

IN DIESEM KAPITEL

Definition der Biotechnologie

Vom Bier zur Tumorer therapie – Biotechnologie im Schnelldurchlauf

Weiβ, Rot, Grün: die Farben der Biotechnologie

Kapitel 1

Biotechnologie – was ist das eigentlich?

Biotechnologie – hört sich super an, aber um was geht es eigentlich? Diese Frage schreit geradezu nach einer schmissigen Definition. Aber wie so oft sind Definitionen nicht immer das Gelbe vom Ei – daher werfen wir lieber einen Blick darauf, was Biotechnologie in der Praxis bedeutet. Und abschließend wird es bunt – und wir wenden uns den Farben der Biotechnologie zu und versuchen zumindest ein bisschen Ordnung in die Biotechnologie zu bringen.

Der Versuch einer Definition

Als Sie dieses Buch gekauft haben, hatten Sie sicher schon ein Bauchgefühl von »der Biotechnologie«. Offen gesagt ist dieses Gefühl wahrscheinlich besser als die ganzen Definitionen. Biotechnologie ist so vielfältig, dass es fast unmöglich ist, dies in einem Satz zusammenzufassen. Jetzt kann ich Sie natürlich nicht einfach mit Ihrem Bauchgefühl alleine lassen, also dann definieren wir mal.

Oft wird die Biotechnologie als die technische Umsetzung von Erkenntnissen aus der Biologie definiert. Selbst wenn man diese Definition noch etwas erweitert, stört das »technisch« doch sehr, da einige offensichtlich biotechnologische Anwendungen, wie beispielsweise transgene Pflanzen (also Pflanzen, denen künstlich fremde Gene eingesetzt wurden), aus der Definition fliegen würden. Die OECD definiert Biotechnologie wie folgt: »Die Anwendung von Wissenschaft und Technologie auf lebende Organismen sowie auf deren Bestandteile, Produkte und Modelle mit dem Ziel, lebende und nicht lebende Materialien für die Produktion von Wissen, Waren und Dienstleistungen zu verändern.« Ich hoffe, Sie sind noch wach nach diesem Satz!? Naja, da ist jetzt wirklich alles drin, aber so richtig handlich ist diese Definition sicher nicht.

Dann versuch ich mich jetzt halt mal selbst an einer Definition, die sich hoffentlich mit Ihrem Bauchgefühl deckt:



Biotechnologie ist die menschliche Nutzung oder Nutzbarmachung biologischer Ressourcen mit einem molekularbiologischen, mikrobiologischen oder zellbiologischen Kontext.

Zugegeben, auch nicht super, aber wenigstens ein bisschen kürzer als die OECD-Definition.

Biotechnologie = Gentechnik?

Ach ja, eine Sache noch: Ist denn jetzt Biotechnologie und **Gentechnik** das Gleiche? Sicher nicht!



Erst mal: Was ist denn Gentechnik? **Gentechnik** bezeichnet »alle Verfahren, die auf eine absichtliche Veränderung am Erbgut einer Zelle ausgerichtet sind.« Organismen, die so modifiziert wurden, sind also »**gentechnisch modifizierte Organismen**« – **GMOs** (alternative Bezeichnung »gentechnisch veränderte Organismen« – GVOs). Da bei solchen Organismen also ein Gen von einem Donororganismus (also einem Geberorganismus) in einen Empfängerorganismus überführt wurde, werden GMOs auch als **transgene Organismen** bezeichnet. Das transferierte Gen ist dann also das Transgen.

Und noch ein Begriff: Bei gentechnischen Eingriffen wird DNA – also die Erbinformation – definitionsgemäß neu zusammengestellt, sprich rekombiniert. Daraus nennt man so eine DNA auch **rekombinante DNA** – und den Organismus **rekombinanter Organismus**.

Ein GMO, transgener Organismus oder rekombinanter Organismus ist somit ein und dasselbe!

Im Bier oder in der Kläranlage werden Sie keine Gentechnik finden, aber natürlich gibt es Anwendungen in der Biotechnologie, bei der die Gentechnik eine wesentliche Rolle spielt. Also kurz gesagt ist Biotechnologie nicht gleich Gentechnik, aber gemäß unserer Definition sind gentechnische Anwendungen natürlich ein Aspekt der Biotechnologie.



Wie definieren Sie jetzt Biotechnologie, wenn Sie auf der nächsten BWLer-Party danach gefragt werden? Wollen Sie als Experte gelten (und nie wieder was gefragt werden), dann lehren Sie die OECD-Definition runter, sonst sagen Sie einfach: »Biotechnologie ist genau das, was Du darunter verstehst.« Ach ja, in der Klausur nehmen Sie doch lieber die OECD-Definition ...

»Die ganze Welt der Biotechnologie« im Schnelldurchlauf

Das mit der Definition hat jetzt ja eher so mittel geklappt, daher schauen wir uns lieber mal an, was Biotechnologie so alles zu bieten hat.

Bio- = Bier-technologie – wusst ich's doch!

Normalerweise kommen nach der Definition erst mal zwei Seiten zur Geschichte der Biotechnologie. Kann man machen, aber spannend ist anders. Spannender (und leckerer) ist DAS Produkt der Biotechnologie, zumindest in Deutschland: **Bier**. Und wenn man genau hinschaut, ist im Bier alles drin, was die Biotechnologie ausmacht: ein bisschen Geschichte, aber auch Grundlagen und Verfahrenstechnik.



Abbildung 1.1: Ein gutes Buch fängt mit einem Bier an – zumindest in der Biotechnologie. © Kuzmick – stock.adobe.com

Jetzt aber der Reihe nach, fangen wir mal mit der Geschichte des Biers an. Und Bier ist gaaaanz alt. Selbst der Bierkasten wurde nicht im Getränkemarkt erfunden, sondern im alten Ägypten: Die Sklaven, die die Pyramiden bauen »durften«, bekamen ihr Bier fein säuberlich in der Flasche aus dem Kasten geliefert. Ob die Sklaven nach zwei Flaschen Bier plötzlich Spaß an ihrer Arbeit hatten, wag ich mal zu bezweifeln, aber zumindest wurden sie nicht krank! Und genau das war der Sinn der Sache: Schon früh wurde erkannt, dass **fermentierte Lebensmittel** länger haltbar oder auch besser verträglich sind.



Was bedeutet denn eigentlich **fermentierte Lebensmittel**? Dass die Lebensmittel mithilfe von **Gärungssprozessen** beziehungsweise **Fermentationsprozessen** hergestellt wurden. Und **Gärung** bezeichnet Prozesse, bei denen Mikroorganismen in Abwesenheit von Sauerstoff (= anaerob) durch den Abbau von organischen Stoffen Energie gewinnen.

Im Englischen ist Gärung gleich Fermentation (fermentation). Leider ist das im Deutschen ein bisschen verwirrend, denn unter den Begriff **Fermentation** fallen mehrere Prozesse: Gärung im eigentlichen Sinne, Veränderungen in biologischem Material ob mit oder ohne Sauerstoff (beispielsweise die Fermentation von Teeblättern für die Herstellung von Schwarztée) und schließlich die Herstellung von Stoffwechselprodukten in Bioreaktoren, ebenfalls mit oder ohne Sauerstoff. Tipp: Mit »Fermentation« liegen Sie also im Zweifel immer richtig ;-).

Historisch gesehen ist bei Lebensmitteln der Zweck der Fermentation die Haltbarmachung. Und dies wird in der Regel durch das Gärungs- beziehungsweise **Fermentationsprodukte** erreicht. Das Fermentationsprodukt ist ein Metabolit, der bei Gärungsvorgängen gebildet wird. Prominentes Beispiel ist natürlich Ethanol.

Und noch ein Hinweis für die Ersti-Party: Da Sauerstoff nur ein möglicher Elektronenakzeptor in der Zellatmung ist, lautet die korrekte Definition, dass Gärung ein Prozess ohne externe Elektronenakzeptoren ist.

So, zurück zum Bier – warum war das jetzt so gesund? Naja, die meisten Mikroorganismen vertragen Alkohol nur sehr schlecht – damit war Bier gesünder als Wasser. Bevor Sie jetzt jubeln und sagen »Wusste ich doch schon immer!«, die Betonung liegt auf »war«. Heute ist unser Wasser sauber, und wir sterben in der Regel auch nicht wie die Sklaven mit 30, damit hat sich der gesundheitliche Vorteil von Bier (leider) erledigt.

Was genau bei der Bierherstellung passiert, wussten die Ägypter natürlich noch nicht. Da musste Robert Hooke erst mal 1664 ein Mikroskop erfinden, mit dem er dann Pilze/Hefen auch sehen konnte. Nachdem Louis Pasteur im 19. Jahrhundert noch das Prinzip der Fermentation beschrieben hat, wusste man endlich, was da eigentlich im Brauhaus abgeht.

Bier brauen – Schritt für Schritt

Und was passiert da jetzt so biotechnologisch? Werfen wir doch mal einen Blick auf die zentralen »biotechnologischen« Schritte:

- ✓ **Mälzen und Maischen.** Die Bierhefe braucht Zucker, dann lassen wir den Keimling doch für uns arbeiten: Das Gerstenkorn wird mit Wasser zum Keimen gebracht, wodurch der Keimling Enzyme produziert (genauer: Amylasen). Genau diese Amylasen werden dann beim Maischen verwendet, um Stärke in Zucker aufzuspalten.
- ✓ **Fermentieren/Gären.** Hier kommt die Hefe zum Zug und setzt bei kühlen Temperaturen den Zucker in **Alkohol** (besser: Ethanol) um. Früher, als man noch gar nicht wusste, was Hefe ist, erfolgte dieser Schritt spontan, heute wird natürlich die Hefe zugegeben.

Ganz schön clever, diese Biotechnologie, gell? Anstatt selber zu arbeiten, lässt man den biologischen Organismus – also den Keimling oder den Mikroorganismus – den Job erledigen. Der Biotechnologe muss dann eigentlich nur zugucken, hört sich doch nach Traumjob an, oder?

Natürlich kann man Bier auch zu Hause mit einfachen Mitteln herstellen. Als Brauerei würden Sie aber schon gerne immer die gleiche Qualität herstellen, schließlich sind die heutigen Kunden (hoffentlich) keine Sklaven und wechseln die Marke, wenn das Bier ekelig schmeckt. Und genau das ist der Kern der **Bioverfahrenstechnik**: die definierte Umsetzung eines biotechnologischen Verfahrens.

Gärungsprozesse – Basis fermentierter Lebensmittel

In der Bierherstellung werden mehrere biologische Prozesse ausgenutzt. Kern ist aber die **alkoholische Gärung**. Die Hefen, genauer die Brauhefe *Saccharomyces cerevisiae*,

wandelt hierbei Zucker in Alkohol um. Warum machen sie das? Ganz einfach: um Energie zu gewinnen. Der Stoffwechselweg (= **Metabolismus**), der der Energiegewinnung dient, nennt sich **Katabolismus**.

Auch wenn man bei Studierenden manchmal den Eindruck bekommt: Bier ist natürlich nicht das einzige **fermentierte beziehungsweise mikrobiologisch erzeugte Lebensmittel**. Ja, Wein ist auch eins, aber den meinte ich jetzt nicht. Es gibt auch eine Vielzahl an fermentierten Lebensmitteln, die nichts mit Alkohol zu tun haben. Die Palette ist riesig und reicht von fermentierten Milchprodukten wie Joghurt bis zur Salami – und dem Brot! Auch die Verfahren sind vielfältig, hier mal zwei Beispiele:

- ✓ Kaffeeherstellung: Hier dient die Vergärung dazu, das Fruchtfleisch (= Pulpe) von der Bohne zu entfernen. Im einfachsten Fall wird die Rohfrucht einfach in ein Loch geworfen, mit Blättern abgedeckt und nach zwei Wochen wieder rausgeholt.
- ✓ Auf der anderen Seite stehen Prozesse wie die Herstellung von Joghurt. Hier wimmelt es von blitzblanken Geräten in Edelstahl, und jeder Schritt ist genau definiert.



Abbildung 1.2: Milchverarbeitung und Joghurt-Herstellung. Auch Biotechnologie – und zwar in strahlendem Edelstahl! © Anoo – stock.adobe.com

Obwohl die Produkte und Prozesse sehr vielfältig sind, sind es gerade mal drei **Fermentationsprodukte**, die in der Lebensmittelherstellung eine Rolle spielen, nämlich:

- ✓ Alkohol – Ethanol
- ✓ Milchsäure
- ✓ Essigsäure.

Essigsäure ist dabei eine Besonderheit, sowohl was den Stoffwechselweg als auch was den Zweck betrifft. Das einzige Produkt ist schlicht Essig, der dann zum Ansäuern verwendet werden kann. Und für die Herstellung von Essig brauchen die Essigsäurebakterien Luft (genauer Sauerstoff), was als **aerober** Stoffwechselweg bezeichnet wird. Stoffwechselwege, die keinen Sauerstoff benötigen, werden dagegen als **anaerob** bezeichnet. Da Gärungen definitionsgemäß anaerobe Vorgänge sind, ist die Bezeichnung »Essigsäuregärung«, die zwingend Sauerstoff braucht, mit Vorsicht zu genießen.

Industrielle Biotechnologie – oder Essen ist eben nicht alles!

Wenn Sie auf der Verpackung eines prozessierten Lebensmittels mal die Zutatenliste anschauen, dann ist da meist deutlich mehr drin als nur Milch und Milchsäurebakterien. In vielen Lebensmitteln ist beispielsweise **Zitronensäure** zur Konservierung oder als Säuerungsmittel enthalten (meist steht da dann nur E330). Und jetzt wird es ein bisschen ekelig, denn hergestellt wird die nicht etwa aus Zitronen, sondern aus einem Schimmelpilz (*Aspergillus niger*).



Abbildung 1.3: Von wegen ekelig: Wenn man den Computer ran lässt, dann sieht so ein Aspergillus, also der Schimmelpilz, der für die Zitronensäureproduktion verwendet wird, so richtig schick aus! © SciePro – stock.adobe.com

Das Verfahren zur Herstellung von Zitronensäure aus *A. niger* gilt als Geburt der **industriellen Biotechnologie** und wurde erstmals 1923 durch die Firma Pfizer großtechnisch angewandt.



Mikroorganismen werden immer mit dem großgeschriebenen Gattungsnamen (Genus) und kleingeschriebenen Artnamen (Spezies) benannt, also beispielsweise *Aspergillus niger*. Aspergillus ist somit die Gattung. Namen von Mikroorganismen werden dabei immer kursiv gesetzt. Taucht der Name mehrfach auf, so wird dieser beim ersten Mal voll ausgeschrieben und danach wird die Gattung abgekürzt, also *A. niger*.

Fast immer sind Mikroorganismen oder Zellen in der industriellen Biotechnologie beteiligt, daher kann man die industrielle Biotechnologie oft mit der **mikrobiellen Biotechnologie** gleichsetzen.

Metaboliten – Zitronensäure und mehr

Ein Produkt der industriellen Biotechnologie, nämlich Zitronensäure, kennen wir bereits. Zitronensäure ist, wie Alkohol oder Milchsäure, ein **Stoffwechselprodukt = Metabolit**. Allerdings ist dies kein Fermentationsprodukt, das Mikroorganismen natürlicherweise ausscheiden (zumindest nicht in relevanten Mengen), sondern man muss ein bisschen nachhelfen. Dies kann gentechnisch erfolgen, in Asien und Nordamerika wird Zitronensäure meist durch **GMOs** produziert oder durch die Verwendung geeigneter Mutanten und einer optimierten Prozessführung. Bei der Produktion von Metaboliten sind daher die genaue Kenntnis und das Verständnis der zugrunde liegenden Stoffwechselwege notwendig.

Neben Zitronensäure gibt es eine ganze Reihe weiterer industriell hergestellter Metaboliten, zum Beispiel Glutamat oder Penicillin.

Technische Enzyme und Biokatalyse

Ein weiteres wichtiges Produkt der industriellen/mikrobiellen Biotechnologie sind **technische Enzyme**. Enzyme sind Proteine, die als Katalysator wirken. Beispielsweise spaltet eine Klasse von Enzymen (sogenannte Proteasen) andere Proteine. Proteasen sind ein wichtiger Bestandteil moderner Waschmittel, damit der Blutfleck nach dem Waschen auch verschwunden ist. Hergestellt werden technische Enzyme durch Mikroorganismen – logisch! Dabei kommen verschiedene Mikroorganismen zum Einsatz.

Die Liste von technischen Enzymen und das Produktspektrum, in denen sie eingesetzt werden, ist lang. Da Enzyme Katalysatoren sind, werden sie aber auch in der Chemieindustrie eingesetzt, um einzelne Reaktionsschritte beispielsweise bei der Herstellung von Medikamenten zu ermöglichen – dies nennt sich dann **Biokatalyse**. Tatsächlich haben Enzyme gegenüber rein chemischen Verfahren einige Vorteile. Insbesondere ermöglichen sie sehr spezifische Reaktionen, und man kann auf hochgiftige Komponenten und Lösungsmittel verzichten. Aus diesem Grund ordnet man die enzymatischen Verfahren in der chemischen Industrie auch in die »**grüne Chemie**« ein. Zwar sind Enzyme teuer, aber oft rechnet sich das Verfahren dennoch, da zum Beispiel keine unerwünschten Nebenreaktionen auftreten, die eine aufwendige Aufreinigung erfordern, und die teure Entsorgung giftiger Abfälle vermieden wird.



Grundsätzlich unterscheidet man in der industriellen Biotechnologie zwischen der **Fermentationstechnologie**, bei der das Produkt komplett durch den lebenden Mikroorganismus hergestellt wird, und der **Biokatalyse**, bei der Enzyme einzelne Umwandlungsschritte katalysieren.

Proteine – im Grenzbereich zur pharmazeutischen Biotechnologie

Enzyme sind **Proteine** – und auch Proteine ohne enzymatische Aktivität sind wichtige Produkte. Hier sind wir dann oft im Grenzbereich zur pharmazeutischen Biotechnologie.

Ein Beispiel ist **Insulin** – ein Peptidhormon, das zur Behandlung von Diabetes eingesetzt wird. Hergestellt wird Insulin durch gentechnisch modifizierte *Escherichia coli* -Stämme oder -Hefen (*S. cerevisiae*).



Insulin war in Deutschland das erste zugelassene rekombinant, also mithilfe gentechnischer Methoden, hergestellte Medikament. Der Zulassung im Jahre 1982 durch die Firma Höchst ging ein jahrelanger erbitterter Kampf von Gentechnik-Gegnern voraus. Heute sind gentechnisch hergestellte Medikamente selbstverständlich und bei vielen Erkrankungen die einzige Option mit wissenschaftlich nachgewiesener Wirksamkeit.

Biopolymere – nicht ganz so künstlicher Kunststoff

Noch mal zur Chemie: DAS Produkt der chemischen Industrie sind Kunststoffe. Während des Gebrauchs sind sie super, aber als Abfall nicht mehr so. Vor allem wenn sie dann im Meer landen oder als Mikroplastik auf den Feldern. Was ist das Problem? Kunststoffe kommen – wie der Name schon sagt – in der Natur nicht vor und werden daher biologisch nicht, oder fast nicht, abgebaut. Die Lösung sind biologisch abbaubare Kunststoffe. Auch diese lassen sich auf Basis fossiler Rohstoffe erzeugen, aber viel besser wäre es doch, wenn man die auch gleich biologisch macht. Und natürlich können das Mikroorganismen auch: **Biopolymere** sind Kunststoffe, die durch Mikroorganismen hergestellt wurden.

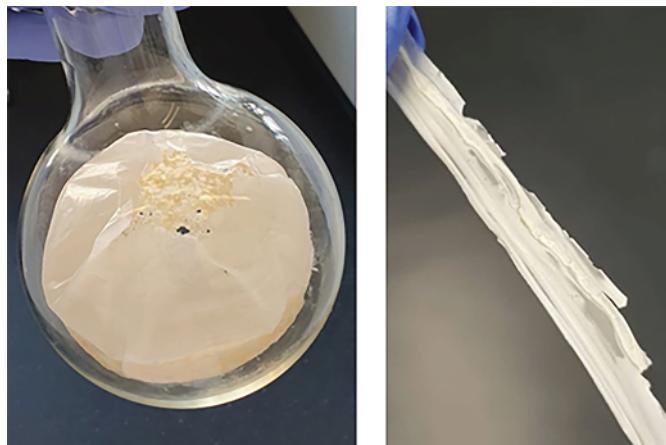


Abbildung 1.4: Biopolymer (Polyhydroxybuttersäure – PHB) nach Extraktion

Ist doch toll, warum gibt es denn dann überhaupt noch normale Kunststoffe aus Öl? Tja, leider ist es kompliziert, die Polymere aus den Bakterien zu isolieren, noch dazu mit einer zufriedenstellenden Ausbeute. Oft brauchen die Verfahren viel Energie – und meist auch giftige organische Lösungsmittel für die Extraktion. Damit werden die Kosten extrem hoch, und der ökologische Nutzen wird auch fraglich. Es bleibt also noch viel zu tun!

Keine Lust mehr auf Corona? Pharmazeutische Biotechnologie!

»Das Corona-Virus gibt es gar nicht und mit den Impfstoffen will Bill Gates die Weltherrschaft übernehmen!« Klingt für Sie vollkommen verrückt? Für mich auch. Aber vielleicht liest der eine oder andere Querdenker ja doch dieses Buch, denn nach der Corona-Pandemie muss man eigentlich niemandem mehr die Bedeutung der **pharmazeutischen Biotechnologie** erklären, ohne die gäbe es schlicht keinen einzigen Corona-Impfstoff. Tatsächlich sind in der modernen Medizin biotechnologisch erzeugte Pharmazeutika gar nicht mehr wegzudenken. Ein Beispiel sind **monoklonale Antikörper**, die hemmende Signale von Tumoren auf Immunzellen unterdrücken können (sogenannte Checkpoint-Inhibitoren). Bei manchen Tumorarten, wie nicht-kleinzzelligem Lungenkrebs, verbessern sie die Prognose drastisch.

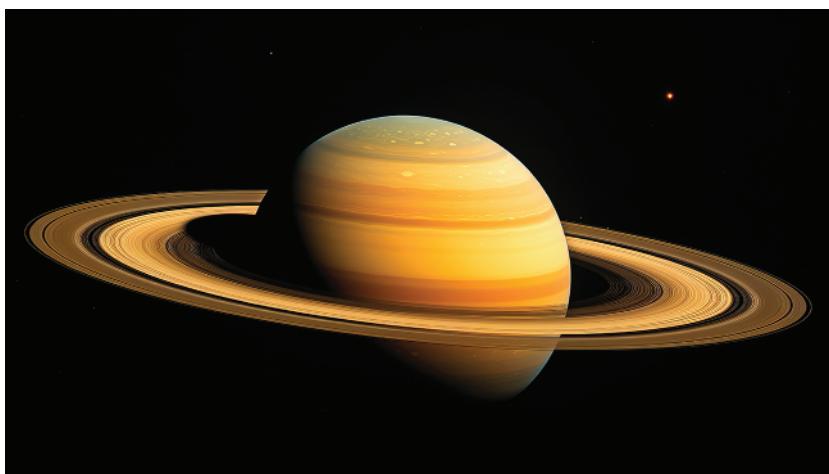


Abbildung 1.5: Ganz ehrlich? Bilder vom Corona-Virus SARS-CoV-2 kann keiner mehr sehen, dann schauen wir doch mal, wie sich eine KI Saturn vorstellt. Geht doch. Aber zu SARS-CoV-2 kommen wir trotzdem noch mal zurück. © Viktor - stock . adobe . com

Bevor Sie jetzt aber genüsslich eine Zigarette anzünden: Auch mit Checkpoint-Inhibitoren ist Lungenkrebs alles andere als gesund und leider oft tödlich – nicht zu rauchen bleibt also die wirksamere Alternative. Dennoch, auch dank Checkpoint-Inhibitoren gilt der unter Krebsforschern weit verbreitete Satz »Wenn Sie eine Maus sind und Krebs haben, dann können wir Ihnen helfen« nur noch bedingt.



Vielleicht beschleicht Sie an dieser oder anderer Stelle ja das Gefühl »Der kann mir doch alles erzählen, aber stimmt das überhaupt?« Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird in einem Buch/Lehrbuch üblicherweise darauf verzichtet, jede Aussage mit einer Quelle zu belegen, aber immerhin gibt es eine Fachgutachterin, die mir auf die Finger schaut. In der wissenschaftlichen Literatur müssen Sie aber jede Aussage mit einer Quelle belegen – und die entscheidende Quelle ist die Originalarbeit. Wissenschaftler lieben Daten – und genau die Daten enthält die Originalarbeit. In dem angeführten Beispiel mit den Checkpoint-Inhibitoren

wäre das Reck et al., Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *New Engl J Med* 2016; 375:1823-1833. Schauen Sie doch einfach mal rein, diese Arbeit ist frei abrufbar: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606774>. Wie fast alle Originalarbeiten ist auch diese in Englisch, und da die Zielgruppe andere Wissenschaftler sind, ist sie für Laien nicht gerade einfach zu lesen. Die entscheidende Abbildung hinsichtlich Wirksamkeit ist Abbildung 2, ein sogenannter »Kaplan-Meier Schätzer« für das Überleben. Die Daten zeigen, dass der Unterschied in den Behandlungen sowohl statistisch signifikant als auch relevant ist. Da Fachleute auch andere Studien kennen, können sie den Effekt einordnen: Ich selbst habe noch nie solch einen ausgeprägten Effekt einer neuen Behandlungsmethode bei NSCLC gesehen.

Monoklonale Antikörper sind zwar wichtige Produkte der pharmazeutischen Biotechnologie, aber es gibt natürlich noch mehr – Insulin haben wir ja schon angesprochen. In der folgenden Liste sind Produktklassen der pharmazeutischen Biotechnologie aufgelistet. Die Liste verdeutlicht, wie breit die pharmazeutische Biotechnologie tatsächlich ist.

- ✓ Metaboliten (zum Beispiel Penicillin)
- ✓ Monoklonale Antikörper
- ✓ Therapeutische Proteine (zum Beispiel Hormone oder Zytokine)
- ✓ Impfstoffe
- ✓ Gen-Therapien
- ✓ Artifizielle Organe
- ✓ Stammzellen und andere zellbasierte Produkte



Antikörper werden vom Immunsystem erzeugt und können spezifisch an ihr Zielmolekül binden. Die Spezifität ist dabei von Antikörper zu Antikörper unterschiedlich, manche binden so zum Beispiel an das Spike-Protein von SARS-CoV-2 und verhindern somit, dass das Virus eine Zelle infizieren kann; diese Antikörper werden durch eine Impfung induziert. Produziert werden die Antikörper durch **B-Zellen**, und jede B-Zelle stellt im Prinzip einen anderen Antikörper her. Vereinzelt man die B-Zellen und vermehrt dann eine isolierte B-Zelle (das nennt sich **klonieren**), dann stellt dieser B-Zell-Klon auch nur einen bestimmten Antikörper her – zum Beispiel gegen einen Rezeptor auf Immunzellen, der hemmende Signale empfängt. Die so erzeugten Antikörper nennen sich dann **monoklonale Antikörper**.

Pharmazeutische Biotechnologie – mal ein paar Zahlen

Ich hoffe, Sie glauben mir jetzt, dass es eine große Vielzahl von Produkten der pharmazeutischen Biotechnologie gibt und einige Produkte tatsächlich »Gamechanger« sind, aber welche Rolle spielt denn die Biotechnologie im Bereich der pharmazeutischen Industrie? Vielleicht wollen Sie mit diesem Buch ja abtasten, ob ein Studium der Biotechnologie auch eine Perspektive auf dem Arbeitsmarkt bietet? Dass ich hier mit »Ja« antworte, wird Sie nicht

überraschen, aber vielleicht kann ich Sie ja mit den Geschäftszahlen von Roche überzeugen. Die Roche-Gruppe ist das, nach Umsatz, weltweit größte Pharmaunternehmen mit Sitz in Basel. Erreicht wurde dieser Sprung an die Weltspitze durch einen konsequenten Ausbau der pharmazeutischen Biotechnologie. Wie Abbildung 1.6 zeigt, sind die Umsätze im Bereich pharmazeutische Biotechnologie zwischen 1999 und 2012 geradezu explodiert, während die Umsätze von klassischen Pharmazeutika stagnierten.

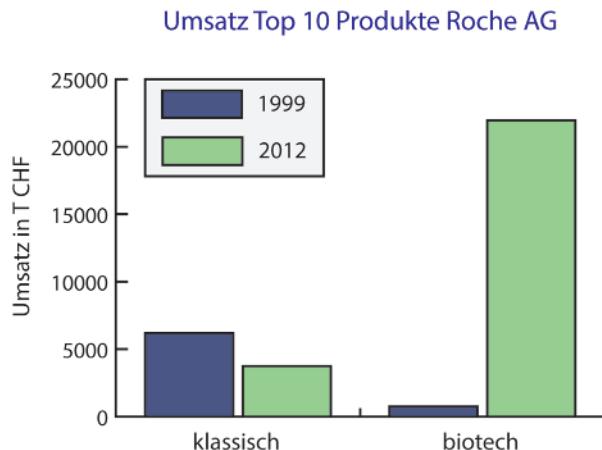


Abbildung 1.6: Umsatz der Top-10-Produkte der Roche AG im Geschäftsjahr 1999 und 2012. Datenquelle: Geschäftsberichte Roche AG. Moderne biotechnologische Produkte umfassen monoklonale Antikörper und rekombinante Proteine, Antibiotika wurden den klassischen Pharmazeutika zugeordnet.

Tiermodelle – und wie die Biotechnologie auf den Hund kommt

Bevor ich auf den Hund komme, erst mal noch ein kurzer Blick zurück: In der Rubrik pharmazeutische Biotechnologie haben wir viel über Wirkstoffe und deren Herstellung geredet, aber wie man darauf kommt, was »Checkpoints« im Immunsystem eigentlich sind und ob entsprechende Inhibitoren überhaupt was bringen, habe ich einfach mal unter den Tisch fallen lassen.

Das **Immunsystem** ist komplex (und faszinierend zugleich) und eine **Immunantwort** ist ein Zusammenspiel zwischen vielen unterschiedlichen Zellen in speziell dafür zuständigen Geweben und Organen. Um also die Rolle von PD-1 (das ist einer der Immun-Checkpoints) zu erkennen, bringt es nicht viel, wenn man das Molekül in Zellkultur auf T-Zellen (das sind spezielle Immunzellen) ausschaltet. Man braucht dazu zwingend die Interaktion der T-Zellen mit dem Tumorgewebe. Dieses besteht aber nicht nur aus Tumorzellen, sondern ist ein komplexes System aus verschiedenen Zellen, Blutgefäßen und so weiter, was in der Summe ein ganz spezielles Milieu ausbildet. Dazu müssen die T-Zellen auch noch aktiviert werden – und das passiert in Lymphknoten, die ebenfalls ein sehr komplex aufgebautes Organ darstellen.

Tiermodelle

Kurzum: Um zu erkennen, welche Rolle PD-1 hat und ob man diese Erkenntnis in einer Behandlung ausnutzen kann, braucht man zwingend ein **Tiermodell**. In dem beschriebenen Fall könnte es sich um eine Maus handeln, die gentechnisch so modifiziert ist, dass sie spontan Tumore entwickelt (das ist dann ein **transgenes Tumormodell**). Zusätzlich wird dann gentechnisch der PD-1-Rezeptor ausgeschaltet und es wird verglichen, ob Mäuse ohne Rezeptor besser den Tumor abstoßen können als Mäuse mit Rezeptor.



Das Thema **Ethik** wird später noch behandelt, aber bevor Sie an dieser Stelle Schnappatmung kriegen, noch ein paar Worte zu Tumormodellen. Es ist ganz klar, dass es weder für Menschen noch für Mäuse angenehm ist, einen Tumor zu bekommen. Daher darf man nicht einfach so Tumormäuse halten – und schon gar nicht zu Hause. Im Gegenteil: Bereits die Aufzucht von Tumormäusen gilt als Tierversuch, da die Tiere ja spontan leiden können. Um mit diesen Tieren arbeiten zu dürfen, müssen Sie also zuerst eine Genehmigung beantragen. Für den Antrag müssen Sie klar die Zielsetzung der Versuche benennen und auch ihre Versuchsplanung einreichen (was unter anderem auch die Anzahl der Tiere beinhaltet). Falls Tiere in dem Versuch leiden (was hier der Fall ist), müssen Sie klar begründen, warum dieses Leiden gerechtfertigt ist. Der Antrag wird dann begutachtet, es wird in dem Zusammenhang natürlich auch geprüft, ob Sie selbst Tierversuche durchführen dürfen (heißt im Regelfall mindestens Masterabschluss mit Schwerpunkt Zoologie oder Masterabschluss in Naturwissenschaften und mehrwöchige Fortbildung in Tierversuchskunde). Die Begutachtung erfolgt durch die Behörde, und der Antrag muss dann zusätzlich durch eine Ethikkommission bewilligt werden.

Klonen von Tieren – wie geht das denn?

Tiermodelle sind ein wichtiges Hilfsmittel, insbesondere in der medizinischen Grundlagenforschung, aber Biotechnologie an Tieren (beziehungsweise Veterinär-Biotechnologie) beschränkt sich nicht nur auf Tiermodelle. Schließlich wollte ich Ihnen ja was mit Hunden erzählen!

Aber erst mal der Reihe nach: Ein Meilenstein war 1997 das **Klonschaf Dolly**. Was wurde da gemacht? Kurz: Die Forscher haben

1. die Erbinformation aus Euterzellen eines erwachsenen Schafs entnommen,
2. dann in eine »leere« Eizelle überführt,
3. die Eizelle in ein Leihmutterschaf überführt, und dann kam Dolly zur Welt.

Dolly ist somit die Zwillingsschwester des Schafs, aus der die Erbinformation entnommen wurde, nur dass hier nicht ein paar Stunden zwischen der Geburt der Zwillinge liegen, sondern ein paar Jahre. Ach ja, fürs Protokoll: Gentechnisch wurde hier an der DNA nichts verändert – es wurde »nur« das gesamte **Genom** (so bezeichnet man das gesamte Erbgut eines Lebewesens) von einer Zelle in eine andere überführt.



Sie haben es gemerkt, »nur« steht in Anführungszeichen, denn ganz so einfach ist es nicht. Der zellbiologische Meilenstein des Experiments liegt nämlich darin, dass es gelungen ist, aus einer Euterzelle (also einer spezialisierten oder technisch gesprochen **differenzierten Zelle**) eine Zelle zu generieren, die die Fähigkeit besitzt, alle Zellarten eines Tiers (äh, also das ganze Tier ...) wieder zu bilden.

Eine Zelle, aus der sich mehrere Zellarten bilden können, nennt sich **Stammzelle**, und eine Stammzelle, aus der sich alle Zellarten des Organismus bilden können, nennt sich **pluripotente Stammzelle**. Eine pluripotente Stammzelle, die durch eine Reprogrammierung aus normalen Körperzellen (sogenannten **somatischen Zellen**) entstanden ist, nennt sich dann **induzierte pluripotente Stammzelle – iPS-Zelle**.

Klonen von Tieren – für was eigentlich?

Und was soll das Ganze jetzt bringen – geklonte Menschen?? Sie spüren schon, alle Anwendungen in dem Bereich sind stark mit dem Thema Ethik verknüpft, deshalb reden wir in Kapitel 2 noch darüber. Aber vielleicht gehe ich erst mal einen Schritt zurück: Der zellbiologische Meilenstein war ja, dass man Dolly nicht aus einer Eizelle, sondern aus einer Euterzelle »erschaffen« hat. Wenig überraschend hat sich das Gebiet seit 1997 dramatisch weiterentwickelt, und heute können Sie sogar Eizellen und Spermien aus Körperzellen gewinnen – und um künstliches Gewebe aus Körperzellen zu generieren, müssen Sie nicht mehr den Umweg über Eizellen nehmen. Dies bedeutet, dass Sie künstliches Gewebe einfach aus einer Körperzelle generieren können, ohne dass Sie eine »natürliche« pluripotente Stammzelle brauchen. Die direkte Entnahme von Stammzellen und deren Erforschung an pluripotenten Stammzellen ist, nicht zu Unrecht, ethisch höchst problematisch. Und schon sind wir in der **regenerativen Medizin**: Mit diesen induzierten Stammzellen sind die Voraussetzungen geschaffen, dass man für Organtransplantationen von Nieren oder Bauchspeicheldrüsen nicht mehr auf Organspender angewiesen ist. Die Organe könnte man dann im Labor aus den Zellen des Patienten generieren, und Abstoßungsreaktionen sind nicht zu befürchten. Je nach Organ ist dies natürlich noch Zukunftsmusik, aber in dem Bereich wird intensiv geforscht.

Und das Klonen selber, ergibt das überhaupt Sinn? Naja, ehrlich gesagt, ist es teuer und relativ ineffizient. Für Dolly waren 277 Anläufe nötig – gerade mal 29 Embryonen lebten länger als 6 Tage, und letztlich kam nur Dolly auf die Welt. Zwar hat sich die Effizienz verbessert, aber mal kurz über Klonierung 'ne Schafherde generieren, ist weiterhin weder ökonomisch sinnvoll noch effizient. Also bleiben sehr wenige Anwendungsgebiete im Agrarbereich, wie zum Beispiel das Klonieren von wertvollen Zuchttieren.

Klonen von Nutztieren – wir kommen endlich auf den Hund!

Bei Nutztieren ist es derzeit trotzdem eher theoretisch, es gibt aber einen Bereich, in dem wird Klonieren tatsächlich kommerziell umgesetzt – Hunde!



Abbildung 1.7: Kein Schaf, sondern Cookie. Zum Thema Klonen hat er sich noch nicht geäußert.

Bei mehreren Firmen können Sie das Klonieren Ihrer geliebten Fellnase in Auftrag geben. Wenn ich an meinen Hund denke, wäre das eigentlich eine super Option: Einfach Cookie klonieren, und beim nächsten Cookie hab ich dann 'nen total süßen Hund, bei dem ich meine Fehler in der Erziehung nicht noch mal wiederhole. Leider kostet der Spaß mindestens 50.000 Euro, und wahrscheinlich mach ich die gleichen Fehler wieder, daher lasse ich es dann lieber doch.

Einzellerprotein, oder »ich muss nur mal kurz die Welt retten«!?

»Am Anfang war das Bier«. Naja, zumindest in diesem Buch. Und was war noch mal im Bier? Wasser, Hefe und Malz, also Gerste. Die eigentliche Grundlage des Biers ist also die Gerste und nicht die Hefe (okay, vielleicht beim Hefeweizen zumindest ein bisschen – aber auch hier schwollen der Bauch und die Leber eher wegen des Alkohols an ...). Es gibt aber Lebensmittel, in denen genau dies der Fall ist – sprich, der Nährwert kommt nicht aus der Pflanze, sondern vom Einzeller; man spricht dann auch vom **Einzellerprotein** oder **»Single-Cell-Protein (SCP)«**. Das Einzellerprotein kann dann entweder

- ✓ aus Pilzkulturen gewonnen werden, die mit einer einfachen Nährlösung »gefüttert« werden,
- ✓ aus bakteriellen Kulturen (ist aber eher die Ausnahme)
- ✓ oder mit Algen – die brauchen dann nur Luft und Liebe, äh, Licht.

So richtig landwirtschaftlich sieht die Herstellung dann natürlich nicht aus, und man könnte die Herstellung von SCP auch problemlos der industriellen Biotechnologie zuordnen, aber das soll uns jetzt mal nicht belasten.

Die Frage, die Sie sich vielleicht stellen, ist eher: Warum in aller Welt soll man so was wie Einzellerprotein machen?? Naja, dafür gibt es verschiedene Gründe. Nehmen wir mal die gute Kuh: Im Idealfall lebt die auf der Alm und frisst Gras, was andere Organismen nur schwer verstoffwechseln können. Glauben Sie nicht? Na dann probieren Sie das beim nächsten Rasenmähen einfach mal aus! In Industrienerationen sieht die Lage allerdings ganz anders aus: Wir essen so viel Fleisch und Milchprodukte, da müsste ganz Deutschland zur Alm werden. Ist zwar ein netter Gedanke, würde aber trotzdem nicht reichen. Heißt in der Praxis: In der Massentierhaltung kommen Sie ohne hochwertiges Pflanzeneiweiß (anders gesagt: Soja) als Kraftfutter nicht aus. Und das macht die Kuh dann auch noch wahnsinnig ineffizient. Tja. Und weg ist der Regenwald!



Warum kann die Kuh eigentlich Gras fressen und wir nicht? Schon wieder sind wir bei den Mikroorganismen, denn die machen die eigentliche Arbeit im **Rumen** der Kuh. Das ist einer ihrer Mägen und so was wie ein großer Gärkessel. In mehreren Schritten wird hier die Zellulose aufgeschlossen. Ganz am Schluss steht **Methan**, was von Archaeen produziert wird. Ein Zwischenprodukt der Gärung sind flüchtige beziehungsweise kurzkettige Fettsäuren. Die Fettsäuren nimmt die Kuh auf (das ist ihre Nahrung), und das Methan wird einfach rausgerülpst (das ist unser Problem). Ach ja, und das Ganze dauert. Also seien Sie nicht traurig, dass Sie das nicht können, so ein Zusatzmagen mit 150 Litern trägt ganz schön auf, mit der ganzen Rülpserei steigert man seine Beliebtheit nur bedingt, und kaum ein Chef dürfte jubeln, wenn Sie ihm zurufen: »Ich bin dann mal 12 Stunden in der Mittagspause!«

Was tun – schließlich brauchen wir doch wertvolles Eiweiß. Man könnte natürlich selber pflanzliches Eiweiß essen; dass dies geht, machen uns die Veganer vor. Allerdings ist es kein Selbstläufer, sich rein vegan auch ausgewogen zu ernähren (so richtig schwierig ist es dann aber auch wieder nicht ...). Eine Möglichkeit: Man nehme einen Pilz, der normalerweise Weizenfäule verursacht, füttere den mit einfacherem Zucker, ziehe den im Bioreaktor hoch und ernte ein Produkt mit unterschiedlicher Faserlänge. Das presst man jetzt zu einem Produkt, das sich dann genau wie Rindfleisch oder Hähnchen anfühlt, aber nach nichts schmeckt. Das ist toll, denn jetzt kann der Lebensmitteltechniker zaubern und schwupp, schmeckt es genau wie Huhn oder Rind. Klingt wie Zukunftsmusik? Nein, heißt Quorn® und steht bei Edeka im Regal. Als überzeugter Fleischesser sagen Sie jetzt vielleicht: Das ist mir viel zu künstlich! Okay, dann fragen Sie doch mal Ihren Metzger, wie natürlich Ihr geliebter Leberkäse oder die Bratwurst ist.

In-vitro-Fleisch – Die Kuh im Reagenzglas

Warum macht man dann den Burger nicht gleich aus »richtig künstlichem« Fleisch? Also sprich aus einem im Reagenzglas gezüchteten Schnitzel aus Muskelzellen? Macht man.

Und Biotech-Firmen, die genau dieses »**In-vitro-Fleisch**« entwickeln, treiben den Börsianern die Tränen der Freude in die Augen. Das kleine Problem: Während Pilzzellen mit ein bisschen Zucker wachsen, sind tierische Muskelzellen viel anspruchsvoller, und ich meine veeeeeee anspruchsvoller. Und wachsen langsamer. Also veeeeeee langsamer. Das heißt, die Medien sind teuer und komplex, der Weg von der Zelle zum Steak dauert lang, und damit ist ökologisch gesehen nicht so viel gewonnen. Falls kein fötales Kälberserum für die Kultur



Abbildung 1.8: In-vitro-Fleisch. Auf diesem Bild wurde zwar noch ein bisschen nachgeholfen, aber so ähnlich sieht der Traum von Investoren aus! © New Africa - stock . adobe . com

verwendet werden muss (was derzeit oft der Fall ist – googlen Sie mal nach fötalem Kälber-serum!), sterben zumindest keine Tiere. Und wenn Sie sich dann den Burger leisten können, dann Mahlzeit! Ob wir mit Burgern für 50 Euro allerdings den Hunger auf der Welt bekämpfen, sei mal dahingestellt, den Klimawandel stoppen wir damit wohl eher nicht.

Algen – Single-Cell-Protein aus der Kraft der Sonne

So, jetzt aber genug Fleisch, gehen wir endlich mal zu den Pflanzen – zumindest in die Richtung, schließlich haben wir ja noch die Algen auf der Liste. Zuerst – was sind denn **Algen**?

- ✓ Im engeren Sinne sind Algen so etwas wie einzellige Pflanzen – also **Eukaryoten** (zu denen auch Pilze und Tiere gehören).
- ✓ Wenn man von Algen redet, meint man aber oft auch Blaualgen (= **Cyanobakterien**), die gehören aber in eine ganz andere Gruppe (besser Domäne), nämlich zu den Bakterien, und die gehören wiederum zu den **Prokaryoten**.

Mit den Unterschieden befassen wir uns in Kapitel 14, wesentlich ist hier, dass alle Algen, genau wie Pflanzen, mit Licht wachsen, und Cyanobakterien wiederum wesentlich schneller wachsen können als eukaryotische Algen. Und damit natürlich auch schneller als Pflanzen. Was bedeutet das? Ganz einfach:

- ✓ Cyanobakterien, wie Spirulina, verdoppeln ihre Masse in 6 Stunden, Gräser brauchen dafür 6 Wochen (und Kälber ganze 2 Monate ...).
- ✓ Damit kann man mit Spirulina 10-mal mehr Biomasse pro Fläche erzeugen als zum Beispiel mit Weizen.

Auch hier gibt es leider ein Aber: Algen brauchen Licht und Wasser – und zwar viel Wasser. Und eine Fläche, die »wasserdicht« ist – also in der Regel Betonbecken. Das kratzt dann

natürlich gewaltig an der Ökobilanz. Und dann wäre da noch das Problem, dass Cyanobakterien, also Prokaryoten, im Vergleich viel Nukleinsäure enthalten, was für die Ernährung nicht ideal ist. Ist Algeneiweiß wenigstens unschlagbar billig? Naja, Algeneiweiß liegt bei etwa 10 \$/kg, Sojaeiweiß bei etwa 0,20 \$/kg. Also auch hier ist es noch ein weiter Weg zur Rettung der Menschheit und des Klimas. Aber darauf muss man nicht warten, denn bis die Algen so weit sind, kann man zu veganen pflanzlichen Produkten greifen, die gibt es jetzt schon ...

Das zarte Pflänzchen der Pflanzenbiotechnologie

Beim Einzellerprotein waren wir jetzt noch nicht ganz sicher, aber Pflanzen gehören ohne Zweifel in den Agrar-Bereich. Dann mal los, was macht die Biotechnologie hier? Bevor Sie rufen: »Genpflanzen!«, schauen wir mal, ob Pflanzenbiotechnologie immer mit GM-Pflanzen (genetisch modifizierten Pflanzen) gleichzusetzen ist (äh, eine »Genpflanze« ist übrigens jede Pflanze, denn so ganz ohne Gene wäre das nichts mit dem Leben ...).

Tatsächlich wird die Biotechnologie auch bei der modernen Pflanzenzucht eingesetzt, beispielweise als sogenanntes »**Marker-assisted Breeding**«, also Marker-unterstützte Pflanzenzucht. Hier wird mit molekularbiologischen Methoden die Auswahl (Selektion) der Pflanzen unterstützt, wodurch man nicht erst warten muss, bis die Pflanze voll entwickelt ist. Damit wird die Pflanzenzucht erheblich beschleunigt. Das Resultat ist genau gleich wie bei der konventionellen Pflanzenzucht, wie sie schon seit Tausenden von Jahren praktiziert wird, nur eben viel schneller. Und die entstehenden Pflanzen sind dann natürlich nicht genetisch modifiziert.



Abbildung 1.9: Mais, so weit das Auge reicht. Und wenn Sie dieses Feld in den USA sehen, dann können Sie mit einer 90%igen Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, dass der Mais transgen ist. © Bits and Splits – stock.adobe.com

Aber es stimmt schon, die »Paradedisziplin« der Pflanzenbiotechnologie sind die **GM-Pflanzen** = transgene Pflanzen Und was macht dann so 'ne Pflanze?

- ✓ Sie ist zum Beispiel resistent gegen Insekten (Beispiel: GM-Baumwolle).
- ✓ Oder resistent gegen Viren (Beispiel: GM-Papaya).
- ✓ Oder resistent gegen Herbizide, also Stoffe, die alle anderen Pflanzen abtöten, wie zum Beispiel das berühmt-berüchtigte Glyphosat (Beispiel: GM-Mais).
- ✓ Oder sie lässt sich besser verarbeiten (Beispiel: GM-Kartoffel).
- ✓ Oder sie hat einen höheren Nährwert (Beispiel: »goldener Reis«).

Manche Eigenschaften kann man auch mit konventioneller Zucht erreichen, so kann man zum Beispiel eine Pilzresistenz »einkreuzen« (was aber in der Regel deutlich länger dauert). Manche Eigenschaften erreicht man wiederum nur mit Gentechnik: Selbst mit noch so ausgeklügelten Zuchtverfahren wird man keinen Reis generieren können, der Vitamin A herstellt.

Wie genau GM-Pflanzen erzeugt werden, erzähle ich Ihnen in Kapitel 16 an dieser Stelle nur so viel: Bei konventionellen Verfahren musste immer ein sogenannter Marker mit eingebaut werden, bei modernen Verfahren, die auf **CRISPR-Cas** beruhen, nicht.



Ein bisschen stolz bin ich schon, ich hab es geschafft, **CRISPR-Cas** erst auf Seite 48 zu erwähnen. Die Entdeckung dieses Systems und die Anwendung in der Molekularbiologie hat faktisch alle Gebiete der Biotechnologie »durchgerüttelt«. Warum ist das so? CRISPR-Cas ermöglicht die gezielte Integration von Fremd-DNA (oder die Entfernung von Wirts-DNA) an einer beliebig auswählbaren Stelle im Genom – und das alles in lebenden Zellen, mit einer hohen Effizienz und ohne zusätzliche Marker. Praktisch bedeutet dies zum Beispiel, dass man mit CRISPR-Cas gezielt eine Mutation einfügen kann, ohne dass irgendwelche zusätzliche DNA integriert werden muss. Eine solche Mutation ist dann auch nicht von einer natürlichen Mutation unterscheidbar.

Transgene Pflanzen – sind die nicht total gefährlich?

Ist es denn nun wichtig zu verstehen, wie die transgene Pflanze generiert wurde? Ehrlich gesagt schon, wenn man über den Elefanten im Raum (zumindest in Deutschland) reden will: »Sind gentechnisch erzeugte Pflanzen für den Menschen nicht total gefährlich?«? Und ein schlichtes »Nein« ist genauso falsch wie ein pauschales »Ja«, denn man muss sich jede gentechnisch erzeugte Pflanze erst mal anschauen. Nehmen wir mal an, Sie erzeugen eine Sojapflanze, die gentechnisch so modifiziert wurde, dass sie ein Eiweiß aus Erdnüssen herstellt – und damit einen besseren Nährwert hat. Selbst ohne Anruf beim Orakel von Delphi könnte man vorhersagen, dass diese GM-Pflanze für Erdnussallergiker nicht unbedingt gesund ist. Genau das schauen sich die Behörden an, bevor eine GM-Pflanze freigesetzt werden darf, und hier müssen natürlich auch Untersuchungen vorgelegt werden und nicht nur Aussagen eines Orakels. Darüber reden wir noch genauer in Kapitel 16.

Aber stellt man die Frage so, wie sie in Deutschland eigentlich gemeint ist: »Ist denn eine gentechnisch erzeugte Pflanze allein schon deshalb gefährlich, weil sie gentechnisch erzeugt ist?«, dann lautet die klare Antwort: Nein! Nehmen wir zum Beispiel eine Pflanze, in der Sie mit CRISPR-Cas eine Mutation erzeugt haben, die genau so auch in einer natürlich vorkommenden Variante enthalten ist. Die mit CRISPR-Cas erzeugte Pflanze wurde in Europa zumindest bis 2024 als GM-Pflanze eingestuft (und war damit faktisch unverkäuflich), sie unterscheidet sich aber in keiner Weise von der Pflanze mit der natürlich auftretenden Mutation. Man muss schon ein sehr querer Querdenker sein, um hier noch ein Risiko zu konstruieren.



Sie fragen sich jetzt vielleicht, warum man eine Pflanze mit einer Mutation erzeugen soll, die es »natürlicherweise« sowieso schon gibt? Zum einen kommt die natürliche Mutation vielleicht in der falschen Sorte vor (zum Beispiel in einer Maissorte, die nur kleine Maiskolben ausbildet). Vielleicht ist die Pflanze ja aber auch Produkt eines Programms, bei der Mutationen gezielt erzeugt wurden. Dies kann man entweder durch Chemikalien oder radioaktive Strahlung erreichen. Der Klassiker war früher das sogenannte »Atomic Gardening«. Hier wurden Pflanzen einfach um eine starke Strahlungsquelle gepflanzt, und die Nachkommen wurden dann auf nützliche Mutationen selektiert. Eine solche **Mutagenese** erzeugt natürlich viele Mutationen, und nur wenige (meist sogar nur eine einzige) sind für den erwünschten Effekt relevant. Oft werden diese »relevanten« Mutationen durch weitere Forschungen identifiziert. Jetzt eine Frage an Sie: Was halten Sie für sicherer, die Pflanze, die viele Mutationen enthält, unter anderem die relevante, oder eine Pflanze, bei der nur die relevante Mutation durch CRISPR-Cas9 eingefügt wurde und sonst nichts? Sie haben recht, ist eine rhetorische Frage, außer für Querdenker.

Gutes muss nicht immer gut riechen: Umweltbiotechnologie

Es stimmt schon, von der **Umweltbiotechnologie** geht oft ein etwas strenger Geruch aus – aber da sieht man mal: Der Geruch kann täuschen! Wie immer ist die Definition »etwas« schwierig und die Abgrenzung zu anderen Gebieten oft fließend, deshalb liste ich hier schlicht mal auf, was der Umweltbiotechnologie zugeordnet wird (und ich nicht schon anderweitig besprochen habe ...):

- ✓ **Biologische Abwasserbehandlung.** Die biologische Abwasserbehandlung ist der Kernprozess in jeder modernen Kläranlage. Im Wesentlichen geht es darum, mikrobiologisch sowohl den organischen Kohlenstoff als auch Stickstoff zu entfernen (mehr und mehr auch Phosphat), damit dem Fisch im Wasser noch etwas Luft zum Atmen bleibt.
- ✓ **Biogaserzeugung.** Hier passiert im Prinzip das Gleiche wie in der Kuh: organisches Substrat wird unter Luftausschluss zu **Methan** vergärt. Im Unterschied zur Kuh wird das Methan dann aber nicht ausgerölpst, sondern entweder aufgereinigt und in das Erdgas-Netz eingespeist oder in Blockheizkraftwerken verstromt.



Abbildung 1.10: Luftbild einer kommunalen Kläranlage. Auch das ist Biotechnologie! © Thomas Leiss – stock.adobe.com

- ✓ **Biotreibstoffe.** Das Paradebeispiel ist hier sicher **Bioethanol** – Stichwort E10. Erzeugt wird Bioethanol im Prinzip wie alle Stoffwechselprodukte im Bereich industrielle Biotechnologie, nur eben in ganz großem Maßstab.
- ✓ **Bioleaching.** Hier werden Mikroorganismen verwendet, um (Schwer-)Metalle aus dem Erz herauszulösen. Das Prinzip ist dabei, die unlöslichen Metalle im Erz mikrobiologisch in einen löslichen Zustand umzuwandeln (in der Regel durch Reduktion) und dann aus der Erzhalde auszuwaschen.
- ✓ **Bioremediation/biologische Sanierung.** Hier kümmern sich Organismen darum, giftigen Dreck, den der Mensch in die Natur verklappt hat, teuer und langwierig wieder zu säubern.
- ✓ **Biologische Abluftreinigung – Biofilter.** Mikroorganismen können unerwünschte gasförmige Stoffe nach Übergang in die wässrige Phase verstoffwechseln und somit aus dem Abluftstrom entfernen.

Bioremediation – biologisches Großreinemachen

Mit dem Biogas und den Kläranlagen beschäftigen wir uns in Kapitel 19 und Kapitel 20 aber welche Organismen »können« denn **Bioremediation**? Klar, wenn man von Umweltbiotechnologie spricht, denkt man an Mikroorganismen. Aber in vielen Fällen nimmt man Pflanzen. Zugegeben, als Biotechnologie kann man das dann nicht wirklich bezeichnen, aber dafür riecht es wenigstens gut. Das Prinzip ist meist, dass die Pflanzen die Gifte aus dem Boden extrahieren – und dann nur die Pflanzen, nicht aber der Boden entsorgt werden muss. Beispielsweise werden Uran-Kontaminationen in der Regel mit Sonnenblumen aus

der Erde »gezogen«. Nett, oder? Die Symbolpflanze der Anti-Atom-Partei sorgt dafür, dass auch die letzten Sauereien der Kernkraft aus dem Boden geholt werden.

Eine der Hauptsauereien (oder wissenschaftlicher: Hauptquellen) der Kontamination von Böden ist jedoch nicht Uran, sondern Erdöl und dessen Produkte. Und dieses Mal nicht indirekt über den Klimawandel, bei dem Erdöl ganz tief die Hände drin hat (genauer der Mensch, der es nicht einfach in den Tiefen des Gesteins lässt), sondern direkt. Und bei Erdöl helfen keine Pflanzen, hier müssen Mikroorganismen ran, um das Erdöl abzubauen. Die gute Nachricht: Mikroorganismen, die Erdöl abbauen können, finden sich in fast allen Böden. Jetzt die schlechte: Um Erdöl abzubauen, brauchen sie Sauerstoff, weitere Nährstoffe wie zum Beispiel Stickstoff – und Zeit. Für die oberen Bodenschichten reicht es oft, die im Boden vorhandenen Mikroorganismen mit einer Stickstoffquelle zu düngen und den Boden in Halden aufzulockern. Dies nennt sich dann **In-situ-Bioremediation**. Aber Achtung: Das Ganze dauert – vor allem wenn es kalt ist!



Was »das Ganze dauert« wirklich bedeutet, erkennt man vielleicht am besten an der Exxon-Valdez-Katastrophe. Der Supertanker hat 1989 vor Alaska ein Riff gerammt und mit den 40.000 Tonnen Rohöl mal so eben 2.000 Kilometer Küste verseucht. Hier kommt man mit ein paar Eimern Dünger natürlich nicht besonders weit. Experten schätzen, dass es Jahrzehnte dauert, bis die ganze Sauerei durch Mikroorganismen auf natürliche Weise abgebaut ist; die Folgen sind auf alle Fälle bis heute sicht- und spürbar. Allein diese Katastrophe hat nach konservativen Schätzungen 250.000 Seevögel das Leben gekostet, selbst die größten Kritiker trauen Windräder und Autoakkus diese Zahlen nicht zu.

Dringt das Erdöl in tiefere Schichten vor, oder handelt es sich um Verbindungen, die vor Ort nicht abgebaut werden, dann

- ✓ muss der verseuchte Boden zu einer Anlage gebracht werden, in der die Bedingungen optimal gewählt werden können.
- ✓ Jetzt können auch gezielt Mikroorganismen zugeben werden, unter anderem auch Mikroorganismen, die gentechnisch so modifiziert wurden, dass sie den Stoff überhaupt abbauen können.

Hier kann sich der Biotechnologe natürlich richtig austoben, der kleine Haken: Es wird richtig teuer! Glauben Sie nicht? Na, lassen Sie doch mal einen Gartenbauer kommen, einfach irgendwo ein großes Loch buddeln und die Erde abtransportieren. Anstatt bei der Rechnung zu hyperventilieren, müssen Sie dann aber noch ein paar Nullen dranhängen, wenn Sie die Kosten von **Ex-situ-Bioremediationen** erfassen wollen.

Noch was vergessen?

Naja, was heißt vergessen, zumindest noch nicht erwähnt. Tatsächlich sind wir immer noch nicht fertig mit dem Schnelldurchlauf. Ich habe Ihnen ja schon gesagt, dass die Biotechnologie sehr breit ist – versprochen ist versprochen.

Bei der pharmazeutischen Biotechnologie haben wir beispielsweise über die ganzen Therapeutika geredet, die **Diagnostik** aber einfach mal übergangen. Ich wette, Sie haben in Corona-Zeiten auch schon mal einen **PCR-Test** gemacht – das ist dann aber so was von

Biotechnologie! Und natürlich sind auch Vaterschaftstests PCR-Tests (man spricht dann von genetischen Fingerabdrücken) oder die ganzen forensischen Tests oder ...



Okay, es dürfte den meisten einleuchten, warum Mutterschaftstests nicht wirklich ein Verkaufsschlager sind, da die Mutter bei der Geburt (zumindest derzeit) nicht nur dabei ist, sondern auch eine zentrale Rolle spielt. Aber tatsächlich war der erste durchgeführte genetische Fingerabdruck weder ein Vaterschaftstest, noch hat er einen Verbrecher überführt, sondern es war – ein Mutterschaftstest. Der Erfinder des genetischen Fingerabdrucks, Sir Alec Jeffreys, wurde von einem Anwalt angesprochen, ob er mit seinem neuen Verfahren bei einem vertrackten Fall helfen könnte. Und zwar wollten die Behörden einer aus Ghana eingewanderten Britin nicht glauben, dass der kleine Junge, der aus Ghana nachgezogen war, tatsächlich ihr Sohn ist. Dank dem Verfahren von Jeffreys war die Antwort eindeutig – und der jetzt nachgewiesene Sohn entging der sicheren Abschiebung.

Die Farben der Biotechnologie

Raucht Ihnen schon der Kopf von den ganzen Anwendungsgebieten? Höchste Zeit, ein wenig Ordnung zu schaffen! Der Mensch liebt es, Schubladen zu definieren, in denen das ganze Chaos dann fein säuberlich abgelegt werden kann. Also hier sind sie, die Schubladen, Pardon, Farben, der Biotechnologie:

- ✓ **Rote Biotechnologie.** Hier kommt alles rein, was mit Medizin zu tun hat. Also pharmazeutische Biotechnologie, Tiermodelle, Stammzellen ...
- ✓ **Weisse Biotechnologie.** In diese Schublade kommt dann die industrielle Biotechnologie, weil sie eben so schön sauber = weiß ist. Unter die weiße Biotechnologie wird in der Regel auch die **Lebensmittelbiotechnologie** eingesortiert.
- ✓ **Grüne Biotechnologie.** Das wird Sie nicht überraschen: Hier tummelt sich die Agrarbeziehungsweise Pflanzenbiotechnologie.

Vielleicht haben Sie es ja schon gespürt: Schubladen sind irgendwie nicht so meins. Warum? Zum einen, weil wir noch eine ganze Menge übrig haben, was nicht in diese drei Schubladen passt, wie zum Beispiel ein Vaterschaftstest. Jetzt kann man einfach noch mehr Farben definieren (blaue, graue, braune ... Biotechnologie), aber wenn man dann 100 Schubladen hat, ist die Übersicht auch nicht mehr so dolle.

Mein Hauptproblem ist aber, dass Schubladendenken oft dazu führt, dass Gemeinsamkeiten zwischen Anwendungen in verschiedenen Schubladen ausgeblendet werden und anders rum. Nimmt man zum Beispiel die Produktion von Enzymen für Waschmittel und die Produktion von Insulin: Technisch sehr ähnlich, eine Anwendung findet sich aber in der weißen, die andere in der roten Biotechnologie. Die Produktion von Insulin hat mit einer retroviralen Gentherapie technisch gesehen rein gar nichts gemeinsam, beide sind aber im Bereich der roten Biotechnologie angesiedelt. Und schließlich ist es oft schwierig, bestimmte Anwendungen klar zuzuordnen: Sollen Algen in die grüne oder weiße Biotechnologie – oder brauche ich dafür eine neue Farbe (zum Beispiel Blau)?

Also nehmen Sie die Farben einfach zur Kenntnis und verstauen Sie sie ansonsten tief in irgendeiner Schublade.