



DECHEMA e.V.

Positionspapier der DECHEMA e.V.

**Weißer Biotechnologie:
Chancen für Deutschland**

Stand: November 2004

Vorwort

Dieses Positionspapier entstand auf Initiative des DECHEMA Ad hoc-Arbeitskreises Weiße Biotechnologie unter Leitung von Prof. E. Flaschel und unter Mitwirkung der auf Seite 65 genannten Autoren. Die Bewertungen sind das Ergebnis intensiver Diskussionen im Arbeitskreis. Eingeflossen sind auch die Ergebnisse von Interviews mit insgesamt 40 Industrievertretern. Diese Interviews und die redaktionelle Bearbeitung erfolgten durch ein Redaktionsteam bei der DECHEMA, dem die Herren E. Renken, A. Scriba und D. Sell angehörten.

Allen Beteiligten sei an dieser Stelle für ihr großes Engagement gedankt.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort

I. Abbildungsverzeichnis

II. Tabellenverzeichnis

1. Executive Summary	1
2. Einleitung	5
3. Die Weiße Biotechnologie: Herausforderung für Deutschland und Europa	6
3.1. Die Weiße Biotechnologie und die Herausforderungen der Zukunft	6
3.2. Die internationale Situation der Weißen Biotechnologie	9
3.3. Die Situation in Europa	10
3.4. Die Weiße Biotechnologie in Deutschland	11
4. Strategische Überlegungen zum Einsatz der Weißen Biotechnologie in der Chemischen Industrie	14
4.1. Bioprozesse in der Chemischen Industrie	14
4.2. Herstellung von Bioprodukten und neue Wertschöpfungsketten	16
4.3. Nachwachsende Rohstoffe und das wirtschaftliche Potential	16
4.4. Biotechnologie und Wettbewerbsfähigkeit der Chemischen Industrie	17
4.5. Relevanz von technologieorientierten, kleinen und mittleren Unternehmen für den Innovationsprozeß	17
4.6. Die Rolle des Kapitalmarkts für den Innovationsprozeß	18
5. Branchenübergreifende Potentiale der Weißen Biotechnologie	20
5.1. Textilindustrie	20
5.2. Zellstoff- und Papierindustrie	21
5.3. Lebensmittelindustrie	22
6. Bestandsaufnahme und zentrale Ansatzpunkte für eine Weiterentwicklung der Weißen Biotechnologie in Deutschland	23
6.1. Technologien	23
6.1.1. <i>Natur und Eigenschaften von Biokatalysatoren</i>	23
6.1.2. <i>Biokatalysator-Verbesserung durch Stammoptimierung</i>	24
6.1.3. <i>Neue Technologien als Grundlage für neue und optimierte Biokatalysatoren</i>	25
6.1.4. <i>Schnellere Entwicklung und industrielle Anwendung von Biokatalysatoren – Verkürzung des time-to-market</i>	26
6.1.5. <i>Biokatalysator-Optimierung durch Protein Design</i>	27
6.1.6. <i>Fazit</i>	29
6.2. Produkte	30
6.2.1. <i>Feinchemikalien und Spezialitäten</i>	30
6.2.2. <i>Bulkprodukte und Polymere</i>	35
6.2.3. <i>Energieträger</i>	38

7. Rahmenbedingungen für den Erfolg der Weißen Biotechnologie	41
7.1. Vernetzung der Aktivitäten, Integration der neuen Technologien	41
7.1.1. <i>Technologievernetzung</i>	41
7.1.2. <i>Interdisziplinäre Produktorientierung - Branchenvernetzungen</i>	41
7.1.3. <i>Strategische Ausrichtung der Aktivitäten</i>	42
7.2. Ausbildung	42
7.3. Rechtliche und regulatorische Fragen	44
8. Anhang	46
8.1. Tabellen	46
8.2. Informationsboxen	55
8.2.1. <i>“Designer bugs” in der Weißen Biotechnologie</i>	55
8.2.2. <i>Metabolic engineering, Systembiologie und Weiße Biotechnologie</i>	56
8.2.3. <i>Biokatalytische Produktionsprozesse für chirale Intermediate</i>	57
8.2.4. <i>Vitamin B₂</i>	58
8.3. Quellen und Literatur	60
8.4. Namensliste der Mitglieder des DECHEMA-Ad hoc-Arbeitskreises Weiße Biotechnologie	65
8.5. Autoren des Positionspapiers	66

I. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Entwicklung des Anteils biotechnischer Verfahren an dem Gesamtumsatz chemischer Produkte, aufgeteilt nach Produktgruppen	7
Abbildung 2: Ausschnitt eines 2D-Gels für die Analyse des Proteoms von <i>Escherichia coli</i> MG1655	25
Abbildung 3: Screening im Titerplattenformat	26
Abbildung 4: Gerichtete Evolution zur Optimierung von Enzymen	28
Abbildung 5: Mikroskopisches Bild der <i>Ashbya</i> -Fermentationsbrühe mit Riboflavin-Kristallen innerhalb und außerhalb der Zellen	32
Abbildung 6: Anwendungsspektrum von industriellen Enzymen in der Chemie- und Lebensmittelindustrie	34
Abbildung 7: 7-Aminocephalosporansäure	34
Abbildung 8: Entwicklung von Polymeren auf der Grundlage von Building Blocks	36
Abbildung 9: Bioraffinerie-Grobschema für vorstufenhaltige Biomasse unter Bevorzugung der Kohlenhydratlinie	39
Abbildung 10: Kompetenzfelder für die Ausbildung von Biotechnologen und Bioverfahrenstechnikern in Weißer Biotechnologie	42
Abbildung 11: Kompetenzfelder für die Ausbildung im Bereich Biokatalyse	43

II. **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Auswahl biotechnisch hergestellter Vitamine	31
Tabelle 2: Mit biotechnischen Verfahren herstellbare Aminosäuren	33
Tabelle 3: Verteilung des weltweiten Einsatzes technischer Enzyme nach Marktsegmenten	33
Tabelle 4: Mit biotechnischen Verfahren herstellbare Bulkprodukte	35
Tabelle 5: Durch fermentative Prozesse gewonnene Produkte der Weißen Biotechnologie	46
Tabelle 6: Durch Biokatalyse und Biotransformation gewonnene Produkte der Weißen Biotechnologie	50
Tabelle 7: Auswahl von in der Weißen Biotechnologie tätigen Unternehmen in Deutschland (Produktion und/oder F&E)	53

1. Executive Summary

Weißer Biotechnologie – Potential und Definition

Die Weiße (oder Industrielle) Biotechnologie hat das Potential, einen substantiellen Beitrag zur Bewältigung grundlegender Herausforderungen für unsere industrielle Gesellschaft zu leisten, nämlich

- **kurz- bis mittelfristig** die Wettbewerbsfähigkeit der europäischen und deutschen Industrie zu sichern; dies gilt insbesondere für die Chemische Industrie, die sich vor dem Hintergrund der Verlagerung wichtiger Märkte und des starken weltweiten Wettbewerbs, vor allem aus Ost- und Südasiens, in einer Phase der Neu- und Umorientierung befindet,
- **mittelfristig** die notwendige Verbesserung der Nachhaltigkeit der industriellen Produktion zu ermöglichen, sowie
- **langfristig** die Erschließung nachwachsender Rohstoffe als primäre, Erdöl-unabhängige Basis der industriellen Produktion und der Energiewirtschaft zu gewährleisten.

Eine sehr **allgemeine Definition** für die Weiße Biotechnologie hat EuropaBio aufgestellt: „White Biotechnology is the application of nature`s toolset to industrial production“ (EuropaBio, 2003).

Die Weiße Biotechnologie weist einen stark **branchenübergreifenden Charakter** auf. Ihre zunehmende Bedeutung sowohl für die Chemische Industrie als auch für neue, meist umweltfreundlichere Verfahren und Produkte in anderen Industriezweigen, z.B. in der Lebensmittel-, Kosmetik-, Textil-, oder Papierindustrie ist Gegenstand des vorliegenden Positionspapiers. Eine Betrachtung der Umweltbiotechnologie im Sinne von nachsorgenden Verfahren bleibt an dieser Stelle ausgeklammert.

Verbesserte Voraussetzungen für die Weiße Biotechnologie

In den letzten Jahren haben sich die Voraussetzungen für den Einsatz biotechnischer Verfahren in der industriellen Produktion verbessert: Neue Werkzeuge – wie Screening-Methoden, metabolic engineering, globale Analysemethoden wie Genomics, Proteomics, Metabolomics, sowie die Werkzeuge der Bioinformatik – sind oder werden immer besser verfügbar. Diese neuen Werkzeuge ermöglichen,

- den Zeitbedarf für die Entwicklung und Etablierung neuer industrieller biotechnischer Verfahren bzw. Produkte, bis heute einer der großen Nachteile der biotechnischen gegenüber den chemischen Verfahren, zu reduzieren,
- maßgeschneiderte Biokatalysatoren (Enzyme) und Mikroorganismen zu entwickeln, welche die Produktionsverfahren kostengünstiger gestalten oder neue Produktionsverfahren ermöglichen,

- erstmals seit Beginn des Erdöl-Zeitalters Anfang der 50er Jahre den auch wirtschaftlich Erfolg versprechenden Vorstoß biotechnischer Verfahren in den Bereich der Produktion von Grundchemikalien und Biopolymeren.

Diese neuen Möglichkeiten der Weißen Biotechnologie gilt es, weiter auszubauen und in der industriellen Praxis auch so zu implementieren, daß sie sowohl eigenständig als auch synergetisch mit chemischen Verfahren bestehen können.

Erfolge in der Industrie, aber Veränderungen in den Forschungsbedingungen

Deutschland als biotechnologischer Produktionsstandort kann viele **Erfolgsbeispiele** vorweisen. So konnte eine Vielzahl biotechnischer Produktionsverfahren aus der F&E in die industrielle Praxis überführt werden. Dazu gehören z.B.

- die enzymatische Produktion des L-tert-Leucin durch die Degussa,
- verschiedene enzymatische Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Substanzen bei der BASF, Rütgers und anderen,
- die fermentative Produktion von L-Cystein und die enzymatische Gewinnung von Cyclodextrinen bei Wacker oder
- die Vitamin B2 –Produktion bei der BASF und DSM/Roche.

Dabei spielen in den letzten Jahren zunehmend auch meist noch junge, kleine und mittlere Unternehmen eine wichtige Rolle.

Den Erfolgen steht gegenüber, daß die Zahl der akademischen Kompetenzzentren auf der Biotechnologie-spezifischen verfahrenstechnischen Seite stark abzunehmen droht. So gibt es beispielsweise immer weniger Lehrstühle, die sich den Biotechnologie-spezifischen Aufarbeitungstechniken (Zellaufschluß, Chromatographie, Membranverfahren, etc.) widmen. Diese Entwicklung stellt ein großes Risiko für den Forschungs- und Produktionsstandort Deutschland dar.

Voraussetzungen für eine breitere Anwendung der Weißen Biotechnologie

In der **Prozeßplanung** der verschiedenen Branchen werden biotechnische Verfahren bislang nicht ausreichend berücksichtigt. Sie werden häufig erst dann einbezogen, wenn gravierende Schwierigkeiten bei der Durchführung einzelner, meist chemischer, Reaktionsschritte im Gesamtprozeß auftreten. Dabei sollte die Weiße Biotechnologie möglichst **von Anfang** an als Alternative zu chemischen Verfahren in die Entscheidungsfindung einbezogen werden. Sie hat grundsätzlich das Potential, u.U. mehrere chemische Verfahrensschritte durch einen enzymatischen oder fermentativen Produktionsschritt mit entsprechender Kosteneinsparung bei gleichzeitiger Umweltschonung zu ersetzen.

Dafür ist allerdings erforderlich, daß die Biotechnologie, ähnlich wie bisher die Chemie, einen Methodenpool aufbaut, um die Entwicklungs- und Umsetzungsgeschwindigkeit signifikant zu beschleunigen. Beispiele hierfür bietet die DSM mit ihrem „plug-bug“-Konzept oder die BASF mit ihrer enzymatischen ChiPro-Plattform. Die Kombina-

tion gentechnischer Methoden mit analytischen Hochdurchsatzverfahren ermöglicht hier eine wesentliche Beschleunigung der Biokatalysator- und Prozeßentwicklung.

Chancen der Weißen Biotechnologie bei Bulkchemikalien und Energie?

Will sich die Weiße Biotechnologie auch auf dem Gebiet der Produktion von **Bulkchemikalien** etablieren, so wird sie letztlich dem Beispiel der Chemischen Industrie folgen. Sie wird Konzepte für eine **Verbundproduktion**, d.h. eine stoffliche Nutzung anfallender Nebenprodukte, wie beispielsweise Biomasse aus der Fermentation, entwickeln müssen. Dabei sollte sie, wo möglich und sinnvoll, durchaus auch chemische Verfahren einbeziehen.

Die **stoffliche und energetische Nutzung nachwachsender Rohstoffe** wird auf absehbare Zeit stark von gesetzlichen Rahmenbedingungen abhängig sein. Sie bergen das inhärente Risiko, daß die entsprechende Technologie schlagartig ihre wirtschaftliche Attraktivität verlieren kann, wenn ihr durch entsprechende Änderungen in der Politik bzw. in den rechtlichen Rahmenbedingungen die Grundlage entzogen wird.

Eine zeitnahe industrielle Umsetzung der stofflichen und energetischen Nutzung nachwachsender Rohstoffe ist ohne positive staatliche Rahmensetzung nicht zu erwarten. Es lassen sich aber sehr wohl F&E-Themen im Sinne einer Vorlaufforschung definieren, damit langfristig biotechnische Verfahren eine wirtschaftliche Alternative darstellen können, wie dies z.B. in den USA schon seit einigen Jahren erfolgreich geschieht. Die Biotechnologie wird erheblich an Bedeutung gewinnen, wenn die fossilen Kohlenstoffträger sich erschöpfen bzw. nicht mehr preislich konkurrieren können. Die aktuelle Entwicklung am Rohölmarkt ist dafür ein Signal.

Die **Basis zur stofflichen Nutzung nachwachsender Rohstoffe** darf nicht auf Glucose (bzw. Stärke) als Ausgangssubstanz beschränkt bleiben. Dies macht die Entwicklung neuer Strategien und Technologien zur Aufbereitung der reichlich vorhandenen pflanzlichen Rohstoffe wie beispielsweise Pflanzenreste und Stroh für die Weiße Biotechnologie erforderlich.

Erfolg durch Forschungsverbände

Erfolgreiche Forschungs- und Entwicklungsarbeiten in der Weißen Biotechnologie können wegen der hohen Komplexität der Einzeldisziplinen nur im **Forschungsverbund** – am besten in standortkonzentrierten oder in überregionalen, eng verzahnten Clustern – durchgeführt werden: Biologen, Chemiker, Verfahreningenieure etc. müssen das heute verfügbare bzw. sich entwickelnde Methodenarsenal gemeinsam anwenden, das die modernen Ingenieurwissenschaften und die molekular orientierten Naturwissenschaften bereitstellen.

Arbeiteten in der Vergangenheit die Verfahreningenieure und die molekular orientierten Biologen weitgehend unabhängig voneinander, so ist es heute selbstverständlich, daß Fortschritte nur noch durch eine effiziente Zusammenführung des Know-hows möglich sind.

Notwendige Interdisziplinarität

Derzeit wird von den Hochschulen der aktuelle Bedarf an Biotechnologen annähernd gedeckt. Diese Biotechnologen sollten zukünftig einen umfassenden Überblick über ein immer umfangreicher werdendes Methodenarsenal haben und zugleich tiefgehendes Fachwissen auf mindestens einem speziellen Gebiet aufweisen. Andererseits ist es erforderlich, daß fundierte Grundkenntnisse biotechnischer Methoden auch in der Ausbildung der Anwenderdisziplinen (Lebensmitteltechnologie, Chemie, Maschinenbau, etc.) vermittelt werden. Entscheidend ist in jedem Fall, daß die Zusammenarbeit von Experten der jeweiligen Disziplinen in interdisziplinären Teams effizienter gestaltet wird.

Fazit

Die zukünftige Entwicklung der Weißen Biotechnologie wird ganz wesentlich von der Weiterentwicklung und Integration der neuen Technologien und deren Verfügbarkeit geprägt werden. Neben der Bereitstellung einer breiten genomischen Basis sind sowohl von den „-omics“-Technologien als auch von der Systembiologie und der Bioinformatik neue Impulse für die Weiße Biotechnologie zu erwarten, die in ein quantitatives Systemverständnis münden sollten. Kurz- und mittelfristig werden die Methoden zur Selektion und zum Screening sowie zur Optimierung von Biokatalysatoren und Organismen (z.B. Mikro-Bioverfahrenstechnik im Hochdurchsatzverfahren), Verfahren zur Verbesserung der Maßstabsvergrößerung (Scale-up) von Prozessen (z.B. parallele Prozeßentwicklung im µL- und mL-Maßstab, Modellierungen) und neuartige Aufbereitungsverfahren von großer Bedeutung sein.

Basierend auf dem Positionspapier sollte in einer **Roadmap zur Weißen Biotechnologie** eine langfristige Strategie erarbeitet werden, deren Umsetzung eine erfolgreiche Entwicklung der Weißen Biotechnologie in Deutschland ermöglicht. Zu diesem Zweck ist zunächst eine noch umfassendere Bestandsaufnahme nötig. Diese erstreckt sich von der Rohstofflage in einem globalisierten Wirtschaftsumfeld über die Identifizierung aller Akteure im wirtschaftlichen, akademischen und gesamtgesellschaftlichen Bereich bis hin zur Analyse der Absatzmärkte und der damit verbundenen erforderlichen Distributionslogistik. Bestandsaufnahme und Strategie sollten in regelmäßigen Abständen überprüft und ggf. aktualisiert werden.

2. Einleitung

Kaum ein anderer Terminus im Bereich der Biotechnologie macht derzeit in Fachkreisen so von sich reden wie die Weiße Biotechnologie. Hinter diesem Begriff verbirgt sich die Industrielle Biotechnologie, ein bereits seit langem etabliertes industrielles „Schwergewicht“, welches die Herstellung verschiedenster Produkte (Bulk- und Feinchemikalien, Enzyme, Lebens- und Futtermitteladditive, Pharmawirkstoffe und Agrochemikalien, Hilfsstoffe für verarbeitende Industrien, etc.) im Fokus hat. Hier seien die „großen“ Produkte der Weißen Biotechnologie - Ethanol, Glutaminsäure, Antibiotika, Vitamine, aber auch Acrylamid und Isoglucosesirup - genannt. Diese Aufzählung lässt den Stellenwert und die große Diversität der Weißen Biotechnologie erkennen.

Weiße Biotechnologie

Eine sehr allgemeine **Definition** für die Weiße Biotechnologie hat EuropaBio aufgestellt: „White Biotechnology is the application of nature`s toolset to industrial production“ (EuropaBio, 2003). Im Fokus der Weißen Biotechnologie steht demnach die Herstellung von Produkten mit biotechnischen Verfahren. Zu diesen Produkten gehören Bulk- und Feinchemikalien, Lebensmittel sowie Lebensmittelzusatzstoffe und Futtermitteladditive, Agrar- und Pharmavorprodukte, Hilfsstoffe für verarbeitende Industrien wie technische Enzyme und Biokraftstoffe. Sie nutzt die Instrumente der modernen Biotechnologie für die Entwicklung von neuen biotechnischen Produktionsverfahren und Produkten. Dazu setzt sie Mikroorganismen bzw. Zellen höherer Organismen oder deren Bestandteile (Enzyme) als Basis für die industrielle Produktion ein. Mit dieser Ausrichtung steht die Weiße Biotechnologie in Abgrenzung zur Roten (medizinisch-pharmazeutischen-) und Grünen (Pflanzen-) Biotechnologie. Die nachsorgende Umweltbiotechnologie gehört zur Weißen Biotechnologie; sie ist jedoch nicht Gegenstand des vorliegenden Positionspapiers.

Die Weiße Biotechnologie hat sich in einigen Segmenten bereits führende Marktpositionen erobern können. Das Weltmarktvolumen der herausragenden Produktgruppen wie z.B. Aminosäuren, Antibiotika und Enzyme wird bis auf etwa 55 Mrd. € geschätzt. Noch im Jahr 1992 lag das Weltmarktvolumen der gesamten Biotechnologie-Branche bei ca. 9,6 Mrd. €. Hierzu einige beispielhafte Schlaglichter:

- Die biotechnische Jahresproduktion von Aminosäuren hat in den letzten Jahren die Millionen-Tonnen-Marke überschritten,
- bei der Herstellung von Vitaminen hat es in der jüngeren Vergangenheit einige Umstellungen von chemischen Syntheseverfahren auf biotechnische Prozesse gegeben, und es sind weitere Verfahrensumstellungen zu erwarten,
- das Marktvolumen für Enzyme ist in den letzten 10 Jahren um 50 % gewachsen und
- mit der erfolgreichen Markteinführung des Polylactid ist erstmals der Einstieg in den Polymer- bzw. Kunststoffbereich in nennenswertem Ausmaß gelungen.

Die Ausgangssituation der Weißen Biotechnologie für eine erfolgreiche Weiterentwicklung ist also gut. Wie aber sieht die Situation speziell in Deutschland aus? Welche Zukunft hat sie? Was ist erforderlich, damit die Weiße Biotechnologie in Deutschland gestärkt werden kann? Diese und weitere Fragen sollen im folgenden betrachtet werden.

3. Die Weiße Biotechnologie: Herausforderung für Deutschland und Europa

3.1. Die Weiße Biotechnologie und die Herausforderungen der Zukunft

Die Weiße (oder Industrielle) Biotechnologie hat das Potential, einen substantiellen Beitrag zur Bewältigung grundlegender Herausforderungen unserer Zeit zu leisten:

- **Sicherung der Wettbewerbsfähigkeit der europäischen und deutschen Industrie**

Die europäische Industrie, auch die Chemische Industrie, ist einem immer härter werdenden internationalen Wettbewerb ausgesetzt. Mit der fortschreitenden Globalisierung verschieben sich die Wachstumszentren von Produktnachfrage und Produktion: In den nächsten zehn Jahren werden die klassischen Märkte in Europa nur geringe Wachstumsraten aufweisen, dagegen wird sich die Nachfrage in den heutigen Schwellenländern, vor allem in Süd- und Ostasien, nahezu verzehnfachen. Entsprechend wird die Bedeutung eines gering wachsenden Heimatmarktes wie Deutschland abnehmen.

Die Folge ist, daß sich mit den Märkten auch die Herstellung vieler Produkte in diese Wachstumsregionen verlagert. Europa steht vor dem Verlust bzw. der Auslagerung von Produktionsstätten für „herkömmliche“, einfache Produkte. Nur durch Aufbau neuer Wertschöpfungsketten mit neuen, intelligenten Produkten, die in komplette Systemlösungen für den Kunden eingebettet sind, kann die Zukunft der Chemischen Industrie und der von ihr belieferten Industrien in Europa bzw. Deutschland gesichert werden. Die Weiße Biotechnologie kann hierbei einen erheblichen Beitrag liefern.

Neben dem Potential, bestehende Produkte durch

- geringeren Rohstoff- bzw. Materialverbrauch,
- geringere Investitionskosten,
- geringeren Energiebedarf, und
- geringere Entsorgungskosten (weniger schädliche Emissionen – s.u.)

kostengünstiger produzieren zu können, bietet die Weiße Biotechnologie eine Basis für **ganz neue Produkte und Systemlösungen**.

So schätzen verschiedene Studien (Festel Capital 2004, McKinsey 2003, Frost & Sullivan 2003) den Anteil biotechnischer Verfahren in der Produktion verschiedener chemischer Produkte zurzeit auf etwa 5 %; bis 2010 wird aber ein starker Anstieg auf bis zu 20 % postuliert (Abbildung 1). Dabei wird der mögliche zusätzliche wirtschaftliche Wert der biotechnischen Produktion („added value“) in 2010 auf 11 – 22 Mrd. € pro Jahr weltweit allein für die Chemische Industrie geschätzt. Der „added

value“ kann einerseits auf neue biotechnologische Produkte, andererseits auf Effekte durch die Verbesserung existierender Herstellungsprozesse zurückgeführt werden.

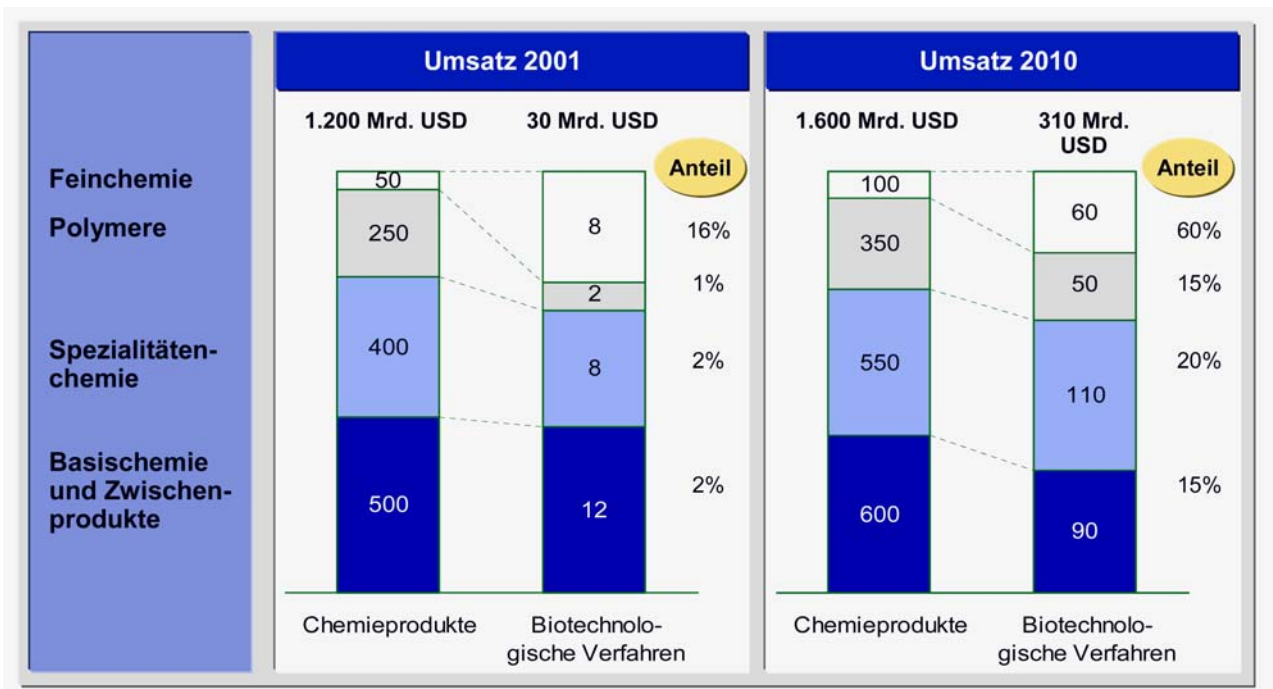


Abbildung 1: Entwicklung des Anteils biotechnischer Verfahren an dem Gesamtumsatz chemischer Produkte, aufgeteilt nach Produktgruppen (Festel Capital; aus: Festel et al. 2004)

Oft mit Kostenvorteilen und dem zusätzlichen Vorteil eines hohen Potentials für innovative Lösungen versehen, können biotechnische Produktionsverfahren für die Schaffung neuer, intelligenter Produkte in neuen Wertschöpfungsketten eine zentrale Rolle spielen.

- **Forderung nach mehr Nachhaltigkeit in der industriellen Produktion**

Mit dem Abkommen von Rio und den nachfolgenden Vereinbarungen haben sich die Staaten der Welt zu nachhaltigem Wirtschaften verpflichtet. Dies bedeutet, Ausgewogenheit zwischen Ökonomie, Ökologie und sozialen Aspekten des wirtschaftlichen Handelns anzustreben. Dieses Ziel erhält auch in Öffentlichkeit und Politik eine immer stärkere Bedeutung.

Einige Studien der letzten Jahre (OECD 2001, EuropaBio 2003) zeigen anhand einer Vielzahl von Beispielen, daß industrielle biotechnische Verfahren durchaus die ökonomische und die ökologische Dimension der Nachhaltigkeit in Einklang bringen können. Durch Einsatz biotechnischer Verfahren konnten bei diesen Beispielen nicht nur Kosten, sondern auch die Umweltbelastung (vor allem bei der Emission gesundheits- und umweltgefährdender Substanzen) um bis zu 50 % reduziert werden.

Einen guten Einblick in die Vorteile eines biotechnischen Produktionsverfahrens geben die Ergebnisse der Umstellung der Vitamin B₂-Produktion auf ein neues, rein fermentatives Verfahren bei DSM Nutritional Products (bis 2003 Roche Vitamins) und dessen Optimierung. Dabei konnten erhebliche Verbesserungen erzielt werden.

Dazu gehörte u.a. die Reduzierung

- der **Gesamtabfallmenge** um **30 %**
- der Menge **gefährlicher Abfälle** um **75 %**
- der **Luftemissionen insgesamt** (z.B. **VOC** um ca. **36 %**, **Treibhausgase** um ca. **25%**, **Ozonbildungspotential** um **bis zu 58 %**)
- des **Versauerungspotentials** (SO₂-Äquivalente) um **50 %** und
- des **Gesamtenergieverbrauchs** um **34 %**.

McKinsey schätzt das gesamte Reduktionspotential für CO₂-Emissionen durch den Einsatz biotechnischer Verfahren auf weltweit 65 bis 180 Mio. t/a (Riese 2004).

Ob und in welchem Ausmaß ein biotechnisches Verfahren umweltfreundlicher ist als ein entsprechendes chemisches Verfahren, hängt allerdings vom Einzelfall ab. Die Weiße Biotechnologie dürfte aber in vielen Fällen die nachhaltigere Lösung bieten. Auch ist bisher wohl nur ein kleiner Teil der chemischen Verfahren überhaupt mit entsprechenden biotechnologischen Alternativen verglichen worden.

- ***Langfristig notwendige Stärkung der nachwachsenden gegenüber den fossilen Rohstoffen***

Erdöl ist heute der wichtigste Energieträger und der am meisten verwendete Chemierohstoff. Sowohl die Grundstoffindustrie als auch die Polymerchemie ist derzeit weitgehend vom Erdöl abhängig. Die Endlichkeit der weltweiten Erdölvorräte ist jedoch absehbar. Weitgehende Übereinstimmung in allen bisher vorgelegten Studien besteht dahingehend, daß der Peak Oil, also der Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Förderkapazität, in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts liegen wird. Die zum Teil instabile politische Lage in den erdölfördernden Ländern sowie die zunehmend schwierigere Erschließung neuer Förderquellen haben weltweit Initiativen zur Verringerung der nationalen Abhängigkeit von Erdölimporten angestoßen (siehe auch die Initiativen in den USA im folgenden Kapitel 3.2.).

Insgesamt erscheint eine langfristige Vorbereitung auf eine stärker auf nachwachsenden Rohstoffen basierende Technologie unerlässlich. Die Kombination mit biotechnischen Verfahren kann hier langfristig einen Lösungsweg bieten. McKinsey schätzt, daß die verfügbaren landwirtschaftlichen (Neben-) Produkte und Abfälle ausreichen würden, um weltweit ca. 40 % der Bulkchemikalien zu produzieren.

3.2. Die internationale Situation der Weißen Biotechnologie

USA

Auf dem Gebiet der Weißen Biotechnologie sind Europa und die USA in Bezug auf den Stand der Forschung und die industrielle Umsetzung der Forschungsergebnisse in marktfähige Produkte weltweit in der Spitzengruppe und **noch ebenbürtig**. Deutliche Verschiebungen sind jedoch abzusehen.

Auf dem Gebiet der Förderpolitik ist seit ein paar Jahren ein deutlich höheres Engagement in den USA zu verzeichnen: Die Weiße Biotechnologie wird in den USA über verschiedene staatliche Programme stark gefördert. Das *Department of Agriculture (USDA)* und das *Department of Energy (DOE)* haben bereits große Summen bereitgestellt, um z.B. schwer verwertbare pflanzliche Biomasse mit Verfahren der Weißen Biotechnologie der Energie- und Stoffgewinnung zuzuführen. Im *Biobased Research and Development Act (2000)* wurden 40 Mio. € pro Jahr über einen Zeitraum von 5 Jahren für F&E auf dem Gebiet der Weißen Biotechnologie zur Verfügung gestellt, durch die *Farm Bill (2002)* 10 Mio. € pro Jahr über einen Zeitraum von 6 Jahren. 186 Mio. € wurden für F&E-Arbeiten auf dem Gebiet „biobased products and bioenergy“ im Jahr 2001 bereitgestellt (Quelle: DSM: Industrial (White) Biotechnology, 2004).

Ein wesentliches Ziel der USA liegt dabei in der Erschließung bisher wirtschaftlich nicht nutzbarer Lignocellulose-haltiger Rohstoffe, wie z.B. Stroh, für die Bioethanol-Herstellung. Novozymes erhielt von der DOE 17,1 Mio. US-\$, um Produktion und Einsatz von Enzym-Cocktails zur enzymatischen Hydrolyse der Lignocellulose zu verwertbarem Zucker in den wirtschaftlich konkurrenzfähigen Bereich zu bringen. Mit seinen Partnern gelang es Novozymes, die Kosten der Vorbehandlung der Lignocellulose für die Konversion in Bioethanol von über 5 US-\$ auf unter 30 US-Cent pro Gallone Ethanol zu senken. Auch die Fa. Iogen in Ottawa (Kanada) stellt versuchsweise 1.200 t/a an Bioethanol auf der Basis Lignocellulose-haltiger Rohstoffe her.

Allerdings darf nicht übersehen werden, daß die USA mit ihrer großflächigen Agrarproduktion im „corn belt“ exzellente Voraussetzungen für eine biotechnische Großproduktion bietet. So kann der zentrale Rohstoff für Fermentationsprozesse relativ günstig bereitgestellt werden. Europa scheint hier mit seiner kleinflächigeren Landwirtschaft zunächst im Nachteil. Nach der Erweiterung der EU jedoch verfügt die EU25 nunmehr mit 196 Mio. ha über eine größere landwirtschaftliche Anbaufläche als die USA mit 174 Mio. ha.

Japan

Auch Japan hat eine lange Tradition in der Weißen Biotechnologie, die überwiegend im Lebensmittelbereich liegt. In Japan begann die Großproduktion von Aminosäuren, speziell der Glutaminsäure. Das japanische Wirtschaftsministerium prognostiziert für biotechnische Produkte und Verfahren ein Marktvolumen von 227 Mrd. US-\$ im Jahr 2010. Insbesondere der Weißen Biotechnologie wird dabei eine strategische Bedeu-

tung beigemessen. Bis zum Jahr 2007 sollen 30 % der Verfahren in der chemischen Produktion durch enzymatische Prozesse ersetzt werden. Das Marktvolumen für Produkte aus enzymatischen Verfahren wird auf 70 Mrd. US-\$ geschätzt. Zudem wird davon ausgegangen, daß eine weitreichende Einführung der enzymatischen Verfahren in die Chemische Industrie den Gesamtenergiebedarf Japans um 1 % senkt. Der Einsatz von Mikroorganismen bei der Produktion von Biogas soll bis zum Jahr 2010 weitere 20 % des Energiebedarfs decken (dti Global Watch Mission Report, 2004). Zum Erreichen dieser Ziele wurden folgende Schwerpunktthemen der Forschung und Entwicklung identifiziert:

- Das Design von Mikroorganismen mit geringem Wachstum und maximalen Produktivitäten,
- die Suche nach „Superenzymen und Superorganismen“ mit herausragenden Eigenschaften sowie die Charakterisierung und Kategorisierung derselben, und
- der Aufbau von Genbibliotheken für extremophile Mikroorganismen.

China, Indien

Wie bereits oben erläutert, befinden sich die beiden großen Märkte Indien und China in einem rasanten Wachstum. Besonders China hat bereits eine bedeutende Position auf dem Gebiet der Grund- und Feinchemie erlangt. In der Produktion von Vitaminen beispielsweise, hat China mit preisgünstigen Angeboten einen erheblichen Teil des Weltmarktes besetzt. In Indien beginnt die Weiße Biotechnologie sich zu entwickeln. Auch aus diesem Land ist stärkerer Wettbewerb zu erwarten. Eine aktuelle und detaillierte Situationsanalyse zur Weißen Biotechnologie in diesen Ländern ist jedoch nicht verfügbar.

3.3. Die Situation in Europa

Europa hat in der Weißen Biotechnologie noch immer eine führende Position. Sowohl in der Chemischen Industrie als auch in der Lebensmittel- und Kosmetikindustrie sind weltweit agierende große Konzerne sowie kleine und mittlere Unternehmen mit biotechnischen Verfahren aktiv. Die Heterogenität des europäischen Marktes und die Regulierung des Marktes für landwirtschaftliche Rohstoffe behindern jedoch eine bessere Entfaltung der Weißen Biotechnologie und belasten damit sowohl die Konkurrenzfähigkeit der europäischen Biotechnologie-Industrie als auch der verarbeitenden Industrien in Europa.

Förderpolitisch fällt Europa hinter den USA stark zurück. Das aktuell laufende 6. Forschungsrahmenprogramm (RP6) betont im Bereich der Biotechnologie hauptsächlich Forschungsziele in der Roten Biotechnologie. Eine explizite Förderung der Weißen Biotechnologie gibt es im RP6 nicht. Allerdings existieren verschiedene länderspezifische Programme, z.B. in Belgien, den Niederlanden und Großbritannien, wie auch in Deutschland (siehe unten).

In den letzten Monaten ist, unterstützt durch die Europäische Kommission, und geführt von CEFIC (European Chemical Industry Council, Brüssel) in Kooperation mit EuropaBio, eine neue Initiative gestartet worden: Die Weiße Biotechnologie bildet einen von drei Teilbereichen der Technologieplattform „Nachhaltige Chemie“ (*Sustainable Chemistry*). Mit diesem Instrument sollen alle relevanten Interessengruppen („Stakeholder“) zusammengebracht werden, um die zentralen ökonomischen, technischen und sozialen Fragestellungen dieser Technologie zu erörtern. Die Ergebnisse dieser Initiative werden wahrscheinlich Eingang in das in Planung befindliche 7. Forschungsrahmenprogramm der EU (RP7) finden, so daß die Weiße Biotechnologie in dem neuen Förderprogramm der EU berücksichtigt werden wird. Für dieses Rahmenprogramm wird eine stärkere Berücksichtigung der Grundlagenforschung diskutiert - verbunden mit einer Vergabep Praxis auf der Grundlage eines Peer Review-Verfahrens nach dem Modell der DFG.

3.4. Die Weiße Biotechnologie in Deutschland

Die Biotechnologie in Deutschland hat auf den Gebieten der Fermentation und der Biokatalyse eine lange Tradition und kann zahlreiche weltweit agierende Firmen (z.B. BASF, Degussa, Henkel) vorweisen. Dazu gesellen sich viele mittlere (z.B. Cognis, Rütgers, Symrise, u.a.) und kleine Unternehmen (z.B. Amino, B.R.A.I.N., Lipoid, Jülich Fine Chemicals, u.a.). Schließlich ist in den letzten Jahren eine Anzahl relativ neu gegründeter Unternehmen (z.B. Direvo, BioSpring, Dr. Riexs GmbH, u.a.) entstanden, die wesentlich zum Einsatz biotechnischer Verfahren und Produkte in der Industrie beigetragen haben. Diese Unternehmen betreiben meist in erster Linie Auftragsforschung und Entwicklung, wobei sie überwiegend über eigene Plattformtechnologien verfügen. Zunehmend aber stellen einzelne Biotechnologie-Unternehmen selbst oder gemeinsam mit Partnern eigene Produkte her. Inzwischen sind sie unverzichtbarer Bestandteil dieses Industriebereiches geworden.

Die deutsche Industrie kann bei der Umsetzung von Ergebnissen aus der biotechnischen Forschung in die industrielle Anwendung eine ganze Reihe neuer Erfolgsbeispiele vorweisen: Die enzymatische Produktion des L-*tert*-Leucin und anderer Aminosäuren durch die Degussa, verschiedene enzymatische Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Substanzen bei der BASF, Rütgers und anderen, die fermentative Produktion von L-Cystein und die enzymatische Herstellung von Cyclodextrinen bei Wacker sowie die Vitamin B₂-Produktion bei DSM/Roche und BASF.

Obwohl keine genauen Zahlen vorliegen, dürften die Umsätze aus industrieller biotechnischer Produktion in deutschen Unternehmen bereits heute im mehrstelligen 100 Mio. € - Bereich liegen. Über die Zahl der Arbeitsplätze, welche direkt oder indirekt von der Weißen Biotechnologie abhängen, sind keine Zahlen verfügbar. Eine eingehende Bestandsaufnahme erscheint hier unerlässlich.

Das bereits bestehende Netz aus Großunternehmen, kleinen und mittleren Unternehmen sowie jungen Unternehmen bietet gemeinsam mit der hervorragenden Basis

in Forschung und Entwicklung sowie dem hohen Ausbildungsstandard eine gute Grundlage für die Weiße Biotechnologie in Deutschland. Um einen Beitrag zu der Bewältigung der Herausforderungen für die deutsche Industrie leisten zu können, muß die Weiße Biotechnologie aber stärker weiterentwickelt werden.

Zur Förderung von Forschungsvorhaben auf dem Gebiet der Weißen Biotechnologie gibt es in Deutschland zurzeit folgende Programme:

- Das Programm „Nachhaltige Bioproduktion“ wurde vom **BMBF** im Jahr 2000 aufgelegt (www.bioproduction.de). In diesem Jahr starteten die Projekte der vorläufig letzten Runde dieses Programms. Derzeit wird diskutiert, wie Themenkomplexe der Weißen Biotechnologie zukünftig gefördert werden können. Im Bereich der mikrobiellen Genomforschung z.B. wurde in den vergangenen Jahren ein Netzwerk mit drei entsprechend ausgerichteten interdisziplinären und überregionalen Kompetenzzentren neu geschaffen (Bielefeld, Göttingen, Würzburg), das GenoMik-Netzwerk.
- Mit dem Schwerpunkt „Integrierte Biotechnologie“ fördert die **Deutsche Bundesstiftung Umwelt** bereits seit 1997 Kooperationsvorhaben zwischen Industrie und Hochschule auf dem Gebiet der Weißen Biotechnologie. Das erste Programm ("Einsatz biotechnologischer Verfahren und Produkte im Sinn eines produkt- bzw. produktionsintegrierten Umweltschutzes in ausgewählten Industriebranchen") bezog sich auf die Lebensmittelwirtschaft, die Textil- und Papierindustrie. Weitere Verbände befaßten sich mit dem Einsatz von „Sensoren in der Biotechnologie“ (Verbund Sensorik) und dem Thema „Nachhaltige Biokatalyse“ (Verbund Biokatalyse). Seit Juni 2002 existiert die DBU-Initiative ICBio „InnovationsCentrum Biokatalyse - Eine Initiative der DBU zur Förderung der Nachhaltigen Biokatalyse“. Im Fokus steht hier eine nachhaltige Wert- und Wirkstoffgewinnung unter Ausnutzung effizienter Expressionssysteme, intelligenter Screeningsysteme und innovativer Verfahren des Downstream-Processing. Der Initiative, die auch für weitere Antragstellungen offen ist, gehören mittlerweile 26 Projekte an (www.icbio.de).
- Die **Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe (FNR)** fördert im Rahmen der Programme „Nachwachsende Rohstoffe“ und „Biokonversion nachwachsender Rohstoffe“ verschiedene Projekte, die der Weißen Biotechnologie zuzurechnen sind.
- Die Förderung durch die **Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen „Otto von Guericke“ (AiF)** soll speziell der angewandten Forschung und Entwicklung (F&E) für kleine und mittlere Unternehmen (KMU) dienen. Im Rahmen der AiF-Förderung wurden Projekte im Bereich der Weißen Biotechnologie, z.B. zur Optimierung der Aufarbeitung, der Meß-, Steuer- und Regeltechnik sowie der Produktion biotechnischer Produkte, unterstützt.
- Alle genannten Förderprogramme zeichnet eine weitgehende Anwendungsorientierung aus, welche bei den drei Erstgenannten in der Regel mit der Be-

teiligung mindestens eines Industriepartners in den Projekten einhergeht. Die Förderung der Grundlagenforschung soll über die Programme der **Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)** erfolgen. Bisher existieren bei der DFG keine spezifischen Fördermaßnahmen zur Weißen Biotechnologie. In diesen Themenkomplex fallen am ehesten die Sonderforschungsbereiche „Interaktion, Anpassung und katalytische Fähigkeiten von Bodenmikroorganismen“ und „Vom Gen zum Produkt“.

4. Strategische Überlegungen zum Einsatz der Weißen Biotechnologie in der Chemischen Industrie

Der zunehmende Wettbewerbsdruck, dem die herstellende und verarbeitende Industrie ausgesetzt ist, wurde am Beispiel der Chemischen Industrie in Kapitel 3 betrachtet. An dieser Stelle wird daher der Fokus auf einige strategische Überlegungen der Chemischen Industrie zur Weißen Biotechnologie in den folgenden Bereichen gelegt:

- Bioprozesse (Biokatalyse, Fermentation)
- Bioprodukte (z.B. Enzyme, etc.)
- Biorohstoffe (z.B. Zucker, Öle, etc.)

Beispiele zur heutigen Bedeutung der Weißen Biotechnologie für die Chemische Industrie sowie quantitative Angaben zum zu erwartenden zukünftigen wirtschaftlichen Potential finden sich ebenfalls in Kapitel 3.

4.1. *Bioprozesse in der Chemischen Industrie*

In der Vergangenheit standen bei den Betrachtungen der Chemischen Industrie zum Einsatz der Biotechnologie oft die **Bioprozesse** im Vordergrund. Sie laufen in vielen Fällen unter schonenderen Bedingungen (niedrigeren Temperaturen und Drücken, etc.) und selektiver ab als konkurrierende chemische Verfahren, schonen so Ressourcen und verbessern die Ökonomie und Ökologie von Produktionsprozessen. Auch wenn in der öffentlichen Diskussion oft die Umweltvorteile sehr stark betont wurden, so ist es im starken wirtschaftlichen Wettbewerb, in dem die Unternehmen stehen, allein ein ggf. erzielbarer ökonomischer Vorteil des biotechnischen gegenüber dem klassisch-chemischen Verfahren, der einen Technologiewechsel zur Biotechnologie bewirken kann.

Bei all dem waren die Überlegungen häufig von einem Denken in Produktklassen geprägt:

- Ein Unternehmen stellt bereits racemische Aminosäuren chemisch her und möchte nun weitere Aminosäuren produzieren und verkaufen, die aber enantiomerenrein sein müssen. Erst nachdem kein wirtschaftliches chemisches Verfahren gefunden werden konnte, erfolgte der Einstieg in die Biotechnologie.
- Ein Unternehmen stellt chemisch Vitamine her. Beim Bestreben, auch andere Vitamine in die Produktpalette aufzunehmen, wird festgestellt, daß sich diese nur mit Hilfe der Biotechnologie wirtschaftlich produzieren lassen. Nach dem erfolgten Einstieg in die Biotechnologie wird dann erkannt, daß sich auch bislang chemisch hergestellte Produkte mit Hilfe der Biotechnologie kostengüns-

tiger und umweltschonender herstellen lassen (Beispiel Vitamin B₂, siehe Kapitel 3.).

Früher haben viele Chemiefirmen die Biotechnologie nur zögerlich eingesetzt. Inzwischen haben aber die namhaften Unternehmen deren Potential erkannt und arbeiten aktiv an der Entwicklung biotechnischer Prozesse. Diese sollen klassisch chemische Verfahren ablösen bzw. einen Zugang zu neuen Produkten eröffnen. Dabei gilt es, folgendes zu bedenken:

- Die mit biotechnischen Prozessen gewonnenen Produkte lassen sich durch eine chemische Strukturformel und die Angabe der chemischen Reinheit erschöpfend beschreiben. Aufgrund der inzwischen erreichten hohen Markttransparenz werden auch viele dieser neuen Produkte schon in kurzer Zeit einem kaum standzuhaltenden Wettbewerbsdruck aus Fernost, vor allem China, ausgesetzt sein. Daher ist ein umfassendes Patentportfolio, das auch international durchgesetzt werden kann, Voraussetzung für den wirtschaftlichen Erfolg.
- Daneben verleiht der Umstand, daß viele Entwicklungen der Weißen Biotechnologie außerordentlich Know-how-intensiv sind, einen zusätzlichen Schutz. Aufgrund der hohen Entwicklungskosten verfügen bislang nur wenige starke Unternehmen über die kritische Masse an eigener Entwicklungskapazität, die erforderlich ist, um in diesem Markt erfolgreich agieren zu können.
- Viele Anwendungen biotechnischer Verfahren im Bereich kleinerer Mengen z.B. in der Aromastoffherstellung können nicht erschlossen werden, da die erzielbaren Umsätze und Margen nicht den hohen erforderlichen F&E-Aufwand einspielen. Die Entwicklung kostengünstiger Methoden der Stamm- und Prozeßentwicklung sollte daher ein explizites Ziel der öffentlichen Forschungsförderung sein.

Generell ist festzuhalten, daß die Chemische Industrie viele der von ihr angewandten klassischen chemischen Methoden selbst entwickelt hat. Bei biotechnischen Methoden ist dies aufgrund der hohen Entwicklungskosten, der meist nicht vorhandenen (aber erforderlichen) Expertise im Unternehmen und des bisher langen Entwicklungszeitraumes - zumindest bei den kleineren und mittleren Unternehmen - kaum zu beobachten. Hier sind es oft junge und Start-up-Unternehmen, die Technologien entwickeln, patentieren und im Rahmen unterschiedlicher Geschäftsmodelle (Dienstleistungsangebote, Lizenzierung, Entwicklungspartnerschaften, etc.) auch der Chemischen Industrie zur Nutzung anbieten. Viele junge Unternehmen und Start-ups sind in die Rolle der früheren Zentralforschungsabteilungen der Chemischen Großindustrie geschlüpft – eine gesamtwirtschaftlich sinnvolle Entwicklung, da so die hohen Entwicklungskosten von mehreren Unternehmen getragen bzw. auf mehrere Produkte verteilt werden können.

4.2. Herstellung von Bioprodukten und neue Wertschöpfungsketten

Das zweite Anwendungsgebiet der Weißen Biotechnologie, die Herstellung von Bioprodukten, wie beispielsweise Enzymen und niedermolekularen Substanzen, ist erst teilweise erschlossen. Besondere Potentiale ergeben sich hier durch **Kooperationen entlang der Wertschöpfungsketten**, in denen junge Unternehmen und Start-ups ihr proprietäres Methodenwissen einbringen und die Großunternehmen ihr in vielen Jahren erworbenes Anwendungswissen, ihre Distributionskanäle und den Kundenzugang. Diese Kombination eines intimen Verständnisses der Kundenprobleme und hoher biotechnologischer Kompetenz ermöglicht die Entwicklung von Produkten und Systemlösungen mit hoher Wertschöpfung, die auch heute noch in Deutschland wirtschaftlich hergestellt und vertrieben werden können. Neben den Pharma- und Diagnostikprodukten seien hier Nutraceuticals und Kosmetikvorprodukte beispielhaft als Produktklassen genannt.

4.3. Nachwachsende Rohstoffe und das wirtschaftliche Potential

Der dritte Themenkomplex der Weißen Biotechnologie, die Verwendung von nachwachsenden Biorohstoffen, beinhaltet grundsätzlich zwei Aspekte:

- die extraktive Gewinnung komplexer Intermediate aus natürlichen Rohstoffen, und
- die Verwendung nachwachsender Rohstoffe als Grundchemikalien.

Auch heute schon deckt die Chemische Industrie bis zu 8 % ihres Rohstoffbedarfs durch nachwachsende Rohstoffe. Dabei ist der Einsatz von Fettsäuren zur Herstellung von Tensiden mengenmäßig besonders bedeutsam.

Die gegenwärtige Diskussion in den USA geht aber wesentlich weiter. Hier wird über die komplette Umstellung der Chemie von der Petrochemie zu einer Chemie, die auf nachwachsenden Rohstoffen basiert, diskutiert, d.h. über z.T. völlig neue Produktstammbäume. Bioraffinerien würden petrochemische Raffinerien ablösen und Zucker, Öle, und Restbiomasse zur Verfügung stellen. Wirtschaftlich könnten derartige Anlagen allerdings nur betrieben werden unter Verwendung aller Produkte und Nebenprodukte. Die Landwirtschaft müßte in diesem Szenario nicht nur den Rohstoff bereitstellen, sondern auch Produkte z.B. in Form von Biomasse als Dünger oder Viehfutter wieder zurücknehmen. Dementsprechend hätte eine derartige Umstellung tiefgreifende Auswirkungen weit über den Bereich der Chemischen Industrie hinaus.

Auch wenn diese Überlegungen in Europa mit viel Skepsis verfolgt werden, so ist festzustellen, daß der gegenwärtig hohe Ölpreis ein derartiges Szenario realistischer erscheinen läßt, als es noch vor wenigen Jahren der Fall war. Für die Chemische Industrie wäre das nicht der erste Wechsel ihres Basisrohstoffes. Der Wechsel von Kohle zu Öl Mitte des letzten Jahrhunderts war mit ähnlich gravierenden Einschnitten verbunden. Auch der Einwand, daß in den USA angesichts der riesigen Agrarflächen

im mittleren Westen andere Voraussetzungen herrschen als in Deutschland, relativiert sich angesichts der Osterweiterung der Europäischen Gemeinschaft.

Das wirtschaftliche Potential einer breiten Nutzung von nachwachsenden Rohstoffen muß auch für Deutschland ermittelt werden. Diese Diskussion ist auf der Basis einer fundierten, quantitativ durch Material- und Energieflußanalysen unterstützten Bewertung bezüglich der verschiedenen Dimensionen der Nachhaltigkeit zu führen. Nur, indem wir die mit der Nutzung von nachwachsenden Rohstoffen verbundenen Potentiale zur Verringerung unserer Abhängigkeit von Erdöl und zur Verminderung des Kohlendioxidausstoßes ermitteln, werden wir dem Vorsorgeprinzip gerecht. Da diese Entwicklungen sich erst langfristig selbst wirtschaftlich tragen werden, ist eine Förderung derartiger Vorhaben durch die öffentliche Hand erforderlich.

4.4. *Biotechnologie und Wettbewerbsfähigkeit der Chemischen Industrie*

„Produkte mit hohem Wertschöpfungspotential“, „erneuerbare, petrochemieunabhängige Rohstoffquellen“ und „Know-how intensive Entwicklung“ sind diejenigen entscheidungsrelevanten Parameter, die im Zusammenhang mit Standortsicherung und Erhalt der Wettbewerbsfähigkeit der Chemischen Industrie genannt werden. Es überrascht daher nicht, daß in den aktuellen Studien u. a. von Festel Capital (2004) alle befragten Unternehmen erklären, sich mit dem Gebiet der Industriellen oder Weißen Biotechnologie im Rahmen ihrer strategischen Planung zu befassen.

4.5. *Relevanz von technologieorientierten, kleinen und mittleren Unternehmen für den Innovationsprozeß*

Im Bereich der pharmazeutischen Biotechnologie ist unstrittig, daß kleine und mittlere Unternehmen die wesentlichen Treiber des Innovationsprozesses sind. So sind bei der Food and Drug Administration (FDA) in den vergangenen zwei Jahren erstmals mehr Zulassungsanträge für Arzneimittel von Biotechnologieunternehmen als von Pharmaunternehmen gestellt worden. Tatsächlich hat sich in den vergangenen zehn Jahren eine deutliche Arbeitsteilung Pharma – Biotech-Industrie entwickelt, die den Innovationsprozeß in der Summe beschleunigt. So werden die frühen Phasen der Arzneimittelentwicklung (Target Discovery, Validation, Preclinical Development) typischerweise von spezialisierten, häufig VC-finanzierten Biotechnologieunternehmen durchgeführt. Pharmazeutische Unternehmen akquirieren die Entwicklungskandidaten vorzugsweise in späteren Klinischen Entwicklungsphasen, um sie durch die aufwendigeren Klinischen Phasen und die Zulassung zu bringen. Die führenden Pharmaunternehmen unterhalten deshalb große Netzwerke mit Biotech-Unternehmen, Hochschulinstituten und Kliniken.

Die Situation der Weißen Biotechnologie mit der Notwendigkeit, stärker Disziplinübergreifend zu agieren, ähnelt den Herausforderungen, denen sich die pharmazeutische Industrie vor einem Jahrzehnt gegenüber sah. Inzwischen beginnt die Chemi-

sche Industrie in analoger Weise wie die Pharmaindustrie zu agieren. Sie beginnt, Netzwerke auszubauen und bestimmte Innovationen, etwa im Bereich der mikrobiellen Genetik, der in vitro-Evolution oder der Biokatalysatorentwicklung, nicht mehr „in-house“, sondern in Kooperation mit externen Spezialisten zu entwickeln. Derzeit ist eine weitgehende Öffnung der Unternehmen zu erkennen.

Es ist zu erwarten, daß strategische Kooperationen zwischen Chemie und Biotechnologie häufiger als bisher eingegangen werden, da die Vorteile für beide Partner überwiegen: Das Zusammenwirken einer Vielzahl unterschiedlicher, verschiedenen Disziplinen entstammender Methoden kann effektiv nur in organisierten Verbänden erfolgen.

4.6. Die Rolle des Kapitalmarkts für den Innovationsprozeß

Zur Finanzierung von Technologieentwicklung und –validierung durch Biotech-Unternehmen sind im Bereich der Roten Biotechnologie überwiegend Venture- und Börsenkapital, in wesentlich geringerem Umfang öffentliche Mittel, eingesetzt worden. Auch im Bereich der Weißen Biotechnologie wäre ein stärkerer Rückgriff auf diese Quellen erforderlich, da nur mit ihnen die notwendigen finanziellen Volumina erhalten werden können, die erforderlich sind. Die öffentlichen Mittel, die hierfür bereitgestellt werden, können langfristig nicht ausreichen.

Die Chemie-Unternehmen unterstützen dies mit Corporate Venturing Aktivitäten, doch nur wenige etablierte VC-Gesellschaften decken den Sektor der Weißen Biotechnologie ab. Gleiches gilt für die Börsenplätze, wo Technologien der Weißen Biotechnologie bislang kaum Aufmerksamkeit finden.

Der strategische Wert von Anwendungen der Weißen Biotechnologie für die chemischen Unternehmen selbst wird gleichfalls von nur wenigen Chemieindustrie-Analysten verfolgt, so daß sich auch von dieser Seite positive Kapitalmarkteffekte nicht eingestellt haben. Dies findet seine Erklärung möglicherweise darin, daß biotechnische Innovationen innerhalb der Branchen noch zu stark „embedded“ sind, also wenig sichtbar nach außen treten. Sie spielen dazu in der gegenwärtigen Umsatz- und Ertragsstruktur der chemischen Unternehmen noch eine zu geringe Rolle, um proaktiv kommuniziert zu werden. Dies hat zur Folge, daß auch kleine und mittlere Biotechnologieunternehmen, die an derartigen Innovationen im Nicht-Pharmabereich arbeiten, nur eine geringe Aufmerksamkeit des Kapitalmarktes auf sich ziehen.

In der Visibilisierung der heutigen und zukünftigen Bedeutung der Weißen Biotechnologie für die Entwicklung der Ertragskraft der Chemischen Industrie liegt daher eine der wichtigsten Aufgaben der Zukunft. Nur durch Kommunikation erfolgreicher Beispiele etwa bei der Vitamin- oder Aminosäureproduktion kann eine Aufmerksamkeit geschaffen werden, welche die Mittel des Kapitalmarkts mobilisieren und damit sowohl den kleinen- und mittleren Biotechnologie-Unternehmen, wie auch den großen Chemieunternehmen die notwendigen Ressourcen für den Umbau der Prozeß- und Produktportfolios zuführen kann.

Es sind Tendenzen zu erkennen, daß der Kapitalmarkt dem relativ konservativen Chemiesektor zunehmend Aufmerksamkeit widmet. Diese Tendenz kann durch die Visibilisierung der Innovations- und Ertragspotentiale der Weißen Biotechnologie wesentlich verstärkt werden.

5. Branchenübergreifende Potentiale der Weißen Biotechnologie

Die Biotechnologie ist eine Querschnittstechnologie, die bereits erfolgreich seit Jahren in der Pharmaindustrie eingesetzt wird. Von der Öffentlichkeit jedoch weitgehend unbeachtet sind die Potentiale und Anwendungsmöglichkeiten der Weißen Biotechnologie in anderen Industriezweigen. Nachfolgend wird exemplarisch aufgezeigt, welchen Einfluß der Einsatz von biotechnologischen Verfahren auf diese Branchen bereits hat bzw. zukünftig haben könnte.

5.1. Textilindustrie

Die europäische Textilindustrie ist stark fragmentiert und besteht aus einer Vielzahl kleiner und mittelgroßer Unternehmen. Der überwiegende Teil der ca. 110.000 Unternehmen ist in Südeuropa lokalisiert. Im Jahr 2000 wurden in Europa 5 Mio. Tonnen Textilien produziert und 2,2 Millionen Personen in der Textilbranche beschäftigt. Der Umsatz der Branche betrug mehr als 198 Mrd. € (Oliver Wolf *et al.*, 2002).

Die europäische Textilindustrie ist einem starken internationalen Konkurrenz- und Preisdruck ausgesetzt. Dieser führte in den letzten Jahren zu einer Abwanderung von Teilen der europäischen Textilproduktion in den asiatischen Raum. Da die europäische Textilindustrie weder in Bezug auf die Lohnkosten noch in Bezug auf die Kosten für die Einhaltung von Umweltauflagen mit den asiatischen Unternehmen konkurrieren kann, ist sie darauf angewiesen, neue Produktionsprozesse und neue Produkte wie zum Beispiel Technische Textilien (Textilprodukte mit besonderen anwendungsspezifischen und funktionalen Eigenschaften) zu etablieren. Vorzugsweise für technische und funktionale Textilien (z.B. Textilien für Allergiker, antimikrobiell wirkende Textilien, Textilien für die Krankenhaushygiene und solche, in die Kosmetika und Pharmaka eingearbeitet werden) sind hohe Wachstumsraten zu erwarten. Von großer Bedeutung wird dabei sein, daß sowohl die neu einzuführenden Produktionsverfahren als auch die neuen Produkte patentrechtlich abgesichert werden können.

Ansatzpunkte für einen Einsatz der Biotechnologie sind überwiegend im Bereich der Textilveredelung zu finden. Bei der Verarbeitung von natürlichen Fasern wie z.B. Baum- und Schafwolle hat die Nutzung von biotechnischen Verfahren bereits heute gegenüber der Nutzung von chemischen Verfahren Vorteile. Allein der Einsatz von Enzymen in Waschprozessen führt zur

- Reduktion des Energieverbrauchs, da Waschvorgänge bei 30-40 °C statt bei 80-90 °C durchgeführt werden können und weniger Waschvorgänge nötig sind,
- Reduzierung des Wasserverbrauchs (bis zu 50 %) durch weniger Waschvorgänge,

- Kostenersparnis durch die enzymatische Entfernung von den auf Baumwollfasern vorhandenen Verunreinigungen,
- Kostenersparnis durch den Einsatz von Katalasen bei der Entfernung von Wasserstoffperoxid nach der Bleiche,
- Verminderung der Menge der eingesetzten Chemikalien,
- Reduktion der Umweltbelastung durch Verminderung der Abwässermenge.

Die Methode der Stärke-Entfernung auf natürlichen Fasern (z.B. Baumwolle) bei der Entschlichtung mit dem Biokatalysator Amylase wird derzeit von 80 % der europäischen Textilindustrie genutzt. Der verstärkte Einsatz von biotechnologischen Verfahren - wie bei der Erstwäsche von Baumwolle (scouring) - in verschiedenen Bereichen der Textilindustrie kann der Branche daher kurz- bis mittelfristig eine konkurrenzfähigere und umweltfreundlichere Textilproduktion sowie die Herstellung innovativer neuer Produkte ermöglichen.

5.2. Zellstoff- und Papierindustrie

Die europäischen Unternehmen der Zellstoff- und Papierindustrie gehören zu den größten der Welt. Deutschland ist mit 20,2 % der europäischen Papierproduktion der größte Papierproduzent Europas (Oliver Wolf et al., 2002). Die Branche erzielte 2003 in Deutschland an 210 Standorten mit 45.000 Mitarbeitern einen Umsatz von 11,9 Mrd. € (BMWA, 2004). Schätzungen gehen davon aus, daß der globale Papiermarkt jährlich um 2,4 % wachsen und der globale Papierbedarf im Jahr 2010 bei 410 Mio. Tonnen liegen wird (Oliver Wolf et al., 2002).

Für den Prozeß der Zellstoffgewinnung aus Holz sind hohe Temperaturen (160-170°C) sowie der Einsatz von aggressiven Chemikalien notwendig. Diese Prozesse sind sehr energie- und wasserintensiv. In den letzten Jahren wurden daher Verfahren entwickelt, die durch Einsatz von Biokatalysatoren (Enzyme und Pilze) eine umweltschonendere und zum Teil kostengünstigere Produktion von Papier ermöglichen. Die Anwendung von Enzymen bei der Herstellung von Zellstoff und Papier hat in den letzten Jahren ständig zugenommen. Fabriken in Europa, Nordamerika, und Asien verwenden Xylanase, um die Bleichfähigkeit von Kraft Zellstoff zu verbessern. Ein weiterer Anwendungsbereich von großem kommerziellen Interesse ist die energiesparende enzymatische Behandlung von mechanischem Zellstoff. Weitere Anwendungsgebiete in Zellstoffwerken sind die Reduzierung des Pechgehalts im Zellstoff durch Anwendung von Lipaseenzymen und das enzymatische Entfernen von Tinte aus recycelten Fasern. Die Anwendung von Enzymen in Papierfabriken bringt Verbesserungen im Abwasserbereich der Papiermaschinen und verbesserte Schlammkontrolle in den Wasserkreisläufen der Papiermaschinen.

Der Weltmarkt für die Anwendung von Enzymen in der Zellstoff- und Papierindustrie hat ein Volumen von rund 10 Mio. € und ein geschätztes Wachstum von 25 % im Jahr (AB Enzymes).

Vorteile des Enzymeinsatzes sind:

- Um 30 % effektivere Zellstoffgewinnung (Rohstoffersparnis),
- Energieersparnis bei der mechanischen Zellstoffgewinnung von bis zu 30 %,
- Reduktion des Einsatzes von Chlor-Chemikalien um 10-25 % durch Verwendung von Xylanase vor dem ersten Bleichschritt. Die flächendeckende Verwendung dieser Methode in der europäischen Papierindustrie könnte zudem eine jährliche Reduktion der CO₂-Emission um 155.000 bis 270.000 Tonnen bewirken,
- Reduzierung des Einsatzes von Chemikalien z.B. Chlor, EDTA und Peroxiden durch enzymatische Entfernung der Tinte aus recyceltem Papier mit Lipasen, Zellulasen, Xylanasen oder Pektinasen,
- Kostengünstigere Produktion von Papier durch effektivere Nutzung von Recyclingpapier,
- Schonung der Umwelt durch Reduzierung des Papierabfallvolumens und des Bedarfs am Rohstoff Holz.

5.3. Lebensmittelindustrie

Wie auch andere Bereiche der deutschen Industrie, sieht sich die deutsche Lebensmittelbranche, die im Geschäftsjahr 2003 einen Gesamtumsatz von 127,9 Mrd. € erzielen konnte und in ca. 5.880 Betrieben 525.000 Personen beschäftigte (Quelle: Bundesvereinigung der deutschen Ernährungsindustrie), einem zunehmenden internationalen Wettbewerbsdruck ausgesetzt. Experten gehen davon aus, daß sich vor dem Hintergrund eines gesättigten Lebensmittelmarktes in Deutschland langfristig kein ausreichendes Wachstumspotential für die deutschen Hersteller abzeichnet. In diesem Zusammenhang werden die Aspekte der Erschließung neuer Produktfelder durch Innovationen eine elementare Rolle spielen. Die Wachstumschancen im Bereich Functional Food werden daher von Fachleuten optimistisch eingeschätzt. Nach Schätzungen der Branchenbeobachter von Arthur D. Little könnte das weltweite Marktvolumen für Functional Food rund 60 Mrd. US-\$ betragen. Heute werden zwischen 10 und 22 Mrd. US-\$ mit "**Functional Food**" umgesetzt. Für die Zukunft werden jährliche Zuwachsraten von über 20 % auf dem Weltmarkt erwartet.

Dem Bereich des Functional Food sind die **Nutraceuticals** zuzuordnen, für die u.a. Aminosäuren, Vitamine, Enzyme und Fettsäuren von Bedeutung sind. In einer Studie der Boston Consulting Group aus dem Jahr 2001 wurden für den Bereich der Nutraceuticals jährliche Wachstumsraten zwischen 2 % und 7 % bis zum Jahr 2005 prognostiziert. Bereits heute werden biotechnische Methoden bei der Produktion von Aminosäuren, Enzymen und Vitaminen eingesetzt.

6. Bestandsaufnahme und zentrale Ansatzpunkte für eine Weiterentwicklung der Weißen Biotechnologie in Deutschland

In diesem Kapitel soll die Frage beleuchtet werden, welche Methoden und Technologien eingesetzt und weiterentwickelt werden müssen, um der Weißen Biotechnologie auch in Deutschland eine erfolgreiche Zukunft zu sichern. Darüber hinaus werden die Chancen und Ansatzpunkte im Produktspektrum der Weißen Biotechnologie vorgestellt.

6.1. Technologien

6.1.1. Natur und Eigenschaften von Biokatalysatoren

Biokatalysatoren sind von entscheidender Bedeutung für eine erfolgreiche Nutzung des Potentials der Weißen Biotechnologie in der stoffproduzierenden Industrie. Biokatalysatoren können entweder intakte Zellen oder isolierte Enzyme sein. Die besonderen Eigenschaften von Biokatalysatoren sind u.a.

- chemo-, regio- und stereoselektive Umsetzung der Substrate in die gewünschten Produkte sowohl in Einzelreaktionen als auch im komplexen Zellsystem.
- Synthese von Produkten bei milden Reaktionsbedingungen, die annähernd den Umgebungsbedingungen in Bezug auf Druck, Temperatur und pH-Wert entsprechen.

Biokatalysatoren ermöglichen oftmals eine kostengünstigere und umweltschonendere Produktion sowie die Herstellung von neuen Produkten, die mit den derzeitigen Verfahren der Chemie undenkbar sind. Eine über das heu-

„-omics“-Methoden

Unter dem Begriff „-omics“-Methoden werden summarisch solche Methoden zusammengefaßt, die eine ganzheitliche, (halb-)quantitative Analyse von zellulären Bestandteilen bzw. Prozessen wie Genom, Transkriptom, Proteom, Metabolom oder Fluxom ermöglichen. Die Silbe „ome“ kommt aus dem Griechischen und steht für „alles“, „jedes“ oder „vollständig“. Ausgehend von der Entzifferung des ersten bakteriellen Genoms im Jahre 1995 wurden die meisten dieser Methoden erst in den vergangenen 5-10 Jahren entwickelt bzw. befinden sich noch in einer Phase der Weiterentwicklung.

Genom

Die Gesamtheit der Erbinformation einer Zelle. Sie umfaßt bei Bakterien meist ein zirkuläres Chromosom (0.5 – 13 Millionen Basenpaare) und ggf. Plasmide, während bei Eukaryonten (Mensch: 3 Milliarden Basenpaare) meist ein Satz linearer Chromosomen vorliegt. Genomics umfaßt alle Methoden, mit deren Hilfe Genominformationen gewonnen oder verarbeitet werden.

Transkriptom

Die Gesamtheit aller Transkripte (mRNAs), die in einer Zelle unter bestimmten Bedingungen vorhanden sind, spiegelt wider, welche Gene des Genoms aktiv ausgeprägt werden. Die DNA-Chip-Technologie erlaubt es, die relativen oder absoluten Mengen aller Transkripte parallel zu bestimmen.

Proteom

Das Proteom ist die Gesamtheit aller in einer Zelle zu einem bestimmten Zeitpunkt vorhandenen Proteine. Aufgrund der physikalisch-chemischen Heterogenität von Proteinen ist ihre Analytik wesentlich komplexer als die der mRNA oder des Genoms und daher Gegenstand intensiver Forschung.

Fluxom

Die Summe aller in der Zelle (und über die Zellgrenzen hinaus) ablaufenden Reaktionen (Stoffflüsse) wird als Fluxom bezeichnet. Das Fluxom ist somit eine Ableitung direkt zugänglicher Größen, wie z.B. zeitlich veränderbarer Konzentrationen, und spiegelt den unmittelbaren biochemischen Zellzustand wider.

Metabolom

Vorausgesetzt, daß Zellproben geeignet vorbereitet worden sind, erlauben es neuere, meist massenspektrometrische Meßmethoden, die intrazellulären Konzentrationen der Metabolite quantitativ zu bestimmen. Typischerweise sind 600–900 Metabolite für mikrobielle Systeme bekannt und identifizierbar. Jedoch befindet sich die Metabolom-Methodenentwicklung noch am Anfang, so daß mit einer verbesserten Qualität und Quantität der Daten in den nächsten Jahren zu rechnen sein wird.

tige Maß hinausgehende industrielle Nutzung von Biokatalysatoren erfordert allerdings deren weitere Optimierung, um wirtschaftlich interessante technische Umsetzungen mit hohen Ausbeuten, hohen Produktkonzentrationen und Produktivitäten erzielen zu können.

6.1.2. Biokatalysator-Verbesserung durch Stammoptimierung

Zur Optimierung von **Ganzzell-Biokatalysatoren** wurde Anfang der 90er Jahre das Forschungsgebiet des **metabolic engineering** entwickelt. Hierbei geht es darum, eine zielgerichtete Verbesserung zellulärer Eigenschaften durch die Veränderung oder Einführung neuer biochemischer Reaktionen unter Ausnutzung rekombinanter DNA-Techniken zu erreichen.

Zweifelsohne wurden in der Folgezeit bedeutende Erfolge etwa bei der Entwicklung von Aminosäure-, Vitamin- und Antibiotika-Produzenten erzielt. Doch zeichnet sich ab, daß keine einfache Ursache/Wirkungsanalyse in biologischen Systemen z.B. nach erfolgten gentechnischen Eingriffen möglich ist, da Zell-Stabilität, Redundanz und Homöostase immer eine multiple Antwort auf genetischer, transkriptionaler und biochemischer Ebene verursachen.

Das **metabolic engineering** befaßt sich mit der gezielten Veränderung der Expressionen von Genen in metabolischen Netzwerken, um die Produktionsleistung von zellulären Systemen zu verbessern. Diese Designaspekte basieren auf den bewährten topologischen Analysen von Netzwerken, den metabolischen Stoffflußanalysen und den Messungen von Metaboliten nebst dynamischer Modellierung. Der Einsatz dieser Methoden beschränkt sich bislang auf relativ kleine Netze, denen im Sinne von Stoffwechselmodulen eine gewisse Autonomie und Abgegrenztheit zugeordnet werden kann.

Daher müssen **Ganzzell-Biokatalysatoren** möglichst ganzheitlich untersucht werden, das mechanistische Verständnis für die bereits genutzten, typischen Industriestämme muß deutlich verbessert werden. Dies kann vorzugsweise durch größere Forschungsverbünde aus Mikrobiologen, Molekularbiologen, (Bio-)Chemikern, Ingenieuren, (Bio-)Informatikern und Mathematikern realisiert werden. Diese **systembiologischen Projekte** können die Wissensbasis dafür schaffen, den Metabolismus und die Hierarchie zellulärer Regulation quantitativ zu erfassen.

Mit **designer bugs** werden Mikroorganismen bezeichnet, die mit gentechnischen Methoden gezielt so verändert wurden, daß sie in der Lage sind, gewünschte biochemische Umsetzungen mit hoher Effizienz durchzuführen. Im Gegensatz zu der in der Vergangenheit notwendigen Strategie, Mikroorganismen für die Herstellung eines gewünschten Produktes durch Zufallsmutagenese und Selektion zu erhalten, wird dank Gentechnik die gezielte Konstruktion von Produktionsstämmen durch **metabolic engineering** eröffnet. Das ganze Potential der Methode wurde erst mit der Verfügbarkeit vollständiger Genomsequenzen offensichtlich. Das Genom erlaubt einen Blick auf das vollständige metabolische Potential des Organismus. Eingeschränkt wird dieser Blick zur Zeit jedoch dadurch, daß die Funktion vieler Genprodukte noch nicht bekannt ist. Für die Entwicklung von designer bugs werden bevorzugt Organismen eingesetzt, für die die gentechnischen Methoden sehr gut etabliert sind, wie z.B. *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium glutamicum*, *Pichia pastoris* oder *Saccharomyces cerevisiae*. Wichtige weitere Aspekte bei der Wahl des Wirtsorganismus für einen designer bug ist das Wissen um den Stoffwechsel, die Regulationsmechanismen und Wachstumseigenschaften sowie das Gefährdungspotential. Basierend auf den in den letzten Jahren entwickelten Methoden zur Analyse von Genom, Transkriptom, Proteom und Metabolom und der damit möglichen ganzheitlichen Betrachtung des Organismus („Systembiologie“), wird es in Zukunft möglich sein, designer bugs für die biotechnologische Produktion eines gewünschten Produkts wesentlich zielgerichteter und schneller als bisher zu entwickeln.

Dies ist die Voraussetzung dafür, interessante Biosynthesewege durch Deregulation und **Gentransfer** gezielt angehen zu können. Das Ergebnis sind sogenannte „**designer bugs**“.

Sicherlich muß die biotechnologische Prozeßentwicklung auf eine **breitere genomische Basis** gestellt werden. War es vor 10 Jahren nur eine Handvoll Mikroorganismen mit vollständig sequenziertem Genom, so sind es heute mehrere Hundert. Sind bisher pathogene Mikroorganismen bevorzugt sequenziert worden, so ist es an der Zeit, verstärkt industriell wichtige Mikroorganismen zu sequenzieren. Bedenkt man, daß heute lediglich

- 1 % der Millionen natürlich vorkommender Mikroorganismen bekannt ist,
- nur ca. 5.000 Mikroorganismenstämme bisher unter Laborbedingungen kultiviert werden konnten, und
- nur 100 Mikroorganismenstämme Einzug in ca. 130 industrielle Prozesse halten konnten,

so wird klar, daß hier noch ein großes Potential an unentdeckten Biokatalysatoren besteht. Die Sequenzierung einer Vielzahl weiterer Mikroorganismen ist daher unerlässlich. Aber auch die funktionelle Genomik sollte weiterhin ernsthaft betrieben werden, denn nach jeder Sequenzierung muß festgestellt werden, daß ein Großteil der Proteine als Produkte der Gene von unbekannter Funktion ist. Die vollständige Kenntnis des Inventars wenigstens einiger Lebewesen ist jedoch unerlässlich, um zu maßgeschneiderten, stabilen und produktiven Mikroorganismen zu gelangen. Der Weg über das Minimalinventar einer Zelle erscheint weiterhin sehr attraktiv.

6.1.3. Neue Technologien als Grundlage für neue und optimierte Biokatalysatoren

Eine breite **Genom-Datenbasis** bietet die Grundlage für umfangreiche **Microarray-Analysen** (basierend auf **Oligo- oder Gen-Chips**) zur Bestimmung intrazellulärer mRNA-Konzentrationen und der damit verbundenen Abschätzung der Transkriptionsgeschwindigkeiten aller Gene der Zelle.

Mit Hilfe der Genomdaten ist es ebenfalls möglich, das **Proteom** eines Organismus - die Gesamtheit aller zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer Zelle vorhandenen Proteine - zu entschlüsseln. Für die Untersuchung des Proteoms wurden **Methoden zur quantitativen Erfassung intrazellulärer Proteinkonzentrationen** entwickelt (z.B. 2-D-Gelelektrophorese, ICAT/SICAT Markierungsanalysen, $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$ Proteinquantifizierung), die eine möglichst ganzheitliche Untersuchung des Zellsystems zum Ziel haben.

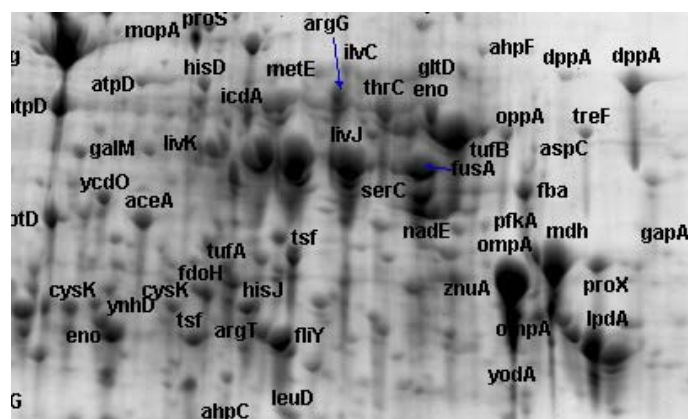


Abbildung 2: Ausschnitt eines 2D-Gels für die Analyse des Proteoms von *Escherichia coli* MG1655

Proteine (präziser Enzyme) katalysieren biochemische Reaktionen unter Verwendung der intrazellulären Metabolite als Reaktanden. Die Summe aller Reaktionen

und Reaktionspartner wird unter den Begriffen Fluxom und Metabolom zusammengefaßt. Während ersteres durch ¹³C-basierte **Stoffflußanalysen** prinzipiell seit Mitte der 90er Jahre bekannt ist, wurden in den letzten Jahren auch verstärkt Techniken zur **quantitativen Metabolom-Analyse** entwickelt (*metabolic fingerprinting, metabolic profiling*).

Ergänzt werden diese Ansätze durch zusätzliche Technologie-Entwicklungen beispielsweise im Bereich der Strukturforschung zur Vorausberechnung von 3D-Enzymstrukturen, der meßtechnischen Erstellung von Protein-Protein-Interaktionskarten oder den *in vivo* bildgebenden Techniken mit Reportermolekülen.

Damit stehen erstmalig umfangreiche Meßtechniken bereit, um die komplexen Auswirkungen z.B. genetischer Eingriffe im Rahmen des **metabolic engineering** an Produktionsstämmen auf der Ebene Genom, Transkriptom, Fluxom und Metabolom quantitativ und ganzheitlich zu erfassen, modellierungstechnisch zu verarbeiten und mechanistisch zu verstehen. Zweifelsohne sind für all diese Techniken die Methoden der **Bioinformatik** von besonderer Bedeutung. Es bestehen große Hoffnungen, von der **Systembiologie** ausgehend schneller zu neuen Verfahrensansätzen zu gelangen.

6.1.4. Schnellere Entwicklung und industrielle Anwendung von Biokatalysatoren – Verkürzung des time-to-market

Die Erarbeitung eines quantitativen Zellverständnisses setzt auch die Förderung modellierungstechnischer Arbeiten in den ingenieur- und naturwissenschaftlichen Disziplinen voraus. Letztere sind besonders gefragt, wenn es zukünftig darum geht, **thermodynamische Prinzipien** verstärkt auf die Bewertung biotechnologischer Verfahren (Stoffwechselmodellierung, Produktaufarbeitung, etc.) anzuwenden. Während in der chemischen Prozeßentwicklung die Integration thermodynamischer Fragestellungen selbstverständlich ist, sind entsprechende biothermodynamische Betrachtungen bislang eher rar. Insbesondere im Bereich der Aufarbeitung öffnet sich ein weites Betätigungsfeld mit hoher Komplexität, das einer intensiven Bearbeitung bedarf.

Durch den Einsatz der eingangs erwähnten Hochdurchsatz-Screening- und Selektionsverfahren ergibt sich eine immense Vielfalt neuartiger Biokatalysatoren. Die Aktivitäten der BRAIN AG (Deutschland) sowie das Beispiel der Firma Diversa (USA), die in ihrem GigaMatrix™ System 100.000 Zellen täglich untersucht und monatlich ca. 10.000 (neuartige) Stämme kultiviert, verdeutlichen, wie wichtig die Entwicklung und

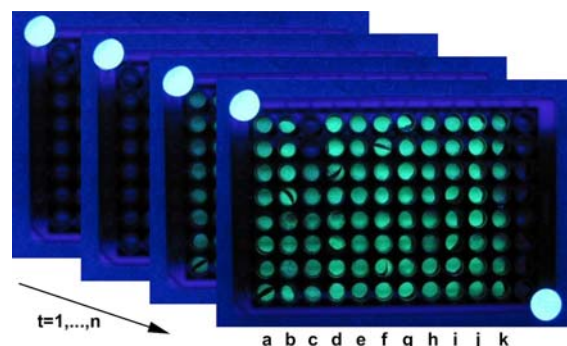


Abbildung 3: Screening im Titerplattenformat

Etablierung **effizienter Selektions- und Screening-Verfahren** in Kombination mit massiv-parallelen Hochdurchsatz-Techniken zur Identifizierung neuer erfolgversprechender Biokatalysatoren ist. Die

hierfür erforderlichen Technologien müssen die Forschungsförderung in Deutschland stärker vorangetrieben werden.

Damit einher geht die Notwendigkeit zur weitergehenden Miniaturisierung und Parallelisierung der Anlagentechnik im Rahmen der **bioverfahrenstechnischen Mikro-systemtechnik**. Bioverfahrenstechnische Arbeiten beschäftigen sich daher bereits mit der Miniaturisierung **massiv-paralleler Reaktorsysteme** bis in den mL und μ L-Maßstab. Da es nicht zielführend ist, die große Anzahl neuer Biokatalysatoren unter reaktionstechnisch wenig definierten Bedingungen zu charakterisieren, sind Strategien und Methoden nötig, die sowohl falsch positive als auch falsch negative Ergebnisse vermeiden helfen. Effektivere **Paralleltechniken** müssen entwickelt werden, die ein Screening unter praxisrelevanten Bedingungen erlauben.

Maßstabsübertragungen um mehrere Größenordnungen sind nach wie vor in beiden Richtungen von großem praktischen Interesse. Verstärkte Forschungsbemühungen sind nötig, um Ergebnisse im **miniaturisierten System** mit denen im technischen Produktionsprozeß in eine feste Beziehung setzen zu können. Vorzugsweise sollte dies als **Plattformtechnologie** verstanden werden, also als eine Technologie, die es erlaubt phänomenologisch verwandte Systeme mit ähnlicher Prozeßtechnik zu nutzen. Dies schließt explizit die Produktaufarbeitung mit ein, die nicht selten der dominierende Kostenfaktor ist und die trotzdem bei typischen Prozeßentwicklungen oftmals vernachlässigt wird. Hier gilt es, **neuartige Aufarbeitungsverfahren** für nieder- und hochmolekulare Produkte zu entwickeln und Techniken zu fördern, die eine effiziente Identifizierung geeigneter Aufreinigungsansätze, z.B. durch ein verbessertes mechanistisches Verständnis, erlauben.

6.1.5. Biokatalysator-Optimierung durch Protein Design

Immense Fortschritte in der zielgerichteten, schnellen Entwicklung neuer enzymatischer Prozesse sind durch Anwendung aktueller Techniken der **gerichteten Evolution** (*directed evolution*) und des **Genome Shufflings** insbesondere in Verbindung mit **Hochdurchsatzverfahren** zur **massiv-parallelen Analyse** unterschiedlicher Biokatalysatoren erreicht worden. Die Techniken dienen dem **Protein Engineering** bzw. **Protein Design**. Das Ergebnis solcher Selektions- und Screeningverfahren sind optimierte Enzyme, die entweder isoliert oder im Ganzzellansatz als Biokatalysatoren eingesetzt werden können. **PCR**-Methoden helfen hier schon lange, enzymatische Aktivitäten aus **extremophilen** Organismen und sogar aus dem Metagenom zu erschließen. Unter dem **Metagenom** versteht man die Gesamtheit der Gene der Organismen, die sich bisher nicht im Labor kultivieren lassen - und das ist der weitaus größere Teil der mikrobiellen Welt.

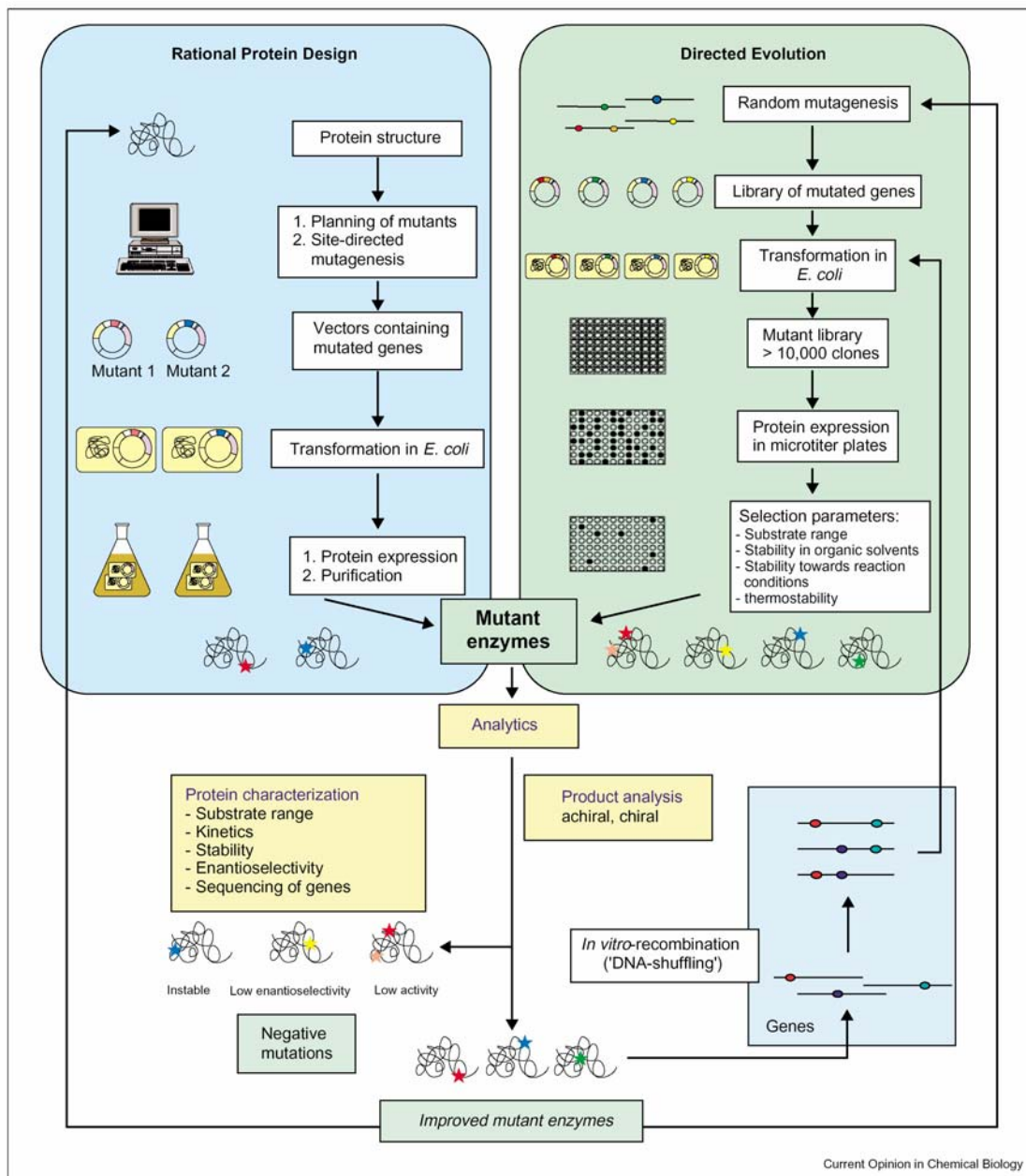


Abbildung 4: Gerichtete Evolution zur Optimierung von Enzymen (Quelle: Bornscheuer and Pohl 2001)

Die **optimale Regelung und Steuerung** industrieller Produktionsprozesse ist nach wie vor ein wichtiges Thema, das auch zukünftig nicht vernachlässigt werden darf. Nicht selten verwenden bereits heute moderne Bioprozesse **Biosensoren** zur optimalen Regelung bzw. Steuerung. Weitere neuartige Signale wie z.B. transkriptionale oder zellmorphologische Signale könnten jedoch für neue regelungstechnische Ansätze zugänglich gemacht und genutzt werden. Neben der Optimierung der Regelungs- und Steuerungsmechanismen sollten auch neue **Prozeß- und Reaktormodelle** verstärkt entwickelt werden, um optimale Möglichkeiten der Prozeßführung und Anlagenauslegung zu identifizieren. Die Ansätze zur **Prozeßintensivierung** sind mit Sicherheit noch nicht erschöpft. Klassische bioverfahrenstechnische Arbeiten zielen schon heute darauf ab, **Prozeß-Plattformtechnologien** für die vielfältigen Problem-

stellungen im Bereich der Biotechnologie bis in den technischen Maßstab zu entwickeln.

6.1.6. Fazit

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß es durch die rasanten Fortschritte im Bereich der Molekularbiologie eine so erfolgsversprechende Ausgangsbasis zur Entwicklung industriell relevanter Biokatalysatoren wie nie zuvor gibt. Gleichzeitig unterstützt bioverfahrenstechnisches Know-how die effiziente Prozeßentwicklung vom Titerplattenformat über Schüttelkolben bis in den industriellen Maßstab. Dadurch sind prinzipiell alle Voraussetzungen dafür gegeben, daß neue industrielle Bioprozesse zügig in parallelem Vorgehen aller beteiligter Disziplinen entwickelt werden können. Damit dies auch tatsächlich geschieht, müssen die einzelnen Gruppen, die das jeweilige Know-how halten, zusammenrücken (interdisziplinäres Herangehen, Überwindung der Grenzen bestehender Wissenscluster) und synergetisch an spezifischen Produkten/Produktgruppen arbeiten. Hinzu kommt, daß die Anwendung der vorgestellten Technologien zum einen noch immer zu zeitintensiv ist und zum anderen mit nicht unbeträchtlichem Kostenaufwand einhergeht. Beide Faktoren müssen mit Blick auf die zur Verfügung stehende begrenzte Entwicklungszeit für eine industrielle Umsetzung und die zu erwartenden Gewinnaussichten für die jeweiligen Zielprodukte (Pharmawirkstoffe > Feinchemikalien > Bulk-Chemikalien) noch deutlich optimiert werden. Weitere Forschungs- und Entwicklungsanstrengungen sollten daher das Ziel haben, das gesamte beschriebene Methodenarsenal im molekulargenetischen wie im technischen Bereich zu Routinewerkzeugen zu entwickeln, die „ready-to-use“ für einen schnellen Einsatz zur Verfügung stehen, so daß die Weiße Biotechnologie ihr ohne Zweifel großes Potential für eine industrielle Stoffproduktion auch tatsächlich in kompetitiver Art und Weise ausschöpfen kann. Erst, wenn dieser Methoden-Pool anwendungsreif ist, werden biotechnische Verfahren schnell genug bereit stehen, um in der Synthese- und Prozeßplanung von Anfang an für die Auslegung möglicher Verfahren berücksichtigt werden zu können.

6.2. Produkte

Das Potential der Weißen Biotechnologie liegt darin, sowohl **klassisch-chemische Produktionsverfahren ersetzen** zu können als auch die **Herstellung neuer Produkte** zu ermöglichen. Bekanntermaßen ist besonders im Bereich der Grund- und Feinchemikalienproduktion ein Einsatz biotechnologischer Verfahren sinnvoll, da

- sich biotechnische Verfahren gewöhnlich durch hohe Spezifität (bezieht sich auf die Umsetzung der Substrate) und Selektivität (bezieht sich auf das Produktespektrum) auszeichnen,
- biotechnische Verfahren häufig nachwachsende Rohstoffe als Ausgangsstoffe verwenden und damit zur viel diskutierten Nachhaltigkeit von Verfahren und Produkten beitragen können, und
- sich biotechnische Verfahren unter milden Reaktionsbedingungen in Bezug auf Druck, Temperatur und pH-Wert durchführen lassen.

Vor diesem Hintergrund hat sich in den letzten hundert Jahren eine Vielzahl von industriellen biotechnischen Verfahren entwickelt, die in ihrer Effizienz chemische Verfahren übertreffen und sich daher langfristig etablieren konnten. **Im Anhang sind ausführliche Tabellen zu finden, die aktuelle Daten zum Markt von Produkten der Weißen Biotechnologie zusammenfassen.** Eine große Herausforderung der Weißen Biotechnologie besteht jedoch nach wie vor darin, Biokatalysatoren zu entwickeln, die auch in organischen Lösungsmitteln einsetzbar sind. Da Biokatalysatoren fast ausnahmslos in wässrigen Medien arbeiten, ein großer Teil der Intermediate und Produkte der Feinchemie aber eine geringe Löslichkeit in wässrigen Phasen aufweist, ist eine Optimierung der Biokatalysatoren im Hinblick auf deren Nutzung in organischen Lösungsmitteln von großer Bedeutung.

6.2.1. Feinchemikalien und Spezialitäten

Unter Produkten der Feinchemie werden Substanzen verstanden, die einen hohen Funktionalisierungsgrad besitzen und typischerweise in Tonnagen von weniger als 10.000 t/a weltweit benötigt werden. Chemisch zeichnen sich diese Produkte gewöhnlich durch mehrere Reaktionszentren und häufig durch Chiralität aus. Klassische Synthesen dieser Stoffe beinhalten zum Teil mehrere Reaktionsschritte unter Einsatz stöchiometrischer Mengen an Reagentien und bedienen sich oft aufwendiger Schutzgruppen-Chemie, teurer Edelmetall-/Schwermetallkatalysatoren und drastischer Reaktionsbedingungen, z.B. aggressive Lösungsmittel. Hier erlaubt die Biokatalyse die Synthese bei wesentlich milderen Reaktionsbedingungen in Bezug auf Druck, Temperatur und Acidität.

Es besteht weitgehender Konsens, daß die größten Auswirkungen der Weißen Biotechnologie zunächst im Segment der Feinchemie zu erwarten sind. Der aktuelle weltweite Marktanteil biotechnischer Verfahren im Bereich Feinchemikalien wird auf ca. 50 Mrd. US-\$, das mögliche Volumen innerhalb der nächsten 10-20 Jahre auf ca.

250 Mrd. US-\$ geschätzt. In einer Studie von McKinsey & Company (2003) wird erwartet, daß bei der Produktion von 30-60 % aller Feinchemikalien bis 2010 ein biokatalytischer Schritt involviert sein wird. Speziell in diesem Bereich bietet die Weiße Biotechnologie das Potential, die Wettbewerbsfähigkeit von Europa mit Asien bei bestehenden und neuen Produkten aufrechtzuerhalten.

Eine zentrale Rolle kommt hier der Zeit zu, welche von der Identifizierung einer Zielverbindung bis zu deren Markteinführung verstreicht (**time-to-market**). Aufgrund des sehr kompetitiven Feldes der Feinchemie kann dieses Kriterium erfolgsentscheidend sein. Deshalb ist es auch nicht verwunderlich, daß gerade in den letzten Jahren in Techniken zur Beschleunigung des Markteintritts investiert wurde. Hierzu zählen unter anderem Hochdurchsatz-Screening-Systeme und Mikrosysteme für die Prozeßentwicklung.

Eine kürzlich durchgeführte Umfrage zeigt, daß 22 von 38 großtechnisch durchgeführten asymmetrischen Synthesen bereits Methoden der Weißen Biotechnologie einsetzen (H.-U. Blaser & E. Schmidt, 2003). Dies ist nur möglich, weil sich die Weiße Biotechnologie ökonomisch kompetitiver Ansätze und Methoden bedienen kann; die Nachhaltigkeit steht in der Bewertung erst an zweiter Stelle, auch wenn sie eine wesentliche Triebkraft der Weißen Biotechnologie ist.

Derzeit werden die Methoden der Weißen Biotechnologie im Bereich der Feinchemikalien - wegen der herausragenden **Enantioselektivität der Enzyme** – vornehmlich zur Produktion **chiraler Verbindungen** genutzt. So listen Straathof *et al.* (2002) 134 industrielle Biotransformationen. Knapp 90 % der beschriebenen Produkte sind chirale Feinchemikalien. In Zukunft wird dieses Feld mit Sicherheit noch mehr an Bedeutung gewinnen und neue Reaktionssysteme zur Produktion von Verbindungen mit mehreren Stereozentren etabliert werden.

Unter chiralen Verbindungen versteht man im einfachsten Fall eine der beiden spiegelbildlichen Formen eines Moleküls. **Chiralika** sind wichtige Ausgangsstoffe für Pharmaka, Agrochemikalien, Flüssigkristalle und andere Feinchemikalien. Industriell lassen sich chirale Verbindungen auf unterschiedlichen Wegen herstellen, wobei man generell physikalische, chemische und biokatalytische Methoden unterscheiden kann. Beim Vergleich von chemischen und enzymatischen Katalysatoren erweisen sich Biokatalysatoren aufgrund höherer Stereo-, Regio- und Chemoselektivität vielfach als überlegen. Insbesondere bei der Darstellung von Pharmazeutika ist in der Regel eine Reinheit des gewünschten Spiegelbildisomers gegenüber dem anderen von > 99 % erforderlich.

Tabelle 1: Auswahl biotechnisch hergestellter Vitamine

Bezeichnung des Vitamins	Weltjahresproduktion in Tonnen	Weltmarktpreis (€/kg)
Riboflavin (B ₂)	30.000	-
Cyanocobalamin (B ₁₂)	20	25.000
Vitamin C	80.000	8
L-Sorbose (Vit. C-Vorstufe)	50.000	-

In Zukunft werden Prozeßschritte der Weißen Biotechnologie verstärkt in chemische Syntheserouten integriert werden. Dies wird nicht nur die direkte Weiterverarbeitung des biokatalytisch hergestellten Zwischenproduktes bedeuten, sondern vor allem auch die Integration sämtlicher Stoffflüsse der biokatalytischen Schritte in den Gesamtprozeß. Ein Beispiel dafür hat Lonza bei der Produktion von **Vitamin B₃ (Nicotinamid)** aufgezeigt. Ein weiteres Beispiel für die biotechnische Herstellung von Vitaminen ist die Produktion von **Vitamin B₂ (Riboflavin)**. Hier fand innerhalb von vier Jahren ein nahezu vollständiger Wechsel von einem chemischen zu einem biotechnologischen Verfahren statt. Dabei wurde die Anzahl der Produktionsschritte je nach Verfahren von sechs bis acht auf einen reduziert. Die Produktionskosten konnten um 50 % und die Mindestanlagengröße um mehr als das Zehnfache gesenkt werden.

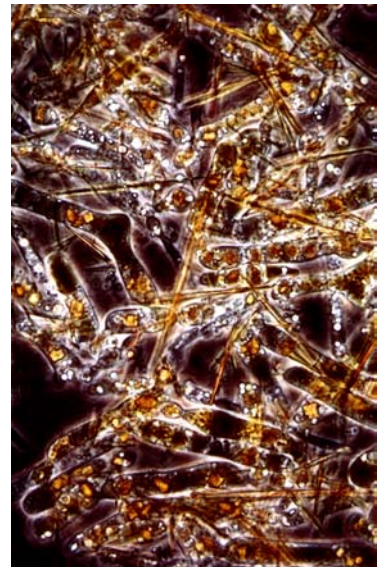


Abbildung 5: Mikroskopisches Bild der *Ashbya*-Fermentationsbrühe mit Riboflavin-Kristallen innerhalb und außerhalb der Zellen (Quelle: BASF)

Ethyl(S)-4-chlor-3-hydroxybutyrat ist ein weiteres besonders erwähnenswertes Beispiel für den wirtschaftlichen Einsatz von biotechnologischen Verfahren. Es handelt sich um die Vorstufe des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors Atorvastatin. Dieser Cholesterinsenker mit Handelsnamen **Lipitor** (Pfizer) hat in 2003 die 10,3 Mrd. US-\$-Grenze im Umsatz überschritten (A. M. Rouhi 2004) und ist damit das derzeit umsatzstärkste Medikament.

Für die genannte Vorstufe wurden bereits vor einigen Jahren eine Reihe chemischer Verfahren entwickelt, dennoch konnte mit biokatalytischen Verfahren ein kostengünstigeres Verfahren realisiert werden, das in der Zwischenzeit einen weitaus größeren Marktanteil bei der Synthese der Vorstufe besitzt als die chemischen Verfahren.

Auch immer mehr **Aminosäuren** werden durch biokatalytische oder fermentative Verfahren produziert. Die Produktionsvolumina reichen von 10 t/a (L-*tert*-Leucin) über 10.000 t/a (Phenylalanin) bis hin zu 700.000 t/a bei L-Lysin und 1,5 Mio. t/a bei Glutaminsäure. Ein neueres Beispiel für die Produktion von Aminosäuren ist die Herstellung von **L-Cystein** (Wacker Chemie GmbH, München). Mit Methoden des metabolic engineering wurde ein Bakterienstamm für die Produktion von L-Cystein optimiert. Die stereoselektive Synthese des L-Cysteins und die Eigenschaften seiner funktionellen Gruppen (z.B. Amino- und Carboxyl-Gruppen) ermöglichen die Nutzung des L-Cysteins als **Building Block** für weitere Synthesen. Das Weltmarktvolumen für diese Aminosäure beträgt mehrere tausend Tonnen pro Jahr bei einer jährlichen Wachstumsrate von 2-4 %. Für großvolumigere Aminosäuren wie z.B. L-Lysin oder L-Glutamat werden sogar jährliche Wachstumsraten bis zu 10 % prognostiziert.

Tabelle 2: Mit biotechnischen Verfahren herstellbare Aminosäuren

Name der Aminosäure	Weltjahresproduktion in Tonnen	Weltmarktpreis (€/kg)
L-Glutaminsäure	1.500.000	1,20
L-Lysin	700.000	2,00
L-Threonin	30.000	6
L-Asparaginsäure	13.000	
L-Phenylalanin	10.000	10
L-Tryptophan	1.200	20
L-Arginin	1.000	20
L-Cystein	500	20
L-Methionin	400	20
L-Alanin	500	-
D- und L-Valin	50	-
L- <i>tert</i> Leucin	10	500

Enzyme spielen zunehmend eine wichtigere Rolle in industriellen Produktionsprozessen. Nach Bachmann *et al.* (2004) ist der Zeitraum für die molekularbiologische Optimierung von **Enzymen** in den letzten Jahren um den Faktor 10-100 gesunken, gleichzeitig ist die Stabilität und Produktivität ausgewählter Enzyme deutlich gestiegen. Das Marktvolumen für Enzyme stieg in den letzten 10 Jahren um ca. 50 %. Eine US-Studie aus dem Jahr 2004 geht davon aus, daß der US-amerikanische Enzymmarkt bis zum Jahr 2008 um jährlich 6 % wachsen wird und im Jahr 2008 ein Marktvolumen von 1,9 Mrd. US-\$ erreichen wird. Beispiele für den erfolgreichen wirtschaftlichen Einsatz von Enzymen in der Industrie lassen sich insbesondere für die Waschmittelindustrie, aber auch für die Lebensmittel-, Futtermittel-, Papier- und Textilindustrie aufzeigen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Verteilung des weltweiten Einsatzes technischer Enzyme nach Marktsegmenten (ohne Chemische Industrie - nach Schmid 2002)

Marktsegment	Anteil am Gesamteinsatz in %
Waschmittel	40
Käsereifung und Aroma	12
Mehl und Backwaren	10
Lederbehandlung	10
Glucose-Isomerisierung	7
Früchteverwertung und Wein	7
Stärke-Abbau	5
Brauerei (nicht in Deutschland)	5
Silage und Tierfutter	2
Papier und Textil	2

Einen Überblick über das breite Anwendungsspektrum der industriellen Enzyme gibt Abbildung 6.

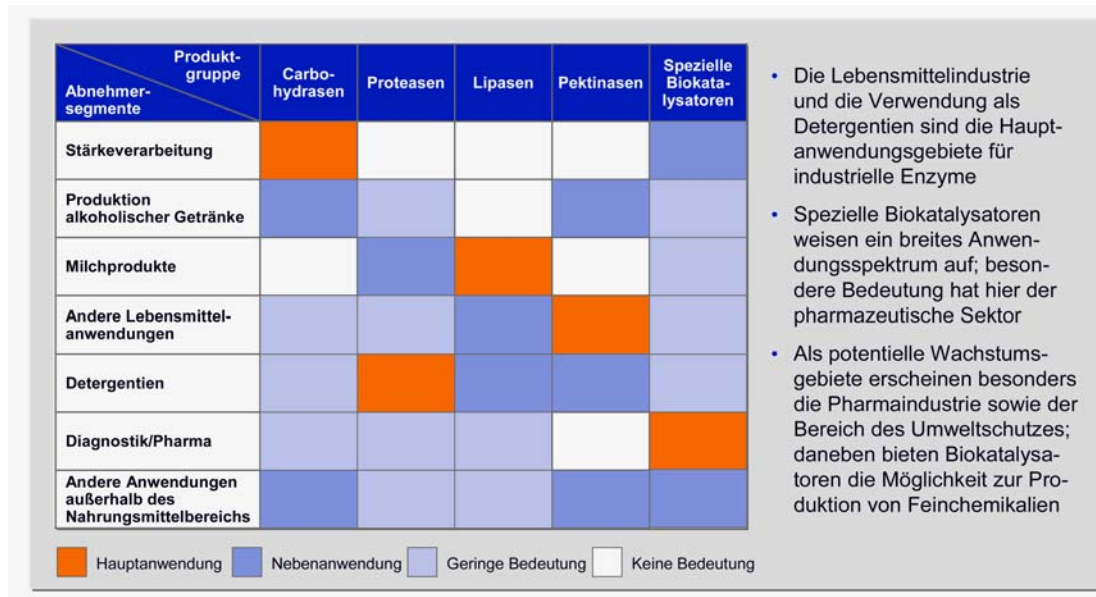


Abbildung 6: Anwendungsspektrum von industriellen Enzymen in der Chemie- und Lebensmittelindustrie (Quelle: Festel Capital aus Festel et al. 2004)

Ein klassisches Beispiel der industriellen Biotechnologie ist die Produktion von semi-synthetischen **Antibiotika**. Eine grundlegende Vorstufe hierfür stellt die **7-Aminocephalosporansäure** mit einem Weltmarkt von 2.000 t/a dar. Bei der Produktion hat ein zweistufiges biokatalytisches Verfahren die chemische Umsetzung vollständig abgelöst. Durch dieses Verfahren konnte z.B. bei der Hoechst AG (jetzt Sanofi-Aventis S.A.) Mitte der 90er Jahre bei der Produktion einer Tonne 7-Aminocephalosporansäure die Menge zu verbrennenden Abfalls von 31 t auf 0,3 t reduziert werden. Als Konsequenz wurden die Produktionskosten drastisch reduziert und die Nachhaltigkeit deutlich erhöht. Derzeit werden neue biokatalytische Verfahren entwickelt, welche es ermöglichen werden, diese Antibiotika-Vorstufe und andere Vorstufen direkt fermentativ produzieren zu können.

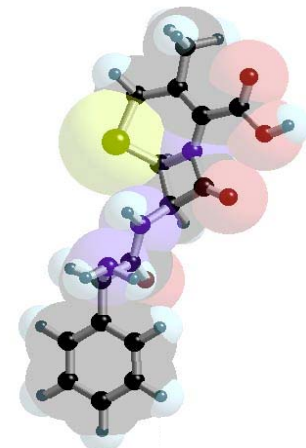


Abbildung 7: 7-Aminocephalosporansäure

Die DSM (Niederlande) hat die traditionelle 10-stufige Synthese des Antibiotikums **Cephalexin** durch eine Fermentation mit nachfolgender biokatalytischer Umwandlung ersetzt. Durch diese Umstellung des Produktionsverfahrens konnte eine Gesamtkostenreduzierung von 50 % erzielt und 65 % der Energie- und Materialkosten eingespart werden.

6.2.2. Bulkprodukte und Polymere

Unter Bulkprodukten werden Produkte verstanden, von denen jährlich mehr als 10.000 Tonnen hergestellt werden. Laut der Studie von McKinsey & Company wird die Weiße Biotechnologie auch auf die Produktion von Bulkprodukten und Polymeren erheblichen Einfluß haben. Bis zum Jahr 2010 wird erwartet, daß bereits 6-12% der in der Chemie produzierten Bulkprodukte und Polymere mit biotechnischen Verfahren hergestellt werden. Biotechnisch hergestellte Produkte mit großem Marktvolumen finden sich vornehmlich in der Lebensmittel-, Futtermittel- und Genußmittelindustrie. Beispiele für biotechnisch hergestellte Produkte sind Unten in Tabelle 4 sowie im Anhang in Tabellen 5 und 6 zu finden.

Das *National Renewable Energy Laboratory (NREL)* hat unter dem Biomass Program des *US Department of Energy (DOE)* eine Studie aufgelegt, um die wichtigsten chemischen **Bausteine** zu identifizieren, die im Rahmen von **Bioraffinerien** biotechnisch hergestellt werden könnten. Ausgehend von 300 Substanzen wurden **12 Bausteine** in dieser Kategorie gefunden. Diese sind 1,4-Dicarbonsäuren (Bernstein-, Fumar- und Äpfelsäure) 2,5-Furandicarbonsäure, 3-Hydroxypropionsäure, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Itaconsäure, Laevulinsäure, 3-Hydroxybutyrolacton, Glycerin, Sorbitol und Xylitol/Arabitol (Ritter S.K. 2004). Einige Substanzen werden bereits in großen Mengen biotechnisch hergestellt, aber nicht oder nur in untergeordnetem Maße im Syntheseverbund genutzt.

Tabelle 4: Mit biotechnischen Verfahren herstellbare Bulkprodukte

Name der Chemikalie	Weltjahresproduktion in Tonnen	Weltmarktpreis (€/kg)
L-Glutaminsäure	1.500.000	1,20
Zitronensäure	1.000.000	0,80
L-Lysin	700.000	2,00
Milchsäure	150.000	1,80
Gluconsäure	100.000	1,50
Vitamin C	80.000	8

Ein Paradebeispiel für ein mit einem enzymatischen Verfahren gewonnenes Bulkprodukt ist **Acrylamid**. Die biotechnischen Produktionskapazitäten für Acrylamid sind weltweit in den letzten Jahren kontinuierlich ausgebaut worden und dürften heute bei etwa 100.000 t/a liegen (OECD 2001).

Zunehmend interessanter werden mit biotechnologischen Verfahren hergestellte Monomere bzw. Polymere für die **Kunststoff- und Polymerindustrie**. Abbildung 8 zeigt das Nachlassen der Innovationen im Bereich der Polymere in den letzten Jahrzehnten. Biotechnisch hergestellte Polymere wie z.B. Polylactid (PLA), 1,3-Propandiol (PDO) und Poly-3-Hydroxybutyrat-co-3-Hydroxyhexanoat (PHBH) können Grundlagen neuer Innovationen sein:

- Bereits in 2002 startete in Blair (Nebraska) die biotechnologische Produktion von L-Laktat durch Cargill Dow (NatureWorks™). Die Milchsäure wird zur Herstellung von jährlich 140.000 Tonnen **PLA (Polylactid)**, einem biologisch abbaubaren Kunststoff, verwendet.
- Bereits seit 1998 baut Toyota Bioplastik-Bauteile in die Fahrzeugmodelle Prius und Raum ein. Eine Pilotanlage in Japan soll im Jahr 2004 fertiggestellt werden

und jährlich ca. 1.000 Tonnen PLA herstellen. Toyota plant, im Jahr 2020 ca. 66 % des Weltmarktbedarfs an Bioplastik durch die Ausweitung der eigenen PLA-Produktion abzudecken. Das Unternehmen geht davon aus, daß im Jahr 2020 der Anteil des Bioplastiks an der Weltplastikproduktion bei ca. 20 % liegen wird. Toyota verspricht sich durch den Einstieg in die Bioplastik-Produktion daher einen Umsatz von 38 Mrd. US-\$ im Jahr 2020.

- Im Mai diesen Jahres hat die Firma DuPont (Wilmington, Del.) den Beginn eines Joint-Ventures mit Tate & Lyle (GB) bekannt gegeben. In 2006 soll **PDO (1,3-Propandiol)** als Ausgangsstoff für die Kunststoffherstellung (Sorona®) ausschließlich biotechnologisch in Loudon (Tennessee, USA) hergestellt und damit der existierende petrochemische Prozeß ersetzt werden. Sowohl das Herstellungsverfahren von PDO als auch das von PLA wurde wegen seines umweltschonenden Charakters ausgezeichnet.
- Im März 2004 gaben die Unternehmen Procter & Gamble (USA) und die Kaneka Corporation (Japan) bekannt, gemeinsam **PHBH (Poly-3-Hydroxybutyrat-co-3-Hydroxyhexanoat)** bis zur Marktreife weiterentwickeln zu wollen. PHBH ist ein biologisch abbaubarer Kunststoff, dessen physikalische Eigenschaften - z.B. Flexibilität des Materials - durch Erhöhung des 3-Hydroxyhexanoat-Anteils variabel modifizierbar sind. Dadurch ergeben sich für diesen neuartigen Bio-Kunststoff eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten.

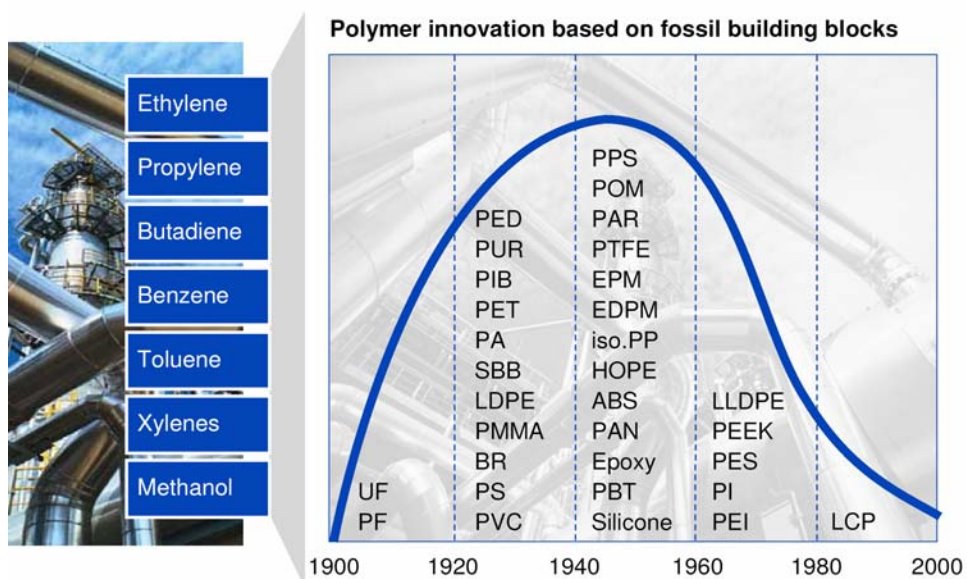


Abbildung 8: Entwicklung von Polymeren auf der Grundlage von Building Blocks, Quelle: McKinsey 2003

Die Entwicklung maßgeschneiderter Enzyme und die Umprogrammierung des Stoffwechsels von Mikroorganismen eröffnen ganz neue Möglichkeiten, auch im Bereich der Grundstoffe und Zwischenprodukte biotechnologische Lösungen anbieten zu können. Aceton und Butanol sind Beispiele für Produkte, die in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts in großen Mengen biotechnisch hergestellt wurden, heute aber von der Petrochemie geliefert werden. Für ähnliche Produkte wie z.B. Adipinsäure und

Bernsteinsäure gibt es biotechnische Routen, die greifen könnten, wenn der petrochemische Rohstoff zu teuer wird oder die biotechnischen Verfahren zusätzlich andere Vorzüge mit sich bringen sollten. Die Weiße Biotechnologie findet hier ein langfristiges Betätigungsfeld, um eine Vielzahl großvolumiger Produkte nach und nach zur wirtschaftlichen Herstellung zu bringen.

**Stellungnahme des DECHEMA-Zukunftsforums
zu dem Positionspapier „Weiße Biotechnologie“**

Das Potential der Weißen Biotechnologie als ökologisch vorteilhafte und dabei auch ökonomisch Erfolg versprechende Technologie steht in vielen Bereichen außer Frage. Bei Stoffumwandlungen mit einer kompletten Neuorganisation des Kohlenstoffskelettes in einem einzigen verfahrenstechnischen Schritt zeigen Biokatalysatoren (Enzyme oder ganze Zellen) ihre Stärke, und das mit einer hohen Regio- und Stereoselektivität bei niedrigen Temperaturen und Normaldruck. Diese Vorteile werden kombiniert mit hohen Raum-Zeit-Ausbeuten und vergleichsweise preiswerten, nachwachsenden Ausgangsstoffen. Neben dem Bereich der chemischen Stoffproduktion ergeben sich aber auch vielfältige Anwendungsgebiete im Bereich der Lebensmittelbiotechnologie (insbesondere Pro- und Präbiotika).

Als Zukunftsperspektive zeichnet sich ab (siehe auch: Biotechnologie 2020 – Von der gläsernen Zelle zum maßgeschneiderten Prozeß. DECHEMA, Frankfurt am Main 2004), daß in 20 Jahren Prozesse bedeutend schneller aus dem Labor heraus in den industriellen Alltag überführt werden können und damit die „time-to-market“ deutlich reduziert wird. Dazu werden neue Verfahren der Stammentwicklung und des Enzymdesigns einen ebenso entscheidenden Beitrag liefern können wie die Prozeßentwicklung.

Probleme im Reaktordesign und der Prozeßführung können häufig vorab durch Computer-Simulationen behoben werden. Die selektive Durchführung einzelner Prozesse in Mini- und Mikroreaktoren wird eine schnelle Maßstabsvergrößerung durch Parallelisierung anstelle von Veränderungen der Reaktordimensionen ermöglichen. Optimierte Produktionsstämme und Enzyme sowie neues Reaktordesign und neue Prozeßführungsstrategien werden verbesserte Produktqualität und -quantität liefern – insbesondere bei massivem Forschungsausbau des oft vernachlässigten Downstreambereiches. Durch das effiziente Prozeßdesign wird sich die Weiße Biotechnologie mit der Biokatalyse und –transformation weitreichend in der chemischen Industrie durchsetzen. Der Einsatz von Zellsystemen und Enzymen eröffnet völlig neue Produktionswege, insbesondere bei Einsatz von Reaktionssequenzen, die überwiegend auf nachwachsenden Rohstoffen beruhen. Ein Beispiel hierfür ist die Bioraffinerie, die sicherlich die notwendige Grundlage für eine zukunftsweisende „biobased economy“ sein wird. Wichtig ist in diesem Zusammenhang eine effiziente Prozeßintegration von Produktion und Aufarbeitung.

Die Etablierung neuer Verfahren im Bereich einer Querschnittswissenschaft wie der Weißen Biotechnologie bedarf der Integration verschiedener Felder, wie der Biologie, Chemie, und Verfahrenstechnik. Dieses ist vor allem Aufgabe der Hochschulen – sowohl in der Forschung als auch in der Ausbildung. Notwendig sind unter anderem effiziente Screeningsysteme für neuartige Enzymsysteme, das metabolic-pathway-engineering, der Aufbau innovativer Bioverfahrenstechnik und die Kombination der biotechnologischen mit der chemischen Synthese. Die beschriebenen Entwicklungen können aber nur dann erreicht werden, wenn Innovationen wirtschaftlich unterstützt werden und eine konsequentere Forschungs- und Entwicklungsarbeit in der Weißen Biotechnologie angestrebt wird. Dieses ist nur dann möglich, wenn Industrie und öffentliche Hand Ausbildung und Forschung in diesen Bereich durch Projektmittel und Investitionen in Universitäten und Forschungsinstituten intensiver fördern, als es bisher der Fall gewesen ist.

Generell gilt natürlich, daß biotechnisch hergestellte Produkte nur dann eine Chance am Markt haben, wenn das biotechnische Verfahren im Vergleich zu konkurrierenden Prozessen wirtschaftlicher ist. Dabei ist weiterhin festzustellen, daß eine ausreichende Rohstoffverfügbarkeit (insbesondere bei der Verwendung nachwachsender Rohstoffe) für biotechnische Verfahren gewährleistet sein muß und daß die Reststoffverwertungskapazitäten des biotechnischen Verfahrens geklärt sein müssen. Darunter fällt auch die Vermeidung unerwünschter bzw. nicht wirtschaftlich verwertbarer **Koppelprodukte** (Nebenprodukte). Momentan stellen die biotechnischen Verfahren bisher Insellösungen zur Herstellung einzelner Produkte dar. Daher sollten die nun zu entwickelnden Verfahren auch darauf abzielen, **Produktionsverbünde** aufzubauen, Nebenprodukte effizienter in parallele Prozesse abzuführen und somit wirtschaftlicher arbeiten zu können. Ein möglicher Ansatz dabei ist der Aufbau von **Bioraffinerien** (siehe nachfolgendes Kapitel).

6.2.3. Energieträger

Bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts wurden organisch-chemische Produkte und Energieträger ausschließlich aus nachwachsenden Rohstoffen gewonnen. Mit der sich dann entwickelnden Teerchemie dominierte ein Jahrhundert lang Kohle als Energieträger und Chemierohstoff, bis auch sie in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts von Erdöl und Erdgas verdrängt wurde.

Unabhängig von der Einschätzung, wie akut die Notwendigkeit zur Substitution des Erdöls derzeit ist, kann festgestellt werden, daß nachwachsende Rohstoffe die einzige sich erneuernde Quelle organischer Kohlenstoffverbindungen sind und somit unter Nachhaltigkeitsgesichtspunkten wie auch in Anbetracht der Endlichkeit der fossilen Ressourcen eine tragfähige Zukunftsalternative darstellen.

Die Basis der weitaus meisten heute industriell umgesetzten Bioprozesse sind nachwachsende Rohstoffe, in der Regel Kohlenhydrate und zuckerhaltige Fraktionen. Das Produktionsvolumen für Zucker lag 2003 bei 136 Mio. t weltweit. Zucker wird in den jeweiligen Anbauregionen aus verschiedenen Pflanzen wie Zuckerrübe und Zuckerrohr gewonnen. Die Gewinnung von Glucose durch Hydrolyse von Stärke gewinnt mit einem aktuellen Weltmarktvolumen von etwa 10 Mio. t weiter an Gewicht. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß sowohl auf europäischer als auch auf deutscher Ebene eine Diskussion zur Förderung von **Biokraftstoffen** stattfindet. Die

Bioethanol in Deutschland heute – Szenarienbetrachtung aus Baden-Württemberg

Der Bau einer Anlage für einen jährlichen Ausstoß von 2 Mio. hl Bioethanol in Baden-Württemberg würde etwa 50 Arbeitsplätze in der Produktion und ebenso viele im Umfeld schaffen. Hinzu kämen bei benötigten 500.000 t Weizen etwa 500 Arbeitsplätze in der Rohstoffproduktion, wenn bei einem Ertrag von 7 t je ha ein Arbeitskraftbedarf von 10 Stunden je ha unterstellt wird. Bei zwei benötigten Anlagen würde das die Sicherung von 1200 Arbeitsplätzen bedeuten. Aus steuerlicher Sicht überwiegen für den Landeshaushalt bei einer Bioethanolproduktion die Vorteile. Die Mineralölsteuerausfälle gehen vollständig zu Lasten des Bundes. Bei gleichem Verkaufspreis wird der Anteil Baden-Württembergs am Umsatzsteueraufkommen aus Kraftstoffen konstant bleiben. Hinzu käme die Umsatzsteuer aus den Investitionen, der Anteil an der Einkommensteuer der Arbeitskräfte und Einnahmen aus Körperschaftsteuer. (Henniges, O., Zeddies, J. (2003): Große Chancen für Bioethanol. In: Landwirtschaftliches Wochenblatt, Heft 11, S. 5-6)

Europäische Kommission hat Vorschläge für Richtlinien mit der Zielsetzung unterbreitet, den Anteil regenerativer Energieträger im Energiemix deutlich zu steigern. Vor diesem Hintergrund macht eine Studie über Bioethanol in Deutschland (Norbert Schmitz, 2003) folgende Feststellungen:

„...in Deutschland wurde im Sommer 2002 für Biokraftstoffe die Befreiung von der Mineralsteuer beschlossen. Damit wird ab voraussichtlich 2003 die Möglichkeit eröffnet, Ethanol direkt oder nach einem weiteren Konversionsschritt als ETBE (Ethyl-*tert*-Butylether) dem Ottokraftstoff beizumischen. Unter Berücksichtigung der von der Mineralölindustrie erwarteten zukünftigen Nachfrageentwicklung würde sich beispielsweise bei einer Beimischung von 2 % Ethanol zum Ottokraftstoff im Jahre 2005 ein Bedarf von 700.000 m³ ergeben. Steigt die Beimischung im Jahre 2010 auf die entsprechend der geltenden Kraftstoffnorm zulässige Grenze von 5 Vol.%, errechnet sich ein Bioethanolbedarf von 1,6 Mio. m³. Bei Zugrundelegung US-amerikanischer Verhältnisse (10 % Beimischung) würde der Bedarf in Deutschland sogar auf 2,9 Mio. m³ ansteigen. Wird MTBE (Methyl-*tert*-Butylether) durch ETBE ersetzt, ergibt sich bei dem derzeitigen Verbrauch von knapp 30 Mio. t Ottokraftstoff in Deutschland ein Bioethanolbedarf von etwa 200.000 m³. Ethanol in diesen Größenordnungen kann nur aus landwirtschaftlichen Rohstoffen hergestellt werden, bei denen ein Mindestmaß an Anbauerfahrung und eine möglichst bestehende bzw. nahe liegende großtechnische Nutzung vorhanden sind. Bei Zuckerrüben, Weizen, Roggen, Triticale, Körnermais und Kartoffeln verfügt die deutsche Landwirtschaft über erhebliche Anbauerfahrung und erzielt hohe Erträge meist in Verbindung mit einer hohen Ertragssicherheit. Unter den gegebenen meteorologischen und anbautechnischen Bedingungen stellen diese Rohstoffe die vielversprechendsten Optionen für eine Produktion von Ethanol dar. ...“

Nicht nur in diesem Fall muß auch die Frage nach der Verwertung der Nebenprodukte gestellt werden, die bisher nur ungenügend geklärt ist. Durch die Umsetzung der Ausgangsstoffe mittels Mikroorganismen entstehen große Mengen an Biomasse, welche nur begrenzt als Futtermittel eingesetzt werden kann.

Langfristig ist eine effizientere Nutzung der Koppelprodukte notwendig. Ein Ansatzpunkt wäre die „**Bioraffinerie**“, die die komplette stoffliche und energetische Nutzung nachwachsender Rohstoffe zum Ziel hat (siehe Abb. 9). Dabei wäre die Produktion von **Ethanol** als Treibstoff nur einer von vielen Aspekten. Zum Aufbau solcher Raffinerien

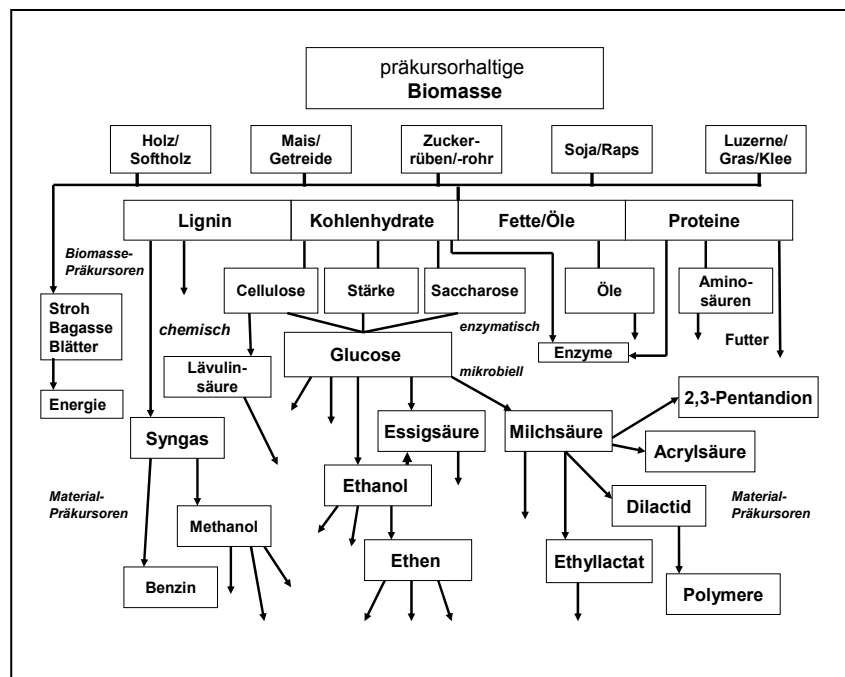


Abbildung 9: Bioraffinerie-Grobschema für vorstufenhaltige Biomasse unter Bevorzugung der Kohlenhydratlinie (Quelle: Busch und Kamm et al., 2004)

müssen effizientere Mikroorganismen und/oder Enzymsysteme zur Verfügung gestellt werden, die es erlauben, unter minimalem Einsatz von Energie nachwachsende Rohstoffe möglichst vollständig zu nutzen.

In Bezug auf die Energiewirtschaft sind neben Bioethanol noch zwei weitere Produkte anzuführen: **Biogas und Wasserstoff**. Während die Technologie der Biogasgewinnung zum Stand der Technik zu zählen ist, ist die weit schwierigere Wasserstoffgewinnung Gegenstand langfristiger Forschungsanstrengungen. Die Biogastechnologie stellt eine Methode der Reststoffverwertung dar. Die vergleichsweise leichte Abtrennbarkeit des Produktes trägt entscheidend zur Wirtschaftlichkeit der Verfahren bei. Allerdings besteht weiterhin Bedarf, die Verfahren gegenüber Schwankungen der Betriebsvariablen, insbesondere der Zusammensetzung der Beschickungsströme, robuster auslegen zu können. Dies betrifft sowohl die Mikrobiologie als auch die Verfahrenstechnik, die gefragt sind, die Prozeßführung zu optimieren. Für Biogas ergeben sich drei Vermarktungsformen: Die Verstromung unter erheblichen Energieverlusten, die Nutzung als Kraftstoff ("**Sunfuel**") oder die Einspeisung in Gasnetze.

7. Rahmenbedingungen für den Erfolg der Weißen Biotechnologie

7.1. *Vernetzung der Aktivitäten, Integration der neuen Technologien*

7.1.1. Technologievernetzung

In Kapitel 6.1 wurde aufgezeigt, welche Technologien heute zur Verfügung stehen, die in ihrer Gesamtheit und in ihrer konzertierten Anwendung eine Grundlage für einen Erfolg der Weißen Biotechnologie darstellen. Kennzeichnend für die derzeitige Situation ist jedoch, daß das Know-how für die verschiedenen Einzeltechnologien in der Regel an unterschiedlichen Stellen lokalisiert ist. Aufgrund der Einbeziehung der neuen Technologien sind heute größere Forschungsverbände notwendig, in denen Experten z.B. der „-omics“-Techniken mit den „klassischen“ Prozeßingenieuren zusammenarbeiten. Diese Art von Kooperation ist vergleichsweise neu, wird mit den derzeitigen Förderinitiativen nicht genügend abgedeckt und verdeutlicht, daß die Stamm- und Prozeßentwicklung zukünftig stärker integrativ und interaktiv betrieben werden muß als dies vielleicht zur Zeit üblich ist.

7.1.2. Interdisziplinäre Produktorientierung - Branchenvernetzungen

Weitergehende Vorteile bieten herstellungstechnisch anspruchsvollere Produkte, die nur auf biotechnischem Wege unter wirtschaftlichen Bedingungen hergestellt werden können (wozu beispielsweise alle Biopharmaka zählen) und die zudem Ausgangsbasis für Folgeprodukte mit neuartigen Eigenschaften sind (z.B. biologische Abbaubarkeit, geschmacksverstärkende Eigenschaften), wodurch ganze Marktsegmente neu erschlossen werden können. Die Entwicklung solcher „smarteren“ Produkte ist für die Erhaltung der Wettbewerbsfähigkeit der deutschen Industrie unerlässlich. Hierbei ist entscheidend, daß bei Produktentwicklungen über Branchengrenzen hinweg gedacht wird. Für derartige Entwicklungen muß sich jedoch das Innovationsklima in Deutschland in all seinen Facetten weiter positiv verändern. Hierzu gehört vor allem die Kooperation über Branchengrenzen hinweg.

Ein anschauliches Beispiel hierfür ist die Nutzung von **Bakteriorhodopsin als optisches Sicherungselement**. Der biologische Farbstoff Bakteriorhodopsin stellt in der Natur das Schlüsselenzym für die Photosynthese des *Halobacterium salinarum* dar - in der technischen Umsetzung kann es als optisches Sicherungselement genutzt werden. Bei Lichteinfall zeigt das Protein einen gut erkennbaren Farbwechsel von lila nach gelb (Photochromie), der bei Wegfall der Lichtquelle wieder in den Ausgangszustand zurückkehrt. Wird ein mit Bakteriorhodopsin beschichtetes Dokument durch Kopieren oder Scannen belichtet, ändert sich seine Farbe. Die Kopie unterscheidet sich also deutlich vom Original und kann schnell als Fälschung identifiziert werden.

Eine Variante des Farbstoffs bietet darüber hinaus die Möglichkeit, Daten optisch zu speichern und zu verschlüsseln. Der lichtinduzierte Farbwechsel ist derart präzise

steuerbar, daß über einzelne Farb-Nuancen Informationen gesichert werden können. Dabei können Speicherkapazitäten von mehreren Megabyte pro Quadratcentimeter erreicht werden; dies geht weit über die Kapazität derzeitiger Magnetstreifen und Speicherchips hinaus. Das Bakteriorhodopsin läßt sich mit Hilfe biotechnologischer Methoden in großen Mengen relativ preisgünstig herstellen (Entwicklung der Munich Innovative Biomaterials GmbH).

7.1.3. Strategische Ausrichtung der Aktivitäten

Für einen zielgerichteten Einsatz der Weißen Biotechnologie in Deutschland ist zunächst eine umfassende **Bestandsaufnahme** nötig. Diese erstreckt sich von der Rohstofflage in einem globalisierten Wirtschaftsumfeld über die Identifizierung aller Akteure im wirtschaftlichen, akademischen und gesamtgesellschaftlichen Bereich bis hin zur Analyse der Absatzmärkte und der damit verbundenen erforderlichen Distributionslogistik.

Wie bereits in Kanada und den USA geschehen, sollte am Ende eine **Roadmap zur Weißen Biotechnologie** erstellt werden, in der eine langfristige Strategie festgelegt wird, die für eine erfolgreiche Entwicklung der Weißen Biotechnologie in Deutschland umgesetzt und die Richtlinie für alle unterstützenden Maßnahmen werden sollte.

7.2. Ausbildung

Derzeit wird von den Hochschulen der aktuelle Bedarf an Biotechnologen annähernd gedeckt. Aber: Biotechnologen müssen zukünftig einen umfassenden Überblick über ein immer umfangreicher werdendes Methodenarsenal haben und zugleich tiefgehendes Fachwissen auf mindestens einem speziellen Gebiet aufweisen. Andererseits ist es erforderlich, daß

fundierte Grundkenntnisse biotechnischer Methoden auch in der Ausbildung der Anwenderdisziplinen (Lebensmitteltechnologie, Chemie, Maschinenbau, etc.) vermittelt werden. Kleine und mittlere Unternehmen werden eher akademische Mitarbeiter mit breitem Ausbildungsspektrum bevorzugen, während Großunternehmen eher nach Spezialisten suchen, die sie in

Arbeitsteams zusammenführen. Für beide Ausbildungswege gibt es inzwischen viele

<u>VERFAHRENSTECHNIK</u> Prozeßführung Systemtechnik Modellierung und Simulation	<u>BIOLOGIE</u> Mikrobiologie Gentechnik Genomforschung	<u>BIOCHEMIE</u> Enzymologie Physiologie Analytik
<u>MASCHINENBAU</u> Materialwissenschaften Apparatebau Entsorgungstechnik	WEIßE BIOTECHNOLOGIE	<u>BIOINFORMATIK</u> Datenbanken Datenanalyse Simulation
<u>BIO-VERFAHRENSTECHNIK</u> Reaktionstechnik Aufarbeitung Meß- und Regeltechnik	<u>PHYSIK</u> Biophysik Strukturforschung Nanotechnologie Weiche Materie	<u>CHEMIE</u> Analytische Chemie Physikalische Chemie Naturstoffchemie Organische Chemie

Abbildung 10: Kompetenzfelder für die Ausbildung von Biotechnologen und Bioverfahrenstechnikern in Weißer Biotechnologie

Studienmöglichkeiten an deutschen Hochschulen.

An vielen Universitäten gehört die Weiße Biotechnologie als Disziplin seit langem zum festen Bestandteil der Ausbildung, ohne daß der Name bisher in Erscheinung trat. In etablierten Biotechnologie-, Biologie-, Chemie- und Ingenieur-Studiengängen ist diese angesiedelt und kann unterschiedliche Schwerpunkte im weiten fachlichen Rahmen bilden. Aufgrund der bestehenden Fachbereichs- bzw. Fakultätsstrukturen und den damit häufig verbundenen Grenzen ist es in der Regel dabei kaum möglich, alle relevanten Bereiche in der Lehre gleichberechtigt abzudecken.

Gute Ansätze, diese Problematik zu umgehen, bietet inzwischen z. B. die Einrichtung von Graduiertenkollegs, Sonderforschungsbereichen, Verbundprojekten und Kompetenzzentren. Auf EU-Ebene bieten in der akademischen Ausbildung und Forschung sogenannte COST-Projekte gute Möglichkeiten zu einer interdisziplinären und fachübergreifenden Zusammenarbeit. Leider profitieren von diesen Einrichtungen in der Ausbildung in der Regel jedoch erst Promovierende oder Nachwuchswissenschaftler. Wünschenswert wäre jedoch, wenn bereits während des Studiums verstärkt interdisziplinäre Ausbildungsmodelle verwirklicht werden könnten.

Die Einführung von europäischen, gestuften Studiengängen - dem berufsbehebenden Bachelor und dem weiterführenden Master - ist an vielen deutschen Universitäten, Fachhochschulen und Berufsakademien auch im Bereich der Biotechnologie bereits vollzogen. Diese international üblichen Abschlüsse sollen mittelfristig die bisherigen Diplom-, Staatsexamens- und Magisterabschlüsse ablösen. Auch wenn bei dieser Umstellung zur Zeit noch viele

Zugang zu Biokatalysatoren mit Basisaktivität	Optimierung und Stabilisierung der Biokatalysatoren	Bereitstellung optimierter Biokatalysatoren	Einsatz optimierter Biokatalysatoren
Screening in Enzymlbanken	Assay- und Analytik-Entwicklung	Expressionskassetten (z.B. für <i>E. coli</i> , <i>Bacillus sp.</i> , Hefen, etc.)	Reaktortechnik
Screening in Stammsammlungen	Klassische Optimierungsmethoden	Hochzelldichtekultivierung mit Expression	Reaktions- und Prozeßführung
Screening auf Wildstämme	Hochdurchsatz-Screening auf verbesserte Eigenschaften	Proteinabtrennung mittels <i>Tagging</i> -Techniken	Meß- und Regeltechnik
Screening in Genom-Datenbanken	Rationale Proteinmodifikation oder gerichtete Evolution	Aufarbeitung von Enzymen und Mikroorganismen	Prozeßsimulation
Screening im Metagenom	<i>Pathway Engineering</i> - maßgeschneiderte <i>designer bugs</i>	Immobilisierung von Zellen und Enzymen	Integrierte Prozesse (ISPR = <i>in situ product removal</i>)

Abbildung 11: Kompetenzfelder für die Ausbildung im Bereich Biokatalyse

Unsicherheiten und Anlaufschwierigkeiten bestehen, bietet sich doch auch

die Chance, verstärkt auf die Bedürfnisse der Weißen Biotechnologie in Lehre und Ausbildung in Form neuer Studienpläne einzugehen. Es sollten jedoch auch Inhalte der Weißen Biotechnologie in andere klassische Studiengänge einfließen. So wäre eine Ausbildung in Biokatalyse und Enzymtechnik bzw. Bioorganischer Chemie für Chemiker äußerst wünschenswert, um das Repertoire der Biokatalyse in den chemischen Werkzeugkasten aufzunehmen.

Master-Studiengänge sollten auf bestimmte Bereiche spezialisiert sein und sich dabei nicht mehr an die vorgegebenen traditionellen Fachbereichs- und Fakultätsstrukturen halten müssen. Es wird auch als sehr wichtig erachtet, neben Natur- und Ingenieurwissenschaften Fähigkeiten zur interdisziplinären Teamarbeit, zur Projektplanung, zum Projektmanagement, zur Präsentation sowie zum unternehmerischen und betriebswirtschaftlichen Denken zu schulen. Die deutschen Hochschulen bieten dafür, auch im internationalen Vergleich, hervorragende Voraussetzungen.

7.3. *Rechtliche und regulatorische Fragen*

Regulatorische Fragestellungen in Zusammenhang mit der Produktion werden von den relevanten mit biotechnischen Verfahren arbeitenden Unternehmen in Deutschland grundsätzlich nicht als Hindernis für den Aufbau und Betrieb einer biotechnischen Anlage in Deutschland eingeschätzt. Auf diesem Gebiet werden auch nach Ergebnissen einer DECHEMA-Umfrage im Juli/August 2004 keine gravierenden Nachteile gegenüber anderen Standorten gesehen. Diese Einschätzung gilt allerdings nicht für die Zulassung von Produkten, die Biopatent-Richtlinie und das Steuerrecht.

Zulassung von Produkten

Die Bestimmungen für die Zulassung von neuen Produkten werden als stark belastend angesehen. Hierzu zählen u.a. die noch bestehenden Unklarheiten bezüglich den im April 2004 national umgesetzten EU-Verordnungen zur Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit von gentechnisch veränderten Lebens- und Futtermitteln (1829/2003/EG und 1830/2003/EG) und das europäische Chemikalienrecht (REACH).

Biopatentrichtlinie

Die in Deutschland sechs Jahre lang unterbliebene Umsetzung der EU-Biopatentrichtlinie hat zu einer Rechtsunsicherheit geführt, die sich negativ auf die Biotechnologiebranche ausgewirkt hat. Für die kommerzielle Biotechnologie sind Patente unerlässliche Vermögenswerte. Sie ermöglichen es, daß aus einer Erfindung an einer Universität ein Start-up-Unternehmen werden kann. Der Rechtsschutz für das Wissen ist eine der wichtigsten Voraussetzungen und häufig die einzige materielle Grundlage, auf der der akademische Erfinder den Sprung in die wirtschaftliche Selbständigkeit wagt. Nur ein starkes Patentportfolio, in dem auch Stoffschutz gewährt wird, hat Chancen, Geldgeber für Biotechnologiegründungen und -finanzierungen zu überzeugen.

International wettbewerbsfähiges Steuerrecht für High-Tech-Unternehmen

Hinsichtlich junger und etablierter Unternehmen besteht nach wie vor die Notwendigkeit, die Rahmenbedingungen in Deutschland so zu gestalten, daß deutsche Unternehmen international wettbewerbsfähig sein können. Ziel des „High-Tech-Masterplans“ der Bundesregierung ist es, u.a. die Rahmenbedingungen für deutsche Unternehmen zu verbessern. Eine wie von Frankreich, aber auch Großbritannien

beschlossene Verbesserung der steuerlichen Rahmenbedingungen für High-Tech-Unternehmen, wurde jedoch im High-Tech-Masterplan nicht angekündigt.

Weiterführende Informationen und Stellungnahmen zu den Themengebieten REACH, Biopatentrichtlinie und High-Tech-Masterplan stellt der VCI / DIB in folgenden Publikationen zur Verfügung:

Chemikalienpolitik REACH

Stellungnahme des VCI zum Verordnungsvorschlag der Europäischen Kommission: "Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe" (REACH) KOM(2003)644 endgültig vom 29.10.2003

http://www.vci.de/template_downloads/tmp_0/VCI-Stn.pdf?DokNr=89648&p=101

VCI – Expositionskategorien

http://www.vci.de/template_downloads/tmp_0/VCI%20.pdf?DokNr=92067&p=101

Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit

<http://www.kennzeichnung-gentechnik.de/>

Biopatent-Richtlinie

<http://www.dib.org/default.asp?cmd=shd&docnr=94676&lastDokNr=-1>

<http://www.dib.org/default.asp?cmd=shd&docnr=80157&lastDokNr=-1>

International wettbewerbsfähiges Steuerrecht für High-Tech-Unternehmen

http://www.dib.org/template_downloads/tmp_0/BesHemJK.pdf?DokNr=94571&p=110

8. Anhang

8.1. Tabellen

Tabelle 5: Durch fermentative Prozesse gewonnene Produkte der Weißen Biotechnologie

Produkt/Verfahren	Jahresproduktion t/a	Preis EUR/kg	Marktwert Mio EUR	Hauptanwendung	Hersteller
Aminosäuren					
L-Glutamat	1.500.000	1,20	1.800	Geschmacksverstärker	Ajinomoto
L-Lysin	700.000	2,00	1.400	Futtermittelzusatz	Degussa, Ajinomoto, BASF
L-Threonin	30.000	6,00	180	Futtermittelzusatz	Degussa, ADM
L-Phenylalanin	10.000	10,00	100	Aspartam, Medizin	DSM
L-Tryptophan	1.200	20,00	24	Futtermittel, Ernährung	Ajinomoto
L-Arginin	1.000	20,00	20	Medizin, Kosmetik	Kyowa Hakko
L-Cystein	500	20,00	30 (incl. Extraktion)	Lebensmittel, Pharma	Wacker
andere Aminosäuren und -derivate	3.000			Pharmaka, Kosmetik, Ernährung	Degussa, Ajinomoto, Kyowa Hakko
Säuren					
Milchsäure	150.000	1,80	270	Lebensmittel, Leder, Textil	-
Gluconsäure	100.000	1,50	150	Lebensmittel, Textil, Metall, Bau	Jungblunzlauer
Zitronensäure	1.000.000	0,80	800	Medizin, Lebensmittel, Metall, Waschmittel	-
Essigsäure	190.000	0,50	95	Lebensmittel	-

Produkt/Verfahren	Jahresproduktion t/a	Preis EUR/kg	Marktwert Mio EUR	Hauptanwendung	Hersteller
Itaconsäure	4.000			Co-Monomer	Cargill
Lösungsmittel					
Aceton [#]	3.000.000	-		Lösungsmittel	-
1-Butanol [#]	1.200.000	-		Lösungsmittel	-
Bioethanol	>18.500.000	0,40		Lösungsmittel, Grundchemikalie, Energieträger	-
Biomasse					
Starterkulturen			100	Lebensmittel	Degussa, Danone
Bäckerhefe	1.800.000		2.300		-
Futterhefe					
Enzyme					
Enzyme (gesamt)			1.830		Novozymes, Genencor
Waschmittel			580	Waschmittel	Novozymes, Genencor, Henkel
Lebensmittelindustrie			500	Stärkeabbau, Proteasen	
Textil-, Lederindustrie			250	Schlichten, Gerben	
Futtermittel			170	Phytasen, Proteasen (Verbesserung der Nahrungsaufnahme)	
Lebensmittel					
Käse ^o	15.000.000		150.000		
Erythrit	30.000	2,25	67	Zuckeraustauschstoff	Cerestar Nikken

Produkt/Verfahren	Jahresproduktion t/a	Preis EUR/kg	Marktwert Mio EUR	Hauptanwendung	Hersteller
Genußmittel					
Bier°	138.000.000	2,5		Genußmittel	-
Wein°	27.766.000			Genußmittel	
Antibiotika					
Bacitracin A	4	3.000	12	Wundheilung	-
Bacitracin A	>200	<120	24	Futtermittelzusatz	-
Virginiamycin	70	250	17,5	Schweinemast	-
Cyclosporin	3	5.200	15,6	Organtransplantation	-
Monensin	>3.000	8	24	Futtermittelzusatz	-
Penicilline	45.000	300*	13.500	Medizin, Futtermittelzusatz	-
Cephalosporine	30.000			Medizin, Futtermittelzusatz	-
Tetracycline	5.000	50	250		-
Antibiotika (ca. 160 am Markt)			19.000		-
Andere Wirkstoffe					
Acarbose			300	Wirkstoff	Bayer
Biopolymere					
Polyhydroxyalkanoate				Verpackung, Textilien, etc.	
Polylactid	140.000	2,25	315	Verpackung, Textilien, etc.	NatureWorks (bis 2005: Cargill Dow)
Xanthan	40.000	8,4	336	Lebensmittel, Erdölförderung	Degussa

Produkt/Verfahren	Jahresproduktion t/a	Preis EUR/kg	Marktwert Mio EUR	Hauptanwendung	Hersteller
Scleroglucan				Erdölförderung	Degussa
Pullulan				Filmbildner in Lebensmittelanwendungen	
Dextran(-derivate)	2.600	200*	520	Blutersatzstoff	
Hyaluronsäure	500				Novozymes
Polyglutaminsäure					Vedan, Meiji, Carbomer
Vitamine					
Riboflavin (B ₂)	30.000			Wirkstoff, Futterzusatz	BASF, DSM
Cyanocobalamin (B ₁₂)	20	25.000	500	Wirkstoff, Futterzusatz	
Vitamin C	80.000	8	640	Lebensmittel, Futtermittel	-
L-Sorbose (Vit. C- Vorstufe)	50.000	-		-	-
Lipide					
Phytosphingosin				Kosmetik	Degussa
Futtermittel					
Galactooligosaccharide	2.500	3,50	9	Prebioticum	Borculo Domo
Kosmetik					
Dihydroxyaceton				Bräunungsmittel	Merck

Zeichenerklärung: # historisch; * Mittelwert; ° zum Vergleich

Die Daten der obenstehenden Tabellen wurden folgenden Literaturstellen entnommen:

- Schmid, R.D, Taschenatlas der Biotechnologie, Wiley-VCH (2002)
- Biehl, B., Drauz, K., Karau, A. und May, O. in Winnacker, Küchler, Chemische Technik, 5. Auflage Bd. 2, Dittmeyer, R., Keim W., Kreysa, G., Oberholz, A. (Hrsg.), Wiley-VCH (2004),587-725
- Rhein, H.-B., Katzer, S., Hitzmann, B, Schnitzmeier D., Ulber R., Ermittlung von Substitutionspotentialen von chemischen Verfahrenstechniken durch bio/gentechnische Verfahren zur Risikovorsorge, Umweltbundesamt Berlin (2002), UBA-Text 29/02.

Die Daten wurden durch eine Vielzahl persönlicher Mitteilungen aktualisiert und ergänzt.

Tabelle 6: Durch Biokatalyse und Biotransformation gewonnene Produkte der Weißen Biotechnologie

Produkt/Verfahren	Jahresproduktion t/a	Preis EUR/kg	Marktwert Mio EUR	Hauptanwendung	Hersteller
Grundchemikalien					
Acrylamid	100.000	1,40	28	-	Mitsubishi Rayon
Aminosäuren					
L-Asparaginsäure	13.000	-		Aspartam-Herstellung	Tanabe Seiyaku, DSM, Degussa
L-Methionin	400	20,00		Infusionslösungen	Degussa
L-Alanin	500	-		Infusionslösungen	Degussa, Tanabe Seiyaku
D- und L-Valin	50	-		-	DSM
L- <i>tert</i> Leucin	10	500,00		-	Degussa
β-Phenylalanin	>1				Dowpharma, Degussa
Lebensmittel					
L-Carnitin	200	-		Nahrungsergänzungsmittel	Lonza
Glucose	20.000.000	0,30	6.000	Flüssigzucker, Fermentationsmedium	CPC, Südzucker, Nordzucker, Danisco, etc.
Fructose				Zucker aus HFCS	
Isoglucose, HFCS	8.000.000	0,80	6.400	Flüssigzucker	-
L-Äpfelsäure	100	20,00		Säuerungsmittel	Tanabe Seiyaku
Isomalt	70.000			Zuckeraustauschstoff	Südzucker/Cerestar
Aspartam	10.000	-		Süßstoff	HSC
Fructooligosaccharide aus Zucker oder aus Inulin	10.500	2-3		Prebiotikum	Beghin Meiji Orafti, Sensus, Cosucra

Antibiotika (-derivate)					
6-APA	10.000	-		-	Kaneka, DSM, Sandoz
7-ACA	4.000	-		-	Novo, Sandoz
D-4-Hydroxyphenylglycin	7.000	-		-	Kaneka, Recordati
Zwischenprodukte und Chiralika					
(S)-2-Chlorpropionsäure	2.000	-		Herbizidsynthese	Avecia
D-Pantolacton	2000	-		-	Fuji Pharma
(S)-Methoxyisopropylamin	einige 1.000	-		Herbizidsynthese (Outlook® nach chiral switch von Frontier®)	BASF
(R)-2-(4'-Hydroxyphenoxy)propionsäure (R-HPOPS)	1.000	-		-	BASF
(S)-Phenethylamin u.a. opt. aktive Amine	500	-		-	BASF
D-Mandelsäure	>200	ca. 20		chirales Auxiliar	Mitsubishi Rayon, BASF
Ethyl (S)-4-chlor-3- hydroxybutyrat	>150	-		Cholesterinsenker, wie z.B. Ator- vastatin (Lipitor®)	Daicel Chemical Industries, Rütgers
m-Phenoxybenzaldehyd- cyanhydrin	100	-		-	DSM
(S)-3-Acetylthioisobutyrat	100	-		-	DSM
(-)-RAN	50	-		-	Dow Chemicals
(R)-Glycidylbutyrat	50	-		-	BASF, Lonza
Wirkstoff (-vorstufen)					
Dilthiazem-Vorstufe	50	-		-	DSM
L-Dopa	300	-		Wirkstoff	Ajinomoto

Nicotinsäureamid	3.000	-		-	Lonza
Progesteron	200	-		Wirkstoff	Schering
Ephedrin	1500	60-90		Pseudoephedrin, chirales Auxiliar	BASF
N-Acetylneuraminsäure				Sialidase-Inhibitor (z.B. Relenza®)	GSK
Spezialprodukte					
Cyclodextrine	5.000	10	50	Haushalt, Lebensmittel, Stabilisatoren	Wacker

Zeichenerklärung: # historisch; * Mittelwert

Die Daten der obenstehenden Tabellen wurden folgenden Literaturstellen entnommen:

- Schmid, R.D, Taschenatlas der Biotechnologie, Wiley-VCH (2002)
- Biehl, B., Drauz, K., Karau, A. und May, O. *in* Winnacker, Küchler, Chemische Technik, 5. Auflage Bd. 2, Dittmeyer, R., Keim W., Kreysa, G., Oberholz, A. (Hrsg.), Wiley-VCH (2004),587-725
- Rhein, H.-B., Katzer, S., Hitzmann, B, Schnitzmeier D., Ulber R., Ermittlung von Substitutionspotentialen von chemischen Verfahrenstechniken durch bio/gentechnische Verfahren zur Risikovorsorge, Umweltbundesamt Berlin (2002), UBA-Text 29/02.

Die Daten wurden durch eine Vielzahl persönlicher Mitteilungen aktualisiert und ergänzt.

Tabelle 7: Auswahl von in der Weißen Biotechnologie tätigen Unternehmen in Deutschland (Produktion und/oder F&E)

Firma	Strasse	PLZ	Ort	Internet
AB Enzymes GmbH	Feldbergstr. 78	64293	Darmstadt	www.abenzymes.com
AC Biotec GmbH	Prof.-Rehm-Str. 1	52428	Jülich	www.acbiotec.com
ALVITO Biotechnologie GmbH	Albert-Einstein-Ring 5	14532	Kleinmachnow	www.alvito-biotech.de
AMINO GmbH	An der Zucker-Raffinerie 10	38373	Frellstedt	www.aminoactives.com
AnalytiCon Discovery GmbH	Hermannswerder Haus 17	14473	Potsdam	www.AC-DISCOVERY.COM
ARTES Biotechnology GmbH	Merowingerplatz 1a	40225	Düsseldorf	www.artes-biotechnology.com
ASA SPEZIALENZYME GmbH	Am Exer 19c	38302	Wolfenbüttel	www.asa-enzyme.de
B.R.A.I.N. Aktiengesellschaft	Darmstädter Straße 34	64673	Zwingenberg	www.brain-biotech.de
Baesweiler Biotech (BBT) GmbH	Arnold-Sommerfeld-Ring 28	52499	Baesweiler	www.bbt-biotech.de
BASF AG	Carl-Bosch-Straße 38	67056	Ludwigshafen	www.basf.de
Bayer Health Care AG	Friedrich-Ebert-Str. 217	42096	Wuppertal	www.bayer-ag.de
Bayer AG	Kaiser-Wilhelm-Allee	51368	Leverkusen	www.bayerchemicals.com
bioconsens GmbH	Heidelberger Str. 12	01189	Dresden	www.bioconsens.de
BioSpring GmbH	Alt Fechenheim 34	60386	Frankfurt	www.biospring.de
bitop AG	Stockumer Str. 28	58453	Witten	www.bitop.de
Celanese AG	Frankfurter Str. 111	61476	Kronberg	www.celanese.de
Cerestar Deutschland	Cerestarstrasse 2	47809	Krefeld	www.cerestar.com
ChemCon GmbH	Engesserstr. 4b	79108	Freiburg	www.chemcon.com
Chr. Hansen GmbH	Große Drakenburger Str. 93 -97	31582	Nienburg	www.chr-hansen.com
Clariant GmbH (Deutschland)	Stroofstr. 27	65933	Frankfurt am Main	www.clariant.com
Combinature Biopharm AG	Robert-Rössle-Str. 10	13125	Berlin	www.combinature.com
Cognis Deutschland GmbH & Co. KG	Robert-Hansen-Straße 1	89257	Illertissen	www.cognis.de
Danisco Niebüll GmbH	Busch-Johannsen-Str. 1	25899	Niebüll	www.danisco.com
Deutsche Hefewerke GmbH & Co. oHG	Wandsbeker Zollstr. 59	22041	Hamburg	www.ohly.de
Degussa AG	Rodenbacher Chaussee 4	63403	Hanau	www.degussa.com

Firma	Strasse	PLZ	Ort	Internet
DIREVO Biotech AG	Nattermannallee 1	50829	Köln	www.direvo.de
Dow Deutschland GmbH & Co. OHG	Am Kronberger Hang 4	65824	Schwalbach	www.dow.de
Dr. Rieks GmbH	Deichstr. 25a	25436	Uetersen	www.riekslab.de
DSM Nutritional Products GmbH	Emil-Barell-Straße 3	79639	Grenzach-Wyhlen	www.dsm.com
Emsland-Stärke GmbH	Emslandstr. 58	49624	Emlichheim	www.emsland-staerke.de
FZB Biotechnik GmbH	Glienicker Weg 185	12489	Berlin	www.fzb-biotechnik.de
Henkel KGaA	Henkelstr. 67	40191	Düsseldorf	www.henkel.com
JFC-Jülich Fine Chemicals GmbH	Prof.-Rehm-Str. 1	52428	Jülich	www.juelich-chemicals.de
IEP GmbH	Rheingaustrasse 190-196	65203	Wiesbaden	www.juelich-enzyme.com
Lipoid GmbH	Frigenstraße 4	67065	Ludwigshafen	www.lipoid.com
Merck KGaA	Frankfurter Str. 250	64293	Darmstadt	www.merck.de
N-Zyme BioTec GmbH	Riedstr. 7	64295	Darmstadt	www.n-zyme.de
Nordzucker AG	Küchenstraße 9	38100	Braunschweig	www.nordzucker.de
Nutrinova GmbH	Industriepark Hoechst	65926	Frankfurt/Main	www.nutrinova.com
Phyton Gesellschaft für Biotechnik mbH	Alter Postweg 1	22926	Ahrensburg	www.juelich-enzyme.com
Rütgers Organics GmbH	Sandhofener Str. 96	68305	Mannheim	www.ruetgers-chemicals.de
Sandoz Industrial Products GmbH	Brüningstr. 50	65929	Frankfurt	www.gx.novartis.com
Scientific Research and Development GmbH	Postfach 1193	61401	Oberursel	www.srd-biotec.de
Siegfried Biologics GmbH	Heinrich-Hertz-Str. 1b	14532	Kleinmachnow	www.siegfried-biologics.com
SOURCON-PADENA GmbH & Co. KG	Hechinger Str. 262	72072	Tübingen	www.sourcon-padena.de
Strathmann Biotec AG	Habichthorst 30	22459	Hamburg	www.strathmann.de
Südzucker AG	Maximilianstraße 10			www.suedzucker.de
Symrise GmbH & Co. KG	Postfach 12 53	37601	Holzminden	www.symrise.com
Trenzyme GmbH	Glockenbrunnenstr. 12	78465	Konstanz	www.trenzyme.com
Wacker-Chemie GmbH	Hanns-Seidel-Platz 4	81737	München	www.wacker.com
X2 Biotechnologies GmbH	Merowingerplatz 1a	40225	Düsseldorf	www.x2-biotechnologies.com
X-Zyme GmbH	Merowinger Platz 1a	40225	Düsseldorf	www.x-zyme.com

8.2. Informationsboxen

8.2.1. “Designer bugs” in der Weißen Biotechnologie

Definition: Die industrielle Herstellung von Produkten durch Prozesse, die der Weißen Biotechnologie zugerechnet werden, beinhaltet Verfahren, bei denen isolierte Enzyme eingesetzt werden, und solche, die mit intakten oder permeabilisierten Zellen arbeiten. Der Begriff „designer bugs“ bezeichnet mikrobielle Stämme, die mit gentechnischen Methoden gezielt so verändert wurden, daß sie in der Lage sind, die gewünschten biochemischen Umsetzungen mit hoher Effizienz zu katalysieren, z.B. die Umsetzung von Zucker in Primärmetabolite wie Aminosäuren, Vitamine, etc. oder Sekundärmetabolite (wie z.B. Antibiotika), und ggf. das Produkt ins Medium zu sekretieren.

Historische Entwicklung: Im Gegensatz zu der in der Vergangenheit notwendigen Strategie, mikrobielle Stämme für die Herstellung eines gewünschten Produktes durch Zufallsmutagenese, Selektion und Screening zu erhalten, wurde mit der Etablierung der Gentechnik die Möglichkeit zu einer gezielten Konstruktion von Produktionsstämmen durch „metabolic engineering“ eröffnet. Obwohl diese Methode bis Mitte der neunziger Jahre durchaus schon zu einer Reihe von Erfolgen führte (Sahm *et al.*, 1995), wurde ihr ganzes Potential erst ab 1995 (Fleischmann *et al.*, 1995) mit der Verfügbarkeit von vollständigen Genomsequenzen offensichtlich. Sie erleichtern einerseits die genetischen Manipulationen und geben andererseits den Blick frei auf das vollständige metabolische Potential des Organismus. Eingeschränkt wird dieser Blick zur Zeit jedoch dadurch, daß die Funktion vieler Genprodukte noch nicht bekannt ist.

Vorraussetzungen: Obwohl mittlerweile die Genomsequenzen von weit über zweihundert Mikroorganismen bekannt sind, eignet sich bisher doch nur eine sehr begrenzte Anzahl als Basis für die Entwicklung von „designer bugs“. Essentielle Voraussetzung dafür ist die Möglichkeit, den Organismus gentechnisch gezielt verändern zu können. Dazu muß er in der Lage sein, DNA stabil aufzunehmen, es sollten Plasmid-Vektoren verfügbar sein, Möglichkeiten zur Deletion von Genen usw. Bei vielen mikrobiellen Spezies kann die *de novo* Etablierung solcher Methoden auch heute noch ein sehr langwieriger Prozeß sein. Für die Entwicklung von „designer bugs“ werden daher bevorzugt Stämme eingesetzt, für die die gentechnischen Methoden sehr gut etabliert sind, wie z.B. *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium glutamicum*, *Pichia pastoris* oder *Saccharomyces cerevisiae*. Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Wahl des Ausgangsstammes für einen „designer bug“ ist das Wissen über ihn, insbesondere über Stoffwechsel, Regulationsmechanismen, Wachstumseigenschaften, physikalische Eigenschaften, Gefährdungspotentiale, etc. Je größer dieses Wissen ist, umso gezielter und eleganter können die gewünschten Eigenschaften erzeugt werden. Mögliche Kriterien zur Einstufung von Mikroorganismen nach dem über sie bekannten Wis-

sen sind z.B. die Anzahl der Publikationen oder die Anzahl ihrer Gene/Proteine, die bereits experimentell untersucht wurden.

„**Simple**“ oder „**sophisticated**“: Die oben gegebene breite Definition des Begriffes „designer bugs“ beinhaltet eine große Varianz bezüglich der Anzahl and Art genetischer Veränderungen, die letztendlich zu einem „designer bug“ führen. Im einfachsten Fall kann durch Transformation eines Stammes mit Genen für eine Formiat-Dehydrogenase zur Regenerierung von NADH und eine bestimmte Oxidoreduktase ein effizienter „designer bug“ hergestellt werden (Wandrey, 2004). In einem anderen Beispiel wurde durch gezielten Austausch je eines Codons in drei verschiedenen Genen aus einem *C. glutamicum* Wildtyp-Stamm ein guter Lysin-Produzent generiert (Ohnishi *et al.*, 2002). Dagegen erforderte die Konstruktion eines *E. coli*-Stammes zur Produktion von 1,3-Propanediol aus Zucker eine Vielzahl von genetischen Veränderungen (Nakamura and Whited, 2003).

Ausblick: Basierend auf den in den letzten Jahren entwickelten Methoden zur ganzheitlichen Analyse von Genom, Transkriptom, Proteom, Interaktom, Metabolom und Fluxom und der damit möglichen ganzheitlichen Betrachtung der Zelle („Systembiologie“), wird es in Zukunft möglich sein, „designer bugs“ für die biotechnologische Produktion eines gewünschten Produkts wesentlich zielgerichteter, effizienter und schneller als bisher zu konstruieren.

8.2.2. Metabolic engineering, Systembiologie und Weiße Biotechnologie

Das **metabolic engineering** befaßt sich mit der gezielten Veränderung der Expression von Genen in metabolen Netzwerken, um die Produktionsleistung von zellulären Systemen zu verbessern. Diese Designaspekte basieren auf den bewährten topologischen Analysen von Netzwerken, den metabolischen Stoffflußanalysen und den Messungen von Metaboliten nebst dynamischer Modellierung.

Der Einsatz dieser Methoden beschränkt sich bislang auf relativ kleine Netze, denen im Sinne von Stoffwechselmodulen eine gewisse Autonomie und Abgegrenztheit zugeordnet werden mußte. Im Zuge der Erfolge der Sequenzierung von Genomen zahlreicher für die Produktion interessanter Organismen und der immensen Möglichkeit, ganzheitliche Beobachtungen durch Messungen des Transkriptoms (DNA-Arrays), Proteoms (2D-Gel-Elektrophorese mit hochauflösender Massenspektroskopie) und Metabolom (GC-MS, LC-MS-MS) durchzuführen, wird sich die Analyse auf eine genomweite Betrachtung ausdehnen.

Dies setzt voraus, daß die großen Datenmengen sinnvoll integriert werden und die Modellierung und Simulation auf genomskalige Netze des Stoffwechsels und seiner Regulation ausgedehnt werden. Diese Aufgabe ist zentraler Gegenstand der **Systembiologie**, die auf eine ganzheitliche, systemorientierte Betrachtung nebst quantitativer Modellierung und Simulation biologischer Systeme abzielt. Die hierbei für zahlreiche

Biosysteme, vor allem bei biomedizinischen und pharmazeutischen Anwendungen bereits vorliegenden Erfahrungen sind für die biotechnischen Produktionsprozesse in der Weißen Biotechnologie vorteilhaft zu nutzen.

Die bislang vorgeschlagenen Methoden reichen aber noch nicht aus, um die Leistungen der Zellfabriken durch gezieltes Redesign an multiplen Targets in der Bioprozesstechnik vorzunehmen. Dringend erforderlich sind interdisziplinäre Projekte, die sich mit der Bearbeitung noch ungelöster Probleme in der genomweiten Modellierung und Simulation nebst Systemidentifikation befassen und damit die vielfältigen genomweiten Datensätze nutzen.

In diesen Bereich fallen auch die Weiterentwicklung von Methoden des „Reverse Engineering“, bei dem versucht wird, aus den genomweiten Datensätzen die Struktur und Funktion der Netzwerke zu rekonstruieren. All diese Arbeiten sind zu begleiten von systemtheoretischen Untersuchungen, die das Verständnis für die hierarchische Organisation, die Regelung, die Robustheit und Fragilität dieser Systeme verbessern. Hieraus ließen sich für die praktische Anwendung wichtige theoretisch fundierte Regeln herleiten, die das Problem der Reduktion von Modellen, aber auch die Manipulation großer Netze für Produktionsoptimierung erleichtern könnten.

8.2.3. Biokatalytische Produktionsprozesse für chirale Intermediate

Chirale Verbindungen, unter denen man eine der beiden spiegelbildlichen Formen eines Moleküls versteht, sind wichtige Ausgangsprodukte für Pharmaka, Agrochemikalien, Flüssigkristalle und andere Feinchemikalien. Industriell lassen sich chirale Verbindungen auf unterschiedlichen Wegen herstellen, wobei man generell physikalische, chemische und biokatalytische Methoden unterscheiden kann.

Beim Vergleich von chemischen und enzymatischen Katalysatoren erweisen sich Biokatalysatoren aufgrund höherer Stereo-, Regio- und Chemoselektivität vielfach als überlegen. Insbesondere bei der Darstellung von Pharmazeutika sind in der Regel Reinheiten des einen Spiegelbildisomeren gegenüber dem anderen von > 99 % wichtig. Weitere Vorteile von Biokatalysatoren sind zudem ihre biologische Abbaubarkeit, die Verfügbarkeit nachwachsender Rohstoffe und die milden Reaktionsbedingungen, unter denen die Produktionsprozesse ablaufen.

Für industrielle Anwendungen entscheidend sind auch niedrige Prozeßkosten, wobei sich Biotransformationen in vielen Fällen als sehr effizient erwiesen haben. Für die großtechnische Anwendung bedeutsam sind vor allem Acylasen, Alkoholdehydrogenasen, Esterasen, Lipasen, Nitrilasen, Oxynitrilasen und Transaminasen, die in Deutschland u.a. von JFC – Jülich Fine Chemicals, einem Spin-Off Unternehmen des Forschungszentrums Jülich, hergestellt and angewendet werden. Biokatalytische Methoden werden gemäß einer Reihe von Marktstudien mittelfristig deutlich steigende

Bedeutung für die Herstellung von chiralen Verbindungen erlangen, deren Marktvolumen insgesamt ebenfalls expandiert.

8.2.4. Vitamin B₂

Fermentation

Schon seit Jahrhunderten werden Lebensmittel wie Milchprodukte, Wein, Bier und Sauerteigbrot durch Fermentation hergestellt. Unter Fermentation wird eine Stoffumwandlung verstanden, an der Mikroorganismen beteiligt sind. So bauen beispielsweise Milchsäurebakterien bei der Herstellung von Joghurt Milchzucker ab und bilden Milchsäure. Die Fermentation ist ein wichtiger Schwerpunkt innerhalb der Biokatalyse. Durch fermentative Verfahren können Vitamine, Enzyme wie Phytase und Aminosäuren wie Lysin ressourcenschonend produziert werden.

Funktion von Vitamin B₂

Der Körper benötigt Vitamine für verschiedene lebenswichtige Funktionen. Zum Teil müssen sie über die Nahrung aufgenommen werden. Vitamin B₂ gehört zur Gruppe der wasserlöslichen Vitamine. Es wird zur Anreicherung von Nahrungsmitteln und Getränken benötigt. In der Tierernährung sichert Vitamin B₂ die Gesundheit und Leistungsfähigkeit der Tiere. Ein Vitamin B₂-Mangel äußert sich in verzögertem Wuchs und schlechter Futtermittelverwertung.

Produktion von Vitamin B₂

Die BASF ist der Pionier der biokatalytischen Vitamin B₂-Produktion. Bereits 1990 wurde die chemische Synthese durch ein biokatalytisches Verfahren abgelöst. Seitdem wird Vitamin B₂ durch Fermentation mit Hilfe des Pilzes *Ashbya gossypii* erzeugt. Dieser Pilz ernährt sich von Pflanzenölen, also von nachwachsenden Rohstoffen. *Ashbya gossypii* besitzt natürlicherweise Enzyme, mit deren Hilfe er Vitamin B₂ produziert. Wieviel Vitamin B₂ entsteht, hängt dabei von der Menge der entsprechenden Enzyme und den Wachstumsbedingungen des Pilzes ab. In Kooperation mit Wissenschaftlern der Universität Salamanca (Spanien) gelang es, die Gene zu identifizieren, die für die Produktion der Enzyme zuständig sind. Auf Basis dieser Forschungsergebnisse konnte die Vitamin B₂-Menge um weitere 20 Prozent gesteigert werden.

Wie produziert ein Pilz Vitamin B₂?

Die BASF verwendet zur Produktion von Vitamin B₂ spezielle sterile Rührkessel, sogenannte Fermenter. Auf die Wachstumsbedingungen kann durch Nährstoffangebot, Temperatur und Sauerstoffzufuhr Einfluß genommen werden. Eine Kultur von *Ashbya gossypii* wird zusammen mit verschiedenen Nährstoffen, wie z.B. Pflanzenöl, in die Fermenter gegeben. Die optimale Wachstumstemperatur des Pilzes wird eingestellt. Die Mikroorganismen vermehren sich und bilden Vitamin B₂. Dieses wird in Form von gelben Kristallen ausgeschieden und durch Abtrennen aus der überschüssigen Flüssigkeit

sigkeit (Fermentationsbrühe) gewonnen. Auf diese Art und Weise stellt die BASF jährlich über 1.000 Tonnen Vitamin B₂ her; damit hält die BASF einen Weltmarktanteil von 25 Prozent.

8.3. Quellen und Literatur

Weißer Biotechnologie

Rolf Bachmann, Florian Budde and Jens Riese: Die dritte Welle - Die Biotechnologie erobert die Chemieindustrie. Chem.-Ing.-Tech. 76(8) (2004) 1155-1158

Rainer Busch, Thomas Hirth, Birgit Kamm, Michael Kamm, Johan Thoen, Dow Europe GmbH; BioVision 2030: "Industrielle stoffliche Nutzung von Nachwachsenden Rohstoffen in Deutschland", Biobasierte Produkte durch stoffliche Nutzung biogener Rohstoffe, Strategiepapier 2004

dti Global Watch Service: Global watch mission report – Impact of industrial biotechnology on sustainability of the manufacturing base – the Japanese perspective, April 2004

EuropaBio: White Biotechnology: Gateway to a more sustainable future. EuropaBio, Lyon April 2003

Gunter Festel, Jürgen Knöll, Hans Götz: Weiße Biotechnologie - Chemikalien aus dem Fermenter. Nachr. Chemie 52 (2004) 166-167

Gunter Festel, Jürgen Knöll and Hans Götz: Potential der industriellen Biotechnologie umsetzen. transkript 10 (1-2) (2004) 21-22

Gunter Festel, Jürgen Knöll, Hans Götz, Holger Zinke: Der Einfluß der Biotechnologie auf Produktionsverfahren in der Chemieindustrie, Chemie Ingenieur Technik, 76: 307-312 (2004)

Giovanni Frazzetto: White Biotechnology, EMBO Reports 4 (9) (2003) 835-837

Stephan Herrera: Industrial Biotechnology – A chance at redemption. Nature Biotechnology 22 (6) (2004) 671-675

Klaus Kämpf, Heimfrid Wolff, Andreas Brellocks, Anja Schmolek Prognos AG, Basel: Substitution chemisch-technischer Prozesse durch biotechnische Verfahren am Beispiel ausgewählter Grund- und Feinchemikalien, Forschungsbericht 298 67 411, Umweltbundesamt, Berlin. Erschienen in der Reihe UBA-Texte Nr. 16/01, Juni 2000

Royal Belgian Academy Council of Applied Science: Industrial Biotechnology and Sustainable Chemistry. Brussels, January 2004

Jens Riese: "Industrial Biotech and Biomass – From Awareness to Capturing the Value", Presentation at the World Congress on Industrial Biotechnology and Bioprocessing", Orlando, 22 April, 2004

Stephen K. Ritter: Biomass Bust, Chemical and Engineering News, Volume 82, Number 22 (2004) pp. 31-34

Holger Zinke: Weiße Biotechnologie - Neue Produkte, gesellschaftlicher Nutzen und Wertschöpfungspotentiale. Zeitschrift für Biopolitik 3(2) (2004) 31-41

Weißer Biotechnologie und die Energiewirtschaft

Glenn English and Thomas W. Ewing (eds.): Vision for bioenergy & biobased products in the United States. Biomass Technical Advisory Committee U.S.A. 2002.

L. Leible, A. Arlt, B. Fürniß, S. Kälber, G. Kappler, S. Lange, E. Nieke, C. Rösch and D. Wintzer: Energie aus biogenen Rest- und Abfallstoffen. Wissenschaftliche Berichte FZKA 6882, Forschungszentrum Karlsruhe 2003

Office of Energy Efficiency and Renewable Energy: Multi year plan 2003 to 2008. The Office of the Biomass Program USA 2003. U. S. Department of Energy: DOE Biomass Power Program – Strategic plan 1996-2015. DOE, Washington, DC, U.S.A. 1996.

Burton Richter: Using ethanol as an energy source. Letter to the editor. Science 305 (16 July 2004) 340

Road Map for Biomass Technology in the United States. Biomass Research and Development Technical Advisory Committee, U.S.A. 2002.

Georg Schaub: GVC-Fachausschuss "BioKraftstoffe". Tagungsbericht. Chem.-Ing.-Tech. 76(8), 1198-1199, 2004

Norbert Schmitz (Ed.): Bioethanol in Deutschland. Schriftenreihe "Nachwachsende Rohstoffe" Band 21. Landwirtschaftsverlag Münster 2003.

Vaclav Smil: Energy at the Crossroads. The MIT Press, Cambridge MA. 2003

Nachwachsende Rohstoffe, Nachhaltigkeit und grüne Chemie

Robert Anex: Something new under the sun? The industrial ecology of bio-based products. (Editorial) J. Ind. Ecol. 7 (3-4), 1-4, 2004

Bio-products Canada: Innovation: Road Map on bio-based feedstocks, fuels and industrial products. Information Distribution Centre, Ottawa, Canada, 2004

Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft: Nachwachsende Rohstoffe. Programm des Bundesministeriums für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft zur Förderung von Forschungs-, Entwicklungs- und Demonstrationsvorhaben, 2003

Commission Report COM: Stimulating Technologies for Sustainable Development: An Environmental Technologies Action Plan for the European Union, COM 38, 2004

Rolf Froböse: Green Chemistry – Schlagwort oder Synonym für Innovation? Nachr. Chemie 52 661-665, 2004

IFA-Tulln: Biotechnologie zur Produktion von marktrelevanten Chemikalien aus nachwachsenden Rohstoffen, Endbericht; Studie im Auftrag des Bundesministeriums für wirtschaftliche Angelegenheiten, Tulln, 1998

OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development: "Biotechnology for Clean Industrial Products and Processes: Towards Industrial Sustainability," Paris, France, 1998

OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development: "The Application of Biotechnology to Industrial Sustainability, Sustainable Development", Paris, France, 2001

Renewables Vision 2020 - Executive Steering Group: The Technology Roadmap for Plant/Crop-Based Renewable Resources 2020, 1999

Oliver Wolf (Editor): The Assessment of Future Environmental and Economic Impacts of Process-Integrated Biocatalysis, Report EUR 20407 EN, Joint Research Center IPTS, 2002

Ausgaben für Forschung und Entwicklung

Bundesministerium für Bildung und Forschung: Bundesbericht Forschung 2004. BMBF, Bonn, Berlin 2004.

Commission Report COM: Investing in research - an action plan for Europe, COM (2004)

Deutsche Bundesstiftung Umwelt: Jahresbericht 2003. DBU, Osnabrück 2004.

Andrew Devlin: An Overview of Biotechnology Statistics in Selected Countries (STI Working Paper 2003/13). OECD 2003.

European Commission: 2002 European Innovation Score Board. Technical paper number 7. Biotechnology Innovation Score Board. European Commission, March 2003.

European Commission: Inventory of public biotechnology R & D Programs in Europe. Vol. 1, 2 & 3, EUR 18886/1-2-3 EN, European Communities, 1999 – 2000.

European Commission Directorate General for Research: Towards a European Research Area – Science, Technology and Innovation: Key Figures 2003-2004 (EUR 20735 EN), 2003.

European Commission 2004: Statistics on Science and Technology in Europe. Data 1991-2002. Part 1. 2003 Edition.

David A. King: The scientific impact of nations – what different countries get for their research spending. *Nature* 430 (15 July 2004) 311-316

Kei Koizumi: Congressional action on research and development in the FY 2004 budget. AAAS 2004.

Robert M. May: Raising Europe's game. How to create a research council that is a Champion League for science. *Nature* 430 (19 Aug 2004) 831-832

Statistisches Bundesamt Deutschland: Statistisches Jahrbuch 2003 für die Bundesrepublik Deutschland.

Statistisches Bundesamt Deutschland: Statistisches Jahrbuch 2003 für das Ausland.

Zur Weißen Biotechnologie in Deutschland

DECHEMA e. V.: Biotechnologie 2020 – Von der gläsernen Zelle zum maßgeschneiderten Prozeß. DECHEMA, Frankfurt am Main 2004.

Rainer Erb and Stefanie Heiden (eds.): Sensorik. DBU and Spektrum Akademischer Verlag 2001.

Stefanie Heiden and Rainer Erb (eds.): Biokatalyse. DBU and Spektrum Akademischer Verlag 2001.

Stefanie Heiden and Rainer Erb (eds.): Nachhaltige Biokatalyse. Sonderband Transkript, DBU and biocom Verlag, 2003.

Produkte der Weißen Biotechnologie

H.-U. Blaser & E. Schmidt (eds.): Asymmetric Catalysis on Industrial Scale - Challenges, Approaches and Solutions, Wiley VCH, Weinheim, 2003

S. G. Burton, D. A. Cowan, J. M. Woodley: The search for the ideal biocatalyst, *Nature Biotechnology* 20:37-45, 2002

Commission Communication COM (2002) 27 "Life science and biotechnology - A Strategy for Europe"

Commission Report COM (2002) 122 "Environmental technology for sustainable development"

Energetics, Incorporated, Report for the Department of Energy, "Industrial Bioproducts: Today and Tomorrow", Columbia, MD (2003).

EPA, Environmental Protection Agency, Office of Compliance, Sector Notebook Project: Profile of the Pulp and Paper Industry, Washington, DC (2002).

Andreas Liese, Karsten Seelbach and Christian Wandrey: Industrial Biotransformations, Wiley-VCH, Weinheim, 2000

Donald E. Pszczola: Products & Technologies, *Food Technology*, Feb. 2002, Vol. 56, No. 2, 56

A. Maureen Rouhi: Chiral Chemistry, *Chemical & Engineering News*, 47-62, June 2004

Andreas Schmid, Jonathan S. Dordick, Bernhard Hauer, Andreas Kiener, Marcel Wubbolts and Bernard Witholt: Industrial biocatalysis today and tomorrow. *Nature* 409, 258-268, 2001

Rolf D. Schmidt: Taschenatlas der Biotechnologie und Gentechnik. Wiley-VCH, Weinheim, 2002

Arie J.J. Straathof, Sven Panke, and Andreas Schmid: The production of fine chemicals by biotransformations. *Curr. Opin. Biotech.* 13(6), 548-556, 2002

Methoden: Designer bugs und metabolic engineering

Bailey, J.E.: Toward a science of metabolic engineering. *Science* 252: 1668-1675, 1991.

Uwe T. Bornscheuer and Martina Pohl: Improved Biocatalysts by Directed Evolution and Rational Protein Design, *Current Opinion in Chemical Biology* 5: 137-143, 2001

Fleischmann, R.D., Adams, M.D., White, O., Clayton, R.A., Kirkness, E.F., Kerlavage, A.R., Bult, C.J., Tomb, J.-F., Dougherty, B.A., Merrick, J.M., McKenney, K., Sutton, G., FitzHugh, W., Fields, C., Gocayne, J., Scott, J., Shirley, R., Liu, L.-I., Glodek, A., Kelley, J.M., Weidman, J.F., Phillips, C.A., Spriggs, T., Hedblom, E., Cotton, M.D., Utterback, T.R., Hanna, M.C., Nguyen, D.T., Saudek, D.M., Brandon, R.C., Fine, L.D., Fritchman, J.L., Fuhrmann, J.L., Geoghagen, N.S.M., Gnehm, C.L., McDonald, L.A., Small, K.V., Fraser, C.M., Smith, H.O., and Venter, J.C.: Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* RD. *Science* 269: 496-512, 1995.

P. Lorenz, K. Liebeton, F. Niehaus, J. Eck: Screening for novel enzymes for biocatalytic processes: accessing the metagenome as a resource of novel functional sequence space., *Curr. Op. Biotechnology* 13:572-577 (2002);

Nakamura, C.E., and Whited, G.M.: Metabolic engineering for the microbial production of 1,3-propanediol. *Current Opinion in Biotechnology* 14: 454-459, 2003.

Ohnishi, J., Mitsuhashi, S., Hayashi, M., Ando, S., Yokoi, H., Ochiai, K., and Ikeda, M.: A novel methodology employing *Corynebacterium glutamicum* genome information to generate a new L-lysine-producing mutant. *Applied Microbiology and Biotechnology* 58: 217-223, 2002.

Sahm, H., Eggeling, L., Eikmanns, B., and Krämer, R.: Metabolic design in amino acid producing *Corynebacterium glutamicum*. *FEMS Microbiol. Rev.* 16:243-252, 1995.

Wandrey, C.: Biochemical reaction engineering for redox reactions. *The Chemical Record* 4: 254-265, 2004.

Studien zur Weißen Biotechnologie

Arthur D. Little, Inc.: "Aggressive Growth in the Use of Bio-derived Energy and Products in the United States by 2010, Final Report", Cambridge, MA, 2001

BIO Biotechnology Industry Organisation: New Biotech Tools for a Cleaner Environment - Industrial Biotechnology for Pollution Prevention, Resource Conservation and Cost Reduction, 2004

Download at: <http://www.bio.org/ind/pubs/cleaner2004/CleanerReport.pdf>

CEFIC: "Horizon 2015: Perspectives for the European Chemical Industry", 2004

Download at <http://www.cefic.org/scenario2015>

dti Global Watch Mission Report: Impact of the industrial biotechnology on sustainability of the manufacturing base – the Japanese Perspective, 2004

DSM: Industrial (White) Biotechnology: An Effective Route to Increase EU Innovation and Sustainable Growth - Position Document on Industrial Biotechnology in Europe and the Netherlands, 2004

Download at: <http://www.europabio.org/positions/DSM-WB.pdf>

Gunter Festel: Marktstudie zum Einfluss der Biotechnologie auf industrielle Produktionsverfahren; Interviewergebnisse, Schlussfolgerungen und Fazit (November 2003), Gunter Festel and Jürgen Knöll

Internet: www.festel.de

Frost & Sullivan: Advances in Biotechnology for the Manufacture of Chemicals: Part 1 (D481), 2003

Technical Insights

Internet: www.frost.com, www.technical-insights.frost.com

Frost & Sullivan: Advances in Biotechnology for Chemical Manufacture - Part 2 (D482), 2003
Technical Insights

Internet: www.frost.com, www.technical-insights.frost.com

McKinsey & Company: Industrial Biotechnology, 2003

Internet: www.mckinsey.com

8.4. Namensliste der Mitglieder des DECHEMA-Ad hoc-Arbeitskreises Weiße Biotechnologie

Prof. Dr. Michael Bott

Forschungszentrum Jülich GmbH, Jülich

Dr. Stefan Buchholz

Degussa AG, Project House ProFerm,
Hanau

Dr. Thomas Dausmann

JFC - Jülich Fine Chemicals GmbH,
Jülich

Prof. Dr. Erwin Flaschel (chairman)

Universität Bielefeld, Tech. Fakultät

Prof. Dr. Susanne Grabley

HKI für Naturstoff-Forschung e.V., Jena

Prof. Dr. Bernhard Hauer

BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen

Prof. Dr. Stefanie Heiden

Deutsche Bundesstiftung Umwelt,
Osnabrück

Dr. Karsten Hellmuth

Chr. Hansen GmbH, Nienburg

Prof. Dr. Andreas Liese

Technische Universität Hamburg-
Harburg

Dr. Oscar-Werner Reif

Sartorius AG, Göttingen

Dr. Michael Schedel

Bayer HealthCare AG, Wuppertal

Dr. Dieter Sell

DECHEMA e.V., Frankfurt am Main

Prof. Dr. Christoph Syldatk

Universität Karlsruhe

PD Dr.-Ing. Ralf Takors

Degussa AG, Halle

Prof. Dr. Roland Ulber

TU Kaiserslautern

Prof. Dr.-Ing. Dirk Weuster-Botz

TU München, Garching

Dr. Dieter Wullbrandt

Innosweet GmbH, Braunschweig

Dr. Holger Zinke

B.R.A.I.N. Aktiengesellschaft, Zwingen-
berg

8.5. Autoren des Positionspapiers

Prof. Dr. Michael Bott

Forschungszentrum Jülich GmbH
Biotechnologie 1, Gruppe Biochemie
52425 Jülich

Dr. Stefan Buchholz

Degussa AG
Project House ProFerm
Postfach 1345
63403 Hanau

Dr. Thomas Daußmann

JFC - Jülich Fine Chemicals GmbH
Prof.-Rehm-Str. 1
52428 Jülich

Prof. Dr. Erwin Flaschel

Universität Bielefeld
Technische Fakultät
Postfach 10 01 31
33501 Bielefeld

Dr. Ricardo Gent

Deutsche Industrievereinigung
Biotechnologie, Geschäftsleitung
Karlstr. 21
60329 Frankfurt am Main

Prof. Dr. Andreas Liese

Technische Universität Hamburg-
Harburg
Technische Biochemie/Biokatalyse
Denickestr. 15
21071 Hamburg

Dr. Eckhard Renken

DECHEMA e.V.
AG Bioverfahrenstechnik
Theodor-Heuss-Allee 25
60486 Frankfurt am Main

Prof. Dr. Matthias Reuss

Universität Stuttgart
Institut für Biochemical Engineering
Allmandring 31
70569 Stuttgart

Dr. Andreas Scriba

DECHEMA e.V.
Abt. Biotechnologie
Theodor-Heuss-Allee 25
60486 Frankfurt am Main

Dr. Dieter Sell

DECHEMA e.V.
AG Bioverfahrenstechnik
Theodor-Heuss-Allee 25
60486 Frankfurt am Main

Prof. Dr. Christoph Syldatk

Universität Karlsruhe
Engler Bunte - Inst. Geb. 40-11
Bereich II Technische Biologie
Engler-Bunte-Ring 1
76131 Karlsruhe

PD Dr. Ralf Takors

Degussa AG
Feed Additives
Kantstr. 2
33790 Halle

Prof. Dr. Roland Ulber

TU Kaiserslautern
FB Maschinenbau und
Verfahrenstechnik
AG Bioverfahrenstechnik
Gottlieb-Daimler-Str.
67663 Kaiserslautern

Dr. Holger Zinke

B.R.A.I.N. Aktiengesellschaft
Darmstädter Str. 34
64673 Zwingenberg

DECHEMA

Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V.

Frankfurt am Main · Telefon: (069) 7564-0 · Fax: (069) 7564-201