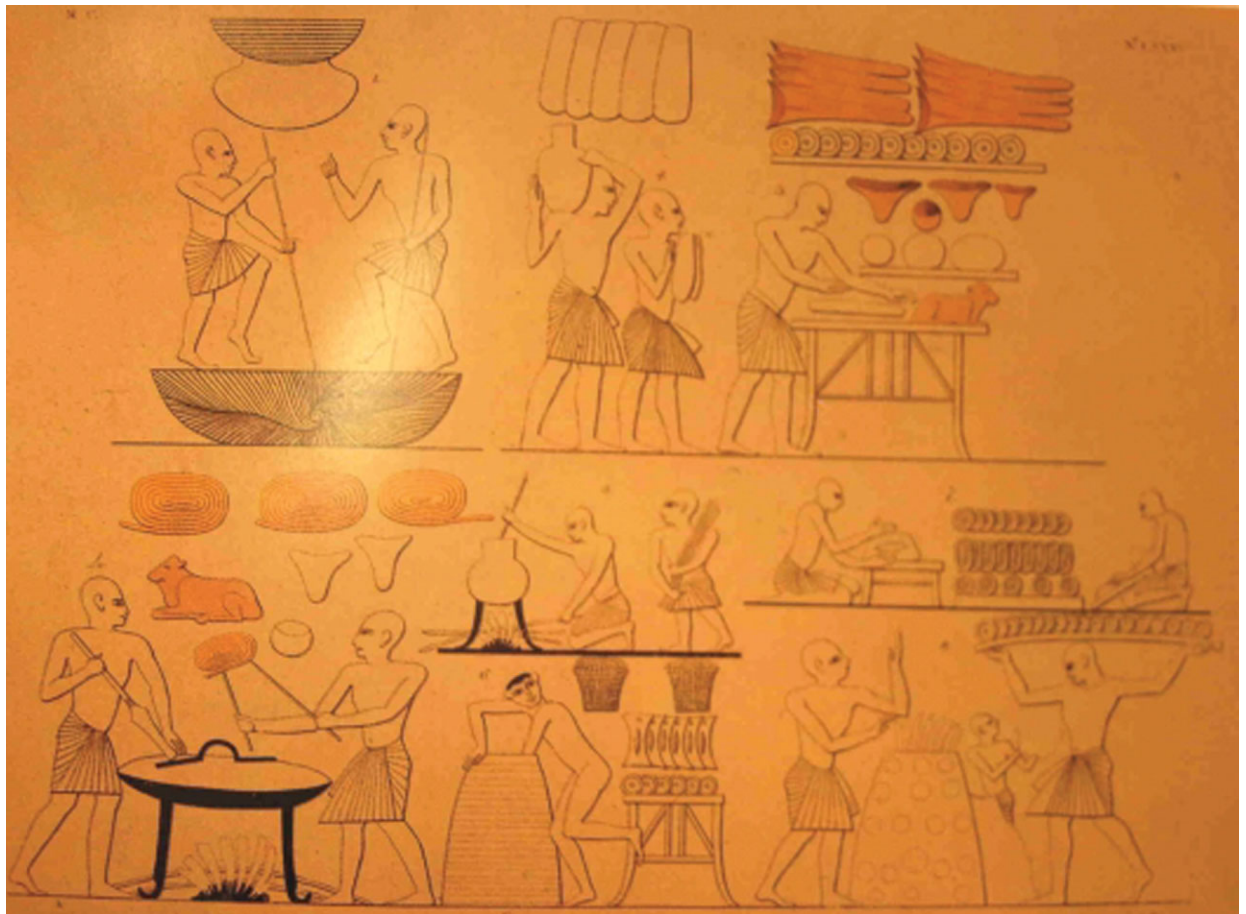


Abb. 1 Bäckerei am Hofe Pharaos Ramses III; Wandzeichnung in thebanischer Pyramide ca. 1400 v. Chr. [10].



Vom Wein zum Penicillin

5000 Jahre Biotechnologie

ROLAND ULBER | KONRAD SOYEZ

(...) nicht wusste Enkidu, was Brot war und wie man es zu essen pflegt. Auch Bier hat er noch nicht gelernt zu trinken. Da öffnete die Frau ihren Mund und sprach zu Enkidu: „Iss nun das Brot, o Enkidu, denn das gehört zum Leben, trink auch vom Bier, wie es ist des Landes Brauch. (...) Er trank Bier – sieben Becher. Sein Geist entspannte sich, er wurde ausgelassen. Sein Herz war froh und sein Gesicht strahlte. (...) In dieser Verfassung wusch er sich und wurde so ein Mensch. (...)“

– Gilgamesch-Epos ca. 3.000 v. Chr. –

Wirkprinzipien als Ordnungskriterium

Die Biotechnologie ist ein gewichtiger Forschungsschwerpunkt im 21. Jahrhundert. Wo aber liegt der Ursprung dieser Technologie? Ist sie wirklich ein „junge“ Technologie oder liegen ihre Ursprünge nicht viel weiter zurück?

Versucht man, historische Beispiele und Daten einer Geschichte der Biotechnologie unter technologisch interpretierendem Aspekt zu betrachten, so sollte die Erkennung und Anwendung der zugrunde liegenden Wirkprinzipien im Vordergrund stehen. So lassen sich verschiedene Etappen unterscheiden, innerhalb derer sich entscheidende Wandlungen vollzogen und charakteristische Produkte oder Produktgruppen erzeugt wurden [11]:

- altertümliche Biotechnologie (von den Anfängen bis 1866)

- die Pasteur-Ära (1866 bis 1940)
- die Antibiotika-Ära (1940 bis 1960)
- die Nach-Antibiotika-Ära (1960 bis 1975)
- die moderne Biotechnologie (ab etwa 1975)

Die altertümliche Biotechnologie

Diese Periode ist durch die unbewusste Anwendung des biologischen Wirkprinzips und die weitgehend empirische Weiterentwicklung der eigentlichen Produktionsverfahren gekennzeichnet.

Die wahrscheinlich frühesten, seit 8000 Jahren bekannten biotechnischen Produkte sind diejenigen **alkoholischen Getränke**, die aus der spontanen Vergärung von zuckerhaltigen Säften entstanden, also z.B. aus Traubenmosten oder verdünnten Honigsäften. Die Gärungserreger stammten vom Standort. Sie besiedelten die verwendeten Rohstoffe ohne Zutun des Menschen und gelangten über die Rohstoffe in das Fermentationsmedium. Als erste Bioreaktoren dienten daher auch die Aufbewahrungsgefäße aus Ton. Folge der Fermentation war ein berauschendes, aber auch haltbares Getränk, das nicht so schnell verdarb wie die Ausgangsstoffe. Der durch bakterielle Oxidation aus dem **Wein** entstehende **Essig** ist ein ebenfalls seit Jahrtausenden bekanntes Getränk und Würzmittel.

Auch das **Bier** hat eine sehr lange Geschichte. Es unterscheidet sich aber von der Weinproduktion durch sein technologisch viel höheres Niveau: Der Zucker als Gärsubstrat musste erst durch die Verzuckerung der Stärke bei der Malzbereitung aus der pflanzeigenen Stärke gebildet werden. Wahrscheinlich ging die Bierbrauerei aus der Bäckerei (Abbildung 1) einfacher (Fladen-)Brote hervor. Basis war ein Brei aus Getreidemehl, der beim (zufälligen) Stehenlassen nach der Umwandlung der Stärke in Zucker spontan zu gären begann. Verschiedene Stammesbiere afrikanischer Völkerschaften, wie die Bantu-Biere Südafrikas, beruhen noch auf diesem Prinzip (Abbildung 2).

Bereits die vorderasiatischen Hochkulturen kannten aber die weiterentwickelte Methode und bereiteten Bier ohne den Umweg über den Brotteig durch die enzymatische Verzuckerung durch pflanzeigene Amylasen. Hopfen als Konservierungs- und Aromastoff kam viel später auf und setzte sich erst in der Mönchskultur der mittelalterlichen Klöster durch. Hier war es ein wichtiges Grundnahrungsmittel. Insbesondere in der Fastenzeit war es ein Ernährungsschwerpunkt, denn es galt „Liquidum non frangit“. Den Mönchen einiger Orden war der Genuss von bis zu 5 Litern Bier pro Tag erlaubt. Diese Tatsache legt übrigens die Vermutung nahe, dass der Gärprozess durch die eingetragenen Wildhefen im Hinblick auf den Alkoholgehalt noch nicht sonderlich effizient war.

Es gibt eine Vielzahl historischer Dokumente, die die Produktion und die Verwendung klassischer Gärungsprodukte (alkoholische Gärung und Milchsäuregärung) beschreiben. Neben dem Gilgamesch-Epos, der diesen Beitrag einleitete, ist sicherlich die Gesetzesstele des Hammurapi

FORSCHUNGSSCHWERPUNKT

Die Biotechnologie wird neben der Informationstechnologie die „Mega-Technologie“ unseres Jahrtausends sein. Die rasanteste Marktentwicklung in verschiedensten Segmenten der BioTech-Industrie hat auch die Politik auf den Plan gerufen, die viele Forschungsinitiativen startete, um die Wachstumspotentiale in den Bereichen Pharmazie, Medizin, Umwelt und Ernährung effizient zu erschließen. Eine der wichtigsten Initiativen aus deutscher Sicht ist dabei sicherlich der 1995 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) ausgeschriebene Wettbewerb „BioRegio“, der zum Ziel hatte, neue biotechnologische Forschungs- und Entwicklungszentren in Deutschland zu etablieren und somit auch neue Arbeitsplätze zu schaffen [1].

Das BMBF investierte bis zum Jahr 2002 in die geförderten Forschungsvorhaben über 76 Millionen Euro. Aus dieser Initiative ist der BioFuture-Wettbewerb [2] erwachsen, der jungen Wissenschaftlern die Gelegenheit bietet, über den Zeitraum von fünf Jahren eine eigenständige biotechnologische Forschergruppe aufzubauen. Dieses Vorhaben wurde mit weiteren 41 Millionen Euro gefördert. Eine direkte Fortsetzung fand der BioRegio-Wettbewerb 1999 unter dem Titel „BioProfile“ [3], in dem noch einmal über 50 Mill. Euro an Fördermitteln vergeben worden sind. Aus den genannten laufenden Förderprogrammen lässt sich erkennen, dass von Seiten der Bundesregierung ein großes Interesse an der Förderung der Biotechnologie in Deutschland besteht.

das bekannteste Zeugnis biotechnologischer Verfahren und Produkte aus dem Altertum [9]. Die Stele enthält eine Vielzahl von Gesetzestexten, die in alle Bereiche des täglichen Lebens hineinreichen. Ein Paragraph beschäftigt sich auch mit der Zubereitung von Bier und kann als das älteste „Reinheitsgebot“ für Bier betrachtet werden.

Die Produkte der alkoholischen Gärung haben den Menschen seit jeher sehr interessiert. Viele Völker haben Göt-

TAB. 1 | ENTWICKLUNG DER BIOTECHNOLOGIE NACH [11]

Jahr	Biotechnologischer Fortschritt
3000 v. Chr.	Alkoholische Gärung zuckerhaltiger Obstsaftes
2800 v. Chr.	Braustuben in Mesopotamien (älteste schriftliche Dokumente der Biotechnologie), Entwicklung des Sauerteiges in Ägypten
1500 v. Chr.	Phönizier gewinnen Kupfer mit Hilfe von Mikroorganismen Produktion von Sojasoße durch Schimmelpilze (China)
300 v. Chr.	Verwendung von Essig
1300	Spirulina-Mikroalgen als Nahrung bei den Azteken
1400	Produktion von Salpeter, „Industrielle“ Essigsäureproduktion
1676	Antonie von Leeuwenhoek entdeckt mit dem Mikroskop Mikroorganismen („Animalculata“)
1849	„Wiener Verfahren“ zur Produktion von Bäckerhefe
1881	Industrielle Milchsäureproduktion (Boehringer)
1893	Mikrobielle Produktion von Zitronensäure aus Zucker
1913	Belebtschlammverfahren für Kläranlagen
1915	Patent zur Verwendung von Enzymen in Waschmitteln
1914-1916	Großbetriebe der technischen Mikrobiologie zur Produktion von Glycerin und Aceton
1928	Alexander Fleming entdeckt das Penicillin
1937	Mikrobielle Produktion von Vitamin C
1941/42	Aufbau der großtechnischen Produktion von Antibiotika
1952	Industrielle Produktion des Rheumamedikaments Cortison

Abb. 2 Frauen des Volks der Makuleke in Südafrika beim Bierbrauen.



ter verehrt, die in ihren Augen für das Gelingen des Gärungsprozesses verantwortlich waren. Zu nennen sind hier sicherlich Bacchus bei den Römern und Dionysos bei den Griechen. Aber auch die Sumerer hatten mit Ninkasi eine Göttin, der das Bier geweiht war:

*(...) You are the one who soaks the malt in a jar
The waves rise, the waves fall.
Ninkasi, you are the one who soaks
the malt in a jar
The waves rise, the waves fall. (...)
Hymne an Ninkasi [7]*

Welch hohe Bedeutung das Bierbrauen auch im antiken Ägypten hatte, lässt sich daran erkennen, dass die ägyptischen Schriftgelehrten ein eigenes Schriftzeichen für Bier einführten und dass das Zeichen für Mahlzeit aus den Zeichen für Brot und Bier zusammengesetzt war.

Für den mitteleuropäischen Raum finden sich Hinweise beispielsweise in Texten von Plinius dem Älteren und Tacitus:

*(...) Als Getränk dient den Germanen ein Saft aus Gerste und Weizen, der ähnlich dem Wein vergoren ist. Die in der Nähe des Rheines wohnen, verschaffen sich auch echten Wein. Die Kost ist einfach: wildgewachsenes Obst, frisches Wildbret oder geronnene Milch. Sie kleiden sich in Felle sowie Wolle und Leinenstoffe, die sie blau färben. (...)
Tacitus; aus „Germania“ [8] ca. 100 n. Chr.*

Etwa zur gleichen Zeit teilt Plinius mit, dass die Germanen mit dem Schaum auf gärendem Bier Brot backen. In diesen Textauszügen finden sich, neben der bereits angesprochenen Produktion von Brot und Bier, weitere biotechnologische Verfahren, die noch heute so oder in einer modernisierten Form großtechnisch angewendet werden: Die Produktion von Sauermilchprodukten, Blaufarbstoff (Indigo) und Leinen. Weitere durch schriftliche Quellen belegte historische Fermentationsprodukte sind beispielsweise Sojasoße (Fermentation mittels Schimmelpilzen in China ca. 1500 v. Chr.) und Essig (ca. 300 v. Chr.). Ein Überblick findet sich in der Tabelle 1.

Biotechnologie im Mittelalter

Wenn man auch in dieser Periode noch nicht von einer Biotechnologie im Sinne der gezielten Anwendung des biologischen Wirkprinzips sprechen kann, so sind doch mit der Ausgestaltung der Prozesse Elemente wissenschaftlichen Herangehens zu erkennen und Rückwirkungen auf den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse jener Tage zu verzeichnen. Auch wird deutlich, dass nicht die bloßen Kenntnisse allein, sondern immer ein gewisser gesellschaftlicher Bedarf dazu führten, dass sich die Biotechnologie entwickelte. Fiel er weg oder kamen billigere oder bessere Konkurrenzprodukte auf, so verschwand das Bioprodukt. Ohnehin war der biotechnologische Prozess auch damals schon nur dann erfolgreich, wenn er kostengünsti-

ger zu betreiben war oder ein Alleinstellungsmerkmal aufwies.

Biotechnologie mit Knalleffekt

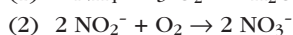
Ein Beispiel dafür ist die Salpeterproduktion der frühen Biotechnologie, die über eine Zeitspanne von 400 Jahren erhebliche Bedeutung hatte, mit der Entdeckung der Vorkommen von Chilesalpeter im 19. Jahrhundert aber schlagartig verschwand.

Um etwa 1300 war wahrscheinlich schon Jahrhunderte lang bekannt, dass Salpeter (Sal petra = Felsensalz) an den Wänden von Dunggruben ausblüht (Mauersalpeter, auch heute noch bekannt und gefürchtet). Diese Quelle reichte für die mittelalterlichen Alchemisten. Der Bedarf stieg sprunghaft, als um 1350 das Schießpulver als Mischung von Holzkohle, Schwefel und Kaliumnitrat (Kalisalpeter) aufkam. Innerhalb historisch kurzer Zeit etablierte sich eine Salpeterindustrie: In Salpeterhütten (Abbildung 3) wurden Gemenge von Erde und organischen Abfällen in Beeten angelegt. Nach einer gewissen Reifezeit wurde die Erde ausgelaugt und erneut ausgebracht.

„... Erstlich läßt man eine Hütte aufschlagen an einem Ort, dass man vier Wände frei haben kann, diese Hütte lässt man voller Erden einführen, streut Saltzlacken, Kalck und Urin, bis man der Erden genug hat, zuoberst aber des Haufens in Form eines Daches, damit sich die Luft einziehen möge. Es müssen diese Haufen allezeit mit einem eisernen Rechen erlufftet werden, wann der Anfang also gemacht, so besprengt jeden Haufen wol mit Urin umb und umb, so diese präparierte Erde also 4 Monat lang gestanden, ist dieselbe an Nitro sehr reich, dass man einen Sud haben kann. Wenn man die Erden das erstemal ausgesotten, so blümt ein gantzen Monat eher an, als im Anfang. Je öfter solche gebraucht wird, je eher sie sich ausblümt, dass letztlich alle Monat mag gesotten werden ...“
„Probirbuch“ des Königlich-Böhmischen Oberberg- und Münzmeisters Lazarus Ercker

Unter heutigem Kenntnisstand betrachtet zeigt sich, dass die Salpetermeister die für den Prozessablauf günstigsten Verhältnisse schufen: Stickstoffhaltige Medien wie Blut und Urin dienten als Substrat für Ammoniakbildner, deren Produkt (NH_3) die Salpeterbakterien (erst 1889 durch Vinogradskij entdeckt) zu Salpeter umwandeln. Den für den aeroben Prozess erforderlichen Sauerstoff erbrachte das Harken der Beete. Rückführung der Salpetererde führte zu einer Anreicherung einer stabilen und leistungsfähigen Salpeterbakterienkultur.

Im ersten Schritt wurde das im Urin enthaltene Ammonium durch *Nitrosomas* sp. in Nitrit umgewandelt (Gleichung 1). Im zweiten Schritt wurde dieses Nitrit durch *Nitrobacter* sp. zum Nitrat weiteroxidiert (Gleichung 2). Durch das „Aussotten“ wurde das gebildete Calciumnitrat herausgewaschen und konnte durch Zugabe von Pottasche (Kaliumcarbonat) in das nicht hygroskopische Kaliumnitrat überführt werden (Gleichung 3), welches zur Herstellung des Schwarzpulvers verwendet wurde.



DEFINITIONEN

Aus gängigen Definitionen der Biotechnologie ergibt sich ein sehr breites Anwendungsgebiet biotechnologischer Verfahren. In einer Definition der Europäischen Föderation Biotechnologie aus dem Jahre 1989 wurde die Biotechnologie als „(...) die integrierte Verwendung von Naturwissenschaften und Ingenieurwissenschaften mit dem Ziel der technischen Anwendung von Organismen, Zellen, Teilen davon

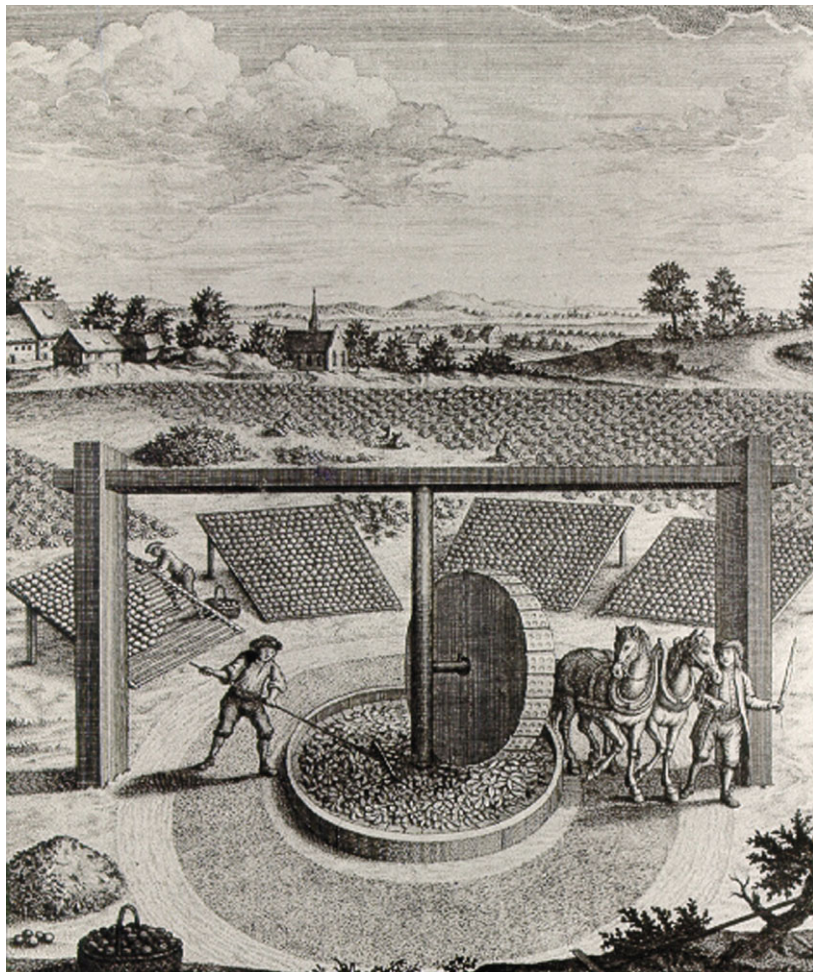
oder molekularen Analogon für Produkte und Dienstleistungen (...)“ verstanden [4]. Eine weitere Definition hebt die industrielle Ausrichtung hervor: „(...) Biotechnologie nutzt die biologische Aktivität von lebenden Zellen (Mikroorganismen, Pflanzen oder Säugerzellkulturen) oder Enzymen (Biokatalysatoren) zur Herstellung oder Umwandlung von Verbindungen in industriellen Prozessen (...)“ [5].

Bunt mit Biotech

„... Thu etwa ein Talent [neugriechische Gewichtseinheit ca. 150 kg] Waid in eine Kufe, die in der Sonne steht und nicht weniger als 15 Metreten [ca. 600 Liter] fasst, und pack ihn wohl zu. Giess dann Harn hinein, bis die Flüssigkeit den Waid überragt und lass es von der Sonne gewärmt werden. Mache aber am folgenden Tag dem Waid dadurch auf, dass du in der Sonne in ihm herumtrittst, bis er wohl gefeuchtet wird. Dies muss man aber 3 Tage lang thun ...“
Übersetzung nach dem Stockholmer Papyrus aus dem 3. oder 4. Jahrhundert n. Chr. [12]

Abb. 3 Mittelalterliche Salpeterpflanzanlage aus dem „Probirbuch“ des Lazarus Ercker (1529); Darstellung aus der Ausgabe von 1703; nach [10].





**Abb. 4 Waidmühle zur Indigo-
produktion im
17. Jahrhundert
nach [10].**

Dieser fast 2000 Jahre alte Text beschreibt die biotechnologische Produktion des Indigos aus der Färberwaidpflanze. Es war über lange Zeit einer der wenigen leuchtenden blauen Farbstoffe, der zum Färben von Wolle oder Leinen genutzt werden konnte. Aber auch für die Kriegsbemalung fand er Verwendung, wie die Überlieferung von Julius Cäsar belegt:

„... Alle Briten malen sich mit Waid an, der wild wächst und einen blauen Farbton produziert. Das gibt ihnen in der Schlacht ein schreckliches Aussehen ...“

Julius Caesar in „De Bello Gallico“ (54 v. Chr.)

*Einen Aufsatz
über Indigo finden
Sie in Chemie in
unserer Zeit 1997,
31, 121–128.*

Im Mittelalter wurde das Indigo in Waidmühlen produziert (Abbildung 4). Nach der mechanischen Vorbehandlung setzte ein Gärungsprozess den Farbstoff aus einer pflanzlichen Zuckerverbindung frei. Als Zwischenprodukt entstand das gelbliche Indoxyl, welches durch einen Oxidationsschritt in das blaue Indigo umgesetzt wird. Lag die Wäsche am Sonntag im Färbetottich, so wurde sie am Montag herausgenommen und auf dem Boden ausgebreitet. Durch den Luftsauerstoff verfärbte sich die Wäsche blau – ohne viel Zutun des Färbers. Dieser ruhige Wochenbeginn der Färber hat den Begriff des „Blauen Montags“ geprägt.

Der Farbstoff wird auch heute noch zur Produktion der Blue Jeans eingesetzt. Allerdings wird er nicht mehr aus dem Färberwaid gewonnen, sondern entweder durch chemische Synthese oder durch gentechnisch veränderte Mikroorganismen produziert.

Suche nach der wissenschaftlichen Basis

Die Entwicklung um die Salpeterproduktion deutet bereits den Übergang zu einer wissenschaftlichen Phase der Biotechnologie an, d.h. der Erkenntnis der zugrundeliegenden Wirkprinzipien. Die Salpeterwerker erlangten ihre Erkenntnisse zwar weitgehend empirisch; der Prozess weckte aber auch erhebliches wissenschaftliches Interesse. Salpeterkunde wurde Lehrfach der Montanwissenschaften. Bedeutende Chemiker wie Ernst Georg Stahl versuchten, die Theorie der Stoffwandlung an diesem Prozess nachzuweisen, so die Phlogistontheorie für Oxidationsprozesse.

Am deutlichsten wird das bei den Prozessen um die Gärvorgänge, die als Phänomen ja jedermann offensichtlich waren und daher nach einer befriedigenden Erklärung verlangten. Nahe lag es, sie in die Reihe der von der Alchimie untersuchten Prozesse zu stellen, die auf der Suche nach dem Stein der Weisen, der Roten Tinktur und wie die Zauberbereitungen für ewiges Leben etc. sonst noch hießen, eine Rolle spielten: vor allem die Transmutation. Wie das edle Gold vermeintlich aus Blei, Salpeter aus Kochsalz, so wurde bei der Gärung aus der unreinen Flüssigkeit offenbar ein reiner Alkohol abdestilliert. Entsprechende Kochvorschriften finden sich häufig in den überlieferten Texten der Alchimisten:

„... Nemlich / man zerstört die Kräuter / und thut sie in ein bequemes Glas / darinnen läst man sie unter Mist einen Monat lang faulen: Setzt man hernach einen Helm drauf / und destilliert sie aus dem Wasser-Bade. Dann müssen sie wieder eine Woche lang unter den Mist / und wieder aus dem Bade destilliert werden; und so läst man sie faulen / so lange im destillieren ein Wasser davon gehet ...“
„Aus den Kräutern das funffte Wesen auszuziehen“ (Porta, 1680)

Georg Ernst Stahl (1660 – 1734) beschrieb in seiner „ZYMOTECNICA FUNDAMENTALIS oder allgemeine Grunderkännntniß der Gährungskunst, vermittelt welcher die Ursachen und Würckungen dieser alleredelsten Kunst, welche den nutzbarsten und subtilsten Theil der gantzen Chymie ausmacht“ als einer der ersten die Vorgänge der Gärung. Allerdings wusste er noch nichts von der Existenz der Mikroorganismen und beschrieb die Gärung als

„... eine innerliche Bewegung, wodurch verschiedene nicht gar zu fest verknüpfte Verbindungen... aneinander gerieben und gestoßen werden, weshalb die Verknüpfungen des gegenwärtigen Zusammenhanges von einander gerissen... und in eine neue und zwar stärkere Verbindung gesetzt werden ...“.

Auch Paracelsus (1493 – 1541) beschrieb in seinen Werken biotechnologische Vorgänge und deutete sie als Transmutationen und Zwischenschritte zum „Stein der Weisen“.

„... Die Natur gibt nichts an Tag, das auff sein stadt vollendet sey, sondern der Mensch muss es vollenden: Diese Vollendung heißt Alchymia. Denn ein Alchemist ist der Beck, so, er Brodt backt, der Rebmann in dem, so er Wein macht ...“

Doch sollte man die Wirkung der Wissenschaft gerade in dieser Zeit nicht überschätzen, denn z.B. hatte das für die Biotechnologie vielleicht bemerkenswerteste Ereignis dieser Periode, die Entdeckung der Mikroorganismen durch Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723), keine direkten Auswirkungen. Die Existenz der Mikroben wurde weder von Leeuwenhoek noch in den nächsten 150 Jahren mit Produktionsprozessen in Verbindung gebracht, obgleich Leeuwenhoek z.B. Hefen im Bier nachwies. Erst die Forschungen des Physikers Cagniard-Latour, der Biologen Schwann und Kützing und vor allem Pasteurs (Abbildung 5) brachten Licht ins Dunkel die Gärungsprozesse – auch das nur in erbitterter Auseinandersetzung dieser „Vitalisten“ mit den Chemikern Justus v. Liebig und Friedrich Wöhler, die eine biologische Ursache von Lebensprozessen nicht anerkennen wollten und auf einer chemischen Erklärung beharrten.

Die Pasteur-Ära

Pasteurs Verdienst ist es, schlüssige Beweise für die mikrobielle Ursache der Gärung erbracht und die Theorie der Gärung auf andere Vorgänge als die Alkoholbildung ausgedehnt zu haben. Das eröffnete Einsichten in die ablaufenden Prozesse und hatte Konsequenzen für die Anwendung des mikrobiologischen Wirkprinzips. Damit waren auch neue Produkte zugänglich, die industrielle Anwendung fanden (Tabelle 2). Mit Pasteur beginnt die Periode der Gärungstechnologie als ein eigenständiger Produktionszweig.

Man lernte, dass die Fermentationen auf die Wirkung von ganz bestimmten Mikroorganismen zurückzuführen sind. Es wurden Methoden entwickelt, sie aus der Umwelt zu isolieren und in Reinkultur zu bringen. Hier ist auch der Arzt und Bakteriologe Robert Koch zu nennen, auf den entscheidende Fortschritte bei der Züchtung von Mikroorganismen auf festen Nährböden und die Techniken der Selektion zurückgehen (Abbildung 6). Hinzu kamen Färbetechniken (mit Produkten der aufkommenden chemischen Industrie) und die Blüte der Mikroskopie.

Praktische Erfolge stellten sich vor allem bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten ein. Der technische Bioprozess wurde so angelegt, dass die gewünschten Organismen in Reinkultur sich gegen die Standortflora durchsetzen konnten. Dazu gehören die Prozessregelung, die Reaktorgestaltung für eine ausreichende Sauerstoffversorgung und geeignete Prozessführungsregimes.

Praxisorientierte Forschungen

Kennzeichnend ist auch, dass die damals entwickelten Prozesse auf praktische Fragestellungen und Anforderungen zurückgingen. Pasteurs Erforschung der Milchsäuregärung sollte Probleme der Brennereien lösen, bei denen der Inhalt der Gärbottiche manchmal sauer wurde. In einigen Fällen

wurden großtechnische Produktionen unter gesellschaftlichem Druck innerhalb kürzester Zeit (in Monaten) zur industriellen Reife gebracht. Beispiele sind

- die Glycerolproduktion während des ersten Weltkriegs in Deutschland zur Überwindung der Sprengstoffknappheit (1915 durch Neuberg, Connstein und Lüdecke)
- der Weizmann-Prozess zur Aceton-Butanol-Gärung in England zur Herstellung von Lösemitteln für den Sprengstoff Cordit (ab 1915 durch Weizmann)
- die Futterhefefproduktion in Deutschland als Ersatz für Futtermittelimporte aus Übersee (1915 auf der Basis von Melasse, durch Henneberg)

Bedauerlicherweise hatten diese Produktionen erhebliche kriegsverlängernde Wirkung, was einen Schatten auf die enormen Leistungen wirft. Politische Auswirkungen gingen später vom Weizmann-Prozess aus. Weizmanns Verdienst um die englische Krone erleichterte nach dem 2. Weltkrieg die Gründung des Staates Israel, dessen erster Präsident der Forscher wurde.

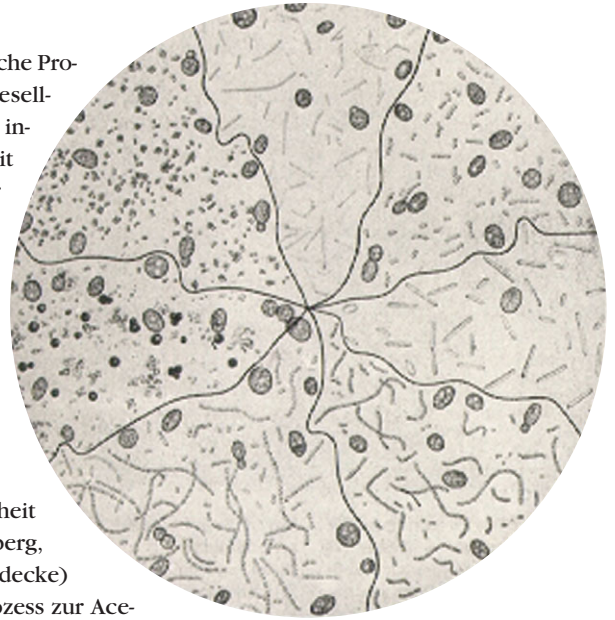


Abb. 5 Mikroskopische Darstellung von Bierproben mit Hefen und Gärschädlingen, Pasteur, 1876, nach [10].

TAB. 2 | ENTSCHLÜSSELUNG DER GÄRUNGSPROZESSE

Jahr	Entwicklung
1676	Antonie von Leeuwenhoek entdeckt mit dem Mikroskop Mikroorganismen („Animalculata“)
1779	Die französische Akademie der Wissenschaften setzt ein Preisgeld von 1 Kilogramm Gold für denjenigen aus, der die alkoholische Gärung entschlüsselt. Der bis dahin nicht vergebene Preis wird 1793 wegen Geldmangels zurückgenommen.
1837	Der Physiker Charles Cagniard-Latour entdeckt Hefen als Verursacher der alkoholischen Gärung. Diese Ergebnisse werden ein Jahr später von Theodor Schwann und Friedrich Kützing bestätigt. Schwann kreierte den Gattungsnamen <i>Saccharomyces</i> .
1857	Louis Pasteurs Veröffentlichungen über die Gärung von Milchsäure und Alkohol.
1876	Kühne schlägt den Begriff „Enzyme“ für aktive Fermente aus lebenden Systemen vor.
1881	Robert Koch veröffentlicht Methoden zur Kultivierung von Bakterien. Eduard Buchner weist die alkoholische Gärung durch Hefeextrakte nach (Moritz Traube hatte dieses 1878 postuliert).
1897	Beginn der Enzymologie (11. Januar 1897) durch Verlesen von Buchners Manuskript auf der Sitzung der Deutschen Chemischen Gesellschaft.



Abb. 6 Robert Koch bringt den Bacillen Kultur bei. Zeitgenössische Karikatur, nach [10].

Antibiotika- und Nach-Antibiotika-Ära (etwa 1940-1975)

Von den genannten Prozessen wurde besonders die Aceton-Butanol-Gärung weiterentwickelt und erlebte Etappen unterschiedlicher Bedeutung. Die hohe Flexibilität erlaubte es, die Anteile der beiden Produkte je nach Bedarf zu verändern. So war teils Aceton als Lösungsmittel, teils Butanol als Grundstoff für die Lackproduktion interessant. Die erzeugte Biomasse war besonders Vitamin-B-haltig und wurde als Futtermittel geschätzt. Heute wird der Prozess wegen der Möglichkeit untersucht, eine Produktionslinie der Großchemie aus nachwachsenden Rohstoffen zu etablieren.

Solche Weiterentwicklungen sind nur auf der Grundlage einer intensiven interdisziplinären Arbeit möglich. Diese begann Anfang der 40er Jahre. Die Mikrobiologie reichte zur Erkennung und Nutzung des Wirkprinzips nicht mehr aus. Biochemische Erkenntnisse ergänzten die Befunde der Mikrobiologen, indem die Grundlagen des Stoffwechsels, die enzymatische Natur der Lebensprozesse (mit einer Rehabilitation der Ansichten Liebig's), der Citronensäurecyclus oder die Photosynthese entdeckt waren.

Die Umsetzung der Technologien verlangte weiter die Verbindung zu den technischen Wissenschaften, insbesondere zur Verfahrenstechnik. Ein entscheidender Durchbruch für die Optimierung der biotechnischen Stoffwand-

lung war die Theorie der kontinuierlichen Fermentation durch Novick und Szilard in den 40er Jahren. Nachholbedarf bestand (und besteht z.T. noch) bei der Ausgestaltung der Aufbereitungsprozesse, d.h. der Abtrennung von Reaktionsprodukten aus den Fermentationsmedien.

Eine Schlüsselrolle dieser Phase der Biotechnologie kommt der Antibiotika-Produktion in den vierziger Jahren und der Produktion von Einzellerprotein in der sechziger und siebziger Jahren zu [15].

Gesellschaft und Fiskus begünstigen die Innovation

Die Antibiotika-Produktion fußte auf dem seit 1870 immer wieder erhobenen Befund, dass mikrobielle Stoffwechselprodukte das bakterielle Wachstum unterbinden können. Berühmt geworden ist Alexander Flemings Beobachtung von 1928, dass der Schimmelpilz *Penicillium notatum* das Wachstum von Staphylokokken auf Agarplatten unterdrückt. Diese Erkenntnisse bleiben zunächst ungenutzt. Erst als die chemische Industrie die antibakteriellen Wirkungen von Farbstoffen entdeckte und neben dem Syphilis-Medikament Salvarsan auch das Sulfonamid Prontosil (entdeckt durch Gerhard Domagk) auf den Markt brachte, stieg das Interesse an Flemings Entdeckung wieder. Die Suche nach geeigneten Modellschubstanzen führte die Arbeitsgruppe um die Biochemiker Florey und Chain zu dem noch ungereinigt gebliebenen Penicillin. Der Ausbruch des Kriegs und der Bedarf an antibakteriellen Medikamenten forcierte die Entwicklung. In den USA erfolgte die Optimierung der Prozesse. Kontinuierliche Submersfermentation löste die ursprüngliche Chargenproduktion in flachen Glasschalen ab, bei denen eine Schimmelschicht auf der Nährlösung wuchs, aus der die Penicilline in die Lösung übergingen (Abbildung 7).

Diese Nährlösung stammte aus der Maisverarbeitung (Maisquellwasser) und wurde als Abprodukt betrachtet, bis die Tests in der Penicillinproduktion nachwiesen, dass sie ein hervorragendes – bis heute unverzichtbares – Nährmedium für die Kulturen darstellt. Dieses frühe Beispiel einer Abproduktnutzung zeigt, wie Produktkreisläufe hergestellt werden können.

Nicht die Entdeckung des Penicillins allein führte also zu einem Medikament von Weltbedeutung. Erst die hoch entwickelte Reinigungstechnik und ein gesellschaftlicher Zwang bewirkten hier – wie in anderen Bioprozessen – die bedeutsame Innovation. Unterstützt wurde das übrigens durch fiskalische Maßnahmen. Während des 2. Weltkrieges wurde in den USA eine Sondersteuer von 85 % auf den Unternehmensgewinn erhoben. Die nicht versteuerten, in die Forschung investierten Mittel kosteten die Firmen also nur 15 Cents. Man sprach daher von 15-Cent-Dollar.

Ausblick

Biotechnologische Verfahren haben nur dann Bestand, wenn sie anderen Verfahren wirtschaftlich überlegen sind oder es keine Verfahrensalternative gibt (Alleinstellungs-

merkmal). Ein genaues Verständnis der zellulären molekulärbiologischen Vorgänge der Mikroorganismen hat den Menschen innerhalb der letzten 40 Jahre in die Lage versetzt, immer effizientere biotechnologische Prozesse zu entwerfen. Dabei wurden auch die verwendeten Mikroorganismen über gentechnische Verfahren mit in die Optimierung einbezogen. In den letzten Jahren rückten verstärkt Entwicklungen im Bereich der „roten Biotechnologie“ in den Mittelpunkt der öffentlich geförderten Forschungsvorhaben. Auch der wirtschaftliche Erfolg der Biotechnologie wird immer stärker an diesem Segment gemessen.

Vorteilhaft: Synthesen chiraler Bausteine

Der weltweite Marktanteil biotechnologischer Verfahren im Bereich der Feinchemikalien wird von der Firma Maxygen auf 50 Mrd. US \$ geschätzt (Gesamtvolumen der Feinchemikalien 800 Mrd. US \$). Für weitere 200 Mrd. US \$ seien Potentiale in der Forschung vorhanden, die innerhalb der nächsten 10 bis 20 Jahre in der Industrie umgesetzt werden.

Beispiele hierfür sind die biotechnologische Produktion von Ascorbinsäure durch die Firmen Eastman Chemical und Genecor (Pilotanlage in Betrieb genommen) oder die Produktion von Methoxyisopropylamin durch die BASF (Industrieanlage mit 2.500 t/a). Die BASF hat weiterhin in Ludwigshafen eine Multifunktionsanlage aufgebaut, in der jährlich bis zu 1.000 t von chiralen Intermediaten über biokatalytische Verfahren gewonnen werden können.

Der große Vorteil der Biotechnologie wird von den Firmen darin gesehen, dass in relativ einfachen Verfahren chirale Bausteine wie Amine, Alkohole und Hydroxycarbonsäuren hergestellt werden können, die zuvor auf synthetischem Wege nicht zugänglich waren. Es wird der Einsatz von isolierten Enzymsystemen bevorzugt, da diese, anders als fermentative Prozesse mit Zellsystemen, wie traditionelle heterogen katalysierte Reaktionen betrieben werden können.

Diese Beispiele verdeutlichen, dass sich die Biokatalyse in vielen Industriezweigen immer stärker durchsetzt. Der Konflikt, dass biologische Systeme deutlich ineffizienter sind als chemische Synthesen bei der Produktion von Grundchemikalien, scheint beigelegt zu sein. Man hat erkannt, dass insbesondere im Bereich der chiralen Verbindungen die Biologie Vorteile bieten kann.

Um die Palette der biokatalytisch hergestellten Grund- und Feinchemikalien weiter vergrößern zu können und so immer nachhaltigere Prozesse aufbauen zu können, ist es zwingend notwendig, dass neue Enzymsysteme entschlüsselt und industriell nutzbar gemacht werden. Es ist sicherlich eine gute Strategie, auf der Genomebene komplette Organismen zu untersuchen und die Stoffwechselvorgänge auf diesem Wege nach neuen Biokatalysatoren aufzuklären.



Abb. 7 Produktionsgestell mit Penicillinkolben um 1950, nach [10].

Zusammenfassung

Die Biotechnologie begleitet den Menschen seit Jahrtausenden. Sie war lange eher unbeachtet empirisch immer weiter entwickelt worden und hat so stetig zur gesellschaftlichen Entwicklung des Menschen beigetragen. In Zeiten materieller Engpässe wurden in rasantem Tempo biotechnologische Prozesse entwickelt. Beispiele sind die Verfahren zur Herstellung von Aceton, Glycerin oder Butanol während des Ersten Weltkrieges und die Entwicklung der Antibiotika während des Zweiten Weltkrieges.

Summary

Biotechnology is one of the leading fields both in research and in industry. Tremendous effort has been made during the last two decades. However, biotechnology is much older than a few decades. Classical biotechnological products and processes are used from mankind over more than 5000 years. This article reflects the historical development of biotechnology – starting from the Egypt breweries over the production of indigo and saltpetre in the middle age to the discoveries of Pasteur, Fleming and Weizmann.

Schlagworte

Biotechnologie und ihre Geschichte, Bioverfahrenstechnik.

Literatur

- [1] Bundesministerium für Bildung und Forschung; BioRegio; www.bioregio.com/ [15.02.2002].
- [2] Bundesministerium für Bildung und Forschung; Initiativen des bmb+f; www.bioregio.com/deutsch/bioregio/index.htm [15.02.2002].
- [3] Bundesministerium für Bildung und Forschung; BioProfile; www.bioregio.com/deutsch/bioregio/profilframe.htm [15.02.2002].
- [4] European Federation of Biotechnology; www.efbweb.org/ [02. 06. 2002].
- [5] Forschungszentrum Jülich, Institut für Biotechnologie; Definition der Biotechnologie; www.fz-juelich.de/ibt/allgemein.html [02.06.2002].
- [6] Gilgamesch – Epos; Lyrik online; www.lyrik.ch/lyrik/spuren1/gilgame/gilgam01.htm [15.02.2002].
- [7] M. Civil; The Hymn to Ninkasi - Making Beer; www.piney.com/BabNinkasi.html [13.02.2002].
- [8] Medieval Sourcebook; Tacitus: Germania; www.fordham.edu/halsall/source/tacitus-germ-latin.html [12.02.2002].
- [9] Louvre; Gesetzesstele des Hammurapi; www.uzo.de/louvre/gesetzesstele.htm [15.02.2002].
- [10] K. Soye: Biotechnologie; Birkhäuser Verlag, Basel 1990.
- [11] B. Hitzmann, S. Katzer, D. Schnitzmeier, H.-B. Rhein, R. Ulber: Ermittlung von Substitutions-potentialen von chemischen Verfahrenstechniken durch bio-/gentechnische Verfahren zur Risikoversorge; Studie im Auftrag des Umweltbundesamtes Berlin 2002.
- [12] Stockholmer Papyrus; www.seilnacht.tuttlingen.com/Lexikon/Waid2.htm [24.09.02].
- [13] L. Marschall: Im Schatten der chemischen Synthese – Industrielle Biotechnologie in Deutschland (1900 – 1970); Campus Verlag Frankfurt/New York 2000.

- [14] K. Soye, M. Prause: Zur historischen Entwicklung der Biotechnologie. In: Biotechnologie, Herausforderung und Entwicklungschancen. Akademie-Verlag Berlin 1988.
- [15] W. Babel, K. Soye, D. Pöhl: Single Cell Protein. Handbook of Polymer Science. Verlag Wiley-VCH Weinheim 2001.

Die Autoren



Konrad Soye, Jahrgang 1946, studierte Verfahrenstechnik und Bioingenieurtechnik an der Technischen Hochschule Magdeburg. 1975 promovierte er am Institut für Biotechnologie Leipzig der Akademie der Wissenschaften der DDR. Er ist Leiter der Arbeitsgruppe Ökotechnologie an der Universität Potsdam und Vorstand der Gesellschaft für ökologische Technologie und Systemanalyse. Seine Arbeitsgebiete sind Stoffstromanalysen und ökologische Bewertungen von Bioprocessen, besonders von biogenen Ressourcen und der biologischen Verfahren der Abfallwirtschaft. www.uni-potsdam.de/uoekotech



Roland Ulber, Jahrgang 1968, studierte Chemie an der Universität Hannover. Von 1994 bis 1996 promovierte er am Institut für Biochemie der Universität Münster und am Institut für Technische Chemie der Universität Hannover. 2002 habilitierte er sich an der Universität Hannover im Fach „Technische Chemie“. Er ist nebenberuflich geschäftsführender Gesellschafter des Biotechnologie-Unternehmens TEXYS. Zu seinen Arbeitsgebieten gehören Biotransformationen, Enzymscreening und Downstream-prozesse.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Roland Ulber, Institut für Technische Chemie, Callinstr. 3, 30167 Hannover,
E-Mail: Ulber@iftc.uni-hannover.de.