

# Glucosylglycerin

Biotechnologie der TU Graz erschließt ein Zuckermolekül aus der Natur für den Einsatz in Kosmetika

## Glucosylglycerol

Graz University of Technology Biotechnology harnesses the Potential of a functional Sugar Molecule from Nature for Application in Cosmetics

Bernd Nidetzky



Bernd Nidetzky forscht mit seiner „süßen Arbeitsgruppe“ auf dem Gebiet „Enzyme und Zucker“ im Kontext verschiedener biotechnologischer und pharmazeutischer Anwendungen. Die wissenschaftlichen Untersuchungen verbinden grundlegende Studien über die molekulare Wirkweise von Enzymen, die mit Zuckersubstraten aktiv sind, mit prozessrelevanten Themen wie Proteinstabilität, Entwicklung von Enzymen und Zellen als Biokatalysatoren, Reaktionstechnik und Verfahrensdesign.

Bernd Nidetzky conducts research with his “sweet working group” in the field of enzymes and sugar in the context of a variety of biotechnological and pharmaceutical applications. The scientific investigations combine basic studies of how enzymes active with sugar substrates work at a molecular level with process-relevant topics, such as protein stability, development of enzymes and cells as biocatalysts, reaction technology and process design.

**Wir haben gemeinsam mit dem deutschen Firmenpartner bitop AG ein biokatalytisches Verfahren für die Herstellung eines natürlichen Stressschutzmoleküls mit dem Namen Glucosylglycerin entwickelt, daraus einen Prozess im industriellen Maßstab etabliert und mit dem Produkt Glycoin® ein neues Ingredienz für Kosmetika auf dem Markt positioniert. Glucosylglycerin ist darüber hinaus ein potenzielles Präbiotikum für den Einsatz in funktionellen Nahrungsmitteln.**

Glucosylglycerin ist ein Naturstoff aus der Klasse der Zucker (Abbildung 1). Das Molekül wird von Pflanzen und Mikroorganismen intrazellulär gebildet und erfüllt in diesen biologischen Systemen die physiologische Rolle einer Substanz, die gegen den Einfluss ungünstiger äußerer Lebensbedingungen schützt. Trockenheit, Frost oder Hitze sowie hoher Salzgehalt der Umgebung gehören zu typischen Stressfaktoren, die Zellen beeinträchtigen können, und erfordern protektive Gegenmaßnahmen. Die Akkumulierung von Glucosylglycerin oder ähnlichen Substanzen in der Zelle ist eine weitverbreitete Strategie der Natur, mit Stressbedingungen umzugehen. Es ist außerdem bekannt, dass Moleküle des Typs von Glucosylglycerin hochinteressante Eigenschaften für den Einsatz in kosmetischen Präparationen zeigen. Studien, die teilweise im Verlauf der hier beschriebenen Entwicklungsarbeiten durchgeführt wurden, zeigten, dass Glucosylglycerin im Besonderen den Feuchtigkeitsgehalt der Haut stabilisiert, die Regeneration von Hautzellen nach intensiver Sonnenbestrahlung unterstützt (Abbildung 2) und Zellen generell gegen eine Reihe der oben genannten Stressfaktoren schützt. Darüber hinaus zeigt Glucosylglycerin protektive Wirkung auf Proteine. Potenzielle Anwendungen von Glucosylglycerin, die sich aus den genannten Eigen-

*In collaboration with the German company bitop AG we have developed a biocatalytic process for production of a natural cell-protective molecule known as glucosylglycerol, transferred this process to industrial manufacturing scale, and introduced a novel cosmetic ingredient under the name Glycoin® to the market. Use as functional food additive is another promising field of application for glucosylglycerol.*

Glucosylglycerol is a naturally occurring sugar derivative (Figure 1). It is produced intracellularly by various microorganisms and plants. In these biological systems, glucosylglycerol serves a physiological function as a protective agent against the effects of adverse environmental conditions. Drought, severe frost or heat, and high salinity are potentially detrimental to the living cell and require protective measures. Accumulation of glucosylglycerol and related substances that are collectively termed compatible solutes is a widespread strategy of cells for coping with these different forms of external stress. It can be inferred from their physiological functions and has been shown in a number of studies that compatible solutes are very useful, active ingredients in cosmetic preparations. Results obtained in the course of this research demonstrate that glucosylglycerol stabilizes the moisture content of skin, supports regeneration of skin cells after exposure to UV light (Figure 2) and generally provides protection against the various forms of stress mentioned above. Furthermore, glucosylglycerol enhances the resistance of different proteins against denaturation. Potential applications of glucosylglycerol immediately suggested by the properties of the molecule have so far been severely limited by compound availability. It is not practical to isolate glucosylglycerol in sufficient amounts from



Abb. 1: Glucosylglycerin in gereinigter Form nach Gefriertrocknung sowie chemische Struktur dieses Naturstoffs.

Fig. 1: Purified glucosylglycerol after freeze drying. The inset shows the chemical structure of the product.

schaften unmittelbar ableiten, waren durch die fehlende Verfügbarkeit dieser Substanz jedoch nicht zugänglich. Die Natur bietet leider keine ausreichende Quelle, um Glucosylglycerin in großen Mengen zu isolieren, und beschriebene chemische oder biologische Prozesse für die Synthese von Glucosylglycerin sind nicht effektiv. Wir haben an der TU Graz ein biokatalytisches Verfahren zur Herstellung von Glucosylglycerin ausgehend von der neuen Prozessidee bis zum Produkt entwickelt (Abbildung 3). Dieses Verfahren geht von billigen Rohmaterialien wie Rübenzucker und Glycerin aus und liefert das gewünschte Produkt in einem einzigen enzymatischen Umsetzungsschritt in hoher Ausbeute und vollkommener struktureller Reinheit. Es ist leistungsfähig genug, um die Zielsubstanz erstmals als Feinchemikalie für industrielle Anwendungen zur Verfügung zu stellen. Gemeinsam mit der bitop AG, die im deutschen Witten angesiedelt ist und sich auf die biotechnologische Herstellung und Vermarktung von Extremolyten, also von Molekülen wie Glucosylglycerin, spezialisiert hat, wurde das patentgeschützte Verfahren<sup>1</sup> im technologischen Tonnenmaßstab etabliert und wird nun laufend, primär vom Firmenpartner, weiter optimiert. Wesentliche Einheitsoperationen, die vom Labor in den technischen Maßstab transferiert und dabei teilweise weiterentwickelt werden mussten, waren die Enzymherstellung, die eigentliche biokatalytische Umsetzung zur Produktion von Glucosylglycerin sowie die Aufarbeitung und Formulierung des Produktes. Das Endprodukt wurde von bitop AG unter der Schutzmarke Glycoin® auf

natural sources, and reported chemical and biological methods of synthesis were not efficient. We at Graz University of Technology have developed a biocatalytic process for the production of glucosylglycerol (Figure 3). The development has been comprehensive, from idea to product. In this process, sucrose and glycerol serve as substrates, and the desired product is delivered from these cheap raw materials in excellent yield and splendid stereochemical purity using a single step of enzyme-catalyzed conversion. Glucosylglycerol has thus been made available as a fine chemical for the first time. For commercialization, we have established a collaboration with the German company bitop AG that is located in Witten and specializes in the biotechnological production and marketing of compatible solutes. The TU-owned, patented process<sup>1</sup> was transferred to industrial manufacturing scale, now providing a production capacity from several hundred kilograms to tons per year. The overall process implementation at the production site in Witten involved scale-up and further development of all unit operations required in the biocatalytic conversion: enzyme production, enzymatic synthesis of glucosylglycerol, downstream processing and product formulation. Glucosylglycerol was brought to the market under the trade name Glycoin®. The Dutch company Jan Dekker International distributes Glycoin® under the name Glycoin® Extremium as an anti-ageing substance for cosmetic products. A series of cosmetic products sold in Germany under the name Miro Balance contain Glycoin® as active ingredient.

#### Literatur/References:

<sup>1</sup> C. Goedl, T. Sawangwan, B. Nidetzky, M. Mueller, Preparation of 2-O-glyceryl- $\alpha$ -D-glucopyranoside from a glucosyl donor and a glucosyl acceptor. WO 2008034158 (2008).

<sup>2</sup> C. Goedl, T. Sawangwan, M. Mueller, A. Schwarz, B. Nidetzky, A high-yielding biocatalytic process for the production of 2-O-( $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-sn-glycerol, a natural osmolyte and useful moisturizing ingredient. *Angew. Chemie Int. Ed. Engl.* 47 (2008) 10086-10089.

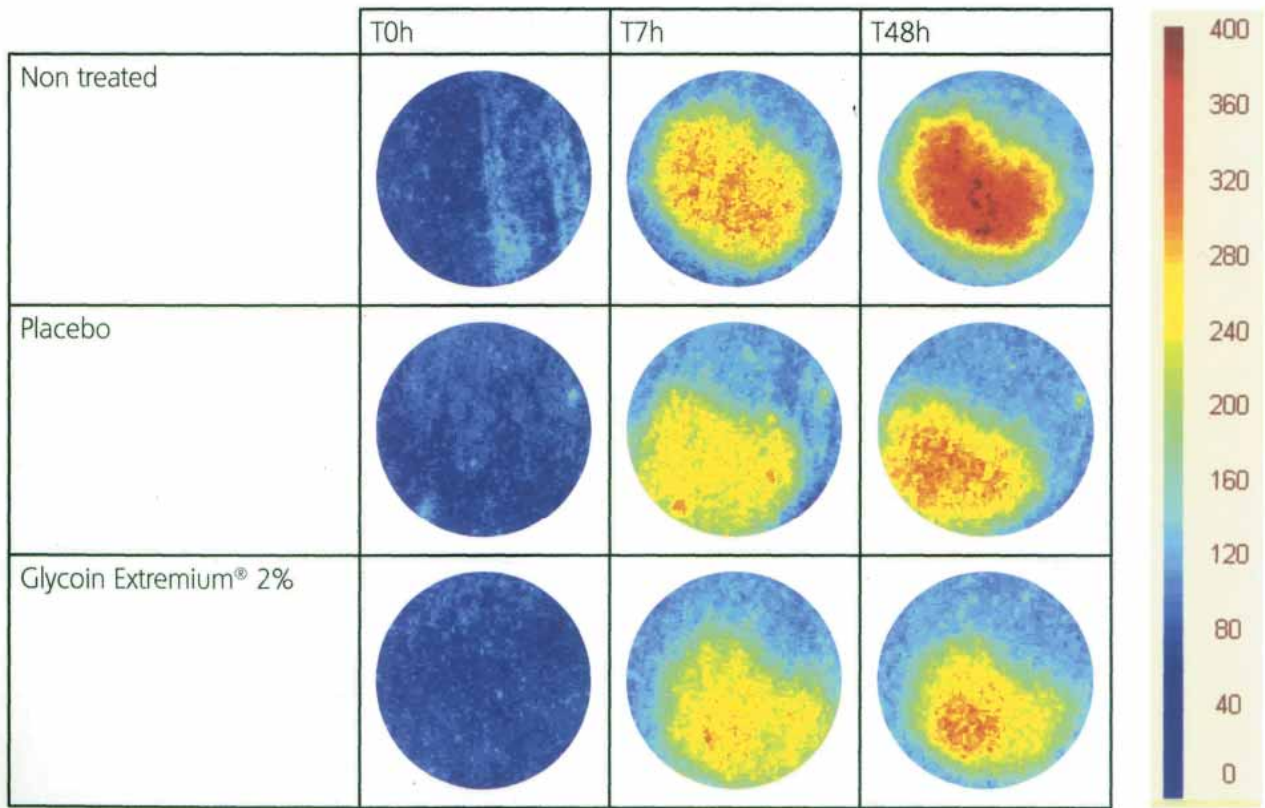


Abb. 2/ Fig. 2

Abb. 2: Effekt von Glycoin Extremium®, das kommerzielle Produkt aus Glucosylglycerin, auf die Reduktion der Hautirritation nach UV-Bestrahlung. Die Skala reicht von hoher (rot) bis niedriger (blau) Irritation.

Abb. 3: Molekulare Struktur von Saccharosephosphorylase, dem Enzymkatalysator für die Herstellung von Glucosylglycerin.

Fig. 2: Effect of Glycoin® Extremium, the commercial product based on glucosylglycerol, on reducing skin irritation after exposure to UV light. The scale is high (red) to low (blue) irritation.

Fig. 3: Molecular structure of sucrose phosphorylase, the enzyme catalyst used in production of glucosylglycerol.

dem Markt positioniert. Jan Dekker International wurde von bitop AG als Vertriebspartner gewonnen und bietet Glycoin® unter dem Namen Glycoin Extremium® als Anti-Aging-Zusatzstoff für Kosmetika an. Einige Produkte der in Deutschland erhältlichen Kosmetiklinie Miro Balance wurden unter Verwendung von Glycoin Extremium® hergestellt.

Retrospektiv betrachtet gab es drei wesentliche Faktoren, die für die erfolgreiche Kommerzialisierung des Prozesses zur Herstellung von Glucosylglycerin entscheidend waren:

1. Die Technologieentwicklung konnte auf Resultate aus langjähriger Grundlagenforschung (finanziert durch den FWF) aufbauen, und es gab seitens der Erfinderinnen und Erfinder (Christiane Luley-Gödl, Thornthan Sawangwan, Mario Müller) am Institut für Biotechnologie und Bioprozesstechnik ein klares Interesse, die vielversprechenden Ergebnisse<sup>2</sup> in eine konkrete Anwendung zu bringen.
2. Die gesamte „Prozesskette“ der Technologieverwertung wurde äußerst kompetent und mit großer Energie von Thomas Bereuter und Notburga Jaritz betreut und konnte aus diesem Grund rasch und ohne größere Probleme durchlaufen werden.
3. Es wurde relativ rasch ein Industriepartner als Lizenznehmer gefunden, der nicht nur den Wil-

A number of factors were decisive for the successful commercialization of the process for production of glucosylglycerol. First, the process development could be based on results of long-term basic research in the field, previously funded by the FWF, and all inventors from the Institute of Biotechnology and Biochemical Engineering (Christiane Luley-Gödl, Thornthan Sawangwan, Mario Müller) showed strong interest in bringing the promising findings<sup>2</sup> to a useful technological application. Secondly, technology exploitation was performed in a highly competent manner by Thomas Bereuter and Notburga Jaritz such that the entire chain of steps from filing patents to contract negotiation could be undertaken efficiently. Thirdly, bitop AG was acquired as a licensee of the new technology. Not only did the company partner have expertise in the realization of biotechnological processes at their production site in Witten, they also knew how to bring the product to the market for cosmetics.

Further research carried out at Graz University of Technology with the aim of assessing additional uses of glucosylglycerol have revealed that this molecule could positively affect the growth of beneficial bacteria in the human intestine. This so-called “prebiotic effect” of glucosylglycerol could be exploited in the development of novel functional foods.

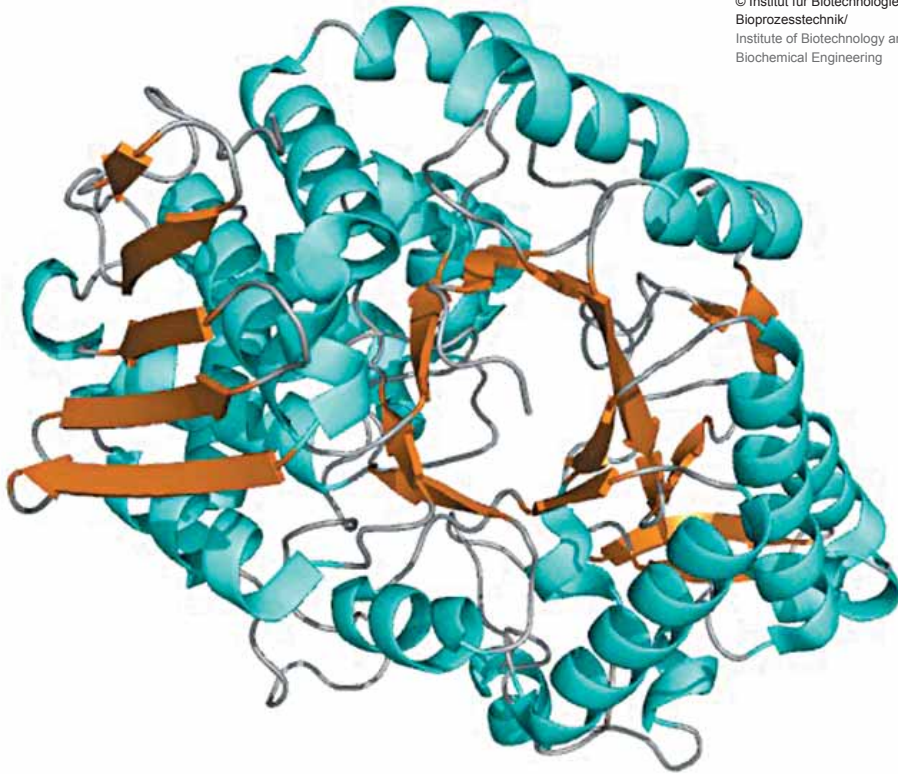


Abb. 3/ Fig. 3

len und die Kompetenz zur Realisierung des biotechnologischen Verfahrens besaß, sondern auch in der Positionierung von Substanzen des Typs von Glucosylglycerin auf dem Markt für Kosmetika spezialisiert war.

Weitere TU Graz-interne Untersuchungen, die darauf abzielten, alternative Verwertungsmöglichkeiten von Glucosylglycerin zu bewerten, haben mittlerweile gezeigt, dass sich das Molekül fördernd auf das Wachstum von einigen Mikroorganismen auswirkt, die zur positiven menschlichen Darmflora gehören. Es ergeben sich damit potenzielle Anwendungen von Glucosylglycerin als Präbiotikum in funktionellen Nahrungsmitteln.

## TU Graz an der Spitze des nationalen Uni-Erfindungsrankings

Die TU Graz liegt an erster Stelle des Uni-Erfindungsrankings des Österreichischen Patentamts, das im Jahr 2009 erstmals erstellt wurde. Die TU Graz führt die Liste mit acht erteilten Patenten bzw. Gebrauchsmustern an. Dahinter folgt die Technische Universität Wien, auf Rang drei liegt die Universität Innsbruck.

Im gesamtösterreichischen Erfindungsranking der Unternehmen liegt die TU Graz immerhin auf Platz neun: Sie ist damit die einzige im Ranking vertretene Universität.

## Graz University of Technology at the top of the national rankings of university inventions

Graz University of Technology is in first place in the Austrian Patent Office's rankings of university inventions, which was started in 2009. Graz University of Technology is at the top of the list with eight patent applications and utility patents. Hot on their heels is the Vienna University of Technology, with the University of Innsbruck in place three.

In the all-Austrian corporate invention rankings, Graz University of Technology is in ninth place, and is the only university in the rankings.