

Koordinator Ao.Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn.  
Günther Daum  
Institut für Biochemie  
E-Mail: guenther.daum@TUGraz.at  
Tel: 0316 873 6462



Koordinator Ao.Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn.  
Helmut Schwab  
Institut für Biotechnologie  
E-Mail: helmut.schwab@TUGraz.at  
Tel: 0316 873 8418/8419



## Technische Biowissenschaften

### Life Science Technology

Die Technischen Biowissenschaften an der TU Graz stellen einen Verbund von Know-how dar, der sich in den letzten zehn Jahren durch eine große Zahl von Forschungsprojekten (FWF-Projekte, SFBs Biokatalyse und Biomembranen, Kompetenzzentrum Angewandte Biokatalyse, GenAU Projekte, CD-Labors Biokatalyse und Genomik/Bioinformatik, START-Projekt, ÖNB-Projekt, EU-Projekte) etabliert hat.

Das vorhandene Know-how zeichnet sich durch eine Kombination biowissenschaftlicher Grundlagenforschung mit technologischen Anwendungen aus. Die fünf Bereiche der Forschung gliedern sich wie folgt:

- Molekulares Engineering von Biosystemen (Biomolecular Engineering)
- Bioprocess- und Lebensmitteltechnologie (Bioprocess and Food Technology)
- Biokatalyse und Bioanalytik (Biocatalysis and Bioanalytics)
- Genomik und Bioinformatik (Genomics and Bioinformatics)
- Biomedizinische und Biomechanische Technik (Biomedical and Biomechanical Engineering)

Die angeführten Teilbereiche des Forschungsschwerpunkts Technische Biowissenschaften weisen eine starke Quervernetzung auf, die durch erfolgreiche Kooperationen an der TU Graz entstanden ist. Die kritische Masse an Kompetenz wird durch 20 Arbeitsgruppen an 11 Instituten der TU Graz erreicht. Die wesentliche Grundlage für die notwendigen personellen, räumlichen und finanziellen Ressourcen bildet eine große Zahl von lokalen, nationalen und internationalen Forschungsprojekten, die gemeinsam mit Partnern aus Forschungsinstitutionen und Industrie durchgeführt werden. In diesem Umfeld hat sich die TU Graz zu einem national und international angesehenen Zentrum für Technische Biowissenschaften entwickelt.

Dieses Forschungsnetzwerk bildet die Basis für die Einrichtung des Forschungsschwerpunkts Technische Biowissenschaften an der TU Graz, dessen Ziel darin besteht, die Position der TU Graz im internationalen Spitzenfeld der Technischen Biowissenschaften weiter auszubauen. Die Koordination der Aktivitäten soll zu einer Fokussierung der Forschung und einer weiteren Verbesserung der Infrastruktur in den angeführten Bereichen führen. Mittelfristig streben wir den Ausbau des Forschungsschwerpunkts zu neuen zukunftsweisenden Technologien an. Interdisziplinäre Forschung steht dabei im Vordergrund. Folgerichtig weist der Forschungsschwerpunkt Technische Biowis-

senschaften, wie in Abb. 1 dargestellt, starke Quervernetzungen zu anderen Forschungsschwerpunkten der TU Graz auf.

In den folgenden Abschnitten werden die einzelnen Sektionen des Forschungsschwerpunkts Technische Biowissenschaften genauer beschrieben. Dabei wird die Thematik näher erläutert, auf vorhandene Kapazitäten und Ressourcen eingegangen, die zur Verfügung stehenden Methoden erläutert und die zukünftige Entwicklung der Fachgebiete dargelegt.

#### Molekulares Engineering von Biosystemen (Biomolecular Engineering)

Im Mittelpunkt dieser Sektion stehen Studien, die dem besseren Verständnis der molekularen und zellulären Hintergründe biologischer und biochemischer Vorgänge dienen, welche für technologisch relevante Prozesse eingesetzt werden. Moderne Methoden der Biochemie, Molekularbiologie, Genetik, Zellbiologie, Bio- und Zellmechanik und Biotechnologie werden auf diese Problemstellungen angewandt und durch Bioinformatik, Strukturforschung, Modellbildung und Bilddarstellung ergänzt. Eine Reihe von Studien bedient sich mikrobieller Systeme. Neben dem „Haustier der Gentechniker“, dem Bakterium *Escherichia coli* (Abb. 2), werden Untersuchungen mit der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae*, der industriell höchst relevanten Hefe *Pichia pastoris* und - mit zunehmender Bedeutung - an Zellkulturen höherer Organismen (Fibroblasten, Stammzellen) durchgeführt.

Kenntnisse über Funktionalität und Stabilität von Enzymen unter prozessrelevanten Bedingungen und Regulation der metabolischen Flüsse stellen wichtige Grundlagen für Protein- und Zell-Engineering

dar. Die in den AGs Schwab, Nidetzky und Glieder laufenden Projekte beschäftigen sich mit Struktur- und Funktionsbeziehung von Lyasen, Oxidasen, Proteasen, Esterasen und Glycosyltransferasen. Substrat- und Enantioselektivität dieser Enzyme sind für ihre technologische Anwendung von großer Bedeutung. Konstruktion spezieller Produktionsstämme mit modulierter Zellatmung und Ethanolbildung stellen weitere Ziele dieser Arbeiten dar. „Enzyme Enginee-

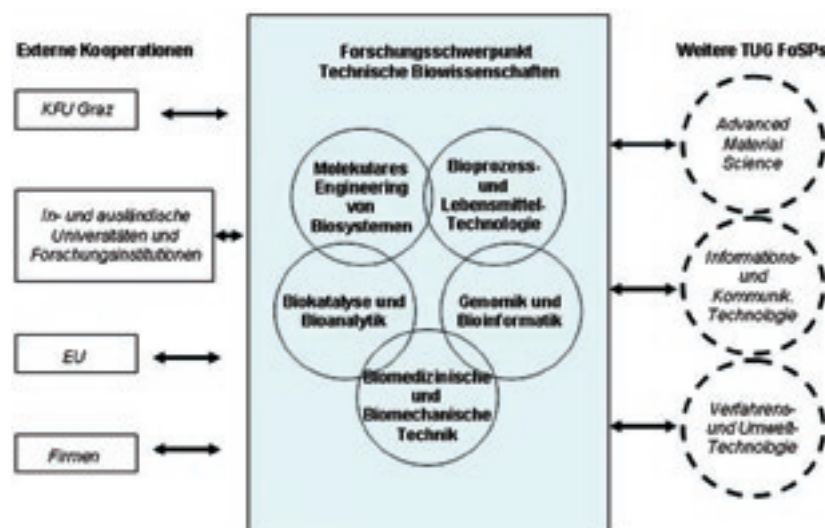


Abb. 1: Struktur und thematische Schwerpunkte des Forschungsschwerpunkts Technische Biowissenschaften

ring“ und „Directed Evolution“ sind Strategien, die zur Verbesserung der Enzyme herangezogen werden.

Lipide und Biomembranen bilden den Schwerpunkt der von den AGs Daum und Hermetter behandelten Projekte. Lipidsynthese wird in Zusammenhang mit der Ausbildung zellulärer Strukturen (Mitochondrien, Lipiddepots, Peroxisomen) untersucht. Der Einfluss oxidierter Lipide auf Vorgänge der intrazellulären Signalübertragung

wird studiert. Im Zuge genomweiter Analysen werden neue Gene und Genprodukte identifiziert, die an diesen Prozessen beteiligt sind. Anwendungsbereiche dieser Projekte sind Atherosklerose-, Krebs- und Stammzellenforschung. Molekulare Mechanismen der Zelldifferenzierung an Stammzellen mit besonderem Augenmerk auf die Bildung von Fett-, Herz- und Knochenzellen werden in der AG Trajanoski untersucht.

Bildliche Darstellung zellulärer und makromolekularer Strukturen sind die Beiträge der AGs Hofer, Holzapfel (Kooperation mit ÖAW und ELETTRA, Triest) und Bischof zu diesem Forschungsbereich. Moderne mikroskopische Methoden wie Rasterelektronenmikro-



Abb. 2: Die Zellfabrik der Biotechnologen: Rasterelektronische Aufnahme des Bakteriums *Escherichia coli* (FELMI, TU Graz)

kopie (REM), Transmissionselektronenmikroskopie (TEM), FTIR- und Raman Mikrospektrometrie, sowie SAXS (Small Angle X-ray Scattering) werden angewandt. Ziel ist es, die Interaktion zwischen makromolekularen Strukturänderungen und mechanischen Funktionen in menschlichen Bindegeweben sowie die Beziehung zwischen Physiologie und Pathologie herzustellen. Im Zuge der Bilddarstellung („Bioimaging“) werden z.B. 3-dimensionale Rekonstruktionen mikroskopischer Aufnahmen und Auswertungen von SAXS-Beugungsmustern zur biomechanischen Materialmodellierung der Mikro- und Nanostruktur durchgeführt.

#### Bioprozess- und Lebensmitteltechnologie (Bioprocess and Food Technology)

Die Forschungsaktivitäten im Bereich der Bioprozess-technologie haben das Ziel innovativer biotechnologischer Verfahrensentwicklung für die Herstellung und Modifikation von chemischen Wertstoffen und Nahrungsmittelzusatzstoffen. Sie vereinen methodische Komponenten der molekularen Biotechnologie und moderner Verfahrenstechniken und untersuchen die Wechselwirkung zwischen biologischen und operativen Prozessfaktoren für die Verfahrensoptimierung (Abb. 3). Enzyme und mikrobielle Zellen kommen zum Einsatz, welche hinsichtlich Leistungsfähigkeit und Prozessstauglichkeit optimiert werden. Effiziente Nutzung erneuerbarer Rohstoffquellen (AG Steiner) und umweltbezogene Verfahrensentwicklung auf Basis enzymatischer oder mikrobieller Prozesstechnologie (AG Gübitz) sind dabei wichtige Zielsetzungen. In der Nanobiotechnologie sehen wir eine wesentliche Komponente für zukünftige Verfahrensentwicklungen in den Bereichen Mikroreaktionstechnik und Produktaufarbeitung. Ein wichtiges Schwerpunktsthema ist die

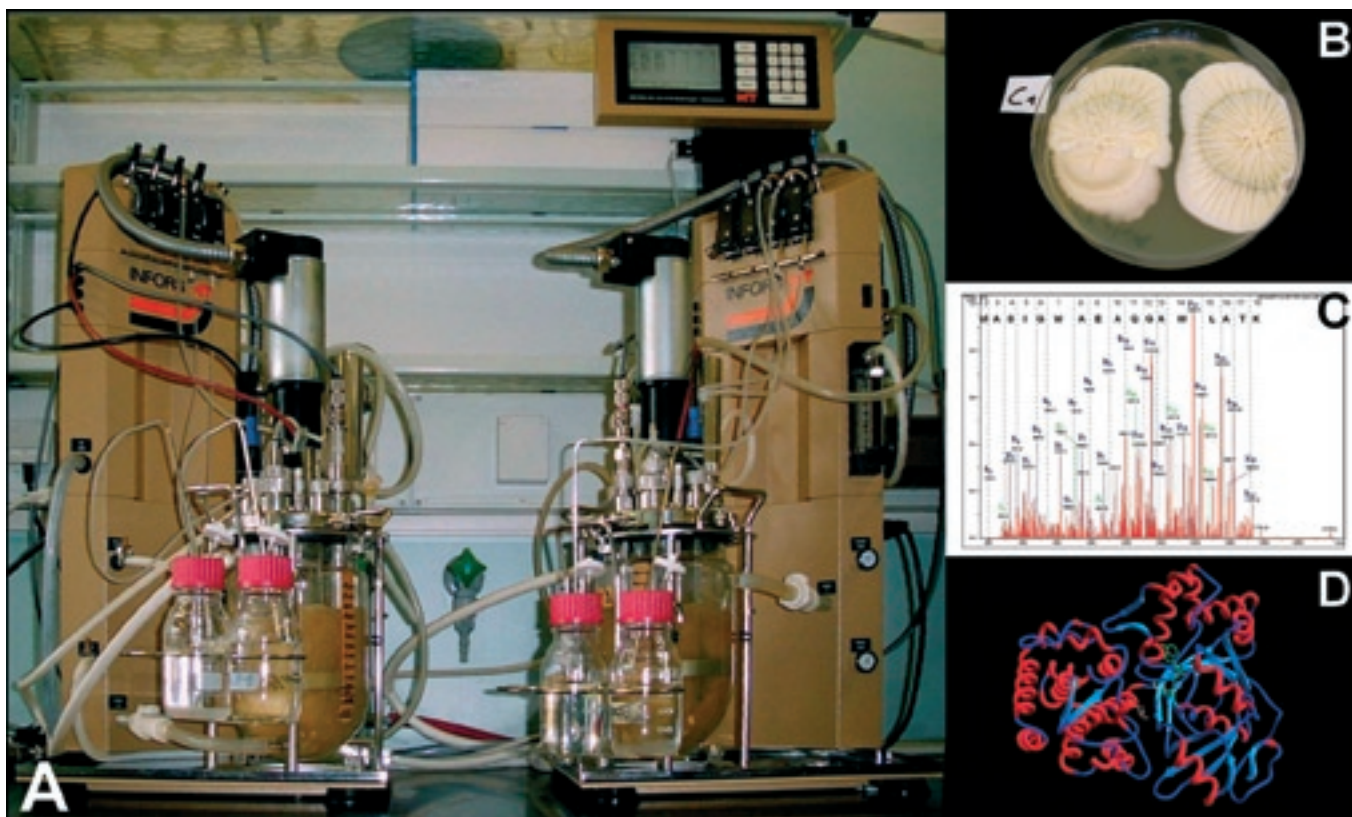


Abb. 3: Der Bioreaktor (A) mit dazugehöriger Mess- und Regeltechnik ist von zentraler Bedeutung in der Prozesstechnologie für die Anzucht von Mikroorganismen (B). Effiziente analytische Verfahren, z.B. Massenspektrometrie (C), werden für die Verfahrensentwicklung benötigt, um Proteine (D) zu charakterisieren.

Glykobioprozess)technologie (AG Nidetzky) für die Herstellung einfacher und komplexer Kohlenhydrate von speziellem nutritivem oder physiologischem Wert.

Ein wesentlicher Forschungsbereich in der modernen Lebensmitteltechnologie und -chemie (AGs Pfannhauser und Murkovic) sind bioaktive Wirkstoffe (Anthocyane, Flavonole, Phenolsäuren; Vitamine und Lebensmittelzusatzstoffe) und die Qualitätssicherung bei deren chemischer Analyse. Neue Methoden der Authentizitätsprüfung bei Lebensmitteln (PCR und verwandte Methoden) haben an Bedeutung zugenommen. Die Stabilität und Stabilisierung labiler Nährstoffkomponenten (Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente) während der Verarbeitung und Lagerung, sowie die Aromaerhaltung und neue Aromastoffe in Lebensmitteln sind Forschungsgebiete von besonderem Interesse. Das Studium der Aufnahme von Mikronährstoffen und die Festlegung wirksamer Unter- aber auch potentiell gefährlicher Obergrenzen sind wichtige Projekte der Lebensmittelchemie und -technologie. Technologische Verfahren hinsichtlich ihres möglichen Gefährdungspotentials zu studieren zählt im Sinne des Konsumentenschutzes ebenfalls zu den wesentlichen Aufgaben.



Abb. 4: Cypermethrin (Formel) ist ein synthetisches Pyrethroid mit Anwendung in der Landwirtschaft. Für den rechten Molekülteil wurde am Institut für Organische Chemie ein biokatalytisches Verfahren entwickelt, das nun weltweit im Einsatz ist. Das Bild zeigt die Versuchsanlage.

#### Biokatalyse und Bioanalytik (Biocatalysis and Bioanalytics)

Biokatalyse ist die Technologie, die sich die besonderen Eigenschaften der Katalysatoren der Natur, der Enzyme, nämlich hohe Selektivität, milde Reaktionsbedingungen und Umweltverträglichkeit, zur Lösung chemischer, technischer und ökologischer Fragestellungen und Aufgaben zunutze macht. Durch Biokatalyse werden neue Produkte, verbesserte Verfahren und Problemlösungen möglich, die über eine andere Methodik meist nicht erzielbar sind. Die Anwendung biokatalytischer Methoden in der Industrie gewinnt immer größere Bedeutung; das jährliche Wachstum am Produktwert beträgt etwa 10 %. Am Institut für Organische Chemie entwickelte Verfahren wurden bereits technisch realisiert, beispielsweise zur Produktion von Pyrethroiden (Abb. 4). Weitere Forschungsarbeiten zur Anwendung der Biokatalyse in der Synthese beschäftigen sich mit der selektiven Einführung von Hydroxylgruppen in organische Verbindungen (AG de Raadt) sowie Darstellung und Transformationen von Nitrilen (AGs Griengl, Klempier).

Glycosidasen und Glycosyltransferasen sind lebenswichtige Enzyme im Stoffwechsel aller Lebewesen. Für diese Enzyme werden

neuartige Substrate und Hemmstoffe hergestellt, die als Diagnosehilfsmittel und mögliche Wirkstoffe zur Bekämpfung von Stoffwechselstörungen (Diabetes, Gaucher-Krankheit) und Infektionskrankheiten dienen sollen (AG Stütz). Ein weiterer Arbeitsbereich ist der Entwicklung spektroskopischer Methoden (NMR) zur Verfolgung und Kontrolle biokatalytischer Umsetzungen gewidmet (AG Weber).

Der Schwerpunkt neuer bioanalytischer Entwicklungen liegt auf der Bestimmung biologischer Aktivitäten von Enzymen sowie kleiner Moleküle, die im Stoffwechsel, in der intrazellulären Signalübertragung, sowie in der Biokatalyse eine zentrale Rolle spielen. Im Mittelpunkt der Arbeiten steht die Anwendung von Fluoreszenzmethoden (AGs Hermetter, Klimant). Mit derartigen Techniken soll möglichst die Gesamtheit aller enzymatisch wirksamen Proteine einer Zelle (funktionelles Proteom) erfasst werden. Moderne Methoden der Chip- und Nanotechnologie sollen einerseits zur Entdeckung neuer Enzyme führen, andererseits können bekannte Enzyme einer komplexen Probe gleichzeitig und schnell getestet werden. Die Anwendungsgebiete erstrecken sich auf verschiedenste Gebiete der Biotechnologie und Biomedizin. Weiters stehen massenspektroskopische Methoden (AG Saf) und NMR-Methoden (AG Weber) zur Untersuchung biokatalytischer Umsetzungen und zur Strukturaufklärung von Biomolekülen zur Verfügung. Moderne Methoden der instrumentellen Analytik werden zur Authentizitäts- und Qualitätsprüfung von Lebensmitteln (AGs Pfannhauser, Murkovic) eingesetzt.

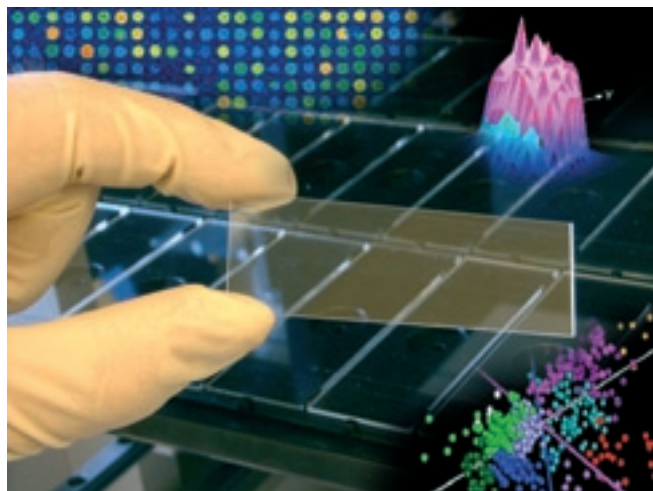


Abb. 5: DNA-Chip produziert an der TU Graz.

#### Genomik und Bioinformatik (Genomics and Bioinformatics)

Das Christian-Doppler-Labor für Genomik und Bioinformatik (AG Trajanoski) kooperiert mit den Firmen Oridis Biomed, Graz und Eccocell, Graz. Das Ziel der Forschungsarbeiten ist die Entdeckung und funktionelle Aufklärung jener Gene und Proteine, die (i) beim Prozess der Vermehrung und Differenzierung von Knochenmarkstammzellen beteiligt (Eccocell) und (ii) für die Diagnose und Therapie chronischer Lebererkrankungen relevant sind (Oridis Biomed). Durch genomweite Analysen mittels Microchip-Technologie (Abb. 5) und Bioinformatik sollen medizinisch interessante Zielgene identifiziert, physiologische Funktionen der neuen Genprodukte charakterisiert und ihre potentielle medizinische Nutzbarkeit erforscht werden.

Im GEN-AU Projekt BIN (Bioinformatics Integration network) (AG Trajanoski) wird an der Einrichtung eines virtuellen Labors für die

Integration bioinformatischer Lösungen für die wissenschaftliche Gemeinschaft in den Biowissenschaften gearbeitet. Dieses Ziel wird durch folgende Aktivitäten erreicht:

- i. Aufbau und Wartung von bioinformatischen Serviceleistungen
- ii. Entwicklung neuer Methoden zur Analyse biologischer Daten
- iii. Ausbildung von hoch-qualifiziertem Personal
- iv. Vernetzung und Bildung von Partnerschaften mit der Wirtschaft (SUN Microsystems Center of Excellence in Computational Genomics and Biomedical Informatics).

Das Ziel des GEN-AU Projekt GOLD (Genomics of Lipid-associated Disorders) (AGs Trajanoski und Hermetter in Zusammenarbeit

mit R. Zechner, Karl-Franzens-Universität Graz), ist die Entdeckung und funktionelle Aufklärung jener Gene und Proteine, die beim Prozess der zellulären Lipidaufnahme, -ablage- rung, und -mobilisierung beteiligt sind. Spezifische Fragen des GOLD-Projektes sind wie folgt definiert: (i) Wie ändern sich die Expressionsmuster von Genen in verschiedenen Geweben durch genetische Defekte im Fettstoffwechsel, und welche physiologische Funktion besitzen diese Gene? (ii) Welche lipidspaltenden Enzyme existieren in den Genomen von Menschen und Modellorganismen (Maus, Hefe), welche Struktur besitzen sie und welche funktionelle Rolle spielen sie im Fettstoffwechsel?

Die AG Glieder ist an einem interdisziplinären Ansatz zur Analyse zellulärer Produktions- und Regulationsabläufe als ganzheitliches System beteiligt. Neue Produktionsstämme industrieller Mikroorganismen mit regulatorischen Veränderungen im Zentral- und Energiestoffwechsel werden hergestellt. Die Analyse und Bewertung veränderter Gen- Expressionsmuster (Kooperation mit Integrated Genomics) und veränderter metabolischer Flussraten (Kooperation mit Beocarta) soll die Herstellung neuer mikrobieller Produktionsstämme beschleunigen und erleichtern.

#### Biomedizinische und Biomechanische Technik (Biomedical and Biomechanical Engineering)

Ein Teil dieses Forschungsbereiches beschäftigt sich mit biomedizinischer Bildverarbeitung auf einem Abbildungsniveau, das vom Organ bis zur Zelle reicht. Dafür werden u.a. hochpräzise elektromagnetische Messverfahren bis hin zu Biosensoren und bildgebende Verfahren wie hochauflösende Magnet-Resonanz Imaging (MRI), Computertomographie (CT), Ultraschall (US), intravaskulärer Ultraschall (IVUS) und Positron-Emissionstomographie (PET) verwendet. Daraus ergeben sich Anknüpfungen zu anderen Bereichen des

Forschungsschwerpunktes, wie z.B. dem Molekularen Engineering von Biosystemen, der Biokatalyse und Bioanalytik und der Genomik und Bioinformatik. Die Grundlage eines zentralen zukünftigen Forschungsgebietes zur in vivo Modellierung von biomechanischen und mechanobiologischen Prozessen auf molekularer und zellulärer Ebene wird das „Molecular Imaging“ sein (AGs Bischof, Holzapfel, Trajanoski).

Eine weitere Disziplin dieses Forschungsbereiches beschäftigt sich mit der Quantifizierung (Modellierung) der mechanischen Umgebung des menschlichen Bindegewebes, in der Zellen und Grundsubstanzen unter gesunden, erkrankten oder verletzten Bedingungen reagieren. Ein Schwerpunkt ist die Computersimulierung der Ballonangioplastie

(Abb. 6), einer Methode zur Behandlung von verengten Blutgefäßen. Die Wechselwirkung von Gefäßimplantaten und Arterienwand erfordert das Verständnis für die Interaktion von mechanischen und biologischen Prozessen, um klinische Komplikationen zu studieren (AGs Holzapfel, Bischof; Zusammenarbeit mit Instituten des LKH Universitätsklinikums Graz). Ein beginnendes Projekt (AG Holzapfel) beschäftigt sich mit der Verbesserung der Struktur und Funktion eines im Labor gezüchteten menschlichen Gelenksknorpels. Isolierte Zellen werden dabei auf einer Trägersubstanz (scaffold) eingepflanzt und kultiviert. Die Entwicklung von biomechanischen Modellen für verschiedene Trägersubstanzen dient der Identifikation mikro-mechanischer Parametern.

Dieses Projekt vereint in effizienter Weise das Wissen der Bereiche des Molekularen Engineerings und der Bioprozesstechnologie mit jenen der Biomechanik und der biomedizinischen Technik.

#### Research Center Life Science Technology

*Life Science Technology at TU Graz has reached a high level of expertise through various research projects during the last decade. The know-how which has been accumulated is unique insofar as it represents a well-balanced symbiosis of fundamental research and applied biotechnological aspects. Current investigations in the field of Life Science Technology at TU Graz focus on the following five topics:*

*Biomolecular Engineering  
Bioprocess and Food Technology  
Biocatalysis and Bioanalytics  
Genomics and Bioinformatics  
Biomedical and Biomechanical Engineering*

*However, each subject mentioned above should not be regarded as an isolated activity, but as part of a network which has*

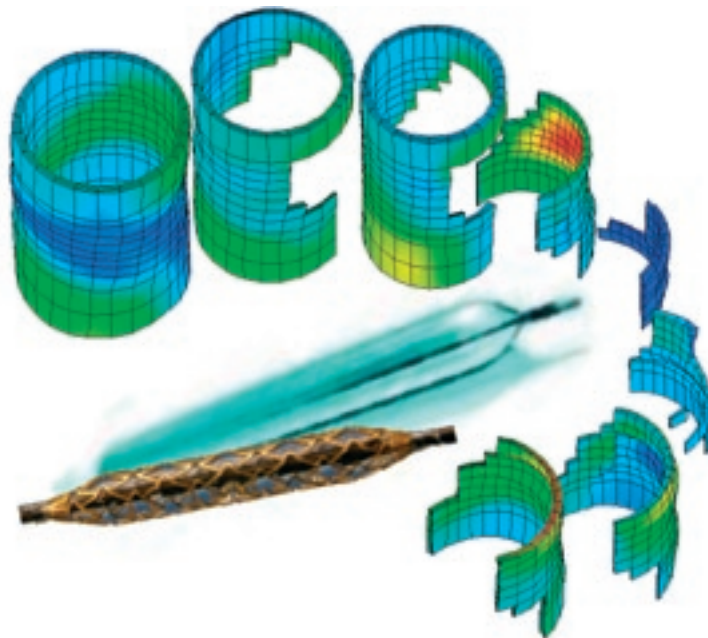


Abb. 6: Beispiel des Spannungszustandes zur Zeit der maximalen Ballonaufdehnung mit einem Gefäßimplantat in verschiedenen Gewebekomponenten, die gemeinsam eine verengte Arterienwand bilden (rot = hohe Spannungen, blau = niedrige Spannungen)

arisen during the intense cooperation of the respective research groups, this being the case for many years. These activities are performed by 20 research laboratories at 11 departments in collaboration with local, national and international research institutions and companies. They form the basis of the Research Center Life Science Technology at TU Graz with respect to personnel, laboratory space and finances, this being required to create a critical mass necessary for successful investigations. This fact has made Life Science Technology at TU Graz a nationally and internationally well respected center of research.

The long-term aim of the Research Center Life Science Technology will be the continued positioning of TU Graz at a top level of international Life Science research. Coordination of research activities in this field will focus and improve infrastructural facilities at our university. An intermediate goal will be the extension of the Research Center to innovative technologies which will require enhanced interdisciplinary investigations. Thus, the Research Center Life Science Technology will not be an isolated initiative, but will rather be linked to other Research Centers of TU Graz as shown in Figure 1.

In the following, sections of the Research Center Life Science Technology will be described in some detail with special emphasis on resources and technologies which are currently available and on future perspectives of developments.

The section Biomolecular Engineering is focused on obtaining a better understanding of the molecular and cellular background of biological processes which are relevant for applied biotechnology. Modern methods of biochemistry, cell biology, molecular biology and genetics are performed with bacteria, yeasts, fibroblasts and stem cells. Challenges in enzyme and metabolic engineering are addressed as well as specific aspects of organelle biogenesis, biomembrane and lipid research, and cell differentiation. These studies are supported by imaging techniques, such as electron microscopy or 3-D reconstruction of microscopic images. Mechanical properties of collagenous tissues are studied by SAXS-scattering to understand the relationship of physiology to pathology.

Research in Bioprocess and Food Technology is aimed at the development of biotechnological processes for the production and improvement of chemical materials and additives to nutrients. Efficient utilization of renewable sources as well as improvement of enzymatic and microbial systems are major problems to be addressed. Research in Food Chemistry and Technology is focused on quality control and tests of authenticity and stabilization of nutrients during production and storage. Sensitive analytical methods are applied to determine, on one hand, requirements in food and, on the other hand, the health risks for the consumer.

Biocatalysis and Bioanalytics are disciplines devoted to the application of enzymes to the mass production of highly specific components for industrial, agricultural, medical and technological purposes. The high selectivity of enzymes and the mild conditions with which such transformations take place are attractive for industrial processes. This makes biocatalysis not only a powerful, but also a highly ecological tool for organic chemistry. Efficient and sensitive methods of bioanalytics are applied to study details of enzymatic reactions and other complex pathways. Methods of fluorescence spectrophotometry, chip technology, nanotechnology and protein analysis are available to address these questions.

To solve complex biological problems, the high throughput methods of Genomics and Bioinformatics are required. Major aspects

of current research concern the proliferation and differentiation of stem cells, diagnosis of certain chronic diseases as well as the identification and functional characterization of gene products involved in lipid-associated disorders. Most of these studies are based on micro-chip technology. Another field of research in this section is related to whole cell system analysis with emphasis on regulatory routes in central metabolic pathways and energy production. Analysis and evaluation of gene expression patterns and metabolic flux rates is a prerequisite for the construction of high efficiency microbial production systems.

Imaging at different levels is one aspect of Biomedical and Biomechanical Engineering. In particular, electromagnetic measuring, biosensing and imaging are the techniques of choice. One of the future fields of interest is the in vivo modeling of biomechanical and mechanobiological processes which are based on molecular imaging. Another area of research is concerned with the quantification of the mechanical environment in cells and their matrix, in particular their role during health, disease or injury. One example is balloon angioplasty with stenting. In this case, the interrelation between mechanics and biological processes such as growth and remodeling plays a crucial clinical role. To improve structure and function of biological tissue during in vitro cultivation, biomechanical models of scaffolds are developed by characterizing their microarchitectural parameters.