



Pünktchen auf der dritten Welle

Die Leipziger „InnoProfile“-Initiative „Weiße Biotechnologie“
sucht neue Enzyme für ressourcenschonende Chemieprozesse

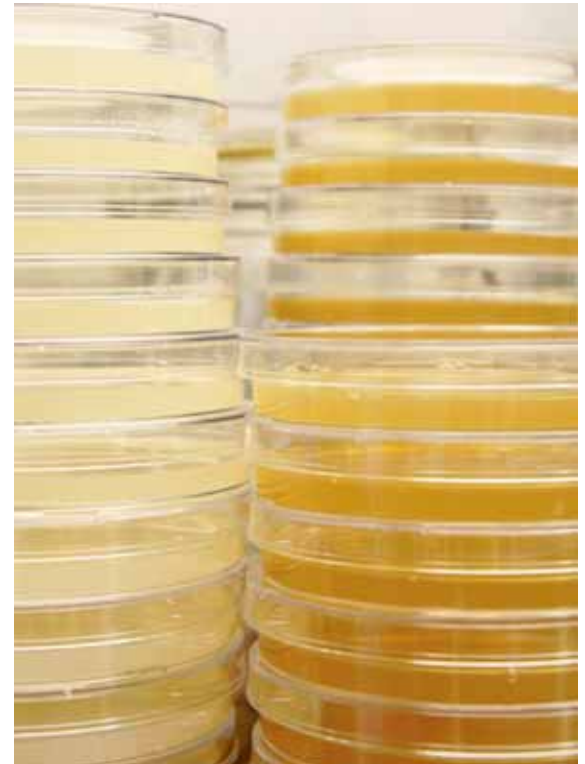
So sieht also die Zukunft der Biotechnologie aus: kleine weiße Pünktchen. Die Pünktchen auf dem fast durchsichtigen Nährboden sind Pilze, und sie finden sich allerorten in bunten Schalen im Labor der Nachwuchsforschungsgruppe Weiße Biotechnologie der Fakultät für Biowissenschaften der Universität Leipzig: In hohen Stapeln auf den Tischen und unter den Abzugshauben der sogenannten Sterilbänke der wissenschaftlichen Mitarbeiter, unter den Roboterarmen moderner Reihenanalysegeräte, gelöst in den Pipetten der Laborantinnen, gerastert auf den Bildschirmen der Mikroskope, in den Röhren von Zentrifugen, in

Erlenmeyerkolben auf Rüttelmaschinen, in den Regalen des Kühlraums.

Welche Bedeutung die kleinen weißen Pünktchen für die moderne Biotechnologie haben, erklärt Dr. Thomas Greiner-Stöflele, während er eine Bodenprobe für die DNS-Analyse vorbereitet: „Diese Pünktchen enthalten Millionen von Mikroorganismen und diese Tausende von Enzymen. Das sind Proteine, also Eiweiße, die eine biochemische Reaktion in Gang setzen oder beschleunigen können.“ Enzyme seien gewissermaßen die Werkzeuge der ▶

Eine Mitarbeiterin der Nachwuchsforschungsgruppe Weiße Biotechnologie an der Universität Leipzig sucht in Pilzen und Bakterien nach Enzymen, die industriell verwertbar sind.

Bild rechts: Am besten gedeihen Bakterien und Pilze auf Agar-Nährböden – hier gestapelt in Kulturschalen.



Biotechnologie, so der der promovierte Biochemiker weiter: „Man nutzt sie seit Jahrhunderten zur Käse- und Bierherstellung, seit Jahrzehnten für Waschmittel, wo sie Fett, Eiweiße und Stärke spalten, seit vielen Jahren zur Arzneimittel- und Chemikalienproduktion, und seit Neuestem auch, um aus nachwachsenden Rohstoffen chemische Grundstoffe wie Polymere, Tenside oder Fettsäuren herzustellen.“

Enzyme spielen in der chemischen Industrie eine immer wichtigere Rolle, weiß der Leiter der Leipziger Forschergruppe: „Sie könnten die neuen Waffen im Kampf gegen unsere Abhängigkeit vom Öl werden.“ Immer mehr neue biotechnologische Verfahren ersetzen herkömmliche petrochemische Prozesse – mit geringerem Rohstoff- und Energieverbrauch, weniger Umweltbelastung und niedrigeren Kosten. Bis 2015 sollen rund 15 Prozent aller Chemieprodukte weltweit mit Hilfe der sogenannten weißen, industriellen Biotechnologie hergestellt werden, so eine Studie. Und auch danach zeigt die Tendenz für den Einsatz der umweltfreundlichen kleinen Helfer, der Enzyme, weiter deutlich nach oben.

Nur fünf Prozent der bekannten Enzyme werden genutzt

Das Problem beim Ausbau der Biotech-Verfahren: Bisher werden gerade mal 150 der rund 3.000 bekannten Enzyme kommerziell genutzt. „Bei vielen Enzymen kennt man die genauen Eigenschaften und Wirkmechanismen noch nicht“, sagt Sally Bayer, eine der vier Doktoranden der Nachwuchsforschungsgruppe, und trägt mit einer Laborpipette Bakterienproben auf einen Elektrophoreseapparat auf, um deren Erbsubstanz zu analysieren. Etliche andere Enzyme könne man bisher nicht in industriell geeigneten Formen herstellen, so die junge Biochemikerin weiter. Daher haben sich die Nachwuchsforscher um Thomas Greiner-Stöflele in ihrem InnoProfile-Projektantrag vor zwei Jahren zwei große Ziele gesetzt: „Wir wollen möglichst viele Enzymaktivitäten aus Proben natürlichen Ursprungs identifizieren und in sogenannten Expressionsbibliotheken katalogisieren“, sagt der Gruppenleiter, „und wir wollen Verfahren entwickeln, um

bestimmte, wirtschaftlich interessante Enzyme in den Mengen und Reinheitsgraden bereitstellen zu können, wie sie die Industrie benötigt.“

Neues Screening-Verfahren zur Analyse der Enzymaktivitäten

Eine dieser „Proben natürlichen Ursprungs“ bereitet Greiner-Stöflele gerade für die Analyse vor – einen dunklen Erdbrocken, den ein Mitarbeiter aus dem Leipziger Auenwald mitgebracht hat. „Wir nennen das ein Meta-Genom, ein aus vielen verschiedenen Organismen zusammengesetztes Habitat“, so der Biochemiker. Solche Umweltproben untersuchen die Nachwuchsforscher auf Enzymaktivitäten, indem sie die gesamte Erbsubstanz auf einmal isolieren und in einer „Genbibliothek“ festhalten. Diese Bibliothek wird dann mithilfe eines am Biotechnologisch-Biomedizinischen Zentrum (BBZ) der Leipziger Uni entwickelten Screening-Verfahrens durchmustert. „Diese neuartige Technologie erlaubt es uns, Enzymbibliotheken mit bis zu 100.000 Varianten gleichzeitig auf industriell relevante Enzymeigenschaften zu durchkämmen“, erklärt Gregor Hofmann, ein Doktorand, der im Screening-Teilprojekt arbeitet. Vor wenigen Monaten hat er in einem eigenen Zimmer einen neuen Analyseroboter eingerichtet, der einen Routineschritt für das Enzym-Screening automatisiert. Auch hier sind auf dem Bildschirm wieder die kleinen weißen Pünktchen zu sehen – in diesem Fall Kolonien von Bakterien, die jede hunderte oder gar tausende neuer Enzyme enthalten.

Aus diesen Screenings werden mit darauf abgestimmten Methoden Genom- und Metagenom-Banken generiert, „die für die Region eine weltweit einmalige Kompetenz bedeuten bei der Erschließung der Biodiversität“, betont Greiner-Stöflele, nicht ohne Begeisterung in der Stimme. Im Zuge der sächsischen Biotech-Offensive sei in Leipzig zwar ein starkes Biotechnologie-Cluster aufgebaut worden, das in der „Biocity“ seinen Mittelpunkt habe. „Die Kompetenzfelder ‚Neue Enzyme‘ und ‚Industriereife Bereitstellung‘ sind in unserem Netzwerk jedoch unterentwickelt“, sagt der InnoProfile-Projektleiter: „Das beeinträchtigt die Innovationsfähigkeit der regionalen Unternehmen. Mit unseren Forschungen



„Enzyme könnten die neuen Waffen im Kampf gegen unsere Abhängigkeit vom Öl werden, weil sie rohstoffintensive chemische Prozesse durch ressourcenschonende biotechnologische Verfahren ersetzen.“

Dr. Thomas Greiner-Stöffele,
Leiter der InnoProfile-Gruppe Weiße Biotechnologie
an der Universität Leipzig

wollen wir dieses Manko ausgleichen.“ Schließlich sei von den Millionen von Mikroorganismen auf der Erde bis heute nur rund ein Prozent bekannt, und nur rund 5.000 davon könnten bisher im Labor kultiviert werden. Wiederum nur ein Bruchteil davon sei hinreichend nach Enzymaktivitäten durchmustert. „Somit besteht in der Umwelt ein schier unerschöpfliches Reservoir an aktiven und möglicherweise nutzbaren Enzymen“, glaubt Greiner-Stöffele.

Enorme Chancen für Wirtschaftsstandort Deutschland

Dieses Reservoir zu nutzen, ist das Hauptziel des Leipziger InnoProfile-Vorhabens, das aus sechs Teilprojekten besteht: Neben der Suche nach neuen, verwertbaren Enzymen und der Entwicklung von Produktionssystemen für Pilze geht es um die Identifikation und Herstellung bestimmter sauerstoffbindender Enzyme und deren Einsatz in der Biokatalyse; weiter um die Entwicklung von verschiedenen Enzymsystemen für das Screening von Genbanken ohne Hilfe von Mikroorganismen sowie die Identifikation, Herstellung und Reinigung von Enzymen, die für Biosensoren geeignet sind. Die Entwicklungsrichtungen des Projektes werden in enger Zusammenarbeit mit den vier Unternehmenspartnern c-LEcta, Curacyte, SensLab und Labordiagnostik Leipzig laufend definiert. Dies wird auch durch regelmäßigen Personalaustausch gewährleistet. „Durch die Kombination von akademischen Grundlagen mit angewandter Forschung und industrieller Entwicklung ist das Projekt bestens geeignet, um besonders effiziente biotechnologische Verfahren für viele industrielle Bereiche zu entwickeln“, betont Marc Struhalla, promovierter Biochemiker und Geschäftsführer der c-LEcta GmbH, die er gemeinsam mit Greiner-Stöffele vor vier Jahren gegründet hat. Diese Ausgründung der Fakultät für Biowissenschaften der Universität Leipzig hat das am BBZ entwickelte Cluster-Screening-Verfahren kommerziell umgesetzt und vermarktet es nun weltweit.

Die Weiterentwicklung der weißen Biotechnologie bietet für den Wirtschaftsstandort Deutschland enorme Chancen, so

Greiner-Stöffele: „Auf technologischer Seite sind wir hier auf einem hohen, international konkurrenzfähigen Niveau.“ In möglichen Anwendungsgebieten können sich Enzyme und Proteine als Biokatalysatoren jedoch nur dann durchsetzen, „wenn diese Eiweiße einfach und preiswert in großen Mengen hergestellt und in den benötigten Reinheitsgraden zur Verfügung gestellt werden können.“ Daher entwickeln die neun Leipziger InnoProfile-Mitarbeiter als zweites großes Ziel des Vorhabens neue Systeme und Verfahren für die gentechnische Herstellung und Reinigung aktiver Enzyme. Die Entwicklungen sollen bis in den industriellen Pilotmaßstab gehen, so Greiner-Stöffele, um das Know-how anschließend möglichst schnell wirtschaftlich umsetzen zu können.

Entwicklung von neuen Produkten und Verfahren

Das seit zwei Jahren laufende Projekt wird mit insgesamt 2,9 Millionen Euro vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt. Nach Abschluss des Vorhabens im Jahr 2010 soll das entstandene Wissen von den beteiligten Partnern für die Entwicklung von neuen Produkten und Verfahren genutzt werden, z. B. bei der biokatalytischen Synthese chemisch nicht herstellbarer Feinchemikalien und Pharmawirkstoffe oder der Identifizierung und Anwendung von hochreinen Enzymen und Proteinen in Biosensoren und In-vitro-Analyseverfahren. Denkbar wäre auch die Produktion und Vermarktung von Antigenen (Eiweißen, die die Antikörperbildung anregen) und industriellen und therapeutischen Proteinen. Viele der kleinen weißen Pünktchen, die heute noch unauffällig auf ihrem Agarbett im Labor der Leipziger Nachwuchsforschungsgruppe liegen, werden dann hoffentlich als fleißig arbeitende Enzyme in den Produktionsstätten biotechnologischer Unternehmen zum Einsatz kommen.