

INHALT

VORWORT

Vorwort von Tom A. Rapoport
Frieder W. Scheller, mein Lehrer in der Analytischen Biotechnologie
Einige Gedanken zum Einstieg von Ernst Peter Fischer

XIV
XVI
XVIII
XXI

BIER BROT KÄSE – schmackhafte Biotechnologie

1

1.1 Im Anfang waren Bier und Wein: die Muttermilch der Zivilisation 2 • 1.2 Hefen sind die Arbeitspferde der Alkoholgärung 9 • 1.3 Auch heute werden zum Bierbrauen Hefe, Wasser, Malz und Hopfen verwendet 9 • 1.4 Zellen funktionieren mit Sonnenenergie 9 • 1.5 Alkohol ist nicht Genuss, sondern eine Notmaßnahme für Hefen 15 • 1.6 Hoch konzentrierter Alkohol entsteht durch Brennen 16 • 1.7 Bakterienprodukte: Sauer macht haltbar! 17 • 1.8 Kaffee, Kakao, Vanille, Tabak – Fermentation für den Genuss 21 • 1.9 Schimmelpilze kooperieren mit Bakterien und produzieren Käse 24 • 1.10 Sake und Sojasauce 26 • 1.11 Was ist eigentlich Gärung? 31

ENZYME – molekulare Superkatalysatoren für Haushalt und Industrie

35

2.1 Enzyme sind leistungsstarke und spezifische Biokatalysatoren 36 • 2.2 Lysozym: das erste Enzym, dessen Anatomie und Funktion in molekularen Details verstanden wurden 37 • 2.3 Cofaktoren dienen komplexen Enzymen als Handwerkszeuge 41 • 2.4 Enzyme können aus Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen gewonnen werden 42 • 2.5 Extrazelluläre Hydrolasen bauen Biopolymere in kleine verwertbare Einheiten ab 44 • 2.6 Amylasen brauen, backen und entschlichten 46 • 2.7 Pektinasen pressen mehr Saft aus Obst und Gemüse 46 • 2.8 Biowaschmittel sind die wichtigste Anwendung hydrolytischer Enzyme 47 • 2.9 Proteasen machen Fleisch mürbe und gerben Leder 48 • 2.10 Immobilisierung: Wenn man Enzyme wiederverwenden will 50 • 2.11 Glucose-Isomerase und Fructosesirup: Zucker mit verstärkter Süßkraft 51 • 2.12 Nahrungs- und Futtermittel durch immobilisierte Enzyme 56 • 2.13 Enzymmembranreaktoren nutzen Cofaktor-Regenerierung 67 • 2.14 Immobilisierte Zellen 68

DIE WUNDER DER GENTECHNIK

71

3.1 DNA: Die Doppelhelix ist der materielle Träger der Erbsubstanz 72 • 3.2 DNA-Polymerasen katalysieren die Replikation des DNA-Doppelstrangs 72 • 3.3 Nicht alle Gene bestehen aus DNA: RNA-Viren benutzen einzelsträngige RNA 73 • 3.4 Die Aufklärung des genetischen Codes 73 • 3.5 Das Humangenom – eine 23-bändige Riesen-Enzyklopädie 74 • 3.6 Der DNA-Code wird geknackt: Synthetische RNA entschlüsselt die Codons 75 • 3.7 Den Strukturgenen benachbarte DNA-Abschnitte steuern die Expression der Gene 80 • 3.8 Ribosomen – die Proteinfabrik der Zelle: Riesenmoleküle aus RNA und Proteinen 81 • 3.9 Rekombination: Die genetischen Karten werden neu gemischt 86 • 3.10 Plasmide sind ideale Vektoren für genetisches Material 86 • 3.11 Molekulare Scheren und Kleber: Restriktionsendonucleasen und DNA-Ligasen 87 • 3.12 Die ersten Gentechnikexperimente: Quakende Bakterien? 92 • 3.13 Wie Gene gewonnen werden 95 • 3.14 Humaninsulin aus Bakterien? 97 • 3.15 Wie Insulin im Menschen synthetisiert wird: vom Präproinsulin über Proinsulin zum aktiven Insulin 98 • 3.16 Der gentechnische Start mit Ratten-Proinsulin 99 • 3.17 DNA-Hybridisierung: Wie man Bakterien mit DNA-Sonden findet 102 • 3.18 Ein kleiner Umweg: Somatostatin – das erste menschliche Eiweiß aus Bakterien 103 • 3.19 Wie man enzymatisch aus Schweine-Insulin Humaninsulin fertigt 112 • 3.20 Endlich geschafft! Das erste gentechnisch hergestellte menschliche Insulin 115 • 3.21 Asilomar: Wie gefährlich ist die neue Gentechnik? 115 • 3.22 Menschliches Proinsulin aus einem einzigen *E. coli*-Stamm 117 • 3.23 Bäckerhefen als Proinsulin-Produzenten 117 • 3.24 Künstliche Insulin-Varianten (Muteine) durch Protein-Engineering 122 • 3.25 Genmanipulierte Säugerzellen produzieren modifizierte komplexe Proteine 122

4.1 Das Problem der Übersicht 128 · **4.2** Taktische Anpassung: Regulation durch Rückkopplung 130 · **4.3** Strategische Anpassung: Enzymproduktion nach Bedarf 131 · **4.4** Ein allosterischer molekularer Computer: die Glutamin-Synthetase 134 · **4.5** Katabolit-Repression oder: Wie angelt man sich eine Polymerase? 134 · **4.6** Schimmelpilze statt Zitronen! 134 · **4.7** Lysin im Überfluss: Die Feedback-Hemmung der Aspartat-Kinase wird in Mutanten überlistet 135 · **4.8** L-Glutamat: „links-drehende“ Suppenwürze im Überfluss 138 · **4.9** Müssen es immer Mikroben sein? Chemische Synthese contra Fermentation 139 · **4.10** L-Ascorbinsäure, das Vitamin C 142 · **4.11** Aspartam – der Siegeszug eines süßen Dipeptidesters 147 · **4.12** Immobilisierte Zellen produzieren Aminosäuren und organische Säuren 147 · **4.13** Mutationen – ein Weg zur gezielten Programmierung von Mikroben 148 · **4.14** *Penicillium notatum*: der Wunderpilz des Alexander Fleming 152 · **4.15** Screening: Biotechnologen auf Pilzjagd 153 · **4.16** Die Speisekarte der Mikroben 156 · **4.17** Die moderne Biofabrik 156 · **4.18** Hitze, Kälte und Trockenheit halten uns Mikroben vom Hals 160 · **4.19** Produktaufarbeitung: *downstream processing* 161 · **4.20** Streptomycin und Cephalosporine – die nächsten Antibiotika nach dem Penicillin 161 · **4.21** Der Wettlauf mit den Mikroben: Resistenzen 166 · **4.22** Cyclosporin – ein Mikrobenprodukt für Transplantationen 166 · **4.23** Steroidhormone: Cortison und Wunschkindpille 168

VIREN, ANTIKÖRPER UND IMPFUNGEN

5.1 Viren – das geborgte Leben 172 · **5.2** Wie Viren Zellen befallen 172 · **5.3** Wie der Körper Infektionen abwehrt: humorale Immunantwort durch Antikörper 176 · **5.4** Zelluläre Immunantwort: Killer-T-Zellen 179 · **5.5** Die erste Impfung: mit Kuhpocken gegen echte Pocken 182 · **5.6** Moderne Impfungen 187 · **5.7** Lebendimpfstoffe 193 · **5.8** Monoklonale Antikörper: hochspezifische und einheitliche Zauberkugeln aus dem Bioreaktor 193 · **5.9** Katalytische Antikörper 195 · **5.10** Rekombinante Antikörper 200 · **5.11** Kombinatorische Antikörper-Bibliotheken 201 · **5.12** „Huckepack“ oder Phagen-Display – die nächste Revolution 202 · **5.13** Phagen-Display für hochaffines Wachstumshormon 202 · **5.14** Neue Hoffnung bei Krebs: Rituximab, ein rekombinanter Antikörper 207

UMWELT-BIOTECHNOLOGIE – Weg von Einbahnstraßen, hin zu Kreisläufen!

6.1 Sauberes Wasser – ein Bioprodukt 212 · **6.2** Aerobe Abwasserreinigung: Rieselfelder, Tropfkörper und Belebtschlamm 214 · **6.3** Biogas 215 · **6.4** Biogas kann Wälder retten! 218 · **6.5** Biogas in Industrieländern: Gülleverwertung 219 · **6.6** Sprit, der auf den Feldern wächst 221 · **6.7** Die Ölfresser des Ananda Chakrabarty 226 · **6.8** Zucker und Alkohol aus Holz 226 · **6.9** Chemierohstoffe aus Biomasse? 228 · **6.10** Lautloser Bergbau 234 · **6.11** Neues Leben für müde Ölquellen? 235 · **6.12** Bioplastik: Kreisverkehr statt Einbahnstraße! 238

GRÜNE BIOTECHNOLOGIE

7.1 Mikroben sind essbar! 246 · **7.2** Algen und Cyanobakterien 246 · **7.3** *Single cell*-Protein: Hoffnung auf billige Eiweißquellen 250 · **7.4** Mycoprotein ist als pflanzliches Eiweiß beim britischen Verbraucher erfolgreich 252 · **7.5** „Grüne“ Biotechnologie *ante portas!* 254 · **7.6** Felder im Reagenzglas: *in vitro*-Pflanzenzucht 256 · **7.7** Meristemkultur 257 · **7.8** Haploidenkulturen: Staubbeutel und Fruchtknoten 258 · **7.9** Kallus- und Suspensionskulturen 258 · **7.10** Pflanzenzellen im Bioreaktor produzieren Wirkstoffe 262 · **7.11** Welche Pflanzenwirkstoffe werden dem Shikonin folgen? 263 · **7.12** *Agrobacterium* – ein Schädling als Gentechniker 263 · **7.13** Biolistischer Gentransfer: DNA-Schuss aus dem Revolver 267 · **7.14** Transgene Pflanzen: Herbizidresistenz 267 · **7.15** Biologische Insektentöter 268 · **7.16** Blaue Nelken und Anti-Matsch-Tomaten 272 · **7.17** Gefahr durch Gen-Food? 276 · **7.18** Soll man Gen-Food kennzeichnen? 277 · **7.19** Gen-Pharming 277 · **7.20** Transgene Pflanzen – eine hitzige Debatte 281 · **7.21** Tropische Palmen in Deutschland? 285 · **7.22** Bakterien in Schneekanonen sichern den Skiurlaub 290

8.1 Künstliche Besamung 294 • **8.2** Embryotransfer und künstliche Befruchtung 294 • **8.3** Aussterbende und bedrohte Arten können durch Embryonentransfer gerettet werden 295 • **8.4** Chimäre Tiere haben mindestens vier genetische Eltern 296 • **8.5** Transgene Tiere: von der Riesenmaus zum Riesenrind? 297 • **8.6** Wachstumshormone für Rinder und Schweine 298 • **8.7** Gen-Pharming: hochwertige Humanproteine aus Milch und Ei 299 • **8.8** Transgene Fische: von *GloFish*[®] zur Riesenforelle 301 • **8.9** Knockout-Mäuse 306 • **8.10** Xenotransplantation 307 • **8.11** Klonen – massenhafte Zwillingsproduktion 310 • **8.12** Klonen von Salamandern und Fröschen 311 • **8.13** Dolly – der Durchbruch beim Klonen 311 • **8.14** Schwierigkeiten beim Klonen 315 • **8.15** Katzenklonen – die verschiedenen Elternvarianten 316 • **8.16** ... und der Mensch? Klonen, IVF und PID 321 • **8.17** Der gläserne Embryo und das Humangenomprojekt 324

HERZINFARKT, KREBS UND STAMMZELLEN – Rote Biotechnologie als Lebensretter 327

9.1 Herzinfarkt und Antikoagulanzen 328 • **9.2** Fibrinolyse nach Herzinfarkt: Thromben werden enzymatisch aufgelöst 328 • **9.3** Schlaganfall: Vampir-Enzym hilft 329 • **9.4** Gentechnischer Faktor VIII – sichere Hilfe für Hämophile 331 • **9.5** EPO für Nierenpatienten und Sportler 333 • **9.6** Interferone gegen Viren und Krebs 333 • **9.7** Interleukine 334 • **9.8** Krebs: anormales unkontrolliertes Zellwachstum 335 • **9.9** Neue Krebstherapien 341 • **9.10** Paclitaxel gegen Krebs 341 • **9.11** Menschliches Wachstumshormon 344 • **9.12** Epidermales Wachstumshormon – Falten verschwinden, und diabetische Füße heilen 345 • **9.13** Stammzellen, der ultimative Jungbrunnen? 351 • **9.14** Gentherapie 355 • **9.15** Diamanten im Müll? RNAi, die interferierende RNA 359

ANALYTISCHE BIOTECHNOLOGIE UND DAS HUMANGENOM 365

10.1 Enzymtests für Millionen Diabetiker 366 • **10.2** Biosensoren 368 • **10.3** Mikrobielle Sensoren: Hefen messen die Abwasserbelastung in fünf Minuten statt fünf Tagen 369 • **10.4** Immunologische Schwangerschaftstests 371 • **10.5** AIDS-Tests 372 • **10.6** Herzinfarkttests 373 • **10.7** *Point of Care* (POC)-Tests 374 • **10.8** Wie man DNA analysiert: Die Gelelektrophorese trennt DNA-Fragmente nach ihrer Größe auf 375 • **10.9** Leben und Tod: genetische Fingerabdrücke zur Aufklärung von Vaterschaft und Mord 376 • **10.10** DNA-Marker: kurze Tandemwiederholungen und SNPs 377 • **10.11** Die Polymerase-Kettenreaktion: der DNA-Kopierer 379 • **10.12** Werden Saurier und Mammut zu neuem Leben erweckt? 382 • **10.13** Wie Gene sequenziert werden 382 • **10.14** Southern Blotting 383 • **10.15** Automatische DNA-Sequenzierung 387 • **10.16** FISH: Chromosomenlokalisierung und Zahl der Genkopien 388 • **10.17** Die Krönung der Biotechnologie: das Humangenomprojekt 389 • **10.18** Genetische Genomkarten 393 • **10.19** Physische Genomkarten 394 • **10.20** Der Methodenstreit: Contig contra Schrotschuss 394 • **10.21** Wie geht es weiter mit dem Humangenom? 400 • **10.22** ... und wie kann man die Sequenz des Genoms verstehen? 400 • **10.23** Pharmakogenomik 401 • **10.24** DNA-Chips 404 • **10.25** Krankheitsursachen finden: Genexpressionsprofile 404 • **10.26** Proteomik 406 • **10.27** MALDI: Ein Gas von Proteinionen 410 • **10.28** Aptamere und Protein-Chips 410 • **10.29** *Quo vadis*, Biotech? 414

DAS NANORU – Die unglaubliche Geschichte seiner Isolierung, Aufreinigung und Charakterisierung 421

11.1 Der Fundort 422 • **11.2** Aufzucht und Reinkultur 423 • **11.3** Biomassegewinnung 424 • **11.4** Aktivitätstest 425 • **11.5** Gel- und Ionenaustauschchromatografie 426 • **11.6** Affinitätschromatografie 427 • **11.7** Isoelektrische Fokussierung 427 • **11.8** Gelelektrophorese 428 • **11.9** Massen- und Sequenzanalyse 429 • **11.10** Wie das Gen „gefischt“ wurde 430 • **11.11** Röntgenstrukturanalyse und NMR 431 • **11.12** Die Sensation: Das Nanoru – plötzliche Klarheit 432 • **11.13** Wie geht es weiter mit dem Nanoru? 433

GLOSSAR 439**BILDNACHWEIS 448****PERSONENVERZEICHNIS 451****SACHVERZEICHNIS 454**