



Klaus Buchholz
John Collins

Eine kleine Geschichte der Biotechnologie

Von Bier und Wein zu Penicillin,
Insulin und RNA-Impfstoffen



Springer Spektrum

Eine kleine Geschichte der Biotechnologie

Klaus Buchholz · John Collins

Eine kleine Geschichte der Biotechnologie

Von Bier und Wein zu Penicillin, Insulin
und RNA-Impfstoffen



Springer Spektrum

Prof. Dr. Klaus Buchholz
Institut für Technische Chemie
TU Braunschweig
Braunschweig, Deutschland

Prof. Dr. John Collins
TU Braunschweig
Braunschweig, Deutschland

ISBN 978-3-662-63987-0 ISBN 978-3-662-63988-7 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-63988-7>

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

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2022

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Planung/Konzeption/Lektorat: Dr. Rainer Münz, Lektorat: Stella Schmall, Désirée Claus

Teile der Kapitel 2, 3, 4, 5 sind zuvor in Englisch publiziert worden in Buchholz, K. und Collins, J. (2010) *Concepts in Biotechnology: History, Science and Business*, S. 5–88, 2010, Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany. Reproduced with permission. Teile von Kapitel 6 und 7 sind zuvor in Englisch publiziert worden in Arnold L. Demain, Erick J. Vandamme, John Collins und Klaus Buchholz, 2017, *History of Industrial Biotechnology*. In: *Industrial Biotechnology*, Vol. 3a, S. 3-84, Christoph Wittmann, James Liao (Edts.), Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany. Reproduced with permission.

Springer Spektrum ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Für Diana und Marie-Christiane

Vorwort

Beide Autoren haben zwischen 1960 und heute eine erstaunliche Revolution in der Forschung in den Bereichen Biologie und Biochemie und der Analyse komplexer biologischer Strukturen selbst miterlebt. Dabei wurde die enorme Vielfalt der Natur erkannt, besonders der Mikroorganismen, sowie die Verwandtschaft und gegenseitige Abhängigkeit aller Lebewesen. Dieses Phänomen beruht auf der vielfältigen Fähigkeit von Lebewesen, Stoffe umzuwandeln. Das Produkt eines Organismus ist Nahrungsmittel für einen anderen. In großen Gemeinschaften (Kommensalen) stellt sich am Ende ein Gleichgewicht ein. Die Nutzung dieser Fähigkeit, chemische Stoffe fast beliebig umzuwandeln, stellt eine zentrale Fähigkeit der Biotechnologie dar. Wie umfassend weit unsere Fähigkeiten in dieser Hinsicht sich mit der Zeit entwickelt haben, möchten wir den Leserinnen und Lesern vermitteln. Sie haben unser Leben hinsichtlich Gesundheit und Medizin, Umwelt, Nahrung und Chemie nachhaltig verändert.

Daraus resultiert die Faszination der Geschichte der Biotechnologie (BT) und ihrer Entwicklung zu einer Schlüsseltechnologie. Ihre Entwicklung verlief parallel zu den Erkenntnissen der Lebenswissenschaften und der Entschlüsselung ihrer Geheimnisse, wie erwähnt. Diese erfolgten insbesondere in der Mikrobiologie, der Biochemie, der Genetik und Molekularbiologie sowie den technischen Wissenschaften. Die Fortschritte der Wissenschaften führten schließlich zur Herausbildung einer neuen, eigenständigen Wissenschaft, der „molekularen Biotechnologie“.

Immer hatte die BT einen bedeutenden Einfluss auf das Leben und auf seine Qualität. Im 19. Jahrhundert diente sie vorwiegend dem Genuss, der Gewinnung von Bier und Wein, aber auch der Herstellung von Lebensmitteln. Mit der Produktion von Penicillin verschob sich der Fokus auf Arzneimittel. Ein enormer Bedeutungszuwachs erfolgte mit der Entwicklung der Gentechnik, wobei wiederum zahlreiche Medikamente im Vordergrund standen, zusätzlich mit der Herstellung von Nahrungsmitteln und Verfahren der Umwelttechnik. In jüngster Zeit stellen zwei Nobelpreise für Chemie (2020) und der fulminante Erfolg bei der schnellen Entwicklung von Impfstoffen für COVID-19 in der Pandemie 2020 herausragende Erfolge dar und sprechen für eine große Zukunft.

Einer der Autoren (KB) hat die Faszination früh erfahren, im Kontext der Erstellung der Studie Biotechnologie der DECHEMA (Abschn. 5.6), an der er als junger Wissenschaftler beteiligt war. Es ging damals um die Zukunft und die Förderung der Biotechnologie; die Geschichte war dabei im Hintergrund präsent. Das politische Umfeld an der Universität Frankfurt in den Jahren ab 1968 regte darüber hinaus zu einer kritischen Sicht der Wissenschaftspolitik an und führte verstärkt zu einer allgemeinen Reflektion in studentischen und wissenschaftlichen Arbeitskreisen über den gesellschaftspolitischen und historischen Hintergrund von Wissenschaft und Technik.

Das Buch gibt einen Überblick über den Fortschritt der BT über einen großen Zeitraum, insbesondere seit Anfang des 19. Jahrhunderts. Es zeichnet Schlüsselergebnisse nach und schildert die Forschung und zahlreiche Entwicklungen in Wissenschaft und Technik durch Pioniere. Von der Konzeption her, eine kurze Geschichte nachzuzeichnen, muss es sich auf Wesentliches konzentrieren, mit einer Auswahl von Beispielen, die den allgemeinen Fortschritt illustrieren. Zahlreiche Literaturzitate und Verweise auf Übersichten sollen neugierig machen und zu weiterem Lesen anregen. Die Autoren berichten aber auch über kritische Aspekte und Konflikte. Sie wollen den Zusammenhang von Forschung, Wissenschaft, von Entwicklung und technischen Innovationen mit wirtschaftlichen Aktivitäten sowie gesellschaftlichem Bedarf und politischen Rahmenbedingungen darstellen.

Das Buch richtet sich an einen breiten Kreis interessierter Leser, Studenten, auch Schüler, Lehrer und Hochschullehrer, (Fach-)Wissenschaftler und allgemein an Wissenschaft und Technik interessierte Leser. Es soll über wissenschaftliche und technische Entwicklungen in der BT informieren, auch mit dem Ziel, sie zu verstehen, zu interpretieren und zu erklären.

Dieses Buch bezieht sich in wesentlichen Teilen auf zuvor erschienene Publikationen, die jeweils am Anfang einzelner Kapitel angeführt sind. Vieles ist in diesen früheren Publikationen schon dargestellt worden, einiges ist in diesem Buch neu erzählt, etwa um an Beispielen und Episoden den Gang der Geschichte zu illustrieren. Neuere Aspekte und Ereignisse sind ergänzt worden, auch bezüglich der jüngsten Entwicklungen.

Danksagung

Herr Dr. Rainer Münz vom Verlag Springer-Nature hat die Anregung zu diesem Buch gegeben, dafür gebührt ihm besonderer Dank. Er förderte das Schreiben mit zahlreichen Anregungen, Kommentaren, auch wesentlichen Korrekturen. Dankbar sind wir auch den Mitarbeiterinnen des Verlags, Frau Stella Schmoll und Frau Désirée Claus, die uns mit Korrekturen und Hinweisen geholfen haben.

Besonderer Dank gilt weiterhin Prof. Dr. Uwe Bornscheuer, Universität Greifswald, und Prof. Dr. Joachim Klein, Technische Universität Braunschweig, die uns mit kritischen und konstruktiven Kommentaren und vielfältigen Anregungen, mit

zahlreichen Hinweisen und wesentlichen Ergänzungen begleitet haben. Ihr umfassendes Wissen in der Biotechnologie und ihre Kenntnis des gesellschaftlichen Umfelds haben unseren Horizont erweitert.

Herzlicher Dank seitens Klaus Buchholz gilt meiner lieben Frau Diana Buchholz, die mich im gesamten Prozess des Schreibens begleitet und unterstützt hat. Sie hat als interessierte Leserin mit viel Geduld, zahlreichen Hinweisen und Anregungen zum allgemeinen Verständnis und zum Gelingen beigetragen.

Dem HZI (Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig) möchte John Collins (bis 2004 Mitarbeiter des Instituts, kombiniert mit einer Professorenstelle an der TU Braunschweig) für die weitere Nutzung seines Email-Kontos und der Bibliothek des HZI (Leiter Axel Plähn) während 24 Stunden am Tag herzlich danken. Dies war ein große Hilfe.

Klaus Buchholz
John Collins

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
	Anhang: Wichtige Quellen der Recherchen	6
	Literatur	7
2	Ursprünge, frühe wissenschaftliche Periode	9
2.1	Einleitung	9
2.2	Frühe experimentelle wissenschaftliche Befunde	13
2.2.1	Die Alkoholfermentation	13
2.2.2	„Ungeformte, unorganisierte Fermente“ (Enzyme)	18
2.3	Anwendung biotechnologischer Verfahren	19
2.4	Theoretische Konzepte	22
2.4.1	Ausbildung	22
2.4.2	Die vitalistische Schule	23
2.4.3	Die chemische Schule	25
2.4.4	Fermentation – ein Rätsel, ein epistemisches Ding	27
	Literatur	29
3	Pasteur: Mikrobiologie – eine neue Wissenschaft – Grundlage der Technik	33
3.1	Ein rätselhaftes Phänomen	35
3.2	Probleme der Alkoholproduktion– und ihre Lösung	38
3.3	Eine Theorie der Fermentation	42
3.4	Enzyme	44
3.5	Technische Entwicklungen und Produkte	45
3.6	Neue Forschungsinstitute	54
3.7	Impfen – eine kühne, lebensrettende Erfindung	55
3.8	Zusammenfassung und Fazit	58
	Literatur	60
4	Die Begründung der Biochemie: Buchner	63
4.1	Das Schlüsselexperiment Buchners	63
4.2	Widerspruch und Bestätigung	67
4.3	Die Etablierung der Biochemie	69

4.4	Die Glykolyse, eine komplexe biochemische Stoffumwandlung	71
4.5	Anwendung, neue Produkte und Prozesse	75
4.5.1	Aceton, Butanol und Glycerin	76
4.5.2	Organische Säuren, Hefe	78
4.5.3	Enzyme für Brauerei und Bäckerei	81
4.5.4	Biologische Abwasserreinigung	83
4.6	Wissenschaften und Institutionen	84
4.7	Zusammenfassung	85
	Literatur	85
5	Penicillin, die Ära der Antibiotika und die Expansion biotechnischer Produktionen	91
5.1	Flemings Entdeckung	91
5.2	Floreys, Chains und Heatleys strategischer Blick	92
5.3	Die Entwicklung in den USA – ein neues Konzept für Wissenschaft und Technik	95
5.4	Resistenzen – ein Trauma bis heute: neue Antibiotika	103
5.4.1	Pionierarbeit für die Synthese neuer, gegen resistente Bakterien wirksamer Antibiotika – die enzymatische Penicillinspaltung	107
5.5	Weitere Pharmazeutika und neue Produkte	112
5.5.1	Steroide	112
5.5.2	Weitere bedeutende Fermentationsprodukte	113
5.5.3	Enzyme	114
5.5.4	Ein bedeutendes Arbeitsgebiet: Umweltbiotechnologie, biologische Abwasser- und Abluftreinigung	118
5.5.5	Konzeption und Bau eines Hochleistungs-Anaerob-Fließbettreaktors im Großmaßstab – eine Episode	120
5.6	Politische Initiativen: Die Dechema-Studie Biotechnologie	122
5.7	Status der Biotechnologie – eine eigenständige Wissenschaft?	128
5.8	Zusammenfassung, Fazit	130
	Literatur	130
6	Pionierentwicklungen in der Gentechnik	135
6.1	Präambel	136
6.2	Konzeptionelle Gedankensprünge führen zu Innovationen	136
6.3	Überraschende Entdeckungen führen zu neuen Forschungsgebieten und -methoden	138
6.4	Bekannte Methoden, ohne die die Gentechnik nicht möglich gewesen wäre	140
6.4.1	Röntgenstrukturanalyse und Kristallographie: Einblick in die molekulare Struktur auf der atomaren Ebene	143

6.4.2	Gelelektrophorese (Chromatographie im elektrischen Feld): Entdeckung von Produkten mutierter Gene	143
6.4.3	Proteinsequenzierung	144
6.4.4	Sequenzierung von Nucleinsäuren – Vorspiel: Phagen-, Bakteriengenetik und Biochemie, das Genkonzept	144
6.5	DNA: Der Transfer und die Selektionierung in lebenden Zellen	149
6.6	Genklonierung bis 1973: Die Ära der modernen Biotechnologie beginnt auf der Grundlage der molekularen Biologie	150
6.6.1	Voraussetzungen des Klonierens: Biochemie der Nucleinsäuren und Enzymologie	150
6.6.2	Die Anwendung bekannter Methoden, oder ein konzeptioneller Sprung: Details	150
6.7	Genomkartierung, Genomanalyse: Klonierung von Genombibliotheken, Restriktionsmuster (Maps) und Restriktionsfragment-Längenpolymorphismen (RFLPs)	155
6.7.1	Vorbemerkung: Humangenetik vor der Gensequenzierung	155
6.7.2	Wichtige Ansätze zur Genomanalyse im DNA-Zeitalter (Genortung auf den Chromosomen und die Ursache familiärer (vererbter) Krankheiten)	156
6.7.3	DNA-Hybridisierungschips u. a. (sofortige Erkennung von Sequenzvarianten – Polymorphismen)	162
6.7.4	Der Einfluss des Mega-Sequenzierens auf die Biotechnologie	163
6.8	Die Expression von Genen anderer Organismen: Transgene Tiere mit rDNA	166
6.9	Zukünftige Trends	167
	Literatur	169
7	Die Neue Biotechnologie	177
7.1	Die Ära der Gründung neuer Biotech-Firmen	177
7.1.1	Unternehmenspolitik: Übernahmen, Zusammenschlüsse und Kooperationen	193
7.2	Neue Methoden und Techniken des Bioengineering	194
7.3	Das Spektrum aktueller Biotechnologischer Produkte und Verfahren	203
7.3.1	Pharmazeutische Produkte	204
7.3.2	Die Bereiche Lebensmittel und Industrie	210
7.3.3	Die Bereiche Pflanzen-Biotechnologie und Landwirtschaft	219
7.4	Fazit, Schlussfolgerungen	224
	Literatur	228

8 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	235
8.1 Bedeutende Entwicklungen in der Biotechnologie und Auswirkungen auf die Gesellschaft	235
8.1.1 Innovationen, Quellen, Faktoren und Bedingungen	240
8.2 Wissenschaftliche Entwicklungen und Bedeutung der Wissenschaften für die Biotechnologie	241
8.3 Die Biotechnologie als neue, eigenständige Wissenschaft	244
8.4 Rätsel in der Wissenschaft – Faszination der Forschung – Epistemische Dinge	248
Anhang: Das Phasenmodell wissenschaftlicher Entwicklung	252
Literatur	254
Glossary	257
Stichwortverzeichnis	261

Abkürzungsverzeichnis

1D, 2D	eindimensional, zweidimensional
6-APA	6-Aminopenicillansäure
7-ACA	7-Aminocephalosporansäure
a	Annum; Jahr
A	Adenin, Baustein in einer DNA oder RNA
α	alpha, z.B. glykosidische Bindung, Spezifität von Enzymen, insbes. Glykosidasen
Anm.	Anmerkung
AT	A: Adenosin, T: Thymidin (s. Alberts, S. 71)
BAC	<i>bacterial artificial chromosome</i> , bakterielles künstliches Chromosom, zum „Verpacken“ von Genomfragmenten und Einschleusen in <i>E. coli</i>
Bd.	Band
Ber.	Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft
block buster,	Produkte, in der Regel Pharmazeutika, mit sehr hohem Umsatz (über einer Milliarde \$ oder €)
BMS	Bristol-Myers Squibb
BRCA-Gene	(breast cancer associated gene <i>1 and 2</i>), sog. Brustkrebsgene aus der Gruppe der Tumor-Suppressorgene, deren Aufgabe im Schutz der Zelle vor maligner Entartung liegt
BT	Biotechnologie
Bull.	Bulletin de la Société Chimique
C	Cytosin, Baustein in einer DNA oder RNA
Caltech	California Institute of Technology, Pasadena, USA
cDNA	copy DNA (ausgehend von RNA wird eine DNA-Kopie gemacht)
C&EN	Chemical & Engineering News
CHO-Zellen	Chinese-Hamster-Ovary-Zellen, Zelllinie aus Ovarien des chinesischen Zwerghamsters
Compt. rend.	Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences (Paris)

contigs	<i>clusters of overlapping sequences</i> , zusammenhängende überlappende Sequenzen: <i>contiguous sequences</i>
CRISPR-Cas9	<i>clustered regularly interspaced short palindromic repeats</i> und das assoziierte Cas9-Enzym (CRISPR stellt eine kurze RNA-Sequenz dar, die zielgenaues Andocken an einer Stelle in der DNA ermöglicht; Cas9 ist ein assoziiertes Enzym, das an der Zielstelle die DNA schneidet)
dA, dC, dG, dT	Deoxynucleotide
DNA	Deoxyribonucleinsäure, Bausteine der Gene
\$, Dollar	Es sind damit immer US-Dollar bezeichnet
ds, dsDNA	Doppelstrang, Doppelstrang-DNA
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ELISA	<i>enzyme linked immunosorbent assay</i> , enzymgekoppelter Immunnachweis: ein bindender Antikörper ist mit einem Enzym gekoppelt, das aus einem Substrat ein farbiges Produkt erzeugt (die Empfindlichkeit der Test wird vielfach (bis 10.000-fach) erhöht)
EMEA	European Authority for Approval of Pharmaceuticals
EMP	Earth Microbiome Project
ES	<i>expressed sequences</i>
EST	<i>gene region tags</i> , Gen-Regionen-Tags
FAO/IAEA	Food and Agriculture Organization of the United Nations / International Atomic Energy Agency
FDA	Food and Drug Administration, USA
g	Gravitationskonstante (Stärke der Gravitation)
G	Guanosin, Baustein in einer DNA oder RNA
GBF	Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, heute HZI, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig
GC	G: Guanosin, C: Cytosin
GCNV	<i>gene copy-number variants</i>
GCSF	<i>granulocyte colony stimulating factor</i>
GFP	<i>green fluorescent protein</i> , grün fluoreszierendes Protein
GMO	<i>genetically modified organism</i>
GSK	GlaxoSmithKline (USA)
HAC	<i>human accessory chromosome</i>
HCV-Infektionen	Hepatitis-C-Virus-Infektionen
HD	Chorea Huntington
h-Insulin	Human-Insulin
HL, hl	Hektoliter, entspricht 100 L
Hrg.	Herausgeber
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i> (Hochdruckflüssigkeitschromatographie)
HUGO	Human Genome Organisation, wird in Deutschland oft als Synonym für das Humangenom-Sequenzierungsprojekt benutzt.

HZI	Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig
I	Inosin
IFN	Interferone, biologischen Regulatoren (<i>response modifiers</i> , Teil eines antiviralen Frühwarnsystems)
kb	Kilobasenpaare (1000)
L	Liter
L/a	Liter pro Jahr
lb	<i>pound</i> , 453 g
mAB	<i>monoclonal antibody</i> , monoklonaler Antikörper, ein einzelner Antikörpertyp, der gegen ein spezifisches Epitop (antigene Determinante) gerichtet ist.
MJ	Megajoule
mL	Milliliter (ein Tausendstel Liter)
Mio.	Million
MIT	Massachusetts Institute of Technology, Cambridge (USA)
Mrd.	Milliarde
mRNA	messenger- (Boten-)Ribonucleinsäure, die die Aminosäuresequenz eines Proteins festlegt, für die Übertragung von genetischer Information verantwortlich
NCBI	National Center for Biotechnology Information
Neue BT	Neue Biotechnologie
NIH	National Institute of Health (USA)
NTP	Nucleotidtriphosphat
OTA	Office of Technology Assessment, USA
PCR	<i>polymerase chain reaction</i> zur Vervielfältigung von DNA, von Gensequenzen
PiPS	<i>protein induced pluripotent stem cells</i> , eiweißinduzierte pluripotente Stammzellen
PNAS	Proc. National Acad Sciences (USA)
RFLP	Restriktionsfragment-Längenpolymorphismen, s. Anm. 12
rDNA	rekombinante DNA
rDNA-Technik	rekombinante DNA-Technik, Produktion von Pharmazeutika u. a. Produkten mittels genetisch modifizierten Mikroorganismen
RE	Restriktionsenzyme, Restriktionsendonucleasen
ri:rC	ribo-Inosin::ribo-Cytosin (eine synthetische dsRNA, ein Strang Polyinosin und ein komplementärer antiparalleler Strang Polycytosin)
RNAi	RNA-Interferenz, Methode, Gene zu inaktivieren durch Einführung kurzer doppelsträngiger RNA-Moleküle, die mit der mRNA des Zielgens hybridisieren und zu ihrem Abbau führen
SZ	Süddeutsche Zeitung
ss, ssDNA	<i>single strand</i> , Einzelstrang, <i>Single-strand-DNA</i>
t	Tonne
T	Thymin, Baustein in einer DNA oder RNA

t/a	Tonnen pro Jahr
tPA	<i>tissue plasminogen activator</i> , Blutgerinnungsfaktor zur Thrombolyse
tRNA	Transfer-RNA, kleine RNA-Moleküle, die bei der Proteinsynthese als Adapter zwischen mRNA und Aminosäuren dienen
U	Uracil, Baustein in einer RNA
UCSF	University of California, San Francisco
WHO	World Health Organization
YAC	<i>yeast artificial chromosome</i>

Inhaltsverzeichnis

Anhang: Wichtige Quellen der Recherchen	6
Literatur	7

Warum Geschichte ? Warum Geschichte der Technologie, speziell der Biotechnologie? Was treibt Wissenschaftler an, sich in unbekannte, unzugängliche, scheinbar verschlossene Gebiete vorzuwagen? Was begründet technische Innovationen?

„It’s important to learn the history of your field and appreciate how you stand on the shoulders of those who came before you.“ Prägnant formuliert: Man sollte wissen, was vorher war, was sich vorher ereignete in dem Gebiet, in dem man arbeitet. Vielleicht eröffnet uns dies die Möglichkeit zu analysieren, wie ein Gebiet sich entwickelt und welche Parameter (Ideen, Personen, Institutionen, Bedarf und Notwendigkeit, Geld) dabei eine Rolle spielten.

Geschichte ist zweifellos von allgemeinem Interesse. Schiller begründet die systematische Reflexion über Geschichte in seiner berühmten Antrittsvorlesung an der Universität Jena (1789):

„Was heisst und zu welchem Ende studiert man Universalgeschichte? [...] ein Feld zu durchwandern, das dem denkenden Betrachter [...] so wichtige Aufschlüsse und jedem ohne Unterschied so reiche Quellen des edelsten Vergnügens eröffnet: das große weite Feld der allgemeinen Geschichte.“

„Neue Entdeckungen [...] entzücken den philosophischen Geist. Vielleicht füllen sie eine Lücke, die das werdende Ganze seiner Begriffe noch verunstaltet hatte, oder setzen den letzten Stein in sein Ideengebäude, der es vollendet. Sollten sie es aber auch zertrümmern, sollte eine neue Gedankenreihe, eine neue Naturerscheinung, ein neu entdecktes Gesetz in der Körperwelt den ganzen Bau seiner Wissenschaft umstürzen: so hat er *die Wahrheit immer mehr geliebt als sein System*, und gerne wird er die alte mangelhafte Form mit einer neuern schönern vertauschen.“

Die Kultur, insbesondere Sprache, Kommunikation und Schrift des Menschen, aber auch die Technik sind so alt wie die Menschheit selbst. Menschliche Geschichte ist auch eine Geschichte des technischen Fortschritts, fundamentale Technologien haben dazu beigetragen, dass die Stellung des Menschen in der Welt sich verändert hat. Der Mensch hat eine neue Macht über die Natur gewonnen, wobei der technische Wandel mit einem tief greifenden, radikalen sozialen Wandel einherging. Die Erfahrungen zeigen uns, wie technische Entwicklungen und Innovationen unsere Existenz grundlegend verändert haben. „Eine moderne Technikgeschichte muss Technik dabei in ihrem Wirkungszusammenhang mit Kultur, Wirtschaft und Gesellschaft darstellen.“ (Popitz, 1995, S. 7, 8; König, 1997; s. auch Parzinger, 2014, S. 49, 76–90, 136).

Die Geschichte der Technik beginnt mit dem Werkzeuggebrauch in der Steinzeit ab etwa 500.000 vor unserer Zeitrechnung (Popitz, 1995, S. 7, 8, 13; Parzinger, 2014, S. 49, 76–90, 136). „Mit der Sesshaftigkeit beginnt eine Periode, in der fundamentale Technologien in relativ kurzen Fristen aufeinander folgten“. Die Rede ist von „Technologien“, nicht „Techniken“, weil die „gesamte Logik des Produzierens gemeint ist, von der grundlegenden Produktionsidee über die Mittel und Methoden bis zum Typus der hergestellten Artefakte.“ Technik bezeichnet die industriell, in der Praxis angewandten Verfahren, Technologie die Wissenschaft, die diese Verfahren optimiert, weiter- oder neu entwickelt (Popitz, 1995, S. 7, 8, 13).

Die erste technologische Revolution ereignete sich ab etwa 8000 vor unserer Zeitrechnung mit der Agrikultur, dem Wandel des Menschen zum sesshaften Bauern und der Vorratswirtschaft. Der Bau von und das Leben in Städten und in Staaten wären ohne die frühe Agrartechnik und die Großbautechnik nicht möglich gewesen. In diese Zeit fällt auch der Ursprung der Biotechnologie mit der Bierfermentation. Religiöse Zeremonien waren begleitet vom Genuss berauschender Getränke, frühen Formen des Biers (Reichholf, 2008) (s. Kap. 2). Die zweite technologische Revolution vollzog sich mit der Maschine, der Chemie und der Elektrizität Ende des 18. und im 19. Jahrhundert.

Die Geschichte der Technik umfasst „grundlegende Weichenstellungen“ durch die, seit der Zeit der Renaissance, „kontingente Entscheidungen“ gefällt wurden, die „weitreichende Festlegungen bezüglich des Charakters der modernen Wissenschaft und Technik beinhalteten und damit die gesellschaftliche Entwicklung bis in die Gegenwart prägten.“ (Weyer, 2008, S. 108–113). Mit Beginn der Renaissance im 16. Jahrhundert wurden das Handwerk und die Bauschulen zu einer Quelle der Wissenschaft. Den Übergang haben Böhme et al. (1977) ausführlich analysiert, ebenso Mittelstrass (1970, S. 167–179), im Kontext der „Nuova Scienza“ mit Bezügen zu herausragenden Handwerkern, Künstlern, Wissenschaftlern und Ingenieuren, wie Brunelleschi, Leonardo da Vinci und Tartaglia. Die in der Folge gegründeten Akademien, die Royal Society in London (1662) und die Académie des Sciences in Paris (1666), akzeptierten und förderten Beobachtung, Experimentieren und Messen als Grundlage wissenschaftlicher Arbeit. Bezüglich der Biotechnologie sieht Bud (1992) Stahls „Zymotechnica Fundamentalis“ (1697 publiziert) als den „Gründungstext (*founding text*)“ an.

Die Geschichte der Biotechnologie (BT) handelt von zahlreichen, vielfältigen Faktoren, die sie vorantrieben, dem Forschertrieb, Neugier und epistemischen Dingen, Pioniergeist, der zum richtigen Zeitpunkt einsetzte, von dringendem gesellschaftlichem und medizinischem Bedarf, von Großprojekten zur Lösung gravierender Probleme (Penicillin für das Militär, u. a.), vom Bedarf der Umwelttechnik (oft infolge gesetzlicher Vorgaben, Grenzwerten für Emissionen), vom Bedarf der Industrie (rationellere, kostengünstigere Produktionsverfahren), auch dem des Marktes (Otto Röhm's Lösung für die Gerberei). Sie erzählt von Ursprüngen, Ausgangspunkten, Zufällen, Initiativen, Veränderungen, auch Fehlern. Wissenschaftliche Lehrbücher leiten ihren Stoff oft durch einen historischen Rückblick ein. Ausführlich haben dies Fruton und Simmonds (1953) für die Biochemie geleistet.

Uns geht es darum – um den Anspruch – die Geschichte der BT zu erzählen im Hinblick auf Aspekte, die bleibende Bedeutung für Wissenschaft und Technik darstellen; aber auch für Gesellschaft und Wirtschaft, sie sollen verständlich, nachvollziehbar, aber auch nachprüfbar, sowohl wissenschaftlich als auch historisch belegbar sein (mittels Literaturzitate). Die BT hat eine besondere Bedeutung im 20. Jahrhundert erlangt, aus unterschiedlichen Perspektiven, aus industriellen, solchen für das alltägliche Leben, und insbesondere für die Gesundheit, die Medizin und pharmazeutische Wirkstoffe; die BT gilt als eine der führenden innovativen Branchen der Gegenwart. Die Definition der Dechema-Studie (1974) lautet: „Die Biotechnologie behandelt den Einsatz biologischer Prozesse im Rahmen technischer Verfahren und industrieller Produktionen.“ Unser Ziel ist, die Entwicklung dieser neuen Wissenschaft, Technologie und Industrie darzustellen, wobei die handwerkliche Bier- und Weinherstellung der Wissenschaft über lange Perioden – Jahrhunderte und sogar Jahrtausende – vorrausgingen. Die Wissenschaft entwickelte sich später aus dem Bedürfnis, erfolgreiche handwerkliche und technische Prozesse besser zu handhaben, zu verstehen und auf eine rationale Basis zu stellen. So konnten Probleme behoben oder wesentliche Verbesserungen erzielt werden, auch um technische Innovationen zu entwickeln, die neue Produkte und Verfahren schufen. Die Antworten auf viele offene (zuvor akademische) Fragen konnten oft überhaupt erst erforscht werden, als neue, fundamentale wissenschaftliche Methoden und Technologien entwickelt waren.

Dieses Buch wendet sich an Schüler, Studenten, Lehrer, Wissenschaftler und Ingenieure, aber auch an allgemein interessierte Leser. Dabei geht darum, die Ereignisse dieser wissenschaftlichen und technischen Entwicklung zu erzählen, das Bestreben, sie zu verstehen, zu interpretieren und zu erklären – was treibt Forschung und technische Entwicklung voran? Das Buch will zum Verständnis dessen beitragen, was Innovationen hervorbringt, welche Mechanismen in Forschung und Entwicklung wirksam sind. Was bewegt Forscher – Neugier, Mut, Pioniergeist, auch gesellschaftliche und industrielle Bedürfnisse sind hier zu erwähnen. Auch über Widersprüche und Kontroversen und ist zu berichten, über die heftigen Konflikte zur Deutung der Fermentation zwischen den Vitalisten und der chemischen Schule um Liebig, dann zwischen Liebig und Pasteur, die Kontroverse um und Opposition gegen Buchners enzymatische Interpretation der Fermentation. In der

jüngeren Entwicklung rief die Gentechnik Ängste hervor, die zum Moratorium von Experimenten und dem Erlass von Richtlinien führten, schließlich zu massiver Kritik und heftigem Widerstand gegen die Einführung genetisch modifizierter Pflanzen in der Landwirtschaft, und zu der jetzigen heißen Debatte über Eingriffe in das menschliche Erbgut.

Uns erscheint es auch interessant und wichtig zu wissen, wie sich das Leben der Menschen durch Wissenschaft und Technik verändert hat, speziell durch Biologie, Biochemie und Biotechnologie. Die Jahrtausende alten Techniken der Bier- und Weinfermentation, der Brot- und Käsebereitung haben den Genuss geprägt, Milchfermentation und saure Gemüsefermentationen haben die Haltbarkeit von Nahrungsmitteln entscheidend verlängert (Kap. 2). Enzympräparate haben unhygienische Gerbereimethoden ersetzt und Waschmittel umweltfreundlicher gemacht. Die biologische Abwasserreinigung half Abwässer zu reinigen und die Qualität der Flüsse entscheidend zu verbessern. Besonders deutlich wird dies in der medizinischen Versorgung durch Medikamente. Fleming entdeckte Penicillin, indem er in einem Zufallsbefund, mit genialem Blick, nicht (nur) einen experimentellen Fehler, sondern ein neues Phänomen erkannte. Nach einer Phase der Stagnation Anfang der 1940er Jahre wurde in den USA ein staatliches Großprojekt initiiert, um die technische Herstellung von Penicillin zu entwickeln, zunächst für die Invasion des US-Militärs 1944 in der Normandie und in der Folge, um die allgemeine Versorgung sicherzustellen, die millionenfach Leben rettete (Kap. 5). Boyer, Cohen und Falkow erfanden die Genklonierung, mit der zuerst Humaninsulin, dann zahlreiche neue Medikamente hergestellt werden konnten (Kap. 6).

Eine weitere spannende Frage ist, wie Grundlagenwissenschaft zu Innovationen und Technologien führt. Die Biologie hat, anders als die Physik, die Verfahrenstechnik und die Chemie, keine Tradition, in der Wissenschaftler oft in Innovationen involviert waren (Ausnahmen waren Pasteur und Ehrlich). Die Gründung von Genentech durch Boyer und Swanson 1976, des ersten Unternehmens, das auf der Genklonierung basierte, ist insofern zu einem Paradigma geworden für eine entsprechende Wende. Es folgten zahlreiche weitere solche Firmengründungen, ein Trend, der die moderne Medizin revolutionierte (Kap. 7). Wir stellen abschließend, im letzten Kapitel, die Frage, welche Faktoren Entdeckungen und Innovationen hervorbrachten oder begünstigten.

Uns fasziniert der Blick in die Werkstatt früherer Wissenschaftler und Techniker – in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts, bei Schwann und Cagniard-Latour, die Fermentationserscheinungen untersuchten und deuteten, bei Payen und Persoz, die ein Verfahren zur Stärkehydrolyse entwickelten und anwandten (Kap. 2), um 1850 bei Pasteur, der die Ursachen von Fehlerfermentationen untersuchte und die Grundlagen der Fermentation endgültig klärte (Kap. 3), um 1890 bei Eduard Buchner, der das Mysterium der Lebenskraft enträtselte und aufklärte (Kap. 4). Wir berichten über faszinierende Ereignisse und Entdeckungen, wie die Flemings, der Penicillin entdeckte, und dann in 1930er Jahren Florey und Chain dessen Wirkung bei oft tödlichen Infektionen belegten. Wir schildern den Kontext, in dem Anfang der 1950er Jahre Crick und Watson über die DNA-Struktur rätselten und die Röntgendiagramme von Rosalind Franklin analysierten, schließlich die Ereignisse, als

Anfang der 1970er Jahre Boyer, Cohen und Falkow die ersten Grundlagen der Gentechnik skizzierten.

Manchmal lagen kuriose Ereignisse bahnbrechenden Innovationen zugrunde, vergleichbar mit der Rolle der Musen in der Poesie, um mit Nietzsche zuzusprechen: „Man muss Chaos in sich haben um einen funkelnden Stern tanzen zu lassen“: Mullis' Erfindung der PCR, „[...] „when I snaked along a moonlit mountain road into northern California's redwood country [...] all when a tropical flavor was in the air. [...]“ (Mullis, 1990). Ebenso ungewöhnlich verlief die Erfindung der rekombinanten Gentechnik durch Boyer, Cohen, Falkow, als sie in einem Restaurant in Hawaii das Konzept der Klonierung erdachten, formulierten und auf einer Serviette notierten („I'll have the chopped liver please, or how I learned to love the clone.“ Falkow, 2001) (Kap. 7).

Rätsel in der Forschung, unerklärliche Phänomene regten häufig die Neugier von Wissenschaftlern zu großen, manchmal lange anhaltenden Anstrengungen an. Rheinberger (2001) bezeichnete diese Phänomene als epistemische Dinge und analysierte ihre Struktur: empirische Phänomene, die zunächst unentwirrbar erschienen, dann als umstrittene Hypothesen versuchsweise enträtselt, wieder neu formuliert wurden, bis sich gesicherte Theorien herauschälten (s. hierzu Kap. 8): die (scheinbar) spontan auftretenden Fermentationserscheinungen, die einer Urzeugung biologischer Wesen zugeschrieben wurden – von Pasteur widerlegt und aufgeklärt; die „vis vitalis“, die mysteriöse Lebenskraft, die Eduard Buchner enträtselte und erklärte als biochemische Vorgänge; Flemings Entdeckung des Penicillins, das Hoffnungen weckte, aber über mehr als ein Jahrzehnt ein unlösbares Problem blieb; der zunächst unerklärliche Erwerb von Resistenzen gegen Antibiotika – den Boyer, Cohen u. a., nach ihrer Klärung, in raffinierten Experimenten nutzten, um Gentransfer als rekombinante Technik zu etablieren; schließlich in jüngster Zeit „the mysterious Csn1“ „[...] the multitude of follow-up questions [to be] answered“ „[...] something that might unlock the deepest secrets about CRISPR“ (Doudna & Sternberg, 2017, S. 72, 80).

Vielleicht ist im Ergebnis als wichtigste Erkenntnis festzuhalten, dass erstens alle Lebewesen miteinander durch gemeinsame Vorfahren verwandt sind und zweitens alle Menschen eine einheitlich engverwandte Spezies darstellen, gleichgültig welche Hautfarbe sie haben. Dadurch ist unser Platz im Universum noch deutlicher geworden und lässt unsere Einstellung zu unseren Mitmenschen und zu der Umwelt neu definieren.

Die Geschichte ist aus unserer Sicht als Naturwissenschaftler geschrieben, mit dem Blick in das Labor der Forschung und aus dem Technikum, dem Maschinenraum der Produktion – anders als bei Robert Bud (1993/1995) der die Geschichte der BT als Historiker dokumentiert. Sein Buch stellt eine umfassende, detailreich recherchierte Entwicklung dar, mit zahlreichen Aspekten der erzählten Ereignisse, des Agierens von Wissenschaftlern, ihrer Äußerungen und Handlungen „von außen“ gesehen, denen der Politik, der Wirtschaft und des allgemeinen und sozialen Lebens. Er bietet einen umfassenden historischen Überblick über Produkte, wirtschaftliche und politische Rahmenbedingungen sowie wichtige Personen und

Institutionen. Er behandelt nicht die wissenschaftlichen und technischen Grundlagen, Probleme und Fortschritte, die im vorliegenden Buch im Mittelpunkt stehen. Wir berichten im Gegensatz dazu „von innen“, aus der Sicht der Wissenschaft und Technologie, mit dem Versuch, die Akteure mit ihren – oft zufälligen – Beobachtungen, den auftretenden Rätseln, den aufgeworfenen Fragen, Ideen und Konzepten in ihrer Forschung zu verstehen und ihre Schlussfolgerungen nachzuvollziehen, mit Bezug auf die wissenschaftliche Literatur, von Lavoisiers Buch über das Journal für praktische Chemie und Liebigs Annalen, Pasteurs Schriften und sein Buch „Sur la Bière“ bis hin zu der großen Zahl wissenschaftlicher Publikationen des 19., 20. und 21. Jahrhunderts. Wir zitieren häufig aus diesen Dokumenten, um Wissenschaftler ihre Ansichten und Erkenntnisse mit eigenen Worten darstellen zu lassen, z. T. einleuchtende, und heute noch gültige Aussagen, z. T. widersprüchliche oder falsche Thesen aus heutiger Sicht. Nachfolgend sind im Anhang die wichtigsten Quellen angeführt.

Anhang: Wichtige Quellen der Recherchen

Das meiste – sehr umfangreiche – Material entnahmen die Autoren der wissenschaftlichen Literatur ab etwa 1830, vorwiegend aus Originalpublikationen, oft auch aus Übersichten bzw. Reviews (jeweils im Text zitiert). Umfangreiche Informationen insbesondere zu neueren Daten betreffend Industrie und Wirtschaft beziehen sich auf Chemical & Engineering News, zu pharmazeutischen Produkten, Umsätze der Pharmaindustrie, zu nachwachsenden Rohstoffen, Energie und Treibstoffen u. a., auch zu molekularbiologischen Entwicklungen der letzten Jahre.

Recherchen erfolgten über PubMed, SciFinder und Google Scholar

- Für das 19. und 20. Jahrhundert waren insbesondere relevant: Journal für praktische Chemie, Annalen der Pharmazie, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, Liebigs Annalen der Chemie, Comptes rendus (Paris), Bulletin de la Société Chimique de Paris, Annales de Pharmacie, Journal of the Society of Chemical Industry, Industrial and Engineering Chemistry
 Recherchen in: Chemisches Zentralblatt (19. Jahrhundert), Chemical Abstracts
- Enzyklopädien und Bücher: (darin finden sich ausführliche und umfangreiche Informationen über biotechnologische Prozesse und Produkte)
 Brockhaus (ab 1894). Konversations-Lexikon, Berlin.
 Ullmann, F. (ab 1915 und nachfolgende Editionen) Enzyklopädie der technischen Chemie, Urban & Schwarzenberg, Berlin.
 Lavoisier, M. (1793), Traité Élémentaire de Chimie. Tome premier (Seconde Edition) Cuchet, Paris.
 Pasteur, L. (1876) Etudes sur la Bière. Avec une Théorie Nouvelle de la Fermentation, Gauthier-Villars, Paris.

- Lehrbücher für chemische Technologie bzw. Technische Chemie im 19. Jahrhundert mit umfangreichen Kapiteln über Fermentationen und Fermentationsprodukte.
 - Bud, R. (1993) *The Uses of Life, A History of Biotechnology*, Cambridge University Press, Cambridge; und Bud, R. (1995) *Wie wir das Leben nutzbar machten*, Vieweg, Braunschweig/Wiesbaden.
 - Bud, R. (2007) *Penicillin – Triumph and Tragedy*, Oxford University Press, Oxford.
 - American Institute of Chemical Engineers (1970), New York, *The History of Penicillin Production*, Chem. Eng. Progr. Symp. Ser. No. 100, vol. 66.
 - Florkin, M. (1972) A history of biochemistry, in *Comprehensive Biochemistry*, vol. 30, (eds M. Florkin and E.H. Stotz), Elsevier, 1973.
 - Fruton, J.S.; Simmonds, S. (1953) *General Biochemistry*, John Wiley & Sons, New York, London.

Literatur

- Böhme, G., van den Daele, W., & Krohn, W. (1977). *Experimentelle Philosophie*. Suhrkamp.
- Bud, R. (1993). *The Uses of Life, A History of Biotechnology*. Cambridge University Press.
- Bud, R. (1995). *Wie wir das Leben nutzbar machten*. Vieweg.
- Dechema. (1974). *Studie Biotechnologie*. Dechema.
- Doudna, J. A., Sternberg, S. H. (2017). *A crack in creation*. Houghton Mifflin Harcourt.
- Falkow, S. (2001). I'll have the chopped liver please, or how I learned to love the clone. A recollection of some of the events surrounding one of the pivotal experiments that opened the era of DNA cloning. *ASM News*, 67, 555–559.
- König, W. (1997). Einführung in die „Propyläen Technikgeschichte“. In W. König (Hrsg.) *Propyläen Technikgeschichte* (Bd. 1). Ullstein.
- Mittelstrass, J. (1970). *Neuzeit und Aufklärung, in Studien zur Entstehung der neuzeitlichen Wissenschaft und Philosophie*. De Gruyter.
- Mullis, K. B. (1990). The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Scientific American*, 262, 56–61.
- Parzinger, H. (2014). *Die Kinder des Prometheus – Eine Geschichte der Menschheit vor der Erfindung der Schrift*. Beck.
- Popitz, H. (1995). *Der Aufbruch zur Artifizialen Gesellschaft. Zur Anthropologie der Technik*. Mohr.
- Reichholf, J. H. (2008). *Warum die Menschen sesshaft wurden*. Fischer.
- Rheinberger, H.-J. (2001). *Experimentalsysteme und epistemische Dinge*. Wallstein. Rheinberger, H.-J. (1997). *Toward a history of epistemic things*. Stanford University Press.
- Weyer, J. (2008). *Techniksoziologie*. Juventa.

Ursprünge, frühe wissenschaftliche Periode

2

Inhaltsverzeichnis

2.1	Einleitung	9
2.2	Frühe experimentelle wissenschaftliche Befunde	13
2.2.1	Die Alkoholfermentation	13
2.2.2	„Ungeformte, unorganisierte Fermente“ (Enzyme)	18
2.3	Anwendung biotechnologischer Verfahren	19
2.4	Theoretische Konzepte	22
2.4.1	Ausbildung	22
2.4.2	Die vitalistische Schule	23
2.4.3	Die chemische Schule	25
2.4.4	Fermentation – ein Rätsel, ein epistemisches Ding	27
Literatur	29

2.1 Einleitung

Mythen und schriftliche Quellen (Tontafeln) weisen auf die Ursprünge von Fermentationen vor Tausenden von Jahren hin und berichten von der Herstellung und dem Genuss von Bier und Wein. Es handelte sich um handwerkliche Verfahren und Traditionen. Frühe Kenntnisse und Gewerbe, Bierbrauen und Weingärung, zählen zu den ältesten handwerklichen Fähigkeiten des Menschen (Reichholf, 2008; Russo, 2005, S. 287, 300, 301). Jedoch existierten keinerlei Kenntnisse der involvierten Vorgänge, der Veränderungen, die von den Rohmaterialien, Gerste bzw. Traubensaft, zu den Getränken mit berauschender Wirkung führten.

Teile dieses Kapitels sind zuvor in Englisch publiziert worden:

Buchholz, K. und Collins, J. (2010) Concepts in Biotechnology: History, Science and Business, S. 5–26, 2010, Copyright Wiley–VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany. Reproduced with permission.

Seit Beginn der Versuche zur Erklärung der geheimnisvollen Erscheinungen, die zu berausenden Getränken führten, etwa im 18. Jahrhundert entbrannten heftige Kontroversen darüber, einerseits vitalistische, andererseits chemische Deutungsversuche. Erstere glaubten, es seien (aus heutiger Sicht) mystische Vorgänge beteiligt, wie die spontane Entstehung lebender Wesen und eine spezielle „Lebenskraft“, andererseits, seitens der chemische Schule Liebig's, dass nur chemische Zerfallsprozesse stattfänden und keinerlei lebende Organismen beteiligt seien..

Natürliche Prozesse dürften sehr früh entdeckt und erkannt worden sein, als die Aufbewahrung und das Speichern von Nahrungsmitteln begannen, wie z. B. Trocknen, Salzen und Räuchern, um Nahrungsmittel haltbar zu machen. Dazu dienten Gefäße und tierische Häute. Dabei dürften spontane Vorgänge entdeckt worden sein, die ebenfalls zur Haltbarmachung dienten, wie die Bildung von Sauermilch, Joghurt, die Fermentation von Gemüse, z. B. Sauerkraut, von Gerste und Fruchtsäften zu Bier und Wein. Vermutlich sind solche Vorgänge entdeckt und genutzt worden, lange bevor sie in Schriften dokumentiert wurden.

Reichholf vermutet, dass Gerste – ihr Ursprung dürfte im kleinasiatischen Hochland oder im Vorfeld des Kaukasus gelegen haben – das Rohmaterial nicht für Brot, sondern für die Bierbereitung war, das erste Getreide, das etwa 12.500 Jahre vor unserer Zeit kultiviert wurde, etwa 6000 Jahre, bevor Brot ein Hauptnahrungsmittel wurde. Das erste Dokument eines Brauverfahrens durch die Sumerer ist etwa 6000 Jahre alt. In diesem Fall brauchte man es, um der Göttin Nin-Harra zu opfern. „Sie war eine Fruchtbarkeitsgöttin und galt als die Erfinderin des Bieres.“ (Reichholf, 2008, S. 248–261). Der Autor suggeriert in diesem Kontext, dass die Sesshaftigkeit des Menschen auf die Entdeckung der Fermentation zurückgeht, und zwar, weil der dabei gebildete Alkohol der Stimulierung in religiösen Kulturen diene (s. a. Parzinger, 2014, S. 135–137). Er präsentiert hierfür eine Reihe von Argumenten, u. a. dass das Sammeln von Körnern von damaligen ertragsarmen Gräsern zu aufwendig gewesen sei im Vergleich zur Jagd und damit dem Fleisch als Nahrungsquelle. Der Autor räumt jedoch ein, dass keine hinreichend schlüssigen Argumente zur Bestätigung dieser Theorie vorliegen angesichts der sehr begrenzten Quellenlage aus dieser Zeit (Reichholf, 2008, S. 259–269). Die Bier- und Weinfermentation stellen zweifellos die Ursprünge biotechnologischer Praktiken in der frühen Zeit menschlicher Tätigkeit dar. Um 3960 v. Chr. soll der König Osiris die Herstellung von Bier aus gemälztem Getreide eingeführt haben (Brockhaus, Bd. 2, 1894, S. 1001). Schriftliche Dokumente über die Bier- und Weinfermentation finden sich in der frühen Zeit um 3500 v. Chr. Demnach stellten Brauer in Mesopotamien Bier nach festgelegten Rezepturen an (Bud, 1993/1995). Hinweise auf die Bierbereitung finden sich auch in den Hieroglyphen der Ägypter (Ullmann, 1915, S. 408).

Wein hat seinen Ursprung vermutlich in den Regionen des Schwarzen und des Kaspischen Meers, er wurde in Indien, Ägypten und Palästina kultiviert. In der griechischen Mythologie gewährte der Gott Dionysos (bzw. Bacchus im Lateinischen) den Genuss des Weins (Abb. 2.1); dessen Geburt wird in dem indischen Gebirge Nysa im Hindukusch vermutet (Brockhaus, Bd. 16, 1895, S. 591–595; Ullmann, 1923, S. 1, 2). Wein wurde seit etwa 7000 v. Chr. in China, seit 6000 in

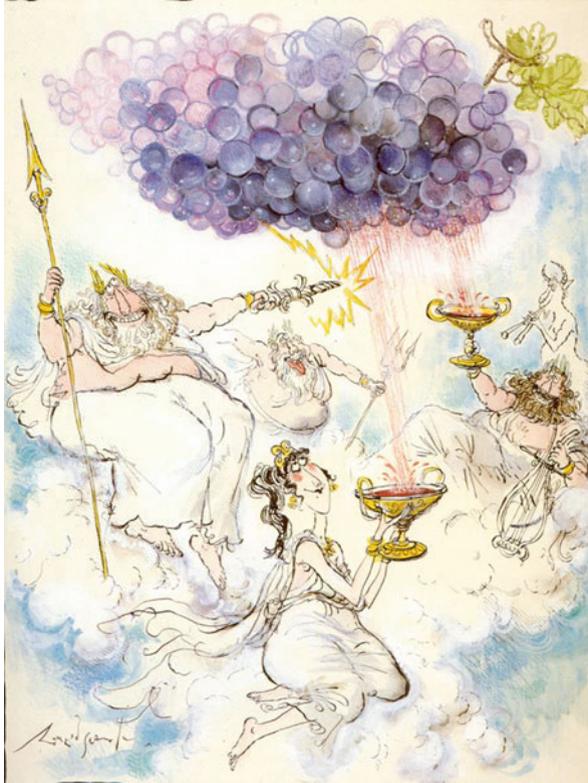


Abb. 2.1 Olympus, Nectar Time (Olymp, Nektar-Zeit – Dionysos: Der Blitz des Gottes – das Wunder der Weinbildung) (Searle, 1986)

Georgien und seit 3500 v. Chr. In Assyrien angebaut. Auch im Buch der Genesis wird er erwähnt, mit der Anmerkung, Noah habe etwas zu viel davon getrunken (Demain et al., 2017, S. 3, 4; Priewe, 2000, S. 16). In der Grabkammer des ägyptischen Pharo Tutanchamun (Herrscher von ca. 1332 bis 1323 v. Chr.) „fanden sich 26 Weinkrüge, sorgsam beschriftet mit Art und Herkunft der Trauben; die Weinmacher sind darauf namentlich erfasst wie Künstler“ (Der Spiegel, 1/2017, S. 100–102). Die Etrusker etablierten vor etwa 2500 Jahren den Weinbau im heutigen Frankreich, er wurde durch die Benediktiner in Cluny gefördert (SZ, 4.6.13). Theophrastos von Eresos (um 371–287 v. Chr.), griechischer Philosoph und Naturforscher, beschrieb in zwei Abhandlungen Elemente einer botanischen Physiologie, in denen er Anweisungen zum Weinbau gab, die oft erstaunlich mit modernen Auffassungen übereinstimmen, und andeuten, „dass der griechische Genius den Weinbau auf ein sehr hohes Niveau geführt hat“ (Russo, 2005, S. 286–288).

In Asien wurde die Fermentation alkoholischer Getränke vor etwa 4000 Jahren dokumentiert, und das Animpfen – die Übertragung einer kleinen Menge einer

laufenden Fermentation auf neues Substrat – soll durch die Tochter des legendären Königs Woo, die Göttin des Reisweins in China, eingeführt worden sein (Lee, 2001). Die Sojafermentation wurde in China vor 3500 Jahren praktiziert, auch der Koji-Prozess zur Verzuckerung von Reis. Die Fermentationen von Tabak und Tee waren früh etabliert. Vor 2400 Jahren beschrieb Homer in der Ilias die Koagulation von Milch mittels des Saftes von Feigen, der Proteasen enthält. Die Milchfermentation diente zur Yoghurt- und Kefirherstellung, (Demain et al., 2017, S. 3, 4). Über Tausende von Jahren wurden Käse und Brot mittels Fermentation hergestellt. Um 100 v. Chr. existierten über 250 Bäckereien im antiken Rom. Pozol, ein nicht alkoholisches fermentiertes Getränk, wurde in der Maya-Kultur in Yukatan, Mexiko, konsumiert (Olivares-Illana et al., 2002). Ein Mythos berichtet, Dämonen verführten Quetzalcoatl, einen totekischen König, im 10. Jahrhundert, mit seinen Dienern und seiner Schwester Wein zu trinken, und, betrunken, zu Begehren und Genuss. Er übte Reue und Buße, verbrannte sich selbst, lebte jedoch wieder auf und wurde König eines anderen Planeten (Nicholson, 1967).

Tacitus berichtete von der germanischen Tradition der Bierbereitung (Knapp, 1847, S. 299). Das berühmte deutsche Braugesetz aus dem Jahre 1516 hat seinen Ursprung in Bayern¹). Die mittelalterliche Brautradition lässt sich in der Literatur zurückverfolgen, z. B. in den ersten Büchern des „Doktors beider Rechte“ Johannes Faust, der fünf Bücher über die „göttliche und noble Art des Brauens“ schrieb (Ullmann, 1915, S. 409, 410). Die Klosterbrauerei von Freising, seit 1143, gilt als erste – und noch heute tätige – Brauerei (Reichholf, 2008, S. 249).

So entwickelte sich, ohne vertiefte Kenntnis der Vorgänge, die Fermentation zu einer handwerklichen, empirisch begründeten Methode, lebende Organismen zu nutzen. Vermutlich wurden Fermentationen ausgehend von zufälligen Beobachtungen entwickelt. Alle nutzten lebende Organismen, jedoch gab es keinerlei Erkenntnis, weder über deren Quellen bzw. Ursprung noch über deren Identität und Eigenschaften. Ein wesentlicher Schritt war die Beobachtung von van Leeuwenhoek und seine Beschreibung winziger *animalcules* (Tierchen), die er um 1680 im Mikroskop beobachtete und die er der Royal Society in England mitteilte (Demain et al., 2017, S. 4). Ein Zusammenhang mit Fermentationen blieb dabei allerdings unerkannt. Stahl untersuchte in seinem Buch „Zymotechnika Fundamentalis“ (1697) (griech. *zyme* bedeutet dabei Hefe) die Natur der Fermentation als einen bedeutenden industriellen Prozess, wobei „Zymotechnika“ als Deskriptor bzw. Umschreibung für wissenschaftliche Untersuchung stand. „Für Stahl [...] stellte Wissenschaft die Basis für Technik dar, [...] sie entwickelte fundamentale Ideen, [...] die Grundlage für die so bedeutende deutsche Industrie der ‚Gärungskunst‘ – die Kunst des Brauens“. „Sein Interesse galt der chemischen Interpretation.“

¹ Anm. 1: Noch heute wird in Deutschland überwiegend nach dem Reinheitsgebot von 1516 gebraut. Im Landtagsbescheid von 1516 bereits wurde das Surrogatverbot zum ersten Male ausgesprochen: „daß füran allenthalben in Unsere Stette, Märkte und auf dem Lande zu keinem Piermerer Stukh dann allein Gersten, Hopfen und Wasser genommen und gebraucht sölle werden“. (Ullmann, 1915, S. 409).

Bud (1992) betrachtet Stahls „Zymotechnica Fundamentalis“ (1697 publiziert) als Gründungstext der Biotechnologie.

1776 beobachtete A. Volta die Erscheinung von „brennbarer Luft“ in Sedimenten und Marschboden am Lago Maggiore in Italien. „Diese Luft brennt mit einer schönen, blauen Flamme“. Es handelte sich um Methan („hydrogenium carbonatum“), wie es Lavoisier 1787 analysierte, gebildet durch anaerobe mikrobielle Prozesse (Wolfe, 1993). Die ersten enzymatischen Reaktionen, als Fermentationen angesehen, wurden Ende des 18. Jahrhunderts beobachtet. Spallanzani beschrieb 1783 die Verflüssigung von Fleisch durch Magensaft (Sumner & Somers, 1953), Irvine die Hydrolyse von Stärke durch einen Extrakt keimender Gerste (Tauber, 1949) und Scheele 1786 die enzymatische Hydrolyse von Tannin (Hoffmann-Ostenhof, 1954). Diese Vorgänge unterschieden sich von „einfachen anorganischen“ dadurch, dass sie durch Hitze (Denaturierung der organischen Substanz) gestoppt wurden.

Über den Genuss hinaus entwickelte sich die Produktion von Bier und Wein zu wirtschaftlich bedeutenden Faktoren, da sie seit Jahrtausenden, schon in Mesopotamien und Ägypten, erhebliche Steuereinnahmen brachte. Im 19. Jahrhundert entwickelte sich die Herstellung alkoholischer Getränke zu umfangreichen industriellen Aktivitäten. Weitere Fermentationsverfahren wurden eingeführt, um neue Geschäftszweige zu eröffnen. Diese Entwicklung spiegelte sich in der Gründung zahlreicher Forschungsinstitute in mehreren europäischen Ländern im 19. Jahrhundert (s. u. und Kap. 4).

Wir wollen uns im Folgenden auf die frühe wissenschaftliche Phase konzentrieren, deren Anfang Lavoisier, der Begründer der wissenschaftlichen Chemie, mit seinen Arbeiten und Konzepten markiert. Wir berücksichtigen nicht alchemistische Thesen, auch nicht Stahls Phlogiston-Theorie.

2.2 Frühe experimentelle wissenschaftliche Befunde

2.2.1 Die Alkoholfermentation

Aufgrund ihrer großen praktischen, wirtschaftlichen und gesellschaftlichen Bedeutung stand die alkoholische Fermentation früh im Zentrum sowohl technischer als auch wissenschaftlicher Aktivitäten. Der Abbé Spallanzani hatte Mitte des 18. Jahrhunderts mikroskopische Untersuchungen zum Wachstum von Mikroorganismen vorgenommen und festgestellt, dass sie nicht durch spontane Bildung entstehen (Vallery-Radot, 1948, S. 112). Ein Schlüsselereignis stellte die wissenschaftliche Begründung der Chemie (im Gegensatz zur Alchemie) durch Lavoisier Ende des 18. Jahrhunderts dar (Lavoisier, 1793). Er erstellte quantitative Korrelationen und Massenbilanzen auf der Grundlage präziser Experimente und formulierte den Grundsatz, dass bestimmte Substanzen spezifische Zusammensetzungen und Proportionen von Atomen aufweisen. Er untersuchte auch die Alkoholfermentation, wobei er die Existenz eines Ferments unterstellte und sich darauf beschränkte, die Chemie der Umsetzung zu untersuchen. Er stellte fest, dass

die alleinigen Produkte Ethanol und Kohlendioxid waren. In seinem berühmten Buch von 1793 gab er eine phänomenologische Beschreibung der Fermentation. Er fasst das Ergebnis bezüglich der Produkte wie folgt zusammen: „Ainsi puisque du mout de raisin donne du gaz acide carbonique & de l'alkool, je peu dire que le mout de raisin = acide carbonique + alkool.“ („Da der Traubensaft Kohlensäure und Alkohol ergibt, kann ich sagen Traubensaft = Kohlensäure + Alkohol.“) Lavoisier gibt außerdem – entscheidend gemäß seiner Konzeption der wissenschaftlichen Chemie – eine quantitative Bilanz. Aus Abb. 2.2 geht die Präzision seiner experimentellen Anordnung hervor (Lavoisier 1793, Bd. 1, S. 141–147).

Ende des 18. Jahrhunderts erfolgten zunehmende Anstrengungen, eine Lösung des Fermentationsproblems zu finden und das Phänomen zu erklären, entweder als Resultat der Aktivität lebender Organismen oder einer reinen Interaktion chemischer Komponenten. Ab den 1830er Jahren jedoch ergaben sich zunehmend Hinweise auf biologische Tätigkeit als Ursache der Fermentationen (Teich & Needham, 1992, S. 24).

Bedeutende Befunde auf der Grundlage sorgfältig angelegter Experimente wurden von Schwann (1837) und Cagniard-Latour (1838) publiziert. Sie zeigten

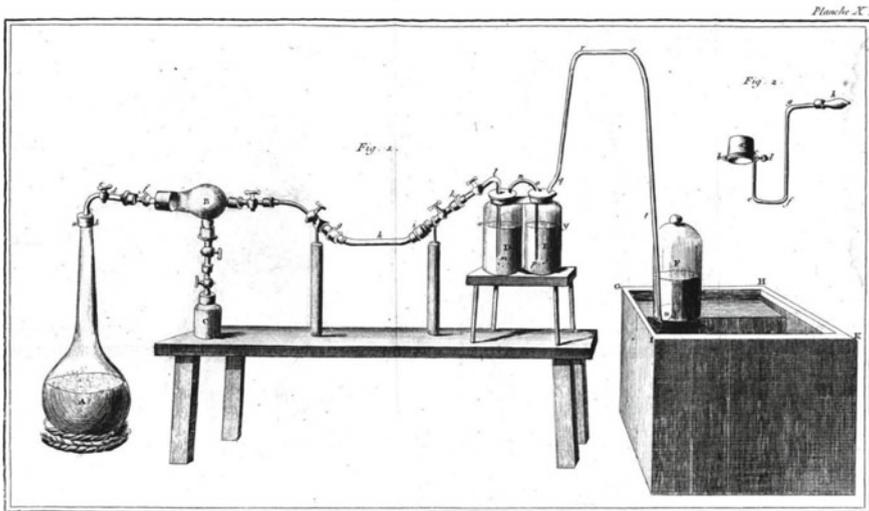


Abb. 2.2 Lavoisiers experimentelle Anordnung für die Untersuchung der Fermentation. Im ersten Gefäß A werden das zu fermentierende Material, z. B. Zucker, und Bierhefe zu Wasser in genau bestimmten Mengen gegeben, der bei der Fermentation gebildete Schaum wird in den beiden nachfolgenden Gefäßen B und C gesammelt, das Glasrohr h enthält ein Salz, z. B. Nitrat oder Calciumacetat, es folgen die beiden Gefäße D, E mit einer alkalischen Lösung, die CO₂ absorbieren, Luft wird in dem letzten Gefäß gesammelt. Diese Anordnung ermöglichte die exakte Bestimmung der Gewichte der Substanzen, die in der Fermentation umgesetzt und gebildet wurden (Lavoisier, 1793, Bd. 2, Planche X)