

**VOM ROHSTOFF ZUM PRODUKT**  
INDUSTRIELLE BIOTECHNOLOGIE IN DER  
FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT





# » WHITE BIOTECHNOLOGY IS THE APPLICATION OF NATURE'S TOOLSET TO INDUSTRIAL PRODUCTION. «

EuropaBio, European Association for Bioindustries 2003

## INDUSTRIELLE BIOTECHNOLOGIE – SCHLÜSSELTECHNOLOGIE FÜR DAS 21. JAHRHUNDERT

Die nachhaltige Gestaltung von integrierten Prozessen gewinnt in Industriebereichen wie Chemie, Pharmazie und Lebensmittel an Bedeutung. Diese Entwicklung wird verstärkt durch steigende Rohölpreise, Ressourcenverknappung und eine strenger werdende europäische Umweltgesetzgebung. Die Industrie orientiert sich deshalb in Forschung, Entwicklung und Produktion an den Leitbildern »Sustainable Development« und »Responsible Care«.

Im Jahr 2004 haben die europäischen Chemieunternehmen zusammen mit den europäischen Biotechnologieunternehmen in einem Positionspapier die zukünftigen Schwerpunkte der Chemieforschung festgelegt. Danach liegt ein Schwerpunkt der Aktivitäten künftig in der industriellen, der so genannten »weißen Biotechnologie«, wobei nachwachsende Rohstoffe, Reaktions- und Prozesstechnik sowie Materialforschung besonders berücksichtigt werden.

Hervorgehoben wird dabei die stärkere Verzahnung der Disziplinen Chemie, Biologie, Biotechnologie, Physik und Verfahrenstechnik. Besondere Bedeutung wird nach Einschätzung von Experten aus Industrie und Forschung künftig die Nutzung der Biotechnologie und der Einsatz nachwachsender Rohstoffe beim notwendigen Wechsel von der heutigen, auf der Nutzung von Erdöl und Erdgas basierten Wirtschaft, zu einer stärker auf der Nutzung nachwachsender Rohstoffe basierten Wirtschaft haben.

Die Industrie will den Verbrauch an Wasser und Energie reduzieren, Rohstoffe und chemische Grundstoffe besser nutzen und zu einem höheren Anteil nachwachsende Rohstoffe einsetzen, und zwar für die Herstellung neuer Materialien wie Funktionswerkstoffe und Nanomaterialien ebenso wie für die Erzeugung chemischer Zwischenprodukte.

*Zerkleinertes Stroh befindet sich in einer mit Enzymen angereicherten Lösung. Die Enzyme spalten die Hauptbestandteile des Strohs, die so genannte Cellulose, in dessen Grundbausteine (z. B. Glucose).*

# ROHSTOFFE, PROZESSE UND PRODUKTE – ENTWICKLUNGSTRENDS IM 21. JAHRHUNDERT

Die Nutzung nachwachsender oder biogener Rohstoffe zur Herstellung technischer, chemischer und pharmazeutischer Produkte ist untrennbar mit der industriellen Biotechnologie verknüpft. Neben Nahrungs- oder Futtermitteln werden aus nachwachsenden Rohstoffen auch chemische und pharmazeutische Produkte hergestellt und Energie erzeugt.

Nachwachsende Rohstoffe haben eine lange Tradition, sind aber im Industriezeitalter durch den Einsatz von Kohle, Erdöl und Erdgas in Vergessenheit geraten. In Deutschland werden heute mehr als 2 Mio Tonnen nachwachsende Rohstoffe in den Bereichen chemische und pharmazeutische Industrie sowie in der Papierindustrie und der naturfaser-verarbeitenden Industrie eingesetzt (Tabelle). Dies entspricht etwa 10 Prozent der Chemierohstoffe. Voraussetzungen für eine Steigerung dieses Anteils sind ausreichende Verfügbarkeit, konstante Qualität, wettbewerbsfähige Preise der Rohstoffe und nachhaltige Prozesse für ihre Umsetzung. Produkte aus nachwachsenden Rohstoffen findet man derzeit überwiegend in Nischenanwendungen, die hohe Preise rechtfertigen oder Spezialeigenschaften erfordern.

Im Gegensatz zur Energieerzeugung, die als Alternative zu fossilen Rohstoffen auch auf Wasserkraft, Wind oder Sonnenenergie zurückgreifen kann, stellt Biomasse die einzige alternative Kohlenstoffquelle für die Erzeugung chemischer und pharmazeutischer Produkte dar. Nach Ansicht von Industrie und Forschung sind künftig besonders chemische Zwischenprodukte, Polymere und Spezialchemikalien wie Lösungsmittel, Tenside oder Klebstoffe sowie Pharmaka für die industrielle Nutzung nachwachsender Rohstoffe von Interesse.

Die Biotechnologie wird von allen führenden Chemieunternehmen der Welt als die Schlüsseltechnologie für das 21. Jahrhundert bezeichnet. Soll der Anteil biotechnologischer Verfahren an der chemischen Produktion mittelfristig auf deutlich über 10 Prozent steigen, sind folgende Voraussetzungen von entscheidender Bedeutung:

**Nachwachsende Rohstoffe müssen langfristig wettbewerbsfähig verfügbar sein, hochselektive, ökonomische und nachhaltige biotechnologische Prozesse sind zu entwickeln und verbesserte Enzyme und Produkte herzustellen.**

Biotechnologische Produktionsprozesse stehen derzeit noch einer Reihe von Problemen gegenüber:

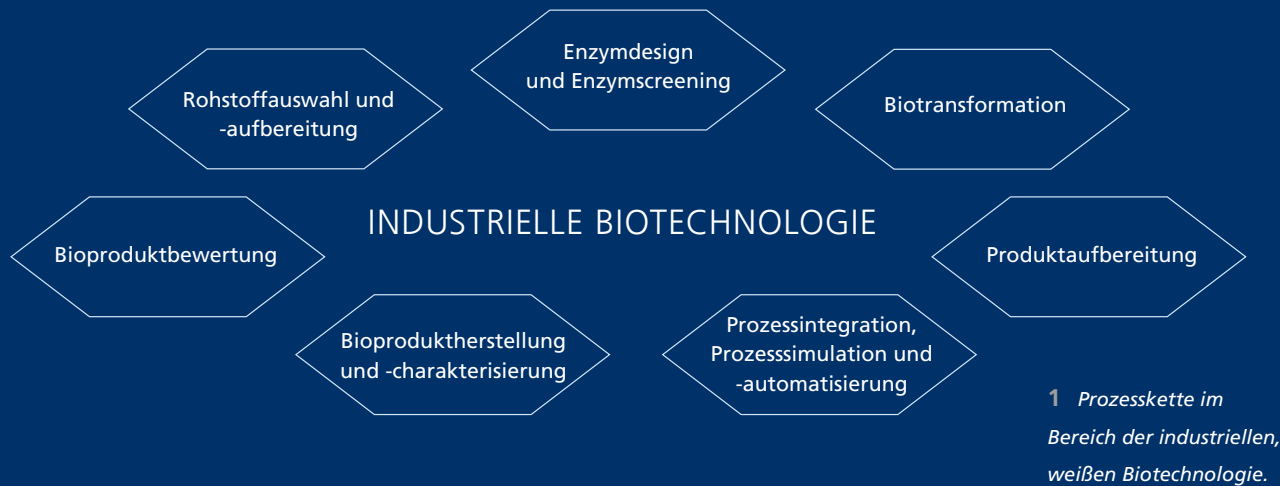
- Nicht ausreichende Verfügbarkeit hochqualitativer, nachhaltiger Rohstoffe
- Fehlen verbesserter Enzyme
- Mikrobielle Stoffwechselprozesse sind nicht für industrielle Prozesse optimiert
- Geringe Raum-Zeit-Ausbeuten biotechnologischer Prozesse
- Fehlende Eignung biotechnologischer Prozesse für preiswerte Substrate
- Geringe Substrat- und Produktkonzentration während der biotechnologischen Umsetzung
- Hoher Aufwand für die Produktaufarbeitung (Downstream Processing)
- Nicht optimale Kopplung biotechnologischer mit chemischen und verfahrenstechnischen Prozessen
- Konkurrenz nachwachsender Rohstoffe zur Nahrungsmittelherstellung

Für die Verbesserung und verstärkte industrielle Nutzung biobasierter Rohstoffe und biotechnologischer Verfahren sind daher neue Ansätze in Forschung, Entwicklung und Produktion erforderlich.

## Einsatz nachwachsender Rohstoffe in der chemischen und pharmazeutischen Industrie, Papierindustrie und naturfaserverarbeitenden Industrie.

Rohstoff	Verbrauch in t
Pflanzliche Öle	800 000
Tierische Fette	350 000
Stärke	630 000
Cellulose/Chemiezellstoff	320 000
Zucker	295 000
Naturfasern	176 000
sonstige pflanzliche Rohstoffe	117 000
<b>Gesamt</b>	<b>2 688 000</b>

Quelle: FNR, VCI, meó Consulting Team, Mantau/Universität Hamburg, BFH



## INDUSTRIELLE BIOTECHNOLOGIE – NEUE FORSCHUNGSANSÄTZE

Die besondere Bedeutung der industriellen Biotechnologie wurde auch von Seiten der nationalen und europäischen Forschungsförderung erkannt. In den entsprechenden Förderinitiativen sind Fraunhofer-Institute vertreten. Allerdings ist diese Forschung noch stark fragmentiert und ein ausreichendes Gesamtkonzept, das auf eine stärkere Integration der verschiedenen Industriebereiche und Fachdisziplinen zielt, liegt noch nicht vor. Für einen verstärkten Einsatz der Biotechnologie in der industriellen Produktion steht deshalb ein integrativer Prozess- und Produktansatz im Vordergrund (Bild 1). Er umfasst die gesamte Prozesskette von der Auswahl und Optimierung biogener Rohstoffe und biobasierter Vor-/Zwischenprodukte über die Biokatalysatorentwicklung bis zur Produktion und Charakterisierung der erzeugten Endprodukte.

Dieser integrative Ansatz mit dem Ziel, neue Prozesse und Produkte für die industrielle Biotechnologie zu entwickeln, prägt die Forschung der Fraunhofer-Gesellschaft. Hierzu haben sich die Fraunhofer-Institute für Angewandte Polymerforschung IAP, Chemische Technologie ICT, Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB, Produktionstechnik und Automatisierung IPA, Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME, Umwelt-, Energie- und Sicherheitstechnik UMSICHT, Verfahrenstechnik und Verpackung IVV sowie das Wilhelm-Klauditz-Institut WKI zu einer Forschungsallianz zusammengeschlossen. Sie hat das Ziel, die interdisziplinären Kompetenzen der Fraunhofer-Institute in den Bereichen Biologie und Biotechnologie, Lebensmitteltechnologie, Chemie und Verfahrenstechnik, Produktionstechnik und Automatisierung sowie Polymertechnik und Materialwissenschaften zu bündeln.

Die Position der Fraunhofer-Gesellschaft in den eng miteinander verknüpften Bereichen Life Sciences und Chemie soll gestärkt und das Technologie- und Know-how-Spektrum gegenüber industriellen und öffentlichen Auftraggebern erweitert werden.

Die Ziele der Forschungsallianz sind eingebunden in die Entwicklung des strategischen FuE-Portfolios der Fraunhofer-Gesellschaft, die mit den »Perspektiven für Zukunftsmärkte« den Standort Deutschland durch Innovationen stärken will. Dabei wird ein integrativer Ansatz verfolgt, der alle Prozessschritte – von der Fraktionierung biogener Rohstoffe über das Biokatalysator-Screening und den Biotransformationsprozess bis zur Bioproduktentwicklung und Anwendung – beinhaltet. In einem weiteren Schritt sollen die Vorteile der innovativen Technologien gegenüber konventionellen Methoden unter dem Aspekt der Nachhaltigkeit bewertet werden.



2 Öl- oder proteinreiche Saaten dienen als Rohstoffquelle für industrielle Anwendungen: Sonnenblume, Soja, Lein, Ackerbohne, Raps (gelbschalig), Lupine (*L. albus*) (im Uhrzeigersinn).

## BIOGENE ROHSTOFFE

Pflanzen repräsentieren ein sehr breites Rohstoffpotenzial. Sie bilden photosynthetisch ein riesiges, bisher unvollständig genutztes Spektrum unterschiedlichster chemischer Verbindungen. Für technische Anwendungen und Nahrungsmittel werden pflanzliche Massenrohstoffe wie Stärke, Proteine oder Öl meist in wenig oder nicht veredelter Form eingesetzt. Dagegen nutzen Pharmazie und teilweise auch die chemische Industrie pflanzliche Metabolite in hochreiner Form. Ausgangsmaterialien für die industrielle Biotechnologie sind in erster Linie landwirtschaftliche Produkte wie Getreide, Hülsenfrüchte oder Ölpflanzen (Bild 2). Diese biogenen Rohstoffe sind in Zusammensetzung und Rohstoffgehalt nicht völlig konstant, sondern variieren in Abhängigkeit von Sorte und Kultivierungsbedingungen.

Die Verbesserung der Eigenschaften biogener Rohstoffe und ihre stoffliche Nutzung sind Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten in den Fraunhofer-Instituten. Voraussetzung für eine umfassendere Nutzung dieses Potenzials ist es, die natürlichen Inhaltsstoffe und ihre Eigenschaften zu kennen und zu optimieren sowie die Anforderungen an die beabsichtigte Anwendung zu überblicken. Der Abgleich der Eigenschaften mit den technologisch und wirtschaftlich interessanten Anforderungen macht eine spezifische und breitere Nutzung biogener Rohstoffe durch die industrielle Biotechnologie möglich. Im Vordergrund steht das Potenzial der pflanzlichen Inhaltsstoffe für Anwendungen in chemischen und pharmazeutischen Produkten sowie als Lebens- oder Futtermittel.

Der Gehalt an speziellen Metaboliten für *Building Blocks* oder als Substrat für die Biotransformation ist sowohl von der Pflanzenart als auch vom Umfang der züchterischen Bearbeitung abhängig. Wertgebende Pflanzenstoffe für die industrielle Biotechnologie sind vor allem Öle und Fette, Polysaccharide, aber

auch Polyosen sowie verschiedenste sekundäre Pflanzenstoffe wie Phenolsäuren, Flavonoide, Glucosinolate, Isoflavone, Lignane oder Pigmente.

Mit Untersuchungen zur Fraktionierung biogener Rohstoffe und zur Nutzung ihrer Inhaltsstofffraktionen beschäftigen sich verschiedene Fraunhofer-Institute. Das Fraunhofer-Institut für Verfahrenstechnik und Verpackung IVV sucht beispielsweise nach (bio-)technologischen Methoden, um Pflanzeninhaltsstoffe wie Proteine, Kohlenhydrate oder Öle hinsichtlich ihrer technologisch-funktionellen Eigenschaften zu modifizieren oder zu derivatisieren. Für die technische Nutzung von Proteinen verbessern die Forscher die Emulsions- oder Schaumstabilität, die Viskosität oder die Texturbildung (Grafik S. 7). Damit kann das natürliche Potenzial technisch-funktioneller Eigenschaften von Pflanzeninhaltsstoffen erweitert und für neue Applikationen genutzt werden.

Anwendungsbereiche für enzymatisch oder verfahrenstechnisch modifizierte Proteine sind neben der Lebensmittelproduktion technische Anwendungen wie Klebstoffe, Emulgatoren oder bioabbaubare Werk- und Hilfsstoffe. Modifizierte Pflanzenproteine sind kostengünstiger und sicherer als tierische wie Gelatine oder Caseinate und können diese in vielen Anwendungsbereichen ersetzen.

3 Durch spezielle Aufschlussverfahren soll auch Lignozellulose aus Holz oder Stroh stofflich nutzbar werden.



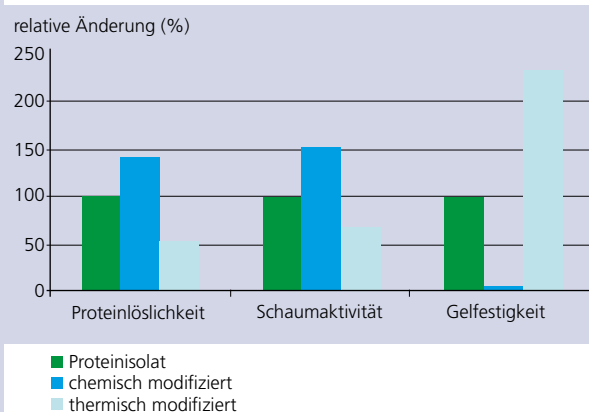
Wie die Pflanzen fixieren auch im Wasser wachsende einzellige Mikroalgen im Zuge der Photosynthese atmosphärisches Kohlenstoffdioxid und produzieren eine Vielzahl wertvoller chemischer Verbindungen wie Farbstoffe, ungesättigte Fettsäuren oder pharmazeutisch wirksame Substanzen. Dabei wachsen sie schneller und mit höherer Produktivität als die Pflanzen auf dem Land, benötigen keine landwirtschaftliche Anbaufläche und sind zudem frei von Lignin. Mikroalgen sind somit eine interessante, alternative Rohstoffquelle für die industrielle, weiße Biotechnologie.

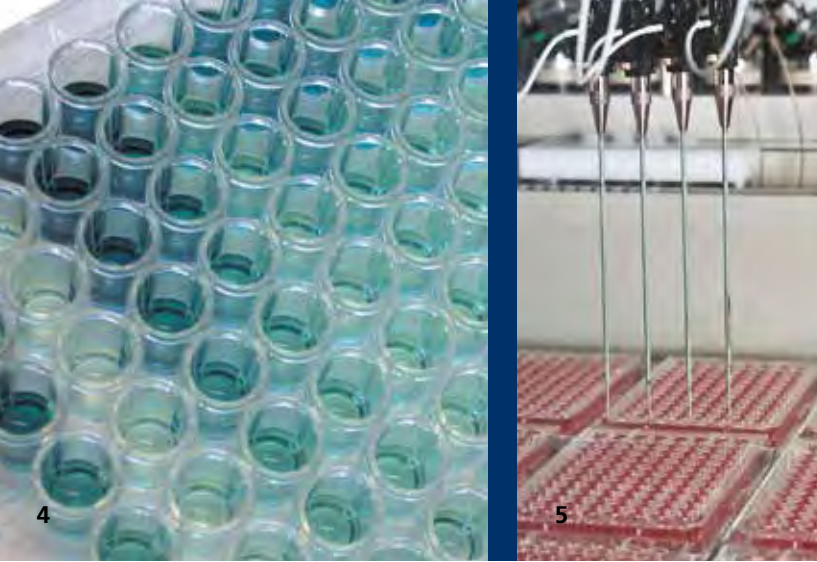
Auch organische Reststoffe, wie sie in der Landwirtschaft oder bei der Lebensmittelherstellung (z. B. Extraktionsschrote, Rübenschrot, Trester) anfallen, enthalten häufig noch nutzbare Metabolite. Mit integrierten Bioprozessen, bei denen spezielle Mikroorganismen oder Biokatalysatoren einzelne Inhaltsstoffe gezielt und spezifisch umwandeln, lässt sich die Abfallbeseitigung mit der Wertstoffgewinnung verbinden. Ein Beispiel sind »Phenolsäuren« (Hydroxizimtsäuren) im Rapschrot, einem Nebenprodukt der Rapsölgewinnung. Isoliert können diese als Antioxidantien eingesetzt werden. Sauermolke, ein Reststoff der Milchverarbeitung, enthält noch reichlich Lactose. Diese kann durch eine Kombination aus Fermentation und verschiedenen Membranverfahren wie Filtration und Elektrodialyse in Milchsäure umgesetzt und als Produkt gewonnen werden. Milchsäure dient als Plattformchemikalie in der chemischen Industrie oder kann durch Polymerisation zu Polylactid, einem bioabbaubaren Kunststoff, veredelt werden. Ein weiteres, in großer Menge vorkommendes Abfallprodukt sind Krabben-schalen aus der Aquakultur. Diese enthalten Chitin, das nach Cellulose am häufigsten vorkommende Biopolymer. Das Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB sucht im Rahmen seiner Forschungsarbeiten nach

Mikroorganismen und Enzymen, um dieses Chitin als Rohstoffquelle für die industrielle Biotechnologie zu erschließen.

Ein besonderes Augenmerk verdienen lignocellulose Rohstoffe – Holz oder Stroh (Bild 3) als Reststoffe aus der Land- und Forstwirtschaft. Diese werden derzeit vorwiegend zur Herstellung von Energieträgern oder Zellstoff eingesetzt, da der Stoffverbund aus Cellulose, Hemicellulose und Lignin ohne eine geeignete Vorbehandlung weder für eine biotechnologische noch chemische Umsetzung eingesetzt werden kann. Hier bringt das Fraunhofer-Institut für Chemische Technologie ICT seine verfahrenstechnische Expertise im Bereich der Hochdrucktechnik ein. Durch speziell entwickelte mechanisch-chemische Aufschlussprozesse lassen sich auch lignocellulose Rohstoffe wie Holz oder Stroh effektiv stofflich nutzen. Einen biotechnologischen Ansatz zum enzymatischen Aufschluss von Lignocellulose verfolgt das Fraunhofer IGB.

Technisch-funktionelle Eigenschaften eines Pflanzenproteinisolats (Proteingehalt > 90 %) vor und nach Modifizierung (normiert).





4 Screening rekombinanter Enzymlbibliotheken in Mikro-titerplatten.

5 Automatisiertes Screening mit dem Halogenid-sensor.

## BIOKATALYSATOR – DESIGN UND SCREENING

Bei der Herstellung chemischer und pharmazeutischer Produkte durch biotechnologische Verfahren kommt den Mikroorganismen oder deren Enzymen hohe Bedeutung zu. Neue oder verbesserte Enzyme für neue Anwendungen, besonders zur Gewinnung oder Modifizierung von Spezialchemikalien, werden benötigt. Dabei spielen sowohl konventionelle Methoden der Suche von Mikroorganismen bzw. deren Enzymen eine Rolle als auch innovative Methoden wie das komplette Screening der Gene, Metabolite oder Proteine, die man als Genomics, Metabolomics und Proteomics bezeichnet. Um effiziente und kostengünstige Prozesse zu entwickeln, konzentriert sich die Fraunhofer-Forschung auf Strategien zur

- Identifizierung und Charakterisierung neuer bzw. verbesserter industrieller Enzyme, vor allem durch Etablierung von Anzuchtverfahren bisher nicht kultivierbarer Mikroorganismen,
- Optimierung industriell nutzbarer Enzyme durch molekulare Evolution und kombinatorische Bibliotheken,
- verbesserten Produktion rekombinanter technischer Enzyme und deren Reinigung.

Verfolgt werden hier molekulare Ansätze zur Optimierung von Genexpression, Protein-Targeting und Stabilisierung sowie zur Stamm- und Prozessoptimierung. Mit dem Screening nach neuen industriell nutzbaren Enzymen, der Optimierung industriell nutzbarer Enzyme sowie der Herstellung rekombinanter Enzyme befassen sich das Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB und der Institutsteil Molekularbiologie des Fraunhofer-Instituts für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME. Beim Screening nach neuen, industriell nutzbaren Enzymen können die Institute auf

Erfahrungen in den Bereichen Metagenomics, Hochdurchsatz-Screeningverfahren (Imaging-, chipbasiert) und Produktion rekombinanter Proteine in heterologen Systemen zurückgreifen (Bilder 4, 5 und 6).

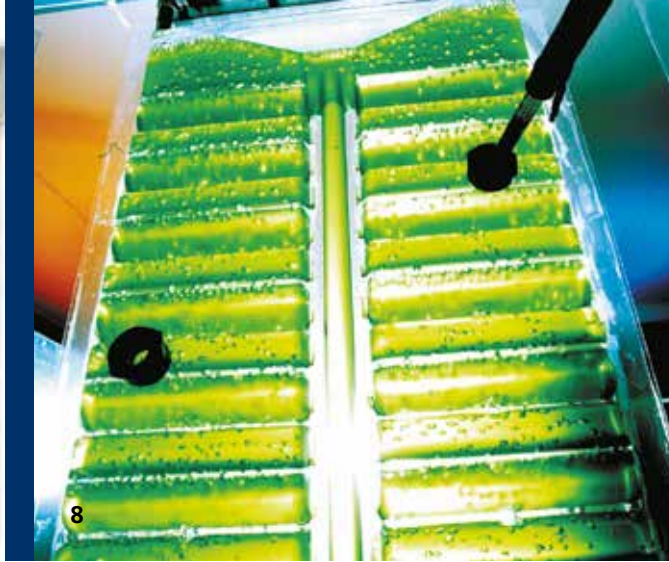
Die Anzahl nicht kultivierbarer Mikroorganismen übersteigt mit weit über 90 Prozent die der kultivierbaren um ein Vielfaches. Um dieses bisher ungenutzte Potenzial für die Entdeckung neuer Enzyme zu erschließen, wurden am Fraunhofer IGB in Zusammenarbeit mit Industriepartnern metagenomische Genbibliotheken aus Umweltproben angelegt, in denen sich der Genpool aller in den Proben befindlichen Organismen wiederfindet. Mit Hilfe einfacher HTS-Assays wurde aus diesen Bibliotheken eine Vielzahl neuer Enzyme wie Lipasen, Esterasen, Amylasen, Proteasen, Phosphatasen, Katalasen, Dehalogenasen und Dioxygenasen identifiziert. Alle gefundenen Enzyme waren nicht in bekannten Datenbanken vertreten und sind damit uneingeschränkt verwertbar.

Durch systematische Nutzung von Genominformationen aus Sequenzierungsprojekten und den Einsatz chipbasierter Hochdurchsatz-Screeningverfahren konnten am Fraunhofer IME neue Enzyme für verschiedene technische Anwendungen, beispielsweise hitzestabile Proteasen, isoliert werden. Diese werden momentan durch molekulare Evolution weiter optimiert, um verbesserte Enzymvarianten für diverse Applikationen maßzuschneidern. Des Weiteren besitzt das Fraunhofer IME als Betreiber der Umweltprobenbank des Bundes umfangreiche Erfahrung in der Kryokonservierung unterschiedlichster Probenarten.



6 Die DNA der Mikroorganismen aus der Umweltprobe wird in Laborstämmen exprimiert.





- 7 Fermentation im Bioreaktor.
- 8 Flachplatten-Airlift-Reaktor für die Algenproduktion.
- 9 Aufbereitung durch Membranverfahren.
- 10 m:PAL – modulares System für die flexible Bioprozessentwicklung und Produktion.

## ENTWICKLUNG VON BIOPROZESSEN

Im Mittelpunkt der industriellen Biotechnologie steht die Biokonversion: die Umwandlung der Rohstoffbestandteile in Wertstoffe (Bild 7). Die Forschung sucht dabei vor allem nach optimalen Bedingungen für die Biokonversion, die im Zusammenspiel mit weiteren Prozessen wie Stoff- und Wärmetransport zu betrachten sind. Unter anderem können Maßnahmen wie die Immobilisierung von Mikroorganismen bzw. Enzymen zur Gestaltung optimierter Verfahren beitragen.

Das Fraunhofer IGB erarbeitet und optimiert Fermentationsverfahren vom Labor- bis zum Technikumsmaßstab für bakterielle Systeme und Pilze. Nach der Stammentwicklung und -optimierung folgen Screeningexperimente zur Eignung der Stämme oder der Rohstoffe für den Bioprozess in Multifermenter-Systemen. Nachhaltige Fermentationsverfahren wurden am Fraunhofer IGB beispielsweise für die Milchsäure- und Itaconsäure-Herstellung, für Biotenside, Aminosäuren und Bacteriorhodopsin erfolgreich bearbeitet. Aktuell werden an den Fraunhofer-Instituten IGB und IME ausgehend von nachwachsenden Rohstoffen wie Rapsöl oder Algenlipiden Verfahren für die biotechnologische Synthese von Grundstoffen für die Kunststoffherstellung, fermentative Prozesse zur Umwandlung langkettiger Fettsäuren (C>12) in Dicarbonsäuren, Prozesse zur biokatalytischen Konversion von Rohglycerin aus der Biodieselherstellung zu 1,3-Propandiol sowie Prozesse zur Nutzung von Chitin aus Krabbenchalen als Grundbaustein für die Polymerchemie entwickelt.

Mikroalgen und Cyanobakterien stellen mithilfe der Photosynthese eine Vielfalt von Substanzen wie Fettsäuren, Carotinoiden, Pigmentproteinen oder Vitaminen her, die für die Nahrungs-

ergänzung oder die Herstellung von Pharmazeutika geeignet sind. Voraussetzung für eine preiswerte Massenproduktion sind Photobioreaktoren, in denen – mit Sonnenlicht als Energiequelle – hohe Biomassekonzentrationen bei gleichzeitig hoher Produktivität erreicht werden. Das Fraunhofer IGB hat hierfür einen Flachplatten-Airlift-Reaktor (Bild 8) entwickelt, der die Voraussetzungen für eine kommerzielle Massenproduktion von Mikroalgen im Freiland erfüllt. Der Reaktor erreicht durch eine geringe Schichtdicke und gezielte Strömungsführung eine optimale Lichtversorgung aller Algenzellen. Hier werden beispielsweise das Ketocarotinoid Astaxanthin oder die Omega-3-Fettsäure EPA (Eicosapentaensäure) unter autotrophen Bedingungen produziert. Astaxanthin kann sowohl als Pigment in der Aquakultur (roter Lachsfarbstoff) als auch aufgrund seiner starken antioxidativen Wirkung in Nahrungsergänzungsmitteln oder Kosmetikprodukten eingesetzt werden.

### Aufbereitung und Aufarbeitung

Um die Rohstoffbestandteile den Mikroorganismen bzw. Enzymen zugänglich zu machen, sind – je nach Art des Ausgangsstoffes – mehrere Aufbereitungsstufen zu durchlaufen. Dabei handelt es sich um mechanische, thermische oder chemische Prozesse, die auf die nachfolgende Biokonversion abgestimmt werden müssen.

Der Erfolg biotechnologischer Verfahren wird auch wesentlich von den Prozessen der Produktisolierung und -reinigung bestimmt, die der Biokonversion folgen. Die mechanischen, thermischen oder chemischen Trenntechniken (Bild 8) müssen optimal auf die vorgelagerte Biokonversion und die nachfolgende



Weiterverarbeitung abgestimmt werden. Die dabei entstehenden Rohproduktgemische weisen in der Regel eine geringe Konzentration der gewünschten Wertstoffe auf. Gleichzeitig sind oft hohe Anforderungen an die Reinheit des Endprodukts zu erfüllen. Die Fraunhofer-Institute entwickeln schonende und effiziente Aufbereitungsverfahren für Synthesebausteine, Pharmaka, Lebensmittelzusatzstoffe oder pflanzliche Naturstoffe. Für viele Aufgabenstellungen werden innovative spezifische Membranverfahren eingesetzt, die mehrstufige Downstream-Prozesse vereinfachen können und die – falls erforderlich – mit herkömmlichen Trennverfahren wie Zentrifugation, Rektifikation und Extraktion oder chromatographischen Verfahren kombiniert werden können. Beispiele hierfür sind Membranfiltrationsverfahren oder Elektrodialyse zur schonenden Abtrennung unerwünschter Begleitsubstanzen oder zur Aufkonzentrierung der Produkte.

Der Einsatz von überkritischem Kohlenstoffdioxid, das als Lösungs- und Extraktionsmittel fungieren kann, ermöglicht die Integration von Reaktion und Trennprozessen. Am Fraunhofer-Institut für Umwelt-, Sicherheits- und Energietechnik UMSICHT in Oberhausen beschäftigt man sich mit der lipasekatalysierten Herstellung von Aromaestern einschließlich der gezielten Abtrennung von Substraten und Produkten in einem kontinuierlichen Prozess.

### **Integration, Simulation und Automatisierung der Prozesse**

Der Kernprozess der industriellen Biotechnologie ist die Bio-konversion. Sie läuft bisher überwiegend getrennt von Aufbereitung und Aufarbeitung in separaten Behältern ab. Für eine

Steigerung des Durchsatzes und zur Verbesserung der Wirtschaftlichkeit bietet die Integration von vor- und nachgeschalteten Prozessen einen interessanten Ansatz, der größere Bedeutung erlangen wird. Sollen biotechnologische Prozesse mit all ihren Möglichkeiten untersucht werden, kann man auf mathematische Modelle nicht verzichten. Sie sind besonders dann wichtig, wenn unter vielen Technikkombinationen die beste gefunden und das Verfahren vom Labor- in den Techniks- bzw. Industriemaßstab übertragen werden soll. In der chemischen Verfahrenstechnik wird dieses Vorgehen, unterstützt durch modulare Modelle für die zu kombinierenden Operationen, seit langem praktiziert. In der Biotechnologie ist es wegen der Schwierigkeit, komplexe biologische Systeme mathematisch abzubilden, noch nicht etabliert. Hier besteht deshalb ein großes Verbesserungspotenzial.

Die Steuerung und Regelung der Produktionsverfahren sind sowohl beim Upscaling als auch bei der Neuentwicklung integraler Bestandteil einer Bioprozessentwicklung. Das Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA arbeitet hier an neuen Lösungen, beispielsweise für die Automatisierung des Enzymscreening oder der Biochipproduktion. Dabei werden je nach Anwendung Schlüsselkomponenten, z. B. für die Prozessmesstechnik oder Dosiertechnik, entwickelt und zu wirtschaftlichen Gesamtlösungen integriert. Mit dem m:PAL-System (Bild 10) wurde auf diese Weise ein System zur modularen Bioproduktion geschaffen, welches sich flexibel an neue Prozessschritte und Produktionsverfahren anpassen lässt.





11



12

**11** Ausführungsformen von resorbierbaren Schrauben und Lochplatten für die Fixierung von Knochen.

**12** Polyurethanschäume aus biobasierten Polyolen.

**13** Mit einem biobasierten PU-Acrylat-Lack beschichtetes Holzmuster nach 2016 Stunden künstlicher Bewitterung.

**14** Niedrigviskoses Polyesterpolyol aus nachwachsenden Rohstoffen.

## BIOPRODUKTE – HERSTELLUNG UND CHARAKTERISIERUNG

Die Biokonversion biobasierter Rohstoffe bietet den direkten wie den indirekten Zugang zu Produkten. Von besonderer Bedeutung für eine Ausweitung der industriellen Biotechnologie ist die Herstellung von »Plattform-Chemikalien« wie Milchsäure, 1,3-Propandiol, Furandicarbonsäure, 1,18-Oktadecandicarbonsäure, Butanol, Bernsteinsäure oder Sorbitol. Diese Stoffe bieten ein großes Potenzial zur Herstellung chemischer Zwischenprodukte, Polymere, Lösungsmittel, Tenside und Klebstoffe. Um zu diesen Produkten zu gelangen, reichen biotechnologische Prozesse allein oft nicht aus. Zusätzlich sind chemische Synthesen wie Polymerisation, Hydrierung, Oxidation oder Dehydratisierung erforderlich. Kombinationen aus biotechnologischen und chemischen Prozessen werden dabei eine Schlüsselrolle einnehmen.

Aus der L-Milchsäure können beispielsweise nach der Fermentation Poly-L-Milchsäure und andere aliphatische Polyester unterschiedlicher Struktur hergestellt werden. Mit der Produktion von Polyestern auf Basis von Milchsäure beschäftigt sich das Fraunhofer-Institut für Angewandte Polymerforschung IAP. Hier werden, bezogen auf die angestrebte Produktmenge, die technologischen Grundlagen der chemischen Verfahrensstufen sowie die Prozessparameter für die Herstellung von Poly-L-Milchsäure erarbeitet. Resorbierbare Homo- und Co-polyester der L- und D,L-Milchsäure können in der Medizin als Alternative zu Metallsatzimplantaten dienen und in Form von chirurgischen Nähfäden, Pins, Folien, Schrauben und Schraubenplatten (Bild 11) sowie Netzsystemen eingesetzt werden. Das Verarbeitungsverhalten und die Gebrauchseigenschaften dieser Biomaterialien werden von den chemischen Strukturen der Monomer-Komponenten, den Zusammensetzungen sowie den mittleren Molmassen der Polymere bestimmt.

Mit verschiedenen, beliebig kombinierbaren zyklischen Monomeren kann das Fraunhofer IAP Material- und Abbaueigenschaften weitgehend an die einsatzspezifischen Anforderungen anpassen.

Mit der Herstellung biobasierter Polyole und Carbonsäuren und der Verarbeitung zu Polyurethanen, Polyestern und Polyamiden beschäftigt sich das Fraunhofer-Institut für Chemische Technologie ICT. Im Rahmen seiner material- und verfahrenstechnischen Forschung entwickelte das Institut chemische Prozesse, um Produkte aus biotechnologischen Prozessen und biogenen Rohstoffen wie Stärke, Zucker, Hemicellulose, Cellulose, Chitin oder Lignin zu Feinchemikalien und Polymeren umzuwandeln. Beispielsweise wurde mit einem Industrieunternehmen ein Verfahren zur Herstellung von biobasierten Polyolen entwickelt, die bei der Produktion von Polyurethanschäumen (Bild 12) eingesetzt werden können. Ein anderes Beispiel für neuartige Polymere sind Polyester auf der Basis von Furan-2,5-dicarbonsäure, ein Polymerbaustein, der ähnlich stabil wie die Terephthalsäure ist. Diese sind im geschmolzenen Zustand ausgesprochen dünnflüssig, eine wichtige Eigenschaft für Schmelzkleber oder Haftsysteme.

Biobasierte Polyole (Bild 14) sind auch zur Herstellung von hochwertigen, lichtbeständigen Polyestern und Polyurethanen für die Lackrohstoffindustrie geeignet. Mit deren Herstellung und Formulierung zu Lacken und Klebstoffen beschäftigt sich das Fraunhofer-Institut für Holzforschung WKI. Darüber hinaus entwickelt das Institut auch Lackrohstoffe auf der Basis von Zuckern. Im Rahmen von Forschungsprojekten wurden biobasierte Holzlacke für Außenanwendungen und Möbel entwickelt (Bild 13), die vergleichbare Eigenschaften wie kommerzielle Produkte besitzen.

# BEWERTUNG VON BIOPRODUKTEN

Zur Bewertung neuer Produktionsverfahren werden Methoden wie Ökobilanz, Ökoeffizienzanalyse, Energie- und Rohstoffbilanz, Lebenszyklusanalyse und biologische Sicherheitsbewertung eingesetzt. Sie ermöglichen eine ganzheitliche Betrachtung von Alternativen, da sie ökonomische, ökologische und soziale Belange berücksichtigen. Ferner erlauben sie es, die Vorteile innovativer Prozesse zu erkennen. Die bestehenden Ansätze geben den methodischen Rahmen vor, müssen jedoch auf die speziellen Eigenschaften der industriellen Biotechnologie hin weiterentwickelt werden.

Dies bezieht sich besonders auf die Bewertung nachwachsender Rohstoffe als Ausgangsmaterial für die Biotransformation, auf den Zeitaspekt bei der Bewertung von Wirkungen sowie auf die Berücksichtigung der Akzeptanz dieser Technologie durch die Bevölkerung bzw. die Verbraucher. Solchen Fragestellungen gehen die Forscher am Institutsteil »Angewandte Oekologie« des Fraunhofer-Instituts für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME nach.



## AUSBLICK

Das Forschungsgebiet der industriellen, weißen Biotechnologie ist von besonderer Bedeutung für die chemische, pharmazeutische, biotechnologische und Lebensmittelindustrie. Diese Industriebereiche werden zusammen mit den Anwendern ihrer Produkte, etwa der Kunststoff-, Automobil-, Elektro- oder Verpackungsindustrie, die Biotechnologie maßgeblich bestimmen.

Die industrielle Biotechnologie stellt sowohl aus Sicht der Industrie als auch der Forschung einen großen Innovations- und Wachstumsmarkt dar. Von besonderem Interesse sind Systemlösungen, die den gesamten Bereich der Bioprozesse vom biogenen Rohstoff über Enzyme und Biotransformationsprozesse bis zum biobasierten Produkt umfassen – und dabei die Nachhaltigkeit berücksichtigen.

Ein solch integrativer Ansatz ist zentraler Punkt bei der zukünftigen Ausrichtung der einschlägigen Fraunhofer-Forschung mit ihren interdisziplinären Kompetenzen. Ziel der beteiligten Fraunhofer-Institute ist es, der Industrie komplette Systemlösungen anzubieten. Diese umfassen die gesamte Prozesskette von der Rohstofffraktionierung über das Katalysator-Screening und die Enzym- und Bioprozess-Entwicklung bis zur Herstellung, Reinigung, Charakterisierung und Bewertung der biobasierten Produkte. Damit wird die Fraunhofer-Gesellschaft die Trends bei Rohstoffen, Prozessen und Produkten mit innovativen Entwicklungen maßgeblich mitbestimmen.

## BETEILIGTE FRAUNHOFER-INSTITUTE

**Fraunhofer-Institut für  
Grenzflächen- und  
Bioverfahrenstechnik IGB**

Nobelstr. 12  
70569 Stuttgart  
[www.igb.fraunhofer.de](http://www.igb.fraunhofer.de)

**Fraunhofer-Institut für  
Molekularbiologie und  
Angewandte Oekologie IME**

Bereich Molekularbiologie  
Forckenbeckstr. 6  
52074 Aachen  
Bereich Angewandte Oekologie  
Auf dem Aberg 1  
57392 Schmallenberg-Grafschaft  
[www.ime.fraunhofer.de](http://www.ime.fraunhofer.de)

**Fraunhofer-Institut für  
Angewandte Polymer-  
forschung IAP**

Wissenschaftspark Golm  
Geiselbergstr. 69  
14476 Potsdam  
[www.iap.fraunhofer.de](http://www.iap.fraunhofer.de)

**Fraunhofer-Institut für  
Chemische Technologie ICT**

Joseph-von-Fraunhofer-Str. 7  
76327 Pfinztal-Berghausen  
[www.ict.fraunhofer.de](http://www.ict.fraunhofer.de)

**Fraunhofer-Institut für  
Produktionstechnik und  
Automatisierung IPA**

Nobelstr. 12  
70569 Stuttgart  
[www.ipa.fraunhofer.de](http://www.ipa.fraunhofer.de)

**Fraunhofer-Institut für  
Umwelt-, Sicherheits- und  
Energietechnik UMSICHT**

Osterfelder Str. 3  
46047 Oberhausen  
[www.umsicht.fraunhofer.de](http://www.umsicht.fraunhofer.de)

**Fraunhofer-Institut für  
Verfahrenstechnik und  
Verpackung IVV**

Giggenhauser Str. 35  
85354 Freising  
[www.ivv.fraunhofer.de](http://www.ivv.fraunhofer.de)

**Fraunhofer-Institut für  
Holzforschung  
Wilhelm-Klauditz-Institut (WKI)**

Bienroder Weg 54 e  
38108 Braunschweig  
[www.wki.fraunhofer.de](http://www.wki.fraunhofer.de)