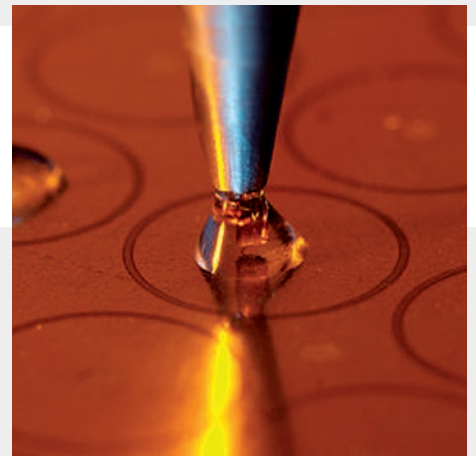
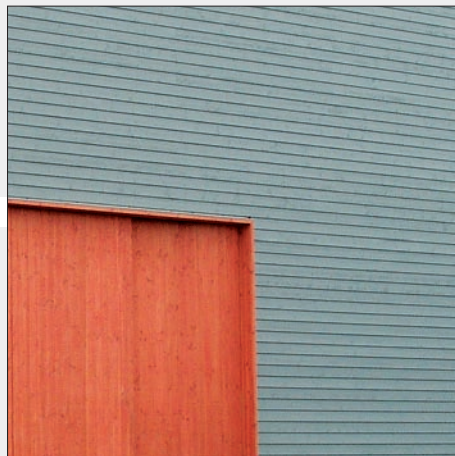




Fraunhofer Institut
Grenzflächen- und
Bioverfahrenstechnik

Jahresbericht *Annual Report* 2006 / 07

2006 2007



Kurzprofil / Profile

Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB

Fraunhofer Institute for Interfacial Engineering and Biotechnology
Nobelstraße 12
70569 Stuttgart
Germany

Tel.: +49 (0) 7 11 / 970-40 01
Fax: +49 (0) 7 11 / 970-42 00
info@igb.fraunhofer.de

www.igb.fraunhofer.de

Institutsleitung / Director

Prof. Dr. Herwig Brunner

Tel.: +49 (0) 7 11 / 970-40 00
herwig.brunner@igb.fraunhofer.de

Das Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB entwickelt und optimiert Verfahren und Produkte in den Bereichen

Funktionale Grenzflächen für Technik und Medizin:

Molekular definierte Oberflächen, ultradünne Schichten, biomimetische und biofunktionale Oberflächen, Nanobiotechnologie, Nanopartikel, Carbon-Nanotubes, Membranen.

Tissue Engineering für Medizintechnik, Diagnostik, Medikamentenentwicklung und individuelle Therapie:

3-D organoide humane Testsysteme, Biokompatibilitätstestung, autologe Transplantate und Zelltherapie, Zellsortierung, GMP-Herstellung von Tissue-Engineering-Produkten.

Molekulare Biotechnologie für Pharma und Diagnostik:

Infektions- und Wirkstoffforschung, Assayentwicklung, Biochip-Technologien (Genomics und Proteomics), Proteinexpression.

Industrielle / Weiße Biotechnologie:

Enzymscreening, Enzymoptimierung, Biotransformation, Fermentation und Downstream Processing, Naturstoffproduktion (Proteine, Nutraceuticals), z. B. mit Mikroalgen.

Nachhaltige Bioverfahrenstechnik für Industrie, urbane Infrastruktur und Umwelt:

Verwertung organischer Roh-, Rest- und Abfallstoffe, Biogasgewinnung, Abwasserreinigung und urbanes Wassermanagement.

The Fraunhofer Institute for Interfacial Engineering and Biotechnology IGB develops and optimizes processes and products in the fields of

Functional interfaces for industry and medicine:

Molecularly defined and smart surfaces, ultra-thin layers, biomimetic and biofunctional surfaces, nanobiotechnology, nanoparticles, carbon nanotubes, membranes.

Tissue engineering for medical technology, diagnostics, drug development and regenerative medicine:

3D organoid human test systems, biocompatibility testing, autologous transplants, cell sorting and cell therapy, GMP-compliant manufacturing of tissue engineering products.

Molecular biotechnology for pharma and diagnostics:

Research in infectious diseases, drug screening, assay development, biochip technologies (genomics and proteomics), protein expression.

Industrial/White biotechnology:

Enzyme screening and optimization, biotransformation, fermentation and downstream processing, production of natural substances (vitamins, nutraceuticals) by microalgae.

Sustainable bioprocess engineering for industry, urban infrastructure, and the environment:

Reprocessing and conversion of organic raw and waste materials, generation of biogas, wastewater purification and urban water management.

Fortsetzung Umschlag hinten

Continued on back cover



Fortsetzung Kurzprofil

Neben der Auftragsforschung bieten wir Ihnen Serviceleistungen in der Analytik, deren Qualität internationalen Standards entspricht. Unsere Prüflabore sind durch die Deutsche Akkreditierungsstelle Chemie (DACH) zertifiziert. Das Fraunhofer IGB besitzt Herstellungserlaubnisse für autologe Knorpel- und Hauttransplantate sowie adulte Stammzellen und bietet die Entwicklung und Produktion von Tissue-Engineering-Produkten nach GMP-Richtlinien an.

Für unsere Leistungen steht das Know-how von derzeit 170 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern zur Verfügung. Über 90 Prozent kommen direkt aus dem technischen und wissenschaftlichen Bereich der Biologie, Chemie, Physik und Ingenieurwissenschaften. Die interdisziplinäre Ausrichtung und die Einbindung des Fraunhofer IGB in ausgezeichnete Forschungsnetzwerke sichern unseren Kunden wissenschaftlich fundierte Ergebnisse.

Unser Ziel ist es, die gewonnenen Forschungsergebnisse in neue industrielle Produkte und Verfahren umzusetzen. Komplettlösungen vom Reagenzglas über die Pilotanlage bis hin zum Engineering in die industrielle Praxis und Großdimension gehören zu unseren Stärken. Zu unseren Kunden zählen industrielle Unternehmen unterschiedlicher Branchen, Kommunen, Bund und Länder. Auch international, insbesondere auf europäischer Ebene und im asiatischen Raum, ist das Fraunhofer IGB präsent.

Brief profile continued

In addition to contract R&D, we offer analytical services of excellent, reliable and constant quality. The Deutsche Akkreditierungsstelle Chemie DACH, an international recognized accreditation body, has certified that analytical methods and test procedures at the Fraunhofer IGB fulfil international quality requirements. Fraunhofer IGB was granted manufacturing authorization for cell therapy products for autologous cartilage, skin and stem cell transplants and offers manufacturing capacity in compliance with GMP (Good Manufacturing Practice) guidelines.

Our offerings draw on the outstanding know-how of our staff, presently numbering 170 employees. Over 90 percent are technicians and scientists from the fields of biology, chemistry, physics, and engineering. The interdisciplinary orientation and the integration of the Fraunhofer IGB in excellent research networks ensure scientifically and technologically founded results for our customers.

Our goal is converting research results into new industrial products and processes. Our strengths are to offer complete solutions from test tube to pilot plant as well as process development and scale-up engineering to industrial dimensions. Among our customers are companies from a variety of industries, local and regional authorities and federal and local governments. The Fraunhofer IGB is also globalizing its strength on the European level as well as in Asia (China, Indonesia, Iran, Japan, Korea) and South America.

Neue
Technologien
für Mensch
und Umwelt

Jahresbericht
Annual Report
2006 / 07

Fraunhofer-Institut für
Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB
Fraunhofer Institute for
Interfacial Engineering and Biotechnology IGB

New
technologies
for health,
the environment
and industry



2006 was again a successful year at the Fraunhofer Institute for Interfacial Engineering and Biotechnology. IGB not only met its objectives, but was able to consolidate and expand its position in its core technologies at both a national and international level.

IGB's scientific and technological competence is reflected not only in an increase in income from industry but particularly by the award of state and national funding for its cogent and convincing concepts of recognized IGB quality. IGB proposals also won over the panels of experts assessing funding applications for Fraunhofer internal programs. Here, topic-based alliances between Fraunhofer institutes attracted particular attention.

Among many other interesting projects described in the annual report below, some particularly outstanding examples merit a brief outline here:

In the field of environmental biotechnology, a project involving the combination of decentralized anaerobic wastewater technology and our water-recycling concept was realized in the German town of Knittlingen, where it has now gone on line. Thus a trendsetting technology has become tangible and can be used as a persuasive marketing argument on a national as well as international level.

In the field of interfacial technology and materials science, IGB is recognized as a trailblazer for nanotechnology. Product visions focussing particularly on medical technology such as the implementation of modified hollow fiber for sepsis therapy in the production scale as well as molecularly imprinted nanoparticles for separation tasks have enjoyed success in their initial industrial applications.

Three-dimensional organoid cell systems (tissue engineering) are a key area in regenerative medicine. IGB has been able to successfully advance development of a vascularized matrix to supply such cellular systems. New applications for skin, intestines and liver were developed, and two further GMP-compliant manufacturing licenses obtained for IGB's industrial partners.

Molecular biotechnology was progressed through new technological developments such as genome-wide expression analysis, which was immediately welcomed by industrial customers. Of particular significance was the completion of the development of beta-interferon for use as a generic drug. This is the first time the Fraunhofer-Gesellschaft, together with its industrial partner, has got the approval by the authorities for market launch.

On the international stage, IGB has further positioned itself with projects in South America, Africa, South and East Asia. Of particular note are project collaborations in China and also in South Korea, where the establishment of a Joint Research Center at Pusan University may be seen as a landmark.

I would like to take this opportunity to extend my warmest thanks to all those who made these successes possible: IGB staff, our collaboration partners in industry and in local and central government, our patrons and sponsors. Our achievements will serve as a yardstick for further increasing our attractiveness and strengthening the confidence in our abilities and in the future.

Prof. Dr. techn. Herwig Brunner

Leitgedanken

Das Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB hat im Jahr 2006 seine Ziele nicht nur erfolgreich erreichen, sondern seine Position in seinen Kerntechnologien national und international festigen und ausbauen können.

Die wissenschaftlich-technologische Kompetenz spiegelt sich nicht nur in einem Ansteigen der Industrieerträge, sondern in diesem Jahr insbesondere durch den Gewinn von Fördermitteln auf Bundes- und Landesebene durch überzeugende Konzepte mit der bereits bekannten Qualität aus dem IGB wider. Auch bei Fraunhofer-internen Programmen konnten die Anträge aus dem IGB die Gutachtergremien überzeugen, wobei vor allem Fraunhofer-Institutsverbünde mit übergreifenden Themenstellungen besondere Aufmerksamkeit gewannen.

Als besonders herausragende Beispiele, welche auch dem nachfolgenden Jahresbericht neben vielen anderen interessanten Projektthemen zu entnehmen sind, seien folgende hier kurz angesprochen:

Im Bereich der Umweltbiotechnologie konnte die dezentrale anaerobe Abwassertechnik, kombiniert mit unserem Wasserrecyclingkonzept, in der Stadt Knittlingen verwirklicht und in Betrieb genommen werden. Damit ist diese zukunftsweisende Technologie für Interessenten anfassbar geworden und kann als überzeugendes Argument in die Akquise eingebracht werden.

Im Bereich der Grenzflächentechnologie und Materialwissenschaft ist das IGB mit Produktvisionen in der Nano(bio)technologie, insbesondere in der Medizintechnik (Implementierung der modifizierten Hohlfaser für die Sepsistherapie in der Produktion) und ersten erfolgreichen Anwendungen der im IGB entwickelten molekular geprägten Nanopartikel als Vorreiter der Nanotechnologie anerkannt.

Für dreidimensionale organoide Zellsysteme (Tissue Engineering) als einem der zentralen Schwerpunkte im Bereich der Regenerationsmedizin wurde am IGB die Entwicklung der vaskularisierten Matrix zur Versorgung solcher Zellsysteme höchst erfolgreich vorangetrieben. Damit wurden neue Anwendungen im Bereich Haut, Darm, Leber erschlossen und für die industriellen Partner des IGB zwei weitere Herstellungserlaubnisse nach GMP-Richtlinien erwirkt.

Die molekulare Biotechnologie konnte mit neuen Technologieentwicklungen, wie z. B. genomweiter Expressionsanalyse, welche sofort auch bei Industrieunternehmen Anklang fand, wie auch insbesondere durch den Abschluss der Entwicklung von beta-Interferon als Generikum weiter vorangebracht werden. Damit gelang es erstmalig, ein aus der Fraunhofer-Gesellschaft stammendes Arzneimittel gemeinsam mit einem industriellen Partner zur Zulassung für den Markt zu bringen.

Auch international hat sich das IGB weiter positioniert mit Projekten in Südamerika, Afrika, Süd- und Ostasien, wobei die Projektkooperationen in China und Korea (hier insbesondere durch die Schaffung eines Joint Research Center mit der Universität Pusan) besonders herausragen.

An diesen Erfolgen haben viele mitgewirkt. Daher sei an dieser Stelle den Mitarbeitern des IGB, unseren Kooperationspartnern in Industrie, Kommunen, Ministerien, unseren Förderern und Promotoren ganz herzlich gedankt. Die Erfolge werden den Anspruch für die Zukunft bestimmen, um damit unsere Attraktivität und das Vertrauen in unsere Fähigkeiten und in die Zukunft weiter zu stärken.



Prof. Dr. techn. Herwig Brunner

Content

8 Profile of the Institute

- 10 Research and development (R&D) for the environment, health, and industry
- 12 What we offer: Research – development – consultancy – education
- 14 Competencies and contacts
- 16 Representative figures
- 18 Networking with science
- 20 Fraunhofer IGB portrait: Dr. Christian Oehr
- 22 Fraunhofer IGB international: Spotlight Asia

24 Research and Development 2006 / 07

Content > page 6

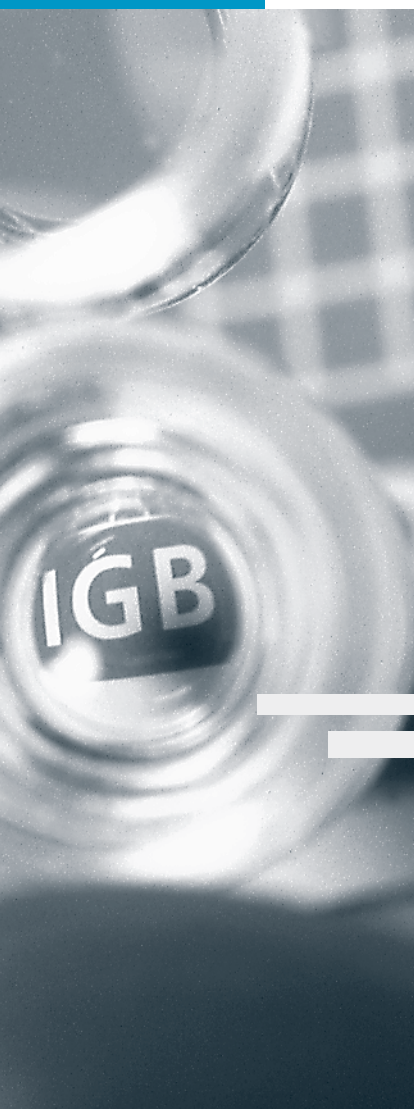
84 Patents und licences

86 Names, dates, events 2006

- 88 Highlights 2006
- 90 Trade fairs and exhibitions
- 92 IGB in Fraunhofer Alliances and Networks
- 94 Scientific cooperations
- 96 Committee memberships
- 97 Lectures and seminars
- 98 Ph. D., diploma, master, bachelor theses and student research studies
- 99 Publications

- 106 The Fraunhofer-Gesellschaft

- 109 Information service
- 111 Editorial notes
- 112 Directions



Inhalt

8 Das Institut im Profil

- 11 Forschung und Entwicklung (FuE) für Umwelt, Gesundheit und Technik
- 13 Unser Angebot:
Erforschen – Entwickeln – Beraten – Bilden
- 14 Köpfe und Kompetenzen
- 17 Personal und Finanzen
- 19 Vernetzung mit den Wissenschaften
- 21 Fraunhofer IGB stellt vor: Dr. Christian Oehr
- 23 Fraunhofer IGB international:
Schwerpunkt Asien

24 Ausgewählte Forschungsergebnisse 2006/07

Inhalt > Seite 7

84 Patente und Lizenzen

86 Namen, Daten, Ereignisse 2006

- 88 Höhepunkte 2006
- 90 Messen und Veranstaltungen
- 93 Netzwerke innerhalb der Fraunhofer-Gesellschaft
- 94 Wissenschaftliche Kooperationen
- 96 Mitarbeit in Fachverbänden und Gremien
- 97 Lehrtätigkeiten
- 98 Dissertationen, Diplom-, Master-, Bachelor- und Studienarbeiten
- 99 Publikationen

106 Die Fraunhofer-Gesellschaft

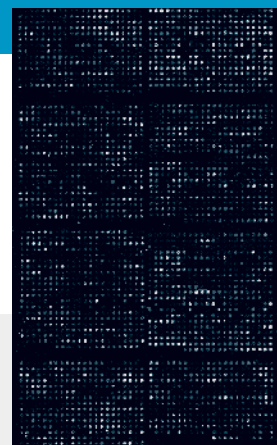
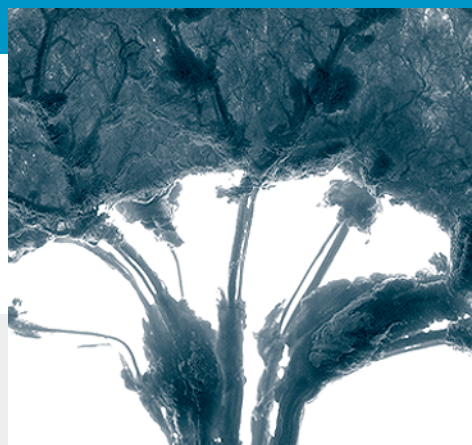
110 Informationsservice

111 Impressum

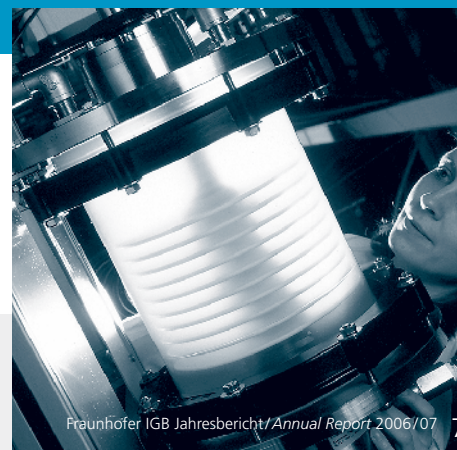
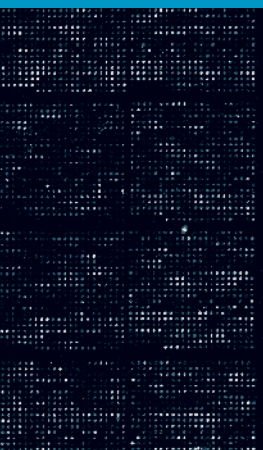
112 Anfahrt

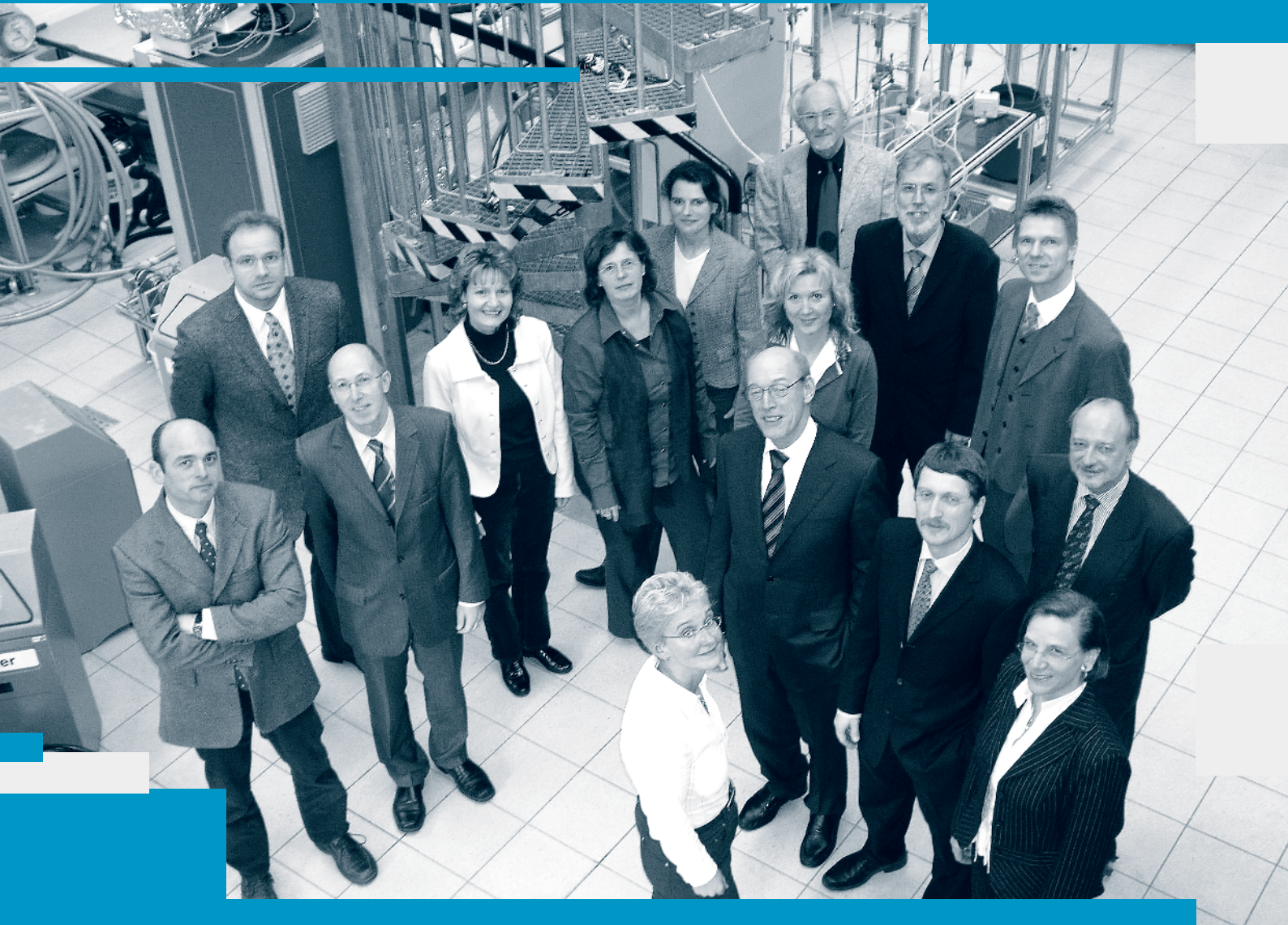


Functional interfaces for industry and medicine	28
• Plasma functionalization of carbon nanotubes and <i>bucky paper</i>	30
• Plasma sterilization for thermolabile materials	32
• Electron spin resonance – a method to determine radical densities	34
• MALDI-TOF/TOF mass spectrometry – proteins on track	36
• NANOIMPRINT – Nanostructured plastics with a molecular recognition function	38
• Membranes for Direct Ethanol Fuel Cells	40
Tissue engineering and regenerative medicine	44
• Biocompatibility as per DIN ISO 10993-5, alternatives to animal studies, REACH	46
• Risk analysis of nanomaterials with 3D test systems	48
• Vascularized 3D liver test system	50
• Adult stem cells for tissue engineering	52
Molecular biotechnology for pharma and diagnostics	56
• Novel technology for the analysis of differential gene expression	58
• The search for new active substances to fight fungal infections	60
• Cell-based test system for the detection of pyrogenic residues	62
Industrial/White biotechnology	66
• Lactic acid production from starch	68
• Chitin – a new raw material for industrial biotechnology	70
• Dicarboxylic acid from renewable resources	72
Sustainable bioprocess engineering for industry, urban infrastructure, and the environment	76
• Modern semi-decentralized wastewater treatment: Membrane bioreactor plant Heidelberg-Neurott	78
• Water management in development areas	80
• High-load digestion using microfiltration: Upgrade to industrial scale at the Tauberbischofsheim treatment plant	82



Funktionale Grenzflächen für Technik und Medizin	26
• Plasmafunktionalisierung von Kohlenstoff-Nanoröhren und <i>Bucky Paper</i>	31
• Plasmasterilisation für thermolabile Materialien	33
• Elektronen-Spin-Resonanz – Eine Methode zur Bestimmung von Radikaldichten	35
• MALDI-TOF/TOF-Massenspektrometrie – Proteinen auf der Spur	37
• NANOIMPRINT – Nanostrukturierte Kunststoffe mit molekularer Erkennungsfunktion	39
• Membranen für die Direkt-Ethanol-Brennstoffzelle	41
Tissue Engineering und Regenerative Medizin	42
• Biokompatibilität nach DIN ISO 10993-5, Alternativen zum Tierversuch, REACH	47
• Risikoanalyse von Nanomaterialien mit 3-D-Testsystemen	49
• Vaskularisiertes 3-D-Lebertestsystem	51
• Zelltypspezifische Isolierung und Kultivierung adulter Stammzellen	53
Molekulare Biotechnologie für Pharma und Diagnostik	54
• Neue Technologie zur Analyse der differentiellen Genaktivität	59
• Neue Wirkstoffe gegen Pilzinfektionen gesucht	61
• Zellbasiertes Testsystem zum Nachweis pyrogener Rückstände	63
Industrielle / Weiße Biotechnologie	64
• Milchsäureproduktion aus Stärke	69
• Chitin als Rohstoffquelle für die industrielle Biotechnologie	71
• Dicarbonsäuren aus erneuerbaren Rohstoffen	73
Nachhaltige Bioverfahrenstechnik für Industrie, urbane Infrastruktur und Umwelt	74
• Moderne semi-dezentrale Abwasserreinigung: Membrankläranlage Heidelberg-Neurott	79
• Wassermanagement in Neubaugebieten	81
• Hochlastfaulung mit Mikrofiltration: Umsetzung in den technischen Maßstab auf der Kläranlage Tauberbischofsheim	83





Research
Forschung

Entwicklung

Development

Service

Service

Das Institut im Profil ***Profile of the Institute***

Kompetenzen

Competencies

Vernetzung

Network

Finanzen

Finances

Research and development (R&D) for the environment, health, and industry

At the Fraunhofer IGB we develop and optimize biotechnological processes and products for the environment, health, and industrial technology. In addition to contract R&D we offer our clients services in analytics and give advice on the introduction of novel technologies. Our customers derive from various industries as well as municipal, state (Länder) and federal authorities.

Application-oriented and interdisciplinary

Our abiding goal is the direct translation of research results into sustainable cost-effective, and profitable processes and products for industrial practice. More than ever, the success of new products and processes is highly dependent of interdisciplinary and constructive cooperation between science and engineering. At the Fraunhofer IGB, experts in important fields such as chemistry, physics, biology and engineering work effectively together. Small and medium-sized enterprises (SMEs) in particular profit from the synergies and multidisciplinary potential of our Institute. Our strength lies in providing complete solutions, from the test tube to pilot plants on industrial terms.

Competencies

- Interfacial engineering and material science
- Environmental biotechnology and bioprocess engineering
- Molecular biotechnology
- Cell systems and tissue engineering

Areas of business

- Functional interfaces and membranes for industrial technology and medicine
- Tissue Engineering for medical technology, diagnostics, drug development and individualized therapy
- Molecular biotechnology for pharma and diagnostics
- Industrial/White biotechnology
- Sustainable bioprocess engineering for industry, urban infrastructure, and the environment

Forschung und Entwicklung (FuE) für Umwelt, Gesundheit und Technik

Wir am Fraunhofer IGB entwickeln und optimieren biotechnologische Verfahren und Produkte für Umwelt, Gesundheit und industrielle Technik. Neben Forschung und Entwicklung bieten wir auch analytische Dienstleistungen an und beraten Sie bei der Einführung neuer Technologien. Zu unseren Kunden zählen industrielle Unternehmen unterschiedlichster Branchen sowie Bund, Länder und Kommunen.

Anwendungsorientiert und interdisziplinär

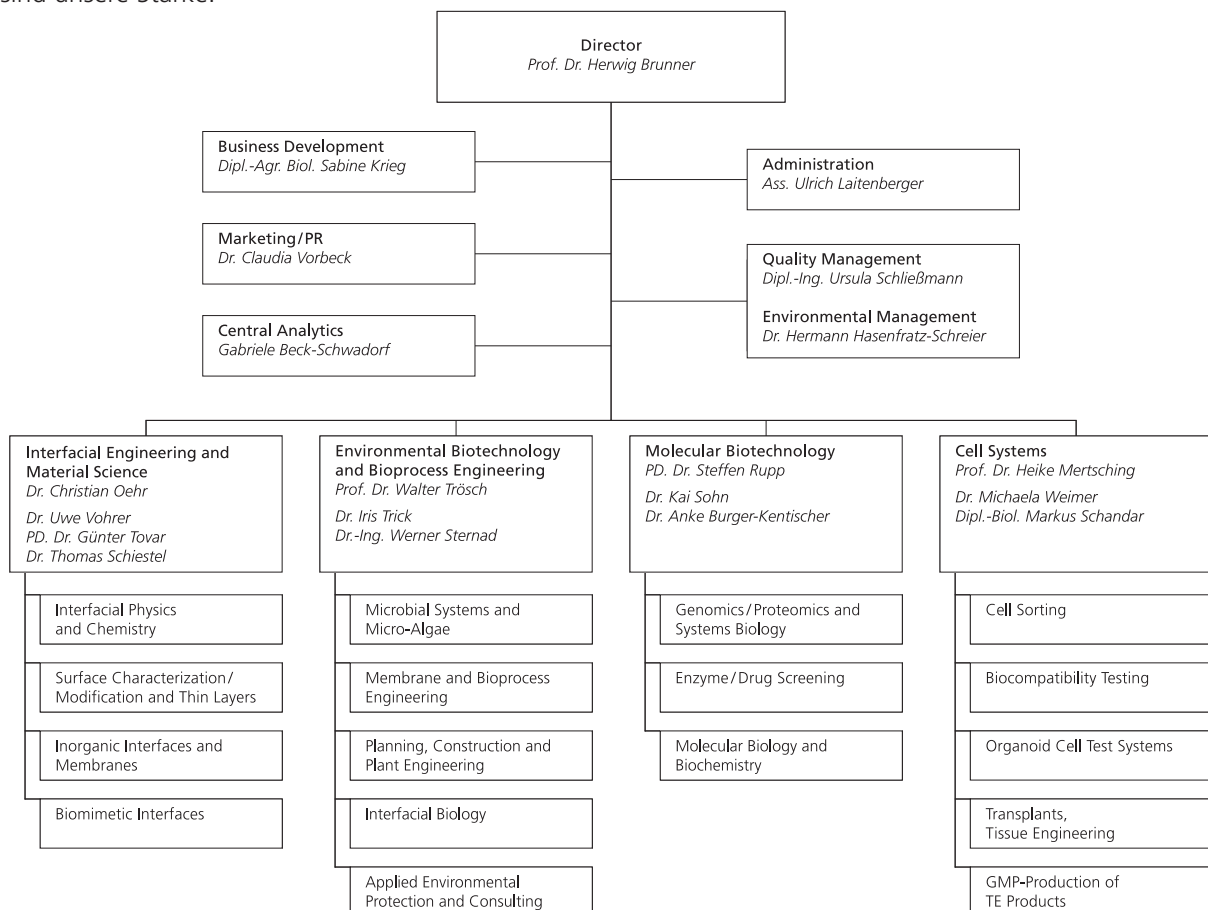
Unser Ziel ist stets die Umsetzung von Forschungsergebnissen in wirtschaftliche Verfahren und Produkte der industriellen Praxis. Der Erfolg neuer Produkte und Verfahren erfordert mehr denn je das interdisziplinäre, konstruktive Zusammenspiel von Naturwissenschaften und Verfahrenstechnik. Mehr als 170 Techniker und Wissenschaftler aus Chemie, Physik, Biologie und den Ingenieurwissenschaften arbeiten am Fraunhofer IGB zusammen. Insbesondere die mittelständische Industrie profitiert vom multidisziplinären Potenzial unseres Instituts. Komplettlösungen vom Reagenzglas bis zur Pilotanlage unter industriellen Rahmenbedingungen sind unsere Stärke.

Kompetenzen

- Grenzflächentechnologie und Materialwissenschaft
- Organoide Zellsysteme
- Molekulare Biotechnologie
- Umweltbiotechnologie und Bioverfahrenstechnik

Geschäftsfelder

- Funktionale Grenzflächen und Membranen für Technik und Medizin
- Tissue Engineering für Medizintechnik, Diagnostik, Medikamentenentwicklung und individuelle Therapie
- Molekulare Biotechnologie für Pharma und Diagnostik
- Industrielle/Weiße Biotechnologie
- Nachhaltige Bioverfahrenstechnik für Industrie, urbane Infrastruktur und Umwelt



What we offer: Research – development – consultancy – education

Our contract R&D services range from scientific and technological basic research to the development of new applications from laboratory up to pilot plant scale including the design, engineering, and testing of industrial plants. If desired we offer patent and market surveys, feasibility studies or comprehensive consultancy in our knowledge areas. We train your executives and introduce scholars and students to the fascinating world of science and technology.

Infrastructure, laboratory equipment

- Plasma reactors for cleaning, sterilization, pre-treatment, activation, modification and coating of surfaces
- Electron (TEM, SEM) and probe (AFM) microscopes
- Spectrometers for analysis of surfaces and thin layers
- Plants for the production and testing of membranes
- Molecular biotechnology and cell culture laboratories up to biological safety level BL2, with modern equipment, e.g. inverse fluorescence microscope, FACS, Raman-AFM
- GMP production unit (cleanrooms, separate quality control area, storage facilities) up to biological safety level BL2
- Microarray facility
- Bioreactors of various types and sizes (laboratory, pilot and technical scale)
- Mobile membrane bioreactors for wastewater treatment
- Pilot plants (applications for environmental and sterile technology)
- Isotope laboratory
- Laboratories dedicated to chemical and biochemical analysis, disposing of a comprehensive range of chromatographic, spectroscopic and electrophoretic equipment
- MALDI-TOF/TOF-MS
- Central storage facilities for chemicals and hazardous compounds

GMP unit for the manufacture of tissue engineering products

Fraunhofer IGB offers its GMP unit for the collaborative development and manufacturing of clinical test material for cell, gene and tissue engineering therapeutics. Fraunhofer IGB has been granted manufacturing authorizations for aseptically

production of autologous chondrocyte, skin and stem cell transplants.

QM and accreditation

Fraunhofer IGB established a quality management system for its laboratories. Accreditation guarantees the quality of our test methods, which can also be adapted specifically for customers' needs even if no standard methods are available. The following analytical methods and test procedures are accredited according to DIN EN ISO/IEC 17025:

- High performance liquid chromatography (HPLC)
- Ion chromatography (IC)
- Size exclusion chromatography (SEC)
- Gas chromatography (GC, GC/MS)
- Electron spectroscopy for chemical analysis (ESCA)

For biocompatibility testing using cell lines and our 3D skin equivalent we are accredited according to DIN ISO 10993 (page 46).

Special services

Special physico-chemical analytical services:
Quality control – Food analysis – Trace analysis – Analysis of residues – Environmental analytics

Biochemical and molecular biological analytics:

Services from gene to protein, DNA- and protein biochips, RNA and protein expression profiles

Surface analytics:

Characterization of chemical, physical, and morphological properties of surfaces, thin layers, powders, and liquids

Environmental consultancy for companies:

Waste – Hazardous compounds – Wastewater – Environmental management

For detailed information, please order our special brochures (page 109) or take a look at: www.igb.fraunhofer.de/www/service

Unser Angebot: Erforschen – Entwickeln – Beraten – Bilden

Forschung und Entwicklung am Fraunhofer IGB reichen von den naturwissenschaftlichen und technischen Grundlagen bis zu Entwicklungen im Labor-, Pilot- und Technikumsmaßstab. Dies umfasst auch den Bau und Testbetrieb von Pilotanlagen. Am Anfang stehen auch Patentrecherchen, Marktanalysen und Machbarkeitsstudien sowie eine ausführliche Beratung, wenn gewünscht. Führungskräfte bilden wir weiter, Schüler und Studenten führen wir in die Welt von Forschung und Technologie ein.

Infrastruktur, Labor- und Geräteausstattung

- Anlagen zur Plasmabehandlung (Reinigung, Sterilisation, Beschichtung, Funktionalisierung)
- Elektronenmikroskope, Atomkraftmikroskop
- Geräte zur Oberflächen- und Dünnschichtanalytik
- Pilotanlagen zur Fertigung und Testung von Membranen
- Molekularbiologische Labore, Zellkulturlabore für Arbeiten nach Sicherheitsstufen S1, S2 GenTSV mit modernster Geräteausstattung, z. B. inverses Fluoreszenzmikroskop, FACS Vantage, FACS Calibur
- GMP-Herstellungsbereich (Reinräume, separate Qualitätskontrolle, Lager) für Arbeiten nach Sicherheitsstufe S2 GenTSV
- Mikroarray-Facility
- Bioreaktoren unterschiedlicher Art und Größe (Labor-, Pilot- und technischer Maßstab)
- Mobile Membranbioreaktoren für die Abwasserreinigung
- Bioteknikum (Umwelttechnik- und Steriltechnik Anwendungen)
- Isotopenlabor
- Chemisch-biochemische Analytiklabore mit umfassenden chromatographischen, spektroskopischen und elektrophoretischen Geräten
- MALDI-TOF/TOF-MS
- Zentrales Chemikalien- und Schadstofflager mit überregionaler Bedeutung

GMP-Einheit und Herstellungserlaubnis für Zellpräparate

Das Fraunhofer IGB verfügt über eine GMP-Einheit nach Sicherheitsstufe S2 GenTSV, die zur Entwicklung und Herstellung klinischer Prüfware von Zell- und Tissue-Engineering-Produkten genutzt wird. Es liegen Herstellungserlaubnisse für autologe Transplantate von Chondrozyten, Haut und Stammzellen vor.

QM und Akkreditierung

Ein Qualitätsmanagementsystem sorgt dafür, dass die Analytik am Fraunhofer IGB höchsten Standards entspricht. Die Akkreditierung unserer Analytik garantiert, dass speziell entwickelte Hausmethoden im erforderlichen Umfang validiert werden und die Qualität unserer Prüfungen auch dann gewährleistet ist, wenn keine genormten Methoden zur Verfügung stehen. Folgende Prüfarten sind nach DIN EN ISO/IEC 17025 akkreditiert:

- Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)
- Ionenchromatographie (IC)
- Gelpermeationschromatographie (GPC)
- Gaschromatographie (GC, GC/MS)
- Elektronenspektroskopie zur chemischen Analyse (ESCA/XPS)

Für die Prüfung der Biokompatibilität mit Zelllinien und unserem 3-D-Hautmodell sind wir nach bzw. gemäß DIN ISO 10993 akkreditiert (Seite 46).

Spezielle Dienstleistungen

Physikalisch-chemische Service-Analytik:
Qualitätskontrolle – Lebensmittelanalytik – Spuren-, Rückstands- und Umweltanalytik

Biochemische und molekularbiologische Analytik:
Dienstleistungen vom Gen zum Protein, Biochips, RNA- und Proteinexpressionsprofile

Oberflächenanalytik:
Charakterisierung chemischer, physikalischer und morphologischer Eigenschaften von Oberflächen, dünnen Schichten und Flüssigkeiten

Betriebliche Umweltberatung:
Abfall – Gefahrstoffe – Abwasser – Umweltmanagement

Für weitere Informationen fordern Sie bitte unsere Broschüren an (Seite 110) oder informieren Sie sich auf unserer Website: www.igb.fraunhofer.de/www/service

Köpfe und Kompetenzen

Competencies and contacts



Prof. Dr. techn. Herwig Brunner
Director
Tel.: +49(0)7 11/9 70-4000
herwig.brunner@igb.fraunhofer.de



Prof. Dr. Walter Trösch
*Environmental Biotechnology and
Bioprocess Engineering*
Tel.: +49(0)7 11/970-4220
walter.troesch@igb.fraunhofer.de



Dr. Christian Oehr
*Interfacial Engineering and
Material Science*
Tel.: +49(0)7 11/970-4137
christian.oehr@igb.fraunhofer.de



Prof. Dr. Heike Mertsching
Cell Systems
Tel.: +49(0)7 11/970-41 17
heike.mertsching@igb.fraunhofer.de



Dr. Iris Trick
Tel.: +49(0)7 11/970-42 17
iris.trick@igb.fraunhofer.de



Dr. Uwe Vohrer
Tel.: +49(0)7 11/970-41 34
uwe.vohrer@igb.fraunhofer.de



Dr. Michaela Weimer
Tel.: +49(0)7 11/970-40 49
michaela.weimer@igb.fraunhofer.de



Dr.-Ing. Werner Sternad
Tel.: +49(0)7 11/970-41 10
werner.sternad@igb.fraunhofer.de



Priv.-Doz. Dr. Günter Tovar
Biomimetic Interfaces
Tel.: +49(0)7 11/970-41 09
guenter.tovar@igb.fraunhofer.de



Dr. Thomas Schiestel
Inorganic Interfaces and Membranes
Tel.: +49(0)7 11/970-41 64
thomas.schiestel@igb.fraunhofer.de

Institutsleitungsausschuss (ILA) *Steering Committee of the Institute*

Der ILA berät mit der Institutsleitung aktuelle Aufgabenstellungen zur Strategie und Ausrichtung des Instituts und wirkt bei der Entscheidungsfindung für die Grundzüge der Forschungs- und Geschäftspolitik mit.

The role of the institute's steering committee is to advise the Director and to participate in decision-making processes concerning the research and business politics of the institute.

Mitglieder / *Members:*

Prof. Dr. techn. Herwig Brunner,
Staatl. Gepr. Lebensmittel-Chem.
Gabriele Beck-Schwadorf,
Ass. Ulrich Laitenberger,
Prof. Dr. Heike Mertsching,
Dr. Christian Oehr,
Priv.-Doz. Dr. Steffen Rupp,
Dr. Thomas Schiestel,
Dr. Kai Sohn,
Dr.-Ing. Werner Sternad,
Priv.-Doz. Dr. Günter Tovar,
Dr. Iris Trick,
Prof. Dr. Walter Trösch,
Dr. Uwe Vohrer,
Dr. Michaela Weimer



Priv.-Doz. Dr. Steffen Rupp
Molecular Biotechnology
Tel.: +49(0)7 11/970-4045
steffen.rupp@igb.fraunhofer.de



Ass. Ulrich Laitenberger
Administration
Tel.: +49(0)7 11/970-4004
ulrich.laitenberger@igb.fraunhofer.de



Staatl. Gepr. Lebensmittel-Chem.
Gabriele Beck-Schwadorf
Central Analytics
Tel.: +49(0)7 11/970-4035/4182
beck-schwadorf@igb.fraunhofer.de



Dr. Kai Sohn
Tel.: +49(0)7 11/970-4055
kai.sohn@igb.fraunhofer.de



Dipl.-Agr. Biol. Sabine Krieg
Business Development
Tel.: +49(0)7 11/970-4003
sabine.krieg@igb.fraunhofer.de



Dr. Anke Burger-Kentischer
Tel.: +49(0)7 11/970-4023
anke.burger-kentischer@igb.fraunhofer.de



Dr. Claudia Vorbeck
Marketing, PR
Tel.: +49(0)7 11/970-4031
claudia.vorbeck@igb.fraunhofer.de

Das Kuratorium des Fraunhofer IGB Governing Board of the Fraunhofer IGB

Die Kuratorien der einzelnen Fraunhofer-Institute stehen dem Vorstand der Fraunhofer-Gesellschaft und der Institutsleitung beratend zur Seite. Ihnen gehören Personen der Wissenschaft, der Wirtschaft und der öffentlichen Hand an.

The individual Fraunhofer institutes are advised by Governing Boards whose members are drawn from industry, public authorities, and the scientific community.

Mitglieder / Members:

- **Dipl.-Ing. Hermann Göhl**
Gambro Dialysatoren GmbH
- **BD Frank Güntert**
Wirtschaftsministerium Baden-Württemberg
Ministry of Economic Affairs of the State of Baden-Württemberg
- **Prof. Dr. Dieter Jahn (Vorsitzender / Chair)**
BASF AG
- **MinDirig Dr. Heribert Knorr**
Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg
Ministry of Science, Research and the Arts of the State of Baden-Württemberg
- **Prof. Dr. Klaus Pfizenmaier**
Institut für Zellbiologie und Immunologie, Universität Stuttgart
Institute for Cell Biology and Immunology, University of Stuttgart
- **Prof. Dr. Ralf Riedel**
Technische Universität Darmstadt
Technical University of Darmstadt
- **Dipl.-Ing. Otmar Schön**
HYDAC Technology GmbH
- **Dr. Thomas Stiefel**
biosyn Arzneimittel GmbH
- **MinDirig Dr. Wolfgang Stöffler**
Bundesministerium für Bildung und Forschung
German Federal Ministry of Education and Research
- **Prof. Dr. Rolf G. Werner**
Boehringer Ingelheim Pharma KG
- **Dr. Wieland Wolf**
Dr. Rentschler Holding GmbH & Co. KG

Personnel

At the end of 2006, the Fraunhofer IGB had a staff of 170, over 90 percent were scientific or technical employees. Women made up 55 percent of the total.

Staff members	Number
Scientists	35
Ph. D. students	2
Graduate student research workers	30
Student research assistants	16
Guest scientists*	25
Technical staff	35
Other guests*	6
Trainees	8
Administrative and secretarial staff	13
	170

* including IGVT personnel based at the University of Stuttgart (page 19)

Budget

The financial structure differentiates between the operational budget, including personnel and non-personnel costs, and the investment budget and displays the revenues.

The total budget for 2006 amounted to 11.7 million euros, of which 10.4 million euros were allocated to the operational budget (4.8 million euros on personnel costs, 5.6 million euros on non-personnel costs). 1.3 million euros were dedicated to investments.

Governmental funding covers 29.5 percent of the Institute's operational budget. 52.6 percent of the Institute's revenue generated by contract research projects is acquired directly from industry.

Personal und Finanzen

Personal

Am 31. Dezember 2006 waren am Fraunhofer IGB insgesamt 170 Mitarbeiter tätig, davon über 90 Prozent im wissenschaftlichen und technischen Bereich. Der Frauenanteil betrug 55 Prozent.

Personal	Anzahl
Wissenschaftler	35
Doktoranden	2
Studienarbeiter/Diplomanden/Praktikanten	30
Student./Wissenschaftl. Hilfskräfte	16
Gastwissenschaftler*	25
Technisches Personal	35
Sonstige Gäste*	6
Auszubildende	8
Verwaltungsmitarbeiter/Sekretariate	13
	170

* inkl. Mitarbeiter des IGVT an der Universität Stuttgart (Seite 19)

Haushalt

Die Finanzstruktur unterscheidet zwischen dem Betriebshaushalt, der Personal- und Sachaufwand enthält, und dem Investitionshaushalt und weist die entsprechenden Erträge aus.

Der Gesamthaushalt umfasste im Berichtsjahr ein Volumen von 11,7 Mio Euro. Auf den Betriebshaushalt entfielen 10,4 Mio Euro, davon 4,8 Mio Euro auf den Personalaufwand und 5,6 Mio Euro auf den Sachaufwand, Investitionen wurden in Höhe von 1,3 Mio Euro getätigt.

29,5 Prozent des Betriebshaushaltes wurden mit der staatlichen Grundfinanzierung gedeckt. 52,6 Prozent der Eigenerträge stammen aus Projekten, die unmittelbar für industrielle Auftraggeber abgewickelt wurden.

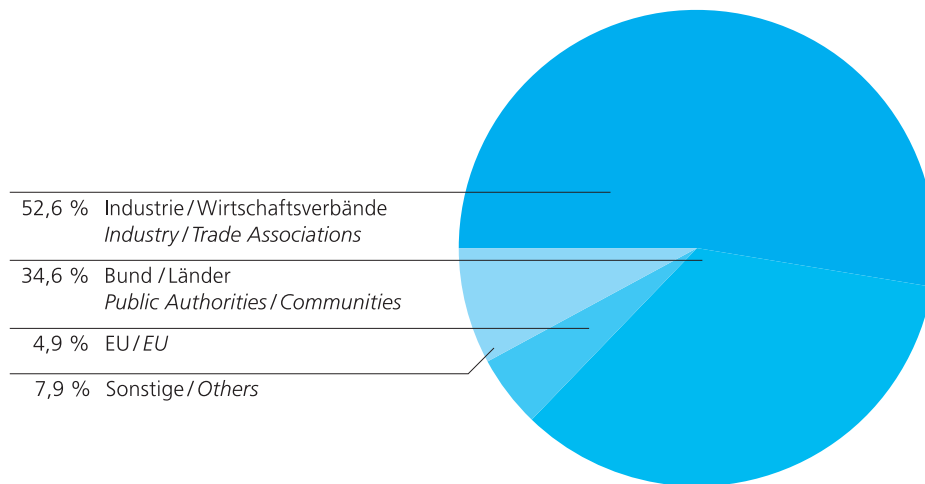


Bild 1: Ertragsherkunft aus Auftragsforschung.
Figure 1: Revenue from contract research.

The participation of the Fraunhofer IGB in excellent national and international research networks assures future-shaping scientific results for our customers. Long-standing and successful cooperation with various universities and Max Planck institutes (page 95) guarantee our scientific credentials. Cooperation with other Fraunhofer institutes (pages 92-94) supplements our own competences and enables us to exploit synergies in developing new solutions for the needs of industry.

Cooperation with universities

Basic research is a must. Therefore, the Fraunhofer IGB maintains close contacts to neighboring universities, on a collaboration basis as well as by carrying out the duties of a university professor or lecturer.

- Prof. Dr. Herwig Brunner,
**Full Professor and Director of the
Institute for Interfacial Engineering,
University of Stuttgart**
- Prof. Dr. Walter Trösch,
**Professor for Biotechnology,
University of Hohenheim**
- Priv.-Doz. Dr. Steffen Rupp,
**Faculty of Chemistry,
University of Stuttgart**
- Priv.-Doz. Günter Tovar,
**Faculty of Chemistry,
University of Stuttgart**

Institute for Interfacial Engineering (IGVT)

The Institute for Interfacial Engineering (IGVT), Director Prof. Dr. techn. Herwig Brunner, is member of the "Process Engineering/Technical Cybernetics" department within the Faculty of Mechanical Engineering, at the University of Stuttgart. The IGVT is harbored by the Fraunhofer IGB, thus facilitating close and efficient collaboration between both institutes. IGVT's educational mission is to train a new generation of academics with an engineering and scientific take on biotechnology and biomedicine. This is realized by the graduate courses "Biomedical Process Engineering" and "Bioengineering" within the "Process Engineering" study program, the course of studies "Technical Biology" as well as the international master study program "WASTE".

The main research fields of the interdisciplinary team are the molecularly defined design and characterization of surfaces of organic, inorganic, or biological origin as well as of hybrid materials. An additional focus is laid on the development and optimization of interface-dominated processes in membrane technology and biotechnology, including the chemical, biochemical, and molecular biological fundamentals necessary for this. Specific biofunctionalization of technical and biomimetic interfaces aims on towards the development of biosensors and biochips or the elucidation of protein/protein interactions or binding effects and molecular signal transduction pathways, thus opening up their therapeutic potential. Already in industrial application are molecularly imprinted polymeric nanoparticles (NanoMIPs). These are synthetic affinity receptors opening up new possibilities for separation or selection of substances in biotechnology, biomedicine and chemistry. Their stability is superior to protein bio-receptors (like antibodies), thus being applicable trouble-free under technical and industrial conditions.

Kontakt / Contacts

Prof. Dr. Herwig Brunner
Tel.: +49 (0) 7 11 / 9 70-40 00
herwig.brunner@igvt.uni-stuttgart.de

Priv.-Doz. Dr. Günter Tovar
Tel.: +49 (0) 7 11 / 9 70-41 09
guenter.tovar@igvt.uni-stuttgart.de

www.igvt.uni-stuttgart.de

Vernetzung mit den Wissenschaften

Die Einbindung des Fraunhofer IGB in ausgezeichnete Forschungsnetzwerke auch über den Standort Stuttgart hinaus sichert unseren Kunden zukunftsweisende wissenschaftliche Ergebnisse. Langjährige fruchtbare Kooperationen mit verschiedenen Universitäts- und Max-Planck-Instituten (Seite 95) sowie die Zusammenarbeit mit anderen Fraunhofer-Instituten (Seite 92-94) ergänzen die eigenen Kompetenzen und ermöglichen uns, Synergien im Sinne unserer industrieller Kunden zu nutzen.

Vernetzung mit Universitäten

Ohne Grundlagenforschung geht es nicht. Daher halten wir am Institut die Kontakte zu den benachbarten Universitäten so eng wie möglich, über wissenschaftliche Kooperationen, aber auch über die Verpflichtungen einer Universitätsprofessur oder Lehrbefugnis unserer Mitarbeiter:

- Prof. Dr. Herwig Brunner,
**Institut für Grenzflächenverfahrenstechnik,
Ordinarius an der Universität Stuttgart**
- Prof. Dr. Walter Trösch,
**Apl. Professur für Biotechnologie,
Universität Hohenheim**
- Priv.-Doz. Dr. Steffen Rupp,
**Fakultät Chemie der Universität Stuttgart,
Biochemie**
- Priv.-Doz. Dr. Günter Tovar,
**Fakultät Chemie der Universität Stuttgart,
Physikalische Chemie**

Das Institut für Grenzflächenverfahrenstechnik IGVT

Das Institut für Grenzflächenverfahrenstechnik (IGVT) im Fachbereich »Verfahrenstechnik/Technische Kybernetik« an der Fakultät Maschinenbau der Universität Stuttgart wird geleitet von Prof. Dr. techn. Herwig Brunner. Fraunhofer IGB und IGVT arbeiten auf der Grundlage eines Kooperationsvertrages und durch räumliche Nähe eng zusammen. Mit den Vertiefungsfächern »Bioverfahrenstechnik« und »Biomedizinische Verfahrenstechnik« im Studiengang »Verfahrenstechnik«, dem Studiengang »Biologie technisch orientiert« und dem internationalen Masterstudiengang »WASTE« bildet das IGVT wissenschaftlichen Nachwuchs mit ingenieur- und naturwissenschaftlich geprägtem Denken für Biotechnologie, Biomedizin und Umwelt-Engineering heran.

Forschungsschwerpunkte des interdisziplinären Teams am IGVT sind die molekular definierte Gestaltung und Charakterisierung von Oberflächen organischen, anorganischen oder biologischen Ursprungs sowie von Hybridmaterialien und die Entwicklung und Optimierung von grenzflächenbestimmten Prozessen in der Membran- und Biotechnologie mitsamt der hierzu notwendigen chemischen, biochemischen und molekularbiologischen Grundlagen. Spezielle Biofunktionalisierung von Grenzflächen zielt auf die Entwicklung von Biosensoren und Biochips, bzw. auf die modellartige Aufklärung von Bindungseffekten und molekularen Signalereignissen, um therapeutische Potenziale zu erschließen.

Bereits in der Anwendung werden molekular geprägte Polymernanopartikel NanoMIPs (*Molecularly Imprinted Polymers*) erprobt. Dies sind synthetische Affinitätsrezeptoren, die neue Möglichkeiten für die Stofftrennung oder -selektion in Biotechnologie, Biomedizin und Chemie eröffnen. Ihre Stabilität ist der von biomolekularen Rezeptoren (wie z. B. Antikörpern) überlegen, so dass sie sich problemlos auch in technischen Prozessen einsetzen lassen.



Personalstruktur des IGVT
Personnel structure of the IGVT

Wissenschaftler/Scientists	6
Doktoranden/Ph.D. students	16
Technisches Personal/Technical staff	3
Student. Hilfskräfte/Student research assistants	5
	30

Stand 31.12.2006

Fraunhofer IGB portrait:

Dr. Christian Oehr

Born in 1954, studied chemistry,
head of IGB's Interfacial Engineering and Material Science Department



As head of the IGB Interfacial Engineering and Material Science department, Christian Oehr's remit covers a great diversity of expertise: from the characterization of surfaces, their modification and optimization using plasma-assisted techniques and supramolecular chemistry, to the development of inorganic membranes and biomimetic nanoparticles; from polymers to composites to inorganic materials; from microscopic to nano dimensions. With a staff of 38 and a financial volume of 3.3 million euros – a third of which is direct revenue from industry – the department is one of the largest and most successful at Fraunhofer IGB.

The business area "Functional Interfaces for Industry and Medicine" serves highly diverse sectors such as automotive engineering (non-creaking trim), chemical and process technology (antibacterial polymers, nanoparticles as selective adsorbents in separation processes, membranes for gas separation), medical engineering (dental prostheses, membranes for blood purification, carbon nanotubes as actuators, plasma sterilization) as well as pharmaceutical and biotechnology (nanoparticles for diagnosis and therapy, nanostructured surfaces for biochips). The life science projects require the involvement of biologists –

a challenge welcomed by chemistry graduate Oehr.

Both chemistry and biology fascinated him at school. A timetabling clash meant that he could only take chemistry as a taught subject in the upper years, but, off his own back, he turned in a final-year paper in biology. After studying chemistry in Clausthal and Tübingen (both Germany) and his PhD thesis "Plasma-induced deposition of thin films from metal-organic compounds" (coupling his first experiences of plasma technology with his interest in metal-organic chemistry), Dr. Oehr found an opportunity to combine his interests at the Fraunhofer IGB. Open for new ideas and collaboration with in-house molecular, micro- and cell biologists, he is engaged in modeling the interaction of chemical interfaces with biological molecules, microorganisms and mammalian cells. This "interfacial" activity has considerably raised the institute's profile – the "interfacial biology" carried out here is outstanding worldwide. One example is a current project on plasma sterilization, headed by Dr. Oehr. The project aims to examine the inactivation of microorganisms, as well as potential modification of the surfaces of sterile goods and the presence of pyrogens. Answering these questions involves the work of both microbiologists and biochemists (page 32).

It was the interdisciplinary and applied nature of the institute's work which led Dr. Oehr to IGB in 1989, which was then looking to develop its plasma activities, still in their infancy. This soon proved a winning move for both sides. In his first major industrial project, he developed scratch-resistant layers; his negotiating skills acquired IGB a state-funded project in the field of plasma fine-cleaning; he also undertook the organization of an extended research alliance. Only three years down the line, at the age of 38,

he took over as head of department. Under his leadership, his team has made a significant technological and commercial breakthrough developing novel hollow fiber membranes that can simplify blood purification. Using plasma-assisted techniques, the scientists mastered the challenge of rendering the inner surfaces of membranes regio-selective by the use of special adsorbent molecules. Together with the industrial partner Gambro Dialysatoren they have been able to transfer the process to production scale, and it may be possible to bring the hollow fibers to market before the end of this year.

Through his active participation in a number of committees and associations, Dr. Oehr has established a network of contacts with science, business and research politics. Above all, he currently chairs the AK Plasma (Plasma Surface Technology Workgroup), a joint committee drawn from eight renowned scientific sponsoring companies which also coordinate the *International Conference on Plasma Surface Engineering PSE*, where Dr. Oehr serves on the editorial board. Together with colleagues from Italy and Canada, he is editor-in-chief of *Plasma Processes and Polymers (PPP)*; he also is member of the board of trustees of the application-oriented *Vakuum in Forschung und Praxis (VIP)*. Together with the two other board members, he set up the Fraunhofer Polymer Surfaces Alliance (POLO). And despite this heavy workload, he still makes time for face-to-face discussions with colleagues.

Where does the future lead? Dr. Oehr sees further potential in the interplay between interfaces and biological systems, and, particularly, in a topic whose fundamentals have so far been little researched but which bear great significance for the understanding of many biological processes – water on interfaces.

Fraunhofer IGB stellt vor: Dr. Christian Oehr

Jahrgang 1954, Diplom-Chemiker

Bereichsleiter Grenzflächenverfahrenstechnik und Materialwissenschaft

Als Bereichsleiter »Grenzflächenverfahrenstechnik und Materialwissenschaft« verantwortet Christian Oehr am IGB vielfältigste Kompetenzen: von der Charakterisierung von Oberflächen, über deren Modifizierung und Optimierung mittels Plasmatechnik oder supramolekularer Chemie, bis hin zur Entwicklung anorganischer Membranen und biomimetischer Nanopartikel – von Polymeren über Komposite bis zu anorganischen Materialien, von der mikroskopischen bis in die nanotechnologische Dimension. Mit 38 Mitarbeitern und einem Finanzvolumen von 3,3 Mio Euro – ein Drittel hiervon sind direkte Industrieträger – ist sein Bereich einer der größten und erfolgreichsten am Fraunhofer IGB.

Das Geschäftsfeld »Funktionale Grenzflächen für Technik und Medizin« umfasst dabei so unterschiedliche Branchen wie den Automobilbau (Verkleidungen, die nicht knarzen), die Chemie- und Verfahrenstechnik (antibakterielle Polymere, Nanopartikel als selektive Adsorber in Trennprozessen, Membranen für die Gastrennung) und die Medizintechnik (Zahnersatz, Membranen für die Blutreinigung, Carbon Nanotubes als Aktuatoren, Plasmasterilisation) oder Pharma- und Biotechnik (Nanopartikel für Diagnose und Therapie, nanostrukturierte Oberflächen für Biochips). In den Projekten für die Life Sciences ist dabei die Zusammenarbeit mit Biologen gefragt – eine Herausforderung, die der Chemiker Christian Oehr begrüßt.

Denn sowohl Chemie als auch Biologie faszinierten ihn schon zu Abiturzeiten. Da beide Fächer nur zeitgleich angeboten wurden, nahm er am Unterricht in Chemie teil, fertigte aber kurzerhand eine zusätzliche Jahresarbeit in Biologie an. Nach dem Studium der Chemie in Clausthal und Tübingen und seiner Dissertation »Plasma-induzierte Abschei-

dung dünner Schichten aus einigen metallorganischen Verbindungen« (mit der er erste Erfahrungen in der Plasmatechnik mit seinem Interesse an Metallorganika verknüpfen konnte) hat Oehr seine Vorlieben am Fraunhofer IGB vereinen können. Offen für neue Ideen und Kooperationen mit Molekular-, Mikro- und Zellbiologen im eigenen Hause, modelliert er chemische Grenzflächen in Kontakt mit biologischen Molekülen, Mikroorganismen oder Säugerzellen. Damit hat er das Profil des Fraunhofer IGB wesentlich geschärft, ist die Synthese dieser »Grenzflächenbiologie« doch weltweit herausragend. So wird unter seiner Leitung derzeit ein Projekt zur Plasmasterilisation bearbeitet. Hierbei geht es um die Inaktivierung von Mikroorganismen, aber auch darum, ob die Oberflächen der Sterilgüter verändert werden oder Pyrogene zurückbleiben. Zur Beantwortung dieser Fragen ist die Mikrobiologie am IGB ebenso eingebunden wie die Biochemie (Seite 32).

Das Interdisziplinäre und auch die Anwendungsnähe waren es schließlich, die Oehr 1989 ans IGB führten, das seine noch jungen Plasmaaktivitäten ausbauen wollte. Für beide Seiten ein Gewinn, wie sich schnell zeigte. In einem ersten industriellen Großprojekt entwickelte er kratzfeste Schichten, mit Verhandlungsgeschick brachte er ein vom Land gefördertes Projekt zur Plasmafeinreinigung an das IGB und organisierte einen größeren Forschungsverbund. Nur drei Jahre später übernahm er, 38 Jahre jung, die Abteilungsleitung. Ein ebenso technologischer wie wirtschaftlich bedeutsamer Durchbruch gelang seinem Team bei der Entwicklung neuartiger Hohlfasermembranen für eine vereinfachte Blutreinigung. Die Herausforderung, den Poreninnenraum von Membranen regio-selektiv mit speziellen Adsorbermolekülen auszurüsten, meisterten die Forscher mit Hilfe der Plasmatechnik. In Kooperation mit dem Industriepartner

Gambro Dialysatoren gelang es, den Prozess in den Produktionsmaßstab zu übertragen. Die neuen Hohlfasern könnten noch dieses Jahr auf den Markt kommen.

Durch zahlreiche Aktivitäten in Gremien und Verbänden hat Oehr sich ein funktionierendes Netzwerk aufgebaut – mit Wissenschaft, Wirtschaft und Forschungspolitik. Allen voran ist er Vorsitzender des »AK Plasma«, dem Arbeitskreis Plasmaoberflächentechnologie, einem Gemeinschaftsausschuss acht renommierter wissenschaftlicher Trägergesellschaften, der auch die *International Conference on Plasma Surface Engineering PSE* koordiniert, bei der Oehr zudem im Editorial Board mitwirkt. Editor-in-chief ist er, zusammen mit Kollegen aus Italien und Kanada, von *Plasma Processes and Polymers (PPP)*, einer renommierten wissenschaftlichen Fachzeitschrift; bei der anwendungsorientierten *Vakuum in Forschung und Praxis (VIP)* arbeitet er im Kuratorium. Den Fraunhofer-Verband Polymere Oberflächen (POLO) hat er als einer der drei Direktoriumsmitglieder mit aufgebaut. Und trotz all dieser Geschäftigkeit lässt er sich die Zeit für den direkten Austausch mit seinen Mitarbeitern nicht nehmen.

Wo kann es noch hingehen? Oehr sieht weiteres Potenzial in der Wechselwirkung von Grenzflächen mit biologischen Systemen – und ein Thema, dessen Grundlagen noch wenig wirklich erforscht sind, aber große Bedeutung für das Verständnis vieler biologischer Prozesse besitzt: Wasser an Grenzflächen.

Fraunhofer IGB international: Spotlight Asia



South Korea: Opening of Joint Research Center

May 2006 saw the opening of the Joint Research Center for Nano- and Biotechnology (PNU-IGB JRC) initiated by Fraunhofer IGB and Pusan National University. Housed on the latter's Miryang Campus in a purpose-adapted building, the JRC has at its disposal a whole storey with around 1,500 square meters of laboratories and office space. The rooms are already partly in use and be further equipped according to IGB specifications, in order to adapt the expertise and know-how of the German research partner for Korean industry. The initial technological link-ups are in the fields of nano(bio)technology and tissue engineering, to be followed by the IGB concept for local water management.

Successful Cooperation Workshop

The IGB presented itself to potential Korean industrial and research partners at a scientific symposium in Seoul in November 2006. The event formed part of the BMBF "Korea and Germany – R&D Partners" campaign. In the wake of this event, a first joint project with industrial participation on both German and Korean sides was authorized, and will commence in spring 2007.

Indonesia

The "Allergenes in Latex" project partners met for the first time in Indonesia to discuss initial results and coordinate project planning. Exploratory talks were subsequently held with potential project partners such as the Indonesian Ministry of Fisheries as well as Indonesian pharmaceutical companies and research facilities.

China

Our longstanding association with the Academia Sinica was reaffirmed by the signing of a new MoU – with a strong biotech focus – while our cooperation with the Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, was further strengthened by the visit of a team of IGB scientists. This has also spawned a joint project for 2007 in the area of environmental technology, for which a Chinese guest academic will come to IGB.

It is an ongoing objective of Fraunhofer IGB to find new research partners abroad and launch strategic initiatives with industry in the countries concerned. Through these cooperative ventures we aim to extend our competence- and technology portfolio as well as winning research contracts from industry. The exchange of scientists plays a strategic role in collaboration.



Korea: Der am deutsch-koreanischen-Projekt beteiligte deutsche Firmenpartner GATC nahm den Workshop zum Anlass, das PNU-IGB-JRC und seinen industriellen koreanischen Partner zu besuchen.
Korea: GATC, the German partner company involved in the German-Korean project used the workshop as an opportunity to visit the PNU-IGB-JRC and its Korean industrial partner.



Neben wissenschaftlichen Präsentationen blieb Zeit für Matchmaking-Gespräche, die bei ausgewählten Firmen fortgeführt wurden.
Apart from scientific presentations, there was time for matchmaking discussions, which were continued with selected companies.

Fraunhofer IGB international: Schwerpunkt Asien



Korea: Eröffnung Joint Research Center

Im Mai 2006 wurde das von Fraunhofer IGB gemeinsam mit der Pusan National University initiierte Joint Research Center for Nano- and Biotechnology (PNU-IGB JRC) auf dem Miryang Campus eröffnet. In einem eigens dafür ausgebauten Gebäude steht dem JRC ein Stockwerk mit ca. 1500 m² Labor- und Bürofläche zur Verfügung. Die Räume sind bereits teilweise in Betrieb und sollen weiterhin nach Vorgaben des Fraunhofer IGB ausgestattet werden, um Expertise und Know-how des deutschen Forschungspartners für die koreanische Industrie aufzubereiten. Erste technologische Anknüpfungspunkte sind Nano(bio)technologie und Tissue Engineering, folgen soll das IGB-Konzept zum dezentralen Wassermanagement.

Kooperationsworkshop

Das Fraunhofer IGB präsentierte sich potenziellen koreanischen Industrie- und Forschungspartnern vor Ort im Rahmen eines wissenschaftlichen Symposiums im November 2006 in Seoul. Die Veranstaltung war Teil der Kampagne des BMBF »Korea und Deutschland – Partner in Forschung und Entwicklung«.

Im Nachgang dieser Veranstaltung wurde ein erstes gemeinsames Projekt mit Industriebeteiligung auf deutscher und koreanischer Seite bewilligt, das im Frühjahr 2007 startet.

Indonesien

Die Partner des bilateralen Projekts »Allergene in Naturlatex« trafen sich erstmals vor Ort, um erste Ergebnisse zu diskutieren und die weitere Projektplanung abzustimmen. Im Anschluss wurden auch Sondierungsgespräche mit Partnern zukünftiger Projekte, z. B. aus dem indonesischen Fischereiministerium und Vertretern indonesischer Pharmafirmen und Forschungseinrichtungen, geführt

China

Die langjährige Verbindung zur Academia Sinica wurde durch die erneute Unterzeichnung eines MoU mit starkem Biotechnologie-Tenor gefestigt und die Kooperation mit der Universität in Dalian durch den Besuch eines Wissenschaftlerteams des IGB weiter gestärkt. Daraus geht auch für das Jahr 2007 ein gemeinsames Projekt im Bereich Umwelttechnologie hervor, zu dem ein chinesischer Gastwissenschaftler ans Fraunhofer IGB kommen wird.

Das Fraunhofer IGB strebt auch weiterhin an, neue Forschungspartner im Ausland kennenzulernen und strategische Initiativen mit der Industrie in diesen Ländern zu starten. Ziele der Kooperationen sind die Erweiterung des Kompetenz- und Technologieportfolios und die Gewinnung von Forschungsaufträgen aus der Industrie. Dabei spielt der Austausch von Wissenschaftlern eine strategische Rolle.



Indonesien: Naturlatex wird aus dem Saft des Gummibaums gewonnen.
Indonesia: Natural rubber latex is manufactured from the sap of the rubber tree.

Indonesien: Die Partner des bilateralen Projekts »Allergene in Naturlatex« trafen sich beim indonesischen Industriepartner Abbergummi Medical in Surabaya.

Indonesia: The participants in the bilateral "Allergenes in Latex" project met at the Indonesian commercial partner Abbergummi Medical in Surabaya.

Kontakt / Contact

Dipl.-Agr. Biol. Sabine Krieg
Business Development
Tel.: +49 (0) 7 11 / 970-4003
sabine.krieg@igb.fraunhofer.de

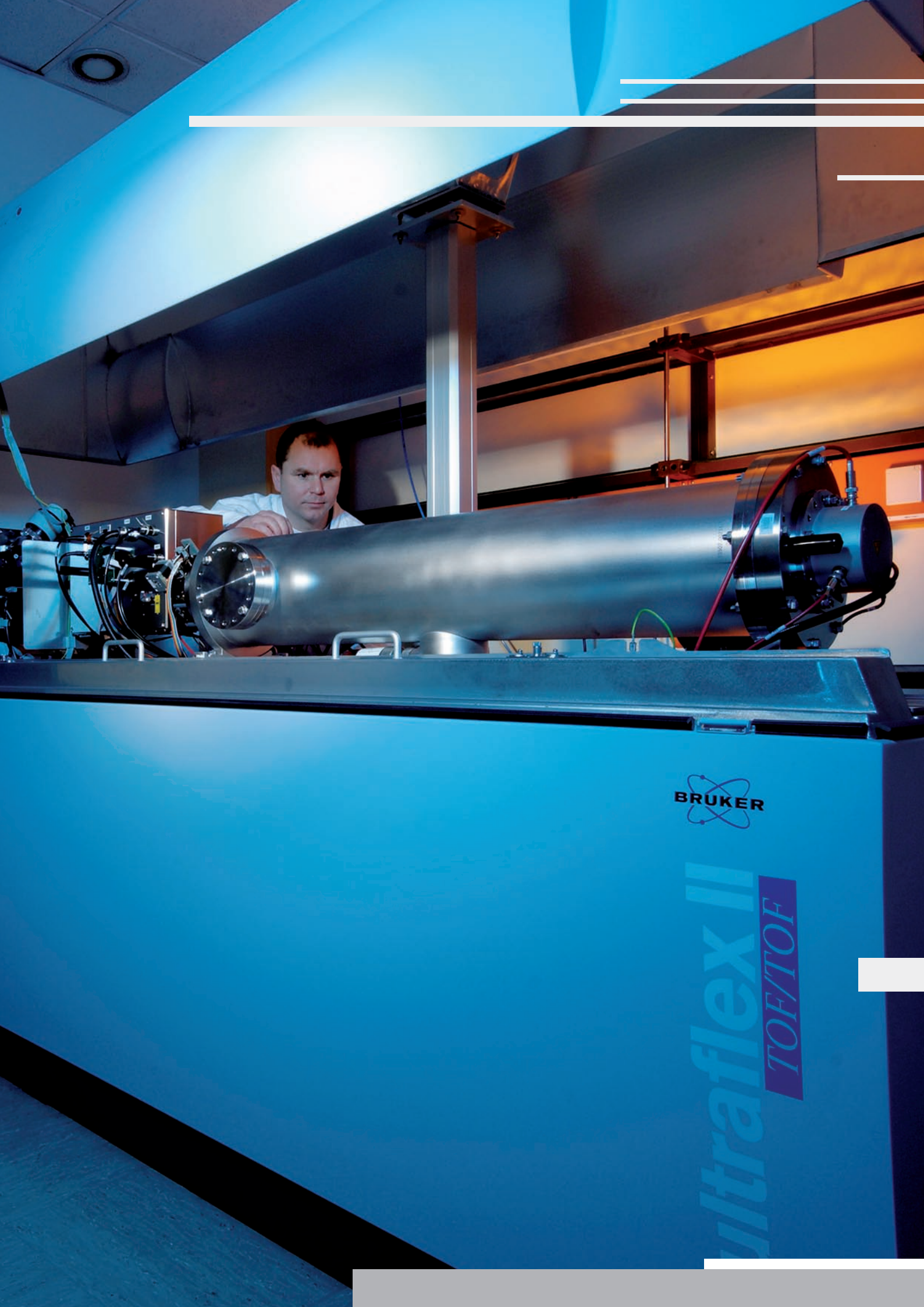
DICP-IGB Collaboration Agreement Signing Ceremony



China: Die Kooperation mit dem Dalian Institute of Chemical Physics an der Chinese Academy of Sciences wird weiter gestärkt.

China: The collaboration with the Dalian Institute of Chemical Physics at the Chinese Academy of Sciences is further strengthened.





BRUKER

Ultraflex II
TOF/TOF



**Ausgewählte
Forschungsergebnisse
*Research and
Development*
2006 / 07**

Funktionale Grenzflächen für Technik und Medizin

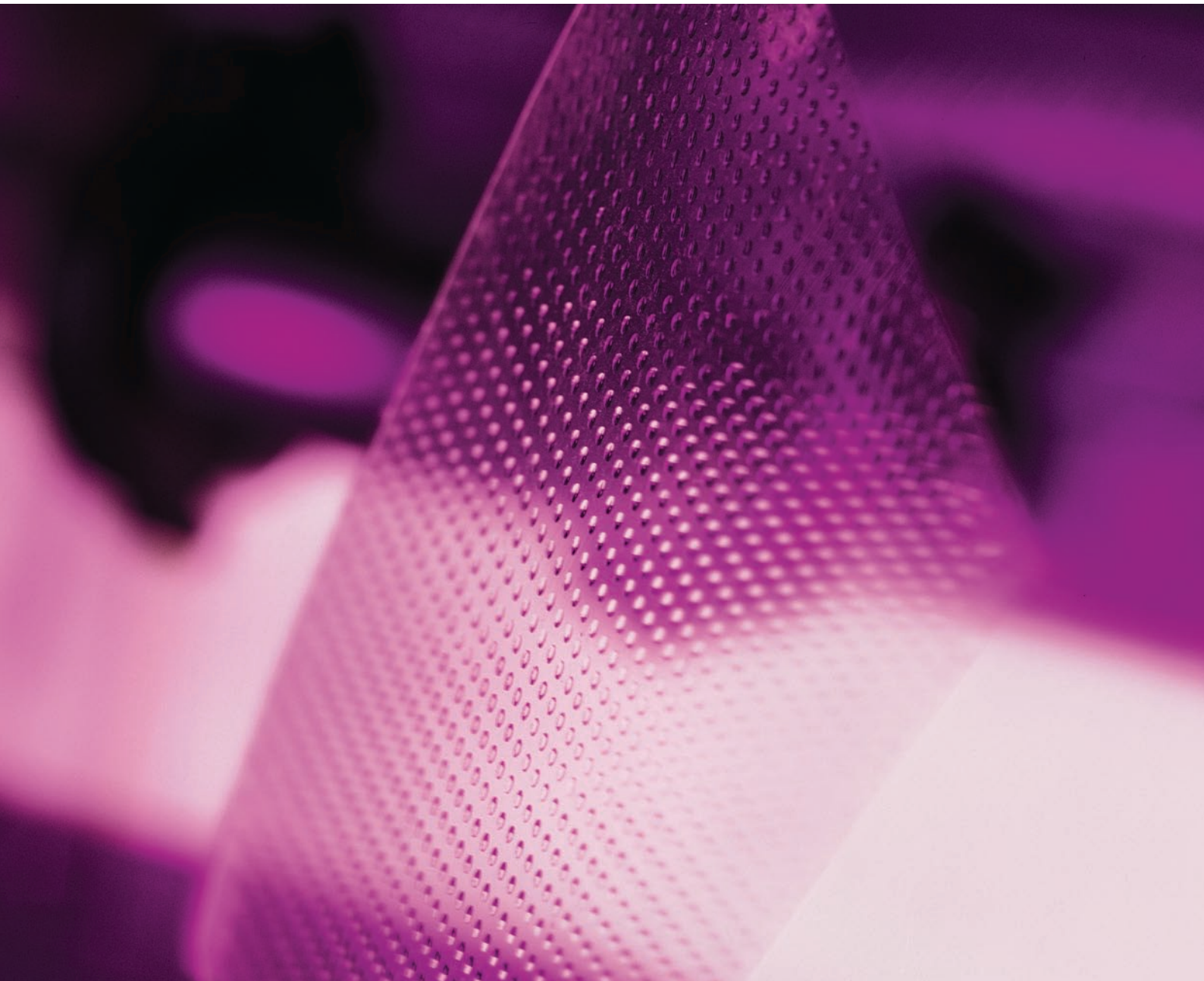


Bild oben: Fluorpolymerfolie, die mit Hilfe einer Maske im Plasma mikrostrukturiert hydrophiliert wurde. Polymere Folien und Membranen können so auch spezifisch mit Carboxyl- oder Aminogruppen mikrostrukturiert funktionalisiert werden. Sie eignen sich dann als selektive Bindungsoberflächen für Biochips in Diagnostik und Medizin.

Figure above: A fluoropolymer film given a hydrophilic microstructure by a plasma method using a mask. In this way, polymeric films and membranes can also be functionalized specifically with a carboxyl or amino group microstructure. They are then suitable for use as selective binding surfaces for biochips in diagnostics and medicine.

Grenzflächen von Materialien sind die Oberflächen, die sich mit ihrer Umgebung mehr oder weniger im stofflichen Austausch befinden. Sie spielen eine tragende Rolle, z. B. in der Entwicklung von Werkstoffen und Bauteilen im Automobilbereich oder in der Medizintechnik. Für viele Werkstoffoberflächen sind oft ganz andere Eigenschaften gefordert, als sie das Material im Volumen besitzt. Beispielsweise sind viele Kunststoffe häufig nicht benetzbar und schlecht verklebbar oder führen im Kontakt mit biologischen Medien zur Proteinadsorption.

Zur Anpassung der Eigenschaften werden die Grenzflächen zunächst mit speziellen, oberflächensensitiven Methoden eingehend charakterisiert, um im zweiten Schritt mit verschiedenen Modifizierungs- und Beschichtungstechniken, beispielsweise mit Plasmatechnik oder supramolekularer Chemie, funktional ausgerüstet zu werden. Kennzeichnend für die Arbeiten des Fraunhofer IGB sind auch jüngste Errungenschaften der Nanotechnologie und insbesondere der Nanobiotechnologie, mit denen Oberflächen auf molekularer oder atomarer Ebene charakterisiert und modifiziert werden. Auf dieser Basis entwickeln wir am Fraunhofer IGB spezifische Lösungen für industrielle Aufgabenstellungen.

Ultradünne Schichten

Unsere ultradünnen Schichten gewährleisten mit Schichtdicken von weniger als 100 Nanometern gewünschte Funktionen wie Benetzung (definierte Einstellung der Oberflächenspannung), die Haftung in Materialverbänden, Adsorptionseigenschaften und die Verträglichkeit oder Funktionalität im Kontakt mit biologischen Systemen.

Molekular definierte und schaltbare Oberflächen

Molekular definierte Oberflächen werden bei der Herstellung beispielsweise von Biochips, von Sensoren oder bei

der heterogenen Biokatalyse benötigt. Am Fraunhofer IGB werden Oberflächen gezielt mit chemischen Funktionen ausgerüstet. In anderen Fällen sollen Oberflächen schaltbar sein, d. h. ihre Eigenschaften nach Bedarf ändern, z. B. von benetzend (hydrophil) nach wasserabstoßend (hydrophob).

Biomimetische und biofunktionale Grenzflächen, Nanobiotechnologie

Wechselwirkungen an der Grenzfläche zwischen biologischen und technischen Systemen spielen in der Medizintechnik und Biotechnologie eine entscheidende Rolle. Am Fraunhofer IGB entwickeln wir durch definierte molekulare Architekturen von Grenzflächen biokompatible, bioaktive oder bioinerte Materialien. Biomimetische Oberflächen, Strukturen der Natur nachempfunden, kennzeichnen nanostrukturierte Funktionsmaterialien, die molekulare Erkennungsreaktionen an ihrer Oberfläche, beispielsweise auf Chips oder Sensoren, ermöglichen.

Nanopartikel, Kohlenstoff-Nanoröhren (Carbon Nanotubes)

Nanopartikel mit einem Durchmesser im Bereich von 50 bis 300 Nanometern werden am Fraunhofer IGB aus organischen und anorganischen Materialien hergestellt. Augenmerk liegt auch hier auf der Gestaltung der Oberfläche: Mit einer spezifischen Funktionalisierung versehen, z. B. einem therapeutischen Protein, bilden sie *Drug-Delivery*- und *Controlled-Release*-Systeme oder ermöglichen mit ihren molekular modellierten Oberflächen neue Lösungen in der Separationstechnik. Gemeinsam mit der Fraunhofer TEG optimiert das Fraunhofer IGB Vliese aus *Carbon Nanotubes*, so genanntes *Bucky Paper*, als Aktuatoren für den Aufbau künstlicher Muskeln, z. B. als Prothesen in der Medizintechnik. Ferner werden *Carbon Nanotubes* auch in Polymere eingearbeitet (Seite 30). Diese Aktivitäten werden durch ein BMBF-

Projekt zur Ermittlung toxikologischer Daten im Umgang mit diesen neuartigen Materialien begleitet (Seite 48).

Anorganische Membranen

Die am Fraunhofer IGB entwickelten keramischen Hohlfaser- und Kapillarmembranen besitzen im Vergleich zu anderen Geometrien die größte spezifische Austauschfläche. Diese Membranen eignen sich insbesondere für Hochtemperaturanwendungen wie die Gasseparation oder für Membranreaktoren.

Grenzflächenanalytik

Am Fraunhofer IGB steht ein großes Spektrum grenzflächenanalytischer Methoden mit modernster Geräteausstattung zur Verfügung. Es erlaubt, Strukturen und chemische Zusammensetzungen in nanometrischen Dimensionen zu erfassen. Wir übernehmen auch analytische Auftragsarbeiten. Weitere Informationen zur Lösung von Fragestellungen an Grenzflächen/Oberflächen können Sie auf Seite 110 anfordern.

Dienstleistungen

- Oberflächenanalyse und -charakterisierung
- Spezifische (Bio)funktionalisierung von Oberflächen
- Synthese von Nanopartikeln mit maßgeschneiderter Oberfläche für die medizinische Diagnostik
- Entwicklung von Membranen und Membranmodulen für Gastrennung und medizinische Trenn-/Anreicherungsfragen
- Verfahrensentwicklung

Functional interfaces for industry and medicine

Interfaces of materials are the surfaces where the materials more or less interact with their environment. Interfaces play a supporting part in, for example, the development of materials of construction and components in the automotive sector as well as in medical technology. For many materials the surface properties required are often quite different from those which are intrinsic for the bulk material. For instance, many plastics are often not wettable and are difficult to bond adhesively, or, in contact with biological media, lead to protein adsorption. To modify their properties, the interfaces are first characterized in detail, using special, surface-sensitive methods, and then, in a second step, are functionally modified with different modification and coating techniques – using plasma technology or supramolecular chemistry, for example. Among the accomplishments which characterize the work of the Fraunhofer IGB in this field are recent achievements in nanotechnology, and in particular in nanobiotechnology, characterizing and modifying surfaces at molecular or atomic level. It is on this basis that we at the Fraunhofer IGB are developing specific solutions for industrial challenges.

Ultrathin layers

With thicknesses of less than 100 nanometers, our ultrathin layers ensure desirable functions such as wettability (defined adjustment of surface tension), the adhesion in composite materials, adsorption properties, and compatibility or functionality in contact with biological systems.

Molecularly defined and smart surfaces

Molecularly defined surfaces are required in the production, for example, of biochips or sensors or in heterogeneous biocatalysis. At the Fraunhofer IGB, surfaces are provided with chemical functions in a targeted manner.

In other cases, surfaces shall be smart, i. e. alter their properties as and when required: for example, from wettability (hydrophilic) to water-repellency (hydrophobic).

Biomimetic and biofunctional interfaces, nanobiotechnology

Interactions at the interface between biological and technical systems play a decisive part in medical technology and biotechnology. At the Fraunhofer IGB we are producing materials which are biocompatible, bioactive or bioinert, by virtue of defined molecular architectures of interfaces. Biomimetic surfaces – i. e. structures inspired from and built up on the model of nature – are characteristic for nanostructured functional materials which allow molecular recognition reactions at their surface, such as in chips or sensors, for example.

Nanoparticles, carbon nanotubes

Nanoparticles having a diameter in the range of 50 to 300 nanometers are produced by the Fraunhofer IGB from organic and inorganic materials. Here as well, attention is focused on the design of the surface: equipped with specific functionalization, such as with a therapeutic protein or receptor, they form drug delivery and controlled release systems or, with their molecularly modeled surfaces, they allow new solutions in separation technology. The Fraunhofer IGB, together with the Fraunhofer TEG is optimizing fleeces made of carbon nanotubes, referred to as *bucky paper*, as actuators for the construction of artificial muscles in medical engineering (protheses). Furthermore, we develop polymeric composite materials filled with nanotubes to enhance mechanical strength and to adapt electrostatic behavior (page 30). These activities are accompanied by a strategic research project investigating the toxicology and biocompatibility of these novel materials (page 48).



Bild 1: Fluoreszierende Nanopartikel im Mikrometermaßstab auf einem Chip angeordnet, gesehen mit einem Fluoreszenz-Scanner.

Figure 1: Fluorescent nanoparticles on the micrometer scale on a chip e.g. for diagnostics, viewed using a fluorescence scanner.

Inorganic membranes

The ceramic hollow fiber membranes and capillary membranes developed at the Fraunhofer IGB, in comparison with other geometries, possess the greatest specific exchange area. These membranes are especially suitable for high-temperature applications such as gas separation, fuel cells or other membrane reactors.

Interface analysis

The Fraunhofer IGB has at its disposal a wide spectrum of interface analysis methods with the latest equipment, allowing structures and chemical compositions to be analyzed in nanoscale dimensions. We also perform contract analytical services for solving your surface tasks. Please request further information (page 109).

Services

- Surface analysis and characterization
- Specific (bio)functionalization of surfaces
- Synthesis of nanoparticles with tailored surfaces for medical diagnostics
- Development of membranes and membrane modules for gas separation and medical separation and enrichment tasks
- Process development

Kontakt / Contacts



Dr. Christian Oehr

Ultradünne Schichten, schaltbare Oberflächen
Ultrathin layers, smart surfaces
Tel.: +49(0)7 11/9 70-41 37
christian.oehr@igb.fraunhofer.de

Dr. Thomas Schiestel

Anorganische Nanopartikel und Membranen
Inorganic nanoparticles and membranes
Tel.: +49(0)7 11/9 70-41 64
thomas.schiestel@igb.fraunhofer.de

Priv.-Doz. Dr. Günter Tovar

Biomimetische Grenzflächen,
organische Nanopartikel
Biomimetic interfaces, organic nanoparticles
Tel.: +49(0)7 11/9 70-41 09
guenter.tovar@igb.fraunhofer.de

Dr. Uwe Vohrer

Nanotubes und Analytik
Nanotubes and surface analysis
Tel.: +49(0)7 11/9 70-41 34
uwe.vohrer@igb.fraunhofer.de

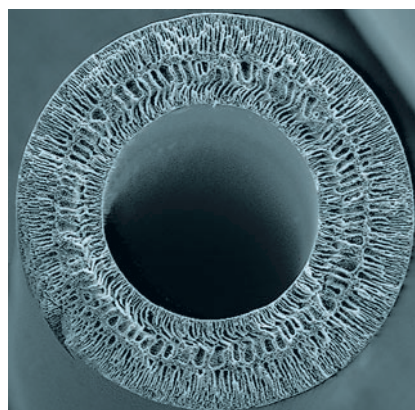


Bild 2: Keramische Hohlfaser für die Mikrofiltration.
Figure 2: Ceramic hollow fibers for microfiltration.

Introduction

Carbon nanotubes (CNT) are the material of the 21st century. The first products are already on the market, but the need for research is still very high both in the chemical functionalization and characterization sectors to make the material available for other applications. Furthermore, the assessment of the toxicity potential of this nanomaterial is of public interest (see article on page 48). In addition to the powder raw materials (*single wall, SWNT – double wall, DWNT – multi wall, MWNT – carbon fibers, CNF*) and *aligned growth* “CNT lawns” (Figure 1) that we receive from project partners, the carbon nanotubes sheets (*bucky paper*) produced at Fraunhofer IGB itself with a diameter of up to 150 mm are also available for examination.

Plasma treatment

The plasma technique allows the chemical functionalization of inert materials. Figure 2 shows a DIN-A3 reactor (30 x 40 cm²) where both functionalizations and coatings can be carried out. A key

question is increasing the wettability (hydrophilicity) of the CNT products which can be achieved by plasma treatment with oxygen, nitrogen, argon or mixed plasmas.

Figure 3 shows the C1s-ESCA spectra before and after an Ar/O₂ plasma functionalization. Plasma treatment leads to an increase in the oxygen-functional groups. Determination of the contact angle shows that untreated bucky paper values are up to 150° whilst after a special plasma treatment we can measure values of < 10°. A superhydrophobic surface (Lotus effect®) can be achieved if this bucky paper is finished with a fluorocarbon plasma.

Fraunhofer IGB has constructed a fluidized bed reactor for plasma treatment of powder raw material (Figure 4) which is currently in the testing phase. Initial results show that the dispersion behavior of the powder in water or in solvent can be improved. This is a major prerequisite for using CNT in polymer composites.

Bild 1: REM-Aufnahme von *aligned* gewachsenen CNT auf einem Silizium-Wafer (Materialquelle: Cambridge Universität).

Figure 1: REM photograph of *aligned growth* CNT on a silicon wafer (material source: Cambridge University).

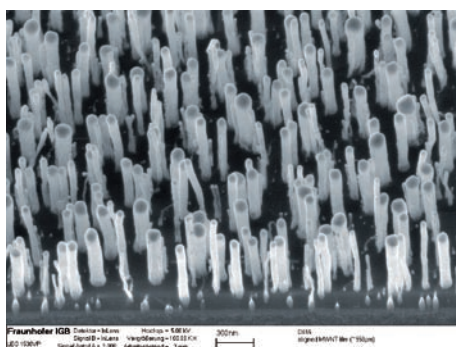
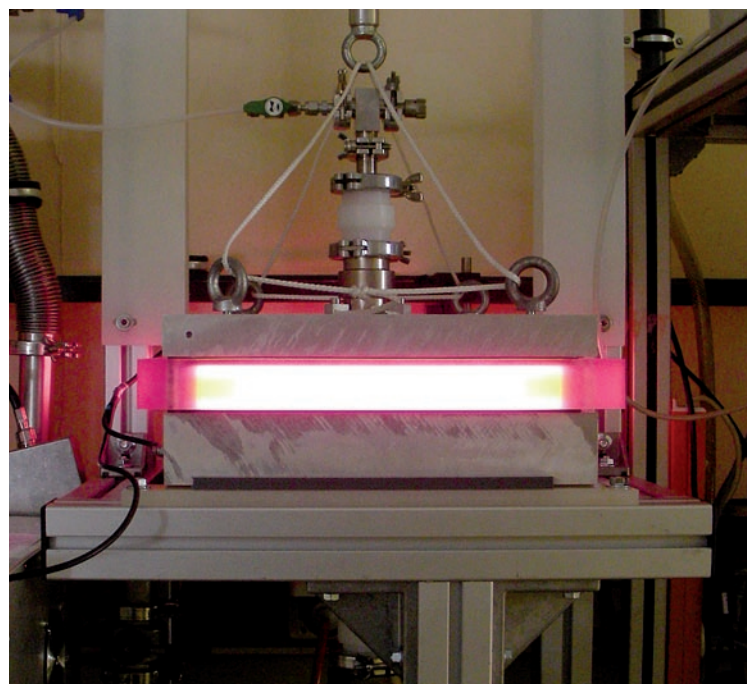


Bild 2: DIN-A3-Plasmareaktor zur Funktionalisierung von *Bucky Paper*.
Figure 2: DIN-A3 plasma reactor for functionalization of *bucky paper*.



Dr. Uwe Vohrer

Einführung

Kohlenstoff-Nanoröhren (*carbon nanotubes*, CNT) gelten als das Material des 21. Jahrhunderts. Erste Produkte sind bereits am Markt. Der Forschungsbedarf ist jedoch auch weiterhin sehr hoch. Zum einen im Bereich der chemischen Funktionalisierung und Charakterisierung, um das Material für weitere Anwendungen zugänglich zu machen, zum anderen rückt die Bewertung des Toxizitätspotenzials dieses Nanomaterials in das öffentliche Interesse (siehe Beitrag Seite 48). Neben den pulverförmigen Rohmaterialien (*single wall*, SWNT – *double wall*, DWNT – *multi wall*, MWNT – *carbon fibers*, CNF) und *aligned* »in Reih und Glied« gewachsenen »CNT-Rasen« (Bild 1), die wir von Projektpartner zur Verfügung gestellt bekommen, stehen auch die am Fraunhofer IGB selbst hergestellten *Carbon Nanotubes Sheets (Bucky Paper)* mit einem Durchmesser von bis zu 150 mm für Untersuchungen zur Verfügung.

Plasmabehandlung

Die Plasmatechnik ermöglicht die chemische Funktionalisierung von inerten Materialien. Bild 2 zeigt einen DIN-A3-Reaktor (30 x 40 cm²), in dem sowohl Funktionalisierungen als auch Beschichtungen durchgeführt werden können. Eine wesentliche Fragestellung ist die Erhöhung der Benetzbarkeit (Hydrophilie) der CNT-Produkte, die durch eine Plasmabehandlung mit Sauerstoff-, Stickstoff-, Argon- oder Mischplasmen erzielt werden kann.

Bild 3 zeigt die C1s-ESCA-Spektren vor und nach einer Ar/O₂-Plasmafunktionalisierung. Die Plasmabehandlung führt zu einer Zunahme der sauerstofffunktionellen Gruppen. Die Bestimmung des Kontaktwinkels zeigt, dass unbehandelte *Bucky Paper* Werte bis zu 150° aufweisen, während wir nach einer zehnmütigen Plasmabehandlung Werte < 10° messen. Eine Superhydrophobie (Lotus-Effekt®) kann erreicht

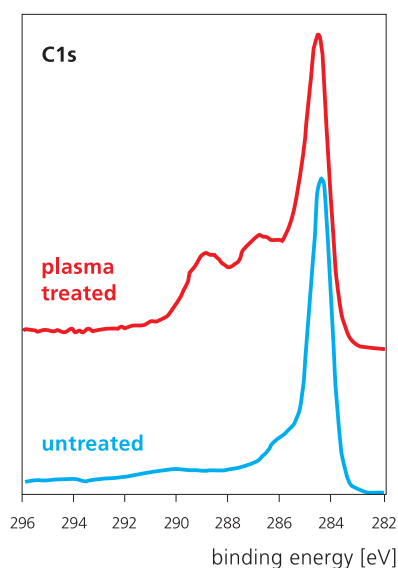
werden, wenn diese *Bucky Paper* zusätzlich mit einem Fluorcarbon-Plasma ausgerüstet werden.

Zur Plasmabehandlung von pulverförmigem Rohmaterial wurde am Fraunhofer IGB ein Fließbettreaktor aufgebaut (Bild 4), der sich zurzeit in der Erprobungsphase befindet. Erste Ergebnisse zeigen, dass sich das Dispersionsverhalten des Pulvers in Wasser oder in Lösungsmittel verbessern lässt. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für den Einsatz der CNT in Polymerkompositen.

Bild 3: C1s-ESCA-Spektren von *Bucky Paper* vor und nach einer Ar/O₂-Plasmahydrophilisierung. Deutlich ist die Zunahme der Intensität an sauerstofffunktionellen Gruppen bei ca. 286,5 und 288,5 eV zu sehen.

Figure 3: C1s-ESCA spectra of *bucky paper* before and after an Ar/O₂ plasma hydrophilization. The increase in the intensity of oxygen-functional groups at approx. 286.5 and 288.5 eV can be seen.

intensity (arbitrary units)



Kontakt / Contacts



Dr. Uwe Vohrer
Tel.: +49(0)7 11/970-41 34
uwe.vohrer@igb.fraunhofer.de

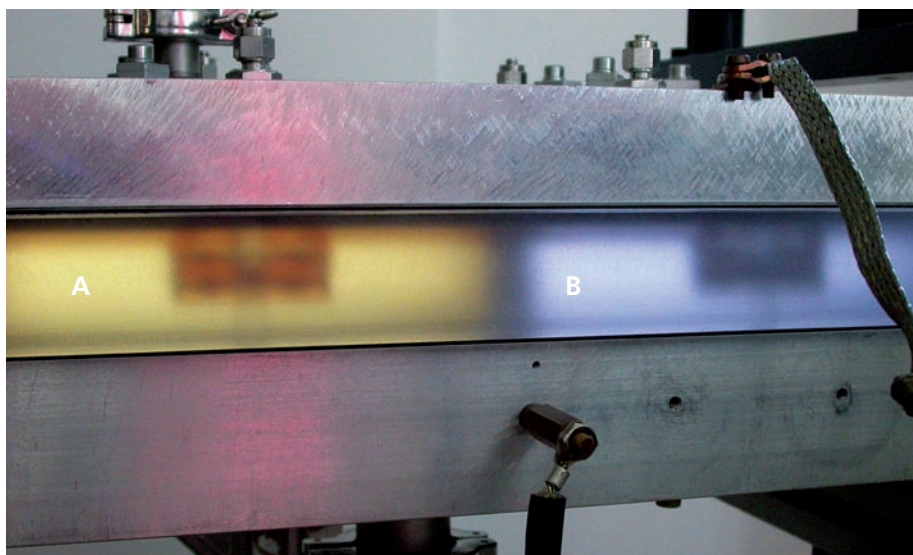
Dr. Christian Oehr
Tel.: +49(0)7 11/970-41 37
christian.oehr@igb.fraunhofer.de

Bild 4: Rohr-Fließbettreaktor zur Plasmafunktionalisierung von CNT-Pulvern.

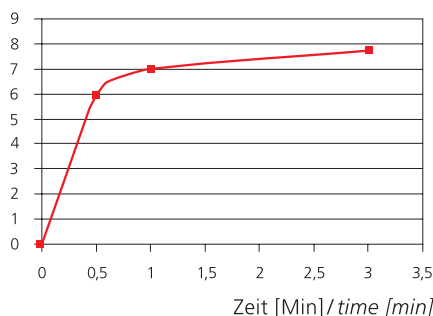
Figure 4: Tubular fluidized bed reactor for plasma functionalization of CNT powders.



Bild 1: Entladungsreaktion während des Sterilisationsprozesses von zwei Sterilbehältern aus unterschiedlichen Materialien (A: Polyetherimid, B: Polyphenylensulfid) in einem Plasmareaktor.
Figure 1: Discharge reaction during the sterilization process using two sterile containers made of different materials (A: polyetherimide, B: polyphenylene sulfide) in a plasma reactor.



Reduktionsfaktor / reduction factor



Background

Products and equipment in medicine and microsurgery increasingly contain components made of thermolabile materials for which conventional, well-established thermal sterilization processes are not suitable. Gas sterilization procedures are using explosive, toxic and/or carcinogenic gases and involve relatively long times for removing the gases from the products by diffusion. They require high safety standards. Particularly sensitive materials can be degraded or irreversibly changed by reactive chemical compounds. So the function of the often very expensive equipment is impaired.

Plasma sterilization – an alternative to conventional processes?

The sterilizing action of low-temperature plasmas offers a material-friendly alternative. The main feature of this process is the inactivation of microbial cells and it also has the advantage, that organic impurities, e. g. cell residues, are reduced. The sterilizing gas mixtures are in fact produced directly in the plasma and no costly disposal is necessary.

An interdisciplinary team at Fraunhofer IGB is working on the development of this process towards the industrial application level. Various operating conditions and gas mixtures have been tested with respective diagnostic processes in a plasma reactor developed by Fraunhofer IGB (Figure 1) and it was possible to determine the boundary conditions for an effective sterilization effect using microbiological methods.

Plasma renders microorganisms inactive and degrades pyrogens

We were able to show, that various types of highly resistant bacterial endospores are not able to survive in the plasma even within relatively short treatment times and with only a very slight increase in temperature. It can be deduced from Figure 2 that even with a relatively low power a reduction of the initial cell number by a factor of greater than 10^7 can be achieved in standardized samples (with a defined number of spores) after just three minutes. Scanning electron microscope images show a significant degradation of the cell substance after such a plasma treatment (Figure 3). In addition, it was possible to verify using suitable methods for the detection of pyrogens that the inactivation of the microbial cells is accompanied by a significant depyrogenization of the materials.

Bild 2: Inaktivierungskinetik von Endosporen von *Bacillus atrophaeus* während der Plasmasterilisation. Die Ausgangszellzahl von 10^8 Zellen wird innerhalb von bereits drei Minuten um sieben Zehnerpotenzen reduziert.

Figure 2: Inactivation kinetics of endospores of *Bacillus atrophaeus* during plasma sterilization. The initial number of 10^8 cells is reduced by 10^7 within just three minutes.

Ausgangssituation

Produkte und Geräte in Medizin und Medizintechnik enthalten immer häufiger Bauteile aus thermolabilen Materialien. Herkömmliche, gut eingeführte thermische Sterilisationsverfahren sind in solchen Fällen nicht einsetzbar. Gassterilisationen erfordern z. T. hohe Sicherheitsstandards bei der Anwendung der explosiven, toxischen und/oder krebserregenden Gase. Zudem bedarf es relativ langer Zeiträume, um die Gase aus den Produkten durch Diffusion zu entfernen. Besonders empfindliche Materialien können durch reaktive chemische Verbindungen abgebaut oder irreversibel verändert werden, so dass die Funktion der oft sehr teuren Geräte beeinträchtigt wird.

Plasmasterilisation – eine Alternative zu herkömmlichen Verfahren?

Die sterilisierende Wirkung von Niedertemperaturplasmen bietet sich hier als eine materialschonende Alternative an. Bei diesem Verfahren steht die Inaktivierung mikrobieller Zellen im Vordergrund. Darüber hinaus kommt es vorteilhafterweise auch zu einem Abtrag organischer Verunreinigungen, z. B. Zellresten. Da die sterilisierenden Gasmischungen erst direkt im Plasma erzeugt werden, entfällt eine aufwändige Entsorgung. Der Entwicklung dieses Verfahrens zur technischen Anwendungsreife stellt sich ein interdisziplinäres Team am Fraunhofer IGB seit Herbst 2004. Mit plasmadiagnostischen Verfahren wurden in einem vom Fraunhofer IGB entwickelten Plasmareaktor (Bild 1) verschiedene Betriebsbedingungen und Gasmischungen getestet. Durch mikrobiologische Methoden konnten die Randbedingungen für eine effektive Sterilisationswirkung ermittelt werden.

Plasma inaktiviert Mikroorganismen und baut Pyrogene ab

Wir konnten zeigen, dass hoch resistente Endosporen verschiedener *Bacillus*-Arten schon bei relativ kurzen Behandlungszeiten im Plasma vermehrungsunfähig werden, ohne dass es dabei zu einer nennenswerten Temperaturerhöhung kommt. Aus Bild 2 lässt sich ableiten, dass auch mit einem niedrigen Leistungseintrag bereits nach drei Minuten eine Reduktion der Ausgangszellzahl in standardisierten Proben (mit definierter Sporenzahl) mehr als sieben Zehnerpotenzen erreicht werden kann. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen einen signifikanten Abbau der Zellsubstanz nach Plasma-behandlung (Bild 3). Darüber hinaus konnte mit Hilfe verschiedener Methoden zum Nachweis von Pyrogenen belegt werden, dass mit der Inaktivierung der Zellen auch eine Entpyrogenisierung einhergeht.

Kontakt / Contacts



Dr. Michael Müller

Plasmaverfahren / Plasma processes
Tel.: +49 (0) 7 11 / 9 70-41 83
michael.mueller@igb.fraunhofer.de

Dr. Iris Trick

Mikrobiologie / Microbiology
Tel.: +49 (0) 7 11 / 9 70-42 17
iris.trick@igb.fraunhofer.de

Dr. Anke Burger-Kentischer

Pyrogenanalytik / Pyrogen analytics
Tel.: +49 (0) 7 11 / 9 70-40 23
anke.burger-kentischer@igb.fraunhofer.de

Förderung / Funding

Die Arbeiten werden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung in einem Forschungsvorhaben mit industrieller Beteiligung gefördert. *This research is funded by the German Federal Ministry of Education and Research in a project with industrial participation.*

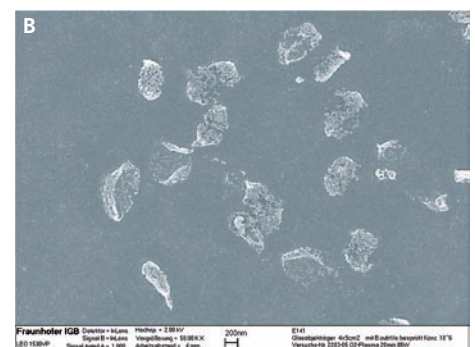
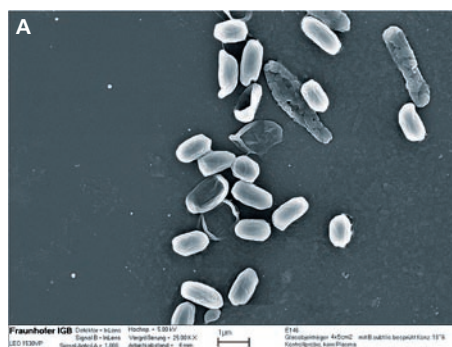


Bild 3: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Endosporen von *Bacillus atrophaeus*. **A:** vor Plasmasterilisation, **B:** Abbau der Zellsubstanz nach Plasmasterilisation.

Figure 3: Scanning electron microscopic images of the endospores of *Bacillus atrophaeus*. **A:** before plasma sterilization, **B:** degradation of the cell substance after plasma sterilization.

Spectrometer configuration (X-band):

Detectable species:

- Free radicals
- Paramagnetic transition metals
- Metals
- Defects in crystals (point defects)

Samples:

- Liquids: e.g. solutions, suspensions, blood
- Solids (max. size: 5 mm): cells, tissue, pastes, powders, textiles, (packaging) foils, membranes, semiconductor wafers

Temperature range:

- -196 °C (liquid nitrogen)
- -170 °C – 200 °C

Detection limit:

- 10^{11} spins/cm³ or $8 \cdot 10^9$ Spins/0.1 mT

“Electron spin resonance” (ESR) is a physical measurement method used for the qualitative and quantitative detection of radicals. The method extends and complements Fraunhofer IGB’s competencies and service offerings for industrial partners in the field of surface analytics.

For many surface analytical applications, e.g. to evaluate the reliability of products, it is of interest to know the number of radicals, as each radical is a prospective reaction partner. Radicals are generated during the manufacture of materials or for example by additional plasma, UV or gamma ray irradiation of the surfaces or in the samples themselves. The reactions of the radicals can cause material changes in respect of hardness, color or also wetting behavior. Knowledge of the radical densities can help to make products more stable against aging. On the other hand, the generation of free radicals on surfaces can be used to improve the adhesion of coatings.

Measuring principles

Radicals are characterized by unpaired electrons and thus by a quantum-mechanical spin, which is in turn associated with a magnetic moment. By applying a vectored magnetic field to a sample which contains radicals, the energy levels of the unpaired elec-

trons are split (Zeeman effect). Sensitive microwave absorption measurements can be used to determine the spin number, the number of radicals, and even the kind of the radical.

Applications

Radical densities of surface coatings

Radical reactions can cause surface coatings to lose their functions over time: radicals near the surface can react with chemicals and change the wetting characteristics of the coating. Time-dependent measurement of the recombination of radicals can be used to determine radical density. An example of such a measurement is shown in Figure 1.

Activation energies of radicals

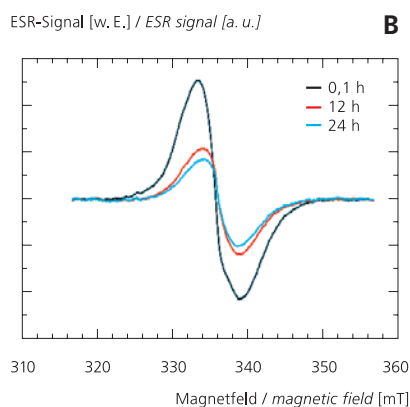
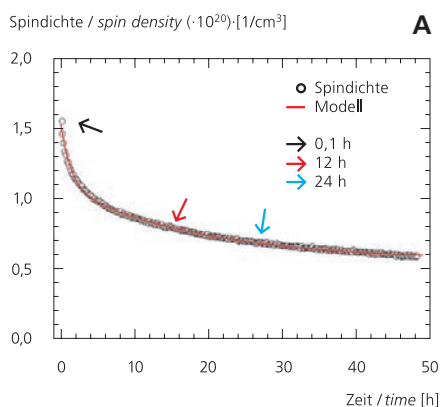
The transition energies of radicals can be determined by temperature-dependent measurements of radical recombination kinetics. Knowledge of the energies also allows conclusions to be drawn regarding the aging resistance of the product. Figure 2 shows an example of a temperature-dependent measurement of radical density.

Spin labeling

Chemically functional groups can be indirectly detected by the selective binding of persistent radicals to these groups. This technique allows the density of chemical functions (functional density) in solids, liquids or on surfaces to be determined quantitatively. The chemical functions act as anchorage sites for e.g. biologically active molecules of diagnostic or therapeutic importance. The functional density determined by the spin labeling technique thus enables the prediction of the potential loading density.

Bild 1 A: Zeitabhängige Spindichte einer Plasmapolymerschicht. Aus einem theoretischen Modell kann die Spindichte und damit die Radikaldichte bestimmt werden. **B:** Typische ESR-Spektren von plasmagenerierten Radikalen nach unterschiedlichen Standzeiten: die Signalintensität fällt exponentiell mit der Zeit ab. Aus der Spektrenlage und der Signalform kann gegebenenfalls auf die Radikalspezies (z. B. Peroxyd- oder Alkylradikale) geschlossen werden.

Figure 1 A: Time-dependent spin density of a plasma polymer coating. The spin density and thus the radical density can be determined with a theoretical model. **B:** Typical ESR spectra of plasma-generated radicals after different standing times: the signal intensity decreases exponentially with time. Conclusions on the kind of radical species (e.g. peroxide or alkyl radicals) can be drawn from the spectrum position and the signal form.



Elektronen-Spin-Resonanz – Eine Methode zur Bestimmung von Radikaldichten

Dr. Michael Haupt

Die so genannte Elektronen-Spin-Resonanz (ESR) ist eine physikalische Messmethode, um Radikale qualitativ und quantitativ nachzuweisen. Das Fraunhofer IGB erweitert und ergänzt mit dieser Messmethode seine Kompetenzen und das Serviceangebot für Industriepartner im Bereich der Oberflächenanalytik.

Für viele Anwendungen in der Oberflächentechnik, z. B. um die Zuverlässigkeit von Produkten zu bewerten, ist es von Interesse, die Anzahl der Radikale zu kennen, da jedes Radikal ein potenzieller Reaktionspartner ist. Radikale werden bei der Herstellung von Materialien oder z. B. durch nachträgliche Plasma-, UV- oder Gamma-Bestrahlung auf den Oberflächen oder in den Proben selbst erzeugt. Durch die Abreaktion der Radikale können sich die Eigenschaften des Materials hinsichtlich Härte, Farbe oder auch Benetzung verändern. Die Kenntnis der Radikaldichten kann einerseits dabei helfen, Produkte alterungsstabiler zu machen. Auf der anderen Seite kann durch die Erzeugung von freien Radikalen auf Oberflächen die Haftung von Beschichtungen verbessert werden.

Messprinzip

Radikale zeichnen sich durch ungepaarte Elektronen aus und damit durch einen quantenmechanischen Spin, der wiederum mit einem magnetischen Moment verbunden ist. Durch Anlegen eines gerichteten Magnetfeldes an eine Probe, die Radikale enthält, werden die Energieniveaus von ungepaarten Elektronen aufgespalten (Zeeman-Effekt). Durch empfindliche Mikrowellen-Absorptionsmessungen können die Spinanzahl, die Radikalanzahl und auch die Art des Radikals bestimmt werden.

Anwendungsbeispiele

Radikaldichte in Oberflächenbeschichtungen

Oberflächenbeschichtungen können aufgrund von Radikalreaktionen ihre Funktionen über die Zeit verlieren: oberflächennahe Radikale können mit Chemikalien abreaktieren und die Benetzungseigenschaften der Beschichtung verändern. Durch zeitabhängige Messung der Rekombination von Radikalen kann nun die Radikaldichte bestimmt werden. Ein Beispiel einer solchen Messung ist in Bild 1 gezeigt.

Aktivierungsenergien von Radikalen

Durch temperaturabhängige Messungen von Radikal-Rekombinationskinetiken können die Übergangsenergien von Radikalen bestimmt werden. Die Energien lassen Rückschlüsse auf die Alterungsbeständigkeit des Produktes zu. In Bild 2 ist das Beispiel einer temperaturabhängigen Messung der Radikaldichte dargestellt.

Spin-Markierung (Spin Labeling)

Chemisch funktionelle Gruppen können durch die gezielte Anbindung von persistenten Radikalen indirekt detektiert werden. Damit lässt sich die Dichte von chemischen Funktionen (Funktionsdichte) quantitativ bestimmen. Die chemischen Funktionen bieten Ankerplätze für beispielsweise biologisch aktive Moleküle, die für diagnostische oder therapeutische Zwecke eingesetzt werden. Mittels Spin-Markierung lässt sich also die mögliche Beladungsdichte vorhersagen.

Bild 2: Temperaturabhängige Abklingkurve der Radikalanzahl in einer dünnen Oberflächenbeschichtung zur Bestimmung von Übergangs- bzw. Aktivierungsenergien von Radikalen.

Figure 2: Temperature-dependent decay curves of the number of radicals in a thin surface coating for the determination of transition and/or activation energies of radicals.

Kontakt / Contacts



Dr. Michael Haupt
Tel.: +49(0)711/970-4028
michael.haupt@igb.fraunhofer.de

Dr. Christian Oehr
Tel.: +49(0)711/970-4137
christian.oehr@igb.fraunhofer.de

Daten des Spektrometers (X-Band)

Detektierbare Spezies

- Freie Radikale
- Paramagnetische Übergangsmetalle
- Metalle
- Kristalldefekte (Punktdefekte)

Proben

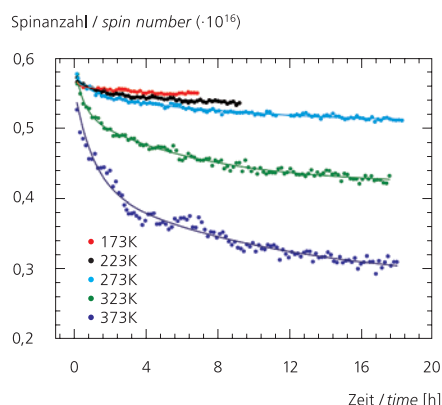
- Flüssigkeiten: z. B. Lösungen, Suspensionen, Blut
- Festkörper (Größe max. 5 mm): z. B. Zellen, Gewebe, Pasten, Pulver, Textilien, (Verpackungs-) Folien, Membranen, Halbleiter-Wafer

Temperaturbereich

- -196 °C (Flüssigstickstoff)
- -170 °C bis 200 °C

Detektionslimit

- 10^{11} Spins/cm³ bzw. $8 \cdot 10^9$ Spins/0.1 mT



Proteins are key molecules for investigating, recognizing and treating diseases. Since the introduction of the MALDI (matrix-assisted laser desorption and ionization) “soft” ionization technique in the late 80s, mass spectrometry has become established as one of the most important analytical methods for peptides, proteins and other macromolecules. Proteins are identified and their structure analyzed by the detection and accurate determination of molecular masses. Very small (subfemtomolar) quantities are sufficient for analysis. Proteins and peptides can even be present in mixtures.

Examples and applications

A frequent application is detecting peptides in complex peptide mixtures such as tissue extracts. In order to avoid separation steps and be able to safely detect certain peptides, the mass spectrometer must have a high resolution and therefore a high mass accuracy. At Fraunhofer IGB, the monoisotope masses of the peptides are determined in a peptide mixture by the very high resolution and thus detected with extreme accuracy (< 5 ppm). The sequencing of a peptide is also possible (Figure 2). The masses of the fragments produced by PSD are determined and the amino acid sequence of e. g. *human angiotensin II* (DRVYIHPF) established by special software. Another important application is protein identification using peptide mass fingerprint. Figure 3 shows the mass spectrum of a tryptic digest of bovine serum albumin (BSA). The peptides formed give a mass spectrometry “fingerprint” of BSA. The masses of the fragments determined make it possible to search and identify the protein in appropriate databases.

Equipment

The MALDI mass spectrometer used at Fraunhofer IGB (Figure 1) works with a tandem time of flight mass analyzer (TOF/TOF) and enables the molecular mass (ms mode) and post source decay (PSD) fragments (ms/ms mode) to be determined. Using special techniques such as collision induced decay (CID) even leucine and isoleucine can be differentiated from one another in peptide sequencing.

Performance features

- High mass resolution at $R > 23,000$
- High sensitivity at 500 attomol for peptides
- High mass accuracy with < 5 ppm deviation for internal calibration

Services for our customers

- Peptide and protein identification using peptide mass fingerprint, post source decay (PSD) and sequence-tag search
- Peptide and protein identification by de novo sequencing
- Determination of post-translational modifications
- Separation and characterization of complex proteomes by LC-MALDI
- Proteomics, transcriptomics, metabolomics
- Accurate determination of biomarkers and pharmaceutical proteins
- Analysis of oligonucleotides and oligosaccharides
- Identification and screening of microorganisms
- MALDI imaging for microscopic analyses
- Structure elucidation of synthetic polymers

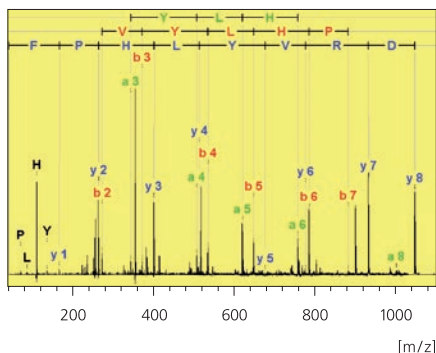


Bild 2: Sequenzierung von *human Angiotensin II* mittels PSD-Fragmentanalyse (ms/ms). Die theoretische und die ermittelte Aminosäuresequenz sind identisch: DRVYIHPF.

Figure 2: Sequencing of *human angiotensin II* using post source decay fragment analysis (ms/ms). The theoretical and MALDI established amino acid sequences are identical: DRVYIHPF.

Bild 1: Peptidmischungen werden am Fraunhofer IGB mittels MALDI-TOF/TOF-Massenspektrometrie integral identifiziert.

Figure 1: Peptide mixtures are identified in a single stage by MALDI-TOF/TOF mass spectrometry at the Fraunhofer IGB.



Für die Erforschung, Erkennung und Behandlung von Krankheiten gehören Proteine zu den wichtigsten Molekülen. Seit der Einführung der »sanften« Ionisierungstechnik MALDI (*Matrix-Assisted Laser Desorption and Ionisation*) Ende der 80er Jahre hat sich die Massenspektrometrie als eine der wichtigsten Analysemethoden für Peptide, Proteine und andere Makromoleküle etabliert. Durch den Nachweis und die präzise Bestimmung von Molekülmassen werden Proteine identifiziert und ihre Struktur analysiert. Für die Analytik sind geringste Mengen (subfemtomolar) ausreichend. Proteine und Peptide können sogar in Mischungen vorliegen.

Ausstattung

Das am Fraunhofer IGB eingesetzte MALDI-Massenspektrometer (Bild 1) arbeitet mit einem Tandem-Flugzeit-Massenanalysator (TOF/TOF, *Time Of Flight*). Das Instrument ermöglicht die Bestimmung der Molekülmasse (*ms-Modus*) sowie der PSD-Fragmente (*Post Source Decay PSD, ms/ms-Modus*). Mit speziellen Techniken wie CID (*Collision Induced Decay*) können bei der Peptidsequenzierung sogar Leucin und Isoleucin voneinander unterschieden werden.

Leistungsmerkmale

- Hohe Massenauflösung mit $R > 23\,000$ (engl. *Resolution*)
- Hohe Sensitivität mit 500 attomol für Peptide
- Hohe Massengenauigkeit mit < 5 ppm Abweichung bei interner Kalibrierung

Beispiele und Anwendungen

Eine häufige Anwendung ist der Nachweis von Peptiden aus komplexen Peptidmischungen wie Gewebeextrakten. Um Trennungsschritte zu vermeiden und bestimmte Peptide sicher nachweisen zu können, muss das Massenspektrometer eine hohe Auflösung und dadurch eine hohe Massengenauigkeit besitzen. Am Fraunhofer IGB werden in

einer Peptidmischung durch die sehr hohe Auflösung die monoisotopischen Massen der Peptide bestimmt und diese mit extremer Genauigkeit (< 5 ppm) nachgewiesen.

Auch die Sequenzierung eines Peptids ist möglich (Bild 2). Die Massen der durch PSD entstandenen Fragmente werden bestimmt und mittels spezieller Software wird die Aminosäuresequenz von z. B. *human Angiotension II* (DRVYIHPF) ermittelt.

Eine weitere wichtige Anwendung ist die Proteinidentifizierung mittels *Peptide Mass Fingerprint*. Bild 3 zeigt das Massenspektrum einer tryptischen Spaltung von Rinderserumalbumin (*Bovine Serum Albumin, BSA*). Die gebildeten Peptide geben einen massenspektrometrischen »Fingerabdruck« von BSA wieder. Die ermittelten Massen der Bruchstücke ermöglichen in entsprechenden Datenbanken die Suche und Identifizierung des Proteins.

Dienstleistungen für unsere Kunden

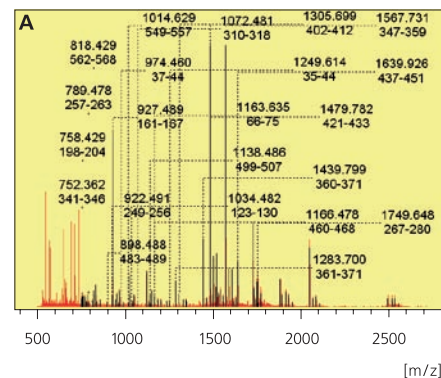
- Peptid- und Proteinidentifizierung mittels *Peptide Mass Fingerprint*, *Post Source Decay* (PSD) und *Sequence-Tag-Search*
- Peptid- und Proteinidentifizierung durch De-Novo-Sequenzierung
- Ermittlung posttranslatonaler Modifikationen
- Auftrennung und Charakterisierung komplexer Proteome durch LC-MALDI
- Proteomics, Transcriptomics, Metabolomics
- Exakte Bestimmung von Biomarkern, Pharmaproteinen
- Analytik von Oligonukleotiden und Oligosacchariden
- Identifizierung und Screening von Mikroorganismen
- MALDI-*Imaging* für mikroskopische Analysen
- Strukturaufklärung synthetischer Polymere

Kontakt / Contacts



Dr. Achim Weber
Tel.: +49(0)711/970-4022
achim.weber@igb.fraunhofer.de

Dipl.-Ing. (FH) Jürgen Schmucker
Tel.: +49(0)711/970-4123
juergen.schmucker@igb.fraunhofer.de



B match: albumin [bos taurus] gi|162648
data base: NCBI nr score: 151
sequence coverage: 42%

```

1  MKWVTFISLL  LLLSSAYSRG  VFRROTHKSE  IAHRFDLGE  EHPKGLVLLA
51  FSGYLGQCFE  DEHYKLVNQL  EFPAKTCVAD  ESHAGCKEKL  HTLFGDELCK
101  VASLEKTYGD  MANDCEKQEP  ERKQCFIHK  DQSPFLPKL  EDPFLCKEFP
151  KADEKFKWKG  YLYEIARHP  YFVAPPELLY  ANKYNVQEP  CQABDKGAC
201  LLFPIETWRE  KYLASARGR  LRCSICAFG  ERALKAWVA  PLGKFKFAE
251  FVEVTHLVTD  LTVYKKSCH  GILLGCHDR  ADLAKYICM  QPTSSRLKE
301  CCKRPLLEKS  HCIABVQDA  IPENLPLTA  DFABDKDVK  NYQEKDAFL
351  SPSLYIYSER  HFEYAVSVLL  RLAKYKATL  ERCCAKDDPH  ACYSTYDFEL
401  KHLVDKPNL  LKQNCDFEK  LGEYSPNAL  IYVYKTVKQ  YSTIQLDYS
451  RSLGKVTRC  QTKPSSERP  CTBDYVLELL  NRLCVLHEKT  PVBKVKKCC
501  TSGIVRRKFC  FSAITDQVY  VEVAFDEKLP  TFMADICFL  DTBEKTKCT
551  ALVLLKHKP  KATKQKLVY  MENFVAVDK  CCAADKXAC  FAVTEKRLVY
601  STQTALA
    
```

Bild 3: Peptide Mass Fingerprint von Rinderserumalbumin (BSA).
Figure 3: Peptide mass fingerprint of bovine serum albumin (BSA).

In nature, information is transferred by material contact: hormones dock on specific receptors and trigger accurate signals. Or harmful materials are recognized by antibodies in an organism and then removed. The function carriers in these processes are the elements communicating with one another materially – hormone and receptor, antibody and antigene. These molecules act as lock and key, but made of elastic building blocks (*induced fit*): chemical structures with a spatially defined arrangement fit together like positive and negative impressions of the same chemical specimen. Nature has opened out this principle to a fascinating degree. Because of the limited durability of natural receptors, they have to be constantly reproduced. In the living system costly, but reality – for technical applications a major problem.

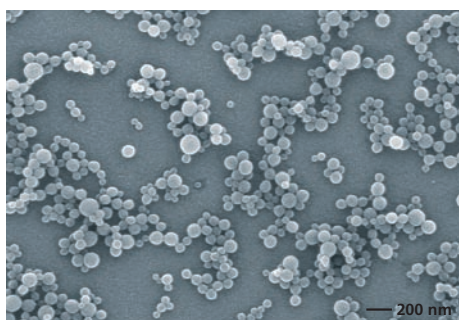


Bild 1: NANOCYTES®-Technologie: Künstliche Rezeptoren für Biomakromoleküle wie Peptide und Proteine werden synthetisch darstellbar.

Figure 1: NANOCYTES® technology: synthetic receptors for biomacromolecules such as peptides and proteins can be produced synthetically.

Stable receptors made of plastic – “plastic antibodies”

The biomimetic principle of molecular imprinting produces dimensionally accurate chemical negatives of certain structures in plastics. So robust and durable “plastic antibodies” which can be used as selective receptors in analytical processes or as specific adsorbers in separation processes are accessible. The scope of future applications for the new materials and workpieces is virtu-

ally unlimited, ranging from the preparation of secondary resources in the industrial white biotechnology through diagnostic and analytical applications in medical technology to solutions to analytical questions and the removal of foreign materials in environmental protection.

Advantages of NANOCYTES® technology

In the European NANOIMPRINT project, Fraunhofer IGB, with a total of nine partners in five countries – Belgium, Sweden, Great Britain, Greece and Germany – raises the methodology of molecular imprinting to a new level for economic usability. The proprietary Fraunhofer technology actually makes it possible to eliminate previous weaknesses in molecular imprinting such as lack of control over morphology and chemical composition of the material produced. With NANOCYTES® technology, synthetic receptors with a nanostructure can be produced and the imprint process on the polymer surface much better controlled. The result is new function materials as polymer particles. These nanobeads are chemically extremely accurately defined, have the highest binding capacity worldwide and allow access to molecular imprinting of biomacromolecules in aqueous systems – until now a barrier in the world of molecular imprinting. Nanostructured materials produced using NANOCYTES® technology are versatile to process and are available as a suspension, powder, membrane or in various geometric shapes for economic use as specific adsorbers.

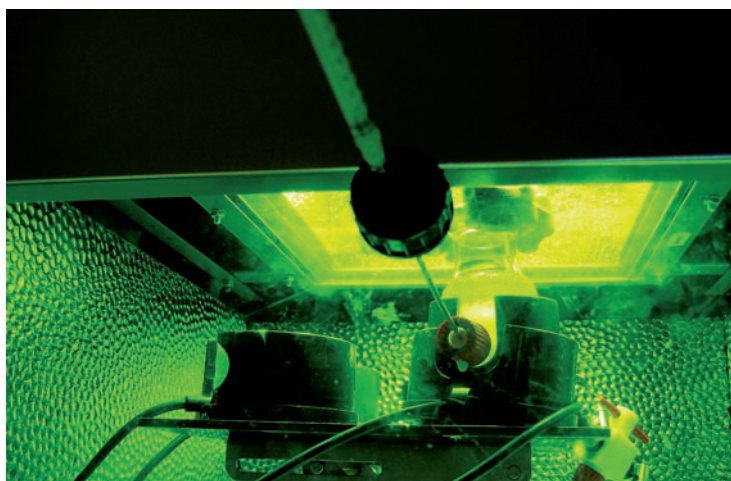


Bild 2: Photochemische Herstellungsverfahren erlauben die zielgerichtete Entwicklung optimaler Bindepartner.
Figure 2: Photochemical production processes allow targeted development of optimum binding partners.

In der Natur werden Informationen über stofflichen Kontakt übertragen: Hormone docken an spezifischen Rezeptoren und lösen exakte Signale aus. Oder schädliche Stoffe werden in einem Organismus von Antikörpern erkannt und dann beseitigt. Funktionsträger solcher Prozesse sind die miteinander stofflich kommunizierenden Elemente – Hormon und Rezeptor sowie Antikörper und Antigen. Diese Moleküle verhalten sich wie Schlüssel und Schloss, allerdings aus elastischen Bausteinen (*induced fit*): Räumlich definierte angeordnete chemische Strukturen passen wie Positiv- und Negativabdruck desselben chemischen Musters zusammen. Die Natur hat dieses Prinzip zu faszinierender Anwendungsbreite ausgebaut. Aufgrund der begrenzten Haltbarkeit natürlicher Rezeptoren müssen diese fortwährend neu produziert werden. Im lebenden System aufwendig, aber Realität – für technische Anwendungen ein massives Hindernis.

Stabile Rezeptoren aus Kunststoff – »Plastik-Antikörper«

Das biomimetische Prinzip des molekularen Prägens erzeugt formgenaue chemische Negative von bestimmten Strukturen in Kunststoffen. So werden robuste und haltbare »Plastik-Antikörper« zugänglich, die als selektive Rezeptoren in analytischen Prozessen oder als spezifische Adsorber in Trennprozessen eingesetzt werden können. Die Spanne zukünftiger Anwendungsgebiete der neuen Materialien und Werkstücke ist schier unbegrenzt. Der Bogen spannt sich von der Aufarbeitung von Wertstoffen in der industriellen, weißen Biotechnologie über diagnostische und analytische Anwendungen in der Medizintechnik bis hin zu Lösungen analytischer Fragestellungen sowie der Beseitigung von Störstoffen im Umweltschutz.

Vorteile durch NANOCYTES®-Technologie

Im europäischen Vorhaben NANOIMPRINT hebt das Fraunhofer IGB mit insgesamt neun Partnern aus fünf Ländern – Belgien, Schweden, Großbritannien, Griechenland und Deutschland – die Methodik des molekularen Prägens auf ein neues Niveau für die wirtschaftliche Verwertbarkeit. Gerade die proprietäre Fraunhofer-Technologie ermöglicht, bisherige Schwachpunkte des molekularen Prägens wie mangelnde Kontrolle über Morphologie und chemische Zusammensetzung des erzeugten Materials zu beheben. Mit der NANOCYTES®-Technologie werden künstliche Rezeptoren nanostrukturiert erzeugt und der Prägeprozess an der Polymeroberfläche deutlich besser kontrolliert. Es resultieren neue Funktionsmaterialien als Polymerpartikel. Diese Nano-Kügelchen sind chemisch extrem genau definiert, haben die weltweit höchste Bindekapazität und ermöglichen den Zugang zum molekularen Prägen von Biomakromolekülen in wässrigen Systemen – bislang eine Schallmauer in der Welt des Molekularen Prägens. Die mit NANOCYTES®-Technologie erzeugten nanostrukturierten Materialien sind vielfältig verarbeitbar und werden als Suspension, Pulver, Membran oder in diversen geometrischen Formen für den wirtschaftlichen Einsatz als spezifische Absorber verfügbar gemacht.

Kontakt / Contact



Priv.-Doz. Dr. Günter Tovar
Tel.: +49(0)711/970-4109
gunter.tovar@igb.fraunhofer.de

Förderung / Funding

Das Forschungsvorhaben NANOIMPRINT wird im 6. Forschungsrahmenprogramm der EU gefördert.

The research project NANOIMPRINT is funded within the EU's 6th Framework Programme.

Kooperationen / Cooperation Partners

Research Institute CPERI/CERTH, Thessaloniki, Greece
Eurobiotec S.A., Brussels, Belgium
Genialab, Braunschweig, Germany
Lund University, Sweden
University of Westminster, London, Great Britain
Aristotle University of Thessaloniki, Greece
Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft, Braunschweig, Germany
Meurice Research and Development, Brussels, Belgium
Fraunhofer IGB, Stuttgart, Germany

Bild 3: Nanostrukturierte Materialien werden zu stoffselektiven Membranen verarbeitet.

Figure 3: Nanostructured materials are processed to material-selective membranes.



Initial situation

High efficiency, a long operating time thanks to energy-rich fuels, plus easy refilling make fuel cells the technology of the future for the powering of electrical appliances.

Due to its high energy density and low toxicity, ethanol is the ideal fuel to give fuel cells mass-market appeal. The Direct Ethanol Fuel Cell (DEFC) can convert ethanol electrocatalytically directly at the electrode. A total of six Fraunhofer Institutes are working together on development of this technology at both component and system levels. The role of Fraunhofer IGB is developing innovative membranes for DEFCs.

Development of composite membranes for DEFCs

A significant challenge in developing a membrane for the DEFC is to avoid the loss of ethanol through the membrane. Together with the protons, ethanol is transported through the membrane from the anode to the cathode (*cross-over*). This creates a mix-potential and reduces efficiency and performance. To minimize *cross-over* we are developing composite membranes consisting of a polymer (sulfonated polyetheretherketone, sPEEK) and inorganic components (silica nanoparticles), which act as a barrier against ethanol without reducing proton conductivity. The surface of the inorganic particles is modified by functional silanes to achieve a homogeneous distribution in the polymer matrix.

Results

An increase in the particle contents of the modified silica leads to a distinct increase in conductivity (Figure 2). By contrast, a significant reduction in ethanol permeability can be found only at higher particle contents. Another way of achieving higher conductivity is to increase the degree of sulfonation of the polymer. An increase from 30 % to 50 % leads to a three-fold increase of the conductivity. For composite membranes with highly sulfonated sPEEK and silica contents of 40 wt.% we have measured a further doubling of conductivity while the ethanol permeability is decreased by a factor of two compared with the pure polymer membrane.

Applications and outlook

Sustainable and renewable raw materials are becoming of increasing importance, particularly due to their climate neutrality. Ethanol is already obtained on an industrial-scale from sources such as sugar cane, sugar beets or crops and has many applications as a liquid fuel. With the realization of the DEFC the enormous investments associated with widescale supply of hydrogen would become unnecessary, as the existing distribution network for liquid fuels could be used.



Bild 1: Messzelle zur Bestimmung der Ethanolpermeabilität mit Kompositmembranen.

Figure 1: Cell for the determination of the ethanol permeability with composite membranes.

Ausgangssituation

Hoher Wirkungsgrad, lange Betriebsdauer durch energiereiche Brennstoffe und einfache Wiederbefüllung machen Brennstoffzellen zur Zukunftstechnologie für die Stromversorgung elektrischer Geräte. Aufgrund der hohen Energiedichte und seiner geringen Toxizität wird Ethanol zum idealen Brennstoff, um der Brennstoffzelle den Durchbruch in Massenmärkte zu ermöglichen. Die Direkt-Ethanol-Brennstoffzelle (DEFC) kann Ethanol direkt an der Elektrode elektrokatalytisch umsetzen. Insgesamt sechs Fraunhofer-Institute arbeiten gemeinsam an der Technologieentwicklung sowohl auf Komponenten- als auch auf Systemebene. Die Aufgabe des Fraunhofer IGB ist dabei die Entwicklung innovativer Membranen für die DEFC.

Entwicklung von Kompositmembranen für die DEFC

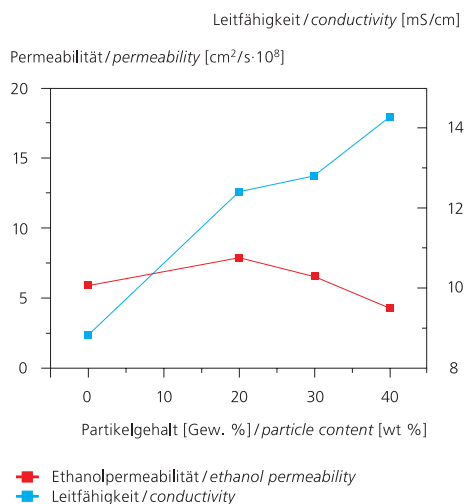
Ein wichtiger Punkt bei der Entwicklung einer Membran für die DEFC ist die Vermeidung von Ethanolverlusten über die Membran. Ethanol wird zusammen mit den Protonen durch die Membran von der Anode auf die Kathode transportiert (*Cross-Over*). Dies führt zur Ausbildung eines Mischpotenzials und zur Reduktion von Wirkungsgrad und Leistung. Zur Minimierung des *Cross-Over* entwickeln wir Kompositmembranen, die neben einem Polymer (sulfoniertes Polyether-etherketon) eine anorganische Komponente (Silica-Nanopartikel) enthalten, die als Barriere gegen Ethanol wirken, ohne die Protonenleitfähigkeit zu verringern. Die Oberfläche der anorganischen Partikel wird durch funktionelle Silane modifiziert, um eine homogene Einbindung in die Polymermatrix zu erreichen.

Ergebnisse

Eine Erhöhung des Gehaltes an modifizierten Silica-Partikeln führt zu einer deutlichen Erhöhung der Leitfähigkeit (Bild 2). Allerdings ergibt sich erst bei höheren Partikelgehalten eine signifikante Reduktion der Ethanolpermeabilität. Eine weitere Möglichkeit, die Leitfähigkeit zu erhöhen, ist eine Erhöhung des Sulfonierungsgrades des Polymers. Eine Erhöhung von 30 % auf 50 % führt zu einer Verdreifachung der Leitfähigkeit. Kompositmembranen mit hohen Sulfonierungsgraden und Silicagehalten von 40 % führen zu einer weiteren Verdoppelung der Leitfähigkeit und zu einer Halbierung der Ethanolpermeabilität im Vergleich zur reinen Polymermembran.

Anwendungen und Perspektiven

Nachwachsende Rohstoffe gewinnen insbesondere wegen ihrer Klimaneutralität zunehmend an Bedeutung. Ethanol wird bereits heute großtechnisch z. B. aus Zuckerrohr und Getreide gewonnen und kann als flüssiger Brennstoff vielseitig verwendet werden. Mit der DEFC würden sich die enormen Investitionen, wie sie für eine breite Versorgung mit Wasserstoff notwendig wären, erübrigen, da weitestgehend auf eine bereits vorhandene Infrastruktur zurückgegriffen werden kann.



Kontakt / Contact



Dr. Thomas Schiestel
Tel.: +49 (0) 7 11 / 9 70-41 64
thomas.schiestel@igb.fraunhofer.de

Förderung / Funding

Die Membranen werden im Rahmen des Fraunhofer-Vereinbarungsjahres DEFC (Fraunhofer-Vereinbarung Energie) entwickelt. Weitere Informationen sind unter www.defc.de zu finden. *The membranes are being developed within the Fraunhofer DEFC joint project. More information can be found at www.defc.de.*

Bild 2: Ethanolpermeabilität und Leitfähigkeit als Funktion des Gehaltes an funktionalisierten Silicapartikeln. *Figure 2: Ethanol permeability and conductivity as a function of modified particle contents.*

Tissue Engineering und Regenerative Medizin

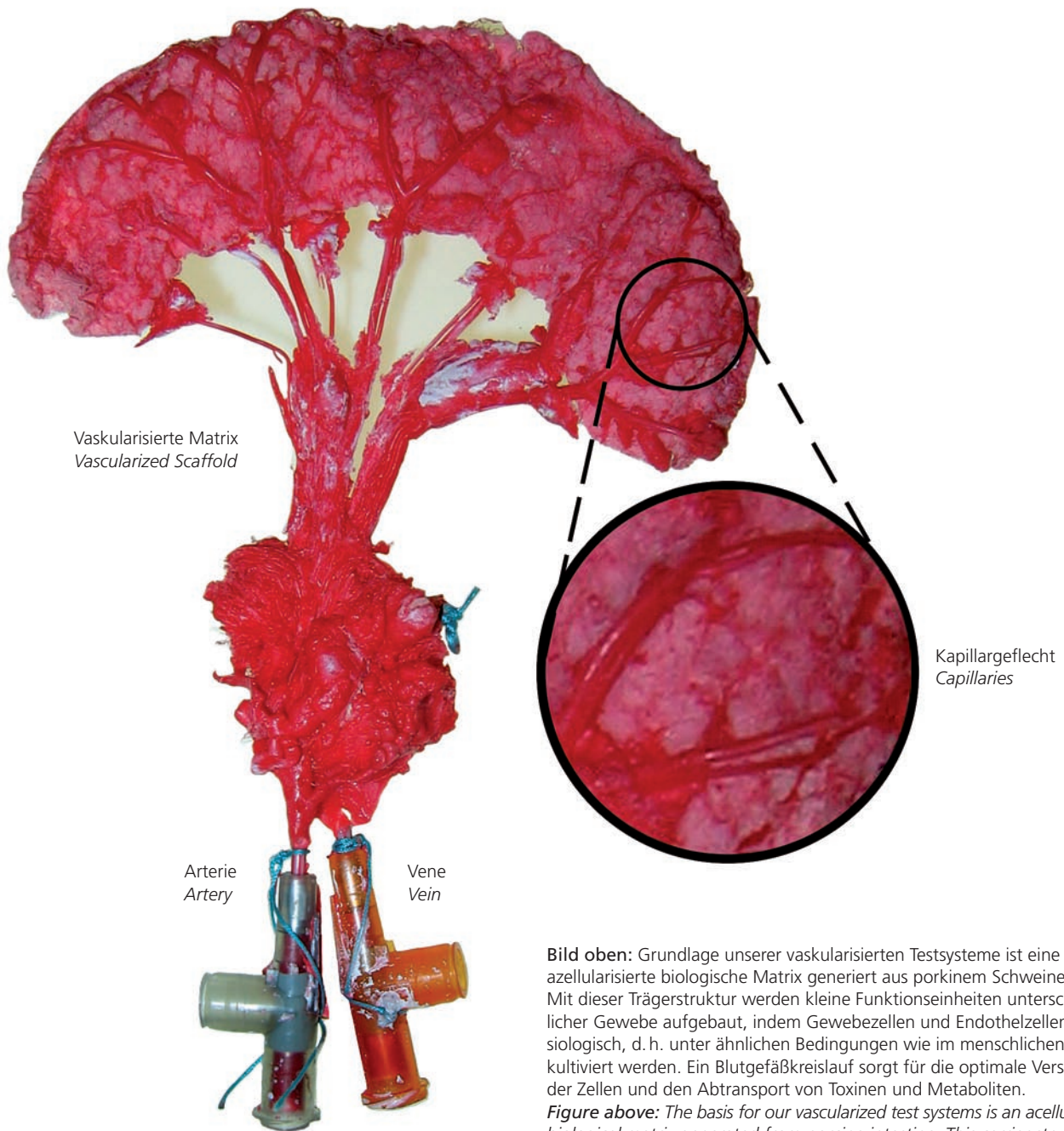


Bild oben: Grundlage unserer vaskularisierten Testsysteme ist eine azellularisierte biologische Matrix generiert aus porkinem Schweinedarm. Mit dieser Trägerstruktur werden kleine Funktionseinheiten unterschiedlicher Gewebe aufgebaut, indem Gewebezellen und Endothelzellen physiologisch, d. h. unter ähnlichen Bedingungen wie im menschlichen Körper, kultiviert werden. Ein Blutgefäßkreislauf sorgt für die optimale Versorgung der Zellen und den Abtransport von Toxinen und Metaboliten.

Figure above: The basis for our vascularized test systems is an acellularized biological matrix generated from porcine intestine. This carrier structure is used to construct small functional units of various tissues by culturing tissue cells and endothelial cells under physiological conditions, i. e. conditions similar to those in the human body. A blood circulation ensures that the cells are optimally supplied and eliminate toxins and metabolites.

Durch Methoden des Tissue Engineering sollen Transplantate aus körpereigenen Zellen hergestellt werden, die die Abstoßungsreaktion des Körpers minimieren, mitwachsen können und möglichst lebenslang die Funktion geschädigter Organe im menschlichen Körper kompensieren. Anders als bei traditionellen Implantaten bestehen diese autologen Transplantate aus lebenden, körpereigenen Zellkulturen, so dass die Selbstheilungskräfte des Körpers und die dabei wirkenden Mechanismen mit einbezogen werden. Der Begriff »Regenerative Medizin« bringt dies treffend zum Ausdruck.

Organähnliche 3-D-Gewebekulturen als Testsysteme

Aufbauend auf langjährigen Erfahrungen liegt der Schwerpunkt der Abteilung Zellsysteme am Fraunhofer IGB in der Entwicklung von dreidimensionalen organoiden Gewebekulturen.

Dies beinhaltet

- (I) die rechnergestützte Simulation von Anordnungen und Wechselwirkungen in menschlichen Geweben,
- (II) den Aufbau von naturnahen zellulären bzw. organähnlichen Funktionseinheiten,
- (III) die Etablierung von Zellkulturverfahren, mit denen eine gleichzeitige Kultur mehrerer unterschiedlicher Zelltypen (Ko-Kultur) möglich ist,

(III) die Entwicklung von rechnergesteuerten Kulturgefäßen (Bioreaktoren) (Seite 89) und

(IV) die Etablierung zerstörungsfreier Methoden zur funktionellen Kontrolle der *in vitro* reifenden 3-D-Gewebeäquivalente.

Humane 3-D-Gewebeäquivalente werden als Testsysteme eingesetzt, z. B. zur Testung der Verträglichkeit von Kosmetika oder der Toxizität neuer Medikamente und deren Abbauprodukte auf verschiedene Organe wie Haut, Leber und Darm. So gewinnen sie an Bedeutung für die Entwicklung von Wirkstoffen und Diagnostika oder für die Medizintechnik als Ersatzmethode für Tierversuche.

Einzigartig: Vaskularisierte Testsysteme

Mit 3-D-Testsystemen, die über ein geschlossenes System an Gefäßstrukturen als Äquivalent des Blutkreislaufs verfügen, sind wir am Fraunhofer IGB einen Schritt voraus. Ausschließlich mit solchen vaskularisierten 3-D-Gewebe-modellen sind umfassende Risikoabschätzungen von Chemikalien, Wirkstoffen oder Nanomaterialien möglich. Neben der Penetration (Eindringen in den menschlichen Körper) können auch die Resorption, die Verteilung durch die

Blutzirkulation, und die Metabolisierung im menschlichen Körper untersucht werden.

Neue Therapiekonzepte: Fortschritte durch Zusammenarbeit

Für eine erfolgreiche Validierung und klinische Einführung neuer Therapiekonzepte ist es unabdingbar, die molekularen und physiologischen Grundlagen von Zell-Material- und Zell-Zell-Wechselwirkungen zu erforschen. Die Abteilung Zellsysteme arbeitet hierzu mit Materialwissenschaftlern und Molekularbiologen am Fraunhofer IGB wie auch in externen Netzwerken mit Medizinern zusammen. Bei der Aufreinigung und gewebespezifischen Differenzierung von adulten humanen Stammzellen als Grundlage für neue regenerative Therapiekonzepte konnten so bereits große Fortschritte erzielt werden (Seite 52).

Herstellung von Transplantaten

Wir verfügen über eigene GMP-Labore und entsprechend geschultes Personal für die Herstellung von Transplantaten. Zurzeit existieren bereits drei Hersteller-laubnisse sowohl für matrixbasierte als auch für autologe (Stammzell)-transplantate.

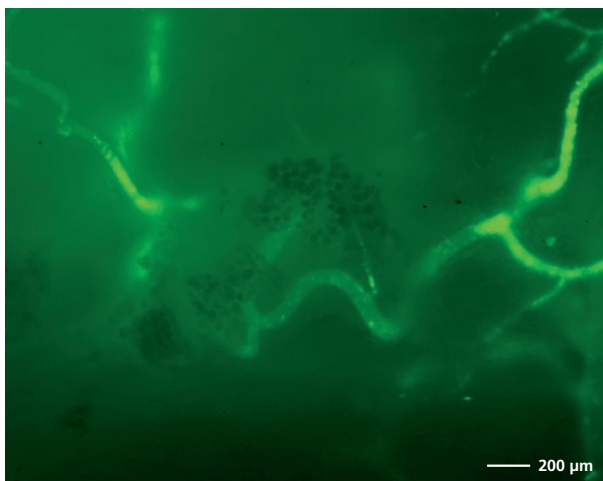


Bild 1: Zur Herstellung der vaskularisierten Testsysteme werden im ersten Schritt die Gefäßstrukturen der Matrix mit Endothelzellen (grün fluoreszierend markiert) besiedelt. Diese bilden – wie im menschlichen Körper – eine Filtrationsbarriere zwischen Makromolekülen und Gewebezellen (hier dunkel erscheinenden Leberzellen) aus. Die so etablierten Kokultursysteme sind eine Grundvoraussetzung für langzeitfunktionelle *In-vitro*-Testsysteme, da Endothelzellen in die Steuerung der wichtigsten metabolischen Prozesse mit einbezogen sind.

Figure 1: In the first step in the production of vascularized test systems, the vascular structures of the matrix are seeded with endothelial cells (labeled with green fluorescence). As in the human body, these form a filtration barrier separating macromolecules from the tissue cells (in this case the dark-colored hepatocytes). The coculture systems established in this way are an essential prerequisite for an *in vitro* test system that retains its functionality for a long period, as endothelial cells are involved in the regulation of key metabolic processes.

Tissue engineering and regenerative medicine

In tissue engineering the body's own cells are used to produce transplants that minimize rejection reactions, that are able to grow together, and can ideally provide lifelong maintenance of the function of damaged organs in the human body. Unlike traditional implants, these autologous transplants consist of viable cells, which means that the body's own power of self-healing and the underlying mechanisms are harnessed too. The term "regenerative medicine" provides an apt reflection of this.

Organ-like 3D tissue cultures as test systems

Building on many years of experience, the focus of the Cell Systems Department of Fraunhofer IGB is the development of three-dimensional organoid tissue cultures. This includes:

- (I) the computer simulation of structural arrangements and interactions in human tissues,
- (II) the construction of near-natural cellular and organ-like functional units,
- (III) the establishment of cell culture processes that allow the simultaneous culture of several different cell types (coculture),

- (IV) the development of computer-controlled culture vessels (bioreactors) (page 88), and
- (V) the establishment of nondestructive methods for functional monitoring of 3D tissue equivalents developing *in vitro*.

Human 3D tissue equivalents are used as test systems, e. g. for testing the tolerability of cosmetics or the toxicity of new drugs and their breakdown products on various organs such as the skin, liver, and intestine. Through such applications they are gaining in importance as alternative methods to animal studies in the development of active substances and diagnostics and in medical technology.

Unparalleled: Vascularized test systems

With our 3D test systems, which provide an equivalent of the circulatory system with their closed system of vascular structures, we are one step ahead at Fraunhofer IGB. Only with such vascularized 3D tissue models are thorough risk evaluations of chemicals, active substances, or nanomaterials possible, as they permit examination not only of penetration into the human body, but also of absorption, distribution by the circulatory system, and metabolism.

New treatment strategies: Progress through collaboration

For the successful validation and clinical introduction of new treatment strategies, it is essential to research the molecular and physiological fundamentals of cell-material and cell-cell interactions. Our research program in the Cell Systems Department is conducted with the active involvement both of material scientists and molecular biologists at Fraunhofer IGB and our external network of medical collaborators. This has already enabled us to make great

Bild 2: Das rechnergestützte Bioreaktorsystem wird im Fraunhofer IGB zur Untersuchung der Biokompatibilität, für Untersuchungen innerhalb des REACH-Programms und zur Wirkstoffentwicklung eingesetzt. Die vaskularisierten 3-D-Testsysteme werden hier unter physiologischen Bedingungen kultiviert, der Blutfluss des menschlichen Körpers simuliert.

Figure 2: The computer-controlled bioreactor system is used at Fraunhofer IGB in biocompatibility studies, in studies carried out as part of the REACH program, and for active substance development. The vascularized 3D test systems are cultured here under physiological conditions that simulate the blood circulation of the human body.



advances in the purification and tissue-specific differentiation of adult human stem cells as the basis for new regenerative treatment strategies (page 52).

Production of transplants

We have our own GMP laboratories and a suitably trained workforce for the production of transplants. At the present time we already have three manufacturing permits both for matrix-based and autologous (stem cell) transplants.

Kontakt / Contact



Prof. Dr. Heike Mertsching
Tel.: +49(0)7 11/970-41 17/41 57
heike.mertsching@igb.fraunhofer.de

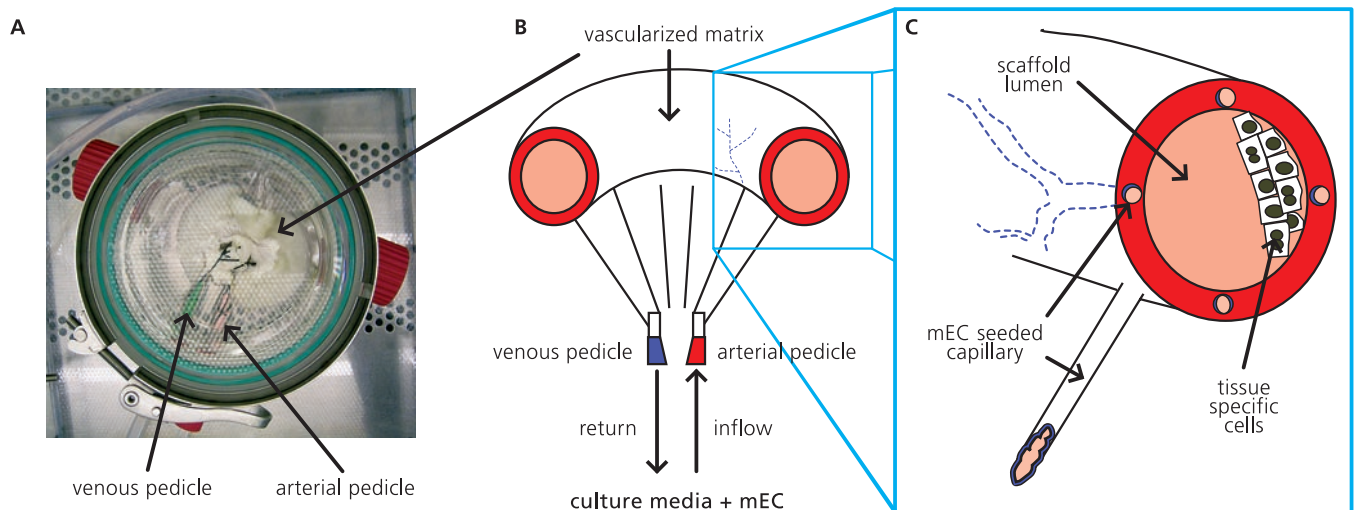


Bild 3: Herstellung von vaskularisierten *In-vitro*-Geweben. **A:** Die zellfreie Trägermatrix mit Blutgefäßstrukturen wird in ein Gefäß mit einem arteriellen und einem venösen Anschluss eingebracht. **B:** Über den arteriellen Anschluss werden die Röhrenstrukturen der ehemaligen Blutgefäße in der Matrix (aus Kollagen I und III) mit mikrovaskulären Endothelzellen (mEC) besiedelt. **C:** Die gewebespezifischen Zellen (z. B. Hepatozyten, HC) werden im ehemaligen Darmlumen angesiedelt. Die Zellen besiedeln zunächst die Oberfläche und wandern danach in die kollagene Trägerstruktur (ehemalige Darmwand) ein. Es entsteht eine Kokultur der EC mit Gewebezellen (z. B. HC) in getrennten Kompartimenten, wie im menschlichen Organ. Die Vitalität, Funktion und der Differenzierungsstatus der Zellen können durch eine Signalkaskade zwischen ECs und HCs durch Zugabe löslicher Faktoren wie im menschlichen Organ geregelt werden. Zu untersuchende Stoffe werden arteriell appliziert, am venösen Anschluss kann das Zellkulturmedium auf resorbierte Teststoffe oder toxische Metabolite untersucht werden.

Figure 3: Production of vascularized *in vitro* tissues. The acellularized matrix allows the formation of cell-matrix contacts and provides a blood vessel equivalent for the physiological coculture of cells. **A:** The cell-free carrier matrix with blood vessel structures is introduced into a vessel with arterial and venous connections. **B:** The tubular structures of the former blood vessels in the matrix (formed from collagen I and III) are seeded with microvascular endothelial cells (mEC) via the arterial supply. **C:** The tissue-specific cells (e.g. hepatocytes, HC) become established in the former intestinal lumen. The cells initially populate the surface and then migrate into the collagenic carrier structure (former intestinal wall). This results in the formation of a coculture of the EC with tissue cells (e.g. HC) in separate compartments, as in the human organ. The vitality, function, and differentiation status of the cells can be regulated via a signal cascade between ECs and HCs by adding soluble factors, as in the human organ. Test substances are administered arterially, and at the venous connection the cell culture medium can be investigated for absorbed active substances or toxic metabolites.



Bild 1: Aufbau einer Franz-Zelle mit einem 3-D-Hautmodell zur herkömmlichen Testung der Biokompatibilität.

Figure 1: Franz cell with a 3D skin model for conventional testing of biocompatibility.

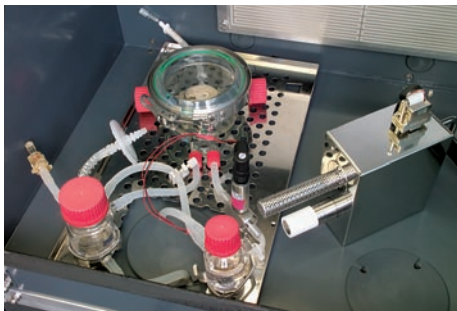


Bild 2: Mit dem am Fraunhofer IGB entwickelten Bioreaktor ist es möglich, vaskularisierte *In-vitro*-Testsysteme unter physiologischen Bedingungen zu kultivieren (Seite 89).

Figure 2: With the aid of the bioreactor developed at Fraunhofer IGB it is possible to culture vascularized *in vitro* test systems under physiological conditions.

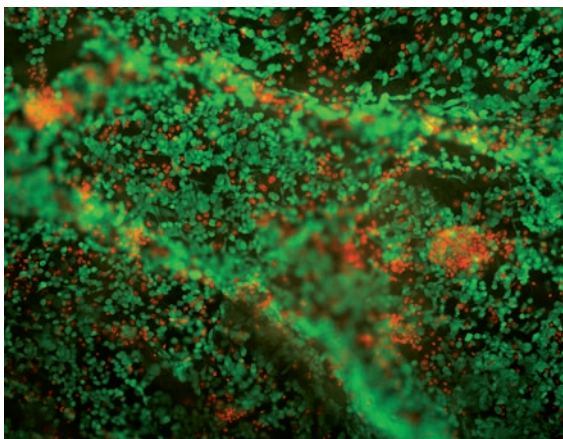


Bild 3: Testsystem aus Zellen einer Lungentumorzelllinie auf der vaskularisierten Matrix zur Untersuchung von Tumortherapeutika. Noch vitale Tumorzellen erscheinen grün, abgestorbene rot.

Figure 3: Test system consisting of cells of a lung tumor cell line on the vascularized matrix. Still-viable tumor cells appear green, cells that have died appear red.

An important criterion for the registration of medicinal products is tolerability by the body (biocompatibility). Consequently, before a product can be granted market authorization (CE certification), the law specifies that it must undergo biological testing as per DIN ISO 10993. Our laboratory has been accredited for such testing since November 2007.

To avoid unnecessary animal tests, the registration authorities require novel materials or combinations thereof to be tested for possible toxic effects at the cellular level.

To get an overview of the interaction of a medicinal product with whole tissues and the different types of containing cells, the information obtained from monolayer cell cultures is not enough. European Directive 86/609/EEC was issued to protect animals used for scientific purposes and recommends the development of alternative methods.

Advantages of three-dimensional tissue cultures

An alternative to artificial monolayer cell cultures is provided by the 3D tissue cultures developed at Fraunhofer IGB, which have important advantages over conventional *in vitro* test systems: (I) The construction from primary human cells means that the data obtained can be better extrapolated to humans.

(II) The 3D tissues are also generated on a biomatrix that is supplied with blood vessels (vascularized). An artery provides nutrients and a vein carries away metabolic products. The blood vessels and capillaries are lined with endothelial cells (EC). The tissue-specific cells grow with the EC in a coculture and can consequently perform tissue-specific functions *in vitro* for long periods.

(III) In the newly developed bioreactor (pages 88-89), the tissues are cultured under physiological conditions.

Accredited 3D skin model, trachea model

The skin model developed at Fraunhofer IGB and registered under EU patent (EP 1 290 145 B1) and the trachea model are used for extensive biocompatibility and cytotoxicity studies, among other things. The 3D skin model is the first *in vitro* test system granted accreditation under DIN ISO 10993-5, a standard that was actually developed for conventional cell lines.

Intestine models

The vascularized intestine system developed at Fraunhofer IGB is available for studies of intestinal bioavailability, e.g. of new functional foods, and for studies of the effect and toxicity of new drugs.

Tumor models

The treatment of different kinds of cancer requires test systems that take account of the growth and differentiation behavior of the particular tumor. With the establishment of 3D vascularized human tumor tissue models, we have made a breakthrough in drug development, as it will in future be possible to test new active substances and new forms of therapy (e.g. antiangiogenesis) against different tumors.

Ein wichtiges Kriterium für die Zulassung von Medizinprodukten ist die Körperverträglichkeit (Biokompatibilität). Deshalb schreibt der Gesetzgeber für die Marktzulassung (CE-Zertifizierung) biologische Prüfungen gemäß DIN ISO 10993 vor. Unser Labor ist seit 2007 für diese Prüfung akkreditiert. Zur Vermeidung unnötiger Tierversuche verlangt die zulassende Behörde bei neuartigen Materialien/-kombinationen eine Überprüfung möglicher toxischer Effekte auf zellulärer Ebene.

Für Aussagen der Interaktion von Medizinprodukten mit ganzen Geweben und ihren verschiedenen Zelltypen reicht die Aussagekraft von Monolayer-Zellkulturen nicht aus. Die europäische Richtlinie 86/609/EWG sieht einen Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere vor. Empfohlen wird die Entwicklung alternativer Methoden.

Vorteile dreidimensionaler Gewebekulturen

Eine Alternative zu artifiziellen Monolayer-Zellkulturen stellen die am Fraunhofer IGB entwickelten 3-D-Gewebekulturen dar, die wesentliche Vorteile gegenüber herkömmlichen *In-vitro*-Testsystemen aufweisen:

- (I) Der Aufbau aus primären humanen Zellen ermöglicht eine bessere Übertragbarkeit der generierten Daten auf den Menschen.
- (II) Die 3-D-Gewebe werden auch auf einer mit Blutgefäßen ausgestatteten (vaskularisierten) Biomatrix generiert. Über eine Arterie ist die Zufuhr von Nährstoffen und über eine Vene die Ableitung von Stoffwechselprodukten möglich. Die Blutgefäße und Kapillaren werden mit Endothelzellen (EC) ausgekleidet. Die gewebespezifischen Zellen wachsen mit den EC in Kokultur und können so über lange Zeiträume gewebespezifische Funktionen *in vitro* ausführen.
- (III) Im neu entwickelten Bioreaktor (Seite 89) werden die Gewebe unter physiologischen Bedingungen kultiviert.

Akkreditiertes 3-D-Hautmodell, Tracheamodell

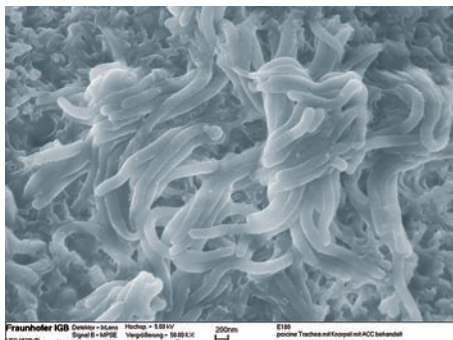
Das am Fraunhofer IGB entwickelte und als EU-Patent (EP 1 290 145 B1) zugelassene Hautmodell und das Tracheamodell werden u. a. für umfassende Biokompatibilitäts- und Zytotoxizitätsstudien eingesetzt. Die Biokompatibilität von Medizinprodukten wird nach DIN ISO 10993-5 bisher mit herkömmlichen Zelllinien geprüft. Wir sind einen Schritt weiter gegangen und haben unser 3-D-Hautmodell in Anlehnung an diese Norm akkreditieren lassen.

Darmmodelle

Das im Fraunhofer IGB entwickelte vaskularisierte Darmsystem steht für Studien zur intestinalen Bioverfügbarkeit z. B. neuer Lebensmittel (*functional food*) sowie zur Untersuchung von Wirkung und Toxizität neuer Arzneistoffe zur Verfügung.

Tumormodelle

Die Therapie unterschiedlicher Krebsarten erfordert Testsysteme, die das Wachstums- und Differenzierungsverhalten des jeweiligen Tumors berücksichtigen. Mit der Etablierung von 3-D-vaskularisierten humanen Tumorgewebemodellen ist uns ein Durchbruch in der Arzneimittelentwicklung gelungen, da zukünftig neue Wirkstoffe und Therapieformen (z. B. Anti-Angiogenese) gegen unterschiedliche Tumoren getestet werden können.



Fraunhofer IGB Dresden • SEM • Hoch • 1.0 kV • 200µm • E18 • Probe: Trachea mit Kapillare ACC-Testmodell
JEOL 1530P • Signal: SE-TOPO • Vergrößerung: 10.000X • Abtastzeit: 7 min

Kontakt / Contacts



Dr. Michaela Weimer
Tel.: +49(0)711/970-4049
michaela.weimer@igb.fraunhofer.de

Prof. Dr. Heike Mertsching
Tel.: +49(0)711/970-4117
heike.mertsching@igb.fraunhofer.de

REACH

Die europäische Chemikalienverordnung erfordert die Bewertung von etwa 30 000 Substanzen innerhalb der nächsten 12-15 Jahre – aus Gründen des Tierschutzes mit *In-vitro*-Technologien. Die am Fraunhofer IGB etablierten humanen 3-D-Gewebe (Haut, Trachea, Darm, Leber) stehen Ihnen zur Austestung von Wirkstoffen, Kosmetika oder Chemikalien zur Verfügung. Vorteile sind Kontrollierbarkeit, verminderte Variabilität der Versuche, geringere Probenmengen und erhebliche Kosteneinsparungen im Vergleich zu Tiermodellen. *This European chemicals regulation requires the evaluation of some 30,000 substances over the next 12-15 years using – for reasons of animal protection – in vitro technologies. The human 3D tissues (skin, trachea, intestine, liver) established at Fraunhofer IGB are available for the testing of active substances, cosmetics, and chemicals. Advantages are controllability, decreased variability in the tests, smaller amounts of samples, and considerable cost savings compared with animal models.*

Bild 4: Zur Untersuchung der Penetration und Resorption von Partikeln über die Atemwege setzen wir ein vaskularisiertes Trachea-Testsystem mit Flimmer-epithel ein.

Figure 4: To investigate the penetration and absorption of particles through the respiratory passages, we are using a vascularized trachea test system with ciliated epithelium cells.



Bild 1: Gefährdungspotenzial »Nano«.
Figure 1: "Nano" hazard potential.

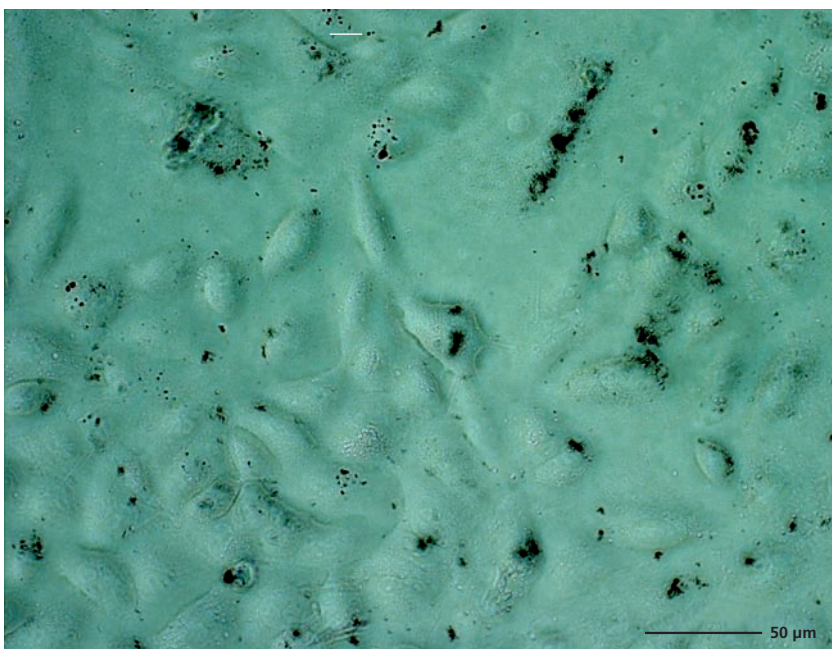
Not only dirt-repelling surfaces have found their way into everyday life, but nanomaterials too have long since been used in semiconductors, coatings, and medicinal products. During manufacture, these tiny particles (diameter < 100 nm) escape into the environment and may also penetrate the protective barriers of the human body.

Simulation of the body's natural barriers

In vitro tests using cell cultures are of relevance for the evaluation of the cytotoxicity of nanostructures only if the nanoparticles have been shown to penetrate the body's natural barriers, undergo distribution (absorption) by the bloodstream, and consequently be capable of unleashing effects in various organs of the human body. Thus, with the use of vascularized 3D test systems for the trachea, intestine, and liver, we are able to simulate the penetration and absorption profile of active substances and nanomaterials and evaluate both their spectrum of activity and their potential harm to health.

Bild 2: Im Projekt TRACER wird die Interaktion von Carbonmaterialien mit Lungenzellen untersucht. Das Bild zeigt die Ablagerung von Carbon-Nanotubes-Agglomeraten auf der Lungentumorzelllinie A549.

Figure 2: In the TRACER project the interaction of carbon materials with lung cells is being examined. The picture shows the deposition of carbon nanotube agglomerates on lung tumor cell line A549.



Cytotoxicity studies using carbon nanotubes

In the CarNak project underway at Fraunhofer, we are investigating the cytotoxic properties of carbon nanotubes (CNT), which are used as actuators in pumps, prostheses, or switches (page 30). The large surface area and residual concentrations of catalyst materials are suspected of having the potential to cause cytotoxic reactions. Dispersions containing CNT are thus investigated through the use of *in vitro* tests with human cell lines, primary cells, and 3D tissue equivalents (skin, lungs) as per DIN ISO 10993-5. Measurements include the proliferation behavior, inflammation mediators, and apoptosis and necrosis factors. Initial guidelines for workplace safety during the manufacture and further processing of CNT have already been issued.

Entry via the trachea

The respiratory passages of the human body are an important portal of entry for pathogens and environmental factors. The effects of nanomaterials on the respiratory passages and hence on the rest of the human body are still largely unknown. Of central importance here is how nanomaterials act on the mucosal cells of the respiratory tract and whether they are able to penetrate this barrier.

With our vascularized 3D trachea model we are able to adjust the physiological conditions in the upper respiratory tract in a closed bioreactor system and thus examine the effects of particles on the mucociliary cell layer and possible passage into the circulatory system.

Since the skin, as the largest organ, also fulfills an important barrier function, the TRACER project is using additional 3D skin models to examine the biocompatibility and cytotoxicity of nanomaterials.

Nicht nur schmutzabweisende Oberflächen haben den Weg zum Endverbraucher geschafft, längst befinden sich Nanomaterialien auch in Halbleitern, Lacken oder Medikamenten. Bei der Herstellung können die winzigen Partikel (Durchmesser < 100 nm) in die Umwelt gelangen. Möglicherweise überwinden sie auch Schutzbarrieren des menschlichen Körpers.

Simulation der Körperbarrieren

In-vitro-Tests mit Zellkulturen haben für die Bewertung der Zytotoxizität von Nanostrukturen nur Relevanz, wenn bewiesen ist, dass Nanopartikel die Körperbarrieren überwinden (Penetration), durch den Blutstrom verteilt werden (Resorption) und damit in unterschiedlichen Organen des menschlichen Körpers Wirkungen auslösen können. Unter Verwendung der vaskularisierten 3-D-Testsysteme Luftröhre (Trachea), Darm und Leber simulieren wir daher das Penetrations- und Resorptionsverhalten von Wirkstoffen und Nanomaterialien und bewerten deren Wirkungsspektrum, aber auch deren gesundheitliches Risikopotenzial.

Zytotoxizitätsstudien mit Carbon Nanotubes

Im Rahmen des Fraunhofer-internen Projekts »CarNak« untersuchen wir zytotoxische Eigenschaften von Carbon Nanotubes (CNT), die als Aktuatoren in Pumpen, Prothesen oder Schaltungen Anwendung finden (Seite 30). Die große Oberfläche der CNT sowie Restkonzentrationen an Katalysatormaterialien stehen im Verdacht, zytotoxische Reaktionen hervorzurufen. Dispersionen mit CNT werden deshalb durch *In-vitro*-Tests mit humanen Zelllinien, Primärzellen und 3-D-Gewebeäquivalenten (Haut, Lunge) nach DIN ISO 10993-5 untersucht. Gemessen werden unter anderem Proliferationsverhalten, Entzündungsmediatoren sowie Apoptose- und Nekrosefaktoren. Erste Empfehlungen für den Arbeitsschutz während

der Herstellung und Weiterverarbeitung der CNT konnten herausgegeben werden.

Eintrittspforte Luftröhre

Die Luftwege des menschlichen Körpers stellen eine wesentliche Eintrittspforte für Pathogene und Umwelteinflüsse dar. Auswirkungen von Nanomaterialien auf die Atemwege und damit auf den restlichen Körper sind noch nahezu unbekannt. Eine zentrale Frage hierbei ist, wie Nanomaterialien auf die Schleimhautzellen der Atemwege wirken und ob sie diese Barriere durchdringen können.

Mit unserem vaskularisierten 3-D-Tracheamodell können wir die physiologischen Bedingungen in den oberen Atemwegen in einem geschlossenen Bioreaktor-system nachstellen und so die Auswirkungen der Partikel auf die mukoziliäre Zellschicht und einen möglichen Übergang in das Blutkreislaufsystem untersuchen.

Da auch die Haut als größtes Organ eine wesentliche Barrierefunktion erfüllt, werden im Projekt »TRACER« zusätzlich 3-D-Hautmodelle zur Untersuchung der Biokompatibilität und Zytotoxizität von Nanomaterialien eingesetzt.

Kontakt / Contacts



Prof. Dr. Heike Mertsching
Tel.: +49(0)7 11/970-41 17/41 57
heike.mertsching@igb.fraunhofer.de

Dipl.-Ing. Thomas Peter
Tel.: +49(0)7 11/970-41 52
thomas.peter@igb.fraunhofer.de

Förderung / Funding

Das Projekt TRACER zur Untersuchung des Gefährdungspotenzials von neuen Carbon-basierten Nanomaterialien wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Programm WING gefördert. Als Industriepartner sind Future Carbon, Bayer Material Science, Frenzelit und Vitrek beteiligt. The TRACER project investigations of the hazard potential of new carbon-based nanomaterials are supported by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF), under the WING program. Our work is being conducted with the involvement of our industrial partners Future Carbon, Bayer Material Science, Frenzelit and Vitrek.

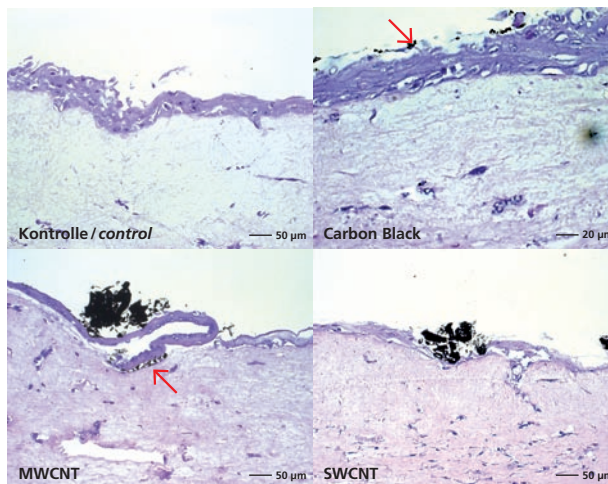


Bild 3: Untersuchung des Penetrationspotenzials von Carbon-Nanomaterialien in die Haut. Das Bild zeigt die Ablagerung von Carbon-Nanotubes-Agglomeraten auf dem 3-D humanen Hautmodell.

Figure 3: Investigation of the penetration potential of carbon nanomaterials into the skin. The picture shows the deposition of carbon nanotube agglomerates on the 3D human skin model.

SWCNT: single wall carbon nanotubes
MWCNT: multi wall carbon nanotubes

Bild 1: Links ist eine vaskularisierte Trägerstruktur vor der Besiedlung mit Hepatozyten, rechts ein vaskularisiertes Lebertestsystem nach 3 Wochen *In-vitro*-Kultur im PC-gesteuerten Bioreaktor zu sehen. Das *in vitro* gewachsene braune Lebergewebe ist deutlich zu erkennen.
Figure 1: On the left is the vascularized carrier structure before seeding with hepatocytes and on the right is a vascularized liver test system after *in vitro* culture for 3 weeks in a PC-controlled bioreactor. The brown liver tissue that has grown *in vitro* is clearly visible.



Up to now, the long-term *in vitro* maintenance of the vitality and functionality of hepatocyte (HC) cultures has been problematic. Although the liver is one of the organs with the greatest capacity for regeneration, it has hitherto proved impossible to translate this potential to *in vitro* cell cultures. The successful *in vitro* culturing of HCs requires extracellular matrix components (ECM) and coculture with endothelial cells (EC). Liver ECs form a filtration barrier between macromolecules, blood cells, and hepatocytes and are involved in the regulation of key metabolic processes. The vitality and differentiation capability of cells are regulated by a signal cascade between HCs and ECs involving soluble factors and mediators.

Vascularized 3D liver test system in a bioreactor

Our focus is the development of a vascularized 3D liver test system for a variety of purposes, the aim being to construct a self-contained liver functional unit in which porcine/human hepatocytes and endothelial cells are physiologically cultured under conditions similar to those encountered *in vivo* in the liver. A blood circulation provides the cells with all the supplies they need (nutrients, metabolic products, gases) and carries away toxins and metabolites after metabolic transformation of drugs and active substances. Parameters of the human circulation such as flow rate, flow volume, pressure, and pulse are computer-controlled and modulated so that the resulting culture conditions are as close as possible to nature (page 88-89). For the first time this allows drugs to be brought into physiological contact with cells in the same way as in the human body so that metabolites arising from their transformation by the cells can be analyzed. With the use of the bioreactor, the liver-specific functions of the hepatocytes in the culture can be maintained for periods of several weeks. Thus for the first time it may be possible to use an *in vitro* test system to examine the immediate and long-term effects of multiple doses of potential active substances.

Possible studies: Active substances, metabolites, and stem cell differentiation

The vascularized liver module developed at Fraunhofer IGB can be used on behalf of customers for the identification of potential active substances or cytotoxic/hepatotoxic metabolites. By extending the liver module with tumor cells, it may be possible to test the efficacy of potential cytostatics or angiogenesis inhibitors that require passage through the liver for functional activation. Another possibility might be the application of labeled stem cells and analysis of their morphogenesis/integration into the tissue.

Bild 2: Querschnitt durch das Lumen des vaskularisierten Lebertestsystems nach 3 Wochen *In-vitro*-Kultur im PC-gesteuerten Bioreaktor. Auch makroskopisch ist das im ehemaligen Darm-lumen der Trägerstruktur entstandene Lebergewebe deutlich zu erkennen.
Figure 2: Cross-section through the lumen of the vascularized liver test system after *in vitro* culture for 3 weeks in a PC-controlled bioreactor. The liver tissue that has formed in the former intestinal lumen of the carrier structure is macroscopically clearly visible, even with the naked eye.



Der Erhalt von Vitalität und Funktionalität von Hepatozyten (HC) unter Langzeitkulturbedingungen *in vitro* ist bisher problematisch. Obwohl die Leber eines der regenerativsten Organe ist, konnte dieses Potenzial auf die *In-vitro*-Zellkultur bis jetzt nicht übertragen werden. Erforderlich für eine erfolgreiche *In-vitro*-Kultivierung von HC sind extrazelluläre Bestandteile der Matrix (ECM) und die Kokultur mit Endothelzellen (EC). ECs der Leber bilden eine Filtrationsbarriere zwischen Makromolekülen, Blutzellen und Hepatozyten aus und sind in die Steuerung der wichtigsten metabolischen Prozesse mit einbezogen. Die Vitalität und Differenzierungsmöglichkeit der Zellen werden durch eine Signalkaskade zwischen HCs und ECs mittels löslicher Faktoren und Mediatoren geregelt.

Vaskularisiertes 3-D-Lebertestsystem im Bioreaktor

Unser Schwerpunkt liegt auf der Entwicklung eines vaskularisierten 3-D-Lebertestsystems für verschiedene Fragestellungen. Ziel hierbei ist es, eine begrenzte Leber-Funktionseinheit aufzubauen, in der porcine/humane Hepatozyten und Endothelzellen physiologisch – unter ähnlichen Bedingungen wie in der Leber *in vivo* – kultiviert werden. Ein Blutgefäßkreislauf sorgt für die optimale Versorgung (Transport von Nährstoffen, Stoffwechselprodukten und Gasen) der Zellen und den Abtransport von Toxinen und Metaboliten nach der Umsetzung von Medikamenten und Wirkstoffen. Parameter wie Fließgeschwindigkeit, Durchflussmenge, Druck und Puls dieses Versorgungskreislaufes werden computertechnisch gesteuert und moduliert, um den Zellen weitestgehend natürliche Kulturbedingungen zu bieten (Seite 89). Dies ermöglicht erstmals, z. B. Medikamente wie im menschlichen Körper physiologisch mit den Zellen in Kontakt zu bringen und die entstehenden Metabolite nach der Umwandlung durch die Zellen zu analysieren. Mittels des Bioreaktors gelingt es, den Erhalt leberspezifischer Funktionen der Hepatozyten in der

Kultur über mehrere Wochen zu verbessern. Damit wäre es erstmals möglich, Langzeiteffekte und Effekte einer Mehrfachapplikation von Wirkstoffkandidaten in einem *In-vitro*-Testsystem auszutesten.

Mögliche Untersuchungen: Wirkstoffe, Metabolite und Stammzellendifferenzierung

Das im Fraunhofer IGB entwickelte vaskularisierte Lebermodul kann im Kundenauftrag zur Identifizierung von potenziellen Wirkstoffen oder zyto- bzw. hepatotoxischen Metaboliten eingesetzt werden. Durch Erweiterung des Lebermoduls mit Tumorzellen könnten potenzielle Zytostatika oder Angiogenesehemmer, die eine Leberpassage als funktionelle Aktivierung benötigen, auf ihre Wirksamkeit getestet werden. Markierte Stammzellen könnten appliziert und deren Morphogenese bzw. Integration in das Gewebe analysiert werden.

Kontakt / Contacts



Prof. Dr. Heike Mertsching
Tel.: +49(0)7 11/9 70-41 17
heike.mertsching@igb.fraunhofer.de

Dipl.-Ing. (FH) Kirstin Linke
Tel.: +49(0)7 11/9 70-40 51
kirstin.linke@igb.fraunhofer.de

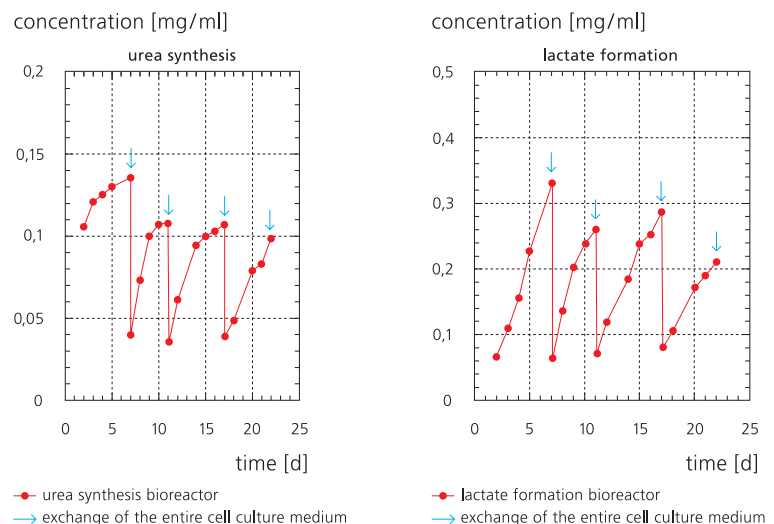


Bild 3: Die physiologische Kokultur von Endothelzellen (EC) und Hepatozyten (HC) in getrennten Kompartimenten auf der vaskularisierten Matrix ermöglicht eine Langzeitkultur von Hepatozyten. Leberspezifische Funktionen wie Harnstoff- oder Laktat-Bildung sind *in vitro* über einen langen Zeitraum in immer gleich bleibenden Syntheseraten nachweisbar. Dies ermöglicht erstmals, auch die Effekte einer Mehrfachapplikation von Wirkstoffkandidaten und deren Biotransformation (Ethoxycoumarin, Dextromethorphan) *in vitro* zu untersuchen.

Figure 3: The physiological coculture of endothelial cells (ECs) and hepatocytes (HCs) in separate compartments on the vascularized matrix allows long-term culture of hepatocytes. Liver-specific functions such as urea or lactate formation are detectable *in vitro* for long periods at rates of synthesis that remain constant throughout. In addition, this also allows the effects of multiple doses of potential active substances and their biotransformation (ethoxycoumarin, dextromethorphan) to be studied for the first time *in vitro*.

The principle of tissue engineering is based on the culturing of cells isolated from biopsy samples and inoculating them in carrier structures. Up to now this has been possible for only few tissues, as human cells in particular are differentiated in the adult organism and consequently cannot be cultured *in vitro* without further treatment. Moreover, the isolation and culture of such cells often leads to loss of function or cell death. One solution is the use of adult stem cells. Adult stem cells are the source from which specialized cells develop throughout life. Unlike embryonal stem cells, they undergo differentiation only into tissue-specific cell types; for example, adult stem cells of the uppermost layer of the skin, the epidermis, are able to develop only into cells of this layer, e. g. melanocytes.

Bild 1: Konzept der Entwicklung biokompatibler und mikro-/nanostrukturierter Zellkultur-Oberflächen zur effektiven Isolierung von Reinkulturen aus Geweben und zur optimalen zelltypspezifischen Kultivierung, insbesondere von adulten Stammzellen.

Figure 1: Design for the development of biocompatible, micro/nanostructured cell culture surfaces for the effective isolation of pure cultures from tissues and for optimal cell type-specific culturing, particularly of adult stem cells.

New surfaces for culturing adult stem cells

A current focus at Fraunhofer IGB is the development of biocompatible, micro/nanostructured cell culture material surfaces for the effective isolation of pure cultures from tissues and for optimal cell type-specific culturing, particularly of adult stem cells.

Functionalized micro/nanostructures

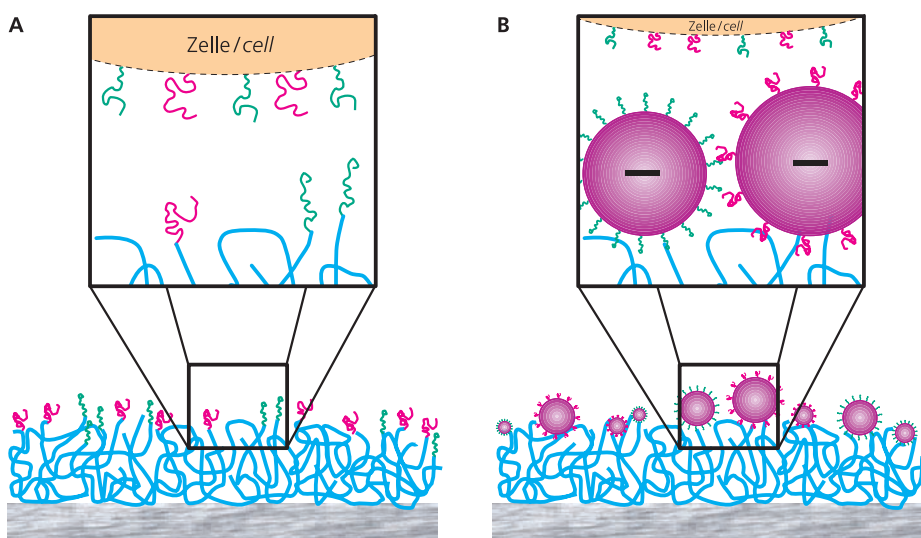
Polymeric surfaces of standard commercial cell culture vessels were micro/nanostructured and functionalized with various chemical and biochemical substances (e. g. 1,8-diaminooctane and protein G') by low-pressure plasma technology. After checking the biocompatibility of the structured and functionalized materials, an evaluation was carried out e. g. of the adhesion profile of defined primary epidermal cells to these modified surfaces.

Enrichment of melanocytes through use of functionalized surfaces

The various modified surfaces showed distinct differences in the adhesion profile of the cells. For example, in the case of surfaces with plasma functionalization and modification with chemical spacers, adhesion was limited to just individual epidermal cells, which lost their vitality after a few days. Significantly more cells adhered to plasma-functionalized surfaces (without any additional spacers) and to plasma-functionalized surfaces additionally modified with biochemical spacers. This work is the subject of a patent application, as these functionalized surfaces can be used e. g. for the enrichment of primary melanocytes and for the purification of other cell types from primary skin biopsies. Such purified melanocyte preparations are suitable e. g. as autologous cell transplants for the treatment of psoriasis.

Outlook

A diverse array of substances and structures are currently undergoing development and validation. Our objective is to use new, cell type-specific surfaces to isolate – without the need for markers – defined primary cell populations, particularly adult stem cells, in order to establish new cell therapy strategies for use in regenerative medicine.



Das Prinzip des Tissue Engineering beruht darauf, Zellen aus Biopsien zu isolieren, zu vermehren und auf/in Trägerstrukturen anzusiedeln. Bisher gelingt dies nur für wenige Gewebe, da humane Zellen im adulten Organismus ausdifferenziert sind und sich deshalb *in vitro* nicht ohne weiteres vermehren lassen. Zusätzlich führt die Isolierung und Kultivierung dieser Zellen häufig zum Funktionsverlust oder Zelltod. Eine Lösung stellt der Einsatz adulter Stammzellen dar. Aus adulten Stammzellen werden während der gesamten Lebensdauer spezialisierte Zellen gebildet. Im Unterschied zu embryonalen Stammzellen differenzieren sie nur zu gewebespezifischen Zelltypen: Adulte Stammzellen beispielsweise der obersten Hautschicht, der Epidermis, können sich ausschließlich zu Zellen dieser Schicht, z. B. Melanozyten, entwickeln.

Plasmafunktionalisierte Oberflächen

Derzeit im Fokus des Fraunhofer IGB steht die Entwicklung biokompatibler und mikro- und nanostrukturierter Zellkulturmaterialoberflächen zur effektiven Isolierung von Reinkulturen aus Geweben und zur optimalen zelltypspezifischen Kultivierung, insbesondere von adulten Stammzellen. Polymere Oberflächen handelsüblicher Zellkulturgefäße wurden mittels Niederdruckplasmatechnologie mikro-/nanostrukturiert und mit unterschiedlichen chemischen und biochemischen Substanzen (z. B. 1,8-Diaminooctan und Protein G') funktionalisiert. Nach Überprüfung der Biokompatibilität der plasmabehandelten Materialien wurde beispielhaft das Adhäsionsverhalten definierter primärer epidermaler Zellen an diesen modifizierten Oberflächen evaluiert.

Anreicherung von Melanozyten durch funktionalisierte Oberflächen

Bei den verschiedenen modifizierten Oberflächen zeigten sich deutliche Unterschiede im Adhäsionsverhalten der Zellen. So hafteten an Oberflächen mit Plasmafunktionalisierung und Modifikation mit chemischen Spacern nur vereinzelt epidermale Zellen, die nach wenigen Tagen ihre Vitalität verloren. Signifikant mehr Zellen adhärten an Oberflächen, die nur mit Plasma funktionalisiert oder noch zusätzlich mit biochemischen Spacern modifiziert waren. Die Arbeiten wurden zum Patent angemeldet, da mittels dieser funktionalisierten Oberflächen z. B. primäre Melanozyten angereichert und von den anderen Zelltypen der primären Hautbiopsie aufgereinigt werden können. Solche aufgereinigten Melanozytenpräparate eignen sich z. B. als autologes Zelltransplantat für die Therapie der Psoriasis (Weißfleckerkrankung).

Ausblick

Zurzeit sind unterschiedlichste Substanzen und Strukturierungen in der Entwicklung und Validierung. Ziel ist es, mit neuen zelltypspezifischen Oberflächen definierte primäre Zellpopulationen, insbesondere adulte Stammzellen markerunabhängig zu isolieren, um neue Zelltherapiekonzepte für die regenerative Medizin zu etablieren.

Kontakt / Contacts



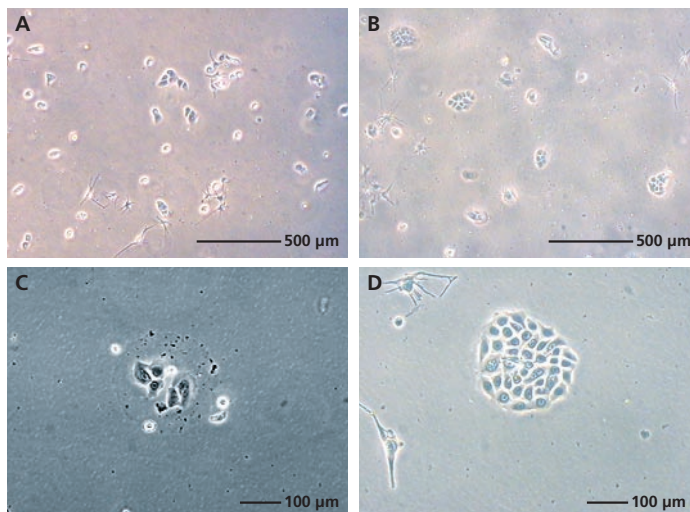
Prof. Dr. Heike Mertsching
Tel.: +49(0)7 11/9 70-41 17
heike.mertsching@igb.fraunhofer.de

Dipl.-Biol. (t.o.) Petra Schweizer
Tel.: +49(0)7 11/9 70-40 49
petra.schweizer@igb.fraunhofer.de

Förderung / Funding

Die Arbeiten werden über Stipendien der Peter und Traudl Engelhorn Stiftung gefördert. *This work is supported by scholarships from the Peter and Traudl Engelhorn Stiftung.*

Bild 2: Selektive Isolierung und Proliferation von Keratinozyten-Vorläuferzellen aus einer humanen Hautbiopsie mittels plasmamodifizierter Oberflächen (punktförmige Carboxylbeschichtung + Protein G' + Antikörper). **A:** 2 Tage, **B:** 5 Tage (je 40-fache Vergrößerung), **C:** 2 Tage, **D:** 7 Tage (je 100-fache Vergrößerung) nach Zugabe der Zellen. **Figure 2:** Selective isolation and proliferation of keratinocyte precursor cells from a human skin biopsy using plasma-modified surfaces (punctiform carboxyl coating + protein G' + antibody). **A:** 2 days, **B:** 5 days (40x magnification in each case), **C:** 2 days, **D:** 7 days (100x magnification in each case) after addition of the cells.



Molekulare Biotechnologie für Pharma und Diagnostik

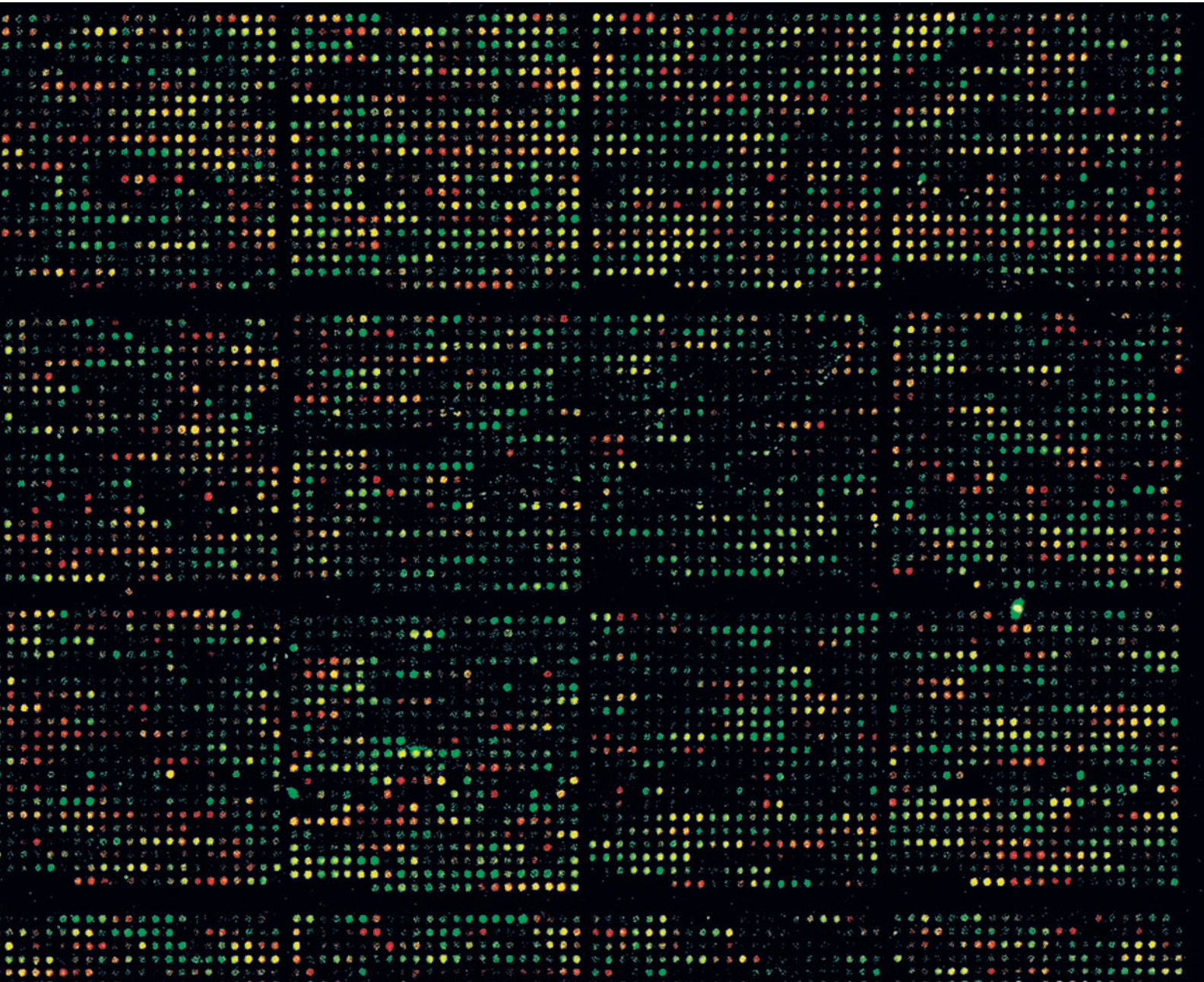


Bild oben: DNA-Mikroarray zur genomweiten Untersuchung von Transkriptionsprofilen des humanpathogenen Pilzes *Candida albicans*. Der Chip repräsentiert 7 200 unterschiedliche Gene. Dargestellt ist die Signalüberlagerung markierter cDNAs der Hefeform (grün) und der Hyphenform (rot). Der Wechsel zwischen diesen beiden Wachstumsformen ist essenziell für die Virulenz des Pilzes.
Figure above: DNA microarray for genome-wide transcription profiling of a human pathogen, the fungus Candida albicans. The chip represents 7,200 different genes. The image shows the signal overlay between labeled cDNAs of the yeast form (green) and the hyphal form (red). Switching between these two growth forms is essential for the virulence of the fungus.

Die molekulare Biotechnologie hat der Erkennung und Behandlung von Krankheiten neue Möglichkeiten eröffnet. Dank der Erkenntnisse aus der Genom- und Proteomforschung können mit Hilfe diagnostischer Methoden individualisierte, auf den Patienten abgestimmte Therapien entwickelt werden. Für viele Fragestellungen ist Forschung und Entwicklung auf eine exzellente apparative Ausstattung angewiesen. Zu unserem Leistungsangebot gehören daher auch molekularbiologische und biochemische Analytik sowie Mikroarray-Services.

Funktionelle Genom- und Proteomanalyse

Die Genomsequenzierungen unterschiedlichster Arten eröffnen viel versprechende Möglichkeiten in der Diagnostik und im Targetscreening. Mit Kenntnis der DNA- und Proteinsequenzen eines Organismus lassen sich pathogene Erreger wie Viren, Bakterien und Pilze, aber auch Erbkrankheiten genau, schnell und effizient nachweisen. Dazu verwenden wir DNA- und Protein-Mikroarrays, z. B. zur Bestimmung von Genexpressionsmustern zur therapiebegleitenden Diagnose in der Onkologie (Brustkrebschip) aber auch zur Bestimmung von Punktmutationen (SNPs), um z. B. Resistenzmechanismen bei pathogenen Mikroorganismen zu diagnostizieren.

Neben indikationsspezifischen Arrays für Genexpressionsstudien wurde ein alternatives Verfahren entwickelt, das auf der zweidimensionalen, gelelektrophoretischen Trennung komplexer cDNA-Proben beruht. Dieses universelle System zur Genexpressionsanalyse ermöglicht die Untersuchung auch nicht sequenzierter Organismen, wie jeder beliebigen Kulturpflanze oder von Nutztieren sowie deren Schädlingen (Seite 58), bzw. die Unterscheidung von gesund und krank auf Expressionsebene.

Infektionsbiologie

Beim Targetscreening steht die Entwicklung neuer Antimykotika für human-pathogene Pilze (insbesondere *Candida albicans*) im Vordergrund. Grundlegende Forschungsarbeiten zur Wirt-Pathogen-Interaktion liefern hier wichtige Erkenntnisse. Mit Hilfe genomweiter DNA-Arrays, die wir am Fraunhofer IGB entwickeln und herstellen, sowie von Proteomanalysen der Zellwand von *C. albicans* werden molekulare Mechanismen der Kolonisation und Infektion von Pilzen aufgedeckt.

Screeningsysteme

Die in der funktionellen Proteom- und Genomanalyse identifizierten Targets setzen wir zur Entwicklung neuer *high-throughput*-fähiger (HTS) biologischer Assays zum Wirkstoffscreening ein. In einem HTS-Assay werden gegenwärtig Substanzbibliotheken auf Substanzen mit gleichzeitig antimykotischer Wirkung und Verträglichkeit gegenüber Human-Zellen untersucht (Seite 60).

Neuer Pyrogentest

Neben dem Einsatz im Wirkstoffscreening wurden zellbasierte Assaysysteme zum Nachweis von Pyrogenen, z. B. bakteriellen Überresten, die fiebrige Reaktion bis hin zu Schockzuständen im Menschen hervorrufen, entwickelt. Diese eignen sich zur Untersuchung medizintechnischer Geräte und pharmazeutischer Formulierungen auf Pyrogenfreiheit (Seite 62) und können bisherige Tests ersetzen.

Pharmaproteine

Arbeiten für die Entwicklung von Pharmaproteinen bei entzündlichen Prozessen konzentrieren sich auf Zytokine wie Interferone. Für Interferon- β wurden über *protein modeling* und *genetic engineering* veränderte Varianten konzipiert und über Fermentation in Säugerzellen aufgereinigt, die eine verbesserte Pharmakokinetik im Tier-

Leistungen im Überblick

- Proteomanalyse mittels 2-D-Gelelektrophorese in Mikroorganismen, Pflanzen und humanem Gewebe
- Isolierung und Charakterisierung von Proteinen (MALDI-TOF/TOF-MS, LC-ESI-MS)
- Erprobung und Herstellung von Biochips (DNA- und Protein-Mikroarrays)
- Entwicklung von Systemen zum Targetscreening (DNA-Mikroarrays, 2-D-Gelelektrophorese für Proteine, DNA und cDNA, Two-Hybrid-Systeme)
- Entwicklung von Systemen zur rekombinanten Produktion von Proteinen
- Biologische Assays (Antiviralität, Pyrogen-Test entsprechend GLP-Standards)
- Wirkstoffscreening

modell aufweisen. Ein generisches Interferon- β wurde Ende 2006 als erstes therapeutisches Protein aus einem Fraunhofer-Labor für den Markt zugelassen.

Molecular biotechnology for pharma and diagnostics

Molecular biotechnology has opened new doors for the diagnosis and treatment of diseases. Using knowledge gained from genome and proteome research, diagnostic techniques can be developed to enable individualized, patient-specific therapies. Many R&D questions can only be addressed with the help of state of the art equipment; our services therefore include complex biochemical and molecular biological analyses as well as DNA and protein-microarray services.

Functional genome and proteome analysis

The sequencing of many different genomes opens promising opportunities for diagnostics and target screening. Knowledge of the DNA- and protein sequences of an organism allows the precise, fast and efficient identification of not only pathogens such as viruses, bacteria or fungi, but also hereditary diseases. At Fraunhofer IGB, we develop DNA- and protein microarrays for this purpose, e. g. for identification of gene expression profiles for diagnostic use in cancer therapy (breast cancer chip), or for determination of point mutations (SNPs) to diagnose resistance mechanisms of pathogens.

In addition to indication-specific array technologies we have developed an alternative method for gene expression profiling. The technology is based on separation of complex cDNA probes using two-dimensional gel electrophoresis. This universal system for gene expression analysis is completely independent of the knowledge of the genome sequence of the organism of interest and therefore enables investigation of any organism, sequenced or not, including crops of all sorts, livestock and pathogens and the distinction of healthy and sick on the expression level (page 58).

Infection biology

Fundamental research studies on host-pathogen interaction are used to help identify prime infection targets. Work is focused on developing novel antimycotics to combat fungal pathogens in humans (especially *Candida albicans*). Using both genome-wide DNA microarrays developed and produced at Fraunhofer IGB and proteome analyses of the *C. albicans* cell wall, we aim to identify the molecular mechanisms of pathogenic fungi colonization and infection.

Screening systems

The targets identified through our genome and proteome analyses are used to develop high throughput assays for the screening of compound libraries. Currently we screen combinatorial chemical libraries using assays that simultaneously measure both antifungal activity as well as the toxicity of the substances in relation to human cells (page 60).

New test for pyrogens

In addition to drug screening assays, we have developed cell-based assays to detect pyrogens (e. g. remainders of bacteria) which cause febrile reactions to shock in humans. These assays are ideally suited to test medical devices or pharmaceutical formulations for the absence of pyrogens (page 62) and replace previous pyrogen tests.

Therapeutic proteins

Our interest in therapeutic proteins is focused on cytokines such as interferons. Using protein modeling and genetic engineering, we have developed novel variants of β -interferon. Produced in CHO cells these variants show a better solubility and improved pharmacokinetics in an animal model. As the first therapeutic protein developed at a Fraunhofer laboratory, a bio-generic β -interferon has been approved to the market in 2006.

Services offered

- Proteome analysis using 2D gel electrophoresis in microorganisms, plants and human tissue
- Isolation and characterization of proteins (MALDI-TOF/TOF-MS, LC-ESI-MS)
- Trialing and manufacture of bio-chips (DNA and protein micro-arrays)
- Development of systems for screening for targets (DNA micro-arrays, 2D gel electrophoresis for proteins, DNA and cDNA, two-hybrid systems)
- Development of systems for recombinant production of proteins
- Biological assays (antivirality, test for pyrogens in accordance with GLP standards)
- Screening of compound libraries

Kontakt / Contacts



Priv.-Doz. Dr. Steffen Rupp
Molekulare Biotechnologie/
Molecular Biotechnology
Tel.: +49(0)7 11/9 70-40 45
steffen.rupp@igb.fraunhofer.de

Prof. Dr. Herwig Brunner
Institutsleiter / *Director*
Tel.: +49(0)7 11/9 70-40 00
herwig.brunner@igb.fraunhofer.de

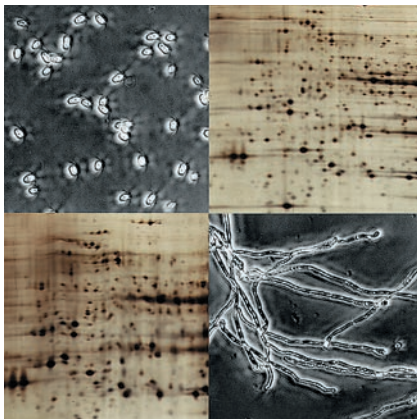


Bild 1: Zellmorphologie und Proteinmuster pathogener (oben) und nicht-pathogener (unten) Stämme der Hefe *Candida albicans*. Jeweils lichtmikroskopische Aufnahme der Zellen und dazugehöriges Proteinmuster nach 2-D-Gelelektrophorese.

Figure 1: Cell morphology and protein pattern of pathogenic (above) and non-pathogenic (below) strains of the yeast *Candida albicans*. Shown for each are the light micrograph of the cells and the associated protein pattern by 2D gel electrophoresis.

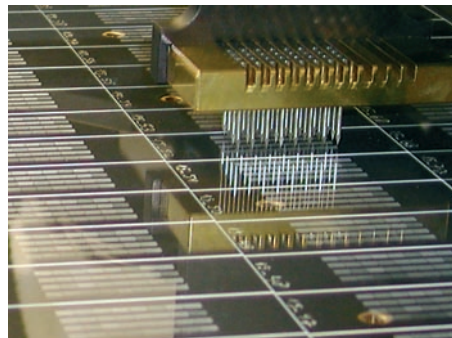


Bild 2: Automatisierte Herstellung von DNA-Biochips.

Figure 2: Automated production of DNA microarrays.

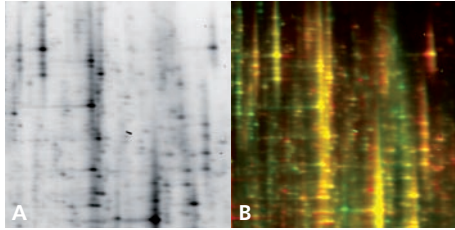


Bild 1: Genexpressionsanalyse in *Candida albicans* mithilfe der 2-D-cDNA-Gelelektrophorese. **A:** Ausschnitt eines Transkriptionsprofils nach Auftrennung der cDNA-Probe im zweidimensionalen Gelsystem.

B: Differenzielle Genexpressionsanalyse mittels Falschfarben-Overlay unterschiedlicher experimenteller Bedingungen. Während gelbe Spots konstitutiv exprimierte Gene darstellen, repräsentieren grüne und rote Spots Transkripte, die differenziell reguliert werden.

Figure 1: Gene expression analysis of *Candida albicans* using 2D-cDNA-gel electrophoresis

A: Section of a transcriptional profile after separation of cDNA samples in a two-dimensional gel system.

B: Differential gene expression analysis by a false-colour overlay of different experimental conditions. Whereas yellow spots display constitutively expressed genes, green and red spots represent transcripts that are differentially regulated.

Differential gene expression analysis has become one of the key approaches, which not only plays a central role in basic research, but also in the field of biomedical sciences, for instance for diagnosis and therapy of diseases, as well as in animal and plant breeding. Global transcriptional profiling enables a detailed display of all active genes at a particular time and allows crucial insights into the physiological state of the sample material (cells, tissue etc.). By comparing expression profiles, relative changes in gene expression may be determined and possible candidate genes and biomarkers can be identified.

A universal method for the global transcriptional profiling

In a joint project in cooperation with GATC Biotech, Konstanz, and raytest, Straubenhardt, as well as the Laboratory for Functional Genome Analysis (LAFUGA) at the Gene Centre in Munich we have established a novel method at the Molecular Biotechnology Department at the Fraunhofer IGB, which enables genome-wide transcriptional profiling for any eukaryotic organism. Using this technology, for which a patent is pending, gene expression studies can be extended to fields for which such analyses are yet not possible or very intricate to perform.

The principle of this novel technique is based on the high-resolution, electrophoretic separation of a complex cDNA sample in a two-dimensional gel system. Starting with total RNA from testing material, double-stranded cDNA is synthesized and afterwards 3'-terminal DNA-fragments selectively amplified by PCR. These enriched cDNA fragments are separated subsequently by two-dimensional gel electrophoresis following two different criteria: in the first dimension using non-denaturing polyacrylamide gel electrophoresis according to molecular weight and in the second dimension corresponding to

their GC-content, by use of denaturing gradient gel electrophoresis. By staining the gels using fluorescent dyes like SYBR-Gold, the cDNA fragments are visualized as complex spot patterns (Figure 1A).

Strikingly, our technology is particularly suited for the differential gene expression analysis. By qualitative and quantitative comparison of the spot patterns of distinct physiological states, cDNAs of differing abundance, and thus those genes, which are differentially regulated, can be determined (Figure 1B). These spots are then isolated from the gel matrix, sequenced and identified by comparison of homologues in sequence databases.

Advantages

Our universal system can be applied to any eukaryotic organism with poly(A)⁺-RNA. In the meantime, we could establish global transcriptional profiles for plant-, fungi-, and mammalian cells (Figure 2). Unlike DNA-microarrays, as one of the most frequently used technology for genome-wide gene expression studies, transcriptional profiling can be performed without prior knowledge of genomic sequences, whereas just small amounts of starting material are sufficient. This makes the technique particularly interesting for the analysis of material, which is available in limited quantities, e. g. from medical biopsies. Furthermore the procedure is independent from hybridization, and consequently not only cost-effective but also less error-prone.

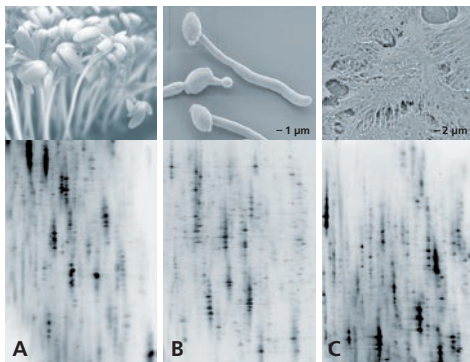


Bild 2: Das neue Verfahren ist universell verwendbar für genomweite Genexpressionsprofile von jedem eukaryontischen Organismus mit poly(A)⁺-RNA; hier am Beispiel (A) des Pflanzentranskriptoms von *Lepidium sativum* (Gartenkresse), (B) des Hefepilzes *Candida albicans* und (C) von humaner vulvovaginaler Zelllinie A-431.

Figure 2: 2D-cDNA-gel electrophoresis can be universally applied for genome-wide gene expression profiling for any eukaryotic organisms with poly(A)⁺-RNA; examples (A) of the plant transcriptome of *Lepidium sativum* (garden cress), (B) of the yeast *Candida albicans* and (C) of the human vulvo-vaginal cell line A-431.

Die differentielle Genexpressionsanalyse ist zu einer Schlüsseltechnologie aufgestiegen, die nicht nur in der Grundlagenforschung, sondern auch im Bereich der Biomedizin, beispielsweise bei der Diagnose und Therapie von Krankheiten, sowie in der Tier- und Pflanzenzüchtung eine zentrale Rolle spielt. Die Erstellung von globalen Transkriptionsprofilen ermöglicht die genaue Darstellung aller aktiven Gene zu einem bestimmten Zeitpunkt und erlaubt wichtige Einblicke in den physiologischen Zustand des zu untersuchenden Probenmaterials (Zellen, Gewebe, Patientenmaterial etc.). Durch einen Vergleich der Expressionsprofile können so relative Änderungen in der Genexpression bestimmt und mögliche Kandidatengene und Biomarker, auch während einer medizinischen Therapie, identifiziert werden.

Universelle Methode zur Erstellung genomweiter Transkriptionsprofile

In einem Kooperationsprojekt mit den Firmen GATC Biotech, Konstanz, raytest, Straubenhardt, sowie dem Laboratorium für funktionale Genomanalyse (LAFUGA), München, haben wir am Fraunhofer IGB ein neues Verfahren etabliert, das genomweite Transkriptionsprofile für jeden eukaryontischen Organismus ermöglicht. Mit diesem zum Patent angemeldeten Verfahren können Genexpressionsstudien auf Bereiche ausgedehnt werden, in denen sie bisher nicht oder nur sehr aufwändig realisiert werden konnten.

Das Prinzip der neuen Technologie beruht auf einer hochauflösenden, elektrophoretischen Trennung von komplexen cDNA-Proben im zweidimensionalen Gelsystem. Ausgehend von der Gesamt-RNA des Untersuchungsmaterials wird zunächst doppelsträngige cDNA synthetisiert und mittels PCR selektiv die 3'-terminalen DNA-Fragmente vervielfältigt. Mithilfe einer zweidimensionalen DNA-Gelelektrophorese werden die so angereicherten

cDNAs nach folgenden Kriterien aufgetrennt: In der ersten Dimension im nicht-denaturierenden Polyacrylamidgel nach dem Molekulargewicht und in der zweiten Dimension nach GC-Gehalt, wobei das Gel hierfür einen kontinuierlich zunehmenden Denaturierungsgradienten aufweist. Durch anschließende Färbung der Gele mit Fluoreszenzfarbstoffen wie z. B. SYBR-Gold werden cDNA-Fragmente in Form von Spots visualisiert (Bild 1A).

Das Verfahren eignet sich insbesondere zur differentiellen Genexpressionsanalyse. Durch den qualitativen und quantitativen Vergleich der Spotmuster verschiedener physiologischer Zustände lassen sich unterschiedlich abundante cDNAs und damit diejenigen Gene ermitteln, die differentiell reguliert werden (Bild 1B). Diese Spots werden dann aus der Gelmatrix isoliert, sequenziert und durch Homologievergleiche in Sequenzdatenbanken identifiziert.

Vorteile

Das System ist universell für jeden beliebigen eukaryontischen Organismus mit poly(A)⁺-RNA verwendbar. Wir konnten globale Transkriptionsprofile von Pflanzen-, Pilz- und Säugerzellen erstellen (Bild 2). Im Gegensatz zu DNA-Mikroarrays, einer der am weitesten verbreiteten Technologie für genomweite Genexpressionsstudien, können so – unabhängig von der Genomsequenz – Transkriptionsprofile erstellt werden, wobei schon geringste Mengen des Ausgangsmaterials (< 0,1 µg) ausreichen. Dies macht das Verfahren auch für die Analyse von begrenzt vorliegendem Probenmaterial, z. B. aus medizinischen Biopsien, interessant. Es ist außerdem hybridisierungsunabhängig, und somit nicht nur deutlich kostengünstiger, sondern auch weniger fehleranfällig.

Kontakt / Contacts



Dr. Kai Sohn

Tel.: +49(0)711/970-4055
kai.sohn@igb.fraunhofer.de

Priv.-Doz. Dr. Steffen Rupp

Tel.: +49(0)711/970-4045
steffen.rupp@igb.fraunhofer.de

Literatur / Reference

E. Lindemann, S. Rupp, K. Sohn (2006): Universelles Verfahren für die Genexpressionsanalyse, *BIOspektrum* 06/2006, 636-637

Förderung / Funding

Das Projekt zur Entwicklung neuer, auch für nicht sequenzierte Organismen geeignete Technologien für Genexpressionsstudien ohne spezifische DNA-Sonden (Akronym: »Identigene«) wurde im Rahmen des Förderprogramms Biotechnologie Baden-Württemberg vom Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst, Baden-Württemberg gefördert. *The project for the development of a novel technology for gene expression studies without specific DNA-probes (acronyme: Identigene) was supported by the Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst, Baden-Württemberg.*

Kooperationspartner / Partners

GATC Biotech AG, Konstanz
raytest Isotopenmessgeräte GmbH, Straubenhardt
Laboratorium für funktionale Genomanalyse (LAFUGA),
Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Hugo-Geiger-Preis 2006

Elena Lindemann wurde für ihre Diplomarbeit »Entwicklung alternativer Verfahren zur Genexpressionsanalyse« mit dem Hugo-Geiger-Preis ausgezeichnet (Seite 89).
For her diploma thesis, Elena Lindemann has been awarded the Hugo Geiger Prize 2006 for Life Sciences (page 88).

Bild 1: Dieses Testsystem stellt ein besonders effektives System dar, um Leitstrukturen für Antiinfektiva zu finden. Es bildet die kleinste Einheit bei einer Infektion nach, indem Wirtszellen in Gegenwart einer Testverbindung mit den Pathogenen (*Candida albicans*) inkubiert werden. Ein automatisiertes High-Throughput-Screening (HTS) des Assays ermöglicht Durchsatzraten von Tausenden von Verbindungen pro Woche. **Figure 1:** This test assay is a very effective means of screening for lead structures for anti-infectives. It mimics the smallest unit in an infection by incubating host cells (HeLa) with the pathogenic fungus *Candida albicans* in the presence of a test compound. Automated high-throughput screening enables the testing of thousands of compounds per week.

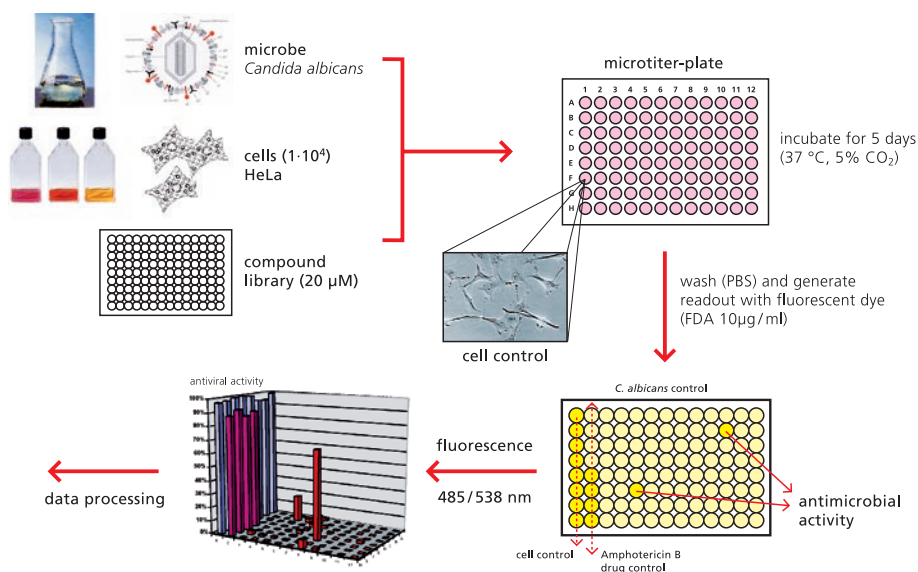
Initial situation

Around 50 percent of the population harbor yeast in their bodies. In general, our immune systems manage to keep these troublesome lodgers under control. However, pathogenic yeast do cause several thousand deaths each year in Germany alone – and the figures are rising. People with weakened immune systems, such as chemotherapy patients and transplant recipients, are particularly susceptible to potentially fatal (systemic) mycoses. At present, only a few drugs are available for the treatment of such diseases and some of these drugs can cause considerable side effects. To make matters worse, the fungi are becoming increasingly resistant to the drugs used to combat them. Now, researchers from Fraunhofer IGB and experts from EMC microcollections GmbH are collaborating on a research project aimed at identifying new compounds which have a broad activity spectrum against a variety of different fungi and are more easily tolerated than conventional antimycotics.

Screening for antimycotics

A compound library created by EMC microcollections forms the basis for the screening for novel antimycotics. This library consists of ten thousands of potential active substances synthesized by EMC microcollections. At Fraunhofer IGB, we then pick out potential antimycotic compounds on the basis of their chemical structure. The antimycotic screening that follows involves testing these compounds to assess their tolerability and effectiveness. To do this, we use our newly developed high-throughput assay system (Figure 1), which measures both antimicrobial effectiveness and its influence on human cells [1]. Together with other partners, this special test set-up allows us to investigate the effects of the test substances on growth of the yeast fungus *Candida albicans* in the presence of human cells (HeLa cell line). Thus we can ensure that of the compounds which kill fungi or inhibit fungal growth only those that are well-tolerated by the human body are selected for further testing [1].

Screening Assay (HTS)



First hits already identified

Initial results from the screening are already available. We have identified several hits, promising individual compounds which merit further investigation. Some of these compounds are currently being modified chemically to improve their effectiveness even further and to analyze their structure-effect relationship. In a second investigation phase, the focus will be on identifying the molecular mode of effect of the hit substances and their further development into pharmaceutically interesting active substances for more effective treatment of fungal infections.

Dr. Anke Burger-Kentischer

Ausgangssituation

Etwa die Hälfte aller Menschen beherbergt Hefepilze in ihrem Körper. Im Allgemeinen hält das Immunsystem die oft lästigen Untermieter in Schach. Dennoch werden pathogenen Hefepilzen allein in Deutschland mehrere Tausend Todesfälle pro Jahr angelastet – Tendenz steigend. Insbesondere immungeschwächte Chemotherapie-Patienten oder Empfänger von Transplantaten sind von lebensgefährlichen Mykosen, also aggressiven Pilzinfektionen, betroffen. Bislang sind nur wenige Präparate gegen solche Erkrankungen verfügbar. Sie haben jedoch zum Teil erhebliche Nebenwirkungen. Außerdem werden die Pilze zunehmend resistent gegen die eingesetzten Wirkstoffe. Forscher des Fraunhofer IGB und Spezialisten der EMC microcollections GmbH haben sich jetzt in einem Forschungsprojekt auf die Suche nach neuartigen Verbindungen begeben, die ein breites Wirkspektrum gegen unterschiedliche Pilzarten aufweisen, aber besser verträglich sind als herkömmliche Antimykotika.

Antimykotika-Screening

Grundlage für das Screening nach neuen antimykotischen Wirkstoffen ist eine Substanzbibliothek der EMC microcollections GmbH, für die das Unternehmen zehntausende potenzieller Wirkstoffverbindungen synthetisiert hat. Eine Vorauswahl potenzieller

antimykotischer Wirkstoffe aus der Substanzbibliothek erfolgte anhand der chemischen Grundstruktur. Das antimykotische Screening basiert auf einem hochdurchsatzfähigen, am Fraunhofer IGB neu entwickelten Assay (Bild 1), welcher sowohl die antimikrobielle Wirksamkeit wie auch den Einfluss der Testsubstanzen auf Humanzellen misst [1]: In einer speziellen Versuchsanordnung untersuchen IGB-Mitarbeiter mit Unterstützung weiterer Partner die Auswirkungen der Testsubstanzen auf das Wachstum des Hefepilzes *Candida albicans* in Anwesenheit von menschlichen Zellen (HeLa-Zelllinie). So kann sichergestellt werden, dass nur pilztötende bzw. das Wachstum der Pilze hemmende, aber für den Menschen verträgliche Verbindungen weiteren Untersuchungen zugeführt werden [1].

Bereits erste »Hits«

Das antimykotische Screening hat eine Reihe interessanter Einzelverbindungen, so genannte »Hits« (Treffer), identifiziert. Diese werden gegenwärtig durch chemische Modifikation gezielt verändert, um die Wirkung noch weiter zu verbessern und eine Struktur-Wirkungsbeziehung zu ermitteln. In einer zweiten Projektphase stehen dann die molekularen Wirkmechanismen dieser Substanzen im Fokus und ihre Weiterentwicklung zu einem pharmazeutisch anwendbaren Wirkstoff, um Pilzinfektionen besser behandeln zu können.

Kontakt / Contacts



Priv.-Doz. Dr. Steffen Rupp
Tel.: +49(0)7 11/9 70-4045
steffen.rupp@igb.fraunhofer.de

Dr. Anke Burger-Kentischer
Tel.: +49(0)7 11/9 70-4023
anke.burger-kentischer@igb.fraunhofer.de

Literatur / References

[1] Gerald Kleymann & Hans-Otto Werling (2004) A generally applicable, high-throughput screening-compatible assay to identify, evaluate and optimise antimicrobial agents for drug therapy, *Journal of Biomolecular Screening* (JBS) 9(7): 578-587

Förderung / Funding

Das Projekt »Unterstützung der Geweberegeneration von Transplantat-Empfängern und Intensivpatienten durch neue Wirkstoffe gegen pilzbedingte Erkrankungen« wird im Programm BioProfile (BioRegio STERN) vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. *The project "Support of tissue regeneration in transplant recipients by new active agents against fungal infections" is funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) as part of its BioProfile program (BioRegio STERN).*

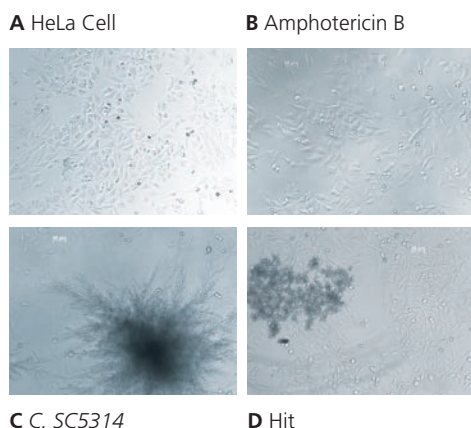


Bild 2: Phasenkontrastbilder des HTS-Testsystems 24 Stunden nach der Infektion. **A:** Mikroskopische Aufnahme der HeLa-Zellen (Lebendkontrolle), **B:** HeLa-Zellen infiziert mit *Candida albicans* und gleichzeitiger Zugabe von Amphotericin B (Wirkstoffkontrolle), **C:** HeLa-Zellen überwachsen mit *C. albicans*, **D:** HeLa-Zellen infiziert mit *C. albicans* und gleichzeitige Zugabe eines Wirkstoffes. Hit: Der Wirkstoff inhibiert das hyphale Wachstum von *C. albicans*. Das vitale Wachstum der HeLa-Zellen wird nicht beeinflusst.

Figure 2: Phase contrast microscopic images of the HTS test system 24 hours after the infection. **A:** Microscopic image of HeLa cells (live control). **B:** HeLa cells infected with *Candida albicans* treated with amphotericin B (drug control). **C:** HeLa cells overgrown with *C. albicans*. **D:** HeLa cells infected with *C. albicans* and simultaneous addition of a test compound identified as a hit: The compound inhibits hyphal growth of *C. albicans* while vital growth of the HeLa cells is not affected.

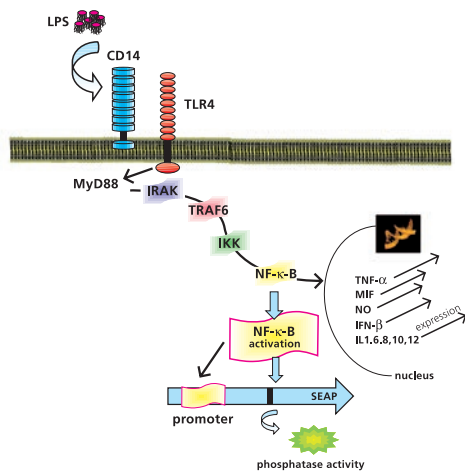


Bild 1: Funktionsprinzip des zellbasierten LPS-Testverfahrens.

Figure 1: Principle of the cell-based LPS test procedure.

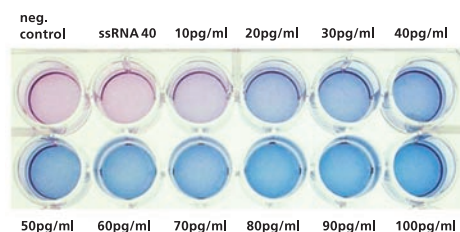


Bild 2: Nachweis der Sensitivität: Zeit- und dosisabhängige visuelle LPS-Detektion 2 Stunden nach Zugabe des Detektionsmediums mit dem Substrat BCIP. Das LPS-Testsystem wurde von 10-100 pg/ml spezifisch mit LPS induziert (LAL 3-10 pg/ml; IPT 20-50 pg/ml).

Figure 2: Demonstration of sensitivity: Time- and dose-dependent visual LPS detection 2 hours after addition of the detection medium with substrate BCIP. The LPS test system was specifically induced with LPS from 10-100 pg/ml (LAL 3-10 pg/ml; IPT 20-50 pg/ml).

Initial situation

Sepsis is the sum of life-threatening disease symptoms and pathophysiological changes caused by microorganisms (bacteria, viruses, fungi, or parasites) and their products (PAMPs, pathogen-associated microbial patterns) gaining access to the bloodstream from a focus of infection. The body responds by forming endogenous mediators (cytokines), which activate inflammation cascades. These lead to a systemic inflammation reaction that is no longer under control.

PAMPs, remnants or isolated structures of bacterial pathogens, such as cell wall components of microorganisms, can occur in hospitals and in medical products and devices. Medical equipment that comes into contact with the bloodstream or with large areas of injured tissue must therefore be tested for such pyrogenic residues. There are currently three commercially available methods for the detection of pyrogens (Table 1). These are either very costly, controversial, or limited to specific pyrogens.

New colorimetric assay

At Fraunhofer IGB we have developed a new, cell-based test system that allows PAMPs to be identified and differentiated via Toll-like receptors (TLRs) [3, 4] (patent applied for). The basis for this is a colorimetric, TLR-induced reporter gene assay (Figure 2) in which

positive samples are easily identified by a color reaction. For the assay, the receptor complex comprising Toll-like receptor 4 and coreceptor CD14 (MD2) was stable transfected and expressed in NIH-3T3 fibroblasts containing the reporter gene. The induction of TLRs by an endotoxin (reference substance lipopolysaccharide, LPS) leads, after a signal cascade, to activation of transcription factor NF-κB, which regulates the expression of a secreted alkaline phosphatase (SEAP) reporter gene (Figure 1). In the case of positive samples, addition of substrate leads to the formation of an insoluble deep blue precipitate that is easily detected visually (Figure 2).

Advantages

The test system developed in our laboratory allows fast and easy qualitative and quantitative detection of pyrogens without great outlay on equipment. Since the new test system is able to detect and verify all relevant pyrogenic substances that can cause sepsis, it is ideal for use in both medical diagnostics and medical engineering.

Applications and outlook

The new test system can complement or replace existing tests such as LAL and IPT. Pyrogens can be detected on medical equipment, injectable drugs, and on implants or instruments, etc. Other uses are conceivable in the food (pyrogens in foods) and pharmaceutical (pyrogens in medicinal products) industries. TLR antagonists are increasingly used in dermatology.

We intend to extend the test procedure to TLRs 1-10, so that all PAMPs can be selectively detected and identified.

	Rabbit test	LAL (Limulus amoebocyte lysate) test	Immune pyrogen test (IPT)
Test principle	Animal experiment: Febrile reaction	Defense reaction of arthropods	ELISA test on whole blood: Febrile reaction of human cells
Gram-negative microorganisms	+	+	+
Gram-positive microorganisms	+	-	+
Fungi	+	-	+
Viruses	-	-	+

Tabelle 1: Übersicht über Vor- und Nachteile der marktüblichen Testsysteme zum Nachweis von Pyrogenen.

Table 1: Overview of the pros and cons of commercially available test systems for the detection of pyrogens.

Ausgangssituation

Sepsis ist die Summe lebensbedrohlicher Krankheitssymptome und pathophysiologischer Veränderungen, verursacht durch Keime (Bakterien, Viren, Pilze oder Parasiten) und deren Produkte (PAMPs, pathogen-associated microbial patterns), die aus einem Infektionsherd in die Blutbahn eindringen. Der Körper reagiert mit der Bildung endogener Mediatoren (Zytokine), die Entzündungskaskaden aktivieren. Diese führen zu einer nicht mehr kontrolliert ablaufenden systemischen Entzündungsreaktion.

PAMPs, Überreste oder isolierte Strukturen von bakteriellen Erregern wie Zellwandbestandteile von Mikroorganismen, können in der Klinik und an medizintechnischen Produkten auftreten. Medizinische Geräte, die Kontakt zum Blutkreislauf oder zu großflächig verletztem Gewebe haben, müssen auf solch pyrogene Rückstände untersucht werden. Derzeit gibt es drei kommerzielle Methoden für den Nachweis von Pyrogenen (Tabelle 1). Sie sind entweder sehr aufwändig, umstritten oder nur auf bestimmte Pyrogene beschränkt.

Neuer colorimetrischer Assay

Wir am Fraunhofer IGB haben ein neues zellbasiertes Testsystem entwickelt, das die Identifizierung und Differenzierung von PAMPs über Toll-like Rezeptoren (TLRs) [3, 4] ermöglicht (Patent angemeldet). Es ist als colorimetrischer TLR-induzierter Reporter-Gen-Assay konzipiert (Bild 2), bei dem positive Proben anhand einer Farbreaktion leicht erkennbar sind. Für den Assay wurde der Rezeptorkomplex Toll-like-Rezeptor 4 mit Corezeptor CD14 (MD2) über Plasmide in NIH-3T3-Fibroblasten, die das Reporter-Gen enthalten, transfiziert und exprimiert. Die Induktion der TLRs durch ein Endotoxin (Referenzsubstanz Lipopolysaccharid, LPS) führt nach einer Signalkaskade zur Aktivierung des

Transkriptionsfaktors NF- κ B, welcher die Expression des Reporter-Genes, einer sezernierten alkalischen Phosphatase (SEAP), kontrolliert (Bild 1). Bei positiven Proben entsteht durch Substratzugabe ein tiefblau gefärbter, unlöslicher und mit bloßem Auge leicht erkennbarer Niederschlag (Bild 2).

Vorteile

Mit dem in unserem Labor entwickelten Testsystem können Pyrogene schnell, einfach und ohne großen apparativen Aufwand nachgewiesen werden – qualitativ und quantitativ. Da mit dem neuen Testsystem alle relevanten pyrogenen, Sepsis verursachenden Substanzen detektiert und verifiziert werden können, ist es sowohl in der medizinischen Diagnostik als auch in der Medizintechnik optimal einsetzbar.

Anwendungen und Ausblick

Das neue Testsystem kann bisherige Tests wie LAL und IPT ergänzen oder ersetzen. Pyrogene können an medizinischen Geräten, injizierbaren Arzneimitteln und an Implantaten oder Instrumenten etc. nachgewiesen werden. Weitere Anwendungen sind denkbar in der Lebensmittelindustrie (Pyrogene in Nahrungsmitteln) und der Pharmaindustrie (Pyrogene in Medikamenten). TLR-Antagonisten finden zunehmend Einsatz in der Dermatologie. Wir wollen das Testverfahren um die TLRs 1-10 erweitern, um damit alle PAMPs selektiv zu erkennen und zu identifizieren.

Bild 3: Induktion des LPS-Testsystems mit 100 ng/ml LPS. Nach Zugabe des Detektionsmediums mit dem Substrat para-Nitrophenylphosphat (pNPP) katalysiert SEAP die Hydrolyse von para-Nitrophenylphosphat in ein gelbes Endprodukt. Photometrische Analyse bei 405 nm.

Figure 3: Induction of the LPS test system with 100 ng/ml LPS. After addition of the detection medium with the substrate para-nitrophenyl phosphate (pNPP) SEAP catalyses the hydrolysis of para-nitrophenyl phosphate (pNPP) to a yellow end product. Photometric analysis at 405 nm.

Kontakt / Contacts



Dr. Anke Burger-Kentischer

Tel.: +49(0)7 11/9 70-40 23

anke.burger-kentischer@igb.fraunhofer.de

Priv.-Doz. Dr. Steffen Rupp

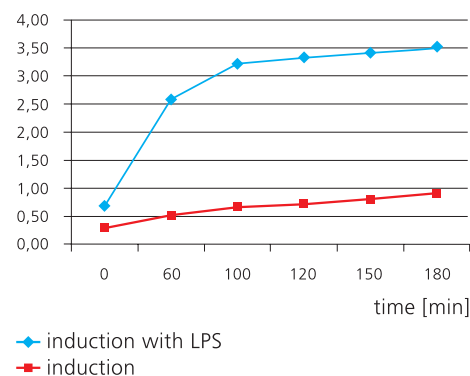
Tel.: +49(0)7 11/9 70-40 45

steffen.rupp@igb.fraunhofer.de

Literatur / References

- [1] Werner-Felmayer, G., Baier-Bitterlich, G., Fuchs, D., Hausen, A., Murr, C., Reibnegger, G., Werner, E. R., Wachter, H. (1995). Detection of bacterial pyrogens on the basis of their effects on gamma interferon-mediated formation of neopterin or nitrite in cultured monocyte cell lines. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 2(3): 307-313.
- [2] Jorgensen, J., Alexander, G. A. (1982). Rapid detection of significant bacteriuria by use of an automated Limulus amoebocyte lysate assay. *Journal of clinical Microbiology* 16(3): 587-589.
- [3] Akira, S. (2003). Toll-like receptor signaling. *J. Biol. Chem.* 278, 38105-38108.
- [4] Lakhani SA, Bogue CW. (2003). Toll-like receptor signaling in sepsis. *Curr Opin Pediatr.* 15(3): 278-82.
- [5] Undurti, N. Das. (2003). Current advances in sepsis and septic shock with particular emphasis on the role of insulin. *Med Sci Monit* 9(8): Ra181-192.

relative absorption units



Industrielle / Weiße Biotechnologie

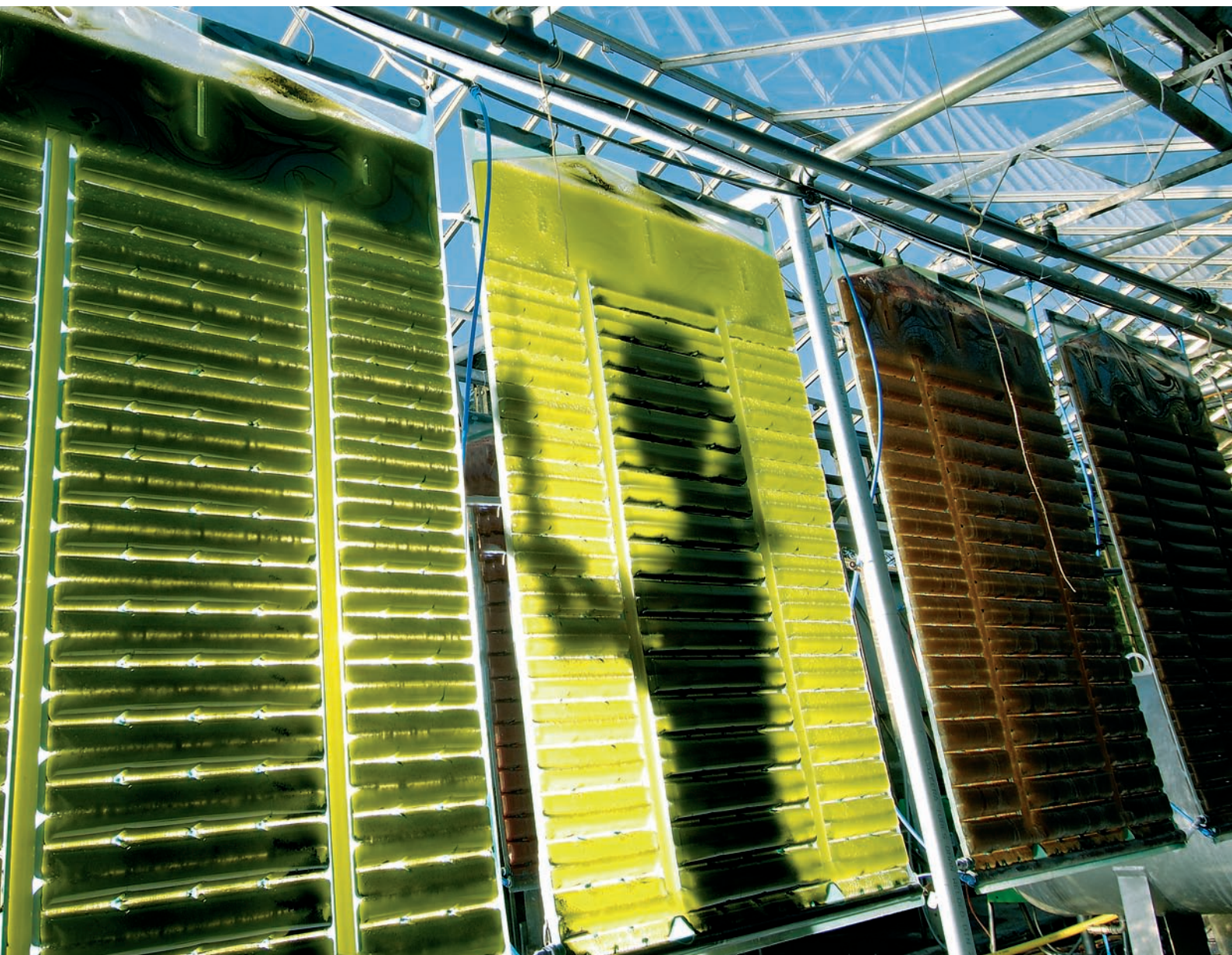


Bild oben: Bis zu 40 Module des Flachplatten-Airlift-Photobioreaktors mit je 33 Litern Volumen werden im Gewächshaus miteinander gekoppelt und so Algenbiomasse im Kilogrammaßstab hergestellt.

Figure above: Up to 40 modules of the flat panel airlift photo-bioreactor (33 liters capacity each) are connected together and operated conjointly in the greenhouse for the manufacture of algal biomass on the kilogram scale.

Nachwachsende Rohstoffe wie schnell wachsende Algen oder auch Restbiomasse sind Alternativen zu fossilen Stoff- und Energiequellen. Die biokatalytische Konversion dieser nachhaltigen Ressourcen führt aufgrund hoher Spezifität und moderaten Rohstoffeinsatzes bei der Prozessierung zu wirtschaftlichen Vorteilen. Biotechnologische Prozesse zur Herstellung von Fein- und Bulkchemikalien, Enzymen, Wirkstoffen, Nahrungsmittel- und Futtermittelzusatzstoffen sowie Energieträgern werden heute gemeinhin als »Weiße Biotechnologie« bezeichnet und gelten als Schlüsseltechnologie für das 21. Jahrhundert. Am Fraunhofer IGB haben sie eine lange Tradition. Studien von McKinsey (2003), Frost & Sullivan (2003) und Festel (2004) zufolge wird der Anteil von biotechnologischen Verfahren an der Herstellung von chemischen Produkten wie Spezialpolymeren, Feinchemikalien und Pharmazeutika bis zum Jahr 2010 um 10-20 Prozent ansteigen.

Enzym- und Mikroorganismenscreening

Neben intelligentem traditionellen Screening verfügt das Fraunhofer IGB mit dem molekularen Screening-Center über eine Plattform für die schnelle Identifizierung neuer Enzyme im Kundenauftrag. Mit metagenomischen Genbanken, die direkt aus Umweltproben hergestellt werden, lassen sich auch Enzyme aus schwer oder bisher nicht kultivierbaren Mikroorganismen aufspüren. Mit molekular-evolutiven Techniken optimieren wir Enzyme und erhalten so für die jeweilige Anwendung maßgeschneiderte Varianten.

Biotransformation und Downstream Processing

Das Fraunhofer IGB erarbeitet und optimiert Fermentationsverfahren vom Labor- bis zum Technikumsmaßstab für bakterielle Systeme und Pilze. Wir entwickeln schonende, robuste und effiziente Aufbereitungsverfahren für pflanzliche Naturstoffe, Massenprodukte als Synthesebausteine, Lebensmittelzusatzstoffe oder Pharmaka und planen gegebenenfalls entsprechende Anlagen. Dem Downstream Processing kommt dabei besondere Bedeutung zu. Traditionelle Separationstechniken werden am Fraunhofer IGB mit modernsten Membranverfahren ergänzt.

Algenproduktion im Photobioreaktor

Algen produzieren eine Vielzahl wertvoller Naturstoffe wie Vitamine, ungesättigte Fettsäuren oder pharmazeutisch wirksame Substanzen. Sie wachsen um ein Vielfaches schneller und mit höherer Produktivität als Pflanzen auf dem Land. Mit dem am Fraunhofer IGB entwickelten Flachplattenphotobioreaktor können kostengünstig – ohne Zusatz teurer Substrate nur mit Kohlendioxid, Licht und Mineralien – Mikroalgenbiomasse und deren Inhaltsstoffe in hohen Ausbeuten produziert werden.

Biobasierte Grundstoffe

Fermentations- und Aufbereitungsverfahren, die höchste Anforderungen an die Produktqualität erfüllen, wurden beispielsweise für Milchsäure- und Itaconsäure-Herstellung, für Biotenside, Aminosäuren, Bacteriorhodopsin und therapeutische Proteine erarbeitet.

Leistungen im Überblick

- Klassisches Screening mit Anreicherungskulturen
- Exklusives Screening vorhandener Genbanken auf gewünschte Genaktivitäten
- Maßgeschneiderte Herstellung neuer Genbanken für spezielle Anforderungen
- Entwicklung hochdurchsatztauglicher Enzymassays
- Enzymoptimierung
- Entwicklung und Optimierung von Fermentationsverfahren vom Labor- bis zum Technikumsmaßstab für bakterielle Systeme und Pilze
- Hochzelldichte-Prozesse, auch kontinuierlich betrieben, durch Zellrückführung oder Immobilisierung
- Entwicklung von Verfahren für die Produktion, Isolierung, Trennung und Aufreinigung von biotechnischen Produkten und Naturstoffen (Kohlenhydrate, organische Säuren, Proteine, Enzyme usw.)
- Scale-up von biotechnischen Prozessen
- Fermentation bis 1 000 Liter (non-GMP)
- Markt-, Patent- und Technologieanalysen

Renewable raw materials such as rapidly growing algae or residual biomass are constitute alternative sources of material and energy to fossil stocks. Biocatalytic conversion of these sustainable resources is economically advantageous due to high specificity and the moderate raw materials input required. Fraunhofer IGB has a long tradition in biotechnological processes used for the manufacture of diverse industrial products – fine and bulk chemicals, enzymes, active compounds for pharmaceuticals and cosmetics, additives for food and animal feeds, and fuels – processes nowadays collectively dubbed “white biotechnology” and regarded as a key technology for the 21st century. According to studies by McKinsey (2003), Frost & Sullivan (2003) and Festel (2004), the share of biotechnological processes in the manufacture of chemical products such as specialty polymers, fine chemicals and pharmaceuticals will rise by 10-20 percent by 2010.

Screening for enzymes and microorganisms

We offer both intelligent classical screening and molecular screening methods. At our Screening Center we can quickly identify new enzymes on behalf of our customers. Using metagenomic gene libraries set up directly from environmental samples, we can also discover enzymes present in microorganisms that are difficult or impossible to cultivate under laboratory conditions. With the aid of molecular evolution techniques, we can optimize enzymes to obtain tailor-made enzyme variants for the desired applications.

Biotransformation and downstream processing

Fraunhofer IGB develops and optimizes fermentation processes for bacterial systems and fungi, ranging from laboratory to pilot-plant scale. Our gentle yet robust and efficient processing methods are applied to yield plant constituents and nature-identical products, bulk chemicals as building blocks for chemical syntheses, food additives, and pharmaceuticals. In this connection, the downstream processing is of utmost importance. At Fraunhofer IGB traditional separation techniques are complemented with most modern membrane methods. We also offer planning of specialized processing facilities.

Algae production in the IGB photo-bioreactor

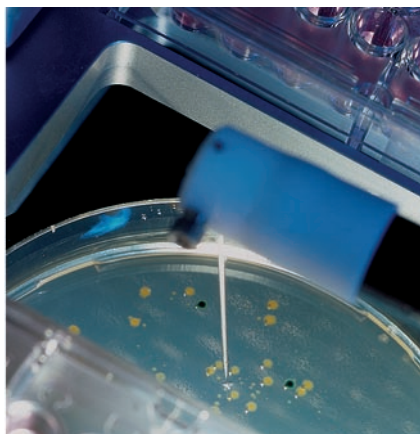
Algae produce a broad variety of valuable substances such as vitamins and polyunsaturated fatty acids, dyes and pharmaceutically active substances; moreover their residual biomass can be used as a source of energy. They grow much faster and with higher productivity than land plants. The flat panel photo-bioreactor developed at Fraunhofer IGB allows the economic production of algal biomass from sunlight, carbon dioxide and minerals alone.

Bio-based chemicals (raw materials)

We have developed successful fermentation and processing methods for the manufacture of e. g. lactic and itaconic acid, biological detergents, amino acids, bacteriorhodopsin and therapeutic proteins. These methods satisfy the highest requirements in terms of product quality and time-volume yields.

Bild 1: Pickroboter: Ein Pickroboter überführt Zellen aus Kolonien auf Agarplatten in geordnete Genbanken.

Figure 1: A picking robot transfers cells from bacterial colonies to agar plates in ordered gene libraries.



Services offered

- Enrichment cultures as a classical screening method
- Exclusive screening of existing gene libraries for specific enzymatic activities
- Bespoke gene libraries for specific applications
- Development of new HTS enzyme assays
- Enzyme optimization
- Development and optimization of bacterial and fungal fermentation processes from laboratory to pilot-plant scale
- High-cell-density fermentations, including continuous operation, with cell recycling or immobilization
- Development of processes for the production, isolation/separation and purification of biotechnical products and natural substances (carbohydrates, organic acids, proteins, enzymes etc.)
- Downstream processing technologies like filtration (micro-, ultra-, nano-), electrodialysis and other membrane processes, extraction, chromatographic methods (ion exchange, size exclusion, reversed phase chromatography)
- Scale-up of biotechnical processes
- Fermentation up to 1,000 liters (non-GMP)
- Market, patent and technology studies

Kontakt / Contacts



Prof. Dr. Walter Trösch
Tel.: +49(0)7 11/970-42 20
walter.troesch@igb.fraunhofer.de

Dr. Wolfgang Krischke
*Classical screening, fermentation
and downstream processing*
Tel.: +49(0)7 11/970-42 18
wolfgang.krischke@igb.fraunhofer.de



Priv.-Doz. Dr. Steffen Rupp
Tel.: +49(0)7 11/970-4045
steffen.rupp@igb.fraunhofer.de

Dr. Ulrike Schmid-Staiger
Algal technology
Tel.: +49(0)7 11/970-41 11
ulrike.schmid-staiger@igb.fraunhofer.de

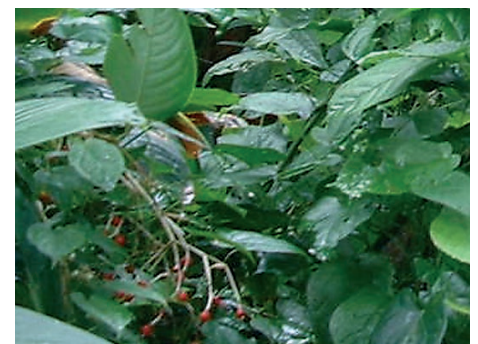


Bild 2: Die roten Früchte des Katemfe-Strauchs enthalten Samen, aus denen sich der Süßstoff Thaumatin als hochreines, gefriergetrocknetes Produkt gewinnen lässt.

Figure 2: The red fruits of the katemfe shrub contain seeds from which the sweetener thaumatin can be obtained as a high purity, freeze-dried product.

BMBF project "BioSysPro"

BioSysPro is a collaborative research project funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) in the "Sustainable Bio-Production" category of its "Research for Sustainability" framework program. The project is to run for three years and involves three Fraunhofer Institutes (ICT, IME, IGB) in cooperation with three university institutes (RWTH Aachen, University of Münster, University of Karlsruhe).

Bio-based polymers as products

With the growing scarcity of fossil fuels, renewable resources are crucial for our future. The aim of the BioSysPro project is developing a scientific and technical basis for the manufacture of bio-based polymers and building blocks for fine and speciality chemicals. Starch, cellulose, lignin, chitin and rubber as well as oils and fats are being investigated as potential resources for the production of biopolymers and their building blocks by means of biotechnological processes – e.g. fermentation in microorganisms and plant cells or with the help of enzymes or whole-cell biocatalysts. Examples are the production of N-substituted derivatives of chitin and acrylic acid, from lactic acid on the basis of polysaccharides.

Starch is an important storage substance in plant cells and is valuable in human nutrition as e.g. the main component of cereals and potatoes. As a polysaccharide composed of glucose units, starch can also be used as a renewable raw material for biotechnological processes. Here, starch is hydrolyzed enzymatically to glucose and fermented to lactic acid with the aid of microorganisms. Lactic acid, in turn, is a bulk chemical which can be chemically processed to yield various end products such as acrylic acid and biodegradable polymers. Nowadays, this process is carried out in two stages: the first involves the digestion of the starch by technical enzymes to form glucose; in the second, the glucose is fermented to lactic acid by microorganisms.

Low-cost one-step process

Another possibility is a one-step process involving simultaneous hydrolysis of starch and fermentation of the glucose to lactic acid by starch-hydrolyzing bacteria. This process represents a simpler and cheaper alternative because no additional enzymes are needed. The

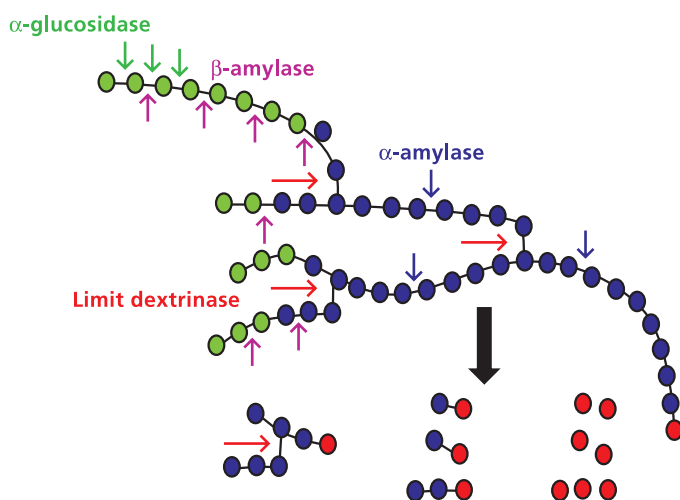
organisms used should preferably be homofermentative lactic acid bacteria, since these produce a single product (lactic acid) only and – due to their anaerobic metabolism – convert only low amounts of the starch into biomass. However, it was shown that, in general, microbial starch conversion proceeds very slowly and thus inefficiently, for example when a typical amylolytic organism such as *Lactobacillus amylolyticus* is used. It is possible to accelerate the process by addition of amylases, but this incurs additional costs.

Suitable strain from screening

For this reason screening was carried out to identify microorganisms able to grow on corn- or wheat flour, which are easily available, cheap sources of starch. The organisms investigated came from the German Collection of Microorganisms and Cell Cultures and from the wastewater of a starch processing plant. Most of the selected bacterial strains were only able to convert the flour very slowly or not at all. This may be due to the fact that the digestion of complex starchy substrates like flour requires a variety of enzymes (Figure 1) – and in most strains these are not available in the right combination.

However, one of the IGB strains has proved able to achieve both fast conversion of the flour to lactic acid and a good yield of the latter. The *Lactobacillus* strain (Figure 2) can digest 60 g/l wheat flour within around 7 hours and will be used in further development of the conversion process.

Bild 1: Am Stärkeabbau beteiligte Enzyme.
Figure 1: Enzymes in starch digestion.



Stärke ist eine wichtige Speichersubstanz pflanzlicher Zellen, z. B. Hauptbestandteil von Getreide und Kartoffeln, und dient in erster Linie der menschlichen Ernährung. Als Polysaccharid aus Glucose-Einheiten kann Stärke auch als nachwachsender Rohstoff für biotechnologische Prozesse genutzt werden. Hierbei wird Stärke über die enzymatische Spaltung zu Glucose mit Hilfe von Mikroorganismen in Milchsäure umgesetzt. Milchsäure ist ein chemischer Grundstoff, der in chemischen Prozessen zu verschiedenen Endprodukten weiterverarbeitet werden kann, z. B. zu Acrylsäure oder biologisch abbaubaren Polymeren.

Der Prozess wird technisch heutzutage in zwei Schritten durchgeführt, nämlich der enzymatischen Spaltung der Stärke zu Glucose mit technischen Enzymen und der fermentativen Umsetzung der Glucose in Milchsäure.

Kostengünstiger Ein-Schritt-Prozess

Denkbar wäre auch ein Ein-Schritt-Prozess, bei dem die Stärke direkt von stärke-spaltenden Mikroorganismen hydrolysiert und die resultierende Glucose in Milchsäure verstoffwechselt wird. Ein solches Verfahren wäre einfacher und kostengünstiger, da keine zusätzlichen Enzyme benötigt werden. Vorzugsweise sollten hier homofermentative Milchsäurebakterien eingesetzt werden, die nur ein Produkt, die Milchsäure, bilden und durch die anaerobe Lebensweise nur geringe Mengen der Stärke in Biomasse umwandeln. Es hat sich jedoch

gezeigt, dass die mikrobielle Stärkespaltung in der Regel nur sehr langsam und damit ineffizient abläuft wie am Beispiel eines typischen, stärke-spaltenden Organismus wie *Lactobacillus amylolyticus*. Der Prozess kann durch Zugabe von Amylasen beschleunigt werden, wird hierdurch aber teurer.

Geeigneter Stamm aus Screening

Aus diesem Grunde wurde ein Screening durchgeführt, bei dem stärke-spaltende Milchsäurebakterien aus der Deutschen Sammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) und Wildisolate aus dem Abwasser einer Stärkefabrik auf die Verwertung von Weizen- und Maismehl als gut verfügbare Stärkequelle untersucht wurden. Die meisten der getesteten Mikroorganismen-Stämme konnten das Mehl nur sehr langsam oder gar nicht umsetzen. Das mag daran liegen, dass zum Abbau komplexer Stärkequellen wie Mehl verschiedene Enzyme notwendig sind (Bild 1), die die meisten Stämme nicht in geeigneter Kombination aufweisen.

Am Fraunhofer IGB liegt nun jedoch ein Stamm vor, der das Mehl mit sehr hoher Geschwindigkeit und guter Ausbeute in Milchsäure umzuwandeln vermag. Es handelt sich dabei um einen *Lactobacillus*-Stamm (Bild 2), der 60 g/l Mehl innerhalb von etwa 7 h umsetzen kann. Dieser Organismus soll nun in der Folge für die weitere Prozessentwicklung eingesetzt werden.

Kontakt / Contact



Dr. Wolfgang Krischke
Tel.: +49(0)711/970-4218
wolfgang.krischke@igb.fraunhofer.de

Förderung / Funding

Die Arbeiten sind Teil des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Projekts BioSysPro.

This research forms part of the BioSysPro project funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF).

BMBF-Projekt »BioSysPro«

Das Verbundvorhaben BioSysPro wird im Förderschwerpunkt »Nachhaltige Bioproduktion« des Rahmenprogramms »Forschung für Nachhaltigkeit« vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Das Projekt erfolgt über eine Laufzeit von drei Jahren in Kooperation von drei Fraunhofer-Instituten (ICT, IME, IGB) und drei Universitätsinstituten (RWTH Aachen, Universität Münster, Universität Karlsruhe).

Biobasierte Polymere als Produkt

Ziel ist es, Grundlagen für die Herstellung biobasierter Polymere und Synthesebausteine für Fein- und Spezialchemikalien zu erarbeiten, da diese durch die Verknappung fossiler Rohstoffe an Bedeutung gewinnen. Als Rohstoffe werden Stärke, Cellulose, Lignin, Chitin, Kautschuk sowie Öle und Fette untersucht, aus denen mit biotechnologischen Prozessen – fermentativ in Mikroorganismen oder Pflanzen oder mit Hilfe von Enzymen oder Ganzzellbiokatalysatoren – Biopolymere bzw. ihre Synthesebausteine hergestellt werden sollen. Beispiele sind die Gewinnung von N-substituierten Folgeprodukten aus Chitin und Acrylsäure aus Milchsäure auf Basis von Polysacchariden.

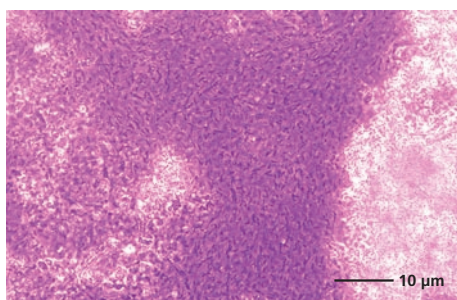


Bild 2: Stärkeverwertender *Lactobacillus*-Stamm (blaue Stäbchen) mit Mehlpartikeln.
Figure 2: Starch-degrading *Lactobacillus* strain (blue rods) with flour particles.

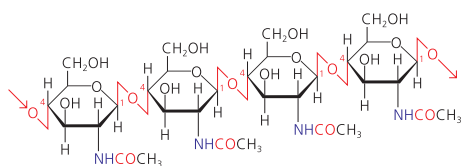


Bild 1: Chemische Struktur des Chitins.

Figure 1: Chemical structure of chitin.

Initial situation

Chitin is a linear, insoluble homopolymer of β -1,4-linked N-acetylglucosamine (Figure 1). This highly polymerized compound is the second most common biopolymer on earth after cellulose, occurring in organisms such as mollusks, fungi and most of the arthropods (e. g. crustaceans and insects), which use chitin as cell wall, exo- and endoskeletal material.

Chitin is highly abundant in nature (approximately 10^9 tons). The complete enzymatic hydrolysis of this chitin into free N-acetylglucosamine is performed in nature by widely-occurring chitinases, with the result that many bacteria can use the polymer as a source of carbon and energy. The chitinolytic system consists of three enzymes with different functions: endochitinases cleave the polymer into oligomers, which are then hydrolyzed by exochitinases to the dimer chitobiose; lastly, chitobioses hydrolyze chitobiose to N-acetylglucosamine.

Aim of our work

BioSysPro is a BMBF-funded project (page 68) aimed at developing the use of chitin and its monomer N-acetylglucosamine as a source of raw material for industrial biotechnology. To produce basic chemical products like polymers out of naturally occurring chitin, new enzymes are needed that are able to degrade this substrate quickly and completely to amino sugars. These monomers can then be hydrothermally converted to produce N-substituted heterocycles, preferably pyrrole and derivatives thereof.

Screening for chitinases

Enrichment cultures with chitin as the sole carbon and energy source were used in screening for chitinase-producing microorganisms. Soil and compost samples from locations with strong fungal growth served as an inoculum. Chitin-degrading microorganisms were

isolated from these enrichment cultures on agar plates supplemented with insoluble chitin. Thus different bacterial strains showing good growth on chitin agar plates could be isolated and their growth behavior in respect of temperature and pH determined (Figures 2 and 3).

First fermentations with controlled pH and temperature were performed in bioreactors with a volume of up to two liters and the chitinase activity was determined at different times of fermentation.

In a second approach, currently underway, a metagenomic library derived from different soil samples is being screened for new chitinases. This library contains the metagenomic information of different samples cloned into *E. coli* in order to use all genetic information, even those of non-culturable organisms. So far, 20,000 clones from this metagenomic library have been tested with a high-throughput screening assay and several exhibiting chitinase activity could be identified.

Future prospects

Currently, the isolated chitin-degrading microorganisms are being characterized and chitinase production is being optimized to achieve complete conversion of native chitin flocs to amino sugars. The chemical conversion of these amino sugars will be carried out at our cooperation partner Fraunhofer ICT (Pfinztal, Baden-Württemberg).

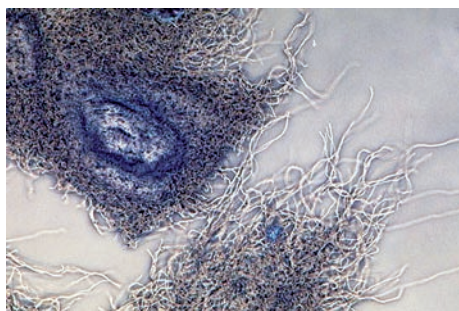


Bild 2: Mikroskopische Aufnahme eines aus Bodenproben isolierten, fädigen Chitinaseproduzenten mit unlöslichen blauen Chitinflocken.

Figure 2: Microscopic image of a filamentous chitinase producing microorganism isolated from soil samples. Insoluble chitin flocs (blue) can be seen.

Ausgangssituation

Chitin ist ein lineares, unlösliches Homopolymer aus β -1,4-verknüpften N-Acetyl-Glucosamineinheiten (Bild 1). Die hochpolymere Verbindung ist nach Cellulose das am häufigsten vorkommende Biopolymer auf der Erde, denn es dient unterschiedlichen Organismen wie Mollusken, Pilzen und den meisten Arthropoden als Gerüstsubstanz. Die auf natürliche Weise entstehenden großen Mengen an Chitin (ca. 10^9 Tonnen) werden durch in der Natur weit verbreitete Chitinasen gespalten, und so das Polymer für viele Bakterien als Kohlenstoff- und Energiequelle nutzbar. Man unterscheidet Endochitinasen, die das Polymer in Oligomere spaltet, die wiederum durch Exochitinasen in das Dimer Chitobiose gespalten werden. Chitobiosen hydrolysieren die Chitobiose zu N-Acetyl-Glucosamin.

Entwicklungsziel

Ziel des vom BMBF geförderten Projekts »BioSysPro« ist die Nutzung von Chitin und dessen Baustein N-Acetylglucosamin als Rohstoffquelle für die industrielle Biotechnologie. Um natives Chitin zu chemisch gut modifizierbaren Grundbausteinen der Polymerchemie umzuwandeln, ist es notwendig, nach neuen Chitinasen zu screenen, die Chitin schnell und möglichst vollständig zu Aminosukcern abbauen. Aus diesen Monomeren sollen durch hydrothermale Umsetzung Stickstoffheterozyklen, vorzugsweise Pyrrol oder Pyrrolerivate, erzeugt werden.

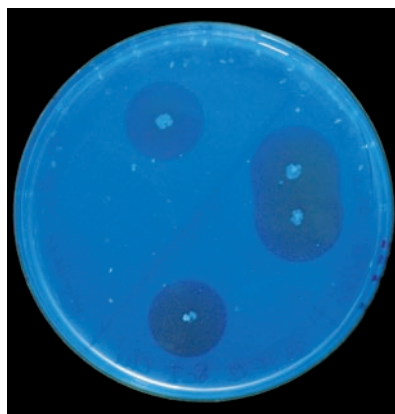
Screening auf Chitinaseproduzenten

Das Screening auf Chitinaseproduzenten erfolgte in Minimalmedium mit Chitin als einziger Kohlenstoff- und Energiequelle und Boden- und Kompostproben aus Standorten mit starkem Pilzwachstum als Animpfmaterial. Chitinverwerter wurden auf Agarplatten mit unlöslichen Chitinflocken als C-Quelle isoliert. Verschiedene Bakterienstämme mit gutem Wachstum

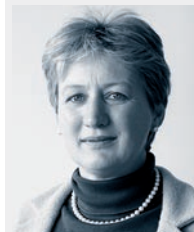
auf Chitinplatten wurden isoliert und deren pH-Optimum für Wachstum auf Chitin bestimmt (Bilder 2 und 3). Erste Fermentationen in 1-2-l-Rührkesselreaktoren mit geregelter Temperatur- und pH-Führung wurden durchgeführt und der zeitliche Verlauf der Chitinaseproduktion bestimmt. Ein zweiter Ansatz, der derzeit verfolgt wird, um neue Chitinasen ausfindig zu machen, ist der Weg über metagenomische Datenbanken. Bislang wurden 20 000 Klone dieser Datenbank über ein High-Throughput-Screening durchmustert, wobei bereits mehrere Chitinaseaktivitäten gefunden wurden.

Ausblick

Die chitinverwertenden Eigenisolate werden derzeit charakterisiert und die Chitinaseproduktion für eine vollständige Umsetzung von nativen Chitinflocken zu Aminosukcern optimiert. Die chemische Umsetzung dieser Aminosucker erfolgt beim Kooperationspartner im Fraunhofer ICT in Pfinztal.



Kontakt / Contacts



Dr. Ulrike Schmid-Staiger
Umwelt- und Bioverfahrenstechnik
Environmental Biotechnology and Bioprocess Engineering
Tel.: +49(0)7 11/9 70-41 11
schmid-staiger@igb.fraunhofer.de

Dipl.-Biotechn. Karin Moß
Molekulare Biotechnologie
Molecular Biotechnology
Tel.: +49(0)7 11/9 70-41 67
karin.moss@igb.fraunhofer.de

Bild 3: Screening auf Chitinase-Aktivität durch Hofbildung auf Agarplatten mit dem Farbstoff Calcofluor und löslichem kolloidalem Chitin.

Figure 3: Screening for chitinase activity on agar plates using the dye "calcofluor" and soluble colloidal chitin. Chitinase activity is detected by halos around the colonies.

Fraunhofer "BioProChem" research project

Work commenced on the BioProChem prospective research project at the end of 2005. Eight Fraunhofer Institutes are working together on this market-driven interdisciplinary project with the aim of developing a technology platform for the integrated production of bio-based products and intermediates for chemical applications. The project is a springboard for the Fraunhofer-Gesellschaft to enter the highly innovative field of industrial (white) biotechnology, where it will focus on establishing new, ecologically efficient synthesis strategies and new biotechnological production processes.

The research project comprises the six following work packages:

- Development of low-cost sources of raw materials for biocatalysis
- Development of new microorganisms adapted to renewable raw materials that can be used for the transformation of glycerol into 1,3-propanediol and for the manufacture of dicarboxylic acids from fatty acids
- Development of new processes for the biotransformation of glycerol and fatty acids
- Development of downstream processes for the biotransformation products
- Production of polymers and fine chemicals derived from 1,3-propanediol and dicarboxylic acids
- Evaluation of the eco-efficiency of the new bio-based processes

Fats are triglycerids containing glycerol and various linear aliphatic monocarboxylic acids. Sunflower oil, rapeseed oil and other plant-based fats are used within the BioProChem project as renewable resources for the synthesis of α,ω -dicarboxylic acids. Long-chain fatty acids are of great interest for modification of polymers such as polyamides. The addition of even small amounts of dicarboxylic acids can significantly alter the polymer properties.

The biocatalytic conversion of fatty acids to dicarboxylic acids is carried out using organisms such as the facultative pathogenic yeast *Candida tropicalis*. At Fraunhofer IGB we aim to establish a biotechnological process where genetically modified non-pathogenic strains replace pathogenic strains, facilitating simplified process control.

Synthesis and degradation of dicarboxylic acids

The metabolic pathway for the synthesis of dicarboxylic acids in microorganisms is known as ω -oxidation (Figure 1)

and comprises three successive enzymatic steps involving the oxidation of fatty acids (monocarboxylic acids). Yeasts such as *Candida tropicalis*, *Yarrowia lipolytica* and *Candida sake* are known to have this metabolic pathway. Unfortunately, these organisms also possess the biochemical mechanism for degrading mono- and dicarboxylic acids, the β -oxidation mechanism, which prevents the accumulation of dicarboxylic acids in naturally occurring yeasts.

Optimization and development of production strains

There is a need for new, more easily managed production strains for the conversion of fatty acids to dicarboxylic acids. As a basis for our work we take *Saccharomyces cerevisiae*, a familiar and well-characterized yeast strain usable for genetic modifications. In nature, *S. cerevisiae* is not able to synthesize dicarboxylic acids by ω -oxidation, but – like all other organisms – it has the ability to degrade fatty acids by β -oxidation. The initial enzymatic reaction of the ω -oxidation is catalyzed by an enzyme belonging to the cytochrome P450 family. The gene coding for this protein was amplified from the *Candida tropicalis* genome and cloned into a yeast expression system. All other genes coding for enzymes involved in the ω -oxidation are then cloned into *S. cerevisiae* in a graduated process. In the second step the β -oxidation process in *S. cerevisiae* is blocked in order to allow the dicarboxylic acids to accumulate.

Beside genetic modification of *S. cerevisiae*, other yeast strains are characterized for their ability to produce dicarboxylic acids by ω -oxidation in 2-l bioreactors (Figure 2). In these experiments interest is focused on substrate specificity as well as the product yield of the strains in terms of dicarboxylic acids.

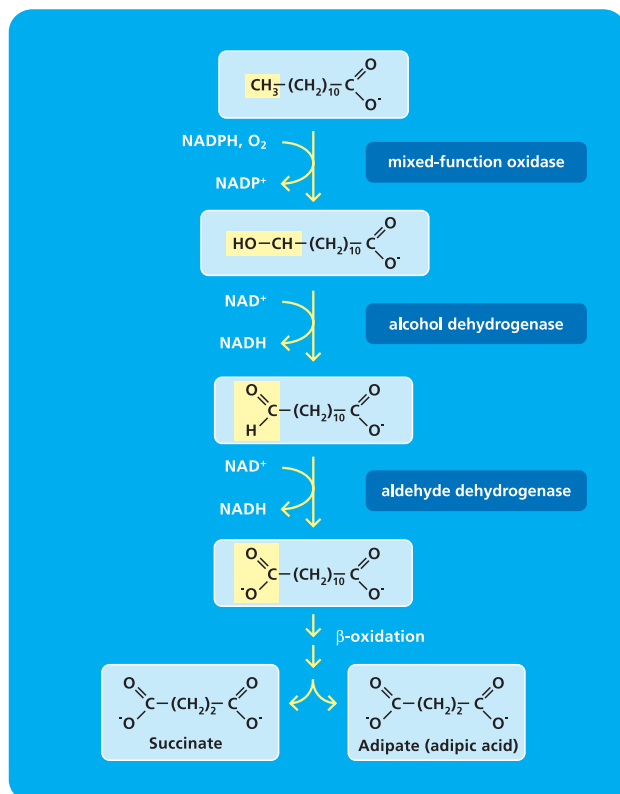


Bild 1: Stoffwechselweg der ω -Oxidation: Synthese von Dicarbonsäuren ausgehend von Fettsäuren.

Figure 1: Metabolic pathway of ω -oxidation: synthesis of dicarboxylic acids from fatty acids.

Fette sind Triglyceride, die aus Glycerin und verschiedenen unverzweigten aliphatischen Monocarbonsäuren bestehen. Dieser nachwachsende Rohstoff – aus Sonnenblumenöl, Rapsöl oder anderen pflanzlichen Fetten – wird im Rahmen des »BioProChem«-Vorhabens am Fraunhofer IGB für die Synthese von α,ω -Dicarbonsäuren eingesetzt. Langkettige Dicarbonsäuren können für die zielgerichtete Herstellung von Kunststoffen wie beispielsweise Polyamiden eingesetzt werden. Der Zusatz kleiner Mengen Dicarbonsäure führt hierbei zu einer wesentlichen Veränderung des Eigenschaftsspektrums des Polymers.

Die biokatalytische Umsetzung von Fettsäuren zu Dicarbonsäuren findet z. B. über den fakultativ pathogenen Hefepilz *Candida tropicalis* statt. Am Fraunhofer IGB wollen wir einen biotechnologischen Prozess entwickeln, der an Stelle von pathogenen mit gentechnisch modifizierten, nicht pathogenen Pilzen arbeitet. Dies ermöglicht eine vereinfachte Prozessführung.

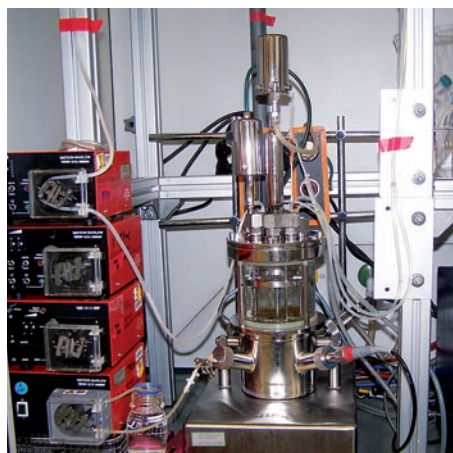
Synthese und Abbau von Dicarbonsäuren

Der Stoffwechselweg für die Synthese von Dicarbonsäuren in Mikroorganismen ist die so genannte ω -Oxidation (Bild 1). Im Verlauf von drei aufeinander folgenden enzymatischen Reaktionen werden hier Fettsäuren (Monocarbonsäuren) zu Dicarbonsäuren oxidiert. Dieser Stoffwechselweg ist in Hefen wie z. B. *Candida tropicalis*, *Yarrowia lipolytica* oder *Candida sake* weit verbreitet. Diese Mikroorganismen besitzen zudem den biochemischen Abbaumechanismus für Mono- und Dicarbonsäuren, die so genannte β -Oxidation. Dieser Stoffwechselweg verhindert in natürlich vorkommenden Hefen, wie sie oben genannt sind, die Akkumulation der Dicarbonsäuren.

Stammoptimierung und Entwicklung

Für die Umwandlung von Fettsäuren in Dicarbonsäuren sollen neue Fermentationsstämme bereitgestellt werden, die einfach handhabbar sind. Als Basis dient der bekannte und gut charakterisierte Hefestamm *Saccharomyces cerevisiae*. Dieser Organismus ist von Natur aus nicht in der Lage, eine ω -Oxidation durchzuführen, besitzt allerdings wie jeder andere Organismus den Stoffwechselweg der β -Oxidation. Der erste Schritt der ω -Oxidation wird in *Candida tropicalis* über ein Enzym aus der Cytochrom-P450-Familie katalysiert. Das Gen dieses Proteins wurde aus dem Genom von *Candida tropicalis* amplifiziert und in ein Hefeexpressionssystem kloniert. Nach und nach sollen so alle für die ω -Oxidation notwendigen Gene in *S. cerevisiae* eingebracht werden. In einem zweiten Schritt wird die β -Oxidation in *S. cerevisiae* blockiert, um eine Akkumulation der Dicarbonsäuren in dem Organismus zu gewährleisten.

Parallel zu den gentechnischen Arbeiten an dem Hefestamm *S. cerevisiae* werden andere aus der Literatur bekannte Hefestämme, die über eine ω -Oxidation verfügen, in 2-l-Bioreaktoren charakterisiert (Bild 2). Hier interessieren vor allem die Substratspektren als auch die Produktausbeuten dieser Stämme hinsichtlich der gebildeten Dicarbonsäuren.



Kontakt / Contacts



Dipl.-Biol. (t.o.) Christina Fritz
Tel.: +49(0)7 11/970-4167
christina.fritz@igb.fraunhofer.de

Priv.-Doz. Dr. Steffen Rupp
Tel.: +49(0)7 11/970-4045
steffen.rupp@igb.fraunhofer.de

Fraunhofer-Forschung »BioProChem«

Das Ende 2005 begonnene marktorientierte Vorlauforschungsprojekt (MAVO) »BioProChem« soll der Fraunhofer-Gesellschaft das hoch innovative Geschäftsfeld der weißen Biotechnologie erschließen. Acht interdisziplinär arbeitende Fraunhofer-Institute haben sich zusammengefunden, um eine Technologieplattform zur integrierten Herstellung von biobasierten Grundstoffen für die Chemische Industrie zu entwickeln. Hierbei steht die Etablierung neuer öko-effizienter Synthesestrategien und neuer Produktionsprozesse im Vordergrund.

Das Forschungsvorhaben umfasst sechs Arbeitspakete:

- Erschließung günstiger Rohstoffquellen für die Biokatalyse
- Entwicklung neuer, rohstoffadaptierter Mikroorganismen für die Umwandlung von Glycerin zu 1,3-Propandiol und die Herstellung von Dicarbonsäuren aus Fettsäuren
- Entwicklung neuer Biotransformationsprozesse für die Umsetzung von Glycerin und Fettsäuren
- Entwicklung von Downstream-Prozessen für die Aufarbeitung der Produkte
- Herstellung von Folgeprodukten wie Plattformchemikalien und Polymeren
- Bewertung der Öko-Effizienz der neuen biobasierten Prozesse

Bild 3: Kultivierung von Hefestämmen in einem 2-l-Bioreaktor zur Produktion von α,ω -Dicarbonsäuren.

Figure 3: Cultivation of yeast strains in a 2-l bioreactor for the production of α,ω -dicarboxylic acids.

Nachhaltige Bioverfahrenstechnik für Industrie, urbane Infrastruktur und Umwelt

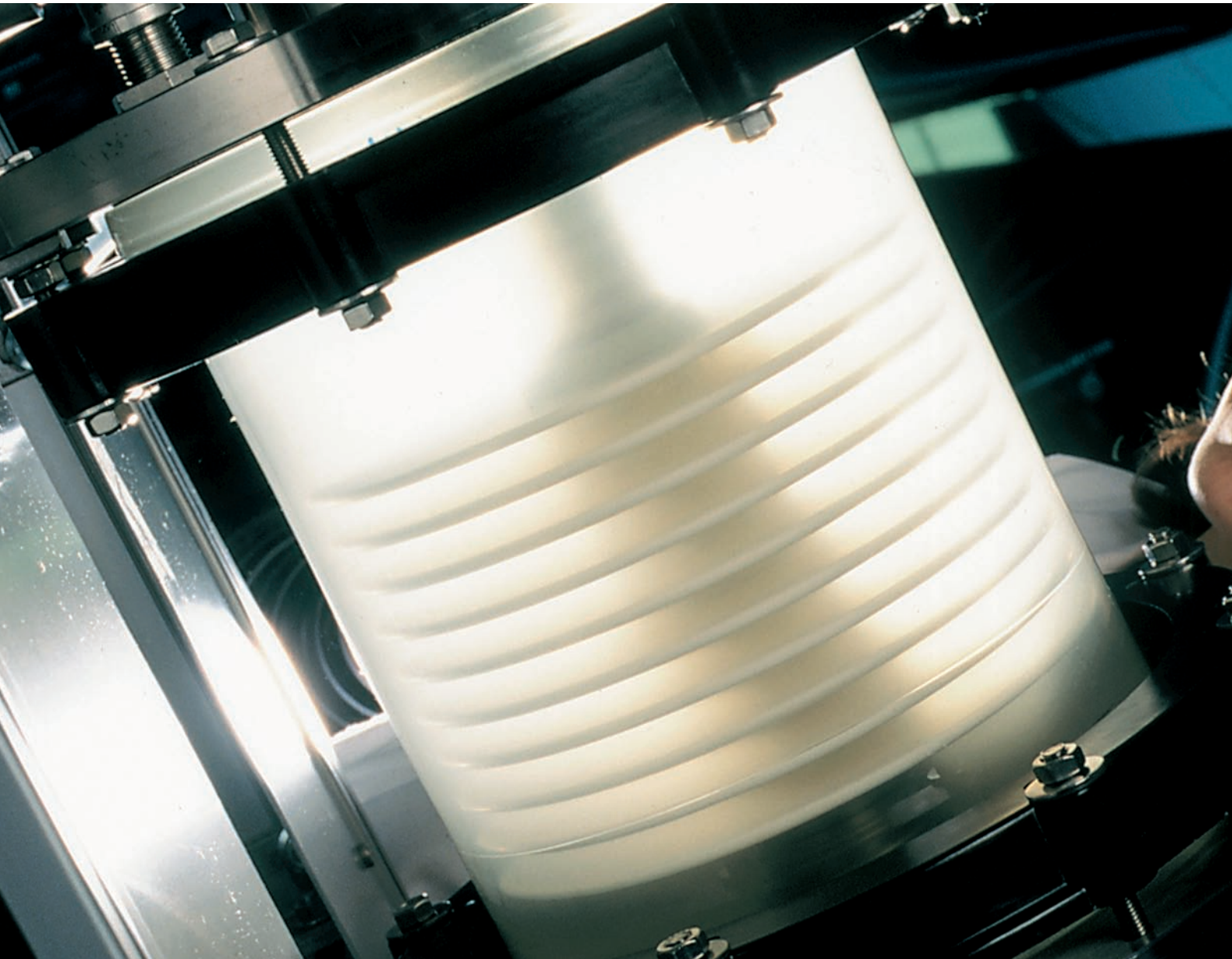


Bild oben: Rotationsscheibenfilter für die energiearme und damit kostengünstige Filtration, z.B. in der kommunalen Abwasserreinigung oder für industrielle Separationsaufgaben.
Figure above: Rotating disk filter for low-energy and hence cost-effective filtration of e.g. wastewater, such as in municipal wastewater treatment, or for industrial separation tasks.

In der Natur erfolgen Energie- und Stoffnutzung nach den Prinzipien der Kreislaufwirtschaft: Abfälle existieren nicht, denn Mikroorganismen zersetzen organische Reststoffe zu wiederverwertbaren Molekülen. Nach diesem Vorbild bietet das Fraunhofer IGB FuE-Leistungen für zukunftsfähige, nachhaltige Produktionsverfahren wie auch für eine entsprechende Entsorgungstechnik:

Stofflich-energetische Verwertung von organischen Roh-, Rest- und Abfallstoffen

Biologische Verfahren lassen sich ökologisch und ökonomisch vorteilhaft für die Verwertung organischer Roh- und Reststoffe einsetzen, wobei die Umsetzung mit anaeroben Mikroorganismen im Mittelpunkt steht. Die bekannteste Form ist die Gewinnung von Biogas, z. B. aus Klärschlamm oder Biomüll oder anderen nachwachsenden Rohstoffen. Das stoffliche Recycling umfasst aber auch die Rückgewinnung von anorganischen Wertstoffen wie Stickstoff und Phosphat als Kunstdüngerersatz.

Nachwachsende Rohstoffe aus dem aquatischen Umfeld

Zur Deckung von Energie- und Stoffbedarf einer nachhaltigen Volkswirtschaft reichen organische Abfallstoffe nicht aus. Traditionelle nachwachsende Rohstoffe sollten zunächst zur Deckung des Lebens- und Futtermittelbedarfs genutzt werden, bevor eine stofflich-energetische Verwertung ins Auge gefasst wird. Der dringende Bedarf an zusätzlichen organischen Rohstoffen kann folglich nur aus aquatischer Produktion stammen. Mikroalgen können, autotroph in Photobioreaktoren angezchtet und dann über eine Bioraffinerie zerlegt, eine wertvolle Rolle übernehmen. Die Kohlendioxidneutralität des Produktionsprozesses bietet ökonomische (Emissionshandel) und ökologische Vorteile. Insbesondere dann, wenn die Wertschöpfung über ein

Hochwertprodukt erfolgt. Algen produzieren Vitamine und mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Farbstoffe und pharmazeutische Wirkstoffe; nach Extraktion dieser Wertstoffe kann die Restbiomasse kostenfrei stofflich-energetisch genutzt werden.

Abwasserreinigung und nachhaltig urbanes Wassermanagement

Wichtige Impulse für den Bereich Wassermanagement kommen durch die Anpassung kommunaler Wasserver- und Entsorgung an die Anforderungen der EU-Trinkwasser- und Abwasserrichtlinie sowie durch die »Millennium Development«-Ziele der UN. Innovationen reichen von der nachhaltigen Wasserversorgung über urbane Infrastruktursysteme für die Abwasserreinigung bis zur Eliminierung von Pharmaka und endokriner Stoffe. Für die abwasserproduzierende Industrie führt vor allem die Einführung strengerer Umweltrichtlinien zu steigendem Druck. Das Fraunhofer IGB hält nicht nur eine breite Palette von Leistungen für Kläranlagenbetreiber bereit, sondern bietet auch Systemlösungen für ein zukunftsträchtiges kommunales Wassermanagement in Neubaugebieten und Stadtteilen mit Sanierungsbedarf, wenn die urbane Altinfrastruktur an neue Herausforderungen (Klimawandel, demographischer Wandel) nicht mehr angepasst werden kann. Das in Demonstrationsgröße realisierte Wassermanagement-Konzept DEUS 21 eignet sich insbesondere auch für den Export, da dort weitgehend noch keine herkömmliche Wasserinfrastruktur mit umfassendem Kanalisationsnetz und Zentralkläranlage vorhanden ist.

Dienstleistungen

- Produktion von Massen-, Feinchemikalien und Energie aus Roh-, Rest- und Abfallstoffen, Umsetzung in den technischen Maßstab mit verfahrenstechnisch optimierten Bioreaktoren
- Moderne Methoden der Abwasserreinigung, Entwicklung von Reaktorsystemen in Modulbauweise, Erprobungsmöglichkeiten (halbtechnisch)
- Kostengünstige Optimierung bestehender Kläranlagen durch Systemanalyse und spezifische Auslegung
- Spezifische Auslegung von Membranbioreaktoren für die Schlammbehandlung (Rotationsscheibefilter)
- Entwicklung mikrobieller Systeme zum Abbau umwelt- und gesundheitsgefährdender Stoffe
- Planung von technischen Anlagen auf der Grundlage von Versuchen im Technikumsmaßstab
- Bewertung der Umweltrelevanz und der biologischen Abbaubarkeit von organisch-chemischen Verbindungen und deren Folgeprodukten
- Anaerobe und aerobe Abbautests

Sustainable bioprocess engineering for industry, urban infrastructure, and the environment

In nature, energy and materials are utilized in accordance with the principles of the circular economy. Waste as such does not exist; instead, microorganisms break down organic residues into molecules which can be utilized again by other organisms. Taking this as its model, Fraunhofer IGB offers R&D services for future-proof, sustainable production processes and waste management concepts:

Physical recycling and energy recovery from organic raw, residual and waste materials

Biological processes can be used to recover valuable substances from organic raw materials and residues. These processes, which focus on reactions with anaerobic microorganisms, are both environmentally and ecologically beneficial. The best-known example is the recovery of biogas from sewage sludge, biowaste or other renewable raw materials. However, physical recycling also includes the recovery of energy-rich inorganic materials such as ammonia and phosphate as a substitute for synthetic fertilizers.

Renewable organic raw materials from aquaculture

Organic waste and residues will never be sufficient to cover the energy and material requirements of sustainable national economies. Traditional renewable raw materials should be used in the first instance to meet the demand for food and feedstuffs before the conversion to energy can be considered. The urgently needed additional biomass can therefore only be generated on surfaces not competing with agriculture, through aquaculture. Microalgae produced autotrophically in photobioreactors and used as a feedstock for biorefineries will play a predominant role here. The carbon-dioxide neutral production process offers economic (emissions trading) and ecological advantages, especially when value

creation lies in a high-value product. Microalgae can be used to produce vitamins, polyunsaturated fatty acids, dyes and pharmaceutical actives; and the residual biomass after extraction can be used to recover energy at no extra cost.

Wastewater treatment and sustainable urban water management

Important drivers for the field of water management are coming from the adaptation of municipal treatment plants to the requirements of the EU Drinking Water and EU Waste Water Directives, together with the millennium development goals of the UN. Innovations include sustainable drinking water recovery, urban infrastructure systems for water and wastewater, anaerobic wastewater treatment and techniques for the elimination of drugs and endocrine disruptors from wastewater. Increasing pressure is being brought to bear on the industrial producers of wastewater through the introduction of stricter environmental guidelines. As well as offering a broad spectrum of services for treatment works operators, Fraunhofer IGB also offers innovative, seminal solutions for municipal water management in both new building developments and city districts in need of redevelopment – i. e. where the existing urban infrastructure can no longer accommodate new challenges (climate change, demographic change). DEUS 21, a water management concept that has been implemented in demonstration scale, is particularly suitable for export to countries where conventional water infrastructure with a comprehensive sewerage system and central treatment plants does not yet exist.



Bild 1: Belebungsbecken einer Kläranlage. Das Fraunhofer IGB optimiert und erweitert bestehende Abwasserreinigungsanlagen nach systematischer Analyse und spezifischen Messungen.

Figure 1: Aeration tank of a treatment plant. Fraunhofer IGB uses systematic analysis and specific measurements to optimize and expand existing wastewater treatment plants.

Services offered

- Production of bulk and fine chemicals and energy from raw, residual, and waste materials, industrial-scale implementation with process-optimized bioreactors
- Modern methods of wastewater treatment, development of modular reactor systems, trialing facilities (semi-industrial)
- Cost-efficient optimization of existing treatment plants by systemic analysis and specific design
- Specific design of membrane bioreactors for sludge treatment (rotating disk filters)
- Development of microbial systems for breaking down substances hazardous to health and the environment
- Planning of technical facilities on the basis of pilot projects
- Assessment of environmental impact and biodegradability of organic chemicals and their byproducts
- Aerobic and anaerobic degradation tests

Kontakt / Contact



Prof. Dr. Walter Trösch
Tel.: +49(0) 7 11/9 70-42 20
walter.troesch@igb.fraunhofer.de



Bild 2: Zweistufige Hochleistungsanlage zur Vergärung von Klärschlamm in Leonberg.
Figure 2: Two-stage high-performance plant for sewage sludge digestion, at Leonberg (Germany).

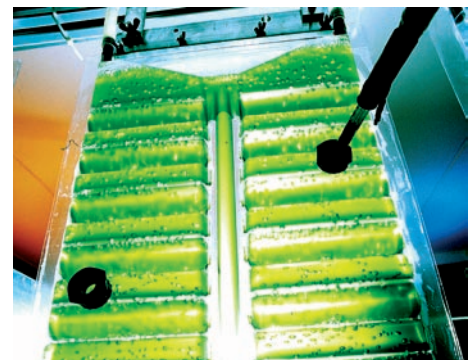
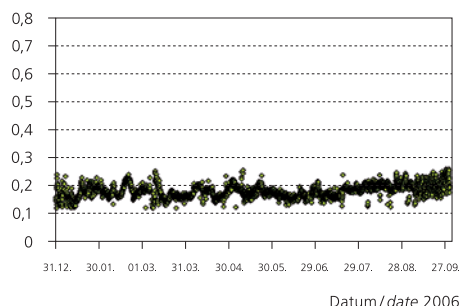


Bild 3: Neuartiger Photobioreaktor zur wirtschaftlichen Kultivierung von Mikroalgen als nachwachsende Rohstoffe. Die Restbiomasse kann zur Energiegewinnung vergoren werden.
Figure 3: Innovative photobioreactor for cost-effective cultivation of microalgae as a renewable raw material. The residual biomass can be fermented to produce energy.

Bild 1: Großtechnischer Einsatz des Rotationsscheibenfilters, der von der Fa. Gebrüder Bellmer in Lizenz gefertigt wird und keramische Membranscheiben der Kerafol GmbH enthält. Die Nachfiltration wurde ein Jahr lang zwischen 0,1 und 0,3 bar Differenzdruck störungsfrei ohne chemische Zwischen- und Hauptreinigung betrieben.

Figure 1: Commercial application of the rotating disk filter manufactured under license by Gebrüder Bellmer and containing ceramic membranes made by Kerafol GmbH. The MBR filter has been in operation for a year at a transmembrane pressure of 0.1-0.3 bar – without incident and without the use of chemicals in maintenance and recovery cleaning.

Differenzdruck Filter 3 / transmembrane pressure filter 3 [bar]



Semi-decentralized wastewater treatment

The demand for alternative concepts for communal wastewater treatment is growing: the construction and maintenance of conventional sewer systems is very costly and valuable water is wasted transporting of feces. The Fraunhofer IGB has developed a concept for collecting rainwater and wastewater separately and treating the wastewater in modern membrane bioreactors.

We have been testing the concept under real conditions for a year in the rural settlement of Heidelberg-Neurott, which is not yet connected to the public sewer system. Together with Eisenmann plant construction we installed a modern membrane bioreactor plant for approximately 100 population equivalents, which achieves high effluent quality and high operational stability at the same time.

Commercial application of the rotating disk filter

The rotating disk filter developed at Fraunhofer IGB is a dynamic membrane filter with high filtration fluxes and low energy consumption (Figure 2). It is used in preliminary filtration and in the membrane bioreactor. Each filtration stage consists of three filters with a membrane area of 7.4 square meters each.

Best effluent water quality

The regulatory limits for effluent water quality (chemical oxygen demand [COD], nitrogen and phosphorous) imposed by the local environmental protection agency are more stringent than the limits for large wastewater treatment plants. For example, the COD limit for conventional small WWTPs is 150 mg/l. While the COD limit for WWTPs larger than 100,000 population equivalents is set to 75 mg/l, the new membrane bioreactor plant must not exceed a COD limit of 60 mg/l after 2 years of operation. To date, the MBR plant has achieved an average COD of 36 mg/l (Figure 3). The average ammonia concentration of 0.2 mg/l is extremely low (limit is set at 10 mg/l). The nitrate concentration is kept to a maximum 10 mg/l, controlled by a sensor connected to the internal recycle. The official limit allows up to 18 mg/l of nitrate-nitrogen. Thanks to the membrane filters, the effluent is free of fecal bacteria and meets the standards of the European Union Directive on Bathing Water Quality.

In the first year of operation, we have demonstrated that in everyday use the membrane bioreactor plant has produced excellent effluent water quality superior to that of large-scale WWTPs. The rotating disk filter in the membrane bioreactor was operated safely and without need for chemical cleaning.



Moderne semi-dezentrale Abwasserreinigung: Membrankläranlage Heidelberg-Neurott

Dipl.-Wirtsch.-Ing. Tosca Zech

Nachhaltige Bioverfahrenstechnik für Industrie,
urbane Infrastruktur und Umwelt

Semidezentrale Abwasserreinigung

Die Nachfrage nach alternativen Konzepten zur kommunalen Abwasserreinigung steigt: Bau und Instandhaltung von herkömmlichen Kanalnetzen verursachen hohe Kosten und wertvolles Wasser wird zum Transport von Fäkalien missbraucht. Das Fraunhofer IGB hat ein Konzept entwickelt, bei dem Regenwasser und Abwasser getrennt gesammelt werden und das Abwasser in modernen Membranbioreaktoren gereinigt wird.

In Heidelberg-Neurott, einer ländlichen Siedlung ohne Anschluss an die öffentliche Kanalisation, erproben wir das Konzept seit einem Jahr unter realen Bedingungen. Gemeinsam mit der Fa. Eisenmann haben wir eine moderne Membrankläranlage für ca. 100 Einwohnerwerte installiert, die sehr gute Ablaufwerte bei gleichzeitig hoher Betriebsstabilität zeigt.

Großtechnischer Einsatz des Rotationsscheibenfilters

Für die Vorfiltration und die Membranbelegung wird der am Fraunhofer IGB entwickelte Rotationsscheibenfilter (RSF) eingesetzt, ein dynamischer Membranfilter mit hohen Filtratflüssen und niedrigem Energiebedarf (Bild 2). Die Filterstufen bestehen aus je 3 Filtern à 7,4 m².

Beste Abwasserqualität

Die Überwachungswerte für die Abwasserreinigung (Chemischer Sauerstoffbedarf CSB, Stickstoff, Phosphor), die das Umweltamt für die Membrankläranlage vorgibt, sind strenger als die für Großkläranlagen. Der Grenzwert beispielsweise für den CSB bei herkömmlichen kleinen Kläranlagen ist 150 mg/l. Während der CSB von Kläranlagen der Größenklasse 5 (< 100 000 Einwohnerwerte) 75 mg/l nicht überschreiten darf, muss der CSB der neuen Membrankläranlage nach Abschluss der Pilotphase unter 60 mg/l bleiben. Bisher erreichte die Membrankläranlage

einen mittleren CSB von 36 mg/l (Bild 3). Hervorragend ist der extrem geringe mittlere Ammoniumgehalt von 0,2 mg/l (Überwachungswert 10 mg/l). Der Nitratgehalt wird mit einer Nitratsonde über das Kreislaufwasser der vorgeschalteten Denitrifikation auf 10 mg/l geregelt. Der Überwachungswert beträgt 18 mg/l. Durch den Einsatz der Membranfilter ist das Abwasser zudem frei von Fäkalkeimen, so dass es die EU-Richtlinie für Badegewässer erfüllt.

Wir haben im ersten Jahr demonstriert, dass die Membrankläranlage im täglichen Betrieb eine sehr gute Abwasserqualität und bessere Ablaufwerte als Großkläranlagen produziert. Der Rotationsscheibenfilter konnte sicher betrieben werden und musste im Membranbioreaktor nicht chemisch gereinigt werden.

Kontakt / Contacts



Prof. Dr. Walter Trösch
Tel.: +49(0)7 11/970-4220
walter.troesch@igb.fraunhofer.de

Dipl.-Wirtsch.-Ing. Tosca Zech
Tel.: +49(0)7 11/970-4115
tosca.zech@igb.fraunhofer.de

Förderung / Funding

Die Entwicklung und Erprobung der Membrankläranlage Heidelberg-Neurott ist Teil des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Projekts »Dezentrale Urbane Infrastruktursysteme DEUS 21«.

The development and trialing of the Heidelberg-Neurott membrane bioreactor plant is part of the DEUS 21 Decentralized Urban Infrastructure Systems research project funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF).

Konzentration / concentration [mg/l]

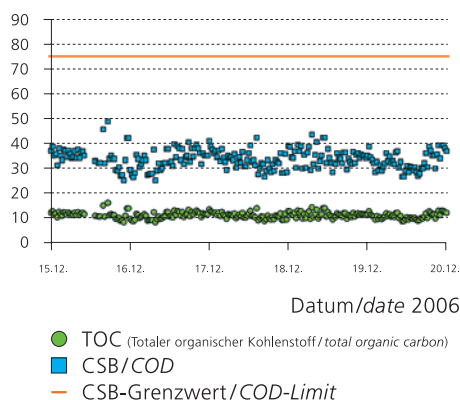


Bild 2: Chemischer Sauerstoffbedarf (CSB) im Ablauf der Membrankläranlage im Mittel 36 mg/l. In der Stichprobe wurde der Grenzwert von 60 mg/l sicher unterschritten.
Figure 2: Chemical oxygen demand (COD) in the effluent from the membrane bioreactor plant averages at 36 mg/l. Random samples measured well below the threshold limit of 60 mg/l.

One of the most important challenges facing the world is to ensure that in future all people have access to clean water. The basis for a sustainable water management strategy is on the one hand to be economical with the available resources, and on the other to save or recycle energy during wastewater purification and to make use of any recyclable materials present in wastewater.

In a development area in Knittlingen, Fraunhofer IGB is showing what the future of water management might look like – in the context of the DEUS 21 (Decentralized Urban Infrastructure Systems) research project funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF).

Vacuum plant in a water house

Following the ceremonial opening of the “Am Römerweg” development area in June 2004, work began with the establishment of the sewerage system and street plan. This was followed by the construction in autumn 2005 of a “water house” containing technology developed at Fraunhofer IGB. In the basement there is a vacuum plant (Figure 1), which since December 2005 has pumped off the wastewater generated by the houses on the site. The pipes needed for this are appreciably thinner than conventional wastewater pipes.

Bild 2: Die Abwasserreinigung erfolgt in einem anaerob betriebenen Reaktor mit Rotations-scheibenfiltern zur Konzentrierung der Biomasse im Reaktor.

Figure 2: Water purification is carried out in an anaerobically operated reactor with rotating disk filters for concentration of the biomass in the reactor.

Use of rainwater

The rainwater from the neighborhood is collected in underground cisterns situated next to the water treatment plant. The rainwater is purified by ultra-filtration into soft “washing water” of drinking water quality, which is then fed back to the houses separate from the normal drinking water supply. The purification system is currently undergoing extensive testing, to ensure residents are not put at any risk.

Anaerobic water purification

Household wastewater – together with comminuted biowaste, which is pumped in by vacuum – is treated in the water house in a semi-decentralized system (Figure 2). In contrast to conventional practice, since September 2006 the wastewater has been purified by anaerobic microorganisms, with the generation of biogas, but only little sewage sludge. The degradation of organic compounds present in the wastewater does not even require thermoregulation. A rotating disk filter holds the biomass in the system and ensures a clear outflow, from which the nutrients nitrogen and phosphorus are reclaimed as fertilizer. This is accomplished by the combination of a natural ion exchanger and air stripping.

A worldwide model for the future

The ceremonial inauguration of the water house on October 12, 2006, at which the project organizers and industrial partners and the residents (Figure 3) attended, generated a great deal of interest in the press. Over the coming years, valuable experience gathered at Knittlingen should enable the worldwide introduction of the DEUS 21 system as a model for the future.

Bild 1: Vakuumpflanze im Keller des Wasserhauses.

Figure 1: Vacuum plant in the basement of the water house.



(© Gebr. Bellmer)

Eine der wichtigsten globalen Herausforderungen ist es, zukünftig allen Menschen Zugang zu sauberem Wasser zu gewährleisten. Grundlage eines nachhaltigen Wassermanagements ist einerseits, sparsam mit den vorhandenen Ressourcen umzugehen, andererseits, bei der Abwasserreinigung Energie einzusparen bzw. zurückzugewinnen und im Abwasser vorhandene Wertstoffe zu nutzen.

Im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Forschungsvorhabens DEUS 21 (Dezentrale Urbane Infrastruktur-Systeme) wird vom Fraunhofer IGB in einem Neubaugebiet in Knittlingen demonstriert, wie das Wassermanagement der Zukunft aussehen kann.

Vakuumsstation im Wasserhaus

Im Anschluss an die feierliche Eröffnung des Neubaugebiets »Am Römerweg« im Juni 2004 wurden zunächst die Kanalisation und die Straßen errichtet. Daraufhin wurde im Herbst 2005 das »Wasserhaus« gebaut, in dem das Fraunhofer IGB seine Technik untergebracht hat. Im Keller steht die Vakuumsstation (Bild 1), die seit Dezember 2005 das in den Häusern anfallende Abwasser absaugt. Die dafür notwendigen Leitungen sind wesentlich kleiner als herkömmliche Abwasserrohre.

Nutzung von Regenwasser

Das Regenwasser aus dem Wohngebiet wird in Zisternen gesammelt, die neben dem Wasserhaus vergraben sind. Das Regenwasser wird mittels Ultrafiltration zu einem weichen »Pfliegewasser« mit Trinkwasser-Qualität aufbereitet und zurück in die Häuser verteilt, getrennt von der herkömmlichen Trinkwasserversorgung. Derzeit wird die Aufbereitung umfassend getestet, um die Bewohner keinerlei Risiken auszusetzen.

Anaerobe Abwasserreinigung

Das häusliche Abwasser wird zusammen mit zerkleinerten Bioabfällen, die mittels Vakuum angesaugt werden, semi-dezentral im Wasserhaus behandelt (Bild 2). Im Gegensatz zur üblichen Praxis reinigen hier seit September 2006 anaerobe Mikroorganismen das Abwasser, erzeugen dabei Biogas aber kaum Schlamm. Der Abbau der organischen Abwasserinhaltsstoffe erfolgt sogar ohne Temperierung. Ein Rotations-scheibenfilter hält die Biomasse im System und sorgt für einen klaren Ablauf, aus dem die Nährstoffe Stickstoff und Phosphor als Düngemittel zurückgewonnen werden. Dies geschieht durch die Kombination eines natürlichen Ionentauschers mit einer Luftstrippung.

Weltweites Zukunftsmodell

Die feierliche Einweihung des Wasserhauses am 12. Oktober 2006 mit Projektträgern und Industriepartnern sowie den Anwohnern (Bild 3) fand große Resonanz in der Presse. In den kommenden Jahren sollen in Knittlingen wertvolle Erfahrungen gesammelt werden, um das System DEUS 21 weltweit als Zukunftsmodell präsentieren zu können.

Kontakt / Contacts



Prof. Dr. Walter Trösch
Tel.: +49(0)7 11/9 70-42 20
walter.troesch@igb.fraunhofer.de

Dipl.-Ing. Marius Mohr
Tel.: +49(0)7 11/9 70-42 16
marius.mohr@igb.fraunhofer.de

Förderung / Funding

Die Arbeiten wurden im Rahmen des Forschungsvorhabens DEUS 21 (Dezentrale Urbane Infrastruktur-Systeme) vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert.
This work is part of the DEUS 21 (Decentralized Urban Infrastructure Systems) research project funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF).

Bild 3: Offizielle Einweihung des Wasserhauses mit Herrn Bernhard (Planungsbüro PS), Herrn Riehl (Referatsleiter BMBF), Herrn Bürgermeister Hopp und Herrn Professor Brunner, Institutsleiter des Fraunhofer IGB.
Figure 3: Official inauguration of the water house with Mr Bernhard (PS Planning Office), Mr Riehl (Divisional Head, BMBF), the mayor Mr Hopp, and Professor Brunner, Director of the Fraunhofer IGB.



(© Gebr. Bellmer)

For many decades, anaerobic sludge stabilization has been successfully used in the treatment of sludge from wastewater cleaning. The costs for wastewater sludge treatment and disposal today account for virtually 50 percent of the operating costs of a treatment plant, so efforts are increasing to reduce the costs of sludge treatment by optimizing the process.

What does high-load digestion mean?

Normally, mesophilic anaerobic sludge digestion is measured at a digestion time of approximately 18 days. The organic load rate per unit volume is often between 1 and approximately 2 kg/m³d. The two-stage Schwarting-Uhde process (high-load digestion) was developed and patented by Fraunhofer IGB and Schwarting (now Schwarting Biosystem GmbH) back in 1979 and has been used since 1984 to treat organically degradable substrates (slurry, biowaste, wastewater sludge). It differs from the conventional digestion processes by lower retention times (5 to 11 days) and higher organic load rates possible per unit volume (8 to 10 kg/m³d).

Further rise in degradation by filtration in sludge digestion

If the sludge in sludge digestion is concentrated due to microfiltration, this leads to considerable advantages. Apart from extending the solid retention time, the active biomass is also concentrated which means that the conversion of the dry organic matter together with the quantity of biogas that can be obtained clearly rises. The quantity of digested sludge is reduced and is easier to drain because of the greater degradation of the organic matter. A particle-free filtrate (sludge liquor) which is extremely suitable for removing and using the high concentration of ammonium or even phosphorus in it, e. g. by stripping or precipitating as MAP (magnesium-ammonium-phosphate) is also produced. Savings in sludge disposal and coagulation aids and earnings from the additional biogas make this an economic process.

First industrial conversion

Over the last few years, the old sludge digestion plant at Tauberbischofsheim which was in need of redevelopment has been replaced in stages by a modern high-load digestion plant. Figure 1 shows the construction of the second stage of the high-load digestion plant which came on line in December 2005. In March 2006 a microfiltration stage also came on line (Figure 2). Gebr. Bellmer is supplying the Bellmer Fine Filter (BFF) for this under license for Fraunhofer IGB. The microfiltration stage at Tauberbischofsheim was designed as a container plant (Figure 3). The first construction stage saw the installation of four BFFs; another two BFFs can be added depending on the capacity of the high-load digestion and the desired concentration. The filters only had to be chemically cleaned after six months' operation, and initial results show that the degradation of organics, as expected, was better, as was the ability of the digested sludge to be drained.

Bild 1: Die alte Schlammfäulung in Tauberbischofsheim wurde durch eine zweistufige Hochlastfäulung ersetzt.

Figure 1: The old sludge digestion plant at Tauberbischofsheim was replaced by a two-stage high-load digestion facility.

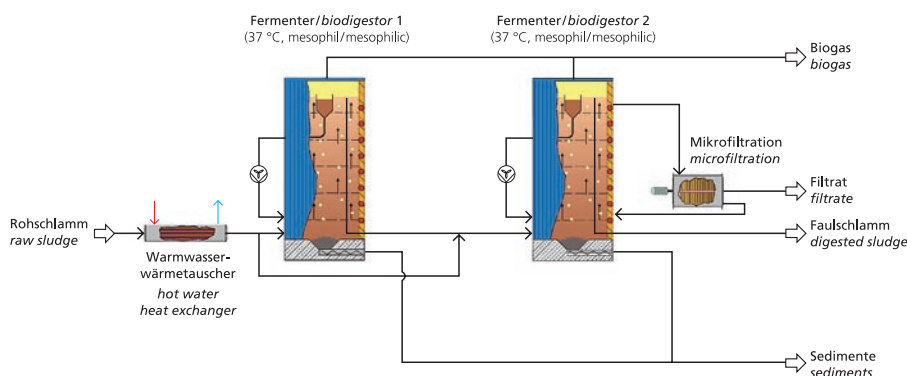


Bild 2: Schema der zweistufigen Hochlastfäulung mit Mikrofiltration zur Aufkonzentrierung des Schlammes.

Figure 2: Scheme of the two-stage high-load digestion with microfiltration for concentrating the sludge.

Hochlastfaulung mit Mikrofiltration: Umsetzung in den technischen Maßstab auf der Kläranlage Tauberbischofsheim

Dr.-Ing. Werner Sternad

Seit vielen Jahrzehnten setzt man die anaerobe Schlammstabilisierung erfolgreich bei der Behandlung der Schlämme aus der Abwasserreinigung ein. Die Kosten für Klärschlammbehandlung und -entsorgung machen heute nahezu 50 Prozent der Betriebskosten einer Kläranlage aus. Deshalb mehren sich die Bemühungen, die Kosten für die Schlammbehandlung durch eine Optimierung des Prozesses zu reduzieren.

Was bedeutet Hochlastfaulung?

Üblicherweise werden mesophile, anaerobe Schlammfäulungen mit einer Faulzeit von etwa 18 Tagen bemessen. Die organische Raumbelastung liegt häufig zwischen 1 und etwa 2 kg/m³d. Das zweistufige Schwarting-Uhde-Verfahren (Hochlastfaulung) wurde vom Fraunhofer IGB und der Firma Schwarting (heute Schwarting Biosystem GmbH) bereits 1979 entwickelt und patentiert. Dieses Verfahren wird seit 1984 zur Behandlung organisch abbaubarer Substrate (Gülle, Bioabfall, Klärschlamm) eingesetzt. Es unterscheidet sich von den herkömmlichen Faulprozessen durch geringere Verweilzeiten (5 bis 11 Tage) und höhere organische Raumbelastungen (8 bis 10 kg/m³d).

Weitere Steigerung des Abbaus durch Filtration in der Schlammfäulung

Wird der Schlamm bei der Schlammfäulung durch Mikrofiltration aufkonzentriert, führt dies zu erheblichen Vorteilen. Neben der Verlängerung der Feststoffverweilzeit erreicht man eine Aufkonzentrierung der aktiven Biomasse. Dadurch steigt der Umsatz der organischen Trockensubstanz deutlich, ebenso wie die erzielbare Biogasmenge. Die Faulschlammmenge wird reduziert und ist wegen des weitergehenden Abbaus der Organik besser entwässerbar. Zusätzlich entsteht ein partikelfreies Filtrat (Faulwasser), das sich sehr gut zur Entfernung und Nutzung des dabei in erhöhter Konzentration vorliegenden Ammoniums bzw. auch des Phosphors, z. B. durch Strip-

pung oder durch Fällung als MAP (Magnesium-Ammonium-Phosphat), eignet. Durch Einsparungen bei der Schlammentsorgung und Flockungshilfsmitteln sowie Erlöse des zusätzlichen Biogases wird der Prozess wirtschaftlich.

Erste technische Umsetzung

In Tauberbischofsheim wurde in den letzten Jahren die alte, sanierungsbedürftige Schlammfäulung schrittweise durch eine moderne Hochlastfaulung ersetzt. Bild 1 zeigt den Bau der zweiten Stufe der Hochlastfaulung, die im Dezember 2005 in Betrieb ging. Im März 2006 wurde zusätzlich eine Mikrofiltrationsstufe (Bild 2) in Betrieb genommen. Die Firma Gebr. Bellmer baut hierfür, in Lizenz des Fraunhofer IGB, den so genannten Bellmer Fine Filter (BFF). Die Mikrofiltrationsstufe in Tauberbischofsheim wurde als Containeranlage ausgeführt (Bild 3). In der ersten Ausbaustufe wurden zunächst vier BFF installiert. Abhängig von der Auslastung der Hochlastfaulung und der gewünschten Aufkonzentrierung können noch zwei BFF nachgerüstet werden.

Die Filter mussten erst nach einem halben Betriebsjahr chemisch gereinigt werden. Erste Betriebsergebnisse zeigen, dass der Abbau der Organik, wie erwartet, ebenso verbessert wurde wie die Entwässerbarkeit des ausgefäulten Schlammes.

Kontakt / Contacts



Prof. Dr. Walter Trösch
Tel.: +49(0)7 11/970-4220
walter.troesch@igb.fraunhofer.de

Dr.-Ing. Werner Sternad
Tel.: +49(0)7 11/970-4110
werner.sternad@igb.fraunhofer.de

Bild 3: Blick in den Container, in dem die Mikrofiltration mit derzeit vier Bellmer Fine Filtern und Steuerung untergebracht ist.

Figure 3: View in the container where the microfiltration unit currently houses four Bellmer Fine Filters and control.



Patente und Lizenzen *Patents and licences*

Derzeit führt das Fraunhofer IGB 722 Patentakten.
Im Jahr 2006 wurden 4 Erfindungsmeldungen
eingereicht und 61 Patente erteilt.

*In 2006 the Fraunhofer IGB holds 722 patent files
under management. 4 inventions have been applied
and 61 patents were granted.*

Kontakt / Contact



Prof. Dr. Herwig Brunner
Institutleiter / Director
Tel.: +49 (0) 7 11 / 970-4000
herwig.brunner@igb.fraunhofer.de

DE 101 42 743

DE 10 2004 013 173

US 7,037,429

DE 100 62 623

US 7,052,687

DE 101 11 083

US 7,070, 685

Auswahl erteilter Patente 2006
Selection of patents granted in 2006

Biochips mit Dimorphismus-spezifischen Faktoren aus *Candida albicans*
erteilt am 26.1.2006, DE 101 42 743

Oleophobe anorganische Membranen und Verfahren zu deren Herstellung
erteilt am 13.4.2006, DE 10 2004 013 173

Water treatment unit
granted 2006-5-2, US 7,037,429

Dreidimensionales Hautmodell
erteilt am 18.5.2006, DE 100 62 623

Human recombinant beta-interferon with improved solubility
granted 2006-5-30, US 7,052,687

Chitinacetylase und Verfahren zu seiner Herstellung
erteilt am 22.6.2006, DE 101 11 083

A process and device for the Decontamination of metal-bearing and/or radioactively polluted waters
granted 2006-7-4, US 7,070, 685

Lytisches Enzym
erteilt am 27.7.2006, DE 199 29 485

Method for reducing the volume of radioactively charged ion exchangers to be stored
granted 2006-8-23, EP 01 346 373

Verfahren zur chemischen Funktionalisierung von Oberflächen durch Plasmapolymerisation
erteilt am 31.8.2006, DE 10 2004 057 155

Hypa-specific factors from *Candida albicans*
granted 2006-9-27, EP 1 335 936

Device and process for making emulsions
granted 2006-10-18, EP 1 262 225

Weitere Patente zur Lizenzierung angeboten
Further patents for licensing

Peptides as agonists and/or inhibitors of amyloid formation and/or cytotoxicity and their use against Alzheimer's disease, type II diabetes mellitus and spongiform encephalopathy
EP 0 885 904 granted 2004-3-24
US 6,359,112 granted 2002-3-19

Metal-containing ribonucleotide polypeptide
DE 198 11 047 granted 1999-4-15
EP 1 062 237 granted 2006-6-28
US 6,770,455 granted 2004-8-3

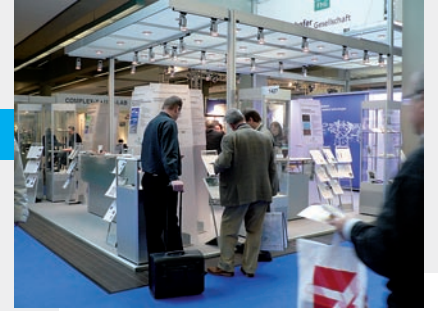
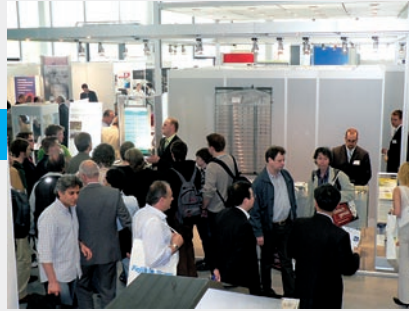
Reactor module with capillary membranes
EP 1 297 106 granted 2004-11-10
US 6,821,762 granted 2004-11-23

Superpotent calcitonin analogs having greatly increased hypocalcemic action *in vivo*
US 6,265,543 granted 2001-7-24
DE 197 36 457 granted 2001-8-23
US 6,617,423 granted 2003-9-9

New human recombinant interferon-gamma
DE 4036856 granted 1992-5-27
EP 0652903 granted 1998-3-4
CA 2,096,532 granted 2002-12-31
JP 3219274 granted 2001-10-15

Thermostable variants of human interferon-gamma
DE 195 35 853 granted 1999-4-1
US 6,046,03 granted 2000-4-4
EP 0851926 granted 2003-7-30

Use of fibroblast growth factor-binding protein (FGF-BP) for the treatment and diagnosis of diabetic wound healing
EP 1340507 granted 2004-9-22



Events
Veranstaltungen

Messen *Trade Fairs*

Preise *Awards*

Namen, Daten, Ereignisse
Names, dates, events
2006

Kooperationen
Cooperations

Vorschau 2007

Preview

Veröffentlichungen

Publications



Preisträger des Hugo-Geiger-Preises 2006 bei der Preisverleihung auf der Fraunhofer-Jahrestagung am 18. Oktober in Bremen.

The winners of the 2006 Hugo Geiger Prize at the award ceremony on 18th October during the Fraunhofer annual conference in Bremen.



Der Präsident der Fraunhofer-Gesellschaft, Professor Hans-Jörg Bullinger, überreicht Jan Hansmann und Elena Lindemann vom Fraunhofer IGB die Urkunde zum Hugo-Geiger-Preis.

The president of the Fraunhofer Gesellschaft, Professor Hans-Jörg Bullinger, hands Jan Hansmann and Elena Lindemann of Fraunhofer IGB the Hugo Geiger Prize certificate.

Hugo Geiger Award 2006

Natural environment for artificial tissue

In his degree thesis studies in the Cell Systems Department at Fraunhofer IGB under Prof. Heike Mertsching, Dipl.-Ing. Jan Hansmann of the Technical Cybernetics section of the Department of Mechanical Engineering at Stuttgart University developed a computer-controlled bioreactor that simulates the natural environment of the body, from blood pressure to temperature. In the bioreactor, the tissue has separate connections: an arterial supply provides it with fresh nutrient solution and a venous connection carries the used solution away. In the same way as the heart pumps blood through the human circulatory system in pulses, in the bioreactor the pulse is simulated by a pump. A computer regulates the arterial oxygen and nutrient supply via parameters such as blood pressure, temperature, and flow rate. This creates physiological conditions like those found in the natural environment of the tissue in the body. For this work Jan Hansmann was awarded the first Hugo Geiger Prize for the life sciences.

Gene expression analyses for any organism

What distinguishes the active genes of a healthy person from those of a sick person? The answer to this and related questions is provided by differential gene expression analysis. In her degree thesis studies at Fraunhofer IGB in the Molecular Biotechnology Department under Priv.-Doz. Dr. Steffen Rupp and Dr. Kai Sohn, the biologist Elena Lindemann developed a new, high-resolution, sensitive process based on the separation of complex cDNA samples by gel electrophoresis. By comparing the spot pattern of two different samples taken from the same organism, it is possible to identify cDNAs with different degrees of expression and hence

genes that are differentially transcribed (see page 58).

This process, for which a patent application has been filed, is universally applicable to all eukaryotic organisms – not only humans, but also fungi, animals, and plants – without knowledge of the corresponding gene sequence. For this work Elena Lindemann was awarded the 3rd Hugo Geiger Prize 2006.

Promoting new talent in science

The Hugo Geiger Prize, which is sponsored by the Bavarian state government, is awarded in recognition of outstanding, application-oriented degree thesis studies from the Fraunhofer-Gesellschaft in the field of life sciences.

„Lab 2020“ presents the „Lab Innovation Center“

As an addition to the conjoint research project Lab 2020 a cell lab of the Fraunhofer IGB was refurbished and upgraded by the Fraunhofer Institute for Industrial Engineering to the Lab Innovation Center.

Now, new ways of working and new technologies are developed, tested and modified in there. For example flexible, module-based and adaptable lab furniture is used together with integrated I&C and lab technology to support team-work and knowledge management in research and thus increases the overall performance of laboratories. Furthermore crosslinked devices and the use of RFID technology supports efficient material and assay logistics in the lab. These are key elements for process optimization and quality assurance in the lab of the future.

www.lab2020.de

Hugo-Geiger-Preise 2006

Natürliche Umgebung für künstliches Gewebe

Jan Hansmann, Diplom-Ingenieur der Fachrichtung Technische Kybernetik in der Fakultät Maschinenbau der Universität Stuttgart, entwickelte in seiner Diplomarbeit in der Abteilung Zellsysteme von Prof. Heike Mertsching am Fraunhofer IGB einen rechnergestützten Bioreaktor, der die natürliche Umgebung des Körpers vom arteriellen Druck bis zur Temperatur simuliert. Im Bioreaktor wird dem Gewebe über separate Anschlüsse für eine Arterie frische Nährlösung zu- und über eine Vene verbrauchte abgeführt. Wie im Körper das Herz stoßweise Blut durch die Gefäße pumpt, so simuliert im Bioreaktor eine Pumpe den Pulsschlag. Ein angeschlossener Rechner regelt die arterielle Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr über Parameter wie arteriellen Druck, Temperatur und Strömungsgeschwindigkeit. So werden physiologische Bedingungen geschaffen, wie sie in der natürlichen Umgebung des Gewebes im Körper herrschen. Jan Hansmann wurde hierfür mit dem 1. Hugo-Geiger-Preis für die Life Sciences ausgezeichnet.

Genomweite Analysen der Genexpression für jeden Organismus

Wie unterscheiden sich die aktiven Gene eines gesunden von einem kranken Menschen? Antwort auf diese und ähnliche Fragen gibt die differenzielle Genexpressionsanalyse. Die Biologin Elena Lindemann entwickelte in ihrer Diplomarbeit in der Abteilung Molekulare Biotechnologie von Priv.-Doz. Dr. Steffen Rupp am Fraunhofer IGB ein neues hochauflösendes und sensitives Verfahren, das auf der gelelektrophoretischen Trennung komplexer cDNA-Proben beruht. Vergleicht man die Spotmuster zweier unterschiedlicher Proben desselben Organismus, lassen sich unterschiedlich stark exprimierte

cDNAs und damit diejenigen Gene ermitteln, die differenziell transkribiert werden (siehe Projektbericht Seite 58). Das zum Patent angemeldete Verfahren kann universell für jeden eukaryontischen Organismus – neben dem Mensch auch für Pilze, Tiere und Pflanzen – ohne Kenntnis der jeweiligen Genomsequenzen eingesetzt werden. Hierfür erhielt Elena Lindemann den 3. Hugo-Geiger-Preis 2006.

Wissenschaftlichen Nachwuchsfördern

Mit dem von der Bayerischen Staatsregierung gestifteten Hugo-Geiger-Preis werden hervorragende und anwendungsorientierte Diplomarbeiten aus der Fraunhofer-Gesellschaft auf dem Gebiet der Lebenswissenschaften ausgezeichnet.

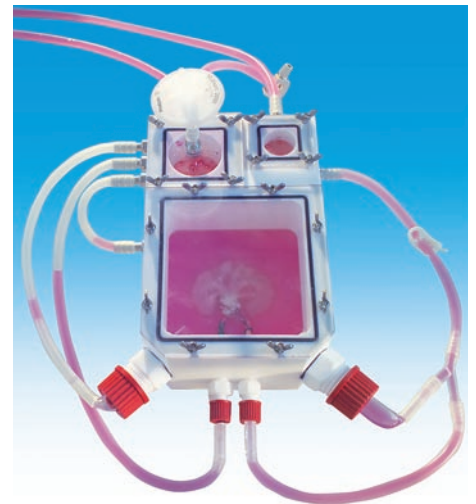
»Lab 2020« präsentiert das »Lab Innovation Center«

Unter Federführung des Fraunhofer-Instituts für Arbeitswissenschaft und Organisation IAO wurde ein Zellkulturlabor des Fraunhofer IGB zum »Lab Innovation Center« um- und aufgerüstet. Dort können nun neue Arbeitsweisen und Technologien erprobt und entwickelt werden. So ist neben flexibler, modularer und adaptierbarer Laboreinrichtungssysteme die Integration technischer Innovationen sowie die Vernetzung und Nutzung der RFID-Technologie Schlüssel zur Prozessoptimierung und Leistungssteigerung im Labor.

www.lab2020.de



Die Preisträger Frauke Junghans (Fraunhofer IWM), Jan Hansmann (Fraunhofer IGB) und Elena Lindemann (Fraunhofer IGB) mit Moderator Steffen Seibert (ZDF) (v.l.). Prize-winners Frauke Junghans (Fraunhofer IWM), Jan Hansmann (Fraunhofer IGB), and Elena Lindemann (Fraunhofer IGB) with presenter Steffen Seibert (ZDF) (from left to right).



Mit dem neuen rechnergestützten Bioreaktor ist es möglich, die Bedingungen im Körper für die *In-vitro*-Kultur von vaskularisierten Geweben zu simulieren. *With the new, computer-controlled bioreactor it is possible to simulate the conditions in the body for the in vitro culture of vascularized tissues.*

Ein Zellkulturlabor am IGB wurde zum Lab Innovation Center. *IGB cell culture laboratory has become Lab Innovation Center.*



Messen und Veranstaltungen

Trade fairs and events

Messen und Ausstellungskongresse

Trade fairs and exhibitions

NanoTech 2006
International Nanotechnology Exhibition & Conference
Fraunhofer-Gemeinschaftsstand mit Teilnahme des Fraunhofer-Themenverbunds Polymere Oberflächen und des Themenverbunds Nanotechnologie
21.-23. Februar 2006, Tokio, Japan

MEDTEC 2006
Exhibition and Conference
Fraunhofer-Gemeinschaftsstand
7.-9. März 2006, Stuttgart

WASSER BERLIN 2006
Internationale Fachmesse und Kongress für Wasser und Abwasser
3.-7. April 2006, Berlin

ACHEMA 2006
29. International Exhibition-Congress on Chemical Engineering, Environmental Protection and Biotechnology
Teilnahme des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences
15.-20. Mai 2006, Frankfurt am Main

2nd International Conference
»Strategies in Tissue Engineering«
31. Mai - 2. Juni 2006, Würzburg

NanoEurope
Fraunhofer-Gemeinschaftsstand mit Teilnahme des Fraunhofer-Themenverbunds Nanotechnologie
12.-14. September 2006, St. Gallen, Switzerland

BioStar 2006, the 2nd International Congress on Regenerative Biology and 2nd International Congress on Bio-Nanointerface ICBN 2006
9.-12. Oktober 2006, Stuttgart

parts2clean
International Trade Fair for the entire Process Chain of Industrial Parts Cleaning
Gemeinschaftsstand der Fraunhofer-Allianz Reinigungstechnik
7.-9. November 2006, Friedrichshafen

Veranstaltungen

Workshops, seminars, events

Intensiv-Seminar »1x1 der Nanotechnologie« gemeinsam mit dem Materials and Surfaces Training Institute MSTI: »Oberflächen und Materialien durch den Einsatz von Nanotechnologie optimieren«
14.-15. Februar 2006, Würzburg
19.-20. April 2006, Dresden
18.-19. Juli 2006, Stuttgart

MSTI-Seminar
Saubere Oberflächen, Effektiver Schutz vor Verschmutzungen und Bakterien
21.-22. Februar 2006, Stuttgart
16.-17. Mai 2006, Köln

1. Symposium
Medizintechnik der Zukunft – Zukunft der Medizintechnik
22. März 2006, Fraunhofer-Institutszentrum Stuttgart

11. Kolloquium zur kommunalen Abwasser und Abfallbehandlung,
5. April 2006, Fraunhofer-Institutszentrum Stuttgart

Girls'Day 2006
Mädchen-Zukunftstag
27. April 2006, Fraunhofer-Institutszentrum Stuttgart

Tag der Technik
19. Mai 2006, Fraunhofer-Institutszentrum Stuttgart

2. Symposium
Neue Entwicklungen der regenerativen Medizin
23. Juni 2006, Fraunhofer-Institutszentrum Stuttgart

ISHAM The 16th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology
25.-29. Juni 2006, Paris, France

Fraunhofer-Talent-School Tissue Engineering
21.-23. Juli 2006, Fraunhofer-Institutszentrum Stuttgart

CanTrain Workshop
4.-8. Dezember 2006, Fraunhofer-Institutszentrum Stuttgart

Joint IGB - DKFZ - MolTools - MolDiagPaca Practical Course
14.-16. Dezember 2006, Heidelberg

Symposium on Data Analysis in Transcriptional Studies
15. Dezember 2006, Heidelberg

Messen 2007

Trade Fairs 2007

NanoTech 2007

International Nanotechnology Exhibition & Conference

Fraunhofer-Gemeinschaftsstand mit Teilnahme des Themenverbands Nanotechnologie
21.-23. Februar 2007, Tokio, Japan

Hannover Messe Energy

Internationale Leitmesse der erneuerbaren und konventionellen Energieerzeugung, Energieversorgung, -übertragung und -verteilung

Teilnahme des Fraunhofer-Verbunds Energie und der Fraunhofer-Allianz Photokatalyse
16.-20. April 2007, Hannover

Bio 2007

International Convention

Teilnahme des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences
6.-9. Mai 2007, Boston, MA, USA

Biotechnica

15. International Trade Fair for Biotechnology

Gemeinschaftsstand des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences
9.-11. Oktober 2007, Hannover

parts2clean

International Trade Fair for the entire Process Chain of Industrial Parts Cleaning

Gemeinschaftsstand der Fraunhofer-Allianz Reinigungstechnik
9.-11. Oktober 2007, Stuttgart

K 2007

International Trade Fair for Plastics and Rubber

Fraunhofer-Gemeinschaftsstand
24.-31. Oktober 2007, Düsseldorf

Veranstaltungen mit Beteiligung des Fraunhofer IGB 2007

12. Kolloquium zur kommunalen Abwasser- und Abfallbehandlung, »Technologie mit Zukunft«

22. März 2007, Fraunhofer-Institutszentrum Stuttgart

Girls'Day 2007

Mädchen-Zukunftstag

26. April 2007, Fraunhofer-Institutszentrum Stuttgart

Human Fungal Pathogen Meeting

11.-17. Mai 2007, La-Colle-sur-Loup, Frankreich

Tag der Technik

15. Juni 2007, Fraunhofer-Institutszentrum Stuttgart

3. Symposium

Neue Entwicklungen der regenerativen Medizin

22.-23. Juni 2007, Fraunhofer-Institutszentrum Stuttgart

Änderungen vorbehalten.

Details may be subject to alterations.

Aktuelle Infos unter:

Get further information here:

www.igb.fraunhofer.de



Institutes working in related subject areas cooperate in alliances and foster a joint presence on the R&D market. They help to define the Fraunhofer-Gesellschaft's business policy and act to implement the organizational and funding principles of the Fraunhofer model. The Fraunhofer networks facilitate customer access to the services and research results of the Fraunhofer-Gesellschaft. Common points of contact for groups of institutes active in related fields provide expert advice on complex issues and coordinate the development of appropriate solutions.

Fraunhofer Life Sciences Alliance

IBMT, IGB, IME, ITEM, IZI
www.lifesciences.fraunhofer.de

The life sciences constitute the core business of five Fraunhofer institutes. The Life Sciences Alliance is a key R&D partner to the pharmaceutical and medical engineering industries and to the fast-growing biotech industry. By pooling their complementary areas of expertise, the members of the alliance are able to offer a broad spectrum of technologies and services. The alliance cultivates an international outlook that reflects the globalized nature of this scientific field and the related commercial market, with activities in Europe, East Asia, North America and the MENA region.

The alliance is active in business areas such as accelerated drug development and personalized therapy, regenerative medicine, food safety, white biotechnology, and chemical analysis and testing, thus bundling numerous Fraunhofer IGB key competencies.

Fraunhofer Polymer Surfaces Alliance (POLO)

FEP, IAP, IFAM, IGB, IPA, ISC, IVV
www.polo.fraunhofer.de

The Polymer Surfaces Alliance pools the core competencies of seven Fraunhofer institutes in the development of polymer products with functional surfaces, barrier layers or thin films. POLO was among the first Fraunhofer alliances and products such as anti-microbial polymer surfaces have already been developed and marketed jointly. Dr. Christian Oehr, head of Fraunhofer IGB's Interfacial Engineering and Material Science Department, has been a member of the alliance's management since its inception, and has contributed significantly to its success.

Fraunhofer Energy Alliance

IBP, ICT, IFF, IGB, IISB, IITB/AST, IKTS, ISE, ISI, UMSICHT
www.energie.fraunhofer.de

The Fraunhofer Energy Alliance, with its ten members, is a gateway to R&D services in energy technology and economics. Above all small and medium-sized companies, but policy makers and the energy business sector too, benefit from Germany's technology leadership in energy efficiency and renewables.

Fraunhofer IGB brings in the exploitation of the material and energy resources contained in raw, residual and waste organic materials (e. g. for bio-gas production) as well as membrane technology, particularly for gas purification and reforming and fuel cell applications. An example is the Fraunhofer "Direct Ethanol Fuel Cell" project, where Fraunhofer IGB is involved in developing the membrane (page 40).

Fraunhofer Nanotechnology Alliance (NANO)

IAO, IAP, ICT, IFAM, IFF, IGB, IISB, IKTS, IOF, IPA, ISC, ISE, ITEM, IWM, IWS, IZFP, IZM, LBF, TEG, UMSICHT
www.nano.fraunhofer.de

The Fraunhofer Nanotechnology Alliance bundles the competencies of more than 20 Fraunhofer institutes worldwide, covering almost all aspects of nanotechnology. Activities are focused on three main areas: multifunctional layers e.g. for automotive applications; the design of special nanoparticles as carrier substances for biomedical applications; and the use of carbon nanotubes for actuator applications. The two latter applications are key research fields at Fraunhofer IGB. Dr. Günter Tovar, head of Fraunhofer IGB Biometric Interfaces Department, is the Alliance's deputy spokesman and chief contact person for nanobiotechnology questions.

Fraunhofer Photocatalysis Network

FEP, ICT, IFAM, IGB, IME, ISC, ISE, IST
www.photokatalyse.fraunhofer.de

Eight Fraunhofer institutes are involved here in developing more effective and efficient photocatalysts for applications on glass, ceramics, polymers and metal. Vacuum plasma processes, sol-gel techniques and water-based paints are used to develop self-cleaning layers that break down organic compounds and destroy microorganisms. In order to determine the photocatalytic activity of a new layer, the Photocatalysis Network has developed analysis procedures for chemical-physical as well as microbiological evaluation – the latter is IGB's remit within the Network.

Fraunhofer Network Protein Chips

IGB, ILT, IME, IOF, IPM, IST, IWS
www.proteinchips.fraunhofer.de

Proteins are important starting points in the development of pharmaceuticals and in medical diagnostics. The analysis and characterization of proteins and their interactions are central themes within the Protein Chips Fraunhofer Network, which combines the know-how and expertise of seven institutes in bioscience and engineering. Fraunhofer IGB contributes its experiences in genomics, proteomics and screening (microarray technologies) as well as in surface modification (nanoparticles, immobilization, microstructuration) and thus is an important partner within the network.

Fraunhofer Network Cleaning Technology

FEP, ICT, IFAM, IFF, IGB, ILT, IPA, IPK, IST, IVV, IWS
www.allianz-reinigungstechnik.de

Cleaning technology has steadily gained significance in the past years and regularly arouses the interest of industry in its applications in buildings, in hygienic production and microsystems technology. By founding the Cleaning Technology Network, Fraunhofer is able to offer concentrated competency covering the whole process chain and a central point of contact, pooling requests and coordinating projects. Fraunhofer IGB contributes its expertise in the plasma purification of surfaces prior to coating processes. Purification success is evaluated by state-of-the-art surface analytical methods. The evaluation of microbial contaminations is an additional Fraunhofer IGB specialist field.

Innovation Center for Medical Engineering, Stuttgart

Four of the Stuttgart Fraunhofer institutes have pooled their competencies in the medical engineering field. Longstanding experience in biotechnology, product development, production technology and healthcare services provide the groundwork for one-stop solutions – from basic research to the development of prototypes.

The institutes' names are listed in full on the following page.

Fachlich verwandte Fraunhofer-Institute arbeiten in Verbänden zusammen, treten gemeinsam am FuE-Markt auf und wirken in der Fraunhofer-Unternehmenspolitik mit. Abteilungen verschiedener Institute mit einander ergänzenden Kompetenzen organisieren sich in Themenverbänden, um Lösungen entlang der Wertschöpfungskette anzubieten. Auch die Fraunhofer-Allianzen vermitteln und koordinieren institutsübergreifende Lösungsangebote. Außerhalb dieser Netzwerke forschen Fraunhofer-Institute innerhalb von Fraunhofer-Vorlauforschungsprogrammen gemeinsam (z. B. zur Industriellen weißen Biotechnologie, Seite 73).

Fraunhofer-Verbund Life Sciences (VLS)

IBMT, IGB, IME, ITEM, IZI
www.lifesciences.fraunhofer.de

Die Lebenswissenschaften bilden für fünf Fraunhofer-Institute das Kerngeschäft. Der VLS ist ein wichtiger FuE-Partner für die Pharma- und Medizintechnikbranche sowie für Biotech-Unternehmen. Durch die Bündelung komplementärer Kompetenzen verfügt der VLS über ein breites Technologiespektrum und umfassendes Leistungsangebot. Die internationale Ausrichtung des Verbundes trägt der Globalisierung dieses Wissenschafts- und Wirtschaftsbereichs Rechnung. Zu den Geschäftsfeldern des VLS gehören Themen wie Beschleunigte Medikamentenentwicklung, Regenerative Medizin, Lebensmittelsicherheit und Biotechnische Produktion, Bewertung und Prüfung von Stoffen. Eine Vielzahl zentraler Kompetenzen des Fraunhofer IGB fand hier Eingang.

Fraunhofer-Themenverbund Polymere Oberflächen (POLO)

FEP, IAP, IFAM, IGB, IPA, ISC, IVV
www.polo.fraunhofer.de

POLO fasst die Kernkompetenzen von sieben Fraunhofer-Instituten zur Entwicklung von polymeren Produkten mit neuen oder verbesserten Eigenschaften durch funktionelle Oberflächen, Grenzflächen oder dünne Schichten zusammen. POLO ist einer der ersten Themenverbände, gemeinsam wurden bereits erfolgreiche Produkte entwickelt und vermarktet, z. B. »Antimikrobiell wirksame Polymeroberflächen«. Dr. Christian Oehr, Abteilungsleiter »Grenzflächentechnologie und Materialwissenschaft« am Fraunhofer IGB, ist seit der Gründung Mitglied im Direktorium und hat maßgeblich zum Erfolg von POLO beigetragen.

Fraunhofer-Themenverbund Energie (EST)

IBP, ICT, IFF, IGB, IISB, IITB/AST, IKTS, ISE, ISI, UMSICHT
www.energie.fraunhofer.de

Der Verbund Energie mit zehn Fraunhofer-Instituten bietet ein Portal für die Energietechnologie und Energiewirtschaft. Insbesondere kleine und mittelständische Unternehmen, aber auch die Politik, profitieren von der Technologieführerschaft Deutschlands bei der effizienten Nutzung von Energie und der Erschließung erneuerbarer Energieträger. Das Fraunhofer IGB engagiert sich im Verbund mit der stofflich-energetischen Verwertung organischer Roh-, Rest- und Abfallstoffe (z. B. Biogasproduktion) und der Membrantechnik, insbesondere für die Gasreinigung/Reformierung und den Einsatz in Brennstoffzellen. Hier ist das IGB an einem Fraunhofer-Vorlauforschungsprojekt »Direkt-Ethanol-Brennstoffzelle« (Seite 40) beteiligt.

Fraunhofer-Themenverbund Nanotechnologie (NANO)

IAO, IAP, ICT, IFAM, IFF, IGB, IISB, IKTS, IOF, IPA, ISC, ISE, ITEM, IWM, IWS, IZFP, IZM, LBF, TEG, UMSICHT
www.nano.fraunhofer.de

Etwa ein Drittel aller Fraunhofer-Institute ist auf dem Gebiet der Nanotechnologie tätig. Die Aktivitäten des Verbunds konzentrieren sich auf drei Leitthemen: Multifunktionelle Schichten für den Automobilbereich, das Design spezieller Nanopartikel als Trägersubstanzen für Biotechnik und Medizin sowie den Einsatz von *Carbon Nanotubes* für aktorische Anwendungen – die beiden letztgenannten auch Schwerpunkte am Fraunhofer IGB. Priv.-Doz. Dr. Günter Tovar, Leiter der Fraunhofer IGB-Arbeitsgruppe Biomimetische Grenzflächen, ist Stellvertretender Verbundsprecher und zentraler Ansprechpartner für die Nanobiotechnologie.

Fraunhofer-Allianz Photokatalyse

FEP, ICT, IFAM, IGB, IME, ISC, ISE, IST
www.photokatalyse.fraunhofer.de

Acht Fraunhofer-Institute arbeiten an der Entwicklung wirksamer und leistungsfähiger Photokatalysatoren, die sich auf Glas, Keramik, Kunststoff oder Metall anwenden lassen. Mithilfe von Vakuumplasmaverfahren, Sol-Gel-Technologien und Wasserlacken werden selbstreinigende Schichten entwickelt, die organische Verbindungen abbauen und bakterizid wirken. Um schnell und zuverlässig Aussagen über die photokatalytische Aktivität der Schicht zu treffen, entwickelt die Allianz Prüfverfahren für die chemisch-physikalische und mikrobiologische Bewertung – letztere ist das Feld des Fraunhofer IGB innerhalb der Allianz.

Fraunhofer-Allianz Proteinchips

IGB, ILT, IME, IOF, IPM, IST, IWS
www.proteinchips.fraunhofer.de

Proteine sind wichtige Ansatzpunkte für die pharmazeutische Wirkstoffentwicklung und medizinische Diagnostik. Die Analyse von Proteinen und ihren Wechselwirkungen sind zentrale Themen der Allianz, in der sieben Fraunhofer-Institute ihre Kompetenzen aus den Natur- und Ingenieurwissenschaften bündeln. Das Fraunhofer IGB stellt sowohl seine Erfahrungen in den Bereichen Genomics, Proteomics und Screening (Microarray-Technologien) als auch Kenntnisse der Oberflächenmodifizierung (Nanopartikel, Immobilisierung, Mikrostrukturierung) zur Verfügung und ist damit ein wichtiger Know-how-Träger innerhalb der Allianz.

Fraunhofer-Allianz Reinigungstechnik

FEP, ICT, IFAM, IFF, IGB, ILT, IPA, IPK, IST, IVV, IWS
www.allianz-reinigungstechnik.de

Die Reinigungstechnik hat in den letzten Jahren fortlaufend an Bedeutung gewonnen, z. B. an Bauwerken, in der hygienischen Produktion oder der Mikrosystemtechnik. Mit Gründung der Allianz existiert nun eine gebündelte Kompetenz, die das gesamte Feld der Reinigung abdeckt, und eine zentrale Anlaufstelle, die Anfragen und Projekte koordiniert bearbeitet. Das Fraunhofer IGB bringt sein Know-how bei der Plasmareinigung von Oberflächen vor deren Beschichtung ein. Der Reinigungserfolg wird am Fraunhofer IGB mit allen gängigen oberflächenanalytischen Methoden bewertet. Die Bewertung mikrobieller Kontaminationen ist ein weiteres Kompetenzfeld des Fraunhofer IGB.

Innovationszentrum für Medizintechnik Stuttgart

Vier Stuttgarter Fraunhofer-Institute haben ihre für die Medizintechnik relevanten Kompetenzen im »Innovationszentrum für Medizintechnik Stuttgart« vereint. Langjährige Erfahrungen in der Biotechnologie, Produktentwicklung, Produktionstechnik sowie Dienstleistungen im Gesundheitswesen bilden die Basis für medizintechnische Lösungen aus einer Hand – von der Grundlagenforschung bis zur Entwicklung von Prototypen.

Was hinter den Fraunhofer-Institutskürzeln steckt, lesen Sie auf der nächsten Seite.

Wissenschaftliche Kooperationen

Scientific cooperations

Mit Fraunhofer-Instituten With Fraunhofer Institutes

Fraunhofer-Verbund Life Sciences VLS

Fraunhofer-Themenverbund Energie

Fraunhofer-Themenverbund
Nanotechnologie (NANO)

Fraunhofer-Themenverbund
Polymere Oberflächen (POLO)

Fraunhofer-Allianz Photokatalyse

Fraunhofer-Allianz Proteinchips

Fraunhofer-Allianz Reinigungstechnik

Fraunhofer-Innovationszentrum
für Medizintechnik in Stuttgart

Fraunhofer-Institut für Angewandte
Optik und Feinmechanik IOF, Jena

Fraunhofer-Institut für Angewandte
Polymerforschung IAP, Potsdam

Fraunhofer-Institut für Arbeits-
wirtschaft und Organisation IAO,
Stuttgart

Fraunhofer-Institut für Bauphysik IBP,
Stuttgart

Fraunhofer-Institut für Betriebs-
festigkeit und Systemzuverlässigkeit
LBF, Darmstadt

Fraunhofer-Institut für Biomedizinische
Technik IBMT, St. Ingbert

Fraunhofer-Institut für Chemische
Technologie ICT, Pfinztal

Fraunhofer-Institut für Elektro-
nenstrahl- und Plasmatechnik FEP,
Dresden

Fraunhofer-Institut für Fabrikbetrieb
und -automatisierung IFF, Magdeburg

Fraunhofer-Institut für Fertigungs-
technik und Angewandte Material-
forschung IFAM, Bremen

Fraunhofer-Institut für Holzforschung
WKI, Braunschweig

Fraunhofer-Institut für Informations-
und Datenverarbeitung – Anwen-
dungszentrum System IITB/AST,
Ilmenau

Fraunhofer-Institut für Integrierte
Systeme und Bauelementetechnolo-
gie IISB, Erlangen

Fraunhofer-Institut für Keramische
Technologien und Systeme IKTS,
Dresden

Fraunhofer-Institut für Lasertechnik
ILT, Aachen

Fraunhofer-Institut für Materialfluss
und Logistik IML, Dortmund

Fraunhofer-Institut für Molekular-
biologie and Angewandte Oekologie
IME, Schmallebenberg

Fraunhofer-Institut für Nachrichten-
technik, Heinrich-Hertz-Institut HHI,
Berlin

Fraunhofer-Institut für Physikalische
Messtechnik IPM, Freiburg

Fraunhofer-Institut für Produktions-
anlagen und Konstruktionstechnik
IPK, Berlin

Fraunhofer-Institut für Produktions-
technik und Automatisierung IPA,
Stuttgart

Fraunhofer-Institut für Schicht-
und Oberflächentechnik IST,
Braunschweig

Fraunhofer-Institut für Silicatforschung
ISC, Würzburg

Fraunhofer-Institut für Solare Energie-
systeme ISE, Freiburg

Fraunhofer-Institut für Systemtechnik
und Innovationsforschung ISI,
Karlsruhe

Fraunhofer-Institut für Techno- und
Wirtschaftsmathematik ITWM,
Kaiserslautern

Fraunhofer-Institut für Toxikologie
und Experimentelle Medizin ITEM,
Hannover

Fraunhofer-Institut für Umwelt-,
Sicherheits- und Energietechnik IUSE
(UMSICHT), Oberhausen

Fraunhofer-Institut für Verfah-
renstechnik und Verpackung IVV,
Freising

Fraunhofer-Institut für Werkstoff-
mechanik IWM, Freiburg

Fraunhofer-Institut für Werkstoff-
und Strahltechnik IWS, Dresden

Fraunhofer-Institut für Zelltherapie
und Immunologie IZI, Leipzig

Fraunhofer-Institut für Zerstörungs-
freie Prüfverfahren IZFP, Saarbrücken

Fraunhofer-Institut für Zuverlässigkeit
und Mikrointegration IZM, Berlin

Fraunhofer-Technologie-Entwicklungs-
gruppe TEG, Stuttgart

Mit Hochschulen With universities

Aristotel University of Thessaloniki,
Greece

Charles University, Prag, Czech
Republic

Comenius University, Slovakia

Czech Academy of Sciences,
Czech Republic

Eindhoven University of Technology,
Netherlands

Escola de Engenharia de Piracicaba
(EEP), Brazil

Escola Superior de Agricultura »Luiz
de Queiroz« (ESALQ), Brazil

Hacettepe University, Ankara, Turkey

Katholieke Universiteit Leuven,
Belgium

Ludwig Institute for Cancer
Research, Stockholm, Sweden

Lund University, Lund, Sweden

Medizinische Hochschule Hannover
(MHH)

National Institute of Laser, Plasma
and Radiation Physics, Magurele-
Bucharest, Romania

Rheinisch-Westfälische Technische
Hochschule RWTH, Aachen

Stanford University, USA

Technische Universität Darmstadt

Tierärztliche Hochschule Hannover

Trinity College Dublin, Ireland

Universidad Complutense de
Madrid, Spain

Universidade Metodista de Piracicaba
(UNIMEP), Brazil

Universita degli Studi di Milano, Italy

Universität Gießen

Universität Göttingen

Universität Greifswald

Universität Hannover

Universität Heidelberg

Universität Hohenheim

Universität Kiel

Universität Münster

Universität Nürnberg-Erlangen

Universität Paderborn

Universität Stuttgart

Universität Tübingen

Universität Wien, Austria

Universität Würzburg

University Hospital Lausanne,
Switzerland

University of Aberdeen, UK

University of Amsterdam, Netherlands

University of Bari, Italy

University of Kent, UK

University of Manchester, UK

University of Milano-Bicocca, Italy

University of Toulouse, France

University of Wales, Swansea, UK

University of Westminster, London, UK

Mit anderen Forschungs- einrichtungen With research organizations

ARC (Austrian Research Center)
Seibersdorf Research GmbH, Austria

Bundesanstalt für Materialforschung
und -prüfung (BAM), Berlin

Bundesforschungsanstalt für Land-
wirtschaft (FAL), Braunschweig

Chemical Process Engineering
Research Institute, Thessaloniki,
Greece

Dalian Institute of Chemical Physics,
Dalian, China

Deutsches Krebsforschungszentrum
(DKFZ), Heidelberg

Deutsches Zentrum für Biomaterialien
und Organersatz, Stuttgart-Tübingen

European Molecular Biology Labora-
tory EMBL, Heidelberg

Flanders Institute for Biotechnology
(VIB), Belgium

IFREMER, Nantes, France

Institut für Niedertemperatur-
Plasmaphysik e. V., Greifswald

Institut für Textilchemie und
Fasertechnik ITCF, Denkendorf

Institut für Textil- und Verfahren-
technik ITV, Denkendorf

Instituto de Madrid, Spain

Institut Pasteur, Paris, France

LIKAT Leibniz-Institut für Katalyse
e. V., Berlin

Max-Planck-Institut für Festkörper-
forschung, Stuttgart

Max-Planck-Institut für Kolloid- und
Grenzflächenforschung, Gollm

Max-Planck-Institut für Metall-
forschung, Stuttgart

Max-Planck-Institut für Molekulare
Physiologie, Dortmund

Max-Planck-Institut für Polymer-
forschung, Mainz

Meurice Research & Development,
Brüssel, Belgium

NMI Naturwissenschaftlich-Medi-
zinisches Institut an der Universität
Tübingen, Reutlingen

Proteom Centrum, Tübingen

Robert-Koch-Institut, Berlin

Umweltforschungszentrum UFZ,
Leipzig

Whitehead Institute for Biomedical
Research, Cambridge, MA, USA

CSEM Centre Suisse d'Electronique
et de Microtechnique SA, Neuchâtel,
Switzerland

Mit Kliniken With hospitals

Blutspendezentrale,
Katharinenhospital, Stuttgart

Katharinenhospital, Stuttgart

Klinikum Ludwigsburg

Marienhospital, Stuttgart

Olgahospital, Stuttgart

Robert-Bosch-Krankenhaus,
Stuttgart

Universitätsklinikum Düsseldorf

Universitätsklinikum Lübeck

Universitätsklinikum Tübingen

Universitätsklinikum der RWTH
Aachen

Mitarbeit in Fachverbänden und Gremien

Committee memberships

Arbeitskreis Plasmaoberflächentechnologie (Gemeinschaftsausschuss von AWT, DVG, DGO, DGM, DGPT, DVS und VDI-W), Vorsitz,
Koordinierungsausschuss, Mitglied;
Fachausschuss »Plasmabehandlung von Polymeren«

ARC Seibersdorf Research GmbH,
Beirat

Bayern Kapital Risikobeteiligungsgesellschaft,
Beteiligungsausschuss Biotechnologie

BIOPRO Baden-Württemberg GmbH,
Aufsichtsrat (Stellvertreter)

BioRegio STERN Management
Gesellschaft Stuttgart,
Beirat

BioRegio Stuttgart/Neckar-Alb,
Bioprofile,
Vorsitz Evaluierungskommissionen

Bonner Runde – Expertenrunde der Hochschulverwaltungen und Forschungseinrichtungen zu überregionalen Fragen des Arbeits- und Umweltschutzes der Arbeitsgemeinschaft Sicherheitstechnik/Angewandter Umweltschutz der Universität Bonn,
Mitglied

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF),
BioChance, Dezentrale Wasser- und -entsorgungssysteme, Nachhaltige Bioproduktion, Tissue Engineering,
Sachverständige

Bundesumweltministerium im Dialog (BMU), Chancen und Risiken der Nanotechnologien,
Mitarbeit

Deutsche Bunsen-Gesellschaft für Physikalische Chemie (DBG),
Mitglied

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG),
Gutachter für Biotechnologie und Molekularbiologie,
Gutachter für Tissue Engineering und Regenerative Medizin
Senatskommission für Grundsatzfragen der Gentechnik

Deutsche Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e. V. (DECHEMA),
Fachausschuss »Grundlagen der Stoffproduktion« im Arbeitsausschuss »Biotechnologie«,
Stellvertretender Leiter;
Fachausschuss »Membrantechnik«, Mitglied;
Arbeitsausschuss »Medizinische Biotechnologie«, Mitglied;
Arbeitsausschuss »Umweltbiotechnologie«, Mitglied
Fachsektion »Nanotechnologie«, Mitglied

Deutsche Gesellschaft für Galvano- und Oberflächentechnik e. V.
Mitglied

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie DGHM,
Fachgruppe »Eukaryontische Krankheitserreger«, Mitglied

Deutsche Gesellschaft für Regenerative Medizin e. V.,
Arbeitskreis Regenerative Medizin,
Mitglied, Advisor Board

Deutsche Studienstiftung,
Gutachter Tissue Engineering

DIN Deutsches Institut für Normung e. V.,
Arbeitsausschuss Wärme-Brutschränke,
Mitglied

Europäischer Förderverein Dünne Schichten e.V. EFDS
Mitglied

Europäische Union EU,
Gutachter im 6. Forschungsrahmenprogramm

European Academies Science Advisory Council EASAC,
Biotechnology Strategy Group,
Vorsitz

Fraunhofer-Themenverbund Nanotechnologie (NANO),
Zweiter Sprecher, Lenkungskreis,
Mitglied

Fraunhofer-Themenverbund Polymere Oberflächen (POLO),
Direktorium

Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM),
Mitglied

Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh),
Mitglied

Gesellschaft für Verfahrenstechnik und Chemie-Ingenieurwesen (GVC),
Ausschuss »Grenzflächen«

Impulskreis »Nanowelten«, Partner für Innovationen,
Mitglied

10th International Conference on Plasma Surface Engineering PSE 2006,
Editorial Board

Kolloid Gesellschaft e. V.,
Mitglied

Kompetenznetz Industrielle Plasma-Oberflächentechnik INPLAS
Arbeitsgruppenleiter

Life Science Center, Esslingen,
Beirat

NMI Naturwissenschaftlich-Medizinisches Institut an der Universität Tübingen, Reutlingen,
Kuratorium der Stiftung für Naturwissenschaftliche und Medizinische Forschung,
Stellvertretender Vorsitz

Peter und Traudl Engelhorn
Stiftung zur Förderung der Biotechnologie und Gentechnik,
Vorstandssprecher

Plasma Processes and Polymers, WILEY-VCH, Weinheim,
Editor in Chief

Technologieförderung Reutlingen-Tübingen GmbH,
Aufsichtsrat

Vakuum in Forschung und Praxis, WILEY-VCH, Weinheim,
Editorial Board

Verein Deutscher Ingenieure VDI, Richtlinienausschuss »Qualitätssicherung bei der Vakuumbeschichtung von Kunststoffen«, Mitglied

Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie e. V. (VAAM),
Fachgruppe »Umweltmikrobiologie«, Mitglied

Verein zur Förderung der Biotechnologie, Tübingen,
Mitglieder

Lehrtätigkeiten

Lectures and seminars

- Brunner, H.
»Management von Forschung und Entwicklung in der Biotechnologie«,
Universität Stuttgart
- Brunner, H.,
»Management of Research and Development in Biotechnology«,
MSc Study Program WASTE,
Universität Stuttgart
- Brunner, H.
Ringvorlesung »Einführung in die Verfahrenstechnik«,
Universität Stuttgart
- Brunner, H.
»Moderne industrielle Bioverfahren«,
Universität Hohenheim
- Brunner, H., Mertsching, H., Rupp, S.
»Biomedizinische Verfahrenstechnik«,
Universität Stuttgart
- Brunner, H., Oehr, C., Tovar, G. E. M.
»Membran- und Grenzflächenverfahrenstechnik in der Biomedizin und Biotechnologie«,
Universität Stuttgart
- Mertsching, H.
»Aspekte der Regenerationsbiologie und -medizin«,
Ringvorlesung der Universität Tübingen
- Mertsching, H.
Fraunhofer-Talent-School Tissue Engineering,
Fraunhofer-Institutszentrum Stuttgart
- Mertsching, H.
»Medizinische Verfahrenstechnik I«,
Universität Stuttgart
- Oehr, C.
»Plasmaverfahren für die Dünnschicht-Technik«,
Universität Stuttgart
- Rupp, S.
Biochemisches Praktikum für Technische Biologen und Diplom-Chemiker,
Universität Stuttgart
- Rupp, S.
Beiträge zur Vorlesung »Moderne Methoden in der Biochemie«,
Universität Stuttgart
- Rupp, S.
»Ausgewählte Kapitel der modernen Biochemie«,
Universität Stuttgart
- Sohn, K.
Seminar »Nukleinsäuren«,
Universität Heidelberg
- Sohn, K.
Seminar »Leber und Harnstoffzyklus«,
Universität Heidelberg
- Tovar, G. E. M.
»Biomimetische Chemie – von der Struktur zur Funktion«,
Universität Stuttgart
- Tovar, G. E. M.
»Nanotechnologische Methoden der Oberflächenchemie«,
Universität Stuttgart
- Tovar, G. E. M.
Praktikum »Biomedizinische Verfahrenstechnik«,
Universität Stuttgart
- Tovar, G. E. M.
Praktikum »Membran- und Grenzflächenverfahrenstechnik in der Biomedizin und Biotechnologie«,
Universität Stuttgart
- Tovar, G. E. M.
Praktikum »Biophysikalische Chemie für Ernährungswissenschaftler, Lebensmitteltechnologien und Agrarwissenschaftler«,
Universität Stuttgart
- Trösch, W.
»Umweltbiotechnologie und Nachhaltigkeit«,
Universität Hohenheim
- Trösch, W.
»Wasser-, Abwasser- und Abfallbehandlung«,
Universität Hohenheim

Dissertationen, Diplom-, Master-, Bachelor- und Studienarbeiten

Ph. D., diploma, master and bachelor theses, student research studies

Doktorarbeiten

Ph. D. theses

Horschinek, A.
DNA-Microarrays zur therapeutischen Prognose bei Brustkrebs,
Universität Stuttgart

Sciarratta, V.
Abscheidung dünner Polymer-schichten mit technischer und biologischer Funktion durch Niederdruck-Plasma
Universität Stuttgart

Weimer, M.
Entwicklung von humanen Vollhautäquivalenten für biomedizinische Testsysteme
Universität Stuttgart

Diplomarbeiten

Diploma theses

Hansmann, J.
Entwicklung eines Bioreaktors für den Einsatz im vaskularisierten Tissue Engineering
Universität Stuttgart

Hörz, V.
Etablierung eines Normalisierungssystems für Biochips
Universität Hohenheim

Lehmann, B.
Resistenzdetektion durch Minisequenzierung von TAC1
Fachhochschule Aalen

Lindemann, E.
Entwicklung alternativer Verfahren zur Genexpressionsanalyse,
Universität Hohenheim

Müller, E.
Herstellung und Charakterisierung molekular geprägter Partikel (MIPs) gegen das Peptid X
Fachhochschule Südwestfalen

Schmid, F.
Untersuchungen zur Reinigung kommunaler Abwässer in einer semidezentralen Membrankläranlage
Fachhochschule Esslingen

Schwarz, H.
Detektion von Resistenzen human-pathogener Mikroorganismen
Fachhochschule Reutlingen

Schweizer, P.
Selektive Kopplung humaner Keratinozyten durch modifizierte Oberflächen
Universität Stuttgart

Weishaupt, S.
Lineare Amplifikation von RNA aus Human-Gewebe
Universität Stuttgart

Masterarbeiten

Master theses

Hettler, S.
Untersuchung der primären Adhäsionskräfte des Mikroorganismus *Micrococcus luteus* mittels Atomic Force Microscopy (AFM)
Fachhochschule Reutlingen

Michaelis, J.
Aufbau eines dreidimensionalen humanen vaskularisierten Tumormodells
Hochschule Albstadt-Sigmaringen

Singh, B.
Modeling waste water using Zeolite
Indian Institute of Technology, Roorkee, India

Bachelorarbeiten

Bachelor theses

Pusch, K.
Zytotoxizität von *Carbon Nanotubes*
Fachhochschule Furtwangen

Studienarbeiten

Student research studies

Müller, E.
Praxissemesterbericht über molekulare Prägungs-Polymerisationskinetik und isothermale Titrations-Microcalorimetrie
Universität Stuttgart

Pfeiffer, D.
Parallelisierung und Miniaturisierung von Redox- und UV-initiierten Polymerisationen zur Herstellung von nanostrukturierten molekular geprägten Polymeren
Universität Stuttgart

Schäfer, M.
Funktionalisierung von Oberflächen mittels Acrylsäure über Niederdruckplasmaverfahren
Universität Stuttgart

Beiträge in Büchern Books and reports

Borchers, K., Hiller, E., Weber, A., Rupp, S., Tovar, G. E. M. **NANOCYTES™-based protein-biochip: Mass-sensing device for diagnostic purposes**

Technische Systeme für Biotechnologie und Umwelt, Seiten 155-161, ISBN-10 3-00-018621-2
Vorgestellt auf dem Heiligenstädter Kolloquium, Heiligenstadt, 25.-27. September 2006

Haupt, M., Barz, J., Vohrer, U., Oehr, C. **Niederdruckplasmaprozesse zur gezielten Funktionalisierung von Grenz- und Oberflächen**
Jahrbuch Oberflächentechnik, Band 62, Seiten 149-161, ISBN 3-87480-222-1

Haupt, M., Oehr, C., Ruhfass, R., Schmidt, R. **Entwicklung von Antihafschichten auf Schablonen zur Optimierung von Druckprozessen in der Mikroelektronik**
Elektronische Baugruppen – Aufbau- und Fertigungstechnik – Erfolg durch Innovation, GMM-Fachbericht Band 50, Seite 65, VDE Verlag GmbH, DVS-Verlag GmbH, ISBN 3-8007-2932-6

Müller, M., Oehr, C. **Plasmaoberflächenbehandlungen von Hohlfasermembranen für die Blutwäsche**
28. Ulmer Gespräch, Berichtsband: Verschleißbeständige Oberflächen für Verkehrstechnik, Maschinenbau und Medizintechnik, Leuze Verlag, Seiten 139-144, ISBN 3-87480-226-4

Beiträge in Fachzeitschriften Journal papers, reviews

Anadere, I., Mertsching, H. (2006) **GMP-Herstellung erfolgreich outsourcen**
BIOforum 2: 2-4

Barz, J., Haupt, M., Pusch, K., Weimer, M., Oehr, C. (2006) **Influence of fluorocarbon plasma polymer films on the growth of primary human fibroblasts**
PPP Plasma Processes and Polymers 3: 540-552

Biancosino, C., Zardo, P., Walles, T., Wildfang, I., Macchiarini, P., Mertsching, H. (2006) **Generation of a bioartificial fibromuscular tissue with autoregenerative capacities for surgical reconstruction**
Cytotherapy 8: 178-183

Borchers, K., Hiller, E., Urban, C., Weber, A., Rupp, S., Tovar, G. E. M. (2006) **Nanoparticle-based diagnostic 3D-protein-biochip for *Candida albicans***
PMSE Preprints 95: 1016-1017

Brunner, H. (2006) **Fraunhofer als Transmissionsriemen für Biotech-Unternehmen – Wofür? Was? Wie?**
Sonderausgabe „Biotechnologie 2006“ des GoingPublic Magazins, 94-95

Burger-Kentischer, A., Gobel, H., Kleemann, R., Zerneck, A., Bucala, R., Leng, L., Finkelmeier, D., Geiger, G., Schaefer, H. E., Schober, A., Weber, C., Brunner, H., Rutten, H., Ihling, C., Bernhagen, J. (2006) **Reduction of the aortic inflammatory response in spontaneous atherosclerosis by blockade of macrophage migration inhibitory factor (MIF)**
Atherosclerosis 184(1): 28-38

Caro, J., Wang, H., Schiestel, T., Noack, M., Werth, S. (2006) **Can inorganic membranes compete with organic ones?**
Desalination 199: 365-366

Caro, J., Wang, H., Tablet, C., Kleinert, A., Feldhoff, A., Schiestel, T., Kilgus, M., Kölsch, P., Peter, S. (2006) **Evaluation of hollow fibre perovskite membranes of the type $\text{BaCo}_x\text{Fe}_y\text{Zr}_z\text{O}_{3-\delta}$ in catalytic membrane reactors and in oxygen separators**
Catalysis today 118: 128-135

Caro, J., Werth, S., Kölsch, P., Schiestel, T., Hamel, C., Kleinert, A. (2006) **Catalytic membrane reactor**
Desalination 199: 415-416

Carter, G.W., Rupp, S., Fink, G. R. and Galitski, T. (2006) **Disentangling information flow in the Ras-cAMP signaling network**
Genome Res. 16: 520-526.

Cebotari, S., Lichtenberg, A., Tudorache, I., Hilfiker, A., Mertsching, H., Leyh, R., Breymann, T., Kallenbach, K., Maniuc, I., Batrinac, A., Repin, O., Maliga, O., Ciubotaru, A., Haverich, A. (2006) **Clinical application of tissue engineered human heart valves using autologous progenitor cells**
Circulation 4: 1132-1137

Fehrenbacher, U., Gombert, A., Hartwig, A., Heilmann, A., Houbertz, R., Hying, K., Moseler, M., Posset, U., Schilm, J., Tovar, G. E. M. (2006) **Fraunhofer NANO – Aufbruch in die Nanowelt**
Bunsen-Magazin 5: 121-129

Gepert, V., Kilgus, M., Schiestel, T., Brunner, H., Eigenberger, G., Merten, M., Zhang, C. X., Yuan, Z. S., Liu, N., Wang, S. (2006) **Ceramics supported capillary Pd membranes for hydrogen separation: potentials and present limitations**
Fuel Cells 6: 472-481

Gruber-Traub, C., Weber, A., Dettling, M., Herz, M., Herold, M., Brunner, H., Tovar, G. E. M. (2006) **NANOCYTES-inverse miniemulsion polymerization technology for specific protein recognition**
Polymer Preprints 47: 901-902

Hamel, C., Wang, H., Schiestel, T., Tablet, C., Werth, S., Seidel-Morgenstern, A., Caro, J. (2006) **Experimental and modeling study on dense perovskite hollow fiber membranes for the production of O_2 -enriched air**
AiChE 52: 3118-3125

Haupt, M., Barz, J., Vohrer, U., Hilgers, H., Oehr, C. (2006) **Fluorocarbon nano coatings for specific surface functionalization**
NanoS 01: 23-29

Hauser, N.C., Martinez, R., Jacob, A., Rupp, S., Hoheisel, J.D., Matysiak, S. (2006) **Utilising the left-helical conformation of L-DNA for analysing different marker types on a single universal microarray platform**
Nucleic Acids Research 34(18): 5101-11

Herold, M., Hakanson, M., Brunner, H., Tovar, G. E. M. (2006) **Modular surfmers with activated ester function – A colloidal tool for the preparation of bioconjugative nanoparticles**
Progress in Colloid and Polymer Science 133: 30-34

Herold, M., Mueller, E., Dettling, M., Weber, A., Brunner, H., Tovar, G. E. M. (2006) **A detailed investigation of co-polymerization kinetics and particle formation of nanoscopic poly (EGDMA-co-MAA) by miniemulsion polymerization**
Polymer Preprints 47: 835-836

Jacoby, B., Bock, W., Haupt, M., Hilgers, H., Koparski, M., Molter, J., Oehr, C., Rühle, T., Wahl, M. (2006) **Abscheidung, Charakterisierung und Anwendung von Plasma-Polymeren auf HMDSO-Basis**
VIP Vakuum in Forschung und Praxis 18: 12-18

Kilgus, M., Gepert, V., Dinges, N., Merten, C., Eigenberger, G., Schiestel, T. (2006) **Palladium coated ceramic hollow fibre membranes for hydrogen separation**
Desalination 200: 95-96

- Kilgus, M., Wang, H., Werth, S., Caro, J., Schiestel, T. (2006)
Dense perovskite hollow fibre membranes
Desalination 199: 355-356
- Kleinert, A., Schiestel, T., Feldhoff, A., Caro, J. (2006)
Novel hollow fibre membrane reactor for the partial oxidation of methane
Catalysis today 118: 44-51
- Leyh, R., Wilhelmi, M., Rebe, P., Ciboutari, S., Haverich, A., Mertsching, H. (2006)
Tissue engineering of viable pulmonary arteries for surgical correction of congenital heart defects
Ann Thorac Surg. 81: 1466-1470
- Lindemann, E., Rupp, S., Sohn, K. (2006)
Universelles Verfahren für die Genexpressionsanalyse
Biospektrum 6: 636-637
- Mathuraiveeran, T., Roeloffs, K., Senftleben, D., Schiestel, T. (2006)
Proton conducting composite membranes with low ethanol crossover for DEFC
Desalination 200: 662-663
- Oehr, C.
Biokompatible und antibakterielle Beschichtungen auf polymeren Werkstoffen
Galvanotechnik 6: 1387-1391
- Sciaratta, V., Sohn K., Burger-Kentischer A., Brunner H., Oehr C. (2006)
Controlled cell attachment, using plasma deposited polymer microstructures: a novel study of cells-substrate interactions
Plasma Process. Polym. 3: 532-539
- Sezgin, S., Weber, A., Herold, M., Gruber-Traub, C., Brunner, H., Tovar, G. E. M. (2006)
Kinetic and thermodynamic behaviour of recognition processes employing nano-spherical L-boc-phenylalanine anilide molecularly imprinted poly (MAA-co-EGDMA) monoliths
Polymer Preprints 47: 860-861
- Sohn, K., Schwenk, J., Urban, C., Lechner, J., Schweikert, M., Rupp, S. (2006)
Getting in touch with *Candida albicans*: the cell wall of a fungal pathogen
Curr Drug Targets 7: 505-512
- Sohn, K., Senyürek, I., Fertey, J., Königsdorfer, A., Joffroy, J., Hauser, N., Zelt, Z., Brunner, H., Rupp, S. (2006)
An *in vitro*-assay to study the transcriptional response during adherence of *Candida albicans* to different human epithelia
FEMS Yeast Research 6 (7): 1085-93
- Vohrer, U., Kaiser, M., Lommatzsch, U. (2006)
Feinstreinigung – nur sauber oder wirklich rein?
mo metalloberfläche 60: 37-40
- Wang, H., Kölsch, P., Schiestel, T., Werth, S., Caro, J. (2006)
Production of high-purity oxygen by perovskite hollow fiber membranes swept with steam
Journal of Membrane Science 284: 5
- Wang, H., Tablet, C., Schiestel, T., Caro, J. (2006)
Hollow fiber membrane reactors for the oxidative activation of ethane
Catalysis today 118: 98-103
- Wang, H., Tablet, P.C., Schiestel, T., Werth, S., Caro, J. (2006)
Partial oxidation of methane to syngas in a perovskite hollow fiber membrane reactor
Cat. Com. 7: 907-912
- Weber, A., Gruber-Traub, C., Herold, M., Borchers, K., Tovar, G. E. M. (2006)
Biomimetic nanoparticles – concept, design and application in biotechnology and biomedicine
NanoS 2: 20-27
- Yaw Sun, Schiestel, T., Chaumette, C. (2006)
Surface modified metal membrane for membrane contactor application
Desalination 200: 449-450
- Zech, T., Sternad, W., Trösch, W. (2006)
Postrojenje sa membranskim bioreaktorom u naselju Heidelberg-Neurott kao primer modernog polu-decentralizovanog tretmana otpadnih voda (Membrane Bioreactor Plant Heidelberg-Neurott as an example for modern semi-decentralized waste water treatment)
kvalitet voda 4
- Poster**
Poster presentations
- Borchers, K., Hiller, E., Urban, C., Weber, A., Rupp, S., Tovar, G. E. M.
Nanoparticle-based protein-biochip: A new tool for *Candida* diagnosis,
Statusseminar Chiptechnologie, 2.-3. Februar 2006, Frankfurt am Main
- Borchers, K., Hiller, E., Urban, C., Weber, A., Rupp, S., Tovar, G. E. M.
Nanoparticle-based protein-biochip: A new tool for *Candida* diagnosis,
NanoMed, 16.-17. Februar 2006, Berlin
- Brenner, M., Hansmann, J., Weimer, M., Brunner, H., Mertsching, H.
***In vitro* three-dimensional tubular trachea-model,**
BioStar 2006, 9.-11. Oktober 2006, Stuttgart
- Burger-Kentischer, A., Finkelaier, D., Kleymann, G., Wiesmüller, K. H., Rupp, S.
Screening for novel antifungal compounds using a HTS activity-selectivity assay,
ChemBioNet, 11.-12. Dezember 2006, Frankfurt am Main
- Gose, T., Lehmann, M., Brunner, H., Tovar, G. E. M.
News on the development of composite membrane absorbers using molecularly imprinted nanospheres as a selective phase,
MIP2006, 4th International Workshop on Molecular Imprinting, 10.-14. September 2006, Cardiff, UK
- Hansmann, J.
Bioreactor for use in vascular tissue engineering,
BioStar 2006, 9.-11. Oktober 2006, Stuttgart
- Haupt, M., Barz, J., Baier, M., Oehr, C.
Electron-spin-resonance: A tool to study radicals in plasma polymers,
PSE 2006, 11.-15. September 2006, Garmisch-Partenkirchen
- Herold, M., Dettling, M., Brunner, H., Tovar, G. E. M.
Polymer nanoparticles with optimized activated ester surfaces for protein immobilization,
94. Bunsen Kolloquium, Protein Adsorption at Interfaces, 6.-7. März 2006, Bayreuth
- Herold, M., Dettling, M., Brunner, H., Tovar, G. E. M.
Polymeric protein receptors with nanoscopic dimensions,
94. Bunsen Kolloquium, Protein Adsorption at Interfaces, 6.-7. März 2006, Bayreuth
- Herold, M., Schiestel, T., Brunner, H., Tovar, G. E. M.
Core-shell nanoparticles with covalently linked TNF for cell signalling investigations,
Particles, 13.-16. Mai 2006, Orlando, USA
- Kilgus, M., Dinges, N., Gepert, V., Merten, C., Eigenberger, G., Schiestel, T.
Palladium coated ceramic hollow fibre membranes for hydrogen separation,
EUROMEMBRANE 2006, 25.-28. September 2006, Giardini Naxos, Italy
- Kilgus, M., Wang, H., Werth, S., Caro, J., Brunner, H., Schiestel, T.
Perowskitische Kapillarmembranen für die Sauerstoffseparation
Hochleistungskeramik, 5.-6. April 2006, Stuttgart
- Koch, S., Mertsching, H.
Characterisation of biological and artificial matrix by Raman spectroscopy,
BioStar 2006, 9.-11. Oktober 2006, Stuttgart
- Lim, Y.S., Schiestel, T., Chaumette, C.
Surface modified metal membrane for membrane contactor application,
EUROMEMBRANE 2006, 25.-28. September 2006, Giardini Naxos, Italy
- Lindemann, E., Rhode, B., Rupp, S., Regenbogen, J., Sohn, K.
A universal system for the global transcriptional analysis of any eukaryotic organism based on high resolution two-dimensional DNA-gelelectrophoresis,
ISPPP, 17.-20. Oktober 2006, Innsbruck, Austria

Linke, K., Schanz, J., Mertsching, H.
A vascularized matrix: scaffold for the development of a vascularized liver cell module,
BioStar 2006, 9.-11. Oktober 2006, Stuttgart

Mathuraiveeran, T., Roelofs, K., Senftleben, D., Schiestel, T.
Proton conducting composite membranes with low ethanol crossover for DEFC,
EUROMEMBRANE 2006, 25.-28. September 2006, Giardini Naxos, Italy

Michaelis, J., Thude, S., Mertsching, H.
Development of a 3D vascularized human tumor model,
BioStar 2006, 9.-11. Oktober 2006, Stuttgart

Mohr, M., Sternad, W., Krischke, W., Trösch, W.
Semi(de)centralized urban water management – challenge and example for industry,
Industrial Water 2006, 6.-8. Februar 2006, Frankfurt am Main

Parrotta, A., Roelofs, K., Chaumette, C., Schiestel, T.
Nanofibres for the development of new filters and for regenerative medicine,
Chemical Nanotechnology Talk VII, 23.-25. Oktober 2006, Frankfurt am Main

Peter, T., Pusch, K., Vohrer, U., Weimer, M., Mertsching, H.
Nanomaterials, cytotoxic or biocompatible?,
BioStar 2006, 9.-11. Oktober 2006, Stuttgart

Röhm, M., Bintintan, I., Rupp, S., Brunner, H., Sohn K.
Molecular characterization of the upstream regulatory sequences of ALS3 and RBE1 that are regulated differentially by EFG1,
ASM Conference »Candida and Candidiasis«, 13.-17. März 2006, Denver, USA

Schanz, J., Walles, T., Mertsching, H.
Generation of a vascularized biomatrix as a scaffold for tissue engineering,
BioStar 2006, 9.-11. Oktober 2006, Stuttgart

Schiestel, T., Kilgus, M., Wang, H., Werth, S., Caro, J.
Perovskite hollow fibre membranes for oxygen separation,
ICIM9, 26.-29. Juni 2006, Lillehammer, Norway

Schmucker, J., Borchers, K., Weber, A., Brunner, H., Tovar, G. E. M.
Innovative microchip-surfaces for fluorescence spectroscopy and affinity-Maldi mass spectrometry proteomics,
BioStar 2006, 9.-11. Oktober 2006, Stuttgart

Schweizer, P., Weimer, M., Borchers, K., Sciaratta, V., Vohrer, U., Oehr, C., Brunner, H., Mertsching, H.
Studies to cell adhesion and cell differentiation by micro -and nanostructured surfaces,
BioStar 2006, 9.-11. Oktober 2006, Stuttgart

Sohn, K., Senyuerek, I., Fertey, J., Königsdorfer, A., Joffroy, C., Hauser, N., Zelt, G., Brunner, H., Rupp, S.
Adaption on the transcriptional level in *Candida albicans* during adhesion onto different human epithelia,
ASM Conference »Candida and Candidiasis«, 13.-17. März 2006, Denver, USA

Thude, S., Koch, S., Rühl, M., Mertsching, H.
Methods for the identification, characterization and isolation of adult stem cells,
BioStar 2006, 9.-11. Oktober 2006, Stuttgart

Urban, C., Xiong, X., Sohn, K., Schröppel, K., Brunner, H., Rupp, S.
The thiol-specific antioxidant-like protein Tsa1p is implicated in oxidative stress response and in cell wall biogenesis in *Candida albicans*,
ASM Conference »Candida and Candidiasis«, 13.-17. März 2006, Denver, USA

Weber, A., Borchers, K., Brunner, H., Tovar, G. E. M.
Functional core-shell nanoparticles and applications in protein-biochip technology,
DECHEMA-Statusseminar Chiptechnologie, 2.-3. Februar 2006, Frankfurt am Main

Weimer, M., Brunner, H., Mertsching, H.
In vitro testing of different substances on a human 3D skin model,
BioStar 2006, 9.-11. Oktober 2006, Stuttgart

Xiong, X.
Highly purified rat tail tendon collagen form triple helices in water,
ISPPP 2006, 26th International Symposium on the Separation of Proteins, Peptides and Polynucleotides, 17.-20. Oktober 2006, Innsbruck, Austria

Vorträge Presentations, lectures

Baier, M., Haupt, M., Barz, J., Oehr, C.
Langmuir probe measurements in polymer depositing plasmas to quantify fundamental plasma parameters,
PSE 2006, 11.-15. September 2006, Garmisch-Partenkirchen

Barz, J., Haupt, M., Busch, K., Weimer, M., Oehr, C.
Interaction of cells with surfaces: A study on fluorocarbon plasma coatings,
PSE 2006, 11.-15. September 2006, Garmisch-Partenkirchen

Borcher, K., Hiller, E., Weber, A., Rupp, S., Tovar, G. E. M.
Nanoparticle-based diagnostic 3D-protein-biochip for *Candida albicans*,
232nd ACS National Meeting, 10.-14. September 2006, San Francisco, USA

Brunner, H.
Zukunftsgestaltung durch interdisziplinäre Forschung für Anwendungen in der Industrie,
Präsentation anlässlich des Besuchs von Minister François Loos, 24. Februar 2006, Staatsministerium Stuttgart

Brunner, H.
Crossing borders as a principle between academics and industry and as an interdisciplinary concept,
BASF Meeting with Professors, 22.-25. Juni 2006, St. Johann

Brunner, H.
Nanomaterials in biotechnology, Meeting des Subcommittee »Bio-medicals« des Korean-German Industrial Technology Cooperation Committee,
31. Oktober 2006, Seoul, Korea

Brunner, H.
Interfacial research in biotechnology and biomedicine,
Workshop »Fraunhofer Life Sciences Alliance – from Applied Research to Industry«, BMBF-Veranstaltung »Korea und Deutschland – Partner in Forschung und Entwicklung«, 1. November 2006, Seoul, Korea

- Brunner, H., Mertsching, H.
Overview of IGB research and development – Tissue engineering in cosmetic and pharmaceutical use,
Initiative Symposium Fraunhofer IGB – Pusan National University, 30. Oktober 2006, Seoul, Korea
- Brunner, H., Schmid-Staiger, U., Trösch, W.
Neue Ansätze in der Stoffproduktion mit Mikroalgen,
2. Leibniz-Konferenz »Solarzeitalter 2006«, 11.-13. Mai 2006, Lichtenwalde
- Brunner, H., Tovar, G. E. M.
NanoBioTechnologie – Der Natur auf der Spur,
TELI-Treff der Wissenschaftsjournalisten, 21. September 2006, Stuttgart
- Caro, J., Schomäcker, R., Schiestel, T., Voigt, I.
Development and testing of novel ceramic membranes and membrane reactors in catalysis,
ACHEMA 2006, 15.-19. Mai 2006, Frankfurt am Main
- Caro, J., Wang, H., Schiestel, T., Noack, M., Dittmeyer, R., Werth, S.
Oxygen and hydrogen separation using perovskite hollow fiber and zeolite membranes in comparison with organic membranes,
ICIM9, 26.-29. Juni 2006, Lillehammer, Norway
- Caro, J., Wang, H., Schiestel, T., Noack, M., Werth, S.
Can inorganic membranes compete with organic ones?,
EUROMEMBRANE 2006, 25.-28. September 2006, Giardini Naxos, Italy
- Caro, J., Werth, S., Kölsch, P., Schiestel, T., Hamel, C., Kleinert, A.
Catalytic membrane reactor,
EUROMEMBRANE 2006, 25.-28. September 2006, Giardini Naxos, Italy
- Cremers, C., Groos, U., Hahn, R., Heinrich, K., Marscheider-Weidemann, F., Oszcipok, M., Schiestel, T., Spies, P., Krausa, M.
Direkt-Ethanol-Brennstoffzelle (DEFC),
f-cell 2006, 26. September 2006, Stuttgart
- Drieschmanns, H.-R., Beck, W., Kerl, A., Schneider, H. W., Brunner, H., Deppisch, R.
Inhibition of PMA induced reactive oxygen species (ROS) by antioxidants,
European Society of Artificial Organs (ESAO), 23. Juni 2006, Umeå, Sweden
- Elkin, B., Müller, M., Oehr, C.
A novel pathway to produce chemically functionalized plasma polymers,
PSE 2006, 11.-15. September 2006, Garmisch-Partenkirchen
- Gruber-Traub, C.
Molekular geprägte Nanopartikel – Auf dem Weg zu künstlichen Antikörpern,
Neue Entwicklungen in der regenerativen Medizin, 23.-24. Juni 2006, Stuttgart
- Gruber-Traub, C., Herold, M., Herz, M., Dettling, M., Tovar, G. E. M., Brunner, H.
NANOCYTES™ – Molecularly imprinted polymeric particles for the specific recognition of proteins and peptides,
MIP2006, 4th International Workshop on Molecular Imprinting, 10.-14. September 2006, Cardiff, UK
- Gruber-Traub, C., Weber, A., Dettling, M., Herz, M., Herold, M., Brunner, H., Tovar, G. E. M.
NANOCYTES™-inverse miniemulsion polymerization technology for specific protein recognition,
ACS, 10.-14. September 2006, San Francisco, USA
- Hauser, N.
Data warehouse for the integrative analysis of transcriptome, proteome and metabolome data,
NiSIS/JCB Spring School, Reverse Engineering in Systems Biology, 4.-5. Juni 2006, Jena
- Hernandez Barbado, R.
Differential gene expression profile of *C. albicans* during the early stage of adhesion to with human epithelial models,
First Can-Train project meeting, 30. März - 2. April 2006, Mailand, Italy
- Hernandez Barbado, R.
Response of *C. albicans* during adhesion and invasion of different human epithelia,
16th Congress of the International Society for Human and Animal Micology (ISHAM), 24.-29. Juni 2006, Paris, France
- Hernandez Barbado, R.
Proteomic and genomic characterization of the effect of nitrosative stress in *Candida albicans*,
Summer School »Proteomic Basics«: Exploring the diversity of Proteins, 13.-19. August 2006, Brixen-Bressanone, Italy
- Hernandez Barbado, R.
Integrated proteomic and genomic strategies for the study of *C. albicans* during the invasion of different epithelia model,
Crete Can Train-Galar Fungail 2 meeting, 13.-17. September 2006, Kreta, Greece
- Hernandez Barbado, R.
Host-Pathogen-Interaction of *C. albicans* using human epithelial models (Adhesion and invasion assays using different mutant strains. Histology)
Organization of the training course in the CanTrain network about in vitro host pathogen interactions (basic course), 5.-9. Dezember 2006, Stuttgart
- Herold, M.
Biomimetic interfaces on particles and plane substrates,
LPAB, 21.-27. Oktober 2006, Lund, Sweden
- Herold, M., Gruber, C., Weber, A., Dettling, M., Sezgin, S., Tovar, G. E. M., Brunner, H.
Molecular imprinted nanoparticles for analytical and preparative separation of amino acid derivatives,
Particles, 13.-16. Mai 2006, Orlando, USA
- Herold, M., Hakanson, M., Brunner, H., Tovar, G. E. M.
Novel nanoparticles with activated ester surface prepared by emulsion polymerization of polymerizable surfactants,
Particles, 13.-16. Mai 2006, Orlando, USA
- Herold, M., Müller, E., Tovar, G. E. M.
Recent results in molecular imprinting: Kinetics in mini-emulsion polymerization,
GSS 3, 17.-18. Februar 2006, Dortmund
- Kilgus, M., Wang, H., Werth, S., Caro, J., Schiestel, T.
Dense perovskite hollow fibre membranes,
EUROMEMBRANE 2006, 25.-28. September 2006, Giardini Naxos, Italy
- Mertsching, H.
Nanoparticle systems,
ESAO Winter School 2006, 26.-28. Januar 2006, Kitzbühel, Austria
- Mertsching, H.
Tissue engineering of vascularized tissue and organs,
German Connective Tissue Society – Annual Meeting 2006, 11. März 2006, Universitätsklinikum Tübingen
- Mertsching, H.
Vascularization by acellular vessel scaffolds,
Cellular Aspects of Tissue Engineering – EU, 23. März 2006, Ludwig-Boltzmann-Institut, Wien, Austria
- Mertsching, H.
Development of vascularized human 3 test systems and transplants,
Dutch Polymer Institute, Abteilungsseminar, 29. März 2006, Eindhoven University of Technology, Netherlands
- Mertsching, H.
Design of biomaterial interfaces for regenerative medicine,
1st Sino-German Workshop on Regenerative Medicine – BMBF-Delegation, 1.-5. April 2006, Peking, China
- Mertsching, H.
Antibacterial coating of tracheal stents,
15. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie, 27.-29. April 2006, Weimar
- Mertsching, H.
Modified surfaces and culture conditions to optimise adult stem cell adhesion, proliferation differentiation and function,
BioStar 2006, 9.-11. Oktober 2006, Stuttgart

- Mertsching, H.
**Entwicklung einer vaskularisier-
ten Trägerstruktur – der Weg
von Laborexperimenten bis zur
Anwendung,**
Ethicon GmbH, 14. November 2006,
Norderstedt
- Mertsching, H.
**Entwicklung einer vaskularisier-
ten Trägerstruktur – der Weg von
ersten Laborexperimenten bis zur
klinischen Anwendung,**
Deutsche Gesellschaft für Regenera-
tive Medizin – Herbsttagung,
1. Dezember 2006, Berlin
- Mertsching, H., Weimer, M.,
Brunner, H.
**In vitro human model for
tumor target screening in
cancer research,**
NSTI Nanotech 2006, 7.-11. Mai
2006, Boston, USA
- Mohr, M.
**Wasserhaus Knittlingen: Semi-
dezentrale Technik in einem
Neubaugebiet,**
11. Kolloquium zur kommunalen
Abwasser- und Abfallbehandlung,
5. April 2006, Stuttgart
- Mohr, M.
**Experiences on design of municip-
al wastewater treatment plants,**
Water Workshop, 7. September
2006, Novi Sad, Serbia
- Oehr, C.
**Oberflächen und Materialien
durch den Einsatz von Nano-
technologie optimieren,**
Intensiv-Seminar »1x1 der Nano-
technologie« gemeinsam mit dem
Materials and Surfaces Training
Institut MSTI, 14.-15. Februar 2006,
Würzburg
- Oehr, C.
**Zukünftige Anwendungen
moderner Beschichtungs-
technologie,**
Medizintechnik der Zukunft –
Zukunft der Medizintechnik,
22. März 2006, Stuttgart
- Oehr, C.
**Oberflächen und Materialien
durch den Einsatz von Nano-
technologie optimieren,**
Intensiv-Seminar »1x1 der Nano-
technologie« gemeinsam mit dem
Materials and Surfaces Training
Institut MSTI, 19.-20. April 2006,
Dresden
- Oehr, C.
**Biomedical application of thin
film deposited by plasma poly-
merisation,**
49th Annual SVC Technical
Conference, 22.-27. April 2006,
Washington D.C., USA
- Oehr, C.
**Plasma technology – A versatile
tool for nanotechnological
application,**
NanoTrends, 4th MSTI Nanotechno-
logy and Business Congress &
Exhibition, 8.-10. Mai 2006,
Potsdam
- Oehr, C.
**Oberflächenbehandlung in der
Medizintechnik,**
Fachhochschule Kaiserslautern,
Fachbereich Informatik und
Mikrosystemtechnik, 30. Juni 2006,
Zweibrücken
- Oehr, C.
**Invited lecture in tutorial session:
Plasma treatment of polymers/
biopolymers,**
PSE 2006, 11.-15. September 2006,
Garmisch-Partenkirchen
- Oehr, C.
**Tailored interfaces for biomedical
application generated by plasma
techniques,**
BioStar 2006, 9.-11. Oktober 2006,
Stuttgart
- Oehr, C.
**Deposition of ultrathin films
by plasma polymerisation,**
DGVT, 13. Oktober 2006, Darmstadt
- Oehr, C.
**Life taylor-made materials for in-
teraction with biological systems,**
Workshop »Materials for a Better
Life«, 22.-24. Oktober 2006,
Lissabon, Portugal
- Oehr, C.
**Plasma polymerized thin films
for biomedical use,**
1er Workshop ITAV »Ingénierie des
surfaces à l'interface Matériaux/
Vivant«,
27. Oktober 2006, Toulouse, France
- Oehr, C.
**Plasma polymerized thin films for
tailored interaction with human
blood and cells,**
AVS 53rd Int. Symp. & Exhibition,
13.-17. November 2006,
San Francisco, USA
- Oehr, C.
**New technologies for industry
and health: Nanofunctionalisation
for biomedical application,**
Ukrainian-German Symposium on
Nanobiotechnology, 14.-15.
Dezember 2006, Kiev, Ukraina
- Rupp, S.
Molecular Biotechnology,
EURESFUN Meeting, 13. Januar
2006, Lausanne, Switzerland
- Rupp, S.
**EU-CRAFT project »Purestream:
Production of biosensors for
recombinant proteins«,**
2nd Glycan Forum, 27 Januar 2006,
Berlin
- Rupp, S.
Enzyme screening systems,
Qiagen, 6. März 2006, Hilden
- Rupp, S.
**Screening center for undiscov-
ered microbial enzymes,**
Fraunhofer Working Lunch
Biotechnology, 7. April 2006,
Brüssel, Belgium
- Rupp, S.
**From DNA microarrays to
industrial biotechnology,**
Workshop, 19. Mai 2006, Dalian,
China
- Rupp, S.
Molecular Biotechnology,
IGB-PNU Inauguration workshop,
15.-26. Mai 2006, Busan, Korea
- Rupp, S.
**Cell wall proteomics of *Candida
albicans*,**
ISHAM, Applications of proteomics
and metabolomics, 28. Juni 2006,
Paris, France
- Rupp, S.
**Mikroarraytechnologien und
Anwendung für die klinische
Diagnostik,**
Universitätsklinikum, 24. August
2006, Lübeck
- Rupp, S.
**Zellwanddynamik von *Candida
albicans* und Wirt-Pathogen
Interaktion,**
DMykG Jahrestagung, 7. September
2006, Innsbruck
- Rupp, S.
**Host-pathogen interaction and
cell wall dynamics in *C. albicans*,**
DGHM Jahrestagung, 2. Oktober
2006, Würzburg
- Rupp, S.
**Molecular biotechnology for
diagnostics, pharma and fine
chemicals,**
Fraunhofer IGB – PNU Initiative
Symposium, 30. Oktober 2006,
Seoul, Korea
- Rupp, S.
Promising collaboration model '2+2',
Fraunhofer IGB – PNU Initiative
Symposium, 30. Oktober 2006,
Seoul, Korea
- Rupp, S.
Latex associated allergens,
Biotechnology Research Institute for
Estate Crops, 3. November 2006,
Bogor, Indonesia
- Rupp, S.
**SNP-chip for detection of fungal
resistance,**
EURESFUN Meeting, 14. Dezember
2006, Villars, Switzerland
- Schanz, J.
**Vaskularisiertes Trägersystem für
in vitro Testsysteme,**
13. Heiligenstädter Kolloquium
»Technische Systeme für Biotechno-
logie und Umwelt«, 25.-27.
September 2006, Heiligenstadt
- Sezgin, S., Weber, A., Herold, M.,
Gruber-Traub, C., Brunner, H.,
Tovar, G. E. M.
**Kinetic and thermodynamic be-
haviour of recognition processes
employing nano-spherical L-boc-
phenylalanine anilide molecularly
imprinted poly(MAA-co-EGDMA)
monoliths,**
American Chemical Society, 232nd
National Meeting & Exposition,
10.-14. September 2006,
San Francisco, USA
- Sohn, K.
**Adaption on the transcriptional
level in *Candida albicans* during
adhesion onto different human
epithelia,**
ASM Conference »Candida and
Candidiasis«, 13.-17. März 2006,
Denver, USA
- Sohn, K.
**An in vitro assay to study the
transcriptional response during
adherence of *Candida albicans*
to different human epithelia,**
Kolloquium »Colonisation and
infection by human-pathogenic
fungi«, 26.-27. Oktober 2006, Jena

Sternad, W., Kempfer-Regel, B.
Hochlastfaulung mit Mikrofiltration: Erste Umsetzung in den technischen Maßstab auf der Kläranlage Tauberbischofsheim, 11. Kolloquium zur kommunalen Abwasser- und Abfallbehandlung, 5. April 2006, Stuttgart

Sternad, W., Zech, T.
Anwendungen des Rotations-scheibenfilters in der Abwasserreinigung, 20. Karlsruher Flockungstage: Abwasserproblemstoffe – Erfahrungen mit neuen Produkten und Technologien, 21.-22. November 2006, Karlsruhe

Sternad, W., Zech, T.
Anaerobe kommunale Abwasserreinigung – Chancen zur Kostenreduzierung?, 2. Münchner Abwassertag, 19. Oktober 2006, München

Tovar, G. E. M.
Molecularly recognizing polymer nanospheres as artificial receptors for molecular selection processes, MPI for Polymer Research, 18. Juli 2006, Mainz

Tovar, G. E. M.
NANOCYTES™ – Core-shell nanoparticles as support and activator for biomedically active proteins, NanoEurope, Medical Devices, 12. September 2006, Sankt Gallen, Switzerland

Tovar, G. E. M.
Biomimetic nanoparticles – concept, design and applications in biotechnology and biomedicine, BioStar 2006, 9.-11. Oktober 2006, Stuttgart

Tovar, G. E. M.
Molecularly recognizing nanoparticles carrying biological or fully synthetic binding sites for applications in biomedicine and biotechnology, Bioinspired synthesis and materials – from organic templates to functional nanoscale structures, 11.-14. Oktober 2006, Schloß Ringberg

Tovar, G. E. M., Gruber-Traub, C., Herold, M., Weber, A., Dettling, M., Sezgin, S., Brunner, H.
Nanoscale artificial molecular receptors for use in suspensions, coatings or membranes – molecularly imprinted polymer nanospheres, Synthesis and Assembly, Symposium W: Colloidal Materials – Synthesis, structure and applications, 19. April 2006, San Francisco, USA

Tovar, G. E. M., Schiestel, T., Bryde, S., Weber, A., Herold, M., Gruber-Traub, C., Grunwald, I., Scheurich, P., Pfitzenmaier, K., Brunner, H.
NANOCYTES™: Nanostructured core-shell particles for use in biotechnology, e.g. for initiation of programmed cell death, Cancer Nanotech Conference 2006, Detecting and Treating Cancer, 17.-18. Mai 2006, Paris, France

Tovar, G. E. M., Weber, A., Borchers, K., Brunner, H.
NANOCYTES™-Microarrays: Protein micro-array technology based on functionalized core-shell nanoparticles, Microarray and Microfluidics Fundamentals, Symposium V: Structure and Dynamics of Charged Macromolecules at Solid-liquid Interfaces MRS Spring Meeting, 19. April 2006, San Francisco, USA

Trick, I., Sternad, W.
Angepasste Lösungen für Kläranlagen in Südamerika, 11. Kolloquium zur kommunalen Abwasser- und Abfallbehandlung, 5. April 2006, Stuttgart

Trösch, W.
Sustainable semi-central urban water management, Vier Motoren Treffen, 14.-18. Januar 2006, Rabat, Morocco

Trösch, W.
Anaerobe Reinigung kommunaler Abwässer, DECHEMA Arbeitsausschuss »Umweltbiotechnologie«, 1. Februar 2006, Frankfurt am Main

Trösch, W.
Anaerobe Abwasserreinigung mit Phosphor- und Ammonium-Rückgewinnung, 11. Kolloquium zur kommunalen Abwasser- und Abfallbehandlung, 5. April 2006, Stuttgart

Trösch, W.
Urban Water Management, University of South Carolina, 10. April 2006, South Carolina, USA

Trösch, W.
Möglichkeiten der Umweltbiotechnologie mit Schwerpunkt Dezentrales Urbanes Abwasser- und Wassermanagement, Fraunhofer-Verbundpräsentation Life Sciences, 28. April 2006, Moskau, Russia

Trösch, W.
Urban Water Management, Water Workshop, 7. September 2006, Novi Sad, Serbia

Trösch, W.
Stoffliche und energetische Nutzung von Biomasse, Abfalltage Baden-Württemberg, 26.-27. September 2006, Stuttgart

Trösch, W.
DEUS 21 (Dezentrale Urbane Infrastruktursysteme), Knittlingen, DWA-BMZ-GTZ Symposium - Neue Sanitärkonzepte ecosan, 26.-27. Oktober 2006, Eschborn

Trösch, W., Mohr, M.
Semidezentrale Infrastruktur in Knittlingen, Neubaugebiet »Am Römerweg«, 1. Aachener Kongress Dezentrale Infrastruktur, 17.-18. Oktober 2006, Aachen

Vohrer, U.
Infrarot-Spektroskopie (FTIR/ATR/DRIFT/Mikroskopie), OTTI Fachforum Moderne Oberflächenanalytik in der Praxis, 31. Mai - 1. Juni 2006, Regensburg

Vohrer, U.
Oberflächenanalytik – Spurensuche zur Qualitätskontrolle, Fachforum der Parts2Clean-Messe, 7.-9. November 2006, Friedrichshafen

Vohrer, U., Zschörper, N. P., Köhne, Y., Langowski, S., Oehr, C.
Plasma modification of carbon nanotubes and bucky papers, PSE 2006, 11.-15. September 2006, Garmisch-Partenkirchen

Wang, H., Schiesel, T., Tablet, C., Caro, J.
Preparation of ceramic hollow fiber membranes for oxygen production and conversion of methane, ICIM9, 26.-29. Juni 2006, Lillehammer, Norway

Weber, A.
NANOCYTES® – Intelligente Zwerge für die Biomedizin, Hannover Messe Industrie, 24. April 2006, Hannover

Weber, A.
NANOCYTES® – Intelligente Zwerge für die Biomedizin, 2. Symposium Neue Methoden in der regenerativen Medizin, 23. Juni 2006, Stuttgart

Weber, A., Borchers, K., Hiller, E., Rupp, S., Tovar, G. E. M.
NANOCYTES™ – based biotechnology: tool for diagnostic purposes, Technologieforum Diagnostik, 27.-28. November 2006, Frankfurt am Main

Weber, A., Scheurich, P., Pfitzenmaier, K., Brunner, H., Tovar, G. E. M.
NANOCYTES™ – Protein-functionalized core-shell nanoparticles for cellmimetic signalling, Synthesis V, Symposium W: Colloidal Materials – Synthesis, Structure and Applications, 19. April 2006, San Francisco, USA

Weber, J., Zech, T.
Membrankläranlage Heidelberg-Neurott: Planung, Bau und Betrieb, 20. Karlsruher Flockungstage: Abwasserproblemstoffe – Erfahrungen mit neuen Produkten und Technologien, 21.-22. November 2006, Karlsruhe

Weimer, M.
Generation of a biological scaffold with functional blood vessels, Biomaterials 2006, 5.-8. September 2006, Essen

Weimer, M., Mertsching, H., Brunner, H.
In vitro testing of the penetration and permeation of nanomaterials on an artificial human skin model, NSTI Nanotech 2006, 7.-11. Mai 2006, Boston, USA

Zech, T.

Moderne semidezentrale Abwasserreinigung: In Heidelberg-Neurott erfolgreich gestartet,

11. Kolloquium zur kommunalen Abwasser- und Abfallbehandlung, 5. April 2006, Stuttgart

Zech, T.

Anwendungen des Rotations-scheibenfilters mit keramischen Membranscheiben in der Abwasserreinigung,

AK Keramische Membranen der DKG/DGM, 9. November 2006, Frankfurt am Main

Zech, T., Sternad, W., Trösch, W.

Membrane filtration based waste water treatment,

Industrial Water 2006, 6.-8. Februar 2006, Frankfurt am Main



Namensgeber der als gemeinnützig anerkannten Fraunhofer-Gesellschaft ist der Münchner Gelehrte Joseph von Fraunhofer (1787-1826), der als Forscher, Erfinder und Unternehmer gleichermaßen erfolgreich war. *The Fraunhofer-Gesellschaft is a recognized non-profit organization which takes its name from Joseph von Fraunhofer (1787-1826), the illustrious Munich researcher, inventor and entrepreneur.*

Research of practical utility lies at the heart of all activities pursued by the Fraunhofer-Gesellschaft. Founded in 1949, the research organization undertakes applied research that drives economic development and serves the wider benefit of society. Its services are solicited by customers and contractual partners in industry, the service sector and public administration. The organization also accepts commissions from German federal and Länder ministries and government departments to participate in future-oriented research projects with the aim of finding innovative solutions to issues concerning the industrial economy and society in general.

Applied research has a knock-on effect that extends beyond the direct benefits perceived by the customer: Through their research and development work, the Fraunhofer Institutes help to reinforce the competitive strength of the economy in their local region, and throughout Germany and Europe. They do so by promoting innovation, accelerating technological progress, improving the acceptance of new technologies, and not least by disseminating their knowledge and helping to train the urgently needed future generation of scientists and engineers.

As an employer, the Fraunhofer-Gesellschaft offers its staff the opportunity to develop the professional and personal skills that will allow them to take up positions of responsibility within their institute, in other scientific domains, in industry and in society. Students working at the Fraunhofer Institutes have excellent prospects of starting and developing a career in industry by virtue of the practical training and experience they have acquired.

At present, the Fraunhofer-Gesellschaft maintains more than 80 research units, including 56 Fraunhofer Institutes, at 40 different locations in Germany. The majority of the 12,500 staff are qualified scientists and engineers, who work with an annual research budget of 1.2 billion euros. Of this sum, more than 1 billion euros is generated through contract research. Two thirds of the Fraunhofer-Gesellschaft's contract research revenue is derived from contracts with industry and from publicly financed research projects. Only one third is contributed by the German federal and Länder governments in the form of institutional funding, enabling the institutes to work ahead on solutions to problems that will not become acutely relevant to industry and society until five or ten years from now.

Affiliated research centers and representative offices in Europe, the USA and Asia provide contact with the regions of greatest importance to present and future scientific progress and economic development.

**Would you like further information?
We will be happy to inform you!**

Please feel free to call us or mark the corresponding section on this form, and send us – or fax us – a copy of this page.

**Fraunhofer-Institut für
Grenzflächen- und
Bioverfahrenstechnik IGB**
Marketing, PR
Melani Djokic
Nobelstraße 12
70569 Stuttgart
Germany

To order publications

Tel.: +49(0)7 11/9 70-41 55
Fax: +49(0)7 11/9 70-42 00
info@igb.fraunhofer.de

www.igb.fraunhofer.de

Periodicals

- └ Jahresbericht/Annual Report 2006/2007
- └ CD Jahresbericht 2005/
Biennial Report 2004/2005

Brochures

- └ Fraunhofer IGB Short Profile:
Research fields and contacts

Product information on

- └ Functional interfaces for industry
and medicine
- └ Tissue engineering for medical
technology, diagnostics, drug
development, and individualized
therapy
- └ Molecular biotechnology for
pharma and diagnostics
- └ Industrial/White biotechnology
- └ Sustainable bioprocess engineering
for industry, urban infra-
structure, and the environment

Sender

Name, First Name, Titel

Company

Department

Street/P.O. Box

City, ZIP Code /Postal Code

State, Country

Phone

Fax

E-Mail

*Further publications are available in
German only. See back.*

Wünschen Sie weitere Informationen? Wir informieren Sie gern!

Bitte markieren Sie auf diesem Blatt die entsprechenden Felder und senden Sie es per Fax oder Post an:

Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB
Marketing, PR
Melani Djokic
Nobelstraße 12
70569 Stuttgart

Tel.: +49 (0) 7 11 / 9 70-41 55
Fax: +49 (0) 7 11 / 9 70-42 00
info@igb.fraunhofer.de

www.igb.fraunhofer.de

Periodika

- Jahresbericht/Annual Report 2006/2007
- Jahresbericht 2005
- CD Jahresbericht 2005/
Biennial Report 2004/2005

Broschüren

- Fraunhofer IGB-Kurzprofil
Arbeitsgebiete und
Ansprechpartner
- Broschüre
Spezielle Service-Analytik
- Broschüre
Oberflächenanalytik
- Broschüre
Weiße Biotechnologie
für die Chemieindustrie

Produktblätter zu den Geschäftsfeldern

- Funktionale Grenzflächen für
Technik und Medizin
- Tissue Engineering für
Medizintechnik, Diagnostik,
Medikamentenentwicklung
und individuelle Therapie
- Molekulare Biotechnologie
für Pharma und Diagnostik
- Industrielle/Weiße Biotechnologie
- Nachhaltige Bioverfahrenstechnik
für Industrie, urbane Infrastruktur
und Umwelt

Absender/in

Name, Vorname, Titel

Firma

Abteilung

Straße

PLZ, Ort

Telefon

Telefax

E-Mail

Impressum

Editorial notes

Herausgeber / A publication of the

Fraunhofer-Institut für
Grenzflächen- und
Bioverfahrenstechnik IGB
Nobelstrasse 12
70569 Stuttgart
Germany

Redaktion und Koordination / Editorial Team

Melani Djokic
Dr. Claudia Vorbeck (verantwortlich/editor-in-chief)

Layout, DTP, Produktion

MABOE werbung design publishing
www.maboe.de

Übersetzungen / Translations

Fraunhofer IGB
Dorothy Gordon, Ottobrunn
RWS Group – Translation Division, Munich/London

Bildquellen

Frank Kleinbach, Stuttgart:

Portrait Prof. Brunner, Seite 2
Portraits Dr. Oehr, Dr. Rupp, Frau Krieg,
Seiten 14, 15
Portrait Dr. Oehr, Seite 20
Rotationsscheibenfilter Heidelberg-Neurott,
Seite 78

Bernd Müller, Augsburg:

Mikrostrukturierte Folie, Seiten 6, 26

Volker Steger, München:

MALDI-Spotter, Titel
Meniskus mit Fraunhofer-IGB-Logo, Seite 4, 5
Pilotanlage zur Algenproduktion, Seite 6, 64
Rotationsscheibenfilter, Seiten 7, 74
MALDI-TOF/TOF-MS, Seite 24
Nanopartikel-Kompositmembran, Seite 39
Pickroboter, Seite 66
Faultürme Kläranlage Leonberg, Seite 77
Photobioreaktor, Seite 77

Alle übrigen Abbildungen

All other photographs and figures

© Fraunhofer IGB/Fraunhofer-Gesellschaft

Kontakt / Contact

Dr. Claudia Vorbeck
Tel.: +49 (0) 7 11 / 9 70-40 31
info@igb.fraunhofer.de

Bei Abdruck ist die Einwilligung
der Redaktion erforderlich.
*Reproduction of any material
is subject to editorial authorization.*

© Fraunhofer IGB/Fraunhofer-Gesellschaft

Stuttgart, Februar 2007

Photo acknowledgments

Frank Kleinbach, Stuttgart:

Portrait Prof. Brunner, page 2
Portraits Dr. Oehr, Dr. Rupp, Mrs. Krieg,
pages 14, 15
Portrait Dr. Oehr, page 20
Rotating disk filter Heidelberg-Neurott,
page 78

Bernd Müller, Augsburg:

Microstructured polymer foil, pages 6, 26

Volker Steger, Munich:

MALDI spotter, cover page
Menisk showing Fraunhofer IGB logo, page 4, 5
Pilot plant for algae production, page 6, 64
Rotating disk filter, pages 7, 74
MALDI-TOF/TOF-MS, page 24
Nanoparticle composite membrane, page 39
Picking robot, page 66
Digestion towers at sewage plant
in Leonberg, page 77
Photobioreactor, page 77

Anfahrt / Directions

By car: From Autobahn A 81 (Heilbronn – Singen) or A 8 (Karlsruhe – München) go to junction "Autobahnkreuz Stuttgart", where you take Autobahn A 831 in the direction of "Stuttgart-Zentrum". Carry straight on for 2 km, then take the "Universität" exit. Turn left into Universitätsstraße, which becomes Nobelstraße. You will reach the Fraunhofer site after about 800 m on the right-hand side.

By train: At Stuttgart main station take city rail (S-Bahn) lines 1 (towards Herrenberg), 2 or 3 (towards the airport/Filderstadt), all departing from platform 101 at the lower level of the station. Get off at "Universität" and take the "Wohngebiet Schranne/Endelbang/Nobelstraße" exit. Follow the "Fraunhofer-Gesellschaft" signs. The walking distance is about 800 m. Alternatively, at "Universität" station you can also take the bus nos. 84 or 92 to "Nobelstraße". From Stuttgart main station you will need a total of about 20 minutes, including walking time of about 10 minutes.

By air: At Stuttgart airport take city rail (S-Bahn) lines 2 or 3 towards "Stuttgart-Vaihingen/Hauptbahnhof". Get off at "Universität", then continue on foot, or take the bus as described above. Taking a taxi from the airport, the distance is about 16 km and travel time is approximately 20 minutes.

Mit dem PKW erreichen Sie uns über die A 81 oder A 8 bis Stuttgarter Kreuz. Dort fahren Sie auf die A 831 in Richtung »Stuttgart Zentrum«. Nehmen Sie die Ausfahrt »Universität« und biegen Sie an der Ampel links ab auf die Universitätsstraße. Hier fahren Sie immer geradeaus, an der Universität vorbei. Nach etwa 600 m (Rechtskurve) geht die Straße in die Nobelstraße über, das Fraunhofer-Institutszentrum liegt etwa 200 m weiter auf der rechten Seite.

Mit der Bahn erreichen Sie uns über Stuttgart Hbf. Von dort mit der S1 Richtung Herrenberg, S2 und S3 Richtung Flughafen, Filderstadt, alle Gleis 101 (»Stuttgart Hbf tief«). An der Haltestelle »Universität« aussteigen, dann in Richtung Wohngebiet »Schranne/Endelbang/Nobelstraße« gehen und den Hinweisschildern »Fraunhofer-Gesellschaft« folgen (ca. 800 m). Alternativ können Sie ab der S-Bahn-Haltestelle »Universität« den Bus (Linie 84, 91 und 92) bis zur Haltestelle »Nobelstraße« nehmen. Dauer ab Hbf: Gesamt ca. 20 Minuten, Fußstrecke ca. 10 Minuten.

Vom Flughafen Stuttgart aus erreichen Sie uns mit der S2 und S3 Richtung »Hauptbahnhof«. An der Haltestelle »Universität« aussteigen, dann wie oben beschrieben. Fahrt mit dem Taxi ca. 16 km, Fahrzeit ca. 20 Minuten.

1

Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB

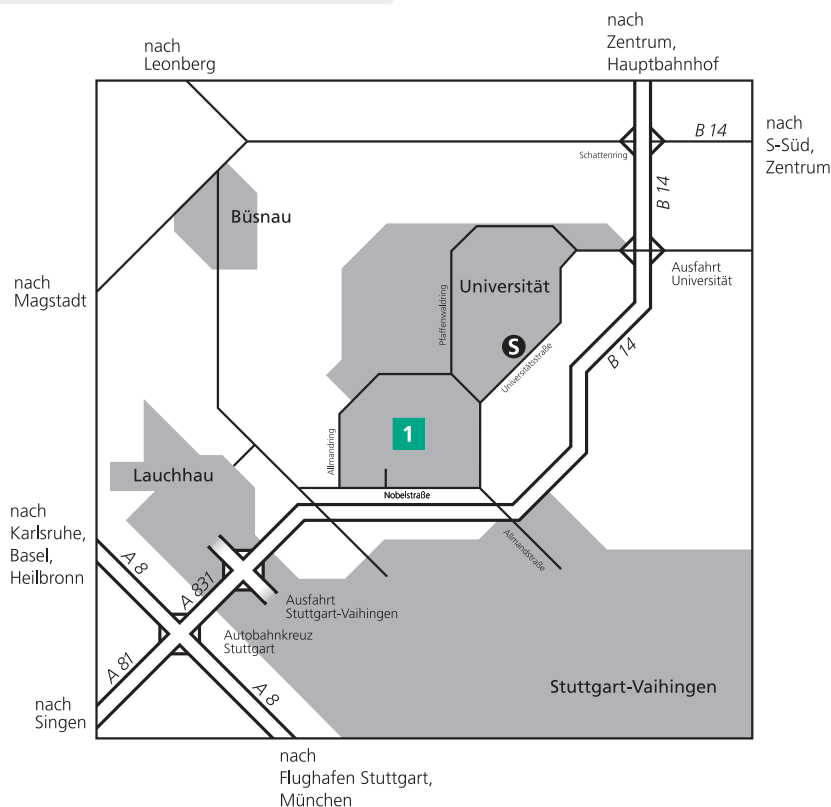
Fraunhofer Institute for Interfacial Engineering and Biotechnology
Nobelstraße 12
70569 Stuttgart
Germany

Tel.: +49(0)7 11/970-4001
Fax: +49(0)7 11/970-4200
info@igb.fraunhofer.de

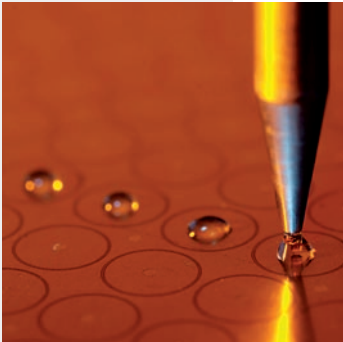
www.igb.fraunhofer.de

Institutsleitung / Director

Prof. Dr. Herwig Brunner
Tel.: +49(0)7 11/970-4000
herwig.brunner@igb.fraunhofer.de



2006 2007



Das MALDI-TOF/TOF-MS am Fraunhofer IGB ist mit einem separaten Spot-Roboter ausgestattet, der Fraktionen von nur wenigen Mikrolitern punktgenau auf das MALDI-Target für die massenspektrometrische Analyse überträgt. Diese als LC-MALDI (*liquid chromatography*) bezeichnete Methode kommt dann zum Einsatz, wenn komplette Proteome massenspektrometrisch untersucht werden. Die Proteine müssen hierbei zuvor mit Kapillarflüssigkeitschromatographie aufgetrennt werden, damit Proteine, die in nur geringer Zahl in der Zelle vorliegen, nicht von denen mit großer Kopienzahl überdeckt werden.

The MALDI-TOF/TOF mass spectrometer at Fraunhofer IGB is equipped with a spot robot which transfers fractions of only a few microliters onto the MALDI target for further mass spectrometric analysis. This high-precision method, known as LC MALDI (liquid chromatography) is used when whole proteomes have to be characterized. The proteins should first be separated by capillary liquid chromatography so that low-abundance proteins are not masked by proteins in greater abundance.



Im »Wasserhaus« im Neubaugebiet Knittlingen sind Regenwasseraufbereitung, Vakuumstation und anaerobe Abwasserreinigung untergebracht. Hier realisiert das Fraunhofer IGB mit Partnern aus Forschung und Wirtschaft eine semi-dezentrale Form kommunaler Wasserwirtschaft, die sparsamen Umgang mit Wasser mit neuester Reinigungstechnik verbindet. *Located in a newly built residential area in the small German town of Knittlingen, the "Waterhouse" accommodates rainwater reprocessing facilities, a vacuum station and anaerobic wastewater treatment facilities. Here Fraunhofer IGB and partners from research and industry are realizing a semi-decentralized concept of municipal water management, combining economical water use with the latest purification technologies.*



Forscher am Fraunhofer IGB haben ein neues Verfahren entwickelt, mit dem auch ohne Kenntnis der DNA-Sequenz differenzielle Genexpressionsprofile erstellt werden können. Das Verfahren beruht auf einer zweidimensionalen DNA-Gelelektrophorese und lässt sich universell für jeden eukaryontischen Organismus, z. B. *Lepidium sativum*, die Gartenkresse, einsetzen.

*Researchers at Fraunhofer IGB have developed a new method which enables genome-wide differential transcriptional profiling without prior knowledge of genome sequences. The process is based on two-dimensional DNA gel electrophoresis and can be applied universally for any eukaryotic organism, e.g. the edible plant garden cress (*Lepidium sativum*).*