Zeitschrift: Schweizer Ingenieur und Architekt
Herausgeber: Verlags-AG der akademischen technischen Vereine
Band: 109 (1991)
Heft: 14-15

Artikel: Biotechnologie: eine Schlüsseltechnologie der Zukunft
Autor: Meyer, Hans-Peter
DOI: https://doi.org/10.5169/seals-85915

Nutzungsbedingungen
Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation
L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use
The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 08.08.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

4 °C und in den Polarregionen bis zu 8 °C. Das hätte zur Folge, dass ein Teil der grossen Eisschilder der beiden Halbkugeln schmelzen und der Wasserspiegel der Ozeane um mehrere Meter ansteigen würde. Man hat abgeschätzt, dass der Meeresspiegel seit 1900 bereits um 8 bis 10 Zentimeter gestiegen ist und dass er immer schneller steigt.

Wann wird die Atmosphäre den Gehalt von 550 ppmv (eine Verdoppelung gegenüber dem Gehalt um 1850) CO_2 erreicht haben? Es ist schwierig, einen Zeitpunkt dafür anzugeben, sicher jedoch ist, dass es heute keinerlei Anhaltspunkte für eine Stabilisierung des gegenwärtigen Wertes gibt, ganz im Gegenteil, der Prozess scheint sich weiterhin zu beschleunigen. Trifft dies zu, dann wird sich der Stand von 1850 im Jahre 2050 verdoppelt haben.

Dürfen wir hoffen, dass diese Entwicklung abgebremst werden kann? Leider kaum. Die Industrieländer müssten mit grossem Aufwand die erneuerbaren Energieformen fördern und den Verbrauch von fossilen Brennstoffen drastisch einschränken. Damit könnte ihr Beitrag zur Erhöhung der Kohlendioxidkonzentration wesentlich reduziert werden. Es stünde aber den Industriestaaten schlecht an, von den Entwicklungsländern zu verlangen, ihren Brennstoffverbrauch im gleichen Masse (wie wir müssten) zu reduzieren und damit ihre Entwicklung zu bremsen.

Unserer Ansicht nach sind die Zukunftsaussichten daher eher düster, und es scheint unwahrscheinlich, dass es uns gelingt, die verheerenden klimatischen Folgen für gewisse Teile der Erde, insbesondere für tiefgelegene Küstenebenen und die halbtrockenen Zonen von Afrika und Nordamerika, zu verhindern.

Es ist sehr bedauerlich, dass wir diese Gedanken über die Mechanismen, welche unser Klima bestimmen, mit so pessimistischen Folgerungen schliessen müssen. Aber es wäre unaufrichtig, diese Vorhersagen zu unterschlagen, beruhen sie doch auf wissenschaftlichen Erkenntnissen, die wir ohne jede Sensationshascherei zu interpretieren versucht haben.

Adresse der Autoren: *G. Fischer*, Professor am kantonalen Observatorium, 58, rue de l'Observatoire, 2000 Neuchâtel; *J. Joss*, Osservatorio Ticinese di Locarno Monti, 6605 Locarno

Die französische Originalfassung dieses Beitrages ist in der Zeitung «L'Impartial», La Chaux-de-Fonds, und in der Zeitschrift «Ingénieurs et architectes suisses» erschienen [15]. Die sorgfältige Übersetzung in die deutsche Sprache wurde von Peter Lendi, Mosogno, besorgt und von der Schweizerischen Akademie der Naturwissenschaften finanziell unterstützt.

Die FVC – Fachgruppe für Verfahrens- und Chemieingenieur-Technik des SIA

Es ist das erste Mal, dass die Fachgruppe für Verfahrens- und Chemieingenieur-Technik einen Beitrag im Rahmen der SIA-Zeitschrift publiziert. Die Fachgruppe besteht zurzeit aus rund 400 Einzelmitgliedern und 50 Mitgliedfirmen, denen allen daran gelegen ist, in den Ingenieurwissenschaften der Verfahrenstechnik das Beste für Wirtschaft, Umweltschutz und Allgemeinheit zu geben.

Wir sind der Meinung, dass eine solche Publikation, aus verschiedenen Blickwinkeln betrachtet, sinnvoll, ergänzend und für die Belange des SIA, als eines Vertreters der Technik in der Schweiz, notwendig ist. Sinnvoll und notwendig erscheint es uns deshalb, weil heute die Technik stark angezweifelt wird. Die Glaubwürdigkeit der Technik wird manchenorts zum Teil mit einem gewissen Recht in Frage gestellt. Wir möchten deshalb mit unseren Veröffentlichungen beweisen, dass es nicht unser Bestreben ist, die Ingenieurwissenschaften zum Selbstzweck zu betreiben. Andererseits möchten wir auch unsere Resultate auf speziellen Forschungsgebieten einer breiteren Öffentlichkeit vorstellen und uns damit auch dem Dialog stellen.

Wir hoffen, damit einen echten Beitrag zum besseren Verständnis unserer Anliegen leisten zu können.

Für die Fachgruppe für Verfahrens- und Chemieingenieur-Technik,

Ulrich Lattmann,
Präsident FVC

Biotechnologie: eine Schlüsseltechnologie der Zukunft

Der folgende Artikel gibt einen Einblick in die Biotechnologie, wobei der Autor sich auf die Biotechnologie «sensu strictu» konzentriert. Es werden die Bioprozesse besprochen, die in sogenannten Submerskulturen (wässrigen Flüssigphasen) und in Fermentoren (Bioreaktoren) durchgeführt werden.

VON HANS-PETER MEYER, VISP

Definition der Biotechnologie

Die OECD-Definition der Biotechnologie lautet: «Biotechnologie ist die Anwendung wissenschaftlicher und technischer Prinzipien zur Stoffumwandlung durch biologische Agentien mit dem Ziele der Bereitstellung von Gütern und Dienstleistungen.»

Mit «biologische Agentien» können einerseits ganze lebende Organismen wie Bakterien, Hefen, Pilze oder auch Zellen von z.B. Säugern gemeint sein. Andererseits können für Bioprozesse aktive Zellkomponenten von Mikroorganismen, v.a. Enzyme als Katalysatoren anstelle von ganzen lebenden Zellen verwendet werden.

Der graphische Versuch, die Biotechnologie zu beschreiben, ist in Bild 1 dargestellt. Wichtig ist dabei, sich vor Augen zu halten, dass der Begriff «Biologie» in Bild 1 eine Vielzahl von wesentlichen Wissenschaften wie z.B. Mikrobiologie, Zellbiologie, Molekularbiologie, Gentechnologie u.a.m. umfasst. Ebenso sind in der Menge Technologie,

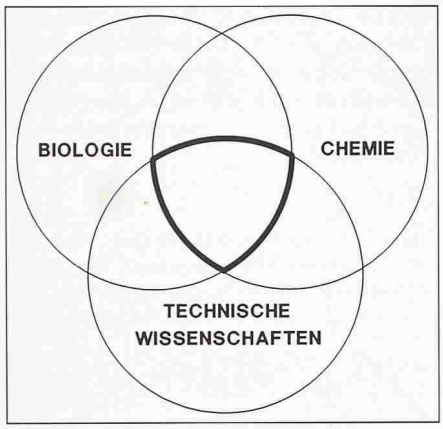

Bild 1. Darstellung der wissenschaftlichen Disziplinen, die die Biotechnologie umfasst

z.B. Mess- und Regeltechnik, Verfahrenstechnik, Maschinenbau usw. enthalten, und die Chemie setzt sich ebenfalls aus den verschiedensten Disziplinen zusammen. Für erfolgreiche Biotechnologieprojekte ist die reibungslose Zusammenarbeit der verschiedenen Teilgebiete ein absolutes Muss.

Die Biotechnologie ist streng genommen keine eigentliche Wissenschaft, sondern ein Tätigkeitsgebiet, das viele verschiedene Wissenschaften umfasst. Was Biotechnologie vor allem ist: eine sinnvolle Ergänzung bisheriger Technologien und nicht eine Konkurrenz bewährter Technologien. Dies gilt für alle Gebiete (Gesundheitswesen, Landwirtschaft, Chemie, Entsorgung), in die die klassische und moderne Biotechnologie Einzug gehalten hat.

Innerhalb des SIA existiert seit 1982 eine Arbeitsgruppe, die sich mit den verfahrensstechnischen Aspekten der Biotechnologie auseinandersetzt (vgl. Kasten).

Meilensteine in der Entwicklung der Biotechnologie

Tabelle 1 zeigt eine geschichtliche Zusammenstellung einiger willkürlich gewählter Ereignisse, die zu der modernen Biotechnologie geführt haben. Was deutlich wird, ist, dass die Menschen bereits in prähistorischen Zeiten Bakterien und Hefen für die Nahrungsmittelherstellung nutzten. Die Biotechnologie der Zeitspanne zwischen Urzeit und *Pasteur* (bis 1865) war praktisch ausschliesslich durch die Lebensmitteltechnologie geprägt. Die Zeit zwischen 1865–1940 sah den ersten grosstechnischen Einsatz eines Bioverfahrens für die Herstellung von Aceton/Butanol während dem Ersten Weltkrieg in England. Der verantwortliche Mikrobiologe und leitende Wissenschafter bei diesem Unternehmen war übrigens *Chaim Weizmann*, der spätere Gründer und Präsident von Israel.

Von 1940–1975 kamen eine Vielzahl von neuen biotechnologischen Prozessen zur technischen Reife. In den USA wurde eine Entdeckung des englischen Mikrobiologen *Jan Fleming* aus dem Jahre 1929, die Produktion von Penicillin mit einem Pilz, in einen Produktionsprozess umgesetzt. Ausserdem erweiterte sich die Palette der biotechnologisch hergestellten Produkte rasch: Glutamat (eine Aminosäure), hergestellt mit dem Bakterium Corynebacterium glutamicum, Xanthan (Verdikkungsmittel) mit dem Bakterium Xanthomonas campestris, diverse Enzyme für verschiedene Bereiche (Waschmittel, Lebensmittel, Pharmaprodukte) mit verschiedenen Bakterien und Pilzen und viele andere Produkte mehr.

Die Zeit der modernen Biotechnologie allerdings begann Mitte der siebziger Jahre, mit der Möglichkeit, ganze genetische Informationseinheiten (Gene) zwischen verschiedenen Lebensformen auszutauschen, z.B. das Gen für Insulin des Menschen, das heute mit dem Bakterium Escherichia coli produziert werden kann.

Arbeitsgruppe «Biotechnologie» des FVC/SIA

Die Arbeitsgruppe wurde im Rahmen der «Fachgruppe für Verfahrens- und Chemieingenieur-Technik» des SIA im Jahr 1982 gegründet und stand bis 1988 unter der Leitung von Dr. *M. Küenzi* (Ciba-Geigy). Seit 1988 hat Dr. *H.-P. Meyer* die Führung der Arbeitsgruppe inne.

Die Aufgabe der Arbeitsgruppe ist der Informations- und Erfahrungsaustausch auf dem Gebiet der Biotechnologie in der Schweiz. Bei dieser Tätigkeit konzentriert sich die Gruppe auf die verfahrenstechnischen Aspekte der Biotechnologie und arbeitet eng mit nationalen und auch ausländischen Fachgruppen zusammen. Für die Bewältigung der jeweiligen Aufgaben stellt der Gruppenleiter «ad hoc» eine geeignete Führungscrew zusammen. Anregungen oder sogar konkrete Vorschläge zu wichtigen Problemen und Themen, die einer Bearbeitung harren, sind nicht nur jederzeit willkommen, sondern eine Voraussetzung für die Fachgruppe, ihre Tätigkeit weiterhin an der Realität orientieren zu können.

Folgende Themata wurden in den letzten acht Jahren im Rahmen von Tagungen bearbeitet:

□ 1982, 10. November (Basel): «Biotechnologie in der Schweiz».
□ 1984, 1. Oktober (Zürich): «Datenerfassung und -verarbeitung in der Biotechnologie».
□ 1985, 17. Dezember (Basel): «Anwendung immobilisierter biologischer Systeme und Züchtung von Säugetierzellen».
□ 1988, 29. November (Basel): «The use of membranes in biotechnology» (gemeinsam mit ESMST, European Society of Membrane Science Technology).
□ 1990, 1./2. Oktober (Zermatt): «International Conference on continuous Bioprocesses for proteins and fine chemicals» (gemeinsam mit SKB, Schweizerischer Koordinationsausschuss für Biotechnologie).

Geplante Aktivitäten:

□ 1991, 7. Juni (Zürich): «Contamination Control in der Biotechnologie» (gemeinsam mit SRRT, Schweiz. Gesellschaft für Reinraumtechnik, und SKB).
□ 1991, Herbst (Basel): Störfallverordnung (gemeinsam mit dem BUWAL sowie mit ERFA-Biosafety und SKBS (Schweiz. Kommission für biologische Sicherheit in Forschung und Technik).

Die Mitgliedschaft in der Arbeitsgruppe ist sowohl für Biotechnologen als auch für interessierte Kollegen anderer Fachgebiete ohne Beschränkung offen. Der Mitgliederbeitrag beträgt Fr. 20.– im Jahr. Anmeldungen nimmt die FVC oder der Arbeitsgruppenleiter entgegen.

Leiter: Dr. *Hans-Peter Meyer*, OCOEN-Biotechnologie, Lonza AG, 3930 VISP, Tel.: 028/48 51 78, 028/48 56 75 (Sekretariat), Fax: 028/48 61 80.

Bakterien, Pilze, Hefen, pflanzliche, tierische Zellkulturen

Wie eingangs erwähnt, werden Bioprozesse entweder mit ganzen, lebenden Zellen durchgeführt oder mit daraus isolierten Enzymen. Diese lebenden Zellen können Bakterien sein oder Zellen, die man aus Organen höherer Lebewesen wie Pflanzen oder Tieren isoliert hat. Für letztere genügt es, kleinste Mengen eines Organisolates zur Verfügung zu haben. Alle Anwendungen – egal mit welchen Zellen oder Organismen gearbeitet wird – haben eines gemeinsam: ausnahmslos sind letztlich immer sogenannte Enzyme für den Bioprozess verantwortlich.

Enzyme sind Katalysatoren und von ihrer chemischen Zusammensetzung her Proteine (Eiweisse) von äusserst kunstvoller dreidimensionaler Struktur (die für ihre biologische Aktivität wichtig ist), die biologische Prozesse katalysieren. Diese Enzyme oder Biokatalysatoren tun genau dasselbe wie alle Katalysatoren: sie beschleunigen (in unserem Fall biochemische) Reaktionen, indem sie die Aktivierungsenergie senken, ohne dabei während der Reaktion selber verbraucht zu werden. Man könnte daraus folgern, dass lebende Zellen für Bioprozesse eigentlich gar nicht not-

Prähistorik	Brot-, Essigherstellung, alkoholische Getränke, primitive Herstellung von Antibiotika
1300	«Technische» Herstellung von Essigsäure
1675	Antoni van Leuvenhoek beobachtet als erster Mikroorganismen mit einem primitiven Mikroskop
1857	Beschreibung der Milchsäuregärung durch *Louis Pasteur*
1869	Mendel stellt Vererbungslehre auf
1900	Erste biologische Abwasseranlage
1915	Grosstechnische Herstellung von Butanol/Aceton
1923	Erste Zitronensäure-Produktionsanlagen
1941	Beginn der technischen Penicillinherstellung
1944	*Avery* beweist, dass die DNA Trägerin der genetischen Information ist
1944	Entdeckung des Streptomycins
1953	*Watson* und *Crick* beschreiben die chemische Struktur (Doppelhelix) der DNA
1957	Beginn der grosstechnischen Glutamatherstellung
1973	Erstes tierisches Gen (Frosch) in Bakterien exprimiert
1979	Erstes menschliches Gen (Insulin) in Bakterien exprimiert
1980 bis heute	Vor allem in den USA, aber auch in Japan und Europa, beginnt sich die moderne Biotechnologie rasch zu entwickeln

Tabelle 1. Einige Meilensteine und Sternstunden der Biotechnologie

wendig wären, sondern dass alle industriellen Bioprozesse direkt mit Enzymen durchgeführt werden könnten: richtig! Tatsächlich gibt es bereits heute eine ganze Reihe von Bioprozessen, die mit Enzymen durchgeführt werden. Aber für die Mehrheit der industriellen Anwendungen wird man vorläufig lebende Organismen benutzen müssen, wie z.B. für die Herstellung der Enzyme selber oder bei Prozessen, die mehrere Synthesestufen umfassen.

Bei den heutigen industriellen Bioprozessen (Antibiotika, Vitamine, Aminosäuren, Stereoide usw.) kommen Bakterien und Pilze zur Anwendung. Vor allem Bakterien, aber auch Pilze geniessen einen zweifelhaften Ruf, weil sie im allgemeinen nur als pathogene Organismen (Krankheitserreger) bekannt sind. Es ist richtig, dass Mikroorganismen eine ganze Reihe z.T. tödlicher Infektionskrankheiten verursachen können. Auch werden z.B. die wirksamsten biogenen Toxine (Botulismustoxine), die man kennt, von dem Bakterium Clostridium botulinum, einem Organismus, der überall und natürlich im Erdreich vorkommt, produziert. Bei nicht fachgerecht sterilisierten Konserven produziert Clostridium botulinum unter Luftabschluss (anaerob) dieses, übrigens hitzelabile Botulismustoxin, von dem 0,1 Mikrogramm (peroral) beim Menschen tödlich wirkt.

Dass aber der überwiegende Teil der Bakterien, Pilze und Hefen nicht nur für Pestilenzen und sonstige Ungemach auf dieser Welt verantwortlich sind, dürfte wahrscheinlich den meisten aufgeklärten Zeitgenossen bekannt sein. Im Gegenteil: Ohne Mikroorganismen wie z.B. die Bakterien ist menschliches und tierisches Leben, in der Art, wie wir es heute kennen, schlicht nicht möglich. Von der Bildung der Atmosphäre, über die Aufrechterhaltung der grossen Materialzyklen in der Biosphäre (die sogenannten geochemischen Zyklen von Kohlenstoff, Stickstoff, Schwefel), bis hin zu einer gesunden Verdauung sind diese mikroskopisch kleinen Lebewesen ein entscheidender Faktor.

Mikroorganismen sind ubiquitär, d.h. allgegenwärtig, und kommen überall (Arktis bis Tropen, Hochgebirge bis Küsten) und in sehr grosser Zahl im Boden, Luft, Wasser und selbstverständlich auf Menschen, Tieren und Pflanzen vor. Ihnen verdanken wir von den Antibiotika bis zum Wein, von geklärten Abwässern bis zu den Aminosäuren eine Unzahl von Produkten und Annehmlichkeiten. (Die Bilder 2 und 3 zeigen mikroskopische Aufnahmen von Pilzen, Hefen und Bakterien.)

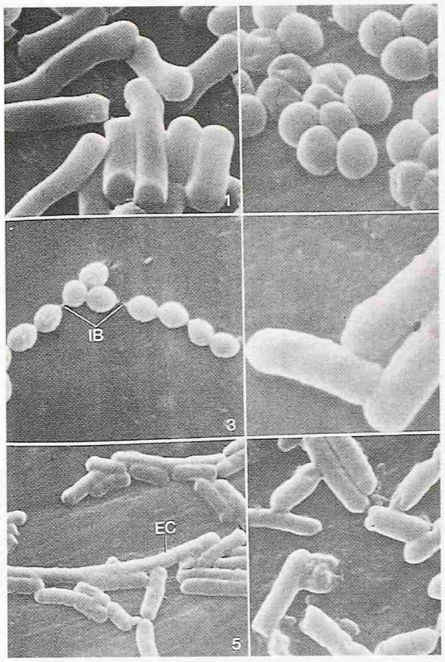

Bild 2. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von stäbchen- und kugelförmigen Bakterien. Untere Teilaufnahmen: Escherichia coli

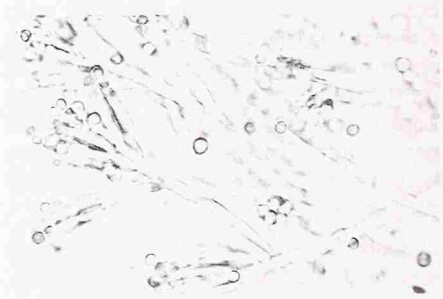

Bild 3. Das typische fadenförmige Erscheinungsbild von Pilzen (Mycelien), hier ein Penicillin-Produzent (Bild: Biochemie GmbH, Kundl, A)

Gentechnologie

Die Erfolge der Gentechnologie (Rekombination von DNS), die die gezielte Übertragung von einem oder eventuell mehreren Genen von einem Organismus auf einen anderen, bei Durchbrechung verwandschaftlicher Beziehungen ermöglichten, war das entscheidende Element, das zur sogenannten modernen Biotechnologie führte. Bild 4 gibt sehr stark vereinfacht wieder, was in den Labors der Gentechnologen passiert.

Der Gentechnolge benötigt dazu folgende Werkzeuge:

□ Plasmid (kleine, ringförmige DNA-Stücke), die als Transportvehikel (Vektoren) für die zu übertragenden Gene benutzt werden. DNA (deutsch: DNS = Desoxyribonukleinsäure) ist ein Makromolekül von der Form einer Strickleiter, deren Sprosse aus immer den gleichen vier Untereinheiten gebildet werden. Jeweils drei Sprossen sind die kleinstmögliche Informationseinheit (vergleichbar mit einem Bit). Die gesamte Erbinformation liegt in den Chromosomen bereit (beim Meschen sind das rund 100 000 Gene, die in den 46 Chromosomen gespeichert sind). Bei den Bakterien hingegen liegt nur ein Chromosom vor mit einigen tausend Genen. Bei Bedarf werden Gene gezielt aktiviert.

□ Ein Stück Fremd(Spender)-DNA. Dieses Gen wird entweder aus einem Spender-Chromosom herausgeschnitten oder man ist heute in der Lage, Gene mit bekanntem Code (Sequenz) maschinell zu synthetisieren.

□ Biochemische Scheren (Restriktionsenzyme), mit denen der Gentechnologe sowohl Plasmid als auch Spender-DNA ganz gezielt aufschneiden Gene herausschneiden kann.

□ Einen biochemischen Leim (wiederum Enzyme mit Namen Ligasen), der herausgeschnittene und in das Plasmid eingeführte Fremdgene «festklebt».

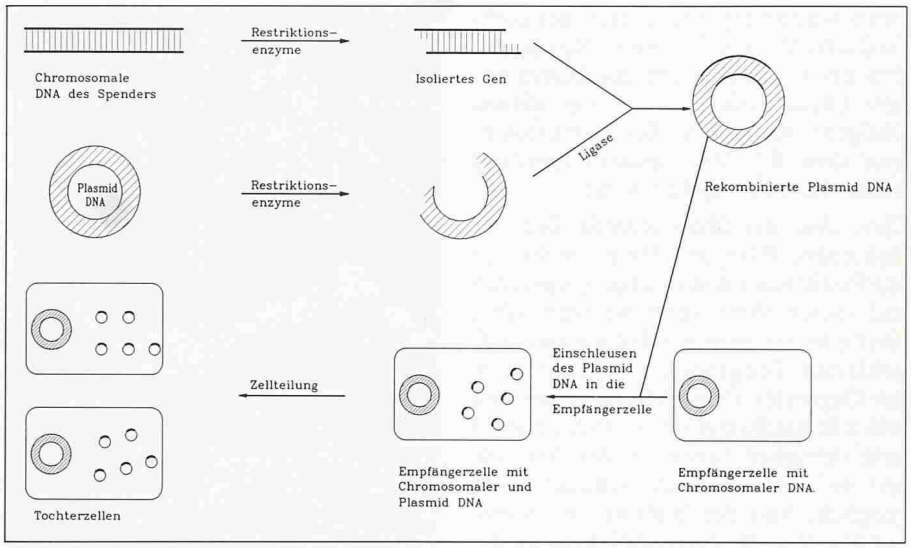

Bild 4. Prinzip der gentechnologischen Rekombination (Gentechnologie)

□ Einen geeigneten Organismus, in den das rekombinierte Plasmid eingeschleust werden kann. Das bevorzugte «Arbeitspferd» der Gen- und Biotechnologen ist das menschliche Darmbakterium Escherichia coli, mit dem wir bereits Bekanntschaft geschlossen haben. Dieses Bakterium, das 1885 vom Kinderarzt *Theodor von Escherich* zum erstenmal beschrieben wurde, gehört mittlerweile zu den bestuntersuchten Lebewesen. Für gentechnologische Experimente wird ein spezieller Sicherheitsstamm (K 12) von Escherichia coli verwendet.

□ Eine gehörige Portion Erfahrung und Geduld, mit denen es ihm gelingt, unter vielen Tausend Einzelorganismen jetzt denjenigen herauszufischen, bei dem sein Transformationsexperiment gelungen ist.

$X_t = X_o \cdot e^{(u \cdot t)}$

X_t = Masse der Bakterien zur Zeit t

x_o = Masse des Bakteriums in Gramm zur Zeit t = 0

μ = Spezifische Wachstumsrate

$\mu = \ln_2/t_d$

t_d = Verdopplungszeit der Bakteriumsmasse

Unter Bedingungen, die ungehindertes, maximales Wachstum bei u = 1,4 h (entspricht einem t_d = 0,5 Std.) erlauben, wird die Masse der Bakterien, ausgehend von einem einzigen Bakterium, folgendermassen zunehmen:

t = 0	10^{-12}g
t = 12 Std.	$1{,}9 \cdot 10^{-5}$g
t = 24 Std.	0,4 kg
t = 48 Std.	$1{,}5 \cdot 10^{+11}$t
t = 72 Std.	$6 \cdot 10^{+25}$t
t = 96 Std.	$2 \cdot 10^{+40}$t
t = 120 Std.	$9 \cdot 10^{+54}$t

Tabelle 2. Vermehrung des Bakteriums Escherichia coli

Die Stoffwechselleistung von Mikroorganismen

Mikroorganismen weisen Stoffwechselleistungen auf, die 200- bis 2000mal höher sind als diejenigen von Organen höherer Lebensformen und noch weit höher, wenn höhere Organismen als Ganzes in Betracht gezogen werden. Ein Vergleich zwischen der Protein-Syntheseleistung einer 500 kg schweren Kuh (Lebendgewicht) und 500 kg Hefe (Trockengewicht) zeigt, dass 500 kg Hefe zu einer Syntheseleistung von rund 30 bis 50 Tonnen Eiweiss pro Tag (die Kuh dagegen: 0,5 kg pro Tag) imstande sind. Einschränkend muss hier allerdings erwähnt werden, dass diese Syntheseleistung durch die Hefe nur unter optimalsten Bedingungen erhalten werden kann, wodurch obiger Vergleich eher den Charakter eines Gedankenexperimentes hat. Denn auch in technischem Massstab würden unter optimalsten Bedingungen für derartige Leistungen bald Massentransfer-Engpässe auftreten.

Ein wichtiger Grund für derartig überragende Stoffwechselleistungen von Mikroorganismen ist u.a. das äusserst günstige Verhältnis Inhalt zu Oberfläche bei kleinen Organismen. Nährstoffe und dergleichen haben kürzeste Wege zum Ort der Umsetzung.

Mikroorgansimen sind sehr klein: Ein typisches Stäbchenbakterium weist eine Länge von 3 µm (Mikrometer) und einen Durchmesser von 1 µm auf. Hefen sind bereits grösser mit einem Durchmesser von etwa 10 µm. Die grössten in der Biotechnologie in Submerskultur eingesetzten Zellen sind diejenigen von z.B. Säugetieren, die ihrerseits wieder bis zu rund 10mal grösser sind als Hefezellen. Diese Kleinheit der Zellen hat jedoch zur Folge, dass eine immense Anzahl einzelner Zellen pro Liter leben kann. Am Beispiel Bakterien: 10^{+11} Individuen pro Milliliter bzw. 10^{+14} Individuen pro Liter sind bei industriellen Prozessen keine Seltenheit.

Auch die Vermehrungsraten können leicht in Erstaunen setzen: dazu ein (wiederum theoretisches) Gedankenexperiment. Das Darmbakterium Escherichia coli, ein natürlicher Mitbewohner (Kommensale) des Menschen ist unter günstigen Verhältnissen in der Lage, sich rund alle 30 Minuten zu teilen (asexuelle Zellteilung ist die typische Form der Vermehrung von Bakterien).

Bei unserem Gedankenexperiment starten wir mit einem einzigen Bakterium und gehen davon aus, dass dieses einzelne Bakterium, mit dem wir die Kultur starten, ein Gewicht von 10^{-12} Gramm hat und sich zum Zeitpunkt t = 0 zu teilen beginnt. Nach drei Tagen (siehe Tabelle 2) hat die Masse der gebildeten Biomasse bereits die Masse der Erde ($7 \times 10^{+21}$ Tonnen) deutlich übertroffen!

Diese gewaltigen Stoffwechselleistungen prädestiniert Bakterien geradezu zur industriellen Nutzung. Mit Hilfe von Bakterien, Hefen, Pilzen, aber auch von Zellen höherer Lebensformen können mit ökologischen und ökonomischen Vorteilen einzigartige Synthesen und Stoffumwandlungen durchgeführt werden. Der Einsatz von lebenden Organismen verlangt jedoch nach speziellen Reaktionsgefässen: den Fermentern.

Der Fermenter

Das Standardgerät für die Züchtung von Mikroorganismen für biotechnologische Prozesse ist der Fermenter (synonym: Bioreaktor). Die Bilder 5 und 6 zeigen Fermenter verschiedener Grössen, die auch für verschiedene Einsätze konstruiert wurden. Der Biotechnologe ist vor allem bei der Massstabvergrösserung mit ganz besonderen Problemen konfrontiert, die mit der Tatsache, dass er mit lebenden Bakterien oder anderen Zellen zu tun hat, zusammenhängen.

Ein gewaltiger Vorteil verbucht die Biotechnologie im Vergleich zu chemischen Prozessen durch den Umstand, dass die Reaktionen bei 25–35 °C, in wässrigen Medien bei pH = 7, Normaldruck und extrem spezifisch ablaufen. Allerdings haben diese Vorteile auch Ihre Kehrseite: Die wichtigsten Probleme, die ein Biotechnologe vor allem bei der Entwicklung eines industriellen Bioprozesses, vor allem aber auch im Zusammenhang mit der Massstabver-

Bild 5. Ein 50-l-Fermenter wird für die Produktion von menschlichen Hormonen mit rekombinierten tierischen Zellen «aufgetankt». Für den Sterilbetrieb sind aseptische Kleider notwendig, um eine Infektion des Fermenters zu vermeiden (Bild: Laboratoires Serono, Aubonne)

Bild 6. Teil einer Grossanlage für die Herstellung von Penicillin. In solchen Behältnissen wird mit dem in Bild 4 gezeigten Pilz dieses Antibiotikum hergestellt (Bild: Biochemie GmbH, Kundl, A)

grösserung zu lösen hat, sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Sterilität

Die in Bioprozessen eingesetzten Zellen sind speziell auf hohe Produktivität getrimmte (degenerierte) Organismen, die in der Konkurrenz mit natürlichen Mikroorganismen nur noch schlecht konkurrenzieren können. Daher muss vermieden werden, dass Mikroorganismen in den Fermenter eindringen können, d.h. der Bioprozess muss kontaminationsfrei (steril) als sogenannten Monokultur gefahren werden. Im Gegensatz zu chemischen Prozessen ist man also bemüht, dass nichts in den Fermenter dringen kann.

Der Fermenterinhalt muss vor dem Animpfen mit dem Produktionsstamm hitzesterilisiert (121 °C) werden, und alle Manipulationen und Zudosierungen (Luft, pH-Regelung, Zulauf von Substraten usw.) müssen in der Folge ebenfalls unter sterilen Bedingungen durchgeführt werden (Bild 7). Sämtliche Wellendurchführungen, Ventile, Flansche usw. sind auch für den sterilen Betrieb speziell konstruiert worden.

Bei der Züchtung von Zellen höherer Organismen (z.B. von Pflanzen oder Säugetieren) ist die Sterilität vor allem aus folgenden zwei Gründen ein ganz besonderes Problem. Zum ersten dauern Produktionsprozesse 10- bis 100mal länger als z.B. mit Bakterien, und über diese Zeitspanne muss absolute Sterilität garantiert sein. Zum zweiten sind die äusserst reichhaltigen Kulturlösungen für die Züchtung von höheren Zellen ein wahres Schlemmerparadies für infizierende Bakterien oder Pilze, die eine derartige Kultur in kürzester Zeit zerstören können. Der einzige Trost: Da Antibiotika wie z.B. Penicillin nur Bakterien abtöten (indem die Bildung der Zellwand verhindert wird), kann durch Zugabe von Antibiotika diese Gefahr etwas gemindert werden (sofern Produktspezifikationen solches zulassen!).

Belüftung

Der überwiegende Teil der Bioprozesse sind sog. aerobe Prozesse, d.h. für die Veratmung der Energie und Nährstoffe muss laufend der verbrauchte Sauerstoff durch Einblasen von steriler Luft ersetzt werden. Die geringe Löslichkeit von Sauerstoff in Wasser (rund 7 Milligramm pro Liter bei 30 °C) stellt bei der hohen Sauerstoffaufnahmegeschwindigkeit von z.B. Bakterien (bis 3000 mg/g/Std.; Mensch 0,2 mg/g/Std.) ein zusätzliches Problem dar. Damit lokale Sauerstofflimitierungen im Fermenter und damit die Produktion von unerwünschten anaeroben Nebenprodukten vermieden wird, muss durch geeignete Rührsysteme eine homogene Verteilung des Sauerstoffs über den ganzen Fermenterinhalt gewährleistet sein.

Beim Einsatz von Säugetierzellen ist die Sauerstofflimitation wegen den kleineren Aufnahmegeschwindigkeiten ein geringeres Problem. Dafür treten andere Probleme in Zusammenhang mit Belüftung und Rührung auf, die vor allem mit der grossen Scherempfindlichkeit und Flotationstendenz dieser Zellen sowie Kulturlösungen, die extrem zum Schäumen neigen, zusammenhängen. Für diese Zellkulturen sind daher spezielle Begasungs- und Rührsysteme vonnöten.

Wärme und Stofftransport

Biologische «Maschinen» arbeiten mit einem Wirkungsgrad von höchstens

Bei der Züchtung von Bakterien, Pilzen oder höheren Zellen können folgende Probleme auftreten:

- Prozesse müssen steril gefahren werden
- Produkt liegt oft in nur sehr verdünnter Konzentration vor
- Geringe Löslichkeit von Sauerstoff in Wasser
- Stofftransport im allgemeinen und Wärmeabfuhr im speziellen, vor allem bei grossen Fermentervolumina
- Gradientenbildung in grösseren Fermentern
- Scherempfindlichkeit (v.a. pflanzlicher und tierischer Zellen)
- Fehlende Möglichkeit der «on-line» und Echtzeiterfassung relevanter Prozessvariablen

Tabelle 3. Probleme bei der Züchtung von lebenden Zellen

Bild 7. Speziell für die Biotechnologie konstruierte Kolbenpumpen, mit denen steril, volumetrisch und sehr schonend z.B. scherempfindliche Biomasse gefördert werden kann (Bild: Lonza AG, Visp)

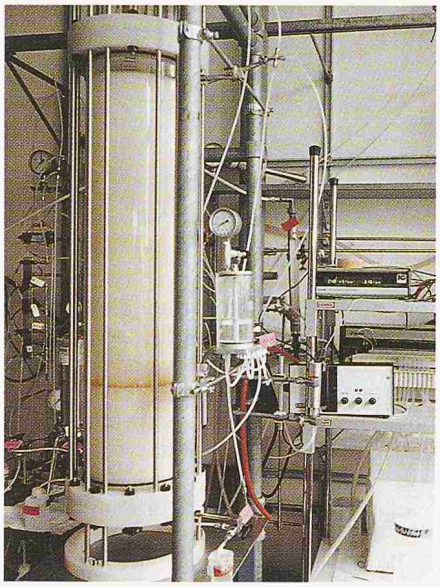

Bild 8. Mit Hilfe der Säulenchromatographie werden Moleküle aufgrund ihrer unterschiedlichen Laufgeschwindigkeit durch das Säulenbett getrennt. Die farbige Bande im unteren Teil ist die Front eines Molekülgemisches bei der Elution aus einer Säule (Bild: Ciba-Geigy AG, Basel)

30–40%, d.h. dass eine beachtliche Menge an Prozessabwärme entsteht, die abgeführt werden muss (etwa wie bei der Selbstentzündung von Heu). Da im Vergleich zur Chemie bei Bioprozessen die Produkte nicht in so grossen Konzentrationen (mit einigen Ausnahmen) gebildet werden, müssen aus wirtschaftlichen Gründen oft sehr grosse Fermenter (100–250 m³) eingesetzt werden. Entsprechend wird vor allem bei den grossen Fermentervolumina die Wärmeabfuhr zu einem grossen Problem.

Daraus lässt sich auch ableiten, dass generell der Massentransport bei derartig grossen Fermentervolumen problematisch wird, das nur durch entsprechende Reaktorkonfiguration, Rührsystem und optimierte Verfahrensweise gelöst werden kann.

Die Aufarbeitung der Produkte

Ein wichtiger Aspekt eines Bioprozesses, wie Produkte aus einer Kulturlösung am Ende einer Züchtung zu isolieren und reinigen sind, soll hier nicht näher erläutert werden. Der wirtschaftliche und ökologische Erfolg eines Bioprozesses hängt aber in starkem Masse von einem effizienten «down stream processing» ab.

Bei höchstwertigen Pharmaprodukten biologischer Provenienz ist meistens die Reinigung der entscheidende Kostenfaktor (Bild 8). Bei Produkten mit geringerer Wertschöpfung darf die Produktelösung aus dem Fermenter jedoch nur geringste Verunreinigungen enthalten, um den Reinigungsaufwand so klein wie möglich zu halten. Ausserdem besteht die Gefahr, den Vorteil der sehr umweltfreundlichen biotechnologischen Herstellungsprozesse mit dem Einsatz von grossen Mengen von z.B. organischen Lösungsmitteln zunichte zu machen, wenn zu stark verunreinigte und zu verdünnte Produktelösungen an die Aufarbeitung übergeben werden. In jedem Fall müssen alle Prozessschritte gut aufeinander abgestimmt werden.

Was bringt die Zukunft?

Vor allem aus der Ecke der Gentechnologie dürften im Gesundheitswesen einige Durchbrüche zu erwarten sein. Mehr als die Hälfte aller biotechnologischen Patente der letzten fünf Jahre stammen aus dem Gesundheitswesen, wobei sich die Aktivitäten vor allem auf Aids, Hepatitis, Herpes, Krebs und Malaria konzentrieren.

Auch auf dem Sektor Landwirtschaft, insbesondere im Pflanzenbau, wird einiges bis zum Jahr 2000 anstehen. Hier zwei Beispiele: der Schutz von Nutzpflanzen durch (natürliche), aber gentechnologisch eingeschleuste Proteine, die Schutz vor Schädlingen bieten. Oder: das Gen für ein natürliches fungizides Enzym (Chitinase) kann mit einem Bodenbakterium in Nutzpflanzen eingeführt werden. Die Chitinase löst das Polymer Chitin in den Zellwänden von Fäulnispilzen auf. Damit kann die Lagerfähigkeit von Nutzpflanzen ohne den Einsatz von meist giftigen chemischen Fungiziden erhöht werden.

Organische Chemie wird in Zukunft ohne Biotechnologie undenkbar sein. Bis vor kurzem waren Biochemie und die organische Chemie zwei getrennte Disziplinen. Den Kollegen von der organischen Chemie ist jedoch nicht entgangen, dass mit Biokatalysatoren (mit ganzen Zellen oder mit isolierten und gereinigten Enzymen) Synthesen in einigen Fällen sehr viel gezielter und spezifischer als mit chemischen Katalysatoren durchzuführen sind. Daher ergänzt die in die Chemie integrierte Biotechnologie das bereits breite Instrumentarium der organischen chemischen Industrie in idealer Weise, indem bisher industriell nicht zugängliche Synthesen durch das Zusammenspiel Chemie/Biotechnologie möglich werden.

Auch bei der Entsorgung von «ererbten» Altlasten sorgloserer Generationen eröffnet die Biotechnologie neue Wege.

Für alle Gebiete aber gilt: Die Biotechnologie wird wird vieles nicht können, und einiges, was man könnte, ist möglicherweise gar nicht notwendig. Wie aber eingangs erwähnt, ist die Biotechnologie als sinnvolle Ergänzung – und nicht als Konkurrent herkömmlicher Techniken – eine der ganz grossen Chancen der Zukunft zum Wohle aller Menschen.

Adresse des Verfassers: Dr. *H.-P. Meyer*, OCO-EN-Biotechnologie, Lonza AG, 3930 Visp.