AGREVO A JEHO VIZE PRO JEDENADVACÁTÉ STOLETÍ

RNDr. Kamil SCHÜTZNER
HOECHST SCHERING AGREVO spol. s r. o., BRNO

Zanedlouho oslaví společnost Hoechst Schering AgrEvo svoje třetí narozeniny. V lidském životě neznamenají tři roky mnoho, to je člověk stále ještě dítětem. V životě velké mezinárodní společnosti však tři roky existence a bezesporu úspěšné existence znamenají hodně. AgrEvo za tyto tři roky vyrostlo z dětských plenek, otřepalo se z dětských nemocí a nyní se intenzívně rozvíjí; o tom však budu hovořit až v samém závěru tohoto referátu.

Není žádným tajemstvím že lidská populace neustále narůstá (obr. 1). Podle dnešních reálných předpovědí lidstvo během příštích 50 let spotřebuje asi dvakrát tolik potravin, než kolik zkonzumovala celá světová populace od doby, co lidé začali před nějakými 10 000 lety cíleně obdělávat půdu. Pokud populace bude růst ve shodě s předpověďmi, bude v roce 2025 k dispozici pouze 1700 m^2 orné půdy na osobu, v porovnání s asi 5000 m^2 v roce 1950. Životní potřeby 8-10 miliard obyvatel Země v roce 2025 již nebudou moci být uspokojeny kultivačními technologiemi a výnosy z padesátých či sedmdesátých let.

Světová produkce potravin se bude muset přinejmenším zdvojnásobit. Nelze však donekonečna rozšiřovat zemědělskou půdu na úkor dosud přírodní krajiny a to nejen v Evropě, kde možností rozšíření stejně příliš mnoho nezbývá, ale ani v jiných částech světa na úkor na příklad deštných pralesů. Nelze také usilovat o intenzívní zemědělskou produkci v oblastech, kde pro ni nejsou vhodné přírodní podmínky; toto by si vyžádalo jednak příliš vysoké vstupní náklady, příliš mnoho energetických vkladů (energie se samozřejmě musí někde vyrobit což se bez poškozování životního prostředí jen těžko obejde) a intenzívní trvalé zavlažování (budování závlah se neobejde bez budování velkých vodních nádrží což současně rovněž výrazně poškozuje přírodní rovnováhu v dané oblasti).

Jedinou cestou pro zabezpečení dostatku potravin pro rostoucí lidstvo (bylo by přinejmenším nehumální zabránit mu, aby dále rostlo) je intenzifikace výroby v již dnes zemědělsky intenzívně kultivovaných oblastech, protože jen tak dokážeme současně uchovat přírodní zdroje v ostatních, dosud méně narušených oblastech a rozvoj výroby nepůjde na úkor devastace dosud neporušené přírodní krajiny. Pouze zemědělství používající nové technologie v k tomu vhodných oblastech bude schopno zabezpečit potraviny v požadované kvantitě i kvalitě. Pouze tak bude možno zabezpečit dostatek potravin při cenách, které si bude moci dovolit i chudší část světové populace při současném zachování přírodních zdrojů a ochraně životního prostředí.

Rada, jak postupovat je v podstatě velmi jednoduchá: stačí zvýšit na dnes obdělávané ploše dnešní průměrné výnosy na úroveň dnešních špičkových výnosů. Jednu z možností, jak se s tímto problémem vyrovnat poskytují biotechnologie. A AgrEvo je jednou z několika málo světových společností, které jsou schopny nabídnout návrh řešení této problematiky a vytvořit tak předpoklady pro další budoucnost lidstva.

Biotechnologiemi se budu zabývat v převážné části tohoto referátu. Začnu prohlášením, že:

Biotechnologiemi v žádném případě nehodláme nahradit dnešní „klasické“ technologie, ale doplnit je, poskytnout k nim další možnou alternativu.

Justus von Liebig položil v roce 1840 základy k minerálnímu hnojení rostlin (obr. 1). Gregor Mendel umožnil šlechtění rostlin za účelem jak vyšší kvality, tak i vyšších výnosů tím, že objevil prvé zákony dědičnosti. Oba dva tím umožnili nárůst produktivity rostlinné produkce. Můžeme směle hovořit o dvou milnících na cestě k modernímu zemědělství a o zemědělské revoluci. Další milník přichází dnes, o asi 150 let později se zavedením biotechnologií. Nazvu to další zemědělskou revolucí, kterou bych chtěl přirovnat k průmyslové revoluci v Anglii v 18. století. Obě byly doprovázeny na svou dobu převratnými objevy avšak současně i silnými emocemi. Možná slovo emoce dokonale nepostihuje to co se v současnosti děje v některých zemích západní Evropy, kde jsou ničeny pokusné parcelky s geneticky modifikovanými rostlinami nebo zástupy demonstrantů zabraňují vyložení lodí naložených sójovými boby pocházejícími z geneticky modifikovaných rostlin. Jaký rozdíl je zde oproti ničení prvních strojů v anglických továrnách 18. století? Kam od této doby dospěla průmyslová výroba a celé lidstvo? Myslím si, že hlavní problém tkví v komunikačních a informačních bariérách na obou stranách barikády, jak u odpůrců, tak i propagátorů nových technologií a toto bezesporu platí jak pro události v 18 století v Anglii, tak i dnes v některých zemích Evropské unie. Populace v rozvinutých zemích Severní Ameriky, v USA a Kanadě se jeví jako podstatně pragmatičtější, než populace evropská. Cílem tohoto referátu však není filosofovat, ale v souladu s tím, co bylo právě teď řečeno především informovat.

Podle dnešních prognóz půjde v oblasti rostlinných biotechnologiích o tři hlavní směry: šlechtění rostlin, ochranu rostlin proti škůdcům a chorobám a „rostlinné biotechnologie“ směřující k vyšlechtění rostlin s podstatně vyšším výnosotvorným potenciálem a se změněnými komponenty, důležitými pro průmyslové využití (namátkově jmenuji poměr amylózy a amylopektinu u brambor). Takto postupně vznikne zcela nové výrobní odvětví, „integrovaná výroba rostlin“.

AgrEvo (resp. jeho mateřská společnost Hoechst) vyvíjí „know how“ v oblasti rostlinných biotechnologií a genetického inženýrství již od počátku 80tých let (obr. 2). Samotný počátek programu byl velmi úzce spojen s medicínou, neboť všechno začalo studijním pobytem biologů z Německa v Massachusetské všeobecné nemocnici v USA, na oddělení genetiky. Je skutečně nesmírně zajímavé, že genetika a genové inženýrství v oblasti medicíny nikomu nevadí a je pokládáno za něco zcela normálního. Dalším pokračováním byla dohoda s osivářskou společností KWS v roce 1983 která o dva roky později přerostla v zakoupení minoritního podílu na KWS. V roce 1989 byla získána holandská společnost zabývající se šlechtěním osiva zeleniny Nunhems Zaaden. Spojení genetického inženýrství se znalostmi a zkušenostmi šlechtitelů (vždyť co je to vlastně šlechtění?) bylo vzhledem k pochopení kritických faktorů rozhodujících pro úspěch při výrobě modifikovaného osiva nesmírně důležité. V roce 1995, tedy méně než 15 let od počátku výzkumu a vývoje se podařilo společnosti AgrEvo přinést na trh v Kanadě zcela novou, převratnou technologii pěstování canoly - nový systém ochrany proti plevelům **Liberty Link** (obr. 3). Systém má letos za sebou již druhý úspěšný rok života; ačkoliv prozatím smí být sklizená semena použita pouze v Severní Americe, byla canola s genem odolnosti vůči herbicidu Liberty v tomto druhém roce pěstována již na více než 150 000 ha a pro následující rok se počítá s více než 500 000 ha. V roce 1996 AgrEvo získalo holandsko-belgickou firmu Plant Genetic Systems International N. V.,

zabývající se biotechnologiemi u rostlin a dále minoritní podíl na biotechnologické společnosti PlanTec v Golmu v Německu.

Vedle systému **Liberty Link**, vyvíjeném dále na 6 plodinách (kukuřice, sója, ozimá řepka, cukrovka, bavlník a rýže (obr. 4) máme dnes k dispozici biotechnologie pro rezistenci vůči škůdcům a dále novou hybridizační technologii, nazývanou „**Seed Link**“, tj. metody umožňující snadnější výrobu hybridního osiva s mnohem vyšším výnosovým potenciálem. Dále se intenzívně pracuje na vývoji rezistence vůči virovým a houbovým chorobám (obr. 5).

Rostlinné biotechnologie a genetické inženýrství dneška a zítřka tak umožní rostlinnou výrobu, která zachovává přírodní zdroje při respektování životního prostředí. Produkty podporující tyto technologie se ve střednědobém horizontu stanou hnacím motorem naší společnosti a AgrEvo chce v oblasti rostlinných biotechnologií stát na vedoucí pozici.

Nyní několik slov k podstatě dnešního projektu ***Liberty Link***:

Glufosinate-ammonium (jiný název této látky *phosphinotricin,* obr. 6), účinná látka dnešního neselektivního herbicidu a desikantu ***Basta*** a současně selektivního herbicidu ***Liberty*** není umělého původu ale je produktem metabolismu běžně se vyskytujících půdních mikroorganizmů *Streptomyces viridichromogenes* (kde je tato látka vázána ve formě herbicidně aktivního tripeptidu). Výzkumy, proč vlastně tento tripeptid nezahubí svého původce bylo zjištěno, že mikroorganismus současně produkuje enzym **PAT** (phosphinotricinaminotransferázu), který „herbicid“ rychle a stoprocentně inaktivuje. Tento gen (nazývaný v literatuře **PAT** nebo **BAR** gen) se podařilo izolovat, identifikovat pořadí jeho aminokyselin a kompletně jej syntetizovat.

Glufosinate-ammonium herbicidně účinkuje tak, že narušuje metabolizmus nitrátů v rostlinné buňce, která následně rychle hyne v důsledku akumulace amoniaku a nemůže se za přítomnosti herbicidu dále inaktivovat (obr. 7). Zavedením PAT genu do rostliny dochází k produkci PAT enzymu který má tak vysokou afinitu výhradně ke glufosinate-ammonium (a nikoliv žádné jiné v přírodě se vyskytující aminokyselině), že se dříve neselektivní herbicid při styku s „resistentní“ rostlinou prakticky okamžitě a stoprocentně inaktivuje (obr. 8).

Právě skutečností, že se jedná o nikoliv umělý ale stoprocentně přírodní mechanizmus je zapříčiněna mimořádně vysoká selektivita celého procesu. Jediným známým substrátem PAT enzymu je právě D- a L-phosphinomethylglycin, což je chemický název pro glufosinate-ammonium.

Takto zní všechno nesmírně jednoduše avšak ve skutečnosti jsou zde skryty statisíce hodin výzkumů a pokusů. Jak jsem se již zmínil, systém ***Liberty Link*** (tj. modifikovaná rostlina + herbicid) je již registrován a používán v Kanadě, během 1-2 let budou následovat Spojené státy (obr. 9). Zde také uvádím přehled o dnes známých ostatních biotechnologických produktech. Pokud se týče zemí EU, tedy v souladu s příslušnou legislativou probíhá řízení na registraci genu jako takového ve vztahu k příslušným rostlinám, registrační řízení modifikovaných odrůd a dále řízení ve věci schválení příslušného rostlinného výrobku, protože samozřejmě nikdo nebude zavádět technologii, jejíž produkt nesmí být prakticky používán. Jako podklady pro tato řízení bylo provedeno mnoho laboratorních zkoušek s PAT proteinem a modifikovanými rostlinami

simulujících zažívací pochody, mnoho praktických zkrmovacích testů na hospodářských zvířatech, pokusů na riziko přenosu genu v přírodě na necílové rostliny, pokusů na včelách, alergologických pokusů a dalších, včetně zcela nové toxikologie glufosinate-ammonium a jeho rostlinných metabolitů a samozřejmě i rozsáhlé pokusy na stanovení reziduí na cílových rostlinách a byla prokázána samozřejmě při dodržení technologie neškodnost (obr. 10, 11 a 12). Pokud se týče herbicidních pokusů s Liberty, bylo do dnešního dne provedeno celkem 1813 polních pokusů, samozřejmě řádně povolených příslušnými úřady, z toho 314 v Evropě.

Z čistě agronomického hlediska je velmi důležité následující skutečnost:

Modifikované rostliny si zachovávají veškeré dříve vyselektované vlastnosti včetně tolerance k všem dosud běžně používaným herbicidům.

Nelze samozřejmě reálně předpokládat, že zemědělci stoprocentně přejdou na novou technologii, naopak, předpokládá se, že značné procento, snad i většina zachová zcela či zčásti tradiční technologie a tradiční herbicidy. Rovněž v krátké době může být uvedena na trh i další obdobná technologie vyvinutá společností Monsanto nazvaná „Roundup Ready“. Takto je současně vyvrácena hlavní námitka, kterou vznášejí odpůrci systémů využívajících biotechnologie, že totiž divokým křížením vzniknou jakési „superplevele“ odolné vůči danému herbicidu. Když teoreticky připustíme vznik rezistentních plevelů k jednomu systému, ať již Liberty, či Roundup, vždy bude možno tohoto teoretického mutanta hubit buď druhým systémem ***(nebude totiž přípustné, aby jedna rostlina obsahovala současně oba dva geny***), nebo klasickými herbicidy.

Závěrem mi dovolte ještě trochu propagandy. AgrEvo má téměř za sebou bezesporu velmi úspěšný rok, ať již v měřítku České republiky, tak i v celosvětovém měřítku. Dnešní ekonomický úspěch společnosti a o ničem jiném jako o úspěchu se hovořit nedá je důsledkem úspěšné integrace myšlenek, zkušeností a technologií našich původních rodičovských společností a samozřejmě také lidského potenciálu, který AgrEvo po nich zdědilo. Základním předpokladem pro dosažení úspěchu je naše schopnost rozpoznat a uvědomit si příležitosti k růstu a poté je cílevědomě realizovat na dnešním globálním, víceméně přesyceném trhu. Je známou skutečností, že umění není vyrobit, ale prodat.

Dnešní AgrEvo má své dceřinné společnosti či alespoň zastoupení prakticky ve všech významných státech světa, Českou republiku z toho nevyjímaje (obr. 13). V období od ledna do konce září letošního roku se obrat společnosti (obr. 14) zvýšil oproti předchozímu roku o 12,3 % a tím se dále významně posílilo její postavení na světovém trhu přípravků na ochranu rostlin a pro komunální hygienu (obr. 15*; stav 1995).* Odhady týkající se celého roku 1996 naznačují, že celkový výsledek překročí loňskou skutečnost o nějakých 11 %.

AgrEvo však vyrostlo mnohem více, než by odpovídalo poměrnému růstu podle odhadů nárůstu světového trhu, který by se měl letos zvýšit o nějakých 3-4 %. Nesmírně pozitivní jsou zejména dvě skutečnosti: náš růst je z největší části zapříčiněn nárůstem objemů prodeje, neboť pouze cca 3 % jsou přisuzována kursovním faktorům a ještě méně nárůstu cen (obr. 16). Ještě významnější je fakt (obr. 14), že se velmi příznivě změnil poměr zisku k celkovému obratu, že zisk se zvýšil podstatně více, než by odpovídalo jen nárůstu obratu. To znamená, že námi nastoupená cesta byla úspěšná, že se podařilo nalézt a prohloubit synergie obou našich rodičovských

společností a že se podařilo významně racionalizovat a zefektivnit práci naší společnosti a tím podstatně snížit náklady. Výdaje na výzkum a vývoj přitom sice relativně k obratu poklesly z 12 na 11 %, v absolutních číslech se však zvýšily a dosáhnou letos asi 400 milionů DM.

AgrEvo má tradičně velmi silnou pozici zejména v Evropě (obr. 17*),* v ostatních regionech máme ještě co dohánět, avšak s novými přípravky připravovanými pro uvedení na trh právě pro tyto oblasti je zde reálný předpoklad dalšího růstu. Pokud se týče jednotlivých plodin, máme tradičně velmi silné postavení v obilninách a v cukrovce (obr. 18). AgrEvo má dnes velmi vyváženou paletu přípravků, i když hlavní pozornost je kladena na herbicidy které jsou také naší velmi silnou stránkou.

AgrEvu se podařilo významně prohloubit využití potenciálu starších účinných látek, které naše rodičovské společnosti měly k dispozici a to především využitím progresivní formulační techniky. Takto se podařilo vyvinout a úspěšně uvést na trh nové progresivní formulace jak pro cukrovku, tak i pro další plodiny; namátkově uvádím:

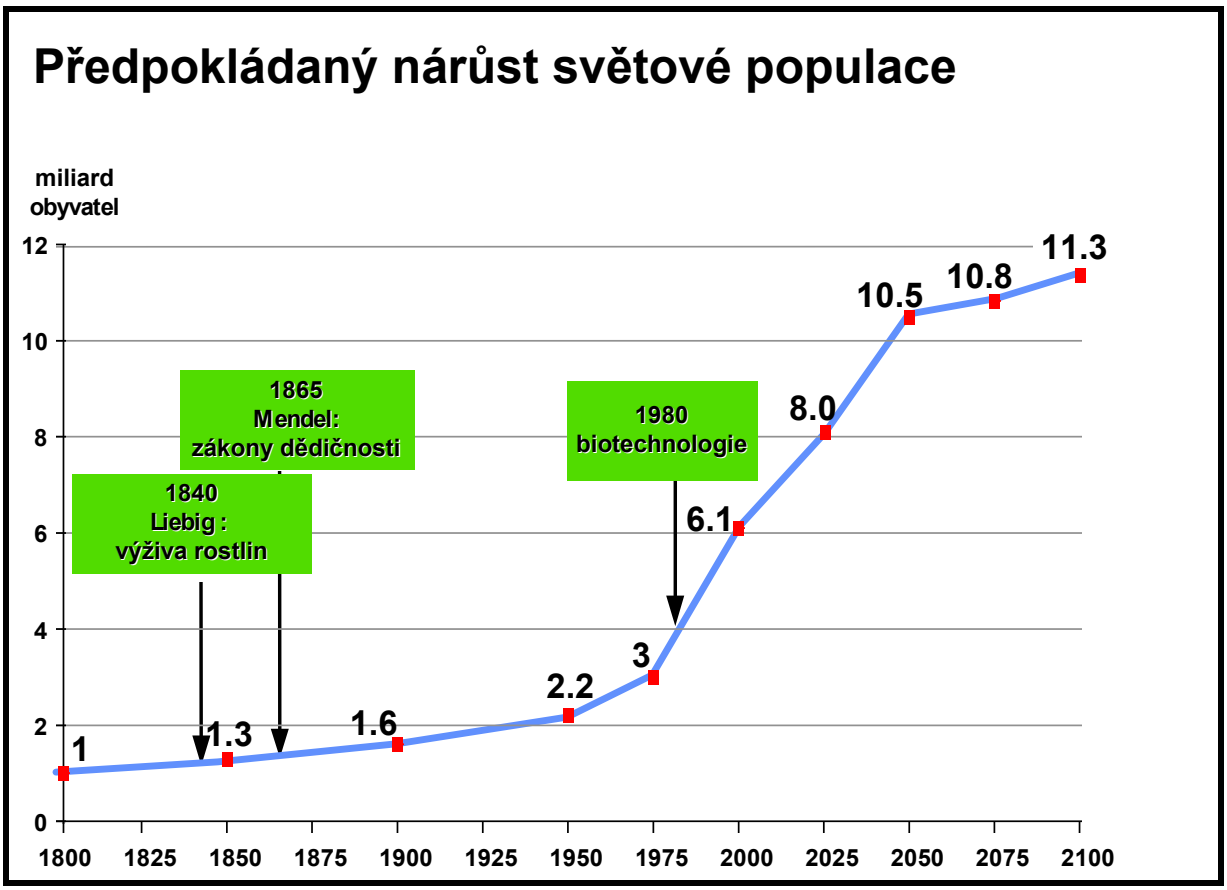
- ***Betanal Progress OF*** - herbicid pro cukrovku na bázi rafinovaného řepkového oleje, který nahradil dřívější aromatická rozpouštědla a současně umožnil snížení dávkování jak přípravku, tak i účinných látek při nesrovnatelně vyšší účinnosti na plevele než u „klasických" formulací
- ***Betanal Quattro*** - selektivní čtyřsložkový herbicid pro cukrovku s účinnými látkami phenmedipham, desmedipham, etofumesate a metamitron ve formě suspoemulze
- ***Puma Extra*** - selektivní graminicid s progresivní SE formulací (suspoemulze) pro pšenici i jarní ječmen
- ***Arelon Plus*** - nový selektivní graminicid s SE formulací s unikátním trojnásobným mechanizmem účinku proti jednoletým travám v pšenici a ječmeni
- ***Decis 50 EW*** - formulace typu emulze olej ve vodě (oproti původnímu Decisu 2,5 EC nahrazeno cca 90 % aromatických rozpouštědel směsí voda + glykol); v západní Evropě je právě uváděna na trh ještě modernější formulace - typ EG, tj. granulát, který dispergováním ve vodě vytvoří emulzi.
- ***Cobra 24 EC*** - selektivní širokospektrý kontaktní herbicid pro obilniny, který v hektarových dávkách již 24-48 g účinné látky hubí převážnou část dvouděložných plevelů včetně našeho populárního přítele svízele přítuly a co je nejvýznamnější - výborně účinkuje i na plevele, obtížně hubitelné sulfonylmočovinami jako jsou např. violky a rozrazily. Věříme, že Cobra významně přispěje ke snížení rozšíření plevelů odolných k sulfonylmočovinám.

Ve vývoji jsou dále dva nové kombinované fungicidy pro brambory, širokospektrý fungicid pro obilniny se silným účinkem proti padlí a dalším chorobám pšenice a ječmene, desikant pro brambory, slunečnici a řepku, nový herbicid do brambor a další.

U řady přípravků (např. **Sportak HF**, **Sportak Alpha HF**, **Mitac 20 HF**) byly změněny formulace a nahrazen dříve běžně používaný xylen výšealkylovanými rozpouštědly, méně poškozujícími prostředí.

Pochopitelně je ve vývoji i celá řada zcela nových pesticidních látek, připravených pro vstup na trh po roce 2000; namátkově jmenuji dva herbicidy pro obilniny, jeden pro kukuřici, netriazolový širokospektrý fungicid pro obilniny, ovoce a vinnou révu s vynikajícím účinkem proti

padlím a celá řada dalších látek, při čemž se vůbec nezmiňuji o pesticidech, určených pro jiné klimatické oblasti, pro rýži apod.



Fólie číslo 1

Liberty

Milníky na cestě k rostlinným biotechnologiím

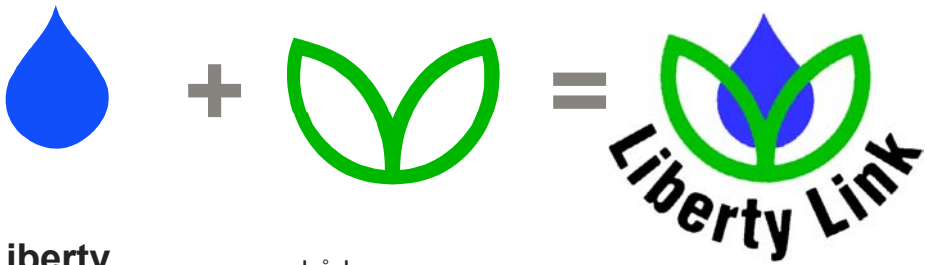
1981	Výzkumná spolupráce s MGH, Boston, USA
1983	Výzkumná spolupráce s Kleinwanzlebener Saatzucht (KWS)
1985	Získání minority v KWS
1986	Převzetí společnosti Nunhems Zaaden, vyrábějící osiva zeleniny
1986	Založení Výzkumného střediska pro rostlinné biotechnologie ve Frankfurtu n.M.
1986	Založení Institutu pro biogenetické studie (IGF) v Berlíně
1988	Prvé polní pokusy v Kanadě
1989	Prvé polní pokusy ve Francii a USA
1995	Oficielní povolení sastému "Liberty Link" v Kanadě
1996	Získání minority ve společnosti PlanTec, Golm, Německo
1996	Převzetí společnosti Plant Genetic Systems (PGS), Gent, Belgie

Fólie číslo 2

Liberty

Systém Liberty Link

Ideální partnerství:



Liberty

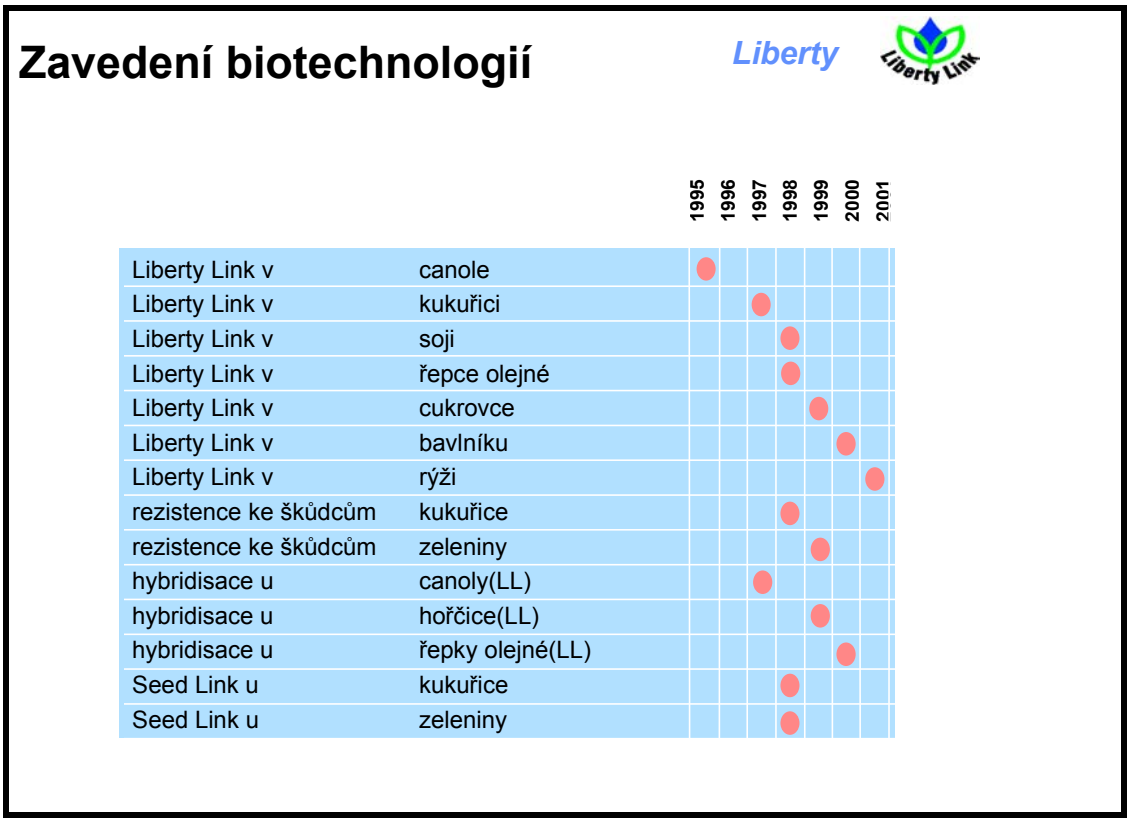
širokospektrý selektivní herbicid.

odrůdy s genem tolerance

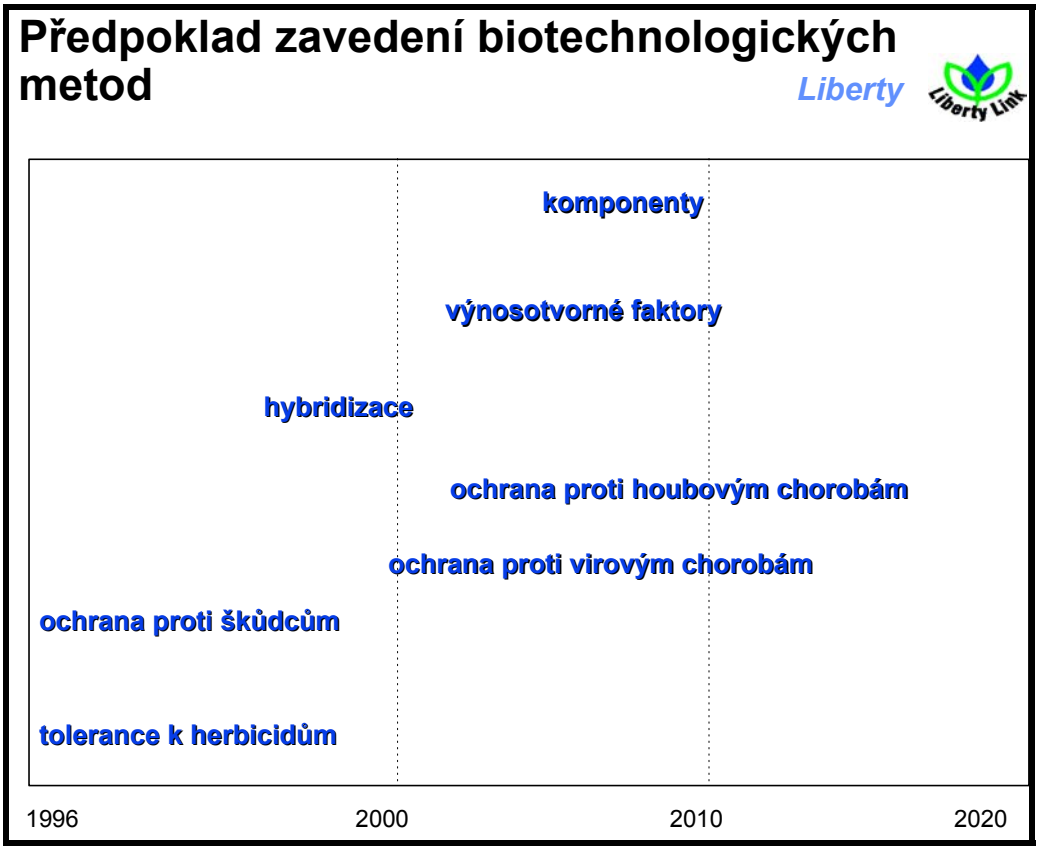
Liberty Link
systém

jen když jsou oba partneři pohromadě

Fólie číslo 3



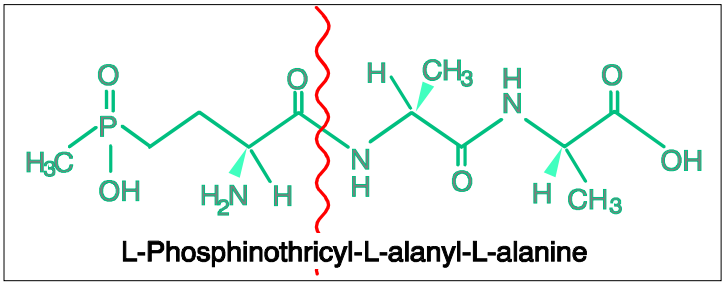
Fólie číslo 4

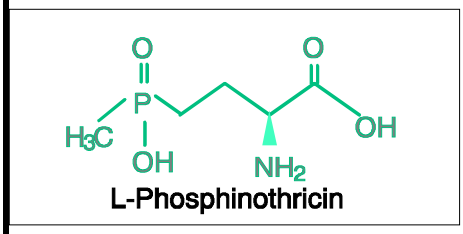


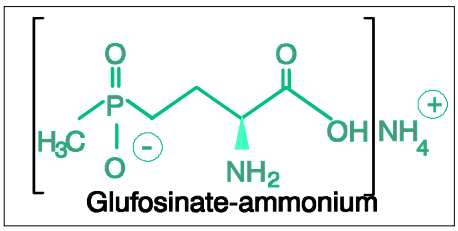
Fólie číslo 5

Liberty

Glufosinate-ammonium = herbicid odvozený od přírodní látky (*L*-phosphinotricyl-*L*-alanyl-*L*-alaninu)





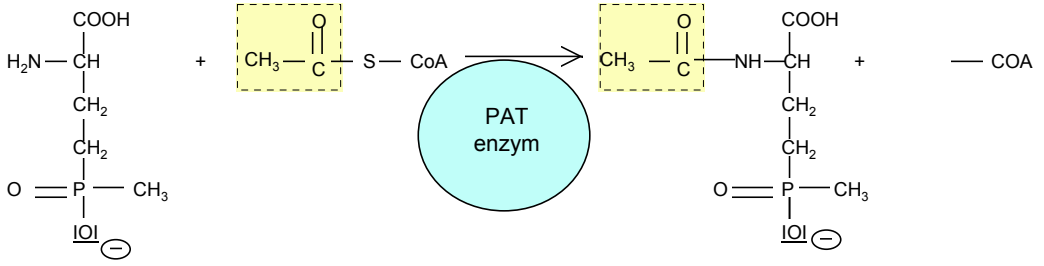


Fólie číslo 6

AgrEvo
Společnost Hoechst a Schering

Liberty

Inaktivace glufosinate v modifikovaných rostlinách

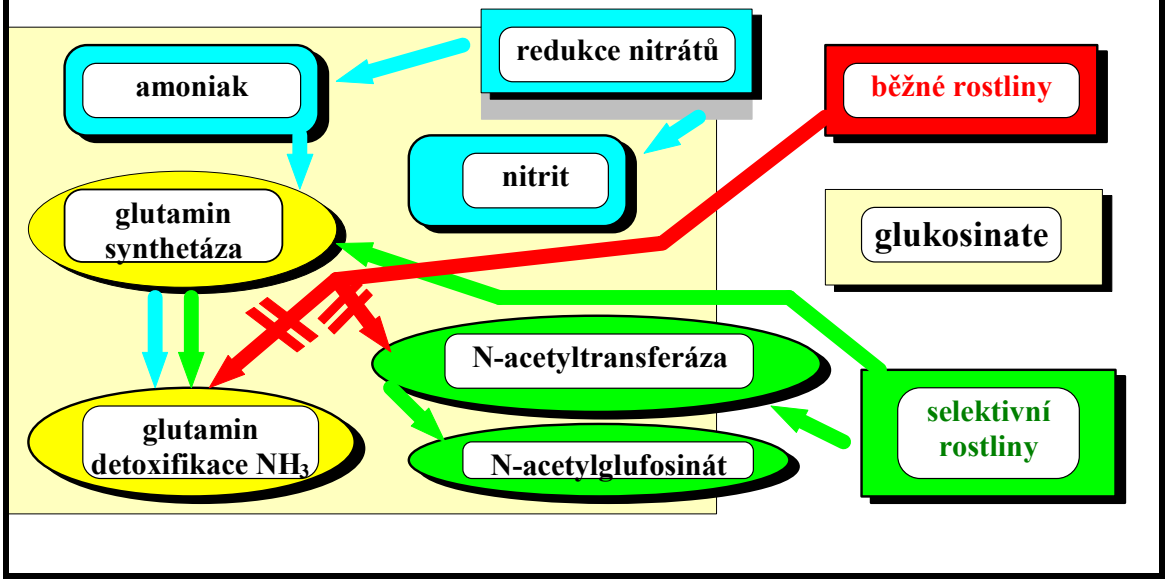


P:\Dr.Rasche-JW\powerpoint\glufosd/07.11.95

Fólie číslo 7

Liberty

Metabolizmus dusíku v běžných a modifikovaných rostlinách po aplikaci glufosinate



Fólie číslo 8

AgrEvo
Spoleènost Hoechst a Schering

Liberty

Biotechnologické produkty

Plodina	*cíl*	*Společnost*	*Registrace*	
			Amerika	*Evropa*
rajčata	oddálení sklizně	Calgene Zeneca a j.	1994 1995	 1996
bavlník	odolnost k bromoxynilu a odolnost vůči škůdcům odolnost vůči škůdcům	Calgene Monsanto	1994 pokusy 1995	
cukina	resistence k virům	Asgrow	1994	
brambory	odolnost ke škůdcům	Monsanto	1994	
řepka	změna mastných kyselin odolnost ke glufosinate a samčí sterilita odolnost ke glyphosate	Calgene AgrEvo, PGS Monsanto	1995 1995 1996 1995	 žádost 1996 žádost
soja	odolnost ke glyphosate	Monsanto	1995	1996 pov. dovozu
kukuřice	odolnost ke škůdcům odolnost ke glufosinate	Ciba, Sandoz Monsanto, Mycogen AgrEvo	1995 1995 1996	žádosti
tabák	odolnost k bromoxynilu	SEITA		1995
čekanka	odolnost ke glufosinate	Warcoing		žádost

P:\Dr.Rasche-JW\powerpoint\glufosd/07.11.95

Fólie číslo 9

AgrEvo
Společnost Hoechst a Schering

Liberty Link

Bezpečnostní studie s PAT genem - PAT proteinem

souhrn

- PAT protein a PAT gen jsou odbourávány trávícími šťávami savců stejně jako jiné proteiny či DNK
- PAT protein je vysoce substrátově specifický - acetylována není žádná jiná aminokyselina kromě glufosinate
- PAT protein není dokazatelný v pylu
- PAT nemá alergenní potenciál

➡ **je ekvivalentní jiným proteinům a bezpečný**

P:\Dr.Rasche-JW\powerpoint\glufosd/07.11.95

Fólie číslo 10

AgrEvo
Společnost Hoechst a Schering

Liberty Link

Zhodnocení rizika nežádoucího šíření genu

•Kukuřice : v celé Evropě a ve většině zemí světa nepřichází křížení s jinými rostlinnými druhy v úvahu; pouze v jižním Mexiku a centrální Americe se vyskytují divoké formy

•Soja : s vyjímkou severní Číny, kde se vyskytují příbuzné divoké formy nepřichází křížení v úvahu; soja je navíc samosprašná

•Řepka olejná : řepka se může křížit s příbuznými brukvovitými rostlinami. Pravděpodobnost křížení mezi různými druhy je však nízká a eventuelní kříženci mají velmi nízkou fertilitu. Navíc v poměru s běžným výdrolem 100-150 kg semen na hektar, které je třeba v různých plodinách hubit “klasickými” herbicidy jejich má tato možnost jen malý význam.

•Cukrovka : křížení s divokou řepou je možné; tato se vyskytuje v pobřežních oblastech západní Evropy. Křížení je nutno zabránit jak při výrobě osiva, tak při pěstování řepy.

P:\Dr.Rasche-JW\powerpoint\glufosd/07.11.95

Fólie číslo 11

AgrEvo
Společnost Hoechst a Schering

Liberty

Riziko přenosu genu u řepky olejné

Křížení Brassica napus a Brassica campestris (rapa)

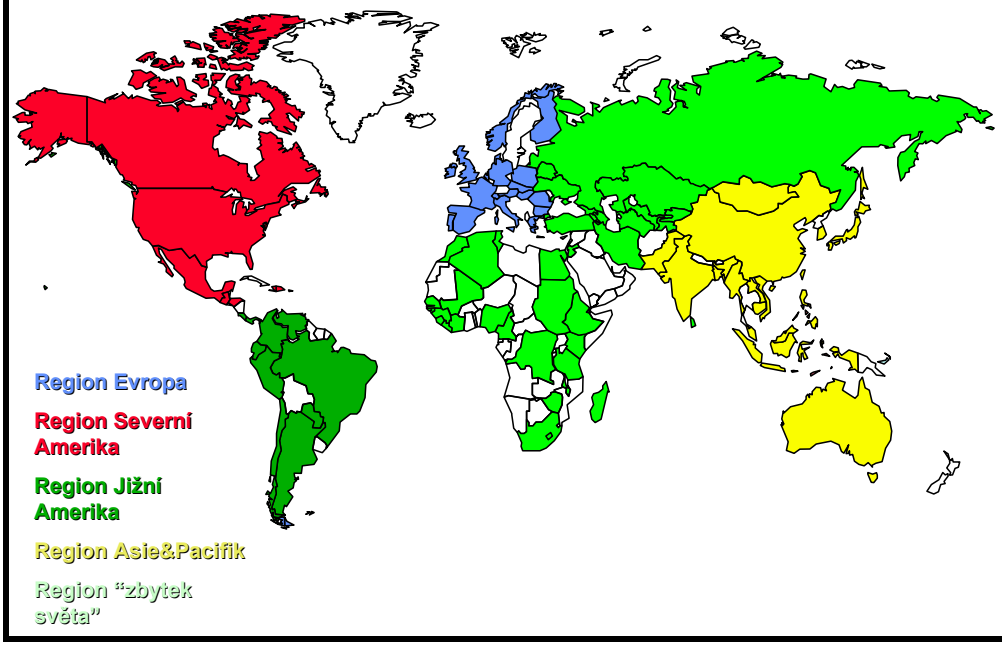
- divoká B. campestris se vyskytuje v Polsku a Dánsku; může snižovat kvalitu 00-oleje, protože není v 00-řepkách hubitelná
- glufosinate tolerantní 00-odrůdy umožňují B. campestris v řepce hubit a tak je možno zvýšit kvalitu oleje

pravděpodobnost křížení s B. campestris je malá

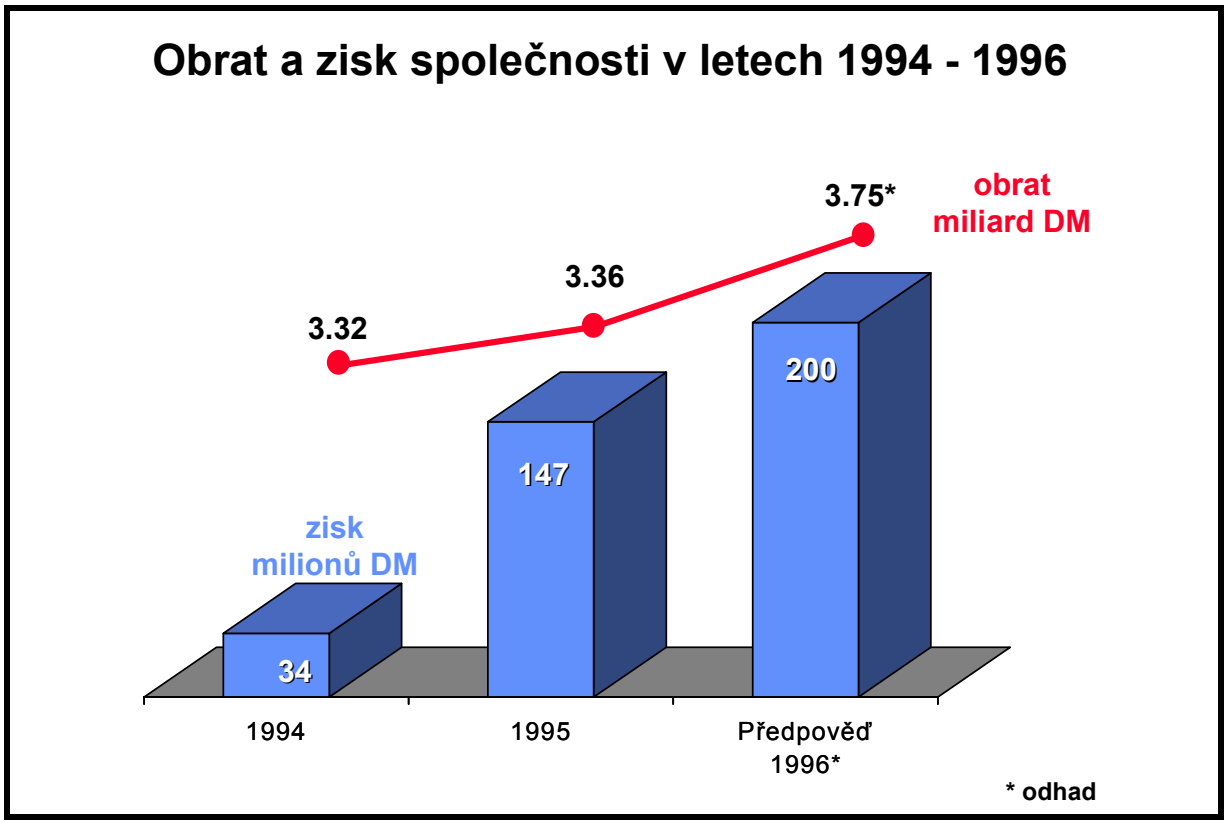
P:\Dr.Rasche-JW\powerpoint\glufosd/07.11.95

Fólie číslo 12

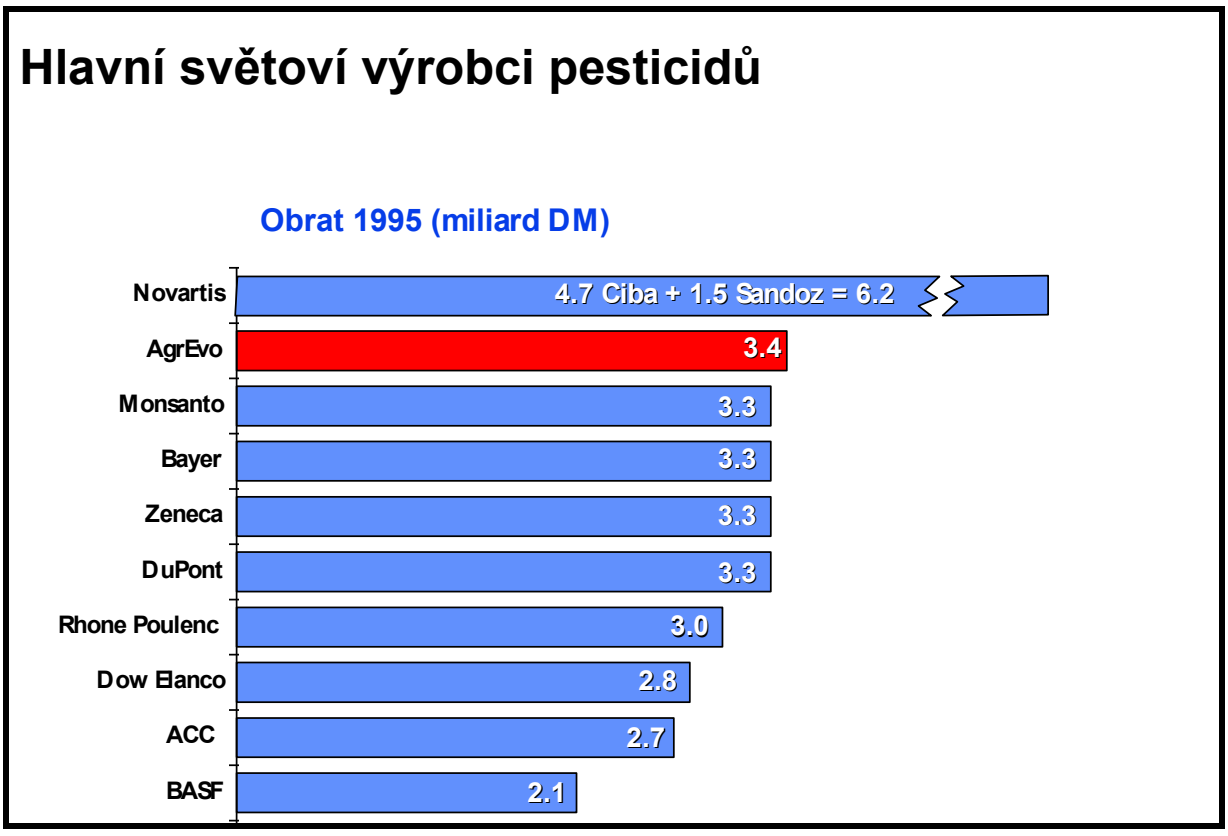
Zastoupení společnosti AgrEvo ve světě (1996)



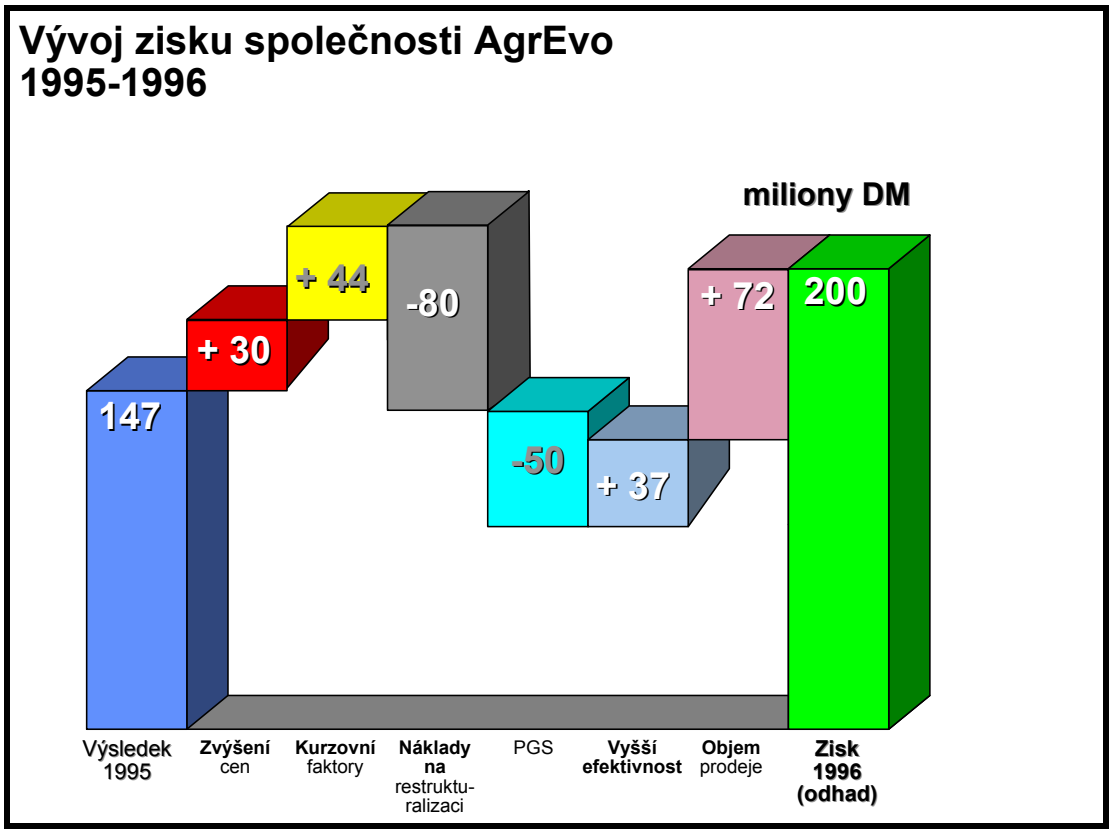
Fólie číslo 13



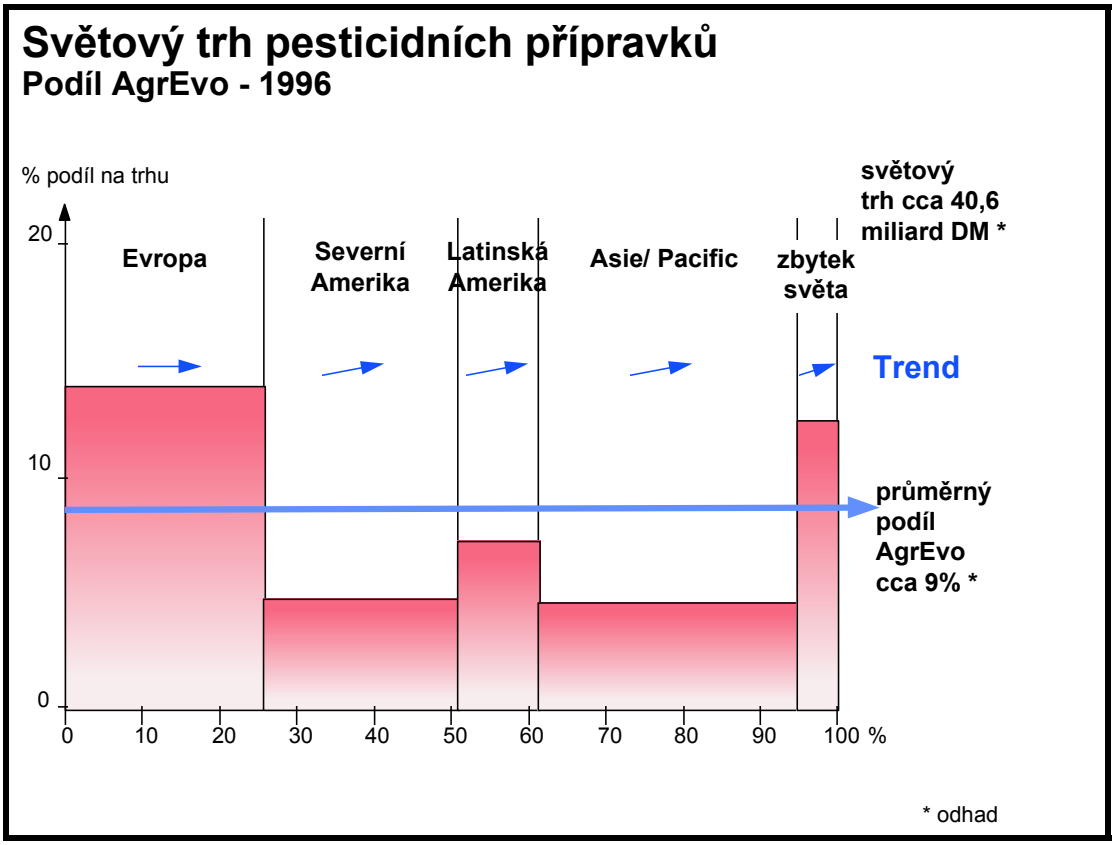
Fólie číslo 14



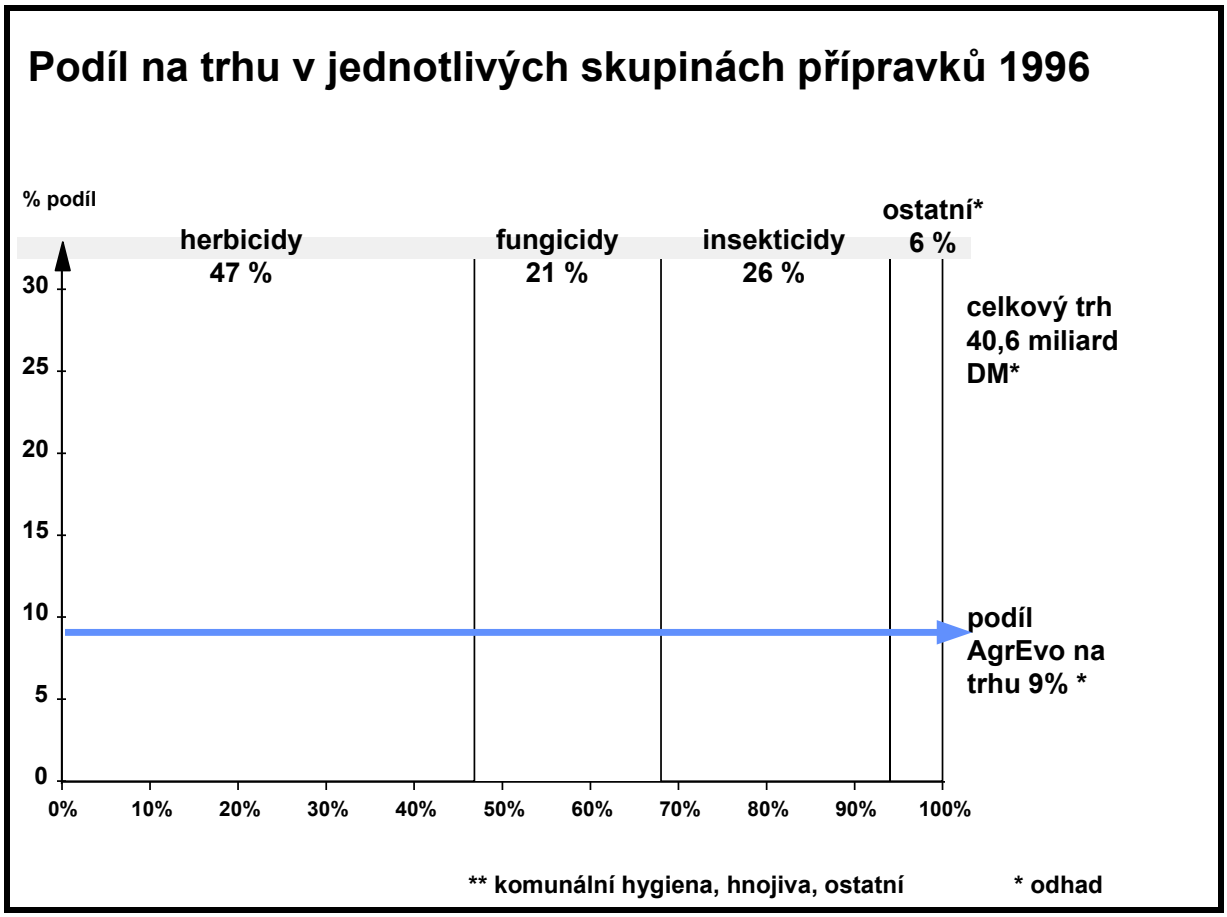
Fólie číslo 15



Fólie číslo 16



Fólie číslo 17



Fólie číslo 18