

ChemBioTec-Projekte & Perspektiven Bericht

AZ 13184/02-32

**Koordination des F&E-Netzwerks ChemBioTec -
ein Bündnis für die nachhaltige Katalyse in der
Chemie**

Projektzeitraum: 01.04.2009 – 31.03.2012

Stand: 2012



Projektstatus-Perspektiven Bericht

Koordination des F&E-Netzwerks ChemBioTec - ein Bündnis für die nachhaltige Katalyse in der Chemie, AZ 13184/02-32

Projektzeitraum: 01.04.2009 – 31.03.2012

Inhalt:

1	Einführung	3
2	Ziele – ChemBioTec.....	4
3	Kriterien und Vorgehensweise	6
4	Projekte (Überblick und Zuordnung)	7
5	Ergebnisse I (zusammenfassend)	15
5.1	Publikationen	15
5.2	Patente.....	16
5.3	Vorträge	17
5.4	Dipl. und Doktorarbeiten	18
5.5	Maßnahmen des Marketings und der Projektpartnerakquise.....	19
6	Ergebnisse II (Projektstatus)	25
6.1	Status und Fortschritt (Soll-/Ist-Vergleich)	25
6.2	Ergebnisse/Ökoeffizienzanalysen der ersten Antragsrunde	29
7	Gründung BioChemGate GmbH und deren Aufgaben	32
8	Planungen konkreter Maßnahmen	34
9	Zusammenfassung/Resumee	38
10	Anhang	40
10.1	Publikationen	40
10.1.1	1. Antragsrunde	40
10.1.2	2. Antragsrunde	44
10.1.3	3. Antragsrunde	48
10.1.4	4. Antragsrunde	54
10.1.5	5. Antragsrunde	55
10.1.6	6. Antragsrunde	55
10.2	Patente.....	55
10.2.1	1. Antragsrunde	55
10.2.2	2. Antragsrunde	56
10.2.3	3. Antragsrunde	56
10.2.4	4. Antragsrunde	56
10.2.5	5. Antragsrunde	56
10.2.6	6. Antragsrunde	57
10.3	Preise.....	57
10.3.1	1. Antragsrunde	57
10.4	Dipl. und Doktorarbeiten	57
10.4.1	1. Antragsrunde	57
10.4.2	2. Antragsrunde	58
10.4.3	3. Antragsrunde	59
10.5	Status und Fortschritt (Soll-/Ist-Vergleich)	61
10.5.1	1. Antragsrunde	61
10.5.2	Angaben der Projektkoordinatoren (zum Projektstaus bzw. –fortschritt) ...	100
10.6	Antragsrunden.....	104

1 Einführung

„ChemBioTec hat die deutsche Biotechnologie in den Bereichen der innovativen (Bio-) Katalyse, Produktivitätssteigerung und Produktaufarbeitung nachhaltig ausbauen und etablieren können.“ Um diese Ziele zu erreichen hat die Deutsche Bundesstiftung Umwelt in der zweiten Jahreshälfte 2006 den Verbund und das Koordinationsbüro ChemBioTec initiiert. Über einen Zeitraum von insgesamt 66 Monaten (Oktober 2006 – März 2012) wurden sowohl auf der inhaltlichen als auch auf der Netzwerk-Ebene Partner aus dem wissenschaftlichen und industriellen Sektor zu neuen Kooperationsverbänden zusammengeführt und begleitet. Anwendungsorientierte Prozesse und Produkte mit nachhaltigen Effekten und Perspektiven standen hierbei im Vordergrund.

Der vorliegende Bericht soll einen Statusüberblick, basierend auf den bisher erreichten Ergebnissen, dokumentieren. Insgesamt werden dabei die Resultate und Auswirkungen von sechs Antragsrunden betrachtet. Bereits vorliegende Angaben aus den aktuellen aber noch nicht abgeschlossenen vierten bis sechsten Antragsrunde ergänzen den Bericht.

Somit stellt sich der ChemBioTec-Verbund z.Zt. wie folgt dar:

- ▶ 29 Verbundprojekte mit 74 Partnern in 7 Antragsrunden, davon:
 - ▶ 17 beendete Projekte (1. – 4. Antragsrunde)
 - ▶ 8 aktive Projekte (4. – 6. Antragsrunde)
- zusätzlich:
- ▶ 4 bewilligte Projekte in Vorbereitung (7. Antragsrunde)

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf den vorliegenden Berichten und Informationen (bes. Abschluss- und Statusberichten). Ein zusammenfassender Überblick wird in den Kapiteln 5 und 6 wiedergegeben. Detaillierte Angaben hierzu befinden sich im Anhang.

Detaillierte Angaben zu den Maßnahmen des Koordinierungsbüros ChemBioTec, während der ersten Antragsphase, entnehmen Sie bitte dem aktuell erstellten Abschlussbericht.

2 Ziele – ChemBioTec

„Die Entwicklung biokatalytischer Produktionsverfahren zur umweltgerechten Herstellung innovativer Produkte bedarf einer ganzheitlichen Betrachtungsweise.“ Daraus ergibt sich ein integriertes Verständnis für den Gesamtprozess.

Vor diesem Hintergrund wurde mit der Einrichtung des Förderschwerpunktes ChemBioTec eine Kompetenz- und Koordinierungsplattform geschaffen, die die Realisierung dieser neuen nachhaltigen biotechnischen Produktionsprozesse in Innovationen gewährleistet. ChemBioTec verfolgt dabei das Ziel, in Deutschland ein interdisziplinäres Forschungs- und Entwicklungsnetzwerk zu etablieren, welches relevante Projekte mit Partnern aus der chemischen, pharmazeutischen und verwandten Industrie unter einem Dach bündelt und vernetzt. So sollen Synergieeffekte und ein intensiver Know-how-Transfer zwischen Hochschulen und Industrie sichergestellt werden. Langfristig ist ein Kompetenznetzwerk aufzubauen, welches eine dauerhafte Positionierung der deutschen industriellen und akademischen Forschung und Entwicklung durch umweltrelevante (Bio-) Produkte und Prozesse sichert.

Als zentrale Rolle bei der Prozessrealisierung wird die Produktivität angesehen. Dementsprechend sollen im Schwerpunkt ChemBioTec Projekte gefördert werden, die das Ziel haben, bekannte und entstehende Limitationen der Produktivität von Katalyseprozessen zu überwinden und so einen essentiellen Beitrag zur zukünftigen Technikentwicklung in Deutschland zu leisten. Innerhalb von ChemBioTec sind folgende Grundaspekte der Prozessentwicklung zu bearbeiten:

- Biokatalysatorentwicklung unter besonderer Berücksichtigung der Anforderungen des eigentlichen Prozesses
- Reaktionstechnische Realisierung mit Fokus auf Nebenreaktionen und Scale-Up
- Entwicklung und Implementierung neuartiger Verfahren für die Produktaufarbeitung (DSP)
- Produktionseffizienz unter besonderer Berücksichtigung qualitativer und quantitativer Erfassung der Stoff- und Energieströme sowie der mit der Prozessetablierung und dem Produktionsunterhalt verbundenen Kosten (Ökoeffizienz)

Um einen möglichst effizienten Produktionsprozess zu gewährleisten, müssen diese Aspekte (Abb. 1) zu einem frühen Zeitpunkt zusammengeführt werden.

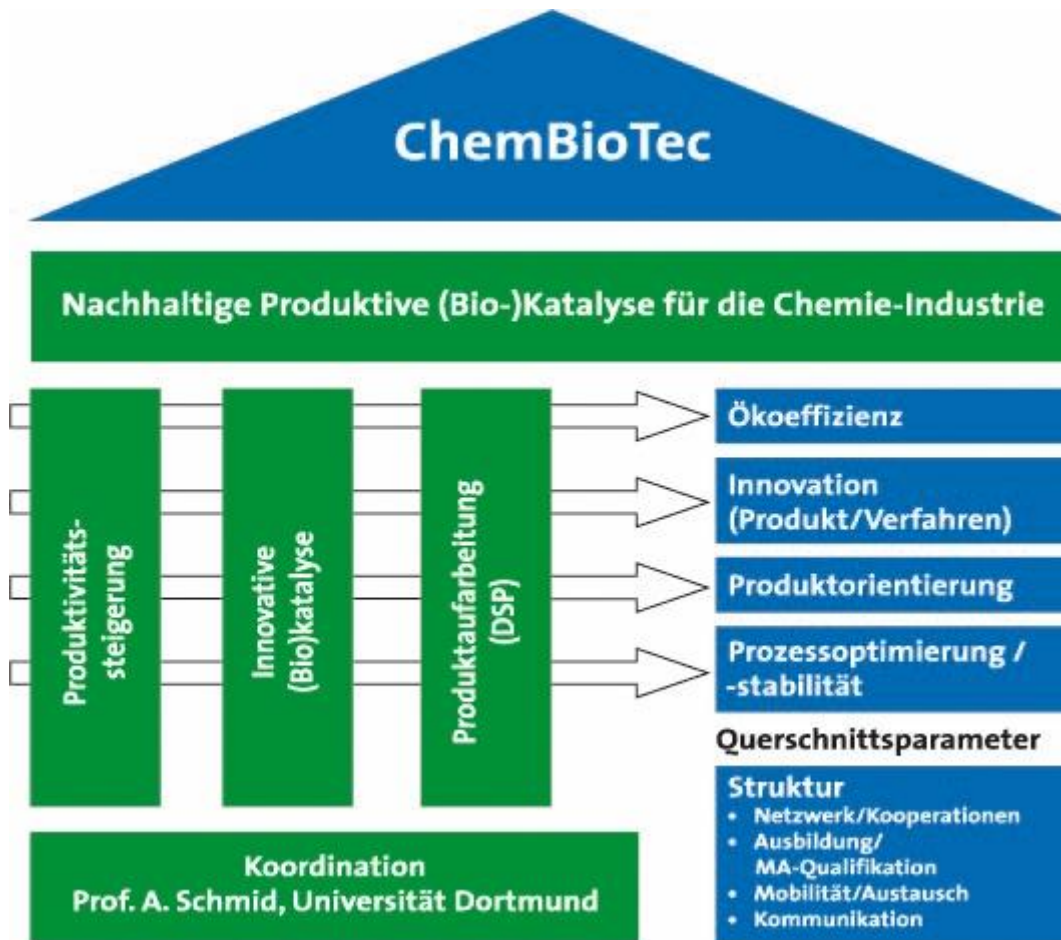


Abb.1: Schwerpunktstruktur von ChemBioTec

Durch die in Dortmund ansässige Koordinationsstruktur werden Projekte und Aktivitäten deutschlandweit abgestimmt und in weitere Netzwerke integriert.

Die Betrachtung der Ökoeffizienz ist dabei das relevante Kriterium für eine nachhaltige und wirtschaftliche Realisierung von Produkten und Prozessen und wird als besonderes Alleinstellungsmerkmal im ChemBioTec-Verbund entwickelt. Vor diesem Hintergrund berät ChemBioTec und führt Veranstaltungen zu diesem Bereich durch. Alle Projekte werden im Hinblick auf eine Ökoeffizienz-Analyse abgefragt.

Die Aktivitäten des ChemBioTec-Managements konzentrieren sich sowohl auf die Bereiche Kommunikation, Öffentlichkeitsarbeit und Wissenstransfer als auch auf die Organisation von Kongressen, Messeauftritten und internen Veranstaltungen (z.B. Kick-Off und Statusseminare). Zusätzlich agiert ChemBioTec auch an der Schnittstelle zum Stipendenschwerpunkt „Nachhaltige Bioprozesse“. Darüber hinaus stellt ChemBioTec ständig als

Ansprechpartner die interne Kommunikation zwischen den Projektpartnern und Interessensgruppen sicher.

3 Kriterien und Vorgehensweise

Orientierend an den Zielen des Verbundes (Kapitel 2), umfasst die vorliegende Betrachtung des Verbundes die folgenden Teilbereiche:

Projektübersicht (Kapitel 4):

- ▶ Projekte (Anzahl, Partner, Kosten und Förderung)

Konkrete Ergebnisse (Kapitel 5):

- ▶ Anzahl und Qualität der erzielten Publikationen (Originalarbeiten, Übersichtsartikel, Buchbeiträge, Vorträge (im Rahmen nationaler und internationaler Veranstaltungen))
- ▶ eingereichte Patente
- ▶ verliehene Preise
- ▶ abgeschlossene Diplom, Bachelor, Master- und Doktorarbeiten
- ▶ Maßnahmen des Marketings und der Projektpartnerakquise

Status bzw. Fortschritt der Projekte (Kapitel 6)

- ▶ Soll-/Ist-Vergleich der einzelnen Vorhaben

Planung/Folgemaßnahmen (Kapitel 7 und 8)

perspektivische Maßnahmen und Aktivitäten

Vorgehensweise:

Wie bereits o.g., beruht die vorliegende Darstellung im Wesentlichen auf den Angaben der vorliegenden Abschlussberichte der 1.- 3. Antragsrunde sowie auf den Zwischenberichten der 4.- 5. Antragsrunde.

4 Projekte (Überblick und Zuordnung)

Insgesamt wurden in den sechs bewilligten Antragsrunden 29 Projekte bzw. Verbände mit ca. 130 Partnern mit Doppelnennungen) initiiert und begleitet (Tab. 1). Die Gesamtkosten der Vorhaben belaufen sich dabei auf ca. 30 Mio. Euro mit einem Förderanteil von 14 Mio. Euro.

Tabelle 1: Überblick Verbundprojekte ChemBioTec

29 Verbundprojekte mit 74 Partnern in 7 Antragsrunden, davon:		
18(17)	beendete Projekte <i>davon: ein Abbruch (AZ 13174, Prof. Rübiger)</i> <i>inkl. Koordinationsprojekt ChemBioTec</i>	1. - 4. Antragsrunde
8 (7)	aktive Projekte	4. – 6. Antragsrunde
4	Projekte in Vorbereitung	7. Antragsrunde

Es wurden 17 Forschungsprojekte (ohne dem Koordinationsprojekt) in den ersten Antragsrunde abgeschlossen (teilweise aufgrund von kostenneutralen Verlängerungen). 7 Forschungsprojekte (ohne dem Koordinationsprojekt/ Verlängerung) befinden sich z.Zt. noch in laufender Bearbeitung.

Die konkrete Entwicklung des Verbundes stellt sich wie folgt dar (Tab. 2):

Tabelle 2: Übersicht Antragsrunden

	Projekte []	Partner []	Gesamtkosten [Mio. Euro]	Förderung [Mio. Euro]
1. Antragsrunde	6	19	4,9	2,2
2. Antragsrunde	5	18	3,8	1,8
3. Antragsrunde*	7	26	6,4	3,1
4. Antragsrunde	4	32	4,9	2,3
5. Antragsrunde	3	13	4,1	1,9
6. Antragsrunde	2	8	2,6	1,2
7. Antragsrunde	4	16	4,7	2,6
GESAMT	31	132	31,4	15,2
Förderung				47 %

* inkl. des Projektes AZ 13211 (Pilzsekretome) von Prof. Zorn (Uni Gießen)

Im Rahmen der vor kurzem bewilligten 7. Antragsrunde befinden sich 4 weitere Projektverbünde mit 16 Partnern in der Projekt-Pipeline.

Die Projektverbünde der 1.-7. Antragsrunde sind in den Tabellen 3-9 aufgelistet.

Tabelle 3: Projekte der **ersten** Antragsrunde (Beginn in 2006)

AZ	Titel	Gesamtkosten €	Fördermittel €	Koordinator
13184 /01	Koordination des F&E-Netzwerks ChemBioTec - ein Bündnis für die nachhaltige Katalyse in der Chemie	612.552	351.403 (57 %)	Prof. Schmid
13166	Biokatalytische Funktionalisierung alkylsubstituierter Polysiloxane	404.935	140.630 (35 %)	Prof. Bertau
13174	Innovatives Verfahren zur umweltfreundlichen Gewinnung des Antikrebsmittels Taxol durch nachhaltige Gewinnung von Baccatin III aus Taxus-Zellkulturen >>> Projekt wurde gestoppt <<<	1.277.270	575.970 (45 %)	Prof. Rübiger
13175	Prozessentwicklung und -optimierung biotechnologischer Verfahren mit Hilfe einer innovativen Simulationsumgebung am Beispiel der Maßstabsvergrößerung eines industriellen Prozesses zur biotechnologischen Herstellung von Ectoin	463.180	213.340 (46 %)	Prof. Schembecker
13176	Produktion und erstmaliger Einsatz von beta-Aminopeptidasen zur umweltfreundlichen Biosynthese von beta-Peptiden als Intermediate für die Herstellung innovativer Pharmaka	1.117.551	502.891 (45 %)	Dr. Geueke
13180	Mikrodosiertchnik zur parallelen Optimierung der umweltfreundlichen biotechnischen Herstellung von Bernsteinsäure	993.200	437.700 (44 %)	Prof. Weuster-Botz
Gesamt:		4.868.688	2.221.934	

Tabelle 4: Projekte der **zweiten** Antragsrunde (Beginn in 2007)

AZ	Titel	Gesamtkosten €	Fördermittel €	Koordinator
13169	Umweltfreundliche Lösungsvermitt-	477.190 €	238.975 €	Dr. Shukrallah

AZ	Titel	Gesamtkosten €	Fördermittel €	Koordinator
*	ler für die Produktion von Feinchemikalien in Wasser		(50 %)	Na'amnieh
13187	Biotechnologische Produktion von natürlichem (+)-Nootkaton	804.655 €	341.230 € (42 %)	Dr. Stefan Marx
13191	Rekombinante Laccasen für die Feinchemie	1.067.226 €	479.577 € (45 %)	Prof. Uwe Bornscheuer
13194	Oxidation von Hydroxyverbindungen mit Oxidoreduktasen	692.540 €	333.890 € (48 %)	Dr. Thorsten Eggert
13195	Neue chemoenzymatische Synthesen für ausgewählte, pharmarelevante Monosaccharide	746.600 €	383.700 € (51 %)	Prof. Friedrich Giffhorn
Gesamt:		3.788.211	1.777.372	

Tabelle 5: Projekte der **dritten** Antragsrunde (Beginn in 2008)

AZ	Titel	Gesamtkosten €	Fördermittel €	Koordinator
13210	Innovatives biotechnologisches Verfahren zur Herstellung eines natürlichen Vernetzungsmittels aus Ernteabfällen der Olivenproduktion zur Modifikation und Stabilisierung von Proteinen und Zuckerderivaten für Lebensmittel- und Kosmetikprodukte	625.326 €	312.795 € (50 %)	Dr. Zotzel
13217	Erstmalige und nachhaltige Herstellung des antibiotisch wirkenden Thiamphenicols mittels innovativer Aldolase katalysierter Ein-Schritt-Synthese	835.462 €	428.111 € (51 %)	Prof. Gröger
13220	Umweltschonende und effiziente Produktion von Cortisol sowie nicht radioaktiver, Isotopen markierter P450-Metaboliten-Referenzstandards mittels Biotransformation	901.227 €	465.117 € (50 %)	Prof. Bernhard
13224	Integrierter Prozess zur Produktion von Omega-3-EPA mittels Mikroalgen im Photobioreaktor, Entwicklung von Aufschluss- und Extraktionsverfahren	881.340 €	440.970 € (50 %)	Dr. Ripplinger
13225	Entwicklung eines innovativen Pro-	1.264.278 €	569.355 €	Prof. Scheib-

AZ	Titel	Gesamtkosten €	Fördermittel €	Koordinator
	duktionsverfahrens zur umweltfreundlichen Synthese der Modellverbindungen (R)-1-Phenylethanol und 7-Hydroxymethotrexat durch Einsatz der neuartigen Enzymklassen pilzlicher Peroxygenasen		(45 %)	ner
13211	Erstmaliger technischer Einsatz von Pilzsekretomen zur effizienten stofflichen Verwertung von Stroh- und Holzresten	1.037.500 €	499.500 € (48 %)	Prof. Zorn
13184/02	Koordination des F&E-Netzwerks ChemBioTec - ein Bündnis für die nachhaltige Katalyse in der Chemie	884.988 €	448.961 € (51 %)	Prof. Schmid
Gesamt:		6.430.121	3.164.809	

Tabelle 6: Projekte der **vierten** Antragsrunde (Beginn in 2009)

AZ	Titel	Gesamtkosten €	Fördermittel €	Koordinator
13211	Erstmaliger technischer Einsatz von Pilzsekretomen zur effizienten stofflichen Verwertung von Stroh- und Holzresten	1.037.500 €	499.500 € (48 %)	Prof. Zorn
13234	Nachhaltige Biokatalytische Oxidationsprozesse	2.678.808 €	1.222.444 € (46 %)	Prof. Bornscheuer
13235	Umweltschonende Herstellung und Aufreinigung von Biotensiden (Rhamnolipiden) mit dem nicht-pathogenen Bakterium <i>Pseudomonas putida</i>	623.982 €	262.384 € (42 %)	Dr. Rosenau
13240	Entwicklung selektiver Adsorbermaterialien zur Aufarbeitung von beta-Lactamantibiotika	605.162 €	302.195 € (50 %)	Prof. Ulber
Gesamt:		4.945.452	2.286.523	

Tabelle 7: Projekte der **fünften** Antragsrunde (Beginn in 2010)

AZ	Titel	Gesamtkosten €	Fördermittel €	Koordinator
13252	Produktion von Tetrahydrocannabinolsäure in genetisch modifizierten Mikroorganismen	1.371.748 €	646.313 € (47 %)	Prof. Kayser

AZ	Titel	Gesamtkosten €	Fördermittel €	Koordinator
13253	Nachhaltige und wertschöpfende Synthese chiraler Wirkstoffe (Profene) durch selektive biokatalytische Oxidationsprozesse	1.398.980 €	652.226 € (47 %)	Dr. Hollmann
13255	Nachhaltige Bioproduktion von allergenfreiem Naturlatex und -kautschuk in Zellkulturen	1.341.750 €	630.622 € (47 %)	Prof. Prüfer
Gesamt:		4.112.478	1.929.161	

Tabelle 8: Projekte der **sechsten** Antragsrunde (Beginn in 2011)

AZ	Titel	Gesamtkosten €	Fördermittel €	Koordinator
13261	Ein neuartiges Verfahren zur (öko-)effizienten Synthese chiraler Alkohole	1.196.079 €	573.327 € (48 %)	Dr. Hollmann
13262	Entwicklung eines umweltschonenden Verfahrens zur biotechnologischen Produktion von Biarylen als neuartige Pharmawirkstoffe	1.449.124 €	626.733 € (43 %)	Prof. Urlacher
Gesamt:		2.645.203	1.200.060	

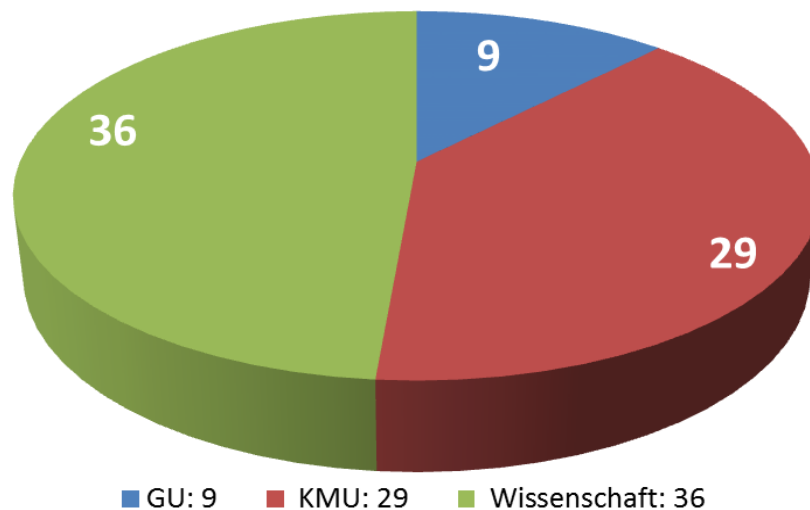
Tabelle 9: Projekte der **siebten** Antragsrunde (Beginn in 2012)*

AZ	Titel	Gesamtkosten €	Fördermittel €	Koordinator
13267	Biokatalytische Modifikation von Polyesterfaseroberflächen zur Herstellung innovativer Textilien	1.302.718 €	647.768 € (50 %)	Prof. Zimmermann
13270	Robuste mikrobielle Peroxygenasen und ihre Einsetzbarkeit in der chemischen und pharmazeutischen Industrie	990.000 €	465.000 € (47 %)	Prof. Hofrichter
13268	Biotechnologische Herstellung von ϵ -Caprolacton	1.240.250 €	984.625 € (79 %)	Prof. Gröger
13272	Nachhaltige Herstellung von zyklischen Triterpenen mit spezialisierten Bäckerhefen - TRITERP	1.145.000 €	531.000 € (46 %)	Prof. Blank
Gesamt:		4.677.968	2.628.393	

*Angaben unter Vorbehalt

Die genaue Zusammensetzung der einzelnen Verbände entnehmen Sie bitte dem Anhang.

Die Verteilung der einzelnen Partner des Verbundes wird in Abbildung 2 dargestellt.



Gesamtkosten: 31,4 Mio. €

Abbildung 2: Verteilung des Verbundes

Großunternehmen
(GU):

Cognis GmbH, Döhler GmbH, Evonik Degussa GmbH, Evonik Goldschmidt GmbH, Evonik Oxeno GmbH, Novozymes A/S Bagsvaerd/Denmark, Sandoz Industrial Products GmbH, Sigma-Aldrich Chemie GmbH

Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Projektkoordinatoren (Wiss. / Unternehmen) in den ersten sechs Antragsrunden.

Anzahl Verbundprojekte: 29

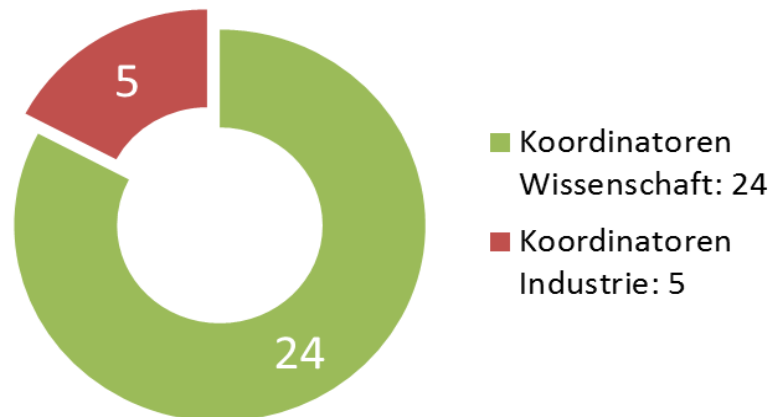


Abbildung 3: Verteilung der Koordinatoren

Forschungs- und Entwicklungsschwerpunkte:

Unter Berücksichtigung der Zuordnungen zu den Forschungs- und Entwicklungsschwerpunkten des Verbundes, ergibt sich die in Tabelle 10 aufgelistete Verteilung. Es ist zu erkennen, dass alle Schwerpunkte, „Produktivitätssteigerung“, „Innovative (Bio-) Katalyse“ und „Produktaufarbeitung“ etwa gleich verteilt sind. Im Jahr 2009 folgte der Schwerpunkt „Produktaufarbeitung“ mit Abstand zu den beiden übrigen und konnte in den folgenden drei Jahren perspektivisch stärker ausgebaut werden. Ökoeffizienzanalysen werden in allen Projekten berücksichtigt (Bewilligungsaufgabe).

Hinweis: die Verteilung der Schwerpunkte wurde im Rahmen eines internen ChemBioTec-Workshops aufgestellt.

Tabelle 10 Zuordnung der Projekte der 1.-6. Antragsrunde zu den Forschungs- und Entwicklungsschwerpunkten von ChemBioTec (Bühler/Eiden 06-2012)

Produktivitätssteigerung	18
Plattformproduktionsstämme	13
Maßstabsvergrößerung	13
Systembiotechnologie	6
Verwendung von Nebenproduktion	4
Innovative (Bio)Katalyse	17
Kopplung verschiedener Synthesestrategien	7
Asymmetrische Biosynthese	6
Effiziente Kofaktor-Regenerationssysteme, Alternativen	5
Alternative / Nachwachsende Rohstoffe	9-10
Produktaufarbeitung	17
In situ Produktextraktion	7
Prädikative Modelle und Simulationen	5
Generische Tools für DSP-Entwicklung	6
Ökoeffizienzanalysen	25

Hinweis: Doppelnennungen sind möglich

5 Ergebnisse I (zusammenfassend)

Das Kapitel gibt einen zusammenfassenden Überblick zu den von den Projekten der ersten bis vierten Antragsrunde erarbeiteten Ergebnissen in tabellarischer Form (Tab. 10 – 13). Die konkreten Inhalte (Titel der Publikationen, Poster etc.) können Sie im Anhang einsehen. Da das Projekt AZ 13211 (Prof. Zorn) erst im Frühjahr 2009 gestartet wurde, ist dieses nicht in den Aufstellungen berücksichtigt worden. Die Ergebnisse des Koordinationsbüros, vergleichen Sie bitte mit dem Abschlussbericht von ChemBioTec, die dort ausführlich dargestellt werden.

5.1 Publikationen

Tabelle 11: Publikationen der 1.-4. Antragsrunde

	AZ	Originalarbeiten, Übersichtsartikel, Buchbeiträge
1. Antragsrunde	13166	2 Buchbeitrag
	13174	2 Pressemitteilungen, 2 Poster
	13175	3 Poster, 2 Pressemitteilungen
	13176	6 Publikation, 2 Poster
	13180	2 Publikationen
2. Antragsrunde	13169	2 Publikationen
	13187	6 Publikationen
	13191	1 Publikation, 1 Poster
	13194	2 Artikel, 2 Poster
	13195	3 Artikel
3. Antragsrunde	13210	Keine Angabe
	13217	4 Publikation
	13220	6 Artikel
	13224	3 Artikel
	13225	9 Artikel, 1 Poster
4. Antragsrunde	13211	4 Publikationen geplant
	13234	1 Publikation
	13235	1 Publikation geplant
	13240	5 Publikationen

ZUSAMMENFASSUNG

AZ	Originalarbeiten, Übersichtsartikel, Buchbeiträge
1. AR	21 Publikationen
2. AR	17 Publikationen
3. AR	23 Publikationen
4. AR	11 Publikationen (teilweise in Vorbereitung)
Gesamt:	72 Publikationen

5.2 Patente

Tabelle 12: Patente der 1.-4. Antragsrunde

	AZ	Patente
1. Antragsrunde	13166	--
	13174	Keine Angabe
	13175	--
	13176	1 Patent: 22. Juni 2007
	13180	1 eingereicht 1 Anmeldung in Vorbereitung
2. Antragsrunde	13169	1 Patent: 15.12.2008; weitere Patentanmeldung wird geprüft
	13187	1 Patent angemeldet
	13191	--
	13194	1 Patent
	13195	--
3. Antragsrunde	13210	Keine Angabe
	13217	--
	13220	--
	13224	--
	13225	1 Patent
4. Antragsrunde	13211	--
	13234	--
	13235	--

	13240	--
--	-------	----

ZUSAMMENFASSUNG

AZ	Patente
1. AR	2 Patente eingereicht, 1 in Vorbereitung
2. AR	2 Patente eingereicht, 2 weitere Patentlagen geprüft
3. AR	1 Patent eingereicht
4. AR	--
Gesamt:	5 Patente eingereicht, 3 in Vorbereitung

5.3 Vorträge

Tabelle 13: Vorträge der 1.-4. Antragsrunde

	AZ	Vorträge
1. Antragsrunde	13166	2
	13174	keine Angaben
	13175	13
	13176	5
	13180	1
2. Antragsrunde	13169	2
	13187	8
	13191	3
	13194	2
	13195	6
3. Antragsrunde	13210	keine Angaben
	13217	4
	13220	3
	13224	2
	13225	10
4. Antragsrunde	13211	--
	13234	--
	13235	--
	13240	--

ZUSAMMENFASSUNG

AZ	Vorträge
----	----------

	AZ	Vorträge
1. AR		21
2. AR		21
3. AR		19
4. AR		--
Gesamt:		61 Vorträge

5.4 Dipl. und Doktorarbeiten

Tabelle 14: Diplom- und Doktorarbeiten der 1.-4. Antragsrunde

	AZ	Diplom- und Doktorarbeiten
1. Antragsrunde	13166	1 Arbeit
	13174	--
	13175	3 Arbeiten
	13176	1 Masterarbeit, 2 Diplomarbeiten, 3 Studienarbeiten, 4 Doktorarbeiten
	13180	2 Doktorarbeiten
2. Antragsrunde	13169	1 Post-Doc Stelle
	13187	3 Dissertation, 2 Diplomarbeiten, 1 Masterarbeit, 2 Bachelorarbeit
	13191	1 Dissertation
	13194	1 Dissertation, 1 Diplomarbeit
	13195	4 Diplomarbeiten, 2 Doktorarbeiten
3. AR	13210	Keine Angabe
	13217	3 Dissertationen, 1 Bachelorarbeit
	13220	3
	13224	1
	13225	1
4. Antragsrunde	13211	--
	13234	--
	13235	--
	13240	--

ZUSAMMENFASSUNG

AZ	Diplom- und Doktorarbeiten
1. AR	16 Arbeiten

AZ	Diplom- und Doktorarbeiten
2. AR	17 Arbeiten, 1 Post-Doc-Stelle
3. AR	9 Arbeiten
4. AR	--
Gesamt:	42 Arbeiten, 1 Post-Doc-Stelle

Nach Aussage der Projektkoordinatoren wurden bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Preise – bis auf ein Posterpreis (AZ 13175) – an die Projekte vergeben.

5.5 Maßnahmen des Marketings und der Projektpartnerakquise

Die Gewinnung von kompetenten Partnern mit neuen, innovativen Projektansätzen steht auch im Mittelpunkt der Öffentlichkeits- und Marketingaktivitäten von ChemBioTec. Hierbei soll einerseits das Netzwerk weiter ausgebaut werden und andererseits eine Identifikation und Qualifizierung geeigneter Interessierter gewährleistet werden.

Vor diesem Hintergrund sind und werden Maßnahmen auf verschiedenen, teilweise ergänzenden Ebenen umgesetzt.

Internet:

Im Rahmen der Internetpräsenz von ChemBioTec (www.chembiotec.de) werden verschiedene Aspekte dargestellt. Neben der Information über das Netzwerk werden dort aktuelle interne und externe Termine wiedergegeben. Darüber hinaus sind alle Projekte des Verbundes mit einer Kurzdarstellung (inhaltlich und Kostenumfang) aufgeführt. Die Internetseite kann vor allem auch für die Partnersuche genutzt werden. Sowohl alle Projektpartner als auch viele assoziierte Partner sind dort mit einem kurzen Profil in einer interaktiven Datenbank aufgeführt. Neben einem interaktiven Wiki-Bereich (Wissendatenbank zu verschiedenen inhaltlichen Themen) finden Sie hier relevante Unterlagen und Hinweise zur Erstellung von Projektskizzen und –anträgen. Zusätzlich werden dort alle Aktivitäten des Verbundes abgelegt. Die Möglichkeit verschiedene Dokumente herunter zu laden als auch Mitteilungen der Presse einzusehen ergänzen das Angebot. Als wichtiger weiterer Mehrwert ist der Bereich des Stipendiatenschwerpunktes „Nachhaltige Bioprozesse“ anzusehen. Verschiedene Seiten informieren über den Schwerpunkt und dessen Aktivitäten.

Weitere Maßnahmen im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit umfassen Messeauftritte, Anzeigen, die Erstellung von Veranstaltungsflyern sowie die Ausarbeitung von Informationsbroschüren und Faltblättern in Zusammenarbeit mit der DBU (s. Tabelle 14).

Tabelle 15: PR und Marketingaktivitäten des Koordinationsbüros

Veranstaltungen / Messeauftritte / Beteiligungen	
26.-28.09.06	GVC-Jahrestagung der Biotechnologen in Wiesbaden
18.04.2007	ChemBioTec-Kongreß „Forschungs- und Innovationsmanagement in der Weißen Biotechnologie
13.-16.05.07 in Osnabrück	DECHEMA/GVC-Veranstaltung: Aufarbeitung biotechnologischer Produkte -
13.-16.05.07 in Osnabrück	DECHEMA/GVC-Veranstaltung: Aufarbeitung biotechnologischer Produkte -
05.-06.06.07 in Berlin	Woche der Umwelt
02.-06.07.07 in Ostritz / St. Marienthal	Sommerakademie der DBU
25.-26.08.07 in Paderborn	NRW-TAG
12.09.07 in Osnabrück	Ökoeffizienzworkshop I
09.-11.10.07 in Hannover	BIOTECHNICA 2007
07.11.07 in Osnabrück	Expertenworkshop I
28.11.07 in Marl	Branchengespräch bei der EVONIK Degussa im Science-to-Business Center BIO
18.-19.02.08 in Frankfurt	Dechema/ProcessNet-Veranstaltung: Industrielle Nutzung nachwachsender Rohstoffe - Chemie, Biotechnologie, Verfahrenstechnik
28.-30.04.08 in Bremen	Dechema-Veranstaltung: Modellierung "Von der Zelle zum Prozess"
10.-11.06.08 in Frankfurt	FNR/Dechema - Symposium Industrielle Biotechnologie mit nachwachsenden Rohstoffen
18.06.08 in Jülich	Zenit Themenworkshop im Bereich Lebenswissenschaften für das 7. Forschungsrahmenprogramm (FP 7)
31.08.- 04.09.08 in Hamburg	biocat 2008 congress
07.-09.10.08 in Hannover	BIOTECHNICA 2008
05.-06.11.08 in Dortmund	1. SusChemEng-Konferenz

Veranstaltungen / Messeauftritte / Beteiligungen	
13.11.08 in Frankfurt	Projekt- und Partnerfindungsworkshop II
6.-27.01.09 in Osnabrück	Biorefinica 2009
06.-08.10.09 in Hannover	BIOTECHNICA 2009
21. - 22.10.09 in Zwingen- berg	Statusseminar der dritten Antragsrunde bei der B.R.A.I.N. AG in Zwingenberg
28.10.09 in Frankfurt	3. Projekt- und Partnerfindungsworkshop am 28.10.09 bei der DECHEMA in Frankfurt
08.12.09 in Frankfurt	Stand auf der Veranstaltung "Neue Kohlenstoffquellen für die Biotechnologie" der DECHEMA in Frankfurt
09.12.09 in Osnabrück	Kick Off der 4. Antragsrunde
24. - 26.02.10 in Irsee	22. Irsee Naturstofftage
22.04.10 in Berlin	Biotechnologietage Berlin
03.05.10 in Osnabrück	Statusseminar (Projekte AZ 13211 und AZ 13240)
10.- 12.05.10 in Nürnberg	DECHEMA Veranstaltung: Vortrags- und Diskussionstagung "Bioprozessorientiertes Anlagendesign"
21. - 23.09.10 in Aachen	DECHEMA ProzessNet 2010
11. -13.10.10 in Hannover	BIOTECHNICA 2010
01.- 02.12.10 in Dortmund	Biotrends 2010: „New Biotrends in green chemistry“
10.01.11 in Osnabrück	Statustreffen 4. Antragsrunde und Kick-Off der 5. Antragsrunde
28.11.11 in Osnabrück	Statustreffen 5. Antragsrunde und Kick-Off der 6. Antragsrunde
08.- 09.12.11 in Dortmund	Biotrends 2011: „New Biotrends to smarter Drugs“
18.04.12 in Dortmund	CoachING Seminar zum Thema "Business Knigge"

Tabelle 16: Publikationen und PR-Materialien

Beiträge / Publikationen / Flyer / Anzeigen / Falblätter	
04/2007	ChemBioTec_Kongress_ / Anzeige in der Transkript

04/2007	ChemBioTec Kongress / Flyer
04/2007	ChemBioTec-Kongreß vom 18.04.2007 / Transkript-Beitrag
07/2007	International Business Newsletter - Wirtschaftsförderung Dortmund einseitiger Bericht
07/2007	ChemBioTec-Newsletter eigener Beitrag
11/2007	Expertenworkshop / Anzeige – Transkript-Beitrag
2008	ChemBioTec / DBU-Flyer
06/2007	allg. ChemBioTec / Anzeige in der BIOforum
07/2008	allg. ChemBioTec / Anzeige in der Transkript
07/2008	Beitrag zur 3. Antragsrunde Transkript
09/2007	"Ökoeffizienz und Biokatalyse" / Beitrag in der Transkript
10/2008	Projekt- und Partnerfindungsworkshop / Anzeige im BIOforum
11/2008	Projekt- und Partnerfindungsworkshop / Anzeige Transkript sowie im BIOforum
11/2008	Flyer zum Partner- und Projektfindungsworkshop
05/2009	Ökoeffizienzanalyse / ChemManager und Bioforum
05/2009	Biochemical engineering and biotechnology / Artikel in Science and Technology - PSCA International
2009	Förderung nachhaltiger biotechnischer Innovationen / Beitrag in der Transkript
05/2009	Aufruf zur 5. Antragsrunde / Anzeige in der BIOforum
05/2010	ChemBioTec-Review: Die erste Ausgabe
2010	Biotrends 2010 / Flyer und Anzeige in der Transkript
01/2011	ChemBioTec-Review: Die zweite Ausgabe
2011	Biotrends 2011 / Flyer und Anzeige in der Transkript
07/2011	ChemBioTec-Review: Die dritte Ausgabe
2012	ChemBioTec-Review: Die vierte Ausgabe
2012	ChemBioTec-Review: Die fünfte Ausgabe

Weitere Details zu den einzelnen Maßnahmen finden Sie auch im Abschlussbericht.
sowie im Internet: http://www.chembiotec.de/index.php?article_id=67

Im Rahmen der **direkten Projektpartnerakquise** wurden innerhalb der einzelnen Antragsphasen verschiedene Maßnahmen durchgeführt. Im Folgenden werden die Aktivitäten der Antragsphasen 2 und 3 dargestellt. Die Akquise der Projekte zur ersten Antragsphase fand noch vor Initiierung des Koordinationsbüros in 10/2006 statt und wird daher nicht aufgeführt.

Die Akquise neuer Antragspartner findet auf zwei Ebenen statt.

- ▶ In der ersten Ebene werden neue, dem Netzwerk nicht bekannte pot. Partner, angesprochen, um diese entweder direkt zur Abgabe einer Skizze zu motivieren oder sie für einen Projekt- und Partnerfindungsworkshop zu gewinnen. Die Ansprache erfolgte jeweils über verschiedene PR-Aktivitäten in Abstimmung mit Partnernetzwerken (DECHEMA, VBU, VAAM u.w.). Zu diesem Zweck wird jeweils ein Mailing (inkl. Flyer) mit den umfassenden Adressenbeständen der kooperierenden Netzwerke durchgeführt. Diese Vorgehensweise wird zusätzlich durch Anzeigen in Fach- und Branchenzeitschriften flankiert. Im Rahmen der Workshops werden die Teilnehmer einerseits über die Kriterien des Verbundes informiert und andererseits für die Erstellung einer Projektskizze vor-qualifiziert. Weitere Partner werden über Veranstaltungen wie Messen und Kongresse etc. gewonnen.
- ▶ In der zweiten Ebene erfolgte die Akquise ausschließlich über die persönlichen Kontakte des Netzwerkes, des Koordinierungsbüro und seiner Partner. Diese Ansprachen sind jeweils höchst spezifisch und sehr effizient.

Vor dem Hintergrund dieser Vorgehensweise stellt sich die Anzahl der erhaltenen Projektskizzen aus Partnern zusammen, die durch das Mailing direkt angesprochen wurden, oder am Workshop teilgenommen haben, bzw. aus Ansprachen, die über das ChemBioTec-Netzwerk initiiert wurden.

Partner, die keinen erfolgreichen Antrag stellen konnten, aber dem Netzwerk für Kooperationen zur Verfügung stehen (assoziierte Partner), sind – mit deren Einwilligung – in die ChemBioTec-Datenbank aufgenommen worden und können über die ChemBioTec-Page interaktiv gesucht werden. Aktuell befinden sich ca. 100 verfügbare Einträge in der Datenbank Online.

Für die Bewerbung der dritten und vierten Antragsrunde wurden folgende konkrete Maßnahmen - mit den aufgeführten Ergebnissen (Tabelle 16 - 17) – getroffen.

Trotz eines großen Adressenverteilers engt sich die Anzahl der qualifizierten Projektskizzen (und in Folge dessen, der Anträge) erheblich ein. Ein Grund für dieses Verhältnis liegt sicherlich in der Qualität und Zielgruppenorientierung des Adressenverteilers. Hier wurde sukzessive ein eigener Verteiler mit mittlerweile über 800 Adressen aufgebaut. Dieser Verteiler wurde für die Bewerbung der fünften bis siebten Antragsrunde genutzt. An die enthaltenen Adressen wurde der jeweils aktuelle Newsletter des Koordinationsbü-

ros mit dem Namen „Review“ verschickt. Dieser erscheint in Form einer mehrseitigen Broschüre und enthält neben der Aufforderung zur Bewerbung neuer Antragsrunden auch Informationen zu laufenden Projekten und beteiligten Kooperationspartnern.

Tabelle 17: Antragsrunde 2008

in Kooperation mit	Dechema / VBU
Anzeigen	2 (transkript)
Mailing	ca. 6.000 Adressen (Flyer per Post) eMails: > 800 sowie: persönliche Ansprachen
Partner – und Projekfindungs-Workshop	am 07.11.07 / ca. 70 Teilnehmer in Osnabrück (ZUK) inkl. Matchingaktivität
vorgelegte Projektskizzen	30 davon eingereicht: 22
vorgelegte Projektanträge	11
bewilligte Projekte	6+Koordinationsbüro

Tabelle 18: Antragsrunde 2009

in Kooperation mit	Dechema / VBU
Anzeigen	2 (transkript / BIOforum)
Mailing	ca. 1.600 Adressen (Flyer per Post)* eMails: > 600 sowie: persönliche Ansprachen
Partner – und Projekfindungs-Workshop	am 13.11.08 / 30 Teilnehmer in Frankfurt (Dechema)
vorgelegte Projektskizzen	20 davon eingereicht: 14
vorgelegte Projektanträge	7 davon eingereicht: 5

*es wurde ein spezifischerer Adressverteiler der Dechema benutzt

6 Ergebnisse II (Projektstatus)

Wie unten aufgeführt, werden die aktuellen Status der einzelnen Projekte (1.-6 Antragsrunde) im Vergleich zu den vorgelegten Milestone- bzw. Arbeitsplänen vorgelegt. Bitte berücksichtigen Sie hierbei den unterschiedlichen Projektfortgang innerhalb der einzelnen Antragsrunden. Detaillierte Angaben entnehmen Sie bitte dem Anhang.

6.1 Status und Fortschritt (Soll-/Ist-Vergleich)

Grundlage zur Erstellung der Tabelle 18 – 23: Anträge, Abschlussberichte, Statusberichte sowie aktuelle Abfragen.

Hinweis: Die direkten aktuellen Angaben der Projektkoordinatoren zum Status finden Sie im Anhang.

Tabelle 19: Status 1. Antragsrunde

AZ	Ziele / Status	Meilensteine	Anmerkung
1316 6	-Die hydrolasekatalysierte Umfunktionalisierung von Siloxanen gelingt prinzipiell für mehrere Stoffklassen. -Es wurden leistungsfähige Enzyme identifiziert, von denen Novozym 388 und Novozym 435 die derzeit besten Ergebnisse sowohl bei der Carbamat- als auch Formiatverseifung zeigen.	-Probleme bestehen weiterhin bei der Umsetzung polymerer Verbindungen, wo sich Grenzflächeneffekte ungleich stärker auswirken und daher entsprechende Verfahrenskonzepte erfordern. -Projekt gut im Zeitplan (Stand: Statusbericht)	
1317 4	-wesentlichen Projektziele konnten erreicht werden -Kultivierungsbedingungen weitgehend optimiert	-leichte Veränderung des Projektplans, da sich bei der Mikroverkapselung Probleme ergeben haben (Stand: Statusbericht)	-Projekt nach Statusseminar (11/07) abgebrochen
1317 5	-Es liegt ein marktfähiger Prototyp für ein Simulationswerkzeug auf Basis von INOSIM Batch vor, der unter Verwendung eines neu entwickelten hybriden Datenmodells und einer umfangreichen Modellbibliothek in der Lage ist, biotechnologische Aufarbeitungsprozesse zu simulieren	-alle Projektziele wie geplant umgesetzt	-weitere Alternativen befinden sich in der experimentellen Validierung oder werden im Jahr 2009 umgesetzt -kommerziell erhältlich -Firmengründung geplant
1317 6	Vielzahl von möglichen Enzymen untersucht: -2 Enzyme gefunden	-alle Meilensteine mit einer (geplanten) Änderung erreicht	

AZ	Ziele / Status	Meilensteine	Anmerkung
	Vielzahl verschiedener Verfahren zur Reaktionsoptimierung untersucht -repeated-batch am erfolgreichsten	-zwei Arbeitsziele wurden zusätzlich mit in das Projekt aufgenommen	
13180	-Auf Grund der Gutachteraufgabe „Nachweis der Succinatausschleusung“ musste ein zusätzliches Arbeitspaket eingeführt und bearbeitet werden, dass bezüglich der ursprünglich geplanten Stammentwicklung zu Verzögerungen führte.	17 Arbeitspakete: 7 erfüllt, 5 in Arbeit, 1 Verschieben, 1 Vorgezogen, 3 noch nicht relevant (Stand: Statusbericht)	

Tabelle 20: Status 2. Antragsrunde

AZ	Ziele / Status	Meilensteine	Anmerkung
13169	-Mit Hilfe umfangreicher Optimierungsprozesse konnten die Aktivitäten der selektierten Enzyme bis zu einem Grad der technischen Anwendbarkeit gesteigert werden. Die Produktion der Biokatalysatoren konnte zum Projektende bereits im Rahmen von 300L-Fermentationen erfolgen. Von besonderer Wichtigkeit war die Identifizierung verschiedener IL, die eine ausreichende Kompatibilität mit dem Biokatalysator aufweisen. Zu diesem Zweck wurde zunächst der Einfluss der verschiedenen IL auf die Kompatibilität mit einer Alkoholdehydrogenase untersucht.	-Projekt erfolgreich abgeschlossen	-Die im Rahmen des Projektes erzielten Erkenntnisse werden zukünftig von der X-Zyme GmbH zur technischen Realisierung von Prozessen zur Herstellung chiraler Verbindungen genutzt.
13187	-Preisgünstigeres Medium -Erfolgreiches scale-up der Produktion -Entdeckung alternativer, kostengünstigere Verfahren -Das in Arbeitspaket A zu entwickelnde Produktionssystem für <i>Pleurotus sapidus</i> wurde bis in den halbtechnischen Maßstab erfolgreich umgesetzt.	-2 von 5 Meilensteinen erreicht (plangemäß)	- entwickeltes Produktionssystem wurde im halbtechnischen Maßstab erfolgreich umgesetzt -detaillierte Information im Anhang
13191	-Entwicklung der Analytik -Erfolgreiche Enzymexpression identifizierter Laccasen	11 Meilensteine: 4 realisiert, 2 begonnen, 2 gestrichen, 1 noch nicht relevant -Zeitplan gut eingehalten	-Vermarktung der synthetisierten sekundären Amine in Aussicht

AZ	Ziele / Status	Meilensteine	Anmerkung
1319 4	-Ausarbeitung der Analytik -Biochemische Charakterisierung von Enzymen	-Das Projekt steht kurz vor dem planmäßigen Abschluss. Die im Projektantrag formulierten Arbeitspakete wurden alle bearbeitet und sämtliche Meilensteine wurden weitestgehend erfüllt.	
1319 5	-Erarbeitung einer mehrstufigen Synthese für 6-Desoxy-D-glucose -Verbesserung der Enzymexpression	7 Meilensteine: 2 realisiert, 3 begonnen, 2 noch nicht relevant	-Synthese verschiedener Zucker abgeschlossen, die produzierten Zucker wurden in den Produktkatalog der verwertenden Projektpartner aufgenommen -detaillierte Information im Anhang

Tabelle 21: Status 3. Antragsrunde

AZ	Ziele / Status	Meilensteine
1321 0	-Bewertung und Entscheidung ob Herstellung von enzymatisch oder fermentativ aktiviertem Oleuropein im Projektkonsortium weiter verfolgt wird -Herstellung stabil vernetzter Gelatine-Gele mit Oleuropein-Aglykon prinzipielles Prozessdesign zur enzymatischen Aktivierung (Produkt 1) ist etabliert -Ökoeffizienzanalyse begleitet das Projektvorhaben -enzymatisches Aktivierungsverfahren im Technikummaßstab weitestgehend optimiert -ausreichende Mengen von Produkt 1 für wurden hergestellt.	-Herstellung stabiler Gelatinegele konnte erfolgreich mit enzymatisch aktiviertem Oleuropein durchgeführt werden -Prozessdesign zur enzymatischen Aktivierung läuft und bis zum Statusseminar wird Prozessdesign weitestgehend etabliert sein -detaillierte Information im Anhang
1321 7	-Herstellung des antibiotisch wirkenden Thiamphenicols mittels innovativer Aldolase katalysierter Ein-Schritt-Synthese	-Der derzeitige Arbeitsfortschritt der im Projektantrag formulierten Arbeitspakete liegt im Zeitplan, so dass unverändert von einer plangemäßen Erfüllung sämtlicher Meilensteine ausgegangen wird.
1322 0	-Produktion von Cortisol sowie nicht radioaktiver, Isotopen markierter P450-Metaboliten-Referenzstandards mittels Biotransformation	-Der 1. Meilenstein ist – wie in der Planung vorgesehen – noch nicht erreicht.
1322 4	-Prozess zur Produktion von Omega-3-EPA mittels Mikroalgen im Photobioreaktor, Entwicklung von Aufschluss- und	-Meilensteine 1 und 2 fristgerecht erfüllt

AZ	Ziele / Status	Meilensteine
	Extraktionsverfahren	
1322 5	-Umweltfreundlichen Synthese der Modellverbindungen (R)-1-Phenylethanol und 7-Hydroxymethotrexat durch Einsatz pilzlicher Peroxygenasen	-Status: Gute Ergebnisse, -Methotrexat Propranolol Umsetzung intensiv untersucht -Auffindung und Isolation eines weiteren Hochleistungs-produktions-stammes (30.000 U/l)

Tabelle 22: Status 4. Antragsrunde

AZ	Ziele / Status	Meilensteine
1321 1	-Bewertung und Entscheidung ob Herstellung von enzymatisch oder fermentativ aktiviertem Oleuropein im Projektkonsortium weiter verfolgt wird -Herstellung stabil vernetzter Gelatine-Gele mit Oleuropein-Aglykon prinzipielles Prozessdesign zur enzymatischen Aktivierung (Produkt 1) ist etabliert -Ökoeffizienzanalyse begleitet das Projektvorhaben -enzymatisches Aktivierungsverfahren im Technikummaßstab weitestgehend optimiert -ausreichende Mengen von Produkt 1 für wurden hergestellt.	-Herstellung stabiler Gelatinegele konnte erfolgreich mit enzymatisch aktiviertem Oleuropein durchgeführt werden -Prozessdesign zur enzymatischen Aktivierung läuft und bis zum Statusseminar wird Prozessdesign weitestgehend etabliert sein -detaillierte Information im Anhang
1323 4	-Herstellung des antibiotisch wirkenden Thiamphenicols mittels innovativer Aldolase katalysierter Ein-Schritt-Synthese	-Der derzeitige Arbeitsfortschritt der im Projektantrag formulierten Arbeitspakete liegt im Zeitplan, so dass unverändert von einer plangemäßen Erfüllung sämtlicher Meilensteine ausgegangen wird.
1323 5	-Produktion von Cortisol sowie nicht radioaktiver, Isotopen markierter P450-Metaboliten-Referenzstandards mittels Biotransformation	-Der 1. Meilenstein ist – wie in der Planung vorgesehen – noch nicht erreicht.
1324 0	-Prozess zur Produktion von Omega-3-EPA mittels Mikroalgen im Photobioreaktor, Entwicklung von Aufschluss- und Extraktionsverfahren	-Meilensteine 1 und 2 fristgerecht erfüllt

Tabelle 23: Status 5. Antragsrunde

AZ	Ziele / Status	Meilensteine
1325 2	-Bewertung und Entscheidung ob Herstellung von enzymatisch oder fermentativ aktiviertem Oleuropein im Projektkonsortium weiter verfolgt wird -Herstellung stabil vernetzter Gelatine-Gele mit Oleuropein-Aglykon	-Herstellung stabiler Gelatinegele konnte erfolgreich mit enzymatisch aktiviertem Oleuropein durchgeführt werden -Prozessdesign zur enzymatischen Aktivierung läuft und bis zum Statusseminar wird

AZ	Ziele / Status	Meilensteine
	<p>prinzipielles Prozessdesign zur enzymatischen Aktivierung (Produkt 1) ist etabliert</p> <ul style="list-style-type: none"> -Ökoeffizienzanalyse begleitet das Projektvorhaben -enzymatisches Aktivierungsverfahren im Technikummaßstab weitestgehend optimiert -ausreichende Mengen von Produkt 1 für wurden hergestellt. 	<p>Prozessdesign weitestgehend etabliert sein</p> <ul style="list-style-type: none"> -detaillierte Information im Anhang
1325 3	-Herstellung des antibiotisch wirkenden Thiamphenicols mittels innovativer Aldolase katalysierter Ein-Schritt-Synthese	-Der derzeitige Arbeitsfortschritt der im Projektantrag formulierten Arbeitspakete liegt im Zeitplan, so dass unverändert von einer plangemäßen Erfüllung sämtlicher Meilensteine ausgegangen wird.
1325 5	-Produktion von Cortisol sowie nicht radioaktiver, Isotopen markierter P450-Metaboliten-Referenzstandards mittels Biotransformation	-Der 1. Meilenstein ist – wie in der Planung vorgesehen – noch nicht erreicht.

Tabelle 24: Status 6. Antragsrunde

AZ	Ziele / Status	Meilensteine
1326 1	<ul style="list-style-type: none"> -Bewertung und Entscheidung ob Herstellung von enzymatisch oder fermentativ aktiviertem Oleuropein im Projektconsortium weiter verfolgt wird -Herstellung stabil vernetzter Gelatine-Gele mit Oleuropein-Aglykon prinzipielles Prozessdesign zur enzymatischen Aktivierung (Produkt 1) ist etabliert -Ökoeffizienzanalyse begleitet das Projektvorhaben -enzymatisches Aktivierungsverfahren im Technikummaßstab weitestgehend optimiert -ausreichende Mengen von Produkt 1 für wurden hergestellt. 	<ul style="list-style-type: none"> -Herstellung stabiler Gelatinegele konnte erfolgreich mit enzymatisch aktiviertem Oleuropein durchgeführt werden -Prozessdesign zur enzymatischen Aktivierung läuft und bis zum Statusseminar wird Prozessdesign weitestgehend etabliert sein -detaillierte Information im Anhang
1326 2	-Herstellung des antibiotisch wirkenden Thiamphenicols mittels innovativer Aldolase katalysierter Ein-Schritt-Synthese	-Der derzeitige Arbeitsfortschritt der im Projektantrag formulierten Arbeitspakete liegt im Zeitplan, so dass unverändert von einer plangemäßen Erfüllung sämtlicher Meilensteine ausgegangen wird.

6.2 Ergebnisse/Ökoeffizienzanalysen der ersten Antragsrunde

Bezüglich der inhaltlichen Ergebnisse ergibt lt. Auskunft der Projekte folgender Stand (vergl. Abschlussbericht ChemBioTec):

Tabelle 25: konkrete Ergebnisse der ersten – ausgelaufenen - Antragsrunde

AZ 13166* / Stichwort: „Polysiloxane“ / Koord. Prof. Bertau	
Ergebnis	Ein alternativer (biochemischer) Prozess konnte entwickelt werden. Z.Zt.: nicht in der Vermarktung.
Ökoeffizienz	Ökoeffizienzmethode / -tool: Sabento Ökonomische Vergleich zum chemischen Prozess: vergleichbar Ökologischer Vergleich zum chemischen Prozess: besser als chemisch
AZ 13174** / Stichwort: „Baccatin“ / Koord. Prof. Rübiger (gestoppt worden)	
Ergebnis	.Die Kultivierungsbedingungen wurden weitgehend – in Vorversuchen – optimiert. Es traten Probleme bei der Mikroverkapselung auf.
Ökoeffizienz	Ökoeffizienzmethode / -tool: eigene Tools (gemäß Frau Dr. Haase) „Das Verfahren weist eine höhere Ökoeffizienz, als ein bestehendes, patentiertes Verfahren auf“ (vergl. Zwischenbericht, S. 23)
AZ 13175 / Stichwort: „Ectoin“ / Koord. Prof. Schembecker	
Ergebnis	Integration der Erfahrungen in das Software-Produkt „INOSIM-Batch“. Kommerzieller Vertrieb der Software. dadurch angestoßen: Firmengründung (INOSIM Consulting GmbH) !
Ökoeffizienz	Ökoeffizienzmethode / -tool: im Rahmen der Prozessoptimierung (s.u.) Relevante Prozessverbesserung durch Prozessoptimierung u.a. durch Einsatz der Software um 27 % (vergl. Abschlussbericht, S.3) mit Potential bis 42 %
AZ 13176 / Stichwort: „beta-Peptidasen“ / Koord. Dr. Geuecke	
Ergebnis	-angemeldetes Patent -die Reaktionsraten konnten extrem verbessert werden -extrem stabiles Enzym („Ganzzell-Immobilisierung“) -gelungene Prozessoptimierung -Alternative zum chemischen Prozess -Plattform für beta-Peptidasen aufgebaut (am Beispiel Carnosin)
Ökoeffizienz	Ökoeffizienzmethode / -tool: Sabento / EATOS -Frühphasenoptimierung mit Sabento durchgeführt (wichtig für die weitere Projektumsetzung) -vergleichbare Ökoeffizienz (chemisch/biologischer Prozess)
AZ 13180* / Stichwort: „Bernsteinsäure“ / Koord. Prof. Weuster-Botz	

Ergebnis	<p>Die prinzipielle Funktionsfähigkeit der im Rahmen des ChemBioTec-Projektes entwickelten neuen Methode zur parallelen Mikrodosiertechnik (individuelle Dosierung von 3 Substraten in 48 parallele Biorektoren) konnte mit einem ersten Labormuster gezeigt werden. Diese Ergebnisse sind Basis der nun folgenden Produktentwicklung. Es wird bei den beteiligten Kooperationspartnern (KMU) mit einer Produktentwicklungszeit von bis zu 3 Jahren bis zur Markteinführung gerechnet.</p> <p>Die Stamm- und Prozessentwicklung zur Herstellung von Bernsteinsäure mit <i>Saccharomyces cerevisiae</i> hat insbesondere durch den hohen Einsatz zusätzlicher Mittel der beteiligten Kooperationspartner - beispielsweise wurden bisher über 40 neue Stämme konstruiert und reaktionstechnisch charakterisiert - zu so viel neuen Erkenntnissen geführt, dass damit eine solide Basis für die weitere Stamm- und Prozessentwicklung gelegt werden konnte. Hierzu sind erste Vereinbarungen mit internationalen Chemieunternehmen mit Sitz in Europa abgeschlossen worden.</p>
Ökoeffizienz	<p><u>Ökoeffizienzmethode / -tool:</u> Sabento</p> <p>Z.Zt noch keine Aussage / s. Statusbericht wenn vorliegend</p>

* Statusbericht liegt z.Zt. noch nicht vor, daher vorbehaltlich

** nur Zwischenbericht

7 Gründung BioChemGate GmbH und deren Aufgaben

Mit Bewilligung aus 06/2008 unterstützt die DBU die Fortführung des Koordinationsbüros im Rahmen der Neugründung BioChemGate GmbH. Die BioChemGate GmbH wurde mit einem Eintrag vom 04.05.09 in das Handelsregister offiziell geschäftsfähig. 100 %iger Gesellschafter der BioChemGate GmbH ist die TU Dortmund. Mit Prof. Andreas Schmid als Koordinator und Dr. Frank Eiden als ausführende Person wird der Koordinierungsauftrag von ChemBioTec weitergeführt. Die Zusammenarbeit wird durch einen Kooperationsvertrag (LS BioTechnik/Prof. Andreas Schmid und TU Dortmund) geregelt.

Es ergeben sich folgende Hauptinhalte für die BioChemGate GmbH:

► Weiterführung des Dachprojektes (ChemBioTec)

BioChemGate führt alle Aufgaben, die zuvor im Rahmen von ChemBioTec umgesetzt wurden, fort und baut diese konsequent aus. Hierzu gehört vor allem die Gewinnung und Qualifizierung neuer Projektpartner aus KMU und Wissenschaft zum Ausbau des Netzwerkes. Besonderer Schwerpunkt wird hierbei auch die Integration von Partnern aus z.Zt. noch Biotechnologie fernen Bereichen sein. Im Rahmen der Antragsphasen ist BioChemGate sowohl für die Synchronisation der formalen Abläufe (Kick-Off, Statusseminare etc.) als auch für die Betreuung der Projekte verantwortlich und stimmt sich mit dem Projektträger der DBU ab. Im Rahmen flankierender Maßnahmen werden die Inhalte und Ergebnisse des Netzwerkes der Öffentlichkeit vorgestellt. Darüber hinaus wird über die Durchführung von eigenen Veranstaltungen das Netzwerk intern gestärkt und integriert sich in die internationale Biotech-Landschaft. Geeignete Maßnahmen im Bereich der Weiterbildung werden u.a. mit dem Stipendenschwerpunkt „Nachhaltige Bioprozesse“ der DBU abgestimmt. Für die Umsetzung aller Maßnahmen gelten grundsätzlich die Kriterien und Zielvorgaben des vorangegangenen Förderschwerpunktes von ChemBioTec.

► Ausbau der Umweltentlastungspotentiale (Ökoeffizienz bzw. Nachhaltigkeit)

Ökoeffizienz ist DAS relevante Kriterium für eine nachhaltige und wirtschaftliche Realisierung von Produkten und Prozessen und wird als besonderes Alleinstellungsmerkmal von BioChemGate entwickelt. Vor diesem Hintergrund berät BioChemGate und führt Veranstaltungen zu diesem Bereich durch. Die Projekte werden in Hinblick auf eine Ökoeffizienz-Analyse abgefragt. Die Ergebnisse sollen den Mehrwert des Verbundes nach außen darstellen. Weiterhin wird es notwendig sein, die eigenen Ansätze auf internationaler

Ebene auszubauen (z.B. EFB/ESAB, Greenchem Schweden), auszutauschen und zu diskutieren.

► **Verstetigung der Projekte / Transfer**

Bereits in den ersten Antragsphasen hat sich gezeigt, dass Projekt- bzw. Produktperspektiven entstanden sind, die ohne die intensive Beratung des Koordinierungsbüros und dem internen Austausch nicht zustande gekommen wären. Somit konnten den Projektpartnern schon während der Projektlaufzeit entscheidende Hinweise in den Bereichen der „industrielle Forschung“ und für den anschließenden Transfer vermittelt werden. Hierauf aufbauend verstärkt BioChemGate den Wissenstransfer zwischen den forschenden Einrichtungen und der Wirtschaft und bietet unterstützende Maßnahmen für die Vermarktung der Ergebnisse nach der Projektlaufzeit an. Durch aktives Wissensmanagement kann IP somit kontinuierlich erfasst und so begleitet werden, dass es nach Beendigung der Projekte zu einer Verstetigung der Ergebnisse kommen wird („fit for market“). Um dies zu erreichen, wird BioChemGate weiterhin einen intensiven Austausch mit den Projekten haben und Kontakte zu relevanten Partnern aus Verbänden, Industrie, Forschung und Finanzierung aufbauen. Darüber hinaus ist die Einrichtung von Alumni-ähnlichen Maßnahmen, die auch nach Abschluss der Projekte die Entwicklungen begleitet, geplant.

Ziel von BioChemGate wird es somit sein, die bestehenden Aufgaben des Dachprojektes zu übernehmen und durch geeignete Maßnahmen zu ergänzen. Das entstandene Netzwerk soll nach dem Förderzeitraum (3 Jahre) weiterhin aktiv sein. BioChemGate soll sich langfristig zu einem selbst tragenden Netzwerk für nachhaltige chemische und biotechnologische Produktionsprozesse entwickeln.

Die Beteiligung der TU Dortmund (100 %-iger Gesellschafter der BioChemGate GmbH) gewährleistet hierfür die nötige Infrastrukturbasis. Darüber hinaus versteht sich BioChemGate längerfristig als Keimzelle für die Entwicklung und Koordination von Aktivitäten im Bereich nachhaltiger, angewandter Life Sciences.

8 Planungen konkreter Maßnahmen

Um die Realisierung der o.g. Ziele zu gewährleisten, sind entsprechend geeignete Maßnahmen durch das Koordinationsbüro durchzuführen. Hierbei stehen besonders Maßnahmen zur **Gewinnung neuer Partner für perspektivische Antragsrunden** als auch die **Vorstellung der Projektergebnisse** vor einer größeren Öffentlichkeit im Vordergrund. Gerade durch die Vorstellung geeigneter, innovativer Projektbeispiele sollen neuen Projektpartner gewonnen und zur Abgabe von Projektskizzen motiviert werden.

Folgende Inhalte werden dafür empfohlen:

- ▶ Kontakt zu einschlägigen Verbänden und Fachvereinigungen
- ▶ Beteiligung an Fachmessen, Symposien und Fachtagungen im Rahmen eigener Vortragsstränge (Slots)
- ▶ direkter Kontakt zu relevanten akademischen Vertretern und gemeinsame Umsetzung von spezifischen, hochkarätigen Workshops oder Seminaren
- ▶ Ausweitung des Marketing (Bekanntmachung des Verbundes und seiner Inhalte)

Vor diesem Hintergrund werden die unten aufgeführten konkreten Maßnahmen vorgeschlagen. Teilweise befinden sich diese bereits in Umsetzung, weitere sollen mittelfristig (im Rahmen der Projektlaufzeit) umgesetzt werden.

Kontaktaufnahme-Verbände:

- ▶ teilweise bereits umgesetzt, weitere werden ergänzt (u.a. VAAM, GDCh, VDI, VBU/Dechema etc.)
versch. Gutachter haben hier ihre Unterstützung bei der Kontaktaufnahme angeboten.
Umsetzung: kurzfristig

Beteiligung an Fachveranstaltungen:

- ▶ ProcessNet Jahrestagung 2009 / 2010 / 2011 / 2012 Anmeldung erfolgt im Rahmen einer Standbeteiligung
- ▶ Biotechnica 2009 / 2010 / 2011 / 2012 Anmeldung erfolgt im Rahmen des DBU/ChemBioTec-Gemeinschaftsstandes
ein eigener Slot wird geplant: Gespräche mit der Messe Hannover werden z.Zt. geführt

eigene Symposien, Workshops, Veranstaltungen:

- ▶ Workshop: Ökoeffizienz II
Status: mit Referenten geführt
Umsetzung: 2009
- ▶ Projekt- und Partnerfindungsworkshop
Qualifizierungsworkshop zur Erstellung neuer Projektskizzen
Status: In Abstimmung mit der DECHEMA
Umsetzung: Herbst 2009
- ▶ Workshop: Qualitätsmanagement in der BioTec
Status: In Absprachen mit BioMedizinZentrumDortmund
Umsetzung: Ende 2009
- ▶ Vorstellung des Verbundes in der Region Aachen
(im Rahmen des BioTech-Stammtisches)
Status: In Absprachen mit dem LifeTecAachen-Jülich e.V.
Umsetzung: Ende 2009
- ▶ BioTrends (Nachfolgeveranstaltung zur SusChemEng 2008)
Status: in Kooperation mit der Wirtschaftsförderung Dortmund und der TU Dortmund
Umsetzung: 2009
- ▶ SUS-TEACH Auftakt-Veranstaltung
Auftaktveranstaltung
Umsetzung: Frühjahr 2010
- ▶ Symposium „Synthetische Biologie“
Status: Planung in Kooperation mit CLIB2021 (Cluster Düsseldorf, Bielefeld) und dem TechnologieZentrumDortmund / Gespräche teilweise geführt
Umsetzung: Anfang 2010
- ▶ Summer School
Status: In Zusammenarbeit mit Prof. Liese/ Dr. Schlegel-Starmann /Wifö-DO
Umsetzung: 2010
- ▶ Alumni-Treffen (1 AR)
Treffen der Projektpartner abgelaufener Antragsrunden in Osnabrück
Umsetzung: Mitte 2010
- ▶ Biotrends 2010:
Internationale Fachkonferenz mit den Thema „New Biotrends in green chemistry“ in Dortmund (Ende 2010)
- ▶ Biotrends 2011:
Internationale Fachkonferenz mit den Thema „New Biotrends to smarter drugs“ in Dortmund (Ende 2011)

Die beiden letztgenannten Veranstaltungen wurden erfolgreich durch die BioChem-Gate GmbH durchgeführt und eine Folgeveranstaltung ist für Ende 2012 geplant. Die Abbildungen zeigen die Teilnehmer der beiden letzten Biotrends-Meetings.



Abbildung 4: Teilnehmer der Biotrends 2010 im HCC in Dortmund



Abbildung 5: Teilnehmer der Biotrends 2011 im HCC in Dortmund

Interne Veranstaltungen/Projektbesuche:

- ▶ Statusseminar für Antragsteller der 3. Antragsrunde am 22.10.09 bei der BRAIN AG in Zwingenberg
- ▶ Kick-Off für Antragsteller der 4 AR am 08.-09.12.09 in Osnabrück (ZUK)
- ▶ Projektbesuche der aktuellen Antragsrunden
Informationsgespräche mit den Koordinatoren und Projektbeteiligten vor Ort

Marketing:

- ▶ Schaltung von Anzeigen zur neuen Antragsrunde
allg. Hinweis als auch auf Partner- und Projektfindungsworkshop
in Branchenzeitschriften (Transkript etc.)
- ▶ Erstellung eines Leitfadens für Projektskizzen und -anträge
Broschüre mit prof. Layout
- ▶ red. Beiträge zum Bereich „Ökoeffizienz“ (in Vorbereitung)
in Fachzeitschriften
- ▶ Beiträge zur Darstellung erfolgreicher Projekte (Projektdarstellungen-
themenorientiert)
in Branchen und/oder Fachzeitschriften
abzustimmender Ansatz
- ▶ Überblick und Zusammenstellung der Verbundprojekte
eigene Publikation bzw. Sonderheft
erscheint in unregelmäßigen Abständen und wird als Newsletter unter dem Namen
„Review“ verteilt bzw. verschickt

-
- ▶ Vorstellung junger Wissenschaftler gem. mit dem Stipendenschwerpunkt in Branchen und/oder Fachzeitschriften

Web:

- ▶ Aufbau der Internetpage „BioChemGate“
- ▶ Aufbau der (Wiki-) „SusTeach“-Plattform“ für nachhaltige Lehre in der Biotechnologie

9 Zusammenfassung/Resumee

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Projektstände zwischen den bereits abgeschlossenen (1. bis 4.) und noch laufenden (4. bis 6.) Antragsrunden und der dabei erarbeiteten Einzelergebnisse, ergibt sich folgender Stand.

Im Rahmen der ersten Antragsrunde wurden neue – nachhaltige biotechnologische – Prozessvarianten erarbeitet (AZ13166 und AZ13176), ein kommerzielles Softwareprodukt marktreif entwickelt (AZ 13175) sowie eine damit verbundene Unternehmensgründung ermöglicht (INOSIM Consulting) und neue Arbeitsplätze geschaffen. Weiterhin wurden eine neue Methode zur parallelen Mikrodosieretechnik und ein marktnahes Labormuster entwickelt (AZ 13180). Eine Stamm- und Prozessentwicklung konnte weitestgehend umgesetzt werden. Ein Projekt (AZ 13174) wurde zur Hälfte der Projektlaufzeit gestoppt. Somit sind innovative Entwicklungen angestoßen, neue Kenntnisse aufgebaut und marktrelevante Produkte entwickelt worden.

Die Projekte der zweiten Antragsrunde sind bereits abgeschlossen und haben die Abschlussberichte vorgelegt. So können im Projekt AZ 13169 der Einsatz der Erkenntnisse zur technischen Realisierung von Prozessen, zur Herstellung chiraler Verbindungen, perspektivisch genutzt werden. Ein im Projekt AZ 13187 entwickeltes Produktionssystem wurde im halbtechnischen Maßstab erfolgreich umgesetzt. Im Rahmen der Projektumsetzung (AZ 13191) wird eine spätere Vermarktung der synthetisierten sekundären Amine in Aussicht gestellt. Darüber hinaus werden in AZ 13194 Enzyme für die Coenzymregenerierung und verschiedenen GlyDHs produziert. So ist für das Projekt AZ 13195 die Synthese verschiedener Zucker abgeschlossen, die produzierten Zucker wurden in den Produktkatalog der verwertenden Projektpartner aufgenommen.

In der dritten und vierten Antragsrunde wurden die oben aufgeführten Inhalte erweitert und ergänzt.

Die Projekte der fünften und sechsten Antragsrunde stehen kurz vor der Erstellung der Statusberichte bzw. liegen zum Zeitpunkt des Erstellens dieses Berichtes noch nicht vor. Aufgrund des verhältnismäßig kurzen Projekt- oder Verwertungszeitraumes ist es gegenwärtig noch schwierig, konkrete Ergebnisse zu formulieren. Laut Angaben der Projektkoordinatoren befinden sich die Projekte im Rahmen der Planung.

Die mit den inhaltlichen Erkenntnissen verbunden weiteren Ergebnisse, sind in Tabelle 26 zusammengefasst.

Tabelle 26: Zusammenfassung der 1.-4. Antragsrunde– Projektinhalte/Gesamt

Publikationen*	Vorträge	Patente**	Arbeiten**
72	61	5 eingereicht 3 in Vorbereitung	42

* teilweise noch in Vorbereitung ** Diplom- und Doktorarbeiten

Werden die o.a. Projekte weiter so zielgerecht durchgeführt, kann man von deren erfolgreicher Umsetzung ausgehen. Ebenso ist eine Überführung in wirtschaftliche Entwicklungen zu erwarten. Wie die vorangegangenen Statusseminare auch gezeigt haben, verlaufen die Forschungsarbeiten in den Projekten sehr erfolgreich und auf hohem Niveau.

10 Anhang

10.1 Publikationen

10.1.1 1. Antragsrunde

AZ 13166 (Prof. Dr. Bertau aus Abschlussbericht)

Buchbeitrag:

- “Polysiloxanes, enzymatic functionalization, applications”, Beitrag in der “Encyclopedia of Industrial Biotechnology”, Wiley&Sons, 2009, M. Bertau, P. Fröhlich
- “Enzymatic functionalization of Polysiloxanes”, geplant 2009, M. Bertau, J. Stohrer, E. Fritz-Langhals, P. Dünkelmann, P. Fröhlich

Vorträge:

- “Biocatalytic Functionalisation of Alkyl Substituted Polysiloxanes”, Biotechnica, European Bioperspectives, 08.10.2008, Hannover, Herr P. Fröhlich
- “Ökoeffizienz in der Siloxanchemie“, ChemBioTec-Workshop, 12.09.2007, Osnabrück, Herr P. Fröhlich

AZ 13175 (Prof. Dr. Schembecker aus Abschlussbericht vom 19.12.2008)

Poster:

- Systematic Design of Downstream Processes - Modeling and Simulation, Symposium on Preparative and Industrial Chromatography and Allied Techniques (SPICA), Zurich, Schweiz, 30.10.2008, Ausgezeichnet mit dem Posterpreis der Konferenz
- Systematic Design of Downstream Processes - Modeling and Simulation, 7th European Symposium on Biochemical Engineering Science (ESBES), Faro, Portugal 08.09.2008 – 10.09.2008

Pressemitteilungen:

- bitop AG: Deutsche Bundesstiftung Umwelt fördert Projekt zur Optimierung der Ectoin-Produktion mit Hilfe der Software-Simulation INOSIM Batch; 05.09.2006
- mundo 8/07, Das Magazin der Technischen Universität Dortmund, Querdenken gegen die Verschwendung ISSN 1612-9393
- DBU: Vorrasschauen für die Nachhaltigkeit, in Vorbereitung

Vorträge:

- Systematische Prozessentwicklung, GDCh-Ortsverband Saar, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, 22.01.2007.
- Synthese und Simulation von Downstream-Prozessen, GVC-Ausschuss „Prozess und Anlagentechnik“, Karlsruhe, 13.02.2007.
- Systematische Entwicklung biotechnologischer Prozesse. Informationsveranstaltung „Biotechnologische Entwicklungen zwischen Forschung und industrieller Anwendung – Wege der Kooperation“, BioMedizinZentrumDortmund, Dortmund, 14.03.2007.
- Optimierung eines biotechnischen Prozesses mit Hilfe einer Simulationsumgebung - Beispielhafte Kooperation zwischen der Universität Dortmund, der Inosim GmbH und der bitop AG, Witten. Forumveranstaltung CLIB2021: Akademia - KMU – Industrie. Forschungszentrum Jülich, Jülich, 06.09.2007.
- Prozessentwicklung und –optimierung biotechnologischer Verfahren mit Hilfe einer Simulationsumgebung am Beispiel des Scale-ups eines Prozesses zur Herstellung von Ectoin. ChemBioTec Workshop "Ökoeffizienzsysteme - Quantifizierung und Nachhaltigkeit / Methoden und Tools, DBU, Osnabrück, 12.09.2007.
- Conceptual Design and Simulation of Biochemical Processes. WorldBioPharm Conference, Cambridge, UK, 25.09.2007.
- Synthesis and Simulation of Downstream Processes. NRW-Panel "Shaping the future with biotechnology made in NRW", Biotechnica, Hannover, 10.10.2007.
- Systematischer Entwurf energieeffizienter biotechnologischer Prozesse, ef-Ruhr Workshop: Aktuelle Energieforschung im Ruhrgebiet, Gelsenkirchen, 17.04.2008
- Systematische Entwicklung von Downstream Prozessen – Modellierung und Simulation, GVC / Dechema Vortrags- und Diskussionstagung Modellierung: Von der Zelle zum Prozess, Bremen, 29.04.2008
- Modelling and simulation of downstream processes, Biospectives, Hannover, 08.10.2008
- Integrated biochemical and chemical processes, BioTrends 2008 SusChemEng-Conference, Dortmund, 06.11.2008
- Projektvorstellung, Projekt- und Partnerfindungsworkshop ChemBioTec, Frankfurt, 13.11.2008
- Projektvorstellung, DBU Stipendiaten Workshop: Nachhaltige Bioprozesse, Düsseldorf, 27.11.2008

AZ 13176 (Dr. Geueke aus Abschlussbericht vom 09.06.2009)

Poster:

- Heck T: Bacterial aminopeptidases with unusual substrate specificities for β - and mixed α,β -oligopeptides. SGM, Interlaken, März 2006
- Geueke B: Site directed mutagenesis effects the expression, processing and substrate specificity of β -aminopeptidases. Biocat, Hamburg, September 2008

Artikel in Fachzeitschriften:

- Heck T, Kohler HP, Limbach M, Flögel O, Seebach D, Geueke B (2007) Enzyme-catalyzed formation of β -peptides: β -peptidyl aminopeptidases BapA and DmpA acting as β -peptide-synthesizing enzymes. Chem Biodivers. 4(9):2016-30.
- Heck T, Osswald S, Seebach D, ter Wiel M, Kohler HPE, Geueke B, Efficient kinetic resolution of aliphatic β -amino acid amides by β -peptidyl aminopeptidases. Eingereicht bei ChemBioChem.
- Heck T, Lutz J, Blank LM, Schmid A, Makam, SV, Hilvert D, Kohler HPE, Geueke B, Biochemical characterization of β -aminopeptidases for the synthesis of carnosine and further β -amino acid containing peptides. In Vorbereitung.
- Lutz J, Lang K, Heck T, Geueke B, Kohler HPE, Blank LM, Schmid A, Towards enzymatic production of carnosine. In Vorbereitung.
- Lutz J, Eiden F, Geueke B, Blank LM, Schmid A, Evaluation of economic and ecologic parameters for enzymatic carnosine synthesis. In Vorbereitung.
- Heyland J, Lutz J, Heck T, Kohler HPE, Geueke B, Blank LM, Schmid A, Simple procedure for carnosine synthesis: whole-cell peptidase activity production and biocatalyst recycling. In Vorbereitung

Vorträge:

- Blank LM: Produktion und erstmaliger Einsatz von β -Aminopeptidasen zur umweltfreundlichen Biosynthese von β -Peptiden als Intermediate für die Herstellung innovativer Pharmaka. ChemBioTec Kick-Off-Meeting, DBU, Osnabrück, 20. November 2006.
- Lutz J: Erste Schritte zur Evaluierung von chemischer und biologischer Carnosinsynthese mittels Sabento®, Ökoeffizienzsysteme - Workshop "Quantifizierung und Nachhaltigkeit / Methoden und Tools", DBU, Osnabrück, 12. September 2007
- Heck T: Bacterial β -aminopeptidases acting as β -peptide-synthesizing enzymes. SGM, Interlaken, Juni 2008

- Heck T: Bacterial β -aminopeptidases acting as β -peptide-synthesizing enzymes. Biocat, Hamburg, September 2008
- Geueke B: Enzyme-catalyzed synthesis of β -peptides. Bioperspectives, Hannover, Oktober 2008

AZ 13180 (Prof. Dr. Weuster- Botz aus Abschlussbericht vom 31.08.09)

Artikel:

- Andreas Raab, Gabi Gebhardt, Dirk Weuster-Botz, Christine Lang: Metabolic design and initial characterization of *Saccharomyces cerevisiae* strains for succinic acid production, in preparation.
- Gabi Gebhardt, Andreas Raab, Christine Lang, Dirk Weuster-Botz: Reaction engineering analysis of recombinant *Saccharomyces cerevisiae* strains for succinic acid production, in preparation.

Vorträge:

- Gabi Gebhardt, Andreas Raab, Christine Lang, Dirk Weuster-Botz: Reaction engineering analysis of *Saccharomyces cerevisiae* strains for succinic acid production.

10.1.2.2. Antragsrunde

AZ 13169 (Dr. Na'amnieh aus Abschlussbericht vom 08.04.2009)

Buchbeitrag:

- Die Ergebnisse der elektrochemischen Untersuchungen werden in F. Hildebrand, S. Lütz, Chem. Europ. J. 2009, accepted. bzw. in C. Kohlmann, et al., J. Am. Chem. Soc. 2009, submitted. veröffentlicht. Außerdem sollen auch die Ergebnisse der Enzymcharakterisierung in Gegenwart ionische Flüssigkeiten und die Erkenntnisse bezüglich der Synthese von 2-Octanol in einem wissenschaftlichen Artikel publiziert werden.

Vorträge:

- Die im Rahmen des DBU-Kooperationsprojektes gewonnenen Erkenntnisse wurden auf der Messeveranstaltungen ChemSpec 2008 in München und CPhI 2008 in Frankfurt einem breiten Fachpublikum präsentiert. Des Weiteren wurden die Ergebnisse im Rahmen des Graduiertenkollegs „BioNoCo“ (= Biocatalysis in non-conventional media) vorgestellt.
- In naher Zukunft werden Teile dieses Projektes von den Projektpartnern der RWTH Aachen auf der ACHEMA 2009 in Frankfurt, auf der DECHEMA-Tagung „Biokatalyse: Neue Verfahren, neue Produkte“ in Bad Schandau, sowie auf der Bio-trans 2009 in Bern präsentiert.

AZ 13187 (Dr. Marx aus Abschlussbericht vom 23.11.09)

Publikationen:

- MA Fraatz et al.: Synthese von natürlichem Nootkaton. Lebensmittelchemie 2009, im Druck
- MA Fraatz et al.: Enzymatische Synthese von Nootkaton. Deutscher Lebensmittelchemikertag 2009, in Vorbereitung
- MA Fraatz et al.: Nootkatone – a Biotechnological Challenge, Appl. Microbiol. Biotechnol. 2009, 83, 35-41
- M. A. Fraatz et al.: A novel oxygenase from *Pleurotus sapidus* transforms valencene to nootkatone, J. Mol. Cat. B 2009, eingereicht
- S. Krügener et al.: A dioxygenase of *Pleurotus sapidus* transforms (+)-valencene regio-specifically to (+)-nootkatone via a stereo-specific allylic hydroperoxidation, eingereicht
- H. Zorn et al.: “Bioflavours” – an excursion from the garlic mushroom to raspberry aroma. In: Hofmann T, Meyerhof W, Schieberle P (Eds.) Recent Highlights in Flavor Chemistry and Biology. Deutsche Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie, München, 2008, 203-209

Vorträge:

- H. Zorn: Natural flavours from renewable resources. European BioPerspectives, Köln, 2007
- H. Zorn et al.: “Bioflavours” – an excursion from the garlic mushroom to raspberry aroma. Plenarvortrag Wartburg-Symposium ,2007
- MA Fraatz et al.: Terpenoide Aromen aus nachwachsenden Rohstoffen. Lebensmittelchemie 2007, 61, 159-160
- S. Krügener et al.: Gewinnung des Aromastoffs Nootkaton: Biokatalyse und Downstream-Processing. 27. DECHEMA-Jahrestagung der Biotechnologen, 08.-10. Sept. 2009
- H. Zorn: Sustainable biochemical and chemical engineering – SusChemEng. Deutsch-Russisches Forum Biotechnologie, Pushchino, Russland, 2008
- H. Zorn: Basidiomyceten – Aromafabriken und Werkzeugkasten für die Weiße Biotechnologie. GDCh-Kolloquium der Justus-Liebig-Universität Gießen, 2009
- H. Zorn: Neue enzymatische Verfahren für die Lebensmittel- und Aromabiotechnologie. Deutscher Lebensmittelchemikertag 2009; in Vorbereitung
- H. Zorn et al.: “Bioflavours” – an excursion from the garlic mushroom to raspberry aroma. In: Hofmann T, Meyerhof W, Schieberle P (Eds.) Recent Highlights in Fla-

vor Chemistry and Biology. Deutsche Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie, München, 2008, 203-209

AZ 13191 (Prof. Dr. Bornscheuer aus Abschlussbericht von September 09)

Artikel:

- Dr. Mikolasch und Prof. Schauer “Fungal laccases as tools for the synthesis of new hybrid molecules and biomaterials” Mini-Review in Applied Microbiology and Biotechnology, 10.1007/s00253-009-1869-z; Vol. 82 (4), 605-624, 2009

Vorträge:

- Vortrag von Prof. Bornscheuer Vortrag auf der BioPerspectives (Hannover 2008) “Laccases for the synthesis of fine chemicals”
- Vortrag von Prof. Kragl Modern Synthetic Methods & Chiral Europe: Reaction to Reality (Portugal 2008) “Process Intensification in Enzyme catalysis”

Poster:

- Poster von Dr. Schmidt Gordon Research Conference: Biocatalysis “Cloning and Recombinant Expression of Fungal Laccases”

AZ 13194 (Dr. Eggert aus Abschlussbericht von 2009)

Artikel:

- Richter, N. et al., “Characterisation of a recombinant NADP-dependent glycerol dehydrogenase from *Gluconobacter oxydans* and its application in the production of L-glyceraldehyde”, ChemBioChem 10, 2009, in press
- Richter, N. et al., „Characterization of a whole-cell catalyst co-expressing NADP+-dependent glucose dehydrogenase and NADP+-dependent glycerol dehydrogenase and its application in the synthesis of L glyceraldehyde”, Biotechnol. Bioeng., 2009 (zur Veröffentlichung eingerichtet)

Vorträge:

- Eggert, T., Richter, N., Hummel, W., Liese, A., Neumann, M., Wohlgemuth, R “Enantioselective biosynthesis of hydroxyketones catalyzed by novel glycerol dehydrogenases”, BioPerspectives 2008, Hannover
- Puls, M. “Enantioselective biosynthesis of hydroxyketones catalyzed by novel glycerol dehydrogenases“. Biotrans 2009, Bern.

Poster:

- Neumann et al., *Production of Dihydroxyacetone and Glyceraldehyde in Enzymatic Redoxreactions*. International Congress on Biocatalysis (biocat) 2008, Hamburg

- Richter et al., Production of L-Glyceraldehyde by a new NADP-dependent Glycerol Dehydrogenase from *Gluconobacter oxydans*. Biotrans 2009, Bern

AZ 13195 (Prof. Dr. Giffhorn; persönliche Information vom 24.06.2009)

Artikel:

- P. Kornberger, J. Gajdzik, H. Natter, G. Wenz, F. Giffhorn, G. W. Kohring, R. Hempelmann. (2009) Modification of galactitol-dehydrogenase from *Rhodobacter sphaeroides* D for immobilization on polycrystalline gold surfaces. Langmuir, revision submitted.
- P. Kornberger, F. Giffhorn, G.W. Kohring (2009) Dehydrogenases, Electrochemical Co-Factor Regeneration. Wiley Encyclopedia of Industrial Biotechnology. Revision submitted.
- S. Dorscheid, K. Witte and F. Giffhorn (2009) Oxidative modification of methionine-164 causes reaction inactivation of pyranose 2-oxidase of *Peniophora gigantea*: Substitution of this residue by glutamine exceedingly improves the operating stability of pyranose 2-oxidase. Biochemistry, in preparation.

Vorträge:

- Structural modification of pyranose 2-oxidase towards higher solubility and catalytic performance.
- Access to rare pharmaceutical sugars from bulk sugars using coupled redox reactions with engineered biocatalysts.
- Sustainable and efficient synthesis of rare pharmaceutical sugars based on biocatalysis with engineered enzymes and reaction engineering.
- Modified galactitol-dehydrogenase from *Rhodobacter sphaeroides* for redox activity with electrochemical co-factor regeneration.
- Structural modification of pyranose 2-oxidase towards higher solubility and catalytic performance.
- Dissection and the involvement of the P450 (CYP) monooxygenase system in the 1,5-anhydro-D-fructose pathway in *Sinorhizobium meliloti*

10.1.3 3. Antragsrunde

AZ 13210 (Dr. Zotzel; Abschlussbericht)

Keine Angaben

AZ 13217 (Prof. Gröger aus Abschlussbericht)

Artikel:

- Review: H. Gröger, F. R. Dietz, "Biocatalytic Synthesis of Natural and Non-Natural α -Amino Acids" in: Wiley Encyclopedia of Chemical Biology (Hrsg.: T. P. Begley), Wiley-VCH, Weinheim, 2009.
- N. Dückers, K. Baer, S. Simon, H. Gröger, W. Hummel, "Threonine aldolases-screening, properties and applications in the synthesis of nonproteinogenic-hydroxy-amino acids", *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2010, 88, 409-424.
- K. Baer, N. Dückers, W. Hummel, H. Gröger, "Expanding the Application Range of Aldolases: Novel Asymmetric Syntheses of α -Methylated-Hydroxy-Amino Acids and α -Amino Alcohols", *ChemCatChem* 2010, 2, 939-942
- K. Baer, N. Dückers, T. Rosenbaum, C. Leggewie, S. Simon, M. Krauß, S. Oßwald, W. Hummel, H. Gröger, „Towards Efficient L-Threonine Aldolase-Catalyzed Enantio- and Diastereoselective Aldol Reactions of Glycine with Substituted Benzaldehydes: Biocatalyst Production and Process Development" *Tetrahedron: Asymmetry* 2011, 22, 925-928.

Vorträge:

- C. Leggewie et al., „Identifizierung und Expression von Biokatalysatoren“, DECHEMA-Jahrestagung der Biotechnologen, 2009, September 8-10.
- H. Gröger, „Enzyme in der organischen Synthese: Von der Prozessentwicklung biokatalytischer Reaktionen zu chemoenzymatischen Eintopf-Mehrstufen-Synthesen“ Organisches Kolloquium an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt, 2011, 8. Juli.
- H. Gröger, „Asymmetric Synthesis Using Enzymes as Catalysts“, Vortrag am Institute of Microbial Chemistry (IMC) der Microbial Chemistry Research Foundation, Tokio (Japan), 2011, 16. September.
- H. Gröger, „Asymmetric Synthesis Using Enzymes as Catalysts“, Vortrag an der Osaka University, Osaka (Japan), 2011, 20. September.

AZ 13220 (Prof. Dr. Bernhardt; Abschlussbericht vom 09.2011)

Artikel:

- Peters FT, Dragan CA, Schwaninger AE, Sauer C, Zapp J, Bureik M & Maurer HH (2009) Use of fission yeast heterologously expressing human cytochrome P450 2B6 in biotechnological synthesis of the designer drug metabolite N-(1-phenylcyclohexyl)-2-hydroxyethanamine. *Forensic Sci Int* **184**, 69-73.
- Peters FT, Dragan CA, Kauffels A, Schwaninger AE, Zapp J, Bureik M & Maurer HH (2009) Biotechnological synthesis of the designer drug metabolite 4'-hydroxymethyl-alpha-pyrrolidino-hexanophenone in fission yeast heterologously ex-

pressing human cytochrome P450 2D6--a versatile alternative to multistep chemical synthesis. *J Anal Toxicol* **33**, 190-7.

- Zehentgruber D, Dragan CA, Bureik M & Lütz S (2010) Challenges of steroid biotransformation with human cytochrome P450 monooxygenase CYP21 using recombinant *Schizosaccharomyces pombe*. *J Biotechnol* **146**, 179-185.
- Dragan, C. A., Peters, F. T., Bour, P., Schwaninger, A. E., Schaan, S. M., Neunzig, I., Widjaja, M., Zapp, J., Kraemer, T., Maurer, H. H., & Bureik, M. (2011) Convenient Gram-Scale Metabolite Synthesis by Engineered Fission Yeast Strains Expressing Functional Human P450 Systems. *Appl Biochem Biotechnol* **163**, 965-980.
- Neunzig, I., Dragan, C. A., Widjaja, M., Schwaninger, A. E., Peters, F. T., Maurer, H. H., & Bureik, M. (2011) Whole-cell Biotransformation Assay for Investigation of the Human Drug Metabolizing Enzyme CYP3A7. *Biochim Biophys Acta* **1814**, 161-167.
- Neunzig, I., Göhring, A., Drăgan, C. A., Zapp, J., Peters, F. T., Maurer, H. H. & Bureik, M. (in revision) Production and NMR analysis of the human ibuprofen metabolite 3-hydroxyibuprofen. *J Biotechnol*

Drei weitere Manuskripte befinden sich zurzeit kurz vor der Fertigstellung:

- Tarek Hakki & Rita Bernhardt: Molecular evolution of human cytochromes P450 in recombinant fission yeast.
- Ina Neunzig, Maria Widjaja, Călin-Aurel Drăgan, Frank T. Peters, Hans H. Maurer and Matthias Bureik: Engineering human CYP3A enzymes by combination of activating polymorphic variants.
- Tarek Hakki, Sami A. Khalid, Rita Bernhardt. Recombinant fission yeast for the investigation of human metabolism-based drug-drug interactions.

Vorträge:

- Călin-Aurel Drăgan, Frank T. Peters, Rita Bernhardt, Hans H. Maurer & Matthias Bureik: Cytochrome P450-dependent biotransformations using recombinant fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. Bioperspectives 2008 (Hannover).
- Matthias Bureik & Rita Bernhardt: Human Cytochromes P450 and Cancer: Beyond Aromatase. 13th World Congress on Advances in Oncology and 11th International Symposium on Molecular Medicine 2008 (Kreta).
- Matthias Bureik, Călin-Aurel Drăgan, Hans H. Maurer, Ina Neunzig, Maria Kristina Parr, Frank T. Peters, Wilhelm Schänzer, Nils Schlörer, Andrea Schwaninger, Maria Widjaja & Andy Zöllner: Production of human cytochrome P450 (CYP) metabolites using recombinant fission yeast. BIT's Inaugural Symposium on Enzymes & Biocatalysis 2010 (Shanghai).

- Matthias Bureik, Daniela Buchheit, Julia Maria Naumann, Ina Neunzig & Călin Aurel Drăgan: Production of Human Drug Metabolites Up to 100g Scale Using Recombinant Fission Yeast. BIT's 8th Annual Congress of International Drug Discovery Science and Technology 2010 (Beijing).

Am 3.9.2008 wurde eine Pressemitteilung mit dem Titel „Eine halbe Million Euro für effizientere biotechnologische Produktionsverfahren“ von der Universität des Saarlandes veröffentlicht.

Außerdem wurde ein Beitrag für BioChemTec Reviews erstellt und publiziert.

AZ 13224 (Dr. Ripplinger aus Abschlussbericht)

Artikel:

- Schmid-Staiger U., Seibert A., (2009) "Stoffliche und energetische Nutzung von Algenlipiden", Jahresbericht 08/09 Fraunhofer Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik
- Seibert A., Schmid-Staiger U., Trösch W., Hirth T. (2009) "CO₂-Killer und Rohstofflieferanten -Kultivierung und Nutzung von Mikroalgen" CAV, 2/2009, 36-37
- Seibert A., Schmid-Staiger U., (2011) "Gewinnung von EPA-Ethylester aus Mikroalgen mit überkritischen Fluiden", Jahresbericht 2011 Fraunhofer Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik

Vorträge:

- Ripplinger P. (2009) „Produktion von Omega-3-EPA mittels Mikroalgen“ Vortrag im ChemBioTec-Slot auf der Biotechnika am 06.10.2009 um 17.00 Uhr
- Seibert A., Unkelbach G., Knez Z., Schmid-Staiger U., Hirth T., Trösch W. (2011). "Process integration of extraction and transesterification of omega-3-EPA ethyl esters from microalgae with supercritical fluids"; Vortrag Jahrestreffen des Fachausschusses Hochdruckverfahrenstechnik, 10.03-11.03.2011, Maribor, Slowenien

Poster:

- Seibert A., Mathias J., Schmid-Staiger U., Hirth T., Trösch W., (2009). "Process development for the production of Omega-3-eicosapentaenoic acid (EPA) as dietary supplement out of micro algae"; Poster Green Talents Symposium BMBF, Berlin 05.09.09

- Seibert A., Mathias J., Schmid-Staiger U., Hirth T., Trösch W. (2010). "Process development for the production of Omega-3-eicosapentaenoic acid (EPA) as dietary supplement from micro algae"; Poster „Industrielle Nutzung nachwachsender Rohstoffe - Chemie, Biotechnologie, Verfahrenstechnik“, Dechema, 20.01-21.01. 2010, Frankfurt am Main
- Seibert A., Kimyonsen D., Schmid-Staiger U., Hirth T., Trösch W.(2010)."Process development for the production of Omega-3-eicosapentaenoic acid (EPA) as dietary supplement from micro algae", Poster 8th European Workshop Biotechnology of Microalgae, 7.06-10.06.2010, Nuthetal
- Seibert A., Kimyonsen D., Unkelbach G., Schmid-Staiger U., Hirth T., Trösch W. (2010)."Enzymatic production of EPA-ethylesters from microalgae with supercritical fluids"; Poster 28. Dechema Jahrestagung, 21.09-23.09.2010, Aachen
- Seibert A., Unkelbach G., Schmid-Staiger U., Hirth T., Trösch W. (2010). "Enzymatic production of Eicosapentaenoic acid (EPA) ethyl esters from microalgae with supercritical fluids"; Poster Green solvents Conference, 10.10-13.10.2010 Berchtesgaden

AZ 13225 (Prof. Dr. Scheibner aus Abschlussbericht von April 2011)

Artikel:

- Hofrichter, M., Ullrich, R. (2010): "New and classic families of secreted fungal heme peroxidases." *Applied Microbiology and Biotechnology* 87: 871-897.
- Hofrichter, M. (2010): *The Mycota. A Comprehensive Treatise on Fungi as Experimental Systems for Basic and Applied Research. Volume 10 - 2nd Edition*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg
- Aranda, E., Ullrich, R., Hofrichter, M. (2010): Conversion of polycyclic aromatic hydrocarbons, methyl naphthalenes and dibenzofuran by two fungal peroxygenases. *Biodegradation* 21:267-281
- Kinne, M., Zeisig, C., Ullrich, R., Kayser, G., Hammel, K. E. & Hofrichter, M. (2010): Stepwise oxygenations of toluene and 4-nitrotoluene by a fungal peroxygenase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 397: 18-21
- Ullrich, R., Liers, C., Schimpke, S. & Hofrichter, M. (2009): Purification of homogeneous forms of fungal peroxygenase. *Biotechnology Journal online*: DOI 10.1002/biot.200900076
- Pecyna, M. J., Ullrich, R., Clemens, A., Bittner, B., Scheibner, K., Schubert, R., Hofrichter, M. (2009): Molecular characterization of aromatic peroxygenase from *Agrocybe aegerita*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, DOI 10.1007/s00253-009-2000-1.

- Kinne, M., Poraj-Kobielska, M., Aranda, E., Ullrich, R., Hammel, K. E., Scheibner, K., Hofrichter, M. (2009): Regioselective preparation of 5-hydroxypropranolol and 4-hydroxydiclofenac with a fungal peroxygenase. *Biorg. Biomed. Chem. Lett.*, Vol.19: 3085–3087.
- Kinne, M., Ullrich, R., Hammel, K.E., Scheibner, K. & Hofrichter, M. (2008): Regioselective Preparation of (R)-2-(4-pydroxyphenoxy)propionic Acid with a Fungal Peroxygenase. *Tetrahedron Letters* Volume 49: 5950-5953
- Kluge, M., Dolge, C., Ullrich, R., Scheibner, K., Hofrichter, M. (2008): Hydroxylation of naphthalene by aromatic peroxygenase from *Agrocybe aegerita* proceeds via oxygen transfer from H₂O₂ and intermediary epoxidation. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 81: 1071-6.

Vorträge:

- Gröbe, G., Ullrich, R., Scheibner, K., Hofrichter, M. (10/2010): "Production, purification and characterization of an extracellular Peroxygenase from the agaricomycete *Marasmius rotula* with promising potential in regio- und stereoselective biocatalysis." Symposium - Biotransformation by Fungal Cells or Fungal Enzymes / Hochschule Lausitz (FH), Senftenberg
- Hofrichter, M. (04/2010): "Aromatic Peroxygenases (APO): Extracellular Fungal Biocatalysts that Efficiently Transfer Oxygen Functionalities." BITs Inaugural Symposium on Enzymes & Biocatalysis, Shanghai (China)
- Hofrichter, M., R. Ullrich, M. Pecyna, M. Kinne, M. Kluge, E. Aranda, C. Liers, M. Poraj-Kobielska, G. Gröbe, K. Scheibner, B. Bittner, R. Schubert & K. Hammel (22.-26.06.2009) „Aromatic peroxygenases from mushrooms: extracellular heme-thiolate proteins of a new enzyme sub-subclass?“ 16th International Conference on Cytochrome P450, Okinawa, Japan.
- Hofrichter, M., Ullrich, R., Kinne, M., Kluge, M., Pecyna, M., Hung Anh, D., Aranda, E., Liers, C., Duu Nghi, H., Batková, K., Poraj-Kobjelska, M., Gröbe, G., Scheibner, K., Hammel, K. (11.06. 2009) „Extracellular peroxygenases: production, characterization and mechanism of biotransformation“, NovoZymes A/S Bagsvaerd Denmark
- Hofrichter, M. (04/2009): "Oxygen transfer reactions catalyzed by fungal peroxygenases.", Gastvortrag am Institut für Biotechnologie, Karl-Franzens-Universität, Graz (Austria)
- Hofrichter, M., Ullrich, R., Pecyna, M., Kinne, M., Kluge, M., Aranda, E., Liers, C., Gröbe, G., Scheibner, K. (2/2009): „Aromatic peroxygenases from mushrooms: extracellular heme-thiolate proteins of a new enzyme sub-subclass“ FSU, Jena

- Liers, C., Gröbe, G., Scheibner, K., Hofrichte, M. (12/2008): „Digestion of Rape straw by fungal enzyme cocktails. 2nd Annual Workshop “Enzymatic fiber modification and hydrolysis” EU-COST FP0602 Biel, Switzerland
- Scheibner, K., Hofrichter, M., (4.12.2008), „Neue Enzyme für die Biokatalyse?“, BioBilanz, Luckenwalde, Biotechnologiepark
- Scheibner, K. (10/2008): „Entwicklung eines innovativen Produktionsverfahrens zur umweltfreundlichen Synthese der Modellverbindungen (R)-1-Phenylethanol und 7-Hydroxymethotrexat durch Peroxygenasen“ Kickoff Meeting ChemBioTec Verband, Deutsche Bundesstiftung Umwelt, Osnabrück
- Scheibner, K., Hofrichter, M., (14.05.2009), „Peroxygenasen für die Arzneimitteltransformation“ LGC GmbH, Biotechnologiepark Luckenwalde

Poster:

- Kluge, M., Ullrich, R., Scheibner, K. & Hofrichter, M. (06/2010): Stereoselective epoxygenation of styrene derivatives by *Agrocybe aegerita* aromatic peroxygenase (AaeAPO). 9th International Symposium on Peroxidases, Leipzig (Germany), S. 87 (Poster-Präsentation, P 3.13)

10.1.4.4. Antragsrunde

AZ 13211 (Prof. Dr. Zorn aus Abschlussbericht von 2011)

- Nghi D. H., Bittner, B. Kellner, H., Ullrich, R., Pecyna, M. J., Nousiainen, P., Sipilä, J., Huong, L. M., Hofrichter, M., Liers, C. (2011a) „A Novel GH 78 Glycoside Hydrolase of the Wood-Rot Ascomycetes *Xylaria polymorpha* Exhibits Feruloyl Esterase Activity and Releases Hydroxycinnamic Acids from Native Lignocelluloses“. In Bearbeitung
- Nghi D. H., Arnstadt, T., Kehraus, S., Ullrich, R., Huong, L. M., Hofrichter, M., Liers, C. (2011b) “Synergistic Action of Xylariaceous Hydrolases and Oxidases in Conversion of Rape Straw and Beech Wood Leads to Sugar and Methanol Release.” In Bearbeitung
- Schüttmann I., Bouws H., Zorn H. (2012) “Gene Cloning, Purification and Characterisation of a Versatile Peroxidase from *Pleurotus sapidus*.” In Bearbeitung
- Schüttmann I., Wattenberg A., Müllner S., Zorn H. (2012) “Secretom Analysis of *Pleurotus sapidus*.” In Bearbeitung

AZ 13235 (Dr. Rosenau aus Abschlussbericht)

- Andreas Wittgens, Torsten Tobias Arndt, Till Tiso, Johannes Emmerich, Carsten Mueller, Frank Rosenau and Lars Mathias Blank, Uncoupling rhamnolipid synthesis from growth using *Pseudomonas putida* as a host, in Vorbereitung

AZ 13234 (Prof. Dr. Bornscheuer; aus Zwischenbericht)

- C. Klein, W. Hüttel, Facile CH-activation of L-proline and its derivatives with proline hydroxylases expressed in *E. coli*, *Adv. Synth. Catal.*, eingereicht.

AZ 13240 (Prof. Dr. Ulber; aus Zwischenbericht von 2011)

- A.Pasteur, B.Ludwig, S.Maurer, N.Tippkötter, P.Singer, C.Meyer, K.Gottschall, P.Kampeis, R.Diller, R.Ulber: Entwicklung selektiver Adsorbentmaterialien zur Aufarbeitung von β -Lactamantibiotika. Bioprozessorientiertes Anlagendesign, Nürnberg, 10.05.2010
- A.Pasteur, B.Ludwig, E.Hackemann, N.Tippkötter, P.Singer, C.Meyer, K.Gottschall, P.Kampeis, R.Diller, B.König, R.Ulber: Aufarbeitung von β -Lactamantibiotika mittels selektiver, magnetischer Adsorbentmaterialien. Jahrestagung der Biotechnologen, Aachen, 21.09.2010
- N.Tippkötter, S.Maurer, A.Pasteur, P.Kampeis, R.Ulber: Hochgradienten-Magnetseparation von Fermentationsprodukten – Finite Elemente Simulation der Filtermatrix. ProcessNet Jahrestagung der Biotechnologen, Aachen, 22.09.2010
- A.Pasteur, B.Ludwig, M.Zhang, N.Tippkötter, J.Ernst, P.Singer, R.Diller, P.Kampeis, B.König, C.Meyer, R.Ulber: Purification of β -lactam antibiotics with magnetisable particle systems, 1st European Congress of Applied Biotechnology, Berlin, 25.09.2011 (eingereicht)
- N. Tippkötter, A. Pasteur, P. Kampeis, R. Ulber, Fluid dynamic simulations for improved high gradient magnetic separation of beta-lactam producing fungi 1st European Congress of Applied Biotechnology, Berlin, 25.09.2011 (eingereicht)

10.1.5.5. Antragsrunde

AZ 13253 (Dr. Hollmann)**AZ 13255 (Prof. Dr. Prüfer)****AZ 13252 (Prof. Dr. Kayser)**

10.1.6.6. Antragsrunde

AZ 13261 (Dr. Hollmann)**AZ 13262 (Prof. Dr. Urlacher)***10.2 Patente*

10.2.1 1. Antragsrunde

AZ 13176 (Dr. Geueke)

- Erfinder: Heck T, Geueke B, Kohler HP; Patenthalter: Eawag, Schweiz. Patentanmeldung Nr. 1007/07 vom 22. Juni 2007 „Enzymatisches Syntheseverfahren zur Herstellung β -aminosäurehaltiger Peptide“

AZ 13180 (Prof. Dr. Weuster- Botz)

- DE 10 2007 019 184 A1 (Mikroorganismus zur Herstellung von Bernsteinsäure), Anmelder: Organo Balance GmbH, Berlin.

10.2.2 2. Antragsrunde

AZ 13169 (Dr. Na'amnieh)

- Für die Verwendung ionischer Flüssigkeiten als Stabilisatoren für Nicotinamidcofaktoren wurde eine Patentanmeldung (Kohlmann C, Greiner L, Lütz S; DE 10 2008 061 866.7, 15.12.2008. Verwendung von ionischen Flüssigkeiten sowie Sensor. Germany.) eingereicht. Eine weitere Patentanmeldung bezüglich des Einsatzes ionischen Flüssigkeiten wird derzeit noch geprüft.

AZ 13187 (Dr. Marx)

- N-Zyme BioTec: Enzymatische Synthese von Nootkaton EP 08.1711483, 2008

AZ 13194 (Dr. Eggert)

- DE 102009 007 272 „Alkoholdehydrogenase aus Gluconobacter oxydans und deren Verwendung“, Fa. Evocatal GmbH (2009)

10.2.3 3. Antragsrunde

AZ 13225 (Prof. Dr. Scheibner)

- M. Pecyna, R. Ullrich, K. Scheibner, M. Kluge, M. Hofrichter, K. M. Schnorr (2008) „Peroxygenases“ PCT WO 2008 / 119780 A2 Anmelder: NovoZymes A/S

10.2.4 4. Antragsrunde

AZ 13211 (Prof. Dr. Zorn)**AZ 13235 (Dr. Rosenau)****AZ 13234 (Prof. Dr. Bornscheuer)****AZ 13240 (Prof. Dr. Ulber)**

10.2.5 5. Antragsrunde

AZ 13253 (Dr. Hollmann)**AZ 13255 (Prof. Dr. Prüfer)****AZ 13240 (Prof. Dr. Kayser)**

10.2.66. Antragsrunde

AZ 13261 (Dr. Hollmann)

AZ 13262 (Prof. Dr. Urlacher)

10.3 Preise

10.3.1 1. Antragsrunde

AZ 13175 (Prof. Dr. Schembecker)

- Systematic Design of Downstream Processes - Modeling and Simulation, Symposium on Preparative and Industrial Chromatography and Allied Techniques (SPICA), Zurich, Schweiz, 30.10.2008, Ausgezeichnet mit dem Posterpreis der Konferenz

10.4 Dipl. und Doktorarbeiten

10.4.1 1. Antragsrunde

AZ 13166 (Prof. Dr. Bertau)

- “Biokatalytische Funktionalisierung von alkylsubstituierten Polysiloxanen“, 2009, Dipl.-Chem. P. Fröhlich

AZ 13175 (Prof. Dr. Schembecker)

- Entwicklung und Validierung eines Modells für chromatographische Trennungen, Wiebke Nelissen, 06/2007
- Verfahrensvergleich bei der Aufreinigung von Ectoinen auf Ionentauschern, Marcus Hengsbach, 04/2008
- Systematische Entwicklung von Downstream Prozessen - Ganzheitliche Prozessbetrachtung am Beispiel der Aufreinigung von Ectoin, Katrin Sulzbacher, 10/2008

AZ 13176 (Dr. Geueke)

- Masterarbeit an der Eawag: Venkata Sudheer Makam, Student der TU München und University of Singapore, Oktober 2007 bis April 2008, Biocatalytical and expression studies of β -aminopeptidases catalyzing the synthesis of β -peptides.

- Diplomarbeit an der TU Dortmund: Karsten Lang, August 2008 bis März 2009, Enzymatische Carnosinsynthese mittels β -Aminopeptidasen: Verfahrensentwicklung und Optimierung.
- Diplomarbeit an der TU Dortmund: Jianan Fu, August 2008 bis März 2009, Physiology of methylotrophic yeasts during heterogonous protein production
- Studienarbeit an der TU Dortmund: Kerstin Lange, April bis September 2008, Immobilization of a β -aminopeptidase for its application in enzymatic synthesis.
- Studienarbeit an der TU Dortmund: Artur Reimer, Juli bis August 2008, Klonierung einer β -Aminopeptidase in *P. pastoris*
- Studienarbeit an der TU Dortmund: Nicolai Antweiler, November 2008 bis März 2009, Production of L-carnosine using recombinant whole cell biocatalysts
- Doktorarbeit an der Eawag / ETH Zürich: Tobias Heck
- Doktorarbeiten an der TU Dortmund: Jan Heyland und Jochen Lutz
- Doktorarbeit an der HHU Düsseldorf: Viola Fuchs

AZ 13180 (Prof. Dr. Weuster-Botz)

- Andreas Raab: Studien zum respirativen Zentralmetabolismus in der Hefe *Saccharomyces cerevisiae*, Doktorarbeit an der TU Berlin.
- Gabi Gebhardt: Reaktionstechnische Untersuchungen zur Bernsteinsäureherstellung mit rekombinanten *Saccharomyces cerevisiae*, Doktorarbeit an der TU München.

10.4.2 2. Antragsrunde

AZ 13169 (Dr. Na'amnieh)

- Post-Doc. Stelle Christina Kohlmann

AZ 13187 (Dr. Marx)

- Fraatz MA (2007): Enzymatische Oxidation von Mono- und Sesquiterpenen. Leibniz Universität Hannover
- Zocher: Biotechnologische Produktion von natürlichem (+)-Nootkaton, Diplomarbeit, HS Mannheim, 2008

- M. Behrens: Bioprozessentwicklung zur Herstellung von natürlichem (+)-Nootkaton. Diplomarbeit. TU Dortmund, 2008
- Y. D. Zavar: Biocatalytic production of natural (+)-Nootkatone. Masterarbeit. TU Dortmund, 2008
- R. Stöber: Molekulare Charakterisierung einer neuartigen Oxygenase aus *Pleurotus sapidus*. Bachelorarbeit. TU Dortmund, 2008
- J. Schröder: Heterologe Expression einer neuartigen Oxygenase aus *Pleurotus sapidus*. Bachelorarbeit. TU Dortmund, 2008
- Dr. S. Krügener, Leibniz-Universität Hannover, Dissertation 2009

AZ 13194 (Dr. Eggert)

- Dissertation Nina Richter, geplant für April 2010
- Diplomarbeit Anita Blanche Ogolong Mouessoune (2008) Screening, Aufreinigung und biochemische Charakterisierung neuer Glyceroldehydrogenasen. FH Aachen

10.4.3 3. Antragsrunde

AZ 13217

- Katrin Baer „Die stereoselektive Aldolreaktion in Biotransformationen und chemoenzymatischen Eintopfsynthesen“ Dissertation, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, 2011.
- Nina Dückers „Screening, biochemische Charakterisierung und Strukturaufklärung mikrobieller Threoninaldolasen“ Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2011.
- Sabine Simon „Stereoselektive Synthese von Aminderivaten und α -Hydroxy- α -aminosäuren unter Einsatz von Biokatalysatoren“ Eingereichte Dissertation, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, 2011.
- Dalia Al-Sultani „Identifizierung und biochemische Charakterisierung neuer Threoninaldolasen“ Bachelorarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2011.

AZ 13220 (Prof. Dr. Bernhardt)

- Doktorarbeit Daniela Zehentgruber (Okt 2010): Biotransformationen mit Cytochrom P450 Monooxygenasen.
- Diplomarbeit Ina Kielinger (Feb 2009): Heterologe Expression von humanem CYP3A7 und dessen Variante CYP3A7*2 in *Schizosaccharomyces pombe*.

- Masterarbeit Maria Widjaja (Feb 2010): *Design of Experiment* (DoE) für Ganzzell-Biotransformation mit rekombinanten Spaltheferen.
- Doktorarbeit Ina Neunzig geb. Kielinger (läuft noch).
- Doktorarbeit Maria Widjaja (läuft noch).

AZ 13224 (Dr. Ripplinger)

- Dissertation mit dem Arbeitstitel “Aufarbeitung von Algenbiomasse zur Gewinnung von Omega-3-EPA“, Frau Andrea Seibert

AZ 13225 (Prof. Dr. Scheibner)

- Kooperatives Promotionsverfahren FHL/IHI G. Groebe

10.5 Status und Fortschritt (Soll-/Ist-Vergleich)

10.5.1 1. Antragsrunde

AZ 13166 (Zwischenbericht) (Prof. Dr. Bertau)

- Ergebnisse zeigen, dass die hydrolasekatalysierte Umfunktionalisierung von Siloxanen für mehrere Stoffklassen prinzipiell gelingt.
- Leistungsfähige Enzyme wurden identifiziert, von denen Novozym 388 und Novozym 435 die derzeit besten Ergebnisse sowohl bei der Carbamat- als auch Formiatverseifung zeigen.
- Probleme: Umsetzung polymerer Verbindungen, wo sich Grenzflächeneffekte ungleich stärker auswirken und daher entsprechende Verfahrenskonzepte erfordern.
- Plangemäßiger Beginn mit der Hydrolyse weiterer Ester bzw. von Amiden im Oktober
- Parallel dazu wird die Optimierung der Carbamatosiloxan- sowie der Formyloxysiloxanhydrolyse in Angriff genommen. Dabei ist die erfolgreiche Umsetzung der polymeren Carbamatosiloxane zu den Aminosiloxanen wichtigstes Ziel, weswegen diese Arbeiten weiterhin die höchste Priorität haben.
- Im Anschluss daran wird bereits frühzeitig eine Ökoeffizienzanalyse in Auftrag gegeben (auf Basis der Laborverfahren), diese begleitet die weitere Verfahrensentwicklung (frühzeitige Optimierungsvorschläge möglich)
- Ökoeffizienz wird ein maßgebliches Kriterium zur Einführung des Prozesses in der Produktion sein.

TU Dresden

- Die ersten beiden Arbeitspakete wurden fristgerecht bearbeitet. (s Tabelle 27)

Tabelle 27: Zeitmanagement zur weiteren Projektplanung der TU Dresden.

	09.–12.06				01.–12.07								01.08.-01.09																
Vorhaben	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J
Carbamate	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■														
Formiate																													
Ester																													
Amide																													
Seiten-																													

	09.–12.06				01.–12.07								01.08.-01.09																
Vorhaben	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J
Ökoeffizi-																													
Laborverf.																													
Up-scaling																													

Julich Chiral Solutions GmbH

- Die Ausführung der Arbeitspakete liegt im aufgeführten Zeitplan.

Tabelle 28: Zeitmanagement zur weiteren Projektplanung der Julich Chiral Solutions GmbH.

	09.–12.06				01.–12.07								01.08.-01.09																
Vorhaben	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J
Enzym-																													
Kleinmen-																													

Wacker AG, Consortium für elektrochemische Industrie

- Durch Arbeiten bei WACKER konnten alle benötigten Siloxane bereitgestellt werden. Wesentliche Arbeiten bei esterfunktionalisierten Siloxanen konnten durchgeführt werden bzw. zur Redoxfunktionalisierung abgeschlossen werden. Nach dem Nachweis der prinzipiellen Machbarkeit von enzymatischen Hydrolysen funktionalisierter Siloxane konzentrierten sich die Aktivitäten zum Scale-up zunächst auf die Ausrichtung der laufenden Labor-Entwicklungen auf technisch umsetzbare Verfahren.
- Vorbereitung von der Verfahrensdemonstrationen steht an.

Tabelle 29: Zeitmanagement zur weiteren Projektplanung der Wacker AG.

	09.–12.06				01.–12.07								01.08.-01.09																
Vorhaben	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J
Siloxan-																													
Ester																													
Amide																													
Ökoeffizi-																													
Up-scaling																													
Produkt-																													

AZ 13174 (Zwischenbericht) (Prof. Dr. Rübiger)

- die wesentlichen Projektziele konnten bisher erreicht werden.

- die Kultivierungsbedingungen wurden weitgehend optimiert, die superparamagnetischen Kompositpartikel hergestellt und funktionalisiert, die Fermentationsanlage samt Magnetabscheider aufgebaut und die Desorption und Aufreinigung bereits in weiten Bereichen entwickelt.
- Die Ermittlung der physikalischen Systemeigenschaften sowie die Ökoeffizienzanalyse sind aufgrund des sehr frühen Termins des 1. Statusseminars bereits weiter vorangetrieben worden, als ursprünglich vorgesehen.
- Schwierigkeiten im Bereich der Mikroverkapselung, fordern eine leichte Veränderung des geplanten Projektverlauf
- Grundsätzlich verläuft das Projekt im Rahmen beherrschbarer Schwierigkeiten,

AZ 13175 (Prof. Dr. Schembecker)

- Prototyp für ein Simulationswerkzeug auf Basis von INOSIM Batch liegt vor, der unter Verwendung eines neu entwickelten hybriden Datenmodells und einer umfangreichen Modellbibliothek in der Lage ist biotechnologische Aufarbeitungsprozesse zu simulieren. Das hybride Datenmodell kann die speziellen Anforderungen biotechnischer Stoffsysteme adäquat abbilden und besitzt die notwendigen Schnittstellen zu den Berechnungsmodellen.
- Die Bibliothek der Berechnungsmodelle beinhaltet die folgenden Grundoperationen in verschiedenen Detailstufen: Split, Mix, Mikrofiltration, Ultrafiltration, Elektrodialyse, Ionenaustausch-Capture, Chromatographie, Kristallisation, Verdampfung, Trocknung, Neutralisation.
- Einsatz des Werkzeuges für die Simulation zur Identifikation von Verfahrensverbesserungen geführt, die mit einer erheblichen Ausbeutesteigerung verbunden sind und zu einer deutlichen Reduktion der Versorgungs- und Entsorgungsströme führen, vgl. Tabelle 30.

Tabelle 30: Auswirkungen möglicher und realisierter Verfahrensverbesserungen am Herstellprozess von Ectoin (relative Veränderung gegenüber status quo)

	Potentielle Verbesserung	Umgesetzte Verbesserung
Ausbeute	+ 42 %	+ 27 %
Organische Abfälle	- 14 %	-3 %
Abwasser	- 47 %	- 38 %
Salze	- 36 %	- 17 %
Energie	- 24 %	- 16 %
Produktionskosten	- 37 %	- 26 %

- Im Projektzeitraum sind einige der identifizierten Verbesserungen experimentell validiert und in die Produktion umgesetzt worden, erhebliche Umwelt- und Kostenentlastung haben sich ergeben.
- Weitere Alternativen befinden sich aktuell in der experimentellen Validierung oder werden im Jahr 2009 umgesetzt.

Partner	Aufgabe	Halbjahr			
		1	2	3	4
Partner 1 APT	Erstellung Modellierungsumgebung	■			
	Entwicklung von Modellen	■	■	■	■
	Modellierung Stoff- und Gemischeigenschaften	■	■	■	■
	Einbindung der Modelle in Inosim Batch		■	■	■
	Modellvalidierung			■	■
	Bestimmung fehlender Modellparameter		■		
	ökologische Bewertung von Verfahrensalternativen			■	■
	Entwicklung neues Ectoinverfahren			■	■
Partner 2 Inosim	Erstellung Modellierungsumgebung	■			
	Einbindung der Modell in Inosim Batch		■	■	■
	Modellvalidierung			■	■
Partner 3 bitop	Massen- und Energiebilanzierung Prozess	■			
	Entwicklung neues Ectoinverfahren		■	■	■
	Auswahl optimales Verfahren				■

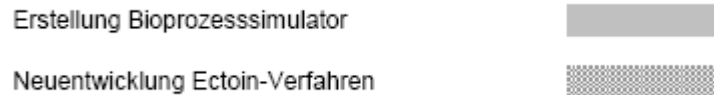


Abbildung 6: Zeitliche Abstufung der geplanten Arbeiten

- Für die Entwicklung eines Bioprozesssimulators ist in Kooperation zwischen INOSIM und der APT eine Umgebung zur Modellerstellung entwickelt und in INOSIM Batch implementiert worden.
- Die notwendigen Modellparameter wurden bestimmt und anschließend mit realen Prozessdaten der bitop AG validiert.
- Anhand der ermittelten Massen- und Energiebilanz sind Schwachstellen im bestehenden Prozess analysiert worden.
- Auf Basis der gewonnenen Erkenntnisse sind Vorschläge für Prozessverbesserungen entstanden, zum Teil direkt umgesetzt und zu ökonomischen und ökologischen Verbesserungen im Herstellprozess geführt haben.
- Weitere vielversprechende Alternativen befinden sich momentan bei der bitop AG in der Pilotphase.

AZ 13176 (Dr. Geueke)

- Alle Meilensteine wurden, wie in der Tabelle deutlich wird, mit einer (geplanten) Ausnahme erreicht worden.
- Optimierung der β -Aminopeptidasen wurde in dem Projekt nicht durchgeführt, da dies durch eine Kürzung der Mittel zu Projektbeginn nicht mehr möglich war.

Tabelle 31: Meilensteine, die zum Abschluss des Projekts erreicht wurden.

Partner	Meilensteine	Zeitpunkt (Monat)	erreicht
1+4	Auswertung der Substratspektren für die Synthesereaktion; Auswahl der Produkte, deren Herstellung optimiert werden soll	12	✘
2	Bereitstellung von ausreichenden Mengen an rekombinanten, aufgereinigten β -Aminopeptidasen für die Carnosinsynthese im Labormaßstab	12	✘
2+3	Bereitstellung von Expressionsstämmen für eine optimierte Expression und Reinigung	12	✘
1+3	Charakterisierter Prozess zur Carnosinsynthese im Labormaßstab	20	✘
alle	Zwischenbegutachtung, Statusbericht	neu: 13, vorher 20	✘
3+4	Optimierte und charakterisierte β -Aminopeptidasen	28	-
2	Up-Scale der Carnosinsynthese	28	✘
1	Ökoeffizienzanalyse der Carnosinsynthese	28	✘
alle	Abschlussbericht	28	✘

- Anhand des Arbeitsplans und der Meilensteine (Tabelle 31; Tabelle 32) werden einzelne Abweichungen zum Projektantrag deutlich,
- Änderungen: - Ökoeffizienzanalyse durchgeführt von der TU Dortmund
 - Arbeitspakete „Optimierung von BapA durch gerichtete Evolution“ und „Einführung von Endopeptidaseaktivität“ gestrichen, nur Bearbeitung der Grundlagen für Etablierung eines „Robusten Hochdurchsatzscreenings für BapA“ (auf Grund von Projektmittelkürzung)
 - an der Uni Düsseldorf nun Schwerpunkt auf Expressionsoptimierung; Hinzunahme von weiteren Experimenten zum Oberflächendisplay der β -Aminopeptidasen
 - Aufgrund der guten Ergebnisse während der Projektlaufzeit wurden noch zwei umfangreiche, zusätzliche Arbeitspakete („Carnosinsynthese durch Ganzzellsysteme“ und „Carnosinaufarbeitung“) hinzugekommen und an der TU Dortmund und bei der EMC erfolgreich bearbeitet.

Tabelle 32: Das im Projektantrag geplante Arbeitsprogramm und die im Laufe der Projektlaufzeit durchgeführten Änderungen.

Partner	Aufgaben	Monat							
		1-4	5-8	9-12	13-16	17-20	21-24	25-28	
1 Eawag	Synthesepotential der BAPs	■							
	Reaktionsoptimierung: Carnosin					■			
	Umwelt-evaluation					■			
2 TU Do	Herstellung der BapAs	■							
	Charakterisierung des Produktionsstammes					■			
	Up-Scaling der Carnosin Produktion					■			
	Carnosinsynthese durch Ganzzellsysteme					NEU			
	Carnosin-aufarbeitung					NEU			
	Umwelt-evaluation					NEU			
	3 HHUD	Klonierung und Expression der BapA Enzyme in <i>Pseudomonas</i>	■						
Einführung von Endopeptidaseaktivität						Gestrichen			
Optimierung von BapA durch gerichtete Evolution						Gestrichen			
Oberflächen-display						NEU			
4 EMC	Herstellung von Rumpfsequenzen	■							
	Herstellung von Referenzverbindungen					■			
	Robustes Hochdurchsatz-Screening für BAP					Eingeschränkt durchgeführt			
	Enzymatische Einführung von β -Aminosäuren in Leitstrukturen					■			
	Carnosin-aufarbeitung					NEU			

AZ 13180 (Prof. Dr. Weuster-Botz)

- Auf Grund der Gutachteraufgabe „Nachweis der Succinatausschleusung“ musste ein zusätzliches Arbeitspaket APneu eingeführt und bearbeitet werden; führte zu Verzögerung bezüglich der ursprünglich geplanten Stammentwicklung zu Verzögerungen führte.

Tabelle 33: Soll-Ist-Vergleich nach 14 Monaten Projektlaufzeit

	<i>Bearbeiter</i>	<i>Abschluss nach x Monaten</i>	<i>Soll</i>	<i>Ist</i>
AP _{neu}	OB, TUM	12	Nachweis der Succinatausschleusung	Erfüllt: Ausschleusung von Succinat wurde nachwiesen
AP1	OB	8	Bereitstellung von Expressionskassetten zur konditionellen Expression	Erfüllt: Entsprechender Vektor ist konstruiert
AP2	OB	11	Integration der Expressionskassetten in das Hefegenom	Verschoben: Vorerst wird mit Deletionskassetten gearbeitet → optimierte Strategie
AP3	OB, TUM	17	Metabolomics	In Arbeit: Analytische Methoden sind bereits etabliert, Stämme werden untersucht
AP4	OB	28	Überexpression von Genen des Glyoxylat-Zyklus	In Arbeit: Die Arbeiten wurden vorgezogen.
AP5	AW-E, TUM	5	Entwurf von parallelisierbaren Mikrodosiereinheiten	Erfüllt: Skalierbarer Entwurf liegt vor.
AP6	DASGIP	5	Skalierbare parallele Ansteuerung der Aktoren	Erfüllt: Skalierbarer Entwurf liegt vor.
AP7	AW-E, TUM	11	Aufbau der Prototypen DE-8 und AE-8	Erfüllt: Prototyp liegt vor. Aufgrund von Liefer-schwierigkeiten wurde statt des 8xPrototyp ein 1xPrototyp gebaut.
AP8	DASGIP	11	Aufbau des Prototypen zur elektronischen Ansteuerung	Erfüllt: Prototyp liegt vor
AP9	TUM	16	Sicherstellung der Grundfunktionalität des Mikrodosierprototyps	Erfüllt: Grundfunktionalität wurde nachgewiesen.
AP10	TUM, AW-E, DASGIP	16	Redesign DE-8 und AE-8	In Arbeit: Erste Überarbeitungen des Prototyps sind erfolgt.
AP11	AW-E, TUM	22	Aufbau der Dosiereinheit DE-48 und AE-48	Noch nicht relevant

	<i>Bearbeiter</i>	<i>Abschluss nach x Monaten</i>	<i>Soll</i>	<i>Ist</i>
AP12	DASGIP	19	Aufbau der elektronischen Ansteuerung des Dosierblocks	Vorgezogen: Die Arbeiten an der Ansteuerung des Dosierblocks haben bereits begonnen.
AP13	DASGIP	22	Einbindung in das Prozessleitsystem	In Arbeit: Abbildung der Pumpen im Prozessleitsystem ist schon erfolgt.
AP14	DASGIP, TUM	25	Systemintegration an der TUM	Noch nicht relevant
AP15	TUM	28	Überprüfung der Grundfunktionalität des Mikrodosierblocks	Noch nicht relevant
AP16	TUM	28	Reaktionstechnische Untersuchungen der Bernstein säureherstellung mit <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	In Arbeit: Alle vorliegenden rekombinanten Stämme wurden und werden reaktionstechnisch im mL- oder L-Maßstab untersucht.

2. Antragsrunde

AZ 13169 (Dr. Na'amnieh)

- Ziel: Erarbeitung eines alternativen Lösungsmittelkonzeptes zur Anwendung in einer integrierten Aufarbeitung im Produktionsschritt.
- Kombination so genannter ionischer Flüssigkeiten (IL) als Lösungsvermittler mit überkritischen Fluiden als Extraktionsmittel; Vorteil: kontaminationslose Produktextraktion, umweltfreundliche Rezyklierung der Zusätze, sowie erweiterter Einsatz von Biokatalysatoren
- Neue Ansätze für die biokatalytische Umsetzung von in Wasser unlöslicher oder schwerlöslicher Verbindungen und deren Aufarbeitung wurden angestrebt.
- Konzept sollte für die biokatalytische Synthese von enantiomerenreinem 2-Octanol verwendet werden.
- Es war möglich, durch zweistufige Mutagenese Alkoholdehydrogenase (ADH) drei hochaktive und enantioselektive R-ADH-Mutanten (RX3, RX4 und RX4-9) zu erzeugen, deren Anwendbarkeit in Anwesenheit von ionischen Flüssigkeiten bestä-

tigt wurde; Aktivitäten konnten bis zur technischen Anwendbarkeit gesteigert werden. (Produktion der Biokatalysatoren im 300 L-Fermentationen)

- Fortführend wird derzeit eine 6000 L-Fermentation angestrebt.
- Die hydroxyfunktionalisierten tertiären Ammoniumverbindungen konnten in verschiedenen Versuchen eine ausreichende Kompatibilität mit dem Biokatalysator aufweisen.
- Durch elektrochemischen Reduktion von NADP⁺ zeigten sich deutliche Verbesserungen in der Raum-Zeit- Ausbeute und der Wechselzahl des eingesetzten Rhodiummediators in Gegenwart von IL im Gegensatz zur Durchführung in reinem Puffer
- Neues Reaktorkonzept wurde realisiert, da ein einfacher Satzreaktor untauglich war (räumliche Trennung von Biokatalysator und Rhodiumkomplex muss gewährleistet sein)
- Bei Experimenten zeigte sich, dass die GDH für die Projektdurchführung besser geeignet ist, weshalb für die eigentlichen Synthesen die Cofaktorregenerierung über das Enzym ausgewählt wurde.
- Weitere Anzahlreduzierung der möglichen IL
- Mit Hilfe der Software Sabento wurde die ökonomische und ökologische Prozessbeurteilung durchgeführt; insgesamt ist der vorgestellte Prozess zur Herstellung von 2-Octanol sowohl unter ökonomischen als auch unter ökologischen Gesichtspunkten interessant.
- Perspektive: Prüfung, ob alle benötigten Aufreinigungsschritte bei der Herstellung der isolierten Enzyme nötig sind.

AZ 13187 (Dr. Marx)

Die u.a. Abbildung gibt schematisch einen Überblick der zu Projektbeginn geplanten und zur Projekthälfte erreichten Meilensteine.

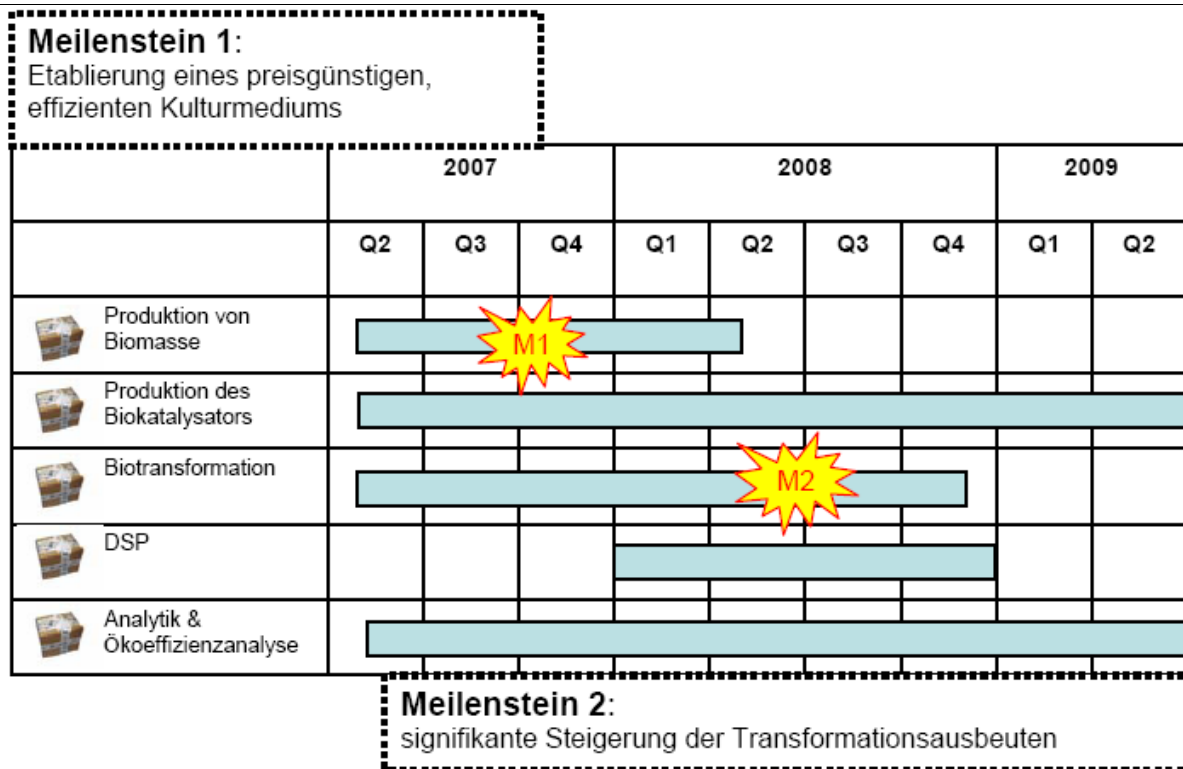


Abbildung. 7: Zeit-Meilenstein-Diagramm des Projektes zur biotechnologischen Nootkatonsynthese

Wesentliche Ziele, innerhalb der ersten Projekthälfte:

- 1) ein System zur Produktion des Biokatalysators *Pleurotus sapidus* im industriellen Maßstab zu entwickeln,
- 2) zur Lyophilisation alternative Zellaufschlussverfahren zu finden und auf Effizienz zu überprüfen sowie
- 3) die Transformationsreaktion hinsichtlich reaktionstechnischer Parameter zu optimieren.
 - Kosten für das Hauptmedium um den Faktor 5 gesenkt
 - Das scale-up der fermentativen Produktion von *Pleurotus sapidus* war ebenfalls erfolgreich
 - Ultra-Turrax-Dispergierung und Hochdruckhomogenisation wurden als zwei zur Lyophilisation alternative und kostengünstigere Aufschlussverfahren identifiziert, die in den industriellen Maßstab übertragen werden können.
 - Wesentliche Parameter zur effizienten Biotransformation wurden bestimmt
 - Ökoeffizienzanalyse folgt im weiteren Projektverlauf

AZ 13191 (Prof. Dr. Bornscheuer)

- Bereits von Beginn an auf die Ökoeffizienzanalyse hingearbeitet (Erfüllung von M3)
- Im Hinblick auf die spätere Vermarktung erfolgte die Biokatalyse mit mehrfach substituierten para-dihydroxylierten Laccase-Substraten (M2)
- Analytik für die biokatalytische heteromolekulare Kopplung wurde in der ersten Projekthälfte durch die UG-Mibi entwickelt und dem Projektpartner UR-TC zur Verfügung gestellt; weitere Anpassung bzw. Optimierung der Analytik.(M5)
- Up-Scaling der Expression im Fermente wurde begonnen (M8)
- UG-Biotech gelang es, vier Gene für Isoenzyme aus *Trametes versicolor* und ein Laccase-Gen aus *Pycnoporus cinnabarinus* zu isolieren; die Expression wurde parallel in *E. coli* und *Pichia pastoris* verfolgt, und umfangreiche Experimente zur Optimierung der rekombinanten Expression in *E. coli* durchgeführt; wie geplant konnte auch mit ersten Maßstabs-Vergrößerungen begonnen werden.(M4)
- An der Expression in *E. coli* wird momentan weiterhin gearbeitet
- Optimierung der Laccasen wurde aufgrund der geringen Aktivität in *E. coli* zunächst außer Acht gelassen, aber in der verbleibenden Zeit, gerade in Hinsicht auf die Verbesserung der Expression avisiert
- UG-Mibi führte über den gesamten Projektzeitraum verschiedene Biotransformationen durch, um optimierte Bedingungen für heteromolekulare Kopplungen der verschiedenen zur Verfügung stehenden Laccasen zu bestimmen; die erfolgreiche biokatalytische Umsetzung der Modellsubstrate 3-Methylbrenzkatechin und Methylhydrochinon mittels Laccasen aus *Myceliophthora thermophila* und *Pycnoporus cinnabarinus* wurde erreicht.
- Weiterhin wurde durch UG-Mibi unter Einsatz der Laccase aus *Pycnoporus cinnabarinus* die Synthese von Menachinon- und Vitamin-K-Derivaten erreicht; es wurden erste Beispiele für pharmakologisch relevante Naturstoffe synthetisiert.
- Im zweiten Viertel wurde mit dem Up-Scaling der enzymkatalysierten Reaktionen mittels Rührkesselreaktor, Blasensäulenreaktor und Fallfilmmikroreaktor durch UR-TC begonnen; durch produktive Zusammenarbeit der einzelnen Projektteilnehmer wird nun eine biokatalytische Synthese im Fallfilmmikroreaktor ermöglicht mit, im Vergleich zu anderen Reaktortypen, deutlich höheren Raum-Zeit-Ausbeuten (Realisierung M6)

- Des Weiteren werden in den nächsten Monaten Arbeiten zum Up-Scaling der Enzymexpression (UG-Biotech & BRAIN) und der Biotransformation (UG-Mibi & UR-TC) durchgeführt werden.
- Wie von den Gutachtern gewünscht, wurde auf ein Screening nach neuen Laccasen verzichtet. (M1 und M7 entfallen)
- An der Realisierung der weiteren Meilensteine, insbesondere zum Up-Scaling der Expression und der Biotransformation wird gezielt in der verbleibenden Projektlaufzeit gearbeitet.

Nachfolgend grafischer Zeitplan und tabellarische Auflistung der Meilensteine:

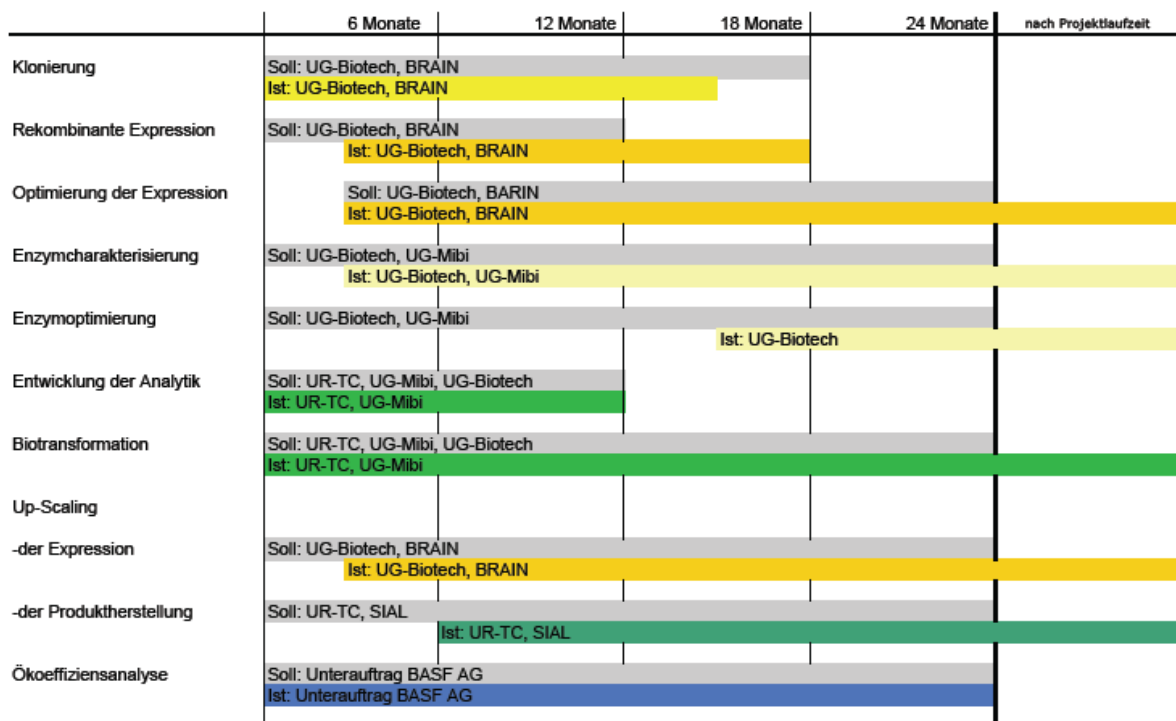


Abbildung 8: Graphischer Soll/Ist-Vergleich.

Tabelle 34: Ursprüngliche Meilensteinplanung und Erfüllung.

Kürzel	Meilenstein	Laufzeit [Monate]
M1	Erste neue Laccasen identifiziert	6
M2	Marktevaluierung abgeschlossen	6 ✓
M3	Zielverbindungen für Ökoeffizienzanalyse identifiziert	9 ✓
M4	Klonierung, Expression bereits identifizierter Laccasen	12 ✓
M5	Analytik (GC, GC-MS, HPLC-MS, NMR) etabliert	12 ✓
M6	Biotransformationen im Gramm-Maßstab	12 +
M7	Klonierung, Expression, Charakterisierung neuer Laccasen	15
M8	Bereitstellung von Laccasen im Produktionsmaßstab (100 L Fermenter)	18 +
M9	Optimierte Laccasen generiert	18
M10	Up-Scaling der Biotransformation im 100 g bis Kilogramm-Maßstab	24 +
M11	Vermarktung von Laccasen und Feinchemikalien begonnen	24

✓: realisiert; +: begonnen

AZ 13194 (Dr. Eggert)

- Das Gesamtprojekt liegt gut im Zeitplan, auch wenn es in einzelnen Teilprojekten Verschiebungen gab, werden die Projektziele erfüllt. Die in Bearbeitung befindlichen Arbeitspakete können nach derzeitigem Stand fristgerecht abgeschlossen werden.

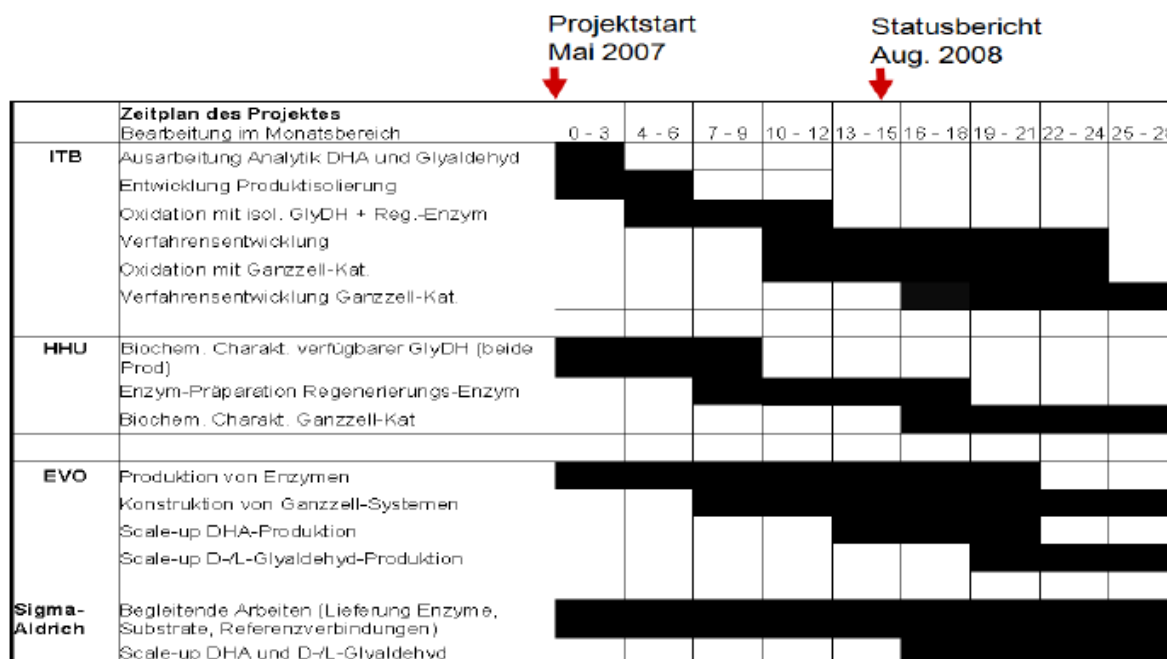


Abbildung 9: Zeitplan des Projektes.

Institut für Technische Biokatalyse (ITB), TU Hamburg-Harburg

Ausarbeitung der Analytik DHA und GA

- Die gleichzeitige Bestimmung von GLY, DHA und GA ist mittels einer speziellen HPLC-Säule für sehr polare Verbindungen erfolgreich etabliert worden (Arbeitspaket abgeschlossen)
- Die Ausarbeitung der analytischen Methoden war schwieriger als erwartet und hat daher mehr Zeit als ursprünglich veranschlagt in Anspruch genommen.

Entwicklung Produktisolierung

- Aufgrund der unerwarteten Verzögerung in Arbeitspaket 1 wurde später mit den Arbeiten zur Produktisolierung begonnen. Die geplanten Arbeiten werden aber in naher Zukunft abgeschlossen sein.

Oxidation mit isolierter GlyDH und Regenerationsenzym

- Die Oxidation von GLY zu DHA oder GA mit verschiedenen Enzymen wurde untersucht. Bei den verschiedenen Systemen wurde eine starke Produktinhibierung gefunden.
- Zusätzlich wurde die Möglichkeit zur Racematspaltung von GA mit GOX3 untersucht; kinetische Messungen und erste Batch-Versuche mit integrierter Cofaktorregenerierung (GDH/ Glucose) wurden durchgeführt. Die Ergebnisse sind viel versprechend und eine praktische Anwendung des Systems für die Synthese von L-GA erscheint effizient möglich zu sein.

Verfahrensentwicklung

- Auf Basis der Ergebnisse aus Arbeitspaket 3 wurde mit der Verfahrensentwicklung v.a. zur Herstellung von enantiomerenreinem L-GA begonnen (Arbeitspaket wurde fristgerecht gestartet und läuft noch bis zum 24. Projektmonat) Oxidation mit Ganzzell-Katalyse
- Die erfolversprechendsten Ergebnisse wurden mit GOX3 erarbeitet. Der Fokus für das weitere Arbeitspaket wird daher auf diesem System liegen.

Verfahrensentwicklung mit Ganzzell-Katalyse

- Nach heutigem Kenntnisstand kann mit der Bearbeitung des Arbeitspaketes planmäßig nach dem Statusseminar begonnen werden.

Heinrich Heine Universität Düsseldorf

Biochemische Charakterisierung verfügbarer GlyDHs

- Eine biochemische Charakterisierung von Enzymen für die Anwendung in der DHA und der GA-Produktion wurde durchgeführt; Schwerpunkt (nach Gutachtermeinung) auf die Charakterisierung der GA-bildenden Enzyme gelegt; der aussichtsreichste Kandidat (GOX3) umfangreich charakterisiert und für die weitere Entwicklung der Ganzzellsystem ausgewählt. (Arbeitspaket weitestgehend abgeschlossen).

Enzym- Präparation Regenerierungs-Enzym

- Zwei Regenerierungs-Enzyme wurden im Rahmen dieses Arbeitspaketes präpariert und den Projektpartnern zur Verfügung gestellt. Ferner wurde die Anwendung der NAD(P)H-Oxidase (NOX) aus *Thermus thermophilus* als neues System für die Regenerierung von NAD und NADP angestoßen. Es gelang bereits die NOX rekombinant verfügbar zu machen.

Biochemische Charakterisierung von Ganzzellkatalysatoren

- Mit diesem Arbeitspaket wird plangemäß erst nach dem Statusseminar begonnen.

evocatal GmbH

Produktion von Enzymen

- Die Enzyme für die Coenzymregenerierung und verschiedenen GlyDHs zur Produktion von DHA und GA wurden seit Projektbeginn produziert und an die Projektpartner weitergeleitet. Die Lactat Dehydrogenase (LDH) und die GlyDH GOX3 wurden darüber hinaus in großen Mengen durch hochzelldichte Fermentationen bereitgestellt. Auch für den weiteren Projektverlauf sind zusätzliche Fermentationen geplant.

Konstruktion von Ganzzell-Systemen

- Mit der Konstruktion von Ganzzell-Systemen wurde fristgerecht begonnen.
- Mit der Kombination / Coexpression von ausgewählten Regenerationsenzymen in einem Stamm wurde begonnen.
- Nach Gutachterempfehlung wurde die Arbeit auf dem Gebiet der DHA bildenden Enzyme nicht weiter fortgeführt.

Scale-up DHA- Produktion

- keine Methoden zum Scale-up der DHA- Produktion entwickelt (aufgrund der Gutachterempfehlung).

-
- Dafür wurde früher als ursprünglich geplant bereits mit Arbeiten zum Scale-up bezüglich der D-/L-GA-Produktion begonnen.

Sigma-Aldrich

Begleitende Arbeiten (Lieferung Enzyme, Substrate, Referenzverbindungen)

- Seit Projektstart wird auf Anforderung Material und Methoden Know-How den Projektpartnern zur Verfügung gestellt. Wie geplant wird diese Unterstützung bis zum Ende der Projektlaufzeit weiter erfolgen.

Scale-up DHA und D-/L-Glyceraldehyd

- Scale-up Arbeiten auf die GA-Produktion konzentriert; mit den Arbeiten kann nach heutiger Sicht fristgerecht begonnen werden.

AZ 13195 (Prof. Dr. Giffhorn)

- Durch die Priorisierung von Produkten (Gutachterempfehlung) hat sich die Zahl der zu erreichenden Meilensteine verringert.
- Die ersten beiden Meilensteine nach 12 Monaten konnten mit vielversprechenden Ergebnissen erreicht werden.
 - Es konnte eine mehrstufige Synthese für 6-Desoxy-D-glucose erarbeitet werden und 5 g hochreine Substanz der Biokatalyse zur Verfügung gestellt werden; Synthese lässt sich auch in den größeren Maßstab übertragen (M2C).
 - die Enzymoptimierung betreffend, so konnte die Expression der P2OxB2H durch Coexpression mit dem Triggerfaktor verbessert werden und durch Engineering der Kopfdomäne (P2OxB2H1) weiter gesteigert werden.
 - Darüber hinaus ergab die kinetische Charakterisierung der P2OxB2H1 eine verbesserte katalytische Effizienz für 6-Desoxy-D-glucose. Mit einem *fed-batch* Prozess konnten große Volumenaktivitäten erzielt werden, so dass P2OxB2H1 das *upscaling* der Biokonversion nicht mehr limitiert (M2D).
- Es konnten Teilergebnisse der 24-Monate Meilensteine erarbeitet werden.
 - Mit *directed evolution* der AFR zur Isolierung einer thermostabileren Variante wurde begonnen (M2E).
 - Die Verfahrensentwicklung für die Oxidation der L-Sorbose ist relativ weit fortgeschritten.
 - Es gibt zwei alternative Prozesse mit denen jeweils mit sehr guten Raum-Zeit-Ausbeuten das Produkt 5-Keto-D-Fructose hergestellt werden kann (M3F).
 - es ist gelungen mit 2,5-Didesoxy-2,5-imino-D-glucit einen ersten Azazucker herzustellen (M3G).

Meilensteine	Nach 12 Monaten	Nach 24 Monaten	Nach 28 Monaten
M2	C/D	E	
M3		F/G	
M6			L/M

Abbildung 10: Meilensteine

M2: Herstellung von D-Rhamnose im Gramm-Maßstab ausgehend von Glucose

- C: Synthese von 6-Desoxy-D-Glucose
- D: Enzymoptimierung P2Ox
- E: Enzymoptimierung AFR

M3: Herstellung von diversen Azazuckern im Gramm-Maßstab ausgehend von Glucose

- F: Verfahrensentwicklung für die Oxidation von L-Sorbose mit P2Ox
- G: Umsetzung von 5-Keto-D-fructose zu Azazuckern

M6: Etablierung Synthesen zur Herstellung von Produkten im kg Maßstab

- L: Chemische Synthesen
- M: Enzymatische Synthesen

3. Antragsrunde

AZ 13210 (Dr. Marx)

Keine Information im Abschlussbericht

AZ 13217 (Prof. Dr. Gröger)

Im **Meilenstein 1** (nach 12 Monaten) wurde anvisiert, dass „die entwickelten Aldolasen im Hinblick auf deren Eignung als industriell einsetzbare Biokatalysatoren priorisiert“ werden. Insbesondere aufgrund der überaus erfreulichen Ergebnisse aus dem Anreicherungs-Screening, aber auch aus dem Stammsammlung-Screening, konnte bereits eine solche Priorisierung vorgenommen werden. Hierbei wurden bereits zu diesem Zeitpunkt erste Stämme identifiziert, auf die in den Folgearbeiten dann ein Hauptfokus lag. Der Meilenstein 1 konnte somit erfolgreich absolviert werden.

Der **Meilenstein 2** (nach 24 Monaten) wiederum ist durch das Erreichen industriell relevanter Produktivitätsdaten gekennzeichnet ist (Kriterien: Ökoeffizienz / Prozessökonomie auf Basis von Raumzeitausbeute, Umsatz, Selektivität, Enzymverbrauch und Enzymkosten).

Hierbei gelang in der Projektlaufzeit zunächst die Entwicklung eines L-Threoninaldolase-katalysierten Syntheseverfahrens, das nach unserem Kenntnisstand beim

Einsatz aromatischer Aldehyde mit 250 mM Aldehyd-Konzentration die bislang höchsten bekannten Substratkonzentrationen aufweist. Dabei werden hohe, auch aus technischer Perspektive interessante Umsätze von 90%, teilweise >95%, erzielt. Der erhaltene Enantiomerenüberschuss ist exzellent mit >99% ee. Zudem gelang dieser „Proof of Concept“ für solche Reaktionen bei hohen Substratkonzentrationen von 250 mM unter Einsatz von deutlich verminderten (Bio-)Katalysatormengen im Vergleich zum Stand der Technik. Auch wurde die entwickelte Synthese bereits im vergrößerten Labormaßstab von 100 mL erfolgreich durchgeführt. Ebenso erfolgreich verlief auch die Entwicklung eines Fermentationsverfahrens zur Enzymherstellung, das bereits im 5L-Maßstab etabliert werden konnte. Auch der „Proof of Concept“ für die Immobilisierung einer L-Threoninaldolase mit Hilfe der Sol-Gel-Einschlussmethode wurde erfolgreich aufgezeigt.

Aus Sicht des Biotransformationsprozesses mit Blickpunkt der Kriterien (1) Substratkonzentration, (2) volumetrische Produktivität, (3) Enantioselektivität, (4) Katalysatorbedarf, (5) Katalysatorzugang und (6) Umsatz liegt somit nun ein auf Basis des im Projektvorhabens entwickelten Syntheseprozesses bereits jetzt eine Verfahrensplattform mit technischem Potenzial vor.

Herausforderungen für zukünftige Arbeiten stellen allerdings insbesondere (1) die Verbesserung des Downstream-Processing (Produktisolierung), (2) die weitere Verbesserung der Diastereomerenverhältnisse dar, die bislang mit d.r.=80:20 im guten, aber für technische Prozesse noch nicht ausreichendem Bereich liegt (Ziel: d.r.>95:5), sowie (3) gegebenenfalls auch die weitere Optimierung des Glycinüberschusses (derzeit bei 8 Äquivalenten) dar. Besonders entscheidend für eine zukünftige Nutzung dieser Synthesepattform ist die Verbesserung der Diastereoselektivität, nicht zuletzt da sich eine Diastereomerenentrennung während der anschließenden Aufarbeitung sich bislang nicht realisieren lies.

Genau an diesem Aspekt setzten die Screeningarbeiten (siehe auch obige Darstellung zum Meilenstein 1) zur Entwicklung eines rekombinanten Enzyms, das die Aldolreaktion von Glycin an aromatische Aldehyde mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität katalysiert, an.

Im Projektverlauf wurden dabei wurde unter Berücksichtigung auch dieser Folgearbeiten ein limitiertes Screening unter Stämmen einer Stammsammlung, ein Anreicherungsverfahren, ein in silico Screeningverfahren, ein Screening mit einem Benzaldehyd-sensitiven Selektionsstamm und ein Screening von Mutanten der schwach diastereoselektiven Threoninaldolase aus E. coli durchgeführt. Zusammenfassend gelang äußerst erfolgreich eine breite Bearbeitung des Themengebiets „Screening“ mit Identifizierung einer Reihe sehr vielversprechender Enzyme als „positive Hits“. Besonders bemerkenswert ist die Isolierung mehrerer Stämme, deren Threoninaldolasen hohe Diastereoselektivitäten mit Diastereomerenverhältnissen d.r. von über 90:10 zeigten. Auch das Auffinden einer erythro-spezifischen L-Threoninaldolase ist bemerkenswert. Auch wenn bis dato eine Isolierung der Gene in der verfügbaren Zeit nicht mehr gelungen ist, wurde mit diesen äußerst erfolgreichen Arbeiten eine starke Basis für zukünftige Folgearbeiten mit hervorragender Perspektive für die zukünftige Entwicklung dieser Technologieplattform gelegt.

Zusammenfassend liegt somit bislang noch kein industriell unmittelbar einsatzfähiges

Herstellungsverfahren für die L-Threoninaldolase-katalysierte Synthese von α -Amino- α -hydroxyaminosäuren ausgehend von aromatischen Aldehyden vor, so dass bislang auch noch keine Pilotierung im technischen Maßstab erfolgen konnte. Zugleich sei aber auch herausgestellt, dass auf diesem wissenschaftlich wie industriell äußerst anspruchsvollen Forschungsgebiet aber äußerst erfolgreich sowohl die (1) Entwicklung einer Synthesepattform, die zahlreiche Kriterien bereits erfüllen (siehe Ausführungen oben), die (2) Etablierung einer technisch bereits jetzt geeigneten Katalysatorproduktion (demonstriert im 5L-Maßstab) sowie (3) die Identifizierung einer Reihe für den technischen Einsatz äußerst vielversprechender Enzyme gelang.

Da die bereits im Projektantrag gemachten Wirtschaftlichkeitsbetrachtungen unverändert gelten, stellen diese Ergebnisse nun eine sehr vielversprechende Basis für weitere Arbeiten dar im Hinblick auf die erstmalige Entwicklung eines industriellen Syntheseverfahrens dieser Enzym- und Reaktionsklasse. Unverändert gilt, dass im Erfolgsfall das angestrebte Verfahren aufgrund der genannten Vorteile nicht nur aus ökologischer Sicht vorteilhaft sein würde, sondern zugleich ein hochattraktives ökonomisches Syntheseverfahren darstellen würde.

AZ 13220 (Prof. Dr. Bernhardt)

Keine Information im Abschlussbericht

AZ 13224 (Dr. Ripplinger)

Die Projektlaufzeit war von Juni 2008 bis Oktober 2010 (28 Monate) geplant und wurde kostenneutral bis Dezember 2010 verlängert.

Arbeitspaket	1. Jahr				2. Jahr			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
1. Auswahl und Test von EPA-Produzenten	MS1							
2. Entwicklung Prozess- technik				MS2				
3. Algenproduktion im Pilot- maßstab				MS3			MS4	
4. Optimierung des Zellauf- schlusses							MS5	
5. Optimierung der Extraktion mit scCO ₂							MS 6	
6. Projektkoordination und – dokumentation								

Abbildung 11: Projektplan AZ 13224 mit Meilensteinen

Meilensteine:

- MS1:** Identifizierung der am besten geeigneten photoautotrophen EPA-Produzenten (4 Stämme)
- MS2:** Wichtigste Prozessparameter wie pH, CO₂-Konz., Temperatur und Betriebsweise optimiert; Daten für Prozessauslegung (Betriebsweise) werden zur Verfügung gestellt
- MS3:** Biomassechargen für Aufschluss und Extraktion von 2 EPA-Produzenten stehen zur Verfügung
- MS4:** Biomassechargen für Aufschluss und Extraktion von 2 weiteren EPA-Produzenten stehen zur Verfügung
- MS5:** Aufschlussverfahren für 4 verschiedene Algen stehen zur Verfügung
- MS6:** Marktreifes EPA-Öl bzw. Produkt (-palette)

AZ 13225 (Prof. Dr. Scheibner)

In Abbildung 12 sind die Meilensteine und der Status der durchgeführten Arbeiten zusammengefasst. Dargestellt sind erfolgreich abgeschlossene Meilensteine (+), Meilensteine mit positiven, weiterführenden Ergebnissen (O) und Meilensteine, für die innerhalb des Projektverlaufes kein positiver Abschluss erreicht werden konnte (-).

Partner: Hochschule Lausitz (1); IHI Zittau (2); JenaBios GmbH (3); Chiracon GmbH (4); LGC GmbH (5); Novozymes (6)

Partner	Meilensteine, <i>Deliverables</i>	Zeitpunkt (Monat)
1	Erfolgreiche Peroxygenase-Induktion und Laccase-Abtrennung	+ / o
4, 5	Test-Integrierbare Analytik für (S)- und (R)-1-Phenylethanol und weiterer Metaboliten der Ethylbenzumpulverumsetzung; Analytik Propranolol und seiner Metaboliten; Analytik der Methotrexatumpulverumsetzung	+
2, 6	Mindestens ein funktionierendes Vektorsystem für die heterologe Expression pilzlicher Peroxygenasen	+
3	Stabile Peroxygenase-Produktion mit dem Wildstamm <i>Agrocybe aegerita</i> A1K im Rührkessel-Bioreaktor (bis 30 Liter)	+
1	Geeignete Trägermaterialien für die Immobilisierung	+
1, 2	Spezifische Enzym-Kennzahlen und -Konstanten für die beiden biokatalytischen Modellsubstrate: (R)-1-Phenylethanol- und 5-Hydroxypropranolol	+
4, 5	Detaillierte Beschreibung der Prozesse: Enzymeinsatz und Produktgewinnung sowie <i>In-vitro</i> -Umsatz und Ausbeute mit Wildstamm-Peroxygenasen	+
6	Funktionierendes System zur heterologen Expression der neuartigen Peroxygenasen	+ / o
1,2 (Extern)	Optimiertes System zur Peroxid-Dosierung	+
alle	Statusbericht	+
1	Katalytisch aktive, freie und immobilisierte Peroxygenase-Präparate	+
4, 5	Funktionierende Prozesse mit integrierter Produktaufarbeitung unter Verwendung rekombinanter Peroxygenase-Präparate	+ / o

6, 2	Ausreichend rekombinante Peroxygenasen für die enzymatische Synthese im Gramm-Maßstab	+ / o
1, 2	Überblick über den Einsatz von Peroxygenasen in der Biokatalyse (<i>A. aegerita</i> , <i>C. radians</i>)	+
4	(R)-1-Phenylethanol als Industriechemikalie	+
5, 1	5-Hydroxypropranolol als Feinchemikalie für die pharmazeutische Industrie, Neues enzymatisches Wirkstoff-Testsystem	+
6, 2	Optimierte Katalysatoren (heterolog exprimiert)	-
Extern	Ökoeffizienzanalyse hinsichtlich präparativer Herstellung von (R)-1-Phenylethanol / 5-Hydroxypropranolol	+
alle	Abschlussbericht	+

Abbildung 12: Soll-/Ist- Vergleich der bearbeiteten Arbeitspakete

Peroxygenase-Induktion und Laccase-Abtrennung (+)

Die Kultivierung der Basidiomyceten *Agrocybe aegerita* und *Coprinellus radians* erfolgte auf komplexen Medien. Dabei wurden durch Leguminosenzusätze Aktivitäten zwischen 700 und 1400 U I-1 AaP und zwischen 170 und 2200 U I-1 CrP erreicht. Die detaillierten induktiven Vorgänge, die zur Enzyymbildung führen, sind weiterhin ungeklärt. Hinsichtlich der Bildung einer Häm-Peroxidase ist zum jetzigen Zeitpunkt lediglich die gezielte Induktion der Manganperoxidase mittel Manganchlorid beschrieben (Nüske et al. 2002).

Durch die Wahl eines geeigneten Induktors könnte bereits während der Kultivierung die Ausscheidung weiterer Enzyme vermieden und die Isolation der Peroxygenasen aus der komplexen Kulturflüssigkeit erleichtert werden.

Stabile Peroxygenase-Produktion mit dem Wildstamm *Agrocybe aegerita* A1K im Rührkessel-Bioreaktor (bis 30 Liter) (+)

Die Kultivierung des Basidiomyceten *Agrocybe aegerita* konnte erfolgreich vom Erlmeyerkolben (0,2 Liter) auf ein Arbeitsvolumen von 30 Liter übertragen werden. Dabei wurden Enzymaktivitäten (Substrat: Veratrylalkohol) zwischen 700 und 1400 U l⁻¹ erzielt.

Geeignete Trägermaterialien für die Immobilisierung / Katalytisch aktive, freie und immobilisierte Peroxygenase-Präparate (+)

Als geeignetes Verfahren für die Immobilisierung der Peroxygenase stellte sich die Verwendung von Alginat und Calcium-Gluconat heraus. Dabei konnte die AaP mit einer spezifischen Aktivität von 0,0053 U/mg Alginat immobilisiert werden. Während der Versuchsansätze konnte gezeigt werden, dass die Aktivität des eingebundenen Enzymes über mehrere Anwendungen stabil bleibt.

Spezifische Enzym-Kenndaten und -Konstanten für die beiden biokatalytischen Modellsubstrate: (R)-1-Phenylethanol und 5-Hydroxypropranolol / Detaillierte Beschreibung der Prozesse: Enzymeinsatz und Produktgewinnung sowie In-vitro-Umsatz und Ausbeute mit Wildstamm-Peroxygenasen (+)

Die prozesstechnischen Parameter für die enzymvermittelte Katalyse von (R)-1-Phenylethanol konnten vollständig dargestellt werden. Aus den gewonnenen Daten konnten folgende Rückschlüsse gezogen werden: Geringe Flussraten (0,5-1,0 mL/h) führten zu einem hohen Stoffumsatz (0,25 U AaP), der weitgehend unabhängig vom Stoffmengenverhältnis H₂O₂/Ethylbenzol (max. = 0,9) war. Die Enzymmengen innerhalb des beschriebenen Systems liegen bei 0,25 bis 0,5 U AaP. Unter H₂O₂-Mangel (X = 0,6) und gleichzeitig hoher Dosiergeschwindigkeit (3 ml h⁻¹) konnten die höchsten Umsätze (ca. 3,5 mM Phenylethanol, 0,25 U AaP) bezogen auf einen Einsatz von 5 mM Ethylbenzol erreicht werden. Die Optimierung der Selektivität der Reaktion im Hinblick auf die Minimierung des Acetophenon/Phenylethanol-Verhältnisses wurde aufgrund der geringen Mengen an entstandenem Acetophenon (max. 15%) nicht primär verfolgt, da beide Stoffe präparativ voneinander getrennt werden konnten.

Für die Synthese von 5-Hydroxypropranolol wurde die Enzymaktivität, die Edukt- und die Peroxidkonzentration variiert. Im Verlauf des vorliegenden Projektes konnte die Ausbeute somit von 20 % auf 39 % gesteigert werden (Kinne et al. 2009). Unter Einsatz von 2 U/ml AaP stellte sich ein Überschuss an Wasserstoffperoxid (5 mM anstelle von 2 mM) als optimal heraus, um 0,5 mM Propranolol erfolgreich umzusetzen (Ausbeute 5-OHP: 39% / 0,054 mg/ml). Der höchste Gehalt an 5-Hydroxypropranolol konnte bei einer Propranolol-Konzentration von 5 mM erzielt werden (Ausbeute 5-Hydroxypropranolol: 26% / 0,357 mg/ml).

Die Verfahren zur Aufarbeitung und Produktgewinnung führten am Beispiel von (R)-1-Phenylethanol zu 48 % Produktgewinn und am Beispiel von 5-Hydroxypropranolol zu 15,5 % in Bezug auf das eingesetzte Edukt.

(R)-1-Phenylethanol als Industriechemikalie (+)

Mit dem hier entwickelten Verfahren war es möglich (R)-1-Phenylethanol enzymatisch dazustellen und präparativ zu isolieren. Mit dem beschriebenen Verfahren zur Maßstabsvergrößerung wurde bei Versuchsansätzen bis 30 l Phenylethanol mit einer

Reinheit von 70-75 % gewonnen, wobei die Aufarbeitung hauptsächlich durch Extraktion und Destillation erfolgte. Mit dem beschriebenen Verfahren zur säulenchromatographischen Trennung konnte Phenylethanol mit einer Reinheit von 99,0% und einer Ausbeute von 48 % gewonnen werden. Als problematisch im 30 l-Maßstab stellt sich der Einsatz von Semicarbazidhydrochlorid zur Bindung des entstandenen Acetophenons heraus, da es sich um einen Gefahrstoff mit gesundheits- und umweltgefährdendem Potenzial handelt. Für den industriellen Maßstab würde sich daher ein auf die Destillation folgender säulenchromatographischer Aufreinigungsschritt eignen, der zudem zu einer Effizienzerhöhung durch die höheren Gesamtausbeuten führen könnte.

5-Hydroxypropranol als Feinchemikalie für die pharmazeutische Industrie (+)

Auf Grundlage der vorliegenden Untersuchungen konnte erstmalig die präparative Synthese von 5-Hydroxypropranolol in einem Enzym-Membran-Reaktor durchgeführt werden. Die im 1 ml-Maßstab erhaltenen Ergebnisse konnten erfolgreich und mit vergleichbaren Produktausbeuten auf ein den 200 ml-Maßstab übertragen werden. Durch das Membranreaktorverfahren konnte sowohl der Biokatalysator zurückgehalten und weiterverwendet, als auch nicht umgesetztes Substrat zurück gewonnen werden. Durch die extraktive Isolierungsmethode konnte 5-Hydroxypropranolol fast vollständig und in reiner Form isoliert werden (66,3 %). Insgesamt konnten mit einem Ansatz ca. 40 mg 5-Hydroxypropranolol isoliert werden. Vorteile gegenüber der einstufigen Hydroxylierung von Propranolol unter Verwendung von „engineered cytP450s BM3“ (Otey et al. 2006) sind die kürzere Reaktionszeiten und die höhere Ausbeute an 5-Hydroxypropranolol. Bei dem von Otey et al. vorgestellten Verfahren wurden nach 180 min insgesamt 4 Produkte detektiert (0,02 mM 5-OH-Propranolol, 0,09 mM 4-OH-Propranolol, 0,74 mM Desisopropylpropranolol und 0,05 mM 1-Naphthol), mit einer Ausbeute von 0,013 mg/ml 5-Hydroxypropranolol (18 %). Unter diesen Bedingungen ergibt sich eine Raum-Zeit-Ausbeute von $4,22 \times 10^{-3}$ mg 5-Hydroxypropranolol pro Milliliter und Stunde. Die Raumzeitausbeute des Peroxygenase-Verfahrens beträgt 3,65 mg 5-Hydroxypropranolol pro Milliliter und Stunde, und damit ca. das 865-fache des Vergleichsverfahrens.

Optimiertes System zur Peroxid-Dosierung (+)

Die Dosierung von Wasserstoffperoxid erfolgte optimal durch die Verwendung einer medizinischen Dosierpumpe im Gegensatz zur manuellen Dosierung über verschiedene Zeiträume oder dem Einsatz entsprechend hoher Startkonzentrationen im Katalysesystem.

Test-Integrierbare Analytik für (S)- und (R)-1- Phenylethanol und weiterer Metaboliten der Ethylbenzolumsetzung; Analytik Propranolol und seiner Metaboliten (+)

Die erfolgreiche Analytik von Propranolol und Ethylbenzol, einschließlich ihrer chiralen Metabolite erfolgte mittels HPLC und Gaschromatographie/MS. Die zur Analytik notwendigen Standardsubstanzen standen ebenfalls zur Verfügung.

Analytik der Methotrexat-Umsetzung (+)

Es konnte gezeigt werden, dass eine enzymatische Umsetzung von Methotrexat möglich ist, wobei Umsätze bis zu $6,67 \text{ nmol min}^{-1}$ erzielt wurden. Leider konnte bei der Analyse der Vielzahl der entstandenen Produkte das gewünschte 7-Hydroxymethotrexat nicht identifiziert werden. Auf Grund dieser unspezifisch verlaufenden enzymatischen

Hydroxylierung von Methotrexat wurde eine weitere Modellverbindung (Propranolol) zur regioselektiven Hydroxylierung zu 5-Hydroxypropranolol ausgewählt. Mittels humaner proliferierbarer Leberzell-Linien soll zukünftig die Synthese von 7-OH-Methotrexat nochmals untersucht werden.

Mindestens ein funktionierendes Vektorsystem für die heterologe Expression pilzlicher Peroxygenasen (+)

Das Plasmid ist in *E.coli* für in vitro Translation vorhanden.

Funktionierendes System zur heterologen Expression der neuartigen Peroxygenasen (+)

Zwei Peroxygenase Gene aus *Coprinus cinereus* konnten erfolgreich in *Aspergillus* Expressionsvektoren kloniert und transformiert werden. Die beiden heterolog exprimierten Peroxygenasen zeigten eine geringe (WT392) bis keine Aktivität (WT393) gegenüber Naphthalen. WT392 erreicht zum Zeitpunkt des Berichtes ca. 20% der AaP Performance. Die Expression der Isoformen AaP 1 und AaP 2 in *Aspergillus spec.* führte trotz Expression nicht zur Isolation eines katalytisch aktiven Proteins.

Optimierte Katalysatoren (heterolog exprimiert) (-)

Nach anfänglichen Schwierigkeiten in der heterologen Expression der AaP Isoformen 1 und 2 konnten erst mit fortgeschrittener Projektlaufzeit durch die Klonierung zweier Peroxygenasen aus *Coprinus cinereus* zwei katalytisch aktive Proteine exprimiert werden. Bedingt dadurch war ein erfolgreicher Abschluss der molekularbiologischen Arbeiten zur Verbesserung der Peroxygenase-Eigenschaften im Rahmen des Projektes nicht möglich.

Funktionierende Prozesse mit integrierter Produktaufarbeitung unter Verwendung rekombinanter Peroxygenase-Präparate / rekombinante Peroxygenasen für die enzymatische Synthese im Gramm-Maßstab (+ / o)

Während der gesamten Projektlaufzeit standen den Projektpartnern rekombinant hergestellte Peroxygenasen in geringen Mengen mit geringer katalytischer Performance zur Verfügung. Aus diesem Grund konnte deren Einsatz in der enzymatischen Synthese bisher noch nicht umfassend untersucht werden.

Überblick über den Einsatz von Peroxygenasen in der Biokatalyse (*A. aegerita*, *C. radians*) (+)

Während der Projektlaufzeit wurde in mehreren Veröffentlichungen das Potential der Peroxygenasen beschrieben. In Abbildung 13 sind alle Reaktionen zusammen gefasst, die mittels Peroxygenasen katalysiert werden können.

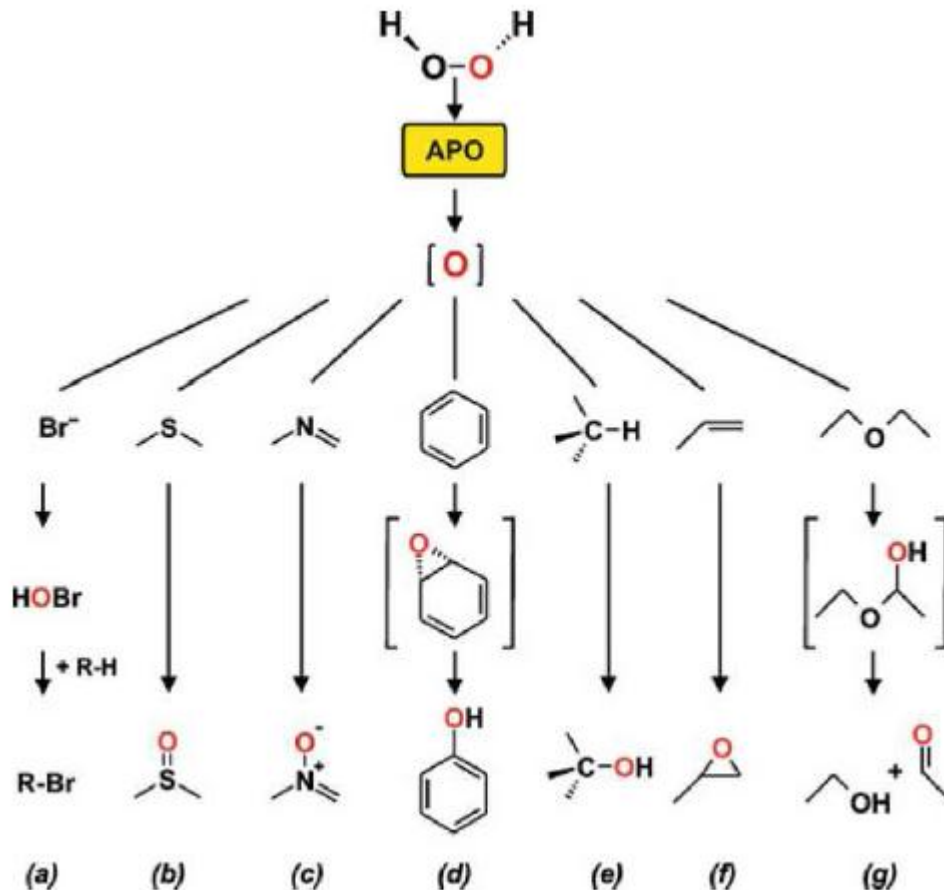


Abbildung 13: (a) Oxidation von Bromid zu Hypobromit und folgender Halogenierung; (b) Sulfoxidation; (c) N-Oxygenierung; (d) Hydroxylierung über instabiles Epoxid zum Phenol; (e) Hydroxylierung von Aliphaten, (f) Epoxidierung von Doppelbindungen; (g) Etherspaltung (Hofrichter und Ullrich 2010)

Neues Wirkstoff-Testsystem

Die proliferierende Hepatozyten-Zelllinie wurde zur Induktion der CYP-Proteine mit Omebrazol bzw. Rifampicin und anschließend mit Propranolol inkubiert. Anschließend wurden sowohl das Medium als auch die Zellen selbst für die Analyse der Metabolite aufgearbeitet. Die Analyse ergab mehrere Metabolite, als Hauptmetabolit wurde 4-Hydroxypropranolol-Gluconidid nachgewiesen. Die Protokolle zur Extraktion der Metabolite müssen im Weiteren erarbeitet werden.

Ökoeffizienzanalyse hinsichtlich präparativer Herstellung von (*R*)-1-Phenylethanol / 5-OH-Propranolol (+)

Zusammenfassend lässt sich für (*R*)-1-Phenylethanol feststellen, dass das vorliegende, biotechnische Peroxygenase-Verfahren zur Herstellung von (*R*)-1-Phenylethanol während der Projektlaufzeit bezüglich der ökologischen Bewertung der Produktion entscheidend verbessert werden konnte. Verglichen mit weiteren Verfahren wird eine sehr gute Umweltbewertungszahl erreicht, womit ein entscheidender Beitrag zur Umweltentlastung geleistet werden kann.

Zusammenfassend lässt sich für die Darstellung von 5-Hydroxypropranolol feststellen, dass aus ökologischer Sicht das chemische Verfahren im Vergleich zu den drei herangezogenen biotechnologischen Varianten am umweltschonendsten ist. Das vorgestellte Peroxygenase-Verfahren erzielt jedoch im Vergleich mit den biologischen

Verfahren die beste Umweltbewertung. Ein Vorteil des Peroxygenase-Verfahrens gegenüber dem chemischen Verfahren ist der Zeitaspekt und die Flexibilität der Produktion im Enzymmembransystem. Durch die gut lagerfähige und für viele verschiedene Umsetzungen einsetzbare Peroxygenase kann 5-Hydroxypropanolol auf Anfrage in 1-2 Tagen in der benötigten Menge und daneben weitere Spezialchemikalien hergestellt werden. Aus ökonomischer Sicht stehen die Materialpreise zum Verkaufserlös in einem sehr günstigen Verhältnis, sodass die im Peroxygenase-Verfahren gegenüber dem chemischen Verfahren höheren Materialkosten nicht entscheidend für den Erfolg des Verfahrens sein sollten.

4. Antragsrunde

AZ 13211 (Prof. Dr. Zorn)

Die gesetzten Meilensteine konnten erreicht und darüber hinaus zahlreiche weitere Resultate erzielt werden:

Analysen der extrazellulären Enzyme in Kulturen eines Asco- und Basidiomyceten wurden durchgeführt und ausgewertet. →

Xylaria polymorpha, ein Ascomycet und *Pleurotus sapidus*, ein Basidiomycet wurden submers und emers auf Rapsstroh als Kohlenstoffquelle kultiviert. Während der Kultivierung wurden in beiden Vertretern oxidative und hydrolytische Enzymaktivitäten detektiert. *X. polymorpha* produzierte überwiegend Hydrolasen, mit maximalen Aktivitäten von 53 U L⁻¹ und Laccasen mit 81 U L⁻¹.

In Kulturen von *P. sapidus* wurden verschiedene Peroxidasen, unter anderem polyvalente Peroxidasen mit bis 8 U L⁻¹ detektiert. Daneben wurden Laccasen, Arylalkoholoxidasen, Lipasen und Esterasen detektiert.

Übersichtssekretomanalysen (2D-elektrophoretisch) wurden für beide Pilze durchgeführt und bioinformatisch ausgewertet. →

Das Sekretom (lignolytisches System) zweier Vertreter aus unterschiedlichen Pilzklassen wurde eingehend untersucht. In beiden Kultursystemen wurden relevante enzymatische Aktivitäten nachgewiesen. Im Sekretom von *X. polymorpha* wurden u.a. Laccase-, α -1,2-Mannosidase-, β -1,4-Glucosidase, sowie Esteraseaktivität detektiert. 346 Proteinspots aus der 2D-elektrophoretischen Trennung wurden massenspektrometrisch analysiert. Die erhaltenen Peptidfragmente wurden nur zu einem geringen Teil zu bereits sequenzierten Proteinen zugeordnet. Die Analyse der Expressionskinetik der einzelnen Proteinspots ergab zwölf unterschiedliche Expressionsmuster.

Im Sekretom von *P. sapidus* wurden sowohl zahlreiche oxidative als auch hydrolytische Enzyme massenspektrometrisch analysiert und bioinformatisch identifiziert. 214 Proteinspots aus der 2D-elektrophoretischen Trennung wurden massenspektrometrisch analysiert und identifiziert. Ca. 10% der Proteine wurde auf diesem Weg nicht identifiziert. Die in der Probe enthaltenen und identifizierten Proteine gehörten zu 80% der Proteinfamilie der Glycosidasen an. Esterasen und Peptidasen waren mit je 3,4% und Lipasen und Oxidoreduktasen mit je 4,4% vertreten. Identifiziert wurden daneben Lyasen und zelluläre Hilfsenzyme wie zum Beispiel Ubiquitin oder Cyclophilin. Die Analyse der Expressionskinetik der einzelnen Proteinspots ergab sieben unterschiedliche Expressionsmuster.

Nach 12 Projektmonaten standen in Wildtypfermentationen produzierte Enzympräparationen aus den beiden Modellspezies zur Verfügung. →

Durch die Verwendung von großvolumigen Wildtypkulturen (~ 4 - 6 L) und anschließender chromatographischer Reinigung der Enzympräparationen ist es den Projektpartner LCB und IHI Zittau gelungen, sekretierte Proteine aus beiden Modellspezies zu isolieren und zur Umsetzung von Modellsubstraten bereit zu stellen.

Aus dem Sekretom von *X. polymorpha* ist es erstmals gelungen, eine Feruloyl-Esterase eines holzzersetzenden Ascomyceten zu isolieren und charakterisieren. Innerhalb dieses Projektes ist es erstmals gelungen, eine Esterase aus *X. polymorpha* zu charakterisieren, die eine Ester spaltende Hydrolase mit Rhamnosidase-ähnlicher Peptidsequenz darstellt. Darüber hinaus besitzt diese Esterase die katalytischen Eigenschaften einer Naringinase (EC 3.2.1.40); auch dies wurde bisher noch nicht beschrieben. Zusätzlich wurden aus *X. polymorpha* eine Laccase und eine α -1,2-Mannosidase isoliert und charakterisiert.

Aus Sub- und Emerskulturen von *P. sapidus* wurde eine polyvalente Peroxidase isoliert und biochemisch charakterisiert.

Beide Enzyme standen für weitergehende Untersuchungen an Rapsstroh in hinreichenden Mengen zur Verfügung.

Mit diesen Enzympräparaten (polyvalente Peroxidase, extrazelluläre Esterase) wurde die Umsetzung von niedermolekularen Modellverbindungen gezeigt und diese qualitative und quantitative ausgewertet. →

Mit der extrazellulären Esterase aus *X. polymorpha* wurde die Umsetzung von verschiedenen aromatischen Estern und Glykosiden, einschließlich Naringin qualitativ und quantitativ gezeigt. Kinetische Konstanten (K_m/k_{cat}) wurden für die aromatischen Ester umfassend bestimmt. Die Umsetzung von Naringin wurde mittels Chromatographie und MS Analyse nachgewiesen.

Mit der polyvalenten Peroxidase gelang die Umsetzung von Veratrylalkohol (quantitative Oxidation von 0,6 μ mol Substrat in 48 h). Coniferylalkohol wurde nach 6 h vollständig umgesetzt. Reaktionsoptima und kinetische Konstanten (K_m/k_{cat}) wurden für verschiedene Substrate bestimmt.

Klonierung und heterologe Expression in *E. coli*. →

Die cDNA der Feruloyl-Esterase aus *X. polymorpha* wurde kloniert und das Gen vollständig sequenziert.

Die cDNA einer Arylalkoholoxidase aus *P. sapidus* wurde kloniert und sequenziert. Die heterologe Expression als Fusionsprotein in *E. coli* verlief nach Rückfaltung erfolgreich. Zwei weitere cDNAs lignolytischer Enzyme aus *P. sapidus* wurden kloniert und sequenziert.

Für die heterologe Expression in *H. polymorpha* oder *T. reesei* wurden folgende Enzyme ausgewählt: eine Esterase, eine polyvalente Peroxidase, eine Dyp-Typ Peroxidase und eine Lipase aus *P. sapidus*.

Heterologe Expression in *H. polymorpha*. →

Die polyvalente Peroxidase aus *P. sapidus* wurde erfolgreich in *H. polymorpha* kloniert. Für die unterschiedlichen Konstrukte wurden in ungepufferten Medien positive Klone identifiziert.

Es wurden Studien zur heterologen Expression der Esterase 1 aus *P. sapidus* in *H. polymorpha* durchgeführt. Es wurden rekombinante Stämme generiert, bei denen die Gene für sekretorische oder intrazelluläre Varianten dieser Esterase genomisch integriert wurden. Dabei wurden Stämme identifiziert, welche die Esterase 1 intrazellulär exprimieren, wobei das Produkt in der unlöslichen Fraktion vorlag. Für die sekretorische Expression wurden mit vier unterschiedlichen Ansätzen keine stabilen rekombinanten Stämme erzeugt.

Heterologe Expression in *T. reesei*. →

Die Peroxidase- und Lipase Gene aus *P. sapidus* wurden unter Anwendung der *T. reesei* Codon Nutzung synthetisiert. Die Expression der Peroxidase und Lipase Gene in *T. reesei* RF6651 erfolgte unter der Kontrolle des *cbhl*-Promotors und *cbhl*-Terminators. Die effiziente Enzymproduktion wurde weiter durch Optimierung der Fermentationsprozesse im 0.5-L Fermenter erzielt. Auf dieser Grundlage verlief die Peroxidase Produktion in 30 L Fermenter erfolgreich.

In-vitro Umsetzungen von Rapsstroh, Buchen- und Pappelholz mit heterolog exprimierten Enzymen →

Der synergistische Effekt der katalytischen Aktivitäten verschiedener Pilzenzyme aus *X. polymorpha* bei der Fermentation von Lignocellulose wurde durch die quantitative Bestimmung der einzelnen Holzzucker nachgewiesen. Es wurde deutlich, dass die höchsten Freisetzungen durch Enzymcocktails bewirkt werden, die entweder aus den Hydrolasen XpoFAE & Cell/Xyl (z.B. Glucose 5,5 bzw. 2,8 mg g⁻¹), oder zusätzlich mit der Laccase von *X. polymorpha* (z.B. Glucose 5,9 bzw. 3,6 mg g⁻¹) ergänzt, bestehen. Erwartungsgemäß wurden aus Rapsstroh größere Mengen an Holzzuckern freigesetzt als aus Buchenholz, das mehr Lignin enthält und dadurch schwerer hydrolysierbar ist. Ebenso wurde die Freisetzung von Biomethanol aus den enzymatischen Umsetzungen nachgewiesen. Auch die Freisetzung wasserlöslicher, aromatischer Fragmente aus Holz wurde in diesem Projekt eindeutig gezeigt.

Der synergistische Effekt der katalytischen Aktivitäten verschiedener Pilzenzyme aus *P. sapidus* bei der Fermentation von Lignocellulose wurde durch die quantitative Bestimmung von reduzierenden Zuckern und Phenol nachgewiesen. Die höchste Effizienz wurde bei einer wechselnden Inkubation von hydrolytischen und oxidativen Enzymaktivitäten erreicht. Durch Optimierung der Inkubationsbedingungen wurden ~30% des eingesetzten Rapsstroh in eine lösliche Form überführt. Auch ein Up-scaling der Reaktion um den Faktor 15 wurde erfolgreich durchgeführt.

Ökoeffizienzanalyse →

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in dieser Analyse trotz der 1,5-fach besseren Ligninausbeute des enzymatischen Verfahrens das chemisch-thermische Organosolv-Verfahren aus ökologischer Sicht besser abschneidet. Dies liegt überwiegend am höheren Ethanolverbrauch des enzymatischen Verfahrens. Hierzu ist anzumerken, dass bisher keine Anstrengungen unternommen wurden, das enzymatische Verfahren hinsichtlich des Ethanolverbrauchs zu optimieren, da dies ja ein Ergebnis dieser Analyse ist.

Aus ökonomischer Sicht ist festzustellen, dass die Enzyme im Moment noch 84% der Materialkosten des enzymatischen Verfahrens ausmachen. Es ist davon auszugehen, dass die Enzympreise in den kommenden Jahren weiter sinken werden. Möglicherweise ist das gleiche Ergebnis auch mit dem Einsatz einer deutlich geringeren Enzymmenge und/oder durch eine Verlängerung der Inkubationszeit zu erreichen. Auch dahingehend steht eine Optimierung des enzymatischen Verfahrens bislang aus.

Grundsätzlich setzt die durchgeführte ökologisch-ökonomische Analyse hierbei die Gleichwertigkeit der Produkte voraus – und greift hiermit vermutlich deutlich zu kurz: Das enzymatische Verfahren hat gegenüber dem Organosolv-Verfahren - und insbesondere auch gegenüber allen übrigen chemisch-thermischen Verfahren zum Pflanzenaufschluss einen gar nicht hoch genug einzuschätzenden Vorteil: Sowohl der hierdurch gewonnene Zellstoff als auch das nach der Ligningewinnung verbleibende Permeat sind frei von die Fermentation beeinträchtigenden Salzen (z.B. Sulfaten) und toxischen Stoffen, wie sie bei der chemisch-thermischen Vorbehandlung des Pflanzenmaterials aus Pentosen entste-

hen (z.B. Furfurale). Dies bedeutet, dass die Nebenprodukte des enzymatischen Pflanzenaufschlusses als C-Quelle vollständig wertschöpfend z.B. zu Bioethanol aus Lignocellulose weiterverarbeitet werden können, sobald die Entwicklung von pentose-vergärenden Hefestämmen weit genug vorangeschritten ist. Dies wird bei den Rückständen der chemisch-thermischen Verfahren – zumindest ohne vorherige, aufwändige Abtrennung der Inhibitoren - nicht möglich sein. In Zukunft kann daher ein enzymbasiertes Holzaufschlussverfahren bei der ökoeffizienten, ganzheitlichen Betrachtung deutlich besser abschneiden als heute.

Die Analytik für das komplexe Substrat Rapsstroh wurde etabliert. →

Analytische Verfahren (HPLC-DAD, HPLC-MS, GC-MS, FPLC) zur Charakterisierung der Substrate (niedermolekulare Modellverbindungen, organosolv Lignin, Rapsstroh) und zur Erfassung der Umsetzungsprodukte wurden etabliert (2 Ergebnisse). Ligninfraktionen aus Rapsstroh wurde hergestellt.

AZ 13234 (Prof. Dr. Bornscheuer; aus Zwischenbericht)

Teilprojekt I (P450- und Baeyer-Villiger-Monooxygenasen)

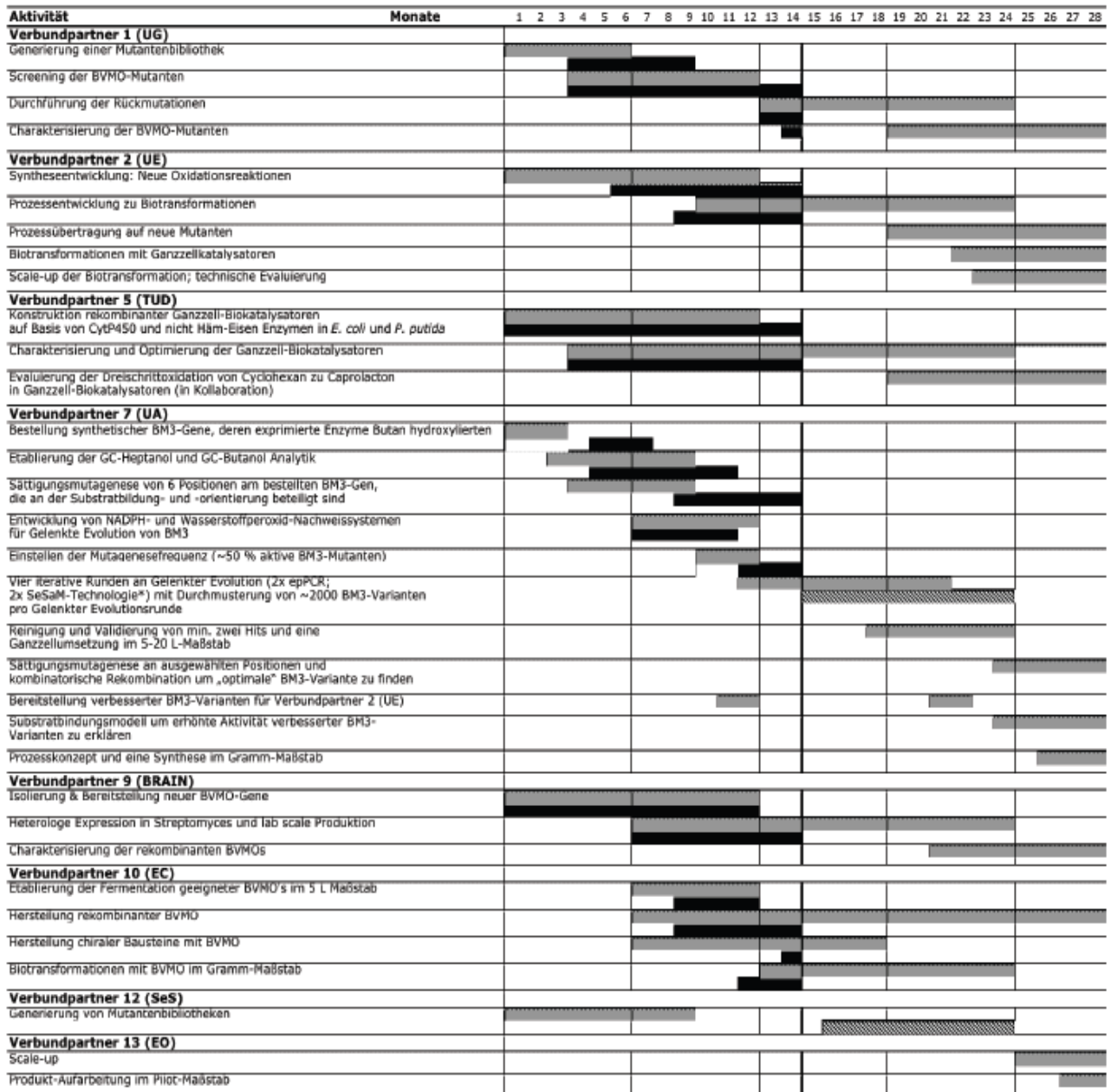


Abbildung 14: **Soll/Ist-Vergleich Teilprojekt I.** Grau: Planung bei Antragstellung; Schwarz: Ist-Stand; Schraffiert: geänderte Planung.

Teilprojekt II (Prolin-Hydroxylasen)

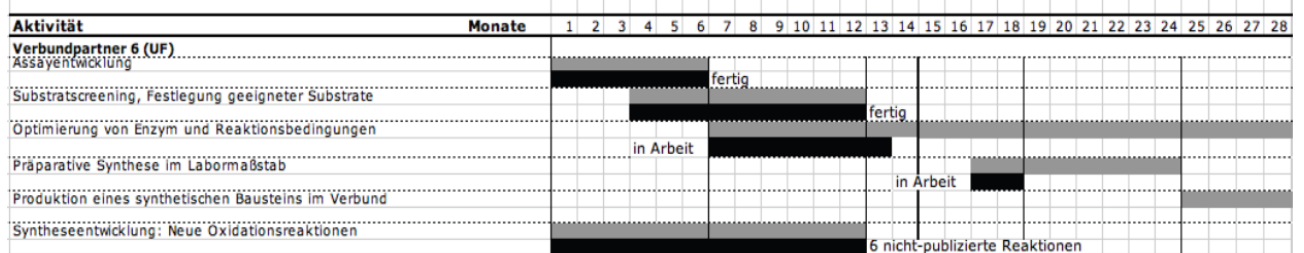


Abbildung 15: **Soll/Ist-Vergleich Teilprojekt II.** Grau: Planung bei Antragstellung; Schwarz: Ist-Stand; Schraffiert: geänderte Planung.

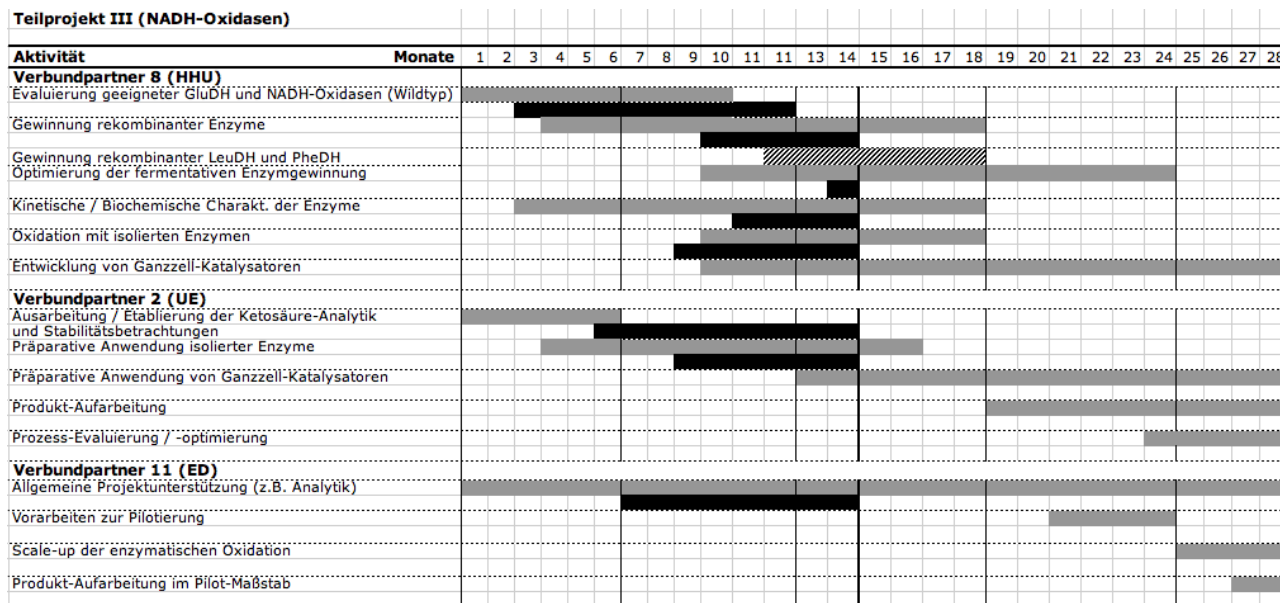


Abbildung 16: **Soll/Ist-Vergleich Teilprojekt III.** Grau: Planung bei Antragstellung; Schwarz: Ist-Stand; Schraffiert: geänderte Planung.

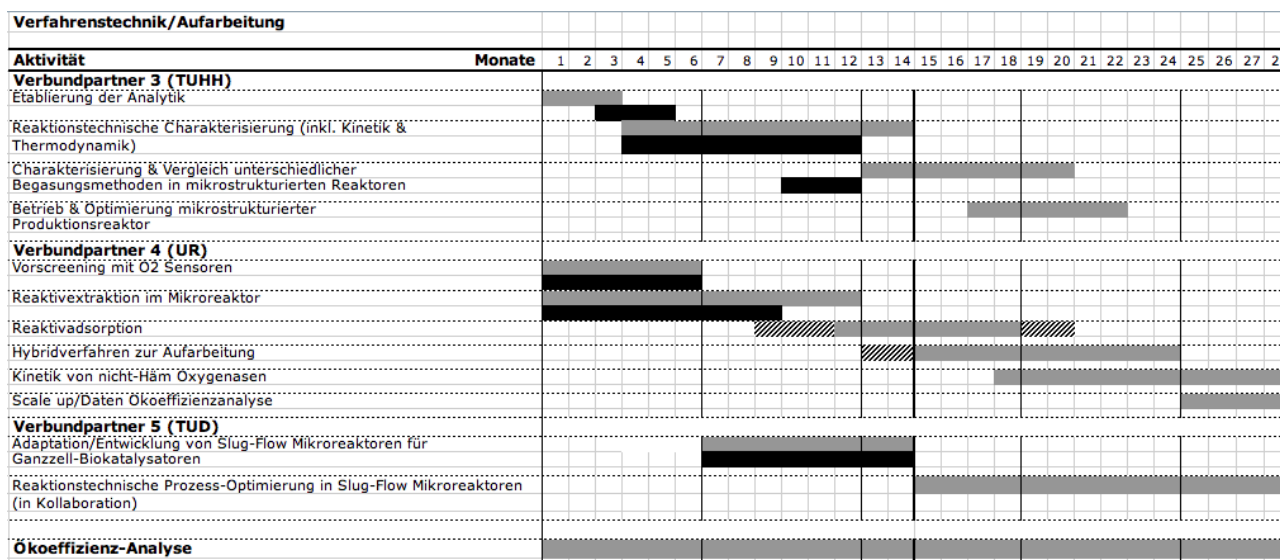


Abbildung 17: **Soll/Ist-Vergleich Verfahrenstechnik.** Grau: Planung bei Antragstellung; Schwarz: Ist-Stand; Schraffiert: geänderte Planung.

In der bisherigen Projektlaufzeit ist es allen Partnern im Konsortium gelungen, die wesentlichen Projektziele und die Meilensteine gemäß Planung zu erreichen. Die verschiedenen Reaktionssysteme konnten erfolgreich grundlegend etabliert werden und es konnte für alle geplanten Biokatalysen gezeigt werden, dass die gewünschten Reaktionsprodukte gebildet werden. In den meisten Fällen konnte dies auch bereits in präparativen Ansätzen bestätigt werden. Parallel dazu wurden für die verschiedenen Plattformen (Enzymherstellung, Assaysysteme, Reaktionssysteme usw.) wesentliche Fortschritte erzielt. Der Austausch von Enzymproben bzw. Substraten und des Know-hows zwischen den Verbundpartnern erfolgte nach Plan. Es ist daher zu erwarten, dass die hervorragende Zusammenarbeit zwischen allen Projektpartnern fortgesetzt wird und die weiteren Ziele in der verbleibenden Projektlaufzeit

zu erreichen sind.

AZ 13235 (Dr. Rosenau; aus Abschlussbericht)

Das Projekt "Umweltschonende Herstellung und Aufreinigung von Biotensiden (Rhamnolipiden) mit dem nicht-pathogenen Bakterium *Pseudomonas putida*" wurde inhaltlich als Ganzes positiv vorbegutachtet. Aus organisatorischen Gründen wurde seitens der DBU nachträglich eine Unterteilung des Projektes in zwei Phasen vorgeschlagen. Der Bericht bezieht sich auf die ersten 4,5 Monate der Phase 1 (zunächst geförderte Dauer = 9 Monate), an die unmittelbar Phase 2 anschließen soll, um einen abschließenden Erfolg des Projekts zu gewährleisten. Während dieser ersten Phase von „Phase 1“ haben die Projektpartner bereits entscheidende Resultate erzielt. Diese sind begründet in intensiven Kooperationen innerhalb des Konsortiums und sind durch den exzellent funktionierenden Transfer von Methodik, Materialien und Informationen bedingt. Der Status des Projekts zeigt, dass die in beabsichtigten Projektziele aus Phase 1 erzielt, bzw. es ist abzusehen, dass sie erzielt werden können. Somit sind die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Bearbeitung der Phase 2 erfüllt, die dann zu dem beabsichtigten und projektierten industriellen Verfahren führen wird.

Partner	Aufgaben	Phase 1			Phase 2				
		1-3	4-6	7-9	10-15	16-20	21-25	26-30	31-36
I HHU	Konstruktion und Charakterisierung von RL-Produktionsstämmen	■			■				
	Konstruktion von „Design“-RL-Produzieren		■		■				
	Optimierung eines RL-Produzierers			■	■				
II TUDo1	Design eines Rhamnolipidproduzierers	■							
	Metabolische Charakterisierung eines Rhamnolipidproduzierers		■		■				
	Optimierung eines Rhamnolipidproduzierers				■	■			
III UniKa (KIT)	Screening der Rhamnolipidproduzierer	■			■				

	Fermentationsauslegung unter Umweltaspekten			
	Downstream Processing			
IV TUDo2	Scale-up der Produktion von Rhamnolipid mit nicht-optimiertem Stamm			
	Optimierung der Rhamnolipid-Aufarbeitung mit Adsorption/Desorption			
	Optimierung des Scale-up der Rhamnolipid-Produktion			
V. Ecover	Vergleich von Reinigungsstrategien			
	Scale-Up der Rhamnolipidproduktion			
VI. M2P	Stammscreening			
	Rhamnolipidtoleranzstudie			
	Induktionsstudien			
	Medienoptimierung			
	Prozessübergabe			
VII. Henkel	Beratung			
VIII. Cognis	Technische Beratung Prozessentwicklung			
Evocatal GmbH	Fluoreszenzreporter und Begleitung der Induktionsstudien			
	Konstruktion genetisch stabiler Stämme			

Meilensteine

Partner	Meilensteine	Zeitpunkt (Monat)	erreicht
1	verschiedene Rhamnolipidproduzierende Stämme erzeugt	4	✘
2	Design für einen optimalen Rhamnolipidproduzierer wird an Partner 1 gegeben	8	(✘)
1	„Designvorschläge“ experimentell getestet und Effekte charakterisiert	9	✘
Evocatal	Evoglow-Reporterfusionen erstellt und getestet	3	(✘)
3 + 4 + 6	Kultivierungsbedingungen charakterisiert, Induktionsbedingungen evaluiert, Bedingungen optimiert	9	(✘)
2	Optimierungsstrategien sind erarbeitet und bilden die Grundlage für die Synthese eines effizienten Rhamnolipidproduzenten	14	
1+2	Rhamnolipid Produzent optimiert	28	
Alle	Zwischenbegutachtung, Statusbericht	14	
3+4+5	Reinigungsstrategien evaluiert und optimiert	20	
3+4	Ergebnis- bzw. Technologietransfer	20	
6	Pilotproduktion von Rhamnolipiden erfolgt	28	
Firma IFU	Ökoeffizienzanalyse der Rhamnolipidsynthese	28	
Alle	Abschlussbericht	28	

Abbildung 18: Meilensteine AZ 13235

Berichtsteil 2: Berichtszeitraum 15.07.2009 – 31.12.2009 (Ende Projektphase 1)

Wesentlicher Teil der gemeinsamen Arbeiten aller Projektpartner war die Vorbereitung der Publikation „Wittgens A, Tiso T, Arndt TT, Wenk P, Hemmerich J, Müller C, Wichmann R, Küpper B, Zwick M, Wilhelm S, Hausmann R, Syldatk C, Rosenau F and Blank LM. Growth independent rhamnolipid production from glucose using the non-pathogenic *Pseudomonas putida* KT2440“, die in der Zeitschrift *Microbial Cell Factories* eingereicht

werden sollte. Darüber hinaus wurde nach der Verlängerung des Projektes durch die DBU die zur Erreichung der in Phase 2 projektierten Ergebnisse notwendigen Versuche angegangen. Ebenso wurden auch neue, u. a. auf Hinweisen der Gutachter basierende Versuche und Projektergänzungen angegangen. Ein Beispiel hierfür ist, dass auch Di-Rhamnolipide produziert werden sollten, um das Produktportfolio frühzeitig zu vergrößern und besonders auch um zu demonstrieren, dass *P. putida* KT2440 als Produktionsstamm für verschiedene Biotensidarten geeignet ist.

Nachfolgend sind für die einzelnen akademischen Partner die im Berichtszeitraum durchgeführten Tätigkeiten zusammengefasst, die weiteren Details, die Ergebnisse und deren Diskussion und Würdigung im Kontext des Projektes sind im nachfolgenden Statusbericht zu Projektphase 2 nachzulesen.

Partner 1 (UUI): Dr. Frank Rosenau/ Andreas Wittgens

- ✓ Vorversuche zur Etablierung der heterologen Produktion auch von di-Rhamnolipiden
- ✓ Erste Versuche zur Optimierung der Rhamnolipid Produktion durch höhere Kultivierungstemperaturen
- ✓ Durchmusterung einer Promotor-Bibliothek zur Optimierung der Rhamnolipid-Produktion

Partner 2 (TUD01/ RWTH): Prof. Dr. Lars M. Blank

- ✓ Weitere Versuche zur Erhöhung des Titer unter Zuhilfenahme von MetabolicControl Analysis
- ✓ Weitere Versuche zur Fermentation bei höheren Temperaturen und Beginn des Designs eines Versuchsaufbaus für Temperaturscreenings für die Rhamnolipid-Produktion
- ✓ Weitere Versuche zur Bildung des Nebenproduktes PHA und dessen Umgehung durch neue Mutante

Partner 3 (KIT): Dr. Rudolf Hausmann

-
- ✓ Experimente zur Etablierung einer HPLC-VWD Analytik für rekombinantes Rhamnolipid
 - ✓ Etablierung der Fermentationen für rekombinante *Pseudomonas putida* etabliert
 - ✓ Erste Versuche zur Entwicklung eines Minimalmediums zur Produktion von Rhamnolipid mit Glucose als Kohlenstoffquelle

Partner 4 (TUD02): Prof. Rolf Wichmann

- ✓ Versuche zur Testung eines Verfahrens zur Herstellung von RL-Lyophilisat bis zu einer Reinheit von angestrebt 60 % im Gramm- Bereich
- ✓ Nach der Identifikation von Materialien folgen Untersuchungen zur Adsorption/Desorption sowie geeigneter Lösungsmittel
- ✓ Optimierung der Fermentationsbedingungen
- ✓ Optimierung des Ausschäumens und weitere Evaluierung als Reinigungsschritt

AZ 13240 (Prof. Dr. Ulber; aus Zwischenbericht)

Arbeitspaket (Partner)	Stand der Arbeiten
AP 1: Grundbeschichtung der magnetischen Adsorber (instrAction)	Grundbeschichtungen auf porösen Materialien möglich; auf nicht porösen nicht stabil. Abschluss der Übertragung auf poröse, magnetische Materialien für März/April 2011 vorgesehen [75%]
AP 2: Derivatisierung der Adsorber (instrAction)	Arbeitspaket zu 80% abgeschlossen
AP 3: Synthese der Rezeptorphasen für Carbapeneme und deren Charakterisierung in synthetischen Medien (instrAction/BioVT)	Es liegen spezifische Rezeptorphasen für Imipenem vor, die eine Stabilisierung ermöglichen. Die Elution von den Phasen muss verbessert werden. [60%]
AP 4: Untersuchung der Recyclierbarkeit des eingesetzten Adsorbentmaterials (instrAction/BioVT)	Grundlegende Untersuchungen zu dem AP sind abgeschlossen. Eine Weiterführung mit den neuen magnetischen Adsorberphasen ist notwendig. [50%]
AP 5: Bestimmung der Hydrolysegeschwindigkeiten der adsorbierten Carbapeneme (BioVT)	Die Arbeiten sind abgeschlossen.
AP 6: Vergleich mit kommerziellen Adsorbentern (BioVT)	Die Arbeiten sind abgeschlossen.
AP 7: Test der Adsorbentmaterialien in Realmedien (BioVT)	Die nicht magnetischen Adsorbentmaterialien sind in den Realmedien getestet worden; die Übertragung der Versuche auf die magnetischen Partikel ist für das 2. und 3. Quartal 2011 vorgesehen. [50%]
AP 8: Up-Scaling der Synthese der Adsorber (instrAction)	Das Upscaling ist für die abschließende Projektphase vorgesehen.
AP 9: Test der Adsorber im Fermentationsverfahren (BioVT)	Die hergestellten instrAction-Phasen (nicht magnetisch) wurden in Fermentationsmedien eingesetzt. Die magnetischen Partikel sollen in der abschließenden Projektphase untersucht werden. [20%]
AP 10: Integration des HGMS und Wiedergewinnung/ Redispergierung der Magnetbeads (BioVT & Kampeis)	Die Integration ist für die abschließende Projektphase vorgesehen.
AP 11: In-line-Analytik zur Beurteilung des Trennverhaltens von Hochgradienten-Magnetfiltern (BioVT & Kampeis)	Die In-line-Analytik ist bereits weitestgehend aufgebaut und wird weiter optimiert. [70%]
AP 12: Bestimmung der Bindungskinetiken (BioVT & Diller)	Für selektive und unspezifische Phasen wurden Bindungskinetiken ermittelt. In der abschließenden Projektphase werden die selektiven, magnetischen Phasen untersucht. [80%]
AP 13: Untersuchung von Umweltentlastungseffekten	Die Untersuchungen werden im Projektverlauf fortlaufend aktualisiert. [40%]

Abbildung 19: Erwartete und erzielte Ergebnisse AZ 13240, Stand: Februar 2011

5. Antragsrunde

AZ 13252 (Prof. Dr. Kayser)**AZ 13253 (Dr. Hollmann)****AZ 13255 (Prof. Dr. Prüfer)**

6. Antragsrunde

AZ 13261 (Dr. Hollmann)

AZ 13262 (Prof. Dr. Urlacher)

10.5.2 Angaben der Projektkoordinatoren (zum Projektstaus bzw. –fortschritt)

Tabelle 35: Projektstatus,- fortschritt, Grundlage: Umfrage: Juni/Juli 2009

	AZ	Koordinator	Projektstaus bzw. –fortschritt
1. Antragsrunde	13166	Prof. Bertau	30.06.2009 Abschlussbericht - Projektende
	13174	Prof. Rübiger	keine Angaben – da abgebrochen
	13175	Prof. Schembecker	abgeschlossen, alle Projektziele erreicht
	13176	Dr. Geueke	Siehe Abschlussbericht
	13180	Prof. Weuster-Botz	Abschluss 31.05.2009 (Abschlussbericht in Arbeit)
2. Antragsrunde	13169	Dr. Na'amnieh	Mit Hilfe umfangreicher Optimierungsprozesse konnten die Aktivitäten der selektierten Enzyme bis zu einem Grad der technischen Anwendbarkeit gesteigert werden. Die Produktion der Biokatalysatoren konnte zum Projektende bereits im Rahmen von 300L-Fermentationen erfolgen. Von besonderer Wichtigkeit war die Identifizierung verschiedener IL, die eine ausreichende Kompatibilität mit dem Biokatalysator aufweisen. Zu diesem Zweck wurde zunächst der Einfluss der verschiedenen IL auf die Kompatibilität mit einer Alkoholdehydrogenase untersucht.
	13187	Dr. Marx	Das in Arbeitspaket A zu entwickelnde Produktionssystem für <i>Pleurotus sapidus</i> wurde bis in den halbtechnischen Maßstab erfolgreich umgesetzt. Neben einem kosteneffizienten Fermentationsmedium wurden wesentliche Prozessgrößen (Schaumbildung, pO ₂ , pH) bestimmt, so dass eine industrielle Produktion im 2 – 5-m ³ -Maßstab möglich erscheint. In Arbeitspaket B, welches die Vorbereitung des gewonnenen Pilzmyzels für die Transformation umfasst, wurde in Abweichung zum Projektplan auf die Untersuchung zur Lyophilisation alternativer Trocknungsverfahren verzichtet, da frühzeitig mit homogenisierter Biofeuchtmasse gute Biotransformationsraten erzielt werden konnten. Der so hergestellte aktive Biokatalysator wurde für das in Arbeitspaket C zu untersuchende Biotransformationssystem verwendet. Wesentliche physikalische und chemische Schlüsselparameter wurden bestimmt. Die Maßstabsvergrößerung vom Mikro- in den 250-mL-Maßstab war homogenisierter Biofeuchtmasse problemlos möglich. Mittels <i>fed-batch</i> Dosierungsstrategien von Valencen wurden Nootkatonkonzentrationen bis 880 mg L ⁻¹ erzielt. Die biochemischen Grundlagen der Biotransformation von Valencen zu Nootkaton konnten durch Identifizierung einer neuartigen Dioxygenase erstmals dargestellt werden. In den Arbeitspaketen Biotransformation und DSP traten unerwartete Probleme auf. Zum einen ist die Ausbeute an Nootkaton bezogen auf das eingesetzte Valencen als noch nicht zufrieden-

	AZ	Koordinator	Projektstaus bzw. –fortschritt
			<p>stellend zu bezeichnen, da es zu bisher unerklärlichen Valencenverlusten kommt. Zum anderen entstand nach Zugabe von Extraktionsmitteln zum Biotransformationsansatz ein Mehrphasensystem (inkl. Mulmschicht), welches industriell nur aufwändig zu separieren ist.</p> <p>Durch diese Verzögerungen konnte ein optimiertes Biotransformationssystem sowie ein effizientes Recycling von nicht umgesetztem Substrat als wesentliche „operation Units“ eines ökonomischem und ökologischen Prozesses noch nicht abschließend entwickelt und in den halbtechnischen Maßstab überführt werden. Aus diesen Gründen wurde ein abschließender Vergleich von Chemosynthese und enzymatischer Katalyse hinsichtlich Ökoeffizienz bisher noch nicht durchgeführt.</p>
	13191	Prof. Bornscheuer	<ul style="list-style-type: none"> - vier der neun Meilensteine (M2-M5) konnten bereits zum Zeitpunkt des Zwischenberichtes realisiert werden - M6, M8 und M10 wurden begonnen - M1 und M7 entfallen aufgrund der Gutachterforderungen
	13194	Dr. Eggert	Das Projekt steht kurz vor dem planmäßigen Abschluss. Die im Projektantrag formulierten Arbeitspakete wurden alle bearbeitet und sämtliche Meilensteine wurden weitestgehend erfüllt.
	13195	Prof. Giffhorn	<p>1. Azazucker (2,5-Iminoglucitol, IG) Synthese geht von L-Sorbose aus über 5-Ketofructose (KF) als Zwischenprodukt steht. Von KF eine Stufe zum IG. IG wurde in den Produktkatalog von <i>toroma organics</i> aufgenommen.</p> <p>2. D-Rhamnose Synthese geht von D-Glucose aus über 6-Desoxy-D-glucose (6dGlc) und 6d-Glucoson als Zwischenprodukte. Chemische Synthese von 6dGlc steht, so dass das es in den Produktkatalog von <i>toroma organics</i> aufgenommen. Enzymatische Synthese von 6d-Glucoson mit P2Ox steht. Verfahren zur Reduktion von 6d-Glucoson zu D-Rhamnose mit AFR (Cosubstrat-Regenerierung) wird mit preiswertem Glucoson erprobt und ist in der Entwicklung. Ein Engineering der AFR zu höherer Stabilität ist in Arbeit.</p>
3. Antragsrunde	13210	Dr. Zotzel	<p>Milestone 1 (8 Monate nach Projektstart)</p> <p>Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bewertung und Entscheidung ob Herstellung von enzymatisch oder fermentativ aktiviertem Oleuropein im Projektkonsortium weiter verfolgt wird - Herstellung stabil vernetzter Gelatine-Gele mit Oleuropein-Aglykon <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obwohl gezeigt werden konnte, dass weiterhin hohes Potenzial zur fermentativen Aktivierung von Oleuropein besteht, wurde aufgrund der identifizierten beta-Glucosidase-Formulierungen die enzymatische Aktivierung weiter verfolgt.

	AZ	Koordinator	Projektstaus bzw. –fortschritt
			<p>Versuche zur fermentativen Aktivierung wurden gestoppt und der Fokus auf enzymatische Oleuropein-Aktivierung gelegt</p> <ul style="list-style-type: none"> - aus 22 Enzympräparaten wurden 2 als vielversprechend identifiziert - Herstellung stabiler Gelatinegele konnte erfolgreich mit enzymatisch aktiviertem Oleuropein durchgeführt werden <p>=> 1. <i>Milestone erreicht</i></p> <p>Meilenstein 2 (Statusseminar, 21.10.2009)</p> <p>Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prinzipielles Prozessdesign zur enzymatischen Aktivierung (Produkt 1) ist etabliert - Ökoeffizienzanalyse begleitet das Projektvorhaben - enzymatisches Aktivierungsverfahren im Technikummaßstab weitestgehend optimiert - ausreichende Mengen von Produkt 1 für <ul style="list-style-type: none"> - Stabilitätsuntersuchungen - Lebensmittelanwendungen - AKK Tox-Studien - RCC-Cytotest-Tox-Studien - Kosmetische-Anwendung bei Dr. Rieks GmbH <p>wurden hergestellt.</p> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prozessdesign zur enzymatischen Aktivierung läuft und bis zum Statusseminar wird Prozessdesign weitestgehend etabliert sein - Herstellungsprotokoll von Produkt 1 wurde zu Biozoon (BZN) transferiert - Erhebung erster relevanter Daten für die Ökoeffizienzanalyse mit Sabento-Software - Scale-up, Optimierungs- und Anreicherungs-Versuche (Membran- und Trocknungsverfahren) zur Herstellung von enzymatisch aktiviertem Oleuropein-Aglykon laufen bei BZN und im kleineren Maßstab auch bei N-Zyme - enzymatisch aktiviertes Oleuropein-Aglykon wurde in ausreichenden Mengen für erste Anwendungsversuche hergestellt (z.B. Backversuche zur Erhöhung der Teigstabilität, antimikrobielle Tests zur Bekämpfung von Getränkeschädlingen) - Stabilitätsuntersuchungen verschiedener Oleuropein-Aglykon-Formulierungen laufen - Universität Hamburg (AKK) führt Zellkulturversuche mit Oleuropein/Oleuropein-Aglykon-Formulierungen durch. Entstandene Zeitverzögerungen während der Zellkultur-Tests müssen in den kommenden Monaten aufgeholt werden. - Aufgrund der Insolvenz der Dr. Rieks GmbH können derzeit keine formulierungsspezifische, anti-mikrobielle Wirkstofftests sowie Stabilitätstests in Kosmetikformulierungen durchgeführt werden. Nach neuem potenziellem Partner wird gesucht, parallel hierzu wird die Möglichkeit, orientierende Untersuchungen vorerst bei N-Zyme durchzuführen, eruiert. - geplante Toxizitätsuntersuchungen von RCC (Cytotest Cell Research, Roßdorf) als Unterauftragnehmer werden erst

	AZ	Koordinator	Projektstaus bzw. –fortschritt
			<p>durchgeführt, wenn Produkt 1 und Produkt 2-Formulierungen in ausreichender Qualität vorliegen</p> <p>- Anreicherungsverfahren zur Konzentrierung von Oleuropein-Aglykon für Produkt 2 werden planmäßig bei BZN und N-Zyme durchgeführt</p> <p>=> 2. Milestone im Oktober erreichbar</p>
	13217	Prof. Gröger	Der derzeitige Arbeitsfortschritt der im Projektantrag formulierten Arbeitspakete liegt im Zeitplan, so dass unverändert von einer plangemäßen Erfüllung sämtlicher Meilensteine ausgegangen wird.
	13220	Prof. Bernhardt	Der 1. Meilenstein ist – wie in der Planung vorgesehen – noch nicht erreicht.
	13224	Dr. Ripplinger	Meilensteine 1 und 2 fristgerecht erfüllt
	13225	Prof. Scheibner	<p>Status:</p> <p>Gute Ergebnisse,</p> <p>Entsprechend Kick off zu Methotrexat Propranolol Umsetzung intensiv untersucht</p> <p>Auffindung und Isolation eines weiteren Hochleistungsproduktionsstammes (30.000 U/l)</p>

10.6 Antragsrunden

Projektliste – erste Antragsrunde

AZ	Titel	Koord.	Nachname	Vorname	Titel	Unternehmen / Einrichtung
13166	Förderschwerpunkt Biotechnologie: ChemBioTec: Biokatalytische Funktionalisierung alkylsubstituierter Polysiloxane	X	Bertau	Martin	PD Dr.	TU Dresden - Institut für Biochemie
			Daußmann	Thomas	Dr.	Julich Chiral Solutions GmbH
			Stohrer	Jürgen	Dr.	Consortium für elektrochemische Industrie GmbH
13174	Förderschwerpunkt Biotechnologie: ChemBioTec: Innovatives Verfahren zur umweltfreundlichen Gewinnung des Antikrebsmittels Taxol durch nachhaltige Gewinnung von Baccatin III aus Taxus-Zellkulturen <i>nach Statusseminar (11/07) gestoppt</i>	X	Räbiger	Norbert	Prof. Dr.	Universität Bremen - Institut für Umweltverfahrenstechnik
			Kleine	Michael	PD Dr.	PLANTON GmbH
			Mennig	Martin	Dr.	Engineered nano Products Germany AG (EPG)
			Schembecker	Gerhard	Prof. Dr.	Universität Dortmund - Fachbereich Bio- und Chemieingenieurwesen - LS für Anlagen- und Prozesstechnik
			Heyser	Wolfgang	Prof. Dr.	Universität Bremen - Zentrum für Umweltforschung und Umwelttechnologie (UFT)
13175	Förderschwerpunkt Biotechnologie: ChemBioTec: Prozessentwicklung und -optimierung biotechnologischer Verfahren mit Hilfe einer innovativen Simulationsumgebung am Beispiel der Maßstabsvergrößerung eines industriellen Prozesses zur biotechnologischen Herstellung von Ectoin	X	Schembecker	Gerhard	Prof. Dr.	Universität Dortmund - Fachbereich Bio- und Chemieingenieurwesen - LS für Anlagen- und Prozesstechnik
			Balling	Peter		Inosim GmbH
			Schwarz	Thomas Rolf	Dr.	bitop Aktiengesellschaft für biotechnische Optimierung
13176	Förderschwerpunkt Biotechnologie: ChemBioTec: Produktion und erstmaliger Einsatz von beta-Amino-peptidasen zur umweltfreundlichen Biosynthese von beta-Peptiden als Intermediate für die Herstellung innovativer Pharmaka		Schmid	Andreas	Prof. Dr.	Universität Dortmund - Institut für Bio- und Chemieingenieurwesen - LS für Biotechnik
		X	Geueke	Birgit	Dr.	Eidgenössische Anstalt für Wasserversorgung und Gewässerschutz
			Jaeger	Karl-Erich	Prof. Dr.	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
			Wiesmüller	Karlheinz	PD Dr.	EMC microcollections GmbH
13180	Förderschwerpunkt Biotechnologie: ChemBioTec: Mikrodosieretechnik zur parallelen Optimierung der umweltfreundlichen biotechnischen Herstellung von Bernsteinsäure	X	Weuster-Botz	Dirk	Prof. Dr.	TU München – LS für Bioverfahrenstechnik
			Arnold	Matthias	Dr.	DASGIP - Drescher Arnold & Schneider AG für Informations- und Prozesstechnologie
			Lang	Christine	PD Dr.	OrganoBalance GmbH
13184	Förderschwerpunkt Biotechnologie: Koordination des F&E-Netzwerks ChemBioTec - ein Bündnis für die	X	Schmid	Andreas	Prof. Dr.	Universität Dortmund - Institut für Bio- und Chemieingenieurwesen - LS für Biotechnik

nachhaltige Katalyse in der Chemie					
------------------------------------	--	--	--	--	--

Projektliste – zweite Antragsrunde

AZ	Titel	Koord.	Nachname	Vorname	Titel	Unternehmen / Einrichtung
13169	Umweltfreundliche Lösungsvermittler für die Produktion von Feinchemikalien in Wasser	X	Shukrallah	Na'amnieh	Dr.	X-Zyme GmbH
			Leitner	Walter	Prof. Dr.	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen Institut für Technische Chemie und Petrochemie
			Wandrey	Chrsitian	Prof. Dr.	Forschungszentrum Jülich Institut für Biotechnologie II
13187	Biotechnologische Produktion von natürlichem (+)-Nootkaton	X	Marx	Stefan	Dr.	N-Zyme BioTec GmbH
			Zorn	Holger	Prof. Dr.	Universität Dortmund Arbeitsgruppe Technische Biochemie
			Berger	Ralf	Prof. Dr.	Institut für Lebensmittelchemie der Universität Hannover
			Hans Füßer	Hans	Dr.	Döhler GmbH
13191	Rekombinante Laccasen für die Feinchemie	X	Bornscheuer	Uwe	Prof. Dr.	Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald Institut für Biochemie Abt. Biotechnologie und Enzymkatalyse
			Schauer	Frieder	Prof. Dr.	Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald
			Kragl	Udo	Prof. Dr.	Universität Rostock AG Kragl – Technische Chemie Abteilung für Analytische, Technische und Umweltchemie Institut für Chemie
			Liebeton	Klaus	Dr.	BRAIN Biotechnology Research und Information Network AG, Zwingenberg
			Wohlgemuth	Roland	Dr.	SIGMA-ALDRICH Chemie GmbH, Buchs, St.Gallen/Schweiz
13194	Oxidation von Hydroxyverbindungen mit Oxido-reduktasen	X	Eggert	Thorsten	Dr.	EVOcatal GmbH
			Liese	Andreas	Prof. Dr.	Technische Universität Hamburg-Harburg TUHH Institut für Biotechnologie II
			Thamer	Helmut	Dr.	Institut für Technische Biokatalyse TUHH (ITB)
			Hummel	Werner	Prof. Dr.	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
13195	Neue chemoenzymatische Synthesen für ausgewählte, pharmarelevante Monosaccharide	X	Giffhorn	Friedrich	Prof. Dr.	Universität des Saarlandes LS für Angewandte Mikrobiologie
			Schulz	Tobias	Dr.	toroma organics Ltd

Projektliste – dritte Antragsrunde

AZ	Titel	Koord.	Nachname	Vorname	Titel	Unternehmen / Einrichtung
13210	Innovatives biotechnologisches Verfahren zur Herstellung eines natürlichen Vernetzungsmittels aus Ernteabfällen der Olivenproduktion zur Modifikation und Stabilisierung von Proteinen und Zuckerderivaten für Lebensmittel- und Kosmetikprodukte	X	Zotzel	Jens	Dr.	N-Zyme Biotec GmbH
			Kerschler	Martine	Prof.	Universität Hamburg
			Kück	Matthias		Biozoon GmbH
13217	Erstmalige und nachhaltige Herstellung des antibiotisch wirkenden Thiamphenicols mittels innovativer Aldolase katalysierter Einzschritt-Synthese	X	Gröger	Harald	Prof. Dr.	Universität-Erlangen-Nürnberg
			Bertau	Martin	Prof. Dr.	TU Bergakademie Freiberg
			Eggert	Thorsten	Dr.	evocatal GmbH
			Oßwald	Helmling	Dr.	Evonik Degussa GmbH
13220	Umweltschonende und effiziente Produktion von Cortisol sowie nicht radioaktiver, Isotopen markierter P450-Metaboliten-Referenzstandards mittels Biotransformation	X	Bernhardt	Rita	Prof. Dr.	Universität des Saarlandes
			Bureik	Matthias	Dr.	PomBioTech GmbH 2
			Lütz	Stephan	Dr.	Forschungszentrum Jülich GmbH
13224	Integrierter Prozess zur Produktion von Omega-3-EPA mittels Mikroalgen im Photobioreaktor, Entwicklung von Aufschluss- und Extraktionsverfahren	X	Ripplinger	Peter	Dr.	Subitec GmbH
			Lembke	Peter	Dr.	K.D. Pharma Bexbach GmbH
			Hirth	Thomas	Prof. Dr.	Universität Stuttgart
13225	Entwicklung eines innovativen Produktionsverfahrens zur umweltfreundlichen Synthese der Modellverbindungen (R)-1-Phenylethanol und 7-Hydroxymethotrexat durch Einsatz der neuartigen Enzymklassen pilzlicher Peroxygenasen	X	Scheibner	Katrin	Prof. Dr.	FachHochschule Lausitz (FHL)
			Hofrichter	Martin	Prof. Dr.	Internationales Hochschulinstitut (IHI) Zittau
			Grün	Manfred	Prof. Dr.	JenaBios GmbH
			Zuhse	Ralf	Dr.	Chiracon GmbH
			Funk	Günter	Dr.	LGC GmbH
			Lund	Henrik	Dr.	Novozymes A/S
13184/02	Koordination des F&E-Netzwerks ChemBioTec - ein Bündnis für die nachhaltige Katalyse in der Chemie	X	Schmid	Andreas	Prof. Dr.,	TU Dortmund

Projektliste – vierte Antragsrunde

AZ	Titel	Koord.	Nachname	Vorname	Titel	Unternehmen / Einrichtung
13234	Nachhaltige Biokatalytische Oxidationsprozesse	X	Bornscheuer	Uwe	Prof. Dr.	Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald
			Gröger	Harald	Prof. Dr.	Friedrich-Alexander-Universität-Erlangen-Nürnberg
			Liese	Andreas	Prof. Dr.	Technische Universität Hamburg-Harburg TUHH
			Kragl	Udo	Prof. Dr.	Universität Rostock, AG Kragl - Technische Chemie
			Schmid	Andreas	Prof. Dr.	TU Dortmund
						Universität Freiburg
			Reiss		Dr.	RWTH Aachen
			Jaeger	Karl-Erich	Prof. Dr.	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
			Zinke	Holger	Dr.	BRAIN Biotechnology Research und Information Network AG
			Menyes	Ulf	Dr.	Enzymicals AG
			Schenk	Alexander	Dr.	SeSaM-Biotech GmbH
			Oßwald	Steffen	Dr.	Evonik Degussa GmbH
Böing	Christian	Dr.	Evonik Oxeno GmbH			
13235	Umweltschonende Herstellung und Aufreinigung von Biotensiden (Rhamnolipiden) mit dem nicht-pathogenen Bakterium <i>Pseudomonas putida</i>	X	Rosenau	Frank	Dr.	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
						m2p-laps GmbH
						Cognis GmbH
						ECOVER Belgium NV
			Schmid	Andreas	Prof. Dr.	TU Dortmund
			Blank	Lars	Prof. Dr.	RWTH Aachen
			Wichmann	Rolf	Prof. Dr.	TU Dortmund
			Karlsruher Institut für Technologie			
13240	Entwicklung selektiver Adsorbermaterialien zur Aufarbeitung von	X	Ulber	R.	Prof. Dr.	TU Karlsruhe
			Schneider	Dieter		instrAction GmbH

	beta-Lactamantibiotika					FH Trier
						TU Kaiserslautern
			König	Burghard	Dr.	Sandoz Industrial Products GmbH
13211	Erstmaliger technischer Einsatz von Pilzsekretomen zur effizienten stofflichen Verwertung von Stroh- und Holzresten	X	Zorn	Holger	Prof. Dr.	Universität Gießen
			Hofrichter	Martin	Prof. Dr.	Internationales Hochschulinstitut (IHI) Zittau
			Müllner	Stefan	Dr.	Protagen AG
			König	Gabriele	Prof. Dr.	Uni Bonn
			Piontek	Michael	Dr.	ARTES Biotechnology GmbH
			Lorenz	Patrik	Dr.	AB Enzymes GmbH

Projektliste – fünfte Antragsrunde

AZ	Titel	Koord.	Nachname	Vorname	Titel	Unternehmen / Einrichtung
13252	Produktion von Tetrahydrocannabinolsäure in genetisch modifizierten Mikroorganismen	X	Kayser	Oliver	Prof. Dr.	TU Dortmund
			Schmid	Andreas	Prof. Dr.	TU Dortmund
						THC Pharm GmbH
						Lebniz-Institut für Pflanzenbiotechnologie Halle
13253	Nachhaltige und wertschöpfende Synthese chiraler Wirkstoffe (Profene) durch selektive biokatalytische Oxidationsprozesse	X	Hollmann	Frank	Dr.	Delft University of Technology
						TU Berlin
			Schrader	Jens	PD Dr.	DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V.
						c-LEcta GmbH
						Ciracon GmbH
13255	Nachhaltige Bioproduktion von allergenfreiem Naturlatex und -kautschuk in Zellkulturen	X	Prüfer	Dirk	Prof. Dr.	Westfälische Wilhelms-Universität Münster
			Müller	Andreas	Dr.	Phytowelt GreenTechnologies GmbH
						TU München

Projektliste – sechste Antragsrunde

AZ	Titel	Koord.	Nachname	Vorname	Titel	Unternehmen / Einrichtung
13261	Ein neuartiges Verfahren zur (öko-)effizienten Synthese chiraler Alkohole	X	Hollman	Frank	Dr.	Delft University of Technology
			Zuhse	Ralf	Dr.	Chiracon GmbH
			Leggewie	Christian	Dr.	evocatal GmbH
13262	Entwicklung eines umweltschonenden Verfahrens zur biotechnologischen Produktion von Biarylen als neuartige Pharmawirkstoffe	X	Urlacher	Vlada	Prof. Dr.	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
			Proksch			Universität Düsseldorf AG
			Pietruszka			Universität Düsseldorf AG
						ASA Spezialenzyme
						SeaLife Pharma

Projektliste – siebte Antragsrunde

AZ	Titel	Koord.	Nachname	Vorname	Titel	Unternehmen / Einrichtung
13267	Biokatalytische Modifikation von Polyesterfaseroberflächen zur Herstellung innovativer Textilien	X	Zimmermann	Wolfgang	Prof. Dr.	Universität Leipzig
						Evocatal GmbH
						Saxion - University of Applied Sciences
13270	Robuste mikrobielle Peroxygenasen und ihre Einsetzbarkeit in der chemischen und pharmazeutischen Industrie	X	Hofrichter	Martin	Prof. Dr.	Internationales Hochschulinstitut Zittau
						Hochschule Lausitz
						JenaBios GmbH
						Novozymes A/S
						Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
13268	Biotechnologische Herstellung von ϵ -Caprolacton	X	Gröger		Prof. Dr.	Universität Rostock
			Liese		Prof. Dr.	TU Hamburg-Harburg
			Bornscheuer		Prof. Dr.	Universität Greifswald
			Schmid		Prof. Dr.	TU Dortmund
			Menyes		Dr.	Enzymicals AG
13272	Nachhaltige Herstellung von zyklischen Triterpenen mit spezialisierten Bäckerhefen - TRITERP	X	Blank	Lars M.	Prof. Dr.	RWTH Aachen
			Förster	Jochen	Dr.	Danmarks Tekniske Universitet
			Lang	Christine	Prof. Dr.	Organobalance

