



LOEWE

ABSCHLUSSBERICHT



LOEWE-Schwerpunkt
CompuGene – Computergestützte Verfahren zur
Generierung komplexer genetischer Schaltkreise

Inhalt

- 2 Statement der Koordinatoren
- 3 Projektinhalte
- 3 Wissenschaftlich-technische Ausgangslage
- 3 Im Rahmen des LOEWE-Projekts erreichte Erkenntnisse und getätigte Entwicklungen
- 5 Erreichte Strukturentwicklung
- 7 Erreichte Bedeutung/Stellung im Themen-/Forschungsfeld
- 8 Wichtigste Meilensteine des Projekts
- 10 Weitere Informationsmöglichkeiten
- 10 Zahlen und Fakten
- 11 Kurzvorstellung der beteiligten Hochschulen und Forschungsinstitute
- 12 Impressum

Die synthetische Biologie beschäftigt sich mit der Entwicklung molekularbiologischer Verfahren, um Zellen mit neuen Fähigkeiten auszustatten. In den letzten Jahren entwickelte sich das Feld rasant und brachte neue Lösungen für die Biomedizin, Biotechnologie und Materialforschung hervor. Mit der Förderung des LOEWE-Schwerpunkts CompuGene konnte der Ausbau der synthetischen Biologie an der TU Darmstadt unter Beteiligung von sieben Fachbereichen vorangetrieben werden. Der Forschungsansatz folgt dabei einer ingenieurwissenschaftlichen Herangehensweise an die Molekularbiologie, bei der anhand von Computersimulationen genetische Elemente zu neuen molekularen Systemen kombiniert werden. In CompuGene wurden dadurch beispielsweise unter Verwendung von RNA-Regulatoren vollkommen neue Systeme aufgebaut, die Boolesche Berechnungen innerhalb der Zelle mit hoher Präzision durchführen können. Der verfolgte Ansatz erforderte ein interdisziplinäres Umfeld, das an der TU Darmstadt in den letzten Jahren systematisch aufgebaut wurde. Die Interdisziplinarität stellte jedoch auch eine besondere Herausforderung dar, da Wissenschaftler*innen und Ingenieur*innen aus Biologie, Chemie, Physik, Informatik, Elektrotechnik, Maschinenbau und Philosophie eine gemeinsame Sprache finden müssen. Insbesondere für die Nachwuchswissenschaftler*innen stellte dies eine für die Promotion neue Aufgabe dar, die jedoch durch das gemeinsame *Modelling Lab*, durch viele Arbeitstreffen, dem gemeinsam organisierten Symposium und letztendlich durch die enge Verzahnung der Teilprojekte sehr gut gemeistert wurde. Die durch CompuGene geförderte Juniorprofessur „*Computer-aided Synthetic Biology*“ sowie die neu etablierte Robotik-Plattform stellen weitere wichtige Elemente in der Etablierung der synthetischen Biologie an der TU Darmstadt dar. Internationale Sichtbarkeit in der synthetischen Biologie wurde durch den international besetzten wissenschaftlichen Beirat, durch die Gast sprecher-Seminare und ein von den Promovierenden und Postdocs organisiertes internationales Symposium erzielt. Somit konnte das Thema Synthetische Biologie innerhalb der Förderperiode von einem *emerging field* zu einem *Centre for Synthetic Biology* an der TU Darmstadt entwickelt und etabliert werden. Das Centre hat am 01.01.2020 seine Arbeit aufgenommen. Der LOEWE-Schwerpunkt CompuGene, der von 2016 bis 2019 gefördert wurde, hat somit in beeindruckender Weise die TU Darmstadt auf die Landkarte der synthetischen Biologie nicht nur in Deutschland, sondern auch im internationalen Umfeld gesetzt.



Prof. Dr. Beatrix Süß

Prof. Dr. Heinz Koepl

Koordination des LOEWE-Schwerpunkts CompuGene
Technische Universität Darmstadt

Projekthalte

Wissenschaftlich-technische Ausgangslage

Das in der Biologie üblicherweise angewendete *trial-and-error*-Verfahren ist eine sehr zeitaufwendige, kostspielige und arbeitsintensive Herangehensweise. In den Ingenieurwissenschaften ist seit jeher die gezielte, zweckgerichtete Entwicklung und Konstruktion von Maschinen oder Herstellungsverfahren das gängige Vorgehen. Die Synthetische Biologie kombiniert nun verschiedene Methoden in einem stark interdisziplinären Ansatz aus Biologie, Ingenieurwissenschaften, Mathematik, Physik sowie Informatik. Das Ziel des LOEWE-Schwerpunkts CompuGene war dabei die Realisierung komplexer genetischer Schaltkreise durch computergestützte Verfahren, was erst durch hohe Interdisziplinarität ermöglicht werden konnte. Ausgehend von der detaillierten Charakterisierung einfacher genetischer Elemente und Verknüpfungen sollten mathematische Modelle entwickelt werden, um komplexe genetische Schaltkreise vorhersagen und implementieren zu können. Die wissenschaftliche Herausforderung stellte dabei u. a. auch das Verständnis der Abhängigkeit des Verhaltens des Schaltkreises vom jeweiligen molekularen bzw. zellulären Umfeld dar, welche in mathematische Modelle überführt werden musste. Daher war es unumgänglich, Komponenten und Schaltkreise zu entwickeln, die in verschiedenen Systemen wie Bakterien und Hefen robust funktionieren und einfach miteinander kombinierbar sind. International wurde die Synthetische Biologie von den USA und Großbritannien dominiert, jedoch trug die LOEWE-Förderung maßgeblich dazu bei, das Forschungsfeld in Deutschland weiter voranzutreiben.

Im Rahmen des LOEWE-Projekts erreichte Erkenntnisse und getätigte Entwicklungen

In CompuGene wurden Schaltkreise zellfrei sowie in unterschiedlichen Systemen wie Bakterien und Hefen analysiert. Die Schaltkreise wurden dabei als „Kontroll-“ oder „Regulationszentren“ verstanden, die je nach Anwendung verschiedene Molekülgruppen als Eingangssignal logisch kombinieren und am Ausgang



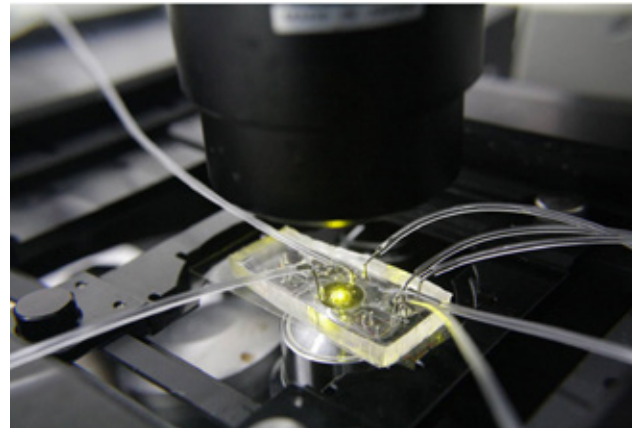
Einzelne Reaktionsgefäße für die Analyse genetischer Schaltkreise im Labor.



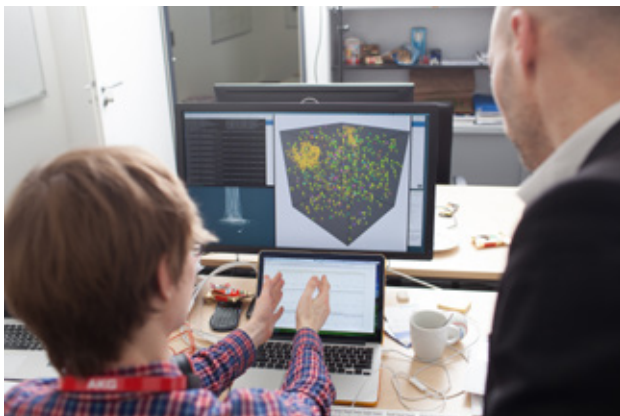
Prof. Dr. Heinz Koepl erarbeitet gemeinsam mit seinem Doktoranden genetische Schaltkreise im Labor.



Eine Platte mit 96 Reaktionsgefäßen unter dem Binoskop zur Untersuchung genetischer Schaltkreise.



Die Mikrofluidik-Kammer kann unter dem Mikroskop verwendet werden, um die Abläufe zu beobachten.



Computersimulationen genetischer Elemente zur Kombination neuer molekularer Systeme.

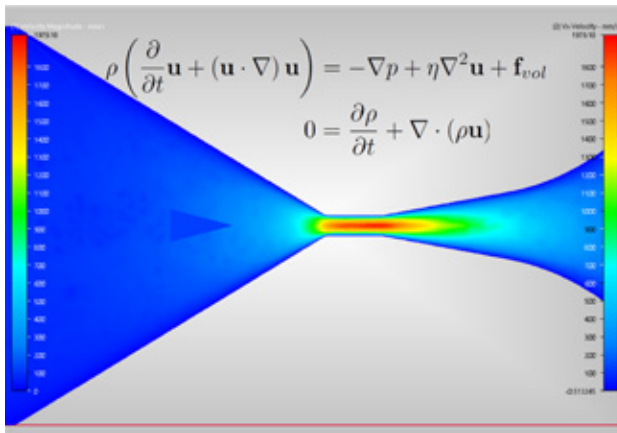


Das SynBio World Cafe brachte Vertreter von Forschungseinrichtungen, Unternehmen, Start-ups und Venture Capital zusammen.

verschiedene Prozesse wie z. B. biologische Synthesewege steuern können. Es wurden v. a. kombinatorische aber auch sequenzielle Logikschaltkreise untersucht. CompuGene konnte viele neue Entwürfe verwirklichen, die durch höhere Schaltfaktoren, größere Flexibilität oder geringeren Energieverbrauch überzeugen und über den Stand der Wissenschaft hinausgehen. Die experimentelle Seite wurde von Modellierungsmethoden unterstützt, die eigens für die Problemstellung entwickelt wurden. Im LOEWE-Schwerpunkt CompuGene wurden genetische Schaltkreise entwickelt, die u. a. auf neuartigen RNA-basierten Schaltelementen basieren. Hierbei wurden in bioinformatischen Ansätzen sowohl die genomische Information als auch die zellulären Einflüsse modelliert und in die Schaltkreisentwicklung einbezogen. Teils wurden optimierte Schaltkreise in einem zellfreien System generiert und die Erkenntnisse anschlie-

ßend in Hefen und/oder Bakterien überführt. Durch die von CompuGene angeschaffte Robotics-Plattform könnte über „rapid prototyping“ zeitnah computergestützte Schaltkreissynthese betrieben werden.

Um die Robotics-Plattform effizient nutzen zu können, veranstaltete Prof. Johannes Kabisch zwei Robotics-Workshops mit internationalen Gästen, die Erfahrung mit solchen Laborrobotern haben. Von dieser Veranstaltung profitieren in besonderem Maße die Nachwuchswissenschaftler*innen, die so verschiedene Plattformen kennenlernen und sich in der wissenschaftlichen Gemeinschaft vernetzen konnten. Zur engen Netzwerkbildung trugen ferner auch ein internationales Symposium unter Ägide der Promovierenden und Postdocs des LOEWE-Schwerpunktes bei sowie regelmäßig stattfindende Gruppentreffen im *Modelling Lab*, das am Campus Botanischer Garten



Numerische Simulation der Strömung in einem sich verengenden Mikrokanal. Die Verjüngung ist für eine gezielte Verteilung der Fluidbeschleunigung entlang des Kanals entworfen und stellt sicher, dass benachbarte Hefezellen sich voneinander trennen.

für die theoretisch arbeitenden Promovierenden eingerichtet wurde und diesen eine räumliche Nähe zu den experimentell arbeitenden Biolog*innen ermöglichte.

Um Nachwuchswissenschaftler*innen bestmöglich auf die Karriere nach der Promotion vorzubereiten, wurde gemeinsam mit dem LOEWE-Schwerpunkt iNAPO ein Workshop zu selbstsicherem Auftreten organisiert, der äußerst positiv evaluiert wurde. Des Weiteren lud man Vertreter*innen aus verschiedenen Berufsfeldern ein, die potenzielle zukünftige Arbeitsbereiche vorstellten und Tipps für eine erfolgreiche Bewerbung gaben.

Mit dem Ziel, ingenieur-, natur- und gesellschaftswissenschaftliche Positionen zusammenzubringen, veranstaltete CompuGene eine Seminarreihe (sog. Philosophy Seminar) und eine anschließende Philosophy Winter School zu den Themen „Modell und Modelling“ und „Experiment“ sowie eine dazugehörige internationale Philosophy Winter School in Darmstadt im März 2017 (Thema „Varieties of Modeling in Technoscience: the Case of Synthetic Biology“). Im Jahr 2018 fand eine Fortsetzung mit den Themen „Experiment and Experimental Design“ (Seminar) und „Experiment und Messung in der Biologie“ (Winter School) statt. Zudem organisierte CompuGene im November 2017 ein eintägiges Philosophie-Kolloquium zum Thema „Philosophie der Biologie“.

In den ersten drei Jahren der Förderung (2016 – 2018) unterstützte CompuGene das Darmstädter iGEM-Team durch einen jährlichen Zuschuss von 10.000 Euro und erleichterte somit die Teilnahme an den internationalen iGEM-Wettbewerben. Das iGEM-Team wiederum engagierte sich bei CompuGene im Kontext von Gastseminaren sowie bei Präsentationen im Rahmen der Hessentage 2018 und 2019.

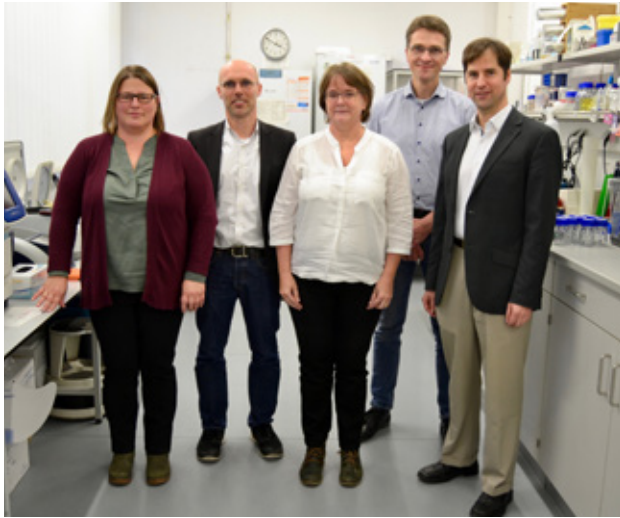
In den vier Förderjahren wurden 183 peer-reviewed Publikationen veröffentlicht und 120 Vorträge bei Fachtagungen gehalten und somit der Standort Hessen, die TU Darmstadt und die Forschungsleistung des LOEWE-Schwerpunkts weit sichtbar repräsentiert. Das CompuGene-Konsortium konnte insgesamt 11.734.687 Euro an Drittmitteln einwerben, v. a. von DFG, EU, Bund und Stiftungen.

Erreichte Strukturentwicklung

Während der Förderperiode des LOEWE-Schwerpunkts CompuGene gelang es hervorragend, die Synthetische Biologie an der TU Darmstadt nachhaltig sichtbar zu machen und zu verankern. Die starke Interdisziplinarität des Konsortiums bewirkte eine enge Zusammenarbeit zwischen Lebens- und Naturwissenschaften auf der einen und Ingenieurwissenschaften auf der anderen Seite. Dies wurde maßgeblich durch die Einrichtung eines *Modelling Labs*



Unter dem Motto „Wie schafft es die Natur ...“ war der LOEWE-Schwerpunkt iNAPO insgesamt 4 Jahre auf dem Hessentag am Stand von Hessen schafft Wissen vertreten. Hier ein Bild der iGEM-Teilnehmenden, die zur Unterstützung auf dem Hessentag in Rüsselsheim dabei waren.



Das Gründungsteam des Centre for Synthetic Biology: Dr. Melanie Mikosch-Wersching, Prof. Heinz Koepl, Prof. Beatrix Süß, Prof. Thomas Burg, Prof. Heribert Warzecha (v. l.). Nicht im Bild: Prof. Harald Kolmar.



Eröffnung des Modelling Lab am Campus Botanischer Garten. Der Raum ermöglichte einen engen Austausch der theoretisch arbeitenden Promovierenden mit denen, die hauptsächlich im Labor arbeiten.



Erster Retreat des Teams von CompuGene in Triefels 2016.



Erster Robotik-Workshop, veranstaltet von Jun.-Prof. Johannes Kabisch.

begünstigt, welches die Möglichkeit eines engen Austauschs zwischen den Projekt-Mitarbeiter*innen ermöglichte. Sowohl durch die Kollaboration von Biologie, Elektrotechnik und Materialwissenschaften an der TU Darmstadt, wie sie an anderen Standorten sonst eher unüblich ist, als auch durch die Berufung von Prof. Heinz Koepl als Brückenprofessur zwischen Elektrotechnik und Biologie, etablierte sich am Standort eine enge Zusammenarbeit, von der CompuGene maßgeblich profitierte.

Erwähnenswert ist ferner die Anschaffung einer Robotik-Plattform, zu deren Finanzierung das Präsi-

dium der TU Darmstadt einen Eigenbeitrag von 150.000 Euro leistete (Gesamtkosten 678.000 Euro). Die CompuGene-Arbeitsgruppen profitierten maßgeblich von dieser Infrastruktur, da sie eine umfassende Generierung von Daten erlaubte und die Verifikation von Hypothesen deutlich beschleunigte.

Ein neues Forschungsgebäude in direkter Nachbarschaft zu den experimentell arbeitenden Gruppen von CompuGene beherbergt nun beide durch die LOEWE-Schwerpunkte CompuGene und iNAPO geförderten und im Bereich der Synthetischen Biologie angesiedelten Juniorprofessuren, das *Modelling*



*Um Nachwuchswissenschaftler*innen besser auf die Karriere nach der Promotion vorzubereiten, wurde ein Workshop zu selbstsicherem Auftreten durchgeführt.*

Lab sowie die Robotik-Plattform und bildet somit auch räumlich ein Zentrum für Synthetische Biologie am Fachbereichs Biologie. Die TU Darmstadt konnte sich hier zu einem einzigartigen, interdisziplinären Standort entwickeln, wie es ihn sonst weltweit nur sehr selten gibt (z. B. Imperial College London).

Erreichte Bedeutung/Stellung im Themen-/Forschungsfeld

Viele Aktivitäten des LOEWE-Schwerpunktes CompuGene trugen wesentlich zur internationalen Sichtbarkeit der computergestützten Synthetischen Biologie an der TU Darmstadt bei – so beispielsweise zahlreiche Vorträge international renommierter Gast sprecher in Darmstadt, ein dreitägiges, internationales Symposium oder die von Prof. Heinz Koepl organisierte internationale Tagung „CMBS-Computational Methods for Synthetic Biology“. Zudem wurden CompuGene-Mitglieder auch zu einschlägigen Fachkonferenzen eingeladen und konnten somit die Sichtbarkeit des Schwerpunkts erhöhen, was letztlich zu neuen Kooperationen mit den Universitäten Manchester, Bristol, Washington oder dem Imperial College London führte. So konnte beispielsweise eine CompuGene-Doktorandin aufgrund neugeknüpfter Kontakte für mehrere Monate in den USA forschen.

Auch die Gründung der „German Association for Synthetic Biology“ (GASB) durch verschiedene deutsche Arbeitskreise sorgte für eine bessere Wahrnehmung der Synthetischen Biologie in Deutschland und stärkte nachhaltig die Vernetzung der hiesigen Gruppen. Zusammen mit der GASB organisierte CompuGene im Mai 2019 das SynBio World Cafe, bei dem Vertreter*innen aus Academia und Industrie aber auch Start-ups und Risiko-Geldgeber miteinander ins Gespräch kommen konnten. Der wissenschaftliche Beirat des LOEWE-Schwerpunkts CompuGene war mit Prof. Paul Freemont (Imperial College London), Prof. Kobi Benenson (ETH Zürich), Dr. Neil Dalchau (Microsoft, Cambridge) und Prof. Anke Becker (Uni Marburg) ebenfalls international besetzt. Des Weiteren wurde die TU Darmstadt in Form von CompuGene eingeladen, in der im Mai 2019 gegründeten „Alliance of non-commercial global biofoundries“ (GBA) mit weltweit 18 Forschungseinrichtungen zu partizipieren; (Ansprechpartner: Jun.-Prof. Johannes Kabisch).

Im 2019 gegründeten Centre for Synthetic Biology unter der Leitung von Prof. Heinz Koepl werden die Aktivitäten im Bereich der Synthetischen Biologie nun koordiniert und sukzessive ausgebaut. Erklärtes Ziel ist es, das Forschungsfeld an der TU Darmstadt in naher Zukunft von einem *emerging field* zu einem strategischen Schwerpunktthema auszubauen.

Wichtigste Meilensteine des Projekts



Computer-aided Engineering of Synthetic Genetic Circuits Symposium 19 – 21 June 2017 in Darmstadt:

Im Juni 2017 veranstaltete der LOEWE-Schwerpunkt CompuGene ein dreitägiges internationales Symposium im Georg-Christoph-Lichtenberg-Haus in Darmstadt. Das Symposium wurde im Vorfeld von CompuGene-Promovierenden organisiert und mit Unterstützung der Geschäftsführung durchgeführt.



15th International Conference on Computational Methods in Systems Biology:

Im September 2017 wurde mit Unterstützung des LOEWE-Schwerpunkts CompuGene die 15. internationale Konferenz mit dem Titel „Computational Methods in Systems Biology“ im Maschinenhaus an der TU Darmstadt durchgeführt. Die 15. CMSB-Konferenz brachte erneut Informatiker*innen, Biolog*innen, Mathematiker*innen, Ingenieur*innen und Physiker*innen zusammen, die an einem Verständnis biologischer Prozesse auf Systemebene, ihrer Untersuchung und Modellierung interessiert sind.



Robotik-Plattform:

Der größte Meilenstein von CompuGene ist die Robotics-Plattform, die von Jun.-Prof. Dr. Johannes Kabisch betreut wird und allen Teilprojektleiter*innen zur Verfügung steht. Sie ermöglicht eine schnelle Prototypenfertigung, die im Wechselspiel mit der Computermodellierung unabdingbar ist. Aufgrund von CompuGene mit seiner Robotics-Plattform wurde die TU Darmstadt eingeladen, an der im Mai 2019 gegründeten „Alliance of non-commercial global bio foundries“ (GBA) teilzunehmen und so ein Teil eines internationalen Konsortiums mit 18 Forschungseinrichtungen zu werden, in dem öffentlich-finanzierte Robotik-Plattformen mit dem Ziel der gegenseitigen Förderung, Entwicklung und Unterstützung vereint sind.



SynBio World Cafe 2019:

Zusammen mit der German Association for Synthetic Biology (GASB) organisierte der LOEWE-Schwerpunkt CompuGene im Mai 2019 das SynBio World Cafe, bei dem Vertreter*innen aus Academia und Industrie sowie Start-ups und Risiko-Geldgeber miteinander ins Gespräch kommen konnten.



Übergabe Verlängerung:

Am 24. Juli 2019 überreichte Frau Ministerin Angela Dorn in einer Feierstunde mit über 50 Teilnehmenden die Bewilligungsbescheide für die Abschlussfinanzierung (2019) der beiden LOEWE-Schwerpunkte CompuGene und iNAPO. Prof. Heinz Koepl und Prof. Bodo Laube gaben einen kurzen Bericht über den derzeitigen Stand und die erreichten Erfolge. Klaus-Dieter Voss (AG Koepl) zeigte der Ministerin mithilfe eines Mikroskops die Mikrofluidik-Kammern und -Wafer; Prof. Heinz Koepl und dessen Mitarbeiter Tim Prangemeier präsentierten dabei verschiedene Anwendungsmöglichkeiten.

Weitere Informationsmöglichkeiten

- www.compugene.tu-darmstadt.de
Homepage des Loewe-Schwerpunkts CompuGene
- <https://proloewe.de/de/loewe-vorhaben/nach-themen/compugene/>
CompuGene bei ProLOEWE
- www.tu-darmstadt.de/synbio/
Homepage Centre for Synthetic Biology
- https://www.tu-darmstadt.de/synbio/forschung_7/facilities/index.de.jsp
Robotics-Plattform

Zahlen und Fakten¹

Förderzeitraum	01.01.2016 – 31.12.2019
Bewilligte LOEWE-Mittel in Euro	5.234.884
Verausgabte LOEWE-Mittel in Euro	5.234.884
Bewilligte Drittmittel in Euro	11.734.687
Beschäftigte insgesamt ²	59,14
darunter LOEWE-finanziert	11,48
Erfolgreich abgeschlossene Promotionen	7
Erfolgreich abgeschlossene Habilitationen	0
Wissenschaftliche Publikationen	365
Fachvorträge auf wissenschaftlichen Tagungen/Konferenzen	120
Angemeldete Patente	1
darunter bereits erteilt	1

¹ Die Angaben beziehen sich mit Ausnahme der Beschäftigten auf die gesamte Projektlaufzeit.

² Die Anzahl der Beschäftigten bezieht sich auf alle Beschäftigten, die an dem LOEWE-Projekt mitgearbeitet haben, in Vollzeitäquivalenten, unabhängig von ihrer Finanzierung, Stichtag 31.12. des letzten Förderjahres.

Kurzvorstellung der beteiligten Hochschulen und Forschungsinstitute

Technische Universität Darmstadt

www.tu-darmstadt.de

Die TU Darmstadt zählt zu den führenden Technischen Universitäten in Deutschland. Sie verbindet vielfältige Wissenschaftskulturen zu einem charakteristischen Profil, das wir dynamisch weiterentwickeln. Ingenieur- und Naturwissenschaften bilden den Schwerpunkt und kooperieren eng mit prägnanten Geistes- und Sozialwissenschaften.

Seit ihrer Gründung im Jahre 1877 zeichnet sich die TU Darmstadt durch besonderen Pioniergeist aus. Zu unserem Selbstverständnis gehört es, diese Tradition der Innovation kontinuierlich fortzusetzen. Durch herausragende Leistungen in Forschung, Lehre und Transfer erschließen wir wichtige wissenschaftliche Zukunftsfelder und eröffnen kontinuierlich neue Chancen der gesellschaftlichen Gestaltung.

Weltweit stehen wir für herausragende Forschung in unseren hoch relevanten und fokussierten Profil-Bereichen. Wir entwickeln unser Portfolio in Forschung und Lehre, Innovation und Transfer dynamisch, um der Gesellschaft kontinuierlich wichtige Zukunftschancen zu eröffnen.



TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DARMSTADT

HESSEN



Das Forschungsförderungsprogramm LOEWE ist eine Förderinitiative des Hessischen Ministeriums für Wissenschaft und Kunst.

Impressum

Herausgeber:

Hessisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst
Rheinstraße 23 – 25
65185 Wiesbaden

Inhalt:

LOEWE-Schwerpunkt CompuGene – Computergestützte Verfahren zur Generierung komplexer genetischer Schaltkreise

Redaktion:

LOEWE-Geschäftsstelle im
Hessischen Ministerium für Wissenschaft und Kunst

Layout:

Christiane Freitag, Idstein

Fotos und Grafiken:

LOEWE-Schwerpunkt CompuGene – Computergestützte Verfahren zur Generierung komplexer genetischer Schaltkreise
Titel, S. 8 Abb. 3: © Claudia Baier; S. 2 Abb. 1: © Beatrix Süß; S. 2 Abb. 2, S. 3 Abb. 2: © Katrin Binner; S. 3 Abb. 1, S. 4 Abb. 1: © Sandra Junker; S. 4 Abb. 2: © Sascha Diemer; S. 4 Abb. 3: © Christoph Harting; S. 4 Abb. 4, S. 9 Abb. 1: Hendrik Cooper; S. 5 Abb. 1: © Tim Prangemaier; S. 5 Abb. 2: © Aleksej Obogrellov; S. 6 Abb. 1: © Melanie Mikosch-Wersching; S. 6 Abb. 2, 3, 4, S. 7, S. 8 Abb. 1, S. 9 Abb. 2: © Brigitte Held; S. 8 Abb. 2: © Jascha Diemer