Zeitschrift: Schweizer Ingenieur und Architekt
Herausgeber: Verlags-AG der akademischen technischen Vereine
Band: 100 (1982)
Heft: 39

Artikel: Biotechnologie an der ETH Zürich
Autor: Beyeler, Walter / Fiechter, Armin
DOI: https://doi.org/10.5169/seals-74865

Nutzungsbedingungen
Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation
L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use
The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

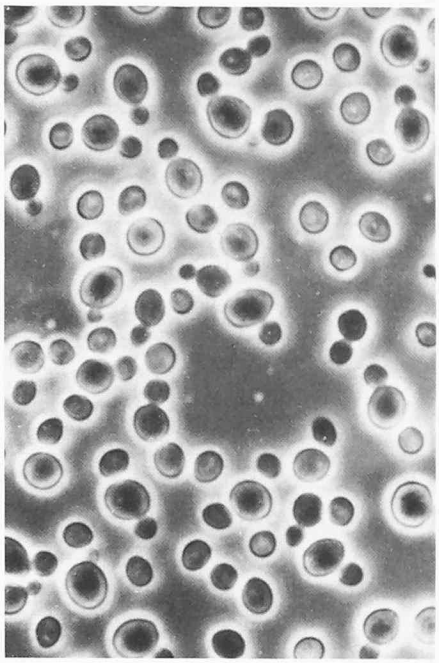
Download PDF: 12.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Biotechnologie an der ETH Zürich

Von Walter Beyeler und Armin Fiechter, Zürich

Biotechnologie, ein modernes Schlagwort; für die einen bedeutet es die Rettung unserer industrialisierten Welt mittels umweltfreundlichen Technologien. Andere hingegen sehen in der Biotechnologie einen neuen, gewinnbringenden Wirtschaftszweig. Am 1. Januar 1982 ist an der ETH ein Institut für Biotechnologie gegründet worden. Dies soll Anlass sein, hier einige grundsätzliche Probleme der Biotechnologie zu erläutern sowie auf die speziellen Forschungsarbeiten dieses Instituts hinweisen.



Bäcker-Hefe (Saccharomyces cerevisiae) war über Jahrhunderte das «Haustierchen» der Biotechnologen. Diesem Pilz verdanken wir u. a. die Produktion alkoholischer Getränke und die Herstellung von Brot.

Einleitung

Biotechnologie gestern – heute – morgen

Biotechnologie, d. h. die Verwendung von *Mikroorganismen* (Bakterien, Pilze, Algen) zur Erzeugung nutzbringender Produkte, war während Jahrtausenden eher Kunsthandwerk denn Wissenschaft. Man denke dabei etwa an die Produktion *alkoholischer Getränke* (Bier, Wein), an die Herstellung von Brot, an die *Essigbereitung* oder an die Bildung von *Milchprodukten* wie *Käse* und *Joghurt*. Erfahrungen, weitergegeben über Generationen, standen an Stelle von Wissen. Durch Schaffung geeigneter Umweltbedingungen wurden – ohne überhaupt Kenntnis von ihrer Existenz zu haben – die für den Prozess notwendigen Mikroorganismen angereichert.

Als erster beschäftigte sich vor gut einem Jahrhundert *Louis Pasteur* wissenschaftlich mit Biotechnologie. Er zeigte, dass *Gärungen durch lebende Materie* verursacht werden und mehr noch, dass jeder Gärungstyp (Alkohol, Milchsäure usw.) durch einen *spezifischen Mikroorganismus* verursacht wird, d. h., ein Mikroorganismus bildet nicht gleichzeitig alle theoretisch möglichen Produkte, sondern beschränkt sich auf die Bildung eines (oder weniger) seinem Typus entsprechenden Produktes. Diese Erkenntnis wurde im Verlaufe des Ersten Weltkrieges in die Praxis umgesetzt. Auf deutscher Seite war man an *Glyzerin*, dem Ausgangsstoff für Sprengstoff interessiert, auf englischer Seite benötigte man vor allem die Grundchemikalie *Azeton*. Es entstanden die ersten Produktionsanlagen für *Glyzerin mit Hefen* und für *Azeton-Butanol mit Bakterien*. Beide Verfahren wurden jedoch im Laufe der Zeit durch die *Petrochemie* abgelöst.

Ein Meilenstein in der Entwicklung der Biotechnologie ist sicher die Entdekkung und anschliessende Produktion von *Antibiotika* (z. B. *Penizillin*) gegen Ende des Zweiten Weltkrieges. Dieser gewinnbringende Zweig wirkte stimulierend auf das ganze Gebiet der Biotechnologie, angefangen von der richtigen Selektion der Mikroorganismen bis hin zur Verbesserung der apparativen Ausrüstung (Reaktor, Mess- und Regeltechnik) und Prozessführung: die *aseptische Prozessführung* war hier ein absolutes Erfordernis. *Gute Belüftung* zur Deckung des Sauerstoffbedarfes und ideale Vermischung von Gas und Flüssigkeit verlangten nach verbesserten Konstruktionen im *Bioreaktorbau*, der heute klassische Typ des *Rührkessels mit Scheibenrührer und Schikanen* wurde eingeführt. Anwendung fanden diese Entwicklungen im *Pharmabereich* selbst sowie in der *Lebensmittel- und Futtermittelindustrie*. Verfahren zur mikrobiellen Produktion von *Hormonen, Aminosäuren, Enzymen, organischen Säuren* und *Futtereiweiss* wurden entwickelt.

Ein weiteres biologisches Verfahren, das sich in den letzten Jahrzehnten durchsetzte und hier nicht unerwähnt bleiben darf, ist die *biologische Abwasserreinigung*. Als notwendiges Übel unserer Gesellschaft war dieses Verfahren lange Zeit alleine den *Bauingenieuren* überlassen. Diese bezeichneten denn auch die Mikroorganismenvielfalt, welche die organischen Abfälle zu Kohlendioxid und Wasser abzubauen haben, lieblos als *Schlamm*, und interessierten sich wenig für die biologischen Aspekte. Erst in neuester Zeit sind Ansätze sichtbar, diesen Prozess auch von der biologischen Seite her zu optimieren.

Die biotechnologischen Verfahren, die bis heute zu grosser industrieller Bedeutung gelangten, sind noch gut überblickbar (Tabelle 1). So muss der Biotechnologe mit Ernüchterung feststellen, dass von der riesigen Vielfalt der Prozesse, die potentiell mit Mikroorganismen verwirklicht werden könnten, sich nur eine kleine Auswahl gegen die Konkurrenz der chemischen Verfahren durchsetzen konnte.

Seit einigen Jahren jedoch «gärt» es in der Biotechnologie selbst, d. h., sie befindet sich in einer Phase turbulenter Entwicklung. Die *Fortschritte der Molekularbiologie*, die *Steigerung* der *Energiekosten* und die *wachsenden Probleme der Entsorgung* unserer hochentwickelten Industriegesellschaft haben eine neue Phase eingeleitet. Wenn früher die «künstliche» Anwendung der lebenden Zelle sich hauptsächlich auf die Erkenntnisse der klassischen Mikrobiologie abstützte, sind es heute die *Molekularbiologie*, die *Biochemie* oder die *Zellbiologie*, die grundlegend neue Möglichkeiten eröffnen werden.

Dank der *Gentechnologie* lassen sich Gene für potentiell interessante Bioprodukte auf technologisch interessante Zellsysteme übertragen. *Interferon- und Hormonherstellung* sind dafür augenfällige Beispiele. *Pflanzliche und animalische Zellkulturen* eröffnen ebenfalls neue Möglichkeiten in der *Landwirtschaft*, der *Bioindustrie* und auf dem *Pharmagebiet*. *Lymphokine, Impfstoffe, monoklonale Antikörper, Stickstoff-Fixierung, Enzymtechnologie* und *Futtereiweiss* sind zukunftsträchtige Stichworte. Die Fortschritte der Biochemie und Zellbiologie eröffneten die Möglichkeit, die Katalysatoren verschiedenster Reaktionen aus den Zellen zu isolieren und zu immobilisieren, um den gewünschten Prozess unabhängig von lebenden Zellen durchführen zu können.

Die Aussichten der Biotechnologie sind wahrlich vielversprechend. Heute und in naher Zukunft wird es jedoch darum gehen, das nun im Reagenzglas möglich Gewordene in vertretbare Technologien umzusetzen. Zukünftige *Engpässe in Prozessführung* sind schon heute sichtbar.

Tabelle 1. Bedeutende Produkte aus biotechnologischen Verfahren

	Zeitpunkt der Verfahrensentwicklung			
Anwendungsbereich	*Vergangenheit*	*Gegenwart*		*Zukunft*
Nahrungsmittel	Wein, Bier usw. Käse, Joghurt, Essig, Backhefe			
Nahrungsmittel-Zusätze		Vitamine Zitronensäure Aminosäuren Polysaccharide		Weitere Aminosäuren (z. B. Methionin) Fruktose Enzyme
Grundchemikalien		Glyzerin Aceton Butanol	Essigsäure Milchsäure Zitronensäure Aminosäuren	Alkohol (aus landwirtschaftlichen und industriellen Abfällen)
Medizin		Antibiotika Steroide Alkaloide	Impfstoffe Interferon Hormone (z.B. Insulin) Antikörper Enzyme	neue Hormone neue Impfstoffe neue Enzyme
Treibstoffe		Alkohol Methan (Biogas)		
Futtermittel		Einzellerprotein (Hefen, Algen)		Einzellerprotein (aus Kohlenwasserstoffen mit Bakterien)
Ölförderung				Polysaccharide Biol. Detergentien
Landwirtschaft				Biol. Insektizide (Viren, Bakterien) Biol. Stickstofffixierung
Waschmittel		Thermostabile Enzyme Biol. Detergentien		
Bergbau		Gelöste Metalle		

Tabelle 2. Laufende Forschungsprojekte am Institut für Biotechnologie

Projekt	*Leiter*	*Bedeutung/Anwendungsmöglichkeit*
Hefe-Regulation	Dr. O. Käppeli	Physiologische Grundlagen, Verfahren für aerobe Alkoholproduktion
Kohlenwasserstoff-metabolismus	Dr. O. Käppeli	Physiol. und bioch. Grundlagen Massenkulturen auf Kohlenwasserstoffen Produktion von biologischen Detergentien (Anwendung zur Gewinnung von Erdöl aus Ölsand und Ölschifer)
Thermophile Organismen	Dr. B. Sonnleitner	Physiol. u. biochem. Grundlagen Produktion thermoresistenter Enzyme (Waschmittelzusätze) Klärschlammstabilisierung
Zellulose- und Ligninabbau	T. Haltmeier	Bioch. Grundlagen des Ligninabbaus Proteinisierung von Stroh Produktion von Grundchemikalien
Interferon (Prozessentwicklung)	Dr. H.J. Kuhn	Optimierung eines Prozesses mit Gen-manipulierten Bakterien
Prozessführung	Dr. W. Beyeler	Entwicklung neuer Bioreaktoren Entwicklung neuer Messfühler Grundlagen für Regelstrategien
Stofftransport (Rühren, Mischen, Belüften - scale up)	Dr. J. Adler	Charakterisierung von Bioreaktoren Massstabsvergrösserung Massenkultivationen

Anstrengungen im Ausland

Den Behörden der meisten Länder ist die neue Situation nicht verborgen geblieben. In den letzten Jahren sind daher grosse *Förderprogramme* entwickelt und in Gang gesetzt worden. So hat die *Bundesrepublik Deutschland* traditionell allein durch das Bundesministerium für Forschung und Technologie (BMFT) mit 80 und 100 Mio. Mark jährlich die Biotechnologie gefördert. *Frankreich* hat neuerdings vier Förderungszentren in Biotechnologie (zwei in Paris, Compiègne, Toulouse), die molekularbiologisch, biochemisch und verfahrenstechnisch arbeiten. *England* versucht, eine kohärente F-&-E-Förderung zu etablieren. *Kanada* hat letztes Jahr einem Programm zugestimmt, das eine Förderinvestition von 500 Mio. Dollar für die nächsten zehn Jahre vorsieht. *Japan*, das als führende Nation in der Biotechnologie gilt, hat Pläne, die Fördergelder in ähnlichem Ausmass vorsehen (107 Mrd. Yen für zehn Jahre, davon ein Drittel für Biotechnologie). Die kleineren Länder versuchen angesichts der allenthalben mageren Staatskassen, das für sie richtige zu tun, und schliesslich darf die EG nicht unerwähnt bleiben, die gegenwärtig durch Erarbeitung ihres *Fast-Programmes* (Forcast and Assessment of Science and Technology) Grundlagen zu künftigen Forschungsprogrammen festzulegen versucht.

Dass die Biotechnologie wirklich ein etabliertes Gebiet darstellt, zeigt sich auch darin, dass die sich dafür interessierenden wissenschaftlichen Fachgesellschaften sich im Jahre 1978 in *Interlaken* zu einer *Europäischen Föderation* (EFB) zusammengeschlossen haben. Diese Föderation hat inzwischen durch weitreichende Aktivitäten die Biotechnologie auf den Ebenen der Forschung und der Ausbildung tatkräftig zu fördern begonnen. Inzwischen hat sie eine *Neu-Definition* des Fachgebietes vorgenommen:

> "Biotechnology is the integrated use of biochemistry, microbiology and engineering sciences in order to achieve the technological (industrial) application of the capabilities of microorganisms, cultured tissue cells, and parts thereof."

Anstrengungen in der Schweiz

Im Jahre 1976 hat der *Schweizerische Schulrat* beschlossen, die Biotechnologie in Forschung und Ausbildung mit *Schwerpunkt an der ETH Zürich* zu fördern. Die ETH-Leitung hatte diesen ihr übertragenen Auftrag angesichts einer sich ständig beengenden Personal- und Finanzsituation zu verwirklichen. Kern ihres Planes bildete die Errichtung eines Institutes für Biotechnologie auf dem Hönggerberg. Die unmittelbare Nachbarschaft zu den molekularbiologischen Instituten der ETHZ und der Uni Zürich sowie der Zellbiologie ETH erschienen der Schulleitung als weiterführender Aspekt. Ein Gedanke, der inzwischen durch die Realität bereits erste Bestätigung erfahren hat. (Bis jetzt sind gemeinsame Forschungsprojekte mit den molekularbiologischen Instituten ETH/Uni etabliert worden.) Da die ETH in ihren Ingenieurabteilungen einen sehr guten Rückhalt für die tech-

nischen Belange zu bieten vermag, kann dem ganzen Plan ausreichende Lebenskraft vorausgesagt werden.

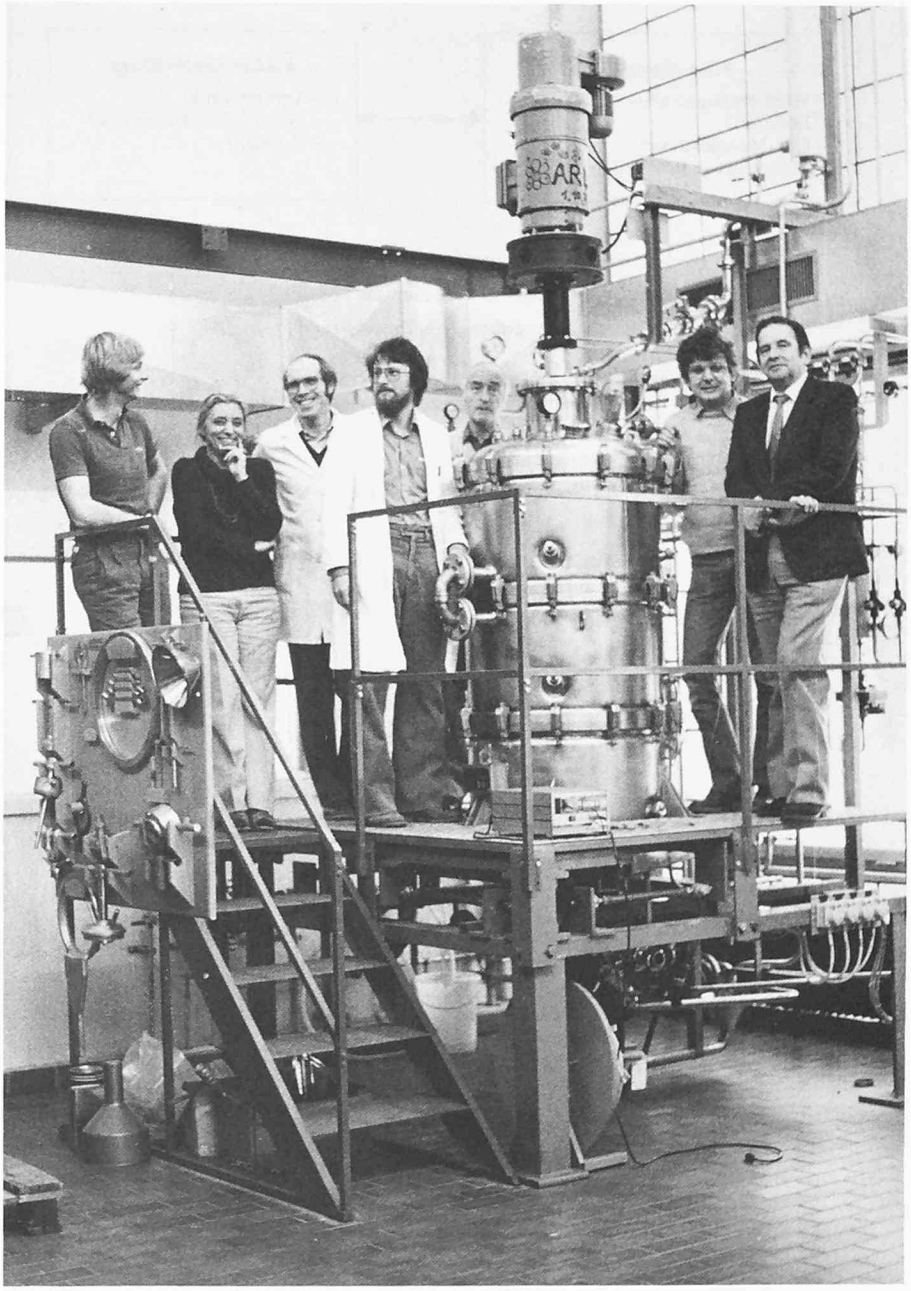
Parallel in diesen Entwicklungen ist die *ETH Lausanne* daran gegangen, eine Schwerpunktausbildung in *Umweltschutz* auszubauen. Sie will darin durch Schaffung einer entsprechenden Professur die biotechnologischen Elemente verstärken.

Das Zürcher Institut

Auf Beschluss des Schweizerischen Schulrates hin wurde nun am 1. Jan. 1982 das Institut für Biotechnologie auf dem Hönggerberg offiziell eröffnet. Ein Teil dieses Institutes umfasst die *ehemalige Professur für Mikrobiologie(Leitung: Prof. Dr. A. Fiechter)*. Im Frühjahr ist die in *Lund* (Schweden) existierende Professur *Mosbach* dazugestossen, die sich mit der *Biochemie und Technologie von Enzymen aus pflanzlichen und tierischen Zellen* befasst. Für die Bedürfnisse und Sicherung *umweltfreundlicher Verfahren* ist eine enge Koordination, abgesichert durch die Professur *Hamer*, mit den entsprechenden Abteilungen der *EAWAG* vorgesehen.

Die *Zielsetzungen* des Instituts lassen sich summarisch wie folgt formulieren:

- Biologische und verfahrenstechnische Grundlagenforschung;
- Entwicklung umweltfreundlicher biotechnischer Verfahren für eine ausreichende Versorgung mit chemischen, pharmazeutischen und Nahrungsgrundstoffen;
- Übertragung von biotechnologischen Laborverfahren in den halbtechnischen Massstab (Massstabvergrösserung);
- Erschliessung neuer Rohstoffquellen;
- Ausbildung in Biotechnologie (inkl. Nachdiplomstufe).



Die «Crew» des Instituts für Biotechnologie vor einem total gefüllten Bioreaktor (600 Liter). Von links nach rechts: Dr. W. Beyeler (Prozesskontrolle), Frau E. Bush (Sekretariat), Dr. O. Käppeli (Bio-Tenside, Hefen), Dr. B. Sonnleitner (Thermophilie), H. Müller (Betriebsleiter), Dr. H. J. Kuhn (Interferon) und Prof. Dr. A. Fiechter (Institutsvorsteher). Nicht im Bild sichtbar sind die Leiter der Forschungsgruppen Ligninabbau (T. Haltmeier) und Stofftransport (Dr. J. Adler)

Forschungsarbeiten

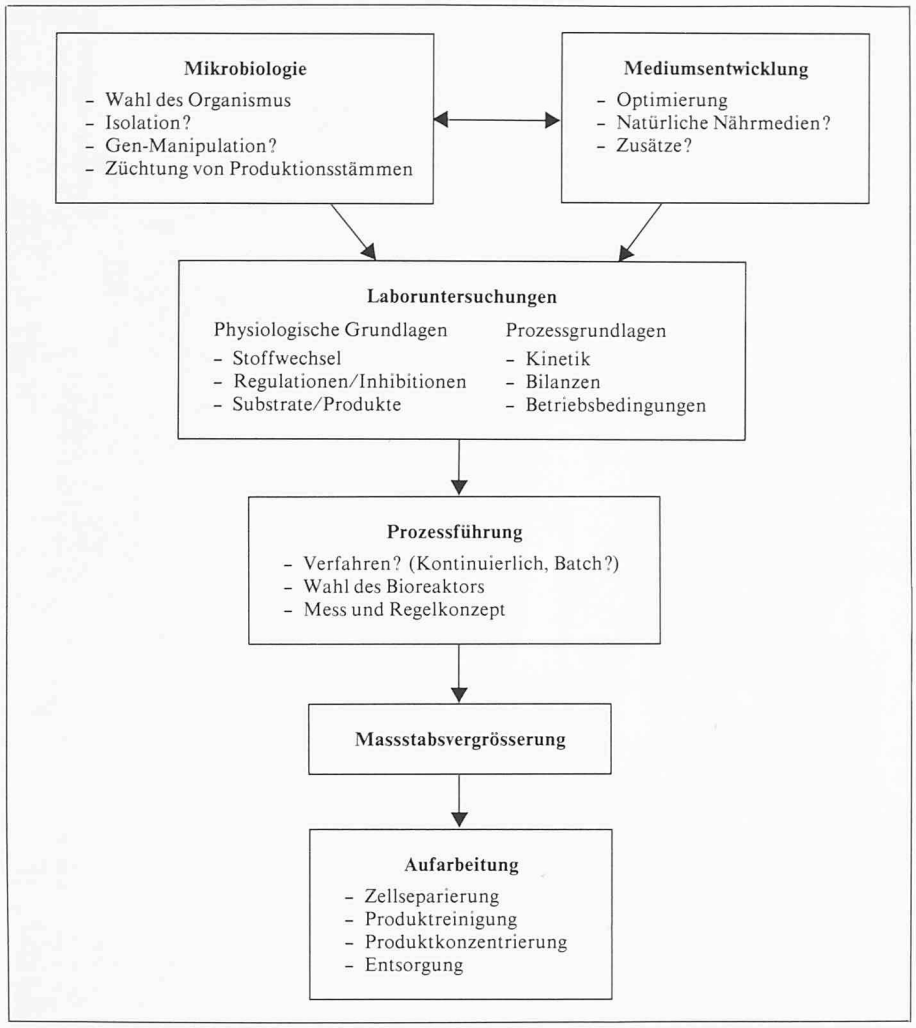
Angesichts der leeren Bundeskassen ist die staatliche Finanzierung von Forschungsarbeiten immer problematischer geworden. Dies hat zur Folge, dass am Institut für Biotechnologie nur der kleinere Teil der Forschungsvorhaben durch öffentliche Gelder finanziert wird (Nationalfond, Kommission zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, ETH). Der grössere Teil der Arbeiten ist durch *industrielle Beteiligung* abgesichert. Diese enge Zusammenarbeit mit der Industrie wirkt sich auf beide Seiten befruchtend aus: der Hochschule sichert sie eine Aktualität in der Forschung; der Industrie erlaubt diese Zusammenarbeit, risikoreichere Vorhaben vorerst unabhängig von wirtschaftlichen Kriterien anzugehen.

Biotechnologie ist eine extrem *interdisziplinäre* Wissenschaft. Die Entwicklung eines biotechnischen Prozesses erfordert die engste *Zusammenarbeit von Biologen, Verfahrensingenieuren, Maschinenbauern, Mess- und Regeltechnikern, Chemikern* usw. Dieser Zwang zur Zusammenarbeit stellt eine Herausforderung an den Biotechnologen dar und verleiht seinem Forschungsgebiet erhöhten Anreiz.

Die am Institut für Biotechnologie bearbeiteten Forschungsvorhaben sind vielfältig und reichen von reinster Grundlagenforschung bis hin zu anwendungsorientierten Problemen (Tabelle 2). Exemplarisch soll hier anhand einer allgemeinen Verfahrensentwicklung auf einzelne Forschungsschwerpunkte hingewiesen werden.

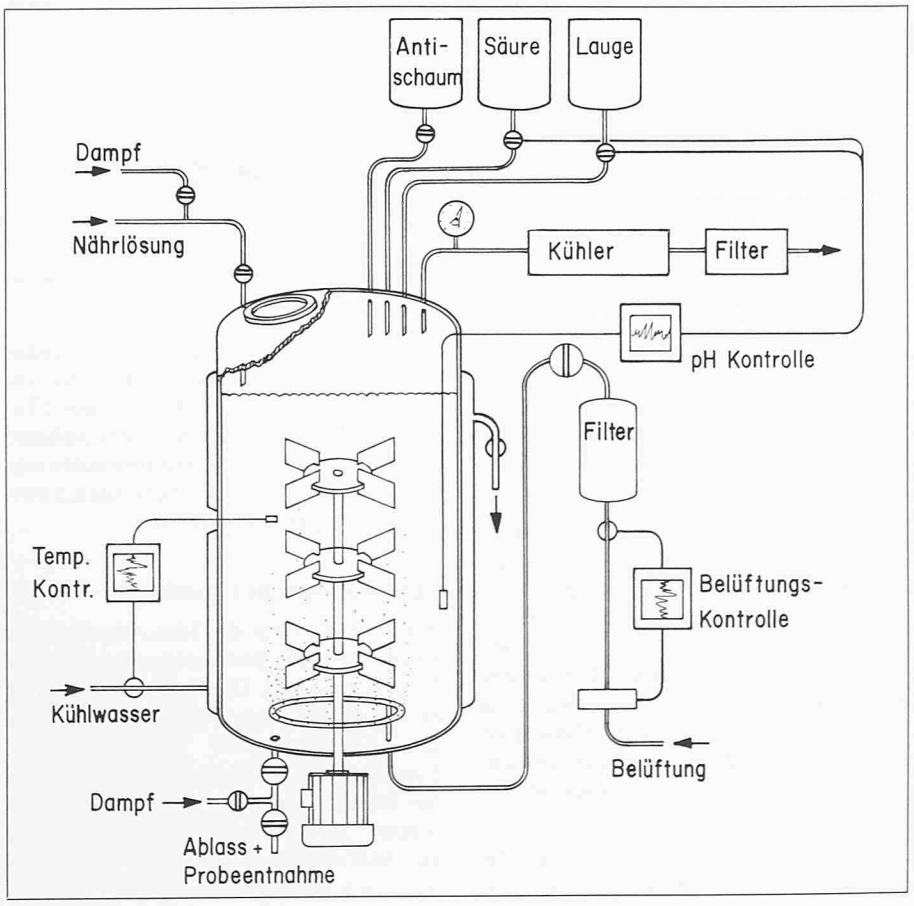
Mikrobiologische Grundlagen

Am Anfang steht die Idee, irgendeinen Prozess durch Mikroorganismen ausführen zu lassen. Dies kann die Bildung eines interessanten Produktes (Medikament, Lebensmittel, Chemierohstoff, Futtermittel, Alkohol usw.) oder auch die Beseitigung von Abfallstoffen (Abwasser, Stroh, Holzabfälle usw.) sein. Der Mikrobiologe wird nun vorerst einmal nach geeigneten Organismen Um-



Entwicklungsstufen eines biotechnologischen Prozesses

Aufbau eines Bioreaktors: Klassischer Rührkessel für den diskontinuierlichen Betrieb



schau halten. Viele Bakterien und Pilze sind heute in grossen Sammlungen käuflich erwerbbar. Genügen diese Organismen den Anforderungen nicht, so muss mit eigenen *Isolationsarbeiten* begonnen werden. Beispielsweise wurden von unserem Institut Bakterien zur Produktion von oberflächenaktiven Substanzen (Bio-Detergentien) direkt aus Abwässern einer Erdölraffinerie in Mexiko isoliert. Besteht die Aussicht, den Prozess mit Bakterien, denen das Gen für die Produktbildung eingepflanzt wurde (z. B. Interferon, Hormone), durchzuführen, so wird sich der Biotechnologe schon auf dieser Stufe mit den Molekularbiologen zusammentun. Ist einmal die Organismenwahl getroffen, so geht es nun darum, diesen Organismus unter verschiedensten Bedingungen zu charakterisieren. Substratabhängigkeiten, Produktbildung, Nebenprodukte, Kinetik, Stoffwechselwege, biologische Regulationen usw. müssen weitmöglichst bekannt sein, um das Potential der mikrobiellen Zelle gezielt ausnützen zu können. Diese unumgängliche Erarbeitung von Grundlagen kann äusserst langwierig sein. Versucht man z. B., wie wir es im Rahmen eines Forschungsprojektes beabsichtigen, holzhaltige Stoffe mikrobiell abzubauen, um daraus Futtereiweiss oder Grundchemikalien zu gewinnen, so kann diese Phase über mehrere Jahre dauern. Von grosser Wichtigkeit ist, dass man alle diese Probleme mit einer adäquaten Methodik angeht. Es muss ein grosser apparativer Aufwand betrieben werden, um Kultivationen reproduzierbar durchführen zu können und oft helfen leider nur äusserst teure Geräte, die analytischen Probleme zu lösen.

Mediumsentwicklung

Parallel zu diesen mikrobiellen Grundlagenuntersuchungen müssen die Probleme des *Wachstumsmediums* angegangen werden. Die Ansprüche an das Nährmedium müssen genauestens geklärt sein. Für den wirtschaftlichen Erfolg eines Prozesses ist es meist erforderlich, dass alle Medienkomponenten praktisch vollständig umgesetzt werden, damit nicht Probleme mit der Abwasserentsorgung entstehen. Soll der Prozess mit natürlich vorkommenden Nährmedien gestaltet werden (Abfälle aus Industrie und Landwirtschaft), sind oft mechanische Vorbehandlungen oder Zusätze von weiteren Nährstoffen vonnöten. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn man zellulosehaltige Abfallstoffe mit Mikroorganismen zu Alkohol umsetzen will. Nur eine Vorbehandlung mit Hitze und Lauge ermöglicht es den Mikroorganismen, die Zellulose in vernünftigen Zeiten abzubauen.

Prozessführung

Die Prozessführung muss nun gewährleisten, dass die Bioreaktion möglichst *optimal in der gewünschten Richtung* abläuft. Von der Vielzahl der möglichen Reaktionsverläufe muss der gewünschte Prozess durch die Reaktionsbedingungen gezielt erzwungen werden. Im Zentrum der Reaktion steht der *Bioreaktor,* ein weiterer Schwerpunkt der Forschung am Institut. Seine Aufgabe ist es, die Zellen ausreichend mit Nährstoffen und meist auch mit Luft zu versorgen und die für die Produktbildung notwendigen Umweltbedingungen (Temperatur, pH-Wert, Strömung usw.) aufrecht zu erhalten. Die dabei auftretenden Probleme wie Verhinderung der Bewachsung von Apparatur und Einbauten, Beherrschung des gebildeten Schaumes, Verhinderung von Infektionen usw. muss der Bioreaktor lösen können.

Über lange Zeit hinweg war der *Rührkessel* die gebräuchlichste Form eines Bioreaktors. Erst in neuester Zeit hat sich – verursacht durch neue Verfahren sowie den Zwang, möglichst energiesparend zu produzieren – eine vielfältige Entwicklung von Bioreaktortypen angebahnt. Auch unser Institut hat dabei zwei aussichtsreiche neue Konzepte entwickelt: den *Kreisring-Reaktor* (Bild) sowie den *total gefüllten Reaktor.* Mit zu den Forschungsaufgaben gehört es nun, die Leistungsfähigkeit und Anwendungsbereiche der verschiedenen Reaktortypen zu ermitteln. Ob das zu beherrschende Verfahren ein äusserst schneller Prozess mit extremer Schaumentwicklung ist – wie es im Beispiel der Produktion von biologischen Detergentien der Fall ist – oder ob ein langsamerer Prozess wie der Abbau von Zellulose zu beherrschen ist, mag ganz verschiedene Lösungen eines optimalen Bioreaktors ergeben. Eine weitere Hürde in der Entwicklung eines biotechnologischen Verfahrens stellt die *Massstabsvergrösserung* dar. Daten, ermittelt im Labor, lassen sich nicht ohne weiteres auf den Produktionsmassstab übertragen. Es ist deshalb von grosser Wichtigkeit, dass auf allen Stufen der Verfahrensentwicklung die Probleme, die bei einer Massstabsvergrösserung entstehen, miteinbezogen werden. Die Einrichtung am Institut erlauben derartige Untersuchungen bis zu einem Volumen von 3000 Litern (Tabelle 3).

Eine entscheidende Voraussetzung für die Wirtschaftlichkeit biotechnologischer Prozesse ist die Beherrschung einer auf die biologischen Besonderheiten Rücksicht nehmenden *Mess- und Regeltechnik.* Die Probleme, die ein mikrobieller Prozess an die Mess- und Regeltechnik stellt, sind nur schwer zu erwichtige biologische Parameter wie *Biomasse-, Substrat-* oder *Produktkonzentration* bleiben meist unerfasst. Am Institut für Biotechnologie werden zwei Ansätze zur Lösung dieser Probleme verfolgt. Zum einen wird angestrebt, durch Entwicklung neuer *Messfühler* dieses Problem grundsätzlich zu lösen (Fluoreszenzsonde, Alkoholsensor, Kohlendioxidsonde). Zum anderen wird versucht, anhand *mathematischer Modelle* auf nicht messbare Grössen zu schliessen.

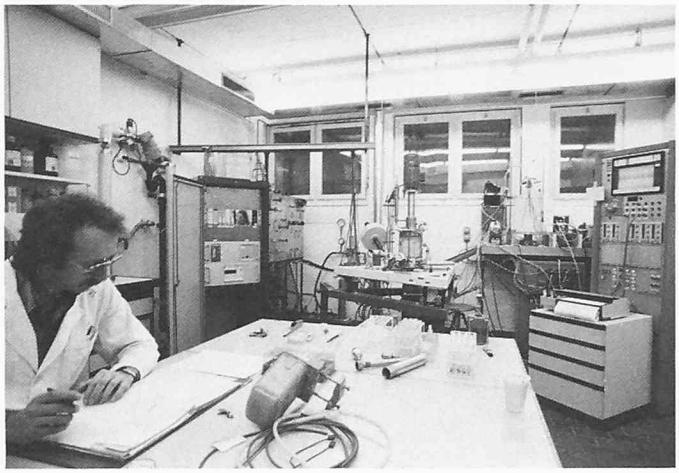
Zweckmässig werden dazu die Vorteile der heutigen *Elektronik* genutzt. Rechenanlagen, on-line mit einem Biorefüllen: in einem Mehrphasensystem sollten sämtliche relevanten Parameter unter sterilen Bedingungen gemessen werden, Beeinflussung der Messgrösse durch Bewachsung oder Schaumbildung muss verhindert werden und die Prozessregelung muss sowohl äusserst dynamischen Vorgängen (Sekunden) wie auch langfristigen (Wochen) Störungen gerecht werden.

Das schwächste Glied in der Kette der Prozesskontrolle ist die *Messtechnik.* Wohl können heute einige physikalische oder physiko-chemischen Grössen problemlos gemessen werden (Temperatur, ph-Wert, Druck usw.), doch

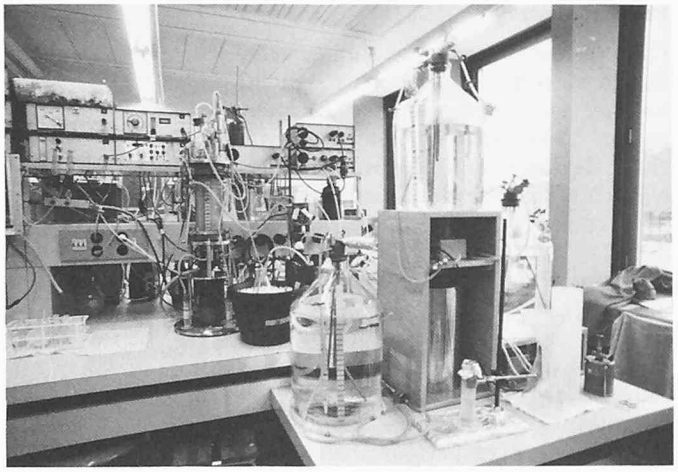
Torus-Bioreaktor (Eigenentwicklung vom Institut für Verfahrens- und Kältetechnik ETHZ; Prof. Widmer). Kreisförmiger Bioreaktor mit einem Fassungsvermögen von 100 l, geeignet zur Kultivation von Mikroorganismen in hoch viskosen Nährmedien. Links im Bild sichtbar die horizontalliegende Antriebswelle, im Zentrum der vertikal stehende Schaumabscheider. Die am Reaktor angebrachten Stutzen ermöglichen die Aufnahme von Messprofilen

Typ	*Volumen*	*Bemerkungen*
Rührkessel	30 l, 300 l, 3000 l	klassischer Reaktortyp
schlanke Schlaufe	2500 l	«Airlift-Reaktor», platzsparend
gedrungene Schlaufe	50 l, 600 l	total gefüllt zu betreiben, chem. Antischaummittel vermeidbar, verhindert Wandwachstum
horizontale Schlaufe («Torus»)	100 l, 1000 l	total gefüllt zu betreiben, verhindert Wandwachstum

Tabelle 3. Bioreaktoren in der Verfahrenshalle des Inst. für Biotechnologie



Total gefüllter Bioreaktor 5 Liter (Eigenentwicklung des Instituts für Biotechnologie). Dieser Forschungsreaktor (hinten in der Mitte) erlaubt die kontinuierliche Züchtung von Mikroorganismen unter extrem genau kontrollierten Bedingungen. Der totale Füllungsgrad verhindert das Anwachsen der Mikroorganismen an Reaktorwand und Einbauten. Eine direkte Verbindung mit einem Computer erlaubt eine rationelle Datenerfassung und Verarbeitung sowie die Möglichkeit, aufgrund rechnerischer Modelle in den Prozess einzugreifen

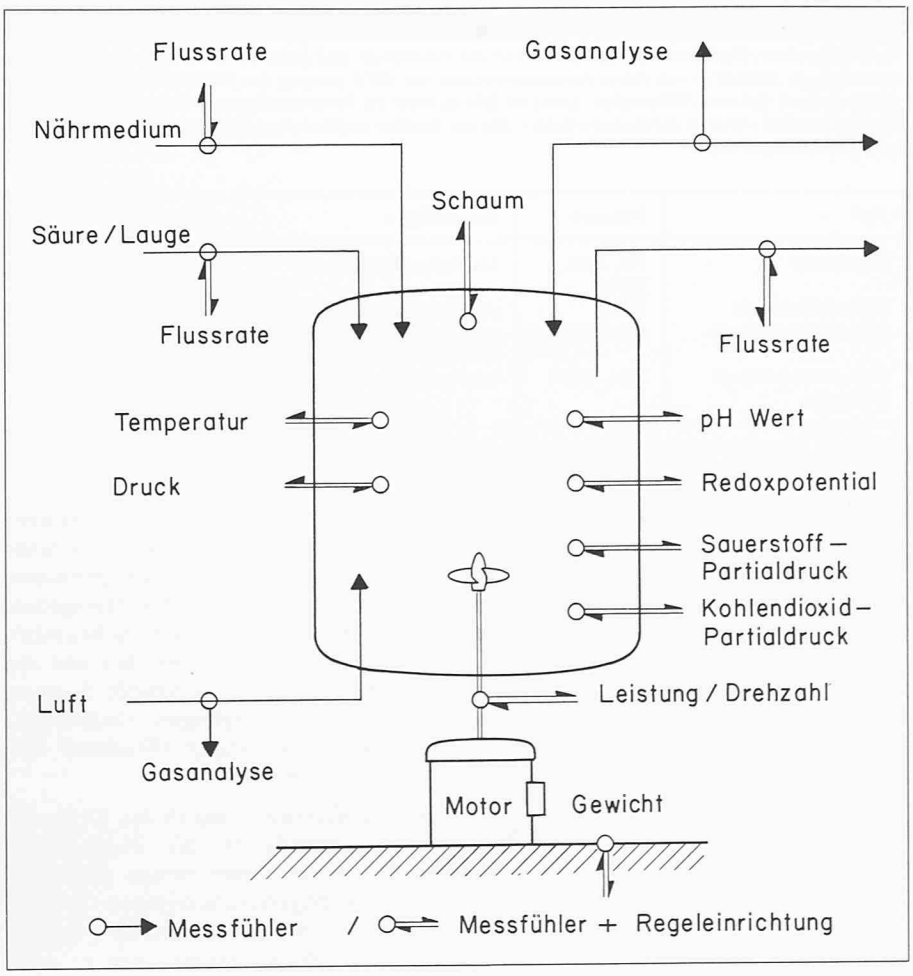


Labor-Kleinreaktor 2 Liter. Kleinanlagen werden hauptsächlich zu folgenden Aufgaben beigezogen: Biochemische Fragestellungen, Erarbeitung von Prozessgrundlagen, Ausbildung. Im Zentrum des Bildes der Bioreaktor, dahinter die zugehörige Mess- und Regeltechnik, im Vordergrund die Vorratsgefässe für Nährmedien

aktor gekoppelt, erlauben eine effiziente Datenerfassung und -verarbeitung. Sie bieten zudem den Vorteil, abgeleitete Grössen ständig zu berechnen sowie prozessspezifische Regelungen einfach realisieren zu können.

Aufarbeitung des Produktes

Die Aufarbeitung bis hin zum verkaufsfähigen Produkt umfasst meistens *Zellseparierung, Reinigung von Nebenprodukten* sowie *Konzentrierung*. Wünschenswert ist es natürlich, dass das Produkt selbst schon aus dem Bioprozess mit grosser Reinheit und Konzentration anfällt (ist z. B. möglich mit Gen-manipulierten Mikroorganismen). Die Methodik, die bei der Aufarbeitung zumeist Anwendung findet, ist oft bekannt aus der chemischen Verfahrenstechnik. Die biotechnologische Spezialität ist meist «nur» die *Zellseparierung*. Doch gerade sie entscheidet oft über die Wirtschaftlichkeit des Verfahrens und der Forschung, mit dem Ziele, diese zu umgehen (z. B. mit immobilisierten Biokatalysatoren) oder zu verbessern, kommt grosse Bedeutung zu.



Schlussbemerkungen

Biotechnologie ist eine junge Wissenschaft, der weltweit eine grosse Zukunft vorausgesagt wird. Diesen Optimismus tragen sicher auch alle in diesem Bereich arbeitenden Wissenschaftler. Der *Erwartungsdruck* jedoch – gestellt von der Gesellschaft, geschürt oft durch Journalisten – ist gross. Es ist aber festzuhalten, auch die Entwicklung biotechnologischer Verfahren benötigt *Zeit*. Biotechnologie wird vieles ermöglichen, doch der eine oder andere Prozess, dem heute grosse Bedeutung beigemessen wird, wird vielleicht nie verwirklicht werden können.

Wesentlich, so scheint es uns, ist es, dass sich gerade die Schweiz mit ihrer langen und grossen Tradition in der *chemischen Verfahrenstechnik* intensiv mit den neuen Aspekten der Biotechnologie befasst, um international gesehen nicht ins Abseits gestellt zu werden. Nur ein seriöses Erarbeiten von Grundlagen kann auf längere Zeit einen Vorsprung im «Know-how» sichern. Die ETH Zürich hat die Bereitschaft zu diesen Arbeiten mit der Gründung des Instituts für Biotechnologie bekundet.

Adresse der Verfasser: Dr. *W. Beyeler* und Prof. Dr. *A. Fiechter*, Institut für Biotechnologie, ETH-Hönggerberg, 8093 Zürich.