

Die Enzymicals-Belegschaft
beim Betriebsausflug 2016:
Erst Paddeln auf der Peene,
dann sitzen auf de Steene
(CEO Ulf Menyes sitzt links oben,
Firmen-Urgestein Rainer
Wardenga rechts unten).

Foto: Enzymicals



FIRMENPORTRAIT: ENZYMICALS (GREIFSWALD)

Die Flasche auf dem Tisch

Ein junger Greifswalder Feinchemikalien-Hersteller beweist, dass man nicht in den Wirtschaftszentren der Republik beheimatet sein muss, um weltweit aktiv zu sein.

Greifswald: Hansestadt an der Ostsee mit 57.000 Einwohnern, jeder Sechste davon Student der dortigen Universität. Friedrich Löffler, der Begründer der Virologie, war hier 25 Jahre lang Professor für Hygiene und Geschichte der Medizin; der Frühromantik-Maler Caspar David Friedrich (Sie wissen schon: der mit den frustrierend-einsamen Landschaften) ist sogar im Städtchen geboren, als sechstes Kind eines puritanischen Talgseifensieders.

Und schön sei es in Greifswald sowieso, daran lässt Ulf Menyes keinen Zweifel: „Arbeiten, wo andere Urlaub machen!“

Höchstens die Infrastruktur sei nicht optimal, gibt der Geschäftsführer des 2009 gegründeten Enzym- und Feinchemikalienherstellers Enzymicals zu: „Es ist nicht einfach, hier hin und auch wieder weg zu kommen“, so Menyes. Da hat er recht: Die nächsten größeren Flughäfen sind Hamburg und Berlin, jeweils über zweieinhalb Stunden Fahrzeit entfernt.

„Wir müssen immer erst lange Wege auf uns nehmen, ehe wir unsere Kunden erreichen, denn die sitzen nicht hier oben im Nordosten.“ Nein, gewiss nicht – die sitzen weltweit, in Europa, den USA und neuerdings gar in Neuseeland. Kunden der Greifswälder sind nicht nur mittelständische Unternehmen, sondern auch

die ganz Großen der pharmazeutischen Industrie wie Roche, Novartis und GlaxoSmithKline.

Bis es soweit war, floss aber viel Wasser die Peene herunter. Denn begonnen hat Enzymicals einst als kleines Spin-off der Universität Greifswald. Gemeinsam mit drei seiner Postdoktoranden und einem EXIST-Gründerstipendium in der Tasche zog der Greifswalder Biochemieprofessor Uwe Bornscheuer in einige Räume des Biotechnikums. Der Verfahrensschemiker tüftelte bereits seit langem an Biokatalysatoren und deren Optimierung herum. Nun sollte die Forschung endlich Anwendung finden. Bis heute lenkt Bornscheuer die Geschicke seiner Firma als Vorsitzender des Aufsichtsrates.

Einstieg mit Mitte 50

2010 stieß Menyes zur immer noch überschaubaren Truppe hinzu. Auch er hatte Verfahrensschemie studiert und zudem bereits Erfahrungen mit Firmengründungen und – leider, wie er betont – auch mit einer Insolvenz gesammelt. Dennoch wagte er sich mit „Mitte 50“ erneut an das Experiment ‚Firmengründung‘ und betreut seitdem als angestellter Geschäftsführer das kleine Biotechunternehmen. „Meine ersten Schritte 2010 waren, unseren

ersten strategischen Beteiligungspartner, die Brain AG, ins Boot zu holen“, erinnert sich Menyes. Das hessische Unternehmen bietet enzymbasierte Auftragsforschung für die Chemie- und Pharmaindustrie an und erwarb als Seed-Investor eine Minderheitsbeteiligung an Enzymicals. Nur kurze Zeit später, im Jahr 2012, stieg die Greifswalder Braun Beteiligungs GmbH mit ein. Wagniskapital oder Bankkredite seien nicht nötig gewesen. Derart finanziell gepolstert, erweiterte die junge Firma nach und nach ihre Produktpalette.

Im aktuellen Online-Katalog findet sich daher heute ein bunter Strauß an Enzymen: Transaminasen; Phosphotransferasen; die Schweineleberesterase (PLE), eine Hydrolase von Carbonsäure- und Alkoholestern. Klassisch wurde und wird die PLE auch heute noch durch Extraktion aus Schweinelebern gewonnen. Das sei insofern problematisch, als die Chargen in Zusammensetzung und Reinheit variierten, so Menyes. Zudem enthalte die aus Tieren erzeugte PLE ein Gemisch verschiedener Isoenzyme, die sich in ihrer Substratspezifität sowie der sogenannten Enantioselektivität unterscheiden würden.

Enantiomere sind bekanntermaßen molekulare Spiegelisomere, das heißt, sie können bei identischen Strukturformeln nicht durch



Geschäftsführer Ulf Menyes als „KfW-Gründer-Champion 2014 des Landes Mecklenburg-Vorpommern“

Foto: KfW / Peperoni

Drehung ihrer Atomverbindungen deckungsgleich übereinander gelegt werden. Ein Beispiel für chirale Moleküle sind (R)- und (S)-Milchsäure, die für entsprechende Drehmomente im Joghurt sorgen.

Rechtsdrehend oder linksdrehend, R oder S, macht das wirklich so einen großen Unterschied? Na, und ob! Beispielsweise ist schon lange bekannt, dass chirale Moleküle oftmals sogenannte Enantiomeren-reine Rezeptoren ansprechen und somit vom menschlichen Körper unterschiedlich wahrgenommen werden. Das Terpen Limonen zum Beispiel ist in seiner (R)-Form in Zitrusfrüchten und Kümmelöl enthalten und verleiht ihnen einen orangenartigen Geruch. (S)-Limonen hingegen riecht nach Terpentin und findet sich in Nadelbaum- und Pfefferminzöl. Oder zum Beispiel die Aminosäure (R)-Phenylalanin: Sie schmeckt süß, das linksdrehende Pendant hingegen bitter.

Weitaus dramatischere Folgen zeigte in den 1950er-Jahren ein Enantiomer des Wirkstoffs Thalidomid, besser bekannt als das Medikament Contergan der Firma Grünenthal. Contergan wurde gegen Übelkeit und Schlafstörungen in den ersten Schwangerschaftsmonaten verschrieben. Als Folge kam es zu Häufungen von schweren Fehlbildungen an Extremitäten Neugeborener. Der Übeltäter war schnell ausgemacht: Das (S)-Enantiomer des Thalidomids blockiert den Wachstumsfaktor *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) und somit die Vaskularisierung der embryonalen Gliedmaßen, während die ‚gute‘ (R)-Form die gewünschte sedierende Wirkung entfaltet. Das heimtückische an Thalidomid ist, dass sich beide Enantiomere innerhalb weniger Stunden im

menschlichen Organismus ineinander umwandeln, sprich racemisieren. Selbst der Verkauf reinen (R)-Thalidomids hätte also die medizinische Katastrophe nicht verhindert.

Dennoch wird heutzutage in der Pharmaforschung eine enantioselektive Synthese von Wirkstoffen angestrebt, um unerwünschte oder gar schädliche Spiegelmoleküle zu vermeiden. Im Jahr 2001 verlieh man William Knowles, Ryoji Noyori und Barry Sharpless für ihre Beschreibung chiralitätsspezifischer Synthesereaktionen sogar den Chemie-Nobelpreis.

Enantioselektive Synthese

Enzymicals nutzt die hauseigenen Biokatalysatoren, um genau eine solche enantioselektive Synthese diverser Chemikalien zu ermöglichen. Hierzu übernahm die Firma im Jahr 2010 beispielsweise die Patentrechte zur Herstellung rekombinanter PLE-Isoenzyme von der Evonik AG. Gemeinsam mit dem Chemieunternehmen hatte Mitgründer Bornscheuer sechs Isoformen optimiert, um sie zur Herstellung enantiomerenreiner Feinchemikalien einsetzen zu können.

„Wir stellen zum Beispiel ein Pharmaintermediat her, welches eine Vorstufe für das Hormon Prostaglandin sein kann“, sagt Menyes. Dieses trägt den Namen (1R,6S)-6-(Methoxycarbonyl)-cyclohex-3-en-1-carbonsäure und wird mittels Isoenzym PLE6 synthetisiert. Die Hoffnungen waren groß, dieses Intermediat in großem Umfang an die Pharmaindustrie zu bringen. „Leider ist dieser Wirkstoff schon generisch, also nicht mehr unter Patentschutz“, ergänzt er. „Da hätten wir vielleicht zwanzig Jahre früher dran sein müssen.“

Enzymicals hat noch weitere Chemikalien mit nicht weniger sperrigen Namen im Portfolio. Stoffe wie diese seien in Zukunft eines der Standbeine von Enzymicals, ist sich Menyes sicher. Und hergestellt werden sie natürlich biokatalytisch, also mithilfe der firmeneigenen Enzyme. In den vergangenen Jahren habe die Firma enormes Know-how angesammelt, so Menyes: Biologen wie Gründungsmitglied Rainer Wardenga, dazu Biochemiker, Biotechnologen, Synthese- und Verfahrenskemiker – die 16 Enzymicals-Mitarbeiter stellen ein interdisziplinäres Team und decken neben Biokatalyse und Protein Engineering auch die klassische Chemie ab. „Wir kombinieren in der Synthese chemische mit biokatalytischen Schritten, denn die Chemikalienherstellung ist oft eine Mehrstufigensynthese“, erläutert Menyes. „Manchmal sind wir eben auch eine ganz klassische Chemieabteilung“, betont er. Das Ergebnis zähle, so Menyes, und zitiert den Jülicher Biotechnologieprofessor Christian Wandrey: „Am Ende einer Bioprozessentwicklung sollte immer eine Flasche mit interessanten Chemikalien auf dem Tisch stehen.“

Dennoch betont der Geschäftsführer, dass weder die Enzyme noch die Feinchemikalien bisher das Kerngeschäft des Unternehmens seien. „Wir sitzen mit den Enzymen nicht am Ende der Wertschöpfungskette, wir sitzen irgendwo mittendrin. Davon kann man nicht leben“, erklärt er. Viel mehr seien Enzyme und Chemikalien das Fenster nach außen. So könne die Firma zeigen, was sie kann; und verkauft dann Können, Wissen und Entwicklungsvorschläge beispielsweise in Form von Dienstleistung, Umsatzbeteiligung oder Lizenzvereinbarungen. „Was der Markt im Moment braucht, sind die Wege und Prozesse, mit den Enzymen Chemikalien herzustellen, also Prozessentwicklung: Was mache ich mit den Enzymen, wie nutze ich sie, um eine Chemikalie wirtschaftlich sinnvoll herzustellen, einschließlich der Aufarbeitung des Produktes?“, so Menyes.

Heute finanziere sich die Firma eigenständig, sagt Menyes nicht ohne Stolz. Seine vor dem Einstieg bei Enzymicals erlittene Insolvenz habe ihn gelehrt, dass ein Unternehmen langsam und organisch wachsen müsse. Fördergelder seien durchaus wichtig, so Menyes. Deshalb kooperiert Enzymicals auch an etlichen Fronten und holte sich im Jahr 2015 durch die Beteiligung an insgesamt drei Horizont-2020-Projekten der EU 1,2 Millionen Euro in die Firmenkasse.

Dennoch: Wichtiger seien Kundenaufträge. Und eine Firma könne eben nur so schnell wachsen, wie Aufträge vorhanden seien, ist Menyes sicher. „Das Verhältnis zwischen Fördermitteln und Kundenaufträgen ist schon deutlich in Richtung der Kundenaufträge gekippt. Darüber sind wir natürlich sehr froh“ – und gibt sich kämpferisch: „Wir stellen am Ende die Flasche auf den Tisch. Wir reden nicht nur darüber, sondern wir machen’s.“

Sigrid März