



FCI  
FONDS DER  
CHEMISCHEN  
INDUSTRIE



Informationsserie  
**BIOTECHNOLOGIE –  
kleinste Helfer – große Chancen**

# IMPRESSUM

## ■ Herausgeber

Fonds der Chemischen Industrie  
im Verband der Chemischen Industrie e. V.,  
Mainzer Landstraße 55, 60329 Frankfurt am Main  
E-Mail: [fonds@vci.de](mailto:fonds@vci.de)  
Internet: [www.fonds.vci.de](http://www.fonds.vci.de)

Zweite Auflage: März 2009; 5.000 Exemplare  
Alle Rechte vorbehalten



Das vorliegende Textheft „Biotechnologie – kleinste Helfer – große Chancen“ ist zusammen mit zwei CD-ROMs erschienen. Auf CD-ROM 1 sind alle abgebildeten Charts als ppt- und pdf-Dateien gespeichert. Weiterhin enthält die CD-ROM diese Broschüre für Lehrkräfte, Erläuterungs- und Aufgabenblätter. Versuchsanleitungen regen zum selbstständigen Experimentieren an. FAQs, ein umfangreiches Glossar und Surftipps für weiterführende Internetseiten runden das Lehrmaterial ab. Auf CD-ROM 2 geben Videos und eine Simulation Einblicke in den Alltag der biotechnologischen Forschung und Produktion. Die gesamte Informationsserie ist außerdem im Internet abrufbar ([www.fonds.vci.de](http://www.fonds.vci.de)).

## ■ Text und Gestaltung

Flad & Flad Communication GmbH  
Thomas-Flad-Weg 1, 90562 Heroldsberg  
Internet: [www.flad.de](http://www.flad.de)  
Text: Dr. Andreas Jungbluth  
Layout: Marcus Krauß, Grane Queitzsch

## ■ Fachliche Beratung und Begutachtung

Dr. Udo Kampschulze, Projektbüro Biotechnologie der Bezirksregierung Arnsberg  
Prof. Dr. Bernd Ralle, Universität Dortmund  
Prof. Dr. Andreas Schmid, Universität Dortmund  
Dr. Petra Janning, MPI für molekulare Physiologie, Dortmund  
Dr. Tina Heine, Deutsche Industrievereinigung Biotechnologie (DIB)

## ■ Redaktion

Fonds der Chemischen Industrie im Verband der Chemischen Industrie e. V., Frankfurt  
Dr. Corinne Benzing, Dr. Annette Vielfort

## ■ Druck

Richter Druck, Elkenroth

## ■ Fotonachweis

*Titel: Flad & Flad Communication GmbH, Boehringer Ingelheim, BASF AG, Bayer CropScience Deutschland GmbH*

*S. 2: Chemieverbände Baden-Württemberg*

*S. 3, 5, 12, 19, 20, 47: Boehringer Ingelheim*

*S. 4, 41, 53: Bayer AG*

*S. 5, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 17, 25, 28, 29, 30, 31, 40, 42, 44, 50:*

*Flad & Flad Communication GmbH*

*S. 39: NEEDCOM GmbH*

*S. 6: Merck KGaA*

*S. 11: P. Laun & M. Breitenbach, Universität Salzburg,*

*FB Zellbiologie, Abt. Genetik*

*S. 13: Corbis*

*S. 14: Max-Planck-Institut für Biochemie*

*S. 15, 22, 35: Roche*

*S. 16: Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Prof. Dr. Friedrich Götz*

*S. 18: BioRad Laboratories GmbH*

*S. 23, 24, 39, 41: Bayer CropScience Deutschland GmbH*

*S. 26: Hans F. Daniel*

*S. 29, 40: Verband der Chemischen Industrie e. V.*

*S. 33: Merck KGaA*

*S. 33, 37: Takeda Pharma*

*S. 35: Medizinische Universität Wien*

*S. 43: Bay. Landesanstalt für Bodenkultur und Pflanzenbau*

*S. 45: Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Prof. Dr. Jörg Hacker*

*S. 46: Dr. Stefan Thalhammer, GSF Institut für Strahlenschutz*

*S. 48: Lilly*

*Chart 1-2: P. Laun & M. Breitenbach, Universität Salzburg,*

*FB Zellbiologie, Abt. Genetik*

*Chart 1-5: GATC Biotech AG*

*Chart 6-4, 6-6: Roche*

*Chart 8-2: Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft (LfL)*

*Weitere Bilder: Flad & Flad Communication GmbH*

*Das Biotechnologie-Filmmaterial auf der CD-ROM wurde freundlicherweise bereitgestellt von Nycomed und Roche.*

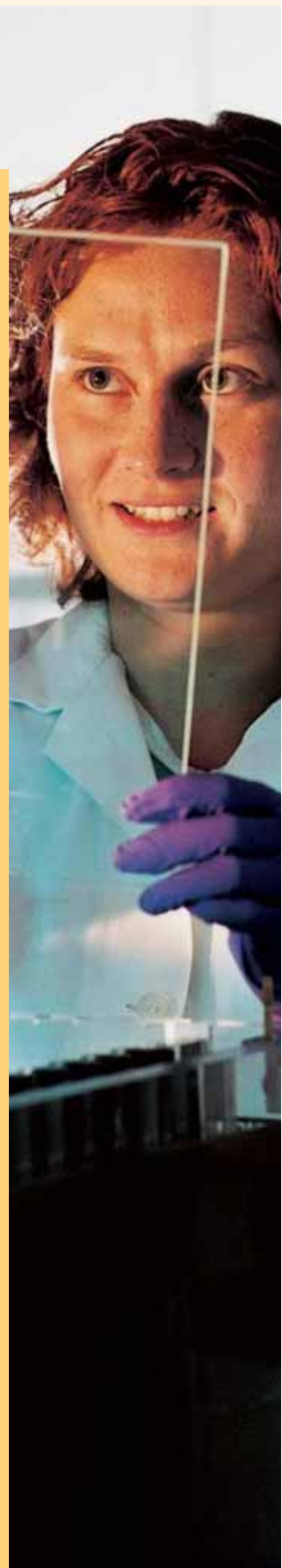
*Die Simulation „Sequenzierung von DNA“ ist Teil der lehrwerksbegleitenden CD-ROM von „Chemie im Kontext“.*

© 2006 Cornelsen Verlag, Berlin

Wir danken Herrn Prof. Dr. Bernd Ralle, Universität Dortmund, Herrn Dr. Udo Kampschulze, Projektbüro Biotechnologie der Bezirksregierung Arnsberg, Herrn Prof. Dr. Andreas Schmid, Dr. Petra Janning, MPI für molekulare Physiologie, Dortmund, und Dr. Tina Heine, Deutsche Industrievereinigung Biotechnologie (DIB) für die fachliche Beratung und Begutachtung.

# INHALT

■ Vorwort	4
■ Grundlagen	
1 ZEITREISE – MEILENSTEINE DER BIOTECHNOLOGIE	5
2 INDUSTRIELLE BIOTECHNOLOGIE – WAS IST DAS?	11
2.1 Die stillen Stars der Biotechnologie	11
2.2 Wirksam, wirtschaftlich und umweltfreundlich	12
2.3 Industrielle Biotechnologie – ein Tausendsassa	12
■ Methoden	
3 BIOLOGISCHE VERFAHREN – HELFER DER CHEMIE	14
3.1 Die Zelle – eine mikroskopisch kleine Fabrik	14
3.2 Mikrobiologisches und zellkulturtechnisches Arbeiten	15
3.3 Vom Laborstamm zur biotechnologischen Produktion	16
3.4 Modernste Methoden helfen bei der Stammoptimierung	16
3.5 Produzieren im Bioreaktor	19
3.6 Sicherheit und Recht	22
■ Produkte	
4 KLEINE MOLEKÜLE – GROSSE BEDEUTUNG	25
4.1 Cystein ... wo ist das drin?	25
4.2 Vitamin B <sub>2</sub> als Powerstoff für Mensch und Tier	26
4.3 Gerüche in den molekularen Eimer	27
5 TECHNISCHE ENZYME – MEISTER DER KATALYSE	28
5.1 Enzyme werden fast überall gebraucht	28
5.2 „Vegetarischer Käse“ auf dem Pausenbrot	29
5.3 Enzyme machen Möhrensaft noch gesünder	29
5.4 „Stonewashed“ Jeans ohne Steine	30
6 PHARMAWIRKSTOFFE – HEUTE UND MORGEN	31
6.1 Therapie mit Eiweißstoffen	32
6.2 Probleme im „Vor-Gentechnikzeitalter“	32
6.3 Vorteile gentechnisch hergestellter Medikamente	33
6.4 Herzinfarkt – schnelle Rettung durch Biotechnologie	34
6.5 Neue Strategien gegen Brustkrebs	34
6.6 Impfstoff gegen Vogelgrippe – ein Wettlauf gegen die Zeit	35
■ Ausblick	
7 VON BAKTERIEN ZU BIOABBAUBAREN KUNSTSTOFFEN	38
8 DIE PFLANZE ALS BIOFABRIK	39
8.1 Pflanzen zeigen Stärke	40
8.2 Feinste Chemie aus grünen Fabriken	40
8.3 Biopharmazeutika aus Pflanzen	41
9 BIOTECHNOLOGIE UND MEER	42
9.1 Ein Schatz ruht im Genom	42
9.2 Perspektiven für die Medizin – kein bisschen schwammig	43
9.3 Meeresalgen statt Karotten	43
■ Weiter im Web	44
■ Glossar	45



■ Vorwort

## BIOTECHNOLOGIE – HELFER DER CHEMIE

### Faszination und Aktualität im naturwissenschaftlichen Unterricht

Biotechnologie – schon beim Frühstück begegnen wir ihren Produkten. Brot, Wurst und Joghurt gäbe es nicht, wenn der Mensch nicht schon vor mehr als 6.000 Jahren begonnen hätte, die StoffwechsellLeistungen von Mikroorganismen für die Herstellung von Nahrungs- und Genussmitteln zu nutzen. Damals tat er dies freilich noch unbewusst.

Die Möglichkeiten, die der „biochemische Werkzeugkasten des Lebens“ bietet, gehen jedoch weit darüber hinaus. Chemie-Unternehmen nutzen inzwischen die Leistungen von Enzymen, Mikroorganismen und höheren Zellen für die verschiedensten Anwendungen. Die Biotechnologie kann klassische, chemische Verfahren ergänzen oder ersetzen und eine einfachere, kostengünstigere und umweltverträglichere Produktion ermöglichen. Weil die biotechnologische Herstellung mit Ausgangsmaterialien wie Zucker, Salzen, Sauerstoff und Wasser auskommt, spart sie wertvolle Ressourcen: Der Energieverbrauch kann gegenüber anderen Verfahren geringer sein, zumal Mikroorganismen und ihre Eiweißstoffe als „biologische Helfer“ bereits bei Raumtemperatur und normalem Atmosphärendruck arbeiten. Gleichzeitig können weniger Nebenprodukte oder Abfallstoffe anfallen.

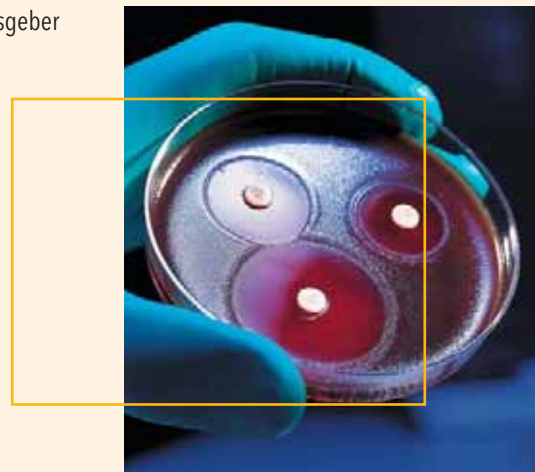
Derzeit nehmen wir nur einen Bruchteil der Chancen wahr, die uns die Biotechnologie eröffnet. Experten gehen davon aus, dass sie zum Beispiel in der Medizin, Kosmetik, Ernährung und Landwirtschaft in Zukunft weit mehr Bedeutung haben wird. Die Grundsteine für neuartige, viel versprechende Verfahren und Produkte, die dem Einzelnen und der Gesellschaft großen Nutzen bringen werden, sind schon heute gelegt. Deutsche Firmen haben auf dem Gebiet der industriellen Biotechnologie bereits große Erfolge im internationalen Vergleich erzielt. Sie sind mit anderen führenden Nationen auf Augenhöhe und verfolgen das Ziel, sich an die Spitze vorzuarbeiten. Dadurch werden zukunftssichere Ausbildungs- und Arbeitsplätze geschaffen – wichtige Perspektiven für die heutige Nachwuchsgeneration.

Um Schülerinnen und Schülern bereits ab der Sekundarstufe I einen lebendigen und spannenden Einblick in die Biotechnologie vermitteln zu können, gibt Ihnen der Fonds der Chemischen Industrie dieses Unterrichtsmaterial an die Hand. Es enthält Lehrstoff für zwei bis drei Wochen Unterricht und richtet sich an die Fächer Biologie, Chemie und Naturwissenschaften an Gymnasien, berufsbildenden Schulen und Realschulen.

Für die optimale Vorbereitung, Vermittlung und Nachbearbeitung der Inhalte finden Sie auf den beiliegenden CD-ROMs umfangreiche Materialien: Hierzu zählen die einzelnen Kapitel dieses Texthefts sowie Power-Point-Präsentationen, Erläuterungs- und Aufgabenblätter für Ihre Schüler. Fragen und Antworten rund um die Biotechnologie, ein Glossar sowie Literaturempfehlungen und Surftipps für das Internet ergänzen das Angebot. Damit der Unterricht auch durch praktisches Arbeiten bereichert werden kann, sind auf der ersten CD-ROM außerdem Anleitungen zur Durchführung von sechs einfachen biotechnologischen Experimenten enthalten. Kurzfilme und eine Simulation auf der zweiten CD-ROM zeigen, wie unsichtbare biochemische Vorgänge ablaufen und bieten Einsicht in den Forscheralltag. All diese Materialien lassen sich nach Ihren Wünschen für die Sekundarstufen I oder II einsetzen und thematisch frei kombinieren.

Wir wünschen Ihnen und Ihren Schülern eine interessante und spannende Reise in die Welt der modernen Biotechnologie!

Der Herausgeber



# Grundlagen 1 ZEITREISE – MEILENSTEINE DER BIOTECHNOLOGIE



1-1

Biotechnologie ist Jahrtausende alt (siehe Chart 1-1, Meilensteine der Biotechnologie am Zeitstrahl). Trotzdem dreht sich damals wie heute bei ihr alles darum, dass der Mensch Lebewesen, deren einzelne Zellen oder Zellbestandteile nutzt, um Erkenntnisse zu gewinnen und chemische Stoffe im technischen Maßstab umzuwandeln.

Die Geschichte der Biotechnologie begann bereits um **4000 vor Christus**, als man im Zweistromland anfang, Hefe für die Herstellung von Brot und Wein einzusetzen.



ca. 4000 v. Chr.  
Verwendung von Hefe

ca. 3000 v. Chr.  
Züchtung durch Auslese



Natürlich war damals nicht bekannt, dass es sich bei der Hefe um einen Mikroorganismus handelt, und er blieb dem menschlichen Auge für fast 6.000 weitere Jahre



1-2

auch noch verborgen. Heute ist die Hefe genetisch und biochemisch bereits sehr gut erforscht und noch immer verrichtet sie denselben Dienst für die menschliche Ernährung (siehe Chart 1-2, Prozess des Bierbrauens).

Etwa **3000 vor Christus** begann man in Peru, die Kartoffel als Hauptnahrungspflanze unter anderem nach Wachstum, Größe und Geschmack durch Auslese und Kultivierung zu verbessern. Basierend auf dem Wissen der alten Peruaner wurden seither über 2.600 Kartoffelsorten entwickelt. Davon werden 130 in Deutschland kultiviert und 40 davon als Speisekartoffel verzehrt.

Anders als vor Jahrtausenden wird die Pflanzenzüchtung heute durch moderne molekularbiologische Verfahren bereichert. Sie ermöglichen es, den genetischen Stammbaum und die genetische Vielfalt von Kulturpflanzen genau zu untersuchen, züchterisch bedeutsame Gene für Widerstandsfähigkeit und hohe Qualität zu kartieren und diese anhand gemeinsam vererbter DNA-Abschnitte (molekulare Marker) zu selektieren.



Zwischen dem **16. und 17. Jahrhundert** stieß das menschliche Auge in den Mikrokosmos vor: Damals erfanden beispielsweise Hooke und Leuwenhook die ersten Mikroskope und beschrieben höhere Zellen und Bakterien.

**1796:** Die Geburtsstunde der Impfung. Der englische Mediziner Edward Jenner beobachtete in seiner Praxis, dass Melkerinnen, die sich an den harmlosen Kuhpocken ihrer Tiere infiziert hatten, bei auftretenden Pockenepidemien von der Seuche verschont blieben oder nur sehr leicht erkrankten. Damals war nicht bekannt, dass ein Zusammenhang zwischen Krankheiten des Menschen und der Tiere besteht. Nach Jahren akribischer Beobachtung impfte Jenner am 14. Mai 1796 einen gesunden achtjährigen Knaben. Den Impfstoff hatte er aus der Pustel des Armes einer mit Kuhpocken infizierten Milchmagd gewonnen. Nachdem der Junge die üblichen Reaktionen überstanden hatte und gesund geblieben war, infizierte er ihn mit humanpathogenen Pocken. Die Impfungen erfolgten jeweils mittels oberflächlicher Hautschnitte in den Arm. Der Junge blieb gesund, weil er durch die erste Impfung gegen die zweite Infektion immun geworden war. Damit begann die Ära der Vakzination. Dieses Wort für Impfung stammt aus dem Lateinischen: *vacca* = Kuh.

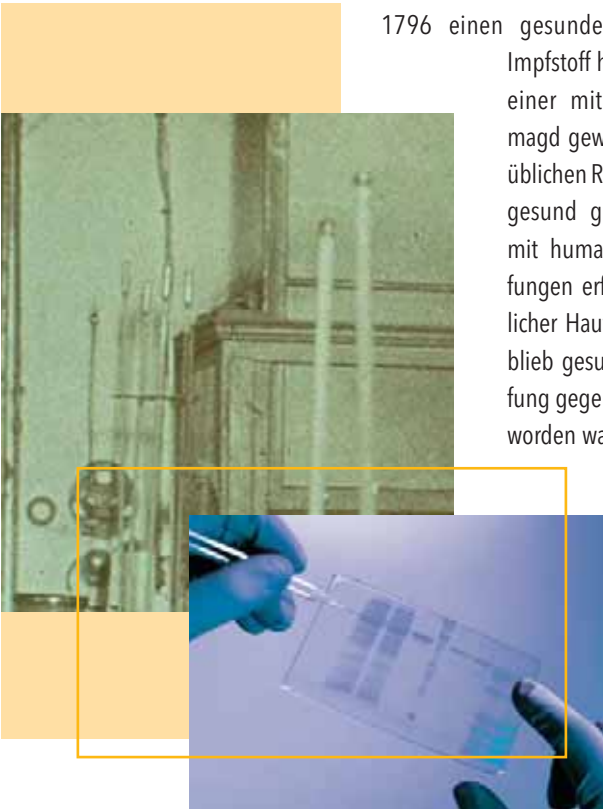
Im Jahr **1857** entdeckte Louis Pasteur das für die Milchsäuregärung verantwortliche Bakterium. Dies bestätigte seine bereits früher geäußerte Vermutung, dass die Gärung von der lebenden Zelle abhängig, und kein rein chemischer Vorgang ist. Pasteur entdeckte auch, dass durch das kurzzeitige Erhitzen von Lebensmitteln ein Großteil der darin enthaltenen Keime abgetötet wird. Noch heute kennen wir dieses Verfahren als Pasteurisierung. Darüber hinaus entdeckte er bei der Racematspaltung eines Weinsäuresalzes die Grundlagen der modernen Stereochemie und entwickelte Impfstoffe gegen Milzbrand, Tollwut und Geflügelcholera.

Nun wurden zunehmend Erkenntnisse über die Grundprinzipien der Vererbung gewonnen. **1859** veröffentlichte Charles Darwin sein Buch über die Entstehung der Arten. Eine Kernaussage darin ist, dass Mutation und Selektion die entscheidenden Kräfte der Evolution bilden.

**1865** begann Gregor Mendel seine Studien der Vererbung. Die Mendelschen Gesetze sind in unserer Zeit keineswegs nur klassischer Lehrstoff in der Biologie. Nach wie vor bilden sie die Grundlage für gezielte Pflanzenzüchtung und Tierzucht.

Mitte des 19. Jahrhunderts kam die Forschung zu den molekularen Grundlagen der Vererbung in Fahrt. **1868** isolierte Friedrich Miescher erstmals die chemische Substanz DNA aus weißen Blutkörperchen und beschrieb ihre chemischen Eigenschaften.

**1909** führte Wilhelm L. Johannsen erstmals den Begriff „Gen“ ein. Der Begriff stand für die von Gregor Mendel definierten elterlichen Eigenschaften, die von den Eltern an die Nachkommen weitergegeben und über Generationen neu kombiniert werden.



16. / 17. Jahrhundert | Hooke und Leuwenhook bauen erste Mikroskope und beschreiben höhere Zellen und Bakterien

1796 | Edward Jenner wagt die erste Impfung (gegen Pocken)

1857 | Louis Pasteur entdeckt das Milchsäuregärungs-Bakterium  
1868 | Friedrich Miescher isoliert als Erster die DNA

1909 | Wilhelm L. Johannsen führt den Begriff „Gen“ ein



1928 entdeckte der britische Bakteriologe Alexander Fleming das Antibiotikum Penicillin. Heute stehen zahlreiche weitere Antibiotika zur Verfügung, die in der Medizin, der Landwirtschaft und auch in der biologischen Grundlagenforschung zur Selektion gentechnisch veränderter Organismen verwendet werden.

Oswald Avery, Colin McLeod und Maclyn McCarty machten im Jahr 1944 die Entdeckung, dass DNA für die Übertragung vererbbarer Eigenschaften verantwortlich ist. Die Erbsubstanz DNA erlangte hierdurch erstmals wissenschaftliches Interesse, der Grundstein für die Gentechnik ist gelegt.

Bereits neun Jahre später wurde dann auch die DNA-Struktur aufgeklärt: 1953 stellten James Watson und Francis Crick im Fachjournal „Nature“ ihre Forschungsergebnisse vor.

Crick war es auch, der 1956 aufbauend auf vorangegangenen, wissenschaftlichen Erkenntnissen postulierte, dass Gene als informationstragende Abschnitte auf der DNA erst in die Zwischenstufe der RNA (englisch: ribonucleic acid) bzw. RNS (deutsch: Ribonukleinsäure) und ausgehend von dieser in Eiweißstoffe (Proteine) übersetzt werden. Dieses Schema ist als zentrales Dogma der Molekularbiologie bekannt.

1962 war das Jahr, in dem Werner Arber die Restriktionsenzyme als Werkzeuge der Gentechnik entdeckte. Restriktionsenzyme (auch als Restriktionsendonukleasen bezeichnet) sind Enzyme, die doppelsträngige DNA-Moleküle an spezifischen Nukleotidsequenzen zerschneiden können.

1966 gelang Severo Ochoa, Marshall W. Nirenberg, Heinrich Mattei und Har Gobind Khorana die Entschlüsselung des genetischen Codes.

Nach der Entdeckung der Restriktionsenzyme durch Werner Arber wurden diese 1972 von Paul Berg gentechnisch angewendet. Es gelang ihm, mittels Restriktion und Ligation das erste rekombinante DNA-Molekül zu erzeugen: Zwei verschiedene DNA-Moleküle wurden mit Restriktionsenzymen geschnitten und durch das Enzym DNA-Ligase miteinander verknüpft. Bereits ein Jahr später erzeugten Herbert Boyer und Stanley Cohen mit Paul Bergs Technik neu kombinierte DNA und brachten diese erstmals in das Bakterium *Escherichia coli* ein (siehe Chart 1-3, Neukombination von DNA und Transformation von Bakterien).



1-3

Im Februar 1975 fand die erste internationale Konferenz (Asilomar-Konferenz) über Sicherheit in der Gentechnik bei Monterey (Californien, USA) statt. Hier erarbeiteten 140 Wissenschaftler erstmals Sicherheitsstandards, die später vom Nationalen Gesundheitsinstitut der USA (NIH) in seine „Richtlinien zum Umgang mit rekombinanter DNA und gentechnisch veränderten Organismen“ aufgenommen wurden.

1928 | Alexander Fleming  
entdeckt das Antibiotikum Penicillin

1944 | Avery, McLeod, McCarty  
entdecken die Vererbungs-  
eigenschaften der DNA

1953 | James Watson, Francis Crick  
erkennen die Struktur der DNA

1962 | Werner Arber  
findet Restriktionsenzyme

1966 | Ochoa, Nirenberg,  
Mattei, Gobind  
entschlüsseln den  
genetischen Code

1972 | Paul Berg  
nutzt Restriktionsenzyme

1930

1935

1940

1945

1950

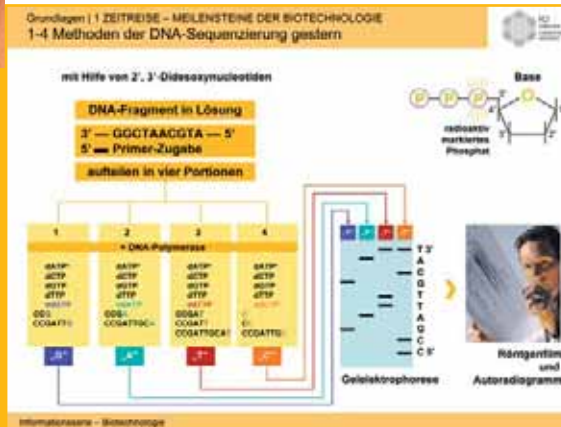
1955

1960

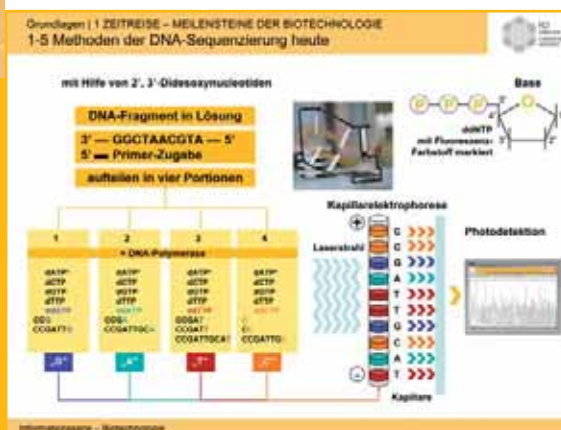
1965

1970

Ein weiterer Grundstein der modernen Molekularbiologie wurde **1977** gelegt. In diesem Jahr stellten Frederick Sanger, Allan Maxam und Walter Gilbert chemische und biologische Methoden zur DNA-Sequenzierung vor.



1-4



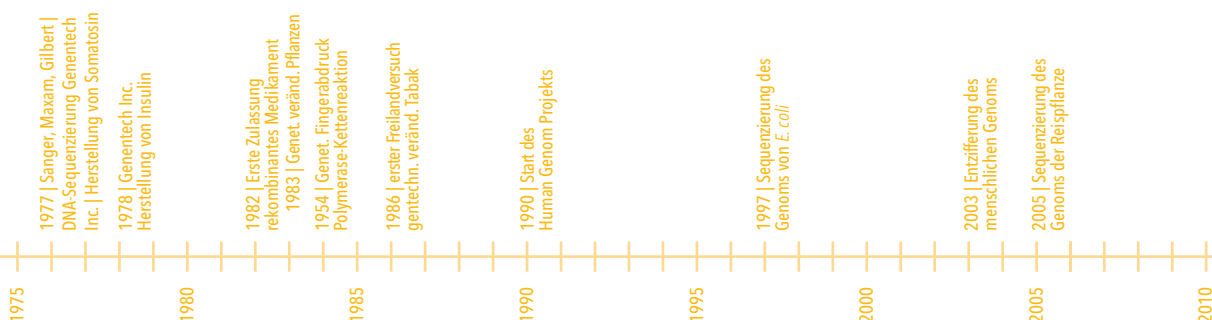
1-5

Die biologische Methode nach Sanger setzte sich durch und wurde bis heute weiterentwickelt (siehe Chart 1-4 und 1-5, Methoden der DNA-Sequenzierung gestern und heute). Dabei wird das Enzym DNA Polymerase genutzt. Es stellt aus den Desoxyribonucleosid-Triphosphaten (dNTPs) der vier Basen A, T, G, C neue DNA-

Stränge her. Zusätzlich gibt man chemisch veränderte DNA-Bausteine (ddNTP) in den Reaktionsansatz. Aufgrund ihrer chemischen Struktur unterbinden ddNTPs die Ankopplung des nächsten Nucleotids und führen so zu einem Abbruch der DNA-Replikation (z. B. ddA bei einem komplementären T, ddC bei einem komplementären G). Weil die Zahl der Kettenabbrüche statistisch verteilt ist, resultiert ein Gemisch aus unterschiedlich langen Fragmenten. Früher waren die vier verschiedenen ddNTPs radioaktiv markiert und die Sequenz wurde nach Trennung der Fragmente mit einem Röntgenfilm ausgewertet. Heute sind sie stattdessen mit Fluoreszenzfarbstoffen in vier verschiedenen Farben gekoppelt – einer für jede Base. Nach der gelelektrophoretischen Trennung der DNA-Fragmente wird das Gel mit einem Laser abgetastet. Die Fluoreszenzsignale der Fragmente werden optisch gemessen und in einem Computerprogramm in die gesuchte DNA-Sequenz übersetzt.

Erste industrielle Anwendungen der Gentechnik machten noch im selben Jahr von sich reden, als die amerikanische Firma Genentech Inc. die erstmalige Herstellung des menschlichen Proteins Somatostatin in einem Bakterium bekannt gab. Im darauf folgenden Jahr gelang dem amerikanischen Gentechnik-Unternehmen die biotechnologische Produktion des menschlichen Hormons Insulin im Labormaßstab. Dieses erhielt als erstes rekombinantes Medikament im Jahr **1982** die Marktzulassung durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA).

**1983** war ein Durchbruch auf dem Gebiet der „grünen Gentechnik“ zu verzeichnen: Vier internationale Forschergruppen präsentierten die Erzeugung der ersten gentechnisch veränderten Pflanzen (Tabak, Petunie und Sonnenblume), in die Antibiotika-Resistenzgene aus Bakterien übertragen worden waren.



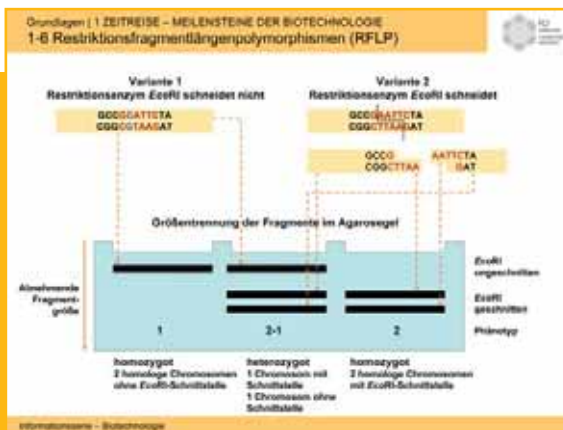
Ein Jahr später wurden zwei Methoden entwickelt, die nicht nur Pflanzenzüchtern, sondern auch Kriminalisten bis heute wertvolle Dienste leisten: der „genetische Fingerabdruck“ auf Basis von Restriktionsfragment-Längenpolymorphismen (RFLP) durch Alec Jeffries im Jahr **1984** (siehe Chart 1-6, RFLP) und das Verfahren der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) im Jahr **1985** durch Kary B. Mullis (siehe Chart 1-7, PCR). Als RFLPs bezeichnet man Unterschiede in den Restriktionsfragmentlängen homologer Chromosomen, die durch Mutation entstehen. Die PCR ist ein Verfahren zum vielfältigen Kopieren gewünschter DNA-Abschnitte.

Der genetische Fingerabdruck wurde übrigens **1988** in Großbritannien erstmals in einem Gerichtsverfahren verwendet.

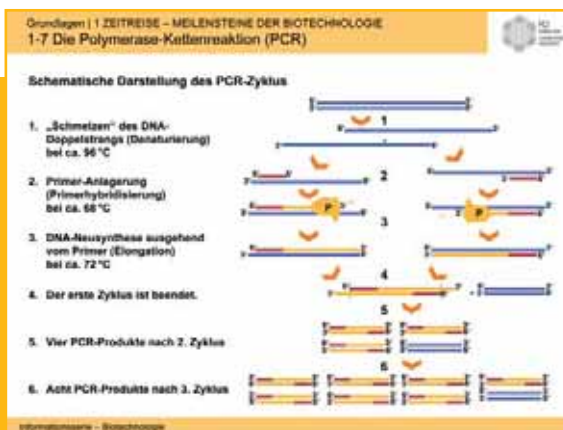
Nur drei Jahre nach Veröffentlichung erster gentechnischer Veränderungen an Pflanzen wurden im Jahr **1986** die ersten Freiland-Experimente mit transgenen Tabakpflanzen durchgeführt. Auch bei der Produktion industrieller Enzyme wurden Erfolge gemeldet.

**1990** erhielt gentechnisch hergestelltes Chymosin (siehe Seite 13 „Lebensmittelherstellung“) als erster rekombinanter Lebensmittelhilfsstoff die Zulassung durch die amerikanische FDA.

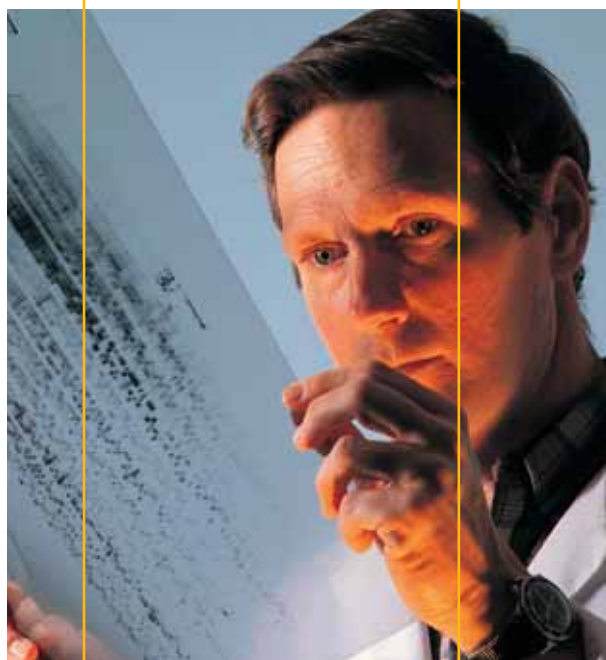
Im selben Jahr wurde in Deutschland das Gesetz zur Regelung von Fragen der Gentechnik, kurz Gentechnikgesetz, verabschiedet. Diesem Gesetzeswerk liegt der Gedanke zugrunde, den Schutz von Mensch, Tier und Umwelt zu gewährleisten und den rechtlichen Rahmen zur Förderung der Gentechnik zu sichern.



1-6



1-7





1-8

Mit dem Jahr **1990** beginnt das Zeitalter der Genomforschung (siehe Chart 1-8, Genomprojekte: Einzelschritte und Erkenntnisse). In diesem Jahr startet das Human Genome Project. Das ambitionierte Vorhaben zur Entzifferung des gesamten menschlichen Erbmaterials ist bereits 13 Jahre später abgeschlossen; sein historischer Stellenwert wird mit der Mondlandung verglichen. Nun sind 99,9 % der menschlichen DNA-Sequenz bekannt. Auf ihr liegen etwa 25.000 Gene.

Die Genomforscher arbeiten weltweit parallel auch an der Sequenzierung zahlreicher weiterer Genome von Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen. Dazu zählt die genomische DNA („Nukleoid“) des Bakteriums *Escherichia coli* K12, deren vollständige Basenfolge im Jahr **1997** veröffentlicht wird. Acht Jahre später ist auch das komplexe Genom der Reispflanze sequenziert und in der Fachzeitschrift „Nature“ veröffentlicht.

An das Genomzeitalter schloss sich das Zeitalter des Proteoms an. Unter einem Proteom versteht man das Ensemble aller in einer Zelle unter definierten Umweltbedingungen gebildeten Eiweißstoffe.

Auf internationaler Ebene befasst sich die Human Proteom Organisation (HUPO) mit diesem wichtigen Thema. Sie wurde im Februar **2001** gegründet und setzt sich aus nationalen Proteom-Forschungsgesellschaften und staatlichen sowie öffentlichen Forschungseinrichtungen und Industriepartnern zusammen. HUPO fördert die Entwicklung und Bekanntheit der Proteinforschung und unterstützt die Zusammenarbeit ihrer Mitglieder und anderer Initiativen.

Heute betrachtet die Wissenschaft das Genom, das Proteom und die Gesamtheit aller Stoffwechselprodukte (Metabolom) in einem ganzheitlichen Ansatz. Diese so genannte Systembiologie eröffnet weit reichende Einblicke in die Komplexität von Lebensvorgängen und ermöglicht neuartige biotechnologische Verfahren.



■ Grundlagen

## 2 INDUSTRIELLE BIOTECHNOLOGIE – WAS IST DAS?

Der Begriff „Biotechnologie“ wurde 1919 erstmals von dem ungarischen Ingenieur Karl Ereky geprägt und als Summe aller Verfahren beschrieben, mit denen Produkte aus Rohstoffen unter Zuhilfenahme von Mikroorganismen erzeugt werden. Eine von mehreren neuzeitlichen Definitionen für „Biotechnologie“ beschreibt diese Querschnittstechnologie wie folgt (siehe Chart 2-1, Definition der Biotechnologie):

**Biotechnologie ist der interdisziplinäre Ansatz, biologische Systeme zu erforschen und die gewonnenen Erkenntnisse praktisch anzuwenden.** (Quelle: ISB, DECHEMA)



2-1

Unter der Bezeichnung „biologische Systeme“ sind dabei Organismen, Zellen und deren Bestandteile (zum Beispiel Enzyme) zu verstehen. Biotechnologie ist das Arbeitsgebiet unterschiedlicher Disziplinen. Angefangen bei der klassischen und modernen Biologie, über die Chemie, Physik und Verfahrenstechnik bis hin zu den Materialwissenschaften und der Medizin. Dazu zählt auch die Gentechnik, die folgendermaßen definiert wird (siehe Chart 2-1, Definition der Gentechnik):

**Gentechnik ist ein Teilgebiet der modernen Biotechnologie: Sie umfasst alle Methoden und Verfahren zur Isolierung, Veränderung und Übertragung von Erbmateriale.**

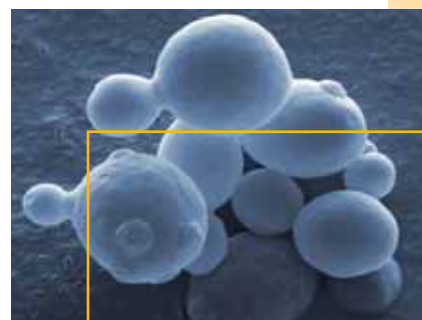
Auch wenn ihre Bezeichnung technisch und vielleicht auch alltagsfern klingen mag, findet Biotechnologie keineswegs nur in Forschungslabors statt. Tatsächlich sind ihre bekanntesten Produkte in jeder Küche zu Hause.

### ■ 2.1 Die stillen Stars der Biotechnologie

Joghurt ist zum Beispiel ein typisches Produkt der „klassischen“ Biotechnologie, die vom Menschen bereits seit Jahrtausenden betrieben wird (siehe Kapitel 1). Er entsteht, wenn Bakterienkulturen durch ihren Stoffwechsel Milchzucker in Milchsäure umwandeln, die dann das Eiweiß der Milch zum Ausflocken bringt (siehe *Versuchsanleitung 1*, Joghurtherstellung). Dadurch wird die Milch zwar sauer, aber auch dick und damit länger haltbar. Obendrein produzieren die Kulturen Aroma- und Geschmacksstoffe. Auch Bier entsteht mit der Hilfe von Mikroorganismen: Hier wandelt Hefe unter anderem Zucker in Alkohol um. Sauerkraut verdankt seinen typischen Geschmack der Vergärung des Weißkohls durch bestimmte Milchsäurebakterien (siehe *Versuchsanleitung 2*, Sauerkrautherstellung).

Die „unsichtbaren Helfer“, denen wir eine Vielzahl unserer Nahrungsmittel zu verdanken haben, sind unter anderem Bakterien wie *Lactobacillus lactis*, Hefen wie die berühmte Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* oder Schimmelpilze wie *Penicillium roqueforti*. Wie sein Name bereits ahnen lässt, kommt letzterer bei der Erzeugung einer französischen Käsesorte zum Einsatz.

Mikroorganismen – aber auch höhere Lebewesen wie beispielsweise Pflanzen – sind begnadete Chemiker. Ihre Funktionsweise hat sich über Millionen von Jahren durch natürliche Auslese immer weiter verbessert. Auf kleinstem Raum laufen in ihren Zellen hoch komplizierte, biochemische Prozesse ab, die wir Menschen mit den Mitteln der herkömmlichen Chemie und Prozesstechnik oft nur schwer oder gar nicht umsetzen können. Deshalb ist es für viele Zielsetzungen in der chemischen Industrie von Vorteil, auf lebende Organismen und ihre Enzyme zurückzugreifen.





## ■ 2.2 Wirksam, wirtschaftlich und umweltfreundlich

Wo es im Sinne der Wirtschaftlichkeit und des Umweltschutzes sinnvoll ist, kann die Biotechnologie klassische chemische Verfahren ergänzen oder sogar ersetzen. Oft wird dabei nicht mehr mit den herkömmlichen Kulturen gearbeitet, sondern mit so genannten Hochleistungstämmen. Diese wurden durch klassische Züchtung oder gentechnische Veränderungen (siehe Kapitel 3) leistungsfähiger gemacht bzw. den Produktionsbedingungen angepasst.

Biotechnologische Verfahren können in zahlreichen Bereichen der Chemieproduktion Vorteile bieten (siehe Chart 2-2, Vorteile der Biotechnologie für die Chemieproduktion):

Grundlagen | 2 INDUSTRIELLE BIOTECHNOLOGIE – WAS IST DAS?  
2-2 Vorteile der Biotechnologie für die Chemieproduktion

<b>Spezifität und Selektivität</b>	Lieferung des gewünschten Endprodukts ohne Weiterverarbeitung aus einer Vorstufe Stereospezifische Synthese chiraler („händlicher“) Substanzen (zum Beispiel D- und L-Aminosäuren): <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Racemate</li> <li>Keine aufwändigen Trennverfahren</li> <li>Keine Verunreinigungen des Endprodukts</li> </ul>
<b>Effizienz und Umweltverträglichkeit</b>	Benötigt werden nur kostengünstige Ausgangsstoffe wie Wasser, Zucker, Seltene, Sauerstoff und Kohlendioxid Biotechnologische Produktionsprozesse finden überwiegend bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck statt. Dadurch ... <ul style="list-style-type: none"> <li>kann Energie gespart werden</li> <li>sich Kosten geringert werden</li> <li>sich weniger Nebenprodukte und Abfallstoffe entstehen</li> </ul>

Informationsseite - Biotechnologie

2-2

• **Spezifität und Selektivität:** Biochemische Stoffwechselwege liefern häufig bereits das gewünschte Endprodukt, ohne dass dieses aus einer Vorstufe weiterverarbeitet werden muss. Dies gilt für niedermolekulare Stoffe wie Isopropanol oder Buttersäure ebenso wie für komplex aufgebaute Stoffe, beispielsweise Proteine. Auch chirale, also „händische“ Substanzen (zum Beispiel D- und L-Aminosäuren) werden nicht als Gemisch erzeugt, sondern ausschließlich in der biochemisch bevorzugten Form hergestellt. Somit entfallen aufwändige Trennverfahren und die Gefahr von Verunreinigungen des Endprodukts.

• **Effizienz und Umweltverträglichkeit:** Die biotechnologische Produktion benötigt für die gewünschten biochemischen Stoffumwandlungen lediglich kostengünstige Ausgangsstoffe wie Wasser, Zucker, Salze, Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid. Teure Spezialchemikalien werden nur selten benötigt.

Während viele klassische Produktionsverfahren hohe Temperaturen und besondere Druckverhältnisse erfordern, arbeiten die „biologischen Helfer“ überwiegend bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck. Das kann Energie sparen und Kosten senken. Im Vergleich mit manchen chemischen Verfahren können außerdem deutlich weniger Nebenprodukte und Abfallstoffe anfallen.

## ■ 2.3 Industrielle Biotechnologie – ein Tausendsassa

In Wissenschaft, Wirtschaft und Politik haben sich bestimmte Farben etabliert, um die verschiedenen Anwendungsbereiche der Biotechnologie zu unterscheiden: So steht die „rote“ Biotechnologie, entsprechend der Farbe des Blutes, für die Anwendungen in der Medizin und Pharmazie. „Grün“ wurde, analog zur Farbe der Pflanzen, für alle Anwendungen in der Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion gewählt. Die „graue“ Biotechnologie umfasst alle Anwendungen im Bereich der Umwelttechnik, zum Beispiel die Reinigung von Abluft und Abwässern. Entsprechend der Farbe des Meeres befasst sich die „blaue Biotechnologie“ mit Inhaltsstoffen und biochemischen Leistungen mariner Organismen.

Grundlagen | 2 INDUSTRIELLE BIOTECHNOLOGIE – WAS IST DAS?  
2-3 Anwendungsbereiche der Biotechnologie und Beispiele

<b>Medizin</b> Diagnostika (z. B. PCR) Medikamente (z. B. Insulin) Impfstoffe (z. B. Hepatitis-Impfstoff) Materialien für Gewebekonstruktion (z. B. biochemische Schichten)	<b>Lebensmittel</b> Vitamine (z. B. Vitamin C) Enzyme (z. B. Pektinase) Aromen (z. B. Vanillin)
<b>Landwirtschaft</b> Futtermittel (z. B. Phytase) Nachwachsende Rohstoffe (z. B. Stärke) Nahrungsmittel	<b>Haushalt</b> Wasch- und Reinigungsmittel (z. B. Protease) Textilien (z. B. Cellulase) Geruchstopfer (z. B. Cyclooxime)

Industrielle Biotechnologie

Informationsseite - Biotechnologie

2-3

Wo ist nun die industrielle Biotechnologie anzusiedeln? In allen genannten Feldern: Sie wird auch als „weiße Biotechnologie“ bezeichnet und ist immer dort präsent, wo in der Herstellung wertvoller Vor- und Endprodukte Rohstoffe gespart, die Umwelt geschont, Kosten gesenkt und Prozesse optimiert werden können (siehe Chart 2-3, Anwendungsbereiche und Beispiele). Dafür lassen sich zahlreiche Beispiele anbringen, die in den folgenden Kapiteln ausführlich erläutert werden:

**Medizin:** Heute kommt kein Medikament mehr auf den Markt, an dessen Entstehungsgeschichte biotechnologische Verfahren nicht beteiligt waren (siehe Kapitel 6 und Kapitel 8, Abschnitt 8.3). Diese werden bei der Erforschung molekularer Krankheitsursachen ebenso eingesetzt wie in der Diagnostik von Erb- und Infektionskrankheiten. Weiterhin spielen Sie eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Produktion von Impf- und Wirkstoffen. Insbesondere durch die Gentechnik als Teilgebiet der Biotechnologie ist es möglich geworden, ein breites Spektrum von Proteinen des Menschen als neue Wirksubstanzen für die Therapie zu erschließen. Zu den berühmtesten Beispielen für biotechnisch produzierte Arzneimittelwirkstoffe zählen der Blutgerinnungsfaktor VIII für Patienten mit der erblichen Bluterkrankheit Hämophilie und das Human-Insulin zur Behandlung der Zuckerkrankheit. In der Diagnostik werden vielfach menschliche DNA-Fragmente oder Enzyme als Bestandteil von Testsystemen verwendet.

**Landwirtschaft:** Hier liefern Produkte aus der Biotechnologie beispielsweise in Futterzusatzmitteln einen Beitrag zu gesunder Tierhaltung. Dazu zählt unter anderem das Vitamin B<sub>2</sub>, das die Gesundheit und Leistungsfähigkeit unserer Nutztiere unterstützt (siehe Kapitel 4, Abschnitt 4.2). Ein anderes Beispiel aus diesem Anwendungsfeld ist das Enzym Phytase, das bei Schweinen zu einer besseren Verwertung des Phosphors führt. In Phosphat gebunden, ist dieses Element ein wichtiger Bestandteil von Knochen und Zähnen.

**Lebensmittelherstellung:** Nicht allein Bakterien- oder Pilzkulturen tragen zur Erzeugung unserer Nahrungsmittel bei. Oft sind es auch kleine Substanzen wie Vitamin C oder Glutamat, die als Zusatzstoffe unser Essen schmackhafter, gesünder oder haltbarer machen. Auch isolierte Enzyme sind in der Lebensmittelindustrie bedeutend. Chymosin (siehe Kapitel 5, Abschnitt 5.2), früher überwiegend als so genanntes „Labferment“ aus Kälbermägen gewonnen, stammt heute aus der Biotech-Produktion. Man benötigt es zur Dicklegung der Milch bei der Herstellung zahlreicher Hartkäsesorten. Enzyme wie Xylanasen und Pectinasen, die pflanzliche Faserstoffe abbauen, entfernen Trübstoffe aus Fruchtsäften.

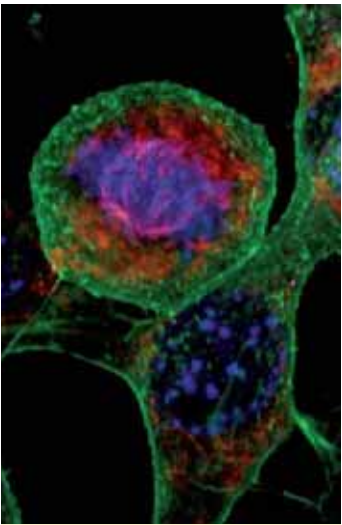
**Haushalt:** In Wasch- und Reinigungsmitteln zeigen Enzyme ebenfalls, was sie leisten können (siehe Kapitel 5). Kragenfett oder Essensreste verschwinden aus der Wäsche und vom Geschirr, weil diese „Meister der Biokatalyse“ gezielt Proteine, Fette und Kohlenhydrate zersetzen. Enzyme, die auf pflanzliche Faserstoffe spezialisiert sind, entfernen zum Beispiel in der Textilindustrie überstehende Fusseln von Stofffasern. Auch der „Stonewashed-Effekt“ von Jeanshosen wird heute mit Zellulose-abbauenden Enzymen und nicht mehr durch Behandlung mit Bimsstein erreicht.

Turnschuhe, Couchbezüge, Gardinen und viele andere Textilien werden im Haushalt gern mit Geruchsstopper-Sprays behandelt. Dabei werden die unangenehmen Geruchsmoleküle nicht einfach mit Parfüm überdeckt, sondern mit einem Produkt entfernt, das biotechnologisch aus Stärke hergestellt wird. Hierbei handelt es sich um ringförmige Zuckerverbindungen (Cyclodextrine), die wie „molekulare Eimer“ die geruchsbildenden Stoffe in sich aufnehmen (siehe Kapitel 4, Abschnitt 4.3).



Methoden

### 3 BIOLOGISCHE VERFAHREN – HELFER DER CHEMIE



In der Biotechnologie nutzt der Mensch Zellen – die kleinsten Einheiten des Lebendigen – oder deren Bestandteile (siehe Kapitel 2). Vom Einzeller bis zum komplexen Lebewesen besitzen alle Zellen einen ähnlichen Aufbau. Grundsätzlich unterscheidet man prokaryotische Zellen (zum Beispiel Bakterien) und eukaryotische Zellen (Tiere, Pflanzen, Pilze und Einzeller). Prokaryoten (auch: Prokaryonten) besitzen keinen echten Zellkern. Das Erbmaterial liegt in Form eines geschlossenen DNA-Strangs, dem Bakterienchromosom vor. Der DNA-Strang konzentriert sich in einem Bereich der Zelle, der als Kernäquivalent oder Nucleoid bezeichnet wird. Zusätzlich enthält die Zelle kleine zirkuläre genetische Zusatzelemente, die Plasmide. Prokaryoten besitzen keine funktionellen Untereinheiten der Zelle (Organellen). Bei Eukaryoten (auch: Eukaryonten) ist das Erbmaterial in Form mehrerer Chromosomen im Zellkern enthalten. Sie besitzen Organellen, die durch Membranen vom restlichen Inneren der Zelle, dem Cytoplasma, abgetrennt sind. Sie bilden so genannte Kompartimente.

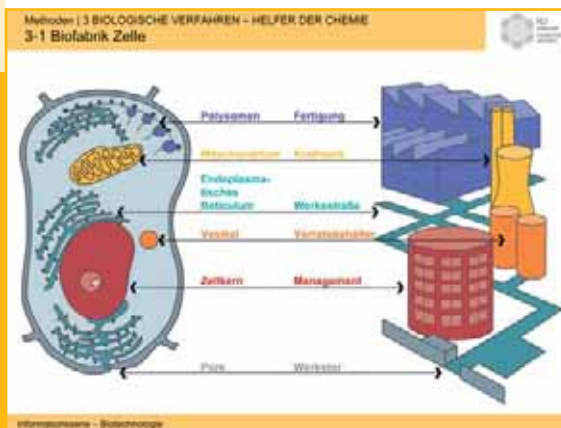
Im Gegensatz zur heterotrophen Tierzelle besitzt die autotrophe Pflanzenzelle zusätzlich noch Chloroplasten für die Photosynthese und eine Vakuole zur Speicherung von Stoffen.

Der Zellkern ist die Managementzentrale, in der die Informationen für den Bau und die Funktion der Zelle in Form von DNA-Molekülen gespeichert ist. Nach den im Zellkern abgelegten Plänen werden die Proteine, auch Eiweißstoffe genannt, in den „Produktionsbetrieben“, den Ribosomen (oder Polysomen) hergestellt. Proteine sind die „Werkzeuge“ der Zelle. Als Katalysatoren (Enzyme) ermöglichen und beschleunigen sie biochemische Reaktionen und betreiben so den Stoffwechsel. Als Gerüstsubstanzen (zum Beispiel Actin und Tubulin) bauen sie die Struktur der Zelle, das Cytoskelett, auf, vermitteln die mechanischen Kräfte für die Zellteilung und bilden „Förderbänder“ für den gerichteten Stofftransport. Sie transportieren Nähr- und Abfallstoffe und sind als „Relaisstationen“ verantwortlich für die Übermittlung von Signalen zwischen dem Inneren der Zelle und ihrer Umgebung. Weiterhin spielen sie eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Bakterien und Viren.

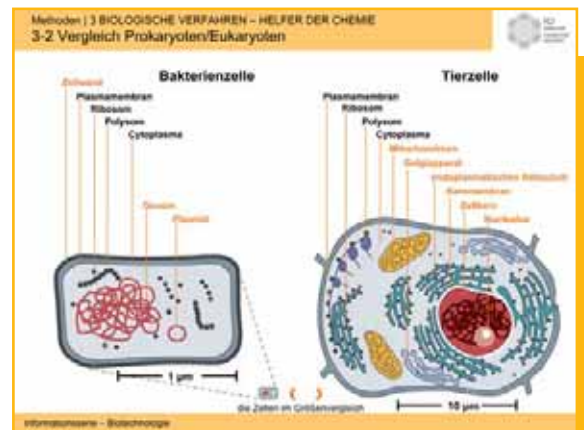
Mit Hilfe der Enzyme findet eine regelrechte Verbundproduktion statt. Als eine Gruppe der Proteine synthetisieren sie alle weiteren Produkte und Vorprodukte (Sekundärmetaboliten), die für die Zelle oder den Organismus lebensnotwendig sind: Kohlenhydrate, Aminosäuren, Fette, Öle, Wachse, Hormone, Farb-, Duft- und Giftstoffe etc.

#### 3.1 Die Zelle – eine mikroskopisch kleine Fabrik

Da Zellen in der Biotechnologie industriell genutzt werden, kann man ihre Bestandteile und Stoffwechselvorgänge am Beispiel einer eukaryotischen Zelle durchaus mit einem produzierenden Chemieunternehmen vergleichen (siehe Chart 3-1, Biofabrik Zelle):



3-1



3-2

Hinsichtlich der Synthese und Modifikation von Proteinen sind eukaryotische Zellen den prokaryotischen überlegen (siehe Chart 3-2, Vergleich Prokaryoten/Eukaryoten). Sie können wesentlich komplexere Proteine bilden und sind imstande, diese posttranslational – also nach der Proteinbiosynthese – in vielfältiger Weise zu modifizieren. Zu diesen Modifikationen zählen unter

anderem komplizierte Proteinfaltungen, das „Zurechtschneiden“ des Eiweißmoleküls durch Protein-spaltende Enzyme (Proteasen) oder auch das Anhängen chemischer Gruppen (zum Beispiel Phosphatgruppen, Sulfatgruppen und Zuckerstrukturen).

### ■ 3.2 Mikrobiologisches und zellkulturelles Arbeiten

Zellen, die für die biotechnologische Produktion interessant sind, stammen im Falle von Bakterien meistens aus Gewässern, Bodenproben, Biomasse oder von extremen Standorten (zum Beispiel heißen Quellen). Von ihrer Erforschung bis zur Nutzung für die Stoffproduktion ist es meist notwendig, die Zellen im Labor oder im Produktionsbetrieb mit geeigneten Methoden zu selektieren, zu ernähren und zu vermehren. Gemeint ist hier die Zellkultur, eine „hohe Kunst“.

So verblüffend es klingen mag, Sauerkrautherstellung ist ein Beispiel für die Kultivierung von Mikroorganismen unter Selektionsbedingungen (siehe *Versuchsanleitung 2*, Sauerkrautherstellung). Hier dient das Weißkraut als Nährmedium. Nur wenige Bakterienarten können auf ihm überleben. Wird das Kraut geschnitten, gesalzen und in Behältern eingestampft, entsteht ein Sauerstoffmangel. Diese anaeroben Bedingungen und der hohe Salzgehalt begünstigt das Wachstum Milchsäure-gärender Bakterien. Durch ihren Stoffwechsel senken sie den pH-Wert und verdrängen alle säureempfindlichen Mikroorganismen. Schließlich bleiben wenige *Lactobacillus*- und *Leuconostoc*-Arten übrig. Diese lassen sich anhand ihrer Zellmorphologie, durch ihre Wachstumstemperatur und ihre Vorlieben für verschiedene Kohlenhydrate in biochemischen Tests („bunte Reihe“) bis auf die Gattungs- und Artebene genau bestimmen.

Im Labor hält man Prokaryoten zur kurzzeitigen Anzucht oder zur Auslese bestimmter Stoffwechseleigenschaften meistens in Flüssigkulturen, beispielsweise in Reagenzgläsern oder Erlenmeyerkolben. Um genetisch identische Zellverbände (Bakterienkolonien) zu vereinzeln und zu isolieren, werden Bakterienproben auf festem Nährboden in einer Petrischale ausgestrichen und vermehrt (siehe *Versuchsanleitung 3*, Petrischalenkultur von Keimen aus der Umgebung).

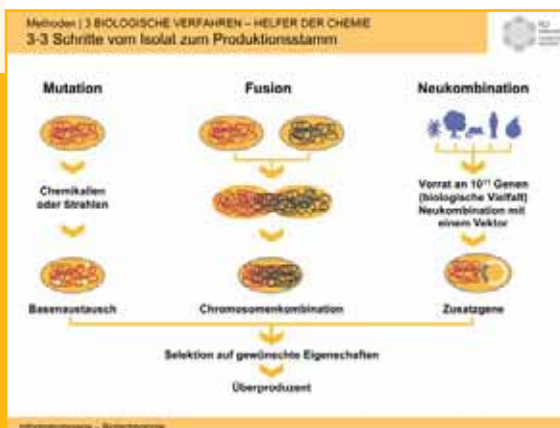
In beiden Fällen kann die Zusammensetzung des Nährmediums so gewählt werden, dass es optimale Lebensbedingungen und Nährstoffversorgung gewährleistet. Andererseits kann man, wie beim Sauerkraut, durch gezielte Zusammensetzungen des Mediums auch Mangelbedingungen schaffen, die eine Auslese gewünschter Bakterienstämme unterstützen. Möchte man die Bakterien anhand ihrer Stoffwechseleistungen besser charakterisieren, lassen sich geeignete Indikatorstoffe zusetzen, deren Verfärbung bestimmte biochemische Reaktionen anzeigt.

Abgesehen von seltenen Mikroorganismen mit hoch komplexen Anforderungen, ist die Anzucht und Kultur eukaryotischer Zellen weit schwieriger. Diese haften meist in den Kulturgefäßen und müssen immer ausreichend mit Nährmedium bedeckt sein. Sie können nicht, wie Bakterien, auf einer Agarplatte wachsen. Die Nährmedien für höhere Zellen sind aus zahlreichen verschiedenen Stoffen zusammengesetzt. Sie müssen ein gewünschtes Verhältnis von Sauerstoff zu Kohlenstoffdioxid und einen physiologischen pH-Wert von durchschnittlich 7,2 aufrechterhalten. Eukaryotenzellen werden häufig in Petrischalen mit ausreichend flüssigem Nährmedium oder in speziellen Zellkulturflaschen mit Schraubdeckel vermehrt. Meistens wird dem Nährmedium der Farbstoff Phenolrot als Indikator zugefügt. Verfärbt er sich gelb, ist das Nährmedium zu sauer. Eine Lilaverfärbung zeigt einen zu alkalischen pH-Wert an. Die Zellkulturen werden in speziellen Brutschränken aufbewahrt, die automatisch Temperatur, Atmosphärenzusammensetzung und Luftfeuchtigkeit regeln. Bei allen Zellkulturen müssen das Medium und die Kulturgefäße steril sein, da Infektionen die Kulturen zerstören können. Nährmedien werden je nach ihren Inhaltsstoffen im Autoklaven (in der Regel bei 121 Grad Celsius und 2 bar Druck in gesättigtem Wasserdampf) oder durch Ultrafiltration sterilisiert. Kulturgefäße werden meistens ebenfalls autoklaviert oder bei 100 Grad Celsius in trockener Hitze von Keimen befreit.



### 3.3 Vom Laborstamm zur biotechnologischen Produktion

Von einem Laborstamm gelangt man bei Prokaryoten in mehreren Schritten zum Produktionsstamm (siehe Chart 3-3, Schritte vom Isolat zum Produktionsstamm): Der Prozess beginnt bei einer Einzelzelle, die durch Ausstreichen auf einer Agarplatte vereinzelt wurde. Dort vermehrt sie sich durch identische Teilung zu einem Klon.



3-3

In diesem Zellverband besitzen alle Zellen ein identisches Erbgut, da sie aus derselben Einzelzelle hervorgegangen sind. Die Zellen häufen sich an und werden schon nach wenigen Tagen als Bakterienkolonie auf der Agarplatte sichtbar. Bei einer Generationszeit von 30 Minuten kann in 24 Stunden aus einer Zelle ein Klon mit einer Billion ( $10^{15}$ ) identischen Zellen heranwachsen.

Anschließend wird der Klon meistens auf ein definiertes, flüssiges Nährmedium überimpft. Dieses Medium wird geschüttelt, damit sich die Zellen gleichmäßig durchmischen und mit Gas versorgt werden. An der Schüttelkultur werden verschiedene Untersuchungen durchgeführt: Diese betreffen beispielsweise die Wachstumsgeschwindigkeit, die Kulturbedingungen und den pH-Wert. Weiterhin werden der Nährsalzbedarf, der Bedarf an verwertbaren Kohlenstoff- und Stickstoffquellen und die Abgabe von Stoffwechselprodukten in das Medium untersucht. Auf der Basis dieser Ergebnisse werden die für den jeweiligen Mikroorganismus optimalen Kulturbedingungen eingestellt. Oft kann es notwendig sein, den Bakterienstamm zu optimieren, um eine wirtschaftliche Produktion zu

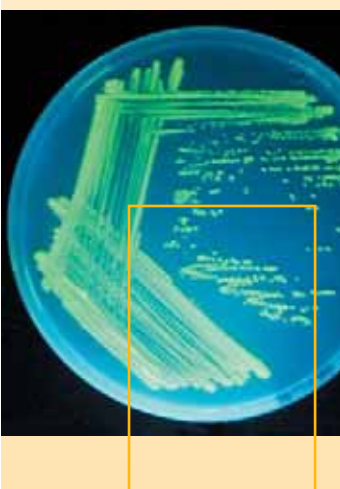
ermöglichen. In diesem Fall werden die Bakterien durch Mutation genetisch verändert und anschließend auf gewünschte Merkmale hin selektiert. Klassische Methoden der Mutagenese bedienen sich ultravioletter Strahlung oder mutagener Chemikalien, die dem Nährmedium zugesetzt werden. Die dadurch ausgelösten Mutationen ereignen sich zufällig und sind über das ganze Erbgut des Mikroorganismus verteilt. Neuere Verfahren setzen gezielt an den gewünschten Erbinformationen, den exprimierten Genen und dem Spektrum der biochemischen Produkte in der Zelle an (siehe Kapitel 3, Abschnitt 3.4).

Ein Produktionsstamm muss genetisch stabil sein, damit seine Eigenschaften auch während der Produktion erhalten bleiben. Deshalb wird der Produktionsstamm zu Beginn des Prozesses als „Master Cell Bank“ in Portionen konserviert. Die Konservierung geschieht durch Gefrier-trocknung (Lyophilisieren) oder durch Tiefgefrieren in flüssigem Stickstoff bei minus 196 Grad Celsius. Auf diese Weise ist der Produktionsstamm nahezu unbegrenzt haltbar. Dadurch wird gewährleistet, dass man immer auf definiertes Impfgut mit gleich bleibender Vitalität und Produktionsleistung der Organismen zurückgreifen kann.

### 3.4 Modernste Methoden helfen bei der Stammoptimierung

Vor allem die Methoden der Molekularbiologie haben es in den letzten Jahren möglich gemacht, dass man die Genaktivitäten und Stoffwechselvorgänge lebender Organismen immer besser versteht. Einen wesentlichen Beitrag zu diesem Verständnis hat die moderne Genomforschung („Genomics“) geleistet. Unter Genom versteht man die Gesamtheit aller Gene eines Organismus. Genomprojekte (siehe Chart 1-8, S.10) werden von Forschergruppen in weltweiter Zusammenarbeit vorangetrieben. In gemeinsamen Projekten wird beispielsweise das Erbmateriale wirtschaftlich besonders interessanter Mikroorganismen und Pflanzen sequenziert.

Die Genomforschung umfasst eine Vielzahl von Techniken (siehe als vereinfachtes Beispiel *Versuchsanleitung 4*, Isolierung der genomischen DNA aus einer Frucht). Dazu zählen Systeme, um große und kleine DNA-Fragmente



zu klonieren. Diese Klone dienen als „Bibliothek“ für systematische Fragmentsammlungen aus dem Erbmateriale eines Organismus. Stück für Stück wird die Basenabfolge dieser Fragmente sequenziert. Dank Robotik ist dies für den Wissenschaftler heute nur noch mit einem geringen Aufwand an manueller Arbeit verbunden. Automatische „DNA-Sequencer“ erledigen den Job. Die gewonnenen Informationen werden in öffentliche Datenbanken eingespeist und stehen Forschern in aller Welt zur Verfügung. Die Bioinformatik kann aber noch mehr: Sie ermöglicht zum Beispiel ausgehend von einer DNA-Sequenz die Berechnung struktureller und funktioneller Eigenschaften eines Proteins. Weiterhin stellt sie Sequenzvergleiche mit bereits bekannten Genen an. Daraus können ebenfalls Rückschlüsse auf die Genfunktion gezogen werden. Daneben können so auch Verwandtschaftsbeziehungen von Organismen aufgeklärt werden.

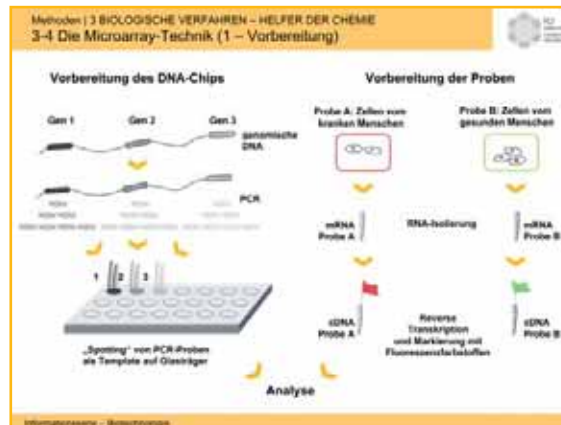
Mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) steht ein hervorragendes Werkzeug zur Verfügung, um gewünschte DNA-Abschnitte vielfach zu kopieren. Sie wird beispielsweise für den Nachweis gentechnischer Veränderungen herangezogen.

Die Polymerase-Kettenreaktion wird häufig mit dem Begriff „genetischer Fingerabdruck“ in Verbindung gebracht, weil sie anstelle der älteren RFLP-Technik (RFLP = Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus) in der Kriminalistik beziehungsweise Forensik zur Täterüberführung und Opferidentifizierung eingesetzt wird. Die PCR- und RFLP-Techniken kommen aber auch in der modernen Pflanzenzüchtung zum Einsatz: Unter anderem dienen sie dazu, auf genetische Merkmale zu selektieren, die der Pflanze äußerlich nicht anzusehen sind. Weiterhin helfen diese Verfahren dem Züchter dabei, jeden Einzelschritt der Pflanzenzüchtung zu kontrollieren und die Reinheit einer Kulturpflanzensorte zu gewährleisten.

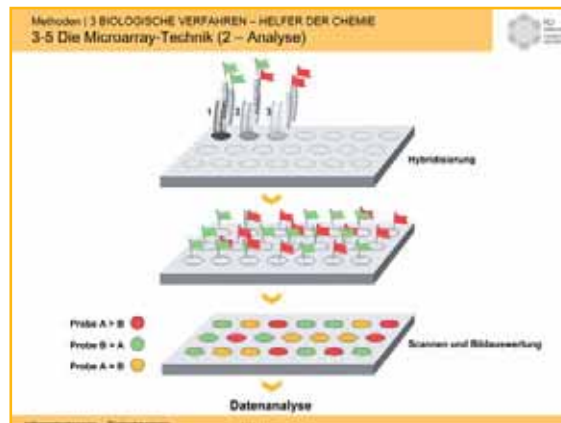
Will man den Stoffwechsel eines Organismus verstehen, reicht es lange nicht aus, seine DNA-Sequenz zu kennen. Man muss wissen, wie das „Orchester aller Gene spielt“ und herausfinden, unter welchen Bedingungen ein industriell interessantes Gen aktiv ist.

Bei der Untersuchung von Genaktivitäten sind „DNA-Chips“ (auch: DNA-Microarrays) ein unverzichtbares

Hilfsmittel (siehe Charts 3-4 und 3-5, Die Microarray-Technik). Diese Chips sind fingernagelgroße Siliziumplättchen oder manchmal auch einfache Glasobjektträger. Sie sind in ein mikroskopisch kleines Raster aus Punkten eingeteilt. Jeder Punkt im Raster

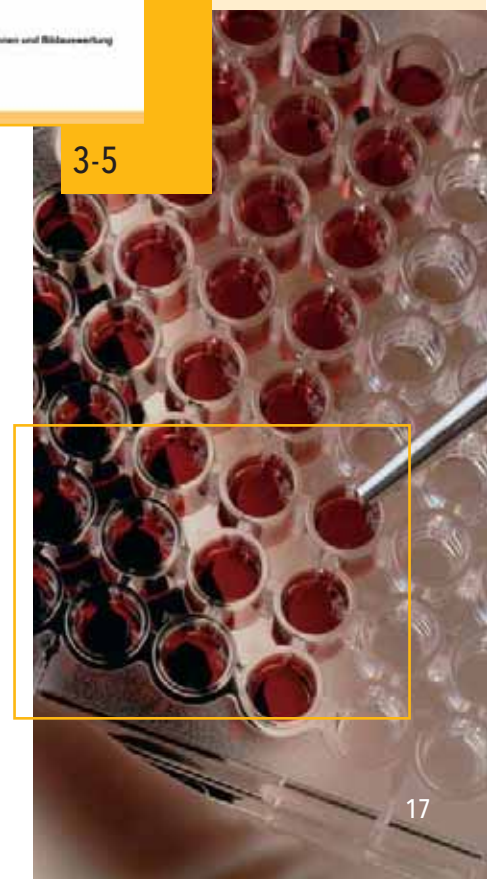


3-4



3-5

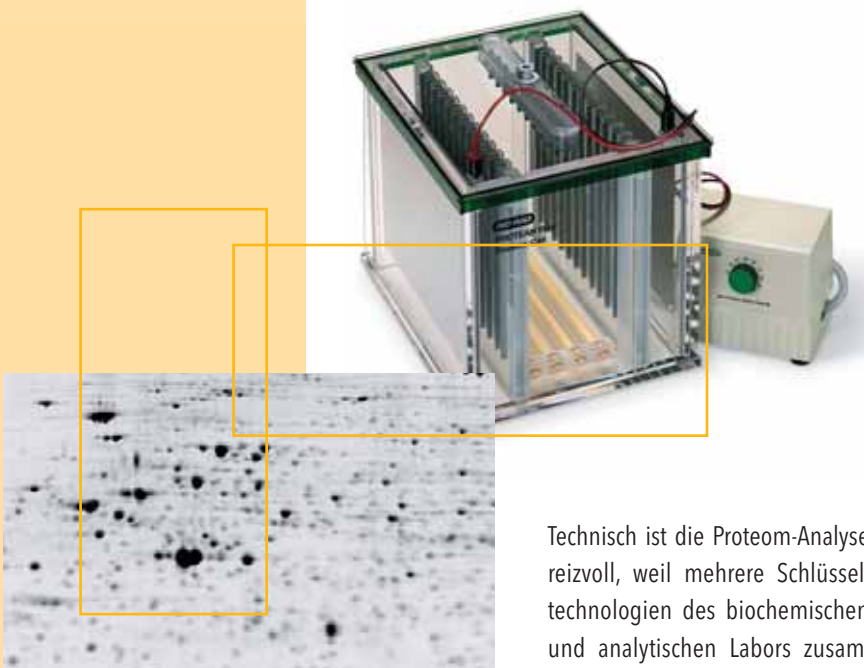
kann mit einzelsträngigen DNA-Sequenzen bestückt werden. Auf diese Weise können gleichzeitig mehrere Hundert Gene oder auch alle bekannten Variationen eines Gens getestet werden. Als Probe wird ein Gemisch aus einzelsträngiger cDNA auf den Chip gegeben, die aus der gesamten zellulären mRNA hergestellt wird. Sind die Sequenzen der cDNA und der Sonde auf dem Chip komplementär, hybridisieren sie. Damit dieses Ereignis auch detektiert werden kann, ist die Sonde mit einem grünen und die Probe mit einem roten Fluoreszenzfarbstoff markiert. Bei der DNA-Hybridisierung entsteht eine Mischfarbe, die einen umso



stärkeren Rot-Anteil hat, je mehr Probenmoleküle an die Sonde binden. Weil die cDNA an den Chip gebunden hat, muss die mRNA des Gens vorhanden gewesen sein. Das entsprechende Gen ist also zum Zeitpunkt der Probenentnahme in der Zelle aktiv gewesen.

In einer lebenden Zelle gibt es zahlreiche Regulationsmechanismen, die an der mRNA ansetzen. Selbst wenn der DNA-Chip anzeigt, dass ein bestimmtes Gen transkribiert wurde, muss die mRNA nicht gezwungenermaßen auch in Protein übersetzt werden. Dabei ist gerade das Protein interessant, beispielsweise in der Produktion von Industrieenzymen oder Biopharmazeutika.

Hier kommen die Methoden der Proteomforschung ins Spiel. Als Proteom bezeichnet man das Ensemble aller Proteine (Genexpressionsprodukte) einer Zelle unter definierten Umweltbedingungen. Dies bedeutet, dass eine Zelle zu zwei aufeinander folgenden Zeitpunkten mindestens zwei verschiedene Proteome haben kann. Unter Proteomics fasst man alle Untersuchungen zusammen, die die Proteinzusammensetzung einer Zelle beziehungsweise Veränderungen der Proteinzusammensetzung unter verschiedenen Bedingungen bestimmen.



Technisch ist die Proteom-Analyse reizvoll, weil mehrere Schlüsseltechnologien des biochemischen und analytischen Labors zusammenkommen: Zuerst werden Zellen aufgeschlossen (zerstört), dann werden die verschiedenen, in der Zelle enthaltenen Proteine aufgetrennt.

Das zurzeit leistungsfähigste Verfahren dafür ist die 2D-

Gelelektrophorese, bei der die Proteine in einem Gel horizontal nach ihrem isoelektrischen Punkt und vertikal nach ihrem Molekulargewicht getrennt werden. Anschließend werden sie im Gel angefärbt. Die individuellen Proteintypen sind dann als Spots im Gel erkennbar. Über die Stärke der Färbung kann bestimmt werden, wie viel eines Proteins im Vergleich zu anderen Proteinen in der Zelle vorhanden war. Um die Proteine zu identifizieren, werden die Spots ausgeschnitten und die Proteine im Gel mit Hilfe von Enzymen in Peptide zerschnitten („verdaut“). Am häufigsten wird hier das Enzym Trypsin eingesetzt, das die Aminosäurekette eines Proteins nur nach den Aminosäuren Arginin und Lysin zerschneidet. Die so erhaltenen „tryptischen“ Fragmente werden aus dem Gel herausgelöst (eluiert) und dann mit massenspektrometrischen Methoden analysiert. Dabei erhält man je nach verwendeter Technik entweder eine Aussage über die Massen der einzelnen Peptide oder zusätzlich Informationen, aus welchen Aminosäuren diese Peptide aufgebaut sind und in welcher Reihenfolge sie miteinander verknüpft sind. Durch einen Vergleich mit Datenbanken kann aus diesen Informationen das Protein identifiziert werden.

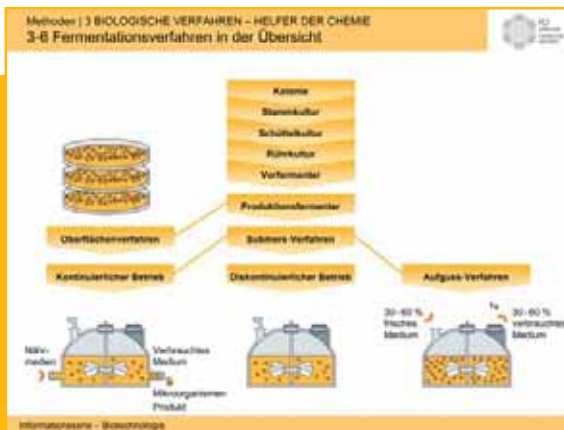
Noch einen Schritt weiter zum Verständnis der zellulären Vorgänge führt das Methodenspektrum der Metabolomforschung (Metabolomics). Diese Disziplin der Biotechnologie befasst sich mit den Substanzen, die beim Stoffwechsel der Zelle durch die Proteine verwendet, umgesetzt oder hergestellt werden – mit den Metaboliten. Über die Momentaufnahme des Proteoms hinaus liefern diese Techniken einen Schnappschuss aller Metaboliten zu einem definierten Zeitpunkt. Auch wenn ein Enzym im 2D-Gel nachweisbar ist, kann es inaktiv sein. Anhand des Metaboloms, beziehungsweise am Verhältnis der Edukte und Produkte der entsprechenden Enzymreaktion, wäre dies nachweisbar. Die Methoden der Metabolomics reichen von der Gaschromatographie über die Massenspektrometrie bis hin zur Röntgenspektroskopie.

Forscher und Unternehmer arbeiten intensiv daran, Organismen mit neuen Methoden an die Produktionsanfordernisse in der Biotechnologie anzupassen. Genomics, Proteomics und Metabolomics werden dabei helfen, Stoffwechselwege besser zu verstehen und in das biochemische Geschehen in der Zelle gezielter als heute eingreifen zu können.

### 3.5 Produzieren im Bioreaktor

Biotechnologische Herstellungsverfahren im großen Maßstab finden in der Industrie in Bioreaktoren (Fermentern) statt. Dabei handelt es sich um Rührkessel aus Stahl, in denen die gewünschten Kulturbedingungen durch ausgeklügelte Mess- und Regeltechnik aufrechterhalten werden (siehe Chart 3-6, Übersicht Fermentationsverfahren).

- Im **Submersverfahren** werden die Organismen und der Sauerstoff durch mechanisches Rühren des Mediums kontinuierlich miteinander vermischt. So werden optimale Produktionsbedingungen geschaffen, weil die Transportvorgänge an der Grenzfläche zwischen Gas (Sauerstoff, Kohlenstoffdioxid, Stickstoff), Flüssigkeit (Medium) und Festphase (Organismus) beschleunigt werden. Etwa 95 Prozent aller biotechnologischen Erzeugnisse aus Mikroben werden heute mit Submersverfahren hergestellt. Für diese gibt es verschiedene Betriebsweisen.



3-6

Bis der Großfermenter mit dem Produktionsstamm beimpft wird, sind einige Vorarbeiten zu leisten. Zunächst wird eine 300-ml-Schüttelkultur mit einer Bakterienkolonie beimpft. Ist eine genügend hohe Zellzahl erreicht, wird mit ihr wiederum eine Rührkultur mit 3 Liter Volumen beimpft. Diese wird zunächst in einen Vorfermenter (ca. 30 bis 3.000 Liter Fassungsvermögen) überführt. Anschließend wird die Kultur in einen Produktionsfermenter übertragen, der bis zu 500.000 Liter fassen kann.

Die nachfolgende technische Fermentation kann im Oberflächenverfahren oder im Submersverfahren ablaufen.

- Beim **Oberflächenverfahren** wachsen die Organismen auf festen Substraten (Weizenkleie oder Sojaschrot) oder auf der Oberfläche wenig bewegter, gelähnlicher Flüssigkeiten. Mit solchen Verfahren wurden früher vor allem organische Säuren wie Glucuronsäure, Zitronensäure und Essigsäure hergestellt. Daneben wurden auf diesem Weg aber auch Industrieenzyme, zum Beispiel Amylasen und Proteasen produziert.

- **Kontinuierlicher Betrieb:** Hierbei wird ständig frisches Medium zugeführt und die gleiche Menge der verbrauchten Nährlösung zusammen mit den Mikroorganismen und dem Produkt abgeführt. Auf diese Weise stellt sich ein Fließgleichgewicht ein, bei dem das Wachstum der Bakterien durch ihre Verweilzeit im Fermenter bestimmt wird.
- **Diskontinuierlicher Betrieb:** Die Fermentation findet im Satzbetrieb (auch Batch- oder Chargenbatchbetrieb) statt. Batchverfahren werden beispielsweise noch beim Bierbrauen verwendet. Zum Startzeitpunkt wird die keimfreie Nährlösung (Stammwürze) mit der Bierhefe beimpft und bleibt danach unter günstigen Bedingungen weitgehend sich selbst überlassen. Dann ändert sich die Zusammensetzung der Nährlösung, weil die Hefen die Stoffe darin umsetzen. Durch Zellteilung steigt die Zellmasse im Fermenter an. Nicht zuletzt steigt die Konzentration des gewünschten Stoffwechselprodukts Alkohol. Dies geschieht so lange, bis ein Nährstoff aufgebraucht ist, die Konzentration eines Stoffwechselproduktes das Wachstum der Hefe hemmt oder der Fermenter abgeschaltet wird.

- Das „**Aufguss-Verfahren**“, auch semikontinuierliches oder repetitives Verfahren genannt, nimmt eine Sonderstellung zwischen dem kontinuierlichen Verfahren und dem Chargenbatchbetrieb ein. Nachdem die Zellen hochgewachsen sind, werden etwa 30 bis 60 Prozent des Fermentationsmediums durch neue Nährlösung ersetzt. Dieses Verfahren kommt beispielsweise bei der Zitronensäure- oder Glucuronsäureherstellung zum Einsatz.

In der technischen Fermentation werden vielfach auch Verfahren eingesetzt, bei denen eine oder mehrere Komponenten des Fermentationsmediums nach genau festgelegten Bedingungen laufend zugefüttert werden. Dieses Vorgehen wird als Fed-Batch-Verfahren bezeichnet.

Kontinuierliche Fermentationen sind den anderen Verfahren überlegen und haben sich in der Praxis zunehmend durchgesetzt. Besonders vorteilhaft sind kontinuierliche Verfahren für die Produktion von Proteinwirkstoffen in Säugetierzellen. Diese Prozesse müssen über lange Zeiträume kontinuierlich laufen, weil Säugetierzellen langsamer wachsen als Mikroorganismen und geringere Syntheseraten aufweisen. Längere Laufzeiten erhöhen allerdings das Risiko einer Kontamination mit Fremdkeimen. Nur durch aufwändige Kontrolle und Handhabung des Nährmediums lässt sich dieses Risiko im Griff behalten.



Das Nährmedium ist insbesondere bei industriellen Fermentationen mit Mikroorganismen ein kostenbestimmender Faktor. Deshalb entscheidet man sich bei Anzucht- und Produktionsmedien bevorzugt für kostengünstige Ausgangsstoffe. Im besten Fall werden diese aus Nebenprodukten anderer industrieller Prozesse gewonnen. Ausgangsstoffe wie beispielsweise Melasse, Maisquellwasser, Hefeextrakt, Proteinhydrolysate oder Sojamehl, müssen, auch wenn sie kostengünstig sind, höchsten Qualitätsansprüchen genügen. Schon die kleinste Abweichung von der optimalen Zusammensetzung kann den ganzen Fermentationsprozess negativ beeinflussen. Dies gilt insbesondere für die Konzentrationen der Kohlenstoff- und Phosphatquellen, die direkten Einfluss auf den Stoffwechsel der Organismen und somit auch auf die Produktausbeute haben. Vitamine und Spurenelemente werden dem Produktionsorganismus je nach Fermentationsverlauf nach einem genau festgelegten Plan gesondert zugeführt.

Damit der Produktionsprozess in der gewünschten Weise ablaufen kann und eine optimale Produktausbeute erzielt wird, dürfen keine fremden Bakterien oder gar Viren (zum Beispiel Bakteriophagen) in die Fermenterkultur gelangen. Deshalb werden die Kulturmedien bei 121 Grad Celsius 20 bis 30 Minuten sterilisiert. Länger dauernde Sterilisationen können die wertvollen Bestandteile des Mediums hydrolysieren oder zu temperaturbedingten Nebenreaktionen führen. Deshalb sterilisiert man das Medium zunehmend nicht mehr im Fermenter, sondern während der kontinuierlichen Zufuhr in einem vorgeschalteten Wärmeaustauscher. Dabei wird die Nährlösung für kurze Zeit auf 140 Grad Celsius erhitzt. Dadurch spart man Energie, was sich langfristig in geringeren Betriebskosten niederschlägt. Vor jeder Inbetriebnahme werden auch der Fermenter und alle seine Komponenten (Stützen, Ventile, Luftfilter, Messfühler etc.) keimfrei gemacht.

Die optimalen Kulturbedingungen, die zu Beginn der Fermentation eingestellt werden, müssen über den gesamten Produktionszeitraum aufrechterhalten werden. Mikroorganismen und höhere Zellen sind sehr empfindlich für Veränderungen physikalischer und chemischer Größen wie Druck, Temperatur, pH-Wert etc. Daher dürfen diese Prozessgrößen möglichst wenig Abweichungen zeigen.

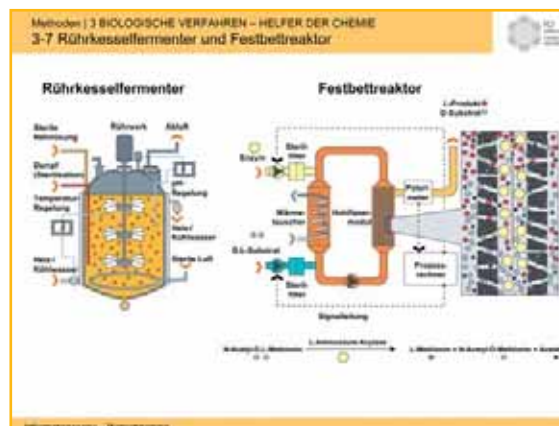
Um einen optimalen Stoffaustausch zu garantieren, muss die Fermentationslösung permanent gerührt werden. Schwierig wird es, wenn die Lösung während der Fermentation durch das Zellwachstum oder ausgeschiedene Stoffwechselprodukte zähflüssig wird. Bei der Fermentation mit Streptomyceten und vielen Pilzen beispielsweise wird die Fermentationslösung so steif wie festes Apfelmus. Dann können die Organismen verklumpen oder es bildet sich Schaum. Beides verhindert, dass Stoffe ausgetauscht werden. In diesem Fall muss die Rührtechnik unter hohem Energieaufwand genau gesteuert werden.

Weitere wichtige Parameter bei technischen Fermentationen sind die Belüftungsrate, der hydrostatische Druck und die Löslichkeit von Gasen. Bei schnellen Prozessen kann auch die Abfuhr der Prozesswärme entscheidend sein. Fermentation ist ein technisches Präzisionshandwerk. Deshalb läuft die gesamte Prozesssteuerung über modernste Mess- und Regeltechnik. Außerdem werden die Prozessdaten regelmäßig gespeichert und ausgewertet.

Da sich die Produzentenorganismen während der Fermentation vermehren, entsteht eine große Menge Biomasse. In die Vermehrung der Mikroorganismen wird sogar mehr Energie investiert als in die anschließende Reinigung des Produkts. Weil die Zellmasse wertvoll ist und man Kosten sparen kann, gibt es Verfahren, mit denen die Organismen oder aus ihnen isolierte Enzyme mehrfach verwendet werden können. Dazu werden die mikroskopischen Katalysatoren auf festen Materialien fixiert. Bei der klassischen Essigsäureherstellung wurden hierfür früher Buchenholzspäne verwendet. Bei der biologischen Abwasserreinigung dienen poröse Stein-, Keramik- oder Kunststoffpartikel als Trägermaterial. Auch pflanzliche und tierische Zellen sowie Enzyme können an Träger aus Kieselgel, Ton, Zellulose oder Kunststoff gebunden werden.

Biokatalysatoren können durch Adsorption oder kovalente Bindung an eine Oberfläche gekoppelt werden. Sie können ebenso untereinander durch chemische „Brücken“ (Linker) zu einem großen Komplex verknüpft oder in den Maschen eines dreidimensional vernetzten Polymers (Gel) eingeschlossen werden. Die Immo-

lisierung hat eine Reihe von Vorteilen gegenüber der Verwendung freier Enzyme: Meist wird die Stabilität des Katalysators durch seine Fixierung erhöht und er kann mehrfach verwendet werden. Immobilisierte Biokatalysatoren sind für kontinuierliche Prozesse besonders gut geeignet. Weil sie im Fermenter zurückbleiben, ist auch die Reinigung des Produkts einfacher. Durch die damit verbundene höhere Reinheit und schonende Verarbeitung steigt wiederum die Produktqualität.



3-7

Auf Basis immobilisierter Enzyme sind spezielle Bio-reaktoren, nämlich die Membranreaktoren entwickelt worden. Bei dem ersten industriellen Prozess dieser Art wurde das Enzym L-Aminosäure-Acylase in einem Säulen-Festbett-Reaktor (siehe Chart 3-7, Vergleich Rührkesselfermenter und Festbettreaktor) immobilisiert und zur Trennung der D- und L-Formen chemisch hergestellter Aminosäuren verwendet. Mit diesem Verfahren werden in Deutschland pro Jahr mehrere hundert Tonnen L-Aminosäuren, hauptsächlich L-Methionin und L-Valin, produziert.

### 3.6 Sicherheit und Recht

Die Entwicklung und Anwendung der ersten gentechnischen Verfahren in den 1970er-Jahren versetzte die Wissenschaft in großen Aufruhr. Die potenziellen Risiken eines Gentransfers über Artgrenzen hinweg schienen nicht absehbar zu sein. Man war sich einig, dass mögliche Gefahren zunächst vollständig erfasst und bewertet werden mussten. Gentechnische Arbeiten und Projekte sollten – wo es notwendig war – nur mit entsprechenden Schutzmaßnahmen fortgeführt werden.

1975 fand deshalb die weltweit erste Konferenz (Asilomar-Konferenz) zum Thema Sicherheit in der Gentechnik in Monterey, Kalifornien/USA, statt. Dem Konzept der dort erarbeiteten „Richtlinien zum Umgang mit rekombinanter DNA und gentechnisch veränderten Organismen“ folgten die 1978 in Deutschland eingeführten „Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro neu kombinierte Nukleinsäuren in der BRD“, kurz „Genrichtlinien“ genannt.

1990 trat das deutsche Gentechnikgesetz (Gesetz zur Regelung von Fragen der Gentechnik, GenTG) zum Schutz von Mensch, Tier und Umwelt sowie zur Sicherung des rechtlichen Rahmens zur Förderung der Gentechnik in Kraft. Heute existieren zwei wesentliche EU-Richtlinien zum Umgang mit der Gentechnik. Sie regeln die Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen und die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt, zum Beispiel den Anbau transgener Pflanzen.

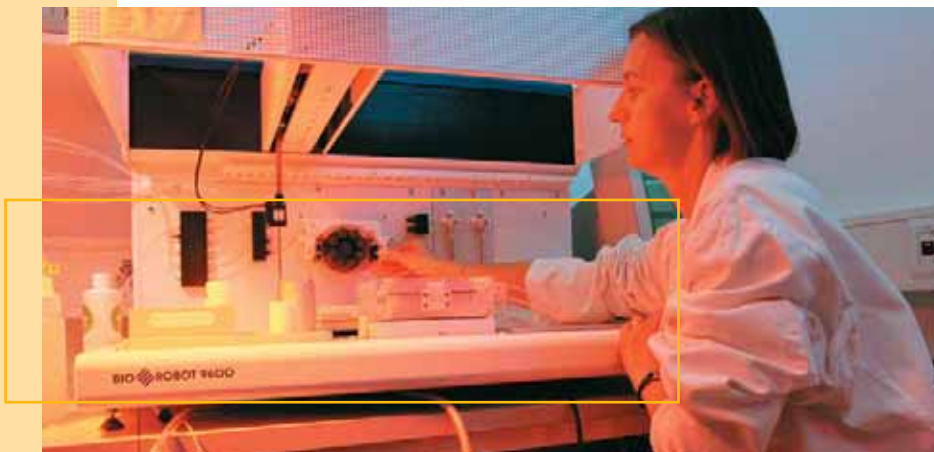
Die umfassende Risikobewertung eines gentechnisch veränderten Organismus (GVO) berücksichtigt zwei Arten von Aspekten:

- **Gesundheitliche Aspekte:** Bildung giftiger oder Allergie auslösender Stoffe, Infektionsrisiken, Verfügbarkeit medizinischer Behandlungsmöglichkeiten etc.
- **Umweltaspekte:** Überlebensfähigkeit des GMO in der Umwelt und seine Wechselwirkungen mit ihr, seine Beteiligung an wichtigen Umweltprozessen sowie die Verfügbarkeit von Überwachungs- und Beseitigungsmethoden.

Bei der Umsetzung der Regelungen zu Gesundheits- und Arbeitsschutz sowie zum Schutz der Umwelt in der Gentechnik werden gentechnische Arbeiten in vier Sicherheitsstufen (S1 bis S4) eingeteilt (siehe Chart 3-8, Sicherheitsstufen für gentechnische Arbeiten). Die Landesbehörden der einzelnen Bundesländer sind dafür zuständig, gentechnische Anlagen zu genehmigen, in die jeweiligen Sicherheitsstufen einzuteilen und zu überwachen.



3-8



Gentechnische Arbeiten dürfen nur in gentechnischen Anlagen erfolgen. In diesen Anlagen müssen eine Reihe von Sicherheitsmaßnahmen eingehalten werden. Diese können wie folgt unterteilt werden:

**Technische Maßnahmen:** Sie sollen ein unbeabsichtigtes Entweichen gentechnisch veränderter Organismen verhindern und das Personal bei dem Umgang mit ihnen schützen. Sie betreffen:

- Bauliche Voraussetzungen
- Raumluftechnische Anlagen
- Ein- und Ausschleusen von Material
- Abwasser- und Abfallentsorgung
- Gerätschaften (zum Beispiel Sicherheitswerkbänke, Zentrifugen, Fermenter etc.)

**Organisatorische Maßnahmen:** Sie sorgen für den ordnungsgemäßen Betrieb der gentechnischen Anlage und umfassen:

- Kennzeichnungen der Arbeitsbereiche
- Zutrittsregelungen
- Betriebsanweisungen
- Maßnahmen bei Störungen bzw. Unfällen
- Einweisung und regelmäßige Unterweisung der Beschäftigten
- Aufzeichnung der Arbeiten

**Arbeitsicherheitsmaßnahmen:** Sie dienen dem hygienischen und medizinischen Schutz der Beschäftigten durch:

- Grundregeln guter mikrobiologischer Praxis
- Arbeitsmedizinische Untersuchungen und Vorsorgekartei
- Hygieneplan
- Persönliche Schutzausrüstung (zum Beispiel Schutzhandschuhe, Schutzkittel, Augen und Gesichtsschutz, Gehörschutz, Atemschutz etc.)

**Biologische Sicherheitsmaßnahmen:** Sie verhindern die Ausbreitung von Fremdgenen durch:

- Verwendung von Empfängerorganismen oder Vektoren (Plasmide und Viren) mit gefahrminimierenden Eigenschaften
- Bei Pflanzen: Verhinderung der Ausbreitung von Pollen, beispielsweise durch Entfernen der Staubbeutel
- Bei Tieren: Verhinderung der Ausbreitung (zum Beispiel durch Sterilisation)

## Rechtslage und Sicherheitsvorkehrungen bei gentechnisch veränderten Pflanzen

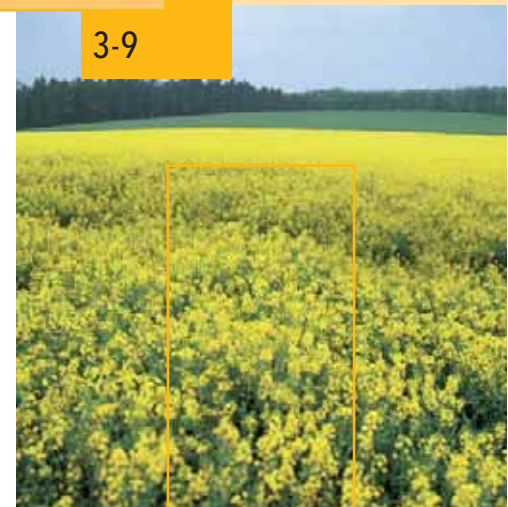
### Freisetzungen – Schritt für Schritt und von Fall zu Fall:

Gentechnisch veränderte Organismen dürfen nur dann in die Umwelt ausgebracht werden (Freisetzung), wenn mögliche Risiken für Mensch, Tier und Umwelt vorab nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis geprüft wurden. Schon vor der Freisetzung müssen die Organismen umfassende Tests in mehreren Schritten von Laborkulturen bis zum Gewächshaus durchlaufen („step-by-step“, siehe Chart 3-9, Transgene Pflanzen – Vom Labor zur Marktzulassung). Erst wenn für ein geplantes Freisetzungsprojekt ausreichende Daten vorgelegt werden, erteilt die zuständige Behörde eine Genehmigung. Dabei wird fallweise entschieden („case-by-case“). Der Antrag auf Genehmigung des



Freisetzungsvorhabens enthält deshalb neben Angaben zum Zweck der gentechnischen Veränderung auch eine umfangreiche Umweltverträglichkeitsprüfung. In dieser wird bewertet, wie der gentechnisch veränderte Organismus entwickelt wurde, welche potenziellen Risiken mit den neu eingebrachten Genprodukten eventuell verbunden sind (z. B. Toxizität) und ob negative Auswirkungen auf Nutzinsekten oder andere Organismen zu erwarten sind.

3-9



### Biologische Sicherheitsforschung im Pflanzenbau:

In den unterschiedlichen Anwendungsfeldern der Gentechnik, beispielsweise in der Medizin, Landwirtschaft und Umwelttechnik arbeitet man daran, offene Fragen zu allgemeinen und speziellen Risiken zu klären. Dies entspricht dem gesetzlich verankerten Vorsorgeprinzip. International konzentriert man sich hierbei besonders auf mögliche ökologische und gesundheitliche Risiken der Freisetzung gentechnisch veränderter Pflanzen. Wichtige Schwerpunkte dieser Untersuchungen sind:

- Die Übertragung neu eingebrachter Gene auf Bodenorganismen, Wildpflanzen oder benachbarte Kulturpflanzen
- Veränderungen pflanzlicher Eigenschaften als Folge einer Genübertragung (zum Beispiel Wachstum, Blühzeit, Fruchtbarkeit, Inhaltsstoffe etc.)
- Resistenzentwicklungen von Schaderregern gegen resistente Nutzpflanzen
- Wirkungen neu gebildeter Abwehrstoffe auf Nützlinge und Bodenorganismen

Nach geltendem EU-Recht wird der kommerzielle Anbau einer bestimmten, gentechnisch veränderten Pflanze nur genehmigt, wenn zuvor vom Antragssteller ein Umweltbeobachtungsplan (Monitoring) aufgestellt wurde. Sollten sich die gentechnisch veränderten Pflanzen entgegen allen Erwartungen doch negativ auf die Umwelt auswirken, soll dies mit dem Monitoringplan rechtzeitig festgestellt werden. Die Behörde prüft den eingereichten Monitoringplan und schreibt ihn mit der Erteilung der Zulassung vor.

Nach dem weltweiten Wissensstand sind derzeit die Gefahrenpotenziale zugelassener gentechnisch veränderter Pflanzen genauso gering wie die konventioneller Pflanzen bzw. Lebens- und Futtermittel.

### Verbraucherinformation durch Kennzeichnung:

Dem Wunsch der Verbraucher nach Wahlfreiheit muss durch eine transparente und umfassende Kennzeichnung gentechnisch veränderter oder mit Hilfe der Gentechnik erzeugter Lebensmittel entsprochen werden. Die EU-Verordnung 1829/2003 zur umfassenden Kennzeichnung von Zutaten aus gentechnisch veränderten Pflanzen und daraus hergestellten Futtermitteln wird diesen Anforderungen gerecht. Seit dem 18. April 2004 gilt auch die erweiterte Kennzeichnungspflicht für gentechnisch veränderte Lebensmittel: alle Lebens- und Futtermittel müssen gekennzeichnet werden, wenn sie gentechnisch verändert sind.

Nicht gekennzeichnet werden zufällige, technisch nicht vermeidbare Beimischungen von gentechnisch veränderten Organismen oder ihren Bestandteilen, wenn diese nicht mehr als 0,9 % der jeweiligen Zutat ausmachen. Darüber hinaus gelten Enzyme, Vitamine und zahlreiche weitere niedermolekulare Verbindungen per Definition als technische Hilfsstoffe. Auf diese darf nicht explizit verwiesen werden, wenn sie mit Hilfe gentechnischer Verfahren gewonnen wurden.



■ Produkte

## 4 KLEINE MOLEKÜLE – GROSSE BEDEUTUNG

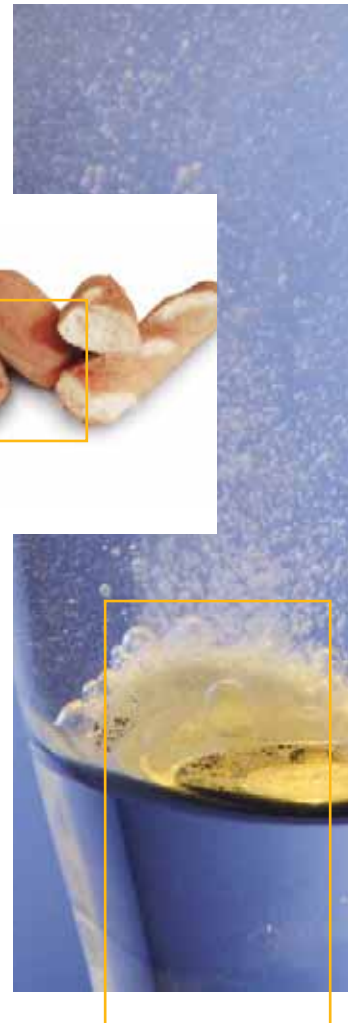
Kleine Moleküle wie Alkohole (zum Beispiel Butanol, Isopropanol) oder Carbonsäuren (zum Beispiel Milchsäure, Buttersäure, Zitronensäure) sind häufige Produkte mikrobieller Gärungsprozesse und gleichzeitig wichtige Bausteine für die Synthese komplexerer Stoffe. Diese wertvollen chemischen Grundbausteine konnte man bereits im späten 19. Jahrhundert biotechnologisch in großem Maßstab herstellen. Inzwischen sind viele weitere Stoffgruppen hinzugekommen – beispielsweise Aminosäuren, Vitamine, Aromastoffe, Antibiotika oder Lipide (siehe Chart 4-1, niedermolekulare Produkte der Biotechnologie).

Im Säuglingsalter zählt Cystein zu den essentiellen Aminosäuren, die unser Körper nicht selbst herstellen kann. Etwas später erlangt unser Organismus die Fähigkeit, Cystein aus Methionin zu bilden. Wegen der Reaktivität der SH-Gruppe können zwei Cystein-Moleküle unter Oxidation zu Cystin reagieren. In dieser Verbindung liegt dann eine Schwefelbrücke vor. Nach demselben Prinzip entstehen auch Disulfidbrücken in Proteinen. Diese Schwefelbrücken am Cystein sind ein Grund für die Stabilität des Eiweißstoffs Keratin, der das Stützprotein in unseren Haaren sowie den Finger- und Fußnägeln bildet.

Bis vor kurzem wurde Cystein im industriellen Maßstab aus tierischen Haaren, Federn, Hufen und Schweineborsten hergestellt. Das Verfahren war aufwändig und umweltbelastend, denn die wertvolle Aminosäure musste mit konzentrierter Salzsäure aus dem Protein gewonnen werden. Heute gewinnt man es auch aus einem gentechnisch optimierten *Escherichia-coli*-Bakterium – mit einer beeindruckenden Bilanz: Gegenüber dem herkömmlichen Verfahren konnte die Cystein-Produktion um 30 Prozent gesteigert werden, wobei nur 4 Prozent der sonst benötigten Menge an Salzsäure gebraucht wird. Da man auf tierisches Material als Quelle gänzlich verzichten kann, entfällt außerdem das Risiko einer Produktverunreinigung mit Krankheitserregern, etwa mit BSE oder Vogelgrippe.

Weltweit werden von der Industrie jährlich mehr als 4.000 Tonnen Cystein benötigt. Nach seiner Herstellung geht es sehr unterschiedliche Wege: Als Acetylcystein (ACC) ist es unter anderem ein wichtiger Wirkstoff in schleimlösenden Erkältungsmedikamenten. In Gesundheitsprodukten schützt die Aminosäure vor krebserregenden Substanzen. Vegetarischen Lebensmitteln wird sie als künstliches Fleischaroma zugesetzt. In asiatischen Frisersalons ersetzt Cystein die übel riechende Thio-glycolsäure, die man beispielsweise in Europa noch für die Dauerwellenbehandlung verwendet.

Sogar bei der Entstehung des Pausenbrottes hat es bereits seinen Zweck erfüllt, denn es erhöht das „Gashaltevermögen“ von Backwaren, so dass diese länger ihre volumige Form behalten. Daneben macht es den Backteig elastischer und knetfähiger.



Produkte | 4 KLEINE MOLEKÜLE – GROSSE BEDEUTUNG  
4-1 Niedermolekulare Produkte der Biotechnologie (Beispiele)

Stoffgruppe	Chemikalie
Vitamine	Vitamin B <sub>12</sub> (Cyanocobalamin)
	Vitamin C (Ascorbinsäure)
Aminosäuren	L-Glutaminsäure
	L-Lysin
Carbonsäuren	Zitronensäure
	Milchsäure
	Gluconsäure
Alkohole	Bioethanol

Quelle: DECHEMA e.V., November 2004  
Informationsseite – Biotechnologie

4-1

### ■ 4.1 Cystein ... wo ist das drin?

Cystein (siehe Chart 4-2, Cystein und Cystin, Anwendungen) zählt zu den 20 Aminosäuren, aus denen Eiweißstoffe zusammengesetzt sind. Gemeinsam mit Methionin bildet es die Gruppe der schwefelhaltigen Aminosäuren und enthält das Schwefelatom, gebunden in einer Sulfhydrylgruppe (-SH).

Produkte | 4 KLEINE MOLEKÜLE – GROSSE BEDEUTUNG  
4-2 Anwendungen von Cystein und Cystin

	2 x Cystein	Cystin	
Erhöhung des Gashaltevermögens von Backwaren	<chem>NC(CS)C(=O)O</chem>	<chem>NC(CSC)C(=O)O</chem>	Mehrbehandlungsmittel zur Beschleunigung der Mehreifung
Verbesserung der Elastizität und der Knetfähigkeit der Teige	<chem>NC(CS)C(=O)O</chem>	<chem>NC(CSC)C(=O)O</chem>	Abmahlung und Verstärkung von Fleisch- und Röstlaronen
Abmahlung und Verstärkung von Fleisch- und Röstlaronen (Zusatz als künstliches Fleischaroma für vegetarische Lebensmittel)	<chem>NC(CS)C(=O)O</chem>	<chem>NC(CSC)C(=O)O</chem>	Zusatz zu Diätzubereitungen, Futtermitteln, Arzneimitteln und Kosmetika
Zusatz zu Diätzubereitungen, Futtermitteln, Arzneimitteln und Kosmetika	<chem>NC(CS)C(=O)O</chem>	<chem>NC(CSC)C(=O)O</chem>	

Informationsseite – Biotechnologie

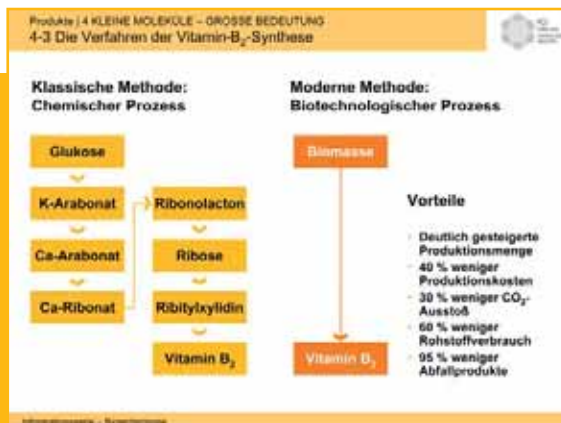
4-2

## 4.2 Vitamin B<sub>2</sub> als Powerstoff für Mensch und Tier

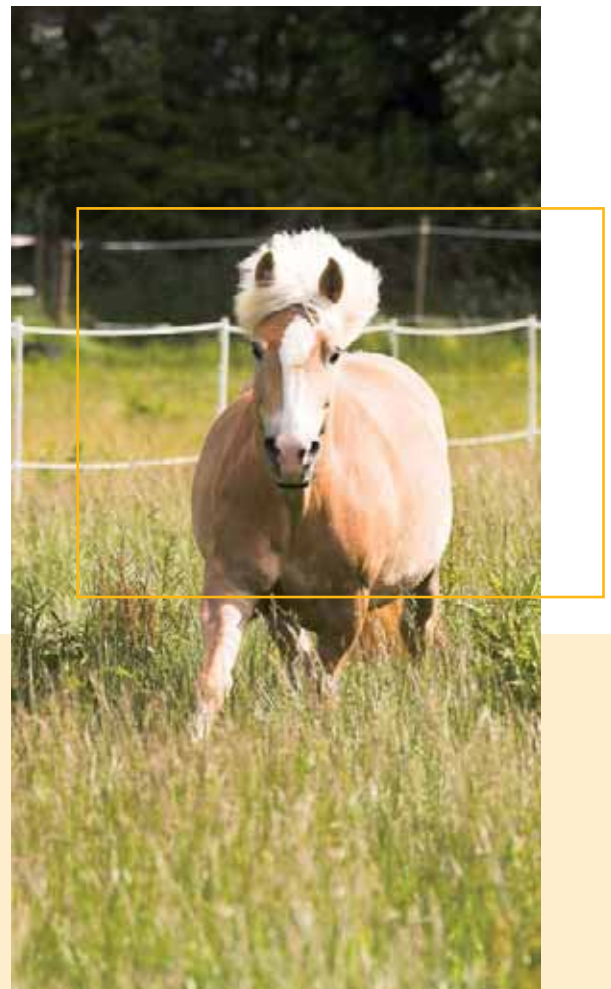
Vitamin B<sub>2</sub> (Riboflavin) ist für uns eine essentielle chemische Verbindung. Menschen und Tiere können es im Gegensatz zu Pflanzen und Mikroorganismen nicht selbst bilden und müssen es daher mit der Nahrung aufnehmen. In unseren Zellen wird es zu Flavinmononukleotid (FMN) und Flavinadenindinukleotid (FAD) umgewandelt. FMN und FAD spielen als Coenzyme sowohl für den Protein- als auch für den Energiestoffwechsel eine wichtige Rolle. Sie sind beispielsweise an der Wasserstoffübertragung und am Elektronentransfer beteiligt. Weiterhin beeinflussen sie den Stoffwechsel von Kohlenhydraten, Aminosäuren, Fettsäuren und von anderen Vitaminen (z. B. Niacin, Folsäure). Im zentralen Nervensystem ist Vitamin B<sub>2</sub> außerdem an der Kontrolle von Neurohormonen und Aminen beteiligt. Ein erhöhter Vitamin-B<sub>2</sub>-Bedarf kann z. B. bei Jugendlichen im Wachstum, schwangeren und stillenden Frauen, bei Diabetikern und eventuell bei Hormonergänzung in der Menopause auftreten. Dann kann das Vitamin ergänzend zur Nahrung in Tablettenform verabreicht werden.

Weil es im Stoffwechsel eine derart wichtige Funktion erfüllt, ist Vitamin B<sub>2</sub> für Tiere ebenso wichtig wie für den Menschen. Um deren Gesundheit und Leistungsfähigkeit zu stärken, wird es dem Futter beigemischt. Mangelt es an dem wertvollen Vitamin, schlägt sich dies in vermindertem Wuchs und schlechter Futterverwertung nieder.

Bis vor ungefähr 15 Jahren wurde Vitamin B<sub>2</sub> auf chemischem Wege in einem komplexen, achtstufigen Syntheseverfahren hergestellt (siehe Chart 4-3, klassische Vitamin-B<sub>2</sub>-Synthese). Heute sind verschiedene biotechnologische Herstellungsverfahren etabliert, darunter die Vitaminproduktion mithilfe des Pilzes *Ashbya gossypii* in einem Schritt. Auch hier zeigt sich, dass die Umstellung auf die Biotechnologie einen echten Fortschritt bedeuten kann. Auf diese Weise wurde die Produktionsmenge von Vitamin B<sub>2</sub> deutlich gesteigert. Gleichzeitig sanken die Produktionskosten um 40 Prozent und der Ausstoß von Kohlenstoffdioxid um 30 Prozent. Das neue Verfahren verbraucht 60 Prozent weniger Rohstoffe und verursacht sogar 95 Prozent weniger Abfallprodukte (siehe Chart 4-3, biotechnologische Vitamin-B<sub>2</sub>-Synthese und Vorteile).



4-3



### 4.3 Gerüche in den molekularen Eimer

Wenn man die Küchengardine oder das Hundekissen mit einem Geruchsstopper-Spray einsprüht, ahnt man zunächst nicht, dass hier ein Produkt der Biotechnologie seine Wirkung entfaltet. Was die Geruchsmoleküle entfernt, gehört zu einer Gruppe hoch interessanter Stoffe – zu den Cyclodextrinen (siehe *Versuchsanleitung 5*, Komplexierung eines Duftstoffs durch gamma-Cyclodextrin). Diese wurden bereits 1891 in verrotteten Kartoffeln gefunden. Aber erst um 1980 zeigte sich, dass sie in den verschiedenen Industriezweigen eingesetzt werden können.

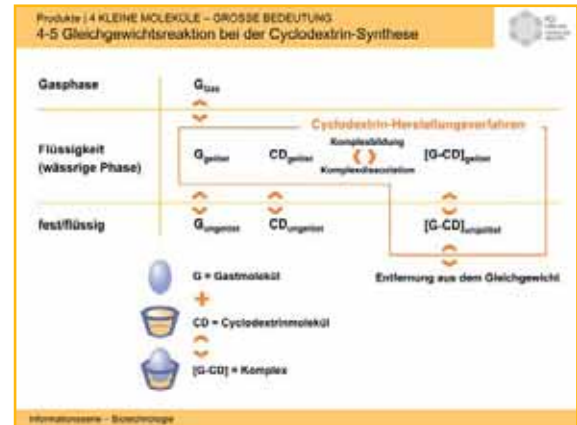
Der Grund hierfür liegt in ihrer Struktur, einem Ring aus mindestens sechs Einfachzuckern. Fachsprachlich ausgedrückt handelt es sich dabei um zyklische Oligosaccharide aus Glucopyranosen, die über alpha-1,4-glykosidische Bindungen verknüpft sind. Diese Zuckerverbindungen werden in drei Gruppen eingeteilt: alpha-, beta- und gamma-Cyclodextrine mit sechs, sieben und acht Zuckereinheiten. Bildhaft kann man ihren Aufbau auch mit einem nach unten offenen Eimer vergleichen. Da die Hydroxylgruppen (-OH) der Kohlenhydrateinheiten nach außen zeigen, ist die Außenseite des „molekularen Eimers“ hydrophil („wasserliebend“). Die Innenseite ist hydrophob („wasserfeindlich“) und kann kleine Moleküle in sich aufnehmen (siehe Chart 4-4, Arten und Strukturen der Cyclodextrine).

Cyclodextrine sind natürliche Produkte und lassen sich mit Enzymen beispielsweise aus Mais- oder Kartoffelstärke herstellen. Die hierbei verwendeten Enzyme heißen Cyclodextrin-Glucosyltransferasen (CGTasen). Die erste

CGTase wurde aus *Bacillus macerans* (übersetzt: aus dem „weichmachenden Bacillus“) isoliert. Um für den Einsatz in der Biotechnologie große Enzym-Mengen gewinnen zu können, wurde das Gen für eine CGTase isoliert und in Hochleistungsbakterienstämme übertragen, die das Enzym überexprimieren. Durch langkettige Stärke als Edukt konnte die Produktionsmenge weiter gesteigert werden. Eine anhaltende Neubildung von Cyclodextrin wird im Herstellungsprozess dadurch erreicht, dass das Produkt durch selektive Fällungsreagenzien permanent aus dem Gleichgewicht entfernt wird (siehe Chart 4-5, Gleichgewichtsreaktion bei Cyclodextrin-Synthese).

Die Einsatzmöglichkeiten der „molekularen Eimer“ sind selbstverständlich nicht auf Geruchsstopper-Sprays beschränkt. Auch in Knoblauchtabletten kommen sie vor, um den Geruch des Knoblauch-Inhaltsstoffes Allicin zu „maskieren“. Darüber hinaus stabilisieren sie chemische Stoffe gegen UV-Licht, Oxidation, Wärme, Hydrolyse oder Flüchtigkeit. Sie verbessern das Lösungsverhalten schwer löslicher Substanzen und helfen dabei, sonst benötigte organische Lösungsmittel einzusparen. Wegen ihrer besonderen Funktion werden sie weiterhin zur selektiven Extraktion chemischer Stoffe eingesetzt und vereinfachen deshalb chemische Trennverfahren.

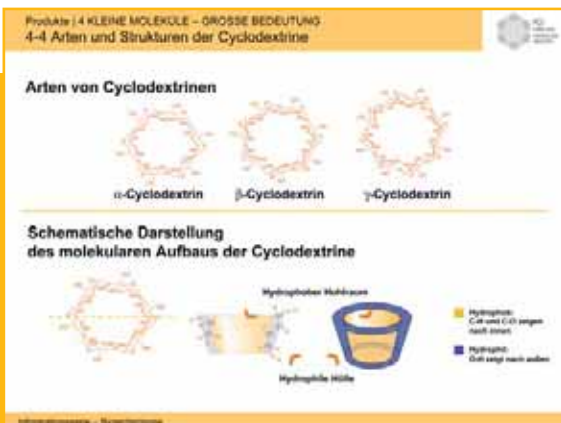
Was aufgenommen wurde, kann auch wieder abgegeben werden: Je nach ihrer chemischen Veränderung dienen Cyclodextrine beispielsweise dazu, Arzneimittel und Geschmacks- oder Duftstoffe in kontrollierter Weise freizusetzen (siehe Chart 4-6, Übersicht Anwendungen von Cyclodextrinen).



4-5



4-6



4-4

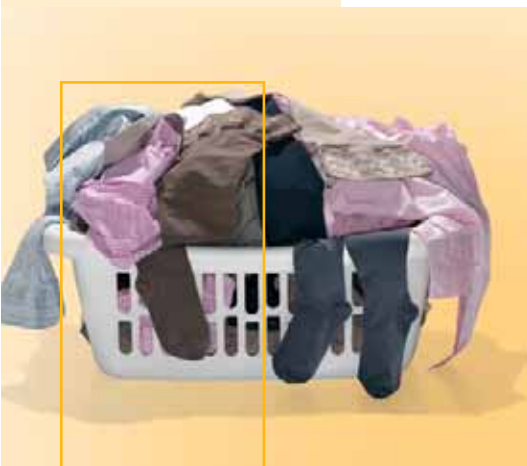
Produkte

## 5 TECHNISCHE ENZYME – MEISTER DER KATALYSE

Enzyme sind die „Werkzeuge“ der Zelle. Diese Klasse von Proteinen hat die Aufgabe, als Biokatalysatoren zu wirken. Das bedeutet, sie ermöglichen und beschleunigen biochemische Reaktionen, ohne dabei selbst verbraucht zu werden. Sie sind extrem substratspezifisch, haben eine hohe Umsatzrate und arbeiten bei physiologischen Temperaturen und pH-Werten. Für die verarbeitende Industrie außerdem interessant: Sie lassen sich an Feststoffe koppeln (zum Beispiel an Gele oder Granulate) und sind vollständig biologisch abbaubar.

Man schätzt, dass es 6.000 bis 7.000 Enzyme gibt, von denen bisher ungefähr 3.000 in ihrer Funktion beschrieben worden sind. Aber nur etwa 130 von ihnen werden bis heute in isolierter Form oder als Bestandteil ganzer Zellen auch industriell genutzt. Die Mehrzahl davon stammt aus Mikroorganismen, da mikrobielle Enzyme in der Regel stabiler sind als ihre entsprechenden „Verwandten“, die in Tieren oder Pflanzen vorkommen. Besonders robuste Enzyme für den industriellen Einsatz können aus extremophilen Mikroorganismen (Archaeobakterien) gewonnen werden, denn diese Mikroben haben sich an lebensfeindliche Umweltbedingungen angepasst – beispielsweise an Geysire,

Sodaseen oder vulkanische Schloten des mittelozeanischen Rückens. Zu den am häufigsten verwendeten Enzymen gehören beispielsweise Proteasen zum Abbau von Eiweißstoffen, Lipasen zur Spaltung von Fetten und Amylasen zur Umsetzung von Stärke. Cellulasen (siehe *Versuchsanleitung 6*, Cellulasen als Additive in Waschmitteln) und Pectinasen sind auf die Spaltung der pflanzlichen Gerüststoffe Cellulose und Pectin spezialisiert.



### 5.1 Enzyme werden fast überall gebraucht

Zu den Anwendungen biotechnisch hergestellter Enzyme zählen unter anderem die medizinische Diagnostik (zum Beispiel als Bestandteil von Blutzucker- und Schwangerschaftstests) oder die Umwandlung organischer Chemikalien. Enzyme haben auch ein breites An-

Produkte | 5 TECHNISCHE ENZYME – MEISTER DER KATALYSE  
5-1 Enzyme in der Lebensmittelherstellung

Biotechnologisch hergestellte Enzyme (Beispiele)		
Enzym	Wirkung	Anwendung
$\beta$ -Galactosidase	Wandelt den Zucker Lactose in Lactulose um	Zuckerspezialitäten für den Pharmazie-, Lebensmittel- und Tierfuttersektor
Aminopeptidasen	Spalten einzelne Aminosäuren von bestimmten Proteinen ab	Änderung des Aminosäuregehalts von Käse, Fleisch und Gewürzen
Cellulasen	Spalten das pflanzliche Polysaccharid Cellulose	Getränke- und Spirituosenherstellung (z. B. Herstellung von Getreide aus Traubenschalen)
Glucose-Isomerase	Wandelt Traubenzucker (Glucose) in Fruktose (Fructose) um	Herstellung von Fructoseisomere als Süßstoffe für Limonade und Colagetränke
Hexosekinase (HK)	Wandelt eine Vielzahl von Zuckern (z. B. D-Glucose, D-Galactose, Maltose, Lactose) in Laktose und Wasserstoffion um	z. B. Backindustrie (Regulierung der Teigviskosität, Volumengrößierung bei Brot)
Laccasen	Wandelt Phenole in Chinone und Wasser um, wobei Sauerstoff verbraucht wird	z. B. in Produkten zur Atemerfrischung (Pfefferminz, Kruggerme). Die gebildeten Chinone reagieren in der Mundhöhle mit geschädigten Schleimhäuten und neutralisieren diese.
Pektinesterasen	Spalten eine bestimmte Bindung in der pflanzlichen Gerüstsubstanz Pektin	z. B. in der Süßwarenherstellung zur Erhöhung der Süßwarendeckung

Informationsseite – Biotechnologie

5-1

wendungsspektrum in der Lebensmittelherstellung, zum Beispiel bei der Käseproduktion, im Bäckereiwesen und in der Getränkeherstellung (siehe Chart 5-1, Enzyme in der Lebensmittelherstellung).

Deutsche Unternehmen suchen zum Beispiel derzeit in Zusammenarbeit mit Hochschulforschern nach Enzymen aus Extremophilen, um die biotechnologische Herstellung von Zuckerspezialitäten voranzutreiben. Dabei setzen sie vor allem auf das Enzym  $\beta$ -Galactosidase, das die Umsetzung von Lactose zu Lactulose katalysiert. Der Zucker Lactulose ist ein idealer Rohstoff für die Pharmaindustrie und potenzielles Ergänzungsmittel für die Tierfuttermittel- und Lebensmittelindustrie. Als so genannter präbiotischer Bifidofaktor unterstützt er beispielsweise die Funktion der Darmflora und wird unter anderem zur Behandlung von Lebererkrankungen eingesetzt. Herkömmlich wird Lactulose auf rein chemischem Weg mithilfe von Metallkatalysatoren hergestellt. Dafür muss allerdings Lactose als Ausgangssubstanz in hochreiner Form vorliegen. Dem gegenüber bietet die biotechnologische Herstellung mit  $\beta$ -Galactosidase aus Archaeobakterien einen großen Vorteil. Als Ausgangssubstanz dient hierbei ein Verarbeitungsprodukt der Molke. Die darin vorhandene Lactose wird mit hoher Ausbeute zu reiner Lactulose umgesetzt.

Auch in der Textilindustrie leisten die „Meister der biologischen Katalyse“ gute Dienste bei der Behandlung von Fasern oder zur Entfernung von Bleichmitteln. Und nicht zuletzt entfernen sie als Bestandteil von Wasch- und Spülmitteln Flecken und Speisereste.

## ■ 5.2 „Vegetarischer Käse“ auf dem Pausenbrot

Wieder ist das Pausenbrot ein gutes Beispiel für praktische Biotechnologie (siehe Kapitel 4, Abschnitt 4.1), in diesem Fall, wenn es mit Hartkäse belegt ist: Für die Herstellung von Hartkäsesorten mit langer Reifedauer ist das Enzym Chymosin („Labferment“) unverzichtbar. Indem es den Eiweißstoff Kasein in der Milch spaltet, führt es zur Milchgerinnung und somit zur Bildung der festen Käsemasse. Danach beginnt der Käse zu reifen.

Traditionell wurde Chymosin durch saure Extraktion aus tiefgefrorenen Labmägen junger, säugender Kälber gewonnen; Kälber brauchen das Enzym zur Verdauung der Muttermilch. Die Aufarbeitung des Enzyms aus dem Organ ist jedoch sehr aufwändig, umweltbelastend und für viele Verbraucher problematisch (koschere Nahrungsmittel, arabische Welt, Vegetarier). Außerdem ist die



Ausbeute an Chymosin nur gering. Der Extrakt enthält lediglich 4 bis 8 Prozent an aktivem Enzym. Wollte man ausschließlich auf diesem Weg den weltweiten Käsebedarf

decken, müsste man theoretisch 70 Millionen Kälbermägen verarbeiten. Als Alternative stehen verschiedene so genannte Labaustauschstoffe zur Verfügung, darunter Enzyme aus Labkraut. Sie haben jedoch den Nachteil, wegen biochemischer Nebenreaktionen unerwünschte Geschmacksveränderungen des Käses zu verursachen. Aus diesem Grund wurde das Enzym im Jahr 1988 erstmals mit Mikroorganismen hergestellt, in die das Chymosin-Gen aus dem Rind übertragen worden war. Heute wird Chymosin über verschiedene Mikroorganismen (Bakterien, Schimmelpilze, Hefen) gentechnisch hergestellt.

In Deutschland sind drei Chymosin-Präparate zugelassen. Das so erzeugte Chymosin ist geschmacklich identisch und mit einem Wirkstoff-Anteil von 80 bis 90 Prozent zudem erheblich reiner als das aus Kälbermägen gewonnene. Da es eine wertvolle Alternative zum Enzym tierischer Herkunft darstellt, wird der so erzeugte Käse manchmal als „vegetarisch“ bezeichnet.

Um den weltweit steigenden Bedarf an Käse zu decken, werden heute bereits bis zu 70 Prozent des Hartkäses in den USA mit biotechnologisch hergestelltem Chymosin erzeugt. Ebenso wie das Labferment gilt Chymosin in Deutschland nicht als Lebensmittelzutat und wird daher nicht auf der Zutatenliste deklariert. Es besteht keine Gentechnik-bezogene Kennzeichnungspflicht von Käse im Hinblick auf Chymosin.

Der größte Teil des eingesetzten Enzyms geht in die Molke über und ist im Käse allenfalls in Spuren vorhanden. Ist die Reifung beendet, sind die Art und Herkunft des verwendeten Chymosins nicht nachweisbar.

## ■ 5.3 Enzyme machen Möhrensaft noch gesünder

Aus Japan stammende Möhren (*Daucus carota L. var. Nutri Red*) besitzen einen hohen Anteil des gesundheitsfördernden Carotinoids Lycopin (siehe Kapitel 9), das auch in Weintrauben, Paprika, Wassermelonen und Guaven vorkommt. Wie andere Carotinoide auch, hat es antioxidative Fähigkeiten und schützt Haut und Gewebe vor den schädlichen Wirkungen von Sauerstoffradikalen. Medizinische Studien deuten darauf hin, dass Lycopin dazu beitragen kann, die Risiken für Herz-Kreislauf-Krankheiten und Prostatakrebs zu senken.

Bei der Safftherstellung aus diesen Möhren wird ein erheblicher Anteil der gesundheitsfördernden Carotinoide im nicht weiter verwertbaren Pressrückstand angereichert. Enzyme wie Pektinasen und Cellulasen spalten die Faserstoffe der pflanzlichen Zellwand. Indem sie so die „Reserven“ im Pressrückstand nutzen, können diese Enzyme den Carotinoidgehalt der Säfte erheblich steigern. Neben den mit über 50 Prozent deutlich höheren Carotinoidgehalten wird mit diesem Verfahren gleichzeitig die Saftausbeute um ca. 10 Prozent gesteigert.

### 5.4 „Stonewashed“ Jeans ohne Steine

Cellulasen besitzen auch in der Textilindustrie eine wichtige Funktion (siehe Chart 5-2, Enzyme in der Textil- und Waschmittelindustrie): Jedes Jahr werden weltweit eine Milliarde Jeans verkauft, viele davon mit dem modernen „Stonewashed-Effekt“. Um diesen zu erreichen, werden Jeans mit Bimsstein gewaschen. Das kostet Wasser, Energie und beansprucht außerdem stark das Gewebe. Pro Hose kommen außerdem 600 Gramm Steinabrieb zusammen, die als Abfall entsorgt werden müssen und die Waschmaschinen stark in Mitleidenschaft ziehen.

Cellulasen pflegen auch das Gewebe: Stark beanspruchte beziehungsweise oft gewaschene Baumwollbekleidung wird mit der Zeit grau. Die Fasern, die aus Bündeln von Mikrofibrillen bestehen, spleißen auf, weil sich die Mikrofibrillen von der Cellulosefaser lösen. Dadurch vergrößert sich die Faseroberfläche und es wird mehr Licht reflektiert. Das ruft den Eindruck grauer Farbe hervor. Die Cellulase macht diesen Effekt rückgängig: Sie bindet an eine Cellulose-Mikrofibrille, die sich von der Faseroberfläche gelöst hat und hydrolysiert die Cellulose durch Spalten der beta-1,4-glycosidischen Bindungen.

Produkte | 5 TECHNISCHE ENZYME – MEISTER DER KATALYSE  
5-2 Enzyme in der Textil- und Waschmittelindustrie

Biotechnologisch hergestellte Enzyme (Beispiele)		
Enzym	Wirkung	Anwendung
Proteasen	Spaltung von Proteinen	Gegen Ei-, Blut-, Milch- und Speiseflecken
Lipasen	Spaltung von Fetten	Gegen Verschmutzungen durch Seife, Blätteröl, Kaugummi (TMG) und Kosmetika
Cellulasen	Spaltung der pflanzlichen Polysaccharide Cellulose	Anwendung beim „Bionesting“ von „stonewashed“ Jeans, Entfernung von Baumwollsaat, Konservierung der Größe und Farbe von Textilien
Amylasen	Spaltung des pflanzlichen Polysaccharids Stärke	Gegen Flecken von Kartoffeln, Schokolade oder Pudding

Informationsseite – Biochemie

5-2

Cellulasen erreichen beim so genannten „Bionesting“ dieselbe Wirkung ohne Bimsstein und entlasten gleichzeitig die Umwelt. Weil sie aus extremophilen Mikroorganismen stammen, arbeiten die Cellulasen auch bei Waschttemperaturen weit über 37 Grad Celsius. Dabei senken die Enzyme gegenüber dem konventionellen Verfahren die Kosten für Wasser- und Luftreinigung sowie Abfallbeseitigung um 54 Prozent. Der Anteil der Schadstoffe im Abwasser wird um 97 Prozent und in der Luft um 86 Prozent verringert.



■ Produkte

## 6 PHARMAWIRKSTOFFE – HEUTE UND MORGEN

Biotechnologie ist für die Gesundheitsversorgung des Menschen von großer Bedeutung. Sie liefert wertvolle Beiträge für die Erforschung von Krankheitsursachen, den Nachweis von Erkrankungen und für eine frühzeitige und zielgerichtete Behandlung. Weiterhin beschleunigt sie die Entwicklung neuer Arzneimittel und Impfstoffe.

Durch Biotechnologie wird es zunehmend möglich, Krankheitsursachen schon auf der Ebene der Moleküle zu identifizieren und zu verstehen. Das betrifft beispielsweise die Erforschung von Mutationen als Grund für die Veranlagung (Prädisposition) oder Ausprägung mono- und polygenetischer Erbkrankheiten. Darüber hinaus versteht man immer besser, welchen Einfluss unsere Gene auf die Verweilzeit, Wirkung und den Abbau von Medikamenten im Körper haben. Dieses Verständnis kann der erste Schritt zu einer individualisierten Medizin sein, bei der Patienten entsprechend ihrer genetischen Konstitution mit maßgeschneiderten Wirkstoffen und Dosierungen optimal behandelt werden können. Bereits heute kommt kein Impfstoff oder Therapeutikum mehr auf den Markt, bei dessen Herstellung die Biotechnologie nicht beteiligt war.

Dies gilt auch für die klassische Wirkstoffforschung, in der sehr viele Varianten vergleichsweise kleiner organischer Moleküle auf ihre Eignung für Arzneimittel untersucht werden. Diese Arbeit ist mit der Suche nach der Nadel im Heuhaufen zu vergleichen. In riesigen Sammlungen mit Proben organischer Stoffe – so genannten Substanzbibliotheken – identifizieren Pharmaforscher biologisch wirksame Verbindungen und testen sie mit Methoden der Biotechnologie, z. B. mit Zellkulturen, Enzymtests im Reagenzglas oder mit DNA-Chips. Die ausgewählten Stoffe eignen sich für Arzneimittel, weil sie mit Eiweißen in erkrankten Zellen in Wechselwirkung treten und deren Funktion beeinflussen.

Als besonders viel versprechend haben sich dabei Naturstoffe erwiesen. Diese kleinen biologisch aktiven Moleküle wurden von der Evolution über Millionen von Jahre entwickelt. Sie dienen Mikroorganismen, Pflanzen und Tieren als Botenstoffe zwischen Zellen und Organen oder zur Verteidigung. Die Substanzen wirken aber nicht nur in ihrem Ursprungsorganismus, sondern oft auch auf menschliche Stoffwechsel-

vorgänge: Zu den wirksamsten pflanzlichen Stoffen zählen Morphin aus dem Mohnsamen gegen Schmerzen und Digitalis aus dem Fingerhut gegen Herzkrankheiten. Fast die Hälfte aller derzeit verfügbaren Arzneimittel beruht auf Naturstoffen oder naturstoffähnlichen Verbindungen. Bei den Krebsmedikamenten gilt dies sogar für rund drei Viertel aller Präparate. Der biologische Grund dafür: Obwohl es in höheren Zellen mehr als einhunderttausend Eiweißstoffe gibt, kommen bei allen Proteinen nur rund eintausend Faltungstypen der Eiweißkette vor. Dazu zählen Tonnen, Spiralen oder Schlaufen. Entsprechend überschaubar ist die Zahl der chemischen Strukturen, die wie „Schlüssel“ in diese Formen hineinpassen und deshalb zum Beispiel als Hemmstoffe wirken.

In der Arzneimittelentwicklung bietet es sich also an, neue Wirksubstanzen zu entwickeln, indem man bereits bekannte Naturstoffstrukturen chemisch verändert, anstatt komplett nach dem Zufallsprinzip zu handeln. Die Bioinformatik als ein Teilgebiet der Biotechnologie unterstützt die Wirkstoffforschung dabei. Mit ihr lassen sich die Strukturen von Proteinen und Wirkstoffkandidaten im Computer modellieren und auf ihre Passgenauigkeit untersuchen. Schon jetzt sind mit diesem Konzept deutlich höhere Trefferquoten zu verzeichnen als mit den herkömmlichen Verfahren der Wirkstoffsuche, nämlich der kombinatorischen Chemie und dem Durchsuchen großer Substanzsammlungen.



## ■ 6.1 Therapie mit Eiweißstoffen

Zahlreiche Erkrankungen entstehen dadurch, dass ein wichtiges Protein im Körper fehlt oder in zu geringer Menge gebildet wird. Der Grund hierfür ist oft eine gestörte Genfunktion. Die Behandlungsmethode der Wahl ist dann eine Substitutionstherapie: Man führt das fehlende Protein dem Patienten ergänzend zu. Dies geschieht in der Regel durch Injektion in die Blutbahn. Ein Beispiel für diese Art von Therapie sind Patienten mit der Zuckerkrankheit Diabetes, denen Insulin verabreicht wird. Daneben gibt es viele weitere Wirkmechanismen für Arzneimittel auf Proteinbasis. Zum Beispiel werden Eiweiße, die zu Krankheitssymptomen führen, in ihrer Funktion gehemmt oder Immunreaktionen aktiviert.

## ■ 6.2 Probleme im „Vor-Gentechnikzeitalter“

Die gewünschten Eiweißstoffe sind im Regelfall zu groß und zu komplex aufgebaut, als dass man sie selbst mit den heutigen Mitteln der Chemie im großen Maßstab herstellen könnte. Bevor die Gentechnik Einzug in die Medizin hielt, mussten die damaligen therapeutischen Proteine aus menschlichem oder tierischem Blut beziehungsweise Gewebe gewonnen werden. Hierbei gab es zahlreiche Probleme: Wegen der geringen Konzentration der Eiweiße wurden große Mengen Ausgangsmaterial benötigt. Die Gewinnung der wertvollen Eiweißstoffe war äußerst aufwändig, wenig ergiebig und erforderte oft auch umweltbelastende Chemikalien.

Am Beispiel des Insulins wird dies deutlich: Aus einer Tonne Schweine- oder Rinderbauchspeicheldrüsen gewinnt man bestenfalls 125 g Insulin. Die Organe müssen außerdem sofort nach der Schlachtung fachgerecht entnommen, gekühlt transportiert und möglichst schnell aufgearbeitet werden, damit die Qualität des Proteins nicht zu sehr leidet. Um den jährlichen Insulinbedarf eines Diabetikers zu decken, waren früher 50 Schweinebauchspeicheldrüsen erforderlich. Wegen der starken Zunahme der Zahl der auf Insulin angewiesenen Diabetiker war absehbar, dass der Insulinbedarf Ende der 1990er-Jahre nicht mehr durch Schlachttiere hätte gedeckt werden können. Durch die gentechnische Produktion in Mikroorganismen konnten mögliche

Versorgungsengpässe vermieden werden. Probleme treten insbesondere dann auf, wenn menschliche Organe als Wirkstoffquelle verwendet werden. Bei der Gewinnung des menschlichen Wachstumshormons Somatotropin war dies der Fall. Das Hormon wird in der Hirnanhangdrüse (Hypophyse) gebildet. Besonders im Kindesalter ist es für die Körperentwicklung essentiell. Bei Menschen mit genetisch bedingtem Mangel an Wachstumshormon muss es deshalb sehr frühzeitig verabreicht werden. Bevor Gentechnik in der Arzneimittelherstellung anwendbar war, wurde das Somatotropin aus den Hypophysen menschlicher Leichen gewonnen – 70 Hypophysen pro Jahr für einen Patienten. In einigen Fällen wurde dadurch die BSE-ähnliche Creutzfeldt-Jakob-Krankheit übertragen. Daher stellte man 1985 den Verkauf dieser vom Menschen gewonnenen Medikamente ein und verwendete nur noch die damals gerade erstmals zugelassenen, gentechnischen Somatotropin-Präparate.

Ähnliche Risiken gab es beim konventionell produzierten Blutgerinnungsfaktor VIII. Menschen mit Hämophilie (Bluterkrankheit) haben zu wenig von diesem Eiweiß. Die weltweit rund 400.000 Bluter waren auf den aus Blut- oder Plasmaspenden gewonnenen Faktor VIII angewiesen. Anfang der 80er-Jahre stellte man fest, dass sich auf diesem Wege mehrere Hundert Patienten mit HIV (Human Immunodeficiency Virus) und HCV (Hepatitis-C-Virus) infiziert hatten. Inzwischen wird der Blutgerinnungsfaktor VIII auch gentechnisch hergestellt. Die Faktorpräparate aus Blut bzw. Plasma sind heutzutage nach menschlichem Ermessen aber ebenfalls sicher.

Produkte | 6 PHARMAWIRKSTOFFE – HEUTE UND MORGEN  
6-1 Vorteile rekombinanter Medikamente

- Neue Behandlungsstrategien**  
(z. B. monoklonale Antikörper)
- Bessere Verfügbarkeit**  
(z. B. Erythropoietin)
- Vermindertes Infektionsrisiko**  
(z. B. Faktor VIII)
- Höhere Wirksamkeit und geringere Nebenwirkungen**  
(z. B. Gewebe-Plasminogenaktivator)
- Umweltverträgliche und wirtschaftliche Produktion**  
(z. B. Insulin)

Informations-Beitrag

### ■ 6.3 Vorteile gentechnisch hergestellter Medikamente

Die genannten Probleme wurden gelöst, als es möglich wurde, menschliche Gene zu isolieren und in Produzentenorganismen zu übertragen. Anfänglich klonierte man diese Gene in bakterielle Expressionsplasmide und verwendete zur Herstellung hauptsächlich Laborstämme des Darmbakteriums *Escherichia coli*. Die Menge an produziertem Protein wurde deutlich gesteigert, indem Plasmide verwendet wurden, die im Bakterium in hoher Kopienzahl vorliegen. Außerdem wurde mit Hilfe starker Promotoren die Genexpression optimiert. Neben *E. coli*

- Das Risiko der Verunreinigung mit Krankheitserregern wird ausgeschlossen, da diese in Bakterien oder Hefen nicht vorkommen.
- Weil grundsätzlich humane Proteine produziert werden, sind diese wirksamer und unbedenklicher als Eiweißstoffe tierischen Ursprungs.
- Durch die gentechnische Veränderung der Proteinsequenz kann man die Spezifität von Eiweißstoffen erhöhen und ihre Verweildauer im Körper verlängern. Zudem werden mögliche Nebenwirkungen verringert, indem unerwünschte Proteindomänen gezielt entfernt werden. Diese modifizierten Proteine bezeichnet man als Wirkstoffe der zweiten Generation.

Im Dezember 2007 waren in Deutschland mindestens 131 gentechnisch hergestellte Medikamente mit 96 Wirkstoffen auf dem Markt. 19 davon stammen aus deutscher Produktion (siehe Chart 6-2, Tabellarische Übersicht der wichtigsten rekombinanten Medikamente).

Produkte | 6 PHARMAWIRKSTOFFE – HEUTE UND MORGEN  
6-2 Die wichtigsten rekombinanten Medikamente

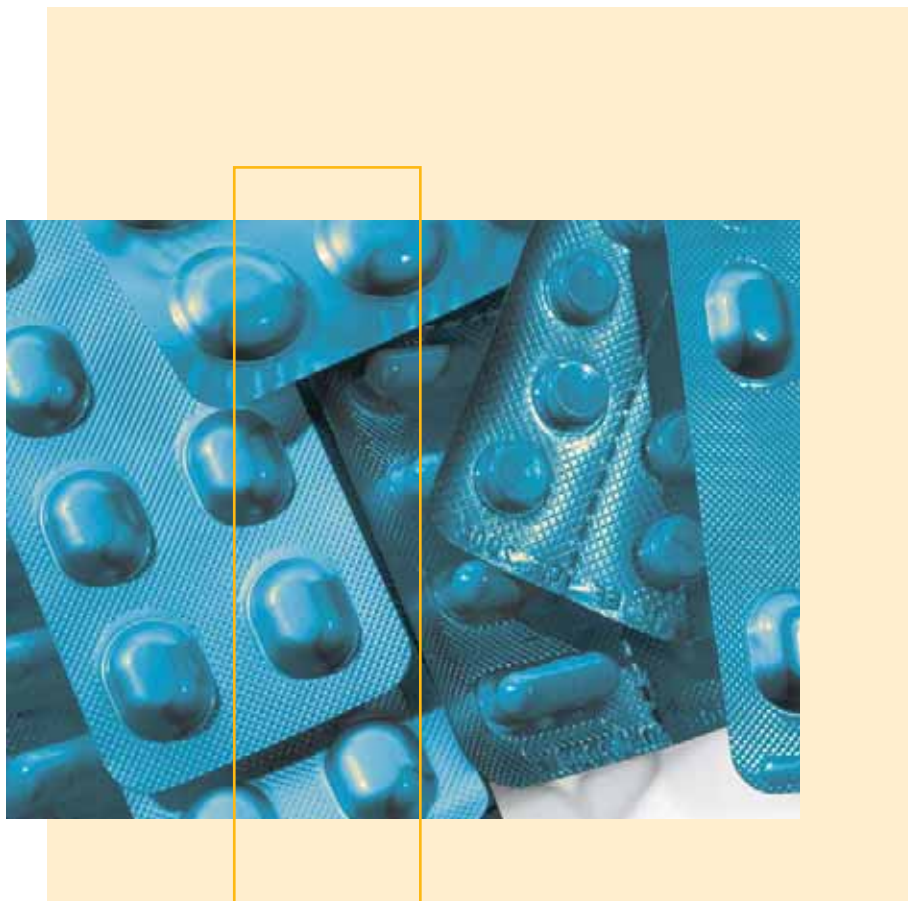
Substanz	Anwendung	Substanz	Anwendung
<b>Proteinwirkstoffe</b>			
Erythropoietin	Anämie (Blutarmut)	<b>Therapeutische Antikörper</b>	
Faktor VII	Hämophilie (Blutkrankheit)	Basiliximab	Verhinderung der Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantationen
Interferon alpha	Blutgerinnung bei Herzinfarkt	Infliximab	Morbus Crohn
Humaninsulin	Diabetes mellitus Typ 1	Rituximab	Non-Hodgkin-Lymphom
Interferon alpha	Viruskrankungen, Tumorthera- pie	Tesitumab	Brustkrebs
Kolonien stimulierender Faktor für Granulozyten (G-CSF)	Leukämie, Krebsbehandlung	<b>Substanz</b>	
Interferon beta 1a,b	Multiple Sklerose	<b>Impfstoffe</b>	
Somatropin	Hormon bei geringer Körpergröße	Hepatitis-B-Antigen	Vorbeugung gegen Hepatitis
		Protein aus humanen Papillomviren (HPV)	Vorbeugung gegen Gebärmutterhalskrebs

Informations - Biotechnologie

### 6-2

sind heute auch Hefe- oder Säugetierzellen gut etablierte Organismen für die Pharmaproduktion. Letztere haben den Vorteil, dass sie zu proteolytischen Prozessierungen, also gezielten Spaltungen der Proteinsequenz oder (wie Pflanzenzellen auch) zu Glykosylierungen von Oberflächenstrukturen imstande sind. Zusammengefasst hat die biotechnologische Wirkstoffproduktion also eine Reihe grundsätzlicher Vorzüge (siehe Chart 6-1, Vorteile rekombinanter Medikamente):

- Oft sind medizinisch wertvolle Proteine erst verfügbar, wenn menschliche Gene in andere Organismen übertragen werden. In Blut oder Gewebe liegen sie für eine Aufreinigung in viel zu geringer Konzentration vor. Proteinwirkstoffe, die mit der im Menschen vorhandenen Form identisch sind, werden als Wirkstoffe der ersten Generation bezeichnet.
- Auf diesem Weg lassen sich sowohl einfache als auch kompliziert gebaute Wirkstoffe erzeugen.



## ■ 6.4 Herzinfarkt – schnelle Rettung durch Biotechnologie

Wenn ein Blutgerinnsel ein Gefäß im Herzen verstopft, ist die Zeit bis zur Behandlung lebensentscheidend. Die medikamentöse Behandlung des Herzinfarktes zielt darauf ab, das Gerinnsel (den Thrombus) in den Herzkranzgefäßen aufzulösen, um wieder eine ausreichende Durchblutung des Herzmuskels zu gewährleisten. Je schneller ein Infarktmedikament wirkt, desto größer sind die Chancen einer Rettung.



6-3

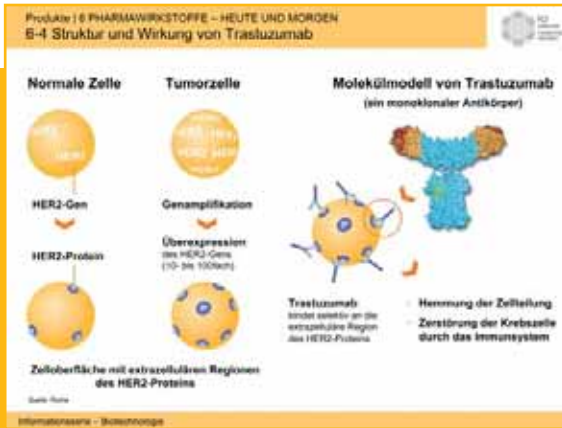
Ein Gewebe-Plasminogenaktivator (engl.: t-PA, Tissue Plasminogen Activator) war das erste, vollständig in Deutschland entwickelte und gentechnisch hergestellte (rekombinante) Medikament (siehe Chart 6-3, Struktur und Wirkung t-PA). Vor dessen Entwicklung wurde ein Gewebeplasminogenaktivator verwendet, der während der Infarkttherapie über längere Zeiträume und in hohen Dosierungen verabreicht werden musste, weil er im Körper schnell abgebaut wird. Diese hohe Dosierung setzte die Gerinnung stark herab und führte in verschiedenen Organen zu Blutungen. Deshalb wurde das t-PA-Molekül durch Deletion einzelner, für die Wirkung nicht nötiger Genabschnitte optimiert. Dadurch wurde die Wirksamkeit erhöht. Die Verabreichungszeit konnte von 60 bis 90 Minuten auf 30 Minuten reduziert werden. Anstatt einer Dauerinfusion sind mit rekombinantem t-PA lediglich zwei Injektionen nötig. Weiterhin wurde das Risiko von Nebenwirkungen deutlich reduziert.

## ■ 6.5 Neue Strategien gegen Brustkrebs

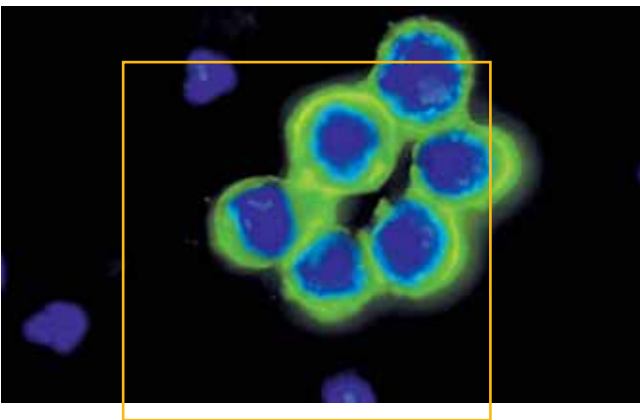
8 bis 9 Prozent aller Frauen erkranken im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Somit ist dies bei Frauen eine der häufigsten Krebskrankheiten. Weltweit wird jährlich bei über einer Million Frauen neu aufgetretener Brustkrebs diagnostiziert und nahezu 400.000 Frauen sterben jedes Jahr an dieser Krankheit. Eine besonders aggressive Form des Brustkrebses spricht sehr schlecht auf Chemotherapien an. Bei den betroffenen Frauen bilden die Zellen eine zu hohe Konzentration des menschlichen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2), der auf der Zelloberfläche vorkommt. Untersuchungen haben gezeigt, dass bei rund 20 bis 30 Prozent aller Brustkrebspatientinnen eine solche „Überexpression“ des HER2-Gens vorliegt.

Der Rezeptor dient als Andockstelle für einen Wachstumsfaktor; beide sind Eiweißstoffe. Sobald der Wachstumsfaktor an den Rezeptor gebunden hat, verändert dieser seine Struktur und leitet ein Signal in das Innere der Zelle weiter. Bei Krebszellen erhöht dieses Signal die Zahl der Zellteilungen und führt dazu, dass sie sich von den umgebenden Zellen ablösen. Daraufhin können sie an anderen Orten im Körper Tochtergeschwüre (Metastasen) bilden.

Die moderne Biotechnologie liefert nun einen neuen Behandlungsweg, der Hoffnungen weckt. Als Therapeutikum werden im Labor gentechnisch erzeugte Eiweißstoffe der körpereigenen Immunabwehr eingesetzt, so genannte monoklonale Antikörper. Diese Y-förmigen Abwehrproteine binden fremde Proteine mit den beiden „kurzen Armen“ und lösen deren Beseitigung durch das Immunsystem aus. Im Fall der neuen Brustkrebstherapie sind die Antikörper (IgG1) gegen den menschlichen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) gerichtet. Die Antikörper spüren die Rezeptoren an der Zelloberfläche auf, docken dort an und leiten die Zerstörung der Krebszelle durch das Immunsystem ein (siehe Chart 6-4, Struktur und Wirkung von Trastuzumab).



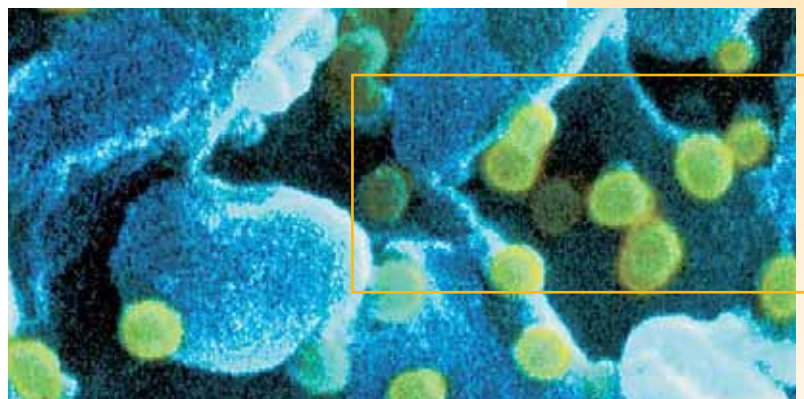
6-4



Klinische Studien als Grundlage für die Arzneimittelzulassung haben gezeigt, dass sich die mittlere Lebenserwartung von Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs durch eine kombinierte Anwendung von Trastuzumab und einem Zytostatikum signifikant um mehr als ein Drittel verlängert (31 Monate bei Kombinationstherapie gegenüber 22 Monaten mit Zytostatikum allein). Diese Studien haben ebenfalls gezeigt, dass 61 Prozent der Patientinnen, die eine Kombinationstherapie erhielten, auf die Behandlung ansprachen. Im Vergleich dazu war bei 34 Prozent der Patientinnen, die nur das Zytostatikum erhielten, eine Tumorrückbildung zu beobachten. Der frühe Einsatz dieser neuen Kombinationstherapie ist für Brustkrebspatientinnen wichtig und lebensverlängernd. Voraussetzung für ihren Einsatz ist aber, dass bei der Diagnose von Brustkrebs mit einem speziellen Test überprüft wird, ob das HER2-Rezeptorgen übermäßig stark exprimiert ist.

## ■ 6.6 Impfstoff gegen Vogelgrippe – ein Wettlauf gegen die Zeit

Das Wort „Vogelgrippe“ (aviäre Influenza) steht als Bezeichnung für eine Erkrankung durch Vogel-Influzaviren. Besonders aggressive (hochpathogene) Erreger aus dieser Gruppe führen dazu, dass ein Großteil des infizierten Geflügels in Tierbeständen an der Krankheit verendet. Deshalb wird diese besonders schwere Erkrankung auch als „Geflügelpest“ bezeichnet. Die Begriffe Geflügelpest und Vogelgrippe werden in der Umgangssprache häufig gleichbedeutend verwendet. Dies ist jedoch nicht korrekt, weil die Bezeichnung „Vogelgrippe“ eigentlich für jede Erkrankung des Geflügels durch aviäre Influzaviren verwendet wird. Die schwer verlaufende Geflügelpest wird durch hochpathogene aviäre Influenza-A-Viren vom Subtyp H5 oder H7 hervorgerufen. Die Abkürzungen H und N bezeichnen die beiden wichtigsten Eiweiße der Virushülle: Hämagglutinin und Neuraminidase. Über das Protein Hämagglutinin bindet das Virus an die Oberfläche der Wirtszelle, dringt in die Zelle ein und vermehrt sich im Zellinneren. Die neu gebildeten Viren knospen an der Zelloberfläche aus, bleiben aber über Eiweißmoleküle auf der Zellmembran (Rezeptoren) an die Zelle gebunden. Mit Hilfe der viralen Neuraminidase wird die Bindung gespalten. Unterschiedliche Formen dieser Proteine werden mit Nummern bezeichnet. Als besonders gefährlich gilt die Untergruppe H5N1. Influzaviren, die jährlich bei Menschen zu Erkrankungen und sogar zu Todesfällen führen, gehören entweder zum Subtyp H3N2 oder H1N1. Allerdings können auch Influzaviren der Vögel Erkrankungen bei Menschen hervorrufen, auch wenn eine Infektion des Menschen mit der Vogelgrippe eher schwierig ist und deshalb selten vorkommt.

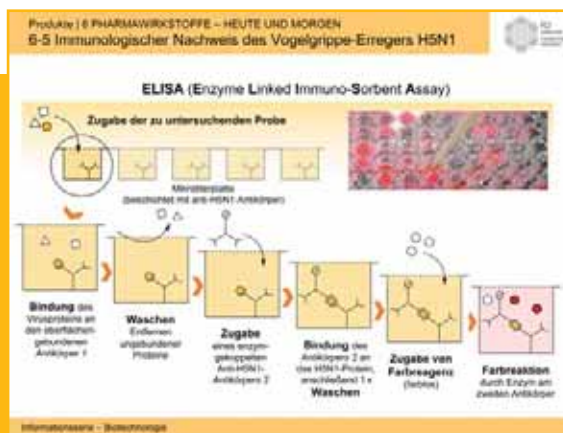


Bis Oktober 2007 erkrankten daran insgesamt 330 Menschen; 202 von ihnen starben. Betroffene Länder sind Ägypten, Aserbaidschan, China, Djibouti, Indonesien, Irak, Kambodscha, Thailand, Türkei und Vietnam. Die meisten bekannten Fälle sind in Vietnam und Indonesien aufgetreten.

Experten können nicht ausschließen, dass die Vogelgrippe beim Menschen zu einer Pandemie führen könnte, also einer länderübergreifenden oder sogar globalen Ausbreitung der Krankheit. Voraussetzung hierfür

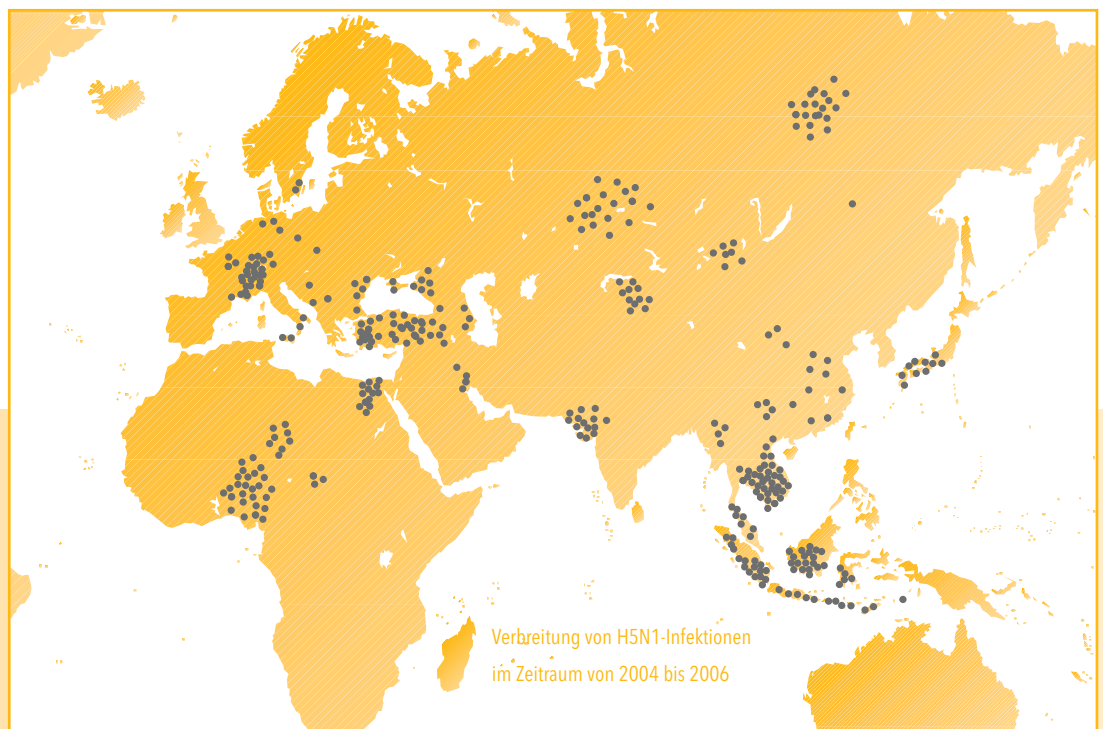
Moderne molekularbiologische Methoden liefern bereits heute einen schnellen und präzisen Nachweis von H5N1-Viren. Besonders leistungsfähig ist hierbei die Polymerase-Kettenreaktion, abgekürzt PCR (siehe Kapitel 3). Mit diesem Verfahren werden (ausgehend von sehr geringen Mengen an Probenmaterial) ausgewählte DNA-Abschnitte wie in einem genetischen Kopierapparat millionenfach vervielfältigt. Anschließend werden die DNA-Kopien mit Hilfe der Gelelektrophorese ihrer Größe nach aufgetrennt und nachgewiesen. Im Fall der Vogelgrippe enthält ein gut etablierter Test Sequenzen („Primer“) zur Vervielfältigung bestimmter Genabschnitte von Influenza A- und B-Viren sowie von speziellen DNA-Sequenzen des H5N1-Virus. Nach weniger als zwei Stunden liegt mit diesem Verfahren ein sicheres Ergebnis vor. Ergänzend werden immunologische Tests durchgeführt (siehe Chart 6-5, Immunologischer Nachweis des Vogelgrippe-Erregers H5N1).

Zur Eindämmung der Infektion stehen Medikamente zur Verfügung, die sich bei der humanen Influenza bereits gut bewährt haben. Dies sind die so genannten Neuraminidasehemmer. Wird das virale Enzym Neuraminidase damit geblockt, können sich die Viren nicht von der Wirtszelle lösen und im Körper ausbreiten (siehe Chart 6-6, Aufbau und Wirkung von Neuraminidasehemmern).



6-5

wäre, dass sich neue Mutationen im Viruserbgut ereignen oder eine Mischform des H5N1-Virus und menschlicher Influenzaviren durch genetische Neukombination entsteht. Wenn dies geschieht, sind die sichere Diagnose und ausreichende Verfügbarkeit eines Impfstoffs unverzichtbar.



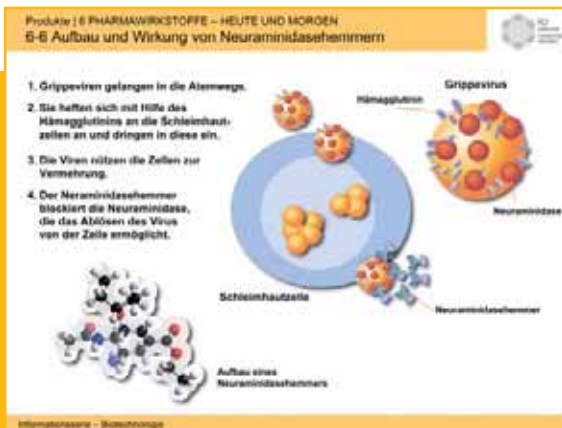
- Nur durch einen Impfstoff (Vakzin) ist man gegen eine Pandemie gewappnet. Aus den Labors kamen bereits Anfang 2006 erste Erfolgsmeldungen über die Ergebnisse biotechnologischer Entwicklungsmethoden. In der traditionellen Impfstoffherstellung muss ein Virusstamm zunächst isoliert, dann in Millionen befruchteter Hühnereier vermehrt, abgetötet und gereinigt werden. Dieser Prozess nimmt im Regelfall wenigstens sechs Monate in Anspruch. Dank Biotechnologie kann es nun schneller gehen. Amerikanische Forscher entwickelten ein gentechnisch verändertes Schnupfenvirus (Adenovirus), das den Subtyp 5 des Virusproteins Hämagglutinin (H5HA) auf seiner Oberfläche trägt. Dann impften die Forscher eine Gruppe von Mäusen mit dem H5HA-Vakzin und eine zweite Gruppe zur Kontrolle mit einer wirkungslosen Salzlösung, bevor sie beide mit Vogelgrippeviren aus den Jahren 2003 und 2004 infizierten. Die geimpften Tiere blieben vom Grippetod und sogar vom Gewichtsverlust verschont.



6-7

Im Frühjahr 2007 erteilte die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA erstmals die Zulassung für einen Impfstoff gegen H5N1.

Der durchschnittliche Zeitbedarf für die Entwicklung eines neuen Impfstoffs beträgt schätzungsweise 12 Jahre. Davon dauert die präklinische Entwicklung (Testsysteme, Versuche am Tiermodell) etwa zwei bis vier Jahre. Daran schließen sich fünf bis sieben Jahre mit klinischen Studien an. Diese müssen zeigen, dass der Impfstoff für den Menschen sicher ist, das Immunsystem aktiviert und gegen den Krankheitserreger wirkt. Erst wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, kann das Vakzin zugelassen werden. Die behördliche Zulassung nimmt etwa anderthalb Jahre in Anspruch (siehe Chart 6-7, Phasen der Impfstoffentwicklung).



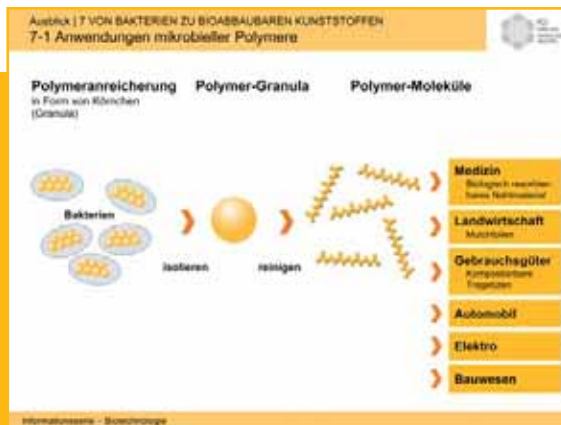
6-6



## ■ Ausblick

# 7 VON BAKTERIEN ZU BIOABBAUBAREN KUNSTSTOFFEN

In einigen Fällen dienen Bakterien als Produzent von speziellen Kunststoffen (siehe Chart 7-1, Anwendungen mikrobieller Polymere). Die Grundbausteine für einige Polymere können von Mikroben natürlich gebildet und zum Teil sogar in den Zellen angereichert werden. So können diese Grundbausteine leichter gewonnen und anschließend weiterverarbeitet werden. Um die Organismen für Anwendungen in dieser speziellen Polymerchemie an die Anforderungen der Industrie noch besser anzupassen, werden moderne biotechnologische Verfahren einen wichtigen Beitrag leisten. Dies reicht von der Kultivierung bakterieller Lebensgemeinschaften im Produktionsmaßstab bis hin zur gentechnischen Veränderung ihrer Stoffwechselwege (engl.: „Metabolic Engineering“).



7-1

Parallel wird daran gearbeitet, nicht Bakterien, sondern gentechnisch veränderte Pflanzen, beispielsweise Rutenhirse („switchgrass“), als Biofabriken für die Herstellung abbaubarer Polymere einzusetzen (siehe Kapitel 8). Verglichen mit dem Herstellungsweg durch Bakterien in Fermentern könnte die Produktion in solchen Pflanzen mit weniger Aufwand und geringeren Kosten verbunden sein. Pflanzen erhalten die Energie aus dem Sonnenlicht und beziehen Wasser, Mineralien und Kohlenstoffdioxid aus ihrer unmittelbaren Umgebung. Verglichen mit dem Betrieb biotechnologischer Produktionsanlagen verlangen sie dem Menschen also sehr wenig Arbeit und Aufmerksamkeit ab. Weil die Rutenhirse seit langem als Energiepflanze genutzt wird, könnte man die Pflanzenreste nach der Verarbeitung obendrein zur Energiegewinnung weiterverwenden.

Ob mikrobielle Fermentation oder Pflanze als Biofabrik: Jeder der beiden Lösungsansätze kann in Zukunft geeignet sein, bestimmte polymere Typen herzustellen und spezifische Anforderungen an eine breitere Produktpalette in der Kunststoffindustrie zu erfüllen.

Bioabbaubare Polymere können beispielsweise als Spezialwerkstoffe in den Bereichen Automobil, Bauwesen oder Elektro für ganz bestimmte Anwendungen eingesetzt werden. Hierfür kommen organische Verbindungen wie Polylactid, Polycaprolacton, Polyhydroxyalkanoate oder Polybutylsuccinate in Frage. Moderne, bioabbaubare Kunststoffe, die marktfähig sind, gibt es erst seit wenigen Jahren. Am Lebensende der Produkte können sie sowohl mit herkömmlichen Verfahren (durch stoffliche oder energetische Verwertung) entsorgt werden als auch in einer Vergärungs- bzw. Kompostierungsanlage von Mikroorganismen zersetzt werden (biologischer Abbau). Dabei zerfallen sie in natürlich vorkommendes Kohlenstoffdioxid, Wasser und Biomasse.

Kompostierung verbraucht Energie und Materie, anstatt sie weiter zu verwerten. Grundsätzlich ist der Abbau von Kunststoffabfällen durch Kompostierung oder Vergärung nur in ganz speziellen Fällen sinnvoll. Nämlich dort, wo die Bioabbaubarkeit einen Zusatznutzen für den Verbraucher darstellt. Dies gilt beispielsweise für kompostierbare Tüten, die gemeinsam mit Bioabfällen entsorgt werden können, Mulchfolien für die Landwirtschaft, die nach der Pflanzenernte einfach untergepflügt werden oder resorbierbare Polymere in der Medizin, etwa chirurgisches Nahtmaterial, das nicht mehr in einer Folgeoperation entfernt werden muss.

## ■ Ausblick 8 DIE PFLANZE ALS BIOFABRIK

Nicht nur Mikroorganismen, sondern auch Pflanzen werden in Zukunft eine tragende Säule der Biotechnologie sein. Nachwachsende Rohstoffe wie Kohlenhydrate, Öle und Proteine, die seit Jahrmillionen durch Synthese in Pflanzen gebildet worden sind, können auch für industrielle Zwecke zur Anwendung kommen. Hierzu zählen zum Beispiel chemische Ausgangsstoffe für die Herstellung von Lacken, Klebe-, Dämm- oder Schmierstoffen. Um diese zu bilden, benötigen die Pflanzen lediglich Kohlenstoffdioxid, Wasser und Sonnenlicht für die Photosynthese (siehe Chart 8-1, Übersicht Anwendungen der Pflanzenbiotechnologie).

einem Verarbeitungsprozess zum Teil erheblich reduzieren. Um dieses Ziel zu erreichen, arbeiten Pflanzenzüchter sowohl mit klassischen Methoden als auch unter Einsatz der Gentechnik.

Neben der Erzeugung industrieller Grundstoffe gibt es eine Reihe weiterer Ziele der Pflanzenbiotechnologie: Dazu gehört, Lebens- und Futtermittel mit gesünderen Inhaltsstoffen anzureichern, Proteine für die medizinische Diagnostik und Therapie zu produzieren und erneuerbare Energiequellen zu gewinnen (zum Beispiel Bio-Ethanol aus Mais), aber auch, pflanzliche Faserstoffe (beispielsweise bei Baumwolle oder Holzgewächsen) für eine bessere Verarbeitung und höhere Produktqualität zu verändern.



8-1

Nachwachsende Rohstoffe werden nicht zuletzt deshalb immer interessanter, weil sie die herkömmlichen Technologien auf Basis fossiler Rohstoffe sinnvoll ergänzen können. Die deutsche chemische Industrie setzt bereits heute über 10 % nachwachsende Rohstoffe für die Herstellung ihrer Produkte ein.

Wenn Pflanzen zukünftig verstärkt in die industrielle Produktion Einzug halten sollen, wird man ihre Eigenschaften in vielen Fällen optimal an die jeweiligen Verarbeitungsprozesse anpassen müssen. Die gewünschten Zielstoffe sollen in den „grünen Fabriken“ bereits möglichst exakt so anfallen, wie sie anschließend benötigt werden. Dies kann den Gesamtaufwand in

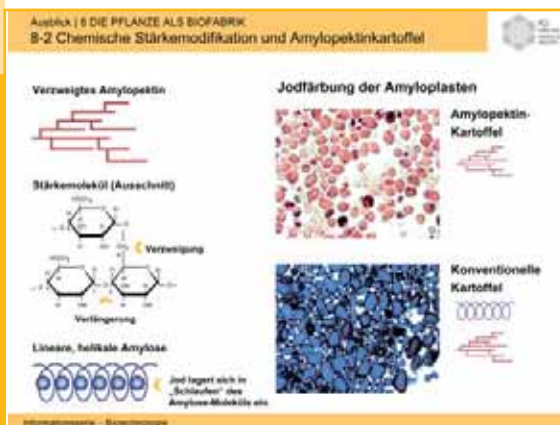




## ■ 8.1 Pflanzen zeigen Stärke

Pflanzen produzieren eine Vielzahl von Kohlenhydraten, also Stoffe aus Zuckerbausteinen. Sie haben nicht nur eine große Bedeutung als Hauptenergiequelle in unserer Ernährung. Sie sind auch unverzichtbar für die Papier-, Textil-, Klebstoff- und Baustoffindustrie. Die natürlichen Eigenschaften der Kohlenhydrate legen jeweils fest, zu welchen Produkten man sie am besten verarbeiten kann. Einige sind zum Beispiel besonders gut geeignet für Dickungsmittel, andere sind optimal für die Herstellung von Folien. Durch die Pflanzenbiotechnologie kann man heute den Gehalt, die Zusammensetzung und den Aufbau von pflanzlichen Kohlenhydraten für die Weiterverarbeitung optimal anpassen und so deren Vorteile noch besser nutzen.

Dies ist bei der Kartoffelstärke bereits gelungen. Stärke ist ein Polymer, ein so genanntes Polysaccharid, das aus zwei Formen von Kohlenhydraten besteht: Amylose und Amylopektin. In herkömmlichen Kartoffeln liegen beide Formen als Gemisch vor. Jede davon eignet sich besonders gut für bestimmte Produkte. Amylose ist zum Beispiel wichtig für die Herstellung von Folien; Amylopektin unter anderem für die Klebstoffindustrie. Weil es sehr aufwändig ist, beide Formen voneinander zu trennen, musste Kartoffelstärke bisher chemisch verändert werden (siehe Chart 8-2, chemische Stärkemodifikation und Amylopektinkartoffel).



8-2

Bei dem Vorhaben, das Amylopektin in der Kartoffel stark anzureichern, führte schon im Jahr 1999 der gentechnische Eingriff in das Kartoffelerbgut zum Erfolg. Dabei wurde das an die Stärkekörner gebundene Enzym GBSS

(engl.: granule-bound starch synthase) der Amylose-Synthese gehemmt. Der Trick bestand darin, das Gen für dieses Enzym in umgekehrter Richtung in das Pflanzenerbgut einzubringen und zu exprimieren. Die Boten-RNA des Gegenstranges bindet an die mRNA des GBSS-Gens und verhindert, dass diese in Protein übersetzt (translatiert) werden kann.

Bestimmte Mischungsverhältnisse beider Stärkeformen können so eingestellt werden, dass die Kartoffel entweder reich an Amylose oder an Amylopektin ist. Dies macht sie interessant für viele Unternehmen. Dadurch können neue und verbesserte Rohstoffe auf Stärkebasis in Aussicht gestellt werden und tragen so zu der Diversifizierung der Märkte für Chemie und Landwirtschaft bei.

## ■ 8.2 Feinste Chemie aus grünen Fabriken

Feinchemikalien sollen in Zukunft nicht mehr nur mit Mikroorganismen hergestellt werden: Gemeinsam mit anderen Firmen setzt ein Kölner Biotechnologieunternehmen hierbei auf Pflanzen. Speziell für industriell nutzbare Pflanzenlipide wurde eine biotechnologische Methode gefunden, mit der sich diese Stoffe in Pflanzenzellen herausbilden. Pflanzliche Lipide konnten bislang industriell nur zu wenigen Produkten verarbeitet werden. Dazu zählen Fett lösende Stoffe (Tenside) für Waschmittel. Sie werden inzwischen überwiegend aus pflanzlichen Ölen produziert, weil sie biologisch abbaubar und deshalb umweltverträglich sind.

Auch die Produktion industriell einsetzbarer Enzyme durch gentechnisch veränderte Pflanzen wird seit einigen Jahren erprobt. In den Vereinigten Staaten laufen seit zehn Jahren Freilandversuche zu dieser Zielsetzung. Ein Unternehmen hat bereits die Enzyme Avidin und Trypsin aus gentechnisch verändertem Mais auf den Markt gebracht. Beide werden für die medizinische Diagnostik eingesetzt. Die Pflanzen wachsen auf kleinen Anbauflächen und reichen dennoch aus, um die Nachfrage zu bedienen. Dieser Ansatz der biotechnologischen Produktion könnte für bestimmte Anwendungen zukunftsweisend sein. Seine Vorteile liegen in den geringen Kosten und der Tatsache, dass die Anbauflächen der Pflanzen schnell und wirtschaftlich an eine wechselnde Nachfrage angepasst werden können.

### ■ 8.3 Biopharmazeutika aus Pflanzen

Neben Bakterien, Hefen und Säugetierzellen sind auch gentechnisch modifizierte Pflanzen imstande, Proteine für die Medizin zu bilden (siehe Kapitel 6). Dieses Forschungs- und Anwendungsgebiet wird als „Molecular Pharming“ bezeichnet. Seit Jahren arbeiten Forschergruppen weltweit an unterschiedlichen pflanzlichen Produktionssystemen für eine Vielzahl von Biopharmazeutika. Im Januar 2006 veröffentlichten Würzburger Forscher in einem renommierten Fachmagazin die erstmalige Herstellung eines wirksamen Impfstoffes gegen die Krankheit Borreliose, die von Zecken übertragen wird. Im selben Monat ließ die US-Veterinärbehörde beispielsweise zum ersten Mal ein aus gentechnisch veränderten Pflanzenzellen gewonnenes Tiermedikament zu – einen Impfstoff gegen den Erreger der so genannten atypischen Geflügelpest, das „Newcastle Disease Virus“. Die Herstellung dieses Impfstoffes ist nur durch den Einsatz von Gentechnik möglich, denn bei dem Versuch der Virenvermehrung in Hühnereiern sterben die Eier ab. Anders als bei der Vermehrung in Säugetierzelllinien besteht bei Pflanzenzellen als Impfstoffproduzenten zudem nicht die Gefahr der Verunreinigung mit humanpathogenen Viren.

Ein interessanter gentechnischer Ansatz, um hohe Produktausbeuten zu erreichen, ist, die gewünschten Gene nicht in den Zellkern der Pflanze, sondern in die Chloroplasten zu übertragen. Jede Pflanzenzelle enthält etwa einhundert Chloroplasten. Weil jeder Chloroplast das neu eingebrachte Gen enthält, liegt es in sehr hoher Kopienzahl vor und kann deshalb in mehr Protein übersetzt werden.

Für das Molecular Pharming haben sich viele Forschergruppen von vornherein Pflanzen ausgesucht, die nicht zu Lebensmitteln weiterverarbeitet werden. Sollte aber der Einsatz von Lebensmittelpflanzen doch als sinnvoll und nutzbringend angesehen werden, so kann deren Wachstum zum Beispiel unter kontrollierten Bedingungen im Gewächshaus oder als Zellkultur in Fermentern stattfinden. Bislang bleibt bei den meisten Entwicklungsansätzen die geringe Ausbeute der gewünschten Wirkstoffe ein Problem. Deshalb müssen Pflanzen als Pharmafabriken durch intensive Forschung in Zukunft weiter optimiert werden.

Ihr Einsatz in der Pharmaproduktion hätte mehrere Vorteile. Beispielweise ist das Risiko einer Infektion der Pflanze mit menschlichen oder tierischen Krankheitserregern, und somit eine mögliche Verunreinigung ihres Produkts, grundsätzlich ausgeschlossen. Als höhere Organismen sind Pflanzen imstande, sehr komplexe Moleküle herzustellen. Der Produktionsprozess in ihnen ist einfach und seine Kosten sind gering, denn als Produktionsanlagen genügen Gewächshäuser. Weiterhin lassen sich die Produktausbeuten durch biotechnologische Verfahren und die Wahl geeigneter Anbaubedingungen einfach und flexibel steuern.



## ■ Ausblick 9 BIOTECHNOLOGIE UND MEER



95 Prozent aller Meeresorganismen sind unerforscht. Ihre Inhaltsstoffe und biochemischen Leistungen stellen einen gewaltigen Schatz dar, der gehoben werden will. Diese Organismen sind das Arbeitsgebiet der blauen Biotechnologie. Man erhofft sich, aus ihnen beispielsweise neue Enzyme für die industrielle Herstellung gewinnen zu können, die an extrem hohe oder extrem niedrige Temperaturen angepasst sind. Es wird erwartet, dass zahlreiche neue Arzneimittelwirkstoffe für die Krebstherapie entdeckt werden können. Auch das Wachstum von Schwämmen und Kieselalgen ist für die blaue Biotechnologie interessant. Dadurch könnten Mechanismen etabliert werden, mit denen man Industrieprodukte gezielt in bestimmte Formen wachsen lassen kann (siehe Chart 9-1, Übersicht Anwendungen der marinen Biotechnologie).

### ■ 9.1 Ein Schatz ruht im Genom

Noch steckt die marine Biotechnologie in den Kinderschuhen. Bis sie marktreife Produkte liefern kann, ist zunächst sehr viel Laborarbeit erforderlich. Dies geschieht aktuell unter anderem auf dem Gebiet der Genomforschung. Deutsche Wissenschaftler arbeiten mit Kollegen auf der ganzen Welt daran, das Erbgut der häufigsten Lebewesen am Anfang der marinen Nahrungskette zu analysieren: Neben Algen und einzelligen Lebewesen des Phytoplanktons sind dies vor allem die

Cyanobakterien. Im riesigen Ökosystem Ozean spielen sie als Kohlenstofffixierer und Sauerstofflieferanten eine wichtige Rolle. Selbst in mehr als 100 Metern Tiefe nutzen die Kleinstlebewesen das geringe Sonnenlicht, das noch bis dorthin durchdringt, um Photosynthese zu betreiben.

Die Forscher ermitteln die Gensequenzen der Meeresbewohner und vergleichen sie mit bereits bekannten Genen anderer Organismen durch leistungsfähige Computerprogramme aus der Bioinformatik. Dies liefert wertvolle Hinweise darauf, welche Funktion die neu entdeckten Gene haben und ermöglicht nachzuzeichnen, warum die Photosynthese der Kleinstlebewesen derart effizient abläuft. Dabei werden faszinierende Erkenntnisse gewonnen: Das Cyanobakterium *Prochlorococcus marinus* lebt in einer sehr nährstoffreichen, aber lichtarmen Umgebung in der Tiefe des Wassers. Die Genomforscher fanden heraus, dass es nur ein sehr sparsam aufgebautes Erbgut besitzt, um sich dieser Umgebung anzupassen. Es umfasst nur 1.800 Gene. Gleichzeitig hat es den kleinsten bekannten Photosyntheseapparat, den man bei einem frei lebenden, Kohlenstoffdioxid fixierenden Organismus kennt.

Dieses Genomprojekt liefert nicht nur Informationen über Aufbau und Funktion interessanter Gene. Es stellt darüber hinaus auch eine Bestandsaufnahme dar, mit der die ungeheure Artenvielfalt der Cyanobakterien erfasst werden kann. Dies war bisher nicht möglich, weil sich die Mikroorganismen morphologisch kaum unterscheiden. Mit den Methoden der Proteomforschung gewinnt man darauf aufbauend ein tieferes Verständnis der biologischen Vorgänge, die zu nutzbringenden Produkten aus Meeresorganismen führen.

Hoffnungen wecken die vielfältigen Stoffwechselprodukte der Mikroben auch für die Medizin. Dies gilt zum Beispiel für das Cyanobakterium *Lyngbya majuscula*, das vor allem in Korallenriffen vorkommt und ausbleichende Riffe überwuchert. Unter seinen mehr als 200 bioaktiven Stoffen finden sich Antibiotika, Substanzen, die Tumorwachstum und Entzündungen hemmen, sowie Stoffe, die gegen Viren wirken.



9-1

## ■ 9.2 Perspektiven für die Medizin – kein bisschen schwammig

Schwämme produzieren eine Vielzahl von Substanzen, die sie unter anderem vor Fressfeinden schützen und ein Überwachsen verhindern. Aus ihnen stammen sogar 50 Prozent der marinen Naturstoffe, die jährlich neu entdeckt werden. Häufig bilden nicht die Schwämme selbst diese Substanzen, sondern andere Organismen wie Pilze, Bakterien und Mikroalgen, die mit ihnen Lebensgemeinschaften eingegangen sind. Zahlreiche Substanzen mit großem Nutzen für den Menschen wurden bereits entdeckt. Schwamm-Kollagen beispielsweise kann als Wirkstoff in Cremes eingesetzt werden. Ein Anti-Herpes-Mittel aus Schwämmen befindet sich derzeit in der Arzneimittelentwicklung und zahlreiche neu entdeckte Wirkstoffe wecken Hoffnung für die Krebsmedizin.

Dazu zählt Sorbicillacton A, ein Leukämie-Wirkstoff, den die Forscher im Mittelmeerschwamm *Ircinia fasciculata* entdeckten. Die Substanz stammt allerdings aus dem Pilz *Penicillium chrysogenum*, der in Symbiose mit *Ircinia* lebt. Anfänglich stellte der neu entdeckte Stoff die Wissenschaftler vor ein Mengenproblem: Seine geringe Konzentration reichte nur für die Bedürfnisse des Schwamms, nicht aber für die Arzneimittelgewinnung. Das biotechnologische Verfahren der Zellkultur brachte die Lösung. Dabei nutzen die Forscher das ungewöhnliche Phänomen, dass der Schwamm in calcium- und magnesiumfreiem Meerwasser in einzelne Zellen zerfällt, die sich in normalem Meerwasser wieder zu einem funktionsfähigen Schwamm zusammenfügen. Gibt man zu der Kultur bestimmte Botenstoffe und Salze hinzu, bilden die Einzelzellen jedoch kleine kugelförmige Verbände. So können sie nicht nur langfristig in Plastikschaalen kultiviert werden, sondern lassen sich auch von ihrem „Lebenspartner“ *Penicillium chrysogenum* leicht trennen. Dieser wurde anschließend separat für die Wirkstoffproduktion in Zellkultur genommen. Mit Erfolg: Im Juli 2006 war Sorbicillacton A in Fermentern bereits im 100-Gramm-Maßstab herstellbar und wurde in vor-klinischen Arzneimittelprüfungen getestet.

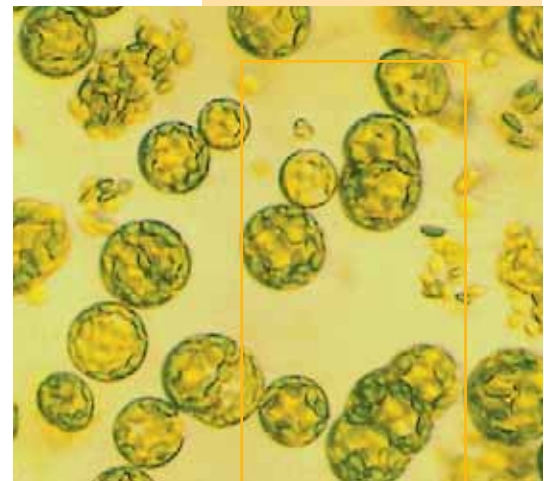
## ■ 9.3 Meeresalgen statt Karotten

Biotechnologie aus dem Meer kann auch zu einer gesünderen Ernährung beitragen. Karotten und andere Gemüsearten enthalten große Mengen Carotinoide, die nicht nur die herrlichen roten Farben hervorrufen, sondern auch als Bausteine für die Bildung lebenswichtiger Vitamine dienen. Sie können als Schutzsubstanzen nachweislich das Krebsrisiko senken. Um den Bedarf des Körpers an diesen Stoffen zu decken, müsste man täglich fünf carotinreiche Mahlzeiten zu sich nehmen. Deshalb werden Carotinoide vielen unserer Lebensmittel ergänzend hinzugefügt. Sie werden jedoch nicht nur aus Gemüse oder auf chemischem Weg gewonnen. Hier kommt die „blaue Biotechnologie“ ins Spiel:

Die australische Meeresalge *Dunaliella salina* produziert über 30 verschiedene Carotinoide. Die wichtigsten sind Beta-Carotin (all-trans), Beta-Carotin (9-cis), Beta-Carotin (13-cis), Beta-Carotin (15-cis), Alpha-Carotin, Cryptoxanthin, Zeaxanthin, Lutein und Lycopin. Dieser hohe Carotingehalt verleiht der Alge eine orangerote Farbe.

Angesichts der besonders intensiven Sonneneinstrahlung auf der Südhalbkugel vermutet man, dass sich die Alge auf diese Weise besonders effizient gegen ultraviolette Strahlung des Sonnenlichts und die dadurch verursachte Bildung schädlicher Sauerstoffradikale schützt.

Mit Carotinoiden aus der Alge kommt dieser Schutz auch dem Menschen zugute, denn die wertvollen Stoffe schützen die Haut und verlangsamen zusammen mit den ebenfalls antioxidativ wirkenden Vitaminen C und E deren Alterung.



## ■ Weiter im Web

Auf folgenden Internetseiten erhalten Sie ergänzende Informationen rund um die Biotechnologie:

### ■ Informationsportale

bioSicherheit – Gentechnik, Pflanzen, Umwelt  
[www.biosicherheit.de](http://www.biosicherheit.de)

biotechnologie.de – eine Initiative vom Bundesministerium für Bildung und Forschung  
[www.biotechnologie.de](http://www.biotechnologie.de)

Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA)  
[www.efsa.europa.eu](http://www.efsa.europa.eu)

Landkarte der Biotechnologiefirmen in Deutschland (engl.), Deutsche Gesellschaft für chemische Technik und Biotechnologie e. V. (DECHEMA)  
[www.biosme.org](http://www.biosme.org)

Schülerlabor in Deutschland:  
Lernort Labor – Zentrum für Beratung und Qualitätsentwicklung (LELA)  
[www.lernort-labor.de](http://www.lernort-labor.de)

TransGen – Transparenz für Gentechnik bei Lebensmitteln  
[www.transgen.de](http://www.transgen.de)

### ■ Verbände und Institutionen

Verband der Chemischen Industrie e. V.  
[www.vci.de](http://www.vci.de)

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)  
[www.bfr.bund.de](http://www.bfr.bund.de)

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)  
[www.bmbf.de](http://www.bmbf.de)

Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)  
[www.bpi.de](http://www.bpi.de)

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)  
[www.bvl.bund.de](http://www.bvl.bund.de)

Deutsche Bundesstiftung Umwelt  
[www.dbu.de](http://www.dbu.de)

Deutsche Industrievereinigung Biotechnologie (DIB)  
[www.dib.org](http://www.dib.org)

Europäischer Verband der Bioindustrie (EuropaBio)  
[www.europabio.org](http://www.europabio.org)

Industrieverband Körperpflege- und Waschmittel e. V. (IKW)  
[www.ikw.org](http://www.ikw.org)

Industrieverband Agrar e. V. (IVA)  
[www.iva.de](http://www.iva.de)

Robert-Koch-Institut (RKI)  
[www.rki.de](http://www.rki.de)

Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB)  
[www.tab.fzk.de](http://www.tab.fzk.de)

Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VfA)  
[www.vfa.de](http://www.vfa.de)

Zulassungen für gentechnisch hergestellte Arzneimittel in Deutschland  
[http://www.vfa.de/de/forschung/am\\_entwicklung/amzulassungen\\_gentec.html](http://www.vfa.de/de/forschung/am_entwicklung/amzulassungen_gentec.html)



## ■ Glossar

### A

#### ■ Adenin

Bestandteil (Base) der Nukleinsäuren, Purin-Abkömmling; Abkürzung: A.

#### ■ Aminosäure

Baustein der Proteine; es gibt insgesamt 20 verschiedene Aminosäuren in Proteinen.

#### ■ Antibiotikum

Stoffwechselprodukt von Mikroorganismen (Bakterien, Pilze), das in geringen Konzentrationen andere Mikroorganismen in ihrem Wachstum hemmt.

#### ■ Antibiotika-Resistenz

Fähigkeit von Mikroorganismen, durch Synthese von bestimmten Stoffen die Wirkung von Antibiotika aufzuheben (z. B. das Enzym Penicillinase spaltet Penicillin und macht es damit unwirksam).

#### ■ Antibiotikaresistenzgene

Gene, die der Wirtszelle die Fähigkeit verleihen, in Gegenwart eines Antibiotikums zu leben und sich zu vermehren.

#### ■ Antigene

Fremdstoffe, die das Immunsystem zur Produktion von Antikörpern anregen.

#### ■ Antikörper

Körpereigene Proteine (Immunglobuline), die im Verlauf einer Immunantwort von den B-Lymphozyten gebildet werden. Sie erkennen in den Körper eingedrungene Fremdstoffe (z. B. Bakterien) und helfen im Rahmen einer umfassenden Immunantwort, diese zu bekämpfen.

#### ■ Autoradiogramm

Abbild, das durch radioaktive Strahlung auf einem Röntgenfilm entsteht.

### B

#### ■ Bakterien

Mikroskopisch kleine, einzellige Lebewesen, die zu den Prokaryoten gehören.

#### ■ Bakteriophage

Auch: Phage. Virus, das ausschließlich Bakterien infiziert. Phagen werden in der Gentechnik häufig als Vektoren benutzt.

#### ■ Base

Bestandteil von Nukleinsäuren. Es gibt vier verschiedene Basen: Adenin, Guanin (Purinabkömmlinge), Cytosin und Thymin bzw. Uracil (Pyrimidinabkömmlinge). In der RNA ersetzt Uracil die Base Thymin.

#### ■ Basenpaar

Die vier Basen liegen in der DNA-Doppelhelix immer als Paare vor. Aufgrund der chemischen Struktur ist eine Paarbildung nur zwischen A und T (DNA) bzw. A und U (RNA) sowie C und G möglich. A und T (U) sowie C und G werden deshalb auch als komplementär bezeichnet.

#### ■ Basentriplett

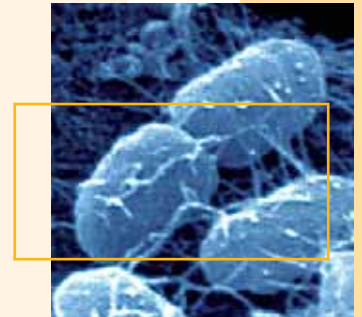
-> Codon

#### ■ Biotechnologie

Alle Methoden und Verfahren, um biologische Systeme zu erforschen und die daraus gewonnenen Erkenntnisse nutzbringend anzuwenden.

#### ■ Boten-RNA

-> mRNA



## C

### ■ cDNA

complementary/copy DNA.

DNA, die mit Hilfe eines viralen Enzyms (Reverse Transkriptase) nach Vorlage einer mRNA synthetisiert wird. Diese DNA ist zur ursprünglichen mRNA komplementär.

### ■ Chromosom

Unter dem Mikroskop sichtbare Träger der Erbanlagen. Die Anzahl der im Zellkern vorhandenen Chromosomen ist artspezifisch. Beim Menschen sind es zweimal 23. Mit Ausnahme der Geschlechtschromosomen liegen Chromosomen in Körperzellen sowie in befruchteten Eizellen paarweise als sog. homologe Chromosomen vor. In den Keimzellen ist nach Abschluss der Reifungsteilungen nur ein einfacher Chromosomensatz vorhanden.

### ■ Codon

Abfolge von drei Basen, die die Information für eine Aminosäure oder ein Stoppsignal enthält. Insgesamt gibt es  $4^3 = 64$  verschiedene Codons. Ebenso: lineares Basentriplett einer mRNA, die in der Translation für eine Aminosäure codiert.

### ■ Cytoplasma

Zellplasma; lichtmikroskopisch betrachtet mehr oder weniger unstrukturierter Teil einer Zelle.

### ■ Cytosin

Bestandteil (Base) der Nucleinsäuren, Pyrimidin-Abkömmling, Abkürzung: C.

## D

### ■ Desoxyribonuklease

DNase; Enzym, das einzelsträngige und doppelsträngige DNA abbaut.

### ■ Desoxyribonukleinsäure

DNA; doppelsträngiges, helikales Makromolekül, in dem die gesamte Erbinformation eines Organismus codiert ist.

### ■ Diabetes

Zuckerkrankheit, hervorgerufen durch den Mangel an Insulin.

### ■ Diploid

Körperzellen besitzen einen doppelten Chromosomensatz (z. B. Mensch  $2 \times 23$  Chromosomen). Einer stammt von der Mutter, der andere vom Vater.

### ■ DNA

Desoxyribonukleinsäure trägt die genetische Information. In den Chromosomen liegt sie als hochkondensiertes, fadenförmiges Molekül vor.

### ■ DNA-Ligase

Enzym, das DNA-Fragmente miteinander verknüpft; wird in der Gentechnik als molekularer „Kleber“ eingesetzt.

### ■ DNA-Polymerase

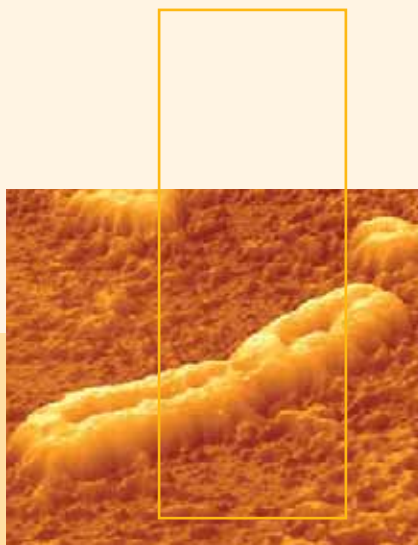
Enzym, das die Synthese von DNA nach einer DNA-Vorlage katalysiert (z. B. bei der Replikation). Wird vielfach in der Gentechnik zur Herstellung von DNA-Stücken „im Reagenzglas“ verwendet.

### ■ DNase

-> Desoxyribonuklease

### ■ Doppelhelix

Struktur der DNA, zwei spiralgewundene Einzelstränge.



## E

### ■ Eiweiß

-> Protein

### ■ Empfängerorganismus

Organismus, in den fremde DNA eingeführt wird.

### ■ Enzyme

Katalysatoren in der lebenden Zelle. Enzyme ermöglichen die chemischen Umsetzungen im Organismus, die als Stoffwechsel bezeichnet werden.

### ■ Endonuklease

Enzym, das innerhalb einer Nukleinsäure schneidet.

### ■ Escherichia coli

*E. coli*; Colibakterium, das im menschlichen Darm vorkommt.

Varianten dieses Colibakteriums (*E. coli* K12), denen bestimmte überlebensnotwendige Eigenschaften des Wildtypbakteriums fehlen, werden in der Gentechnik häufig als so genannter Empfängerorganismus für die Klonierung von rekombinanten DNA-Molekülen eingesetzt.

### ■ Eukaryoten

Organismen, deren Zellen einen Zellkern und Organellen besitzen. Zu den Eukaryoten gehören Protozoen (Einzeller), Algen, Pilze, Pflanzen und Tiere (einschließlich Mensch).

### ■ Expression

-> Genexpression

### ■ Expressionsplasmid

Plasmid (auch: Vektor), das in einer bestimmten Wirtszelle (z. B. *E. coli*, Zellkultur) die Umsetzung eines Gens in das Protein ermöglicht. Er enthält alle Regulationselemente, die hierfür nötig sind.

## F

### ■ Fermenter

Gärtank, in dem Bakterien oder Zellkulturen vermehrt werden.

## G

### ■ Gelelektrophorese

Methode, um in ein Gel eingebettete Nukleinsäuremoleküle oder Proteine aufgrund ihrer Beweglichkeit in einem elektrischen Feld aufzutrennen. Die verwendeten Gele bestehen aus Agarose oder Polyacrylamid.

### ■ Gen

Teil der Erbinformation, der für die Ausprägung eines Merkmals verantwortlich ist. Es handelt sich hierbei um einen Abschnitt auf der DNA, der die genetische Information zur Synthese eines Proteins oder einer funktionellen RNA (z. B. tRNA) enthält.

### ■ Genetischer Code

Der genetische Code legt die Zuordnung der 64 Codons der DNA bzw. der mRNA zu den 20 Aminosäuren und 3 Stopcodons fest.

### ■ Genetischer Fingerabdruck

Die Anordnung bestimmter DNA-Stücke ergibt für jede Person ein charakteristisches Muster.

### ■ Gentechnisch veränderter Organismus

Organismus, dessen genetisches Material in einer Weise verändert worden ist, wie sie unter natürlichen Bedingungen durch Kreuzen oder natürliche Rekombination nicht vorkommt.

### ■ Genexpression

Biosynthese eines Genprodukts (= Umsetzung der genetischen Information in Proteine). Sie erfolgt in der Regel als Transkription von DNA zu mRNA und anschließender Translation von mRNA zu Protein.



■ **Genom**

Die gesamte Erbsubstanz eines Organismus. Jede Zelle eines Organismus verfügt in ihrem Zellkern über die komplette Erbinformation.

■ **Gentechnik**

Sammelbegriff für verschiedene molekularbiologische Techniken. Sie ermöglicht, DNA-Stücke unterschiedlicher Herkunft neu zu kombinieren, in geeigneten Wirtszellen zu vermehren und zu exprimieren.

■ **Gentechnikgesetz**

Das deutsche Gesetz zur Regelung der Gentechnik (GentG) wurde 1990 erstmals als Bundesgesetz erlassen, um die Nutzung der Gentechnik und die Verhütung möglicher Gefahren gesetzlich zu regeln.

<http://www.gesetze-im-internet.de/gentg/>

■ **Gentransfer**

Die Übertragung eines Gens in Empfängerzellen.

■ **Glykoprotein**

Proteine, welche noch Polysaccharidketten (Mehrfachzucker) gebunden haben (N-Acetylhexosamine, Galaktose, Mannose, Glucose).

■ **Glykosylierung**

Eine Gruppe von chemischen oder enzymatischen Reaktionen, bei denen Kohlenhydrate und deren Verbindungen an andere Moleküle angekoppelt werden.

■ **Guanin**

Bestandteil (Base) der Nucleinsäuren, Purin-Abkömmling; Abkürzung: G.

**H**

■ **Hormon**

Protein, das als Botenstoff von seinem Entstehungsort zu seinem Zielort transportiert wird (häufig über das Blut) und dort eine Reaktion in der Zelle auslöst. Insulin wird z. B. in der Bauchspeicheldrüse produziert, gelangt über das Blut zum Muskel und sorgt dort für eine Senkung des Blutzuckerspiegels.

■ **Hybridisierung**

Zusammenlagerung einzelsträngiger, auch nicht zusammengehöriger Nucleinsäuremoleküle (z. B. DNA-RNA) über Wasserstoffbrücken zwischen den komplementären Basen.

**I**

■ **Immunologie**

Wissenschaft, die sich u. a. mit den Abwehrreaktionen von Mensch und Tier gegen Organismen wie Bakterien, Pilze und Viren, aber auch mit Abwehrreaktionen gegen fremde Zellen und Gewebe bzw. gegen eigene Zellen und Gewebe (Autoimmunreaktionen) beschäftigt.

■ **Insulin**

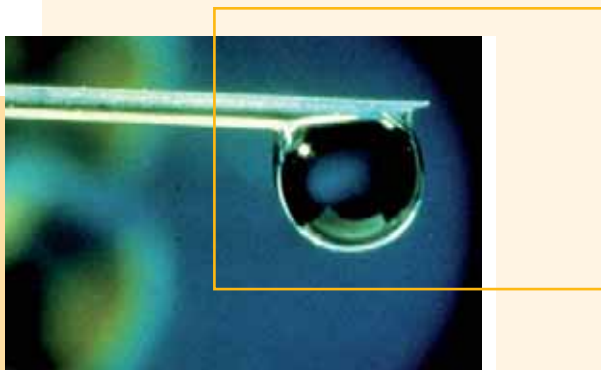
Hormon, das in den  $\beta$ -Zellen der Langerhans'schen Inseln der Bauchspeicheldrüse gebildet wird und die Senkung des Blutzuckerspiegels bewirkt. Zuckerkranken (Diabetikern) fehlt dieses Hormon.

■ **In vitro**

„Im Reagenzglas“ (lat.), d. h. außerhalb des Organismus.

■ **In vivo**

„Im Leben“ (lat.), d. h. im Organismus.



## K

### ■ Katalysator

Reaktionsbeschleuniger

### ■ Klon

Bakterien- oder Zellkolonie, die sich durch Teilung aus einer einzigen Zelle bildet. Alle Zellen dieser Kolonie besitzen eine identische genetische Ausstattung.

a) Klonierung/Klonieren: In-vitro-Neukombination von DNA und deren Vermehrung in Wirtszellen.

b) Erzeugung genetisch identischer Zellen (Mehrlinge) durch Zellteilung oder Kerntransplantation.

### ■ Komplementär

-> Basenpaar

## L

### ■ Ligase

Enzym, das DNA-Moleküle über eine Phosphodiesterbrücke zwischen einem 5'-Phosphat-Ende und einem 3'-OH-Ende miteinander verbinden kann.

### ■ Lipide

Fette und fettähnliche Substanzen.

## M

### ■ Markergen

Gen, das einem fremden Organismus eine leicht erkennbare Eigenschaft vermittelt.

### ■ Messenger-RNA

mRNA; Ribonukleinsäure, die von einer DNA transkribiert wird und Codons für die Aminosäuresequenz eines Proteins enthält.

### ■ mRNA

-> Messenger-RNA

### ■ Mutation

Jede Veränderung des Erbguts (z. B. Austausch einer Base; Umstellung einzelner DNA-Abschnitte, Einfügung zusätzlicher Basen, Verlust von Basen oder ganzen DNA-Abschnitten).

Mutationen kommen ständig in der Natur vor (z. B. ausgelöst durch UV-Strahlen, natürliche Radioaktivität) und sind die Grundlage der Evolution.

## N

### ■ Nuklease

Enzym, das DNA oder RNA spaltet, indem Phosphodiesterbrücken hydrolysiert werden.

### ■ Nukleinsäuren

DNA und/oder RNA.

### ■ Nukleosid

Stickstoffhaltige Base (z. B. Adenin, Guanin, Thymin, Cytosin, Uracil), an die ein Zuckermolekül gebunden ist.

### ■ Nukleotide

Bausteine der Nukleinsäuren. Sie setzen sich aus einer Base, einem Zuckerrest und drei Phosphatgruppen zusammen. Bei der DNA- bzw. RNA-Synthese werden Nukleotide miteinander über eine Phosphodiesterbindung verknüpft. Dabei werden zwei Phosphatgruppen abgespalten.

### ■ Nukleus

Zellkern einer eukaryotischen Zelle, der das genetische Material enthält und von einer Membran umschlossen wird.

## O

### ■ Organelle

Subzelluläre Partikel, die von einer eigenen Membran umschlossen sind und denen bestimmte Funktionen zugeordnet werden können (z. B. Mitochondrien, Golgi-Apparat, Chloroplasten, Lysosomen). Sie kommen nur bei Eukaryoten vor.

### ■ Organismus

a) Jede biologische Einheit, die fähig ist, sich zu vermehren und selbstständig, d. h. ohne fremde Hilfe, zu existieren (Mikroorganismen, Pilze, Pflanzen, Tiere einschließlich Mensch).

b) Legaldefinition aus dem Gentechnikgesetz: „Jede biologische Einheit, die fähig ist, sich zu vermehren oder genetisches Material zu übertragen.“ Diese Definition erfasst auch Viren und Viroide. Folglich fallen gentechnische Arbeiten mit diesen Partikeln unter die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes.

## P

### ■ Pathogen

Fähig, eine Krankheit zu verursachen. Man unterscheidet zwischen human-, tier- und pflanzenpathogenen Erregern, die eine Krankheit spezifisch bei Mensch, Tier oder Pflanze hervorrufen.

### ■ PCR (Polymerase Chain Reaction)

Polymerase-Kettenreaktion; Methode, mit der DNA-Abschnitte „im Reagenzglas“ vervielfacht werden.

### ■ Penicillin

Stoffwechselprodukt des Pilzes *Penicillium* mit antibiotischer Wirkung (Antibiotikum). Es stört die Zellwandbildung bei Bakterien und verhindert dadurch deren Vermehrung, ohne sie abzutöten (d. h. es wirkt bakteriostatisch).

### ■ Phage

Kurzbezeichnung für Bakteriophage – ein Virus, das sich in Bakterien vermehrt.

### ■ Plasmid

Extrachromosomales, ringförmiges DNA-Molekül, das bei Bakterien und Hefen vorkommt und sich unabhängig vom Hauptchromosom vermehren kann. Häufig tragen Plasmide Gene für Resistenzfaktoren (z. B. gegen Antibiotika), die den Trägern einen Selektionsvorteil vermitteln. Wenn die Gegenwart eines Plasmids für ein Bakterium keinen Überlebensvorteil bietet, dann verliert es dieses mit der Zeit. Plasmide mit Transfergenen können von einem Bakterium auf ein anderes übertragen werden.

### ■ Polymer

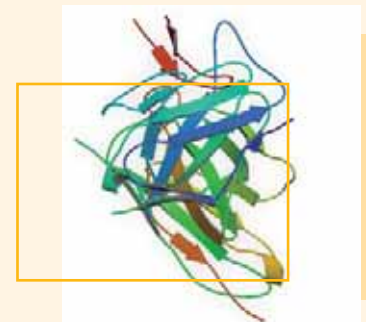
Lange Sequenz von monomeren, molekularen Bausteinen.

### ■ Prokaryoten

Einzellige Organismen, die weder Zellkern noch Organellen besitzen (z. B. Bakterien, Blaualgen).

### ■ Proteinbiosynthese

Zelluläre Synthese von Proteinen; umfasst Transkription und Translation.



### ■ Proteine

Eiweiße, Eiweißstoffe; hochmolekulare Verbindung aus Aminosäuren.

Sie übernehmen vielfältige Funktionen in der Zelle und stellen mehr als 50 % der organischen Masse.

### ■ Purin

Stickstoffhaltige, basische Doppelringssysteme; Adenin und Guanin sind Purine der DNA und RNA.

■ **Pyrimidin**

Stickstoffhaltige, basische, einfache Ringsysteme:  
Cytosin und Thymin sind Pyrimidine der DNA.  
Cytosin und Uracil sind Pyrimidine der RNA.

R

■ **Rekombinante DNA**

Experimentell verknüpfte DNA (z. B. Plasmid-DNA und neu zu exprimierende DNA aus einem anderen Organismus).

■ **Rekombination**

Vorgang, bei dem DNA neu kombiniert wird. Als natürlicher Prozess findet Rekombination bei der geschlechtlichen Vermehrung während der Meiose statt. Bei der In-vitro-Rekombination werden mit Hilfe molekulargenetischer Methoden DNA-Abschnitte unterschiedlicher Herkunft miteinander verknüpft.

■ **Replikation**

Verdoppelung der DNA-Doppelhelix.

■ **Resistenzgene**

Gene, die vor allem bei Bakterien und Hefen auf Plasmiden lokalisiert sind und für Faktoren kodieren, die die Zellen, z. B. gegenüber Antibiotika oder Schwermetallen, widerstandsfähig machen. In der Mikrobiologie und der Gentechnik werden häufig Antibiotikaresistenzgene als selektive Marker für Vektoren verwendet, um deren Anwesenheit in einer Zelle zu überprüfen.

■ **Restriktionsendonuklease**

-> Restriktionsenzym

■ **Restriktionsenzym**

Enzym, das palindromische Sequenzen auf der DNA erkennt und zerschneidet.

■ **Restriktionsfragment**

Ein durch eine an einem Palindrom schneidende Restriktionsendonuklease entstandenes DNA-Fragment.

■ **Retroviren**

Das Erbmaterial dieser Viren besteht aus RNA. Nach Umschreibung von RNA in DNA bauen sich die Retroviren in das Erbgut der Wirtszelle ein, um sich zu vermehren. Häufigste Gen-Taxis für Gentransfer, da Retroviren auch in sie eingebaute Gene in Zellen einschleusen. Retroviren schleusen sich jedoch nur in sich vermehrende Zellen ein, nicht aber in ruhende Zellen.

■ **Reverse Transkriptase**

Polymerase, die mit RNA als Vorlage die komplementäre DNA synthetisiert; wird in der Gentechnologie zur Herstellung von cDNA aus RNA benutzt. Ursprünglich aus Retroviren isoliert.

■ **Rezeptoren**

Moleküle, die u. a. auf Zelloberflächen anzutreffen sind und die in der Lage sind, ein genau definiertes Molekül – ihren Liganden – zu binden. Das Zusammentreffen von Ligand und Rezeptor kann eine Abfolge von Reaktionen innerhalb der Zelle auslösen.

■ **Ribonuklease**

Enzym, welches RNA hydrolytisch abbaut.

■ **Ribonukleinsäure**

RNA; entsteht durch DNA-abhängige RNA-Polymerase. Dient als Informationsvorlage bei der Proteinbiosynthese, bildet das Genom von RNA-Phagen.

■ **Ribosom**

Protein-Nukleinsäurekomplex zur Proteinbiosynthese unter Verwendung von mRNA als Vorlage.

■ **RNA**

ribonucleic acid = Ribonukleinsäure.  
Einzelsträngige Nukleinsäure, der DNA sehr ähnlich. Sie besteht ebenfalls aus einem Zuckerphosphat-Rückgrat sowie einer Abfolge von vier Basen. Allerdings handelt es sich beim Zuckermolekül um Ribose und anstelle von Thymin enthält die RNA die Base Uracil.

## S

### ■ Screening

Verfahren zum Herausfinden eines gewünschten Klons, z. B. aus einem cDNA-Gemisch, oder zum Durchsuchen von Substanzbibliotheken nach Kandidaten für Pharmawirkstoffe.

### ■ Selektion

Herausfinden eines gentechnisch veränderten Organismus anhand neu eingebrachter Eigenschaften (z. B. Antibiotikaresistenz).

### ■ Sequenz

Abfolge der Basen Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin auf der DNA (bzw. Uracil statt Thymin bei RNA).

### ■ Sequenzierung

a) DNA-Sequenzierung:

Methode zur Entschlüsselung der Erbinformation durch Ermittlung der Basenabfolge.

b) Protein-Sequenzierung:

Methode zur Ermittlung der Aminosäureabfolge.

### ■ Sonde

Markierte RNA oder DNA, die mit einer gesuchten Sequenz binden (hybridisieren) kann.

### ■ Spenderorganismus

Organismus, aus dem die übertragene DNA ursprünglich stammt.

### ■ Stereochemie

Die Stereochemie befasst sich mit den Reaktionen und Eigenschaften von Molekülen unter der Berücksichtigung der räumlichen Struktur. Die chemischen und physikalischen Eigenschaften eines Moleküls resultieren aus der dreidimensionalen Anordnung seiner Atome im Raum und damit aus der Elektronenverteilung im Molekül.

## T

### ■ Thymin

Bestandteil (Base) der Nukleinsäuren, Pyrimidin-Abkömmling, Abkürzung: T.

### ■ Transformation

Natürliche Fähigkeit mancher Bakterienarten, freie DNA aus der Umgebung durch ihre Zellwand hindurch aufzunehmen. In der Gentechnik wird die Transformation häufig dazu benutzt, um rekombinante Plasmide, z. B. in *E. coli*, einzuschleusen. Hierbei handelt es sich um eine modifizierte Form der natürlichen Transformation.

### ■ Transgene Organismen

Organismen (Mikroorganismen, Tiere, Pflanzen), denen mit Hilfe gentechnischer Methoden ein fremdes Gen eingeführt worden ist, das von Generation zu Generation weitervererbt wird. Transgene Organismen sind somit gentechnisch veränderte Organismen.

### ■ Transkription

Synthese eines einzelsträngigen RNA-Moleküls (mRNA) nach der Vorlage der doppelsträngigen DNA (= Umschreibung von DNA in RNA).

### ■ Translation

Prozess, bei dem die Basensequenz der mRNA in die Aminosäuresequenz des Proteins übersetzt (translatiert) wird. Dieser Vorgang findet an den Ribosomen statt. Nach der Vorlage eines einzigen mRNA-Moleküls können zahlreiche Proteinmoleküle synthetisiert werden.

### ■ Triplet

Abfolge von 3 Nukleotiden innerhalb der DNA.

### ■ t-RNA

->Transfer-RNA

### ■ Trypsin

Protease (Protein spaltendes Enzym), die in der Bauchspeicheldrüse gebildet wird.

Spaltet zwischen den Aminosäuren Lysin und Arginin.

## U

### ■ Uracil

Bestandteil (Base) der Ribonukleinsäuren, Pyrimidin-Abkömmling, Abkürzung: U. Ersetzt in RNA-Molekülen die Base Thymin.

## V

### ■ Vakzin

Impfstoff (Vakzination = Impfung).

### ■ Vektor

DNA-Vehikel, das sich in einer Zelle autonom replizieren kann (Replikation) und mit dessen Hilfe Fremd-DNA in eine Zelle eingeschleust wird. Vektoren (Plasmid oder Virus) sind wichtige Werkzeuge der Gentechnik zum Klonieren rekombinanter DNA.

### ■ Virus

Infektiöses Partikel (keine Zelle!), das aus einer Proteinhülle und aus einem Genom (DNA oder RNA) besteht. Um sich vermehren zu können, ist es vollständig auf die Stoffwechsellösungen lebender Zellen von so genannten Wirtsorganismen (z. B. Bakterien für Phagen, Leberzellen für Hepatitis-A-Virus) angewiesen.

## W

### ■ Wirtszelle, -organismus

Zellsystem, in dem man rekombinierte DNA vermehren kann.

## Z

### ■ Zellkern

Membransumgeschlossenes Kompartiment eukaryotischer Zellen, in dem die Chromosomen lokalisiert sind.

