

TU GRAZ

research

Human- & Biotechnology

Forschen auf den Spuren
des Lebens

Human- & Biotechnology

Tracking the Source of Life



Contents

Preface	p. 4
----------------	------

■ Face to Face

We ask well-known experts for a statement on our main topic

More than just a Combined Effort	p. 6
An interview with Robert Gfrerer, general manager of the Human.Technology Styria cluster <i>Ines Hopfer-Pfister</i>	

■ Focus: Human- & Biotechnology

State of the Art MR-System as Central Point in Interdisciplinary Research <i>Rudolf Stollberger, Florian Knoll, Andreas Petrovic, Clemens Diwoky, Peter Opriessnig</i>	p. 10
Growth Modeling of Abdominal Aortic Aneurysms <i>Gerhard A. Holzapfel, Arturo Valentín</i>	p. 15
A Story of Quality in a Seemingly Simply Process <i>Johannes Khinast, Gregor Toschkoff</i>	p. 19
Lignocellulose – Local Dimension of a Global Raw Material for Value-Added Products from Biotechnological Processes <i>Patricia Bubner, Vera Novy, Bernd Nidetzky</i>	p. 22
Indoor Microbiology – New Insights and Biotechnological Applications <i>Stefan Liebminger</i>	p. 25

■ Life

*Research and technology in everyday life: how results of research affect
our life and can improve it*

Fighting Obesity and Diabetes with “Dark Matter” <i>Marcel Scheideler, Michael Karbiener</i>	p. 28
---	-------

■ Cooperations

*Conducting research & development together: how interdisciplinary cooperation between experts
leads to success and further development*

Organ Function in Shake Flasks: Recombinant Human Enzymes for the Pharmaceutical Industry <i>Margit Winkler</i>	p. 32
---	-------

■ Innovation in Teaching & Research

*What's new in teaching and research: how Graz University of Technology is proving and distinguishing
itself as a hotbed of ideas*

Knallgas Bacteria: Harnessing the Explosive Power of Bacteria – CO ₂ as Raw Material instead of Undesirable Waste <i>Petra Köfinger, Zalina Magomedova</i>	p. 36
---	-------

Imprint	p. 40
----------------	-------

Inhalt

Vorwort	S. 4
<hr/>	
■ Face to Face	
<i>Wir bitten namhafte Expertinnen und Experten um ein Statement zum Schwerpunktthema</i>	
Mehr als nur gemeinsam	S. 6
Ein Interview mit Robert Gfrerer, Geschäftsführer des Clusters „Human.Technology Styria“	
<i>Ines Hopfer-Pfister</i>	
<hr/>	
■ Fokus: Human- & Biotechnology	
Hochmoderne MR-Anlage als Knotenpunkt interdisziplinärer Forschung	S. 10
<i>Rudolf Stollberger, Florian Knoll, Andreas Petrovic, Clemens Diwoky, Peter Opriessnig</i>	
Wachstumsmodellierung von Aneurysmen der Bauchaorta	S. 15
<i>Gerhard A. Holzapfel, Arturo Valentín</i>	
Das Streben nach höchster Qualität	S. 19
<i>Johannes Khinast, Gregor Toschkoff</i>	
Lignozellulose – Lokale Aspekte eines globalen Rohmaterials für Mehrwertprodukte durch biotechnologische Prozesse	S. 22
<i>Patricia Bubner, Vera Novy, Bernd Nidetzky</i>	
Ökosystem Innenraum – Neue Einblicke und biotechnologische Anwendungen	S. 25
<i>Stefan Liebming</i>	
<hr/>	
■ Life	
<i>Forschung und Technik im Alltäglichen – Wie Forschungsergebnisse auf unser Leben wirken und es verbessern können</i>	
Mit „dunkler Materie“ gegen Fettsucht und Diabetes	S. 28
<i>Marcel Scheideler, Michael Karbiener</i>	
<hr/>	
■ Cooperations	
<i>Gemeinsam forschen und entwickeln – Wie spezialisierte interdisziplinäre Zusammenarbeit in Erfolg und Weiterentwicklung resultiert</i>	
Organaktivitäten im Schüttelkolben: Rekombinante menschliche Enzyme für die Pharmaindustrie	S. 32
<i>Margit Winkler</i>	
<hr/>	
■ Innovation in Teaching & Research	
<i>Neues aus dem Bereich Lehre und Forschung – Wie sich die TU Graz als erfolgreiche „Ideenschmiede“ bewährt und auszeichnet</i>	
Knallgasbakterien: Mit „explosiver Kraft“ den Spieß umdrehen – CO ₂ als Rohstoff und nicht als belastender Müll	S. 36
<i>Petra Köfinger, Zalina Magomedova</i>	
<hr/>	
Impressum	S. 40



Liebe Kolleginnen und Kollegen,
sehr geehrte Forschungspartner und
an unserer Forschung Interessierte!

Dear colleagues,
research partners and those
interested in our research,



Horst Bischof,
Vizerektor für Forschung.

Horst Bischof,
Vice Rector for Research.

Es ist ja mittlerweile Tradition, dass sich das TU Graz *research* ganz speziell einem der fünf Fields of Expertise (FoE) widmet. Die FoEs entwickeln sich zusehends zu einem einzigartigen Markenzeichen der TU Graz in der Forschung. Das neue Rektorat hat sich zum Ziel gesetzt, die Profilbildung in der Forschung in diesen fünf Bereichen voranzutreiben. Zu diesem Zweck wurde dafür ein strategisches Projekt aufgesetzt, dessen Ziel es ist, Maßnahmen zu erarbeiten und umzusetzen, sodass sich die Forschung an der TU Graz mehr und mehr rund um diese fünf FoEs gruppiert. Für die bessere Kommunikation nach außen wurden auch teilweise neue (vor allem kürzere) Namen für die FoEs beschlossen: Advanced Materials Science, Human- & Biotechnology, Information, Communication & Computing, Mobility & Production sowie Sustainable Systems. Zusätzlich wurde eine Reihe von verschiedenen fördernden Maßnahmen vorgeschlagen (zum Beispiel Geld für gemeinsame Forschungsinfrastruktur bis hin zu „High potential“-Professuren), die es nun gilt, im Rahmen der Verhandlungen für die neue Leistungsvereinbarungsperiode mit dem Ministerium zu verhandeln und damit zu finanzieren. Gelingt es uns, diese Mittel sicherzustellen, können wir die Profilbildung entsprechend rascher vorantreiben.

Dieses Heft ist dem FoE Human- & Biotechnology gewidmet. Ein sehr aktives Gebiet mit mehr als 400 Forscherinnen und Forschern (wenn ich die beiden großen Kompetenzzentren acib und RCPE auch dazuzähle, die sehr aktiv mit Forschenden an der TU Graz zusammenarbeiten). Das Heft beinhaltet eine Reihe von sehr unterschiedlichen Beiträgen aus dem FoE, die von der Bioinformatik bis zur Prozessoptimierung reichen, und zeigt somit die Breite des Gebietes.

Dem FoE Human- & Biotechnology kommt aber auch noch eine zusätzliche besondere Bedeutung zu, da es quasi im Zentrum der BioTechMed-Initiative steht. BioTechMed ist kooperative Forschung,

It has meanwhile become a tradition that TU Graz *research* dedicates itself to one of the five Fields of Expertise (FoE). The FoEs are visibly developing into a unique hallmark of Graz University of Technology in the field of research. The new Rectorate has set itself the aim of promoting the profile of these five areas. To this end a strategic project has been set up whose aim it is to develop and implement measures in order that research at Graz University of Technology increasingly groups itself around these five FoEs. For better communication with the outside, some new (especially shorter) names for the FoEs have been agreed on: Advanced Materials Science, Human- & Biotechnology, Information, Communication & Computing, Mobility & Production as well as Sustainable Systems. Furthermore, a range of different measures to promote the FoEs have been suggested (for example, money for shared research infrastructure to “high-potential” professorships) which are now to be discussed in the context of negotiations with the ministry regarding the new performance agreement period with a view to funding. If we manage to secure these funds, we can advance the profile of the FoEs even faster.

This issue of research is dedicated to the FoE Human- & Biotechnology. This is an extremely active field with more than 400 researchers (also counting the two big competence centres acib and RCPE, which work together very actively with Graz University of Technology researchers). This issue includes a range of very different contributions from the FoEs – from bioinformatics to process optimisation – and thus reveals the breadth of the field.

However, the FoE Human- & Biotechnology has additional special significance in that it stands in the centre of the BioTechMed initiative. BioTechMed is cooperative research and ranges all the way from the basics of biomedicine by way of technological implementation to medical application. In the cooperation project BioTechMed, three partners

die von den biomedizinischen Grundlagen über deren technische Umsetzung bis hin zur medizinischen Anwendung verläuft. Mit dem Kooperationsprojekt BioTechMed verfolgen die drei Partner – die Medizinische Universität Graz, die Karl-Franzens-Universität Graz und die TU Graz – das Ziel, ihre bereits vorhandenen Kompetenzen in vorerst vier großen gemeinsamen Forschungsthemen (Molekulare Biomedizin, Neurowissenschaften, Pharmazeutische und Medizinische Technologie sowie Quantitative Biomedizin) durch Schaffung einer gemeinsamen kooperativen Plattform zu ergänzen, zu bündeln. Wir verstehen BioTechMed als wesentlichen Kristallisationspunkt im Überschneidungsbereich der zuvor genannten Disziplinen und verfolgen dabei ein Kooperationsmodell mit österreichischem Alleinstellungsmerkmal im Wachstumsmarkt Gesundheit. Die Zielsetzung ist es, einen international wahrnehmbaren Cluster in diesem Zukunftsfeld zu schaffen und weiter auszubauen.

In diesem Heft finden wir auf der Seite 10 einen Beitrag über den neuen 3-Tesla-Magnetresonanztomografen, der am 11. April unter Beisein von Minister Karlheinz Töchterle seiner Bestimmung übergeben worden ist. Das MR-Gerät wurde von der Karl-Franzens-Universität eingeworben, an der TU Graz aufgestellt und wird im Rahmen der Kooperation BioTechMed auch von der Medizinischen Universität mitgenutzt. Damit ist der MR-Tomograf das erste sichtbare Zeichen von BioTechMed und gleichzeitig Auftakt zum österreichweit einzigartigen Schulterschluss der drei Grazer Universitäten. Der Sommer und die Ferien stehen vor der Tür, genau rechtzeitig erscheint dieses TU Graz *research*, denn jetzt sollte auch ein wenig Zeit sein, sich den interessanten Artikeln in dieser Ausgabe zu widmen. In diesem Sinne wünsche ich bei der Lektüre dieses TU Graz *research* viel Freude und Ihnen und Ihren Familien einen erholsamen Sommer.

– the Medical University of Graz, Karl-Franzens-Universität Graz and Graz University of Technology – are pursuing the goal of combining and complementing their already currently available expertise in four big common research fields (molecular biomedicine, neurosciences, pharmaceutical and medical technology as well as quantitative biomedicine) by creating a shared cooperative platform. We see BioTechMed as an extremely important crystallisation point in the overlapping area of the previously mentioned disciplines, and we are thus following a uniquely Austrian cooperation model in the growing health market. The objective is to create and further develop an international cluster in this field of the future.

In this issue there is a contribution about the new 3-Tesla magnetic resonance imaging scanner, which was officially opened in the presence of the federal minister of science and research, Karlheinz Töchterle, on 11 April. The MRI scanner was acquired by Karl-Franzens-University Graz, set up at Graz University of Technology, and will also be used by the Medical University of Graz in the framework of the BioTechMed cooperation. The MRI scanner is thus the first visible sign of the BioTechMed project and at the same time the prelude for the Austrian-wide unique collaboration of the three Graz universities.

The summer and the summer vacation are just around the corner. This issue of TU Graz *research* has just come out at the right moment because now there should be a little bit of time to dedicate to the interesting articles in it. In this spirit I hope you enjoy reading this issue of TU Graz *research*, and I wish you and your families a relaxing and pleasant summer.



Horst Bischof

Mehr als nur gemeinsam

More than just a Combined Effort

Ines Hopfer-Pfister

Robert Gfrerer ist seit 2004 Geschäftsführer des Clusters Human.Technology Styria GmbH. Die Netzwerkorganisation ist eine wirtschaftspolitische Initiative zur Stärkung der Wettbewerbsfähigkeit der steirischen Unternehmen, Institutionen und wissenschaftlichen Einrichtungen im Bereich Humantechnologie. Zurzeit weist der Cluster 75 Mitglieder auf, die durch Koorganisation, Kooperation und Koordination vom Netzwerk unterstützt werden.

Robert Gfrerer has been general manager of the Human.Technology Styria GmbH cluster since 2004. The network organisation is an economic initiative to strengthen the competitiveness of Styrian companies, institutions and scientific establishments in the field of human technology. The cluster currently has 75 members which are supported by the network through coorganisation, cooperation and coordination.

Robert Gfrerer, Geschäftsführer des Human-technologie-Clusters, gibt im Interview mit TU Graz research Einblick über die Aufgaben und Ziele einer regionalen Netzwerkorganisation und erzählt, wie die TU Graz nicht nur als Lehr- und Forschungsinstitution, sondern auch als „Spin off-Maschinerie“ den Cluster belebt und stärkt.

Sehr geehrter Herr Gfrerer, Sie sind Geschäftsführer des Clusters „Human.Technology Styria“. Welche Aufgaben und Ziele setzt sich der Cluster?

Im Jahr unserer Clustergründung 2004 haben wir uns für die nächsten zehn Jahre folgende Ziele gesetzt: die Anzahl der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter im Bereich Humantechnologie in der Steiermark zu verdoppeln sowie unternehmerisches Wachstum in Form von siebzig Neugründungen zu stärken. Die Bilanz aus heutiger Sicht: 2004 gab es im Humantechnologie-Sektor rund 6.000 Beschäftigte, derzeit haben wir rund 10.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Die Anzahl der Neugründungen im Life-Science-Bereich liegt bei 25. Das bedeutet, mit Ende der zehnjährigen Periode im Jahr 2015 wird die Rechnung in diesem Zusammenhang sicher aufgehen.

Der Cluster besteht seit 2004 – inwieweit hat sich der Schwerpunkt seit seiner Gründung verändert?

Ein Cluster unterliegt Lebenszyklen: In der Startphase formiert sich der Cluster, danach geht er in eine breite Clusterorganisation über. 2010 haben wir eine Strategieentwicklung im Sinne einer „Smart Specialisation“ vorgenommen und fokussieren uns nun auf drei Schwerpunkte: „Pharmazeutische Verfahrens-, Prozess- und Produktionstechnologie“, „Biomedizinische Sensortechnologie & Biomechanik“ sowie „Biobank & Biomarkertechnologie“.

Robert Gfrerer, general manager of the human technology cluster, in interview with TU Graz research. He talks about the tasks and objectives of a regional network organisation, and explains how Graz University of Technology strengthens and vitalises the cluster – not only as a teaching and research establishment, but also as a “spin-off machine”.

Mr Gfrerer, you're the general manager of the “Human.Technology Styria” cluster. What tasks and objectives does the cluster have?

When we founded the cluster in 2004, we set ourselves the following objectives for the next ten years: to double the number of employees in the human technology field in Styria, and to boost entrepreneurial growth to the tune of 70 start-ups. From the vantage point of today, the balance sheet looks like this: in 2004 a workforce of some 6,000 were employed in the human technology sector; currently we have 10,000. There have been 25 start-ups in the life sciences. This means that we will have definitely succeeded in our goal by the end of the ten-year period in 2015.

The cluster has been going since 2004. How has the focus changed since its inception?

A cluster is subject to life cycles. The cluster is formed in the start-up phase, then there is a transition into a broad cluster organisation. In 2010 we carried out a strategy development in terms of “smart specialisation”, and now we're focusing on three fields: pharmaceutical engineering, manufacturing and production processes, biomedical sensor technologies and biomechanics, and bio-banking and biomarker technology.

What efforts do Styrian clusters make to internationalise themselves?

In many countries the life-science industry is organised in clusters, and we cooperate internationally in terms of our focuses with other network organisations. I'm thinking here of the coopera-



© TU Graz/Lunghammer

Abb. 1/Fig. 1

Wie sehen die Internationalisierungsbestrebungen eines steirischen Clusters aus?

Die Life-Science-Industrie ist in vielen Ländern über Cluster organisiert und wir kooperieren international schwerpunktmäßig mit anderen Netzwerkorganisationen. Ich denke hier zum Beispiel an die mehrjährige Kooperation mit der Region Hamburg – Schleswig-Holstein. Beide Regionen verfügen über teure Forschungsinfrastrukturen, die man wechselseitig nutzt. Ein Kunde aus Hamburg hat beispielsweise den Bedarf, eine Analyse in einer Biobank zu machen – hier können wir die Kontakte anbieten. Oder das Research Center Pharmaceutical Engineering (RCPE) hat einen Kunden aus Hamburg gewonnen, der weltweit zu den größten Tablettenpressherstellern zählt. So sind schon viele Forschungsprojekte umgesetzt worden.

Die Humantechnologie bzw. Healthcare wird bei verschiedenen internationalen Konzernen wie z. B. Sony oder Samsung als neues Geschäftsfeld propagiert. Wie kann bei solchen globalen Entwicklungen ein regionaler Cluster eine Rolle spielen?

Die Life-Science-Branche ist sehr konservativ und vieles läuft über Mundpropaganda, man muss sich durch Empfehlungen und Referenzen und natürlich durch Exzellenz bewährt haben. Aber als Netzwerk können wir dafür sorgen, dass unsere Betriebe bei internationalen Unternehmen „auf den Radarschirm“ kommen. Wenn sich beispielsweise ein Clustermitgliedsbetrieb

tion of several years with the Hamburg Schleswig-Holstein region. Both regions have expensive infrastructure with a reciprocal use agreement. For instance, a customer from Hamburg needs to have a biobank analysis carried out. In this case we can provide contacts. Or Research Center Pharmaceutical Engineering (RCPE) has won over a Hamburg customer who is one of the world's leading tablet press manufacturers. Many research projects have been implemented like this.

Human technology or healthcare is being propagated as a new business field by various international concerns, such as Sony and Samsung. How can a regional cluster play a role here in view of such global developments?

The life-science branch is very conservative and a lot of things run on word of mouth. You have to have proved yourself through recommendations and references and, of course, excellence. As a network, however, we can make sure that our firms appear on the radar screen at international companies. For instance, if a cluster member firm becomes established as a provider for large-scale companies, this can result in synergies within the cluster and a supplier can be brought in or even taken on board.

Compared to some other branches, in the field of human technology it is more difficult to launch new products on the market. Apart

Abb. 1: Robert Geferer, Geschäftsführer des Humantechnologie-Cluster im Interview mit TU Graz research.

Fig. 1: Robert Geferer, General Manager of the human technology cluster in interview with TU Graz research.



bei großen Konzernen als Lieferant bereits etabliert hat, können sich innerhalb des Clusters Synergien ergeben und ein Zulieferbetrieb kann auf diese Weise mitgenommen und somit auch an Bord geholt werden.

Im Vergleich zu manchen anderen Branchen ist es im Bereich der Humantechnologie noch schwieriger, mit neuen Produkten auf den Markt zu kommen – neben technischen Herausforderungen gibt es Zulassungsprozeduren, die Finanziers des Gesundheitssystems müssen überzeugt werden etc. Wie unterstützt der Cluster seine Mitglieder bei dieser komplexen Aufgabe?

Wir haben in unserer Region eine Reihe von Partnern, die in den von Ihnen angesprochenen Themen über genügend Kompetenzen verfügen. Hier ist es unsere Aufgabe, die entsprechenden Kontakte an die Firmen weiterzuvermitteln. Einen gewissen Heimvorteil haben wir zum Beispiel bei den Zulassungsprozeduren von Medizinprodukten: Die TU Graz verfügt über die Europaprüfstelle für Medizintechnik. Darüber hinaus bieten wir gemeinsam mit Partnern aus dem Netzwerk Qualifizierungsseminare für Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in den Betrieben an.

Wie beurteilen Sie die Rolle der TU Graz innerhalb des Clusters?

Die TU Graz nimmt eine sehr aktive Rolle ein. Ihre Universität ist eine richtige „Spin off-Maschinerie“, das spiegelt sich auch in den von mir bereits 25 erwähnten Neugründungen wider: Der Großteil dieser neuen Unternehmen stammt aus der TU Graz. Und die TU Graz kennt die Bedürfnisse der Industrie, reagiert darauf und passt auch ihr Studienangebot daran an. Im Rahmen von NAWI Graz wurden neue Studienrichtungen entwickelt, und die Anzahl der Studierenden, die diese Fächer inskribieren, steigt stetig. Das ist ein schöner Ausblick für unsere Partner, denn die Industrie braucht diese Absolventinnen und Absolventen dringend.

from technical challenges, there are approval procedures, and funders of healthcare systems have to be persuaded, etc. How does the cluster support its members in this complex task?

We've got a whole range of partners in our region who have ample expertise in the areas you mentioned. In this case, it's our job to pass on the relevant contacts to the companies. We have a certain domestic advantage, for example, in the approval procedures for medical devices. Graz University of Technology has a European testing laboratory for medical technology. Furthermore, together with partners of the network, we offer qualification seminars for employees in the firms.

What is your assessment of the role of Graz University of Technology in the cluster?

Graz University of Technology plays a very active role. Your university is a real spin-off machine, which is reflected in the 25 start-ups I've already mentioned. Most of these new companies come from Graz University of Technology. And Graz University of Technology is familiar with the needs of industry, responds to them and adapts its range of studies to them accordingly. In the framework of NAWI Graz, new fields of study have been developed and the numbers of students registering for these subjects is constantly rising. That means good prospects for our partners because industry needs these new graduates urgently.

What is the particular strength of our university, in your opinion?

The particular strength of Graz University of Technology is its long tradition of cooperation with industry. I'm thinking here of the yearly third-party funding statistics of the University, of which you can be justly proud. Apart from this, Graz University of Technology – Styria is an overall frontrunner as a science location – participates in very many competence centres and projects.



© TU Graz/Lunghammer

Wo sehen Sie die besondere Stärke unserer Universität?

Die besondere Stärke der TU Graz ist eine lange und traditionsreiche Kooperation mit der Industrie. Ich denke hier an die jährliche Drittmittelstatistik der TU Graz, da kann man zu Recht stolz darauf sein. Daneben ist die TU Graz, die Steiermark ist ja hier als Wissenschaftsstandort generell Spitzenreiterin, an sehr vielen Kompetenzzentren und Projekten beteiligt.

Seit 2011 gibt es die interuniversitäre Plattform BioTechMed, den Zusammenschluss der drei steirischen Universitäten TU Graz, Karl-Franzens-Universität und Medizinische Universität im Bereich nachhaltige Gesundheitsforschung. Wie schätzen Sie diese Initiative ein?

Diese Initiative ist in Österreich einzigartig, drei Universitäten bündeln ihre Kräfte in Forschung, Lehre und Infrastruktur. In Europa gibt es wenige Standorte, wo solche Konstellationen vorliegen. Von BioTechMed profitiert auch die Industrie, weil man als Unternehmen weiß, mein Partner an der TU Graz kann mir beispielsweise die Rutsche zu einer medizinischen Einrichtung an der Medizinischen Universität legen.

**Im Gegensatz zu anderen Bereichen zeigt sich die Biotech- und Life-Science-Branche „krisenresistent“ und zählt zu den zukunftssträch-
tigsten und wachstumsstärksten Branchen. Wie beurteilen Sie Forschung und Entwicklung in diesem Zusammenhang?**

Wir haben 2010 eine Analyse gemacht und demgemäß hat in unserer Branche eine F&E-Quote von 20,4 Prozent vorgeherrscht. Im österreichischen Vergleich mit anderen Branchen ist das extrem hoch, im Life-Science-Bereich ist das ein normaler Wert. Das bedeutet, dass unsere Branche keine neuen Produkte hat, ohne Forschung und Entwicklung zu betreiben. Daher ist die Zusammenarbeit von Unternehmen und Forschungseinrichtungen wie mit der TU Graz essenziell – ohne diese Kooperation gibt es keine neuen Produkte.

The inter-university platform BioTechMed, in which the three Styrian universities Graz University of Technology, Karl-Franzens-University and the Medical University have joined forces in the field of sustainable health research, has been in existence since 2011. How do you rate this initiative?

This initiative is unique in Austria: three universities combining their powers in research, teaching and infrastructure. There are few places in Europe with such constellations. Industry also profits from BioTechMed because, as an enterprise, you know that your partner at Graz University of Technology can also point you in the right direction to a medical institution at the Medical University.

In contrast to other fields, the biotech and life-science branch appears to be resistant to crisis and is among the most promising and strongly growing sectors. What is your assessment of research and development in this context?

We carried out an analysis in 2010 which showed a prevailing R&D quota in our branch of 20.4 percent. Compared to other branches in Austria, that's very high. In the life-science area it's a normal value. This means that our branch has no new products without carrying out research and development. For this reason the cooperation between companies and research establishments, such as Graz University of Technology, is essential – without this cooperation there will be no new products.

Hochmoderne MR-Anlage als Knotenpunkt interdisziplinärer Forschung

State of the Art MR-System as Central Point in Interdisciplinary Research

Rudolf Stollberger, Florian Knoll, Andreas Petrovic, Clemens Diwoky, Peter Opriessnig



Rudolf Stollberger ist Leiter des Instituts für Medizintechnik. Seine Forschungsinteressen liegen im Bereich der Entwicklung und Verbesserung medizinischer Bildgebungsverfahren für die Gewinnung von funktioneller, molekularer und biophysikalischer Information, insbesondere mithilfe der Magnetresonananz.

Rudolf Stollberger is head of the Institute of Medical Engineering. His research interests are the development and improvement of medical imaging methods for the determination of functional, molecular, and biophysical information, in particular using magnetic resonance.

Vor Kurzem wurde als Auftakt zum interuniversitären Kooperationsprojekt BioTechMed eine neue 3-Tesla-MR-Forschungsanlage an der TU Graz in Betrieb genommen. Diese MR-Anlage stellt eine sehr wichtige Forschungsinfrastruktur im Bereich der Humantechnologie, der Life Science, der Medizin und im Speziellen der Psychologie und Gehirnforschung dar.

Bildgebende Untersuchungsverfahren sind ein essenzieller Bestandteil in der medizinischen Diagnostik und der biomedizinischen Forschung. Sie sind daher mit dem Studium „Biomedical Engineering“ auch ein wichtiger Forschungs- und Entwicklungsbereich für die Humantechnologie. In diesem Zusammenhang kommt der Magnetresonananz in der medizinischen Bildgebung eine ganz spezielle Rolle zu. Sie ist durch die zugrunde liegenden Prinzipien in der Lage, neben hoch aufgelösten anatomischen Bildern mit hohem Weichteilkontrast auch verschiedene funktionelle und physiologische Informationen zu liefern. Dazu zählen zum Beispiel der Blutfluss in großen Gefäßen, Gewebedurchblutung, Diffusion, die Verteilung von Metaboliten und die Visualisierung neuronaler Aktivität im Gehirn. Als nicht invasive Technik ist das Verfahren prädestiniert für Forschungsfragestellungen an Probanden, wie sie in der Gehirnforschung häufig vorkommen. Weiters ist die Methode hervorragend für serielle Untersuchungen im Rahmen von Verlaufskontrollen von Krankheitsprozessen und Therapien, die auch in der präklinischen Forschung von großer Bedeutung sind, geeignet.

Die vielfältigen Anwendungen sind mit einer Reihe technologischer und methodischer Herausforderungen gekoppelt und eine erfolgreiche neue Anwendung geht oft Hand in Hand mit einer erfolgreichen Neuentwicklung in der MR-Methodik oder Auswertetechnik.

A state-of-the art 3-Tesla MR research system was recently put into operation at Graz University of Technology as the kick-off for the inter-university cooperation project BioTechMed. This system is a very important piece of research infrastructure in the fields of human technology, life science and medicine, and especially psychology and brain research.

Medical imaging is an essential element of medical diagnostics and biomedical research as well as an important branch of research and development for the field of human technology in the form of the study program Biomedical Engineering. Magnetic resonance imaging fulfills a particularly important role in the context of medical imaging. In addition to high resolution anatomical imaging with excellent soft tissue contrast, the underlying NMR principles also provide access to functional information, such as blood flow, tissue perfusion, diffusion, distribution of metabolites and visualization of neuronal stimulation. Due to its non-invasive character, the modality is perfectly suited for studies with volunteers, which are often undertaken in brain research. The absence of ionizing radiation also makes it the method of choice for longitudinal studies of diseases and treatments, which is also of great importance for preclinical research.

The wide range of applications is coupled with several technological and methodological challenges, and successful new applications are often triggered by new developments in data acquisition and processing of the results. The development of MR-methodology is the main research focus of the Institute of Medical Engineering, and it is connected to several intensive and stimulating cooperations. Three examples of the research activities are shown here: the development of new methods, application-oriented development, and preclinical research.

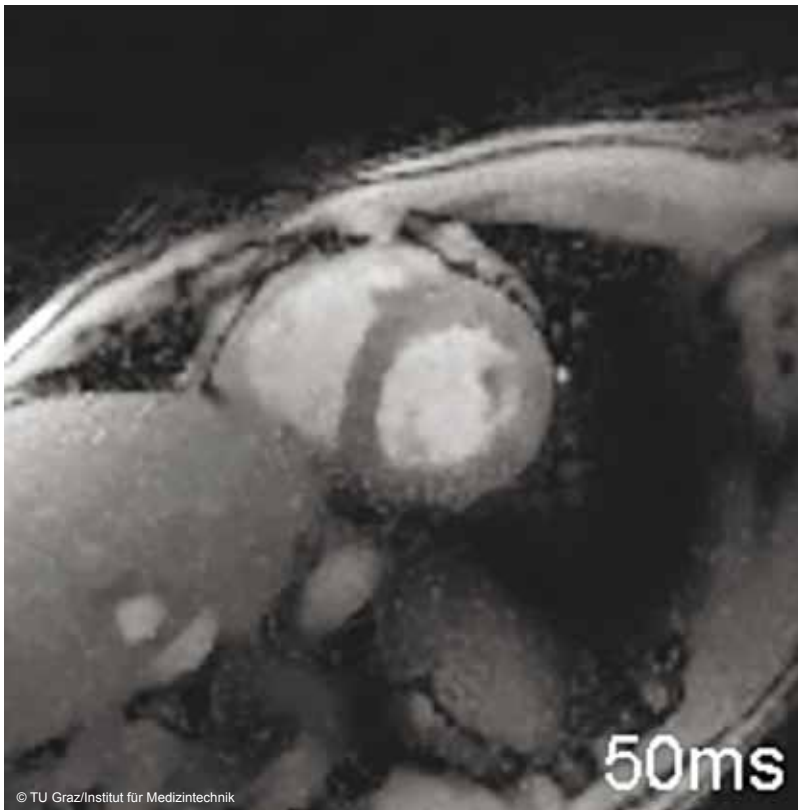


Abb. 1: Echtzeitbildgebung des schlagenden Herzens, Bildrekonstruktion mit nicht linearer Parallel-Imaging-Technik, zeitliche Auflösung 50 ms.

Fig. 1: Real-time imaging of the beating heart, image reconstruction with nonlinear parallel imaging, and temporal resolution of 50ms.

Am Institut für Medizintechnik wird an der Weiterentwicklung der MR-Verfahren intensiv geforscht. Diese Forschungstätigkeit ist in verschiedene Kooperationen eingebunden, die exemplarisch anhand von drei Beispielen gezeigt werden sollen (Methodenforschung, anwendungsorientierte Entwicklung, präklinische Forschung).

MR-Imaging (MRI): Pushing the Limits ... „Schneller als Nyquist und Shannon erlauben“

Die technische Weiterentwicklung der MR-Hardware hat in den letzten Jahren zu einer deutlichen Verkürzung der Untersuchungszeiten geführt. Für neue Anwendungen und quantitative Verfahren ist aber nach wie vor ein Bedarf nach noch schnellerer Bildgebung gegeben. Einer weiteren Beschleunigung auf Basis der Hardwarekomponenten sind durch physiologische Wechselwirkungen Grenzen gesetzt. Daher sind alternative Ansätze über spezielle Bildkodier- und Rekonstruktionsverfahren notwendig, die in Kooperation mit Partnern aus der Gruppe von Karl Kunisch (Institut für Mathematik und wissenschaftliches Rechnen, Karl-Franzens-Universität Graz) im Rahmen des SFB „Mathematical Optimization and Applications in Biomedical Sciences (MOBIS)“ entwickelt werden. Die Basis dieser Techniken besteht in der parallelen Erfassung der NMR-Signale mit mehreren Empfangsspulen, wobei pro Spule das Bild weit unterabgetastet ist und

MR-Imaging (MRI): Pushing the Limits ... “Faster than Nyquist and Shannon allow”

MR hardware developments have led to a continual decrease in scanning time in the last few years. However, for new applications and quantitative approaches, there is still a demand for even higher acceleration during data acquisition. However, with current MR systems, further acceleration based on improved hardware is limited by physiological effects which can compromise patient safety. For this reason, alternative approaches based on special encoding and reconstruction methods are needed. These are being investigated in cooperation with research partners from the Institute of Mathematics and Scientific Computing at the Karl-Franzens-University Graz (Karl Kunisch's research group) and in the joint SFB research program Mathematical Optimization and Applications in Biomedical Sciences (MOBIS). The basic principle of these approaches is the parallel reception of NMR-signals with multiple receiver coils and undersampling of the data in each coil. However, the total measured data do not satisfy the Nyquist-Shannon theorem. With image reconstruction treated as a general inverse problem and integrating a priori information, it is possible to achieve a good image quality with selective sparse data in a fraction of a conventional sequence. These new techniques also considerably improve on the latest commercially



Florian Knoll ist als Postdoktorand im Rahmen des Sonderforschungsbereiches „Mathematical Optimization and Applications in Biomedical Sciences“ am Institut für Medizintechnik tätig. Seine Forschungsinteressen sind Magnetresonanzbildgebung, Bildrekonstruktion und inverse Probleme.

Florian Knoll is a post-doctoral researcher, associated with the SFB project Mathematical Optimization and Applications in Biomedical Sciences at the Institute of Medical Engineering. His research interests include magnetic resonance imaging, image reconstruction and inverse problems.



Abb. 2/Fig. 2

© TU Graz/Institut für Medizintechnik



Andreas Petrovic ist Doktorand am Institut für Medizintechnik und arbeitet in Kooperation mit dem Ludwig Boltzmann Institut für klinisch-forensische Bildgebung. Seine Forschungsinteressen sind quantitative Bildgebung, Artefaktkorrektur und die Anwendung von MR für forensische Fragestellungen.

Andreas Petrovic is a PhD student at the Institute of Medical Engineering, and works in cooperation with the Ludwig Boltzmann Institute for Clinical Forensic Imaging. His research interests include quantitative imaging, artifact correction and the application of MR in forensics.

Abb. 2: Darstellung dreier Weisheitszähne in unterschiedlichem Stadium mit einer speziell optimierten 3-D-MR-Sequenz.

Fig. 2: Three third molars at different stages, captured using specially optimized 3D MR-sequences.

auch die gesamten Daten das Nyquist-Shannon-Theorem nicht erfüllen. Durch die Behandlung der Bildrekonstruktion als allgemeines inverses Problem und Integration von a priori Informationen in die Bildrekonstruktion ist es möglich, mit wenigen selektiven gewählten Messwerten eine gute Bildqualität in einem Bruchteil der Zeit für ein konventionell erzeugtes Bild zu bekommen. Die schnellsten kommerziell verfügbaren „Parallel Imaging“-Verfahren werden durch diese Techniken weit übertroffen. Darüber hinaus ist es mit diesem neuen Ansatz auch möglich, in der Bildrekonstruktion direkt typische Artefakte zu korrigieren oder auch biophysikalische Parameter zu bestimmen. Allerdings sind die notwendigen Rekonstruktionsverfahren mathematisch und numerisch anspruchsvoll. Um für diese komplexen Algorithmen eine klinisch akzeptable Rekonstruktionszeit zu erhalten, werden sie, in einer weiteren Kooperation mit dem TU Graz-Institut für Maschinelles Sehen und Darstellen, auf modernen parallelen Grafikprozessoren implementiert. Im Rahmen dieses Projekts konnte unter anderem gezeigt werden, dass es mit MRI nun möglich ist, Herzuntersuchungen ohne Triggerung mit einer Aufnahmezeit von 38 bis 50 ms durchzuführen (siehe Abbildung 1). Die Ergebnisse dieser Forschungstätigkeiten konnten in den letzten Jahren in zahlreichen Publikationen in internationalen Zeitschriften publiziert und natürlich auf internationalen Konferenzen präsentiert werden.

CSI-Graz

Eine noch relativ unbekannte Anwendung des MRI stellt die forensische, insbesondere die klinisch-forensische Bildgebung dar. Sie hat das Ziel, forensische Fragestellungen, zum Beispiel nach Ausübung von Gewalt oder nach Unfällen, mittels MRI zu beantworten.

Dies hat insbesondere bei lebenden Personen, wo naturgemäß keine Autopsie durchgeführt

available “parallel imaging” methods. Furthermore, it is possible to correct typical artifacts and determine biophysical parameters during reconstruction. However, the mathematical and numerical algorithms of the new reconstruction methods are rather demanding. To achieve clinically feasible computation times for these complex algorithms, efficient parallel implementations on graphics hardware are needed. These are being developed in an additional cooperation with the Institute of Computer Graphics and Vision (Graz University of Technology). It was demonstrated in this project that it is possible to obtain MR scans of the beating human heart without triggering using scan times of 38 to 50ms (see Fig. 1). The results of this project have been published in several papers in international journals and presented at international conferences over the last few years.

CSI-Graz

A still relatively unknown application of MRI is forensic imaging – especially clinical forensic imaging. The goal of this field is to investigate forensic issues, for example after violent attacks or accidents. This is especially relevant in the case of living victims, where no autopsies can be performed. Research in this field is being performed in cooperation with Eva Scheurer, the head of the Ludwig Boltzmann Institute for Clinical Forensic Imaging at the Medical University of Graz. In particular, MRI is used after strangulation, polytraumatic injuries, hemorrhaging in fat tissue, and in age estimations (see Fig. 2). In this new application of MR-imaging, several procedures are being developed and validated. The technical and methodological aspects of these new applications are part of our work.

Nano-particles show the trace

The visualization of biological processes at the cellular and molecular level is a very active re-

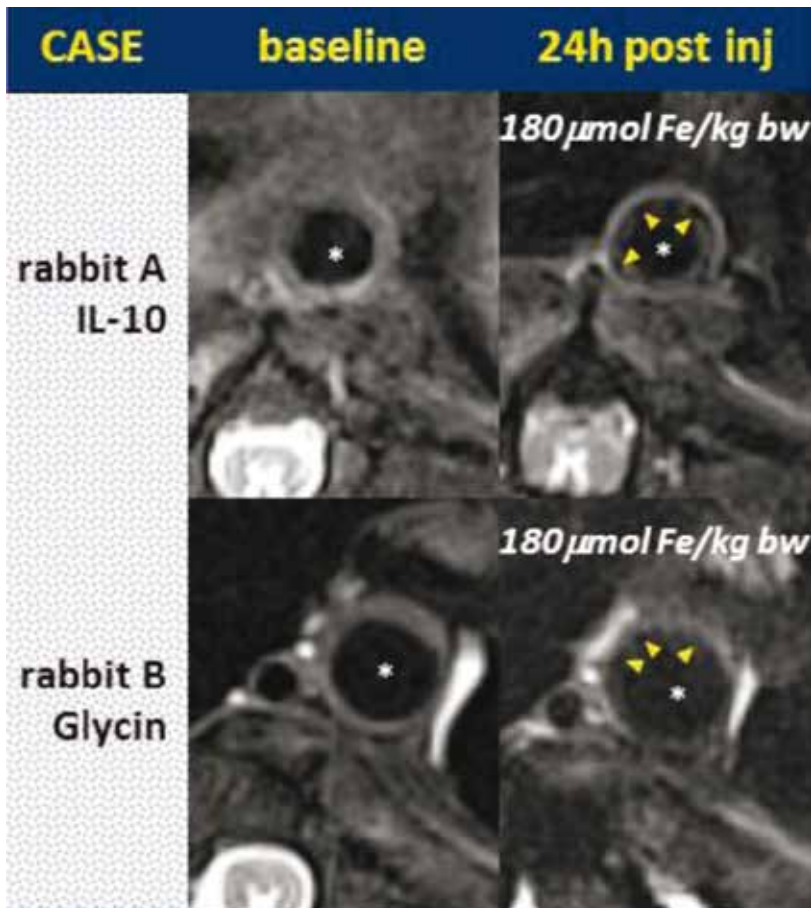


Abb. 3: (Oben) Selektiv markierte Eisenpartikel akkumulieren in der entzündeten Gefäßwand. (Unten) Etwas geringere Anreicherung von nicht selektiv markierten Eisenpartikeln durch aktive Makrophagen der lokalen Entzündung.

Fig. 3: (Top) Biomarker-targeted iron oxide particle accumulation in inflamed wall. (Bottom) Lower uptake of non-targeted iron oxides by active macrophages in the local inflammation process.

© TU Graz/Institut für Medizintechnik

werden kann, große Relevanz. Rund um diesen Themenbereich gibt es eine intensive Kooperation mit dem Ludwig Boltzmann Institut für klinisch-forensische Bildgebung (Leiterin Eva Scheurer). Im Speziellen wird die Anwendung des MRI bei Würgeverletzungen, polytraumatischen Ereignissen, Blutungen im Fettgewebe und zur forensischen Altersschätzung (siehe Abbildung 2) untersucht. Ein Teil der dazu notwendigen Verfahren ist noch zu entwickeln und zu validieren, was im Rahmen der Kooperation in intensivem Austausch passiert.

Nanopartikel weisen den Weg

Eine höchst aktuelle Forschungsrichtung in der medizinischen Bildgebung ist die In-vivo-Darstellung von biologischen Prozessen auf zellulärer und molekularer Ebene. Dieser Bereich wird als wesentliches Zukunftsfeld für die Entwicklung einer individualisierten oder zumindest stratifizierten Medizin gesehen, der auch für die Magnetresonanz von hohem Interesse ist. Für diese Art der Untersuchung werden spezielle Nanopartikel verwendet. Durch die wechselweise Abhängigkeit der Nanopartikel von ihrer Beschaffenheit mit den Eigenschaften im biologischen System und in der Bildgebung muss diese Forschung grundsätzlich inter- und multidisziplinär erfolgen.

search topic in medical imaging. This field is considered essential in the development of individualized or at least stratified medicine. It is also of high importance for in-vivo MRI. For this type of investigation nano-particles are applied. These particles have a strong interdependence regarding composition and properties in the biological system and the imaging modality. For this reason such research is principally inter- and multidisciplinary. The cooperation partners in this research field, which is supported by the Bio-Nano grant from the FFG, are Ruth Prassel (development of nano constructs) from the Austrian Academy of Sciences, Harald Mangge (inflammation within the atherosclerotic vessel wall) and Dirk Strunk (4D-imaging of stem cells) from the Medical University of Graz, and Andreas Zimmer (modification of nano particles) from Karl-Franzens-University Graz.

Figure 3 shows the high biological complexity of molecular imaging. The targeted iron oxide particles bind within the diseased vessel wall using the intended mechanism. However, iron oxide particles also diffuse into the region due to the altered permeability of the vessel wall caused by inflammation and are taken up and accumulated by active macrophages even without the targeting molecule. Several mechanisms are still un-



Clemens Diwoky ist Universitätsassistent am Institut für Medizintechnik und arbeitet im Bereich molekularer Bildgebung. Seine Kerninteressen liegen in neuen Datenakquisitionsstrategien für hoch aufgelöstes MRI.

Clemens Diwoky is research and teaching associate at the Institute of Medical Engineering. He works in the field of molecular imaging. His research focuses on the development of new data acquisition strategies for high-resolution MRI.



Abb. 4/
Fig. 4

© TU Graz/Lunghammer



Peter Opiessnig ist Universitätsassistent am Institut für Medizintechnik. Seine Forschungsinteressen liegen im Bereich der molekularen Bildgebung mittels Magnetresonanzenz und Nanopartikel für Anwendungen im Gefäßsystem.

Peter Opiessnig is a research and teaching associate at the Institute of Medical Engineering. His PhD research focus is on molecular MRI using nano particles for applications in the vascular system.

Kooperationspartner in diesem Forschungsbe-
reich, der durch das Projekt Bio-Nano des FFG
unterstützt wird, sind Ruth Prassel (Entwicklung
von Nanopartikeln) von der Österreichischen
Akademie der Wissenschaften, Harald Mangge
(Nachweis von Entzündungsprozessen in der
Gefäßwand) und Dirk Strunk (4-D-Bildgebung
von implantierten Stammzellen) von der Medizin-
ischen Universität Graz und Andreas Zimmer
(Partikelmodifikation) von der Karl-Franzens-Uni-
versität Graz. Abbildung 3 zeigt die große biologi-
sche Komplexität der molekularen Bildgebung.
Die verwendeten Eisennanopartikel binden im
Zielbereich durch den geplanten Mechanismus.
Sie kommen aber auch durch entzündungsbe-
dingte Permeabilitätsänderung der Gefäßwand in
den Bereich, werden aber auch ohne Targeting-
Molekül von aktiven Makrophagen des lokalen
Entzündungsprozesses aufgenommen und akku-
muliert. Es sind bei diesen Vorgängen noch zahl-
reiche Mechanismen ungeklärt und somit weitere
Forschungsarbeiten zum besseren Verständnis
der Grundlagen und zur Erhöhung der Selektiv-
ität der Nanopartikel notwendig.

clear in this field and further research is required
to better understand the behavior of nano parti-
cles in living systems and to enhance the selec-
tive binding.

Abb. 4: Eröffnung des neuen 3-Tesla-Magnetresonanztomografen am 11. April 2012 an der TU Graz: Josef Smolle (Rektor der Medizinischen Universität Graz), Christa Neuper (Rektorin der Karl-Franzens-Universität), Harald Kainz (Rektor der TU Graz), Wissenschaftslandesrätin Kristina Edlinger-Ploder sowie Wissenschafts- und Forschungsminister Karlheinz Töchterle (v. l. n. r.).

Fig. 4: Official opening of the new 3-Tesla MRI scanner on 11 April 2012 at Graz University of Technology. Josef Smolle (Rector of the Medical University of Graz), Christa Neuper (Rector of Karl-Franzens-University Graz), Harald Kainz (Rector of Graz University of Technology), Kristina Edlinger-Ploder, state minister of science and research, and Karlheinz Töchterle, federal minister of science and research (f. l. t. r.).

Wachstumsmodellierung von Aneurysmen der Bauchaorta

Neue Erkenntnisse/Methoden eines NIH-Projekts in der Biomechanik an der TU Graz mit gesellschaftlichen Auswirkungen

Growth Modeling of Abdominal Aortic Aneurysms

New Knowledge/Techniques obtained from an NIH-Project in Biomechanics at TU Graz with Societal Implications

Gerhard A. Holzapfel, Arturo Valentin

Das Institut für Biomechanik der TU Graz ist ein Partner in einem Projekt des American National Institutes of Health (NIH) zum Thema „Biomechanical simulation of evolving aortic aneurysms for designing intervention“, das am 1. März 2009 gestartet ist. Gemeinsam mit Wissenschaftlern der Yale University, Stanford University und der University of Pittsburgh entwickelt das Institut für Biomechanik verfeinerte Theorien und Berechnungswerkzeuge, die mit der Fähigkeit ausgestattet sind, das Wachstum und die Veränderungen von Bauchaortenaneurysmen über eine Zeitperiode zu studieren.

Zweck

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die führenden Ursachen von Morbidität und Sterblichkeit in der westlichen Welt. Bauchaortenaneurysmen (AAA) repräsentieren eine wichtige Klasse von kardiovaskulären Erkrankungen. Diese Aneurysmen befinden sich im Aortensegment unterhalb der Nierenarterien. AAA entwickeln sich im Laufe von mehreren Jahren und sind am häufigsten in Menschen anzutreffen, die rauchen, was bezeichnend für kardiovaskuläre Erkrankungen ist. Das Vorkommen von AAA ist in Europas älter werdender Bevölkerung im Steigen begriffen, mit der höchsten Rate für Männer älter als 65 Jahre. Wenn ein AAA identifiziert ist, muss die Klinkerin/der Kliniker nach einer passenden Vorgehensweise entscheiden und die Wahrscheinlichkeit eines katastrophalen Versagens (Ruptur) abschätzen. Auffallend ist, dass 90 % der Patientinnen und Patienten mit einem rupturierten AAA nicht überleben. Forschende, Ingenieurinnen/Ingenieure sowie medizinische Expertinnen/Experten versuchen im Detail zu verstehen, wie diese Erkrankung entsteht und sich weiterentwickelt, und sie hoffen, dann die erworbenen Erkenntnisse in die Klinik einzubringen, um verbesserte Präventivbehandlungen und Interventionen zu entwickeln. Als In-

The Institute of Biomechanics at Graz University of Technology is one cooperating partner in a project of the American National Institutes of Health (NIH) on “Biomechanical simulation of evolving aortic aneurysms for designing intervention”, commenced on March 1, 2009. Together with researchers from Yale University, Stanford University and the University of Pittsburgh researchers at the Institute of Biomechanics are developing refined theoretical and computational tools equipped with the capability to study how abdominal aortic aneurysms grow and change over time.

Purpose

Collectively, cardiovascular diseases are the leading causes of morbidity and mortality in the western world. Abdominal aortic aneurysms (AAA) represent one important category of arterial disease. These aneurysms are typically located in the aortic segment below the renal arteries, which supply blood to the kidneys. As is typical with cardiovascular diseases, AAA develop over the course of several years and are most common in individuals who smoke. The occurrence of AAA is rising within Europe's aging population, with the highest rates affecting males older than 65 years. Once an abdominal aneurysm is identified, the clinician must decide on an appropriate course of action, estimating the probability of a catastrophic rupture. Strikingly, 90% of patients with ruptured AAA do not survive. Scientists, engineers, and medical professionals strive to understand the details of how this complex disease initiates and progresses and hope to apply their understanding to develop improved preventive and interventional treatments. As engineers, our task is to apply the tools of mechanics, develop theoretical and computational tools to study how AAA grow and change.



Gerhard A. Holzapfel ist Professor für Biomechanik an der TU Graz, Adjunct Professor am Royal Institute of Technology (KTH) in Stockholm und Gastprofessor an der University of Glasgow. Seine Forschungsschwerpunkte umfassen mitunter die experimentelle und numerische Biomechanik, Analysen von Wachstum und Remodellierung, Arterienmechanik (atherosklerotische Läsionen, Aneurysmen). Von der Österreichischen Akademie der Wissenschaften erhielt Holzapfel den Erwin Schrödinger Preis 2011 für sein Lebenswerk.

Gerhard A. Holzapfel is Professor of Biomechanics at TU Graz, Adjunct Professor at the Royal Institute of Technology (KTH) in Stockholm, and Visiting Professor at the University of Glasgow. The focus of his research embraces experimental and computational biomechanics; analyses of growth and remodeling; arterial mechanics (atherosclerotic plaques, aneurysms). Holzapfel received the Erwin Schrödinger Prize 2011 from the Austrian Academy of Sciences for his lifetime achievements.



Arturo Valentin promovierte am
Laboratorium für Kontinuums-
biomechanik, Texas A&M
University, USA, im Jänner 2009.
Seither ist er Postdoc am Institut
für Biomechanik der TU Graz.
Sein Interesse liegt in den
biologischen Veränderungen
lebender Gewebe sowie deren
unterschiedlichen Wachstums-
und Remodellierungsreaktionen
auf mechanische Lasten und
chemische Stimulationen. Ein
weiteres Interesse ist die
Entwicklung von geeigneten
Modellen.

Arturo Valentin graduated from
the Continuum Biomechanics
Laboratory, Texas A&M
University, USA, in January
2009. Since then he is a
Post-doc at the Institute of
Biomechanics, Graz University of
Technology. His interest is in the
evolving nature of living tissues
exhibiting diverse growth and
remodeling responses to
mechanical loading and chemical
stimuli and also in the develop-
ment of appropriate models.

genieurinnen und Ingenieure ist es unsere Aufga-
be, die Prinzipien der Mechanik anzuwenden, um
theoretische und numerische Werkzeuge mit dem
Ziel zu entwickeln, das Wachstum und die Verän-
derungen von AAA zu studieren.

Herausforderungen

Gesunde Arterien sind im mechanischen und
chemischen Gleichgewicht. Die Entstehung und
der Verlauf von AAA sind charakterisiert durch
eine Verminderung der glatten Muskelzellen, ei-
nen schrittweisen Verlust von Elastin und eine
chronische Entzündung der Arterienwand. Dieser
Verlauf beinhaltet, neben anderen, proinflamma-
torische Zytokine, Atherosklerose, oxidative und
mechanische Spannung (Abb. 1). Unausgegli-
chenheiten im Gewebsaustausch spielen daher
wichtige Rollen in der Entstehung und im Wachs-
tum von AAA. Deshalb müssen mechanische Mo-
delle veränderliche Produktionsraten und Mate-
rialabbau innerhalb der Aortenwand berücksichti-
gen. Mechanische Kräfte und Spannungen sind
dabei entscheidende Faktoren für AAA-Rupturen.
Es ist auch bekannt, dass mechanische Lasten
ein Parameter sind, der angibt, wie Aneurysmen
wachsen. Frühere Arbeiten haben sich auf ver-
einfachte Geometrien konzentriert, doch realisti-
sche AAA besitzen komplexe Geometrien. Diese
Herausforderungen erfordern einen interdiszipli-
nären Zugang. Sie haben eine breitere theoreti-
sche Behandlung bewirkt, die sich den zahlrei-
chen Aspekten der AAA-Entwicklung widmet.

Projektziele

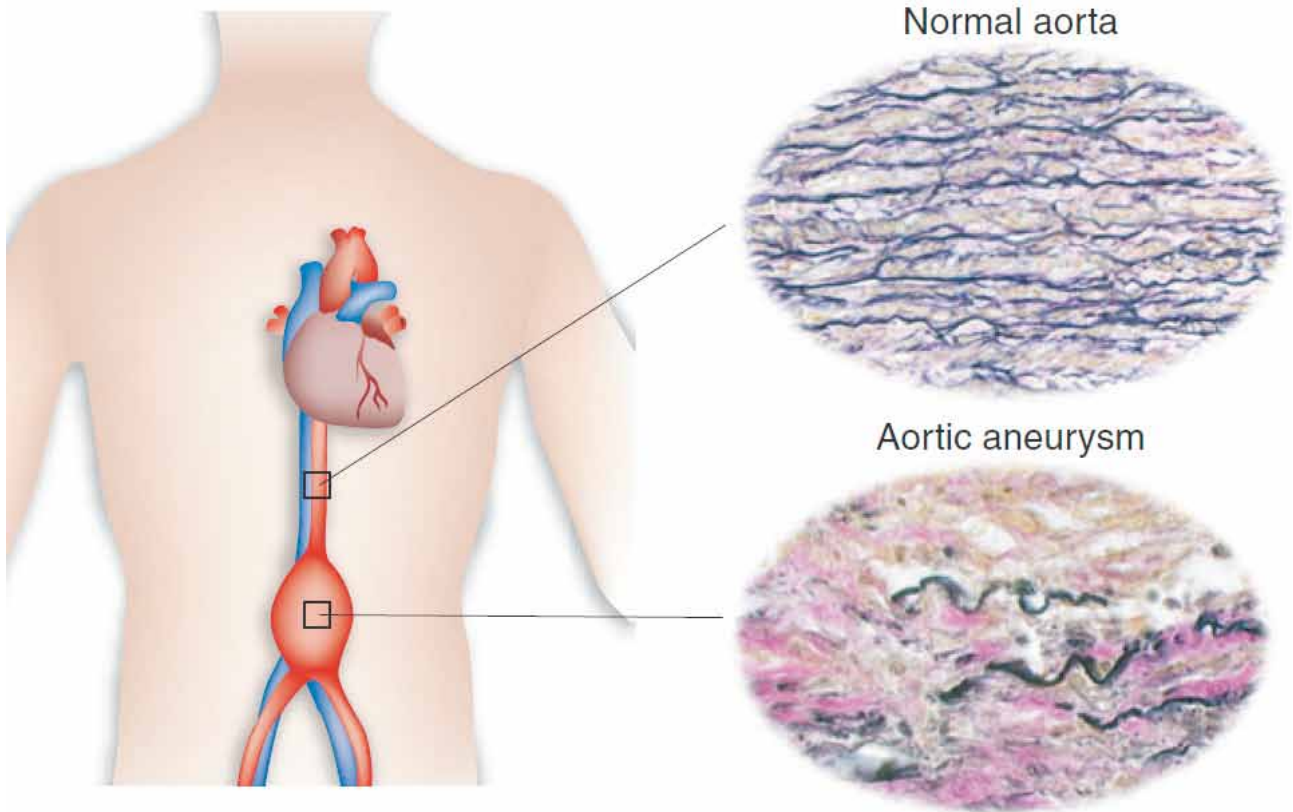
Unser Ziel ist die Entwicklung der nächsten Ge-
neration von voraussagenden biomedizinischen
Modellen, die in der Lage sind, arterielles Ge-
webswachstum und Veränderungen über die Zeit
zu berücksichtigen. Dieses Ziel erfordert erwei-
terte Ingenieursmethoden, um jene zellulären
und biochemischen Prozesse zu berücksichtigen,

Challenges

Healthy arteries undergo a constant process of
maintenance. However, the process of AAA for-
mation is characterized by a decrease in smooth
muscle cells, a progressive loss of elastin and a
chronic inflammation of the aortic wall. This pro-
cess includes, among others, proinflammatory cy-
tokines, atherosclerosis, oxidative and mechani-
cal stress, see Figure 1. Imbalances in tissue re-
placement thus play key roles in AAA formation
and growth. Because of this, mechanical models
must account for the changing rates of production
and removal of material within the aortic wall.
Naturally, mechanical forces and stresses are
crucial factors in the rupture of AAA. It is also well
understood that mechanical loads affect how an-
eurysms grow and change over time. Additionally,
AAA are complex pathologies which include
atherosclerotic plaques and altered biochemical
processes which work together to guide the pro-
gression of the disease. Prior work has focused on
simplified geometries, but real AAAs possess com-
plex geometries. This formidable set of challeng-
es requires a truly interdisciplinary approach, and
has prompted broader theoretical treatments to
address the many aspects of AAA development.

Project Goals

Our goal is to develop the next generation of pre-
dictive biomedical models which can account for
how arterial tissues grow and change over time.
This objective requires extending standard engi-
neering techniques to account for cellular and
biochemical processes which govern arterial
pathologies. The resulting tools can then be used
to computationally study the coupled mechano-
biological processes via the testing competing
hypotheses. Ultimately, these new techniques
and elucidations will enhance our ability to predict
the likelihood of AAA formation, rupture, and re-
sponses to treatments. This project is supported



die arterielle Pathologien lenken. Die resultierenden Werkzeuge können dann verwendet werden, um gekoppelte mechanobiologische Prozesse numerisch zu studieren. Diese neuen Techniken und Erklärungen werden schließlich unsere Möglichkeiten erweitern, um die Wahrscheinlichkeit einer AAA-Entstehung, Ruptur und die Reaktionen auf Behandlungen besser einzuschätzen. Dieses Projekt ist vom National Institute of Health (NIH) unterstützt (eine Behörde des US Departments of Health and Human Services) und es läuft in Zusammenarbeit mit den US National Centers for Biomedical Computing, im Speziellen mit „Simbios (Advancing Physics-Based Simulation of Biological Structures)“ der Stanford University:

► simbios.stanford.edu

Neue Erkenntnisse/Methoden

Unter Verwendung von neuartigen theoretischen Zugängen und integrierten mathematischen Modellen der wichtigen biochemischen Prozesse, die in der AAA-Entwicklung involviert sind, hat unsere Forschungsgruppe ein allgemeines finites Elemente-System für arterielles Wachstum und für Remodellierung in drei Dimensionen entwickelt. Dieses flexible und leistungsstarke Werkzeug verwendet Konzepte aus den Gebieten des Maschinenbaus, der Zell- und Matrixbiologie, um verändernde arterielle Zusammensetzungen und Geometrien vorherzusagen. Abbildung 2 zeigt eine Kopplung zwischen dem Blut und der Arteri-

by the National Institutes of Health (NIH, which is an authority of the US Department of Health and Human Services) via collaborations with the US National Centers for Biomedical Computing, in particular the center “Simbios (Advancing Physics-Based Simulation of Biological Structures)” at Stanford University:

► simbios.stanford.edu

New Knowledge/Techniques

Using a novel theoretical approach and integrating mathematical models of the important biochemical processes involved in AAA formation, our group has developed a general finite element framework for arterial growth and remodeling in three dimensions. This flexible and powerful tool applies concepts from the fields of mechanical engineering, and cell and matrix biology to predict evolving arterial compositions and geometries, while facilitating the testing of associated competing hypotheses. Figure 2 shows the coupling between the fluid (blood) and the solid (arterial wall), and the growth and remodeling of an aorta with a growing aneurysm. Having developed this fully three-dimensional finite element model of arterial growth and remodeling, our group is engaged in ongoing work towards a computational model of AAA.

Societal Implications

Contemporary translational research promises to deliver the results of basic academic research to

Abb. 1: Der Prozess der AAA-Entwicklung wird durch proinflammatorische Zytokine, Atherosklerose, oxidative und mechanische Spannung begleitet. Die Entstehung und der Verlauf von Bauchortenaneurysmen sind durch eine Verminderung der glatten Muskelzellen und einen schrittweisen Verlust von Elastin (ein elastisches Protein) charakterisiert; von Nature Medicine 11:1279-1281, (2005).

Fig. 1: Process of AAA formation includes proinflammatory cytokines, atherosclerosis, oxidative and mechanical stress. AAA formation is characterized by a decrease in smooth muscle cells and a progressive loss of elastin (an elastic protein); from Nature Medicine 11:1279-1281, (2005).

Arterial Fluid-Structure Interaction

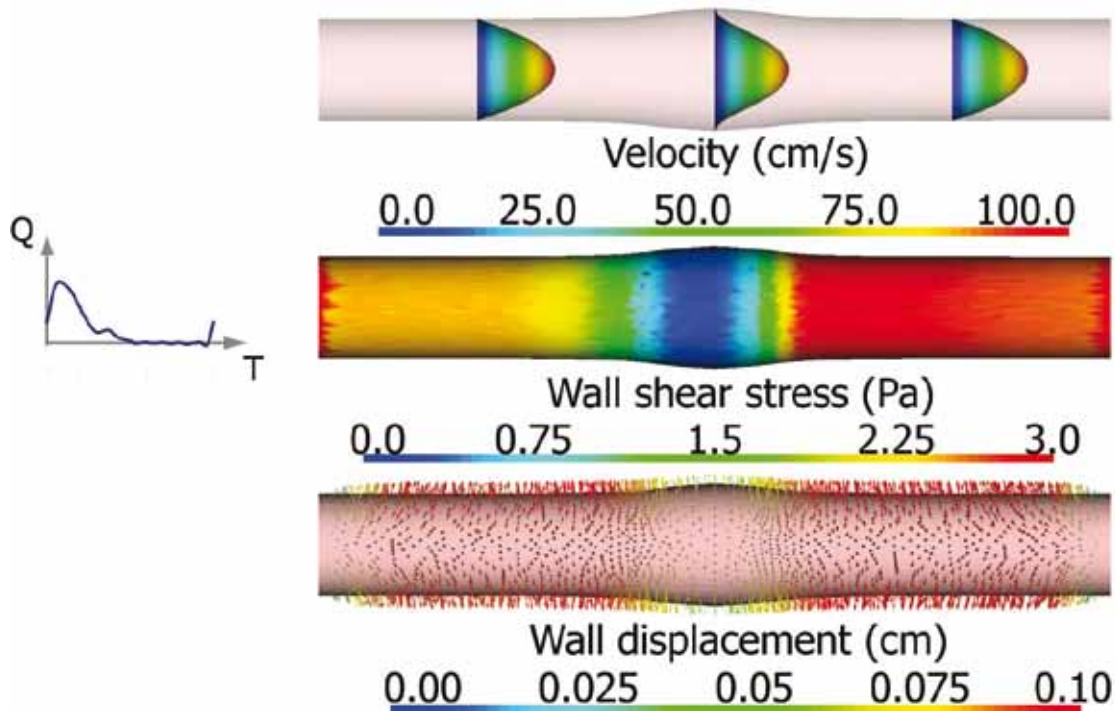


Abb. 2: Kopplung zwischen Blut und Arterienwand und dem Wachstum und der Remodellierung einer Aorta mit wachsendem Aneurysma. Die Abbildung zeigt Geschwindigkeit (cm/s), Wandschubspannung (Pa) und Wandverschiebung (cm) entlang der Aorta; modifiziert von Comput. Methods Appl. Mech. Engrg. 198:3583–3602, (2009).

Fig. 2: Coupling between the blood and the arterial wall, and the growth and remodeling of an aorta with a growing aneurysm.

The figure displays velocity (cm/s), wall shear stress (Pa) and wall displacement (cm) along the aorta; modified from Comput. Methods Appl. Mech. Engrg. 198:3583–3602, (2009).

enwand und dem Wachstum und der Remodellierung einer Aorta mit wachsendem Aneurysma. Nach der Entwicklung dieses „dreidimensionalen finiten Elemente-Modells“ für arterielles Wachstum und für Remodellierung ist unsere Arbeitsgruppe nun mit weiterer Arbeit in Richtung eines numerischen Modells für AAA beschäftigt.

Gesellschaftliche Auswirkungen

Gegenwärtige translationale Forschung verspricht, die Ergebnisse von akademischer Grundlagenforschung an die Adresse der klinischen Praktikerinnen/Praktiker sowie Patientinnen/Patienten zu liefern und diverse Spezialistinnen/Spezialisten in kollaborativen Arbeitsgruppen zusammenzubringen. Ingenieurinnen/Ingenieure spielen dabei eine wichtige Rolle, die Kluft zwischen Biologinnen/Biologen und Klinikerinnen/Klinikern zu überbrücken. Computermodelle sind verantwortlich für beträchtlichen Fortschritt und besitzen große Hoffnungen in der Aufklärung von komplexen biomechanischen Systemen. Die sich ergebenden konzeptionellen und methodischen Fortschritte werden viele Anwendungen in den Bioingenieurwissenschaften finden. Wir erwarten, dass dieses vorgeschlagene Modellierungssystem sich weiter entwickeln wird und dass diese Weiterentwicklungen schließlich helfen werden, die dringend notwendigen verbesserten Behandlungen und Interventionen für kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln.

the world of clinical practitioners and patients by bringing together diverse specialists in dynamic collaborative environments. Engineers play important roles in bridging the gap between biologists and clinicians. Computational models have borne considerable progress and hold great promise in the elucidation of complex biomechanical systems. The resulting conceptual and methodological advancements will find many applications in bioengineering. We expect that this modeling framework will continue to improve, and that those enhancements will ultimately help address the pressing need to develop improved treatments and interventions for cardiovascular diseases.

Das Streben nach höchster Qualität

A Story of Quality in a Seemingly Simple Process

Johannes Khinast, Gregor Toschkoff

Stellen Sie sich vor, jemanden plagt eine Krankheit und er oder sie nimmt ein Medikament zur Besserung. Wie schaut dieses Medikament nun in Ihrer Vorstellung aus? Es gibt zahlreiche Möglichkeiten der Verabreichung, aber viele Leute werden an „Tablette“ denken, und das aus gutem Grund: Tabletten sind eine der bekanntesten Darreichungsformen und ein wichtiger Teil des gesamten Marktes.

Von allen Tabletten sind mehr als die Hälfte sogenannte Filmtabletten¹. Das bedeutet, dass der Tablettenkern von einer oder mehreren Filmschichten (Coating) umgeben ist. Diese Schichten geben der Tablette beispielsweise eine bestimmte Farbe, enthalten einen zusätzlichen Wirkstoff oder kontrollieren die Freisetzung des Wirkstoffs aus dem Kern. Ein wichtiges Beispiel sind magensaftresistente Tabletten, bei denen die äußere Schicht dem sauren Magensaft widersteht, sich aber im mehr basischen Darm auflöst, sodass erst dort der Wirkstoff aus dem Kern freigegeben wird.

Der häufigste Prozess zur Aufbringung der Beschichtung ist das „Drum Coating“. Vereinfacht gesagt werden die Tabletten dabei in eine rotierende Trommel eingebracht. Die Rotation sorgt für die notwendige Durchmischung der Tabletten, während eine Filmlösung aufgesprüht wird (vgl. Abb. 1). Was ja auf den ersten Blick einfach aussieht. Doch die Herausforderung ist, ein Produkt mit sehr hohen Qualitätsansprüchen herzustellen, die auch durch strenge Vorschriften geregelt sind. Schließlich hat jede einzelne Tablette den gewünschten Effekt zu erzielen. Wenn das Coating einer magensaftresistenten Tablette aus dem obigen Beispiel eine kleine Schwachstelle hat, wird sie sich schon im Magen auflösen.

Daher scheint eine genaue Kenntnis des Prozesses sehr wünschenswert: Was sind die kritischen Parameter? Wie genau beeinflussen sie

Imagine somebody has an illness and he or she takes a drug to get well again. In this mental picture, what form does the drug have? A tablet? Numerous ways exist to administer a drug but most people will think of this particular form, and for good reason: tablets are one of the most common and well-known drug delivery forms in every-day life, and a major segment of the entire market.

Of all the tablets on the market, more than half are coated¹. Coating a tablet means enclosing the tablet core by one or more layer(s). The coating provides different functions, such as giving the tablet a certain colour, applying an additional active pharmaceutical ingredient (API), or controlling the release rate of the API from the core. An important example is enteric coating, where the outer layer withstands the acid environment of the stomach, but dissolves in the more alkaline intestine, releasing the API from the tablet at just the right location.

To apply the coating layer, the most common process is “drum coating”. In a nutshell, the tablets are placed in a rotating drum, where the rotation accounts for the necessary mixing of the tablets, and a coating solution is sprayed onto them (see Fig. 1). This seems simple enough. However, the challenge is the demand for a product of very high quality, enforced by strict regulations. After all, every single tablet has to give the same desired effect. If in the example above, the protective coating layer has even the slightest gap, protection is no longer guaranteed.

For this reason, a detailed knowledge of the process is highly desirable. What are the critical parameters and how exactly do they affect performance? In reality, the answers are often unknown because process design is based on trial-and-error practices and personal experience. To ensure quality, the final product is then thoroughly tested.



Johannes Khinast ist Universitätsprofessor an der TU Graz und Leiter des Instituts für Prozess- und Partikeltechnik sowie wissenschaftlicher Leiter des Research Center Pharmaceutical Engineering (RCPE). Seine Forschungsschwerpunkte liegen im Bereich Pharmaceutical Engineering und der Numerischen Analyse und Simulation von Komplexen Systemen.

Johannes Khinast is professor at Graz University of Technology and director of the Institute for Process and Particle Engineering, as well as scientific leader of the Research Center Pharmaceutical Engineering (RCPE). His research focus is on pharmaceutical engineering and the numerical analysis and simulation of complex systems.

Literatur/References:

¹ IMS Midas Database, 2007.
IMS Health, CT, USA

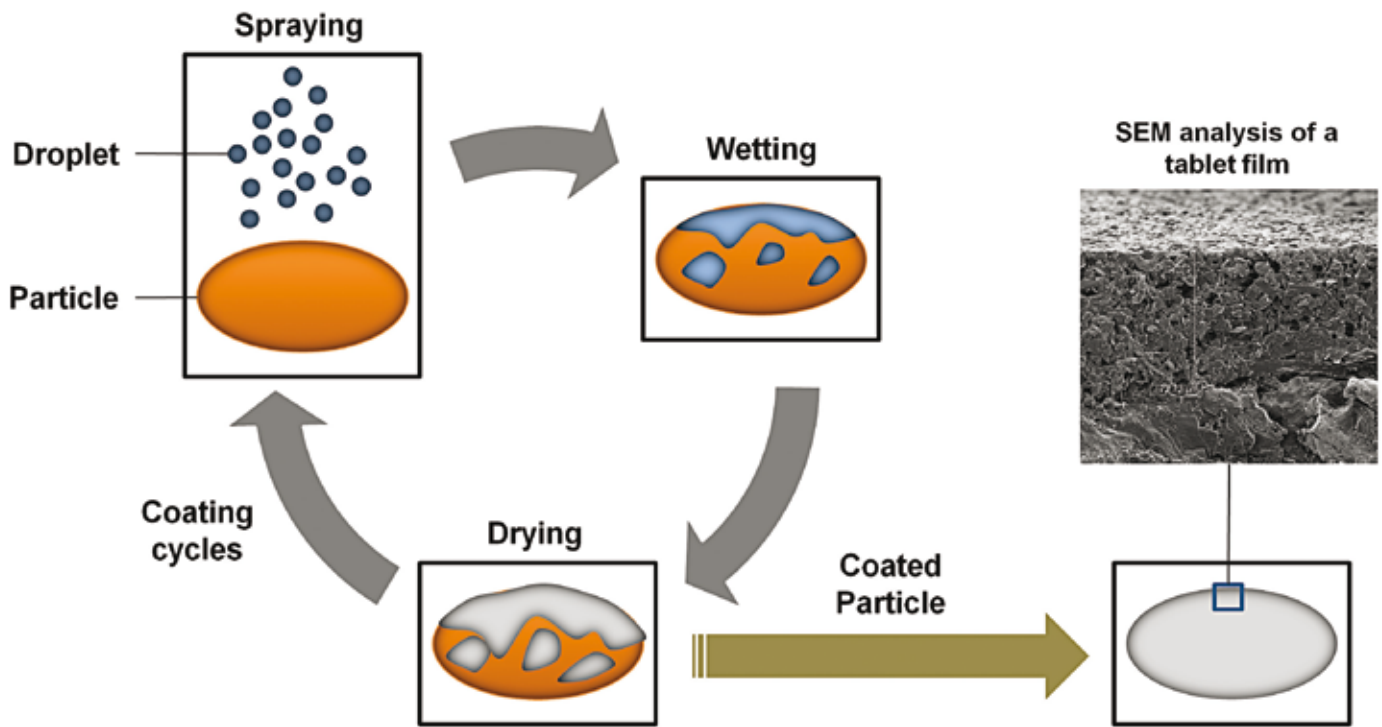


Abb. 1/ Fig. 1



Gregor Toschkoff studierte Physik an der TU Graz. Seit 2009 ist er am Research Center Pharmaceutical Engineering tätig, wo er unter anderem seine Dissertation zum Thema „Simulation von Tablettencoating“ verfasst.

Gregor Toschkoff studied physics at Graz University of Technology. In 2009, he started his work at Research Center Pharmaceutical Engineering. Among other things, he is working on his Ph.D. thesis "Simulation of tablet coating".

die Qualität? Die Antworten auf diese Fragen sind jedoch meist unbekannt, weil das Prozessdesign auf „Trial and Error“ und Einzelerfahrung beruht. Ergänzend wird das Endprodukt daher gründlich getestet. Diese Situation ist nicht unüblich in der pharmazeutischen Industrie. Seit Kurzem jedoch passiert weltweit ein Paradigmenwechsel: Die „Quality by Design“-Initiative ist bestrebt, Qualität durch ein Verständnis von Produkt und Prozess von Anfang an zu schaffen. Dieser Aufbruch ist eine der treibenden Kräfte hinter dem Research Center Pharmaceutical Engineering GmbH (RCPE), das im Jahr 2008 gegründet worden ist. In enger Kooperation mit dem Institut für Prozess- und Partikeltechnik der TU Graz entwickeln wir Ansätze auf Basis von Wissenschaftlichkeit und Ingenieursprinzipien. Wir arbeiten dabei mit nationalen und internationalen industriellen und wissenschaftlichen Partnern zusammen.

Um zum Tabletten-Coating zurückzukommen: Neben anderen Aktivitäten läuft derzeit ein Projekt, in dem das Coating-Verfahren durch Kombination von Experiment und Simulation untersucht wird. Projektpartner sind das Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie (Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland), die Herstellerin des Coaters (LB Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Ennigerloh, Deutschland) und die Herstellerin der Tabletten (Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Deutschland). An der Heinrich-Heine-Universität werden

This situation is generally not uncommon in the pharmaceutical industry. Recently, however, a world-wide paradigm shift is taking place. The "Quality by Design" initiative strives to create quality by developing a thorough understanding of both product and process. This spirit is one of the driving forces behind Research Center Pharmaceutical Engineering GmbH (RCPE), founded in 2008. In close collaboration with the Institute of Process and Particle Engineering of Graz University of Technology, we are working on science-based approaches relying on engineering principles. Our work is done in cooperation with national and international industrial and scientific partners.

To come back to tablet coating, among other activities, a project to investigate the tablet coating process by a combination of experiments and simulation is being currently conducted. Project partners are the Institute of Pharmaceutics and Biopharmaceutics (Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Germany), the manufacturer of the coating apparatus (L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Ennigerloh, Germany), and the company producing the tablets (Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Germany). At the Heinrich-Heine-University, experimental investigations following the "Design of Experiment" paradigm are being carried out. In parallel, computer simulations based on the Discrete Element Method (DEM) are being performed at the RCPE.

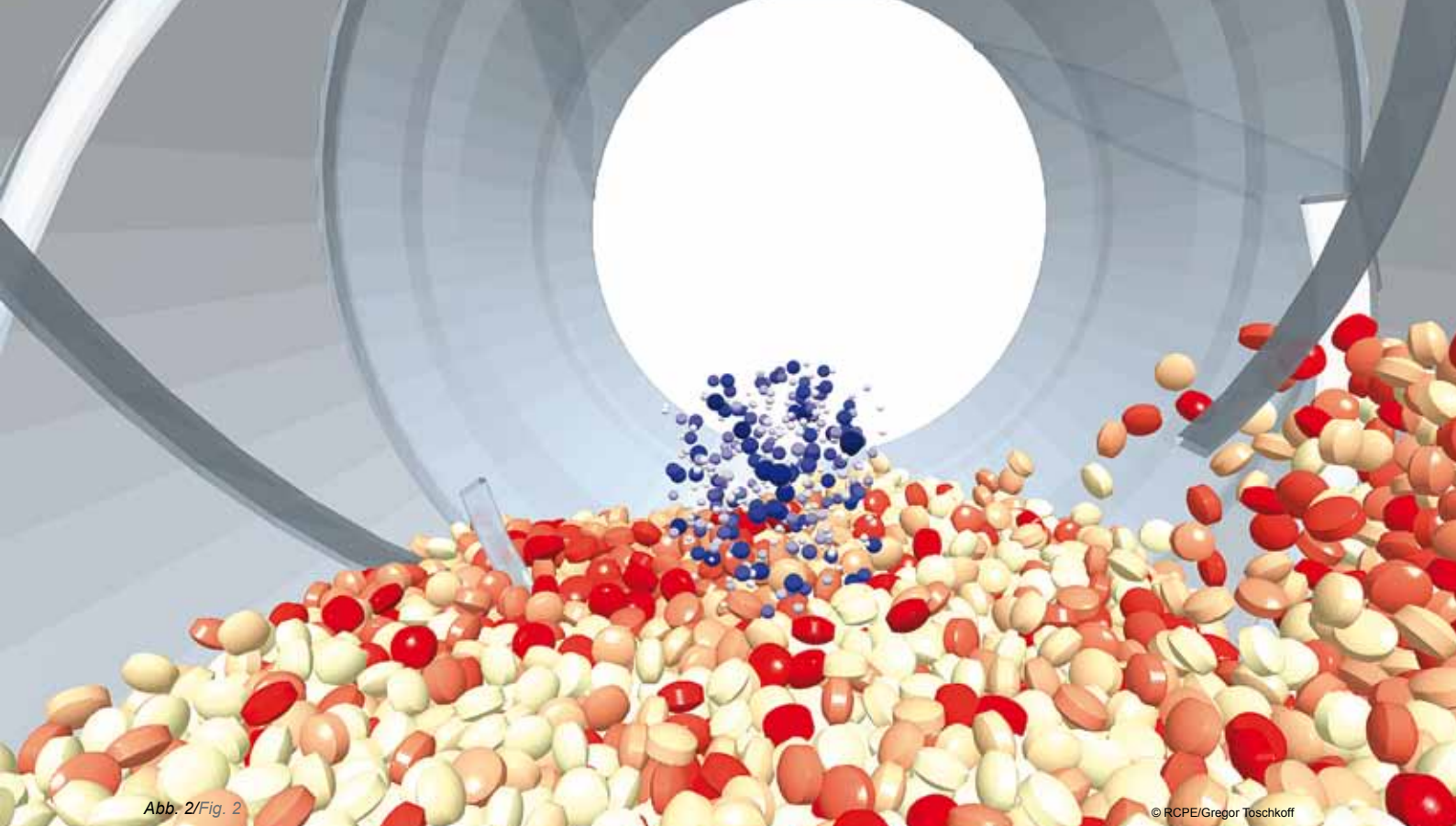


Abb. 2/ Fig. 2

© RCPE/Gregor Toschkoff

experimentelle Untersuchungen im Rahmen des „Design of Experiment“-Paradigmas durchgeführt. Parallel dazu werden am RCPE Computersimulationen auf Basis der „Diskreten Elemente Methode“ (DEM) durchgeführt.

Die DEM-Simulation kann die Bewegung und Kollision von einer großen Anzahl von Teilchen berechnen, wie eben Tabletten in einer Trommel. Die Methode ist nicht neu, aber erst seit Kurzem bewältigen (leistbare) Rechner auch Systeme dieser Größe. Im Allgemeinen hat sich DEM als Werkzeug für diverse pharmazeutische Prozesse behauptet. In unserem Fall starten Simulationen mit dem Import der Gerätegeometrie und der Bestimmung der Materialparameter. Dann werden Tabletten vorgegebener Form eingebracht. Dies wäre ausreichend, um die Bewegung der Tabletten zu errechnen. Allerdings wollten wir die eigentliche Beschichtung simulieren, um dem realen Prozess so nahe wie möglich zu sein. Deswegen wurde ein Modell entwickelt und implementiert, das den Spray selbst als Teilchen abbildet. Eine Momentaufnahme der Simulation ist in Abb. 2 zu sehen.

Durch die Kombination von Experiment und Simulation erarbeiten wir ein tieferes Verständnis, um so den Einfluss von Parametern wie Trommeldrehzahl oder Qualität des Sprays bestimmen zu können. Dieses Verständnis hilft, den Material- und Zeitaufwand im Prozessdesign zu verringern und erleichtert später die Optimierung.

The DEM method can track the movement and collision of a large number of particles, such as tablets in a coater. The method is not new, but only recently have computers gained the necessary computing power to study systems of this size. In general, it has proved to be a valuable tool for different particle-based pharmaceutical processes. In our case, simulations start with the import of the coater geometry and with experimental characterization of the tablet's material properties. Then, tablets of given shape are introduced. This is sufficient to represent the movement of the tablets. However, we wanted to simulate the actual coating, mirroring the real process as closely as possible. Thus, a model to describe the spray itself was developed and implemented; a simulation snapshot is shown in Fig. 2.

By combining experiment and simulation, we are working on gaining a deeper understanding of the influence of parameters like drum rotation speed or quality of the spray on the process. This in turn leads to a reduction of material and time consumption, and facilitates troubleshooting and re-design.

Abb. 1: Schematische Darstellung des Coating-Prozesses; aus Suzzi D., Radl S., Khinast J.; Local Analysis of the Tablet Coating Process: Impact of Operation Conditions on Film Quality. Chemical Engineering Science, 2009.

Fig. 1: Conceptual scheme of the coating process; after Suzzi D., Radl S., Khinast J.; Local Analysis of the Tablet Coating Process: Impact of Operation Conditions on Film Quality. Chemical Engineering Science, 2009.

Abb. 2: DEM-Simulation eines Coating-Prozesses, Tablettenbewegung inklusive Spraymodell. Die Spraytropfen sind in Blautönen dargestellt. Die Tabletten sind nach der Masse ihres Films eingefärbt, von hellgelb (gar kein Film) bis rot (hohe Filmmasse).

Fig. 2: DEM simulation of a tablet coating process, including the coating spray. The spray droplets are blue. The tablets are colored according to coating mass, from yellow (no coating mass) to red (high coating mass).

Lignozellulose – Lokale Aspekte eines globalen Rohmaterials für Mehrwertprodukte durch biotechnologische Prozesse

Lignocellulose – Local Dimension of a Global Raw Material for Value-Added Products from Biotechnological Processes

Patricia Bubner, Vera Novy, Bernd Nidetzky



Vera Novy hat Biotechnologie in Innsbruck, Dundee (Schottland) und Graz studiert und an der TU Graz ihr Studium abgeschlossen. In ihrer Masterarbeit beschäftigte sie sich mit der Produktion von Bioethanol aus Lignozellulose Hydrolysaten. Im Rahmen ihrer Dissertation setzt sie ihre Forschungen in diesem Gebiet fort.

Vera Novy studied biotechnology in Innsbruck, Dundee (Scotland), and Graz where she received her university degree. Her master thesis project was bioethanol production from lignocellulose hydrolyzates. She now continues research in this field in her doctoral thesis.

Abb. 1: Verwendung von Rohstoffen aus Lignozellulose für die biotechnologische Produktion von Treibstoffen und Basischemikalien.

Fig.1: Utilization of lignocellulosic feedstocks for biotechnological production of fuels and bulk chemicals.

Lignozellulose ist ein weltweit im Überfluss vorhandenes, erneuerbares Biomaterial und eine Quelle an gebundenem Kohlenstoff und Energie. Eine auf Lignozellulose als Energieträger basierende Bioökonomie brächte gewaltige Vorteile: geringere Rohölabhängigkeit, Reduktion der CO₂-Emissionen und produktive Verwertung von Abfällen aus Land- und Forstwirtschaft. An der TU Graz wird Forschung in diesem Bereich stark interdisziplinär betrieben.

Lignozellulose, das strukturelle Gerüst der Pflanzenzellwände, setzt sich aus den Kohlehydratpolymeren Zellulose und Hemizellulose, die eng mit dem polyphenolischen Polymer Lignin verflochten sind (Abb. 1), zusammen. Zellulose besteht aus linearen Polyglukoseketten, die sich zu kristallinen Mikrofibrillen (~ 4 nm dick) zusammenfügen. Mehrere dieser Mikrofibrillen organisieren sich zu einer Makrofibrille (Faser). Diese ist an ihren äußeren Mikrofibrillen eng mit Hemizellulose und Lignin verknüpft. Hemizellulose bezeichnet verschiedenste Heteropolysaccharide, die aus diversen Zuckern zusammengesetzt sein können; oft mit Xylose als Hauptbestandteil. Lignin ist ein quervernetztes Nichtkohlehydratpolymer, das kovalent an Hemizellulose gebunden ist. Die komplexe Struktur von Lignozellulose verleiht ihr sehr gute Stabilität gegenüber mechanischem und chemischem Abbau. Lignozellulose wird ständig durch Photosynthese neu produziert und ist daher eine global vorhandene Ressource. Typische lignozellulolytische Rohstoffe sind Holz und Holzabfälle, Energiepflanzen, landwirtschaftliche Reste (z. B. Stroh) und Altpapier. In Österreich sind 47 Prozent der Fläche als Wald klassifiziert – Tendenz steigend. Auch die Holzproduktion in Kurzumtriebsplantagen und Energiepflanzenanbau nimmt zu. Eine weitere Quelle an heimischer Lignozellulose sind Stroh (1,8 Millionen Tonnen pro Jahr) und gesammeltes

Lignocellulose is the most abundant renewable biomaterial on earth and a reservoir of fixed carbon and energy. A bioeconomy built on lignocellulose utilisation offers compelling advantages, including reduced dependence on crude oil, decreased CO₂ emission, and productive use of waste products from agriculture and forestry. Challenges of bioconversion of lignocellulose are addressed by joining forces in our university.

Lignocellulose is the structural scaffold of the plant cell wall. Chemically, it is composed of the carbohydrate polymers cellulose and hemicellulose, which are intertwined with the polyphenolic polymer lignin (Fig. 1). Cellulose is made of linear polyglucose chains which self-assemble into crystalline micro-fibrils (~ 4 nm thick). Several microfibrils then associate into a macro-fibril (fiber). This fiber is heavily interlaced with hemicelluloses and lignin at its outer micro-fibrils. Hemicellulose is a collective term for different heteropolysaccharides composed of various sugars, with xylose often being the main constituent. Lignin is a heavily cross-linked non-carbohydrate macromolecule and bound covalently to hemicellulose. This complex structural organization imparts lignocellulose with a pronounced resistance to mechanical and chemical degradation.

Lignocellulose is constantly being produced by photosynthesis and therefore a global resource. Typical lignocellulosic feedstocks are wood and wood residues, energy crops, agricultural residues (e.g. straw), and municipal paper waste. In Austria, 47 % of the country's area is classified as forest. An increase in the actual production area is anticipated. Short-rotation forestry and energy crop cultivation is also of growing interest. Additionally, 1.8 million tons of straw are produced and about 0.6 million tons of waste paper are collected per year. Generally, wood usage in Austria

Lignocellulose

For biotechnological production of fuels and platform chemicals

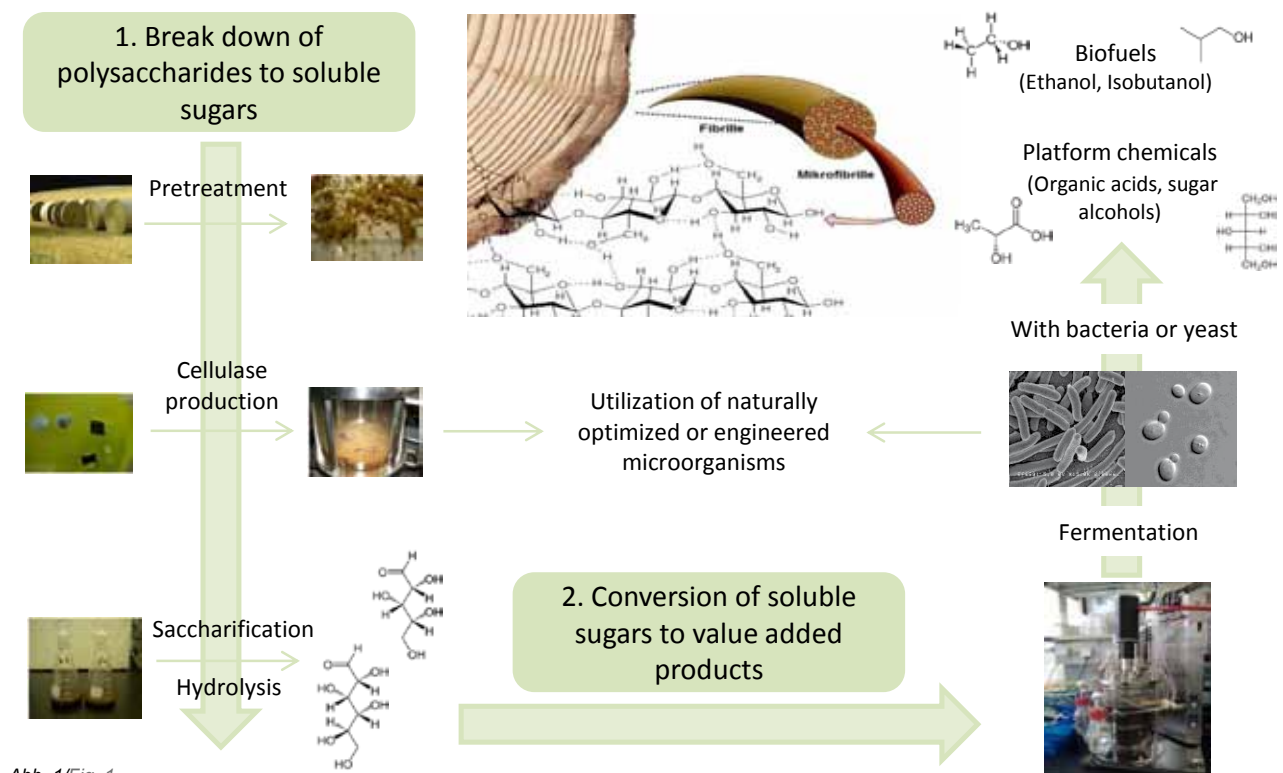


Abb. 1/ Fig. 1

© TU Graz/Institut für Biotechnologie und Bioprozesstechnik sowie <http://en.wikipedia.org/wiki/>

Altpapier (0,6 Millionen Tonnen pro Jahr). Der Holzverbrauch erreicht den jährlichen Zuwachs in Österreich übriges nicht – daher ist Holz hierzulande ein lukrativer und wirklich erneuerbarer Rohstoff.

Lignozellulose und Produkte daraus werden schon seit Menschengedenken für die Energiegewinnung (z. B. Feuerholz, Pellets) und multifunktionelle Materialien (z. B. Bauholz, Fasern, Papier) verwendet. Verbrennung ist nicht die einzige und keineswegs die effizienteste Art, um aus Lignozellulose Energie zu gewinnen: Man kann Treibstoffe durch thermochemische oder biotechnologische Umsetzung erhalten. Bei derart gewonnenen Treibstoffen gibt es auch keine Bedenken im Sinne der „Food versus Fuel“-Debatte, da Lignozellulose nicht als Nahrung dient. Weiters stellt Lignozellulose ein vielversprechendes Rohmaterial für die nachhaltige Produktion von Gebrauchskemikalien wie zum Beispiel Zuckeralkoholen und organischen Säuren dar. Auch als Quelle für wertvolle und funktionelle Materialien ist sie von Bedeutung.

Die Biotechnologie ist eine Schlüsseltechnologie bei der Verwendung von Lignozellulose in integrierten Bioraffineriekonzepten. Zellulose und Hemicellulose werden in zwei Schritten in Treibstoffe und Chemikalien umgewandelt: Zunächst werden

does not keep up with annual increase in production even now. This makes wood a lucrative and truly renewable feedstock in Austria.

Lignocellulose and its products have been used by humankind since time immemorial for energy production (e.g. firewood, pellets) and multipurpose materials (e.g. timber, fibers, paper). Burning lignocellulose, however, is not the only and probably not the most efficient way to gain energy from lignocellulose. Production of fuels through thermo-chemical or biotechnological conversion of lignocellulose is expected to reduce our dependence on crude oil and decrease the CO₂ emission. It also eliminates “food versus fuel” concerns due to use of an inedible raw material. Furthermore, it is a promising raw material for sustainable bio-production of commodity chemicals, such as sugar alcohols and organic acids, as well as a source of valuable and functional materials.

Biotechnology has traditionally played a key role in developing strategies for lignocellulose utilization within integrated biorefinery concepts. Cellulose and hemicellulose are converted into fuels and chemicals through processes in two steps: first, production of soluble sugars from polysaccharides, and second, conversion of the sugars

Patricia Bubner hat Technische Chemie an der TU Graz und an der Montclair State University in den USA studiert. Sie promovierte 2011 an der TU Graz und forscht derzeit am Institut für Biotechnologie und Bioprozesstechnik an strukturellen und mechanistischen Problemen des enzymatischen Abbaus von Zellulose.

Patricia Bubner studied technical chemistry at Graz University of Technology and Montclair State University (NJ, USA). In 2011, she received a PhD in biotechnology from Graz University of Technology and since 2012, she has been working as a post-doctoral fellow at the Institute of Biotechnology and Biochemical Engineering investigating enzymatic degradation of cellulose on a structural and mechanistic level.



Bernd Nidetzky ist Professor für Biotechnologie an der TU Graz und leitet das Institut für Biotechnologie und Bioprozesstechnik. Sein Forschungsgebiet sind Enzyme und Zucker, wobei die Nutzung von Lignozellulose ein wesentliches Interessensgebiet darstellt.

Bernd Nidetzky is professor of biotechnology at Graz University of Technology and currently serves as Head of the Institute of Biotechnology and Biochemical Engineering. His research focuses on enzymes and sugars, whereby utilization of lignocellulosic materials presents a main field of interest.

die Polysaccharide in lösliche Zucker abgebaut, die daraufhin zu Mehrwertprodukten verarbeitet werden. In den letzten Jahren sind einige biotechnologische Prozesse entwickelt worden, die Lignozellulosehydrolysate in Treibstoffe (z. B. Ethanol, Isobutanol) und Gebrauchskemikalien (z. B. Zuckeralkohole) umsetzen – mithilfe von optimierten Mikroorganismen. Viele dieser Prozesse sind derzeit im Begriff, in der kommerziellen Produktion genutzt zu werden. Trotzdem ist der Abbau von Lignozellulose immer noch schwierig und verlangt eine prozesstechnisch komplexe Abfolge von Schritten: zunächst thermo-mechanische oder chemische Vorbehandlung, gefolgt von der Verzuckerung durch spezielle Enzyme (Zellulasen). Trotz jahrzehntelanger Forschung in diesem Bereich sind zurzeit erhältliche Technologien unökonomisch und nicht hinreichend ausgereift. Aufgrund hochkomplexer Zusammenhänge der individuellen Prozessschritte ist eine Optimierung schwierig. Das mechanistische Verständnis der limitierenden Faktoren in der Zellulosekonversion durch Zellulasen ist nicht weit genug fortgeschritten, um ein rationales Design des Biokonversionsprozesses zu unterstützen. Daher sind vereinte Anstrengungen der biochemischen und prozesstechnischen Wissenschaften essenziell, um diesen Herausforderungen zu begegnen. Die Analyse der Prozesskosten und der Nachhaltigkeit müssen die erfolgreiche Prozessentwicklung komplementieren. Entstehende Prozesse müssen robust und skalierbar sein. Die TU Graz bietet die erforderlichen Expertisen, um die Herausforderung der effizienten Biokonversion von lokalen Lignozelluloseressourcen mithilfe intensiver Zusammenarbeit zu meistern.

into value-added products. In recent years there has been a lot of progress in the development of bioconversion processes for lignocellulose hydrolyzates to produce biofuels (e.g. ethanol, isobutanol) and platform chemicals (e.g. sugar alcohols). Optimized microorganisms are applied in these processes, of which many are currently being advanced to a commercial production scale. However, release of the soluble sugars from lignocellulose remains a critical problem. It requires a technically complex and expensive series of processing steps, typically involving thermo-mechanical or chemical pretreatment of the raw material followed by saccharification with enzymes (cellulases). Despite decades of research in the field, current technologies are not mature and economically not viable. Optimization is made especially difficult due to the complex interrelationship of the individual process steps with each other. A mechanistic understanding of the factors limiting the efficiency of cellulose conversion by cellulases is not well enough advanced to support rational design of the bioconversion process for improved efficacy. Integrated approaches of process development therefore require joint efforts from the biochemical and process engineering sciences. In order to define a suitable window of process operation, it is necessary to also perform analysis of process economics and to address sustainability issues. Resulting processes must be robust and scalable. Graz University of Technology is providing the requisite expertise to address the challenge of efficient bioconversion of locally available lignocellulose resources in a strongly collaborative approach.

Ökosystem Innenraum – Neue Einblicke und biotechnologische Anwendungen

Indoor Microbiology – New Insights and Biotechnological Applications

Stefan Liebming

Ökosysteme sind durch die Koexistenz und Interaktion einer Vielzahl unterschiedlicher Organismen gekennzeichnet. Mikroorganismen tragen einen wesentlichen Teil zur Aufrechterhaltung eines stabilen Gleichgewichts bei. Wird dieses Gleichgewicht durch äußere Einflüsse gestört, kann es zur Ausbreitung von Krankheitserregern kommen. Innenräume werden durch neue molekularbiologische Methoden und Erkenntnisse zunehmend als eigene Ökosysteme wahrgenommen. In einem dreijährigen Projekt wurde die Reinraummikrobiologie studiert und neue Möglichkeiten für ihre Kontrolle wurden entwickelt. Diese neuen Konzepte, basierend auf biologischer Kontrolle und lichtinduzierter Desinfektion, können z. B. auch zur Kontrolle von Krankheitserregern in medizinischen Einrichtungen genutzt werden.

Wir schreiben das Jahr 2009, wo zu Beginn eines Projekts des RCPE (Research Center Pharmaceutical Engineering) die Idee geboren wurde, neue Wege in der Reinraummikrobiologie zu gehen sowie neue Konzepte für Sterilität zu entwickeln. Drei Jahre später kann man auf eine Erfolgsgeschichte zurückblicken, die sich in vier Patenten und der Gründung eines „Spin off“ zusammenfassen lässt.

Am Institut für Umweltbiotechnologie wird unter der Leitung von Gabriele Berg seit Jahren erfolgreich an der Charakterisierung mikrobieller Gemeinschaften natürlicher Ökosysteme geforscht. Mikroorganismen nutzen eine Vielzahl an biochemischen Wegen, um miteinander zu kommunizieren, aber auch, um ihr Umfeld zu kontrollieren. Dabei wurden Erkenntnisse gewonnen, die sich auch auf Innenräume übertragen lassen. So konnte im Rahmen des Projekts gezeigt werden, dass Bakterien aus dem Steirischen Ölkürbis neben Pflanzenschädlingen auch Keime wie

Ecosystems are characterized by the coexistence and interaction of a variety of different organisms. Microorganisms contribute significantly to the maintenance of a stable equilibrium. The disturbance of that balance by external influences can lead to the spread of pathogens. Through molecular methods and their findings, indoor environments are increasingly perceived as ecosystems in their own right. In a 3-year project, the microbiology of clean rooms was studied and new possibilities to control them were developed. These new approaches based on biological control and light-induced disinfection can also be used to control pathogens in sensitive areas, such as medical facilities.

It was in 2009, at the beginning of a project of the RCPE (Research Center Pharmaceutical Engineering), that the idea of studying clean room biology and developing new concepts for sterility was born. Three years later, we can look back on a success story that is reflected in four patents and the creation of a spin-off.

Research on the characterization of microbial communities of natural ecosystems has been conducted for years at the Institute for Environmental Biotechnology under the direction of Gabriele Berg. Microorganisms use a variety of biochemical pathways to communicate with each other as well as to control their environment. The evidence obtained is also applicable to interior spaces. During the project "Innovative concepts in clean room technology" it was shown that bacteria isolated from the Styrian oil pumpkin could also dramatically inhibit not only pests but also the growth of human associated pathogens, such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). The inhibition is based on the antimicrobial activity of volatile organic compounds produced by antagonistic microorganisms. Chemical



Stefan Liebming ist Senior Researcher am an der TU Graz beheimateten RCPE. Die aktuelle Forschungsarbeit umfasst die biologische Kontrolle von Mikroorganismen in Reinräumen im Zuge des Projekts „Innovative Konzepte in der Reinraumtechnologie“.

Stefan Liebming is a senior researcher at the RCPE. Current research includes the biological control of microorganisms in clean rooms as part of the project "Innovative concepts in clean room technology".



© Ortner Reinraumtechnik

Abb. 1/Fig. 1

Abb. 1: Die lichtinduzierte Desinfektion eröffnet neue Wege in der Entkeimung von Oberflächen.

Fig. 1: Light-induced disinfection opens new possibilities for the decontamination of surfaces.

den Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA), die beim Menschen schwere Krankheiten hervorrufen, in ihrem Wachstum hemmen. Die Hemmung basiert zum Beispiel auf der antimikrobiellen Wirkung von flüchtigen Verbindungen, die von antagonistisch wirksamen Mikroorganismen produziert werden. Die chemische Auswertung über Headspace GC-MS führte zur Identifikation von neuen Wirkstoffen, die nachweislich zur Abtötung von Pathogenen beitragen. In Zeiten zunehmender Resistenzen von Mikroorganismen gegenüber Antibiotika stellen diese Organismen eine vielversprechende Ressourcenquelle für neue Wirkstoffe dar.

Die Reinraumumgebung ist das zentrale Betätigungsfeld der Projektpartner Josef Ortner (Ortner Reinraumtechnik GmbH, Villach) und Carsten Moschner (Dastex GmbH, Muggensturm). Ihr Anspruch an das Projekt war, neben der Entwicklung neuer Entkeimungsmethoden, auch die Verbesserung von aufwendigen Prozeduren. Hierbei stand die Entwicklung einer Bekleidung in Kombination mit einer Personenschleuse, die den Wechsel zwischen unterschiedlichen Reinraumklassen ermöglicht, im Fokus. Die größte Herausforderung bestand darin, Keime an der Oberfläche in kürzester Zeit zu eliminieren. Textilien mit diesem Leistungsprofil waren bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht verfügbar. Im Zuge intensiver Recherche stieß die Arbeitsgruppe rund um Stefan Liebming (RCPE) auf eine Lösung aus dem

analysis based on headspace GC-MS led to the identification of new active substances which proved to kill pathogens. In an age of increasing antibiotic resistance of microbes, these organisms are promising resources for new drugs.

The clean room environment is the main area of activity of the project partners Josef Ortner (Ortner Reinraumtechnik GmbH, Villach) and Carsten Moschner (Dastex GmbH, Muggensturm, Germany). What they sought from the project was the development of new decontamination techniques and the improvement of established procedures. The aim was to develop new clean room garments in combination with a personnel lock that would allow switching between different clean room classes without changing the clean room suite. The biggest challenge was to prevent cross-contamination, which includes the transmission of microorganisms from one area to another. Germs on surfaces were to be eliminated immediately. Textiles with this antimicrobial performance were not yet available at this time. In the course of intensive research, the working group around Stefan Liebming (RCPE GmbH, Graz) found a solution in the field of photobiology, which is called light-induced disinfection. The principle is based on the activation of photoreactive substances by visible light, which leads to a disruption of bacterial cells by the degradation of cell components such as lipids, proteins and nucleic acids. This effect occurs within minutes and



Abb. 2/ Fig. 2
© Stefan Liebming

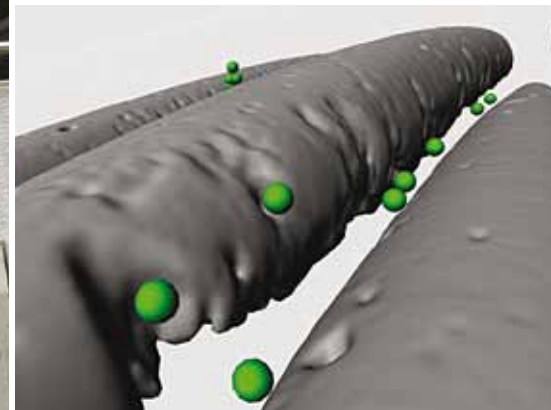


Abb. 3/ Fig. 3
© Institut für Umweltbiotechnologie

Bereich der Photobiologie, die lichtinduzierte Desinfektion. Das Prinzip beruht auf der Aktivierung von photoreaktiven Substanzen durch sichtbares Licht, wodurch im Endeffekt bakterielle Zellbestandteile wie Lipide, Proteine und Nukleinsäuren zerstört werden. Diese Wirkung tritt innerhalb von Minuten ein und erfasst Bakterien, Pilze und Viren. Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist, dass die Entstehung von Resistenzen durch den Wirkmechanismus ausgeschlossen werden kann. Nach intensiver Forschungsarbeit ist es nun gelungen, textile Gewebe zu produzieren, die innerhalb von Minuten eine starke antimikrobielle Wirkung entfalten. In Kombination mit Schleusen, die mit einem innovativen Lichtmanagement auf Basis modernster LED-Technologie ausgestattet sind, bringt dieses Konzept ganz neue Perspektiven für die Planung und den Betrieb in der Reinraumtechnik. Diese fruchtbare Kooperation der wissenschaftlichen und industriellen Partner wurde 2011 mit dem „science2business award“ gewürdigt. Aber nicht nur im Reinraum haben die mikrobiellen Gemeinschaften eine große Bedeutung: Der Mensch verbringt über 90 % seiner Zeit in Innenräumen, in ständiger Koexistenz mit Mikroorganismen. Die im Projekt entwickelten Strategien zur Erhaltung und Förderung eines gesunden Umfeldes auf andere Bereiche wie Medizin oder Lebensmittelindustrie zu übertragen, ist das Ziel von Stefan Liebming und seinem Team „bio2clean“ in den kommenden Jahren.

covers a variety of microorganisms, such as bacteria, fungi and viruses. Another advantage of this method is that resistance can be excluded due to the multi-target mechanism. After intensive research it is now possible to produce textile fabrics which develop a strong antimicrobial effect within minutes. In combination with personnel locks, which are equipped with an innovative light management based on LED technology, this concept brings new perspectives for the design and operation of clean rooms. In 2011, this fruitful cooperation between the academic and industrial partners was honored with the Science2business Award.

However, microbial communities are not only important in clean rooms: people spend over 90% of their time indoors, coexisting with microorganisms. The preservation and promotion of healthy environments in areas of medicine and industry based on biological control of microorganisms in indoor environments will be brought to fruition by Stefan Liebming and his team „bio2clean“ in the next few years.

Abb. 2: Innenräume beherbergen komplexe mikrobielle Gemeinschaften.

Fig. 2: Indoor environments harbor complex microbial communities.

Abb. 3: Komplexe Strukturen textiler Gewebe (grau) begünstigen die Anheftung von Bakterienzellen (grün) und erschweren dadurch die Entkeimung.

Fig. 3: Complex structures of textile fabrics (gray) favor the attachment of bacterial cells (green) and hinder decontamination.

Mit „dunkler Materie“ gegen Fettsucht und Diabetes

Fighting Obesity and Diabetes with “Dark Matter”

Marcel Scheideler, Michael Karbiener



Marcel Scheideler ist Universitätsassistent, Leiter der Arbeitsgruppe „RNA-Biologie“ und stellvertretender Institutsleiter am Institut für Genomik und Bioinformatik. Seine Forschungsinteressen sind die Prävention und Behandlung der Volkskrankheiten Fettsucht (Adipositas), Diabetes, Osteoporose und Krebs. Mit seinem Team identifiziert er neue, innovative Angriffspunkte für die Bekämpfung der Epidemien des 21. Jahrhunderts.

Marcel Scheideler is assistant professor and deputy head of the Institute for Genomics and Bioinformatics. His research interests are the prevention and treatment of widespread diseases such as obesity, diabetes, osteoporosis and cancer. With his research team 'RNA Biology', he is identifying novel innovative targets for the epidemics of the 21st century.



Fettsucht und Diabetes sind die Epidemien des 21. Jahrhunderts. Beide beeinträchtigen sie einerseits Lebensqualität und Lebensdauer der Betroffenen, andererseits sind sie enorme Kostentreiber im Gesundheitssystem. Aufgrund unbefriedigender klinischer Medikationen besteht eine große Nachfrage nach neuen Angriffspunkten und Wirkstoffen zur Prävention und Behandlung dieser Volkskrankheiten. Hier setzt das Forschungsteam „RNA-Biologie“ am Institut für Genomik und Bioinformatik an.

Die „dunkle Materie“ der Biologie

Unser menschliches Erbgut trägt 20.500 Gene, die Proteine codieren. Es gibt jedoch Einzeller, die deutlich mehr dieser Erbfaktoren besitzen. Mit diesen Protein-codierenden DNA-Abschnitten lässt sich also die Komplexität eines Organismus nicht erklären. Jüngste Studien haben dazu Überraschendes zutage gefördert: So macht der Protein-codierende Anteil nur 1,5 % des menschlichen Erbguts aus. Die restlichen 98,5 % sind kaum erforscht und werden daher die „dunkle Materie der Biologie“ genannt. Interessanterweise korreliert der prozentuale Anteil dieser dunklen Materie bestens mit der Komplexität eines Organismus, vom Einzeller bis zum Homo sapiens. Auch werden bis zu 90 % unseres Erbguts ständig abgelesen, also weit mehr als die Protein-codierenden DNA-Abschnitte. Damit existiert eine Vielzahl neuer Gene, die Transkripte, aber niemals Proteine bilden. Die am besten erforschte Klasse dieser „nicht-(Protein-)codierenden Transkripte“ (ncRNAs) sind die MikroRNAs. Sie fangen Bauanleitungen für Proteine gezielt ab und hemmen damit die Proteinbildung. Mindestens 50 % aller Protein-codierenden Gene sollen unter der Kontrolle von MikroRNAs stehen. Damit hat sich die dunkle Materie der Biologie zu einer neuen, vielversprechenden Schatztruhe zur

Obesity and diabetes are the epidemics of the 21st century. On the one hand, both impair quality and length of life, on the other hand they are tremendous cost drivers of health-care. Due to unsatisfactory medications, there is a great demand for novel drug targets and active compounds for the prevention and treatment of these widespread diseases. This is where the RNA Biology research team at the Institute for Genomics and Bioinformatics comes in.

The dark matter of biology

Our human genome comprises 20,500 genes which encode proteins. However, there are unicellular organisms that have clearly more such genetic factors. These protein-coding DNA segments cannot explain the complexity of an organism. Recent studies on this topic have revealed surprising findings: the protein-coding portion constitutes only 1.5% of our human genome. The remaining 98.5% have hardly been investigated and are therefore referred to as the “dark matter of biology”. Interestingly, the percentage of this dark matter is highly correlated with an organism's complexity, and is valid for single cell organisms up to Homo sapiens. In addition, up to 90% of our genome, meaning far more than protein-coding DNA segments, are constitutively transcribed. This indicates the existence of a large number of novel genes which encode transcripts but not proteins. So far, the best explored class of these non-(protein)-coding transcripts (ncRNAs) are microRNAs. They specifically intercept the instruction manuals for proteins and in this way block protein biosynthesis. Moreover, at least 50% of all protein-coding genes are governed by microRNAs. These findings turn the dark matter of biology into a novel, promising treasure chest worth retrieving for controlling biological processes and diseases. This is where the RNA

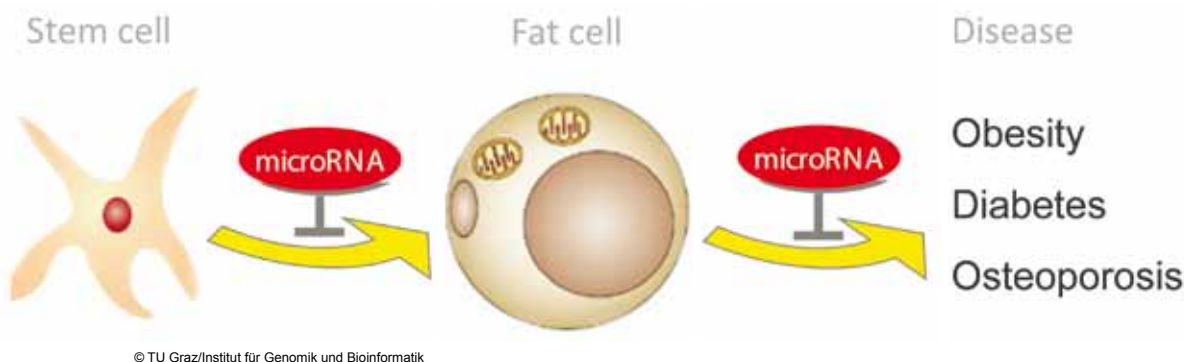


Abb. 1: Biomedizinische Forschungsfelder der Arbeitsgruppe „RNA-Biologie“: Krankheitsassoziierte MikroRNA-Funktionen in Fettzellentwicklung und Fettzellmetabolismus.

Fig. 1: Biomedical research fields of the RNA Biology group: Disease-associated microRNA functions in fat cell development and metabolism.

Steuerung biologischer Prozesse und Krankheiten entwickelt, die es zu bergen gilt. Und genau hier setzt die Arbeitsgruppe „RNA-Biologie“ an, um neue Angriffspunkte gegen Fettsucht und Diabetes zu finden.

Fettsucht und Diabetes

Hunger bedrohte die Menschheit seit jeher. Kein Wunder also, dass der menschliche Körper darauf ausgerichtet ist, jeden Überschuss an Nahrung im Fettgewebe zu speichern. Heutzutage gibt es jedoch in den Industrienationen ein Nahrungsüberangebot und dementsprechend oft eine Energieaufnahme, die den Energieverbrauch übersteigt, mit der Konsequenz: Übergewicht, Fettsucht (Adipositas) und meist auch Diabetes. Dadurch werden der ehemals lebensrettende Mechanismus der Energiespeicherung zum Problem und die Fettsucht zur Gefahr. Mit weltweit über 1,5 Mrd. Übergewichtigen, 500 Mio. Fettleibigen und 350 Mio. Diabetikern und weiter steigenden Zahlen hat die Weltgesundheitsorganisation WHO Fettsucht und Diabetes zur Epidemie des 21. Jahrhunderts erklärt.

Warum aber macht zu viel Fett den Körper krank? Wie löst nicht nur Zucker, sondern auch zu viel Fett Diabetes aus? Und könnten die überflüssigen Fettreserven in Wärme umgewandelt, also gleichsam verbrannt werden? Diesen Fragen geht die Arbeitsgruppe „RNA-Biologie“ nach.

Meilensteine der Arbeitsgruppe „RNA-Biologie“

Mit der Nahrung aufgenommene Fettsäuren und Zucker sind, wenn sie in hoher Konzentration im Blut zirkulieren, für den Menschen toxisch. Daher ist das Fettgewebe darauf spezialisiert, beide aus der Blutbahn einzufangen und als Fett einzulagern. Wird jedoch die Kapazität des Fettgewebes überschritten, treten chronische Entzündungsreaktionen am Fettgewebe auf und die freien

Biology research team comes in to identify novel drug targets for the treatment of obesity and diabetes.

Obesity and diabetes

Hunger has always threatened humankind. This makes it unsurprising that human bodies attempt to store all surplus nourishment in adipose tissue. However, the excessive availability of food in developed countries that in turn leads to energy uptake exceeding energy expenditure can end up in overweight, obesity and diabetes. This life-saving craving can thus turn into a problem, and obesity (adiposity) can become dangerous. Due to more than 1.5 billion people worldwide being overweight, 500 million of whom are clinically obese, and 346 million diabetes patients with the numbers continuing to rise, it is no wonder that the World Health Organization (WHO) has declared obesity and diabetes the epidemics of the 21st century.

Why, though, does excess fat damage the body? How does not only sugar, but also fat trigger diabetes? And can these superfluous fat reserves be turned into heat and be just as well burnt off? These are the issues the RNA Biology group is investigating.

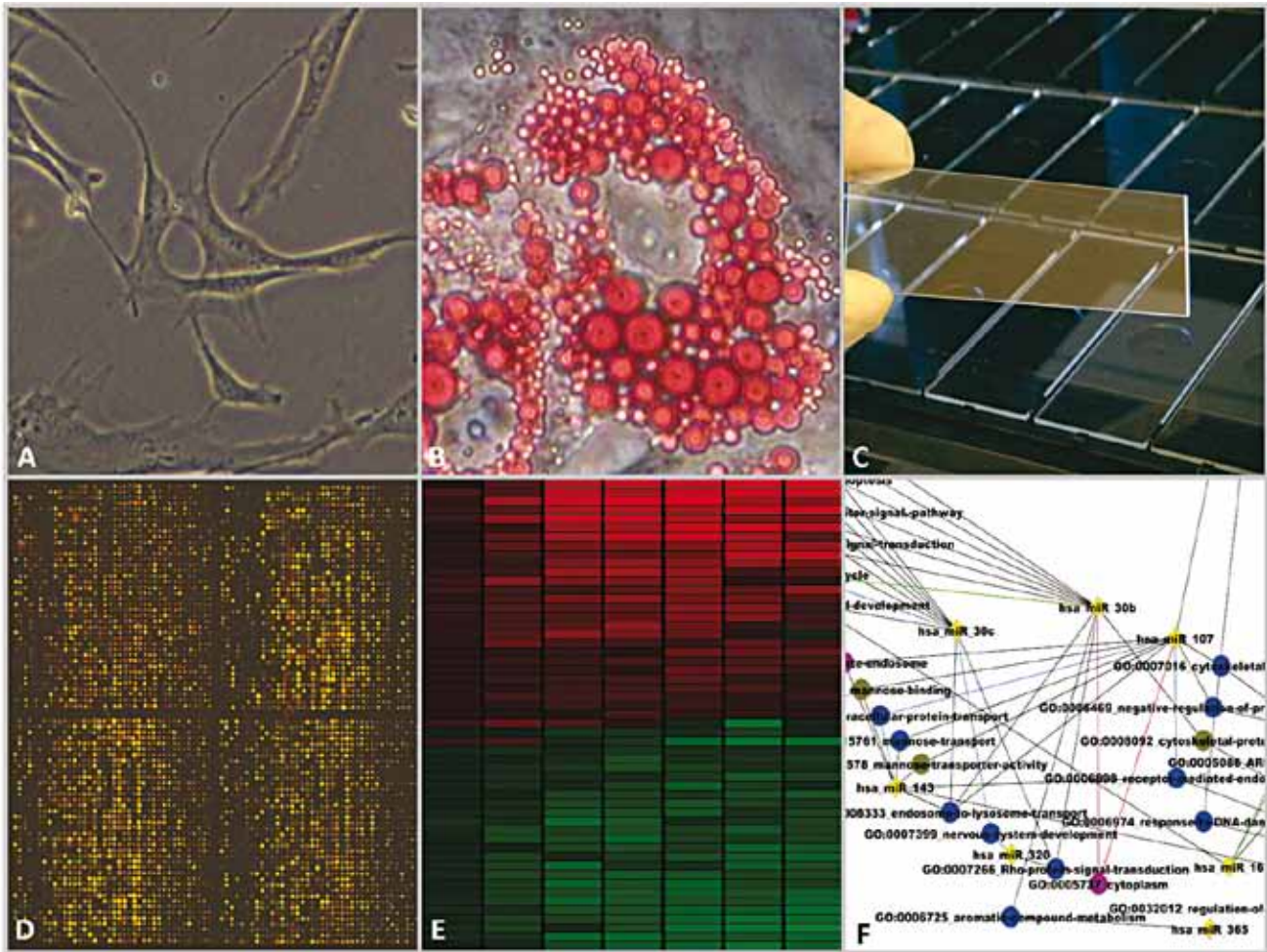
Milestones of the RNA Biology group

Free fatty acids and sugar, which are supplied by food and circulate in the blood at high concentrations, are regarded as being toxic to humans. For this reason, fat (adipose) tissue is specialized in capturing both of them from the blood stream and storing them as lipids. However, if the capacity of the adipose tissue is exceeded, chronic inflammatory reactions in this tissue occur and free fatty acids must be taken up by other organs. These organs then become damaged, and this in turn leads to subsequent conditions such as type-2 diabetes. One possible way of fighting diabetes is



Michael Karbiener startete seine Forschungstätigkeit 2007 als Dissertant im RNA-Biologie-Team von Marcel Scheideler am Institut für Genomik und Bioinformatik. Seit 2011 ist er Postdoctoral Research Fellow. Seine Forschungsinteressen konzentrieren sich auf erst kürzlich entdeckte, nicht-Protein-codierende Gene und ihren Einfluss auf die Funktion und Entwicklung von Fettzellen im Menschen.

Michael Karbiener started his research activities in 2007 as a PhD student in the RNA Biology team of Marcel Scheideler at the Institute for Genomics and Bioinformatics. Since 2011, he has been a postdoctoral research fellow. His research interests focus on recently discovered, non-protein-coding genes and how they influence human fat cell development and function.



© TU Graz/Institut für Genomik und Bioinformatik

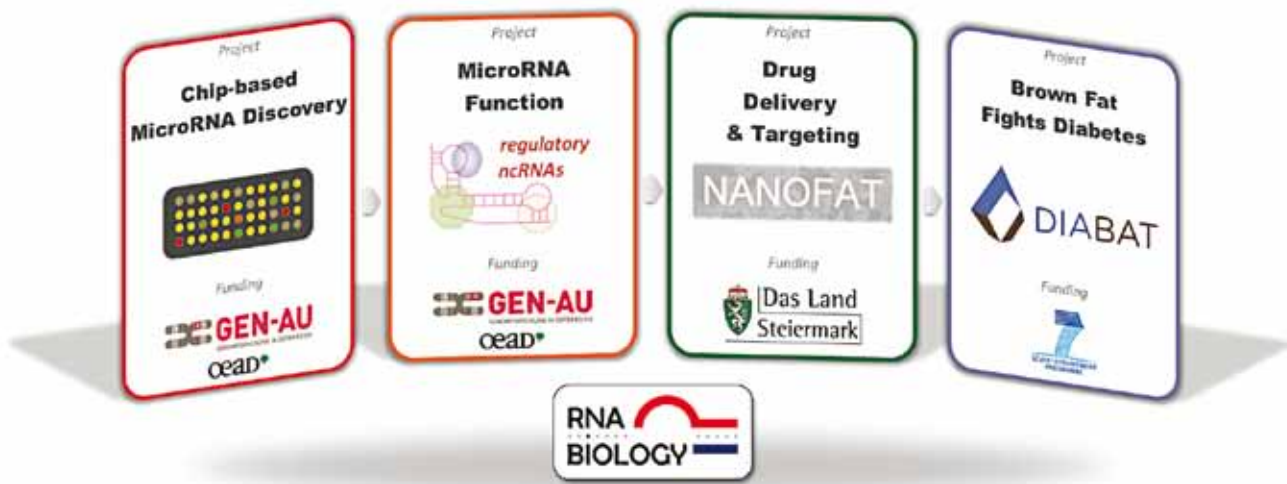
Abb. 2: Methoden zur Identifizierung funktioneller MikroRNAs: (A) Humane adulte Stammzellen. (B) Fettzellen mit rot markierten Fetteinlagerungen. (C) DNA-Chip aus unserer Microarray-Facility. (D) DNA-Chip mit der simultanen Aktivität von 30.000 Genen. (E) Sortierte Genaktivitätsdaten aller untersuchten Entwicklungsstadien. (F) Regulatorisches Netzwerk aus MikroRNAs und ihren adressierten Stoffwechselwegen.

Fig. 2: Methods for the identification of functional microRNAs: (A) Human adult stem cells. (B) Fat cells / adipocytes with red-stained lipid droplets. (C) DNA chip produced in our microarray facility. (D) DNA chip with the simultaneous expression of 30,000 genes. (E) Sorted gene expression data of all studied developmental stages. (F) Regulatory network of microRNAs and their targeted pathways.

Fettsäuren müssen von anderen Organen aufgenommen werden. Es kommt zu Organdefekten und damit auch zu Typ-2-Diabetes. Daher ist eine Möglichkeit im Kampf gegen Diabetes, die Aufnahmekapazität des Fettgewebes aufrechtzuerhalten. Im Rahmen des Projekts „Regulatory ncRNAs“ im österreichischen Genomforschungsprogramm GEN-AU wurde mit MikroRNA-27b die erste ncRNA identifiziert, welche die Fettzellentwicklung hemmt. Auf molekularer Ebene konnte nachgewiesen werden, dass MikroRNA-27b das Schlüsselgen der Fettzellentwicklung (PPAR γ) hemmt. Da PPAR γ dafür bekannt ist, die Fettgewebekapazität zu steigern, sind Diabetes-Medikamente auf dem Markt, die dieses Protein aktivieren. Jedoch helfen sie nicht allen Patientinnen und Patienten und sind mit Nebenwirkungen behaftet. Dass MikroRNA-27b bei Diabetes vermehrt im Fettgewebe gebildet wird, lässt vermuten, dass sie auch eine Rolle bei Diabetes spielt und damit ein neues Wirkstoffziel anbietet. Weiters wurde die MikroRNA-30c identifiziert, die die Fettzellbildung über ein Protein steuert, das vom Fettgewebe sekretiert wird (ein sogenanntes Adipokine) und nachweislich Einfluss auf die Entstehung von Diabetes hat. Diese MikroRNA-

thus to sustain the capacity of adipose tissue to store fatty acids.

As part of the Austrian Genome Research Program GEN-AU, the regulatory ncRNAs project revealed microRNA-27b to be the first ncRNA with inhibitory effect on human fat cell development. On the molecular level, it was demonstrated that microRNA-27b blocks the key factor in fat cell development (PPAR γ). As PPAR γ is known to increase the adipose tissue capacity, there are diabetes drugs on the market which activate this protein. Unfortunately, these drugs do not help all diabetes patients and also have adverse side effects. Since microRNA-27b has been found at elevated levels in the adipose tissue in diabetics, this suggests that it also plays a role in diabetes and thus can be seen as a novel drug target. Furthermore, it was discovered that microRNA-30c controls fat cell development via a protein that is secreted by the adipose tissue, and thus referred to as adipokine, and has been shown to influence the development of diabetes. This microRNA-mediated regulation of adipokines could further the treatment for adiposity and diabetes. In this context, the interdisciplinary joint project NANO-FAT, in collaboration with the Austrian Academy



© TU Graz/Institut für Genomik und Bioinformatik

Steuerung eines Adipokins könnte sowohl für Adipositas als auch für Diabetes therapeutisch hilfreich sein. Dazu wird im Verbundprojekt NANOFAT, das vom Land Steiermark gefördert wird, in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit der Akademie der Wissenschaften und der Medizinischen Universität Graz an einem gezielten Wirkstofftransport in Fettzellen gearbeitet.

Erst vor Kurzem wurde entdeckt, dass nicht nur Neugeborene, sondern auch Erwachsene braunes Fettgewebe besitzen, das mittels massiver Energieverbrennung Körperwärme bildet. Gelänge es, Teile des „normalen“ weißen Fettgewebes in braunes umzuwandeln und zu aktivieren, könnten überschüssige Fettablagerungen quasi verbrannt werden – ein völlig neuer therapeutischer Ansatz im Kampf gegen Fettleibigkeit und Diabetes. In Zusammenarbeit mit Forschern aus Nizza in Frankreich konnte kürzlich erstmals ein menschliches Zellmodell etabliert werden, an dem sich die Umwandlung von energiespeichernden weißen in energieverbrennende braune Fettzellen studieren lässt. Im soeben gestarteten europäischen EU-Großprojekt „DIABAT“ wird die Umwandlung von weißem in braunes Fettgewebe für die Bekämpfung von Diabetes tiefergehend erforscht.

Neben Publikationen konnte auch eine Patentanmeldung durchgeführt werden, die auf alle 143 Patent-Cooperation-Treaty-Länder ausgeweitet wurde. Die Forschungsergebnisse des „RNA-Biologie“-Teams wurden mit dem „TU Graz PhD Award 2011“, mit dem „Schmiedl Research Award 2011“ der Stadt Graz, als Siegerprojekt des Science Park Graz Ideenwettbewerbs 2012, und mit dem „DSM Science & Technology Award 2012“ ausgezeichnet.

► <http://genome.tugraz.at/rnabiology/rnabiology.shtml>

of Sciences and the Medical University of Graz, and which is funded by the Styrian Government, aims at a fat cell specific drug delivery and targeting.

Owing to very recent data, not only newborns but also adults possess brown fat tissue, which the body uses to produce heat. If it were possible to transform parts of “normal” white fat tissue into brown fat and to activate it, excess fat deposits could be burnt off – a fundamentally new therapeutic avenue in fighting obesity and diabetes. In cooperation with researchers from Nice, France, a cellular human model has recently been developed in which, for the first time, it is possible to study this transformation of energy-storing white fat into energy-burning brown fat cells. In the recently launched large EU project, DIABAT, the transformation of white fat into brown adipose tissue is being investigated for the treatment of diabetes.

The success of this work has not just been reflected in academic peer-reviewed publications but also in a patent application which has been extended to all 143 PCT countries. Furthermore, due to its research results, the RNA Biology group has been awarded the Graz University of Technology PhD Prize 2011, the Friedrich Schmiedl Research Prize 2011, and the DSM Science & Technology Prize 2012, and was also the winning project of the Science Park Graz Ideas Competition 2012.

► <http://genome.tugraz.at/rnabiology/rnabiology.shtml>

Abb. 3: Projekte der Forschungsgruppe „RNA-Biologie“:

DNA-Chip-basierte Identifizierung von MikroRNAs im GEN-AU-Programm Phase 2; Bestimmung der Funktion von MikroRNAs im GEN-AU-Programm Phase 3, Drug Delivery & Targeting im NANOFAT-Verbundprojekt des Landes Steiermark, Rekrutierung brauner Fettzellen zur Bekämpfung von Diabetes im EU-Projekt DIABAT des 7. Rahmenprogramms mit 20 Partnern.

Fig. 3: Projects of the research group RNA Biology: DNA chip-based identification of microRNAs in the GEN-AU program phase 2; functional characterization of microRNAs in the GEN-AU program phase 3; drug delivery and targeting in the collaborative project NANOFAT of the Styrian Government; recruitment of brown adipocytes to fight diabetes within the European FP7 Project DIABAT comprising 20 partners.

Organaktivitäten im Schüttelkolben: Rekombinante menschliche Enzyme für die Pharmaindustrie

Organ Function in Shake Flasks: Recombinant Human Enzymes for the Pharmaceutical Industry

Margit Winkler



Margit Winkler ist Senior Researcher am Austrian Centre of Industrial Biotechnology (acib GmbH) und Lektorin an der TU Graz. Der rote Faden in ihrer Forschung ist die Biokatalyse: Schon seit der Diplomarbeit beschäftigte sie sich mit Nitril-hydrolysierenden Enzymen, arbeitete während eines Postdoc-Aufenthalts in Schottland mit der Fluorinase und beschäftigt sich derzeit hauptsächlich mit Oxidoreduktasen.

Margit Winkler is senior researcher at the Austrian Centre of Industrial Biotechnology and lecturer at Graz University of Technology. Her research interest is focused on biocatalysis. Early experience in nitrile hydrolyzing enzymes was expanded by a post-doc year working on the fluorinase enzyme and, recently, several projects on oxidoreductases.

In Zusammenarbeit mit zwei Firmenpartnern entwickelt das Kompetenzzentrum acib einen neuen und verlässlichen Zugang zu authentischen Arzneimittelmetaboliten.

Die pharmazeutische Industrie entwickelt ständig neue Arzneimittelkandidaten, um die Behandlungsmöglichkeiten unserer Ärztinnen und Ärzte zu erweitern und Krankheiten effizient behandeln zu können bzw. um unsere Gesundheit zu verbessern. Was aber passiert mit pharmazeutischen Wirkstoffen im menschlichen Körper? Die Verbindungen entfalten einerseits ihre gewünschte Wirkung, andererseits werden sie metabolisiert, damit sie schneller ausgeschieden werden können. Neben Reduktasen/Dehydrogenasen und Hydrolasen kennt man derzeit fünf verschiedene oxidative Enzymklassen, die für die erste Stufe der Metabolisierung verantwortlich sein können: Cytochrom-P450-Enzyme (CYPs), Flavin-Monooxygenasen (FMOs), Monoamin-Oxidasen (MAOs), Aldehyd-Oxidase (AO) und Xanthin-Oxidase (XO). Welches dieser Enzyme letztendlich einen bestimmten Wirkstoff metabolisiert, hängt hauptsächlich von der chemischen Struktur desselben ab. In den letzten Jahren hat sich die Forschung hauptsächlich mit der CYP-Familie beschäftigt. Vergleichsweise wenig Aufmerksamkeit richtete sich auf die anderen vier Enzymklassen, auf die sogenannten nicht-CYP-metabolisierenden Enzyme (NCMEs). In Zusammenarbeit mit F. Hoffmann LaRoche und Novartis widmen wir uns derzeit diesen Enzymen. Das Projekt wird im K2-Zentrum acib bearbeitet, an dem die TU Graz ein wesentlicher Miteigentümer ist.

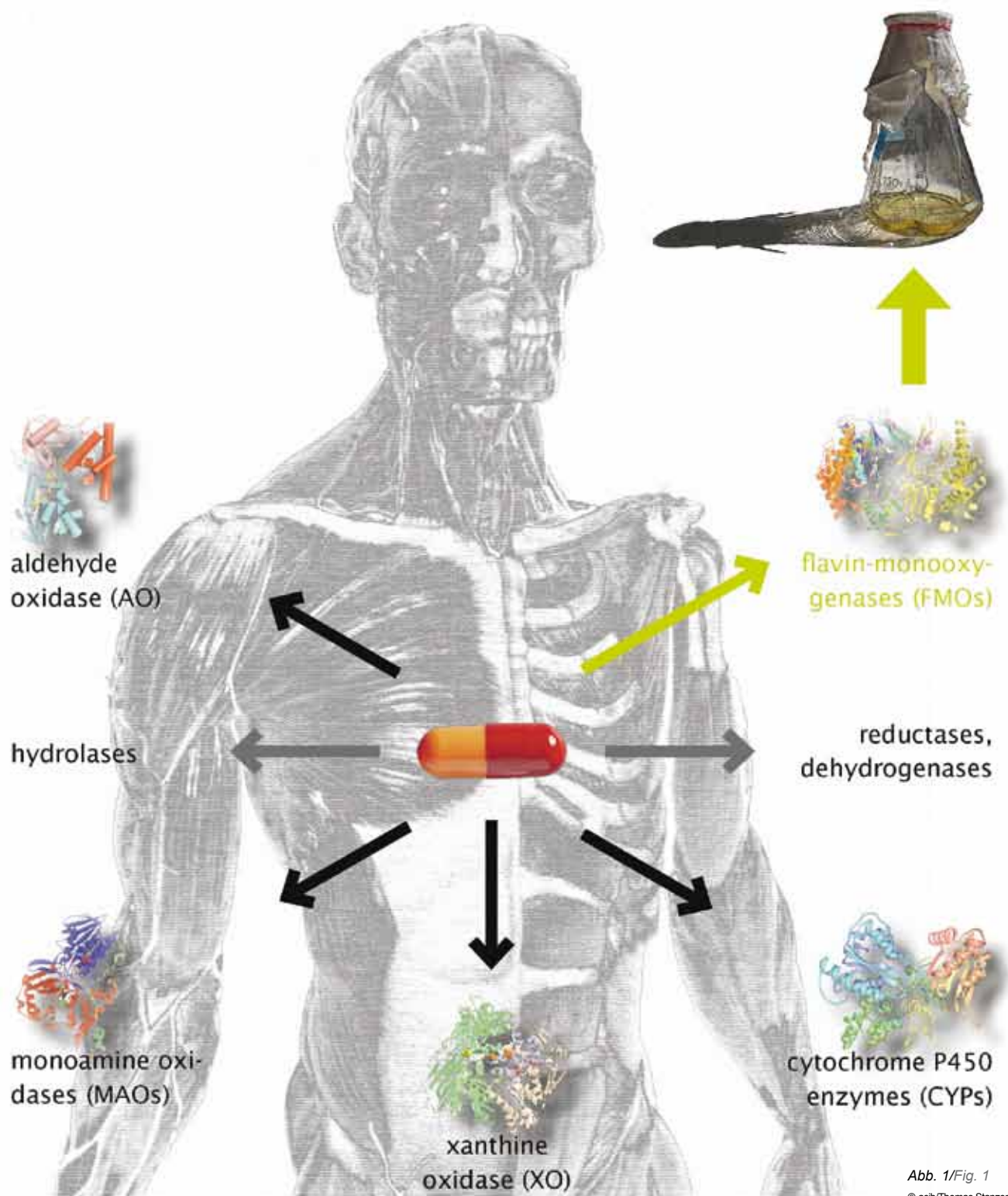
Im Zuge der Entwicklung eines neuen Wirkstoffs braucht man authentische Proben der potenziellen Metaboliten für Strukturaufklärung, Aktivitätstests und auch für die Beurteilung ihrer Toxizität *in vitro*. Früher mussten Chemikerinnen/Chemiker und Pharmakologinnen/Pharmakologen die Struk-

A collaboration between the competence centre acib and two company partners has led to a new and trustworthy approach to the production of authentic drug metabolites.

The pharmaceutical industry is constantly developing new drug candidates to expand the existing toolbox of doctors to restore or improve health. But what happens to the so-called active pharmaceutical ingredients (APIs) in human beings? The compounds are recognized as foreign to the body and, in addition to their desired function, they are metabolized in order to remove them from the system.

Today, besides reductases/dehydrogenases and hydrolases, five enzyme classes of oxidative enzymes are known to be responsible for the first step of this metabolism: cytochrome P450 enzymes (CYPs), flavin-monooxygenases (FMOs), monoamine oxidases (MAOs), aldehyde oxidase (AO) and xanthine oxidase (XO). Which enzyme is the main metabolizer is strongly dependent on the chemical structure of the compound. In recent years, the CYP family in particular has been the focus of research and has been extensively studied. Less attention has been paid to the so-called non-CYP drug metabolizing enzymes (NCMEs). These enzymes are the focus of a current collaboration with F. Hoffmann LaRoche and Novartis in the K2 center acib, where Graz University of Technology is a major stakeholder.

In the course of the drug development process, it is routinely necessary to prepare drug metabolites which resemble exactly the structure of the metabolites produced by the human body. These metabolites are needed for structural elucidation, activity tests and also for *in vitro* toxicology assessment. In the past, pharmacologists and chemists predicted potential metabolites of a new drug and were then often forced to synthesize them by complicated multi-step routes. This was



tur der möglichen Metaboliten vorhersagen. Für die Herstellung der entsprechenden Verbindungen mit klassischen chemischen Methoden brauchte man häufig vielstufige – d. h. zeitintensive und teure – Syntheserouten. Im schlimmsten Fall stimmte die vorhergesagte Struktur nicht mit dem menschlichen Metabolit überein – wenn man doch nur den menschlichen Metabolismus im Reagenzglas nachstellen könnte!

Wir streben es an, diese Vision in die Tat umzusetzen: Wir arbeiten daran, eine ganze Palette

not only very time consuming but also expensive and sometimes it turned out that the predicted structures were not the desired metabolites. How ingenious would it be to mimic human metabolism in a test-tube?

We set out to explore the possibility of using human non-CYP drug metabolizing enzymes *in vitro* by creating a collection of these enzymes in an inexpensive microbial host such as *E. coli*. The ultimate goal is to have each human metabolizing enzyme as a catalyst ready from the shelf (or

Abb. 1: Was passiert mit pharmazeutischen Wirkstoffen im menschlichen Körper?

Fig. 1: What happens to the so-called active pharmaceutical ingredients (APIs) in human beings?



Literatur/References:

Steven Hanlon, Andrea Camattari, Sandra Abad, Anton Glieder, Beat Wirz, Matthias Kittelmann, Stephan Lütz, Margit Winkler; Expression of Recombinant Human Flavin Monooxygenase and Moclobemide N-oxide Synthesis on Multi-mg Scale. Chem. Commun. 2012.

nicht-CYP-metabolisierender Enzyme in günstigen mikrobiellen Systemen – wie z. B. *E. coli* – verfügbar zu machen. Das große Ziel ist es, jedes einzelne Enzym aus dem menschlichen Metabolismus (Phase 1) als einfaches Reagens zur Verfügung zu haben, sodass man damit beispielsweise spezielle Funktionen der menschlichen Leber simulieren kann. Die Pharmaindustrie hätte mit dieser „künstlichen Leber“ die Möglichkeit, neue Wirkstoffkandidaten mit allen potenziellen metabolischen Enzymen zu testen und in einer sehr frühen Entwicklungsphase zu wissen, welche Produkte entstehen und welche Enzyme hauptsächlich für deren Entstehung verantwortlich sind. Mit dieser Information und den richtigen Enzymen wäre es dann ein Kinderspiel, genügend Material der richtigen Metabolite für weitere Tests herzustellen.

Um dieses Ziel zu erreichen, haben wir die Gene der NCME-Proteine in Standardvektoren für die Expression in *E. coli* BL21 kloniert und die Zellen transformiert. Das Expressionslevel wurde nach der Anzucht dieser Zellen mittels Gel-Elektrophorese visualisiert. Während einige wenige Enzyme nicht nachgewiesen werden konnten, waren andere in ausreichender Menge vorhanden und zeigten – was natürlich essenziell ist – auch Aktivität für die Oxidation von Testsubstraten.

Viel interessanter als Testsubstrate sind klarerweise echte Wirkstoffe wie zum Beispiel Moclo-

freezer). Single functions of, for example, a human liver would be in each tube and a collection of tubes could be seen as an artificial human liver. Thus, pharmaceutical companies would be able to subject a new drug candidate to all potential metabolizing enzymes at a very early stage of development and to identify which metabolites arise and which enzymes produce them. In a subsequent step, the same enzymes could be used for the production of these metabolites on a preparative scale in order to have access to sufficient metabolite for structural characterization and toxicology studies.

We cloned the genes coding for the desired proteins into a standard *E. coli* vector and transformed them into *E. coli* BL21. After cultivation of the cells, the protein expression was visualized by gel electrophoresis. Although not all of the desired proteins could be detected, some of them showed good expression and, more importantly, good activity for the oxidation of test substrates. Much more interesting than test substrates are, however, real drugs such as, for example, a compound named moclobemide. Moclobemide is a monoamine oxidase A (MAO-A) inhibitor, which is routinely prescribed for depression under names such as Aurorix® or Manerix. Moclobemide's major metabolic pathways include aromatic hydroxylation, C-oxidation, deamination and N-oxidation. The latter was ascribed to FMO activity (see

Abb. 2: FMO katalysiert die N-Oxidation von Moclobemide.

Fig. 2: FMO catalyzed N-oxidation of moclobemide.

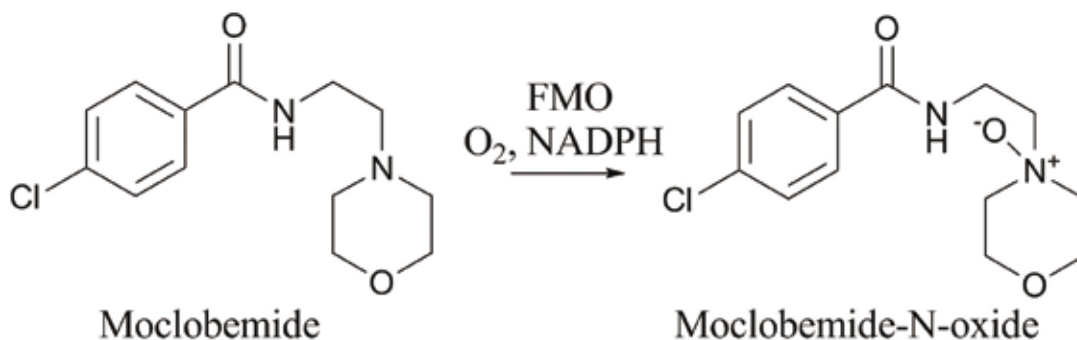




Abb. 3/ Fig. 3

© acib/Thomas Stanzer

bemid. Diese Verbindung ist ein Monoamin-Oxidase-A-Inhibitor (MAO-A) und wird unter dem Namen Aurorix® oder Manerix routinemäßig Patientinnen und Patienten mit Depressionen verschrieben. Moclobemid wird im Körper über verschiedene Wege metabolisiert: aromatische Hydroxylierung, C-Oxidation, Deaminierung und N-Oxidation. Letztere Aktivität hat man FMOs zugeschrieben (Abbildung 2). Laut Literatur sei hFMO3 jene Isoform, die mit hoher Wahrscheinlichkeit die N-Oxidation von Moclobemid katalysiert, da auch Benzydamin (ein anderer Wirkstoff) in menschlichen Leber-Mikrosomen hauptsächlich von hFMO3 oxidiert würde. Auch unsere Ergebnisse zeigten den hFMO3-Stamm als vielversprechend für die Herstellung größerer Mengen von Moclobemid-N-Oxid.

Als „Proof of Concept“ hat unser Unternehmenspartner Roche jenen Stamm im 100L-Maßstab angezüchtet, der rekombinantes humanes FMO3 enthält. Die Biomasse wurde dann verwendet, um 100 mg Moclobemid zu Moclobemid-N-Oxid umzusetzen. Dazu verwendeten wir 50 g Biomasse. Anschließend wurde das Produkt bei unserem zweiten Unternehmenspartner Novartis isoliert, gereinigt und charakterisiert. Bis heute ist dies das erste Beispiel für die Herstellung eines Arzneimittelmetaboliten (65 mg Moclobemid-N-Oxid) im Multi-Milligramm-Bereich durch Verwendung einer rekombinanten humanen Flavin-abhängigen Monooxygenase.

In naher Zukunft widmen wir uns in Graz in erster Linie dem Ausbau der bestehenden Stammsammlung. Unsere Unternehmenspartner testen bereits die bestehenden Stämme an neuen Wirkstoffkandidaten; die Natur dieser Verbindungen wird verständlicherweise vor uns und voreinander geheim gehalten. Die Pharmaindustrie ist sehr wettbewerbsintensiv und jenseits unserer Kooperation sind F. Hoffmann LaRoche und Novartis harte Konkurrenten.

Fig. 2), and hFMO3 was postulated to be the most likely isoform responsible for this activity due to strong correlation with benzydamine oxidation activity in human liver microsomes – all this was known from literature. A screening for moclobemide oxidation of our new strains indeed revealed hFMO3 as the most promising strain for moclobemide-N-oxide preparation.

As a proof of concept, our company partner Roche produced the microbial strain that contains recombinant human FMO3 on the 100L scale. Biomass was then used to metabolize moclobemide. To this end we used 50g of biomass to convert 100 mg of moclobemide. Subsequently, the product was isolated, purified and characterized in the laboratories of our second company partner Novartis. Finally, we obtained 65 mg of the desired metabolite. To date, this is the first example of a multi-mg preparation of a drug metabolite using a recombinant human flavin monooxygenase.

In the near future, the team in Graz will mainly expand the existing strain collection. Our company partners are already using the strains to metabolize new drug candidates. The nature of these compounds is understandably a company secret since the companies themselves are operating in a very competitive field. Beyond the boundaries of our collaboration, F. Hoffmann LaRoche and Novartis are, after all, competitors.

Abb. 3: Schüttelkolben für die Produktion rekombinanter humaner Enzyme.

Fig. 3: Shake flask for the cultivation of recombinant human Enzymes.

Das Forschungsprojekt wird im Rahmen des FFG-Förderprogramms COMET vom Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung, Bundesministerium für Verkehr, Innovation und Technologie, der Steirische Wirtschaftsförderung (SFG), der Standortagentur Tirol und der Technologieagentur der Stadt Wien (ZIT) unterstützt.

This work has been supported by the Federal Ministry of Science and Research, the Federal Ministry of Transport, Innovation and Technology, the Styrian Business Promotion Agency (SFG), the Standort Agentur Tyrol and the Technology Promotion Agency of the City of Vienna.



Knallgasbakterien: Mit „explosiver Kraft“ den Spieß umdrehen – CO₂ als Rohstoff und nicht als belastender Müll

Knallgas Bacteria: Harnessing the Explosive Power of Bacteria – CO₂ as Raw Material instead of Undesirable Waste

Petra Köfinger, Zalina Magomedova



Petra Köfinger studierte Mikrobiologie an der Karl-Franzens-Universität in Graz. Nach ihrer Dissertation an der Karl-Franzens-Universität arbeitet sie nun als Universitätsassistentin am TU Graz-Institut für Molekulare Biotechnologie. Der Fokus ihrer Forschung liegt auf der Entwicklung des Knallgasbakteriums *Ralstonia eutropha* als Zellfabrik.

Petra Köfinger studied microbiology at Karl-Franzens-University Graz. After her doctoral thesis at KFU Graz she started to work as a scientific assistant at the Institute of Molecular Biotechnology. The research focus is on the development of the knallgas bacterium *Ralstonia eutropha* as a cell factory.

Knallgasbakterien können effizient Kohlendioxid als Nahrungsquelle nutzen, wobei sie die dazu benötigte Energie aus der biologischen „Verbrennung“ von Wasserstoff gewinnen. Damit ist eine ausgezeichnete Basis vorhanden, um das umweltbelastende CO₂ als Rohstoff für die biotechnologische Herstellung von chemischen Substanzen aller Art zu nutzen. Ein Forschungsprojekt aus dem Doktoratskolleg „Molekulare Enzymologie“ widmet sich genau dieser Thematik.

Die massive Freisetzung von CO₂ durch die immer noch wachsende Nutzung von fossilen Rohstoff- und Energieträgern hat zu bereits sichtbar gewordenen Einschnitten im Gleichgewicht der Natur geführt. Heute beträgt die weltweite CO₂-Emission, die hauptsächlich auf der Verbrennung von fossilen Rohstoffen beruht, 8,7 Gigatonnen Kohlenstoff pro Jahr.¹ Die CO₂-Konzentration in der Atmosphäre ist seit Beginn der Industrialisierung um mehr als ein Drittel gestiegen (von 280 ppm auf 386 ppm¹). Die klimatischen Folgen dieser steigenden CO₂-Konzentrationen in der Atmosphäre machen sich durch Klimaerwärmung, Erhöhung des Meeresspiegels und durch eine Ansäuerung der Meere bemerkbar. Das ist unbestritten erkannt worden und es wurden nicht zuletzt internationale Vereinbarungen abgeschlossen, um diese Spirale zu durchbrechen. Diese haben in einigen Bereichen zwar Erfolge gebracht, sind aber zum größten Teil noch recht zahnlos. Forschung und Technologieentwicklung haben sich daher zunehmend mit Fragen der Gewinnung von Energie, Rohstoffen und Produkten aus „erneuerbaren“ Quellen beschäftigt. Viele Staaten haben in den letzten Jahren großzügig geförderte Projekte zur Gewinnung von z. B. Bioethanol, Biodiesel, Biogas als Energieträger und von verschiedenen durch Fermentation gewonnenen organischen Säuren und Alkoholen als Chemie-

Knallgas bacteria (also known as hydrogen-oxidising bacteria) can efficiently use carbon dioxide as a food source; they gain their necessary energy from the biological “combustion” of hydrogen. This is an excellent basis for the environmentally damaging CO₂ to be used as feedstock for the biotechnological production of a variety of chemical substances. A research project including a PhD thesis in the framework of the PhD program (DK) Molecular Enzymology examines this issue.

The massive release of CO₂ caused by the still increasing use of fossil fuels and fossil energy resources has already had significant effects on nature. Today, global CO₂ emission, which is mainly based on the combustion of fossil fuels, is about 8.7 gigatons of carbon per year.¹ Since the beginning of the industrial revolution, the burning of fossil fuels has contributed to the increase in carbon dioxide in the atmosphere from 280 ppm to 386 ppm¹. The climatic consequences of increasing CO₂ concentrations in the atmosphere are global warming, rising sea levels and noticeable acidification of the oceans. To prevent the effects of increasing CO₂ concentration, international agreements have been made which are not proving particularly successful.

Research and technology development are increasingly concerned with issues of production of energy, raw materials and products made from “renewable” sources. Many countries in recent years have been generously funding projects for the production of e.g. bioethanol, biodiesel and biogas as energy carriers made from organic acids and alcohols gained from different fermentation processes. All these approaches mainly focus on the use of herbal products, but nevertheless they have their drawbacks. They require intensive cultivation of energy crops and raw materials, which in turn leads to a shortage of high

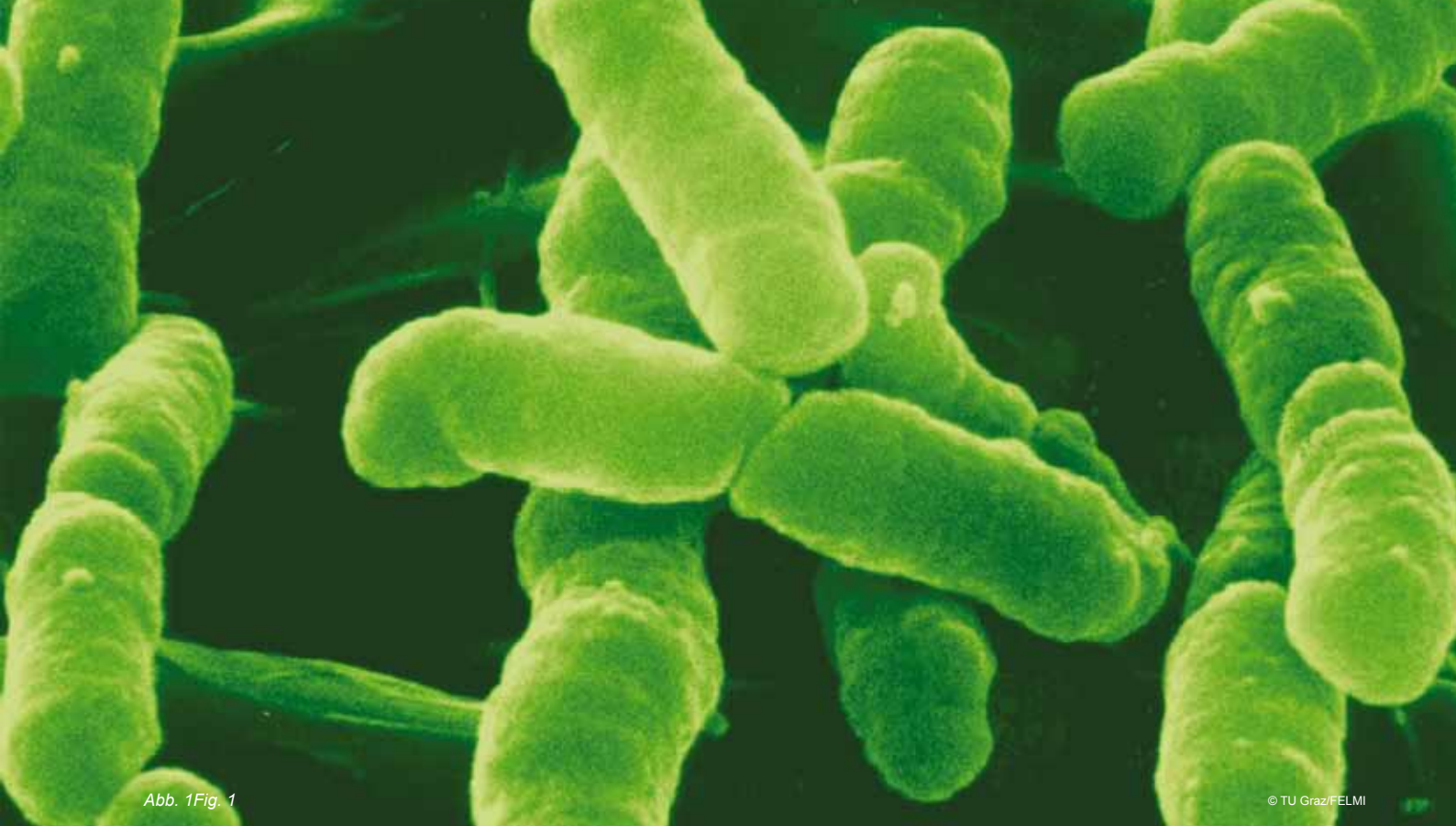


Abb. 1 Fig. 1

© TU Graz/FELMI

Rohstoffe gestartet. Alle diese Ansätze sind vorwiegend auf die Nutzung von pflanzlichen Produkten fokussiert, wobei ebenfalls Grenzen zutage getreten sind. Diese Ansätze erfordern Intensivkulturen von Energie- und Rohstoffpflanzen, was zu einer Knappheit an hochwertigen landwirtschaftlichen Flächen und zu einer verstärkten Auslaugung der Böden führt. Das heißt, diese Böden würden nicht mehr für die Lebensmittelversorgung der Weltbevölkerung zur Verfügung stehen, und dies bei steigender Bevölkerungszahl und drastischem Nahrungsmittelmangel für große Teile der Menschheit. Ein weiterer biotechnologischer Ansatz ist die Verwertung und Fixierung von CO₂ durch Mikroalgen. Da jedoch bei der biochemischen Photosynthese nur ein geringer Teil der Lichtenergie genutzt werden kann und zudem in Intensivkulturen noch technische Probleme bestehen, die notwendigen großen Einstrahlflächen zu generieren, sind diese Verfahren durch extrem schlechte Wirkungsgrade gehandicapt. Chemisch-physikalische Ansätze, um überschüssiges Kohlendioxid zu verflüssigen und dann in geeigneten Lagerstätten unterzubringen,² sind auch eher nur als „Zwischenlösung“ zu kategorisieren.

In unseren Forschungsarbeiten verfolgen wir einen neuen Ansatz. Knallgasbakterien können effizient Kohlendioxid als Nahrungsquelle nutzen, wobei sie die dazu benötigte Energie aus der biologischen „Verbrennung“ von Wasserstoff gewinnen. Der Vorteil dieses Ansatzes ist, dass

quality agricultural land and increased soil depletion. In short: in times of rising population figures and increasing food deficiency, these areas would not be available to supply food for the world's population. Another biotechnological approach is the recovery and fixation of CO₂ by microalgae. However, in biochemical photosynthesis just a small part of the light energy can be used. Furthermore, there are still technical problems with their intensive cultivation, which handicaps this process. Physical-chemical approaches for the removal of excess carbon dioxide in liquid form, where it is pressed into appropriate deposits,² are more likely to provide interim solutions.

In our research project we are pursuing a new approach. Knallgas bacteria are able to use carbon dioxide efficiently as a food source and the necessary energy is gained through the biological “combustion” of hydrogen. The advantage of this process is that hydrogen can be made available from any kind of primary energy through electric energy (water, wind, solar energy). This is an excellent basis for using the environmentally damaging CO₂ as a raw material for biotechnological production of chemical substances of all kinds. In our work we use the facultative chemolithoautotrophic knallgas bacterium *Ralstonia eutropha* (new name *Cupriavidus necator*). It can grow on conventional substrates like sugar and has been employed for many years in research projects for the biotechnological production of biological de-

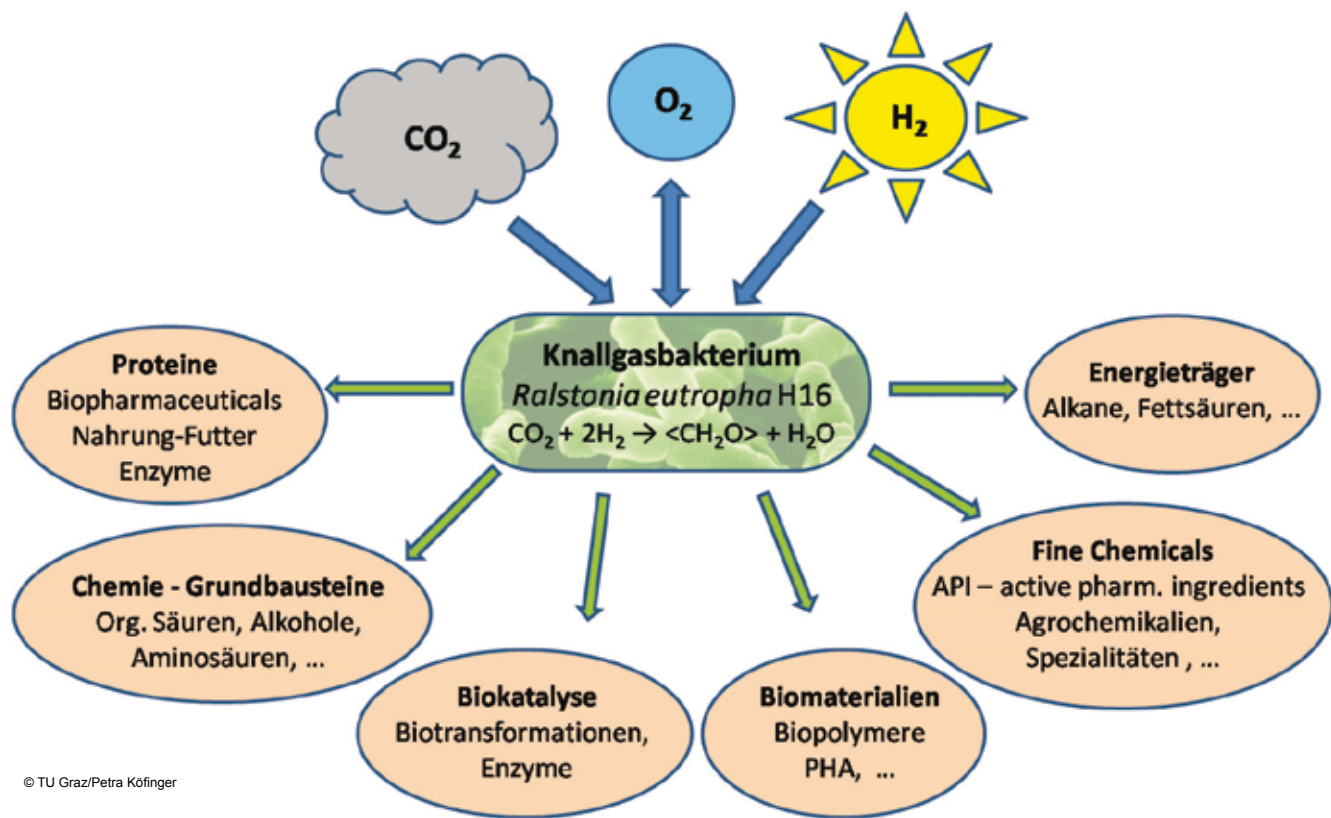


Zalina Magomedova studierte Genetik und Molekularbiologie an der Staatlichen Universität Sankt Petersburg in Russland. Seit 2010 arbeitet sie an ihrer Dissertation im Rahmen des DK „Molecular Enzymology“ am Institut für Molekulare Biotechnologie.

Zalina Magomedova studied genetics and molecular biology at Saint-Petersburg State University, Russia. Since 2010 she has been completing her PhD research in the Molecular Enzymology DK program at Institute of Molecular Biotechnology.

Abb. 1: Elektronenmikroskopische Aufnahme des Knallgasbakteriums *Ralstonia eutropha* H16.

Fig. 1: Electron microscope photograph of the knallgas bacterium *Ralstonia eutropha* H16.



© TU Graz/Petra Köfinger

Abb. 2: Schematische Darstellung des Ziels dieses Projekts:

Knallgasbakterien mithilfe der modernen Biotechnologie dahingehend zu verändern, dass sie als effiziente Zellfabriken zur Herstellung verschiedenster organischer Verbindungen eingesetzt werden können.

Fig. 2: Schematic representation of the project aim: To alter knallgas bacteria using modern biotechnology so that it can be used as an efficient cell factory for the production of a variety of organic compounds.

Wasserstoff über elektrische Energie im Prinzip aus jeder Art von Primärenergie (Wasser, Wind, Solarenergie) verfügbar ist. Damit ist eine ausgezeichnete Basis vorhanden, um das umweltbelastende CO₂ als Rohstoff für die biotechnologische Herstellung von chemischen Substanzen aller Art zu nutzen. In unseren Arbeiten verwenden wir das fakultativ chemolithoautotrophe Knallgasbakterium *Ralstonia eutropha* (neuer Name *Cupriavidus necator*). Es kann auch auf Basis konventioneller organischer Substrate wie Zucker wachsen. An der TU Graz wird damit seit Langem an Forschungsprojekten zur biotechnologischen Produktion von biologisch abbaubaren Kunststoffen gearbeitet.

Ziel unseres Projekts ist, die molekularen Grundlagen dieses Bakteriums genau zu studieren, um darauf aufbauend durch „Zell-Engineering“ effiziente „Zellfabriken“ zur Herstellung verschiedenster organischer Verbindungen wie Basis- und Feinchemikalien für die chemische Industrie, aber auch zur Herstellung von Verbindungen, die als Energieträger dienen („Biotreibstoffe“), zu entwickeln. Derzeit werden im Hinblick auf solche Anwendungen Expressionsvektoren für gentechnische Modifikationen entwickelt sowie Enzyme, die für die Entwicklung spezifischer Zellfabriken benötigt werden, studiert.

Die Knallgasbakterien sind nicht nur hinsichtlich der Fixierung von CO₂ interessant. Aufgrund ihrer Fähigkeit, Wasserstoff als Energieträger zu nutzen,

gradable polymers at Graz University of Technology.

The main aim of our project is to study the molecular basics of this bacterium and, using these results, construct cell factories using cell engineering. These cell factories are used for the production of different organic compounds, such as basic and fine chemicals, for the chemical industry and for the production of compounds which serve as energy carriers (biofuels). Currently, a set of expression vectors for genetic modifications are being developed, and we are also working on enzymes which are needed for the development of specialized cell factories.

Knallgas bacteria have attracted great interest due to their ability to fix carbon dioxide and use hydrogen as a sole source of energy. These properties allow them to be used in reduction reactions with various organic molecules. The goal in the first project phase is the development of cell factories for “bioreduction”. In a first step, the high diversity of oxido-reductase enzymes is analyzed and characterized using modern molecular biology and genome research tools. By using the genes coding for such enzymes, biocatalysts on the basis of living cells are created. The reaction performed in this environment is a selective reduction of organic molecules with the help of molecular hydrogen.

Future work is to continue the research in the context of an interdisciplinary project and to use

können sie auch sehr effizient Reduktionsreaktionen an unterschiedlichen organischen Molekülen durchführen. Die Ziele in der ersten Projektphase sind vorerst auf die Entwicklung von Zellfabriken zur „Bio-reduktion“ ausgerichtet. In den derzeit durchgeführten Arbeiten wird die in diesem Bakterium vorhandene außerordentlich hohe Diversität von Enzymen, die in Reduktionsreaktionen beteiligt sind, mittels moderner Methoden der Molekularbiologie und Genomforschung erfasst und charakterisiert. Mithilfe der für solche Enzyme codierenden Gene werden Biokatalysatoren auf Basis lebender Zellen geschaffen, mit denen selektive Reduktionen an organischen Molekülen durchgeführt werden. Dabei kann molekularer Wasserstoff direkt zur Reduktion eingesetzt werden. Die große Zukunftsvision ist, die begonnenen Arbeiten in einem größeren transdisziplinären Projektrahmen weiterzuführen und Knallgasbakterien als Plattform für die Rückgewinnung von CO₂ zu entwickeln. Wasserstoff ist bereits als chemischer Energiespeicher entwickelt, hat jedoch Grenzen bezüglich des Transports und kann daher nicht gut als mobiler Energieträger genutzt werden. Durch den Einsatz der Knallgasbakterien ist es möglich, die chemische Energie unter gleichzeitiger Fixierung von CO₂ in organische Substanzen, die als Rohstoff und Energieträger genutzt werden können, zu überführen.

knallgas bacteria as a platform to recover CO₂. Hydrogen has already been developed as a chemical energy storage material; however it has its limitations with respect to transport and is not completely suitable for use as a mobile energy source. By using knallgas bacteria, it is possible through the fixation of CO₂ to convert the chemical energy into organic substances which can then be used as a raw material and energy source.

Literatur/References:

¹ According to the World Meteorological Organisation, WMO Greenhouse Gas Bulletin 2009.

² Deutsche Physikalische Gesellschaft: „Klimaschutz und Energieversorgung in Deutschland 1990–2020“, Bad Honnef 2005.

DK Molekulare Enzymologie

Das Doktoratskolleg (DK) Molekulare Enzymologie hat sich zum Ziel gesetzt, die begabtesten Studierenden aus dem Bereich der molekularen Biowissenschaften für eine internationale wissenschaftliche Karriere vorzubereiten. Das Ausbildungsprogramm beinhaltet interdisziplinäre Workshops, Seminare sowie eine Reihe von Kursen zur Vermittlung wichtiger Labortechniken. Ein zentraler Teil des Programms ist die Internationalität: Die Studierenden müssen einen Teil ihrer Forschungstätigkeit in einem ausländischen Partnerlabor durchführen. Ein Teilaspekt dieses Projekts „Knallgasbakterien: Mit ‚explosiver Kraft‘ den Spieß umdrehen – CO₂ als Rohstoff und nicht als belastender Müll“ wird im Rahmen des DK als Grundlagenforschungsprojekt durchgeführt.

DK Molecular Enzymology

The Molecular Enzymology PhD program (DK) has set itself the goal of preparing the most talented students in the field of molecular life sciences for an international academic career. The disciplinary training program includes workshops, seminars and a number of courses to convey important laboratory techniques. A central part of the training program is its international approach: students need to perform some of their research in a foreign partner laboratory. The project “Knallgasbakterien: Mit ‘explosiver Kraft’ den Spieß umdrehen – CO₂ als Rohstoff und nicht als belastender Müll (Knallgas Bacteria: Harnessing the Explosive Energy of Bacteria – CO₂ as Raw Material instead of Undesirable Waste)” is a basic research project carried out as part of the DK program.

Fünf zukunftssträchtige Bereiche in Forschung und Lehre bilden den unverwechselbaren Fingerabdruck der TU Graz auf dem Weg zur Exzellenz. Diese Fields of Expertise sind Kompetenzbereiche, die zu einzigartigen Markenzeichen der TU Graz im 21. Jahrhundert werden sollen. Gestärkt werden die Fields of Expertise durch thematisch neue Professuren und Investitionen sowie intensive Zusammenarbeit mit Industrie und Wirtschaft in Form von zahlreichen gemeinsamen Beteiligungen an wissenschaftlichen Kompetenzzentren und Forschungsnetzwerken. Kooperationen mit wissenschaftlichen Partnereinrichtungen wirken als weiterer Motor zum Erfolg.

Five areas with a promising future in research and teaching go to form the unmistakable fingerprint of Graz University of Technology on its path to excellence. These fields of expertise will become distinctive hallmarks of Graz University of Technology in the 21st century. They will be strengthened by thematically new professorships and investments as well as intensive co-operation with industry and business in the form of numerous shared participations in scientific competence centres and research networks. Cooperations with scientific partner institutes represent a further dynamo to success.



Advanced Materials Science



Human- & Biotechnology



Information, Communication & Computing

FOE

Fields of Expertise

Mobility & Production



Sustainable Systems



Impressum: Eigentümer: TU Graz. Herausgeber: Vizerektor für Forschung. Chefredaktion: Ines Hopfer-Pfister, Büro des Rektorates – Kommunikation (Leitung: Ursula Tomantschger-Stessl). E-Mail: TU-research@tugraz.at, Redaktionsadresse: TU Graz, Büro des Rektorates – Kommunikation, Rechbauerstraße 12/I, 8010 Graz. Gestaltung/Layout: Christina Fraueneder. Satz: B&R Satzstudio, A. R. Reinprecht. Druck: Medienfabrik Graz. Auflage: 4.300 Stück. Wir danken den Autorinnen und Autoren für die Bereitstellung der Texte und Fotos. Geringfügige Änderungen sind der Redaktion vorbehalten. TU Graz *research* erscheint zweimal jährlich.

► www.tugraz.at/research-journal

ISSN 2074-9643

© Verlag der Technischen Universität Graz 2012, www.ub.tugraz.at/Verlag