

# «Unsere Prozesse sind sauber, kostengünstig und effizient»

*Biotechnologie ist ressourcenschonend, sauber, kommt ohne giftige Lösungsmittel aus und ist praktisch emissionsfrei. Binahe unverständlich, dass die europäische und amerikanische Grosschemie diese Technik, mit wenigen Ausnahmen, bisher noch nicht intensiv einsetzt. Focus Prozess-BioTeCH unterhielt sich zum Thema mit Dr. Andreas Schmid, Gruppenleiter im Team um Professor Witholt an der ETH Zürich.*



**«In diesem Reaktor katalysieren rekombinante *E. coli*-Zellen eine chemische Reaktion, deren Ausgangsprodukt (Naphthalin) dieses Bakterium normalerweise vergiftet. Stattdessen wächst es langsam weiter. Die nötige Technologie haben wir im SPP Biotechnologie entwickelt.»**

Foto: sur.

***Focus Prozess-BioTeCH: Warum liegt denn die prozessorientierte Biotechnologie noch immer im Dornröschenschlaf?***

**Andreas Schmid:** Ich glaube nicht, dass sie das tut. Immer mehr chemische Betriebe interessieren sich für Arbeiten an der Schnittstelle zwischen Biologie und Chemie. Die Arbeiten und ihre Anwendungen sind in der Öffentlichkeit einfach noch immer sehr wenig bekannt.

***Es stimmt also nicht, dass diese Art der angewandten Forschung mit dem klaren Ziel, konkrete Produkte zu verkaufen, für Wissenschaftler in der Schweiz uninteressant ist?***

Nein, ganz und gar nicht, im Gegenteil! Unser gesamtes Team im SPP-Netzwerk ist sehr daran interessiert. Wir versuchen, industriell anwendbare Projekte voranzutreiben. Aber unter diesem «Anwendungsbogen», wie wir es nennen, gibt es viel grundlegende Forschungs- und Entwicklungsarbeit zu leisten. Deren Ergebnisse verbessern dann wiederum die Prozessausbeute.

***Wie gehen sie bei der Auswahl Ihrer Projekte konkret vor?***

Wir fragen uns, welche Technologien und Produkte für die chemische Industrie momentan und vor allem in Zukunft besonders interessant sind. Dann versuchen wir, zu deren Einsatz und Herstellung etwas Substanzielles und Innovatives beizutragen. Beispielsweise bei Produkten, die mit klassisch chemischen Verfahren nur sehr schwer oder gar nicht herzustellen sind.

Immer wichtiger werden hier auch «optisch aktive», also spiegelbildliche Substanzen. Eine chemische Synthese produziert meist Gemische, sogenannte Racemate. Biotechnisch können wir aber gleich die Substanz mit der gewünschten optischen Drehung herstellen. Das ist wichtig, weil meist nur eines der spiegelbildlichen Moleküle für die gewünschte Aktivität verantwortlich ist.

***Können Sie für die Herstellung derartiger Substanzen bereits bekannte Herstellungsprotokolle aus der Schublade ziehen?***

Nein. Jeder Prozess ist einmalig. Generell gilt: Wenn wir ein nützliches Produkt produzieren wollen, fragen wir uns zuerst, wo die Probleme bei der Herstellung liegen: Ist es die Giftigkeit des Produkts für den Produktionsorganismus? Oder die Giftigkeit der nötigen Ausgangsmaterialien? Treten Löslichkeitsprobleme auf? Können wir einen alterna-

tiven, biotechnischen Prozess definieren, dessen Produktivität konkurrenzfähig ist? Und so weiter.

**Was ist dabei die Bedeutung des SPP?**

Nun, die Forschungsbeiträge des Nationalfonds ermöglichten uns, über Jahre hinweg wichtige Grundlagen zu erarbeiten. Die Feststellung, dass ein Produkt oder eine wichtige Ausgangssubstanz für den Produktionsorganismus giftig ist, schreckt uns heute nicht mehr ab.

Die jahrelangen Arbeiten an Zweiphasensystemen geben uns heute eine Expertise, mit der wir derartige Probleme rasch lösen können.

**Können Sie das näher erläutern?**

Organische Chemie findet meist in organischen Lösungsmitteln statt, die für Mikroorganismen toxisch sind. Mikroorganismen und Enzyme funktionieren oft nur in wässrigen Medien. Biokatalyse und organische Chemie lassen sich aber dennoch kombinieren: In Systemen, die sowohl eine wässrige, als auch eine Lösungsmittel- oder Festphase, die sogenannte Extraktionsphase enthalten. In solchen Systemen können wir die Mikroorganismen sogar problemlos mit Substanzen füttern, die sie normalerweise abtöten würden. Die Extraktionsphase besteht entweder aus Öltropfen im Medium oder aus einer festen Phase, die im Reaktor gebunden ist. Damit findet so wenig Kontakt zwischen dem Wachstumsmedium und den empfindlichen Produktionsorganismen statt, dass keine Schädigungen auftreten. Ein leistungsfähiger Biokatalysator – meist ein gentechnisch veränderter Bakterienstamm – sorgt in einem mischtechnisch optimalen Reaktor für hohe Wirtschaftlichkeit. Die Prozessausbeuten liegen trotz giftiger Ausgangs- oder Endprodukte oft über 90% – bei Produktkonzentrationen im unteren Prozentbereich. Dies ist sehr wichtig, um die Endprodukte konkurrenzfähig zu machen.

**An welchen Produkten arbeiten Sie?**

Generell interessieren uns Reaktionen von Oxygenasen. Diese Enzyme führen Sauerstoff in verschiedene chemische Verbindungen ein. Diese werden durch den Sauerstoff reaktionsfreudiger, und damit als Zwischenprodukte für die chemische Industrie interessant.

Wir haben in der jüngsten Vergangenheit unter anderem Indenoxid hergestellt. Diese Substanz ist ein wichtiger Bestandteil des Anti-AIDS-Präparats Crixivan® der Merck, Sharp and Dome. Weiterhin haben wir einige Feinchemikalien hergestellt, die von der Fluka aus Buchs SG noch aufgearbeitet wurden. Sie sind bereits neu im Katalog der Firma zu finden.

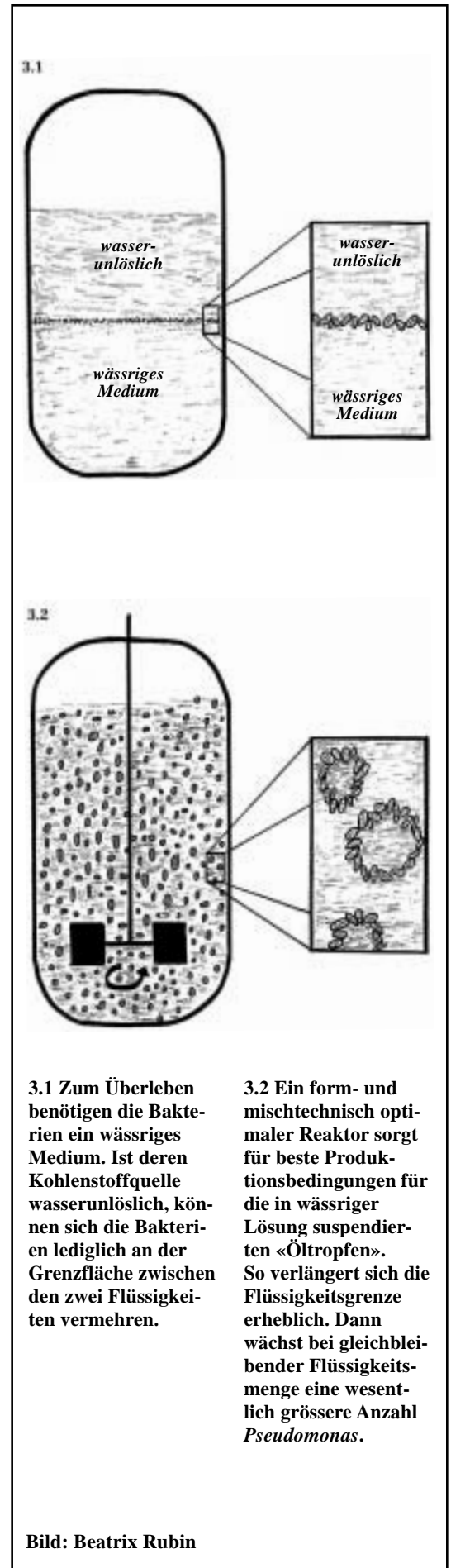
**Sie haben an der ETH also im industriellen Massstab produziert?**

Ja, wir konnten ausreichende Mengen für den Verkauf an Fluka reproduzierbar herstellen. Weil wir an der ETH aber keinen Zulieferbetrieb für die Industrie aufbauen können oder wollen, übernimmt die Fluka jetzt die weitere Herstellung dieser Substanzen. Dazu übergeben wir die nötige Technologie.

**Das heisst, sie übernahmen die Forschung und Entwicklung, und Fluka übernimmt jetzt die Gewinne?**

Nein, so ist es nicht. Vor dem endgültigen Technologietransfer werden in Zusammenarbeit mit der Unitetra und der Technologietransferstelle der ETH Verträge mit der Industrie ausgearbeitet. Der Industriepartner übernimmt dann die Technologie und entwickelt sie in Zusammenarbeit mit uns weiter.

Das ist uns auch sehr wichtig. Ich habe ja eingangs betont, dass wir als Biotechnologen an Prozessen interessiert sind, die auch tatsächlich nutzbar sind und es noch werden. Patente sichern uns einen Teil der



3.1 Zum Überleben benötigen die Bakterien ein wässriges Medium. Ist deren Kohlenstoffquelle wasserunlöslich, können sich die Bakterien lediglich an der Grenzfläche zwischen den zwei Flüssigkeiten vermehren.

3.2 Ein form- und mischtechnisch optimaler Reaktor sorgt für beste Produktionsbedingungen für die in wässriger Lösung suspendierten «Öltropfen». So verlängert sich die Flüssigkeitsgrenze erheblich. Dann wächst bei gleichbleibender Flüssigkeitsmenge eine wesentlich grössere Anzahl *Pseudomonas*.

Bild: Beatrix Rubin

Gewinne, welche mit «unseren» Technologien ausserhalb der ETH gemacht werden.

Ausserdem war das immer eine ganz klare Zielsetzung des SPP Biotechnologie: konkrete Marktentwicklung interessanter Produkte.

### **Was bringt die nahe Zukunft an Forschungsarbeiten?**

Gegenwärtig arbeiten wir daran, den Elektronenrückfluss in unseren Systemen zu optimieren. Denn Oxygenasen und auch andere Enzyme in biologischen Reaktionen verbrauchen Elektronen, wenn sie Sauerstoff in Verbindungen einführen. Diese Elektronen müssen wir im Prozess wieder zuführen, damit die Produktion weiterläuft.

In biologischen Systemen ist NAD(P)H ein Elektronenlieferant. Diese Substanz ist empfindlich und sehr teuer. Wir können sie also nicht einfach kontinuierlich aus einem Reservoir zuführen. Darum haben wir ein neues Verfahren der Elektronenlieferung erfunden. Es funktioniert auf der Basis billiger Ameisensäure oder ganz simpel mit Strom aus der Steckdose.

### **Ganz simpel?**

Na ja, es stecken schon einige pfiffige Tricks dahinter, die wir auch patentiert haben. In Zusammenarbeit mit der BASF in Ludwigshafen und der Universität Bonn haben wir ein Verfahren etabliert, das sicherstellt, dass die Elektronen im System wirklich ganz spezifisch mit den gewünschten Substanzen reagieren.

Diese Rücklieferung an Elektronen ist besonders wichtig für Arbeiten an isolierten Enzymen, welche ganze Mikroorganismen ersetzen sollen.

Mit ganzen Zellen der Mikroorganismen sind Produktivitätssteigerungen nur bis zu einem gewissen Mass möglich. Suspensionen mit Zelldichten von mehr als 200 Gramm pro Liter lassen sich in einem Reaktor kaum noch rühren.

Man könnte aber die Ausbeute deutlich verbessern, wenn man statt mit den ganzen Zellen nur mit den für den jeweiligen Prozess wichtigen Enzymen auf speziellen Trägern arbeitet.

### **Wie beurteilen Sie generell die Bedeutung der sogenannten industriellen Biotechnologie in der Schweiz und in Europa?**

Ein wichtiger Unterschied der chemischen Biotechnologie im Vergleich zur medizinischen Biotechnologie ist die globale Stellung der europäischen Forschung auf diesem Gebiet: Hier hat Europa relativ zu den USA einmal die «Nase vorne». Der Grund ist vor allem eine starke Forschungstradition in der Bioprozesstechnik, die noch immer sehr lebendig ist. Das Hauptinteresse auf diesem Gebiet – ent-

standen aus der Fusion der Verfahrenstechnik und der Mikrobiologie – galt lange Zeit der Entwicklung leistungsfähiger Reaktorkonfigurationen. Dieses Know-how bildet eine unverzichtbare Basis für die heutige Forschung auf diesem Gebiet, die Dank moderner Verfahren wie der Gentechnik den Schwerpunkt mehr auf die Entwicklung der biologischen Komponenten verlagerte. Allerdings entstehen effiziente Verfahren erst aus der Synthese beider Schwerpunkte. Hier liegt die «europäische Stärke». Sie veranlasste mittlerweile grosse Chemieunternehmen in den USA dazu, Zentren für Forschung und Entwicklung in Europa aufzubauen.

### **Welche Bedeutung hatte das SPP Biotechnologie dabei für Ihre Projekte und damit letztlich auch für die Stellung der Schweiz in diesem Gebiet?**

Wie oben schon angedeutet, ermöglichte das SPP Biotechnologie die umfassende Erarbeitung von Grundlagen im Bereich der chemischen Biotechnologie. Diese reichten von biochemischen und strukturellen Untersuchungen von Proteinen über die Entwicklung gentechnischer Werkzeuge, die Weiterentwicklung von Zweiphasensystemen und Reaktorkonfigurationen bis schliesslich hin zur Produktion von Spezialchemikalien und Bioplastik. In der Zusammenarbeit mit Firmen im Rahmen des SPP Biotechnologie übergeben wir jetzt erste Ergebnisse an die Praxis. Wir hoffen natürlich auf eine Möglichkeit zur Fortsetzung dieser Arbeiten, sowohl im Grundlagenbereich, wie auch in der Entwicklung.



Pilotanlage für Biokatalyse an der ETH Zürich.  
Bild: zVg.