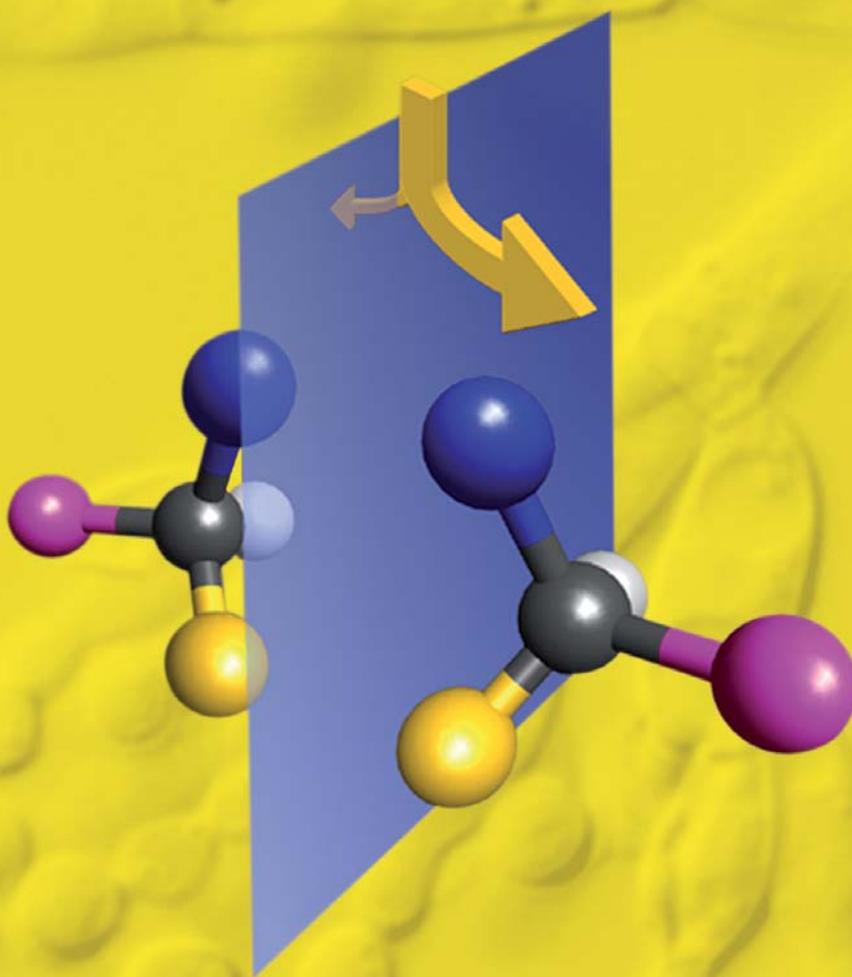


# Werkzeuge der Natur

## Weißer Biotechnologie in Hessen



An **Hessen** führt kein Weg vorbei.

## Herausgeber

Aktionslinie hessen-biotech  
Dr. Detlef Terzenbach  
HA Hessen Agentur GmbH  
Abraham-Lincoln-Straße 38-42  
D-65189 Wiesbaden  
www.hessen-agentur.de

## Projektleitung hessen-biotech

Dr. Detlef Terzenbach  
Telefon 06 11 / 7 74-6 13, Fax -6 20  
Detlef.Terzenbach@hessen-agentur.de  
www.hessen-biotech.de

## Text

Genius GmbH  
www.genius.de

## Redaktion

Johannes Scholten

## Gestaltung/Layout

Piva & Piva

## Druck

Werbedruck GmbH Horst Schreckhase

## Fotos

ABE (Agricultural Biotechnology Europa), S. 7  
AG Buckel, Universität Marburg, S. 19  
BRAIN AG, S. 13, 21  
CDC Public Health Image Library / Dr. Lucille K. Georg  
(PHIL #3964), 1955, S. 14  
Degussa GmbH, S. 7, 25  
Deutsche Börse AG, S. 29  
European Community, 2007, S. 30  
Infraserv GmbH & Co. Höchst KG, S. 17, 26  
Milch&Markt, S. 15  
Nadicom GmbH, S. 22, 23  
N-Zyme BioTec GmbH, S. 24  
RAG Beteiligungs AG, Konzernarchiv, Standortarchiv  
Darmstadt, S. 4  
Takeda Pharma GmbH, S. 12  
www.cals.wisc.edu, S. 18

Der Herausgeber übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit, die Genauigkeit und die Vollständigkeit der Angaben sowie für die Beachtung privater Rechte Dritter. Die in der Veröffentlichung geäußerten Ansichten und Meinungen müssen nicht mit der Meinung des Herausgebers übereinstimmen.

Initiator und Auftraggeber der Aktionslinie hessen-biotech: Hessisches Ministerium für Wirtschaft, Verkehr und Landesentwicklung

Titel: Zellen und Enzyme wählen als Biokatalysatoren präzise zwischen spiegelbildlichen Versionen von Molekülen aus. Siehe Seite 11, „Gespiegelte Natur“ und Seite 18 „Süße Selektion“. Abbildung: W.-D. Fessner, TU Darmstadt

Die Aktionslinie hessen-biotech ist eine Maßnahme des Hessischen Ministeriums für Wirtschaft, Verkehr und Landesentwicklung

Inhalt		Seite
	Vorwort	3
1.	Einleitung: Die dritte Welle der Biotechnologie	4
2.	Enzyme auf Wachstumskurs – Marktpotenzial der weißen Biotechnologie	8
3.	Gespiegelte Natur – Biotechnologische Anwendungen in der Industrie	11
4.	Modern aus Tradition: Weiße Biotechnologie in Hessen	17
4.1	Zelluläre Werkstätten: Forschung an hessischen Hochschulen	18
4.2	Enzyme, Hefen, Rosenduft: Aktivitäten hessischer Unternehmen	21
5.	Chancen nutzen: Rahmenbedingungen für die weiße Biotechnologie	28
6.	Forschen, fördern und vermarkten: Förderprogramme und Strategien zur weißen Biotechnologie	32

# Vorwort



Die Industrie erlebt derzeit den Beginn einer weitreichenden Transformation. Die Biotechnologie, aus der Medizin längst nicht mehr wegzudenken, dringt in großtechnische Herstellungsprozesse ein. Viele Firmen nutzen mittlerweile Mikroorganismen und deren Enzyme: Zum Beispiel, um Einwegflaschen und Reifengummi aus Pflanzenabfällen zu gewinnen statt aus Erdölderivaten. Die sogenannte weiße Biotechnologie wird die gesamte Wirtschaft nachhaltig verändern, darin sind sich die meisten Fachleute einig.

Die historische Tragweite dieser Umwandlung kann man am Beispiel der Chemiebranche ermessen. Sie bemüht sich zunehmend um Alternativen zu herkömmlichen Produktionsverfahren, etwa bei den Polymer-Kunststoffen, die immerhin 20 Prozent der Chemieerzeugnisse ausmachen. Man muss einige Jahrzehnte zurückgehen, um einen ähnlich weitreichenden Veränderungsprozess zu finden, wie den derzeit anstehenden Übergang von der petrochemischen zu einer biotechnologischen Industrie. Zuletzt ereignete sich Vergleichbares, als die Kohlechemie von der Petrochemie abgelöst wurde.

Dabei ist die industrielle Anwendung von Enzymen schon hundert Jahre alt, und ihre Wurzeln liegen in Hessen! Wir sind stolz darauf, dass sich mit Otto Röhm eine Pioniergestalt der weißen Biotechnologie in Darmstadt ansiedelte. Die Gerbenzyme, die Röhm in seinem Laboratorium zur großtechnischen Nutzung isolierte, markieren den Beginn des angesprochenen Transformationsprozesses. Er wird sich in unserem Bundesland besonders deutlich bemerkbar machen, denn Hessen ist traditionell stark in der Chemiebranche.

Wir sind auf den bevorstehenden Wandel gut vorbereitet. An unseren Hochschulen wird auf internationalem Niveau geforscht. Die Wirtschaft bringt jahrzehntelange Erfahrung beim Betrieb großer Industrieanlagen mit, so dass wissenschaftliche Expertise und verfahrenstechnisches Know-how zusammenfinden können. Und schließlich gibt es bereits eine Reihe kleiner und mittelständischer Unternehmen, die aktuelle Forschungsergebnisse in praxistaugliche Technologien überführen. Diese Spezialisten machen das akademische Wissen für starke Partner aus dem herstellenden Gewerbe nutzbar. Schon 2003 erfasste die „Standortstudie hessen-biotech“ in unserem Bundesland 18 Unternehmen, die auf dem Gebiet der industriellen Biotechnologie aktiv waren.

„Die weiße Biotechnologie ist in Deutschland auf Wachstumskurs“, heißt es in einem aktuellen Gutachten der Deutschen Bank. Es wird darauf ankommen, dass unser Land es schafft, seine unbestrittene technologische Kompetenz auch in marktfähige Güter umzumünzen. Dazu ist es zunächst erforderlich, sich Klarheit über die Einsatzmöglichkeiten zu verschaffen, die es für molekulargenetische und zellbiologische Methoden in der Produktion gibt. Nur wer die Leistungsfähigkeit der biotechnologischen Verfahren kennt, kann sie in seinem Betrieb, in seinen Herstellungsprozessen, für seine Produkte nutzen. Die vorliegende Broschüre stellt anschaulich dar, was technisch möglich, ökonomisch sinnvoll und ökologisch geboten ist. Sie hat ihren Zweck erreicht, wenn die Lektüre weiteres Interesse daran weckt, welche vielfältigen Möglichkeiten zur unternehmerischen Entfaltung die Natur bietet.

Dr. Alois Rhiel

Hessischer Minister für Wirtschaft,  
Verkehr und Landesentwicklung

# 1 Einleitung: Die dritte Welle der Biotechnologie

Der Mensch nutzt Mikroorganismen wie Pilze oder Bakterien bereits seit dem Altertum. So verarbeiten Bakterien mit Hilfe spezieller Wirkstoffe Milchanteile zu Joghurt oder Käse. Dieses grundlegende Prinzip der Stoffumsetzung durch Mikroorganismen und ihre Enzyme wird heutzutage vielseitig genutzt und mit dem Begriff weiße oder industrielle Biotechnologie umschrieben.

Die Farbe „weiß“ soll die Umweltfreundlichkeit der Technologie symbolisieren. Gleichzeitig steht sie für eine der ersten und wichtigsten biotechnologischen Anwendungen des Industriezeitalters: die Waschmittelenzyme.

Otto Röhm legte bereits Anfang des letzten Jahrhunderts mit einem Verfahren zur enzymatischen Lederbeize die Grundlagen für die weiße Biotechnologie. Doch erst heute wird ihr wirtschaftliches Potenzial deutlich – sie gilt als „dritte

„DIE WEISSE BIOTECHNOLOGIE IST DIE ANWENDUNG DER WERKZEUGE DER NATUR FÜR DIE INDUSTRIELLE PRODUKTION.“

(EUROPABIO, DACHVERBAND DER EUROPÄISCHEN BIOTECHNOLOGIE)

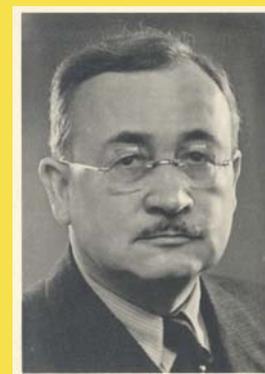
Welle“ der Biotechnologie, die auf den Entwicklungen der roten und grünen Biotechnologie in den vergangenen 20 Jahren aufbaut.

## Die Geburtsstunde der weißen Biotechnologie

Im Jahr 1907 isolierte der examinierte Apotheker und Chemiker Otto Röhm (1876-1939) Enzyme für die industrielle Lederverarbeitung. Seine Forschungstätigkeit mündete schließlich in ein Verfahren zur enzymatischen Lederbeize, das von der Industrie stark nachgefragt wurde. Damit legte Röhm den Grundstein für die großtechnische Anwendung der weißen Biotechnologie.

Nach der Entdeckung industriell nutzbarer Enzyme für die Lederindustrie stellte er später die Grundlagen für weitere enzymbasierte Verfahrensverbesserungen beim Wäschewaschen (1914) oder bei der Fruchtsaftklärung in der Lebensmittelindustrie (1934) bereit. Auch im Bereich der Kunststoffe wurde Röhm 1933 zum Pionier: Er war an der Erfindung von Plexiglas (Polymethylmethacrylat) beteiligt.

Die Tradition des von ihm und seinem Partner Otto Haas 1907 gegründeten Unternehmens Röhm & Haas führen heute die Degussa-Tochter Röhm und AB Enzymes in Darmstadt fort. Zunächst zwei Jahre in Esslingen ansässig, verlegte Röhm bereits 1909 seine Aktivitäten nach Südhessen.



Otto Röhm – der Vater der weißen Biotechnologie >

Neue, bahnbrechende Verfahren zur Analyse biologischer Systeme haben der industriellen Biotechnologie in den letzten Jahren die entscheidende Schubkraft verliehen: Zum Beispiel Hochdurchsatz-Screening-Methoden, rasante Fortschritte in der Molekularbiologie und die Werkzeuge der Bioinformatik. Damit sind die technologischen Grenzen überwunden, die den Einsatz der Biotechnologie bislang einschränkten. Beispielsweise erschließt die Metagenomik den vielfältigen Enzym-Pool von Mikroorganismen, die sich im Labor bislang nicht oder nur mit sehr hohem Aufwand kultivieren lassen – das sind derzeit über 99 Prozent aller in der Natur vorkommenden Mikroorganismen. Heute lassen sich gezielt maßgeschneiderte Biokatalysatoren entwickeln, die den Bedürfnissen der Industrie nach einer nachhaltigen Produktion gerecht werden. Zudem ist es erstmals möglich, wirtschaftlich erfolgversprechend in die Bioproduktion von Grundchemikalien und Polymeren vorzustoßen.

Die **Metagenomik** zielt darauf, die genetischen Informationen aller Mikroorganismen zu erfassen, die zu einem gegebenen Zeitpunkt ein Habitat besiedeln. Das Ergebnis nennt man Metagenom – die Gesamtheit der genetischen Information. Die junge Forschungsrichtung bedient sich molekularbiologischer Methoden, um Gene unabhängig von deren Funktion im Organismus zu isolieren. Dadurch ist es möglich, Genprodukte zu entdecken, die bislang völlig unbekannte Eigenschaften aufweisen – eine vielversprechende Ressource für künftige Anwendungen.



GESUNDHEIT



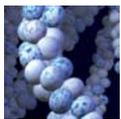
LAND-/ENERGIEWIRTSCHAFT



INDUSTRIE

Der Technologie-Pool der weißen Biotechnologie speist sich aus verschiedenen wissenschaftlichen Bereichen. Biologen, Chemiker, Informatiker und Verfahrenstechniker entwickeln Hand in Hand das bestehende Methodenarsenal weiter. Entsprechend breit ist die Anwendungspalette. Sie reicht von umweltverträglichen Chemikalien

bis zu Arzneimittelvorstufen und Lebensmittelzusätzen, von Biopolymeren als Kunststoffersatz bis zu Materialien aus pflanzlichen Rohstoffen. So listeten Straathof und Kollegen bereits im Jahr 2002 mehr als 130 industrielle Biotransformationen auf.



### Chemieindustrie

- Waschmittelenzyme
- Fein- u. Spezialchemikalien
- Lösungsmittel
- Polymere und Verpackungen
- Kraftstoffe



### Lebensmittelindustrie

- Getränkeherstellung
- Fleischwarenherstellung
- Zusatzstoffe, Functional Food
- Zucker- und Ölverarbeitung
- Backwaren
- Käseherstellung



### Textilindustrie

- Textilherstellung und -behandlung
- Lederbehandlung



### Agro-Industrie

- Pflanzenschutzmittel
- Viehzucht (Phytase, Zusatzstoffe)



### Papierindustrie

- Papierherstellung



### Pharma- u. Kosmetikindustrie

- Pharmavorstufen (small molecules, Proteine)
- Medizinische Beschichtungen (Biopolymere)



### Umwelttechnologien

- Abwasser-, Abluft- und Abfallbehandlung
- Dekontaminierung

## Innovationsmotor einer nachhaltigen Wirtschaft

Mit Hilfe gentechnisch veränderter Mikroorganismen werden neuartige Enzyme entwickelt, mit denen maßgeschneiderte Stoffumwandlungen durchgeführt werden können. Vor allem innovative biotechnologische Methoden helfen dabei, solche Biokatalysatoren schneller zu entdecken und nutzbar zu machen.

Als Technologieplattform verkürzt die weiße Biotechnologie Innovationszyklen in vielen Industriebereichen und gilt daher als Motor für eine künftige bio-basierte Wirtschaft. Das gilt besonders für die chemische Industrie. Hier eröffnet die Biotechnologie neue Wege, um nachwachsende Rohstoffe zu nutzen, der einzigen nachwachsenden Kohlenstoffquelle. Sie stellt dadurch langfristig eine Alternative zu den endlichen fossilen Energieträgern bereit.

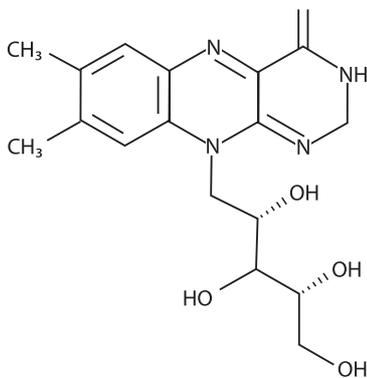
Bereits jetzt ersetzt die Chemieindustrie bei der Herstellung von Basis- und Spezialchemikalien traditionelle Verfahren zunehmend durch biotechnologische Prozesse. Diese sind oft effizienter und schonen die natürlichen Ressourcen. Die Erfolge der weißen Biotechnologie sind auch im Alltag sichtbar: So verringern beispielsweise Waschmittelenzyme den Energieverbrauch sowie die Abwasserbelastung und „stone-washed“ Jeans werden dank Enzymen heutzutage energie- und umweltschonend gebleicht.



Weiße Biotechnologie erschließt nachwachsende Rohstoffe wie Raps für die industrielle Produktion. >

# 2 Enzyme auf Wachstumskurs – Marktpotenzial der weißen Biotechnologie

Biokatalytische Verfahren gelten als Schlüsseltechnologien für künftige Produktionsverfahren. Anhand der Produktion von Vitamin B<sub>2</sub> werden die Vorteile sichtbar: Die chemische Synthese des Vitamins ist ein aufwändiger, mehrstufiger Prozess unter Einsatz verschiedener Chemikalien. Dagegen verläuft die biokatalytische Herstellung mithilfe von Mikroorganismen als einstufige, umweltfreundliche und abwasserschonende Fermentation. Die Produktionskosten liegen dabei um 50 Prozent niedriger. Innerhalb weniger Jahre hat die Industrie daher nahezu die komplette Produktion von Vitamin-B<sub>2</sub> auf Fermentation umgestellt.



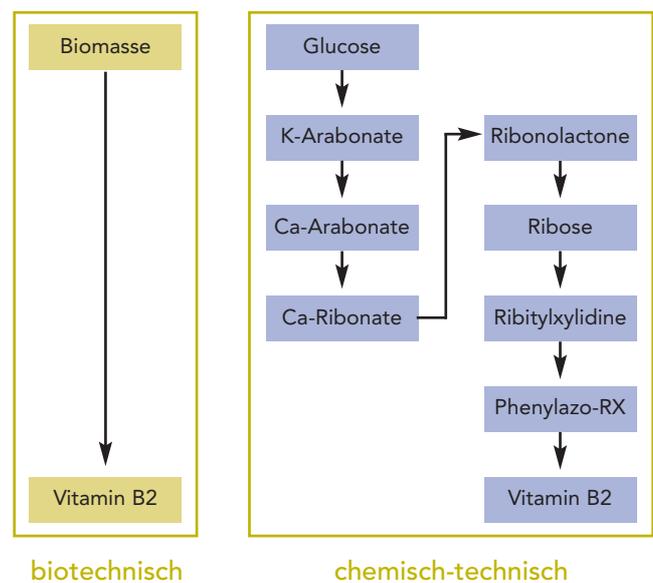
Vitamin-B<sub>2</sub> – ein Vorzeigeprodukt der weißen Biotechnologie.

Vorteile bei der Anwendung der weißen Biotechnologie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserte Produkte durch neue Produktionsverfahren</li> <li>• Produktionskosten sinken durch höhere Prozesseffizienz, verminderte Rohstoffkosten und einen geringeren Energieverbrauch</li> </ul>

## Weltweiter Vormarsch

Enzyme in der chemischen Produktion befinden sich auf dem Vormarsch. Schon heute basieren mehr als die Hälfte der 100 meistverkauften Medikamente auf biotechnologisch erzeugten Wirkstoffen; die Umsätze liegen im 100 Milliarden US-Dollar-Bereich. Über die Hälfte aller industriell genutzten Katalysatoren sind biologischen Ursprungs.

Der Fachverband DECHEMA schreibt in einem Positionspapier, dass das globale Marktvolumen für Enzyme in den letzten zehn Jahren um 50 Prozent gewachsen ist. Im Jahr 2010 wird der Biotechnologieanteil an der chemischen Produktion etwa zehn Prozent betragen, schätzt die Unternehmensberatung McKinsey; das wären 125 Milliarden US-Dollar Umsatz. Eine andere Expertise ist noch optimistischer: Festel Kapital rechnet für 2010 damit, dass sogar 20 Prozent der Chemieprodukte biotechnologisch hergestellt werden. Das entspricht einem Umsatz von 300 Milliarden US-Dollar.



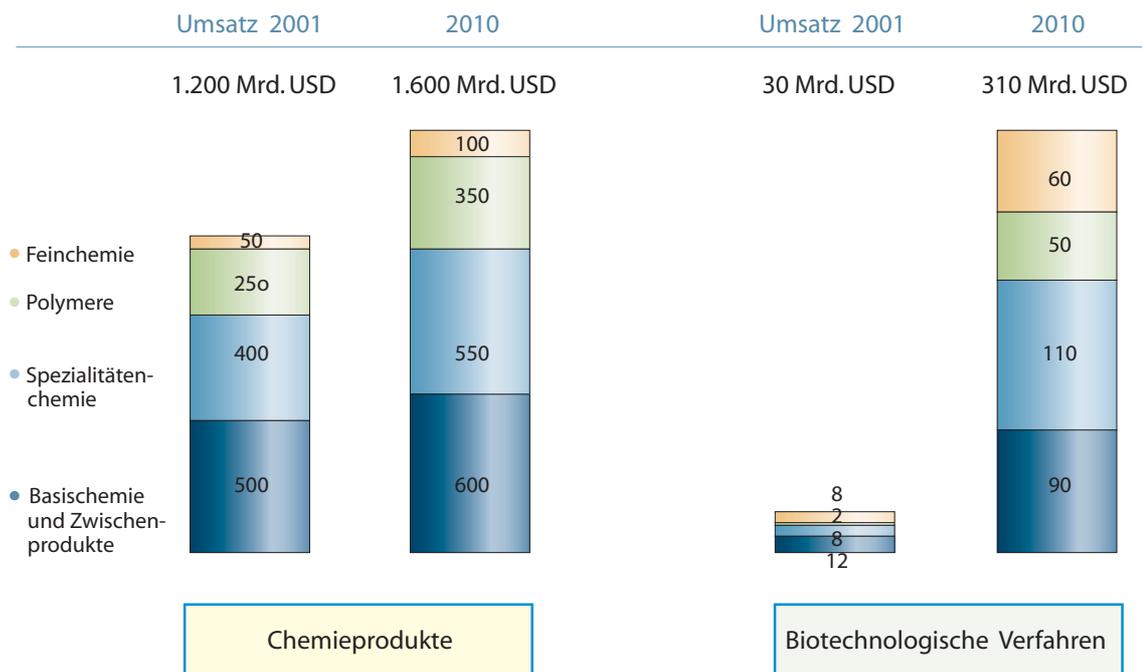
Weißer Biotechnologie kommt deutlich schneller und ressourcenschonender zum Ziel. (Quelle: Umweltbundesamt)

Das prognostizierte Wachstum setzt voraus, dass Verbundproduktionen zwischen chemischer Industrie und Biotechnologie entwickelt werden. Hierzu könnte die stoffliche Nutzung von Nebenprodukten zählen, die bei der Massenproduktion von Chemikalien anfallen, etwa die Verwertung von Biomasse aus der Fermentation. Eine weitere Bedingung für die Entwicklung des industriellen Biotechnologiemarktes wird sein, dass nachwachsende Rohstoffe als Ausgangsmaterial verfügbar sind.

## Deutschland ist Marktführer

Während die USA eine klare Marktführung in der roten Biotechnologie einnehmen, ist in Europa die Ausgangsposition der weißen Biotechnologie besonders gut. Als drittgrößter Chemieproduzent der Welt besitzt Deutschland dank seiner traditionellen Stärke in der Chemie und Verfahrenstechnik das Potenzial, die technologische und wirtschaftliche Führung zu übernehmen. Laut der Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie (DECHEMA) stehen inländische Unternehmen mit einem Jahresumsatz im mehrstelligen 100 Millionen Euro-Bereich weltweit an der Spitze.

Laut einer Umfrage des Bundesministeriums für Bildung und Forschung sind rund 13 Prozent der deutschen Biotechnologieunternehmen in der weißen Biotechnologie tätig. Eine Vielzahl biotechnologischer Produktionsverfahren wurde bereits erfolgreich in die industrielle Praxis überführt.



Weltmarktpotenzial der weißen Biotechnologie in der chemischen Industrie (angelehnt an Festel Capital, 2004)

PRODUKT	FIRMA
Enzymatische Produktion der Aminosäure <b>L-tert-Leucin</b> (u.a. Futtermittelzusatz und Geschmacksverstärker)	Degussa
Enzymatische Verfahren zur Herstellung <b>optisch aktiver Substanzen</b> wie etwa chirale Alkohole, die u.a. als Vorstufen für pharmazeutische Wirkstoffe genutzt werden	BASF, WeylChem u.a.
Fermentative Produktion der Aminosäure <b>L-Cystein</b> (u.a. Aromenverstärker und Futtermittelzusatz) Enzymatische Gewinnung von <b>Cyclodextrinen</b> (u.a. Trägerstoffe von Aromen und Geschmacksverbesserer)	Wacker
Enzymatische Produktion von <b>Vitamin B<sub>2</sub></b> (u.a. Anreicherung von Lebensmitteln und Futtermittelzusatz)	BASF, DSM/Roche

Produkte der weißen Biotechnologie aus Deutschland (Quelle: DECHEMA)

Die Degussa plant eine Verdoppelung ihres Biokatalysebereichs in der kommenden Dekade. BASF investiert 150 Millionen Euro in Forschung und Entwicklung. Neben den großen Konzernen sind auch rund 20 kleinere und mittelgroße Unternehmen in der weißen Biotechnologie aktiv, etwa die Firmen BRAIN in Zwingenberg, BioSpring aus Frankfurt und die Wiesbadener IEP.

„DEUTSCHLAND ALS BIOTECHNOLOGISCHER PRODUKTIONSSTANDORT KANN VIELE ERFOLGS-BEISPIELE VORWEISEN. KLEINE UND MITTLERE UNTERNEHMEN SPIELEN DABEI EINE ZUNEHMEND WICHTIGE ROLLE.“

(DIETER SELL, DECHEMA E.V.)

Das besondere Potenzial deutscher Firmen in der weißen Biotechnologie wird von der Bundesregierung gefördert: Als Teil der neuen High-tech-Strategie fließen in den nächsten fünf Jahren bis zu 60 Millionen Euro in diesen Bereich, um sichtbare Cluster der weißen Biotechnologie in Deutschland zu fördern. Mit zusätzlichen Geldern aus der Wirtschaft sollen Forschungs- und Entwicklungsprojekte in einem Gesamtvolumen von über 150 Millionen Euro finanziert werden.

Ein Ziel ist, Kooperationen zwischen Forschungseinrichtungen und Unternehmen zu fördern. Damit sollen Neuentwicklungen schneller zur Marktreife geführt werden.

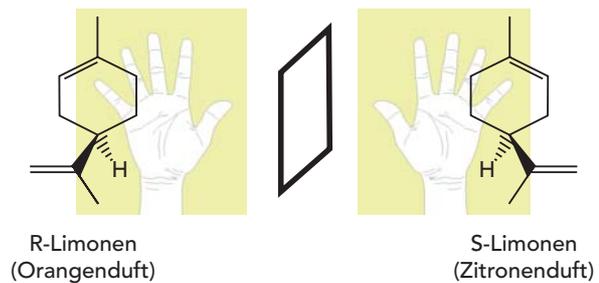
# 3 Gespiegelte Natur – Biotechnologische Anwendungen in der Industrie

Katalysatoren sind seit jeher das Herz der Chemie. Sie ermöglichen chemische Stoffumsetzungen und beschleunigen diese, ohne dabei selbst verbraucht zu werden. Auf diese Weise sind Katalysatoren in mehr als 80 Prozent aller großtechnischen Prozesse in der Chemieindustrie eingebunden. Der wachsende Einfluss der Biotechnologie macht sich dabei sowohl auf der Produkt- als auch auf der Verfahrensebene bemerkbar. Die Vorzüge liegen vor allem in der hohen Spezifität und den flexiblen Einsatzmöglichkeiten.

Doch was zeichnet Enzyme im Vergleich zu technischen Katalysatoren aus? Viele biologisch wichtige Substanzen kommen in zwei zueinander spiegelbildlichen Versionen vor. Solche Varianten lassen sich nicht miteinander zur Deckung bringen, genau wie rechte und linke Hand. Man spricht deswegen von Händigkeit oder Chiralität.

Die zueinander spiegelbildlichen Formen unterscheiden sich nicht in ihrer chemischen Zusammensetzung, wohl aber in ihrer biologischen Aktivität. So riecht beispielsweise der chirale Naturstoff Limonen in seiner rechtsdrehenden R-Form nach Orangen, in der spiegelbildlichen S-Form dagegen nach Zitronen.

Organismen produzieren in der Regel nur eine der beiden Formen chiraler Verbindungen. Ein Beispiel bieten die Aminosäuren, die praktisch nur in der S-Form vorliegen. Sie sind die Bausteine der Enzyme, die daher ebenfalls chiral sind.



Räumliche Struktur von R- und S-Limonen

Auch viele Medikamente und Pflanzenschutzmittel sind chiral. Die herkömmliche, chemische Produktion erfolgt entweder direkt durch eine mehrstufige Synthese oder indirekt über die Aufreinigung von Gemischen spiegelbildlicher Verbindungen – ein äußerst aufwendiges Verfahren. Enzyme bieten demgegenüber den Vorteil, dass sie selbst chiral sind; sie steuern die Umsetzung ihrer Substrate daher so, dass diese zu hundert Prozent in eine der beiden spiegelbildlichen Produkte umgesetzt werden.

## Der kürzeste Weg ans Ziel: Innovative Verfahren für etablierte Produkte

Die Biotechnologie liefert neue Methoden, um bereits bestehende Produkte effizienter herzustellen. Vor allem die Molekularbiologie liefert Werkzeuge, mit denen sich enzymatisch gesteuerte Stoffwechselwege je nach Bedarf verändern lassen. So können die Zellen selbst als leistungsfähige Mikroreaktoren verwendet werden. Die vielfältigen Einsatzmöglichkeiten moderner Biokatalysatoren haben einen Paradigmenwechsel in der biochemischen Produktion eingeleitet: Heutzutage werden nicht mehr Prozessparameter an vorhandene Enzyme angepasst, sondern Enzyme für die individuellen Anforderungen eines Herstellungsverfahrens optimiert.

Als Beispiel kann die Produktion von Antibiotika wie etwa den Cephalosporinen dienen. Diese werden aus der Verbindung 7-Aminocephalosporansäure (7-ACA) hergestellt. Ein biokatalytisches Verfahren hat in den vergangenen Jahren die chemische Erzeugung der Ausgangssubstanz vollständig abgelöst – unter drastischer Verringerung von Abfall- und Produktionskosten. Die Firma Sandoz in Frankfurt verfügt hierfür über große Fermentationskapazitäten.



Weißer Biotechnologie liefert wertvolle Grundstoffe für die Pharmaindustrie.

▶ **Cephalosporine** sind Breitband-Antibiotika für den medizinischen Einsatz, in der Struktur ähnlich den Penicillinen. Sie bekämpfen Bakterien, indem diese daran gehindert werden, bei der Zellteilung neue Zellwände zu bilden. Cephalosporine werden vom Schimmelpilz *Cephalosporium acremonium* als Waffe gegen Bakterien synthetisiert. Das natürliche Cephalosporin-C weist jedoch nur eine relativ geringe antibiotische Aktivität auf. Für die medizinische Anwendung wird die Verbindung daher zunächst in 7-Aminocephalosporansäure (7-ACA) umgewandelt. Diese dient dann als Grundkörper, um die antibakteriell wirksameren Endprodukte herzustellen.

Auch bei Massenprodukten wie Aminosäuren oder Vitaminen wurde die klassische Synthese bereits weitgehend ersetzt. Bis vor 15 Jahren hat man beispielsweise die Aminosäure Lysin, einen wichtigen Futtermittelzusatz, weitgehend chemisch synthetisiert. Die Produktionskosten verringerten sich um über 80 Prozent, nachdem ein biotechnologisches Verfahren etabliert werden konnte und die verwendeten Bakterienstämme optimiert wurden. Der Marktanteil des kostengünstigeren Lysins stieg daraufhin innerhalb weniger Jahre um 15 Prozent.

### Neue Synthesen dank Biokatalyse

Mit Hilfe von Enzymen lassen sich nicht nur bestehende Verfahren verbessern – biokatalytische Methoden eröffnen auch eine Vielfalt neuer Synthesewege. Dies spielt eine große Rolle bei der Wirkstoffproduktion in der Feinchemie: Immer mehr Synthesebausteine werden mittels Enzymen hergestellt. Beispiele solcher „building blocks“ für Pharmazeutika sind Alkohole, Amine, Carbonsäuren und Ester.

Ein Beispiel ist die Zusammenarbeit der Firmen BRAIN aus Zwingenberg und Degussa aus Hanau. Sie stellen gemeinsam neuartige Biokatalysatoren bereit, mit denen enantiomerenreine Alkohole erzeugt werden, die aus jeweils genau einer chiralen Form bestehen. Diese Alkohole können als Ausgangsverbindungen für Medikamente dienen. BRAIN hat zunächst geeignete Enzymkandidaten identifiziert, wobei auf eine firmeneigene Sammlung von Enzymen zurückgegriffen werden konnte. Das Service Center Biocatalysis der Degussa hat die Eigenschaften dieses Portfolios bewertet und Mikroorganismen entwi-

ckelt, die als maßgeschneiderte Ganzzellkatalysatoren dienen. Das Verfahren findet bei Degussa seit 2005 in der regulären Produktion von chiralen Alkoholen Anwendung.



Kooperation in „weiß“: BRAIN screent für das Service Center Biocatalysis von Degussa nach passenden Enzymkandidaten.

### Nützliche Außenseiter: Fermentieren unter extremen Bedingungen

Für die Industrie geeignete Enzyme werden oft von Bakterien gebildet, die in den unwirtlichsten Milieus der Erde leben – sogenannte extremophile Mikroorganismen. Sie sind dort zu finden, wo andere Lebewesen nicht existieren können: In der Tiefsee bei hohem Druck, in heißen vulkanischen Quellen, in Salzseen sowie bei Temperaturen um den Gefrierpunkt.

Im Laufe der Evolution ist es den extremophilen Mikroorganismen gelungen, ihren Stoffwechsel an die lebensfeindlichen Umweltbedingungen perfekt anzupassen. Die organischen Bestandteile dieser Zellen wirken hoch spezifisch und sind sehr stabil. Genau das macht sie für industrielle Anwendungen interessant, da bei vielen Produktionsprozessen extreme Bedingungen wie etwa Höchsttemperaturen zum Einsatz kommen.

### Aus dem Salzsee auf die Haut

Enzyme von Extremophilen finden bereits in den verschiedensten industriellen Bereichen Anwendung, beispielsweise in der Waschmittel-, Lebensmittel-, Textil-, Papier-, Kosmetik- und Pharmaindustrie. Die Kosmetikindustrie hat das Bakterium *Halomonas elongata* als Wirkstoffproduzenten für sich entdeckt, das in Salzseen vorkommt. Um extreme Schwankungen im Salzgehalt tolerieren zu können, reichert der Mikroorganismus in seinem Inneren die Schutzsubstanz Ectoin in hoher Konzentration an. Ectoin wirkt in den Zellen wie ein Wasserspeicher und schützt sie vor dem Austrocknen. Darüber hinaus dockt es an die Zellmembran sowie an biologisch wichtige Proteine an und bewahrt sie davor, bei hohen Temperaturen zerstört zu werden. Diesen Schutzmechanismus entfaltet Ectoin auch in menschlichen Hautzellen: Die Substanz dringt in die Zellen ein und macht sie widerstandsfähiger gegen Trockenheit, Hitze und Sonneneinstrahlung. Etwa 50 Ectoin-haltige Kosmetika sind derzeit auf dem Markt.

## Saubere Wäsche, geschonte Umwelt dank moderner Enzyme

Der Einsatz von Enzymen beim Waschen hat eine lange Tradition: Bereits 1913 verwendete Otto Röhm erstmals enzymhaltige Waschmittel und gewann die dafür benötigten Enzyme aus Pankreasdrüsen-Extrakten von Schlachttieren. Industrielle Hochleistungsenzyme tragen mittlerweile erfolgreich dazu bei, dass beim Waschen wesentlich weniger Energie und Waschmittel verbraucht wird als noch vor 10 Jahren.

Ebenfalls ein Verdienst industrieller Mikroorganismen: Umweltbelastendes Phosphat in Wasch- und Putzmitteln wird zunehmend durch die biotechnologisch hergestellte Zitronensäure ersetzt. Auch Geschirrspülmittel enthalten heute vielfach Enzyme. So kann Fett und Schmutz noch besser zu Leibe gerückt werden.

### Ein Pilz gibt uns Saures

Als während des ersten Weltkriegs der Export von italienischen Zitrusfrüchten in die USA zum Erliegen kam, wurde in Amerika nach Alternativen gesucht, um Zitronensäure zu gewinnen. Bereits 1917 entdeckte der amerikanische Lebensmittelchemiker James Currie, dass gewisse Stämme des Schimmelpilzes *Aspergillus niger* Zitronensäure produzieren, wenn sie mit Zucker gefüttert werden. Kurze Zeit später begann der amerikanische Konzern Pfizer mit der Industrieproduktion. Heute werden pro Jahr eine Million Tonnen Zitronensäure auf diese Weise hergestellt. Zitronensäure dient als natürlicher Aromastoff, als Konservierungsmittel sowie als Reinigungskomponente in Waschmitteln.

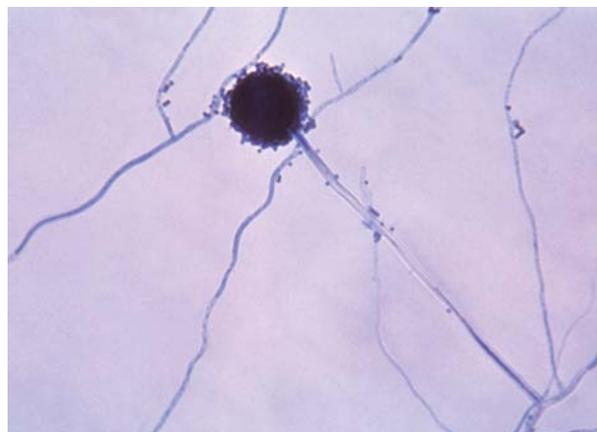
### Vorteile enzymhaltiger Waschmittel

➤ **Geringe Waschttemperatur:** Enzyme ermöglichen bei gleicher Waschleistung eine Temperaturverringerung von 20 Grad, zum Beispiel 40 statt 60 Grad Celsius – das spart Energie.

➤ **Weniger Waschmittel:** Einsparungen bis zu 40 Prozent je nach Waschbedingungen.

## Kleine Helfer für die Lebensmittelproduktion

Ein Großteil unserer Lebensmittel wird schon heute mit Hilfe von Enzymen hergestellt. Konservierungs-, Farb- und Aromastoffe entstehen zunehmend biotechnologisch, und "Functional Food" enthält mikrobiologisch hergestellte Vitamine. Selbst Nahrungsmittelbestandteile wie Aminosäuren und Fette können im Fermenter synthetisiert werden. Branchenexperten prognostizieren für solche Nahrungsmittelzusätze zweistellige Wachstumsraten in den nächsten Jahren.



Natürlicher Zitronensäureproduzent: Mikroskopische Aufnahme von *Aspergillus niger*.

## Chymosin, ein Enzym für die Käseherstellung

Schon im Altertum wurde gerne Käse gegessen; Aristoteles rühmte die Vorteile von Lab aus jungen Rehen zur Käseherstellung. Lab ist ein Gemisch der Enzyme Chymosin und Pepsin, die das Milcheiweiß Kasein so spalten, dass die Milch gerinnt, ohne sauer zu werden. Traditionell wurde Lab aufwendig aus den Mägen noch säugender Kälber gewonnen, die die Enzyme zur Verdauung der Kuhmilch benötigen.

Um den heutigen Bedarf zu decken, bräuchte man jedoch 70 Millionen aufgearbeiteter Kälbermägen. Das Labferment Chymosin wird daher mittlerweile weitgehend biotechnologisch hergestellt. Das Chymosin-Gen wird in Bakterien, Schimmelpilze oder Hefen eingeschleust, die dadurch in der Lage sind, das Lab-Enzym zu produzieren. Das aufgereinigte Chymosin ist mit einem Wirkstoff-Anteil bis zu 90 Prozent erheblich reiner als natürliches Labferment, das nur vier bis acht Prozent aktives Chymosin enthält.

## Alles klar beim Apfelsaft – Enzyme sorgen für reine Fruchtsäfte

Außer beim naturtrüben Apfelsaft sind Schweb- und Trübstoffe in Obstsaften unerwünscht und werden mithilfe von Enzymen beseitigt. Pektinasen beispielsweise bauen die Pflanzenzellwände ab, wodurch mehr Saft extrahiert wird, aber weniger Fruchtabfall entsteht.

Auch die natürliche Pflanzenstärke stört bei der Konzentrierung von Obstsaften, da sie die Zähflüssigkeit des Saftes erhöht. Mit Hilfe des Enzyms Amylase aus Bakterien oder Pilzen wird sie daher vollständig abgebaut. Industrielle Spezialenzyme verringern außerdem die Partikelgröße unlöslicher Substanzen, was die Filtrierbarkeit des Saftes verbessert.



## Vom Acker in die Fabrik: Die Zukunft der Chemie

Drei Viertel aller chemischen Produkte werden aus nur fünf Grundstoffen gewonnen, die auf Erdöl basieren – einer zunehmend knapper werdenden Ressource. Umso wichtiger sind nachwachsende Rohstoffe für eine Wirtschaft, die von Erdöl unabhängig ist. Pflanzlich gewonnene Verbindungen dienen als Ausgangs- und Zwischen-substanzen zur Herstellung chemischer Produkte. 2004 deckte die Chemieindustrie bereits bis zu acht Prozent ihres Rohstoffbedarfs durch nachwachsende Rohstoffe, ermittelte der Branchenverband DECHEMA.

Um diese nachwachsenden Rohstoffe industriell nutzen zu können, bedarf es der weißen Biotechnologie: Mittels fermentativer oder enzymatischer Verfahren werden pflanzliche Grundverbindungen wie Zucker, Stärke, Fette, Öle und Proteine umgewandelt. Diese Biokonversion liefert die Bausteine für die weitere Synthese chemischer Produkte. Zu den Anwendungsfeldern gehört beispielsweise die Gewinnung von Fettsäuren aus Soja oder Raps, um daraus Tenside für Wasch- und Putzmittel herzustellen.

Von großer Bedeutung für die industrielle Bioproduktion aus nachwachsenden Rohstoffen ist die Integration von Biomasse, Bioprozessen und chemischer Verfahrenstechnik in Bioraffinerien – ein Prozess, der in Deutschland noch im Aufbau begriffen ist. Bioraffinerien gelten als die Produktionsstätten von morgen, in denen pflanzliche Rohstoffe in Chemikalien, Biopolymere, Werkstoffe und Gebrauchsgüter umgewandelt werden.

Rohstoff	Pflanzliche Quelle	Extraktionsmethode	Gewonnene "building blocks"	Ausgewählte Anwendungsbeispiele
Stärke und Zucker	Kartoffel, Weizen, Mais, Zuckerrübe, Topinambur	Biotechnische Verfahren (Fermentation) Thermokatalytische Verfahren	Milchsäure, Zitronensäure, Fruchtsäuren Itaconsäuren, Aminosäuren, Vitamine, Ethanol, Stärke, Saccharose	Kleber, Lacke, Farben, Kunststoffe, Waschmittel, Kosmetika, Pharmazeutika
Fette und Öle	Raps, Sonnenblumen, Öllein, Mohn, Leindotter, Krambe, Soja, Ölpalme	Thermokatalytische Verfahren	Capronsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Eicosensäure, Glycerin	Waschmittel, Elmugatoren, Kosmetika, Pharmazeutika, Schmierstoffe und Hydraulikflüssigkeiten, Lacke, Farben, Harze,
Cellulose	Holz, Hanf	Thermokatalytische Verfahren	Regenerat Cellulose, Celluloseether, Celluloseester, Lignin, Terpentin	Kunststoffe, Textilien, Klebstoffe, Lacke, Farben, Kosmetika
Proteine	Erbse, Lupine, Ackerbohne	Thermokatalytische Verfahren	Aminosäuren, Proteine	Leim, Kleber, Lacke, Farben, Kosmetika
Farbstoff	Färberwau, Krapp, Färberknöterich, Färberwaid, Saflor		Alizarin, Antrachinon, Purpurin, Indican, Isatan-B, Cathamin	Kosmetika, Farben, (Textil, Leder, Holz, Bauten)

Nachwachsende Rohstoffe in der weißen Biotechnologie (Quelle: (DOE) Biomass Program/FNR Industriepflanzen)

## Natürlich künstlich: Kunststoffe aus Pflanzenabfall

Kompostierbares Klebeband oder Einwegbesteck? Das ist keine Zukunftsmusik, sondern bereits Realität – die Produkte wurden vom Fraunhofer-Institut für Umwelt-, Sicherheits- und Energietechnik (UMSICHT) entwickelt. Obwohl die meisten Kunststoffe heute noch chemisch synthetisiert werden, hält die Biotechnologie auch in dieser Branche Einzug. Maßgeschneiderte Bakte-

rien synthetisieren aus Maisstärke den biologisch abbaubaren Kunststoff Polylactid (PLA). Der Chemieriese Cargill-Dow produziert jährlich schon 140.000 Tonnen dieses abbaubaren Biopolymers für die Verpackungs- und Textilindustrie. Dupont und Genencor verwenden Mikroorganismen zur Herstellung von Polyester – ebenfalls auf Maisbasis. Die Einsatzbereiche für Biopolymere beschränken sich nicht auf Plastikbecher und Folien: Toyota baut beispielsweise bereits seit 1998 Bio-Kunststoffe serienmäßig in seine Fahrzeuge ein.

## 4 Modern aus Tradition: Weiße Biotechnologie in Hessen

Hessen ist einer der führenden Standorte der produzierenden Biotechnologie in Europa. Hier finden sich die größten Fermentationskapazitäten Deutschlands. Die Biotechnologie spielt eine wichtige Rolle für die Wertschöpfung im Chemie- und Pharmasektor, der in Hessen traditionell stark ist: Die Branche erwirtschaftet einen Umsatz von 17,3 Milliarden Euro und beschäftigt rund 62.500 Menschen. Davon sind zirka 17.000 im Bereich Biotechnologie tätig. Bereits für das Jahr 2002 identifizierte die Standortstudie „hessen-biotech 2002/2003“ insgesamt 253 Unternehmen, die im Bereich der Biotechnologie angesiedelt sind. Hierzu zählen sowohl Kernfirmen, die sich vorwiegend mit Forschung und Entwicklung beschäftigen, als auch technische Ausrüster sowie Dienstleister. Dabei ist die Mehrzahl der Biotech-Unternehmen überwiegend im Bereich der roten Biotechnologie tätig. Doch inzwischen zählt das Bundesland zu den wenigen Standorten, an denen sich auch die weiße Biotechnologie fest etablieren konnte.

Die lange Tradition als Chemie- und Pharmastandort hat zudem dazu geführt, dass sich in Hessen eine verlässliche Infrastruktur herausgebildet hat. An Standorten wie Marburg, Hanau-Wolfgang oder Frankfurt-Höchst haben sich moderne Industrieparks etabliert, die von erfahrenen Betreibergesellschaften geführt werden. Dort finden Biotechnologieunternehmen ausgezeichnete Rahmenbedingungen.



### Cluster-Bildung schreitet voran

Angetrieben wird die dritte Welle der Biotechnologie in Hessen überwiegend von kleinen und mittelständischen Unternehmen (KMUs). Inzwischen hat sich ein fester Stamm von Enzym- und Biokatalyse-Spezialisten herausgebildet, dem unter anderem die bereits genannten Firmen BRAIN, BioSpring und IEP angehören.

Diese KMUs entwickeln neue Synthesewege und Biokatalysatoren und passen diese für den großtechnischen Einsatz an. Dabei arbeiten sie eng mit ihren Partnern aus der Industrie und der akademischen Forschung zusammen. Hessen verfügt somit über ein gut ausgebildetes Netzwerk für die weiße Biotechnologie, das die komplette Wertschöpfung von der Grundlagenforschung über die Methoden- und Prozessentwicklung bis hin zur Produktion im Hektolitermaßstab abdecken kann.

### Wiege der Stammzellenforschung: Hessens Partnerregion Wisconsin

Auch weit über die Grenzen des Bundeslandes hinaus knüpft die hessische Biotechnologiebranche Kontakte. Seit 30 Jahren pflegt Hessen eine Partnerschaft mit dem US-Bundesstaat Wisconsin; diese trägt auch in der Biotechnologie Früchte, zum Beispiel durch gemeinsame Messeauftritte bei der internationalen Leitmesse BIO.

Raum für Forschung und Entwicklung:  
Der Industriepark in Frankfurt-Höchst

Die meisten Biotechnologieunternehmen in Wisconsin sind als Ausgründungen der staatlichen Universität entstanden. Im Research Park am Campus in Madison haben sich zahlreiche innovative Start-ups sowie international renommierte Unternehmen angesiedelt. Die Hochschule verfügt über eine jahrzehntelange Tradition in den Biowissenschaften, vor allem gilt sie als Geburtsstätte der Stammzellenforschung. Der Technologietransfer vom akademischen Bereich zur marktreifen Umsetzung wird von der Regierung aktiv unterstützt.

### Von Biosprit bis Klebstoff: Forschungsprojekte aus Madison

Ausgewählte Forschungsprojekte der Universität Wisconsin beschäftigen sich mit nachwachsenden Rohstoffen. Ein Team von Wissenschaftlern im Fachbereich „Chemical and Biological Engineering“ hat beispielsweise ein Verfahren entwickelt, mit dem sich Glycerin zur Kraftstoffherzeugung nutzen lässt.

Im Fachbereich „Bacteriology“ befassen sich Forscher mit den Nebenprodukten, die bei der Produktion von Ethanol aus Switchgrass anfallen, einem holzartigen Graspflanz. Einige der Substanzen finden möglicherweise Anwendung als Klebstoffe.

Ein drittes Projektbeispiel, ebenfalls vom Campus in Madison: Im Biotechnologiezentrum der Universität wird an Luzernen geforscht. Ziel ist es, die Nutzpflanzen als Bioreaktoren zu verwenden, um gezielt Proteine für Tierfuttermittel zu produzieren.

Switchgrass ist ein vielseitiger nachwachsender Rohstoff – seine Einsatzmöglichkeiten werden in der hessischen Partnerregion Wisconsin intensiv erforscht. >

## 4.1 ZELLULARE WERKSTÄTTEN: FORSCHUNG AN HESSISCHEN HOCHSCHULEN

Die gewerbliche Nutzung der Biotechnologie begann in Hessen bereits vor fast 100 Jahren mit Otto Röhms Gerbenzymen (siehe Kasten auf Seite 4). Die lange Tradition der chemischen Industrie im Rhein-Main-Gebiet förderte eine stetige Entwicklung auf allen Stufen der Wertschöpfungskette – ausgehend von der Grundlagenforschung an exzellenten Universitäten. Hier wird die Basis für den Erfolg der wirtschaftlichen Anwendungen geschaffen.

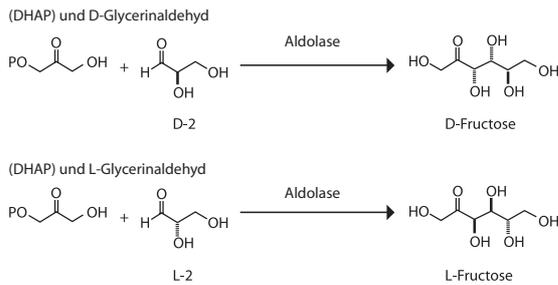
### TU Darmstadt: Süße Selektion

An der Technischen Universität Darmstadt etwa forscht die Arbeitsgruppe um Professor Wolf-Dieter Fessner über Biokatalyse. Ziel ist es, Verbindungen herzustellen wie zum Beispiel Oligosaccharide – Zuckerketten, die aus mehreren Kohlenhydrateinheiten aufgebaut sind. Diese Zuckermoleküle können als funktionale Inhaltsstoffe für Lebensmittel eine Rolle spielen, aber auch bei der Krebstherapie. Nach klassisch-chemischer Verfahrensweise können solche Stoffe nur mit extrem hohem Aufwand und nur in kleinen Mengen hergestellt werden.

Als biologische Systeme dienen *Escherichia coli*-Bakterien, die natürlicherweise im menschlichen Darm vorkommen. Ihr Erbmateriale ist in Form von DNA-Banken zugänglich, die nach Enzymen mit den gewünschten Eigenschaften durchsucht werden können.



## Universität Marburg: Energieerzeugung mit Pfeil und Bogen



Die Aldolreaktion stellt eine der wichtigsten Methoden zur asymmetrischen Verknüpfung dar. Hier verbindet die Aldolase Dihydroxyacetonphosphat (DHAP) und Glycerinaldehyd zu chiralen Zuckerbausteinen (L- und D-Fructose).

Zuckermoleküle kommen grundsätzlich in zwei spiegelbildlichen Versionen vor, wie andere Naturstoffe auch. Diese Varianten unterscheiden sich nicht in ihrer chemischen Zusammensetzung, wohl aber hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität. Die asymmetrische Knüpfung von Bindungen kann nur durch Biokatalysatoren induziert werden, die ihrerseits chiral sind. So lassen sich chirale Zuckerbausteine aus einfachen Vorstufen aufbauen. Nachfolgend werden diese Einfachzucker verknüpft – so lange, bis die gewünschten Zuckerketten (Oligosaccharide) entstanden sind. Auch hier zählt sich der Einsatz von Biokatalysatoren aus.



Wie Pfeil und Bogen formiert sich die Archerase, wenn sie aktiv ist.

Mikroorganismen verwirklichen viele außergewöhnliche Stoffwechselwege, die für die Industrie attraktiv sind. So besitzen Clostridien und Fusobakterien die einzigartige Fähigkeit, Energie zu gewinnen, indem sie Aminosäuren abbauen. Ehe man solche Reaktionen technisch verwerten kann, muss die Arbeitsweise der beteiligten Enzyme genau bekannt sein – eine anspruchsvolle Forschungsaufgabe, der sich Professor Wolfgang Buckel von der Marburger Philipps-Universität verschrieben hat.

Buckels Arbeitsgruppe bedient sich der Röntgenkristallographie, eines äußerst aufwendigen Verfahrens, um Enzymstrukturen im Detail aufzuklären: Aus welchen Untereinheiten ist die untersuchte Verbindung aufgebaut? Wie sehen diese Untereinheiten aus? Auf welche Weise interagiert ein Biokatalysator mit anderen Molekülen?

Häufig verändert ein Enzym im Verlauf einer Reaktion seine Gestalt, um Reaktionspartner aufzunehmen und anschließend wieder zu entlassen. So auch, wenn die Aminosäure Glutamat vergoren wird: Die Marburger Forscher fanden heraus, dass eines der beteiligten Enzyme sich spannt wie eine Bogensehne, um einen Zwischenschritt zu katalysieren, und dann in die Ausgangslage zurückschnellt. All diese flüchtigen Phasen vermögen die Wissenschaftler auf molekularem Niveau detailliert abzubilden.

In ähnlicher Weise hat Buckels Team eine Reihe von Biokatalysatoren analysiert, die bei der Verwertung von Aminosäuren eine Rolle spielen. Dabei wurden wichtige Erkenntnisse über die molekularen Wirkungsmechanismen gewonnen – eine unverzichtbare Grundlage, um den Prozess zu beherrschen und industriell nutzen zu können.

## J. W. Goethe-Universität Frankfurt am Main: Sprit aus Stroh

---

Bioethanol stellt eine umweltfreundliche Alternative zu fossilen Kraftstoffen dar. Besonders kostengünstig lässt sich der Biokraftstoff aus Pflanzenabfällen gewinnen. Die darin enthaltenen Zucker-Moleküle können durch Hefezellen zu Alkohol umgesetzt werden. Allerdings hat das Verfahren einen Haken: es ist für den Einsatz in der Praxis nicht rentabel. Denn ein Großteil des Pflanzenmaterials besteht aus einem Zuckertyp, der von Hefen bislang nicht verwertet werden konnte, der sogenannten Pentose.

Wie kann es gelingen, dass Hefen doch Geschmack an Pentosen finden? Das weiß Professor Eckhard Boles von der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt: „Es ist uns gelungen, einen neuen Hefetyp zu entwickeln, der verschiedene Pentosen zusammen mit Glukose verdauen kann. Wir haben zunächst neues Erbmaterial in Hefepilze eingebaut. Es ermöglichte den Zellen, Pflanzenbestandteile zu Bioethanol umzusetzen, die sonst nicht genutzt werden können.“ Ein erster Erfolg zeichnete sich ab: Die Hefe produzierte die erforderlichen Enzyme. Dennoch war sie nur sehr begrenzt in der Lage, den Pentosezucker Arabinose zu verwerten.

### Gesteuerte Evolution verbessert Zuckerverwertung

---

Den entscheidenden Durchbruch brachte eine neuartige biotechnologische Methode: die „gesteuerte Evolution“. Professor Boles: „Wir haben unseren modifizierten Hefen über Monate hinweg ein Nährmedium angeboten, das nur Arabinose enthielt, und sie somit zu deren Nutzung gezwungen.“ Dabei entstand durch Mutationen eine neue Generation von Hefezellen, die das Substrat viel effektiver als die Vorgänger verwerten konnten.

### Alkohol im Tank

Bioethanol ist weltweit der bedeutendste Kraftstoff aus Biomasse. Am deutschen Markt wurden laut der Fachagentur für nachwachsende Rohstoffe (FNR) im Jahr 2005 rund 260.000 Tonnen Bioethanol aus Zucker und Stärke abgesetzt. Energetisch entspricht das zirka einem Prozent des Ottokraftstoffmarktes.

Bei direkter Beimischung vertragen konventionelle Ottomotoren bis zu 10 Prozent Ethanol. Im Tank ersetzt dabei ein Liter Alkohol energetisch 0,65 Liter Ottokraftstoff. Die geringere Energiedichte macht der Pflanzensprit durch eine positive Energiebilanz und eine höhere Oktanzahl wett – sprich, Bioethanol wird mit höherem Wirkungsgrad verbrannt. Insbesondere trägt es wesentlich dazu bei, den CO<sub>2</sub>-Ausstoß zu verringern.

➤ **Pentosen** (griech. pente = fünf) sind Zuckermoleküle, deren Kohlenstoffgrundgerüst fünf Kohlenstoffatome enthält. Zu dieser Gruppe zählen unter anderem wesentliche Bestandteile der Erbsubstanz DNA. Weitere Pentosen sind Arabinose und Xylose, die in pflanzlichem Material wie etwa Ästen oder Stroh enthalten sind.

➤ **Hexosen** (griech. hexa = sechs) sind ebenfalls Zuckermoleküle, enthalten aber im Unterschied zu den Pentosen in ihrem Grundgerüst ein sechstes Kohlenstoffatom. Zu den Sechsfachzuckern zählen etwa Glukose (Traubenzucker) oder Fruktose (Fruchtzucker).

Die strukturellen Unterschiede zwischen Pentosen und Hexosen bedingen, dass zu ihrer Verwertung jeweils unterschiedliche Enzyme benötigt werden.

## 4.2 ENZYME, HEFEN, ROSENDUFT: AKTIVITÄTEN HESSISCHER UNTERNEHMEN

---

Längst schon ist die Biokatalyse kein bloß akademisches Thema mehr, sondern bewährt sich in der wirtschaftlichen Praxis. Die Nähe zu etablierten chemischen Produktionsstätten hat dazu geführt, dass innovative Unternehmen der weißen Biotechnologie in Hessen besonders erfolgreich sind. Das Portfolio ihrer Produkte und Dienstleistungen ist so weit gespannt wie die Anforderungen der Kunden an die Industrie.

### Der ungehobene Schatz der Mikroben: Neue Enzyme für innovative Produkte

---

Bisher war nur einer kleiner Teil mikrobieller Enzyme einer technischen Anwendung zugänglich. In einem Gramm Erde leben zwar mehr als 10.000 verschiedene Mikroorganismen. Davon lässt sich aber nicht einmal ein Prozent im Labor kultivieren.



Auf Eis gelegt: Die mikrobiellen Schätze der Brain AG in Tiefkühlportionen.



Zwei Treffer in der Probe: Screening nach Waschmittel-enzymen.

Das 1993 gegründete Zwingenberger Biotechnologie-Unternehmen BRAIN hat sich darauf spezialisiert, diese derzeit noch verborgene, über 3.5 Milliarden Jahre evolvierte Vielfalt der Natur verfügbar zu machen. Das Unternehmen legt die gesamte genetische Information eines Habitats, zum Beispiel einer Bodenprobe, in Form von Bibliotheken ab. Bei Bedarf können die Gene in leicht kultivierbare Organismen überführt und auf Aktivität hin durchgemustert werden. Kombiniert mit einem Bestand von kultivierbaren Mikroorganismen können spezielle zellbasierte Testsysteme für bioaktive Substanzen entwickelt werden.

„Bisher wurden seitens BRAIN mehr als 35 Industriekooperationen erfolgreich abgeschlossen, etwa mit BASF, Degussa, Henkel und Südzucker“, so Jürgen Eck, Forschungsvorstand von BRAIN. „Die Projektinhalte sind dabei so vielfältig wie die von den Partnern bedienten Märkte. Sie reichen von der Identifizierung neuer Waschmitelenzyme über die Optimierung von mikrobiellen Produktionsstämmen bis zur Etablierung von biokatalytischen Produktionsprozessen.“

## Abgekürzte Optimierung: Biokatalysatoren vom Reißbrett

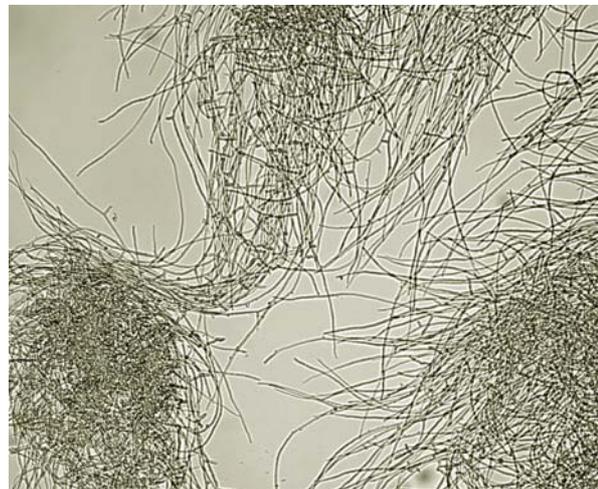
Enzyme aus lebenden Organismen den kommerziellen Anforderungen gemäß anzupassen, erfordert gemeinhin aufwendige Optimierungsverfahren. Die Frankfurter Firma BioSpring hat eine Technologie entwickelt, mit dem sich Biokatalysatoren fast wie auf dem Reißbrett entwerfen lassen – unabhängig von den natürlichen Rahmenbedingungen. Das spart Kosten und führt zu besseren Produkten. Wer für einen ganz speziellen Prozessschritt das passende Enzym schnell und zielgerichtet optimieren will, ist daher bei BioSpring gut aufgehoben.

Auf Basis eigener Forschungs- und Entwicklungstätigkeit hat BioSpring ein einzigartiges Verfahren zur Enzymoptimierung entwickelt. Kernstück ist eine komplett synthetische Enzymgen-Bibliothek, in der künstlich erzeugte DNA-Abschnitte gesammelt werden. Diese „Gen-Schnipsel“ lassen sich nach dem Baukastenprinzip in bekannte Enzyme einfügen, so dass deren Eigenschaften modifiziert werden. Die Verteilung der Variationen kann gezielt, aber auch nach dem Zufallsprinzip erfolgen. Anschließend werden die passenden Enzymkandidaten mit speziell angepassten Screening- und Selektionstechniken isoliert und charakterisiert.

Auf diese Weise ist es möglich, Enzyme mit gewünschten Eigenschaften zu erzeugen, ohne dass die sonst üblichen, aufwendigen Selektionsprozesse anfallen. Die Optimierung erfolgt schneller und effizienter als mit herkömmlichen Verfahren, die unterschiedlichste Methoden in mehreren Durchläufen miteinander kombinieren müssen.

## Ableger der Pilzforschung: nadicom, ein spin-off der Uni Marburg

Ein Paradebeispiel für eine Ausgründung aus dem akademischen Sektor ist die Gesellschaft für angewandte Mikrobiologie nadicom. Die Firma betreibt vor allem Auftragsforschung auf dem Gebiet der Proteinbiochemie. Bernhard Nüßlein leitet das Marburger Unternehmen.



Der Pilz *Trichoderma reesei* verspeist bevorzugt verrottendes Pflanzenmaterial. Zum Verdauen benötigt er Enzyme wie Pectinasen, die heute auch industriell genutzt werden.

### Sie nutzen die Fähigkeit von Pilzen – welche Idee steckt dahinter?

Viele Pilze sekretieren Enzyme mit relevanten technischen Eigenschaften. Bei der Getränkeherstellung werden beispielsweise Pectinasen genutzt, um Fruchtsäfte von Trübstoffen zu klären. Diese Enzyme werden aus Schimmelpilzen gewonnen. Doch oft sind diese Biokatalysatoren nur in chemisch leicht abgewandelter Form für den industriellen Einsatz nutzbar. Zudem haben die Mikroorganismen, die zur Herstellung der Enzyme genutzt werden, in der Regel eine zu geringe Produktivität.

### Welche Leistungen bieten Sie Ihren Kunden an?

Durch moderne biotechnologische und molekularbiologische Methoden kann die Ausbeute gesteigert und ein Enzym für individuelle Anwendungen maßgeschneidert werden. Hierfür bieten wir die Möglichkeit einer zielgerichteten Optimierung von spezifischen Stoffwechselleistungen in verschiedenen Pilzstämmen an.

### Woher stammt Ihr Know-how?

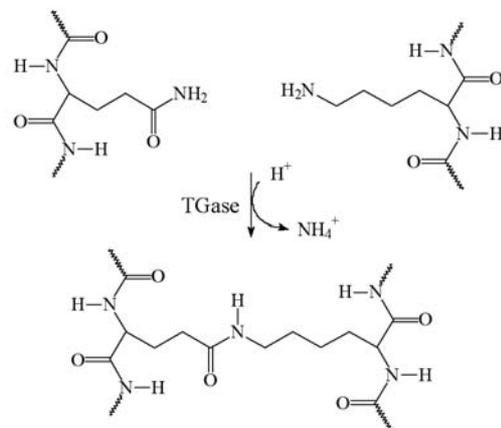
Meine Doktorarbeit habe ich am Max-Planck-Institut (MPI) für terrestrische Mikrobiologie durchgeführt. Die Rahmenbedingungen für eine Firmengründung am Standort Marburg waren so gut, dass ich mich 2002 entschlossen habe, die am MPI begonnenen Arbeiten in einem eigenständigen Unternehmen weiterzuführen. Dabei sollte eine Schnittstelle zwischen dem MPI, der Universität Marburg und der Industrie geschaffen werden, die den direkten Know-how-Transfer aus der Forschung hin zur kommerziellen Anwendung ermöglicht. Noch im gleichen Jahr wurde unsere Geschäftsidee in der Konzeptphase des hessischen Businessplan-Wettbewerbs Science4Life prämiert.



Kolonien von *Penicillium chrysogenum*, einem Schimmelpilz, der als Produzent des Antibiotikums Penicillin große Bedeutung erlangt hat.

## Transglutaminasen als Bioklebstoff: N-Zyme BioTec, Darmstadt

Transglutaminasen kommen bereits seit vielen Jahren in der Lebensmittelindustrie zum Einsatz. Die Enzyme sind in der Lage, äußerst stabile Bindungen zwischen Aminosäuren zu knüpfen. Damit stellen sie eine ungiftige Alternative zu chemischen Proteinvernetzern dar. Der Einsatz von Transglutaminasen verspricht neben der Lebensmittelbranche auch in anderen Industriezweigen Erfolg – überall dort, wo die Vernetzung und Stabilisierung von Proteinprodukten eine entscheidende Rolle spielt. Denn sowohl pflanzliche Proteine wie Soja- oder Lupineneiweiß, als auch tierische und menschliche Proteine wie Caseine, Gelatine und Kollagen sind zugänglich für enzymatische Vernetzung.

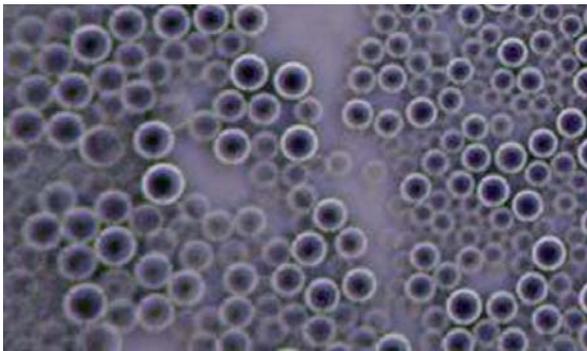


Aus zwei mach eins: Transglutaminasen (TGase) verbinden Proteine stabil über  $\text{NH}_2$ -Reste.

Großes Know-how in der Transglutaminasentechnologie hat die Darmstädter Firma N-Zyme BioTec aufgebaut – unter anderem bei der Kapseltechnologie. Projektleiter Jens Zotzel: „Kleinste Öltröpfchen werden hierbei mit einer Proteinschicht überzogen und anschließend mit Transglutaminase stabilisiert. Dadurch lassen sich Zutaten für Lebensmittel umhüllen, wie etwa Vitamine, die dadurch vor Oxidation geschützt sind.“

## Kompost, der nach Rosen duftet – Aromastoffe aus nachwachsenden Rohstoffen

Aktuell untersucht N-Zyme BioTec innerhalb eines vom Bundesforschungsministerium geförderten Projekts, inwieweit der Einsatz bakterieller Transglutaminase das herkömmliche Gerbverfahren ersetzen kann. Bislang kommt bei der Lederverarbeitung in neunzig Prozent der Fälle dreiwertiges Chrom zum Einsatz, das als giftig gilt. Auch bei der Nutzung nachwachsender Rohstoffe sieht Zotzel eine Aufgabe für Transglutaminasen: „Es bietet sich etwa an, den Proteinvernetzer bei der Herstellung von biologisch abbaubaren Verpackungsmaterialien einzusetzen.“



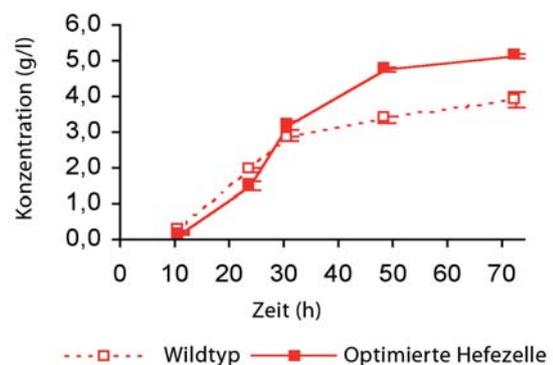
Kleine Hüllen, große Wirkung: Transglutaminase stabilisiert Öl-Protein-Kapseln, die Lebensmittelzutaten wie Vitamine vor Oxidation schützen. Der gezeigte Ausschnitt entspricht vier Hundertstel Mikrometern.

➤ **Transglutaminasen** sind in der Natur weit verbreitet. Allein im menschlichen Organismus sind an physiologischen Prozessen acht verschiedene Formen beteiligt. Ihre Funktion reicht von der Blutgerinnung (Gerinnungsfaktor XIII) bis zum Aufbau von Haut- und Haar. Vereinfacht gesagt sind Transglutaminasen biologische Kleber, die hochmolekulare Proteinstrukturen aufbauen.

Ein industrielles Anwendungsgebiet der Transglutaminase ist etwa die Quervernetzung von Proteinen in Wurst- und Fleischwaren oder Milchprodukten.

Hefezellen können Duftstoffe aus Aminosäuren produzieren, die zum Beispiel nach Rosen oder Kartoffeln riechen. Als Aromastoffe aus nachwachsenden Rohstoffen besitzen diese Produkte einen hohen Marktwert. Doch für den Einsatz in der Industrie ist der biologische Prozess nicht leistungsfähig genug.

Seine Optimierung ist Thema eines Verbundprojektes, das vom Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft gefördert wird. Neben der Degussa, der Universität Frankfurt und dem Karl-Winnacker-Institut der DECHEMA ist auch die Firma Scientific Research and Development (SRD) aus Oberursel in das Forschungsvorhaben eingebunden. Das Unternehmen erzeugt genetische Varianten der Hefezellen, die dann in der Verfahrenstechnik auf ihre Effizienz geprüft werden. „Durch gezielte Mutation ist es uns gelungen, die Produktion des Rosenaromas um 25 Prozent zu steigern“, erläutert Geschäftsführer Jörg Hauf.



25 Prozent mehr Rosenaroma: Die von SRD Biotec erzeugten Hefezellen sind deutlich produktiver als ihre ursprünglichen Verwandten.

Eine weitere Verbesserung der Ausbeute will das Konsortium durch verfahrenstechnische Maßnahmen erreichen, etwa beim Fütterungsprofil und der Produktabtrennung.

## Fermentation in großem Maßstab: Das Projekthaus ProFerm

---

Bei der Degussa sind Biotransformations- und Fermentationsprozesse bereits voll in Produktionsprozesse etabliert, beispielsweise zur Herstellung von Aminosäuren und Inhaltsstoffen für Kosmetika. Seit 2004 ist das Projekthaus ProFerm in Betrieb, das grundlegende Entwicklungsarbeit im Bereich der Fermentation leistet. Leiter des 30köpfigen Teams aus Biologen, Chemikern, Biotechnologen und Verfahrenstechnikern ist Andreas Karau.

### Herr Karau, wodurch zeichnet sich das Projekthaus ProFerm aus?

In unserem interdisziplinären Team ist das komplette Know-how von der Stammentwicklung bis zur Verfahrenstechnik vereint. Dadurch können wir – mittels modernster Prozesstechnologie – Mikroorganismen mit den jeweils erforderlichen Eigenschaften in Fermentationsprozesse implementieren. Im Fokus steht die Einführung neuer Prozesse ebenso wie die Optimierung bestehender Verfahren.

### Welche Technologien kommen bei ProFerm zum Einsatz?

Um die gewünschten Produktionsorganismen zu erzeugen, nutzen wir klassische und rationale Stammentwicklung: Die klassische Methode erfolgt über ungerichtete Mutationen und anschließende Selektionsprozesse. Für die rationale Stammentwicklung muss man die Stoffwechselwege von Organismen genau kennen. Dann können wir mit biotechnologischen Methoden gezielt einzelne Eigenschaften von Produktionsstämmen verändern, zum Beispiel die Substratspezifität erhöhen. Im Falle eines kosmetischen Zusatzstoffs haben wir sogar einen komplett neuen Stoffwechselweg synthetisch in einer Zelle aufgebaut.

### Wie werden die erzeugten Organismen in den Produktionsprozess integriert?

Für die industrielle Produktion müssen die Mikroorganismen in großem Maßstab kultiviert werden. Hierzu identifizieren unsere Verfahrenstechniker die jeweils geeigneten Reaktionsbedingungen, damit das Produkt möglichst schnell in hohen Konzentrationen und weitgehend reiner Form hergestellt werden kann. Der Fermentation folgen die Trenn- und Reinigungsverfahren, die speziell auf die eingesetzten Mikroorganismen sowie die Anforderungen an die Endprodukte zugeschnitten sind.



Fermentationsverfahren im Visier: Forschung im Degussa Projekthaus ProFerm.

## Von der Forschung zur Prozessentwicklung – alles unter einem Dach: IEP in Wiesbaden

Viele Biotechnologiebetriebe bieten wissenschaftliches Know-how über zelluläre Stoffwechselwege an, überlassen die kommerzielle Umsetzung aber anderen Unternehmen. Die meisten Firmen decken somit nur einzelne Entwicklungsphasen ab, die auf dem Weg zum Endprodukt durchlaufen werden. Eine Ausnahmeerscheinung ist die Firma IEP in Wiesbaden: Sie bietet komplette Lösungen, die von der Grundlagenforschung bis zur Prozessentwicklung in industriellem Maßstab reichen. Das Unternehmen stellt alle erforderlichen Verfahrensschritte bereit, damit die Vertragspartner aus Pharma und Feinchemie mit der Produktion beginnen können.

IEP ist auf die Herstellung von chiralen Verbindungen spezialisiert, vor allem von Alkoholen und verwandten Substanzen. Dafür gibt es keine Technologie, die als Patentrezept überall gleichermaßen anwendbar ist; vielmehr muss für jedes Produkt ein passender biokatalytischer Prozess entwickelt werden. In chemischer Hinsicht handelt es sich dabei um Reduktionsreaktionen, das heißt, dass Elektronen auf die Ausgangsverbindungen übertragen werden. Die gesamte grundlegende Forschungsarbeit – von der Stammkultivierung über Screening, Klonierung, Expression und Fermentation bis hin zur Proteinchemie – findet unter einem Dach statt, also „inhouse“. IEP konnte bislang mehr als zehn biologische Reduktionsprozesse in kommerzielle Anwendungen überführen; die Firma ist in diesem Bereich weltweit führend.

## Elektrischer Strom aus Abwasser: Industriepark Höchst

Im Industriepark Höchst sind mehr als 80 Unternehmen aus Chemie, Pharma, Biotechnologie und Prozessindustrie tätig, die rund 22.000 Mitarbeiter beschäftigen. Als Betreibergesellschaft stellt Infraserb Höchst die komplexe Infrastruktur zur Verfügung.



Etwas Großes entsteht im Industriepark Höchst:  
Der Bau der CO-Fermentationsanlage schreitet zügig voran.

Mit der Errichtung einer CO-Fermentationsanlage beschreitet der Dienstleister jetzt neue Wege in der Energieerzeugung – hierbei werden erstmals industrielle Klärschlämme zur Biogasproduktion genutzt. Im dritten Quartal 2007 soll die Anlage in Betrieb genommen werden. Verantwortlich für Planung und Umsetzung ist Projektleiter Wolfgang Zang.

### **Wie ist die Idee entstanden, industriellen Klärschlamm zur Biogasproduktion zu verwenden?**

Wir engagieren uns seit Jahren für umweltschonende Energien und suchen kontinuierlich nach neuen Technologien. Bislang waren die anfallenden Klärschlämme jedoch für die anaerobe Vergärung und die Biogas-Produktion wenig geeignet. Durch die Modernisierung der Abwasserreinigungsanlagen und den geänderten Abwassermix hat sich inzwischen die Zusammensetzung der Klärschlämme maßgeblich geändert: Bei neuen Produktionsanlagen fallen überwiegend leicht abbaubare Abwässer an. Zudem wurde in vielen Betrieben Vorsorge geschaffen, dass kritische Inhaltsstoffe nicht mehr ins Abwasser gelangen.

### **Auf welche Abfallmenge ist die Anlage ausgelegt?**

Wir bauen zwei Fermentationsbehälter, die ein Volumen von jeweils rund 11.000 Kubikmetern aufweisen und etwa 30 Meter hoch sein werden. Die Kapazität beläuft sich auf 90.000 Tonnen Co-Substrate pro Jahr. Die modulare Konzeption erlaubt jedoch Erweiterungen.

Der Klärschlamm aus der Abwasserreinigungsanlage bildet die Hauptmenge des Inputs. Durch Zugabe von organischen Abfällen können wir die Biogasproduktion zusätzlich deutlich erhöhen – dabei handelt es sich beispielsweise um Abfälle von Großküchen, oder um Lebensmittel, deren Haltbarkeitsdatum überschritten ist.

### **Mit welcher Energieausbeute rechnen Sie?**

In der Co-Fermentationsanlage sollten täglich rund 30.000 Kubikmeter Biogas produziert werden, die jeweils 4 Megawatt Strom und Wärme ergeben.

## **Wie entsteht Biogas?**

Methangasbildung findet überall dort statt, wo organisches Material in feuchter Umgebung und unter Luftabschluss (anaerob) durch die Stoffwechselaktivität Methanbakterien verrottet.

Im Klärschlamm und in organischen Abfällen liegen makromolekulare Verbindungen vor, die nicht direkt abgebaut werden können. Deshalb erfolgt vor der eigentlichen Fermentation zunächst die Zersetzung dieser Biopolymere in kleinere, wasserlösliche Kohlenhydrateinheiten; das geschieht durch mikrobielle Exoenzyme.

In einem zweiten Schritt werden die entstandenen Monomere durch fermentative Mikroorganismen verwertet. Dabei entsteht ein breites Spektrum an Gärungsprodukten, überwiegend organische Säuren, es wird aber noch kein nennenswerter Betrag an Energie frei. Die Energiegewinnung folgt in einer dritten Phase, in der die Gärungsprodukte energetisch von darauf spezialisierten Bakterien verwertet werden. Die organischen Stoffe werden zu Essigsäure umgesetzt, damit sie in der vierten Phase ein geeignetes Substrat für die methanbildenden Bakterien darstellen. Diese oxidieren die Essigsäure zu Methan, Kohlendioxid und Wasser.

# 5 Chancen nutzen: Rahmenbedingungen für die weiße Biotechnologie

Deutsche Unternehmen und Forscher nehmen im internationalen Vergleich eine Spitzenposition in der weißen Biotechnologie ein. Mit entscheidend für deren Umsetzung in Hessen und der gesamten Bundesrepublik wird sein, welches gesellschaftliche, politische und wirtschaftliche Umfeld die Biotech-Szene vorfindet.

## Strategien und Visionen – Unterstützung für eine nachhaltige Technologie

Viele Produktionsprozesse werden durch biotechnologische Verfahren sowohl wirtschaftlich effizienter als auch umweltfreundlicher. Auch die Politik hat erkannt, dass die weiße Biotechnologie eine zentrale Rolle für eine nachhaltige Entwicklung spielen kann.

So hat die Europäische Kommission die weiße Biotechnologie als wichtigen Baustein einer wissensbasierten Bioökonomie benannt. Vertreter von Industrie und Wissenschaft haben zusammen mit der EU-Kommission eine Agenda erstellt, um die europäischen Forschungsarbeiten zur weißen Biotechnologie zu vernetzen und an gemeinsamen Zielen auszurichten. Im Februar 2005 wurde als deutsches Pendant die „Nationale Technologieplattform Industrielle Biotechnologie“ ins Leben gerufen.

Auch die deutsche Bundesregierung setzt im Rahmen ihrer High-Tech-Strategie auf die neuen industriellen Entwicklungen. Als Förderinstrument hat das Bundesforschungsministerium beispielsweise im April 2006 den Wettbewerb BioIndustrie 2021 ausgerufen. Die ausgewählten Cluster sollen mit 60 Millionen Euro unterstützt werden.

### Kompetenzzentrum Hessen-

### Rohstoffe: Nachwachsende

### Rohstoffe fördern

Bis zum Jahr 2015 sollen erneuerbare Energien 15 Prozent zur Gesamtenergiegewinnung in Hessen beitragen – das ist erklärtes Ziel der Landesregierung. Um das Potenzial der heimischen Biomasse zu nutzen, wurde im Jahr 2004 als zentrale Koordinierungsstelle das Kompetenzzentrum Hessen-Rohstoffe e.V. (HeRo) in Witzenhausen ins Leben gerufen. Die Federführung liegt beim Hessischen Ministerium für Umwelt, ländlichen Raum und Verbraucherschutz.

Rund 50 Ingenieur- und Planungsbüros sowie große Unternehmen engagieren sich in dem Verein. Vorrangiges Ziel von HeRo ist es, Forschung, Produktion und Nutzung nachwachsender Rohstoffe in Hessen zu fördern und damit einen Beitrag zur Sicherung des ländlichen Raums und einer nachhaltigen Energiepolitik zu leisten.

[www.hero-hessen.de](http://www.hero-hessen.de)

**HERO**  
Kompetenzzentrum  
HessenRohstoffe (HeRo) e.V.

## Investment-Thema weiße Biotech

Forschung an komplexen biologischen Systemen ist aufwendig und teuer. Diese Kosten stellen besonders für kleine und mittelständische Unternehmen eine große Hürde dar, wenn sie an die Entwicklung und Vermarktung innovativer Produkte gehen. Zusätzlich zu öffentlichen Fördergeldern wird die Branche auch private Investoren gewinnen müssen.

Obwohl Vitamine und Enzyme ertragreich vermarktet werden, hat sich die weiße Biotechnologie als solche in Deutschland bisher kaum als Anlagethema etabliert. Allerdings hat bisher auch noch kein deutsches Unternehmen der weißen Biotechnologie den Schritt an die Börse unternommen und damit die Aufmerksamkeit des Kapitalmarktes auf sich gezogen. Im Rahmen von Kooperationsbörsen werden aber vermehrt Möglichkeiten geschaffen, um junge Biotech-Unternehmen und Investoren zusammenzubringen.

„IN DER WEISSEN BIOTECHNOLOGIE GIBT ES POTENZIALE FÜR EINE REIHE VON GEEIGNETEN BÖRSEKANDIDATEN. MIT DER BÖRSENNOTIERUNG ERÖFFNET SICH EINE VIELZAHL VON CHANCEN WIE ETWA DIE STÄRKUNG DER FINANZIERUNGSBASIS FÜR DEN INNOVATIONSPROZESS UND EINE HÖHERE INTERNATIONALE VISIBILITÄT.“

MARTIN STEINBACH, DEUTSCHE BÖRSE



Wertpapierhandel an der Deutschen Börse.

## Cleantech Venture Network

### fördert „saubere Technologien“

Das US-amerikanische „Cleantech Venture Network“ unterstützt international Unternehmer, Investoren und Interessenvertreter im Bereich der „sauberen Technologien“. Darunter versteht man die Nutzung von natürlichen Ressourcen, durch die schädliche Umweltauswirkungen reduziert werden: Von der Erzeugung alternativer Energien über die Wasseraufbereitung bis hin zu Rohstoff sparenden Produktionstechniken.

Ziel des „Cleantech Venture Networks“ ist es, Investitionen und Geschäftsaktivitäten zu fördern, um das Wachstum der „sauberen Technologien“ weltweit voranzutreiben. Im Rahmen von Venture-Foren können sich etwa ausgewählte Unternehmen direkt vor Kapitalgebern präsentieren. Seit 2002 wurden so über 500 Millionen US-Dollar an Investitionen eingeworben.

[www.cleantech.com](http://www.cleantech.com)

## Rechtliche Rahmenbedingungen

Bei der biotechnologischen Forschung, Entwicklung und Produktion sind eine Reihe gesetzlicher Vorgaben zu beachten. Dazu gehören das Chemikalienrecht, die Biopatentrichtlinie und das deutsche Gentechnikgesetz. Die darin enthaltenen Vorschriften sollen einerseits ein Höchstmaß an Sicherheit gewährleisten. Andererseits sollen die Auflagen für die Forschung und Entwicklung auch nicht so hoch angesetzt werden, dass sie Innovationen behindern.

## Begeisterung für die weiße Biotechnologie in die Gesellschaft tragen

Die Biotech-Szene hat eine regelrechte Aufbruchstimmung erfasst. Das zeigt sich in den zahlreichen Veranstaltungen, Veröffentlichungen und Strategiepapieren zu diesem Thema. Wenn Forscher, Unternehmen und die weiteren Vertreter der weißen Biotechnologie es schaffen, diese Aufbruchstimmung und Begeisterung auch einer breiteren Öffentlichkeit zu vermitteln, dann können sie die Erfolgsaussichten der weißen Biotechnologie langfristig stärken. Noch zeigen Umfragen, dass Produkte und Anwendungen der weißen Biotechnologie zwar als umweltfreundlich und vorteilhaft wahrgenommen werden. Der Begriff weiße Biotechnologie und die dahinter stehenden Technologien sind jedoch weitgehend unbekannt. Forscher, Unternehmen und Politiker sollten die Chancen nutzen, der Öffentlichkeit die Vorteile näher zu bringen, welche die weiße Biotechnologie für eine nachhaltige industrielle Produktion bietet, und Interesse für diese Technologie zu wecken.



### ▶ **REACH – neues europäisches Chemikalienrecht**

Das europäische Chemikaliengesetz REACH (**R**egistration, **E**valuation, **A**uthorization of **C**hemicals) soll künftig mehr als 40 einschlägige Richtlinien und Verordnungen ersetzen.

Dabei gilt der Grundsatz der Eigenverantwortung: Wer eine Chemikalie in Verkehr bringt, muss von sich aus diejenigen Daten selbst bereitstellen, die zur Bewertung notwendig sind. Außerdem hat er Vorgaben zum sicheren Umgang mit den Stoffen zu machen. Eine Chemikalie ist registrierungspflichtig, sofern davon mindestens eine Tonne pro Jahr produziert wird.

### ▶ **Gentechnikgesetz**

Das deutsche Gentechnikgesetz regelt unter anderem den Betrieb von gentechnischen Anlagen. Dazu können Fermentationsanlagen gehören, also klassische Produktionsstätten der weißen Biotechnologie.

Gentechnische Arbeiten werden in vier Sicherheitsstufen eingeordnet, die unterschiedliche Auflagen zu erfüllen haben. Je nach Sicherheitsstufe müssen gentechnische Anlagen vor der Inbetriebnahme ein Genehmigungs- oder ein weniger aufwändiges Anmeldeverfahren durchlaufen.

### ▶ **Biopatentrichtlinie**

Die europäische „Richtlinie zum Schutz biotechnologischer Erfindungen“ ermöglicht es Forschern, die Rechte für die kommerzielle Nutzung ihrer Forschungsergebnisse durch Patente zu schützen. Nach der Patenterteilung müssen sie die Ergebnisse veröffentlichen.

Die Biopatentrichtlinie ermöglicht die Patentierung von Gensequenzen nur dann, wenn gleichzeitig deren Funktion und Wirkungsweise beschrieben wird. Außerdem muss der Patentanmelder die angestrebte technische Anwendung beschreiben.

### ▶ **EU-Verordnung für genetisch veränderte Lebens- und Futtermittel**

Lebens- und Futtermittel, die gentechnisch veränderte Organismen oder deren Verarbeitungsprodukte enthalten, müssen als solche gekennzeichnet werden. Ausgenommen sind Zusatzstoffe wie Vitamine, die zwar mit Hilfe gentechnisch veränderter Mikroorganismen gewonnen werden, aber keine Bestandteile dieser Organismen mehr enthalten.

### ▶ **Biokraftstoff-Richtlinie der EU**

Die EU-Biokraftstoff-Richtlinie 2003/30/EC fordert für den Verkehrssektor, dass 5,75 Prozent aller Otto- und Dieselmotorkraftstoffe bis Ende 2010 durch Biokraftstoffe ersetzt werden. Mit dem „Aktionsplan Biomasse“ hat die EU ihr Engagement noch verstärkt, um den Einsatz alternativer Kraftstoffe voranzutreiben. Die Umsetzung in Deutschland läuft: Von 2007 an sieht das Biokraftstoff-Quotengesetz (BioKraftQuG) eine Zwangsbeimischung von Biokraftstoffen zu den fossilen Kraftstoffen vor.

## 6 Forschen, fördern und vermarkten: Förderprogramme und Strategien zur weißen Biotechnologie

Die industrielle Biotechnologie ist Gegenstand zahlreicher nationaler und internationaler Förderprogramme. Ziel dieser Strategien ist es, die wichtigsten Forschungsthemen zu identifizieren, Forschungsarbeiten und Forschungsgruppen zu vernetzen und an gemeinsam erarbeiteten Zielen auszurichten.

### Förderprogramme des Bundesforschungsministeriums

Für die Bundesregierung ist die Förderung der Biotechnologie – als Querschnittstechnologie mit „Servicecharakter“ für zahlreiche anwendungsnahe Bereiche – ein zentraler Schwerpunkt ihrer Forschungspolitik. Bereits in den vergangenen Jahren hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung im „Rahmenprogramm Biotechnologie – Chancen nutzen und gestalten“ über 800 Millionen Euro dafür bereitgestellt. Diese Strategie wird auch weiterhin konsequent fortgesetzt, beispielsweise mit Programmen wie BioFuture oder GoBio, die sich an Nachwuchswissenschaftler richten.

Das Förderprogramm „BioIndustrie 2021“ ist speziell auf die weiße Biotechnologie zugeschnitten, die dadurch neue Impulse erfahren dürfte. Beispielsweise haben sich im Rhein-Main-Gebiet Akteure der Branche aus Wissenschaft und Wirtschaft zusammengefunden, um ein Clusterkonzept zur Förderung einzureichen. Diese Initiative hat schon jetzt dazu beigetragen, Unternehmer und akademische Arbeitsgruppen zu vernetzen, zukunftsfähige Projekte anzustoßen und Kooperationsmöglichkeiten auszuloten.

### BioIndustrie 2021

Die Initiative BioIndustrie 2021 mit einer Laufzeit von 2006 bis 2011 soll dazu beitragen, dass Ideen und Forschungsergebnisse aus der weißen Biotechnologie schneller in marktfähige Produkte umgesetzt werden. Erforderlich ist dazu der Aufbau von Netzwerk-Strukturen zwischen Forschungseinrichtungen, Hersteller- und Anwenderunternehmen sowie dem Finanzmarkt. Die Initiative BioIndustrie 2021 unterstützt den Aufbau solcher Cluster mit einem Fördervolumen von 60 Millionen Euro. Die Förderinitiative BioIndustrie 2021 bildet einen wichtigen Teil der von der Bundesregierung im August 2006 vorgestellten Hightech-Strategie.

[www.fz-juelich.de/ptj/bioindustrie](http://www.fz-juelich.de/ptj/bioindustrie)  
[www.bmbf.de/press/1866.php](http://www.bmbf.de/press/1866.php)  
[www.bmbf.de/foerderungen/6671.php](http://www.bmbf.de/foerderungen/6671.php)

## Förderinstitutionen und Verbände

---

### Deutsche Bundesstiftung Umwelt (DBU)

Die Deutsche Bundesstiftung Umwelt (DBU) fördert seit 1997 anwendungsnahe Forschungs- und Entwicklungsprojekte der weißen Biotechnologie – mit bisher mehr als 60 Millionen Euro. Die Voraussetzungen sind unter anderem Praxisnähe und Modellcharakter. Bei den Projekten sollen wissenschaftliche Institutionen und Unternehmen kooperieren. Das Innovationszentrum Biokatalyse (IC Bio) bildet die zentrale Koordinationsstelle für die DBU-geförderten Projekte zur weißen Biotechnologie.  
[www.dbu.de](http://www.dbu.de)

### Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe (FNR)

Die Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe (FNR) fördert mit Mitteln des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) die nachhaltige Entwicklung der Landwirtschaft in Deutschland.  
[www.fnr.de](http://www.fnr.de)

### Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen (AiF) „Otto von Guericke“

Der AiF fördert angewandte Forschung und Entwicklung zu Gunsten kleiner und mittelständischer Unternehmen innerhalb eines industriegetragenen Innovationsnetzwerks. In diesem Rahmen werden auch Projekte aus dem Bereich der Biotechnologie unterstützt. Insgesamt vergibt die AiF rund 250 Millionen Euro öffentliche Mittel im Jahr.  
[www.aif.de](http://www.aif.de)

### Deutsche Industrievereinigung Biotechnologie (DIB)

Die DIB ist die Biotechnologie-Vereinigung des Verbandes der Chemischen Industrie e.V. (VCI). Sie vertritt die Interessen der mit biotechnologischen Methoden arbeitenden Unternehmen gegenüber Politik, Wirtschaft, Behörden und Öffentlichkeit auf nationaler und internationaler Ebene. Die DIB ist zudem der deutsche Mitgliedsverband des europäischen Biotechnologieverbandes EuropaBio.  
[www.dib.org](http://www.dib.org)

### Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie (DECHEMA)

Die DECHEMA ist eine gemeinnützige, wissenschaftlich-technische Gesellschaft mit Sitz in Frankfurt am Main. Ihre Aufgabe ist es, die Entwicklung von chemischen Technologien und Verfahren aktiv zu begleiten und neue Erkenntnisse aus Forschung und Entwicklung für die Praxis aufzuarbeiten. In den letzten Jahren hat sich die DECHEMA auch verstärkt für die weiße Biotechnologie engagiert. Ausdruck davon ist beispielsweise das Ende 2004 erschienene Positionspapier „Weiße Biotechnologie – Chancen für Deutschland“.  
[www.dechema.de](http://www.dechema.de)

## Hessische Aktivitäten zur Förderung neuer Technologien

---

### Aktionslinie hessen-biotech

Die Aktionslinie hessen-biotech des Hessischen Ministeriums für Wirtschaft, Verkehr und Landesentwicklung bildet seit 1999 die zentrale Informations-, Kommunikations- und Kooperationsplattform für Life Science-Aktivitäten in Hessen. Zum Leistungsangebot von hessen-biotech gehören der Technologie- und Wissenstransfer, die Informationsvermittlung, die Erfassung und Darstellung wirtschaftlicher und wissenschaftlicher Potenziale, die Kooperationsvermittlung sowie das Standortmarketing für den Life Science-Standort Hessen. Projektträgerin der Aktionslinie hessen-biotech ist die HA Hessen Agentur.

[www.hessen-biotech.de](http://www.hessen-biotech.de)

### Aktionslinie hessen-umwelttech

Die Aktionslinie hessen-umwelttech ist die zentrale Plattform des Hessischen Wirtschaftsministeriums für die hessischen Umwelttechnologie-Betriebe. Hessen-umwelttech bietet Informationen, Kommunikationsangebote und Kooperationsmöglichkeiten – unter anderem für Betriebe aus den Segmenten Abfalltechnologie, Abwasser- und Wassertechnologie, Energietechnologie sowie Mess-, Steuer- und Regeltechnik. Über die Aktionslinie fördert das Hessische Wirtschaftsministerium die Wettbewerbsfähigkeit und Innovationskraft von Herstellern und Dienstleistungsunternehmen der Umwelttechnologie. Projektträgerin der Aktionslinie ist die HA Hessen Agentur.

[www.hessen-umwelttech.de](http://www.hessen-umwelttech.de)

### Aktionslinie hessen-nanotech

Die im Jahre 2005 gestartete Aktionslinie hessen-nanotech ist eine Maßnahme des Hessischen Wirtschaftsministeriums zur Technologie- und Wirtschaftsförderung im Bereich der Nanotechnologien. Projektträgerin der Aktionslinie ist die HA Hessen Agentur. Durch verschiedene Dienstleistungen wie etwa Technologie- und Standortmarketing, der Organisation des Informationsaustauschs und der Informationsvermittlung sowie der Förderung der Netzwerkbildung will hessen-nanotech die internationale Wettbewerbsfähigkeit und Innovationskraft hessischer Einrichtungen und Unternehmen zukunftsichernd stärken.

[www.hessen-nanotech.de](http://www.hessen-nanotech.de)

## TechnologieTransferNetzwerk (TTN) Hessen

Das TTN-Hessen, ein Zusammenschluss aus hessischen Hochschulen und Wirtschaftsverbänden, fördert die Vermittlung von Wissen und technologischem Know-how zwischen wissenschaftlichen Einrichtungen und mittelständischen Unternehmen. Das TTN-Hessen bietet Unternehmen und Hochschulen dazu beispielsweise eine online-Plattform für die Kooperationsvermittlung.  
[www.ttn-hessen.de](http://www.ttn-hessen.de)

## HIPO – Patentverwertungsoffensive der hessischen Hochschulen

Die Landesregierung und die hessischen Hochschulen haben 2002 gemeinsam die Patent-Verwertungsoffensive HIPO (Hessische Intellectual Property Offensive) ins Leben gerufen. Ziel von HIPO ist es, Hochschulen dabei zu unterstützen, Schutzrechte für Erfindungen anzumelden und ihre Produkt- und Verfahrensinnovationen zu vermarkten. So soll der Transfer wissenschaftlicher Erkenntnisse in die wirtschaftliche Praxis verbessert werden. Durchgeführt und koordiniert wird HIPO von den drei regionalen Patentverwertungsagenturen TransMIT GmbH (Gießen), INNOVECTIS GmbH (Frankfurt) und GINo GmbH (Kassel).  
[www.hipo-online.net](http://www.hipo-online.net)

## IHK-Innovationsberatung

Die hessischen Industrie- und Handelskammern haben regionale Beratungsstellen für Technologietransfer eingerichtet. Sie bieten Unternehmen Hilfestellung dabei an, Zugang zu anwendungsorientiertem Know-how der Hochschulen zu erlangen.  
[www.arbeitsgemeinschaft-hessischer-ihks.de/ag/itb/index.html](http://www.arbeitsgemeinschaft-hessischer-ihks.de/ag/itb/index.html)



**HessenAgentur**

HA Hessen Agentur GmbH

HA Hessen Agentur GmbH  
Abraham-Lincoln-Str. 38-42  
D-65189 Wiesbaden  
[www.hessen-agentur.de](http://www.hessen-agentur.de)