

Mikrofluidischer Biofermenter ahmt Pflanzengewebe nach

Als medizinische Wirkstoffe sind die schätzungsweise eine Million pflanzlichen Sekundärstoffe eine wahre Fundgrube. Pflanzen bilden sie normalerweise, um etwa Fressfeinde abzuwehren. Bislang war es jedoch schwierig bis gar nicht möglich, pflanzliche Sekundärstoffe industriell herzustellen. Mit einem mikrofluidischen Bioreaktor wollen Forscher des KIT das nun ändern.



Ein Mitarbeiter aus Nicks Labor mit einem mikrofluidischen Biofermenter. © Helmine Braitmaier

Ein historisches Gebäude am Rand des Campus Süd am Karlsruher Institut für Technologie (KIT): Ein paar Labormäntel hängen etwas verloren an Haken entlang eines langen Flures. Keiner würde vermuten, dass hier Pionierarbeit geleistet wird. Peter Nick, Professor am Botanischen Institut, packt zusammen mit seinen Mitarbeitern vorsichtig einen transparenten Chip in der Größe eines Objektträgers aus.

Bei genauerem Hinsehen fällt unterhalb einer transparenten Schicht eine bohnenförmige Kammer auf. Darin können bis zu 200 pflanzliche Zellen auf einer nährstoffdurchlässigen Membran heranwachsen. Der Clou dabei: Diese Zellkammer lässt sich über kleine Schläuche kettenartig mit weiteren Kammern verbinden, in denen andere Zelltypen wachsen. Über die Schläuche versorgt ein kontinuierlicher Fluss die Zellen mit Nährstoffen und transportiert die von den Pflanzenzellen produzierten Stoffe ab. Mit diesem sogenannten mikrofluidischen Bioreaktor, für den die Karlsruher inzwischen ein Patent angemeldet haben, entsteht ein Pflanzengewebe im Kleinen.

Legospiel für Botaniker

„Im Prinzip spielen wir metabolisches Lego: Wir kombinieren verschiedene Bausteine, sprich Zelltypen, oder gentechnisch veränderte Zelllinien, um unterschiedliche Pflanzenstoffe herzustellen“, beschreibt Nick das Vorgehen. Im Bioreaktor hat Nicks Arbeitsgruppe bereits erfolgreich Tabakpflanzen nachgeahmt. Wie das natürliche Vorbild konnten diese Nornikotin herstellen, das möglicherweise vor Alzheimer schützt. Dafür züchten die Forscher in einer Kammer Tabakzellen, in die sie gentechnisch die Bauanleitung für ein Enzym eingebracht haben, das normalerweise im Blatt der Pflanze die Nikotin-Synthese ankurbelt. In der zweiten Kammer wachsen Zelltypen mit einem gentechnisch eingepflanzten Enzym aus der Wurzel der Tabakpflanze, welches das Nikotin aus der ersten Kammer in Nornikotin umwandelt. „Wenn wir die normalerweise getrennten Syntheseschritte aus Blatt und Wurzel in einer Zelle ablaufen lassen, bekommen wir nur wenig Nornikotin, weil es den ersten Schritt wieder herunterregelt“, erklärt Nick.

Kapriziöse Pflanzenzellen



Prof. Dr. Peter Nick © KIT

„Als erstmals nach fünf Jahren Pflanzenzellen gewachsen sind, habe ich gejubelt“, gesteht Nick lachend. Bis es so weit war, musste Nicks Team zusammen mit den KIT-Kollegen vom Institut für Mikrostrukturtechnik um Prof. Dr. Andreas E. Guber und Dr. Ralf Ahrens viel am Design herumtüteln. Zwar gibt es schon mikrofluidische Bioreaktoren für tierische und bakterielle Zellen, aber pflanzliche Zellen sind etwas speziell. Viele Pflanzenzellen wachsen nur langsam. Außerdem verholzen sie gerne und begehen damit programmierten Zelltod. Zusätzlich haben sie eine Zellwand, wodurch sie sich nicht an den Boden des Kulturgefäßes anhaften – was die Kultivierung schwierig macht.

Weltweit gibt es nur eine Handvoll Firmen, die sich auf die Kultivierung pflanzlicher Zellen spezialisiert haben. Doch selbst wenn es gelingt Pflanzenzellen zu züchten, scheitern viele Biotechnologen daran, den gewünschten Sekundärstoff herzustellen. Im Gegensatz zu Pflanzenproteinen, deren genetischer Bauplan zur Produktion in bakterielle oder tierische Zellen übertragen werden kann, sind für Sekundärstoffe oft viele Syntheseschritte notwendig. „Da wird einfach irgendein Pflanzengewebe in den Fermenter geschmissen, ohne zu berücksichtigen, dass es verschiedene Zelltypen gibt, die im Team arbeiten“, klagt Nick.

Beim Immergrün (*Catharanthus roseus*) wirken etwa zehn Zelltypen zusammen, um das als Krebsmittel eingesetzte Vincristin herzustellen. Den Wirkstoff gewinnen die Pharmazeuten daher bis heute direkt aus der Pflanze, denn auch die rein chemische Herstellung wäre zu aufwendig und teuer. Doch dadurch drohen viele medizinisch wertvolle Pflanzen auszusterben: „Von der Kopfeibe gibt es nur noch 20 Exemplare auf der Insel Hainan vor China. Ihre Rinde wird mit dem achtfachen Goldpreis aufgewogen“, erzählt Nick.

Der David unter den Fermentern

Natürlich ist auch dem Biologen klar, dass die Mengen an pflanzlichen Sekundärstoffen, die sie mit dem winzigen Bioreaktor herstellen können, für die Massenproduktion nicht taugen. Etwa ein Fünftel eines Grammes in einem Schnapsglas voller Nährlösung schaffen die Forscher. „Mit unserem Chip können wir aber innerhalb kurzer Zeit Zelltypen identifizieren, die das gewünschte Produkt in großen Mengen herstellen, und die Kulturbedingungen für diese optimieren“, betont Nick.

Die Erkenntnisse aus den Arbeiten mit den mikrofluidischen Bioreaktoren können im Idealfall in einen industriellen Maßstab übertragen werden. „Es kann Monate dauern, bis Pflanzenzellen in 75.000 Liter Fermentern herangewachsen sind“, erzählt Nick. Umso wichtiger ist es daher, von Anfang an auf die effizientesten Zelltypen zu setzen – etwa mit Hilfe des mikrofluidischen Fermenters. In der vom BMBF im Rahmen der "Nationalen Forschungsstrategie BioÖkonomie 2030" geförderten Initiative "Ideenwettbewerb – Neue Produkte für die Bioökonomie" arbeiten die KIT-Wissenschaftler zusammen mit der Firma Phyton Biotech GmbH daran, die mikrofluidische Bioreaktortechnologie für verschiedene Anwendungen zu etablieren. Das in Ahrensburg sitzende Unternehmen stellt in Zellkultur aus der Pazifischen Eibe den pflanzlichen Sekundärstoff Paclitaxel her. Dieser Wirkstoff wird in der Krebstherapie eingesetzt.

Im Dezember 2015 haben Nick und Prof. Dr. Mathias Gutmann, Institut für Philosophie am KIT, zusammen den Landeslehrpreis Baden-Württemberg erhalten, weil sie mit Biologie-Studierenden ethischen Fragen nachgehen. Bedenken bezüglich seiner eigenen Forschungsarbeit sieht der gebürtige Allgäuer nicht, im Gegenteil: „Biofermenter stellen einen ethischen Fortschritt dar, weil seltene Pflanzen geschont werden und die Qualität der Produkte aufgrund des standardisierten Prozesses ansteigt.“

Fachbeitrag

16.06.2016

Dr. Helmine Braitmaier

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr. Peter Nick
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Botanisches Institut / Molekulare Zellbiologie
Tel.: +49 (0)721 608-42144
E-Mail: peter.nick(at)kit.edu

- ▶ [Karlsruher Institut für Technologie, Abteilung Molekulare Zellbiologie \(AG Nick\)](#)
-

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Biochips: Mikrosystemtechnik für die Life Sciences



Biopharmazeutika - Der Siegeszug geht unaufhaltsam weiter



Biotechnologie als Innovationsmotor der pharmazeutischen Industrie

Mikrosystemtechnik

Pflanzenbiotechnologie

Biopharmazeutische
Produktion

Zellkultur

Fermentation

Gentechnik

Bioreaktor

Pharmazeutische Biotechnologie

Molecular
Pharming

Phytopharmaka