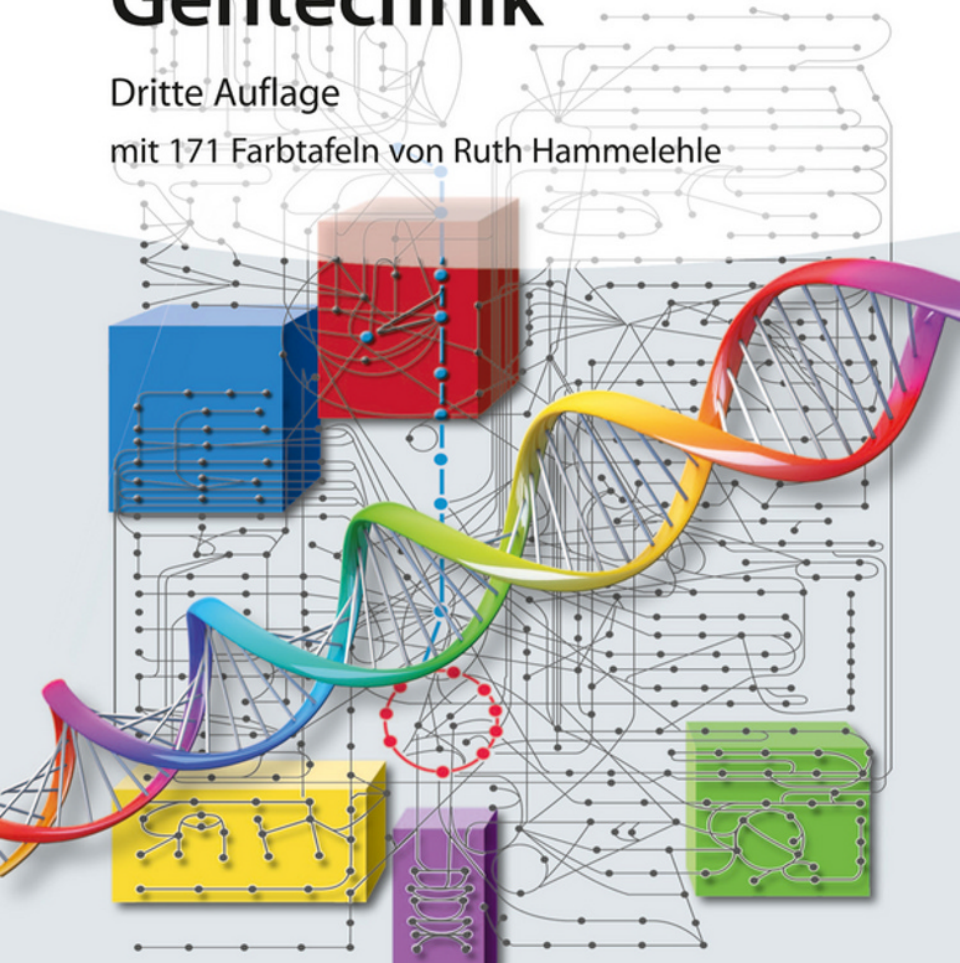


Rolf D. Schmid

# Taschenatlas der Biotechnologie und Gentechnik

Dritte Auflage

mit 171 Farbtafeln von Ruth Hammelehle





## Abkürzungen

Abkürzung	Lesung	Bedeutung
µg	Mikrogramm	10 <sup>-6</sup> Gramm
µs	Mikrosekunden	10 <sup>-6</sup> Sekunden
a	annum	Jahr
A	Adenosin	Nucleotid in DNA oder RNA
b	Basen	Anzahl von Nucleotid-Basen in RNA oder einzelsträngiger DNA
bp	Basenpaare	Anzahl von Nucleotid-Paaren in einer DNA
C	Cytosin	Nucleotid in DNA oder RNA
CEPH	Centre d'Etude du Polymorphisme Humain	französisches Projekt zur Humangenetik mit Zelllinien von etwa 100 Familien aus drei Generationen
d	day	Tag
Da	Dalton	1 Dalton = Masse-Equivalent eines Wasserstoffatoms
EtBr	Ethidiumbromid	Farbstoff zum Nachweis von DNA
<i>ex-vivo</i>		nach Entnahme eines Organs
fs	Femtosekunden	10 <sup>-12</sup> Sekunden
G	Guanosin	Nucleotid in DNA oder RNA
h	hour	Stunde
<i>in-silico</i>		durch Berechnung am Computer
<i>in-vitro</i>		„im Reagenzglas“, außerhalb der Zelle
<i>in-vivo</i>		in der Zelle, im Organismus
IPGT	β-Isopropylthiogalactosid	bei gentechnischen Experimenten Induktor für β-Galactosidase (lacZ-Genabschnitt)
kb	Kilobasen	tausend Nucleotid-Basen in RNA oder einzelsträngiger DNA
kbp	Kilobasenpaare	tausend Nucleotid-Basenpaare in DNA
kDa	Kilodalton	Masse-Equivalent von 1000 Wasserstoffatomen
L	Liter	
M	molar	g (Molmasse in Gramm)/L
Mbp	Megabasenpaare	Millionen Nucleotid-Basen in genomischer DNA
mg	Milligramm	10 <sup>-3</sup> Gramm
min	minute	Minute
Mio.	Millionen	
mL	Milliliter	10 <sup>-3</sup> Liter
mM	millimolar	mg (Molmasse in Gramm)/L
M <sub>R</sub>	relative Molmasse	Masse in Dalton, d
Mrd.	Milliarden	
ms	Millisekunden	10 <sup>-3</sup> Sekunden
ng	Nanogramm	10 <sup>-9</sup> Gramm
nm	Nanometer	10 <sup>-9</sup> Meter
ns	Nanosekunden	10 <sup>-9</sup> Sekunden
ORF	<i>open reading frame</i>	für ein Genprodukt kodierender Abschnitt
ori	<i>origin of replication</i>	Replikationsursprung extrachromosomaler DNA
PCR	Polymerase-Kettenreaktion	Methode zur Vervielfältigung von DNA
pg	Pikogramm	10 <sup>-12</sup> Gramm
pM	picomolar	P g (Molmasse in Gramm)/L
s	second	Sekunden
t	Tonnen	metrische Tonnen
T	Thymidin	Nucleotid in DNA oder RNA
U	Uridin	Nucleotid in RNA

Taschenatlas  
der Biotechnologie und Gentechnik



Rolf D. Schmid

# **Taschenatlas der Biotechnologie und Gentechnik**

Dritte Auflage

171 Farbtafeln von Ruth Hammelehle

WILEY-VCH

**Autor**

Prof. Dr. Rolf D. Schmid  
Bio4Business  
Jagdweg 3  
70569 Stuttgart

**Grafikerin**

Ruth Hammelehle  
Marktplatz 5  
73230 Kirchheim unter Teck

**Cover**

DNA Helix von fotolia  
©A-Mihalıs

3. Auflage 2016

Alle Bücher von Wiley-VCH werden sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber und Verlag in keinem Fall, einschließlich des vorliegenden Werkes, für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler irgendeine Haftung.

**Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.d-nb.de>> abrufbar.

© 2016 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Boschstr. 12, 69469 Weinheim, Germany

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikroverfilmung oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen, verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen oder sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige gesetzlich geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche markiert sind.

**Print ISBN 978-3-527-33514-5**

**Umschlaggestaltung**

Adam Design, Weinheim  
**Satz**  
epline, Kirchheim unter Teck

Gedruckt auf säurefreiem Papier.

# Inhalt

Abkürzungen ... U2  
Einführung ... 1

## Einleitung

Frühe Entwicklungen ... 2  
Biotechnologie heute ... 4

## Mikrobiologie

Viren ... 6  
Bakteriophagen ... 8  
Mikroorganismen ... 10  
Bakterien ... 12  
Hefen ... 14  
Pilze ... 16  
Algen ... 18  
Einige biotechnologisch wichtige  
Bakterien ... 20  
Mikroorganismen: Isolierung, Stammhaltung,  
Sicherheit ... 22  
Stammverbesserung von  
Mikroorganismen ... 24

## Biochemie

Biochemie ... 26  
Aminosäuren, Peptide, Proteine ... 28  
Enzyme: Aufbau, Funktion, Kinetik ... 30  
Zucker, Glykoside,  
Polysaccharide ... 32  
Lipide, Membranen,  
Membran-Proteine ... 34  
Stoffwechsel ... 36

## Gentechnik

DNA: Aufbau und Struktur ... 38  
DNA: Funktion ... 40  
RNA ... 42  
Gentechnik: Allgemeine Arbeitsschritte ... 44  
Präparation von DNA ... 46  
Weitere Enzyme zur Bearbeitung  
von DNA ... 48  
PCR: allgemeine Methode und praktische  
Anwendungen ... 50  
PCR: Labormethoden ... 52  
DNA: Synthese und  
Größenbestimmung ... 54  
DNA: Sequenzierung ... 56  
Einführung von DNA in lebende Zellen  
(Transformation) ... 58  
Klonierung und Identifizierung von Ge-  
nen ... 60  
Genexpression ... 62

Abschalten von Genen ... 64  
Epigenetik ... 66  
Genbanken und Genkartierung ... 68  
Genome von Prokaryoten ... 70  
Genome von Eukaryoten ... 72  
Metagenom ... 74

## Zellbiologie

Zellbiologie ... 76  
Stammzellen ... 78  
Blutzellen und Immunsystem ... 80  
Antikörper ... 82  
Reporter-Gruppen ... 84  
Oberflächen-Fermentation ... 86  
Mikroorganismen: Anzucht ... 88  
Wachstumskinetik und  
Produktbildung ... 90  
Zulauf-, kontinuierliche und  
Hochzellichte-Fermentationen ... 92  
Fermentationstechnik ... 94  
Fermentationstechnik:  
Maßstabsvergrößerung ... 96  
Kultivierung tierischer Zellen ... 98  
Kultivierung tierischer Zellen  
im größeren Maßstab ... 100  
Enzym- und Zellreaktoren ... 102  
Aufarbeitung von Bioprodukten ... 104  
Aufarbeitung von Bioprodukten:  
Chromatographie ... 106  
Ökonomische Gesichtspunkte bei  
industriellen Verfahren ... 108  
Alkoholische Getränke ... 110  
Bier ... 112  
Fermentierte Lebensmittel ... 114  
Lebensmittel und  
Milchsäure-Gärung ... 116  
Präbiotika und Probiotika ... 118  
Backhefe und Futterhefen ... 120  
Futterhefen aus Chemie-Rohstoffen,  
Einzelleröl ... 122  
Aminosäuren ... 124  
L-Glutaminsäure ... 126  
D,L-Methionin, L-Lysin und L-Threo-  
nin ... 128  
Aspartam™, L-Phenyl-alanin und  
L-Asparaginsäure ... 130  
L- und D-Aminosäuren durch enzymatische  
Transformation ... 132  
Vitamine ... 134  
Nucleoside und Nucleotide ... 136

## Industrieprodukte

Bio-Ethanol ... 138



- Butanol ... 140
- Höhere Alkohole und Alkene ... 142
- Essigsäure ... 144
- Citronensäure ... 146
- Milchsäure, 3-Hydroxy-Propionsäure ... 148
- Gluconsäure und andere „grüne“  
Zucker-Bausteine ... 150
- Dicarbonsäuren ... 152
- Biopolymere: Polyester ... 154
- Biopolymere: Polyamide ... 156
- Polysaccharide ... 158
- Biotenside ... 160
- Fettsäuren und Ester ... 162

## Enzymtechnologie

- Biotransformation ... 164
- Enzyme in der Technik ... 166
- Angewandte Enzymkatalyse ... 168
- Regio- und enantioselektive enzymatische  
Synthesen ... 170
- Enzyme als Verarbeitungs-  
Hilfsmittel ... 172
- Enzyme und Waschmittel ... 174
- Enzyme zum Stärkeabbau ... 176
- Enzymatische Stärkehydrolyse ... 178
- Enzyme und Süßkraft ... 180
- Enzyme zum Abbau von Cellulose und  
Polyosen ... 182
- Enzymatische Verfahren bei der Zellstoff- und  
Papierherstellung ... 184
- Pektinasen ... 186
- Enzyme und Milchprodukte ... 188
- Enzyme zur Bearbeitung von Backwaren und  
Fleisch ... 190
- Neue Enzyme für Lebensmittel und  
Tierfutter ... 192
- Enzyme zur Leder- und  
Textilbehandlung ... 194
- Neue Wege zu technischen Enzymen ... 196
- Protein Design ... 198

## Antibiotika

- Antibiotika: Vorkommen und Anwendun-  
gen ... 200
- Antibiotika: Screening, Herstellung und  
Wirkungsmechanismus ... 202
- Antibiotika-Resistenz ... 204
- $\beta$ -Lactam-Antibiotika: Struktur, Biosynthese  
und Wirkungsmechanismus ... 206
- VI**  $\beta$ -Lactam-Antibiotika: Herstellung ... 208
- Aminosäure- und Peptid-Antibiotika ... 210

- Glykopeptid-, Lipopeptid-, Polyether- und  
Nucleosid-Antibiotika ... 212
- Aminoglykosid-Antibiotika ... 214
- Tetracycline, Fluorochinolone, andere aroma-  
tische Antibiotika ... 216
- Polyketid-Antibiotika ... 218
- Neue Wege zu Antibiotika ... 220

## Medikamente und Medizintechnik

- Insulin ... 222
- Wachstumshormon und  
andere Hormone ... 224
- Hämoglobin, Serumalbumin,  
Lactoferrin ... 226
- Gerinnungsfaktoren ... 228
- Antikoagulanzen und  
Thrombolytika ... 230
- Enzym-Inhibitoren ... 232
- Interferone ... 234
- Interleukine ... 236
- Erythropoietin und andere Wachstums-  
faktoren ... 238
- Andere therapeutische Proteine ... 240
- Monoklonale Antikörper ... 242
- Rekombinante Antikörper ... 244
- Therapeutische Antikörper ... 246
- Vakzine ... 248
- Rekombinante Vakzine ... 250
- Steroid-Biotransformationen ... 252
- Enzyme für die Analytik ... 254
- Enzym-Tests ... 256
- Biosensoren ... 258
- Immunanalytik ... 260
- Glykobiologie ... 262

## Landwirtschaft und Umwelt

- Tierzucht ... 264
- Embryotransfer, geklonte Tiere ... 266
- Genkartierung ... 268
- Transgene Tiere ... 270
- Züchtung, *gene pharming* und  
Xenotransplantation ... 272
- Pflanzenzüchtung ... 274
- Pflanzliche Zellkulturen:  
Oberflächen-Kulturen ... 276
- Pflanzliche Zellkulturen:  
Suspensionskulturen ... 278
- Transgene Pflanzen: Methoden ... 280
- Transgene Pflanzen: Resistenz ... 282
- Transgene Pflanzen: Wertstoffe ... 284
- Aerobe Abwasserbehandlung ... 286

Anaerobe Abwasser- und Schlamm-  
behandlung ... 288  
Biologische Reinigung  
von Abluft ... 290  
Biologische Reinigung  
von Böden ... 292  
Mikrobielle Erzeugung  
(Biolaugung) und Biokorrosion ... 294

## Megatrends

Human-Genom ... 296  
Funktionsanalyse  
des Humangenoms ... 298  
Pharmakogenomik,  
*Nutrigenomics* ... 300  
DNA-Analytik ... 302  
Gentherapie ... 304  
Induzierte pluripotente Stammzellen  
(iPS) ... 306  
Tissue Engineering ... 308  
Wirkstoff-Screening ... 310  
Hochdurchsatz-Sequenzierung ... 312  
Proteomics ... 314  
DNA- und Protein-Arrays ... 316  
*Metabolomics* und  
*Metabolic Engineering* ... 318  
Synthetische Biologie ... 320  
Systembiologie ... 322  
Bioinformatik: Sequenz- und Struktur-Daten-  
banken ... 324  
Bioinformatik: Funktionsanalysen ... 326  
C-Quellen ... 328  
Bioraffinerien ... 330

## Sicherheit und Ethik

Sicherheit in der Gentechnik ... 332  
Zulassung bio- und gentechnischer  
Produkte ... 334  
Ethik und Akzeptanz ... 336  
Patente in der Biotechnologie ... 338  
Biotechnologie im internationalen  
Leistungsvergleich ... 340

Literatur ... 343  
Sachverzeichnis ... 374  
Bildquellen ... 401



## Vorwort zur 1. Auflage

Die Biotechnologie, eine der Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts, ist in besonderem Maße interdisziplinär. Je nach Aufgabenstellung erfordert sie Wissen aus der allgemeinen Biologie, der Molekulargenetik und der Zellbiologie, der Humangenetik und der molekularen Medizin, der Virologie, Mikrobiologie und Biochemie, der Enzymtechnologie, der Bioverfahrenstechnik und der Kybernetik; dazu in immer stärkerem Maße auch umfangreiche Computer-Kenntnisse, vor allem für die Bioinformatik und die Systembiologie. Vor diesem Hintergrund nimmt es nicht wunder, dass es so gut wie keine kurz gefassten Lehrbücher gibt, die das gesamte Gebiet abdecken. Selbst vielbändige Monographien lassen meist wichtige Teilgebiete wie Tier- und Pflanzenzucht oder Bioinformatik außer acht.

Andererseits habe ich selbst als lebenslang Lernender und über viele Jahre hinweg auch bei meinen Studenten erlebt, wie anregend und motivierend der Blick aufs Ganze sein kann, gerade wenn das Studium die Aufnahme Tausender anscheinend zusammenhangloser Einzelheiten erfordert.

Mit dem Taschenatlas Biotechnologie/Genetik liegt nun ein kleines Handbuch vor, das eine Lösung für dieses Dilemma sucht. Die verschiedenen Themen dieses Buches, die von „Bier“ und „Ethanol“ über „Rekombinante Vakzine“ bis zu „Humangenom“ und „Proteomics“ reichen, lassen sich zwar fast nicht auf einer einzigen Text- und Bildseite zutreffend darstellen; schließlich findet man für jedes dieser Einzelthemen ganze Monographien, Buchkapitel und Hunderte von wissenschaftlichen Veröffentlichungen (einige davon werden jeweils im Literaturverzeichnis zitiert). Andererseits ist gerade der Zwang zur knappen Darstellung die rechte Herausforderung, die wesentlichen Gesichtspunkte jedes Einzelthemas herauszuarbeiten und in einen größeren Zusammenhang zu stellen.

Ich hoffe, dass mir dies wenigstens teilweise gelingen ist und dass ich dem Leser hier und dort den roten Faden in die Hand geben kann, der ihn aus dem Labyrinth einer von Anglizismen geprägten Kunstsprache wieder sicher in den Alltag einer zwar anspruchsvollen, aber durch-

aus zugänglichen und faszinierenden Wissenschaft herausführt. Sollte dies gelingen, so wäre es auch das Verdienst von Ruth Hammelehle, die mit großem Gespür für den logischen Aufbau von Schemazeichnungen (und für deren Ästhetik) dem knappen Text eine zweite Dimension verliehen hat. Auch den am Entstehen dieses Buchs beteiligten Redakteurinnen Barbara Frunder, Ute Rohlfis und Karin Dembowski, möchte ich herzlich für ihre Sorgfalt und ihre Kommentare danken.

Mein besonderer Dank gilt den zahlreichen Kollegen, die einzelne Themen oder Abschnitte des Buchs kritisch durchgesehen und durch Anregungen und Kommentare ganz entscheidend verbessert haben. Dies waren: Max Roehr, Wien; Frank Emde, Bonn; Maria-Regina Kula und Hermann Sahn, Jülich; An-Ping Zeng, Braunschweig; Volker Kasche, Hamburg-Harburg; Peter Dürre, Ulm; Ulf Stahl, Edeltraud Mast-Gerlach und Dietrich Knorr, Berlin; Udo Graefe, Jena; Günter Schmidt-Kastner, Wuppertal; Karl-Heinz Maurer, Düsseldorf; Wolfgang Barz und Alexander Steinbüchel, Münster; Frieder Scheller, Potsdam; Bertold Hock und Wolfgang Ludwig, Weihenstephan; Reinhard Krämer, Köln; Thomas von Schell, Hans-Joachim Knackmuss, Karl-Heinrich Engesser, Jörg Metzger, Peter Scheurich, Ulrich Eisel, Matthias Reuss, Peter Stadler, Klaus Mauch, Christoph Syldatk, Michael Thumm und Joseph Altenbuchner, Stuttgart; Helmut Geldermann, Rolf Claus, Gerd Weber und Rolf Blaich, Stuttgart-Hohenheim; Helmut Uhlig, Breisach; Joachim Siedel, Claus Wallerius, Anton Haselbeck und Ulrich Behrendt, Penzberg; Wolfgang Wohlleben und Claus Schuldt, Tübingen; Rolf Werner, Biberach; Wieland Wolf und Andreas Lorenz, Laupheim; Frank-Andreas Gunkel, Wuppertal; Michael Bröker, Marburg; Bernhard Hauer, Wolfgang Pressler und Dieter Jahn, Ludwigshafen; Dieter Mangold und Julia Schueler, Mannheim; Frank Zocher und Paul Habermann, Hoechst; Tilmann Spellig, Bergkamen; Dieter Oesterheld, Friedrich Lottspeich und Bernd Gänsbacher, München. Unter den vielen Mitarbeitern meines Instituts, die mir geduldig auf zahllose Fragen antworteten, möchte ich stellvertretend Jutta Schmitt, Isabelle Kaufmann, Markus Enzelberger, Till Bachmann und Jürgen Pleiss danken.

Es wäre ein Wunder, wenn trotz dieser vielfältigen Hilfe nicht Unklarheiten und Fehler geblieben wären. Um diese in Zukunft auszumergen, bitte ich meine geneigten Leser, mir Unklarheiten oder Fehler unter der Web-

Adresse meines Instituts, [www.itb.uni-stuttgart.de/taschenatlas](http://www.itb.uni-stuttgart.de/taschenatlas) mitzuteilen, um das Buch ständig verbessern zu können.

Rolf D. Schmid      Stuttgart, Dezember 2001

## Vorwort zur 2. Auflage

In den 5 Jahren, seit die 1. Auflage dieses kleinen Buchs erschien, haben sich Biotechnologie und Gentechnik stürmisch weiterentwickelt. Abzulesen ist dies zum einen an der gesteigerten Mengenproduktion fast aller traditionellen Fermentationsprodukte. So verdoppelte sich beispielsweise die Jahresproduktion von L-Glutamat in nur 5 Jahren auf ca. 1,5 Millionen to, was auf veränderte Ernährungsgewohnheiten, aber auch auf den Eintritt Chinas in die Weltwirtschaft hinweist. Zum anderen hat sich die Entschlüsselung von Genomsequenzen fortgesetzt. Unser Wissen um ihren Aufbau beruht heute auf der Sequenzinformation von mehr als einem Dutzend Pflanzen und Tieren und hunderten von Mikroorganismen. Die funktionelle Analyse von Genomen hat zu grundlegend neuen Erkenntnissen geführt, beispielsweise zur Aufklärung der Rolle von *small interfering RNAs* (siRNA); in Verbindung mit *Proteomics* und *Metabolomics* hat sie eine ganzheitliche Analyse der Lebensvorgänge mit Hilfe der Systembiologie ausgelöst. Und sollte die Vorhersage einer individuellen Genomanalyse zum Preis von etwa 1500 € eintreffen (und bis dahin um grundlegende kausale Kenntnisse für Erkrankungsursachen, Altersvorgänge und Stoffwechselstörungen erweitert werden können), so wäre der Weg für eine personenbezogene Diagnose, Therapie und Ernährungsberatung offen.

In der industriellen Biotechnologie haben die in den letzten Jahren dramatisch gestiegenen Erdölpreise und die mit der Industrialisierung des Planeten einhergehende Erwärmung der Atmosphäre in Industrie und Wissenschaft das

Gefühl verstärkt, dass zum Erhalt des „Raumschiffs Erde“ neue, nachhaltige Technologien zur Energie-Erzeugung und zur Versorgung mit Grundchemikalien entwickelt werden müssen. Bioethanol und Biodiesel als Treibstoffe, die vergleichende Bewertung von Prozessen der Chemie-Produktion mittels Ökobilanzen und der Bau der ersten „Bioraffinerien“, in denen Chemierprodukte aus nachwachsenden Rohstoffen erzeugt werden, geben klare Signale für das große Entwicklungspotenzial der „weißen Biotechnologie“.

Neben einer grundlegenden Überarbeitung aller Einträge enthält die 2. Auflage dieses Buchs deshalb auch 4 neue Stichworte: Tissue Engineering, RNA, Systembiologie und „Weiße Biotechnologie“.

Mein Dank für sehr wertvolle Informationen aus der biotechnologischen Industrieforschung gilt den Herren Waander Riethorst (Sandoz), Bernhard Hauer und Uwe Pressler (BASF), Andreas Leuchtenberger (Degussa) und Karlheinz Maurer (Henkel). Für aktuelle Informationen aus der akademischen Forschung danke ich besonders Frau Susanne Grabley (Jena), Frau Sibylle Thude (Stuttgart) und den Herren Wolfgang Wohlleben (Tübingen), Matthias Reuss, Klaus Pfizenmaier und Klaus Mauch (Stuttgart).

Mein Dank geht auch erneut an Frau Ruth Hammelehle und Herrn Bernhard Walter von der Firma epline, Kirchheim/Teck, für die ausgezeichnete grafische und drucktechnische Gestaltung sowie an Frau Dr. Romy Kirsten für die hervorragende verlagsseitige Betreuung.

Rolf D. Schmid      Stuttgart im Herbst 2005

## Vorwort zur 3. Auflage

In den 14 Jahren seit der 1. Auflage dieses Bands hat sich die Entwicklung der Biotechnologie weiter beschleunigt. Das gilt sowohl für die Wissenschaft, die mit neuen Methoden zur „synthetischen Biologie“, zum Editieren ganzer Genome oder mit *big data* aus der Massensequenzierung von Genomen die belebte Welt immer genauer erschließt, wie auch für industrielle Anwendungen – im Pharma-Bereich stehen dafür immer zahlreichere Beispiele für therapeutische Antikörper, für *companion diagnostics*, also Bausteine einer individualisierten Medizin und für aus induzierten Stammzellen regenerierte Körperzellen, im technisch-industriellen Bereich der Megatrend zu einer Bioökonomie auf Basis nachwachsender Rohstoffe.

Eine grundlegende Überarbeitung aller Einträge wird in der dritten Auflage begleitet von einer Neugliederung: die grundlegenden Disziplinen der Biotechnologie, Mikrobiologie, Biochemie, Molekulargenetik, Zellbiologie und Bioverfahrenstechnik, werden nun in einer Einleitung dargestellt – darüber hinaus werden zahlreiche neue Trends wie Algentechnologie, Epigenetik, Metagenomics, oder Glykobiologie in eigenen Einträgen behandelt. Unter „Megatrends“ finden sich nun genauere Beschreibungen der Hochdurchsatz-Sequenzierung und der „synthetischen Biologie“, aber auch Beispiele für eine individualisierte Medi-

zin oder die Bedeutung der Kohlenstoffquellen für die Bioökonomie.

Es versteht sich von selbst, daß die kurze Form eines Taschenatlas derartige Themen nur anreißen kann. Ich habe versucht, dieses Defizit durch aktuelle Hinweise auf weiterführende Literatur auszugleichen.

Mein herzlicher Dank gilt erneut meinen Kollegen und Freunden, die mich bei der Ausarbeitung der einzelnen Kapitel beraten haben. Ergänzend zu meiner Danksagung im Vorwort der 1. und 2. Auflage möchte ich hier nennen: Wolfgang Wohlleben, Universität Tübingen; Karin Benz, NMI Reutlingen; Ulrike Konrad, Protagen; Karl Maurer, ABEnzymes, Darmstadt; Bernhard Hauer, Georg Sprenger und Jürgen Pleiss, Universität Stuttgart; Ulrich Behrendt, München; Dirk Weuster-Botz, Universität München; Jörn Kalinowsky, Universität Bielefeld; Vlada Urlacher, Universität Düsseldorf und Frieder Scheller, Universität Potsdam.

Mein Dank geht erneut an Frau Ruth Hammelehle und Herrn Bernhard Walter von der Firma epline, Kirchheim/Teck, für die ausgezeichnete grafische und drucktechnische Gestaltung, sowie an Herrn Dr. Cicchetti, Herrn Dr. Sendtko und Frau Dr. Ley für die hervorragende verlagsseitige Betreuung. Frau Dr. Alexandra Prowald danke ich für die Erstellung eines ausgezeichneten Index.

Rolf D. Schmid      Stuttgart, im Herbst 2015



## Einführung

Dieser Taschenatlas wendet sich an Studierende der Biologie, Biochemie und Bioverfahrenstechnik, die einen Einstieg in die vielen Arbeitsgebiete der modernen Biotechnologie suchen. Es soll aber auch Pädagogen, Patentanwälten, Managern und Investoren ermöglichen, sich schnell ein aktuelles Bild zu machen über ein gerade interessierendes Thema der industriellen Biotechnologie und ihrer wissenschaftlichen Grundlagen. Auf 171 Farbtafeln wird dazu Wissen aus zahlreichen Einzeldisziplinen angeboten, auf der dazugehörigen Textseite erläutert und mit einem umfangreichen Literaturverzeichnis ergänzt. Viele Seitenangaben in den Texten erlauben es zudem, Grundlagenwissen und Anwendungsgebiete besser miteinander zu verbinden.

Diese grundlegend überarbeitete und um viele neue Themen ergänzte 3. Auflage ist noch immer modular aufgebaut, aber anders gegliedert. Nach einem kurzen **historischen Überblick** beginnt das Buch nun mit knappen Abrissen der Grundlagen der modernen Biotechnologie: **Mikrobiologie, Biochemie, Molekulargenetik, Zellbiologie und Bioverfahrenstechnik**. Im zweiten Teil des Buchs folgen dann Übersichten zu den vielfältigen Anwendungen der Biotechnologie bei **Lebensmitteln** und

**Lebensmittelzusatzstoffen**, bei **Industrieprodukten**, bei der **Enzymtechnologie** sowie, besonders umfangreich, auf vielen Gebieten der Medizin, z. B. bei der Herstellung von **Antibiotika**, anderen **Medikamenten**, aber auch in der **Medizintechnik**. Abgeschlossen wird dieser zweite Teil mit vielen Beispielen für die Anwendung der Biotechnologie in der **Landwirtschaft** und beim Schutz der **Umwelt**. Ein dritter Teil des Buchs behandelt die großen aktuellen **Megatrends** der Biotechnologie: dazu gehören **Genomanalysen** und die Methoden der **Bioinformatik** zur Beherrschung von "big data" ebenso wie die großen Fortschritte bei der **Zelltechnologie** und **Gentherapie**, aber auch die Fortschritte hin zu einer „**Bioökonomie**“, die eines Tages das Erdöl-Zeitalter ablösen wird. Den Abschluss des Buchs bilden fünf Seiten zu den Themen **Sicherheit und Ethik**, die sich u. a. mit Patent- und Zulassungsfragen beschäftigen.

Ich hoffe, dass es gelungen ist, die wichtigsten Grundlagen, Ergebnisse und Trends dieser sich so schnell entwickelnden Querschnittstechnologie auf wenig Raum zusammenzufassen und dem Leser/der Leserin nicht nur eine ansprechende und stimulierende Lektüre zu bieten, sondern ihn oder sie zu vertieften Studien anzuregen.



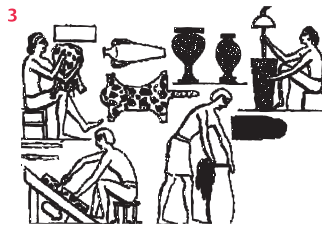
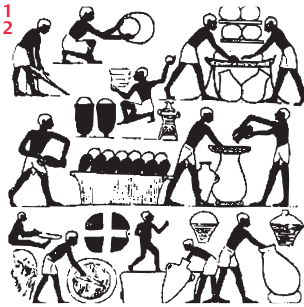
## Frühe Entwicklungen

**Geschichte.** Die Ursprünge dessen, was wir heute Biotechnologie nennen, reichen in die Vorgeschiede zurück. Vermutlich standen am Anfang Erfahrungen um den Verlust von Nahrungsmitteln durch mikrobiellen Verderb und um deren Konservierung durch Trocknen, Salzen oder Zuckern, wahrscheinlich auch der „heilige Rausch“ nach dem Genuss vergorener Getränke. Wie frühgeschichtliche Dokumente belegen, entstanden mit der Entwicklung arbeitsteiliger Stadtkulturen erste Verfahrensvorschriften, in Europa zur Herstellung von Brot, Bier, Wein und Käse und zum Gerben von Haut zu Leder, in Asien zur Gewinnung von Essig, Reiswein und fermentierter Lebensmittel wie Sauerkraut (China), Kimchi (Korea) oder Gari (Indonesien). Im Abendland waren es die Klöster mit ihrer guten Infrastruktur, die seit dem 6. Jahrhundert die Kunst des Brauens, Keltens und Backens weiterentwickelten. Der Devisen *Liquida non fragunt ieiunium* („Flüssiges bricht nicht das Fastengebot“) verdanken wir die kräftigen und alkoholreichen Starkbiere. Die moderne Biotechnologie nahm ihren Ausgang von der stürmischen Entwicklung der Mikrobiologie im späten 19. Jahrhundert und wurde im Schatten der beiden Weltkriege durch die Leistungen von Chemikern, Mikrobiologen und Ingenieuren im Umfeld der Lösemittel- und Antibiotika-Herstellung industriell etabliert. Viele großartige Entdeckungen der Biochemie, der Genetik und der Zellbiologie legten den Grundstein für die molekulare Biotechnologie, die seit ca. 1970 mit der Gentechnik, seit ca. 1980 mit der Zelltechnologie, seit ca. 1990 mit der Bioinformatik und in jüngster Zeit mit der Genom- und Proteomforschung eine Querschnitts- und Schlüsseltechnologie für das 21. Jahrhundert bildet.

**Frühe Pioniere und Produkte.** Die Biotechnologie ist eine anwendungsbezogene Wissenschaft – viele ihrer Aufgabenstellungen haben wirtschaftliche Motive. Louis Pasteur, ein französischer Chemiker, setzte erstmals 1864 das Mikroskop zur Verlaufskontrolle der Wein- und Essigherstellung ein. Mit zwei technischen Kunstgriffen – der Reinkultur von Mikroorganismen und der Sterilisation ihrer Nährmedien (Pasteurisieren) – legte er den Grundstein für die angewandte Mikrobiologie und weitete sie mit seinen Schülern auf die Erforschung und

Bekämpfung pathogener Mikroorganismen aus. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts kamen der deutsche Chemiker Otto Röhm und der Japaner Jokichi Takamine auf die Idee, Enzyme aus Schlachttierabfällen bzw. aus Kulturlösungen von Schimmelpilzen als technische Hilfsmittel einzusetzen. Röhm revolutionierte damit die Lederverarbeitung (als Enzymquelle wurde bis zu diesem Zeitpunkt Hundekot verwendet), Takamine die Verarbeitung von Malz und Stärke. Im öffentlichen Bereich war die Einführung der aeroben und anaeroben Abwasserreinigung um 1900 ein Meilenstein bei der Prävention von Seuchen. Während des 1. Weltkriegs entwickelte Carl Neuberg in Deutschland die Herstellung von Glycerin mit Backhefe, Charles Weizmann, ein russischer Emigrant jüdischer Herkunft, in England die fermentative Herstellung von Aceton durch anaerobe Fermentation von *Clostridien*-Stämmen. Beide Rohstoffe waren kriegswichtig zur Herstellung von Sprengstoffen (Nitroglycerin bzw. Cordit) und gaben der Fermentations-Industrie einen ersten Auftrieb. Die Balfour-Deklaration und die spätere Gründung des Staates Israel, dessen erster Präsident Weizmann wurde, geht unmittelbar auf dessen Verdienste im 1. Weltkrieg zurück. In der Nachkriegszeit erreichte das Koppelprodukt der Aceton-Fermentation durch Clostridien, 1-Butanol, als Lösemittel für Autolacke große Bedeutung. Die Zufallsentdeckung der antibakteriellen Wirksubstanz Penicillin durch Alexander Fleming (1922), durch Howard Florey erstmals als chemische Substanz isoliert, löste während des 2. Weltkriegs die industrielle Produktion von Antibiotika aus. 1950 hatte man bereits über 1000 verschiedene Antibiotika isoliert, von denen viele in großer Menge für die Humanmedizin und zunehmend auch für die Tierproduktion und den Pflanzenschutz eingesetzt wurden. Seit ca. 1950 begann die Industrialisierung der analytischen Biotechnologie, bei der man für die hochselektive Detektion von Metaboliten in Körperflüssigkeiten oder Lebensmitteln zuerst Enzyme, später Antikörper verwendete. Ab ca. 1965 diskutierte man, im Schatten der Ölkrise und der Bevölkerungsexplosion, die Konversion von Biomasse zu den Energieträgern Ethanol und Methan und die Herstellung von Einzellerprotein. Auch jetzt, 2014, sind Bioraffinerien und Biotreibstoffe aktuelle Themen.

## „Biotechnologie“: frühgeschichtliche Beispiele



- 1 Bierbrauen
- 2 Brotbacken
- 3 Gerben

frühge-  
schichtlich

zuckerhaltige Nahrungsmittel werden zu Alkohol vergoren

durch Milchsäure- und Hefegärung entstehen Sauermilch- und Sauerteigprodukte  
Haut wird mit Kot zu Leder gebeizt

1650	Orléans-Verfahren zur Essigherstellung
um 1680	Antonius Leuwenhoek beobachtet Bakterien durch die Lupe
1867	Louis Pasteur trennt Bierhefen von Essigsäurebakterien ab
um 1890	Louis Pasteur, Robert Koch entwickeln die ersten Vakzinen
1900	Jokichi Takamine entwickelt bakterielle $\alpha$ -Amylase als technisches Enzym
1908	Otto Röhm setzt tierische Proteasen für Waschmittel und Lederhilfsmittel ein
1916	Charles Weizmann entwickelt einen Gärprozeß zur Herstellung von Butanol und Aceton
ab 1920	Citronensäure wird durch Oberflächenfermentation von <i>Aspergillus niger</i> hergestellt
1928/29	Alexander Fleming entdeckt das Penicillin
1943	Selman Waksman entdeckt das Streptomycin
seit 1957	Glutaminsäure wird durch Fermentation von <i>Corynebacterium glutamicum</i> hergestellt
ab 1960	mikrobielle Proteasen werden Waschmitteln zugesetzt
ab 1965	mikrobielles Rennet als Labersatz bei der Käsebehandlung
ab 1970	enzymatisch hergestellter „high-fructose corn syrup“ ersetzt Rohrzucker in Softdrinks
1972/73	Stanley Cohen und Herbert Boyer entwickeln die in-vitro Rekombination von DNA, Plasmidvektoren
1975	Cesar Milstein und Georges Köhler stellen mit Hybridoma-Zellen monoklonale Antikörper her
ab 1977	rekombinante Proteine können in Bakterien hergestellt werden
ab 1982	erste transgene Pflanzen (Herbizid-Resistenz) und Tiere („knock-out“ Modelle)
1985	Kary Mullis entwickelt mit der PCR eine schnelle Methode zur DNA-Amplifikation
1995	transgene Tomaten werden in den USA und in Grossbritannien zum Verkauf zugelassen
seit 1995	Versuche zur Gentherapie am Menschen
1996	das Genom der Backhefe wird vollständig aufgeklärt
1998	das Schaf Dolly, ein genetisch identischer Klon seiner Mutter, wird geboren
1998	in den DNA-Datenbanken ist die Sequenzinformation von 2 Mrd. Basen gespeichert
1999	das Drosophila-Genom mit 1,6 Mrd. bp wird innerhalb von 4 Monaten sequenziert
1999	humane Stammzellen werden in Zellkultur vermehrt
1999	das Marktvolumen rekombinant hergestellter Pharma-Proteine überschreitet 10 Mrd. US-\$ pro Jahr
2001	Craig Venter's Unternehmen Celera und das internationale Humangenomprojekt-Konsortium (HGP) legen zeitgleich eine Skizze des menschlichen Genoms vor
2008	die USA stellen bereits über 30 Mrd. l Bioethanol aus Maisstärke her
2012	Shinya Yamanaka, Kyoto, erhält den Nobelpreis für die Entwicklung einer Technologie zur Umwandlung körpereigener menschlicher Stammzellen in ausdifferenzierte Zelltypen (iPS-Technologie)
2014	auf 180 Mill. ha landwirtschaftlicher Nutzfläche werden transgene Pflanzensorten angebaut

## Biotechnologie heute

**Gentechnik und Zellbiologie.** 1973 gelang es Stanley Cohen und Herbert Boyer in San Francisco zum ersten Mal, ein fremdes Gen gezielt in einen Wirtsorganismus zu übertragen und dort zur Expression zu bringen. Von da ab dauerte es etwa 10 Jahre, bis das erste gentechnisch erzeugte Medikament zugelassen wurde. Heute sind hunderte gentechnisch hergestellter Medikamente und Therapeutika zugelassen, darunter Produkte wie Insulin (bei Diabetes), Erythropoietin (bei Blutarmut), Faktor VIII (bei Bluterkrankheit) und  $\beta$ -Interferon (bei multipler Sklerose), rekombinante Antikörper und Vakzine – und viele weitere befinden sich in der Entwicklung. Stand in den Anfangsjahren die medizinische Forschung im Mittelpunkt, so verfiel man bald darauf, die neuen gentechnischen Methoden auch auf landwirtschaftliche Fragestellungen anzuwenden. So züchtete man transgene Pflanzensorten, die Resistenz-Faktoren gegen Herbizide oder Insektenfraß enthalten. In der chemischen Industrie wächst die Zahl der Syntheseschritte mit Hilfe von Mikroorganismen oder Enzymen (Biokatalyse), seit diese gentechnisch an die industriellen Erfordernisse angepasst werden können. Aus nachwachsenden Rohstoffen erzeugte Biopolymere beginnen, petrochemisch erzeugte Kunststoffe zu ersetzen und begründen damit eine „Bioökonomie“, zu der auch neue Energieträger wie Bioethanol, Biogas oder Biodiesel gehören werden. Sie verändern das Gesicht der Landwirtschaft in großem Stil. Im Mittelpunkt des wissenschaftlichen wie auch des medizinischen Interesses stehen heute die Genomforschung und die Zelltechnik. Angetrieben von immer leistungsfähigeren Geräten und der Rechenkraft von Supercomputern, ist die Sequenzierung eines menschlichen Genoms bereits fast Routine. Man nutzt Genom-Daten, um durch funktionelle Genomforschung Aufschluss über die molekularen Ursachen komplexer Krankheitsbilder zu erhalten, und mit Gentherapie unternimmt man Versuche, kranke durch gesunde Gene zu ersetzen. Auch die Tier- und Pflanzenzucht kommt durch genomische Informationen immer schneller voran. Können Pflanzen bereits seit ca. 50 Jahren aus undifferenzierten Zellkulturen regeneriert werden, so ist das bei menschlichen Zellen seit

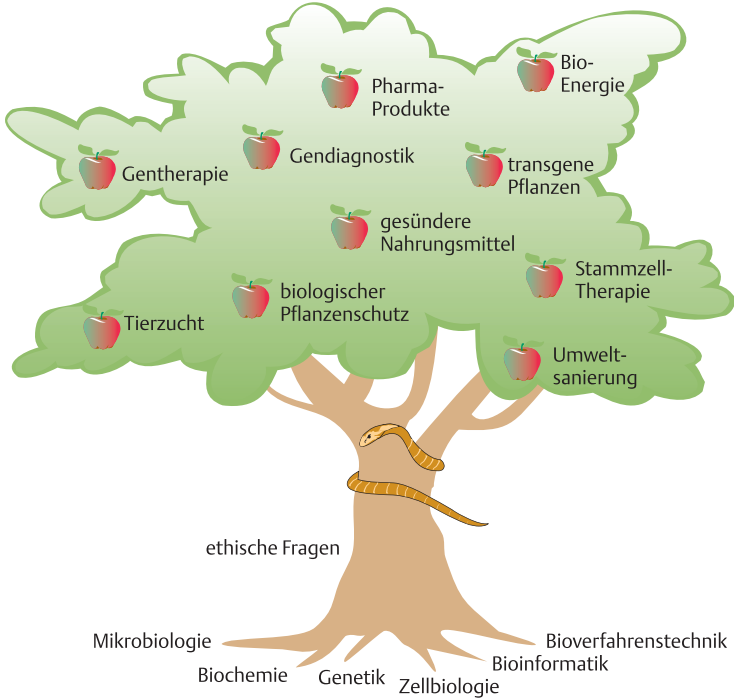
einigen Jahren mit embryonalen oder induzierten pluripotenten Stammzellen ebenfalls möglich, woraus sich völlig neue Ansätze für eine „Reparatur“ kranker Gewebe ergibt.

**Akzeptanz.** Das 1998 geborene Schaf Dolly war das erste aus den Körperzellen der Mutter klonierte und mit dieser genetisch identische Lebewesen. Die Stoßrichtung derartiger Forschungsrichtungen, z. B. der Embryonenforschung, und die atemberaubende Schnelligkeit des Fortschritts hat viele gesellschaftliche Diskussionen in Gang gesetzt. In welchem Zellstadium soll der Schutz menschlichen Lebens beginnen? Wie soll der Einzelne, die Gesellschaft und die Versicherungswirtschaft mit deterministischen Einsichten in das Krankheitsrisiko eines Individuums umgehen? Wie verändern erfolgreiche genetische Therapien die Altersstruktur einer Gesellschaft? Welche ökologische Risiken lösen wir mit einem mutwilligen, vorrangig ökonomisch begründeten Eingriff in die biologische Diversität aus? Welche Konsequenzen haben Biotechnologie und Gentechnik für die Entwicklungsländer?

**Grundlagen.** Die vielfältigen und ständig zunehmenden Anwendungen der Biotechnologie und der Gentechnik werden im Hauptteil dieses Taschenbuchs behandelt, gefolgt von aktuellen „Megatrends“ (2014), zu denen auch die Bioinformatik gehört. Im ersten Teil sollen dagegen die multidisziplinären Grundlagen der Biotechnologie skizziert werden. Der historischen Entwicklung entsprechend, ist dies zuerst einmal die Mikrobiologie. Ihr folgen wesentliche Aspekte der Biochemie, der Lehre von der Chemie lebender Organismen, von ihrem Stoffwechsel und dessen Regulation. Eine wesentliche Eigenschaft von Lebewesen ist ihre Fähigkeit zur Vermehrung – deshalb werden die Grundlagen der Molekulargenetik und der Gentechnik ausführlich dargestellt. Die Biologie höherer Zellen und um ihr Zusammenspiel in vielzelligen Organismen ist thematischer Schwerpunkt der Zellbiologie. Schließlich benötigen alle industriellen Anwendungen der Biotechnologie und der Gentechnik einen Produktionsschritt – dies ist die von Ingenieuren geprägte Disziplin der Bioverfahrenstechnik. Es versteht sich von selbst, dass diese umfangreichen Wissensgebiete in einem Taschenbuch nur angerissen werden können. Zu beinahe jeder Themenseite wird deshalb auf weiterführende Literatur verwiesen.

## Themen

Gesundheit • Ernährung • Energie  
umweltfreundliche Technologien • nachhaltige Landwirtschaft



## Wissenschaftliche Grundlagen

### Gentechnik/Genomforschung

- rekombinante Produkte
- individualisierte Medizin
- Gendiagnostik und Gentherapie
- Pflanzen- und Tierzucht
- synthetische Biologie

### Bioinformatik

- Datenbanken
- Megadaten-Analyse
- metabolic engineering
- Systembiologie

### Mikrobiologie

- Antibiotika usw.
- Enzyme
- Starterkulturen
- Biogas

### Zellbiologie

- Pharma-Wirkstoffe
- Immun-Therapeutika
- therapeutische Antikörper
- Stammzell-Forschung

### Biochemie

- Naturstoffe
- Stoffwechsel
- Strukturbiologie
- Proteomics

### Bioverfahrenstechnik

- Produktionsverfahren mit Zellen oder Enzymen
- Abwasserreinigung
- Bioenergie

## Viren

**Allgemeines.** Viren sind infektiöse Partikel ohne eigenen Stoffwechsel. Ihr genetisches Programm ist entweder in DNA oder RNA niedergelegt, deren Replikation mit Hilfe lebender Wirtszellen erfolgt. Bei der Vermehrung des Virus wird meist eine Protein-Hülle (Capsid) gebildet, die außerhalb der Wirtszelle die virale Nucleinsäure umschließt (Viruspartikel, Nucleocapsid). Viren können die meisten lebenden Organismen infizieren, sind dabei aber fast immer wirtsspezifisch und oft sogar auf bestimmte Gewebe oder Zellen spezialisiert. Man unterscheidet Viren nach ihrer Wirtsspezifität, ihrer Morphologie, dem Nucleinsäure-Typ (DNA/RNA) und dem Aufbau des Capsids. In der medizinischen und veterinärmedizinischen Forschung spielt die Diagnose und Behandlung von Virus-Erkrankungen wie AIDS (HI-Virus), Vogelgrippe (H5N1-, H7N9-Virus), hämorrhagischem Fieber (Ebola-Virus) oder Rinderpest (Morbillivirus) eine sehr wichtige Rolle (→248). In der Biotechnologie verwendet man Viren zur Entwicklung von Komponenten-Vakzinen (→250) und zur Herstellung von Vektoren und Promotor-Elementen, z. B. für die Gentherapie und die Expression von Genen in tierischen Zellkulturen.

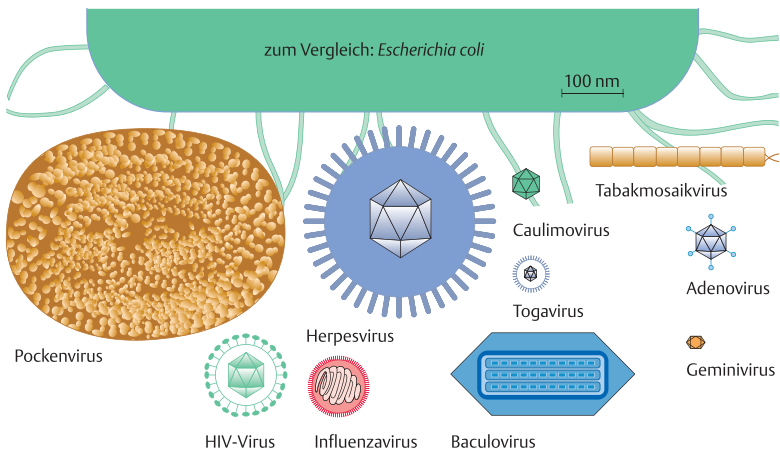
**Viren für Experimente am Tier.** Die ersten Klonierungsexperimente mit Tierzellen führte man 1979 mit einem Vektor auf der Grundlage des *simian virus 40* (SV40) durch (→98). Das Virus infiziert verschiedene Säugetiere und kann dabei lytische (Zell-lysierende) oder lysogene (verzögert Zell-lysierende) Cyclen durchlaufen. Sein ca. 5,2 kb großes Genom enthält „frühe Gene“ für die DNA- und „späte Gene“ für die Capsid-Synthese. Expressionsvektoren auf der Grundlage des SV40-Virus enthalten dessen Replikationsursprung (*ori*), häufig auch eine von diesem Virus abgeleitete Promotor- und Transkriptions-Terminationssequenz (Poly-Adenylierungssequenz). Für die Transfektion von Mauszellen haben sich Konstrukte auf der Grundlage des bovinen Papillomvirus (BPV) bewährt. Sie verwandeln sich bei der Infektion in ein Viel-Kopien-Plasmid, das bei der Zellteilung auf die Tochterzellen weitergegeben wird. Bei der Gentherapie mit attenuierten Viren bevorzugt man Retro-, Adeno- und Herpesviren (→304). Retroviren, z. B. das HIV-Virus, enthalten ein

RNA-Genom. Sie infizieren sich teilende Zellen, wobei eine von ihrem Genom kodierte reverse Transkriptase das RNA-Genom in cDNA umschreibt. Diese wird dann im Wirtsgenom integriert und dirigiert dort mittels starker Promotoren die Bildung von Capsid-Proteinen und viraler mRNA. Mit replikationsdefekten Retrovirus-Vektoren wurden bereits mehrere hundert Gentherapie-Versuche erfolgreich abgeschlossen, die verpackbare Fremd-DNA (*insert*) ist aber klein. Demgegenüber liegt die Klonierungskapazität von Adenoviren für fremde DNA bei 28 kb. Adenoviren infizieren auch Zellen, die sich nicht teilen, ihre DNA integriert aber nicht in das Chromosom der Wirtszelle. Für die Gentherapie neuronaler Zellen bei Krankheitsbildern wie Alzheimer- und Parkinson-Krankheit untersucht man *Herpes simplex*-Vektoren. Ihr großes DNA-Genom von 152 kb erlaubt den Einbau fremder DNA-Abschnitte > 20 kb. Auch Vaccinia-Viren kommen bei der Gentherapie zum Einsatz. Sie haben eine ähnlich große Klonierungskapazität und befallen viele Zelltypen.

**Viren für Experimente an Pflanzen.** Die meisten Pflanzenviren bestehen aus RNA (→280). Man kennt nur zwei Gruppen von DNA-Viren, die höhere Pflanzen infizieren: Caulimoviren haben ein sehr enges Wirtsspektrum: sie infizieren nur Kreuzblütler wie Rüben und einige Kohlsorten. Ihr geringes Capsid-Volumen beschränkt die Gesamtgröße des Genoms und damit der verpackbaren Fremd-DNA. Geminiviren infizieren wichtige Nutzpflanzen wie Mais und Weizen, was das Risiko ihrer Nutzung erhöht. Außerdem macht ihr Genom während des Infektionszyklus zahlreiche Umordnungen und Deletionen durch, wodurch die intakte Expression fremder DNA-Inserts erschwert wird.

**Baculoviren** infizieren Insekten, nicht aber Wirbeltiere. Nach Infektion verursachen sie die Bildung eines kristallinen Proteins (Polyhedrin), das dann über 50% des Gesamtproteins der Insektenzelle ausmacht. Der Polyhedrin-Promotor wird deshalb in Verbindung mit Zellkulturen von *Spodoptera* (einem Schmetterling) zur heterologen Expression von Proteinen verwendet. Vorteilhaft ist dabei, dass die posttranslationale Glykosylierung (→262) derjenigen bei Wirbeltieren ähnelt. Zur Züchtung transgener Seidenraupen (*Bombyx mori*) wird das Kernpolyedervirus BmNPV eingesetzt.

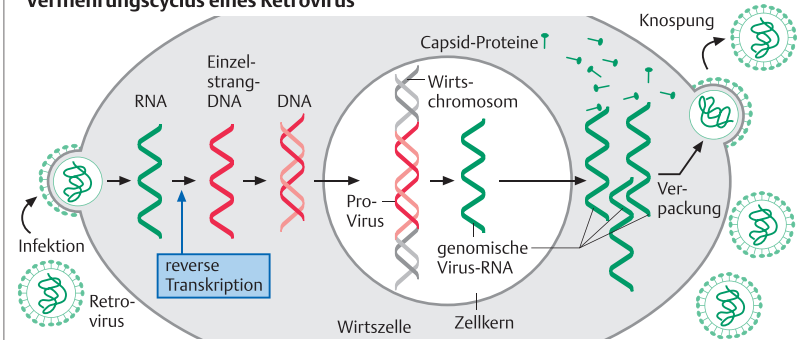
## Formen



Viren	Wirt	Erkrankung	Verpackung	Nucleinsäure
Pocken	Mensch, Haustier	Pocken	komplexe Hülle	lineare DNA, d
Hepatitis B	Mensch	Hepatitis B	polyedrisches Capsid	circuläre DNA, d
Toga	Mensch	Masern	polyedrisches Capsid	(+)-RNA, e
Herpes	Mensch, Vögel	Gürtelrose u. a.	polyedrisches Capsid, Hülle	lineare DNA, d
HIV	Mensch, Primaten	AIDS	runde Hülle	2 x (+)-RNA, e
Influenza	Mensch, Säuger	Grippe	helikale Hülle	(-)-RNA, segmentiert
Adeno	Mensch	Erkältung	polyedrisches Capsid	lineare DNA, d
Papilloma	Rind	Warzen	polyedrisches Capsid	circuläre DNA, d
Tabakmosaik	Tabakpflanze		polyedrisches Capsid	RNA, e
Caulimo	Kohlarten		polyedrisches Capsid	circuläre DNA, e
Gemini	Dikotyledonen		Doppel-Polyeder	circuläre DNA, e
Baculo	Insekten		polyedrisches Capsid	circuläre DNA, d

e = Einzelstrang, d = Doppelstrang, + = sense-Richtung, - = antisense-Richtung

## Vermehrungszyclus eines Retrovirus



## Bakteriophagen

**Allgemeines.** Viren, die Bakterien befallen, nennt man Bakteriophagen oder kurz Phagen. Sie werden vom *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) klassifiziert. Wie Metagenom-Analysen ( $\rightarrow 74$ ) gezeigt haben, kommen sie in großer Zahl in der Umwelt vor. Der Einsatz von Phagen wird seit langem als Therapie bei Infektionskrankheiten untersucht. Bei der Fermentation, z. B. bei der Herstellung von Starterkulturen ( $\rightarrow 114$ ), muss ein Befall mit Phagen verhindert werden. Dazu selektiert man meist Phagen-resistente Stämme. In der Gentechnik leisten Phagen wertvolle Dienste bei der Entwicklung von Vektoren und Promotoren für die Klonierung, bei der Gen-Sequenzierung und bei der Herstellung von Gen- und Protein-Bibliotheken ( $\rightarrow 62, 64, 68$ ). Da viele Klonierungsarbeiten mit *Escherichia coli* als Wirtsorganismus durchgeführt werden, spielen dort *E. coli*-spezifische Phagen ( $\lambda$ , M13, Q $\beta$ , T-Phagen) eine besonders wichtige Rolle.

**Der  $\lambda$ -Phage** befällt *E. coli*. Als temperenter Phage kann er dabei 2 Wege einschlagen: entweder wird seine lineare Doppelstrang-DNA (48,5 kbp, ca. 1 % des *E. coli*-Chromosoms) extrachromosomal vermehrt, wobei es zur Lyse kommt („lytischer Cyclus“), oder sie wird in das *E. coli*-Genom integriert (lysogene Zellen mit latenten Pro-Phagen) und mit diesem repliziert. Durch Temperaturerhöhung, UV-Strahlen oder andere Stressfaktoren wird der Prophage aus dem *E. coli*-Genom ausgegliedert und virulent, die Zelle lysiert. Eine für die Gentechnik wichtige Eigenschaft ist, dass sowohl die Bildung der ringförmigen  $\lambda$ -DNA wie ihre Integration ins *E. coli*-Genom an den *cos*-Stellen erfolgt (kohäsive oder klebrige Enden von je 12 ungepaarten Nucleotiden, die auch als Erkennungssignal für das Genprodukt A, eine Endonuclease, dienen). Nach Replikation der  $\lambda$ -DNA zu einem Concatemer aus linearen, aneinandergereihten  $\lambda$ -Genomen schneidet die Endonuclease A an den *cos*-Stellen und leitet damit die Verpackung der DNA in sein Capsid ein. Vom  $\lambda$ -Phagen abgeleitet sind die Cosmide zur Herstellung von Genbanken und die Familie der  $\lambda$ -Vektoren, z. B.  $\lambda$ EMBL4, die durch Temperaturerhöhung induziert werden können.

**Der M13-Phage** befällt ebenfalls *E. coli*, ist aber völlig anders aufgebaut. Er enthält

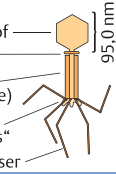

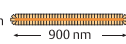

einen DNA-Einzelstrang von ca. 6,4 kb, der nach Infektion von *E. coli* die Synthese des komplementären Strangs dirigiert. Die doppelsträngige Phagen-DNA wird nicht in das *E. coli*-Genom eingebaut, sondern im Cytoplasma repliziert und kontinuierlich freigesetzt (1000 Phagenpartikel/Zelle). Bei der Zellteilung wird sie an die Tochterzellen weitergegeben (ca. 100/Zelle). Gene, die in einen M13-Vektor einkloniert wurden, kann man als einzelsträngige DNA erhalten – eine wertvolle Eigenschaft für die klassische DNA-Sequenzierung ( $\rightarrow 56$ ). Vor der Einführung der PCR-Methoden dienten M13-Vektoren auch zur gerichteten Mutagenese von Proteinen.

**T-Phagen** kommen in sieben unterschiedlichen Typen vor. In der Gentechnik verwendet man häufig zwei vom Genom der T-Phagen kodierte Enzyme: die DNA-Ligase des T4-Phagen, die DNA-Fragmente sowohl mit klebrigen wie mit glatten Enden verknüpft, und die DNA-Polymerase des T7-Phagen, die DNA am Einzelstrang polymerisiert und bei der Gensequenzierung nach Sanger-Coulson zum Einsatz kommt. Den Promotor der T7-RNA-Polymerase verwendet man u. a. zur Expression in *E. coli*.

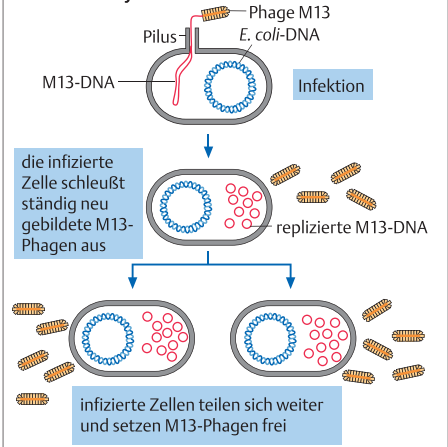
**Phagen anderer Bakterien.** Unter den weit über 1000 klassifizierten Phagen (Viren insgesamt: über 2800) finden sich > 300 für Enterobakterien, > 230 für Bacteriococci und jeweils > 150 für Actinomyceten und Bacillen. Für Pseudomonaden wurden ca. 100, für Lactobacillen ca. 40 Phagen beschrieben. Eine erst jüngst beschriebene Gruppe von insgesamt 13 Phagen, die *Ligamenvirales*, infizieren Archaeobakterien. Nach Bau und Funktion entsprechen diese Phagen den verschiedenen Bakteriophagen von *E. coli* und anderen Viren. Wie diese können sie virulent oder temperent sein. Phagen für Lactobacillen sind in Molkerei-Betrieben ein großes Risiko bei der Herstellung von Milchprodukten. Resistente Starterkulturen sind durch Plasmid-kodierte Mechanismen in der Lage, die Adsorption oder Replikation dieser Phagen zu verhindern. Unter den 5 Gruppen der *Bacillus*-Phagen wurden 105 und SPO2 häufig für Transformationsversuche, PBS1 dagegen zur Erstellung der Genkarte von *B. subtilis* verwendet. Phage M3112 ist der bevorzugte Vektor für die Transformation von Pseudomonaden, SV1 und C31 für die Transformation von Streptomyceten.



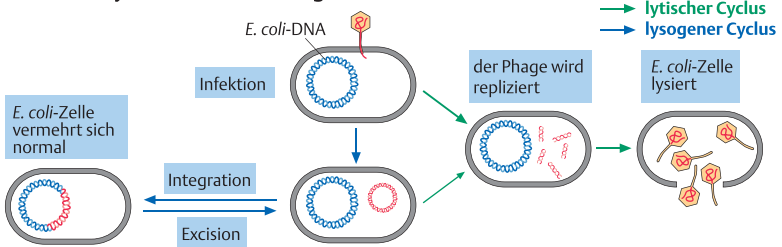
## E. coli-Phagen (Auswahl)

Name	Form	genetisches Material
<b>T2 und T4</b>		DNA (Doppel-Strang)
<b>Lambda (<math>\lambda</math>)</b>		DNA (Doppel-Strang)
<b>M13</b>		DNA (Einzel-Strang)
<b>MS2</b>		RNA

## Infektionscyclus von M13




## Infektionscyclus des Lambda-Phagen



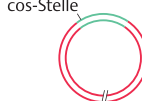
### $\lambda$ -DNA in gestreckter Form

linkes klebriges Ende      rechtes klebriges Ende



### $\lambda$ -DNA in Ringform

cos-Stelle



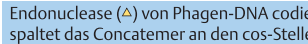
cos      Phage 3      Phage 2      Phage 1



Concatemer wird an der  $\lambda$ -DNA abgerollt

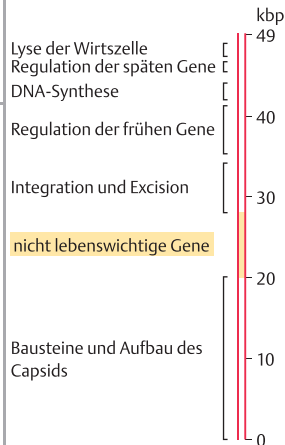


Endonuclease ( $\Delta$ ) von Phagen-DNA codiert, spaltet das Concatemer an den cos-Stellen



aus gestreckten  $\lambda$ -DNA-Molekülen entstehen neue Phagen

### Genkarte des $\lambda$ -Phagen





## Mikroorganismen

**Allgemeines.** Mikroorganismen spielen eine Schlüsselrolle im Stoffkreislauf. Sie sind als Destruenten am Abbau vieler Verbindungen beteiligt. Dieser Vorgang erfolgt sowohl in der Umwelt wie in Symbiose mit anderen Lebewesen (Beispiele: Flechten, Darm- und Pansenbakterien). Als Pathogene bedrohen Mikroorganismen die Gesundheit anderer Organismen. In der Biotechnologie dienen für den Menschen ungefährliche Mikroorganismen zur Herstellung zahlreicher Produkte wie Citronensäure, Antibiotika, Xanthan oder Enzyme, zur aeroben und anaeroben Reinigung von Abwasser, Klärschlamm, Böden und Luft und als Wirtsorganismen zur Synthese rekombinanter Proteine. Aufgrund ihres verhältnismäßig einfachen Aufbaus, des breiten Methodenspektrums zur Herstellung von Mutanten und der kurzen Generationszeit dienen sie als Modell-Organismen für die Untersuchung biochemischer, genetischer und physiologischer Vorgänge und als bevorzugter Wirt für die technische Herstellung rekombinanter Produkte. Ihr völlig unterschiedlicher Zellaufbau erlaubt eine Unterscheidung in prokaryotische und eukaryotische Mikroorganismen. Die Prokaryoten unterteilt man weiter in Eubakterien und Archaeobakterien (> 10 000 vollständig charakterisierte Stämme).

**Eubakterien** sind einzellige Lebewesen. Sie vermehren sich durch Teilung. Ihr Zelldurchmesser liegt meist in der Größenordnung von 1 µm. Sie besitzen keinen Zellkern, ihre DNA ist in einem Nucleoid geknäuel. Häufig ist ein Teil ihrer genetischen Informationen auf nicht-chromosomalen Elementen, sog. Plasmiden, niedergelegt (→44). Plasmide können durch horizontalen Gentransfer auf andere Bakterien übertragen werden – ein für den Menschen nützlicher Effekt bei der natürlichen Evolution von Abbaupotenzialen für xenobiotische Verbindungen in der Umwelt und der Klärtechnik, aber eine große Gefahr bei der Entwicklung von Resistenzen gegen Antibiotika. Ihre aus Peptidoglykan aufgebaute Zellwand ist bei Gram-negativen Bakterien komplexer aufgebaut als bei den Gram-positiven und ist häufig von einer Schleimschicht umgeben, aus der bei vielen Bakterien Geißeln herausragen, die die Beweglichkeit des Organismus sicherstellen. Im Cytoplasma können Speicherstoffe

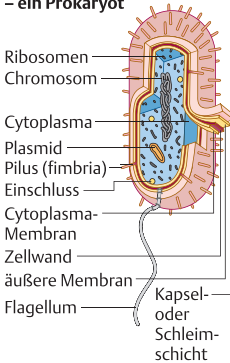
eingelagert sein, z. B. Polyhydroxybuttersäure oder Polyphosphat. Eubakterien zeichnen sich durch das Potenzial zu ungewöhnlich zahlreichen Varianten des Stoffwechsels aus, wodurch sie in der Lage sind, eine große Zahl von Lebensräumen zu besiedeln. Dabei überraschen sie immer wieder mit einzigartig evolvierten Proteinen und Cofaktoren. So ist beispielsweise die Purpurmembran der Halobakterien eine auf diese begrenzte funktionelle Einheit, die Ähnlichkeiten zur Photosynthese und zum Sehvorgang bei höheren Organismen aufweist.

**Archaeobakterien.** (Archaea) stehen vermutlich den ältesten Formen des Lebens auf der Erde nahe. Ihre Spuren wurden in mehrere hundert Millionen Jahre alten Formationen nachgewiesen. Sie leben häufig ohne Sauerstoff und sind meist auf die Besiedlung sehr spezieller Biotope spezialisiert. Beispielsweise sind sie die wichtigste Gruppe von Bakterien, die aus Essigsäure Methan bilden – ein wichtiger biotechnologischer Schritt bei der anaeroben Schlammfäulung (→288). Von den Eubakterien unterscheiden sie sich durch strukturelle und genetische Merkmale, beispielsweise durch den Aufbau ihrer Zellmembranen aus Etherlipiden anstelle der sonst üblichen Phospholipide. Die Funktion ihrer Enzyme ist oft an extreme Standorte angepasst, was man in der Technik ausnutzen kann. So wird eine DNA-Polymerase aus einem Tiefseebakterium (*Pyrococcus furiosus*) für besonders fehlerarme PCR-Reaktionen eingesetzt (→50).

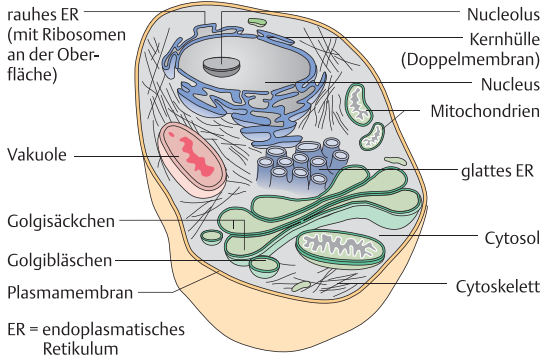
**Hefen und Pilze.** Alle Hefen und Pilze (ca. 70 000 Stämme) sind Eukaryoten. Im Gegensatz zu den Bakterien ist ihre Zellwand aus Chitin, selten auch aus Cellulose aufgebaut. Fast alle Pilze sind heterotroph und leben aerob. Die großen Unterschiede in ihrer Vermehrung bieten den besten Ansatz zu ihrer Klassifizierung. Der Vegetationskörper der Pilze ist ein aus *Hyphen* bestehendes Fadengeflecht (*Mycel*), das sich asexuell oder sexuell vermehren kann. Die asexuelle Vermehrung geschieht meist durch Sporenbildung, gelegentlich auch durch Knospung. Die sexuelle Vermehrung der niederen Pilze (*Phycomyceten*) erfolgt durch Gameten, der höheren Pilze durch Fruchtkörper, die als Schlauch (*Ascomyceten*) oder Ständer (*Basidiomyceten*) geformt sind. Hefen und Pilze begleiten die heutigen Verfahren der Biotechnologie schon seit der Frühgeschichte des Menschen.

## Mikroorganismen

### *Escherichia coli* – ein Prokaryot

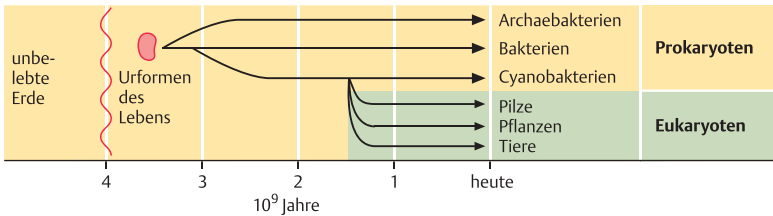


### *Saccharomyces cerevisiae* – ein Eukaryot



	<i>E. coli</i>	<i>S. cerevisiae</i>	zum Vergleich: Pflanzen- und Tierzellen
Zellkern, Organellen	nein	ja	ja
Durchmesser [ $\mu\text{m}$ ]	~ 1	~ 10	100
Volumen [ $\mu\text{m}^3$ ]	~ 1	~ 1000	> 10 000
Atmung [ $\mu\text{L O}_2/\text{mg TS} \cdot \text{h}$ ]	1000	100	10
Generationszeit [h]	0,3	1,5	> 20
Gene	~ 4 300	~ 6 400	> 30 000

## Stellung der Mikroorganismen in der Evolution



## Archaeobakterien, Bakterien und Eukaryoten (z. B. Pilze)

	Archaeobakterien	Eubakterien	Pilze, Hefen
Zelltyp	prokaryotisch	prokaryotisch	eukaryotisch
Zellwand	Heterosaccharid oder Glykoprotein	Peptidoglykan	Glucan, Chitin
Membranlipide	Etherlipide aus Isopren-Bausteinen	Phospholipide	Phospholipide
Initiator-tRNA	Methionin	Formylmethionin	Methionin
genetisches Material	kleines zirkuläres Chromosom, Plasmide Histon-artige Proteine	kleines zirkuläres Chromosom, Plasmide	komplexer Kern mit > 1 großen, linearen Chromosom, Histone
RNA-Polymerase	komplex	einfach	komplex
Größe des Ribosoms	70S	70S	80S

## Bakterien

**Allgemeines.** Bakterien kann man durch eine Vielzahl morphologischer, biochemischer und genetischer Analysemethoden sowie durch ihre Nährstoffansprüche unterscheiden. Sie können nach einem seit 1980 international vereinbarten *Bacteriological Code* verbindlich in Genera und Species eingeteilt werden. Er enthält derzeit etwa 2200 Genera- und 11 500 Species-Namen. Molekulargenetische Analysen von ribosomaler RNA aus Umweltpollen lassen allerdings vermuten, dass die Zahl der bisher nicht kultivierten und charakterisierten Bakterien wesentlich größer ist ( $\rightarrow 74$ ).

**Eubakterien.** Die älteste Einteilung der Eubakterien beruht auf ihrer Morphologie. Bereits mit Hilfe des Lichtmikroskops kann man Stäbchen, Kokken und Spirillen unterscheiden, ferner die Bildung von Zellverbänden (Filamente, Kolonien) und strukturelle Details wie Sporen und Geißeln. Färbemethoden erlauben eine weitere Differenzierung. So gelingt mit der Anfärbung nach H. C. Gram bei den Prokaryoten eine Unterscheidung nach Zellwand-Strukturen: Gram-positive Bakterien haben eine dicke Murein-Zellwand und nur eine Zellmembran, Gram-negative dagegen eine äußere und eine innere Zellmembran, die einen periplasmatischen Raum einschließen. Auf der äußeren Zellmembran sitzt eine dünne Murein-Zellwand, aus der Lipopolysaccharide herausragen. Physiologische und biochemische Kriterien führen zu einer noch genaueren Unterteilung. Die wichtigsten Merkmale sind:

**Verhalten gegenüber Sauerstoff:** man unterscheidet, ob die Zellen unter aeroben, anaeroben oder unter beiden Bedingungen wachsen.

**Form der Energiegewinnung:** sie kann durch Photosynthese (phototroph), Atmung oder Gärung (chemotroph) erfolgen.

**Bevorzugte Wasserstoff-Donatoren:** organotrophe Mikroorganismen verwenden organische, lithotrophe anorganische Verbindungen wie  $H_2$ ,  $NH_3$ ,  $H_2S$ ,  $S$ ,  $CO$ ,  $Fe^{2+}$  usw.

**Kohlenstoff-Quelle:** autotrophe Mikroorganismen fixieren  $CO_2$ , heterotrophe beziehen Kohlenstoff aus organischen Verbindungen,

**Verhältnis zu anderen Organismen:** man unterscheidet zwischen saprophytischem (autonomen) und parasitischem Stoffwechsel (abhängig von einem Wirtsorganismus). Auch der Befall durch bestimmte Phagen kann zur Differenzierung dienen (*phage typing*).

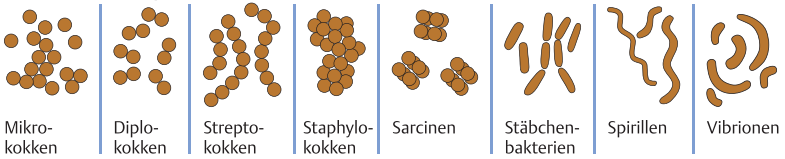
**Anpassung an Standorte:** mesophile Mikroorganismen wachsen unter normalen Bedingungen, während Extremophile an Standorte mit extremen Bedingungen (Temperatur, Druck, pH, Salzgehalt usw.) angepasst sind. Zelleinschlüsse, Pigmentierungen, chemische Komponenten der Zellwand und der Zellmembran (Fettsäure-Zusammensetzung), die immunologische Differenzierung der Oberflächenantigene (Serologie) und die Empfindlichkeit gegen Antibiotika bieten weitere phänotypische Differenzierungsmöglichkeiten. Daneben treten immer häufiger genetische Charakterisierungsmerkmale. Eröffnet die Basenzusammensetzung der DNA (GC-Gehalt) bereits Anhaltspunkte für eine grobe Differenzierung, so ermöglicht die nahezu exponentiell zunehmende Sequenzierung vollständiger Bakterien-Genome eine Differenzierung in allen Details. Als eine besonders wertvolle Methode zur Klassifizierung und zur Bestimmung evolutiver Zusammenhänge wurde bereits 1972 die Sequenzierung ribosomaler RNA erkannt, vor allem der 16S-, 18S- und 23S-rRNA, die während der gesamten Evolution stark konservierte Bereiche aufweist ( $\rightarrow 74$ ). Sie legt drei Grundtypen des Lebens nahe: die Archae- und Eubakterien (die Prokaryoten), und die Eukaryoten.

### Charakterisierung und Taxonomie.

Der schnellen Identifizierung von Mikroorganismen kommt im klinischen Alltag, aber auch in der Veterinärmedizin, bei der Lebensmittel-Herstellung und als Voraussetzung für das sichere Arbeiten im Labor eine große Bedeutung zu. Neben mikroskopischen und biochemischen Untersuchungen wie der „bunten Reihe“, der Charakterisierung aufgrund der Fähigkeit zum Wachstum auf verschiedenen Nährböden, benutzt man zunehmend die DNA-Analytik, z. B. mit Taxon-spezifischen DNA-Sonden. Die taxonomische Einordnung eines Stamms ist nicht immer trivial und erfordert die Abwägung zahlreicher Merkmale.

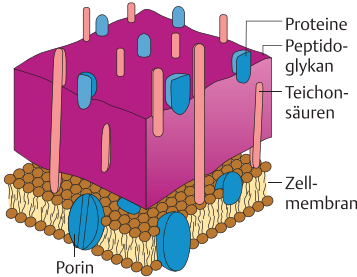
**Genomsequenzierung.** 2013 war die Sequenzierung von über 2100 Bakterien- und mehr als 140 Archaea-Genomen abgeschlossen. Darunter befinden sich auch zahlreiche pathogene Mikroorganismen wie z. B. *Mycobacterium tuberculosis*. Die Genomsequenzierung hat gezeigt, dass es zahlreiche Varianten des Stoffwechsels gibt.

## Formen einzelliger Bakterien

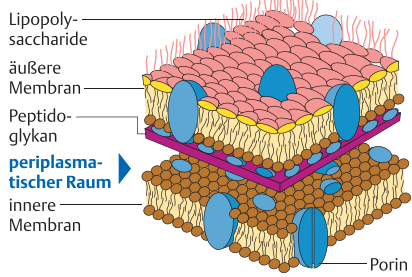


## Zellwandaufbau und Gram-Färbung

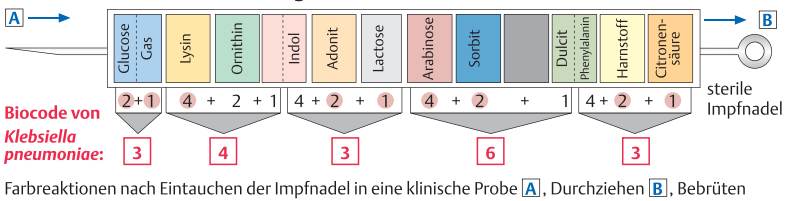
### Gram-positive Zellwand



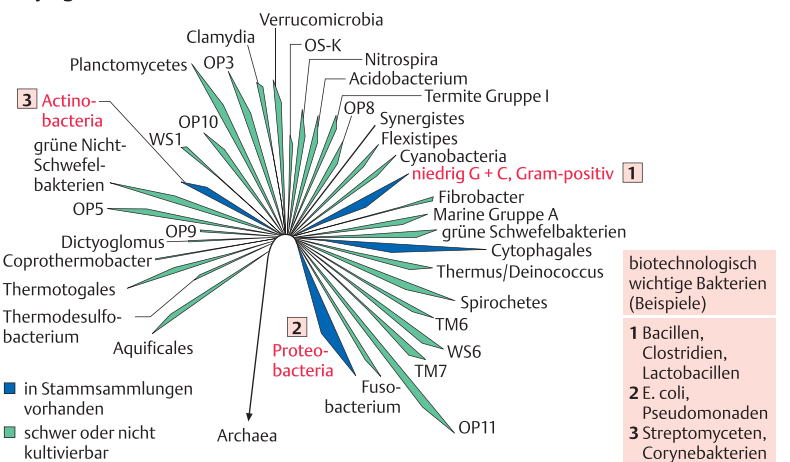
### Gram-negative Zellwand



## Biochemische Charakterisierung



## Phylogenetik und Kultivierbarkeit



## Hefen

**Allgemeines.** Hefen sind eine Untergruppe der Schlauchpilze (Ascomyceten). Da sie sich durch Sprossbildung vermehren können, bezeichnet man sie auch als Sprosspilze. Hefen wachsen heterotroph bei vorzugsweise sauren pH-Werten (pH 3,5–5,0) und bilden meist kein Mycel. Ihre Zellwand besteht aus Chitin. Einige biotechnologisch wichtige Hefen sind *Saccharomyces cerevisiae*, verschiedene *Candida*-Arten, *Schizosaccharomyces pombe*, *Hansenula polymorpha* und *Pichia pastoris*.

***Saccharomyces cerevisiae*.** (Synonyme: Backhefe, Bäckerhefe, Bierhefe) (→120) kann sich sowohl haploid wie diploid vermehren und bildet damit ein hervorragendes Objekt für genetische Untersuchungen. Haploide Laborstämme gehören zu einem von zwei Paarungstypen (*MATa* oder *MATα*), die nur wechselseitig kreuzen. Die Fortpflanzung erfolgt sowohl asexuell durch Bildung von Sprosszellen, in die ein diploider oder haploider Kern einwandert, oder sexuell durch Kopulation zweier haploider Sprosszellen mit anschließender Meiose und Bildung von vier haploiden Ascosporen, deren Phänotyp leicht visuell erkennbar ist (Tetraden-Analyse) und Rückschlüsse auf genetische Veränderungen erlaubt. Dank der leichten Kultivierbarkeit in haploider und diploider Form, der vollständigen Sequenzanalyse des haploiden Genoms (12 Mbp auf 16 Chromosomen), der Abwesenheit von Introns und der geringen Verdopplungszeit von 90 min ist *S. cerevisiae* ein bevorzugtes Objekt der molekulargenetischen Forschung. Vorteilhaft ist auch, dass mit dem 2μ-Ring (60–100 Kopien im Zellkern) ein natürliches Plasmid und mit dem killer-Virion ein weiteres extrachromosomales Element für Rekombinationsversuche vorliegt. Für die Transformation von Hefe stehen viele unterschiedliche Klonierungsvektoren zur Verfügung, mit denen fremde Gene extrachromosomal repliziert (YRP = *yeast replicating plasmids* und YEP = *yeast expression plasmids*) oder ins Chromosom integriert (YIP = *yeast integrating plasmids*) werden können (→72, 296). Künstliche Hefe-Chromosomen (YAC = *yeast artificial chromosomes*) erlauben die Klonierung riesiger DNA-Stücke (600–1400 kbp). Die etwa 6000 Gene der Hefe weisen oft eine hohe Homologie zu Genen des Menschen auf und sind deshalb ein beliebtes eukaryotisches Mo-

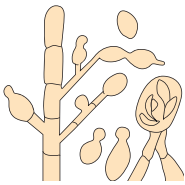
dellsystem für die molekulargenetische Analyse des Stoffwechsels. Biotechnologisch wird Backhefe zur Herstellung von Lebensmitteln, alkoholischen Getränken (→110, 112), Ethanol (→138) sowie als Wirtsorganismus zur industriellen Produktion rekombinanter Produkte benutzt, z. B. von α-Interferon (→234) und von Vakzinen (→250) (Beispiel: Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen). Anders als bei *E. coli* als Wirtsorganismus erfolgt dabei auch die posttranslationale Modifikation heterolog exprimierter Proteine, vor allem durch Glykosylierung (→262).

***Candida utilis*** bildet, im Gegensatz zu *S. cerevisiae*, ein Mycel, pflanzt sich aber nur asexuell durch Sprossung fort. Manche *Candida*-Gene weisen eine nicht-kanonische Codon-Nutzung auf (z. B. CUG für Serin anstelle von Leucin), was ihre heterologe Expression sehr erschwert. Einige *Candida*-Stämme haben biotechnologische Bedeutung für die Produktion extrazellulärer Enzyme, für Biotransformationsreaktionen und als Futterhefen. Sie können auf unkonventionellen C-Quellen wie Sulfid-Ablaugen, *Candida tropicalis* auch auf Erdöl-Fractionen wachsen (→122). Manche *Candida*-Stämme sind humanpathogen (*Candida albicans*).

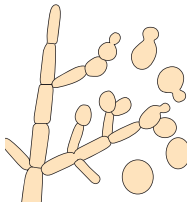
***Pichia pastoris* und *Hansenula polymorpha*** sind methylo-trophe Hefen, die auf Methanol als einziger C-Quelle wachsen können. Sie wurden, wie viele andere Methanol-Hefen, im Zusammenhang mit der Erzeugung von Einzellerprotein intensiv untersucht. Heute sind sie vor allem attraktive Wirtsorganismen für die Expression eukaryotischer Gene. So wurden mit *Pichia pastoris* so unterschiedliche Proteine wie Lipasen, β-Interferon und Antikörper-Fragmente in Ausbeuten bis zu > 10 g rekombinantes Protein/L Kulturlösung exprimiert. Das relativ kleine Genom von ~ 9,4 Mbp wurde 2009 sequenziert.

***Schizosaccharomyces pombe*** wurde erstmals aus ostafrikanischem Bier (Suaheli: pombe) isoliert. Das Genom dieses Ascomyceten ist seit 2002 sequenziert. Mit 12,6 Mbp ist es etwa so groß wie das von *S. cerevisiae*, besitzt aber nur 3 Chromosomen, auf denen ca. 5000 Gene angeordnet sind. Mittlerweile stehen Stämme zur Verfügung, die nach Deletion von Protease-Genen in hohen Ausbeuten Fremdproteine bilden und diese bei Bedarf auch ins Nährmedium sekretieren.

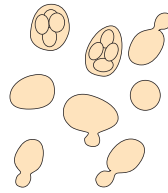
## Morphologie



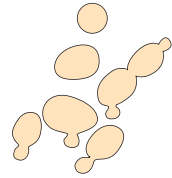
*Endomyces*  
Ascusbildung  
Mycelbildung  
Sprossung



*Candida*  
-  
Mycelbildung  
Sprossung



*Saccharomyces*  
Ascusbildung  
-  
Sprossung



*Torulopsis*  
-  
-  
Sprossung

## Genetik

	haploide Genomgröße [Mbp]	Chromosomen	Gene	Genomsequenz
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	12,1	16	5905	1996
<i>Candida utilis</i>	14,6	14	8646	2012
<i>Pichia pastoris</i>	9,4	4	5040	2009
<i>Hansenula polymorpha</i>	9,5	6	5933	2003
<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	14,1	3	4970	2002
Zum Vergleich: <i>Escherichia coli</i> K12	4,6	1	4145	1997

## Technische Anwendung von Hefen

*Saccharomyces cerevisiae*

- als Backhefe, Bierhefe
- als Wirtsorganismus zur Expression von Peptiden, Proteinen und Enzymen
- als Modell-Organismus für die Analyse der Stoffwechsel- und Genregulation
- als Modell-Organismus für die Altersforschung

*Candida*-  
Stämme

- als Futterhefen
- zur Synthese von Biotensiden
- für Biotransformations-Reaktionen

*Pichia pastoris*, *Hansenula polymorpha*

- als Wirtsorganismus zur Expression von Proteinen und Enzymen

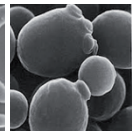
*Schizosaccharomyces pombe*

- als Wirtsorganismus zur Expression von Proteinen und Enzymen
- als Modell-Organismus für die Analyse der Genregulation

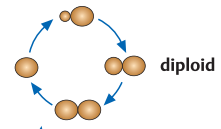
## Hefen



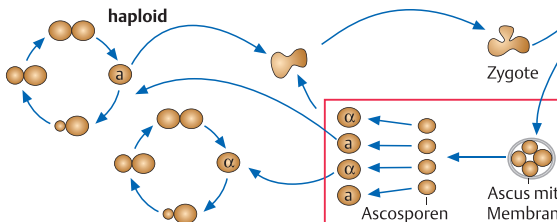
*Schizosaccharomyces pombe*



*Saccharomyces cerevisiae*  
= Backhefe



## Reproduktionszyklus von *S. cerevisiae*



**Tetraden-Analyse**  
die Vererbung folgt den Mendelschen Regeln

