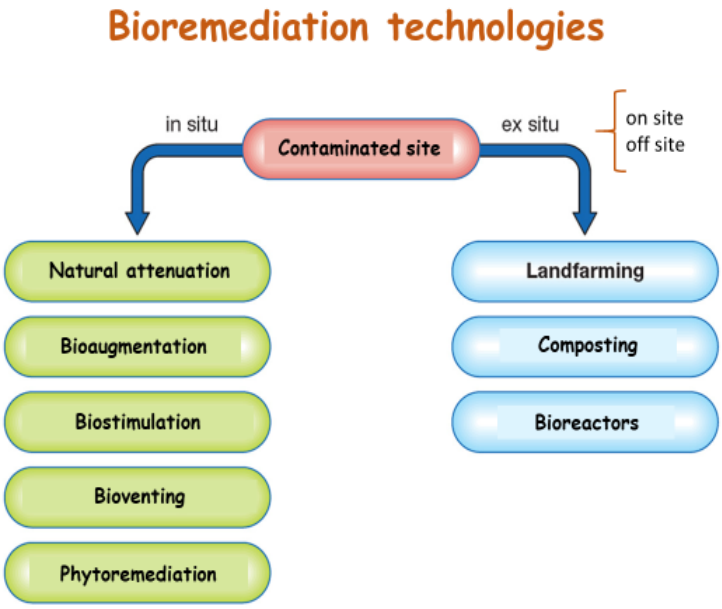


Abb. 22. *In-situ*- und *Ex-situ*-Bioremediationstechnologien

VOR ORT *bedeutet, dass der Boden nicht von seinem ursprünglichen Standort entfernt wird und an demselben Ort behandelt wird, an dem die Kontamination aufgetreten ist.*

NATÜRLICHE DÄMPFUNG: unter diesen Begriff fallen „eine Vielzahl von physikalischen, chemischen oder biologischen Prozessen“. Diese Prozesse wirken unter günstigen Bedingungen ohne menschliches Zutun, um die Konzentration, die Toxizität und die Mobilität von Schadstoffen im Boden oder Grundwasser zu reduzieren. Diese *in situ* Prozesse umfassen den biologischen Abbau. Eine genaue Überwachung des Prozesses wird durchgeführt, um sicherzustellen, dass der Boden saniert wird. Die Verwendung der natürlichen Abschwächung wird oft als Sanierungslösung für Benzol, Toluol, Ethylbenzol und Xylol (BTEX) vorgeschlagen. Mehr Kürzlich wurde eine natürliche Abschwächung für chlorierte Lösungsmittel, Nitroaromaten, Schwermetalle und andere Verunreinigungen vorgeschlagen, für die das wissenschaftliche Verständnis und die Felderfahrung robust genug sind. Die natürliche Abschwächung wird angewendet, wenn es solide Beweise dafür gibt, dass natürliche Abschwächungsprozesse die Schadstoffe in harmlose Produkte umwandeln.

BIOAUGMENTATION: Es ist die Zugabe von mikrobiellen Kulturen, um den Abbau einer Verunreinigung zu beschleunigen. In den kontaminierten Gebieten vorhandene einheimische Mikroorganismen können die Schadstoffe möglicherweise bereits abbauen, ihre Wirkung kann jedoch ineffizient und langsam sein. Die Bioaugmentation erfordert die Untersuchung der am Standort vorhandenen einheimischen Sorten, um festzustellen, ob eine Biostimulation möglich ist. Dieselben einheimischen Bakterienkulturen können isoliert, kultiviert und am Standort eingesetzt werden, um den Abbau der Schadstoffe zu fördern. Wenn die einheimische Sorte nicht über die metabolische Fähigkeit verfügt, den Sanierungsprozess durchzuführen, können exogene Sorten mit unterschiedlichen Abbauwegen eingeführt werden.

BIOSTIMULATION: Das ist die Zugabe von Nahrungsergänzungsmitteln für die einheimische Mikrobiota zur Förderung ihres Stoffwechsels. Normalerweise bezieht sich dies auf die Zugabe von geschwindigkeitsbegrenzenden Nährstoffen wie Phosphor, Stickstoff, Sauerstoff, Elektronendonatoren zu stark verschmutzten Orten, um die vorhandenen Bakterien zum Abbau der gefährlichen und toxischen Verunreinigungen anzuregen. Die Zugabe dieser Nährstoffe verbessert das Abbaupotential der einheimischen Mikroorganismen. Unter allen biologischen Sanierungstechniken gilt die Biostimulation als die effizienteste Methode zur Sanierung von Kohlenwasserstoffen, insbesondere von Erdölprodukten und deren Derivaten. Dies ist hauptsächlich auf die leichte Verfügbarkeit einer Kohlenstoffquelle zurückzuführen, die einer der geschwindigkeitsbegrenzenden Nährstoffe ist, die von den einheimischen Mikroorganismen für ihre Stoffwechselaktivitäten aus den Erdölverunreinigungen benötigt werden. Zusätzlich zu den genannten mengenbegrenzenden Nährstoffen kann auch der Einsatz anderer nährstoffreicher organischer Stoffe den Sanierungsprozess weitgehend auslösen. In diesem Zusammenhang wurde gezeigt, dass die Zugabe von Biofeststoffen (nährstoffreiche organische Substanz) aus der Behandlung von häuslichem Abwasser und anorganischen Düngemitteln, reich an Stickstoff und Phosphor, die Abbaurate von Erdölkohlenwasserstoffen verbessern und beschleunigen kann.

BIOVENTING: Wird auch als „Bioenhanced Soil Venting“ bezeichnet; es ist eine In-Situ-Technologie, die auf der natürlichen Stimulation der einheimischen biologischen Aktivität durch die Zufuhr von Sauerstoff durch eine Luftflüssigkeit basiert; es wird erfolgreich auf alle aerob biologisch abbaubaren organischen Stoffe angewendet, insbesondere bei der Sanierung von durch Erdölderivate verunreinigten Standorten. Die Luftzufuhr erfolgt mit geringer Strömungsgeschwindigkeit, da sie nur den Sauerstoff liefert, der zur Unterstützung der mikrobiellen Aktivität benötigt wird. Innerhalb des verschmutzten Bereichs werden giftige Verbindungen aus dem Luftstrom entfernt, während organische Verbindungen aerob biologisch abgebaut werden. Die Luft wird direkt durch einen oder mehrere Brunnen injiziert, die mit Vakuumpumpen verbunden sind, die die Zwangsumwälzung der Luft in den ungesättigten kontaminierten Boden gewährleisten.

PHYTORBEHANDLUNG: Es ist die Behandlung von kontaminiertem Boden unter Verwendung von Pflanzen zur Reinigung von Böden, die mit gefährlichen Schadstoffen kontaminiert sind (Abb. 23). Es wird genauer definiert als "die Verwendung von grünen Pflanzen und den damit

verbundenen Mikroorganismen, zusammen mit geeigneten Bodenverbesserungen und agronomischen Techniken, um giftige Umweltschadstoffe entweder einzudämmen, zu entfernen oder unschädlich zu machen". Da die Pflanzen in Synergie mit Mikroorganismen in der Rhizosphäre wirken, die sehr oft mit der Realisierung des Prozesses eng mit den Werken zusammenarbeiten. Phytoremediation wird als kosteneffektiver pflanzenbasierter Ansatz zur Umweltsanierung vorgeschlagen, der die Fähigkeit von Pflanzen nutzt, Elemente und Verbindungen aus der Umwelt zu konzentrieren und verschiedene Verbindungen zu entgiften. Der Konzentrationseffekt resultiert aus der Fähigkeit bestimmter Pflanzen, die als Hyperakkumulatoren bezeichnet werden, Chemikalien zu bioakkumulieren. Der Sanierungseffekt ist ganz anders. Giftige Schwermetalle können nicht abgebaut werden, aber organische Schadstoffe können und sind im Allgemeinen die Hauptziele für die Phytosanierung. Mehrere Feldversuche bestätigten die Machbarkeit des Einsatzes von Pflanzen zur Umweltsanierung.

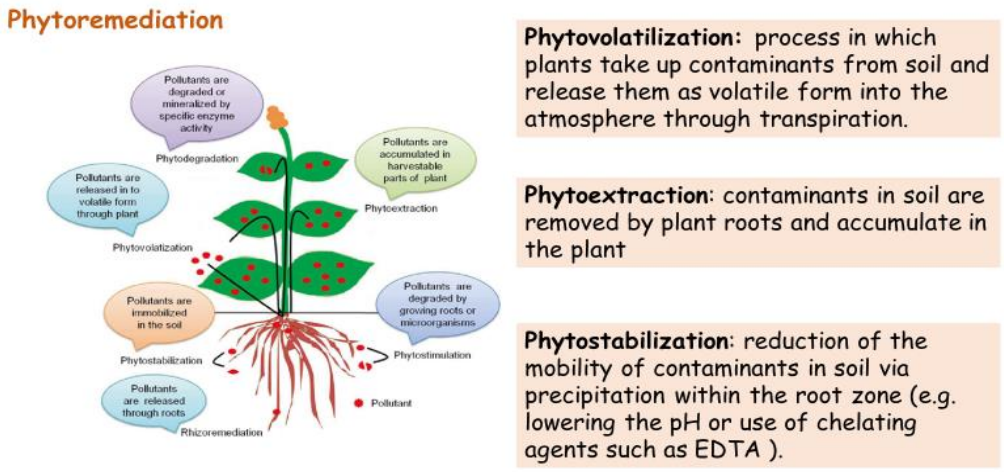


Abb. 23. Phytoremediation-Technologie

EX-SITU *bedeutet, dass der Boden von seinem ursprünglichen Standort entfernt und sehr nahe am Ort der Kontamination (**on site**) oder weit entfernt (**off site**) behandelt wird.*

LANDHALTUNG: es handelt sich um eine umfassende Bioremediationstechnologie, bei der die kontaminierten Böden, Sedimente oder Schlämme ausgehoben und an einem Ort abgelagert werden müssen, an dem sie behandelt werden können. Dies ist in der Regel eine Sanierungstechnologie vor Ort, die verwendet wird, um den mikrobiellen Abbau gefährlicher Verbindungen zu verbessern. Normalerweise werden Auskleidungen und Kunststoffabdeckungen verwendet, um das Auswaschen von Schadstoffen unter Tage zu kontrollieren, um eine Kontamination von Grundwasserleitern zu vermeiden.

Die Bodenbedingungen werden häufig kontrolliert, um die Abbaurate von Schadstoffen zu optimieren, insbesondere:

- Feuchtigkeitsgehalt (normalerweise durch Bewässerung oder Besprühen).
- Belüftung (indem der Boden mit einer vorbestimmten Häufigkeit bearbeitet wird, wird der Boden gemischt und belüftet).
- pH (gepuffert nahe dem neutralen pH durch Zugabe von zerkleinertem Kalkstein oder landwirtschaftlichem Kalk).
- Andere Ergänzungen (zB Bodenfüllstoffe, Nährstoffe usw.).

Kontaminierter Boden wird in der Regel in bis zu 1 Meter dicken Aufzügen behandelt. Wenn das gewünschte Behandlungsniveau erreicht ist, wird der Lift entfernt und ein neuer platziert. Sehr oft wird nur der obere Teil des sanierten Aufzugs entfernt, dann wird der neue Aufzug gebaut, indem mehr kontaminiertes Erdreich zum verbleibenden Material hinzugefügt und gemischt wird. Dies dient der Beimpfung des frisch zugegebenen Materials mit einer aktiv abbauenden Mikrobenkultur und kann die Behandlungszeiten verkürzen. Diese Technik wird seit Jahren erfolgreich bei der Verwaltung und Entsorgung von Ölschlamm und anderen Erdölraffinerieabfällen eingesetzt. Im Allgemeinen ist die Abbaugeschwindigkeit umso langsamer, je höher das Molekulargewicht des Zielmoleküls ist (dh je mehr Ringe in einem polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoff vorhanden sind). Je stärker die Verbindung chloriert oder nitriert ist, desto schwieriger ist ihr Abbau. Zu den Faktoren, die die Anwendbarkeit und Wirksamkeit des Verfahrens einschränken können, gehören: (a) großer Platzbedarf; (b) die für den biologischen Abbau von Schadstoffen vorteilhaften Bedingungen können nicht erreicht werden, was die Zeitdauer bis zur vollständigen Sanierung verlängert, insbesondere für widerspenstige Verbindungen; (c) anorganische Verunreinigungen werden nicht biologisch abgebaut; (d) das Potenzial großer Partikelmengen, die durch den Betrieb freigesetzt werden; und (e) das Vorhandensein von Metallionen kann für Mikroben toxisch sein und aus dem kontaminierten Boden in den Boden sickern. Landbewirtschaftung, kombiniert mit anderen biologischen Behandlungen, ist weit verbreitet und wurde erfolgreich bei vielen Abfallarten angewendet, insbesondere bei der Entsorgung von Ölschlamm und anderen Erdölraffinerieabfällen. insbesondere für widerspenstige Verbindungen; (c) anorganische Verunreinigungen werden nicht biologisch abgebaut; (d) das Potenzial großer Partikelmengen, die durch den Betrieb freigesetzt werden; und (e) das Vorhandensein von Metallionen kann für Mikroben toxisch sein und aus dem kontaminierten Boden in den Boden sickern. Landbewirtschaftung, kombiniert mit anderen biologischen Behandlungen, ist weit verbreitet und wurde erfolgreich bei vielen Abfallarten angewendet, insbesondere bei der Entsorgung von Ölschlamm und anderen Erdölraffinerieabfällen.

KOMPOSTIERUNG: Kompostierung ist ein Prozess, der den natürlichen Zerfall von organischem Material beschleunigt, indem er ideale Bedingungen für das Gedeihen von Mikroorganismen bietet (Abb. 24). Das Endprodukt dieses konzentrierten Zersetzungsprozesses ist ein nährstoffreiches Produkt (Kompost), das Feldfrüchten, Gartenpflanzen und Bäumen beim Wachsen helfen kann.

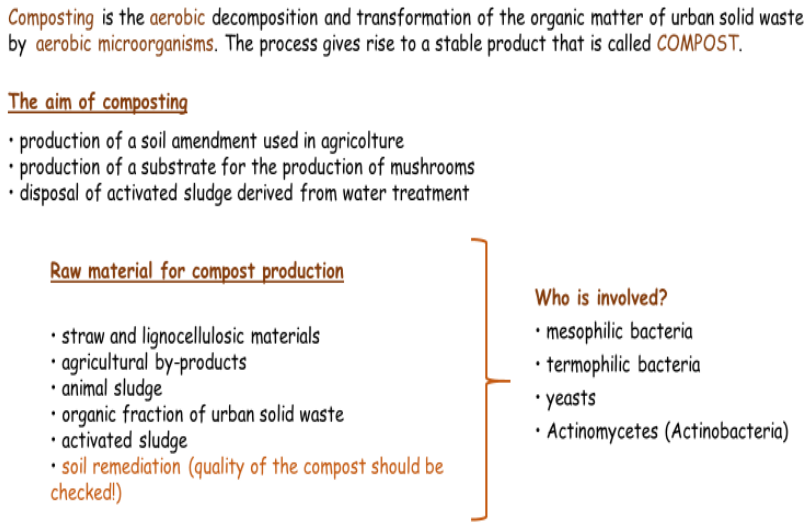


Abb. 24. Kompostierung

Bioremediation mit Kompost bezieht sich auf die Verwendung eines biologischen Systems von Mikroorganismen in einem reifen, ausgehärteten Kompost, um Schadstoffe in Wasser oder Boden zu sequestrieren oder abzubauen. Mikroorganismen verbrauchen Schadstoffe in Böden, Grund- und Oberflächengewässern sowie in der Luft. Die Schadstoffe werden verdaut, metabolisiert und in Humus und inerte Nebenprodukte wie Kohlendioxid, Wasser und Salze umgewandelt. Die biologische Kompostierung hat sich beim Abbau oder der Veränderung vieler Arten von Verunreinigungen, wie chlorierte und nichtchlorierte Kohlenwasserstoffe, holzkonservierende Chemikalien, Lösungsmittel, Schwermetalle, Pestizide, Erdölprodukte und Sprengstoffe, als wirksam erwiesen. Kompost, der in der Bioremediation verwendet wird, wird als „maßgeschneiderter“ oder „entworfener“ Kompost bezeichnet, da er speziell für die Behandlung bestimmter Schadstoffe an bestimmten Standorten hergestellt wurde. Das ultimative Ziel bei jedem Sanierungsprojekt besteht darin, den Standort wieder in seinen Zustand vor der Kontamination zu versetzen, der häufig eine Begrünung zur Stabilisierung des behandelten Bodens beinhaltet. Kompost reduziert nicht nur den Schadstoffgehalt, sondern fördert dieses Ziel, indem er das Pflanzenwachstum fördert. In dieser Funktion sorgt Kompost für die Bodenkonditionierung und versorgt eine Vielzahl von Pflanzen mit Nährstoffen.

BIOREAKTOREN: Die Behandlung eines kontaminierten Bodens in einem Bioreaktor ist die beste Sanierungstechnologie, wenn auch die teuerste (Abb. 25). Es handelt sich um eine Ex-situ-Off-Site-Technologie: Der Boden kann nach seiner Entfernung vom ursprünglichen Standort weit entfernt von seinem ursprünglichen Standort behandelt werden. Der Boden wird in der Güllephase in einem Bioreaktor aus verschiedenen Materialien (Glas, Stahl, Beton oder andere Materialien) behandelt und alle Parameter des Sanierungsprozesses werden überwacht und gesteuert, um den Prozess so effektiv wie möglich zu gestalten (pH, Redoxpotential, Temperatur, Konzentration des oder der Schadstoffe, Vorhandensein von Abbaumetaboliten). Mikroorganismen können daher unter ihren optimalen Bedingungen arbeiten.

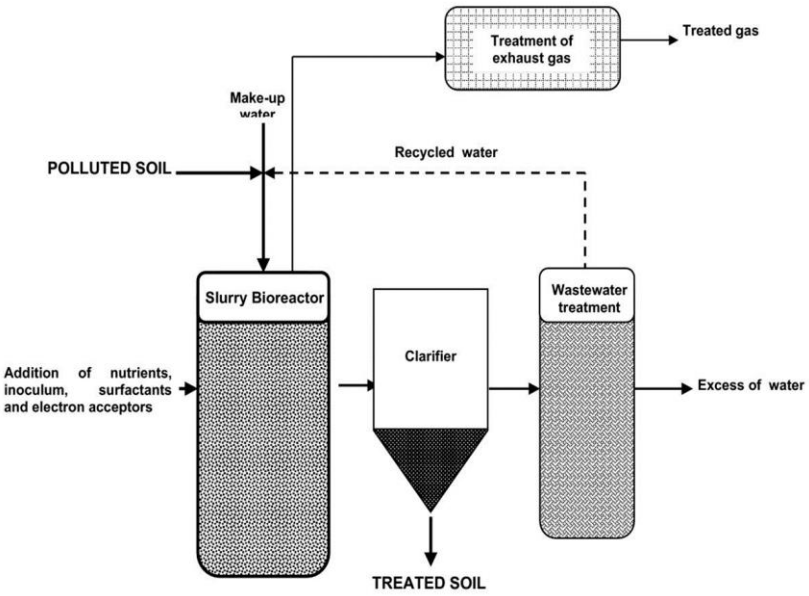


Abb. 25. Beispiel einer Bodenbehandlung in einem

STÄRKEN und SCHWÄCHEN von Bioremediation-Technologien

STÄRKEN

- Reduzierte Kosten in Bezug auf chemische und physikalische Strategien (geringere Energiekosten);
- Reduzierte Umweltbelastung: Der Boden kann vor Ort wiederverwendet werden;
- Das Problem (dh die Kontamination) ist gelöst (Schadstoffe verschwinden, sie werden nicht einfach von einem Standort zum anderen transportiert);
- Akzeptanz durch die öffentliche Meinung.

SCHWÄCHEN

- Probleme der Bioverfügbarkeit von Schadstoffen;
- Probleme bei mehreren Schadstoffen;
- Probleme angemessener Umgebungsbedingungen (pH, Temperatur, Sauerstoffverfügbarkeit).

Verweise

Meegoda JN, Li B, Patel K, Wang LB. 2018. A review of the processes, parameters, and optimization of anaerobic digestion. International journal of environmental research and public health, 15(10): 2224

Wang P, Wang H, Qiu Y, Ren L, Jiang B. 2018. Microbial characteristics in anaerobic digestion process of food waste for methane production–A review. Bioresource technology, 248: 29-36

Azhar S HM, Abdulla R, Jambo SA, Marbawi H, Gansau JA, Faik AAM, Rodrigues KF. 2017. Yeasts in sustainable bioethanol production: A review. Biochemistry and Biophysics Reports, 10: 52-61

Prasad RK, Chatterjee S, Mazumder PB, Gupta SK, Sharma S, Vairale MG, Gupta DK. 2019. Bioethanol production from waste lignocelluloses: A review on microbial degradation potential. Chemosphere, 231: 588-606

Sivagami K, Sakthivel KP, Nambi IM. 2018. Advanced oxidation processes for the treatment of tannery wastewater. Journal of environmental chemical engineering, 6(3): 3656-3663

Krzeminski P, Tomei MC, Karaolia P, Langenhoff A, Almeida CMR, Felis E, Fatta-Kassinos D. 2019. Performance of secondary wastewater treatment methods for the removal of contaminants of emerging concern implicated in crop uptake and antibiotic resistance spread: A review. Science of the Total Environment, 648: 1052-1081

Abatenh E, Gizaw B, Tsegaye Z, Wassie M. 2017. The role of microorganisms in bioremediation-A review. Open Journal of Environmental Biology, 2(1): 038-046

Wan X, Lei M, Chen T. 2020. Review on remediation technologies for arsenic-contaminated soil. Frontiers of Environmental Science & Engineering, 14(2): 1-14.

Project website: www.digit-biotech.eu

The European Commission's support for the production of this publication does not constitute an endorsement of the contents, which reflect the views only of the authors, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.

DIGIT~Bio~TECH



LO7 UMWELTNUTZEN DURCH MODERNE BIOTECHNOLOGIE UND IKT-ANWENDUNGEN

Fortgeschrittenes Niveau

AUTOR:

DIANA DI GIOIA

Inhalt

Erneuerbare Energien: Biotechnologie zur Biogas- und Bioethanolproduktion 3
Biogas 3
Bioethanol 8
Biotechnologie für die Biokunststoffproduktion (Stufe B) 15
Wichtigste Schritte zu modernen BIOPLASTICS 15
1. Kunststoffe auf Stärkebasis 17
2. Polymilchsäure-Kunststoffe 19
3. Polyhydroxyalkanoate 20
Biotechnologie zur Altlastensanierung 22
Mikrobielle Technologien für die Gesundheit von Honigbienen 26
Verweise 35

Erneuerbare Energien: Biotechnologie zur Biogas- und Bioethanolproduktion

BIOGAS

Der Prozess der Biogaserzeugung wurde bereits im Abschnitt Grundstufe beschrieben. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in Entwicklungsländern das Interesse an der Entwicklung von Technologien zur Erzeugung erneuerbarer Energiequellen gestiegen ist. Die anaerobe Vergärung hat in den letzten Jahren seit der Energiekrise Anfang der 1970er Jahre und insbesondere nach dem Golfkrieg eine neue Aufmerksamkeit erhalten. Das Verfahren beinhaltet die Behandlung von landwirtschaftlichen und industriellen Abfällen unterschiedlicher Art zur Biogaserzeugung. Das Interesse an der anaeroben Behandlung von Abfällen aus der Agrarindustrie steigt, da sie neben einigen anderen Vorteilen gegenüber aeroben Behandlungsverfahren wirtschaftlich ist, einen geringeren Energiebedarf hat und ökologisch sinnvoll ist. Das Verfahren erzeugt Faulschlamm, die hauptsächlich als Dünger für den Pflanzenbau verwendet wird, da die Nährstoffe des Rohstoffs als zugängliche Verbindungen im mineralisierten Schlamm verbleiben. Die Behandlung von Abfällen zur Gewinnung von Kraftstoff und das Recycling von Nährstoffen stellt einen nachhaltigen Kreislauf dar.

Die anaerobe Vergärung ist ein komplexer, natürlicher, zweistufiger Prozess des Abbaus organischer Verbindungen durch eine Vielzahl von Zwischenprodukten zu Methan und Kohlendioxid durch die Wirkung eines Konsortiums von Mikroorganismen. Die gegenseitige Abhängigkeit der Bakterien ist ein Schlüsselfaktor im anaeroben Vergärungsprozess. Im ersten Schritt werden die flüchtigen Feststoffe im Mist von anaeroben Bakterien, den sogenannten Säurebildnern, in Fettsäuren umgewandelt. In der zweiten Stufe werden diese Säuren von spezialisierteren Bakterien, den sogenannten „Methanbildnern“, weiter in Biogas umgewandelt. Der anaerobe Vergärungsprozess, der seit Millionen von Jahren in der Natur funktioniert, kann bewältigt werden, um den oft problematischen Abfallstrom eines Landwirts in einen Vermögenswert umzuwandeln.

Hier geben wir einige zusätzliche Details zu den Reaktoren, die für die Biogasproduktion verwendet werden. Es ist bekannt, dass mehrere Parameter für die Entwicklung und das Management einer Biogaserzeugungsanlage wichtig sind. Speziell:

Die Arbeitstemperatur. Der Prozess kann durchgeführt werden bei:
- psychrophile Bedingungen (20ºC) (bei konventionellen Pflanzen nicht viel verwendet)
- mesophile Bedingungen (35 - 42°C)
- thermophile Bedingungen (> 50°C);

Mesophile Verdauung. Der Fermenter wird auf 30 - 35°C erhitzt und das Ausgangsmaterial verbleibt typischerweise 15 - 30 Tage im Fermenter. Der mesophile Aufschluss ist tendenziell robuster und toleranter als der thermophile Prozess, aber die Gasproduktion ist geringer, größere Aufschlusstanks sind erforderlich und die Desinfektion, falls erforderlich, ist ein separater Prozessschritt.

Thermophiler Aufschluss. Der Fermenter wird auf 55°C erhitzt und die Verweilzeit beträgt typischerweise 12 - 14 Tage. Thermophile Aufschlusssysteme bieten eine höhere Methanproduktion, einen schnelleren Durchsatz, eine bessere Abtötung von Krankheitserregern und Viren, erfordern jedoch eine teurere Technologie, einen höheren Energieeinsatz und einen höheren Grad an Betrieb und Überwachung. Dabei werden 30 - 60% der verdaulichen Feststoffe in Biogas umgewandelt.

Daher ist der Prozess unter thermophilen Bedingungen schneller, aber mesophile Bedingungen werden verwendet, wenn sich die Eigenschaften des/der Fütterungssubstrat(e) mit der Zeit, Jahreszeit usw. ändern.

→ **der Feststoffgehalt im Reaktor.** Wir können unterscheiden:
- Nass-/Feuchtprozesse (5 - 8% Trockenmasse im Reaktor)
- Halbtrockenprozesse (Trockenmasse = 8 - 20%)
- Trockenprozesse (Trockenmasse >20%)

→ **die Stoffwechselphasen im Reaktor.**
- EINE PHASE: die gesamte mikrobielle Kette wird in einem einzigen Reaktor gehalten;
- ZWEI PHASEN: die hydrolytische fermentative Phase wird von der methanogenen getrennt.

Wie funktioniert eine Biogasanlage? Bitte überprüfen Sie die Website:https://www.youtube.com/watch?v=3UafRz3QeO8

Das folgende Bild (Abb. 1) zeigt die verschiedenen Bioreaktorkonfigurationen, die für die Biogasproduktion entwickelt werden können. Sie können sich in zwei Parametern unterscheiden: dem

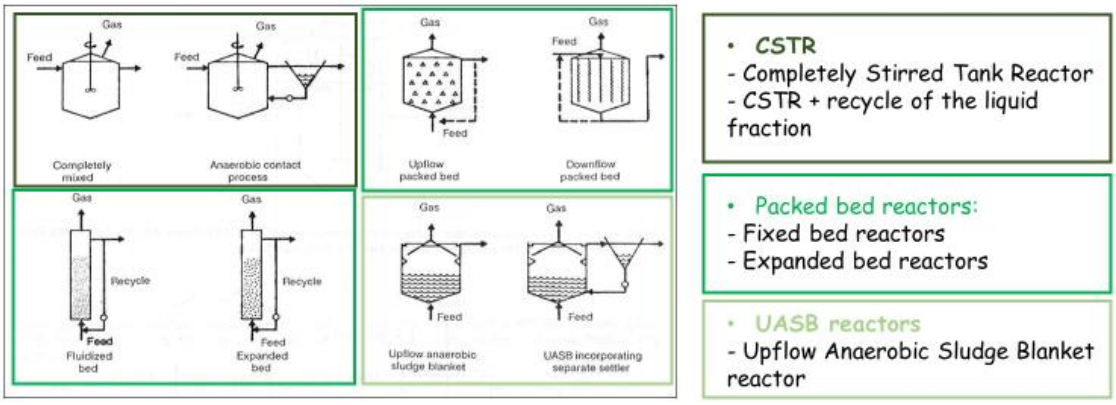


Abb. 1. Reaktoren zur Biogaserzeugung

hydraulischen Schema und der Arbeitsweise der Mikroorganismen im Reaktor (freie oder immobilisierte Zellen).

Der **kontinuierliche Rührkesselreaktor** (CSTR) ist ein gängiges Modell für einen chemischen Reaktor in der Umwelttechnik. Es handelt sich um einen Chargenreaktor, der mit einem Flügelrad oder einer anderen Mischvorrichtung ausgestattet ist, um ein effizientes Mischen zu gewährleisten. Ein idealer CSTR setzt eine perfekte Mischung voraus. In einem perfekt gemischten Reaktor wird die Beschickung beim Eintritt sofort und gleichförmig durch den gesamten Reaktor gemischt. Folglich ist die Leistung eine Funktion von Verweilzeit und Reaktionsgeschwindigkeit. Der Kontakt mit der Festphase des Bioreaktors kann durch einen Sedimentationstank verbessert werden, der das flüssige Medium vom festen Anteil trennt, der dann wieder in den Bioreaktor geleitet wird (in der Abbildung als anaerobes Kontaktverfahren bezeichnet).

CSTRs bestehen aus: einem Tankreaktor (normalerweise mit konstantem Volumen), einem Rührsystem zum Mischen von Reaktanten (Impeller oder schnell fließendes Einleiten von Reaktanten), Zuführ- und Auslassrohren zum Einführen von Reaktanten und Entfernen von Produkten CSTR werden üblicherweise in der industriellen Verarbeitung verwendet. Biofermenter für die Biogasproduktion sind kontinuierliche Rührkesselreaktoren aus Beton oder Stahl.

Der **anaerobe Festbettreaktor** ist mit einem inerten Träger gefüllt, der eine sehr große Oberfläche für das mikrobielle Wachstum bietet. Der Zufluss strömt durch die Medien und anaerobe Mikroben heften sich an den Träger, wodurch eine dünne Schicht anaerober Bakterien namens Biofilm entsteht – dieser Film gibt dem Fermenter seinen Namen, Festfilmreaktor oder Festbettreaktor. Diese Mikroben wachsen dann weiter, indem sie beim Vorbeifließen Material aus dem Abwasser entfernen. In den meisten Fermentern schwimmen die Mikroben in der Flüssigkeit und ein Teil dieser aktiv wachsenden Mikroorganismen wird kontinuierlich mit dem Abwasser ausgetragen. In einem Festbettfermenter bleiben die Bakterien beim Ablassen des Abwassers am Kunststoffträger haften. Mikroorganismen sind bereits „am Werk“, wenn der neue Zufluss hinzukommt. Festbett-Fermenter haben kleinere Reaktorbehälter, kürzere Retentionszeiten und müssen mit einem Einsatzmaterial beladen werden, das leicht durch das Medium fließt, ohne zu verstopfen. Drei bis fünf Tage Retentionszeiten sind typisch und Fermenter können bei Umgebungstemperaturen in heißen Klimazonen betrieben werden, werden aber normalerweise auf mesophile oder thermophile Temperaturen erhitzt.

Welche Vorteile bietet der anaerobe Festbettreaktor? Eine erhöhte Stabilität und Leistung in anaeroben Reaktoren kann erreicht werden, wenn das mikrobielle Konsortium im Reaktor gehalten wird. Zwei Möglichkeiten, dies zu erreichen, sind die Verwendung dichter Bakteriengranula wie in **UASB-Reaktoren** oder eines mikrobiellen Biofilms, der auf inerten Trägern in den oben beschriebenen Festbettreaktoren befestigt ist. Die **anaerobe Schlammdecke (UASB) mit Aufwärtsströmung**, normalerweise als UASB-Reaktor bezeichnet, ist in der Tat eine Form eines anaeroben Faulbehälters, der zur Abwasserbehandlung und als methanogener (methanerzeugender) Faulbehälter verwendet wird. Eine ähnliche, aber variantenreiche Technologie wie UASB ist der Expander-Granulat-Schlammbett-(EGSB)-Fermenter (Abb. 2). Eine Variante des UASB-Konzepts ist ein **Expanded-Granular-Sludge-**

Bed (EGSB)-Reaktor. Die Besonderheit besteht darin, dass für das durch das Schlammbett strömende Abwasser eine schnellere Aufwärtsströmungsgeschwindigkeit ausgelegt ist. Der erhöhte Fluss ermöglicht eine teilweise Expansion (und davon leitet sich der Name des Reaktors ab) des körnigen Schlammbetts, wodurch der Abwasser-Schlamm-Kontakt verbessert sowie die Abscheidung kleiner inaktiver Schwebstoffe aus dem Schlammbett verbessert wird. Die erhöhte Strömungsgeschwindigkeit wird entweder durch Verwendung von hohen Reaktoren oder durch Einbau einer Abwasserrückführung (oder beides) erreicht.

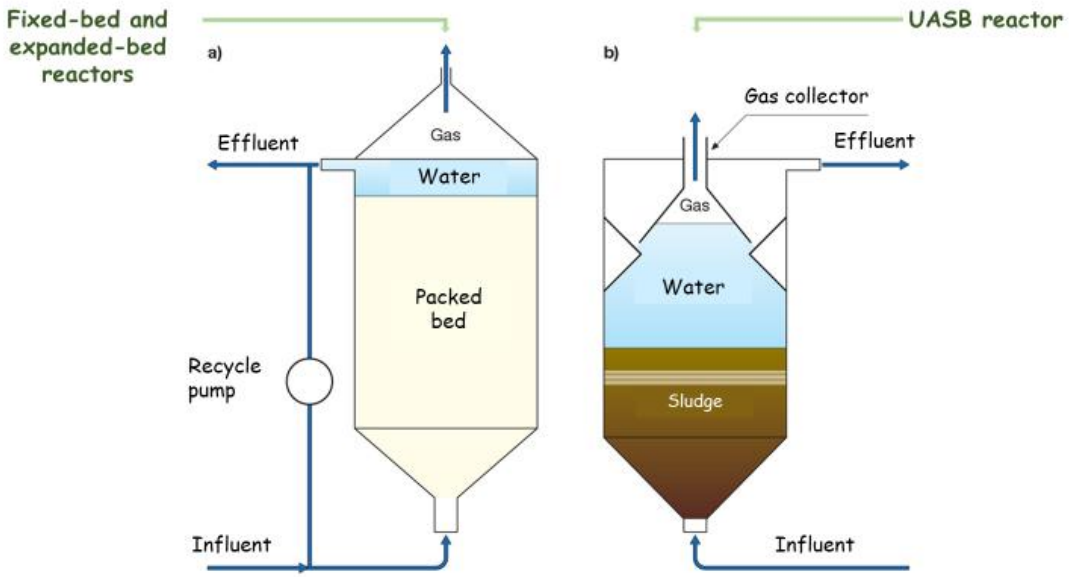


Abb. 2. Festbett-/Expandbettreaktoren (links) und UASB- (rechts) Reaktor

UASB ist ein anaerober Prozess, der eine Decke aus körnigem Schlamm bildet, der im Tank suspendiert. Abwasser strömt nach oben durch die Decke und wird von den anaeroben Mikroorganismen verarbeitet. Die Aufwärtsströmung in Kombination mit der Absetzwirkung der Schwerkraft suspendiert die Decke mit Hilfe von Flockungsmitteln. Die Decke beginnt mit etwa drei Monaten Reife zu erreichen. Es bilden sich kleine Schlammkörnchen, die organisches Material und Bakterien ohne Stützmatrix enthalten, die Strömungsbedingungen schaffen eine selektive Umgebung, in der nur Mikroorganismen überleben und sich vermehren können, die sich aneinander anlagern können. Schließlich bilden die Aggregate dichte kompakte Strukturen, die als "Granulat" bezeichnet werden. Es entsteht Biogas mit hoher Methankonzentration, das aufgefangen und energetisch genutzt werden kann, Strom für den Export zu erzeugen und den eigenen Betriebsstrom zu decken. Die Technik muss während des Einsatzes ständig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die Schlammdecke erhalten bleibt und nicht

ausgewaschen wird (und damit die Wirkung verliert). Die bei der Stromerzeugung anfallende Wärme kann zur Beheizung der Faulbehälter wiederverwendet werden. Das Packungsmedium im Festbettreaktor und der körnige Schlamm im UASB-Reaktor dienen als Filter, der das Auswaschen von Bakterien verhindert und auch eine größere Oberfläche für eine schnellere Biofilmentwicklung und eine verbesserte Methanogenese bietet. Es wurde festgestellt, dass die spezifische Oberfläche, Porosität, Oberflächenrauheit, Porengröße und Orientierung des Packungsmaterials eine wichtige Rolle bei der Leistung des anaeroben Reaktors spielen. Biofilm- oder Festfilmreaktoren hängen von der natürlichen Tendenz gemischter mikrobieller Populationen ab, an Oberflächen zu adsorbieren und einen Biofilm zu bilden. Viele Trägermaterialien wurden auf ihre Eignung als Träger für Biofilme untersucht, darunter billige, leicht verfügbare Materialien wie Sand, Ton, Glas, Quarz und eine Reihe von Kunststoffen. In der Natur bewohnen Mikroorganismen die äußeren und inneren Oberflächen von Stein, Kies oder Sand. Diese Biofilmbildung wird ein wichtiger Faktor für die Selbstreinigungsfähigkeit des Wassers. Das Wachstum von Mikroorganismen in einem Biofilm ist die Grundlage für die biologische Wasseraufbereitung wie die Denitrifikation und die Intensivierung der aeroben und anaeroben Abwasserreinigung. Es wurde auch über den Einsatz von Festbettreaktoren zur Behandlung verschiedener Arten von Abwasser berichtet, beispielsweise von Molkerei- und Brauereiabwässern. Die Biofilmbildung auf Trägermaterialien verbessert die Umsatzraten, indem sie die Empfindlichkeit gegenüber Konzentrationsschwankungen und Hemmsubstanzen verringert. Die Effizienz der Entfernung organischer Stoffe in Festbettreaktoren steht in direktem Zusammenhang mit den Eigenschaften des zur Immobilisierung von Anaerobiern verwendeten Trägermaterials. Retikulärer Polyurethanschaum hat eine hohe spezifische Oberfläche. Es ist eine ausgezeichnete Kolonisationsmatrix für einen anaeroben Filterreaktor. Die Porengröße war einer der wichtigsten Parameter für mikrobiologische und technische Anforderungen in Hochleistungsbetten. Für den Abbau einer Vielzahl von organischen Abfällen in anaeroben Vergärungsreaktoren wurden viele Arten von Bettungsmodellen in Betracht gezogen.

Die Entwicklung fester Biomassereaktoren hat dafür gesorgt, dass bedeutende Fortschritte im Wissen und in der Anwendung anaerober Verfahren zur Abfallbehandlung erzielt wurden. Im Vergleich zu herkömmlichen Anlagen arbeiten Bioreaktoren mit festem Film effizient bei höheren organischen Beladungsraten aufgrund einer effektiveren Biomasserückhaltung in der Reaktionszone, was zu höheren zellulären Retentionszeiten führt. Anaerobe Reaktoren aus immobilisierter Biomasse zeigen auch bessere Reaktionen auf organische Schockbelastungen und toxische Einträge. In vielen Fällen stellen immobilisierte Biomassereaktoren nach solchen Störungen ihre Leistung vollständig wieder her.

Wie funktioniert ein UASB-Reaktor? Bitte schau dir dieses Video an https://www.youtube.com/watch?v=0QsEdlJgllI

Ein nützliches Vergärungsprodukt des anaeroben Vergärungsprozesses ist Gärrest. Gärrest ist der verbleibende Teil der abgebauten Biomasse nach der Biogasproduktion: Es handelt sich um stabile organische Substanz, die reich an verschiedenen Nährstoffen (N, P, K) ist. Je nach eingesetztem Rohstoff für die Biogasproduktion kann Gärrest direkt als organischer Dünger verwertet werden, genauso wie rohe Tiergülle in der Landwirtschaft auf Felder ausgebracht wird. Es kann auch weiter aufgerüstet

werden, um hochwertige Mineralnährstoffe zurückzugewinnen. Die Verwendung von Gärresten als organischer Dünger weist mehrere Vorteile auf: Er ermöglicht die Wiederverwendung von Nährstoffen und ersetzt mineralischen Dünger fossilen Ursprungs. Im Vergleich zu Rohmist wird auch Gärrest hygienisiert, da der Biogas-Produktionsprozess die meisten Krankheitserreger des ursprünglichen Rohstoffs wie Bakterien und Pflanzenkrankheiten neutralisiert. Homogenität und Dichte der Gärreste ermöglichen auch ein schnelleres Eindringen in den Boden im Vergleich zu Rohmist, Nährstoffe für die Pflanzen im Boden leichter zugänglich zu machen. Gärreste können, sofern sie für landwirtschaftliche Zwecke nicht geeignet sind, weiterverarbeitet und als Rohstoff für industrielle Prozesse verwendet werden.

Nachfolgend ist ein Gesamtschema einer Biogaserzeugungsanlage dargestellt (Abb. 3).

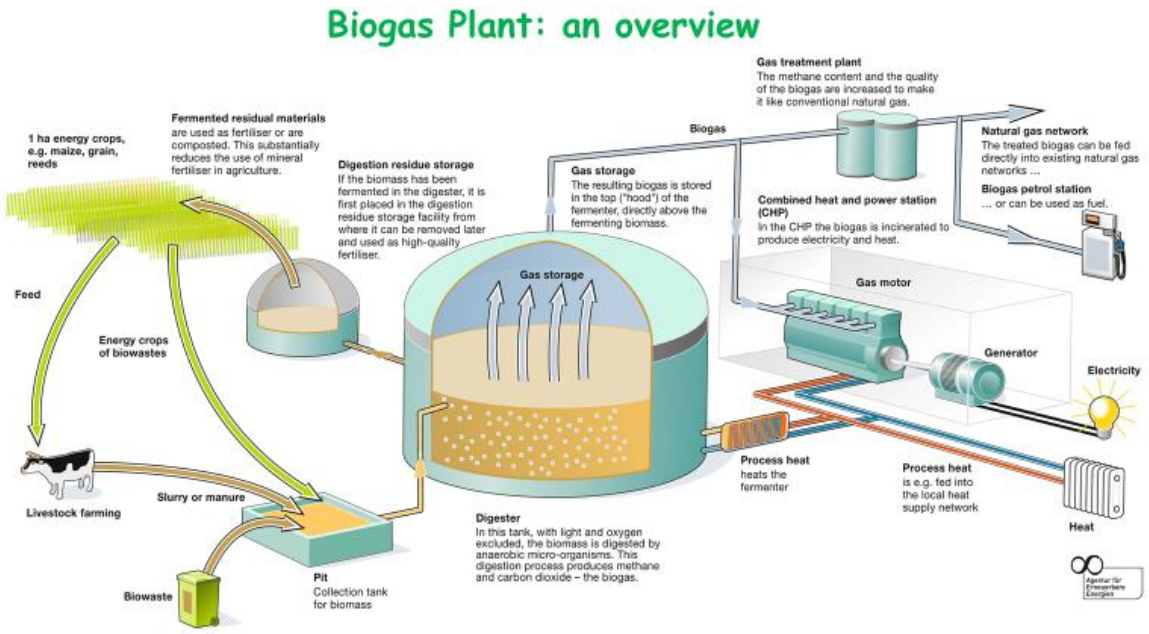


Abb. 3. Eine Biogasanlage di biogas

BIOETHANOL

Länder weltweit haben Maßnahmen zur verstärkten und wirtschaftlichen Nutzung von Biomasse zur Deckung ihres zukünftigen Energiebedarfs erwogen und ausgerichtet, um die im Kyoto-Protokoll festgelegten CO_2-Reduktionsziele zu erreichen und die Abhängigkeit und Abhängigkeit von der Versorgung mit fossilen Brennstoffen zu verringern. Obwohl Biomasse eine große Quelle für Verkehrskraftstoffe wie Bioethanol sein kann, wird Biomasse häufig zur Erzeugung von Strom und Wärme verwendet, im Allgemeinen durch Verbrennung. Ethanol ist derzeit der am häufigsten

verwendete flüssige Biokraftstoff für Kraftfahrzeuge. Die Bedeutung von Ethanol nimmt aufgrund einer Reihe von Gründen wie der globalen Erwärmung und des Klimawandels zu.

Der Weltmarkt für Bioethanol ist in eine Phase des schnellen Übergangs eingetreten. Viele Länder auf der ganzen Welt verlagern ihren Fokus auf erneuerbare Energien für die Stromerzeugung, weil die Erdölreserven erschöpfen. Der Trend erstreckt sich auch auf den Transport von Kraftstoffen. Ethanol hat das Potenzial als wertvoller Ersatz für Benzin auf dem Markt für Transportkraftstoffe. Die Kosten der Bioethanolproduktion sind jedoch höher als die von fossilen Brennstoffen. Brasilien und die USA sind die beiden größten Ethanolproduzenten mit 62% der Weltproduktion. Die großtechnische Produktion von Kraftstoffethanol basiert hauptsächlich auf **Saccharose aus Zuckerrohr in Brasilien oder Stärke, hauptsächlich aus Mais, in den USA**. Siehe eine schematische Abbildung unten (Abb. 4).

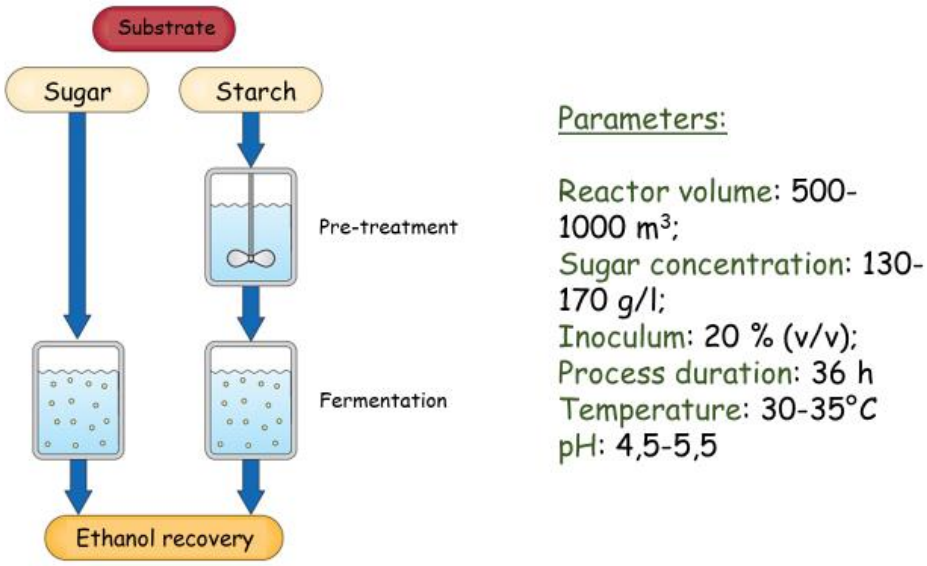


Abb. 4. Schematische Herstellung von Bioethanol aus Zuckerpflanzen und Stärke

Die derzeitige Ethanolproduktion auf Basis von Mais-, Stärke- und Zuckerstoffen ist aufgrund ihres Lebens- und Futterwertes möglicherweise nicht wünschenswert. Die Kosten sind ein wichtiger Faktor für die groß angelegte Expansion der Bioethanolproduktion. Der grüne Goldtreibstoff aus lignozellulosehaltigen Abfällen vermeidet die bestehende Konkurrenz von Nahrungsmitteln gegenüber Treibstoff, die durch die Getreide-basierte Bioethanolproduktion verursacht wird. Somit könnte die Bioethanolproduktion der Weg zur effektiven Verwertung landwirtschaftlicher Abfälle sein. Reisstroh,

Weizenstroh, Maisstroh und Zuckerrohr-Bagasse sind die wichtigsten landwirtschaftlichen Abfälle in Bezug auf die verfügbare Biomasse.

Lignocellulosehaltige Materialien sind erneuerbar, kostengünstig und in Hülle und Fülle verfügbar. Dazu gehören Ernterückstände, Gräser, Sägemehl, Holzspäne usw. Zur Ethanolproduktion aus Lignozellulose wurden umfangreiche Untersuchungen durchgeführt. Lignocellulose wird in drei Hauptprozessen für die Bioethanolproduktion verarbeitet:

1) eine Vorbehandlung zur Delignifizierung ist notwendig, um Cellulose und Hemicellulose vor der Hydrolyse freizusetzen;
2) Hydrolyse von Zellulose und Hemizellulose zur Herstellung von fermentierbaren Zuckern einschließlich Glucose, Xylose, Arabinose, Galaktose, Mannose und Fermentation von reduzierenden Zuckern.
3) Die Nicht-Kohlenhydrat-Komponenten von Lignin haben auch wertschöpfende Anwendungen

Die wichtigste Verarbeitungsherausforderung bei der Herstellung von Biokraftstoff ist die Vorbehandlung der Biomasse. Lignozellulosehaltige Biomasse besteht aus drei Hauptbestandteilen, nämlich Hemizellulose, Lignin und Zellulose. Vorbehandlungsverfahren beziehen sich auf die Solubilisierung und Abtrennung einer oder mehrerer dieser Komponenten der Biomasse. Es macht die verbleibende feste Biomasse einer weiteren chemischen oder biologischen Behandlung zugänglicher. Der lignocellulosehaltige Komplex besteht aus einer Matrix aus Cellulose und Lignin, die durch Hemicelluloseketten gebunden sind. Die Vorbehandlung erfolgt zum Aufbrechen der Matrix, um den Kristallinitätsgrad der Cellulose zu verringern und den Anteil an amorpher Cellulose, der am besten geeigneten Form für den enzymatischen Angriff, zu erhöhen. Eine Vorbehandlung wird vorgenommen, um eine Veränderung der makroskopischen und mikroskopischen Größe und Struktur der Biomasse sowie der submikroskopischen Struktur und chemischen Zusammensetzung zu bewirken. Es macht die lignocellulosehaltige Biomasse anfällig für eine schnelle Hydrolyse mit erhöhten Ausbeuten an monomeren Zuckern.

Die Ziele eines effektiven Vorbehandlungsprozesses sind:

(i) Bildung von Zuckern direkt oder nachträglich durch Hydrolyse zur Vermeidung von Verlust und/oder Abbau der gebildeten Zucker
(ii) um die Bildung von Hemmprodukten zu begrenzen
(iii) Energiebedarf zu senken und Kosten zu minimieren.

Physikalische, chemische, physikalisch-chemische und biologische Behandlungen sind die vier grundlegenden Arten von angewandten Vorbehandlungstechniken. Im Allgemeinen wird eine Kombination dieser Verfahren im Vorbehandlungsschritt verwendet.

Bei der **physikalischen Vorbehandlung** ist der erste Schritt zur Ethanolproduktion aus landwirtschaftlichen Abfällen die mechanische Zerkleinerung durch Mahlen oder Hacken. Dies reduziert

die Kristallinität von Cellulose und verbessert die Effizienz der Weiterverarbeitung. Die Pyrolyse ist eine physikalische Behandlung: Die Materialien werden bei einer Temperatur von mehr als 300°C behandelt, wobei sich Zellulose schnell zu gasförmigen Produkten und Restkohle zersetzt. Die restliche Kohle wird durch Auslaugen mit Wasser oder mit milder Säure weiter behandelt. Das Sickerwasser enthält genügend Kohlenstoffquelle, um das mikrobielle Wachstum für die Bioethanolproduktion zu unterstützen. Glukose ist der Hauptbestandteil von Wassersickerwasser. Die Vorbehandlung von lignocellulosehaltiger Biomasse in einem Mikrowellenherd ist ebenfalls ein praktikables Verfahren, das die hohe Heizeffizienz eines Mikrowellenherds nutzt. Die Mikrowellenbehandlung nutzt thermische und nicht-thermische Effekte, die durch Mikrowellen in wässrigen Umgebungen erzeugt werden. Wärme wird in der Biomasse durch Mikrowellenstrahlung erzeugt, die aus den Schwingungen der polaren Bindungen in der Biomasse und dem umgebenden wässrigen Medium resultiert. Diese einzigartige Erwärmungsfunktion führt zu einem Explosionseffekt zwischen den Partikeln und verbessert das Aufbrechen der widerspenstigen Strukturen von Lignocellulose. Beim nicht-thermischen Verfahren, dh dem Elektronenstrahl-Bestrahlungsverfahren, vibrieren polare Bindungen, da sie mit einem sich ständig ändernden Magnetfeld ausgerichtet werden, und die Zerstörung und Erschütterung der polaren Bindungen beschleunigt chemische, biologische und physikalische Prozesse.

Unter den **physikalisch-chemischen** Behandlungen ist die Dampfexplosion eine vielversprechende Methode, die Biomasse für den Cellulaseangriff leichter zugänglich macht. Bei diesem Vorbehandlungsverfahren wird kein Katalysator verwendet und die Biomasse fraktioniert, um Lävulinsäure, Xylit und Alkohole zu erhalten. Bei diesem Verfahren wird die Biomasse mit Hochdruckdampf (20 - 50 bar, 160 - 290°C) für einige Minuten erhitzt; die Reaktion wird dann durch plötzliche Dekompression auf Atmosphärendruck gestoppt. Wenn Dampf innerhalb der Lignocellulose-Matrix expandieren kann, trennt er die einzelnen Fasern. Die hohe Rückgewinnung von Xylose (45 - 65%) macht die Dampfexplosionsvorbehandlung wirtschaftlich attraktiv.

Chemische Vorbehandlung Methoden beinhalten die Verwendung von verdünnter Säure, Alkali, Ammoniak, organischen Lösungsmitteln, CO_2 oder anderen Chemikalien. Diese Verfahren sind einfach in der Anwendung und haben gute Umwandlungsausbeuten in kurzer Zeit. Die Säurevorbehandlung gilt als eine der wichtigsten Techniken und zielt auf hohe Zuckerausbeuten aus Lignocellulose ab. Sie wird normalerweise mit konzentrierten oder verdünnten Säuren (üblicherweise zwischen 0,2% und 2,5% w/w) bei Temperaturen zwischen 130°C und 210°C durchgeführt. Das saure Medium greift die Polysaccharide an, insbesondere Hemicellulosen, die leichter zu hydrolysieren sind als Cellulose. Die Säurevorbehandlung führt jedoch zur Produktion verschiedener Inhibitoren wie Essigsäure, Furfural und 5-Hydroxymethylfurfural. Diese Produkte sind Wachstumshemmer von Mikroorganismen. Hydrolysate, die für die Fermentation verwendet werden sollen, müssen daher entgiftet werden. Die alkalische Vorbehandlung von Lignocellulosen verdaut die Ligninmatrix und macht Cellulose und Hemicellulose für den enzymatischen Abbau verfügbar. Die alkalische Behandlung von Lignocellulose zerstört die Zellwand durch Auflösen von Hemicellulosen, Lignin und Siliciumdioxid, durch Hydrolysieren von Uron- und Essigsäureestern und durch Quellen von Cellulose. Die Kristallinität von Cellulose wird durch das Quellen verringert. Durch dieses Verfahren können die

Substrate in alkalilösliches Lignin, Hemicellulosen und Reststoffe fraktioniert werden, was ihre Verwendung für wertvollere Produkte erleichtert. Der Endrückstand (hauptsächlich Zellulose) kann zur Herstellung von Papier oder Zellulosederivaten verwendet werden. Organische Lösungsmittel sind alternative Methoden zur Delignifizierung von Lignocellulosematerialien. Die Verwendung von organischen Lösungsmittel/Wasser-Gemischen macht das Verbrennen der Lauge überflüssig und ermöglicht die Isolierung der Lignine (durch Destillation des organischen Lösungsmittels). Beispiele für solche Vorbehandlungen umfassen die Verwendung von 90% Ameisensäure und der von unter Druck stehenden Kohlendioxid in Kombination (50% Alkohol/Wasser-Gemisch und 50% Kohlendioxid). Andere verschiedene organische Lösungsmittel, die zur Delignifizierung verwendet werden können, sind Methanol, Ethanol, Essigsäure, Perameisensäure und Peressigsäure, Aceton usw.

Biologische Behandlungen. Die enzymatische Hydrolyse ist aufgrund ihrer höheren Ausbeuten, höheren Selektivität, niedrigeren Energiekosten und milderen Betriebsbedingungen als chemische Verfahren das bevorzugte Verzuckerungsverfahren.

Unterschiedliche Art der Gärung. Die Fermentation von Bioethanol kann im Batch-, Fed-Batch-, Repeated-Batch- oder kontinuierlichen Modus durchgeführt werden. Beim Batch-Prozess wird das Substrat zu Beginn des Prozesses bereitgestellt, ohne dass das Medium hinzugefügt oder entfernt wird. Es ist als das einfachste Bioreaktorsystem mit flexiblem und einfachem Steuerungsprozess bekannt. Der Fermentationsprozess erfolgt in einem geschlossenen System mit hoher Zuckerkonzentration am Anfang und endet mit hoher Produktkonzentration. Es gibt mehrere Vorteile des Chargensystems, einschließlich einer vollständigen Sterilisation, erfordert keine Arbeitsfähigkeiten, ist leicht mit den Einsatzstoffen zu handhaben und kann leicht kontrolliert werden. Die Produktivität ist jedoch gering und erfordert intensive und hohe Arbeitskosten. Die Anwesenheit einer hohen Zuckerkonzentration im Fermentationsmedium kann zu einer Substrathemmung des Zellwachstums und der Ethanolproduktion führen. Die Batch-Fermentation mit Zellenrecycling ist eine strategische Methode für eine effektive Ethanolproduktion, da sie Zeit und Kosten für die Herstellung des Inokulums reduziert. Die anderen Vorteile des wiederholten Batch-Prozesses sind die einfache Zellsammlung, der stabile Betrieb und die langfristige Produktivität. Zuckermaterialien und immobilisierte Hefezellen werden verwendet, um die Zelltrennung für das Zellrecycling zu erleichtern. Ihre Anwendung im Prozess von Lignocellulosematerialien ist jedoch äußerst schwierig, da Lignocelluloserückstände zusammen mit Hefezellen im Fermentationsmedium verbleiben. Die Verwendung freier Zellen in diesem System verringert die Hefezellkonzentration und führt zu einer geringeren Ethanolproduktion in den nachfolgenden Chargen. Eine wiederholte Batch-Fermentation kann durchgeführt werden, indem freie Zellen durch die immobilisierten Zellen ersetzt werden. Die Fed-Batch-Fermentation ist eine Kombination aus Batch- und kontinuierlichem Modus, bei der Substrat in den Fermenter zugegeben wird, ohne das Medium zu entfernen. Es wurde verwendet, um das Problem der Substrathemmung im Chargenbetrieb zu überwinden. Das Kulturvolumen in Fed-Batch-Verfahren kann stark variieren, es muss jedoch mit einer bestimmten Geschwindigkeit mit der richtigen Komponentenzusammensetzung richtig zugeführt werden. Die Produktivität der Fed-Batch-Fermentation kann erhöht werden, indem das Substrat auf einer niedrigen Konzentration gehalten wird, was die Umwandlung einer ausreichenden

Menge an fermentierbaren Zuckern in Ethanol ermöglicht. Das Kulturvolumen in Fed-Batch-Verfahren kann stark variieren, es muss jedoch mit einer bestimmten Geschwindigkeit mit der richtigen Komponentenzusammensetzung richtig zugeführt werden. Die Produktivität der Fed-Batch-Fermentation kann erhöht werden, indem das Substrat auf einer niedrigen Konzentration gehalten wird, was die Umwandlung einer ausreichenden Menge an fermentierbaren Zuckern in Ethanol ermöglicht.

Der kontinuierliche Betrieb erfolgt durch ständige Zugabe von Substraten, Kulturmedium und Nährstoffen in einen Bioreaktor mit aktiven Mikroorganismen. Das Kulturvolumen im kontinuierlichen Betrieb muss konstant sein und die Fermentationsprodukte werden kontinuierlich aus den Medien entnommen. Am oberen Ende des Bioreaktors können verschiedene Arten von Produkten wie Ethanol, Zellen und Restzucker gewonnen werden. Die Vorteile des kontinuierlichen Systems gegenüber Batch- und Fed-Batch-Systemen sind höhere Produktivität, kleinere Bioreaktorvolumina und geringere Investitions- und Betriebskosten. Bei hoher Verdünnungsrate wird die Ethanolproduktivität erhöht, während die Ethanolausbeute aufgrund des unvollständigen Substratverbrauchs durch Hefen verringert wird. Die Wahrscheinlichkeit einer Kontamination ist jedoch höher als bei anderen Fermentationsarten.

Faktoren, die die Bioethanolproduktion beeinflussen

Mehrere Faktoren beeinflussen die Produktion von Bioethanol: Temperatur, Zuckerkonzentration, pH-Wert, Fermentationszeit, Rührgeschwindigkeit und Inokulummenge. Die Wachstumsrate der Mikroorganismen wird direkt von der Temperatur beeinflusst. Hohe Temperaturen, die für das Zellwachstum ungünstig sind, werden für Mikroorganismen zu einem Stressfaktor. Der ideale Temperaturbereich für die Fermentation liegt für *Saccharomyces cerevisiae* zwischen 20 und 35°C. Freie Zellen von *S. cerevisiae* haben eine optimale Temperatur nahe 30°C, wohingegen immobilisierte Zellen aufgrund ihrer Fähigkeit, Wärme von der Partikeloberfläche in das Innere der Zellen zu übertragen, eine etwas höhere optimale Temperatur aufweisen. Darüber hinaus sind Enzyme, die die mikrobielle Aktivität und den Fermentationsprozess regulieren, empfindlich gegenüber hohen Temperaturen, die ihre Tertiärstruktur denaturieren und die Enzyme inaktivieren können. Daher,

Der Anstieg der Zuckerkonzentration bis zu einem bestimmten Niveau führte zu einer Erhöhung der Fermentationsrate. Die Verwendung einer übermäßigen Zuckerkonzentration führt jedoch zu einer stetigen Fermentationsrate. Dies liegt daran, dass die Konzentration des Zuckerverbrauchs die Aufnahmekapazität der mikrobiellen Zellen übersteigt. Im Allgemeinen wird die maximale Ethanolproduktionsrate erreicht, wenn Zucker in einer Konzentration von 150 g/L verwendet wird. Die anfängliche Zuckerkonzentration wurde auch als wichtiger Faktor bei der Ethanolproduktion angesehen. Eine hohe Ethanolproduktivität und Ausbeute bei der Batch-Fermentation kann durch Verwendung einer höheren anfänglichen Zuckerkonzentration erreicht werden. Es erfordert jedoch eine längere Fermentationszeit und höhere Gewinnungskosten.

Die Ethanolproduktion wird durch den pH-Wert der Brühe beeinflusst, da er die bakterielle Kontamination, das Hefewachstum, die Fermentationsrate und die Bildung von Nebenprodukten beeinflusst. Die Durchlässigkeit einiger essentieller Nährstoffe in die Zellen wird durch die H^+-

Konzentration in der Fermentationsbrühe beeinflusst. Darüber hinaus wird das Überleben und das Wachstum von Hefen durch den pH-Wert im Bereich von 2,75 - 4,25 beeinflusst. Bei der Fermentation zur Ethanolproduktion liegt der optimale pH-Bereich von *S. cerevisiae* bei 4,0 - 5,0 [34]. Wenn der pH-Wert niedriger als 4,0 ist, ist eine längere Inkubationszeit erforderlich, aber die Ethanolkonzentration wird nicht signifikant reduziert. Wenn jedoch der pH-Wert über 5,0 lag, verringerte sich die Ethanolkonzentration wesentlich.

Die Fermentationszeit beeinflusst das Wachstum von Mikroorganismen. Eine kürzere Fermentationszeit verursacht eine ineffiziente Fermentation aufgrund eines unzureichenden Wachstums von Mikroorganismen. Andererseits führt eine längere Fermentationszeit aufgrund der hohen Ethanolkonzentration in der fermentierten Brühe zu einer toxischen Wirkung auf das mikrobielle Wachstum, insbesondere im Batch-Modus. Eine vollständige Fermentation kann bei niedrigerer Temperatur erreicht werden, indem eine längere Fermentationszeit verwendet wird, was zu der niedrigsten Ethanolausbeute führt.

Die Rührgeschwindigkeit steuert die Durchlässigkeit von Nährstoffen aus der Fermentationsbrühe in das Innere der Zellen und die Entfernung von Ethanol aus der Zelle in die Fermentationsbrühe. Je höher die Rührgeschwindigkeit, desto höher die produzierte Ethanolmenge. Außerdem erhöht es den Zuckerverbrauch und reduziert die Hemmung von Ethanol auf Zellen. Die übliche Rührgeschwindigkeit für die Fermentation durch Hefezellen beträgt 150–200 U/min. Eine übermäßige Rührgeschwindigkeit ist für eine reibungslose Ethanolproduktion nicht geeignet, da sie die Stoffwechselaktivitäten der Zellen einschränkt.

Die Inokulumkonzentration hat keine signifikanten Auswirkungen auf die endgültige Ethanolkonzentration, aber sie beeinflusst die Verbrauchsrate von Zucker und die Ethanolproduktivität.

Biotechnologie für die Biokunststoffproduktion (Stufe B)

WICHTIGSTE SCHRITTE ZU MODERNEN BIOPLASTICS

- ✓ Biokunststoffe sind keine wirkliche Innovation: Naturharze wurden seit der Antike verwendet (z.B. Bernstein, Schellack etc.)
- ✓ Ab 1860 wurden die ersten auf Zellulose basierenden Kunststoffe freigegeben (z. B. Zelluloid, Zellophan)
- ✓ In den 1940er Jahren fertigte Henry Ford Autoteile mit Kunststoffen aus Soja
- ✓ In den 50er Jahren aus Öl gewonnene Kunststoffe
- ✓ Ölkrise in den 70er Jahren: Das Interesse an Biokunststoffen wurde wiederentdeckt.

Derzeit steigt die Nachfrage nach Biokunststoffen, vor allem aufgrund der drängenden Umweltprobleme (Ressourcenverknappung, Treibhauseffekt, Müllentsorgung etc.). Abb. 5, 6 und 7 geben einige grundlegende Informationen zu Biokunststoffen.

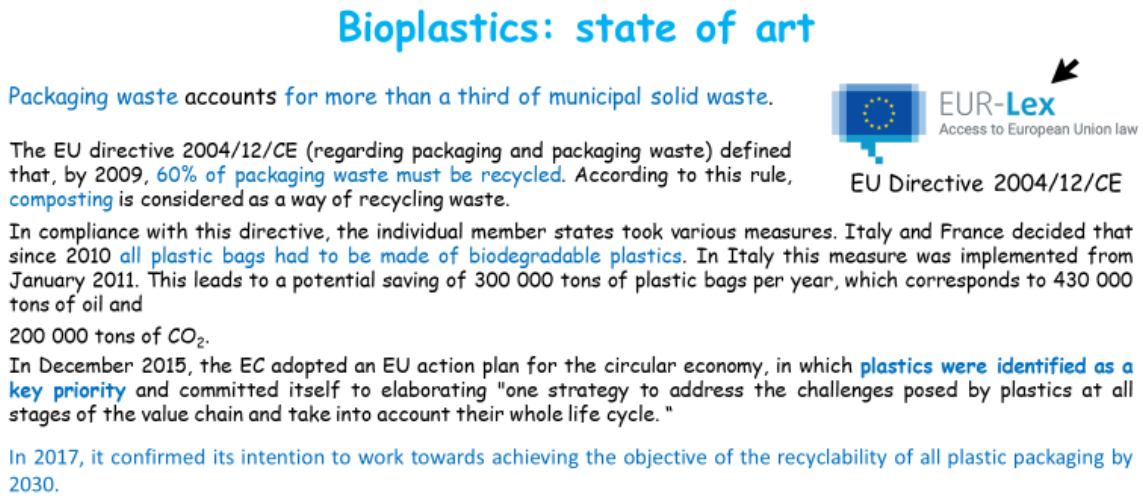


Abb. 5. Biokunststoffe und europäische Vorschriften

Kunststoff und Gummi sind polymere Materialien, die aus Monomeren bestehen. Diese werden hauptsächlich aus Erdöl hergestellt und das gewonnene Material ist daher nicht erneuerbar. Rund 4% des weltweiten Ölverbrauchs werden als Rohstoff in der Kunststoffproduktion verwendet, eine ähnliche Menge wird im Produktionsprozess als Energie verwendet. Neben Erdöl erfordert die

Kunststoffherstellung den Einsatz chemischer Zusatzstoffe wie Weichmacher, Flammschutzmittel, Hitze- und UV-Stabilisatoren, Biozide, Pigmente und Füllstoffe. Mehrere Zusatzstoffe sind nach den EU-Verordnungen als gefährlich eingestuft (krebserzeugend, erbgutverändernd, schädlich für die Fortpflanzungsgesundheit oder für Wasserorganismen oder mit anhaltenden negativen Auswirkungen auf die Umwelt).

In den 60er Jahren wurde Plastik zum ersten Mal als ein Problem der Meeres- und Ozeanverschmutzung betrachtet und es wurden negative gesundheitliche Auswirkungen auf Mensch und Umwelt beschrieben. Tatsächlich setzen Kunststoffe während des gesamten Lebenszyklus des Produkts giftige Chemikalien frei.

Als mögliche Lösung stellte sich das **Kunststoffrecycling** heraus. Recycling ist jedoch nicht die einzige Lösung, um die Plastikmüllkrise zu lösen, die die Umwelt verschmutzen. Kunststoff kann nicht recycelbar sein, nur ein- oder zweimal recycelbar sein oder eine definierte Anzahl von Malen, aber nicht für immer. Nach dieser Grenze landet der Kunststoff auf einer Deponie. Darüber hinaus erlauben viele Plastikkonsumenten ihrem Plastik nicht einmal eine so lange Lebensdauer. **Erneuerbare Kunststoffe**, d. h. Kunststoffe, die aus erneuerbaren Quellen stammen und in der Umwelt leicht biologisch abbaubar sind, können eine Lösung für das Problem der Biokunststoffvergiftung bieten.

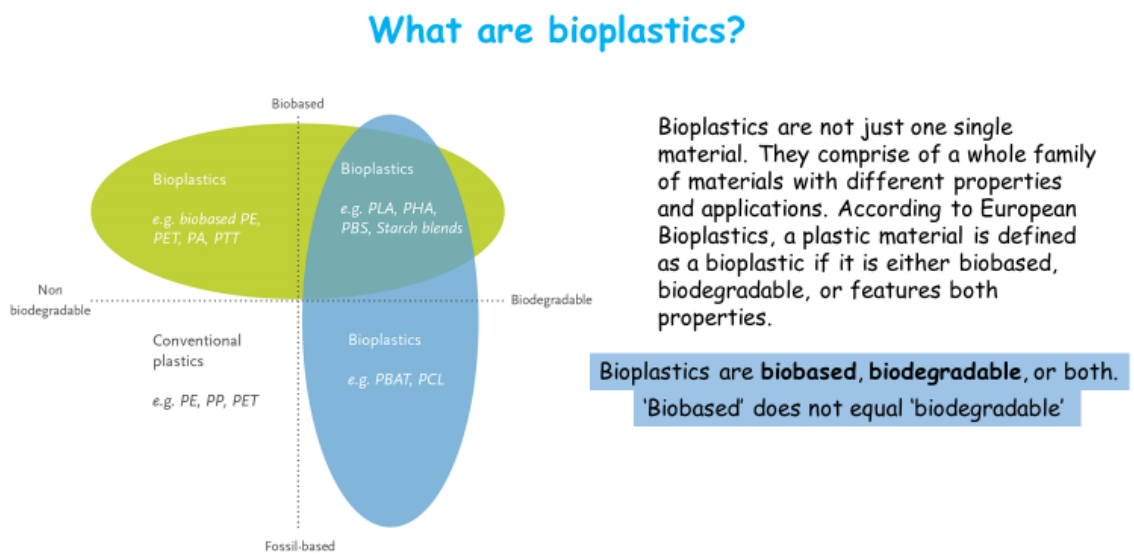


Abb. 6. Biobasierte und biologisch abbaubare Kunststoffe

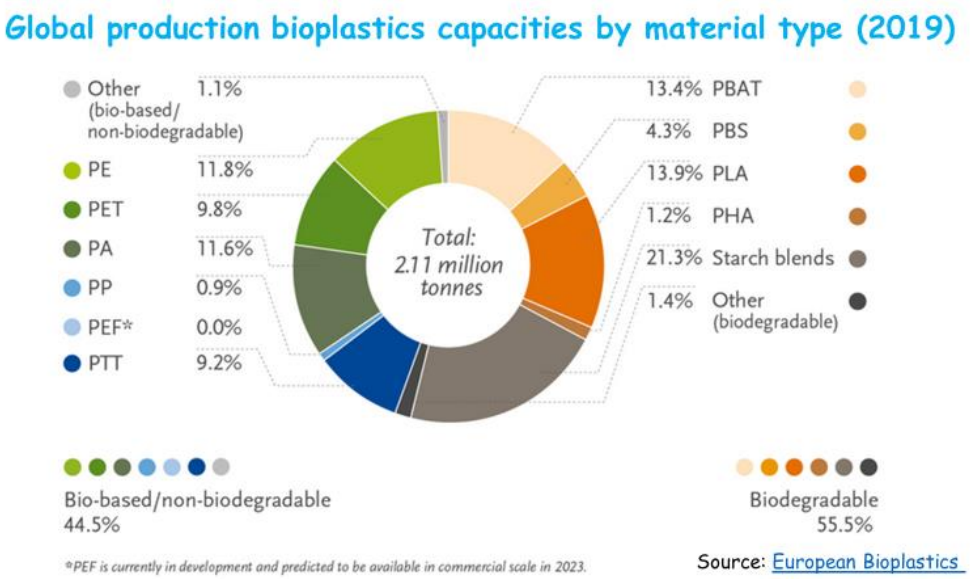


Abb. 7. Wichtigste weltweit produzierte

Biobasiert wird in der europäischen Norm EN 16575 als „aus Biomasse gewonnen“ definiert. Biologisch abbaubare Materialien sind Materialien, die von Mikroorganismen wie Bakterien oder Pilzen zu Wasser, Kohlendioxid oder Methan und Biomasse abgebaut werden können. Die biologische Abbaubarkeit hängt jedoch von den Umgebungsbedingungen ab: Anwesenheit von Mikroorganismen, Temperatur und Verfügbarkeit von Sauerstoff und Wasser. Kompostierbare Materialien sind Materialien, die unter Kompostierungsbedingungen zerfallen. Die Bedingungen für die industrielle Kompostierung erfordern eine erhöhte Temperatur (55˚C - 60˚C) in Kombination mit einer hohen relativen Luftfeuchtigkeit und der Anwesenheit von Sauerstoff, und sie sind im Vergleich zu anderen Abbaubedingungen wie Boden, Oberflächenwasser und Meerwasser tatsächlich optimal. Die Einhaltung der EN 13432 gilt als gutes Maß für die Kompostierbarkeit von Verpackungsmaterialien. Nach dieser Norm ist Kunststoffverpackungen können als kompostierbar bezeichnet werden. Im Folgenden werden einige Details zu den 3 Hauptkategorien von Biokunststoffen gegeben.

1. Kunststoffe auf Stärkebasis

75% des gesamten organischen Materials auf der Erde liegt in Form von Polysacchariden vor. Ein wichtiges Polysaccharid ist Stärke. Pflanzen synthetisieren und speichern Stärke in ihrer Struktur als Energiereserve. Stärke kommt in Samen, Knollen oder Wurzeln der Pflanzen vor. Stärkequellen sind Mais, Weizen, Reis, Kartoffeln, Tapioka, Erbsen und viele andere pflanzliche Ressourcen. Der größte Teil der weltweit produzierten Stärke wird aus Mais gewonnen. Stärke wird im Allgemeinen durch

Nassmahlverfahren aus Pflanzenressourcen gewonnen. Stärke besteht aus zwei Arten von Glucosepolymeren: Amylose und Amylopektin. Amylose ist im Wesentlichen ein lineares Polymer, in dem Glucoseeinheiten überwiegend durch α-D-(1,4)-glucosidische Bindungen verbunden sind. Amylopektin ist ein verzweigtes Polymer, das periodische Verzweigungen enthält, die durch α-D-(l, 6)-glucosidische Bindungen mit dem Rückgrat verbunden sind.

Eine wichtige Kunststoffklasse stellen stärkebasierte Kunststoffe dar. Seit Anfang der 1990er Jahre ist es durch Forschung und Technologieentwicklung möglich, natürliche Polymere wie Stärke (aus Mais, Kartoffel etc.) mit biologisch abbaubaren Makromolekülen (polymere Komplexbildner) zu komplexieren, um thermoplastische und biologisch abbaubare innovative Materialien im industriellen Maßstab zu erhalten. Insbesondere die stärkebasierte Technologie von Novamont (Abb. 8) verwendet Verarbeitungsbedingungen, die die Kristallinität von Amylose und Amylopektin in Gegenwart von Makromolekülen, die mit Amylose einen Komplex bilden können, fast vollständig zerstören können. Sie können natürlichen oder synthetischen Ursprungs sein und sind biologisch abbaubar. Der von Amylose mit dem Komplexbildner gebildete Komplex ist im Allgemeinen kristallin und ist durch eine einzelne Helix von Amylose gekennzeichnet, die um den Komplexbildner herum gebildet wird. Im Gegensatz zu Amylose interagiert Amylopektin nicht mit dem Komplexbildner und verbleibt in seinem amorphen Zustand. Die Quelle der Stärke, dh ihr Verhältnis zwischen Amylose und Amylopektin, die Verarbeitungsbedingungen und die Art der Komplexbildner erlauben das Engineering verschiedener supramolekularer Strukturen mit sehr unterschiedlichen Eigenschaften. In den letzten Jahren wurden viele erfolgreiche Anstrengungen unternommen, um den Anteil nachwachsender Rohstoffe zur Herstellung biologisch abbaubarer Polyester zu erhöhen. Novamont ist damit einer der wichtigsten Player bei stärkebasierten Biokunststoffen.

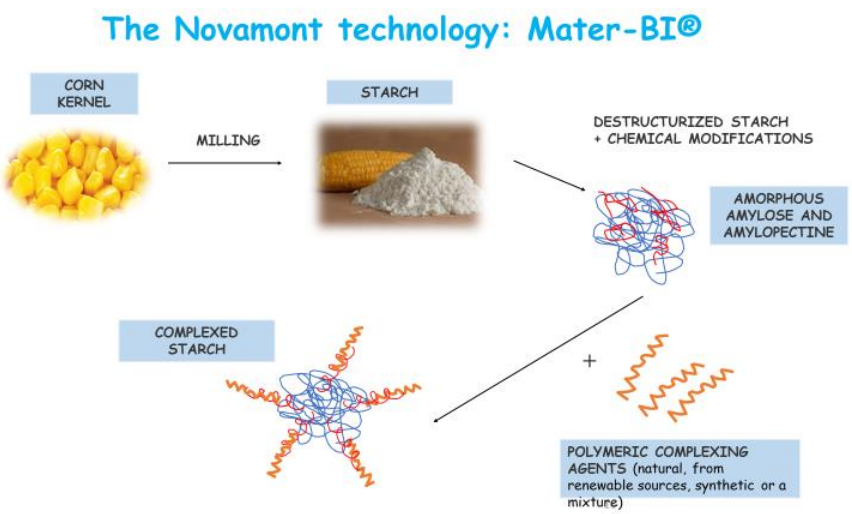
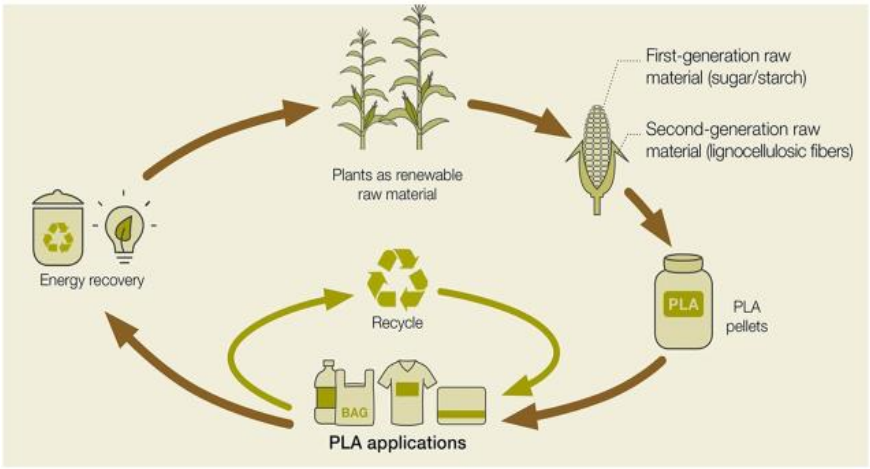


Abb. 8. Stärkebasierte Technologie von Novamont

2. Polymilchsäure-Kunststoffe

Synthetische biologisch abbaubare Polylactone wie Polymilchsäure (PLA), Polyglycolsäure (PGA) und Polycaprolacton (PCL) sind Polymere, die durch einfache Hydrolyse der Esterbindungen abgebaut werden. Die hydrolytischen Produkte eines solchen Abbauprozesses werden dann in ungiftige Nebenprodukte umgewandelt (Abb. 9).



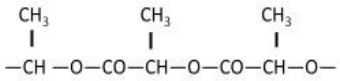


Abb. 9. PLA-Lebenszyklus

PLA-Kunststoffe werden aus der Fermentation von landwirtschaftlichen Nebenprodukten wie stärkereichen Substanzen wie Mais, Weizen oder Zucker und Maisstärke gewonnen. Der Prozess umfasst die Umwandlung von Mais oder anderen Kohlenhydratquellen in Glukose, gefolgt von einer Fermentation in Milchsäure (Abb. 9 und 10). Von Milchsäure abgeleitetes PLA ist ein thermoplastischer, biologisch abbaubarer aliphatischer Polyester mit großem Potenzial für Verpackungsanwendungen. Die Milchsäuremonomere werden entweder direkt polykondensiert oder unterliegen einer Ringöffnungspolymerisation von Lactid, was zur Bildung von PLA-Pellets führt. Die Eigenschaften von PLA als Verpackungsmaterial hängen vom Verhältnis der beiden optischen Isomere des Milchsäuremonomers ab. Bei Verwendung von 100 % L-PLA-Monomeren führt dies zu einer sehr hohen Kristallinität und einem sehr hohen Schmelzpunkt, wohingegen 90/10% D/L-Copolymere die Anforderungen von Bulk-Verpackungen erfüllen. PLA ist das erste biobasierte Polymer, das in großem

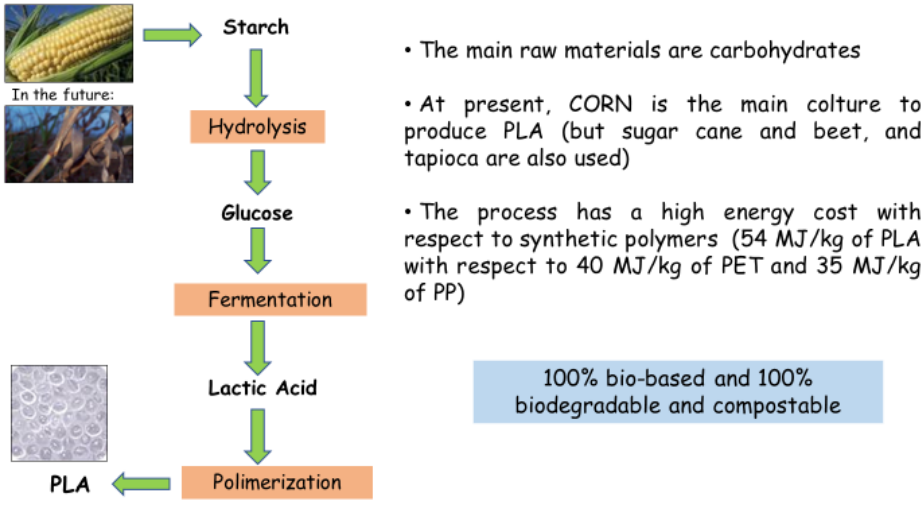


Abb. 10. PLA-Herstellung aus Stärke

Maßstab kommerzialisiert und zu Spritzgussobjekten, Folien und Beschichtungen geformt werden kann. PLA hat als Verpackungsmaterial High-Density-Polyethylen, Low-Density-Polyethylen (LDPE), Polyethylenterephthalat und PS ersetzt.

Die Haupteigenschaften von PLA sind: i) die mechanische Beständigkeit und Wärmeempfindlichkeit sind denen von herkömmlichen Kunststoffen ähnlich; ii) Härte, Steifigkeit und Elastizitätsgrad sind PET ähnlich, iii) es kann Fette, Öle, Alkohol und aliphatische Moleküle enthalten, iv) geringe Beständigkeit gegen Säuren und Basen ist aber gute Beständigkeit gegen UV-Strahlung, v) es kann bedruckt werden und gefärbt, vi) es kann durch Standardmaschinen, die für traditionelle Kunststoffe verwendet werden, in Waren umgewandelt werden, vii) die Nachnutzungsphase kann die Kompostierung in Industrieanlagen beinhalten.

3. Polyhydroxyalkanoate

Polyhydroxyalkanote (PHAs) sind biologisch abbaubare Polymere, die von manchen Bakterien als Speichersubstanz in Form von intrazellulären Granulaten angereichert werden. PHA gehört zu den Biopolymeren, die die herkömmlichen petrochemischen Kunststoffe mit ihren parallelen Materialeigenschaften effektiv ersetzen können. Ihre Produktion im großen Maßstab ist jedoch noch immer durch die hohen Herstellungskosten im Vergleich zu herkömmlichen Kunststoffen auf Basis fossiler Brennstoffe begrenzt, da der PHA-Preis je nach Polymerzusammensetzung mit 2,2 bis 5,0 €/kg mindestens dreimal so hoch ist wie die wichtigsten Polymere auf petrochemischer Basis, die weniger als 1,0 €/kg kosten (Berechnungen im Jahr 2016).

In den meisten Unternehmen, die PHAs herstellen, werden meist Reinkulturen verwendet. Das Problem bei der Verwendung von Reinkulturen sind die Voraussetzungen für Sterilität, veredelte Substrate, wenn keine pflanzlichen Rohstoffe verwendet werden, was den Kommerzialisierungsprozess einschränkt. All diese Probleme sollen mit Mixed Microbial Cultures (MMCs) überwunden werden: Diese kombinieren die Umwandlung von Abfällen in eine wertschöpfende Produktproduktion. Die biologische Behandlung von Abwasser und Schlammmanagement zur Rückgewinnung von Kohlenstoff aus Abwasser als PHAs ist ein Weg, um die Umweltschutzinfrastruktur am Ende der Rohrleitung in Bioraffinerien umzuwandeln. Integrationsstrategien für die Produktion von MMC-PHA in Abwasserbehandlungsprozessen wurden für industrielle Prozessabwässer und kommunale Abwasserbehandlung vorgeschlagen.

Eines der am besten charakterisierten Mitglieder der PHA-Familie ist Polyhydroxybutirat (PHB), das von Mikroorganismen produziert wird, die es im Zellzytoplasma speichern. 1926 wurde erstmals eine mikrobielle Produktion von linearem Polyester aus D(-)-3-Hydroxybuttersäure als intrazelluläres Granulat entdeckt, die sowohl bei grampositiven als auch bei gramnegativen Bakterien unter Hungerbedingungen auftrat (Abb. 11). Die Kosten sind der Hauptnachteil der PHB-Produktion während der Industrialisierung. Die industrielle Herstellung von PHB ist teurer als die von Petroplastik. Die Produktion von PHB in großen Mengen wird auf etwa 4,4 USD/kg geschätzt, dh weitaus teurer als die Produktionskosten für Polypropylen, die nahe 1 USD/kg liegen. Die finanziellen Schwierigkeiten stehen zweifellos im Zusammenhang mit den Produktionskosten, sowohl vor- als auch nachgelagerten Prozessen. CA, 40 % bzw. 50 % der Gesamtproduktionskosten von PHB wurden den Rohmaterial- bzw. Trenn-/Reinigungssystemen zugewiesen. Bei Bioextraktionstechniken wird Gentechnik am häufigsten verwendet, um Mikroorganismen einzuführen, und sie sind in der Lage, PHB effektiv aus PHB-akkumulierenden Zellen zu extrahieren. Es gibt mehrere Ansätze, die untersucht wurden, darunter ein Bakteriophagen-vermitteltes Lysesystem und räuberische Bakterien, die besser sind als die herkömmlichen Extraktionsansätze, die umweltschädliche Lösungsmittel produzieren, mit höheren Abbaukosten. Aufgrund der nicht umwelt- und wirtschaftsunfreundlichen Eigenschaften herkömmlicher Extraktionsverfahren wird daher Bioextraktionssystemen mehr Aufmerksamkeit geschenkt. Gentechnik wird am häufigsten verwendet, um Mikroorganismen einzuführen, und sie sind in der Lage, PHB effektiv aus PHB-akkumulierenden Zellen zu extrahieren.

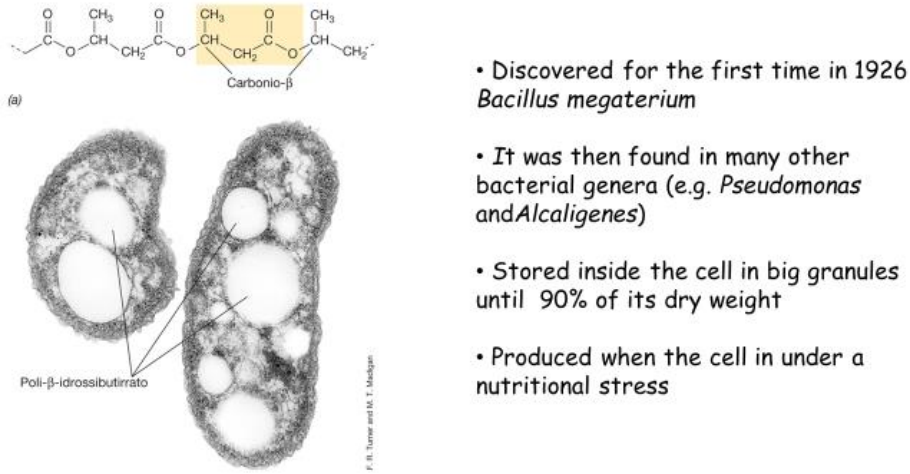


Abb. 11. Polyhydroxybutirat

Biotechnologie zur Altlastensanierung

Diese Einheit konzentriert sich im Wesentlichen auf die Technologien, die die Untersuchung der Mikrobiota in Böden oder komplexen Matrizen ermöglichen. Die wichtigsten Technologien sind unten dargestellt (Abb. 12).

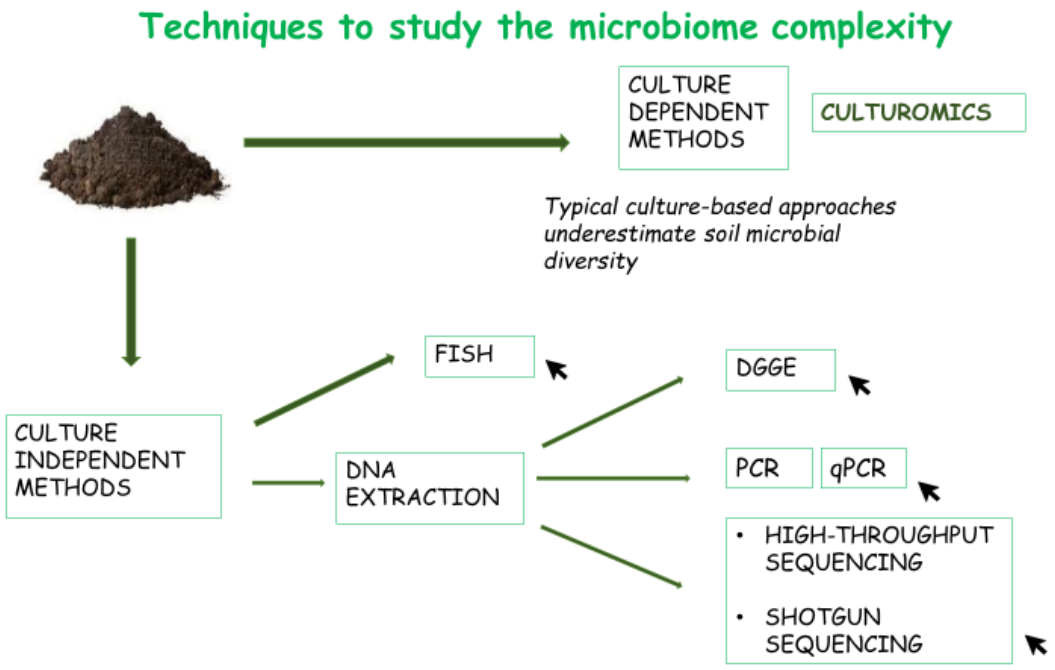


Abb. 12: Techniken zur Untersuchung der Mikrobiomkomplexität

Der kulturelle Ansatz ist in dem von Digit-Biotech produzierten Video gut beschrieben. Diese "klassische Methode" sieht die Identifizierung von Mikroorganismen durch die Isolierung von Reinkulturen vor, gefolgt von Tests, die einige morphophysiologische und biochemische Eigenschaften analysieren. Diese Analysen reichen oft nicht aus, um die meisten Arten von Mikroorganismen zu identifizieren und beschränken sich zudem auf kultivierbare Arten, die einen sehr geringen Prozentsatz aller in der Natur vorkommenden Arten ausmachen. Diese Tests haben auch die ernsthafte Einschränkung, dass sie einen beträchtlichen Zeitaufwand erfordern. Sie haben jedoch den großen Vorteil der Gewinnung durch den Isolierungsansatz von Zielmikroorganismen, die im Bioremediationsansatz verwendet werden können.

In den letzten Jahrzehnten hat die Forschung auf dem Gebiet der Umweltmikrobiologie gezeigt, dass mikrobielle Gemeinschaften eine funktionelle Rolle bei der Kontrolle von Ökosystemen spielen, die nicht einzelnen Arten, sondern den Gemeinschaften selbst als "funktionale Einheiten" zugeschrieben wird. Diese funktionelle Aktivität mikrobieller Gemeinschaften ist in vielen Fällen für wichtige Prozesse für den Menschen verantwortlich, darunter der biologische Abbau von Altabfällen in Kläranlagen und Deponien, die Kompostierung und allgemein alle Prozesse, bei denen chemische Umwandlungen der von die Aktivitäten stattfinden. Denaturierende Gradienten-Gelelektrophorese (DGGE), Real-Time-PCR (oder quantitative PCR), und der Gesamtgenom-Ansatz (Hochdurchsatz-Sequenzierung und Shotgun-Sequenzierung) sind die wichtigsten Technologien, die für die Untersuchung mikrobieller Populationen in der Umwelt verwendet werden.

DGGE: Es handelt sich um eine elektrophoretische Trenntechnik zur Trennung und Analyse von DNA-Fragmenten, die sich auch in der Nukleotidsequenz eines einzelnen Basenpaars unterscheiden. Bei der klassischen Elektrophorese, die auf Agarose- oder Acrylamidgel durchgeführt wird, werden DNA-Fragmente auf der Basis des Molekulargewichts getrennt; die Laufgeschwindigkeit nimmt parallel zur Längenzunahme des Fragments ab. Im Gegensatz dazu werden in der DGGE DNA-Fragmente mit gleichem Molekulargewicht nach dem Denaturierungsmuster getrennt. Das Vorhandensein von Hitze oder chemischen Denaturierungsmitteln ermöglicht die Denaturierung der beiden Filamentbestandteile eines doppelsträngigen DNA-Moleküls (dsDNA). Temperatur und Konzentration des Denaturierungsmittels, bei dem die Trennung der beiden Filamente erfolgt, hängen stark von der Sequenz des Fragments selbst ab. Ausschlaggebend sind insbesondere: Menge der Wasserstoffbindungen, die zwischen komplementären Basen aufgebaut werden und Art der Wechselwirkungen, die zwischen Basen aufgebaut werden, die auf demselben Strang benachbart sind (Stapelwechselwirkung). Ein DNA-Molekül hat daher Domänen mit charakteristischen Schmelztemperaturen oder Tm, bestimmt durch die Nukleotidsequenz. DNA-Fragmente, die im Molekulargewicht fast identisch sind, sich aber auch in einem einzigen Nukleotid unterscheiden, können durch voneinander verschiedene Tm- und Schmelzdomänen charakterisiert werden. Die DGGE-Analyse wird auf einem Polyacrylamidgel durchgeführt, das einen denaturierenden Gradienten enthält, so dass die dsDNA während des Laufs einer Erhöhung der Denaturierungsbedingungen mit nachfolgender Trennung an den Schmelzdomänen unterliegt. Im oberen Teil des Gels, wo milde Denaturierungsbedingungen vorliegen, die Schmelzdomänen bei niedrigeren Tm beginnen teilweise zu denaturieren, wodurch verzweigte Moleküle mit geringerer Mobilität entstehen. Die Zunahme der Denaturierungsbedingungen entlang des Polyacrylamidgels kann die vollständige Dissoziation von teilweise denaturierten Fragmenten in einzelsträngiger DNA (ssDNA) bestimmen. Experimentell wird die vollständige Dissoziation der beiden dsDNA-Stränge durch die Einführung von Domänen am Ende jedes Filaments verhindert, die durch einen hohen Gehalt an G + C und eine hohe Tm gekennzeichnet sind. An einem Ende der dsDNA werden durch Einbau einer GC-Klemme während der Amplifikationsreaktionen G + C-reiche Regionen künstlich erzeugt. Der Einbau der GC-Klemme wird durch die Verwendung von Primern ermöglicht, die durch eine Sequenz von ca. 30-40 GC am 5'-Ende gekennzeichnet sind. Das Vorhandensein der GC-Klemme der gleichen Sequenz am Ende jedes Moleküls bewirkt, dass die Unterschiede zwischen den Hubprofilen der analysierten Fragmente

hauptsächlich durch Variationen in der Sequenz der niedrigschmelzenden Domänen bestimmt werden. Da Tm durch die Nukleotidsequenz bestimmt wird, kann das Vorliegen einer einzelnen Mutation ein anderes Denaturierungsprofil und folglich einen anderen Elektrophoreselauf erzeugen. Daher kann das Wiederauftreten von Polymorphismen in hochkonservierten Genen von der DGGE analysiert werden und nützliche Informationen zur Charakterisierung der Struktur mikrobieller Gemeinschaften liefern. Tatsächlich erhält man bei der denaturierenden Gradienten-Gelelektrophorese ein elektrophoretisches Profil, das durch eine Reihe von Banden gebildet wird, in dem in erster Näherung die Anzahl der Banden ist proportional zur Anzahl der vorhandenen Arten und die Position jeder Bande ist für jede Art unterschiedlich. Die DGGE-Technik bietet daher einen einfachen Ansatz, um mikrobielle Gemeinschaftsprofile zu erhalten, mit denen räumliche und zeitliche Unterschiede in der Gemeinschaftsstruktur identifiziert oder Strukturänderungen als Reaktion auf Umweltstörungen überwacht werden können.

Echtzeit-PCR: Es ist eine Technik, die es ermöglicht, eine Ziel-DNA-Sequenz zu amplifizieren und gleichzeitig zu quantifizieren. Dabei werden fluoreszierende Farbstoffe wie Sybr Green verwendet, die in den kleinen Sulcus des DNA-Doppelstrangs interkalieren, oder Sonden mit spezifischen Sequenzen, die aus mit fluoreszierenden Mitteln markierten Oligonukleotiden bestehen. Die emittierte Fluoreszenz wird ständig gemessen und liefert "Echtzeit"-Informationen über die Menge des produzierten Amplikons. Aus einer Amplifikationsreaktion wird ein Graph mit einer sigmoidalen Kurve erhalten; diese setzt so schnell wie möglich ein, je größer die Menge an Ausgangs-DNA ist und wächst mit exponentiellem Trend weiter, bis sie einen Maximalwert (Plateau) erreicht, bei dem sich die Reaktion aufgrund der Erschöpfung der Substrate verlangsamt.

Bei der Untersuchung eines Real-Time-PCR-Graphen werden drei Parameter festgelegt:

- die Fluoreszenz-Basislinie oder Basislinienregion;
- die Schwellenlinie, parallel zur Grundlinie;
- der für jede Probe spezifische Schwellenwertzyklus oder CT identifiziert den Wert des PCR-Zyklus, in dem die exponentielle Phasenkurve die Schwellenwertlinie schneidet.

Die meisten Real-Time-PCR-Instrumente sind so programmiert, dass sie die Wellenlängen des SYBR Green-Emissions- und Anregungsspektrums (jeweils 495 nm und 537 nm) ablesen. Dieser Farbstoff ist sehr lichtempfindlich, er bindet nur an doppelsträngige DNA und damit nur an das neu synthetisierte Amplikon. Die Proben werden auf der Grundlage von Eichkurven quantifiziert, die unter Verwendung bekannter Mengen von 16 S rDNA-Genkopien erhalten wurden. Der Vergleich des von der unbekannten Probe emittierten Signals mit den zur Erstellung der Kalibrierkurve verwendeten Fluoreszenzwerten ermöglicht die Quantifizierung einer bestimmten mikrobiellen Spezies. Neben der quantitativen Messung von Zielbakterien ermöglichen Interkalatoren wie SYBR Green die Unterscheidung von Amplikons unterschiedlicher Länge und den Nachweis eventuell vorhandener unspezifischer Amplifikationen.

Sequenzierung der nächsten Generation: Die Besonderheit dieser 2006 eingeführten Technologie besteht nicht nur in der Möglichkeit, ein einzelnes DNA-Fragment auf einmal zu sequenzieren und diesen Prozess auf Millionen von Fragmenten gleichzeitig auszudehnen, sondern auch in der Fähigkeit, DNA-Fragmente in beide Richtungen zu sequenzieren.

Der erste Schritt umfasst einzelsträngige DNA-Fragmente, an deren Enden eindeutige Sequenzen, genannt "Index", auf einen Zellstrom geladen werden, wo sie auf einer Oberfläche eingefangen werden, die "Oligonukleotide noch" enthält, die zu den Indizes komplementär sind, auf denen sie werden für die Herstellung der Bibliotheken immobilisiert. Die Hybridisierung zwischen letzteren und den DNA-Fragmenten erfolgt durch Erhitzen und Kühlen, gefolgt von Inkubation mit spezifischen Reagenzien und einer isothermen Polymerase. Durch eine "überbrückte" Amplifikation wird jedes Fragment eindeutig von den anderen amplifiziert, wodurch ein Cluster von Klonen entsteht. Wenn die Cluster-Generierung abgeschlossen ist, sind die generierten Modelle nach entsprechender Denaturierung bereit für die eigentliche Sequenzierung.

Illumina verwendet eine Technologie, die auf kettenterminierenden fluoreszierenden Nukleotiden mit einem OH bei 3' basiert; dies stellt sicher, dass eine einzige Base pro Zyklus eingearbeitet wird. Es folgt ein Bildgebungsschritt, um das in jedem Cluster eingebaute Nukleotid zu identifizieren, und ein chemischer Schritt, um die fluoreszierende Gruppe und das terminale OH zu entfernen, um den Einbau einer anderen Base im nächsten Zyklus zu ermöglichen.

Am Ende der Sequenzierung, die ca. 4 Tage dauert, wird die Sequenz jedes Clusters Selektionsprozessen (Trimming) unterzogen, um die minderwertigen Produkte zu eliminieren. Bei der Datenanalyse werden die Fragmente unterschiedlicher Länge ausgerichtet und überlagert, so ist es möglich, die Abfolge des Ausgangsfilaments zu erkennen. In einem Standardverfahren werden mindestens 40-50 Millionen Sequenzen analysiert.

Die Shotgun-Sequenzierung ist die Sequenz aller Genome, die in einer komplexen Matrix, wie einer Bodenprobe, vorhanden sind. Die Shotgun-Sequenzierung ist daher der effizienteste Weg, um ein großes Stück DNA zu sequenzieren. Dazu wird die Ausgangs-DNA nach dem Zufallsprinzip in viele kleinere Stücke zerlegt, eine Art Schrotflinte, wobei jedes dieser Stücke dann einzeln sequenziert wird. Die aus den verschiedenen Stücken erzeugten resultierenden Sequenzlesevorgänge werden dann von einem Computerprogramm analysiert, wobei nach Sequenzabschnitten von unterschiedlichen Lesevorgängen gesucht wird, die miteinander identisch sind. Wenn identische Regionen identifiziert werden, werden sie miteinander überlappt, wodurch die beiden Sequenzlesevorgänge zusammengefügt werden können. Dieser Computerprozess wird immer wieder wiederholt und liefert schließlich die vollständige Sequenz des Ausgangsstücks der DNA.

Mikrobielle Technologien für die Gesundheit von Honigbienen

Zahlreiche biotische und abiotische Belastungen, wie der massive Einsatz von Pestiziden in der Landwirtschaft und der Klimawandel, gefährden das Überleben bestäubender Insekten mit potenziell schädlichen Folgen sowohl für Agrarökosysteme als auch für natürliche Systeme. Tatsächlich sind Bienen für die Bestäubung von 84% der Kulturpflanzenarten verantwortlich, von denen 35% von globaler Bedeutung sind und 78% der Wildpflanzen. Es genügt zu sagen, dass allein 70% der Saatkulturen (wie Karotten, Zwiebeln, Knoblauch usw.) strikt auf Insektenbestäubung angewiesen sind, ebenso wie 80% der 264 interessierenden Kulturpflanzenarten in Europa. Daraus folgt, dass die Aktivität bestäubender Insekten, einschließlich Bienen, auf wirtschaftlicher Ebene eine wesentliche Rolle spielt, deren monetäre Schätzung allein in Europa etwa 15 Mrd. € / Jahr beträgt, während sie weltweit auf 153 Mrd. € / Jahr anwächst.

Neben einem unkalkulierbaren Wert für die Erhaltung der Biodiversität und des Gleichgewichts in den verschiedenen Ökosystemen liefern Bienen also Honig, Bienenwachs, Propolis, Pollen und Gelée Royale: In Europa ergaben die 2010 erhobenen Daten eine Produktion von rund 220 000 Tonnen 000 Honig mit Preisen zwischen 1,50 und 40 €/kg je nach Herkunftsgebiet. Oder in Australien bewegt sich die Produktion von Honig und Bienenwachs jährlich um einen Handelswert von 90 Millionen US-Dollar, was einmal mehr die Bedeutung der Imkerei im Panorama unterstreicht. Weltwirtschaft. Honigbienenvölker sind von 6 Millionen in den 1940er Jahren auf heute etwa 2,6 Millionen rapide zurückgegangen. Der hohe jährliche Verlust an Bienenvölkern wird immer noch beobachtet und ist für Imker zur Norm geworden.

Bruten, die von "Colony Collapse Disorder" (CCD) oder "Hive Depopulation Syndrome" betroffen waren, zeigten ebenfalls signifikante Anzeichen eines Ungleichgewichts. Die Ursachen dieses Syndroms sind noch unklar, es wird jedoch vermutet, dass sie auf veränderte Umweltfaktoren, Mangelernährung, das Vorhandensein von Krankheitserregern und den massiven Einsatz von Insektiziden zurückzuführen sind. Die Symptomatologie sieht das Vorhandensein von Bruten, die ihre Larven trotz Anwesenheit der Königin verlassen, und Appetitlosigkeit auf Pollen- und Nektarvorräte, die nicht sofort verzehrt werden (Abb. 13).

Eine der möglichen Ursachen für dieses Absterben kann mit der Darmmikrobiota-Dysbiose als mikrobielle Veränderung in Bezug auf Menge und Zusammensetzung zusammenhängen. Mit diesem Begriff bezeichnen wir das Phänomen, das die positiven Funktionen der Mikrobiota negativ beeinflusst und mit spezifischen Stoffwechselstörungen verbunden ist. Tatsächlich könnten diese Mängel ernsthafte Probleme für die Entwicklung junger Erwachsener verursachen, indem sie ihre Fähigkeit beeinträchtigen, Resistenzgene zu entwickeln, einschließlich derer für die Synthese von Vitellogenin, und die Funktionen des Immunsystems hemmen, da nachgewiesen wird, dass dieselbe Mikrobiota die seine Wirksamkeit (Abb. 14). Vor einigen Jahren haben wir versucht zu verstehen, welche Faktoren die Mikrobiota destabilisieren können und kamen zu dem Schluss, dass Dysbiose sowohl durch biotische als auch durch abiotische Faktoren verursacht wird. Betrachtet man biotischen Stress, so hat sich gezeigt, dass die Ernährung, das Vorhandensein bestimmter Krankheitserreger und Erkrankungen (zB CCD) sowie widrige Umweltbedingungen eine grundlegende Rolle spielen. Der Nährstoffmangel wirkt sich destruktiv auf die normale Entwicklung der mikrobiellen Darmflora aus, was die Sterblichkeit der

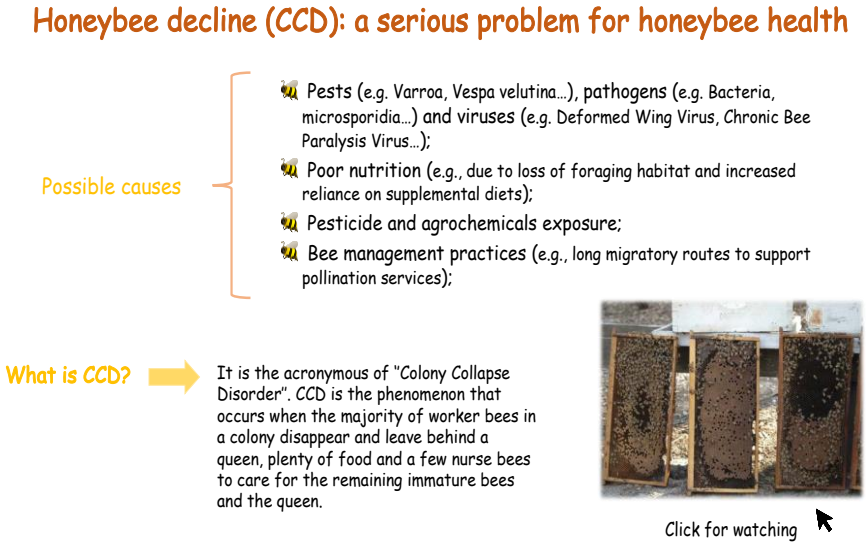


Abb. 13. Einblicke in die Koloniekollaps-Störung

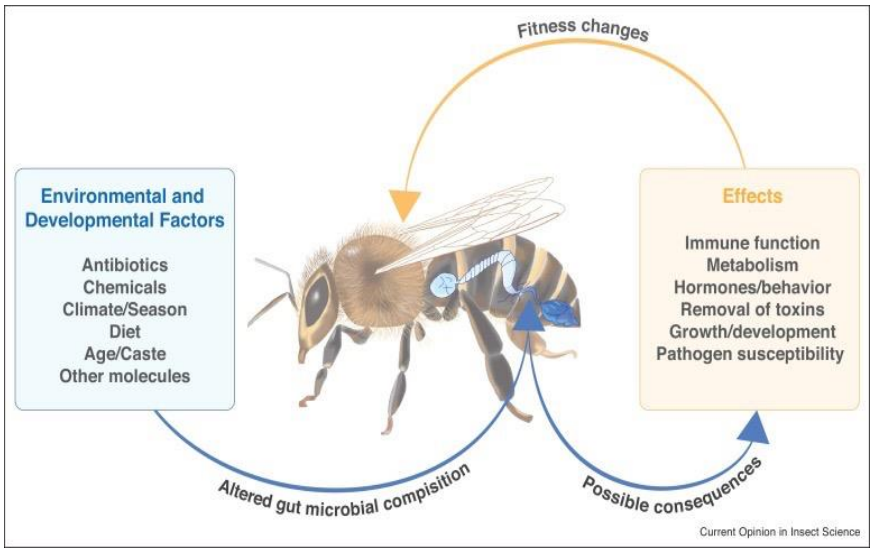


Abb. 14. Folgen einer veränderten mikrobiellen Zusammensetzung des Darms bei Bienen

Honigbienen sowie die Anfälligkeit für Krankheiten und Krankheitserreger erhöht. Darüber hinaus induzieren die anormalen Temperaturen bei den Wirten einen Stresszustand, der dramatische Auswirkungen auf die Symbionten hat.

Bei abiotischen Stressoren sind die Schäden fast ausschließlich auf den Einsatz von Insektiziden, Fungiziden, Akariziden und Antibiotika zurückzuführen. Tatsächlich besteht die Gefahr, dass die Bienen während der Nahrungssuche indirekt aufgenommen werden und die Wirkstoffe sowohl auf den behandelten Hauptkulturen als auch auf den benachbarten, der Drift ausgesetzten Pflanzen treffen. Dies könnte zu ernsthaften Problemen und Ungleichgewichten im Stoffwechsel und der Immunabwehr führen: Tatsächlich besteht die Möglichkeit, dass die Exposition gegenüber bestimmten Substanzen die Fähigkeit der Bienen beeinträchtigt, ihre mikrobielle Darmpopulation zu regulieren.

Aus diesen Gründen zielt eine der innovativsten Zukunftsperspektiven darauf ab, die tiefgreifende Beziehung zwischen Mikroorganismen und Honigbienen zu verstehen, um ihre dramatische Lebensdauer und Bedingungen zu verbessern.

Darmdisbiose: ein Beispiel

Angesichts des wachsenden Interesses der Öffentlichkeit an diesem Produkt fällt die erste objektive Analyse auf die Wirkung von Glyphosat (N-Phosphonomethyl-Glycin). Es ist ein nicht-selektives systemisches Nachauflaufherbizid, also ein Totalherbizid. Sein Wirkmechanismus unterbricht den Stoffwechselweg, der für die Synthese von Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan verantwortlich ist, und hemmt die Synthese von 3-Phosphoshikimat-1-Carboxyvinyltransferase (EPSP-Synthase). Dieses Herbizid gilt seit jeher als eines der am wenigsten giftigen Produkte für Tiere, da ihnen dieser Stoffwechselweg fehlt. Trotzdem wurde gezeigt, dass es Nicht-Zielorganismen mit hochtoxischen Wirkungen gegenüber Regenwürmern, Mikroalgen, Wasserbakterien, Rhizosphäre und Endophyten beeinflussen kann.

Insbesondere Motta et al. (2018) führten eine Studie zur Charakterisierung der Mikrobiota von Bienen durch, die Glyphosat ausgesetzt waren, und kamen zu dem Schluss, dass die absolute Häufigkeit von *S. alvi*, *G. apicola*, *Lactobacillus* sp. und *Bifidobacterium* sp. (Abb. 15) deutlich zurückgegangen ist.

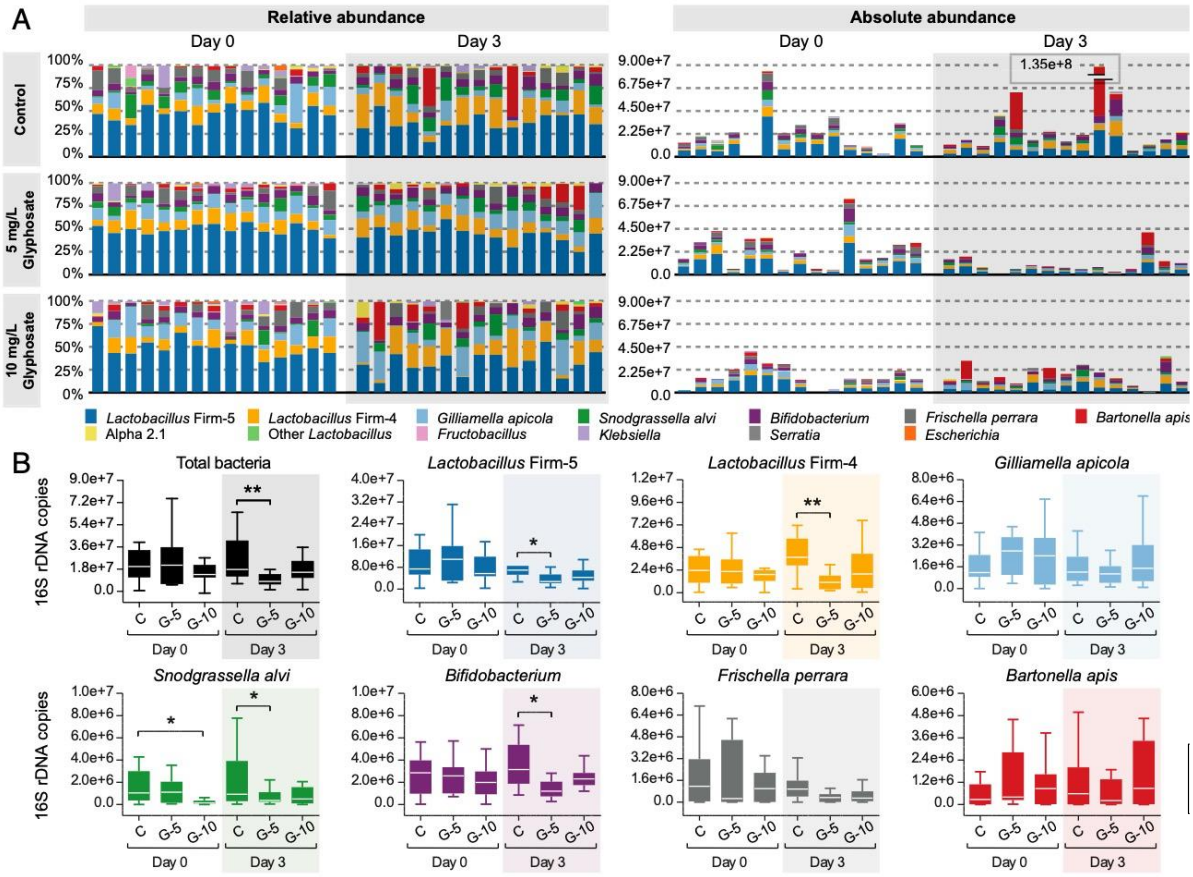


Abb. 15. Analysen zur Bienendarmmikrobiota

Das Produkt beeinträchtigte die Bakterienflora, indem es ihr Wachstum stoppte, ohne sie jedoch direkt abzutöten. Daher wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Wirkung auf die Zellteilung in den frühen Tagen der Kolonisation abnahm. Die Bienen, die auf dem Feld auf das Herbizid gestoßen sind, hätten den Wirkstoff nämlich im Inneren des Bienenstocks getragen, der, da er sehr stabil und wasserunlöslich ist, lange Zeit auf der Oberfläche hätte verbleiben können. Auch im Feld bedeutet Persistenz, dass die Kontamination lange anhalten kann.

Wie wird die Mikrobiota erworben?

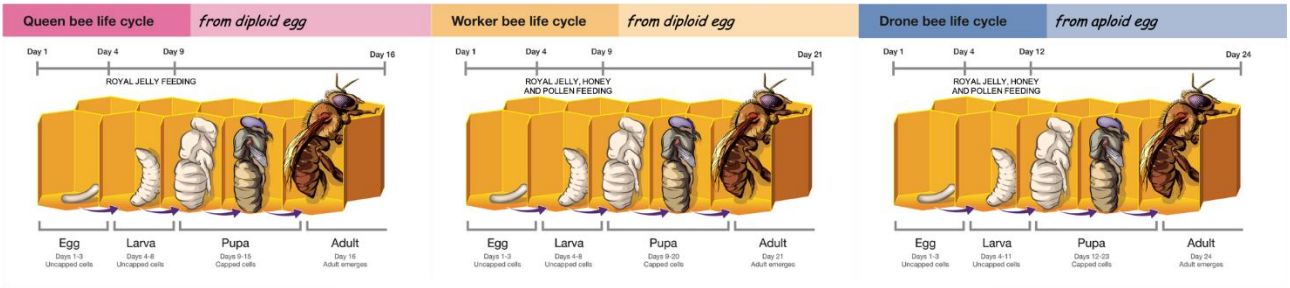


Abb. 16. Der Wachstumszyklus einer Biene

Natürliche Bakterien, die von Honigbienen aus Blüten aufgenommen werden, während sie Nektar und Pollen sammeln, befinden sich hauptsächlich im Mitteldarm und Hinterdarm der Honigbiene. Die bei Honigbienen natürlich vorkommenden Darmbakterien sind dynamisch. Während der Entwicklung der Larven (Abb. 16) schwankt die Bakterienpopulation. Larven erhalten einige Bakterien von den Ammenbienen, die sie füttern. Während der Verpuppung wird die Darmschleimhaut abgestoßen und der Darm einer neu aufkommenden erwachsenen Honigbiene ist steril. Der Darm wird schnell wieder mit charakteristischen Mikrobiota besiedelt. Wie kommt es dazu? Hauptwege sind oralTrohallaxis, Interaktion mit Bienenstockmaterial und fäkal-orale Übertragung. Insbesondere beginnt sich die charakteristische Mikrobiota erwachsener Bienen etwa vier Tage nach dem Flimmern zu entwickeln.

Obwohl die Faktoren, die die Entwicklung der Mikrobiota für jedes Lebewesen ermöglichten, noch unbekannt sind, ist es bewiesen, dass soziale Bienen je nach Familie, zu der sie gehören, eine charakteristische Mikroflora besitzen. Es hat sich zum Beispiel gezeigt, dass die Analyse der Mikrobiota verschiedener Gattungen von eusozialen corbiculaten *Apoidea* wie *Bombus* spp., *Megachile* spp. und *Apis* spp., die wichtigsten Bakteriengattungen rezidivierend waren (*Snodgrassella* spp., *Gilliamella* spp., *Bifidobacterium* spp. und *Lactobacillus* spp.), aber die Arten variierten in Bezug auf die Insektenarten. Daher die Hypothese, dass die Mikrobiota das Ergebnis einer dynamischen Koevolution zwischen Mikroorganismen und Wirten ist, abhängig von der Umwelt und den genotypischen Variationen, denen die Arten im Laufe der Jahrhunderte ausgesetzt waren, deren Reichtum auch mit der Größe einzelner Bienen und ganzer Völker korreliert. Tatsächlich ist die Etablierung einer artspezifischen mikrobiellen Flora das Ergebnis einer langen Selektion, bei der die optimalen Nutzverhältnisse sowohl für die Mikroorganismen als auch für die Wirte festgestellt wurden.

Wer und wo sind sie?

Es wurde geschätzt, dass sich im Darm von erwachsenen Arbeiterinnen etwa 1 Milliarde Bakterienzellen befinden, von denen 95% speziell im Hinterdarm lokalisiert sind (Abb. 17). Dabei wurde eine spezifische Unterscheidung zwischen Ileus und Rektum festgestellt; in den ersten drei Arten von

Proteobakterien wie *G. apicola*, *F. perrara* und *S. alvi*, die einen dichten Biofilm entsprechend den Malpighischen Röhren bilden und sich entlang der Ileumwand fortsetzen.

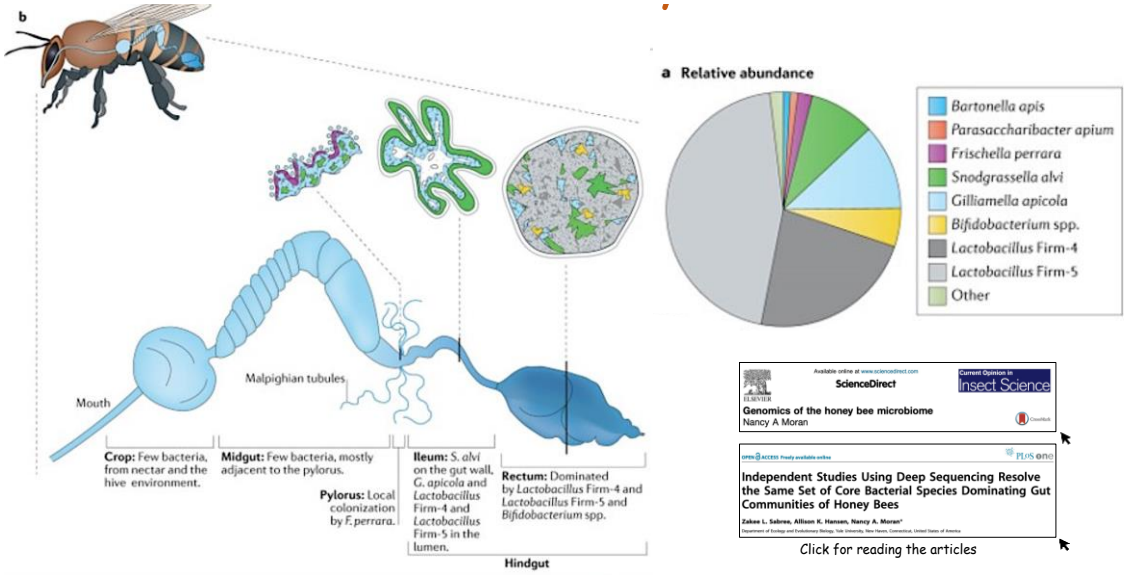


Abb. 17. Die Kernbienenmikrobiota

Im Rektum herrscht jedoch eine dichte Bakteriengemeinschaft vor, die aus drei Klassen von Gram-positiven, wie *Firmicutes* (Firm-4, Firm-5) und Bifidobakterien besteht. Was den Mitteldarm betrifft, so wurde festgestellt, dass hauptsächlich *Lactobacillus* spp. und *Acetobacteraceae*, d. h. jene Taxa, die auch in Pollen, Nektar und allgemeiner im Bienenstock vorkommen. Es kann daher gesagt werden, dass im Mitteldarm keine vorangepasste Mikrobiota existiert und dass diese in Abhängigkeit von der Umgebung und den Essgewohnheiten des Einzelnen variiert. Quantitativ gesehen gibt es hier also eine viel weniger reichhaltige Flora als im Rektum. Der Mitteldarm enthält auch wenige Bakterien, und diese sind im proventrikulären Bereich neben dem Hinterdarm konzentriert.

Was sind die Funktionen der Darmmikrobiota?

In den letzten Jahren hat sich die wissenschaftliche Gemeinschaft zunehmend für die Rolle der Mikrobiota für das Wohlergehen von Honigbienen interessiert (Abb. 18). Zahlreiche Studien und Forschungen haben gezeigt, dass Interaktionen mit dem Wirt sowohl auf metabolischer und ernährungsphysiologischer Ebene als auch in Bezug auf die Immunantwort auf Krankheitserreger unterstützende Wirkungen haben. Was die Nahrungsergänzung angeht, ist eine ausgewogene Bakterienflora für eine korrekte Aufnahme von Nährstoffen notwendig, da sie dank ihrer enzymatischen Aktivität am Abbau komplexer Zucker beteiligt ist. Der Artenreichtum ist nicht nur für das Vorhandensein von Cellulasen, Hemicellulasen und ligninolytischen Enzymen im Darm verantwortlich,

die für den Verdauungsprozess von Pollenkörnern nützlich sind, sondern ermöglicht auch die Koexistenz verschiedener Zuckerkatalysewege (insbesondere für *Gammaproteobakterien*, *Firmicutes* und *Bifidobacteriaceae*). Tatsächlich wurde geschätzt, dass 91% der Proteintranskripte, die mit der Verdauung von Pflanzenmakromolekülen und den Fermentationsphänomenen von monomeren Untereinheiten verbunden sind, von Bakterien produziert werden. Ein weiteres konkretes Beispiel betrifft Pektin-Lyasen, die in der Lage sind, die in den Zellen der Pollenkörnerwand vorhandenen Pektine abzubauen. Letzteres ist auch ein ausgezeichneter Indikator für die hohe genetische Variabilität und Anpassungsfähigkeit innerhalb derselben Spezies von Mikroorganismen. Tatsächlich hat sich gezeigt, dass nur einige Stämme von *G. apicola* sie besitzen, während andere davon völlig frei sind. Die Bedeutung einer größeren Verdauungskapazität und damit der Fähigkeit, nicht abbaubare Nährstoffe zu verstoffwechseln, wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen. (Zhenget al. (2017) zum Beispiel). Durch den Vergleich von Bienen mit normaler Mikrobiota und anderen ohne jegliche Art von Darmflora zeigten sie deutliche physiologische Unterschiede. Bei ersteren beeinflussten die Symbionten die Darmgröße, das Gewicht der Individuen, die Werte von Vitellogenin und Insulin sowie die Zuckerempfindlichkeit positiv. Diese Ergebnisse legten dann nahe, dass die Mikrobiota den Appetit und das Wachstum des Bienenkörpers durch die Zunahme von Signalen im Zusammenhang mit der Anwesenheit von Insulin beeinflussen könnte.

Neben der Hydrolyse komplexer Kohlenhydrate produzieren Darmmikroorganismen nützliche Stoffwechselsubstrate wie Vitamin B und andere und kurze Fettsäureketten. Beispielsweise wurde festgestellt, dass die Gattungen *Lactobacillus* sp. und *Bifidobacterium* sp. sind an den Fermentationsprozessen von Pollen und Nektar beteiligt, so dass sie für den Vitaminwert von Honig verantwortlich sind. Das Phänomen der Symbiose mit dem Wirt geht über die Ernährung und den Stoffwechsel hinaus: Die Mikrobiota spielt eine wichtige Rolle bei der Unterstützung des Immunsystems. Tatsächlich könnten die Bakterien in erster Linie die Produktion der bieneneigenen Abwehrmoleküle direkt anregen. Nach dem Kontakt zwischen der Epitheloberfläche und dem Peptidoglycan (Hauptbestandteil der Zellwand grampositiver Bakterien) das Immunsystem könnte die Gene aktivieren, um 6 antimikrobielle Peptide zu produzieren, wie zum Beispiel: Abaecin, Hymenoptaecin, Apidicin, Defensin-1 und Defensin-2. Die Produktion dieser Verbindungen wird dann durch die Veränderungen der mikrobiellen Membranen selbst verstärkt und kann auch durch Exposition gegenüber einigen pathogenen und nicht-pathogenen Mikroorganismen induziert werden. *Frischella perrara* zum Beispiel, ein Symbiont, der die Ileumregion im Enddarm besiedelt, stimuliert vor allem die Produktion von Apidicin. Zweitens kann die Mikrobiota direkt für die Produktion antimikrobieller Verbindungen verantwortlich sein, was unter anderem durch zahlreiche Studien bestätigt wird. Saraivaet al. (2015), zum Beispiel hat dies aufgenommen.

Generic function of the honey bee gut microbiota	Specific function	Target microorganisms (where available)
Nutritional support	Source of vitamins, fatty acids, amino acids	-
	Lignin degradation	*Fructobacillus* spp.
	Sugar uptake systems	*Gammaproteobacteria*, *Firmicutes*, *Bifidobacteriaceae*
	Breakdown of plant-derived macromolecules	*Gammaproteobacteria*, *Firmicutes*, *Bifidobacteriaceae*
	Pectin degradation activity (strain specific)	*G. apicola*
	Aerobic oxidation of the end-products of the fermentation process	*S. alvi*
	Glycoside hydrolase activities	Lactic acid bacteria
	Trehalose degradation IV pathway	*Bifidobacterium* spp.
Direct stimulation of the bee's immune system	Increased expression level of antimicrobial peptides (AMPs) under pathogen exposure in bee larvae	–
	Increased expression level of selected AMPs in bee larvae upon feeding with probiotic bacteria	–
	Strong positive correlation between the amount of total honey bee gut bacteria and transcript levels AMPs	–
Host protection: other strategies	Antimicrobial activity against *Paenibacillus larvae*, *Melissococcus plutonius* and *Ascosphaera apis*	*Bacillus* spp., *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.
	Biofilm formation and structures resembling extracellular polymeric substances	LAB symbionts from honey crop
	Biosynthesis of cell wall exopolysaccharides	"Firm4" and "Bifido" groups
	Genes encoding a relevant number of functions related to biofilm formation and host interaction (Type IV pili, outer membrane proteins, and secretion)	*G. apicola* and *S. alvii*

Abb. 18. Funktionen der Bienendarmmikrobiota

Was können wir tun?

Nach unseren und allgemeinen Erfahrungen bei Mensch und Tier können biotische und abiotische Belastungen die Zusammensetzung der Darmmikrobiota negativ beeinflussen und somit spezifische Veränderungen der Mikroorganismenaktivitäten auf Darmebene bewirken.

Wir müssen uns fragen, ob irgendeine Art von Mikrobiota-Modulation durch die Verabreichung ausgewählter Stämme diese Störung wiederherstellen, das Bienensterben reduzieren und/oder die Gesundheit der Honigbienen verbessern könnte.

Probiotika sind „lebende Mikroorganismen, die bei Verabreichung in ausreichender Menge einen Nutzen für die Gesundheit des Wirts bringen, ausgenommen Hinweise auf Biotherapeutika und nützliche Mikroorganismen, die nicht in Lebensmitteln verwendet werden" (FAO/WHO, 2001). Ihre Verabreichung darf daher nicht mit negativen Auswirkungen auf Organismen und Umwelt verbunden sein. Die Wirkungsweise dieser Mikroorganismen lässt sich in folgende Funktionen zusammenfassen:

- SCHUTZFUNKTION: Dislokation von Krankheitserregern, Konkurrenz um Nährstoffe, Konkurrenz mit Rezeptoren und Produktion antimikrobieller Moleküle (zB Bakteriocine, organische Säuren ...);
- STRUKTURFUNKTION: Barrierewirkung, Biofilm an der Darmhaarwand, Entwicklung des Immunsystems;

- STOFFWECHSELFUNKTION: Differenzierung und Vermehrung von Darmepithelzellen, Katalyse von krebserregenden Substanzen in der Nahrung, Synthese von Vitaminen, Fermentation von unverdaulichem Zucker, Ionenabsorption und Energieeinsparung.

Der Hauptwirkungsmechanismus von Probiotika scheint jedoch die Stimulierung des Immunsystems zu sein: Nach der Kohäsion mit der Darmwand können sie eine Reihe von Kaskadensignalen stimulieren, die die Synthese antimikrobieller Peptide aktivieren. In der Praxis sind sie in der Lage, die zuvor beschriebenen Aufgaben, die die Mikrobiota der Biene von Natur aus erfüllt, zu erfüllen und sich als hypothetisch optimales Hilfsmittel zu deren Sicherung und Optimierung sowie zur Verbesserung der Lebensaussichten der Biene zu erweisen.

Wie bei der menschlichen und tierischen Ernährung sind die wichtigsten Bakterien, die zu diesen Vorteilen in der Lage sind, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacillus* spp.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Einsatz von Probiotika vor kurzem auch im Bienenstock selbst evaluiert wurde. Obwohl Bienen lieber frischen Pollen verzehren, müssen sie sich unter bestimmten Bedingungen, wie Saisonalität, mit den gespeicherten Reserven selbst versorgen. Die feuchte Umgebung (50-60% RH), die nach der Pollensammlung entsteht, erhöht das Risiko eines unkontrollierten Bakterien- und vor allem Pilzwachstums. Es besteht eine klare Notwendigkeit, die Bestände im Bienenstock zu erhalten, um Infektionen zu vermeiden, die tödliche Folgen haben könnten, wie zum Beispiel verkalkte Larven durch *Ascosphaera apis* oder Darminfektionen durch *Nosema* spp.

Overview of beneficial microorganism applications for the treatment of the main honey bee microbial infections

Honey bee disease	Infection dose	Microorganisms/metabolites	Source	Reported effect(s)	References
P. larvae - AFB	10^3 and 10^4 spores/ml	*L. kunkeei, L. mellis, L. kimbladii, L. kullabergensis, L. helsinborgensis, L. melliventris, L. apis, L. mellifer, B. asteroides* and *B. coryneforme* (10^7 bacteria/ml)	Honey crop	Reduced larvae mortality	Forsgren et al. 2010
	Not described	*B. thuringiensis* HD110, *B. laterosporus* BMG65.	Honey bee gut	Reduced larvae mortality	Hamdi and Daffonchio 2011
M. plutonius - EFB	10^7–10^6-10^5 bacteria/ml	*L. kunkeei, L. mellis, L. kimbladii, L. kullabergensis, L. helsinborgensis, L. melliventris, L. apis, L. mellifer, B. asteroides* and *B. coryneforme* (10^7 bacteria/ml)	Honey crop	Reduced larvae mortality	Vásquez et al. 2012
N. ceranae	1st trial: 10^4 spores/µl 2nd trial: natural infection	*L. kunkeei* Dan39, *L. plantarum* Dan91 and *L. johnsonii* Dan92, *B. asteroides* DSM 20431, *B. coryneforme* C155, *B. indicum* C449. (10^6-10^7 cfu/ml of sugar syrup)	Honey bee gut	Reduced spore detection	Baffoni et al. 2016
Nosema spp.	10^3 spores/µl	*P. apium* C6 (10^6 cfu/500 µl)	2nd instar larvae	Reduced spore detection	Corby-Harris et al. 2014
	Diseased bees	*L. johnsonii* CRL1647 (10^5 cfu/ml)	Honey bee gut	Reduced spore detection	Audisio et al. 2015
	Diseased bees	10^5 spores/mL of *Bacillus subtilis* Mori2 spores	Honey	Reduced spore detection	Sabaté et al. 2012

Adapted from Alberoni et al. 2016

Verweise

EFSA (2009). Bee mortality and bee surveillance in Europe.CFP/EFSA/AMU/2008/02

Motta EVS, Raymann K, Moran NA. 2018. Glyphosate perturbs the gut microbiota of honeybees. Proc Natl Acad Sci USA, pp. 1-6

Zheng H, Powell JE, Steele MI, Dietrich C, Moran NA. 2017. Honeybee gut microbiota promotes host weight gain via bacterial metabolism and hormonal signaling. Proc Natl Acad Sci USA, 114: 4775-4780

Saraiva MA, Zemolin APP, Franco JL, Boldo JT, et al. 2015. Relationship between honeybee nutrition and their microbial communities. Antoine Van Leeuwenhoek, 107: 921-933

FAO/WHO (2001). Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Food and Agriculture Organization of the United States, World Health Organization

Kainthola J, Kalamdhad AS, Goud VV. 2019. A review on enhanced biogas production from anaerobic digestion of lignocellulosic biomass by different enhancement techniques. Process Biochemistry, 84: 81-90

Shamurad B, Sallis P, Petropoulos E, Tabraiz S, Ospina C, Leary P, et al. 2020. Stable biogas production from single-stage anaerobic digestion of food waste. Applied Energy, 263: 114609

Kumar M, Dutta S, You S, Luo G, Zhang S, Show PL, et al. 2021. A critical review on biochar for enhancing biogas production from anaerobic digestion of food waste and sludge. Journal of Cleaner Production, 127143

Azhar, S. H. M., Abdulla, R., Jambo, S. A., Marbawi, H., Gansau, J. A., Faik, A. A. M., & Rodrigues, K. F. (2017). Yeasts in sustainable bioethanol production: A review. Biochemistry and Biophysics Reports, 10, 52-61.

Galbe M, Zacchi G. 2007. Pretreatment of lignocellulosic materials for efficient bioethanol production. Biofuels, 41-65.

Kim S, Dale BE. 2004. Global potential bioethanol production from wasted crops and crop residues. Biomass and bioenergy, 26(4): 361-375.

Vilpoux O, Averous L. 2004. Starch-based plastics. Technology, use and potentialities of Latin American starchy tubers, 521-553.

Sin LT. 2012. Polylactic acid: PLA biopolymer technology and applications. William Andrew.

Koh JJ, Zhang X, He C. 2018. Fully biodegradable Poly (lactic acid)/Starch blends: A review of toughening strategies. International journal of biological macromolecules, 109: 99-113.

Poltronieri P, Kumar P. 2017. Polyhydroxyalkanoates (PHAs) in industrial applications. Handbook of Ecomaterials. Cham: Springer International Publishing, 1-30.

Project website: www.digit-biotech.eu

The European Commission's support for the production of this publication does not constitute an endorsement of the contents, which reflect the views only of the authors, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.