



Mit weißer Biotechnologie zum neuen Pflanzenschutzmittel

Die Bakterienwerkstatt

Die Natur liefert viele Vorbilder für neue Technologien: Bayer-Forscher nutzen jetzt biotechnologisch optimierte Bakterienzellen, um Wirkstoffmoleküle für Pflanzenschutzmittel herzustellen. Ohne die effizienten Mikroorganismen wäre die Entwicklung des Wirkstoffs Indaziflam für das neue Herbizid Alion™ fast gescheitert. Mit dem Griff in die Biotrickkiste trimmten die Wissenschaftler aber ihre winzigen Helfer auf Höchstleistung.

Manche Chemiefabriken der Zukunft sind winzig: Selbst nur wenige tausendstel Millimeter groß, können Bakterienzellen auf engstem Raum Hunderte von chemischen Prozessen steuern. Sie produzieren dabei hochkomplexe Molekülstrukturen – und das auch noch extrem effizient. Die besonderen Talente der Winzlinge stecken in ihren molekularen Werkzeugen, den Enzymen, auch Biokatalysatoren genannt. Sie managen den Stoffwechsel in den Zellen und arbeiten präzise wie Maschinen: Sie setzen Reaktionen in Gang, jonglieren Atomgruppen und bauen sie zu größeren chemischen Verbindungen zusammen. Das umfangreiche Enzym-Repertoire macht die Mikroorganismen zu gefragten Chemiefabriken im Miniformat. Üblicherweise assoziieren wir mit Bakterien eher Krankheiten wie

Magen-Darm- oder Wundinfektionen. Aber es gibt auch nützliche und sogar lebenswichtige Arten dieser Winzlinge: Bakterien helfen uns im Darm beispielsweise, Nährstoffe zu verdauen und Vitamine herzustellen. Säuerlichem Joghurt verleihen Milchsäurebakterien nicht nur einen charakteristischen Geschmack, sondern machen ihn auch erst haltbar.

Mikroorganismen helfen bei der Herbizid-Produktion

Die speziellen Eigenschaften der Mikroorganismen lassen sich mittels weißer Biotechnologie (s. Kasten: „Bunte Biotech-Welt“) zudem auch kommerziell nutzen: „Um Substanzen im industriellen Maßstab herzustellen, sind biotechnologische Verfahrensschritte für uns mittlerweile ein ebenso nütz-

liches Werkzeug wie rein chemische Prozesswege“, sagt Dr. Mark Ford, Process Research bei Bayer CropScience in Frankfurt. Ihm und seinem Team verhalfen die Mikroorganismen zum Durchbruch bei der Produktion eines neuen Pflanzenschutzmittels: Für die großtechnische Produktion von Indaziflam bereitete den Bayer-Experten die räumliche Anordnung einer einzelnen Atomgruppe im Wirkstoffmolekül großes Kopfzerbrechen. Gemeinsam mit externen Partnern forschten sie an einer biotechnologischen Lösung. Sie entwickelten gentechnisch veränderte Bakterienzellen – eine harmlose Variante von *Escherichia coli* –, die das Problem bei der Herstellung des neuen Herbizids lösten. In monatelangen Optimierungszyklen feilten die Wissenschaftler an den Mikroorganismen und verbesserten

Optimierungsteam: Analytiker Dr. Uwe Döller und Verfahrensforscher Dr. Mark Ford (Foto li., v.li.) haben bei Bayer CropScience intensiv an dem Herstellungsverfahren für den neuen Wirkstoff gefeilt. Unter zahlreichen Bakterienkulturen (Foto re.) wurden im Verlauf der Optimierung zwei geeignete gentechnisch veränderte Varianten identifiziert. Diese Mikroorganismen machten die Herstellung eines neuen Pflanzenschutzwirkstoffs erst möglich.



die Eigenschaften ihrer Enzyme. Etwa eine halbe Million gentechnisch veränderter Bakterien durchliefen die Testreihen. Der Trick der Forscher: Für die Herstellung des Wirkstoffs im Bioreaktor nutzen sie gleich zwei unterschiedlich gentechnisch modifizierte E.coli-Stämme. „Deren Erbgut unterscheidet sich zwar nur geringfügig, aber jedes davon ist auf eine bestimmte chemische Reaktion spezialisiert, die wir beide brauchen“, erklärt Ford.

Konkurrenz im Bioreaktor: der Kampf um Nährstoffe

Zusammen mit den externen Partnern trimmten Ford und seine Kollegen die winzigen Zellfabriken darauf, spezielle chemische Bausteine gezielt zu spalten. Dieser biotechnologische Verfahrensschritt macht die Produktion des Pflanzenschutzwirkstoffs Indaziflam, der unter den Marken Alion™ und Specticle™ weltweit vermarktet wird, erst möglich. Damit kann ein breites

Spektrum an Unkräutern bekämpft werden – beispielsweise im Obst- und Weinbau, in Plantagen mit Zitrusfrüchten, Oliven oder Zuckerrohr. Entwickelt wird der Wirkstoff in speziellen Formulierungen auch für Anwendungen in der Forstwirtschaft, auf Industrieanlagen und für Golf- und Sportplätze. Die Vermarktung unter der Marke Specticle™ für die Unkrautbekämpfung auf Golf- und Sportplätzen hat in den USA bereits begonnen.

Zuvor mussten die Bayer-Experten in ihrer Bakterien-Trimmwerkstatt aber noch einige Hürden überwinden: „Zwei verschiedene biologische Reaktionen in einem Reaktor optimal zu steuern, ist nicht leicht“, sagt Ford. Deshalb erforschten die Bayer-Wissenschaftler zunächst die Spielregeln der Bakterienenzyme sehr genau. Denn die beiden unterschiedlichen Proteine konkurrieren miteinander. Deshalb mussten die Chemiker das Verhältnis von Ausgangsstoffen und Zwischenprodukten exakt einstellen, da diese die Arbeit der



Biotechnologin mit Durchblick: Laborleiterin Dr. Ulrike Hänsel überprüft die Schläuche, die die Bakterien im Fermenter optimal mit Sauerstoff und anderen Nährstoffen versorgen.

winzigen Biochemie-Fabriken erheblich beeinflussen. Aber die Bayer-Forscher fanden die optimale Mischung: Millionenfach schweben maßgeschneiderte Bakterienzellen jetzt zusammengeballt als milchig-gelbe Flocken in riesigen Edelstahlbehältern – jeweils auf höchste Ausbeute für die industrielle Produktion getrimmt. Die Herstellung des neuen Unkrautbekämpfungsmittels Alion™ läuft auf Hochtouren – dank dem Griff in die Trickkiste der Natur: „Über eine klassische chemische Synthese konnten wir die Verbindung nicht effizient herstellen. Das gelang mithilfe von Enzymen“, erklärt Dr. Norbert Lui, Leiter Research Technologies bei Bayer CropScience in Monheim. Glücklicherweise konnten die Experten die biotechnologische Produktionsroute bereits frühzeitig einschlagen – und so Kosten sparen: „Die Optimierung eines solchen Verfahrens nimmt im Vorfeld viel Zeit in Anspruch“, sagt der Chemiker.

Und die Wissenschaftler müssen bei der Entwicklung berücksichtigen, dass sie das jeweils sicherste, ressourcenschonendste und kostengünstigste Verfahren auswählen. Lui: „Wir vergleichen viele Prozessabläufe – manchmal prüfen wir bis zu 20 verschiedene Routen auf ihre generelle technische Machbarkeit und die Möglichkeit, diese dann in die

Bunte Biotech-Welt

*Ein Farbcode erleichtert die Zuordnung der biotechnologischen Anwendungsfelder. Die **Weiß**e Biotechnologie nutzt die Werkzeuge der Natur wie Bakterien, Hefezellen oder Enzyme zur industriellen Produktion. Vor allem in der Ernährung bereichern Produkte der Weißen Biotechnologie schon jahrtausendlang das Leben der Menschen: Wein, Brot, Bier, Käse oder Joghurt lassen sich nur mittels Mikroorganismen herstellen. Mittlerweile nutzt man die natürlichen Werkzeuge auch, um Grund- oder Spezialchemikalien zu produzieren. Die **Rote** Biotechnologie, angelehnt an menschliches Blut, macht heute den größten Bereich aus und beschäftigt sich mit der Entwicklung neuer therapeutischer und diagnostischer Verfahren. Medikamente wie Antikörper oder Hormone sind bekannte Beispiele. Die wissenschaftlichen Grundlagen bildet die moderne Genforschung. Die **Grüne** Biotechnologie bekam ihren Namen aufgrund des grünen Blattfarbstoffs Chlorophyll verliehen. Dabei widmet man sich der Züchtung neuer Pflanzensorten und entwickelt anhand molekularer Methoden beispielsweise verbesserte Nutzpflanzen und ertragreichere Sorten. Die **Blaue** Biotechnologie konzentriert sich auf Organismen der Ozeane. Besonders interessant für die Forscher: hitzestabile Enzyme aus Tiefseebakterien, die in der Nähe heißer, unterseeischer Vulkane leben.*



Rosige Aussichten: Farmer auf Apfelplantagen wie in Argentinien (Foto o. li.) können in Zukunft verstärkt von dem neuen Herbizid profitieren. Der Wirkstoff Indaziflam bekämpft Unkraut nicht nur sehr gezielt, sondern auch lang anhaltend. Um die Herstellung des Pflanzenschutzmittels zu optimieren, haben Dr. Mark Ford (Foto re.) und seine Kollegen in Process Research und Development die Synthese in vielen Versuchsreihen im Labor getestet und schließlich mithilfe der Biotechnologie in die großtechnische Produktion überführt.

großtechnische Herstellung zu überführen – das sogenannte Upscaling.“

Ausgangspunkt ist aber immer noch das Labor – und die Detektivarbeit der Pflanzenschutzmittelforscher: Die Chemiker versuchen, einzelne molekulare Bausteine in die gewünschte Position zu dirigieren und chemische Reaktionspfade zu entwerfen, mit denen sich Wirkstoffe gewinnen lassen. Haben sie eine geeignete Verbindung gefunden, kommen die Routenplaner der sogenannten Verfahrenswege-Forschung wie Ford und Lui ins Spiel. Denn nur wenige Reaktionspfade, die im Forschungslabor ausgetüfelt wurden, eignen sich auch für die industrielle Produktion: Oft sind Reagenzien oder Ausgangsstoffe, die im Labor nur in geringen Mengen eingesetzt werden, für die großtechnische Produktion zu teuer.

Dank modernster Analysemethoden wissen ihre Kollegen aus der Pflanzenschutzforschung – ähnlich wie die Wissenschaftler im Pharmabereich – schon sehr gut, wie eine Verbindung aussehen muss, damit sie optimal wirkt. Sie können voraussagen, wie Atomgruppen zueinander stehen oder räumlich angeordnet sein müssen. Ein Unkraut geht nur zugrunde, wenn ein Wirkstoffmolekül exakt an die richtige Stelle passt – so wie Schlüssel und Schloss.

Dann blockiert die Substanz beispielsweise einen bestimmten Rezeptor in der Pflanzenzelle und das schädliche Gewächs stirbt ab. „Ob eine Verbindung eine starke oder schwache herbizide Wirkung zeigt, kann von der räumlichen Anordnung einer einzelnen chemischen Gruppe abhängen oder davon, ob ein Atom nach vorne oder hinten zeigt“, erklärt Ford. So besitzen beispielsweise spiegelverkehrte Moleküle – Fachleute sprechen von chiralen Verbindungen – zwar die gleiche Zusammensetzung und Verknüpfung von Atomen, können aber völlig unterschiedliche Wirkungen erzeugen: Denn es kann sein, dass nur eine der beiden Strukturen optimal an einen Rezeptor andocken kann.

Klug kombiniert: klassische Chemie und Biotechnologie

Bei der Herstellung von innovativen Pflanzenschutzmitteln wie Alion™ spielen aber neben der reinen Technologie auch die Kosten eines Prozesses eine große Rolle: Für jedes Marktsegment gibt es einen speziellen Hektarpreis. „So müssen die Aufwandmenge – das ist die Menge an Herbiziden, die der Farmer beispielsweise auf seiner Obstplantage ausbringen soll – und die Herstellkosten des Produktes in unsere Planung mit

einbezogen werden“, so der Chemiker. Der Vorteil von Alion™: Das Molekül greift nicht nur sehr gezielt im Unkraut, sondern seine Wirkung hält auch besonders lange an, sodass der Farmer das Herbizid seltener ausbringen muss. Die Aussichten für das neue Mittel beurteilen die Experten von Bayer CropScience deshalb sehr optimistisch.

Die Basis dieses Erfolgs sehen die beiden Wissenschaftler in der optimalen Kombination von klassischer Chemie mit Methoden der Biotechnologie. Auch darin unterscheidet sich die Arbeit der Wissenschaftler von Bayer CropScience kaum von den Ansätzen in der Arzneimittelforschung. Neben viel Erfahrung ist aber auch Kreativität gefordert. „Man muss die Natur mit offenen Augen betrachten“, sagt Lui. Und die bietet noch einen riesigen Vorrat: Wissenschaftler schätzen, dass natürliche Enzyme mehr als 7.000 verschiedene chemische Reaktionen katalysieren können. Aber erst rund 130 werden industriell genutzt. Das Aufgabenfeld für die biotechnologische Produktion von Pflanzenschutzwirkstoffen – also das der Chemie-Routenplaner Ford und Lui – ist also weit.

 www.research.bayer.de/indaziflam
Mehr zum Thema Biotechnologie